

(別紙様式第3号)

## 論文要旨

### 論文題目

Effects of Diltiazem on In Vitro Cardiovascular Actions of Crude Venom Obtained from Okinawan Box-Jellyfish (Habu-kurage),  
*Chiropsalmus quadrigatus*

(沖縄産立方クラゲ *Chiropsalmus quadrigatus* (ハブクラゲ)  
から得られた粗毒のin vitroにおける心血管作用に対する  
ジルチアゼムの効果)

氏名 坂梨まゆ子 

## 論文要旨

( 1 )

< 目的 >

ハブクラゲは、沖縄近海に生息する立方クラゲ *Chiropsalmus quadrigatus* の一種で、触手内の刺胞に毒を含有している。ハブクラゲによる刺傷事故は毎年報告されており、その中には死亡に至る例もある。

オーストラリアでは、*Chiropsalmus quadrigatus* の近縁種であり、ハブクラゲと似た刺傷事故を引き起こす *Chironex fleckeri* の毒に関する研究が進んでおり、すでに毒を中心とする抗血清療法が確立されている。

しかしながら、ハブクラゲ毒に関する研究はほとんどなく、効果的な治療法も未だ確立されていない。一般に、海洋生物の毒は種によつて異なり、力価や作用も生息地によって変化することが知られている。したがつて、それぞれの種の毒については、各毒に関する基本的な研究が重要とされる。

そこで本研究では、ハブクラゲ毒の心血管系への作用について、摘出心筋および血管平

## 論文要旨

(2)

滑筋を用いて薬理学的に検討した。
<方法>
実験にはラットから摘出した右心房および大動脈輪状標本を用い、Magnus法により0.5gまたは1.0gの負荷のもと、等尺性に張力変化を測定した。同時に、右心房標本では心拍数も測定した。
ハブクラゲ毒は、Wiltshireらの論文を参考に精製した。ハブクラゲ毒の作用を明らかにするために、各標本における累積投与と繰り返し投与の効果に加えて、熱処理やカルシウム除去栄養液およびカルシウム拮抗薬の及ぼす影響を観察し、さらに血管標本では内皮除去の影響についても検討した。
<結果及び考察>
ハブクラゲ毒は、右心房標本の自発性心拍数を変化させることなく、濃度依存的に収縮の増加を引き起こした。この収縮増加は、L型カルシウム拮抗薬であるジルチアゼムによって有意に抑制されたが、タキフィラキシス

## 論文要旨

(3)

は示さなかった。

また、ハブクラゲ毒は、大動脈輪状標本を濃度依存的に収縮させた。この収縮は、繰り返し投与でも再現性を示し、ジルチアゼムや熱処理によって著明に阻害された。内皮除去標本では、この血管収縮は弱くなり、カルシウム除去栄養液中ではほとんど消失した。

一方、高濃度のハブクラゲ毒は、心筋および血管標本の両方の収縮を減弱させ、繰り返し投与では収縮の再現性が阻害された。

本研究結果は、ハブクラゲ毒が易熱性であり、電位依存性カルシウムチャネルを介して筋細胞へのカルシウム流入を増加させることにより、心筋および大動脈平滑筋の収縮を増加させる可能性を持つことを示している。また、高濃度の毒は、おそらくカルシウムオーバーロードに起因した筋収縮の機能不全を引き起こすものと考えられた。

## 論文審査結果の要旨

(1)

報告番号 * 論文博	課程博 第 号	氏名	坂梨まゆ子
論文審査委員			平成14年11月27日
主査教授 須加原一博 			印
副査教授 植田真一郎 			印
副査教授 有馬眞一 			印

## (論文題目)

Effects of Diltiazem on In Vitro Cardiovascular Actions of Crude Venom Obtained from Okinawan Box-Jellyfish (Habu-kurage), *Chiropsalmus quadrigatus*

(沖縄産立方クラゲ *Chiropsalmus quadrigatus* (ハブクラゲ) から得られた粗毒の in vitro における心血管作用に対するジルチアゼムの効果)

## (論文審査結果の要旨)

上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容と学術的水準、研究成果ならびにその意義について慎重に審査し、次のような結論を得た。

## 1. 研究の背景と目的

これまでの研究で、ハブクラゲ (*Chiropsalmus quadrigatus*) の刺胞毒は、近縁種である *Chironex fleckeri* の刺胞毒と類似した性質をもつと考えられてきた。しかしながら、海洋生物の毒は、しばしば種や生息地により力価や効力などが変化すると言われており、また、ハブクラゲ毒自体の薬理作用の検討は、未だ不十分な状況にある。本研究において著者らは、ハブクラゲ毒の心血管系への影響を検討することを目的に、ラット摘出心筋および血管平滑筋を用いて、その薬理学的作用の解明を試みている。

## 2. 研究内容と学術的水準

ハブクラゲ毒の作用を検討した結果、摘出ラット右心房標本では自発性拍動数の変化を伴わない濃度依存的な収縮の増加が認められた。この収縮増加は、タキフィラキシスを示さず、電位依存性L型カルシウムチャネルに対する拮抗薬のジルチアゼムにより有意に抑制された。

摘出ラット大動脈輪状標本においても、右心房標本と同様に濃度依存的な収縮増加が惹起され、タキフィラキシスは観察されなかった。また、ハブクラゲ毒の熱処理により収縮は著明に阻害され、内皮除去標本においては、収縮の減弱が認められた。さらに、ハブクラゲ毒による収縮増加は、ジルチアゼムにより抑制され、カルシウム除去栄養液中では、その作用がほぼ消失した。一方、高濃度のハブクラゲ毒は、心筋および血管標本の両方の収縮を減弱させ、繰り返し投与でも収縮の再現性は認められなかった。

以上の結果から筆者らは、ハブクラゲ毒は易熱性であり、電位依存性カルシウムチャネルを介して筋細胞へのカルシウム流入を増加させることにより心筋および血管平滑筋の収縮を増加させるのであろうと述べている。また、筆者らは、高濃度のハブクラゲ毒では、心筋・血管平滑筋の収縮機構に障害が生じる可能性をあげ、とくに心筋の収縮不全ではカルシウムオーバーロードの関与を示唆している。

本論文では、ハブクラゲ毒が心血管系に及ぼす影響に関して、薬理学的に研究を進めており、その内容は学術的に高い水準にあるものと判断される。

## 3. 研究成果の意義

筆者らは今回の論文において、ハブクラゲ毒の心血管系における基本的な薬理作用を初めて明らかにした。ハブクラゲ刺傷の明確な治療法が確立されていない現状にあって本研究は、ハブクラゲ刺傷の成因解明ならびに治療法開発の一助となる知見を提供しており、極めて有用な研究であると考えられる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判定した。