

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小川 貴史

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明 


名古屋大学教授

委員

碓氷章孝 

名古屋大学教授

委員

古森公浩 

名古屋大学教授

指導教授

神谷香一郎 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 2

虚血心筋における遅延Na電流の増強が致死性不整脈の発生・維持に関与すると考えられている。今回、ウサギランゲンドルフ灌流心に急性心筋虚血を作成し、同モデルでみられた持続性心室頻脈/細動(VT/VF)に対し、遅延Na電流抑制作用のあるラノラジンを投与した効果について、光学マッピングを用い検討した。VT/VF中の興奮前面の当時線図の解析では、VT/VFは虚血境界領域の多数のわき出し興奮(BE)により維持されていた。ラノラジンの持続灌流は同領域のBEの数を有意に低下させ、VT/VFを停止させた。また遅延Na電流増強作用のあるアコンチンを用いた実験では、その心筋内局所投与により、投与部から繰り返すBEを認め、VTが持続した。同濃度のラノラジンの投与はBEの数を減少させ、VTを停止させた。以上により、ラノラジンによる遅延Na電流の抑制が、急性心筋虚血に関連するVT/VFの停止に重要な役割を果たしたと考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. フローズンモデルは二次元の標本となり、興奮波が全て平面で観察される。今回のモデルは三次元標本であり、興奮波は心筋の内外両側に行き来が可能であり、同様に虚血を作成したとしても、異なった興奮様式となると考えられる。
2. 停止しなかった心臓でも、停止した心臓と同様に全例でBEの数の減少を認めており、観察時間が短かったため停止しなかったと推測される。
3. ラノラジンは抗狭心症薬として海外で臨床使用されている。遅延Na電流増加による、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系のreverse modeを介した細胞内Ca過負荷の改善を抑制することにより、左室の拡張末期圧を減少させ冠血流を増加させると考えられている。
4. 再灌流によるVT/VFは、細胞の再酸素化に伴う活性酸素種など、新たに別に不整脈を惹起する因子が加わる為、機序は異なると考えられる。
5. アミオダロンとの停止率や動態についての比較は行っていない。アミオダロンはラノラジンに比べ多数のチャンネルに作用し、動態に与える影響は異なると思われる。アミオダロンは間質性肺炎や甲状腺障害などの重篤な合併症が報告されており、それらの報告のないラノラジンは、治療薬として重要な役割を担う可能性があると考えられる。

本研究は、急性心筋虚血に関連する心室頻脈性不整脈の安全な治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小川 貴史
試験担当者	主査	室原豊明	碓氷章孝	古森公浩
	指導教授	神谷香一郎		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. フローズンモデルとの興奮動態の比較について
2. ラノラジンにより心室頻脈性不整脈が停止しなかった2例の理由について
3. ラノラジンの臨床での使用の有無について
4. 虚血から再灌流時に発生する心室頻拍との比較について
5. ラノラジンとアミオダロンの比較について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、心・血管学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。