

心拍リズムの調節

入 沢 宏*

循環系の研究は現在では分子のレベルから、無侵襲法によるヒトの循環系の研究まで多岐に互っている。そのどのレベルでの研究をみても、生体が微妙に調整されていることを知ることができる。私は心臓の歩調とり機転に興味をもって研究してきたが、生体の持っている計時システムのなかで、心臓を構成する細胞ほど長時間にわたり規則正しいリズムを刻み、定常値からのずれがおこるとそれをすぐに元の値に戻してしまうという様な恒常性、正確性をもつ細胞は他にあまり無いのではないかと思う様になった。どうしてそのような正確さを保てるようになったかという事は昔からの謎の一つであり、その謎解きが最近端緒についたところである。

心臓の歩調取り機転を制御している電流系は i) 内向き流としてカルシウム電流, ii) 外向き電流としてカリウム電流, および iii) 内向きの H (または f) 電流の 3 電流が主なものであろう。T₀ 電流 (a 電流) も膜が過分極する場合には活動電位の持続を変えるため、活動電位の間隔を変える役目をもっている。さて、この 3 電流及び a 電流についてみても、種々な調節がみられる。膜が過分極すると H 電流がながれるがこれは内向き電流なので、膜は脱分極する方向に動くだろう。即ち、過分極による長時間の心停止または徐脈はこの電流の活性化により補正されてしまう。膜が過分極すると Ca 電流の閾値から離れるので徐脈が起こる。しかし、Ca 電流には過分極側で活性化が起こる I_{Ca,T}, とそれより脱分極側で活性化する I_{Ca,L}, という 2 種のチャンネルがあるため、膜が過分極しても Ca 電流が活性化して活動電位を惹き起すことができる。脱分極したときは I_{Ca,T},

は不活性化するが、I_{Ca,L}, の方の Ca チャンネルが活性化して活動電位を起こしてしまう。したがって心拍数は膜が過分極してもかなり一定に保たれるであろう。細胞内の Ca イオンが増加すると H 電流の振幅は増加する。細胞内の Ca が増すと従って膜は脱分極しやすい。

しかし、細胞内 Ca イオン濃度 (Ca_i) がますと、同時に K 電流が増加するようになる。その結果、Ca_i 増加という様な細胞にとっては緊急な状態でも、膜を脱分極する方向と過分極する方向とが相殺して心拍動数の変動が大きくなりにくく調節している。さらに、Ca イオンの細胞内蓄積は Na-Ca 交換機転を惹き起し、細胞外に Ca が汲みだされる。これにより細胞内に増加する Na は Na-K ポンプによって細胞外にだされてしまう。また細胞内に蓄積された Ca は H⁺ イオンと交換されてミトコンドリア内に取りこまれる。一方、細胞内に蓄積した H⁺ イオンは細胞外の H⁺ と Na⁺-H⁺ 交換機構によって細胞外に出されてしまうであろう。従って、細胞内のイオン分布は長期的にみれば、一定となる様調節がなされていることになる。

また歩調取り機転には α , β Adreno-receptor による調節とムスカリン性受容器による調節とがあって、この両者が膜電流系に大きな影響を与え得る。これは迷走神経、交感神経作用として、其の神経活動の心拍数に及ぼす影響については古くから知られていた。しかし、分子のレベルでは最近になって、これら両者の働きは G タンパク質を介して、膜のカリウム電流や Ca 電流に互いに影響し合っていることが分かってきた。リズム制御の本態が細胞膜の単一のチャンネルだけでなく、数種の異なるチャンネルの相互作用によって行われることが必須の仕組みではないかと考えられ

*生理学研究所

る。即ち一つの系のみによる制御作用ではその系に何らかの異常がおこるとリズムが停止してしまうであろう。例えば歩調取り機転に重要な役割をもつカリウムチャンネルの開口度に変化がおこった場合でも、他のチャンネルによる調節でそのずれを補正できれば、拍動のリズムは相乗効果によって保持することができると考えられる。即ち一定のリズムを維持するには種類の装置ばかりでは無く、多種の装置により相互に調節し合う事が必要なのである。

リズムを起こすためにはこの様に複数の時間依存性のチャンネルの存在が必要であるが、一方では反復興奮を起こす神経細胞の例をみると膜に存在する総ての系が必須であるとばかりはいえないものもある。

静止している神経細胞に直流通電をおこなって反復興奮を起こす様な場合を考えてみると、時間依存性の電流系はスパイク電位をおこす Na 電流または Ca 電流と膜を再分極させる a 電流とである。しかし、この両者の存在のみでは細胞は反復興奮をおこさない。反復興奮がおこるためには直流通電を行うことで、a 電流によって再分極した膜が再び内向き流の活性閾値まで脱分極されなければならないのである。心筋の場合、生理的条件下ではこの直流通電と同じ役割を H 電流または K 電流の脱活性化電流が果している。H 電流はその活性閾が -70 mV 位にあるので、洞結節細胞などに於ては拍動毎の変化には役割を持たないが、プルキンエ繊維の反復興奮には大きな役割があると考えられている。また他の反復興奮の形として細胞内の Ca イオンの増加によって活性化する K チャンネルの存在が、神経細胞の Bursting Cell に発見されている。これは循環系にみられるチェーンストークのリズムのように、幾つかの反復興奮

のあとに比較的長い休止期が有り、再び興奮が反復するという例であって、摘出心筋等のランゲンドルフ灌流などをおこなった経験のある方は、心筋でも数十拍動後に 1~2 分の休止期をもち再び数十拍動継続する例を観察されたことがあると思う (ルチアーニ周期ともよばれる)。これらの機転については心臓では全く分かっていないが、神経細胞の研究によれば、Burst 発射中の一つのスパイクがでる度に、その細胞内に Ca^{2+} が増加して、その濃度が一定の閾値に達すると K チャンネルが開き、膜が一挙に再分極する例が見られている。この場合、再分極してどのような機構で再び Burst 興奮の最初のスパイクが起こされるのかという点については何も分かっていない。即ち、この初発機構については色々の可能性が考えられているが未だ何の証明もないのである。刻時機転についてこのように考えてみると、細胞ばかり眺めているとそれ自身が小宇宙であって、生体全体での制御を考える場合と大差のない困難さに到着する。しかし、生体全体としての制御機構を解明するためには従来の方法を踏襲するだけでは永久に成功出来ないのではあるまいか。単一細胞の場合は個々に分解した電流系を数学的に再構成して再び実験により検討するという方法が残されていて、新しい実験事実がそれにより発見されたことも多くあった。生体全体を用いる制御系の研究でも、このような simulation による計算と動物実験との結合をもっとやれば、次の脳の統御に就いての見解も得られるのではないか。Simulation のみにより生体の制御機構のすべてを解決させるわけにはいかないが、モデル実験との差を追求することにより、その実態にさらに一歩近づけるように思われる。