

ウサギ摘出心臓を用いた各種イオンチャネルブロッカーの心機能に対する影響

○ 中野 浩司、松原 史典、金納 明宏

株式会社 薬物安全性試験センター 東松山研究所

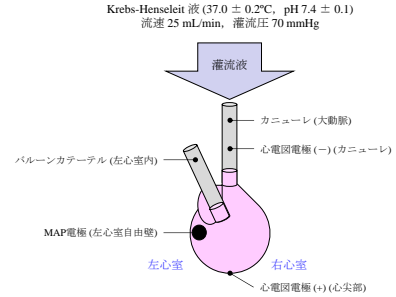
目的

近年医薬品開発において、心機能に対する安全性評価はより重要視されるようになってきた。各種イオンチャネルに対する化合物の影響が注目されるようになってきた。そこで我々は、ウサギ摘出心臓を用いて各種イオンチャネルブロッカーの心機能に対する影響について検討を行った。

方法

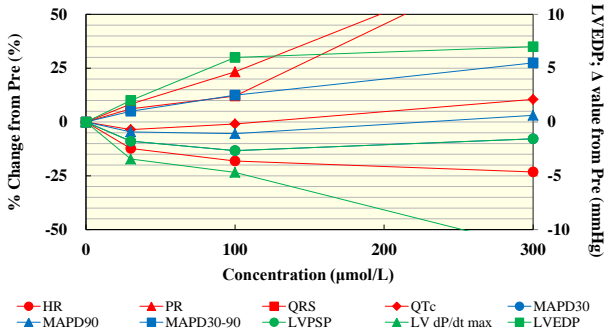
ウサギから心臓を摘出後、ランゲンドルフ式摘出心臓循環装置に取り付けた。37.0±0.2°C、pH7.4±0.1 に調整した Krebs-Henseleit 液を灌流させることで心臓を維持した。左心室内圧、心電図および単相性活動電位の測定を行った。化合物の適用は、3用量を各 20 分間隔で累積適用した。

左心室内圧 [収縮期最大圧 (LVSP)、拡張終期圧 (LVEDP) および一次微分最大値 (LV dP/dt max)], 心電図 [心拍数 (RR 間隔)、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔および QTc (Fridericia's formula: $QTc=QT/RR^{1/3}$)] および単相性活動電位 (MAPD₃₀、MAPD₉₀ および MAPD₃₀₋₉₀) について解析した。

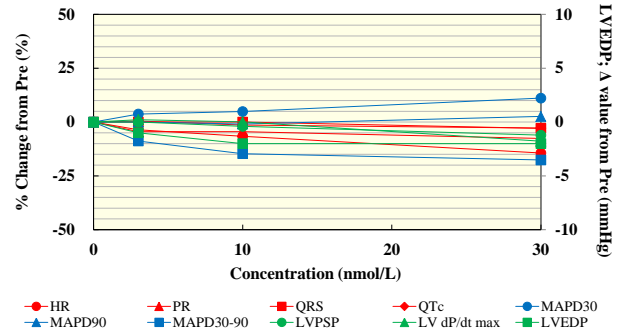


結果

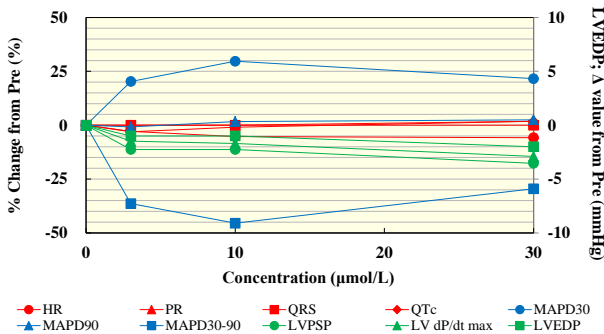
Na チャネルブロッカー (Lidocaine; 30, 100, 300 μmol/L)



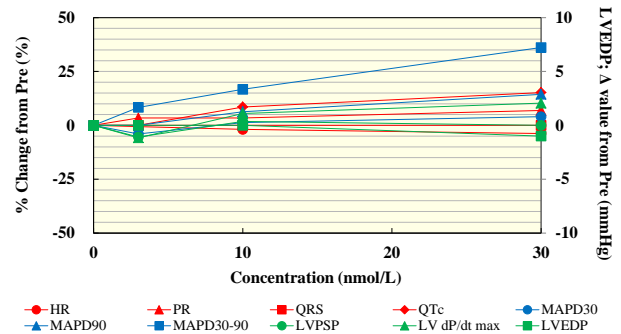
Ca チャネルブロッカー (Nifedipine; 3, 10, 30 nmol/L)



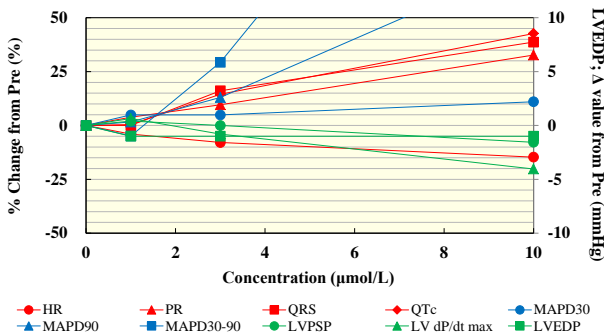
I_{Ks} ブロッカー (Chromanol 293B; 3, 10, 30 μmol/L)



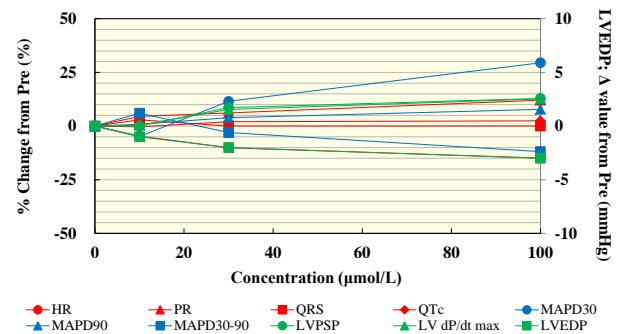
I_{Kr} ブロッカー (E-4031; 3, 10, 30 nmol/L)



I_{K1} ブロッカー (ML133; 1, 3, 10 μmol/L)



K チャネルブロッカー (4-Aminopyridine; 10, 30, 100 μmol/L)



総括

各種イオンチャネルブロッカーの作用を検出することができた。ウサギ摘出心臓を用いた総合的な心機能評価の有用性が示唆された。