

2. Ca拮抗薬と心筋代謝

矢崎 義雄*

はじめに

カルシウム (Ca) イオンの細胞内への流入を抑制する薬物である Ca拮抗薬の心筋代謝に対する作用を論じる際には、まず Caイオンそのものの心筋代謝における役割について理解する必要がある。

そもそも Caイオンは、生体の情報を細胞に伝達し、細胞内の代謝機能を調節している重要なイオンで、とくに筋肉の収縮、分泌腺からの分泌、神経伝達物質の放出および代謝系酵素の賦活などに関与している。すなわち、蛋白と結合していない遊離の型の Caイオンは細胞内外に100倍以上の大きな濃度勾配をもって存在し、これらの組織では、刺激発生時に細胞内に流入し、そこで刺激に応じた反応を出現させる。たえず収縮と弛緩を繰り返し、速い代謝を行っている心筋の機能調節には、とくにこのような細胞内外の Caイオンの動態が重要で、その平衡が崩壊すれば心筋の機能と形態を正常に保つことはもはや不可能となる。

そこで本稿では、まず心筋における Caイオンの動態とその心筋代謝調節に占める役割について述べ、つぎに Caイオンの流入を抑制する Ca拮抗薬の心筋代謝に及ぼす影響について、虚血を中心とした心臓の病態生理とも関連させて生化学的立場より考察したいと思う。

I. 心筋代謝と Caイオン

心筋は、規則正しく収縮と弛緩という正反対方向の機械的仕事を繰り返し行い、これに必要とす

る大量の化学エネルギーを産生している。このような特徴を有する心筋代謝を Caイオンは直接制御する重要な役割を担っている。そこで心筋の収縮機構とその代謝調節系における Caイオンの意義について概説する。

1. 心筋収縮における Caイオンの役割

そもそも心筋の収縮は、骨格筋と同様に筋節 (サルコメア, sarcomere) の中に規則正しく交互に配列している2種類のフィラメントが互いに滑走し合うことにより、全体の長さが短縮して起こる。このような収縮機構の生化的機序としては、まず太いフィラメントを構成している収縮蛋白のミオシンがATPと結合して活性化され、向かいあっている細いフィラメントのアクチン分子と結合する。そしてATPが水解されるとともにミオシン分子の立体構造の変化をきたしてフィラメントが滑走し、ミオシンはつぎのアクチン分子と結合してゆく。このようにATPの有する化学エネルギーが、ミオシンの立体構造の変化を通して、フィラメントの滑走という物理的の仕事に変換される^{1,2)}。

このような収縮の機序を生化学的に制御して心筋の収縮と弛緩を行うのが Caイオンである。すなわち、弛緩期においては心筋細胞内の筋漿における Caイオン濃度は 10^{-7} Mと低く、このような状態ではミオシン分子とアクチン分子のあいだにトロポニン-トロポミオシン系が介在して、結合反応に対して抑制的に作動しており、ATPによりミオシンが活性化されてもアクチンとは結合できない。ところが、Caイオンと結合してトロポミオンの立体構造の変化をきたすと、この系の反

* 東京大学医学部第三内科

応に対する抑制が解除され、ミオシンはアクチンと結合してフィラメントが滑走し収縮がはじまる。そして Ca イオン濃度が低下すると再びトロポニン-トロポミオシン系は抑制因子として働き、ミオシン-アクチン結合反応は停止し、心筋は弛緩する^{1,2)}(図1)。

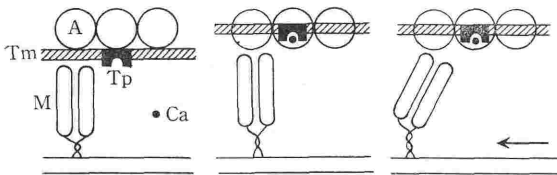


図1. 収縮機構と Ca イオン

- 1) トロポニン-トロポミオシン系がミオシンとアクチンとの結合反応を抑制している。
 - 2) Ca イオンがトロポニンと結合し、トロポミオシンの抑制を解除する。ATP で活性化したミオシンはアクチンと結合する。
 - 3) ミオシンの立体構造の変化をきたして、フィラメントは互いに滑走する。
- A:アクチン M:ミオシン Tp:トロポニン
Tm:トロポミオシン Ca: Ca イオン

一方、筋漿内の Ca イオン濃度が上昇すれば、それに応じてトロポニン-トロポミオシン系の抑制が解除され、アクチンと結合できるミオシン分子の数が増加して、張力を中心とした収縮力が増強する。すなわち、Ca イオンは収縮をスイッチ on-off する役割ばかりでなく、心筋の収縮力自体も直接調節している³⁾。

2. 心筋代謝調節と Ca イオン

心筋には Ca イオンによって賦活化される多様な酵素が存在し、多彩な心筋代謝を調節して心筋細胞の機能と形態の保持に関与している。とくに、Ca イオンの移送を行う酵素である ATPase の活性化には Ca イオン自体が必要であり、また筋原線維や膜系を含む心筋微細構造を形成している構造蛋白や脂質の代謝に重要な protease (蛋白分解酵素), phospholipase の活性にも Ca イオンは関与している^{4,5)}。後述のごとく、虚血などにより細胞内 Ca イオン濃度が上昇すると、これら Ca 依存性 ATPase が活性化され、化学エネルギーである ATP の消費と構造の崩壊を進展させることが注目されている。

II. 心筋細胞における Ca イオン移送機序

心筋代謝系、とくに収縮機構を直接制御する

Ca イオンの動態は、心筋の微細構造に基づいた生化学的機序により調整されている。まず、細胞膜は Ca イオンに対する透過性が低く、細胞内外で Ca イオンの大きな濃度勾配が存在する。電気的興奮が伝達され脱分極されると細胞膜における Ca イオンの透過性が亢進して細胞内への流入が起こる。その機序としては、今井、有田両論文で述べられているように、細胞膜に存在する Ca イオンを主として通過させる channel が開いて流入する。脱分極時の Na イオンの速い流入に比して、緩やかに流入するために slow inward current といわれている。

このような機序で興奮時に流入する Ca イオンは、心筋の収縮に必要とする量の 5~20% を占めるに過ぎないとされ、その大部分は筋小胞体に貯蔵されているプールからの放出に依っている⁶⁾。この2つの経路から放出される Ca イオンの関係については、興奮刺激の伝達によりまず細胞膜が脱分極して Ca イオンの流入が起こり、これに応じて筋小胞体から Ca イオンが放出される機序 (Ca-triggered Ca release) が考えられている⁷⁾。細胞外に Ca イオンが存在しないと収縮できない心筋の生理学的特徴もこれで説明される⁸⁾。

筋漿内に放出された Ca イオンは、筋小胞体膜に存在する Ca ポンプを行う ATPase 活性を賦活化し、一転して小胞体内へ取り込まれ、一部は Na-Ca 交換機構により細胞外に排出される。前者は ATP 分解によるエネルギー依存の経路であるが、後者は等価イオン交換でエネルギーを必要としない。そして筋漿内 Ca イオン濃度が $10^{-7}M$ 以内になると心筋は弛緩する。再び興奮刺激が伝達されると Ca イオンが放出され、このような機序の繰り返しによって心筋の収縮と弛緩が行われる(図2)。

薬剤の陽性変力作用の生化学的機序も Ca イオン動態の変化によって説明される。代表的なカテコールアミンの作用は、まず β 受容体を刺激して細胞内に cyclic AMP を産生、これが種々の蛋白を磷酸化してその機能を促進させる。すなわち、Ca channel を構成する蛋白を磷酸化することにより、Ca イオンの流入に対する抵抗が減じて流入量が増加し、これに応じた筋小胞体からの Ca イオンの放出も多くなり心筋収縮力は増強する¹⁰⁾。

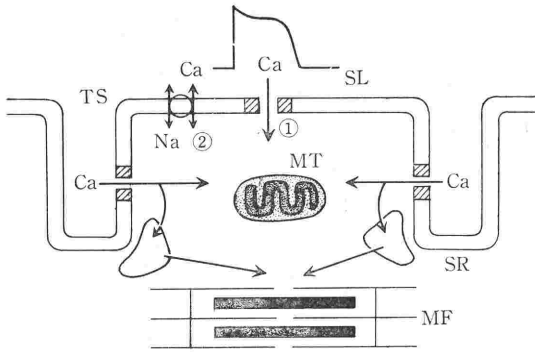


図 2. 心筋細胞の Ca イオン移送機構

SL:筋細胞膜, SR:筋小胞体 MT:ミトコンドリア,
MF:筋原線維. TS:Tシステム
①: Ca チャンネル ②: Na-Ca 交換機構

一方、筋小胞体の膜蛋白も燐酸化して Ca ポンプを賦活し、Ca イオンの取り込みを促進することによって拡張期も短縮し、カテコールアミンの心筋収縮に与える効果の特徴がよく説明される¹¹⁾。ジギタリスの強心作用も、Na ポンプを行う Na-KATPase 活性を阻害することにより細胞内 Na イオンの貯留をきたし、Na-Ca 交換機構による Ca イオン細胞内流入を促して発現すると考えられている¹²⁾。

このような細胞内 Ca イオンの動態は、収縮機構ばかりでなく、先に述べたように種々の酵素活性も変動させ、心筋酸素消費量と対応して心筋代謝を賦活し広範な影響を及ぼしている。さらに心臓の調律をはじめとする電気生理学的特性も調節しているが、その生化学的機序の詳細については現在のところ十分には明らかになっていない。

III. 心筋代謝における Ca 拮抗薬の作用

細胞外からの Ca イオンの流入を抑制する Ca 拮抗薬の作用機序は、Ca channel を遮断することにあることは電気生理学的な検討によりすでに明らかにされている。一方、その生化学的な反応形式についてはまだ十分に解明されていないが、Ca 拮抗薬によって多少異なるようで、verapamil は Ca channel を構成するリポ蛋白と結合して Ca イオン流入の抵抗を高めると考えられており¹³⁾、また、強力な Ca channel 遮断作用を有する Mn は、Ca イオンが結合する部位に強固に結びついてその流入を阻害するとされている¹⁴⁾。

このように Ca イオンの流入を抑制する Ca 拮

抗薬の作用は、収縮機構を含む心筋代謝を直接制御するところとなる。すなわち、興奮伝達時の脱分極による Ca イオンの流入が抑制されるために、これに応じて筋小胞体から放出される Ca イオンの量も減少し、最終的に筋漿内 Ca イオン濃度の増加が抑制されて心筋の収縮力が低下する。さらに Ca ポンプの賦活化も抑制されるために拡張期も延長するところとなる。

ここで注目すべきは、Ca 拮抗薬のこのような収縮抑制作用は筋肉の種類により収縮に用いられる Ca イオンの移送機構が異なるために相異が存在することである。たとえば筋小胞体内の Ca イオンのみで十分収縮が可能で、細胞外の Ca イオンに依存しない骨格筋の場合には、その収縮力に対して Ca 拮抗薬は何ら影響を及ぼさない¹⁵⁾。一方、その収縮がおもに細胞外からの Ca イオンの流入によっている平滑筋では、Ca 拮抗薬の収縮抑制作用はさらに顕著に出現する。小野論文で明らかのように、血管平滑筋の収縮抑制効果は、Ca 拮抗薬によって異なるが、心筋に比して大体数倍から十数倍大きい。したがって、血中濃度によっては、血管平滑筋の収縮抑制のみが出現し、心筋収縮力の抑制効果は不顕性になっている場合がある。すなわち、Ca 拮抗薬を治療に用いる際に、どのような効果を期待するかを考慮するうえで臨床的に重要な、薬理的臓器特異性はこのような機序で説明される。

Ca 拮抗薬はこのような Ca channel を抑制する以外には、心筋細胞における Ca イオンの移送系に影響を及ぼすことは、少なくとも生体内の生理的条件下ではなさそうである。Ca 拮抗薬は脂溶性化合物であることから細胞膜を通過することが可能であり、筋小胞体を中心とした細胞内の Ca イオン動態に対する作用も注目されていたが、筋小胞体およびミトコンドリアの Ca イオン放出率や摂取能には影響はみられなかった¹⁶⁾。さらに細胞膜を剝離した心筋細胞 (skinned fiber) では Ca イオンによる張力の発生率が Ca 拮抗薬の存在でも変化しないことから、筋原線維の収縮に対する Ca 感受性にも何ら影響を与えないことが示されている¹⁷⁾。

Ca 拮抗薬の Ca イオン流入抑制による心筋収縮力の低下は、心筋の酸素消費量を減少させて、

エネルギー産生代謝率を低下させる作用を有する。さらに slow inward current の抑制は、心拍数の減少と、血管平滑筋の収縮緊張をやわらげることによる末梢抵抗の低下をきたし、心筋酸素消費量の一層の減少をもたらす。Ca 拮抗薬の有するこのような酸素消費量減少による心筋代謝の抑制効果は後述の虚血時における酸素欠乏による心筋障害に対して防御作用が期待され、臨床的な意義が重要となってくる。

IV. Ca イオン過剰流入と代謝障害

心筋細胞の機能と形態は、細胞内 Ca イオン濃度を $10^{-7}M$ の低いレベルに保つことによって維持されている。これには心筋細胞膜の Ca イオンに対する透過性が低いこと、さらに細胞内の筋小胞体やミトコンドリアの Ca イオンをプールする能力により平衡が保持されている。細胞膜の透過性が亢進して Ca イオンの過剰な流入が起こり、細胞内にこれが蓄積すると心筋代謝は障害を受け、

せるところとなる。2) 収縮蛋白や膜系の Ca ポンプなどに存在する Ca 依存性 ATPase が活性化されて、ATP は分解され化学エネルギーの消費が促進される。3) 過剰な細胞内の Ca イオンは、筋小胞体が充満されるとミトコンドリアに蓄積されるようになる¹⁹⁾。ミトコンドリア内の Ca イオンの蓄積は好氣的磷酸化過程を障害し、効率よく ATP を産生し供給することが不可能となる。このようにして過剰な Ca イオンの流入は心筋細胞を障害してゆく (図3)。

このような Ca イオンの過剰な流入はつぎのような心筋の状態のときに発生する。1) カテコールアミンなどの強心薬の大量投与時²⁰⁾、2) 酸素欠乏ないしは虚血の状態^{19, 21)}、3) 虚血後の再灌流時²²⁾、4) Ca イオンのない状態より急に Ca イオンを負荷した場合 (Ca paradox)²³⁾、5) シリア系ハムスターにおける心筋症²⁴⁾、などで、それぞれの心筋障害には Ca イオンの蓄積が主たる要因とされている。

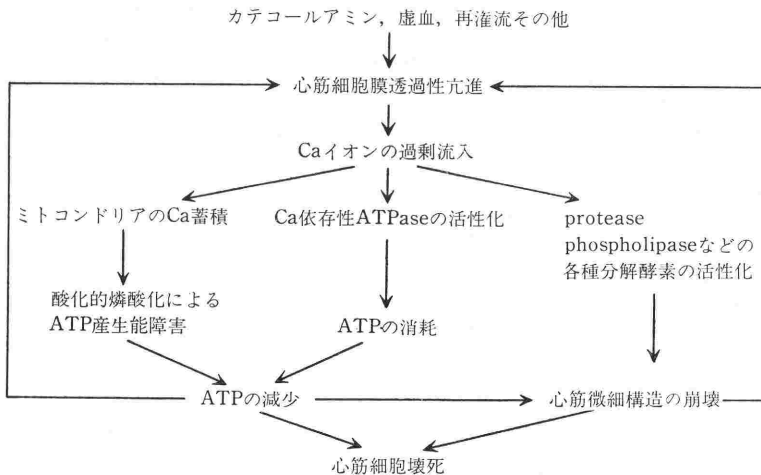


図3. Ca イオンの過剰流入と心筋代謝障害

細胞構築は崩壊されて壊死へと変化は進展してゆく。すなわち細胞内の Ca イオン濃度が上昇すると、1) Ca イオン依存性の protease や phospholipase が活性化されて、筋原線維や膜系を構成する構造蛋白や脂質を分解して心筋微細構造を崩壊し、細胞膜や細胞内小器官の機能を障害する¹⁸⁾。これは心筋細胞の Ca イオンに対する透過性をさらに亢進し、Ca イオンの流入を一層増加さ

V. Ca 拮抗薬の心筋保護作用

心筋代謝に大きな障害をひき起こす Ca イオンの過剰な流入が発生する病態時に Ca 拮抗薬を投与すると、Ca イオンの流入が抑制され心筋障害が防御されることが、実験的にも臨床的にもひろく認められている。とくに、虚血時における心筋障害からの保護効果が臨床的に注目されている。

病態時における Ca イオンの過剰な流入が、生理的なイオン移送機構である Ca channel の開大によるものであればその遮断薬である Ca 拮抗薬のこのような心筋保護効果の生化学的な作用機序の理解は容易である。ところが虚血時の心筋細胞内への Ca イオンの流入経路は Ca channel に限らず、とくに高度の虚血に至ると、細胞膜に間隙が生じて、そこより濃度勾配に従って受動的に流入する部分が主となり、Ca channel の遮断が Ca イオン流入の全体量にどれほど影響を与えるかは疑問となる。しかし、実験的検討においては、Ca 拮抗薬の前投与により、虚血にした心筋より抽出したミトコンドリアの Ca イオン蓄積量は少なく、ATP 産生機能も保持されることが報告されている^{25,26)}。この場合抽出した灌流心における検討であることから、血行動態を介した作用は除外されるため、Ca イオン流入の抑制作用が Ca 拮抗薬の心筋保護効果に直接関与していることは確かなようである。

するところとなる。それは、1) 末梢血管抵抗を減少させて後負荷を下げ、心筋酸素消費量を減少させ、化学エネルギーを保存する。2) 冠動脈の拡張は冠血流量を増加させ、虚血時の冠循環の代償機構となって作動する。このような機序によって、虚血時の心筋に対して保護効果を生ぜしめる。さらに、Ca 拮抗薬の有する心機能抑制作用（心収縮力と心拍数の減少）も、心筋酸素消費量を減少させて心筋保護に働く。

このような Ca 拮抗薬の虚血時における心筋保護効果の生化学的な作用機序をまとめると図4のごとくなる。すべて Ca イオンの流入抑制作用に帰納されるが、実際の作用機序は複雑で、病態により各経路の比重は異なってくるものと考えられる。

おわりに

Ca 拮抗薬の心筋代謝に対する作用を、Ca イオンの動態と心機能との関連から述べた。生理的条

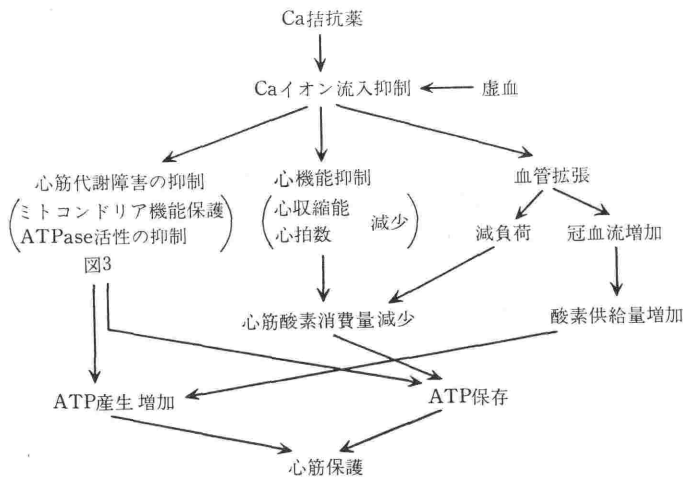


図4. Ca 拮抗薬の虚血心筋保護効果

一方、Ca 拮抗薬の Ca channel 抑制作用は心筋よりもむしろ血管平滑筋に強力に作動していることがひろく認められている。臨床的にも心機能の抑制効果よりは血管、とくに動脈の拡張作用が主として観察される。狭心症、とくに異型狭心症に顕著な効果を有するのは、Ca channel 遮断による冠動脈攣縮の抑制にあることはすでに明らかとなっている。この Ca 拮抗薬の有する強力な血管拡張作用は虚血時における心筋代謝に当然関与

件下においても、病態時においても代謝面に対する作用はすべて Ca イオンの心筋細胞内流入抑制効果によって説明が可能である。しかし個々の代謝における作用機序は複雑で、必ずしも十分には明らかとなっていない。電気生理学的な分野での知見の進展にはめざましいものがあるが、生化学的見地に立った基礎的な検討も、Ca 拮抗薬の循環制御における役割を理解するうえで今後ますます必要になるように思われる。

文 献

- 1) Ebashi, S., Endo, M., Ohtsuki, I. : Control of muscle contraction. *Q. Rev. Biophys.* **2**:351~384, 1969.
- 2) Weber, A., Murray, J. M. : Molecular control mechanism in muscle contraction. *Physiol. Rev.* **53**:612~673, 1973.
- 3) Huxley, A. F., Simmons, R. M. : Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature* **233**:533~538, 1971.
- 4) Dayton, W. R. : A Ca^{++} -activated protease possibly involved in myofibrillar protein turnover. *Biochem.* **15**:2150~2167, 1976.
- 5) Chien, K. R., Reeves, J. P., Buja, M., Bonte, F., Parkey, R. W., Willerson, J. T. : Phospholipid alterations in canine ischemic myocardium. *Circ. Res.* **48**:711~719, 1981.
- 6) Solaro, R. J., Wise, R. M., Shiner, J. S., Briggs, F. N. : Calcium requirements for cardiac myofibrillar activation. *Circ. Res.* **34**:525~530, 1974.
- 7) Fabiato, A., Fabiato, F. : Contractions induced by a calcium-triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single skinned cardiac cells. *J. Physiol.* **249**:469~495, 1975.
- 8) Ringer, S. : A further contribution regarding the influence of different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J. Physiol.* **4**:29~42, 1883.
- 9) Glitsch, H. G., Reuter H., Scholz, H. : Effect of the internal sodium concentration on calcium fluxes in isolated guinea-pig auricles. *J. Physiol.* **209**:25~43, 1970.
- 10) Reuter, H. : Properties of two inward membrane currents in the heart. *Annu. Rev. Physiol.* **41**:413~424, 1979.
- 11) Tada, M., Kirchberger, M. A., Katz, A. M. : Phosphorylation of a 22,000-dalton component of the cardiac sarcoplasmic reticulum by adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* **250**:2640~2647, 1975.
- 12) Kass, R. S., Lederer, W. J., Tsien, R. W., Weingart, R. : Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol.* **81**:187~208, 1978.
- 13) Nayler, W. G., Mas-Oliva, J., Williams, A. J. : Cardiovascular receptors and calcium. *Circ. Res.* **46**:161~166, 1980.
- 14) Payet, M. D., Schanne, O. F., Ruiz-Ceretti, E., Demers, J. M. : Inhibitory activity of blockers of the slow inward current in rat myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **12**:187~200, 1980.
- 15) Langer, G. A., Serena, S. D., Nudd, L. M. : Localization of contractile-dependent Ca ; comparison of Mn and verapamil in cardiac and skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* **229**:1003~1007, 1975.
- 16) Nayler, W. G., Szeto, J. : Effects of verapamil on contractility oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* **6**:120~128, 1972.
- 17) Nayler, W. G., Grinwald, P. : Calcium entry blockers and myocardial function. *Fed. Proc.* **40**:2855~2861, 1981.
- 18) Shen, A. C., Jennings, R. B. : Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am. J. Pathol.* **67**:417~440, 1972.
- 19) Henry, P. D., Shuchleib, R., Davis, J., Weiss, E. S., Sobel, B. E. : Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am. J. Physiol.* **233**:677~684, 1977.
- 20) Fleckenstein, A. : Drug-induced changes in cardiac energy. *Advan. Cardiol.* **12**:183~197, 1974.
- 21) Shen, A. C., Jennings, R. B. : Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am. J. Pathol.* **67**:441~452, 1972.
- 22) Hearse, D. J. : Reperfusion of the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**:605~616, 1977.
- 23) Alto, L. E., Dhalla, N. S. : Myocardial cation contents during induction of the calcium paradox. *Am. J. Physiol.* **237**:713~719, 1979.
- 24) Wrogemann, K., Nylen, E. G. : Mitochondrial calcium overloading in cardiomyopathic hamsters. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10**:185~195, 1978.
- 25) Nayler, W. G., Ferrari, R., Williams, A. : Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am. J. Cardiol.* **46**:242~248, 1980.
- 26) Morad, M., Tung, L., Greenspan, A. M. : Effect of diltiazem on calcium transport and development of tension in heart muscle. *Am. J. Cardiol.* **49**:595~601, 1982.