

主論文の要旨

**Ranolazine Facilitates Termination of Ventricular
Tachyarrhythmia Associated With Acute Myocardial
Ischemia Through Suppression of Late I_{Na} -Mediated
Focal Activity**

ラノラジンは遅延ナトリウム電流を介した巣状興奮の抑制を通じて
急性心筋虚血に関連する心室頻脈性不整脈の停止を促す

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
器官系機能調節学講座 心・血管学分野

(指導：神谷 香一郎 教授)

小川 貴史

【緒言】

急性心筋虚血に伴う持続性心室頻脈/細動(VT/VF)は心臓突然死の主要な原因である。虚血心筋では、その時間経過に伴い様々な電気生理学的変化をきたし、これらがVT/VFの発生・維持の基盤を形成すると考えられている。

近年、遅延 Na 電流の増加が不整脈の成立に特に重要であると注目されている。ラノラジンは遅延 Na 電流を抑制し抗不整脈作用を示すが、その急性心筋虚血に伴うVT/VFに対する効果は明らかではない。そこで本研究ではラノラジンの急性心筋虚血に伴うVT/VFに対する効果を、心筋膜電位光学マッピングを用いて解明した。

【方法】

ウサギ摘出心臓のランゲンドルフ灌流を行い、膜電位感受性色素(Di-4-ANEPPS)を用い心筋の染色を行った。その心臓をLED光源($\lambda=500$)にて照射し、得られた活動電位光シグナルを高速度カメラ(Fastcam-Max; Photron)にて、秒間1000フレームで撮像した(256×256ピクセル)。

①左冠動脈主幹部の結紮により急性心筋虚血を作成した。電気刺激にてVT/VFを誘発後、そのまま30分間の経過観察を行ったものを対照群(図1A上)とし、ラノラジン(10 $\mu\text{mol/L}$)の持続灌流を行ったものをラノラジン群(図1A下)とし、それぞれの動態につき解析を行った。

②①と同様に急性心筋虚血を作成し、定常刺激下(刺激間隔400 ms)にラノラジン(10 $\mu\text{mol/L}$)の持続灌流を行い、その70%活動電位持続時間と興奮伝導速度に及ぼす影響につき解析した。

③遅延 Na 電流増強作用のあるアコンチン(0.4 mmol/L)を50 μL 心室筋内に局所投与し、自然発生したVT/VFに対しラノラジン(10 $\mu\text{mol/L}$)の持続灌流を行い、その動態の変化につき解析を行った。

また①、②については、実験終了後に大動脈よりエバンスブルーを投与し、染色される領域を非虚血領域と同定し、されない領域を虚血領域と同定した。また境界線から8 mmの幅を虚血境界領域と定義した(図1B)。

【結果】

①対照群ではVT/VFは6例中1例が自然停止したのに対し、ラノラジン群では8例中6例が停止した(図1C)。VT/VF中の活動電位の主周波数(DF)マップを描き、それぞれの領域の最も高いDF(DF_{max})につき比較した結果、虚血境界領域に高い DF_{max} を認めた(図2A)。ラノラジンの持続灌流は虚血境界領域の DF_{max} を有意に低下させた(図2B)。またVT/VF中の興奮前面の等時線図による解析(図3)では、虚血境界領域を中心に多数のわき出し興奮(BE)と不安定な旋回興奮(Rotor)を認め、その興奮伝導様式は複雑であった(図3A)。ラノラジンの持続灌流は虚血境界領域におけるBEの数を有意に低下させ、Rotorを消失させた(図3B、図4右)。また対照群については、BEとRotorの両者共に、時間経過による変化を認めなかった(図3C、図4左)。

②虚血の時間経過とともに、虚血境界領域と虚血領域において70%活動電位持続時間は短縮をきたし、興奮伝導速度も低下した。ラノラジンの持続灌流は非虚血領域と虚血境界領域において、対照群に比べ70%活動電位持続時間を有意に延長させた(図5A、B)。興奮伝導速度については、ラノラジンは影響を及ぼさなかった(図5C)。

③ラノラジンの持続灌流により3例全例でアコンチンによるVT/VFは停止した(図6A、対照群1例で自然停止せず)。アコンチンによるVT/VFは投与部位からのBEにより維持され(図6B)、ラノラジンの持続灌流はその興奮頻度を減少させた(4.8 ± 0.4 から 3.6 ± 0.1 Hz)。また活動電位の解析では、ラノラジン投与前に認めた遅延後脱分極様波形は、ラノラジン投与により消失した(図6C)。

【考察】

本研究では急性心筋虚血に伴うVT/VFでは、虚血境界領域を中心に多数のBEと不安定なRotorが観察された。光学マッピングでは巣状興奮はBEとして、リエントリーはRotorとして表現され、これは先行研究と矛盾しない所見である。

ラノラジンは虚血境界領域における巣状興奮とリエントリーの両者を抑制した。ラノラジンの遅延Na電流抑制作用により、細胞内Ca過負荷が改善し、巣状興奮が抑制されたと考えられる。③の結果からも、ラノラジンが、遅延Na電流増強に伴い発生した、遅延後脱分極による巣状興奮を抑制することが示されており、これを強く支持する。

ラノラジンによるリエントリーの消失は、ラノラジンの活動電位持続時間の延長作用により、興奮波長の短縮が改善されたためと考えられる。ラノラジンは遅延整流K電流の抑制作用も有することが報告されている。遅延Na電流の抑制は活動電位持続時間を短縮すると予想され、ラノラジンによる活動電位持続時間の延長は、遅延整流K電流の抑制作用によるものと考えられる。しかしこのVT/VFに対し、純粋な遅延整流K電流抑制作用をもつE-4031を、 $10\ \mu\text{mol/L}$ のラノラジンと同程度に活動電位持続時間を延長させる濃度($0.01\ \mu\text{mol/L}$)で持続灌流させたところ、VT/VFは停止をきたさなかった。この為、ラノラジンの遅延Na電流の抑制が、急性心筋虚血に伴うVT/VFの停止に対して決定的な役割を果たしたと考えられる。

【結語】

急性心筋虚血に伴う持続性心室頻拍/細動は虚血境界領域にみられる多数の巣状興奮により維持されており、ラノラジンは遅延Na電流を抑制することにより、巣状興奮の発生を抑えて、急性心筋虚血に伴う持続性心室頻拍/細動の停止を促す。