

学位申請論文

低マグネシウム下テオフィリンによる心筋弛緩障害と 新規ベンゾチアゼピン誘導体K201の改善作用に関する 実験的研究

獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

景山 倫也

要 旨 左室弛緩, 拡張障害の発生機序については不明な点が少なくない. 本研究では筋小胞体における Ca^{2+} 放出を促すメチルキサンチン誘導体テオフィリンを低マグネシウム下で投与し左室拡張, 弛緩機能に及ぼす影響を検討した. 6週齢ラットに低マグネシウム食 (低マグネシウム群) または標準食 (対照群) を1ヶ月間飼育, テオフィリン5 mg/kg/分を15分間投与し, 心拍数, 左室収縮期圧 (左室圧), ダブルプロダクト, 左室拡張末期圧, 左室圧一次微分の最大陽性 dP/dt (+ dP/dt), 左室圧一次微分の最大陰性 dP/dt (- dP/dt) を調べた. また, 新規薬剤K201 (0.1 mg/kg/分) の改善効果を検討した. 結果, 低マグネシウム下テオフィリン投与で, 有意な左室圧の低下, - dP/dt の低下を認めた. + dP/dt と - dP/dt の関係はテオフィリン投与前では正相関を示したが, 低マグネシウム下テオフィリン投与では相関を示さなかった. 組織学的には心筋の収縮帯を認め, 血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 値は有意に上昇した. K201は有意に - dP/dt および左室圧の低下, CPKの上昇を抑制した. 以上より, 低マグネシウム下のテオフィリンが心筋弛緩障害を起こし, リアノジン受容体安定化作用を有するK201がこの心筋弛緩障害を改善することが明らかとなった.

Key Words : 低マグネシウム, テオフィリン, 弛緩障害, K201

緒 言

マグネシウムは細胞の構造維持や種々の酵素反応の補因子として必要であり, 生体のホメオスターシスに欠かすことができない必須元素である. 1970年以降, マグネシウムと循環器疾患との関係が注目されるようになってきた. 虚血性心疾患患者の血清マグネシウム濃度が減少していることや, 心筋梗塞や突然死例の心筋内マグネシウム含量が減少していることが知られている¹⁻⁴⁾. 一方, 実験的にはマグネシウム欠乏が心筋壊死を起こし, マグネシウム投与が保護的に働くことが報告されている. 低マグネシウム状態ではエネルギー代謝, 興奮収縮連関, 神経ホルモン調節に影響を与え心不全が惹起されると述べられている⁵⁾. しかしながら, 収縮不全か拡張

不全か不明であり, 低マグネシウムと心不全の関係は明らかにされていない.

カフェインやテオフィリンはメチルキサンチン誘導体に属し, ホスホジエステラーゼを阻害し, サイクリックAMPを増加させることが知られている⁶⁾. また, それらは筋小胞体におけるリアノジン受容体の活性閾値を低下させ, 筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を促し, 陽性変力作用や陽性変時作用を有する^{7,8)}. 一方, テオフィリンは気管支喘息や心臓喘息に治療薬剤として使用されるが, その過量は心拍数を増加させ, 不整脈を発生させることが知られている.

K201は既存の Ca^{2+} 拮抗剤や β 遮断薬よりも心筋保護作用が強く, かつ, 陰性変力作用, 陰性変時作用のできるだけ弱い薬剤を開発する目的で創生された⁹⁾. K201は, 虚血再灌流時心筋障害保護作用⁹⁾, Ca^{2+} や K^+ チャネルなど多イオンブロック作用¹⁰⁾, 心筋の筋小胞体リアノジン安定化作用¹¹⁾, 筋小胞体からの Ca^{2+} スパークや Ca^{2+} リーク抑制作用¹²⁾ など多彩な作用を有する¹³⁾.

低マグネシウム状態においてメチルキサンチン誘導体

平成21年11月2日受付, 平成21年12月4日受理
別刷請求先: 景山倫也

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

を投与すると拡張障害が惹起されることより、テオフィリンを用い、テオフィリンが筋小胞体でのCa²⁺放出閾値を低下させ、筋小胞体でのCa²⁺の異常な放出を起こすなら、筋小胞体からの拡張期Ca²⁺放出を抑制するK201がテオフィリンによる血行動態変化を改善させることが推測される。

本研究においては標準食、低マグネシウム食下でのラットを用い、テオフィリンの左室機能、特に拡張機能に及ぼす影響を明らかにする目的で検討を行った。さらにK201の効果についても検討した。

実験方法

1. 実験プロトコール

体重200 g前後、5-6週齢Wistar系雄性ラットを用いて実験を行った。本実験は当大学実験動物委員会の許可を得て、本学実験動物倫理規定に基づいて行われた。動物は購入後、低マグネシウム食餌(AIG-93Gマグネシウム欠乏食、オリエンタル酵母社；低マグネシウム群)または標準食餌(対照群)で飼育した。両群の飲料水は脱イオン水を用い、標準食餌、低マグネシウム食餌のマグネシウム含量は飼料100 g中、各々52 mg、2 mgであった。

1ヵ月間、12週齢まで各食餌で飼育後、ラット(各群、n=6)を3%イソフルラン(メルク社)で吸入麻酔し、ポリエチレンチューブ(SP102, Natsume社)を気管内に挿管し人工呼吸器(SN-480, シナノ社)を装着、1回換気量3 ml、60回/分で呼吸管理した。四肢に心電図電極を装着し、第2誘導をモニターした。右総頸動脈から圧測定チップ付きカテーテル(2F; SPC-320, ミラー社)を左室内まで挿入した。心電図及び圧波形は生体アンブ(P55, GRASS Inc.)でモニターし、記録計に接続した。右大腿静脈からポリエチレンチューブ(SP10, Natsume社)を挿入し、持続注入器(KDS 210, KDS)に装着し、各溶液注入用の静脈ラインとした。血圧、心拍数が安定化した状態でテオフィリン(シグマ社)5 mg/kg/分を15分間投与した。テオフィリンの溶媒として蒸留水を用いた。投与に用いたテオフィリン量は、予備実験で1, 2.5, 5, 7.5 mg/kg/分で段階的に投与し、低マグネシウム群の左室弛緩機能を低下させる量で決定した。また、低マグネシウム下のテオフィリン投与群で、K201(アエタス社より提供を受けた)(0.1 mg/kg/分)を同時に15分間投与し改善効果を調べた。両群でテオフィリン投与終了後、血液を採取し、血清マグネシウムおよびカルシウム値を測定すると共に、組織学的にも検討を加えた。また、正常ラット24例、低マグネシウムラット24例の血行動態指標を比較検討した。

表1 対照群と低マグネシウム群の血中カルシウム値およびマグネシウム値

	対照群	低Mg群	p値
Ca (mg/dL)	10.8 ± 0.2	12.2 ± 0.6	p < 0.01
Mg (mg/dL)	2.2 ± 0.2	0.6 ± 0.2	p < 0.0001

低マグネシウム群では対照群に比べ血中カルシウム値が有意に高く、血中マグネシウムが有意に低かった。

2. 血行動態の測定

各群において、血行動態が安定してから1分ごとに10心拍の心拍数、左室収縮期圧(左室圧)、ダブルプロダクト(心拍数×左室圧)、左室拡張末期圧、左室圧一次微分の最大陽性dP/dt(+dP/dt)、左室圧一次微分の最大陰性dP/dt(-dP/dt)を計測し、テオフィリン投与前(0分)、投与15分後、40分後、60分後の各血行動態指標を求めた。また、テオフィリン投与後3時間後に血液を採取し、直ちに遠心し、血清中のクレアチンホスホキナーゼ(CPK)値を測定した。CPKは紫外部吸光光度分析(UV)法を用いた。

3. 心筋病理学的研究

血行動態測定後、塩化カリウムを静脈ラインより注入し、心臓停止させ、すぐに開胸し、心臓を取り出した。摘出した心臓を脂肪や結合組織などを除去後、10%ホルマリン溶液で48時間、固定した。心中央部で横断し、パラフィン包埋後、厚さ3 μmの切片の心筋標本を作成し、型のごとく脱水脱脂後、ヘマトキシリンエオシン染色とマッソントリクロム染色を行った。

4. 統計解析

各データは平均値±標準偏差で表した。解析は連続変数の2群間比較にはunpaired t-test、多群間比較には分散分析(ANOVA)しPost-hoc比較修正後Tukey-Kramer法、またはtwo-factor repeated measure ANOVAで行った。統計ソフトはStatView(バージョン5.0)を用いp値は0.05以下を有意差ありとした。

結 果

対照群(標準食餌群)と低マグネシウム群の血中マグネシウムおよびカルシウム値を表1に示した。血中マグネシウム値は、対照群2.2 ± 0.2 mg/dL、低マグネシウム群0.6 ± 0.2 mg/dLで、低マグネシウム群において有意に低値であった(p < 0.0001)。血中カルシウム値は低マグネシウム群で有意に高値であった(p < 0.01)。対照群24例、低マグネシウム群24例での血行動態パラメー

表2 対照群と低マグネシウム群のテオフィリン投与前の血行動態

	対照群	低Mg群	p値
心拍数 (拍/分)	331.4 ± 38.8	319.0 ± 56.5	p = ns
左心室 (mmHg)	95.1 ± 7.8	90.7 ± 9.7	p = ns
ダブルプロダクト (拍×mmHg)	3169.7 ± 5601.6	28614.9 ± 8105.2	p = ns
左室拡張末期圧 (mmHg)	6.4 ± 1.3	6.8 ± 1.9	p = ns
+dP/dt (mmHg/秒)	5779.6 ± 1130.8	4777.8 ± 1375.3	p < 0.01
-dP/dt (mmHg/秒)	-4681.3 ± 825.0	-4496.0 ± 1287.1	p = ns

低マグネシウム群では+dP/dtが対照群に比べ有意に低かったが、他のパラメーターには有意差はなかった。ns；有意差なし。

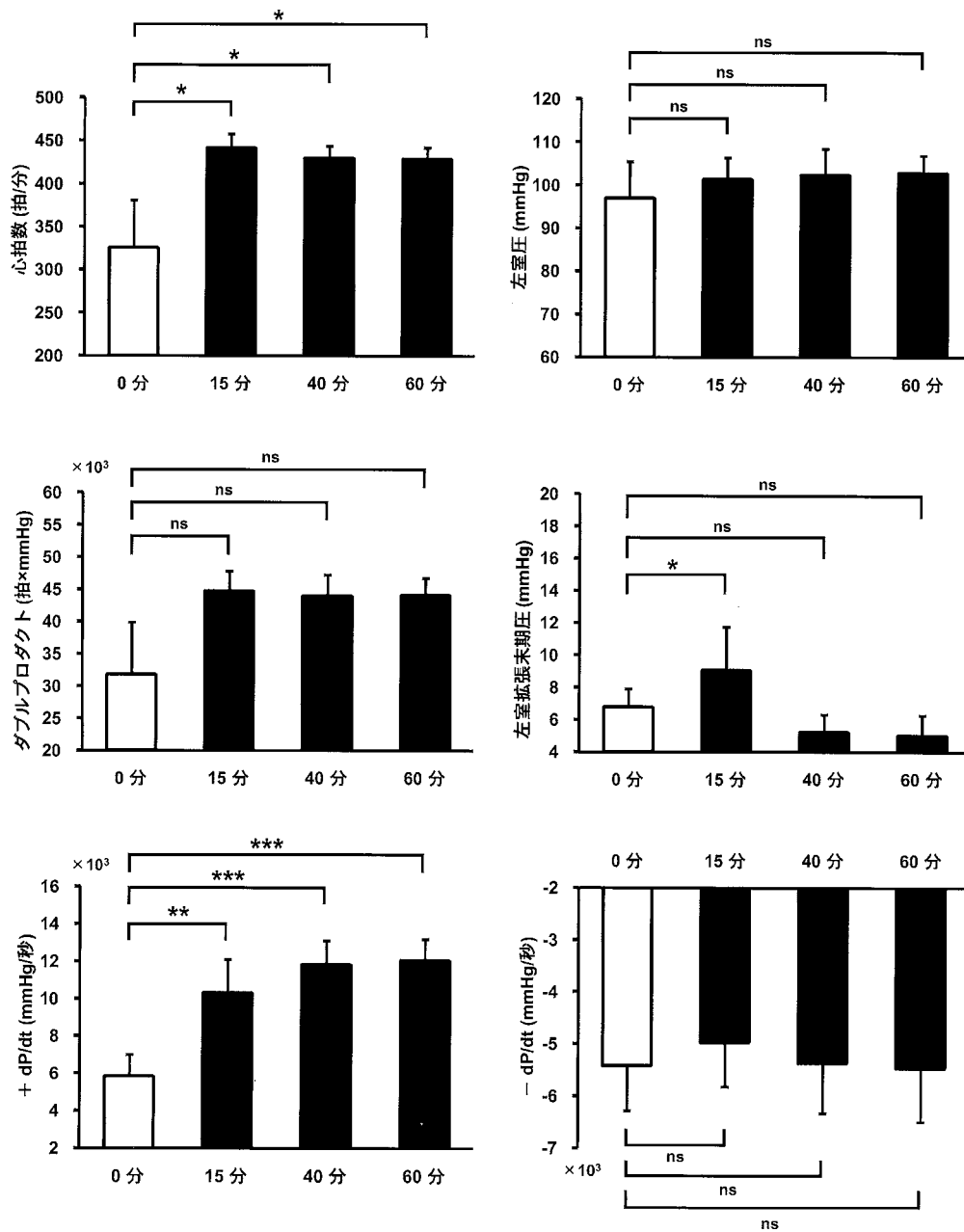


図1 対照群のテオフィリン投与前、投与15分、40分、60分後の血行動態
投与前（いずれも白棒）に対し、テオフィリン投与後心拍数、+dP/dtは有意に上昇した。左室拡張末期圧は軽度上昇したが、その後減少した。ns；有意差なし，*；p<0.05，**；p<0.01，***；p<0.005

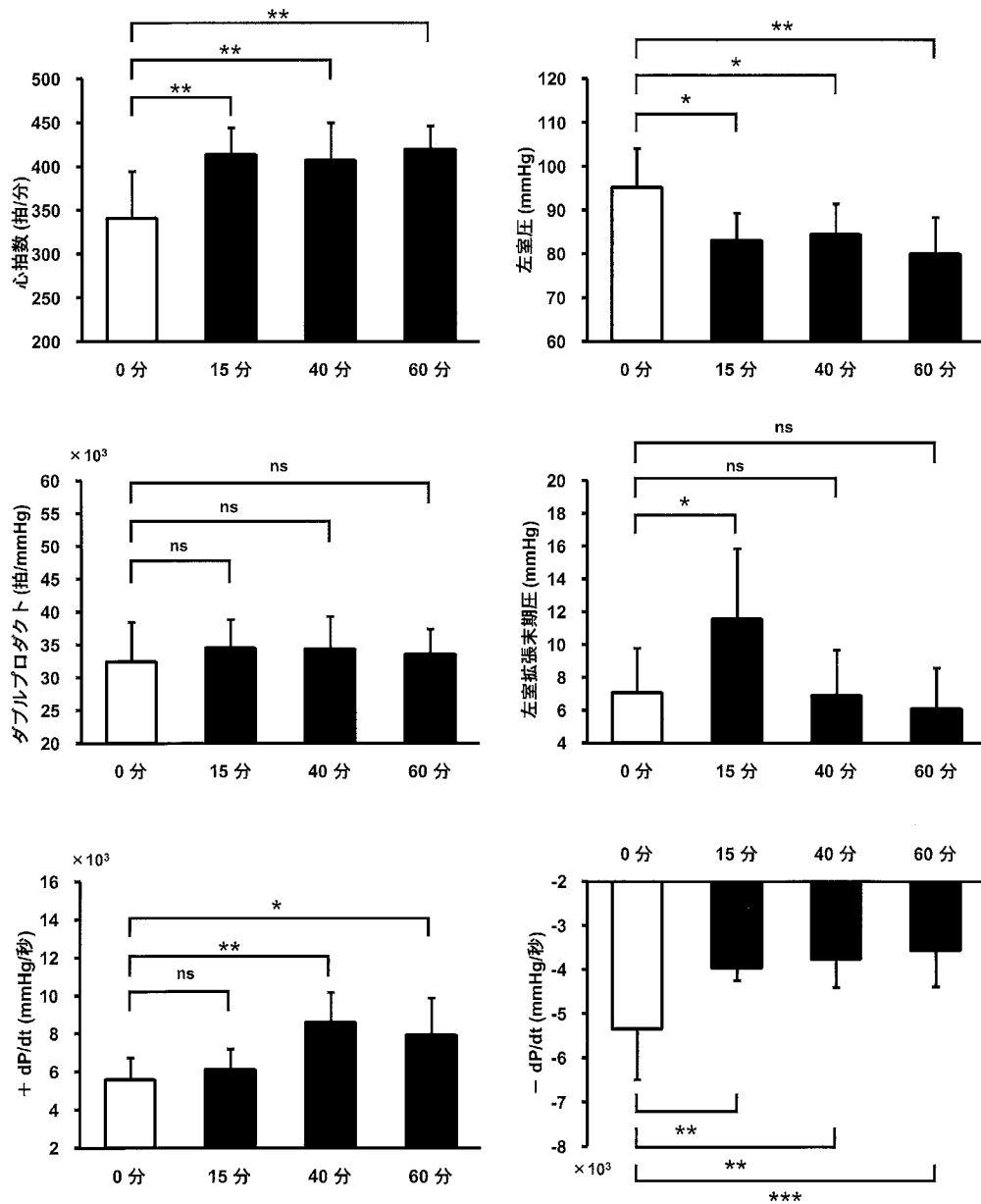


図2 低マグネシウム群のテオフィリン投与前, 投与15分, 40分, 60分後の血行動態
 投与前 (いずれも白棒) に対し, テオフィリン投与後心拍数は有意に上昇し左室圧は有意に減少した. +dP/dtは40分後有意に上昇し, -dP/dtは投与後減少した. 左室拡張末期圧は投与後上昇したが, その後前値まで減少した. ns: 有意差なし, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.005$

ターは低マグネシウム群で+dP/dtが有意に低値であったが, その他のパラメーターには有意差を認めなかった (表2).

対照群および低マグネシウム群におけるテオフィリン投与前 (0分), テオフィリン投与終了時 (15分後), 投与40分後, 投与60分後の各血行動態パラメーターを各々図1, 2に示す. 両群とも心拍数, +dP/dtはテオフィリン投与で有意に上昇し, 左室拡張末期圧は15分値のみ増加したが, 左室圧, -dP/dtは有意な変化を示さなかつ

た. 低マグネシウム下では左室圧は有意に低下し, -dP/dtは有意に低値を示した. +dP/dtは40分, 60分有意に上昇した (図2).

低マグネシウム下テオフィリン投与中にK201を投与すると心拍数には有意差を認めなかったが, 左室圧は有意に改善した. ダブルプロダクトや左室拡張末期圧, +dP/dtは有意な変化を示さなかったが, -dP/dtは有意に改善した (図3).

対照群24例, 低マグネシウム24例において, +dP/dt

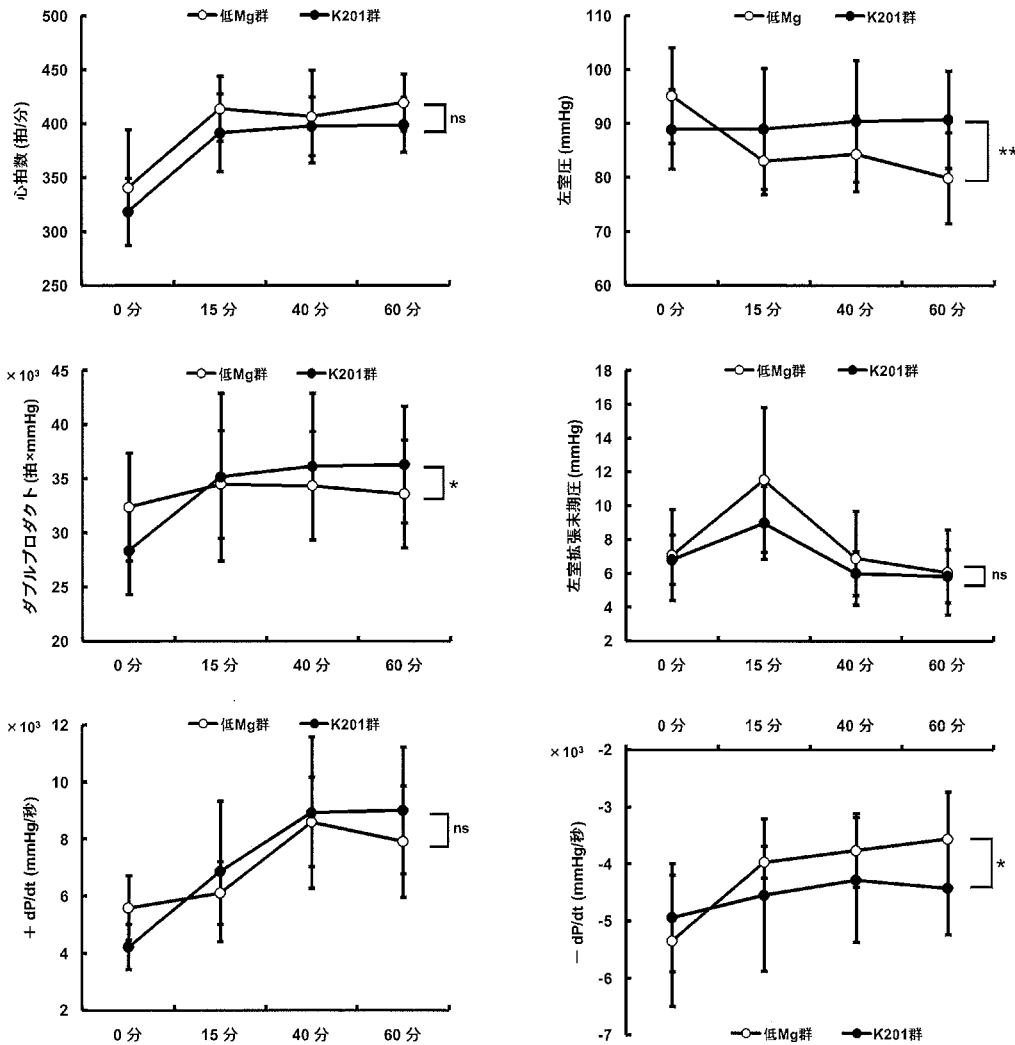


図3 低マグネシウム群 (○), 低マグネシウム下K201投与群 (●) のテオフィリン投与後血行動態

低マグネシウム下K201投与群では左室圧の低下が抑制され、 $-dP/dt$ が改善した。
 ns; 有意差なし, *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$.

dtと左室圧、 $-dP/dt$ と左室圧、 $-dP/dt$ と $+dP/dt$ の相互の関係を検討した。対照群では、いずれも正相関を示した。また、低マグネシウム群においても、同様に正相関を示した(図4)。

低マグネシウム下でテオフィリンを投与すると、投与前(0分値)は $-dP/dt$ と $+dP/dt$ は正相関傾向を示したが、テオフィリン投与15分後は $-dP/dt$ と $+dP/dt$ は相関を示さなかった。一方、低マグネシウム下でテオフィリン及び同時にK201を投与した群では投与前(0分値)は、 $-dP/dt$ と $+dP/dt$ は正相関傾向を示し、投与15分後も同様に $-dP/dt$ と $+dP/dt$ は正相関傾向を示した(図5)。

CPK値は、対照群に比し低マグネシウム下テオフィリン投与群でCPKの有意な増加を認め ($p < 0.01$)、低マ

グネシウム下テオフィリンとK201投与群ではK201を投与していない群に比べ有意な低値を示した ($p < 0.05$) (図6)。

心筋標本の病理組織学的染色では、低マグネシウムのみのラット心では、心筋細胞の収縮帯は認められなかった。低マグネシウム下テオフィリン投与により、心筋細胞の収縮帯が散在して認められ、心筋細胞障害が確認された。低マグネシウム下テオフィリンとK201投与群ではほぼ正常心筋でごくわずかに収縮帯を認めた(図7)。

考 察

マグネシウムは生体内で7番目に多い無機質で、細胞内ではカリウムに次いで2番目に多い陽イオンである。虚血性心疾患で死亡した患者の心筋内マグネシウムや心

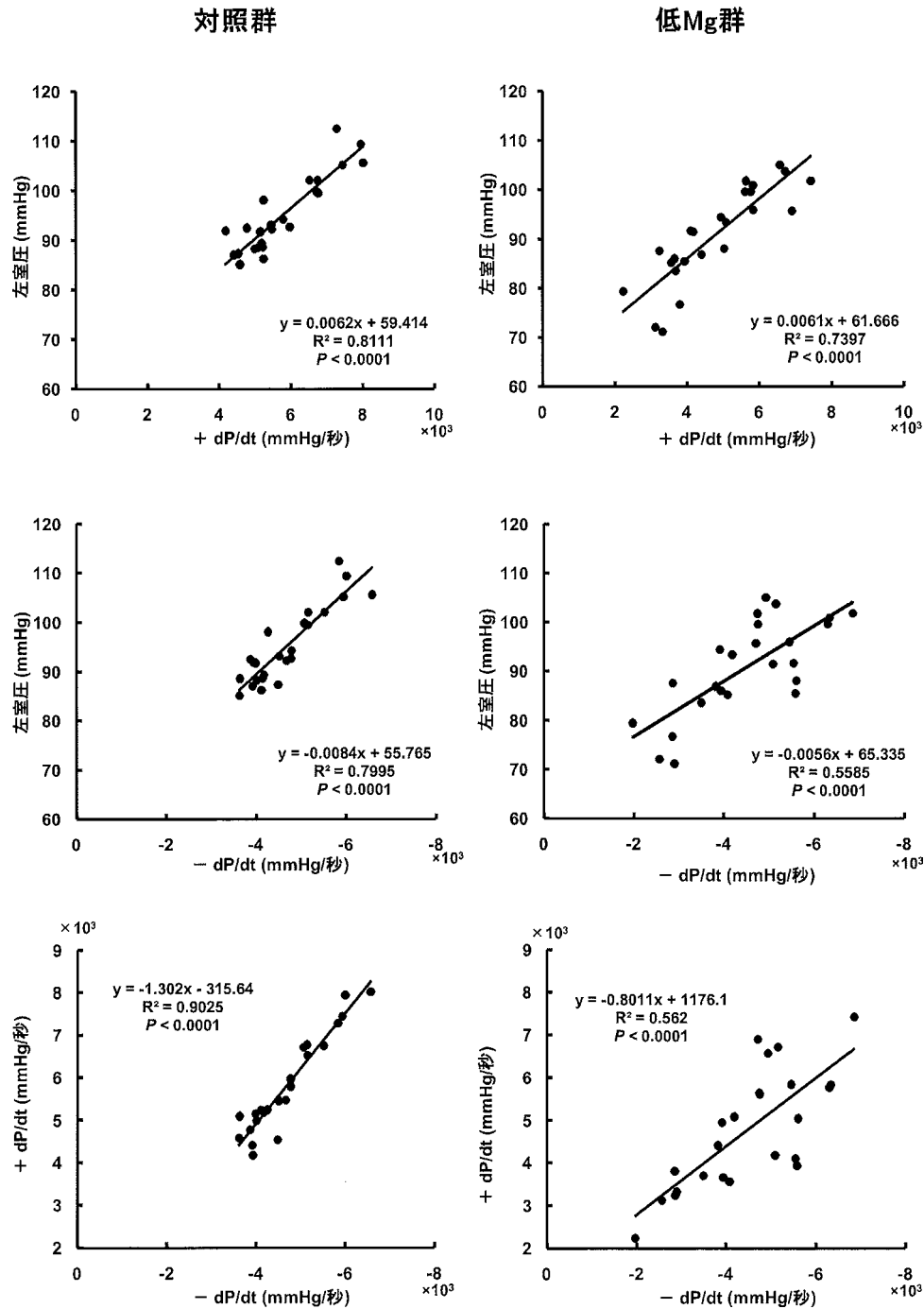


図4 対照群（左列）および低マグネシウム群（右列）の血行動態の相関図
 上段：左室圧と+dP/dtの関係，中段：左室圧と-dP/dtの関係，下段：+dP/dtと-dP/dtの関係．いずれの関係も有意な正の相関を認めた．

疾患患者の血球内マグネシウムは低値であること^{5,14)}、マグネシウム欠乏は突然死をおこすという報告¹⁵⁾や、さらにマグネシウム欠乏は心筋細胞の壊死量に関係し、冠動脈疾患を増加させる^{16,17)}とする報告がある。

本研究で血清マグネシウム値は、低マグネシウム群 $0.6 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ で、対照群 $2.2 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ に比べ有意に低下し、血清カルシウム値は、低マグネシウム群で有

意な上昇を認めた。低マグネシウム下において血清カルシウム値が増加することはすでに知られており¹⁸⁾、血清カルシウムの上昇は骨からのカルシウム逸脱が推定される。

低マグネシウム群では対照群と比べ+dP/dtが有意に低下したが、両者の左室圧と+dP/dt、左室圧と-dP/dt、+dP/dtと-dP/dtは同様に有意な正相関を示した

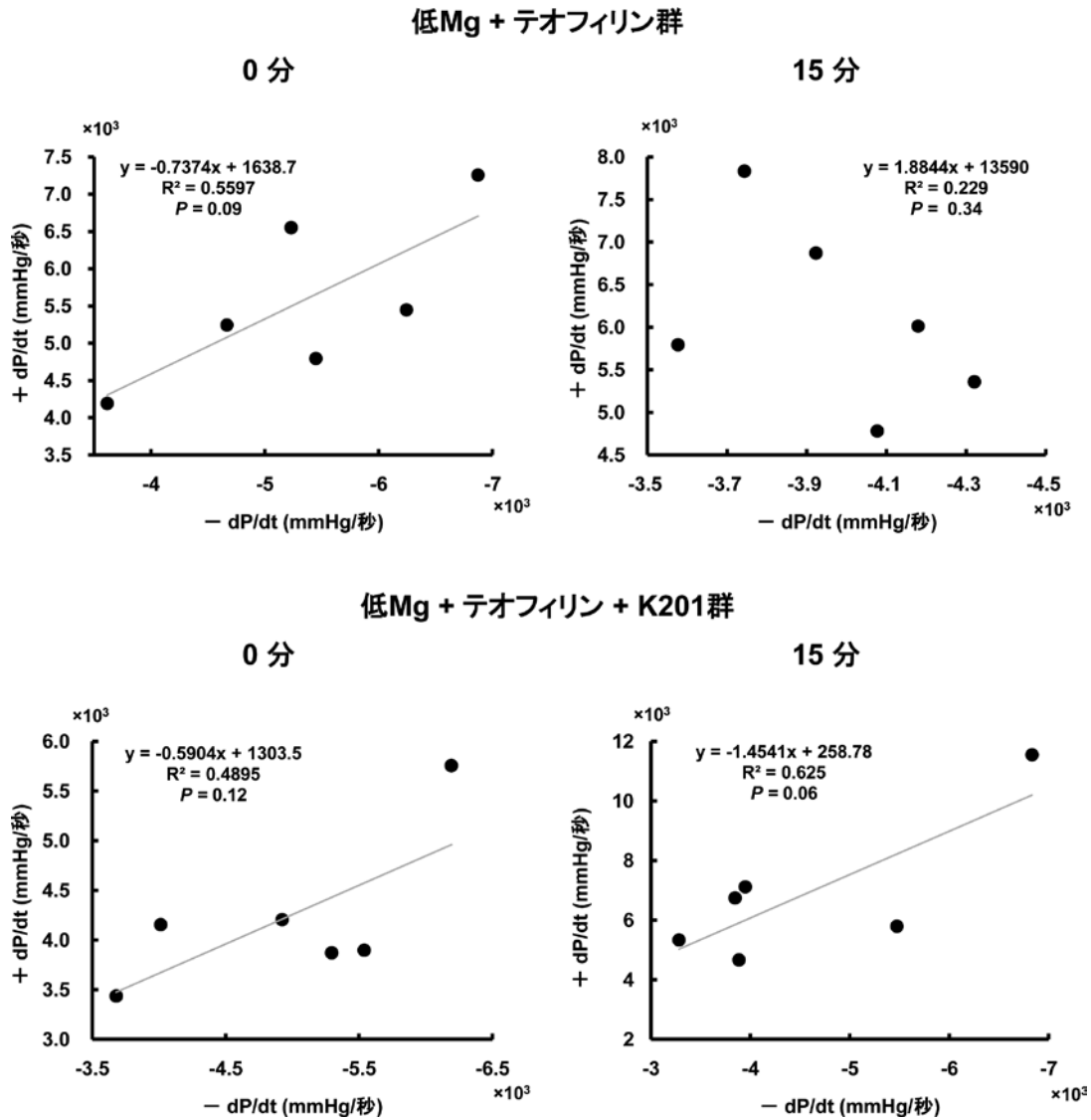


図5 +dP/dtと-dP/dtの相関関係におけるテオフィリン投与前後の変化

上段：低マグネシウム下テオフィリン投与群，下段：低マグネシウム下テオフィリンおよびK201投与群。
左列：投与前（0分），右列：投与後（15分）。投与後低マグネシウム下テオフィリン投与群では相関を示さなかったが，K201投与群では正相関傾向を示した。

ことより，血行動態的に両群はほぼ同じ心機能を有すると思われる。しかし，テオフィリン投与すると，低マグネシウム群では，左室圧は有意に低下し，-dP/dtも有意に低下した。この変化は対照群では認められず，低マグネシウム下でのテオフィリンは心筋弛緩障害を発生することを示している。低マグネシウムにテオフィリン投与で惹起された弛緩障害は，左室圧が低下しているが，左室拡張末期圧の上昇はなく，+dP/dtは有意に増加しているため，その影響は軽微であると考えられる。

心機能は収縮機能と拡張機能にわかれ，拡張機能は拡張期における左心房から左心室への血液流入動態を規定する重要な機能であり，左室弛緩と左室スティフネスが

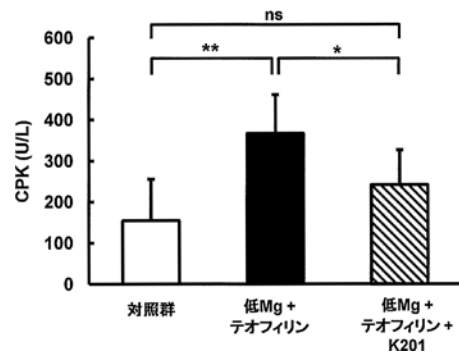


図6 血中CPK値

対照群（白棒）に比べ，低マグネシウム下テオフィリン投与群（黒棒）は有意に高値であった。低マグネシウム下テオフィリンとK201投与群（斜線棒）ではK201を投与していない群に比べ有意に低値を示した。ns；有意差なし，*； $p < 0.05$ ，**； $p < 0.01$ 。

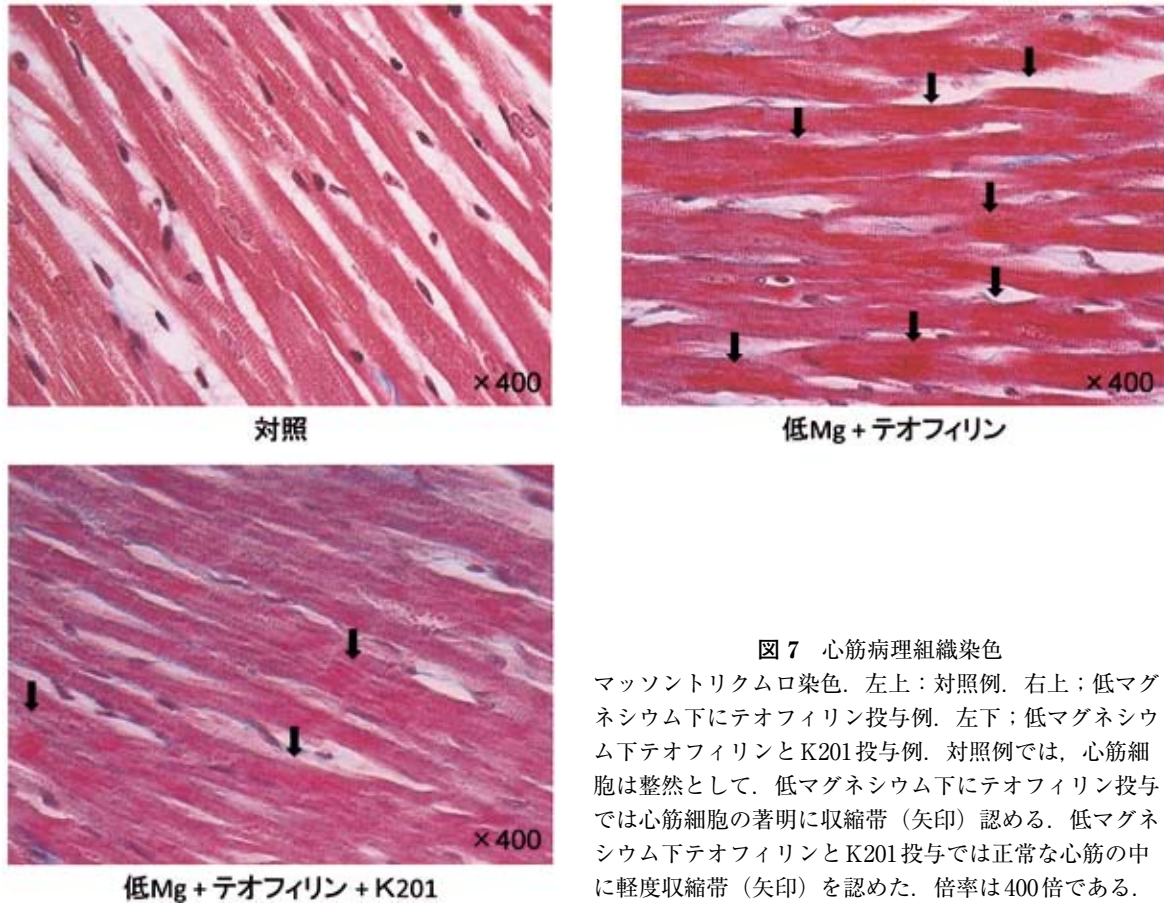


図7 心筋病理組織染色

マッソントリウム染色. 左上: 対照例. 右上: 低マグネシウム下にテオフィリン投与例. 左下: 低マグネシウム下テオフィリンとK201投与例. 対照例では, 心筋細胞は整然として, 低マグネシウム下にテオフィリン投与では心筋細胞の著明に収縮帯(矢印)認める. 低マグネシウム下テオフィリンとK201投与では正常な心筋の中に軽度収縮帯(矢印)を認めた. 倍率は400倍である.

主たるものである. $+dP/dt$ は等容収縮期における左室圧の一次微分で, その最大値は左室心筋収縮力を表す. 一方, $-dP/dt$ は等容弛緩期における左室圧の一次微分で, その最大 $-dP/dt$ は左室心筋弛緩機能を表す. また, 左室拡張末期圧は拡張期における心房収縮による血液流入期圧を示し, その増加は左室拡張機能の低下を示す. 一般に拡張不全では左室心筋弛緩機能と狭義の左室心筋拡張機能が低下していると考えられる. 拡張不全の臨床的特徴は, 拡張能の低下であり, 左室駆出率は40%~50%以上と駆出率は保たれており, 高血圧患者, 高齢者に多く, 心不全患者の1/3~1/2に認められ, 収縮不全患者と拡張不全患者の死亡率はほぼ等しいことが報告されている^{19~21)}. しかしながら, 臨床的に左室弛緩障害を正確に評価することは困難である. また, 現在のところ, 拡張不全に有効な薬剤はないとされている²²⁾.

すでに, Kanekoらは Ca^{2+} 過負荷状態においてノルエピネフリンが拡張障害を起こす²³⁾ことや, 梗塞心においてもノルエピネフリン²⁴⁾や, α 刺激薬フェニレフリンにより拡張障害が起こる²⁵⁾ことを報告してきた. これらの研究ではいずれも細胞内カルシウムの増加が拡張障害の一因になっていることを示唆している. テオフィ

リンやカフェインはそれ自体で心筋のカルシウム感受性を高める^{26,27)}. また, マグネシウムそれ自体はイソプロテレノールによる左室収縮障害および拡張障害や β アドレナリン受容体の感受性の変化を改善する. そのメカニズムとして少なくとも部分的に, マグネシウムが心筋細胞の Ca^{2+} 過負荷やフリーラジカル発生を抑制することが考えられている²⁸⁾. 最近, 教室の那須野はラットを用い低マグネシウム下のカフェインが心筋拡張障害を惹起させることを報告した²⁹⁾. 本研究の結果より, 低マグネシウム状態の心筋では筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a)活性の抑制により Ca^{2+} 摂取の低下や Ca^{2+} 感受性が変化し, さらにテオフィリンによって, 筋小胞体より拡張期 Ca^{2+} 放出が亢進し弛緩障害を引き起こすと考えられる.

本研究では低マグネシウム下にテオフィリンを投与し, 心筋収縮, 弛緩作用に関するK201の改善効果について比較検討した. その結果, K201は左室圧, 弛緩作用を有意に改善した. K201はカテコラミン誘発性心筋障害を抑制し⁹⁾, 虚血再灌流心において, K201はATPなどの高エネルギーリン酸化化合物を温存し心筋エネルギー代謝を改善する³⁰⁾. K201は1,4-ベンゾジアゼピン誘

導体であり、1,5-ベンゾジアゼピン誘導体であるジルチアゼムと比較し、心保護作用は強いことが報告されている³¹⁾。さらにCa²⁺負荷過後ノルエピネフリン投与や、陳旧性梗塞ラットによる著明な拡張障害の発生をK201はジルチアゼムに比べ有意に抑制することを確認している^{32,33)}。また、K201には筋小胞体リアノジン受容体安定化作用があり、筋小胞体における拡張期Ca²⁺逸脱を抑制する働きがあり^{11,12)}、本研究では主としてこの作用により弛緩作用が改善したと考えられる。今後、この実験系における心筋細胞を用いた心筋内Ca²⁺動態の研究を予定している。

本研究において、低マグネシウム状態でテオフィリン投与により、-dP/dtの低下、左室圧低下、血中CPKの増加を認め、心筋拡張機能の中でも拡張早期の心筋弛緩機能が障害されていると考えられた。これらの変化は対照群(標準食餌群)では認められなかった。低マグネシウム状態でのテオフィリンがより心筋壊死を起こしやすいこと、K201はこの心筋障害を改善し、血圧を維持することが明らかとなった。本研究における低マグネシウム下テオフィリン投与での心筋弛緩障害の発生とK201による改善効果は、今後、心筋弛緩拡張障害の発生機転やその治療に新しい示唆を与えるものと考えられる。

結 論

1. 標準食および低マグネシウム食ラットにテオフィリンを投与し左室血行動態を検討した。低マグネシウム下にテオフィリンを投与すると、左室圧は有意に低下し、-dP/dtは有意に低下した。しかし、これらの変化は標準食下テオフィリン投与では認められなかった。また、低マグネシウム下テオフィリン投与では、CPKの上昇と組織学的に収縮帯を認めた。
2. 低マグネシウム下テオフィリン投与時にK201を投与すると、K201非投与群に比べ左室圧低下が改善し、-dP/dtの増悪が有意に改善した。
3. +dP/dtと-dP/dtの相関関係は、低マグネシウム群ではテオフィリン投与前では正相関傾向を示したが、テオフィリン投与後、相関を示さなかった。しかし、K201投与によりテオフィリン投与後の正相関傾向を認めた。
4. 以上より、この研究において低マグネシウム下で、テオフィリンにより心筋弛緩障害が発生すること、その発生機序として、心筋のCa²⁺感受性の変化、筋小胞体からのCa²⁺漏出、ならびにSERCA2aによるCa²⁺取込みの抑制が関与していると考えられた。リアノジン安定化作用を有するK201は筋小胞体から

のCa²⁺漏出を抑制しこの障害を改善することが示唆された。

謝 辞 稿を終わるにあたり、本研究のご指導を賜りました獨協医科大学心臓病予防医学講座、松田隆子教授に深甚なる謝意を表します。またご協力いただいた心臓病予防医学講座研究生 篠崎誠氏、千脇史子氏、ならびに浅石理恵氏、教室員の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Chipperfield B, Chipperfield JR : Heart-muscle magnesium, potassium, and zinc concentrations after sudden death from heart-disease. *Lancet* **302** : 293-296, 1973.
- 2) Chipperfield B, Chipperfield JR : Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am Heart J* **95** : 732-737, 1978.
- 3) Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK : Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* **32** : 967-970, 1979.
- 4) Elwood PC, Sweetnam PM, Beasley WH, et al : Magnesium and calcium in the myocardium : cause of death and area differences. *Lancet* **316** : 720-722, 1980.
- 5) Delva P : Magnesium and heart failure. *Mol Aspects Med* **24** : 79-105, 2003.
- 6) Butcher RW, Sutherland EW : Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine. *J Biol Chem* **237** : 1244-1250, 1962.
- 7) Bittar G, Friedman HS, Dominguez A, et al : Theophylline produces an adverse effect on myocardial lactate metabolism at a therapeutic serum concentration : an effect blocked by verapamil. *J Pharmacol Exp Ther* **257** : 214-218, 1991.
- 8) Kong H, Jones PP, Koop A, et al : Caffeine induces Ca²⁺ release by reducing the threshold for luminal Ca²⁺ activation of the ryanodine receptor. *Biochem J* **414** : 441-452, 2008.
- 9) Kaneko N : New 1,4-benzothiazepine derivative, K201, demonstrates cardioprotective effects against sudden cardiac cell death and intracellular calcium blocking action. *Drug Dev Res* **33** : 429-438, 1994.
- 10) Hasumi H, Matsuda R, Shimamoto K, et al : K201, a multi-channel blocker, inhibits clofilium-induced tor-

- sades de pointes and attenuates an increase in repolarization. *Eur J Pharmacol* **555** : 54-60, 2007.
- 11) Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, et al : Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science* **304** : 292-296, 2004.
 - 12) Loughrey CM, Otani N, Seidler T, et al : K201 modulates excitation-contraction coupling and spontaneous Ca^{2+} release in normal adult rabbit ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* **26** : 236-246, 2007.
 - 13) Kaneko N, Matsuda R, Hata Y, et al : Pharmacological characteristics and clinical applications of K201. *Curr Clin Pharmacol* **4** : 126-131, 2009.
 - 14) Ryzen E, Elkayam U, Rude RK : Low blood mononuclear cell magnesium in intensive cardiac care unit patients. *Am Heart J* **111** : 475-480, 1986.
 - 15) Fiset C, Kargacin ME, Kondo CS, et al : Hypomagnesemia : characterization of a model of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* **27** : 1771-1776, 1996.
 - 16) Vitale JJ, Hellerstein EE, Nakamura M, et al : Effects of magnesium-deficient diet upon puppies. *Circ Res* **9** : 387-394, 1961.
 - 17) Haigney MCP, Silver B, Tanglao E, et al : Noninvasive measurement of tissue magnesium and correlation with cardiac levels. *Circulation* **92** : 2190-2197, 1995.
 - 18) Itokawa Y, Fujiwara M : Changes in tissue magnesium, calcium and phosphorus levels in magnesium-deficient rats in relation to thiamin excess or deficiency. *J Nutr* **103** : 438-443, 1973.
 - 19) Aronow WS : Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. *J Lab Clin Med* **137** : 316-323, 2001.
 - 20) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al : 1999. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* **33** : 1948-1955, 1999.
 - 21) Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, et al : Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* **45** : 813-825, 2000.
 - 22) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al : Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **355** : 251-259, 2006.
 - 23) Kaneko N, Matsuda R, Nakajima T, et al : Norepinephrine-induced diastolic dysfunction with aortic valve opening under calcium-loading in rats. *Drug Dev Res* **67** : 511-518, 2006.
 - 24) 小田和彦 : ラット梗塞心におけるノルエピネフリンの左室血行動態に及ぼす影響. *Dokkyo J Med Sci* **34** : T13-T19, 2007.
 - 25) 西悠 : α_1 受容体刺激による左室拡張障害の発生に関する検討—ラット梗塞心による実験的検討—. *Dokkyo J Med Sci* **35** : T43-T50, 2008.
 - 26) Wendt IR, Stephenson DG : Effects of caffeine on Ca-activated force production in skinned cardiac and skeletal fibers of the rat. *Pflügers Arch* **398** : 210-216, 1983.
 - 27) O'Neill SC, Eisner DA : A mechanism for the effects of caffeine on Ca^{2+} release during diastole and systole in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* **430** : 519-536, 1990.
 - 28) Jin Y-T, Hasebe N, Matsusaka T, et al : Magnesium attenuates isoproterenol-induced acute cardiac dysfunction and β -adrenergic desensitization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **292** : H1593-H1599, 2007.
 - 29) 那須野尚久 : 低マグネシウム下のカフェイン誘発性左室拡張障害の発生に関する実験的検討. *Dokkyo J Med Sci* **36** : T35-T43, 2009.
 - 30) Kawabata H, Ryomoto T, Ishikawa K : Effect of a novel cardioprotective agent, JTV-519, on metabolism, contraction and relaxation in the ischemia-reperfused rabbit heart. *Jpn Circ J* **64** : 772-776, 2000.
 - 31) Hachida M, Kihara S, Nonoyama M, et al : Protection effect of JTV519, a new 1,4-benzothiazepine derivative, on prolonged myocardial preservation. *J Card Surg* **14** : 187-193, 1999.
 - 32) Kaneko N, Matsuda R, Ohtani, N et al : K201 improved norepinephrine-induced diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. *Drug Dev Res* **67** : 852-861, 2006.
 - 33) 西野節 : 左室拡張障害発生とその予防に関する実験的検討—ラット陳旧性梗塞心による検討—. *Dokkyo J Med Sci* **36** : T45-T53, 2009.