

# In vivo 冠動脈の周期性収縮におけるカリウムチャンネルの意義

課題番号 04670531

平成5年度科学研究補助金（一般研究C）  
研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 木之下正彦  
滋賀医科大学 医学部 教授

集密図書

K

SG

KIN

滋賀医科大学附属図書館



## 研究組織

研究代表者：木之下正彦  
滋賀医科大学医学部教授

研究分担者：蔦本尚慶  
滋賀医科大学医学部助手

研究分担者：杉本喜久  
滋賀医科大学医学部助手

## 研究経費

平成4年度 1,300千円

平成5年度 800千円

計 2,100千円

## 研究発表

### 学会発表

65TH AMERICAN HEART ASSOCIATION SESSIONS  
(1992.11.16-19, New Orleans Louisiana)

Correlation between Endothelin-1 Production in Pulmonary Circulation and the Pulmonary Vascular Resistance in Patients with Chronic Heart Failure

Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, Masahiko Kinoshita  
(Circulation 86:4 Suppl I-427, 1992)

Endocytosis of Albumin in Capillaries of Diabetic Rat Myocardium

Takashi Yamaji, Takehisa Fukuhara, Masahiko Kinoshita  
(Circulation 86:4 Suppl I-427, 1992)

42ND ANNUAL SCIENTIFIC SESSION, AMERICAN COLLEGE  
OFCARDIOLOGY (1993.3.14-18, Anaheim California U.S.A.)

Pathophysiological Role of Endogenous Atrial Natriuretic Peptide in Severe Congestive Heart Failure

Atsuyuki Wada, Toshiyuki Kanamori, Yukiharu Maeda, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita (JACC 21:2 Suppl 314A, 1993)

The Role of Cyclic Guanosine Monophosphate in the Regulation of Endothelin-1 Production in Patients with Heart Failure

Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, Yukiharu Maeda, Masahiko Kinoshita (JACC 21:2 Suppl 315A, 1993)

Detection of Anaerobic Threshold by Near Infrared Spectrometry of Working Muscle

Masayuki Takahashi, Tetsuhiro Yamada, Kenichi Mitsunami, Masahiko Kinoshita (JACC 21:2 Suppl 432A, 1993)

**66TH AMERICAN HEART ASSOCIATION SESSIONS  
(1993.11.8-11, Atlanta Georgia, U.S.A.)**

**Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration as a Prognostic Predictor in Patients with Chronic Congestive Heart Failure**  
Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Atsuyuki Wada, Takako Adachi, Yasuyuki Nakamura, Masahiko Kinoshita  
(Circulation 88:4-2 Suppl I-26, 1993)

**Endogenous Atrial Natriuretic Peptide Inhibits the Endothelin-1 Secretion in Chronic Severe Heart Failure**  
Atsuyuki Wada, Yukiharu Maeda, Toshiyuki Kanamori, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita  
(Circulation 88:4-2 Suppl I-331, 1993)

**Detection of Myocardial Ischemia by <sup>31</sup>P-MR Spectroscopy During Dynamic Hand-Grip Exercise: A Comparison with the Evaluation of Wall Motion Abnormality Using Cinecomputer Tomography**  
Takahiro Yabe, Kenichi Mitsunami, Mamoru Okada, Osamu Yamaoka, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi, Masahiko Kinoshita  
(Circulation 88:4-2 Suppl I-530, 1993)

**学術論文**

**Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil**  
Masahiko Kinoshita, Kazushige Sakai  
Cardiovascular Drugs and Therapy 4:1075-1088, 1990

**Coronary Effects of Nicorandil in Comparison with Nitroglycerin in Chronic Conscious Dogs**  
Kenji Hashimoto, Masahiko Kinoshita, Yasunori Ohbayashi  
Cardiovascular Drugs and Therapy 5:131-138, 1991

**Uncoupling of Atrial Natriuretic Peptide Extraction and Cyclic Guanosine Monophosphate Production in the Pulmonary Circulation in Patients with severe Heart Failure**  
Takayoshi Tsutamoto, Toshiyuki Kanamori, Atsuyuki Wada, Masahiko Kinoshita  
J Am Coll Cardiol 20 3:541-546, 1992

Takayoshi Tsutamoto, Toshiyuki Kanamori, Naoki Morigami, Yoshihisa Sugimoto, Osamu Yamaoka, Masahiko Kinoshita  
Circulation 87 1:541-546, 1993

イヌの心外膜冠動脈と冠抵抗血管トーン調節における ATP  
-sensitive potassium channel の関与 -

中江一郎、劉全、中川弥喜男、和田厚幸、杉本喜久、蔦本尚慶、中村保幸、三ツ浪健一、木之下正彦

Mechanisms of Endothelium-Dependent Responses to Vasoactive Agents in Isolated Porcine Coronary Arteries

Tetsuya Matsumoto, Masahiko Kinoshita, Noboru Toda

Journal of Cardiovascular Pharmacology 21(2):228-234, 1993

Glibenclamide-Induced Oscillation of Canine Coronary Artery is Independent of Myocardial Ischemia

Ichiro Nakae, Liw Quan, Yoshihisa Sugimoto, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita.

Journal of Cardiovascular Pharmacology 23:473-479, 1994

Mechanism of the Vasodilatory Action of Nicorandil on Coronary Circulation in dogs

Ichiro Nakae, Liw Quan, Kenji Hashimoto, Yoshihisa Sugimoto, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita

Cardiovascular Drugs and Therapy

## 著書

弁膜症、感染性心内膜炎

リウマチ性弁膜症の発症機序

木之下正彦、河北成一

最新内科学体系 37

心筋症と心筋炎

病因別心筋炎 リウマチ性心筋炎

三ツ浪健一、木之下正彦

最新内科学体系 32

## 研究成果概要

1. 特異的 ATP-sensitive  $K^+$ (カリウム)-channel blockerといわれる glibenclamideを経静脈投与することにより,イヌの in vivo冠動脈の周期性収縮を惹起した。このモデルの意義,冠動脈攣縮との関連について検討した。

2. この周期性冠動脈収縮は細い冠動脈に著明であり,太い冠動脈で軽微であった。この点で,このモデルは通常,臨床で認める冠動脈攣縮とは異なった。

3. 麻酔開胸犬で水素ガスクリアランス法を用いて評価したところ,周期性冠動脈収縮を生じた際にも,冠動脈に狭窄のないモデルでは心筋虚血は伴わなかった。この点で Samahaらの報告とは異った。

4. 内皮由来一酸化窒素(EDNO)の影響を調べるため,その阻害薬である  $N\omega$ -nitro-L-arginineで前処置した。その前処置は周期性冠動脈収縮に決定的影響は与えなかった。従って,EDNOは周期性収縮発生に重大な役割を果たしていない。

5. この周期的冠動脈収縮は, nitroglycerin では完全に制止し得ず, ATP-sensitive  $K^+$ -channel opener作用をもつ nicorandilや cromakalim によりほぼ完全に制止し得た。また,カルシウム拮抗薬である diltiazem も周期性収縮をほぼ完全に制止し得た。この性質は臨床上遭遇する冠動脈攣縮に類似している。

6. 以上の様に, glibenclamide誘起冠動脈周期性収縮はATP-sensitive  $K^+$ -channelに関連したものと考えられる。これらの所見は, イヌの in vivo冠循環において, ATP-sensitive  $K^+$ -channelが電位依存性Ca channelと密接に関連して,冠動脈のトーン調節に重要な役割を果たしていることを示す一所見と思われた。ATP-sensitive  $K^+$ -channelが臨床的な冠動脈攣縮に関連しているかどうかは,更なる検討を要する。

## 研究成果概要 (英語)

To investigate the role of ATP-sensitive potassium channel (ATP-K) in coronary arteries, we examined the effects of intravenous administration of glibenclamide (GLB, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg), a specific ATP-K blocker, in chronically instrumented dogs. Epicardial coronary artery diameter (CoD) and coronary blood flow (CBF) were measured continuously. Oscillations of CoD and CBF (phasic contractions) occurred in all of 6 dogs after injection of GLB (3mg/kg). CoD oscillated only slightly with a decrease by  $2.3 \pm 0.4\%$ ; CBF showed marked oscillation, with a peak flow rate of  $21.9 \pm 2.7$  ml/min (+26.6%) and a trough flow rate of  $10.3 \pm 2.9$  ml/min (-46.3%) (baseline flow was  $17.8 \pm 2.4$  ml/min). GLB (1mg/kg) produced a slight decrease in CBF without oscillation, while GLB (0.3mg/kg) had almost no effects. These oscillations were not associated with a decrease in myocardial blood flow by the hydrogen gas clearance method. Nicorandil (0.2mg/kg), cromakalim (20  $\mu$ g/kg) and diltiazem (0.2mg/kg) almost completely suppressed the oscillation, while nitroglycerin (15  $\mu$ g/kg) did not. These findings suggest that ATP-K has an important in vivo role in modulating large and small coronary artery tone through activation of the voltage-dependent Ca channel.