

# 心筋細胞活動電位形成に関するイオンチャネルとその調節機構

菅野盛夫\* 當瀬規嗣\*

## 1. 生体情報としての心筋細胞活動電位

細胞内に刺入した微小ガラス電極で記録した心筋細胞の活動電位から何を我々は知り得るのか。心筋細胞の活動電位は記録する部位によって波形を異にするが、図1に心室筋細胞活動電位と関与するイオン電流を模式的に示した。

まず、第0相での活動電位が脱分極する速度(最大立ち上がり速度( $V_{max}$ ))は、細胞外から細胞内への $Na^+$ イオンの流入の程度、別な表現をすると脱分極によって活性化された $Na$ 電流( $I_{Na}$ )

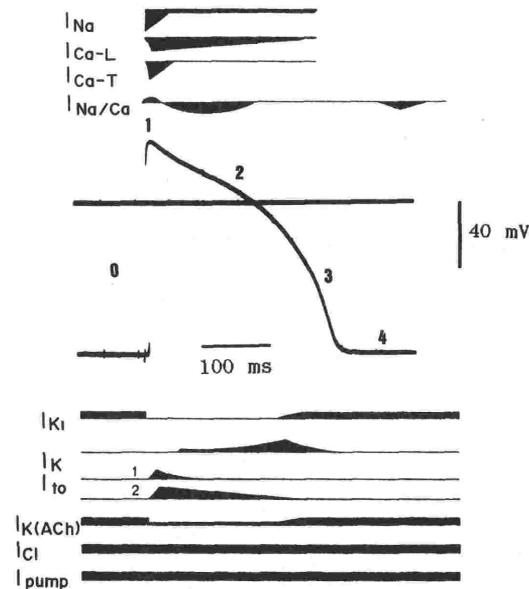


図1 モルモット心室筋細胞活動電位と関与する膜電流。

の量的変化を反映する。 $Na$ 電流は、心筋細胞の興奮性と興奮の伝導速度を規定している膜電流である。従って、この電流を抑制する薬物は細胞興奮性と興奮伝導を抑制することによって抗不整脈薬として臨床的に有用であって、Vougan Williams の分類ではクラス I 抗不整脈薬に属する。

活動電位のプラトー相(第2相)の高さと持続は、細胞外からの $Ca^{++}$ の流入によって形成される緩徐内向き電流( $I_{Ca}$ )の活性化の程度を表現している。たとえば、 $\beta$ -受容体アゴニストである isoproterenol や  $Ca^{++}$ チャネルアゴニストの Bay K 8644 はプラトー相の高さおよび持続を増加する。従って、薬物によって惹起された活動電位のプラトー相の高さや持続の変化から  $I_{Ca}$  に与える影響をおおよそ推測することが可能である。 $I_{Ca}$  は、心筋収縮の連関因子である  $Ca^{++}$ イオンを筋小胞体に提供する重要な経路であるので、その増減は収縮力を規定することになる。しかし、プラトー相を規定しているのは  $I_{Ca}$  ばかりでなく、様々な外向き電流と内向き電流(表1)とのバランスの上に決定されるのであるから、プラトー相の状態からの推測が当てはまらない場合もある。

プラトー相を過ぎて活動電位は静止膜電位に向かって再分極をはじめる。再分極相(第3相)は、脱分極を持続する内向き電流( $I_{Na}$ と $I_{Ca}$ )の消退、もしくは、時間および膜電位に依存した外向き電流(主として $K^+$ 電流)の増強によって生じる(表1)。この中には、虚血や低酸素の様な病的な状態にのみ発現するATP感受性 $K^+$ 電流( $I_{KATP}$ )、acetylcholine や adenosine の受容体機構によっ

\*北海道大学医学部薬理第二講座

表1 活動電位プラトー相および再分極を規定する膜電流

1. 内向き電流
不活性化されないナトリウム電流 ( $I_{Na}$ )
カルシウム電流 ( $I_{Ca}$ )
2. 外向き電流
内向き整流 $K^+$ 電流 ( $I_{K1}$ )
遅延整流 $K^+$ 電流 ( $I_K$ )
一過性外向き電流 ( $I_{to}$ )
クロール電流 ( $I_{Cl}$ )
アセチルコリン $K^+$ 電流 ( $I_{KAcH}$ )
ATP 感受性 $K^+$ 電流 ( $I_{KATP}$ )
細胞内 $Na^+$ により活性化される $K^+$ 電流
3. ポンプおよび交換系電流
$Na^+-Ca^{++}$ 交換電流 (主に内向き電流)
$Na^+-K^+$ ポンプ電流 (外向き電流)

て活性化される  $K^+$  電流 ( $I_{KAcH}$ ), 一過性外向き電流 ( $I_{to}$ ) に加えて, いかなる心筋細胞においても認められる遅延整流性外向き電流 ( $I_K$ ) や静止膜電位を規定している電流の一つである内向き整流  $K^+$  電流 ( $I_{K1}$ ) がある. これらの外向き電流は活動電位の再分極速度を決定し, そのことによって活動電位幅 (action potential duration : APD) に大きく影響する.

APD は心臓機能に大きな影響を与える. その一つは収縮への影響である. Lidocaine の様な抗不整脈薬による不活性化されない  $I_{Na}$  の抑制は APD を短縮するとともに細胞内  $Na^+$  を減少させる. このことにより, 起電性である  $Na^+/Ca^{++}$  交換系の回転効率を促進し,  $Ca^{++}$  流出促進に導き, 筋小胞体に貯蔵される  $Ca^{++}$  量の減少をもたらして収縮力の抑制をおこす. 外向き  $K^+$  電流の抑制による APD の増加は,  $I_{Ca}$  の不活性化を遅らせて  $Ca^{++}$  チャネルを通して流入する  $Ca^{++}$  量を増やす結果, 陽性変力作用をもたらすことが多い. 例えば, ラット乳頭筋のアドレナリン  $\alpha_1$ -受容体刺激のよる陽性変力作用は, 一過性外向電流 ( $I_{to}$ ) の抑制による APD 増加によってもたらされる<sup>1, 2)</sup>. APD の短縮は  $I_{Ca}$  の早期不活性化をおこすので流入する  $Ca^{++}$  量を減少して収縮力を抑制する. 例えば, APD 感受性  $K^+$  チャネルのアゴニストであるいわゆる  $K^+$  チャネルオープナーの pinacidil は  $I_{KATP}$  チャネルを活性化して APD を短縮して収縮力を抑制する<sup>3)</sup>.

APD は相対不応期を決定する因子であるので,

APD の延長は不整脈の発現を抑制するように働く. 特に APD の不均一性を引きおこす虚血・再灌流時のリエントリー性不整脈には APD の延長は有効な抑制手段である. 電気薬理学的作用に基づいてなされた Vaughan Williams の抗不整脈薬分類でクラス III に所属する amiodarone や d,l-sotalol に付け加えて,  $K^+$  チャネルを抑制する新規化合物 (MS-551, E-4031, dofetilide や sematilide など) が抗不整脈薬として最近関心を集め, 臨床試験がすすめられている<sup>4)</sup>. しかし, これらの新規クラス III 化合物は APD を増加して不応期を延長するが, APD の増加は興奮頻度に逆比例する, すなわち, 先行する興奮との時間間隔が短いほど APD の増加は少ない (逆頻度依存性 : reversed use dependence) という共通した性格を示す. これはクラス III 抗不整脈薬の効果が最も期待されるリエントリー性の心室性頻拍の制御に不利である<sup>5)</sup>. 頻度に応じて  $Na^+$  チャネル抑制作用がより明確になるクラス I 抗不整脈薬と対照的である. 一方, 徐脈になると APD の増加がより顕著になる. 徐脈時の極端な APD の増加は早期後脱分極 (early afterdepolarization) をおこし, 抗不整脈的に働くよりも催不整脈作用 (Torsade de points) を表すことがある. Amiodarone の APD 延長作用の逆頻度依存性は他のクラス III 薬物に比べて軽度であるので, この薬物を III<sub>A</sub> に分類し, その他の薬物 (III<sub>B</sub> に分類) と区別することもある<sup>6)</sup>.

興奮によって生じる活動電位波形変化に加えて, 心筋細胞が能動的に興奮していない拡張期の

膜電位も重要な情報を与えてくれる。細胞障害的に働く様々な刺激、たとえば、活性酸素や膜脂質異常代謝産物 (PAF や lysophosphatidylcholine など) を産生する心筋虚血およびその再灌流時には、膜電位が脱分極するために異常自動能が発現したり、また、脱分極のために興奮できる  $\text{Na}^+$  チャネルが減少して、その結果、虚血心筋部位の興奮伝導速度が低下して一方向性ブロックを形成し不整脈誘発の要因となる<sup>7, 8)</sup>。静止もしくは拡張期の膜電位は細胞内外のイオン分布および膜のイオン透過性によって決定されるが、細胞内イオン環境の恒常性維持に働くイオンポンプ ( $\text{Na}$ ポンプ,  $\text{Ca}$ ポンプ) やイオン交換系 ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  など) の機能も無視できない。起電性ポンプの代表である  $\text{Na}$ ポンプの抑制 (強心配糖体などによる) は膜電位を脱分極させる。起電性の交換系である  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  交換系は、細胞内の  $\text{Ca}^{++}$  濃度の動的变化に応じて逆転電位が変化するので  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  交換系電流の活動電位への寄与を一言で言うことはできない。拡張期では、通常  $\text{Na}^+$  濃度勾配により  $\text{Ca}^{++}$  を細胞外に排出する重要な機構として働いているが、その逆転、すなわち、 $\text{Ca}^{++}$  の流入機構としても働き得るかは議論の多いところである。

一方、 $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$  交換系や  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  交換系は電気的には中性であるが、細胞内 pH を調節する役割をもち、細胞内 pH の変化を介して間接的に膜の電気生理学的性質に影響する。最近注目されているのは、 $\text{Cl}^-$  電流 ( $I_{\text{Cl}}$ ) である。 $I_{\text{Cl}}$  には細胞内の cAMP によって活性化される電流<sup>9)</sup> に加え、細胞の容量変化やストレッチによって活性化される  $\text{Cl}^-$  電流<sup>35)</sup> がある。これらの  $\text{Cl}^-$  電流の活動電位に与える影響は十分には解明されていないが、病態生理学的意義があるものと考えられている。

以上、心筋細胞活動電位形成にあづかる主要な膜電流をあげ、活動電位波形から推測できる心筋細胞機能の変化について説明した。

## 2. イオンチャネル (ion channels)

活動電位を発生させる基になる膜電流は、膜に存在するイオンチャネルを通して流れる電荷によって生じる。イオンチャネルは細胞膜を貫通する

蛋白であって、中央にイオン流が通る孔を持つ筒状構造とイメージすることができる (図2)。この膜貫通蛋白には、通過するイオン種を決定するイオン選択フィルター、イオンの流れを on-off するゲート (閉門)、さらに、膜電位変化を感じるセンサーや細胞内物質 (たとえば、ATP,  $\text{Ca}^{++}$  や  $\text{H}^+$ ) 濃度変化を感じてゲート機構に情報を提供する機構を構造の中に備えていなければならない。科学技術の進歩はイオンチャネルに関する我々の知識を急激に増加させた。一つにはバイオテクノロジーの進歩によるチャネル構造の解明であり、もう一つはチャネル活動を記録するパッチクランプ法の開発による機能の解明である。

遺伝子工学の手法を活用して構造が決定したイオンチャネルには  $\text{Na}^+$  チャネル,  $\text{Ca}^{++}$  チャネルおよび  $\text{K}^+$  チャネルがある<sup>10)</sup>。前2者のチャネルは類似した構造を持つ4つのドメインから構成され、それぞれのドメインは S1 から S6 の6つのセグメントから成っている (図3上段)。また、両者は膜電位依存性を示すチャネルであるが、それぞれのドメインの S4 が膜電位センサーとして働くことが知られている<sup>11)</sup>。 $\text{K}^+$  チャネルについては、ショウジョウバエ、ラット脳およびラット心臓から  $\text{K}^+$  イオンに選択性を示すチャネルがクローニングされているが<sup>12)</sup>、図3上段に示したサ

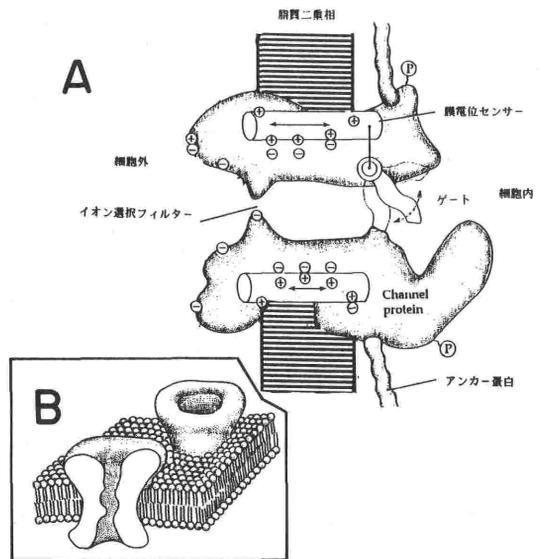


図2 電位依存性イオンチャネルの模式図。チャネルの機能モデル (A) と細胞膜に組み込まれたチャネル (B) を示す。

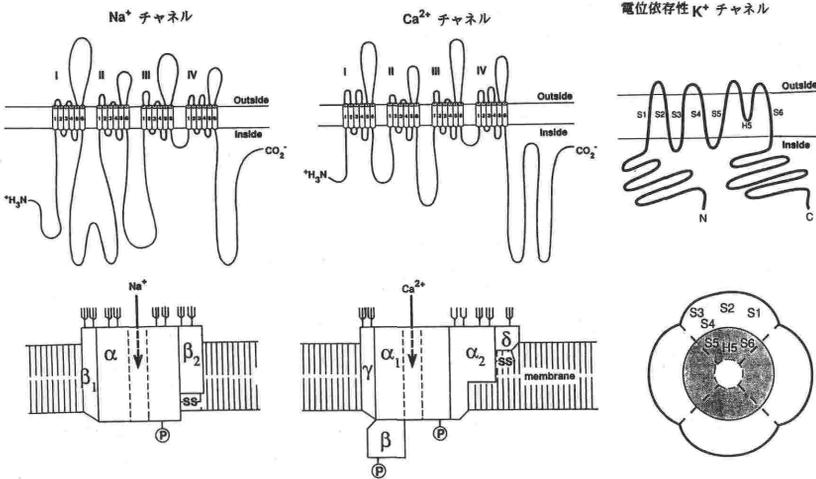


図3 イオンチャネルの構造。

上段には、各チャネルの主サブユニットの分子構造とその膜内配置。下段：Na<sup>+</sup> および Ca<sup>++</sup> チャネルについては、チャネルのサブユニット構造を、K<sup>+</sup> チャネルについては、上段に示したサブユニットが4つ集まってチャネルが形成されることを示す。

ブユニットが4つ集まってチャネルを形成する<sup>13)</sup>。実際の Ca<sup>++</sup> チャネルは、図3上段に示した Ca<sup>++</sup> イオンを通す孔を形成する α<sub>1</sub> サブユニットに加えて、α<sub>2</sub>, β, γ, δ のサブユニットが結合している (図3下段)。α<sub>1</sub> サブユニット以外の機能は十分に明らかにされていないが、これらサブユニットの mRNA を様々に組み合わせてアフリカツメカエルの卵細胞に Ca<sup>++</sup> チャネルを発現させて、機能解析を行った研究によれば<sup>14)</sup>、それぞれのサブユニットが重要な調節的役割をもつことが示唆されている。Na<sup>+</sup> チャネル β<sub>1</sub>-および β<sub>2</sub>-サブユニットの存在が知られている (図3)。

言うまでもなく、構造と機能の関係を解明するためには機能を正確に測定できなければならない。現在、イオンチャネル活動を記録するもっとも正確な方法として世界で広く用いられているパッチクランプ法は、1991年度のノーベル生理・医学賞を受賞したザックマン (B. Sakmann) とネーア (E. Neher) によって開発された画期的な方法である。まず、コラゲナーゼ等の酵素を用いて単一細胞を得る。その細胞表面にパッチ電極を押し当て陰圧をかけ (図4A)、パッチ電極と細胞膜の間に漏れ抵抗が数ギガオーム程度のシールをつくり、1) パッチ電極先端に含まれる膜に存在するイオンチャネル活動を記録する cell-attached mode (図4B)、2) さらに陰圧をかけて電極先

端に吸い付けられている膜を破り、パッチ電極内液と細胞内との交通を可能にして、細胞膜表面に存在するイオンチャネルの活動の総和を膜電流として記録する whole-cell mode (図4C) でチャネル活動を観察するか、もしくは、3) cell-attached mode を完成させた後パッチ先端の膜部分を他の細胞膜から切りはなす inside-out patch、もしくは、whole-cell mode から電極を細胞から引き離して作る outside-out patch によりイオンチャネル活動を記録する (図4D)。詳細を省くがパッチクランプ法を用いたイオンチャネル活動の記録・解析には限界があるのは言うまでもない。しかしながら、従来の方法に比較して飛躍的にイオンチャネルに関する理解を深めたことは確かである。イオンチャネルおよびパッチクランプ法に関しては優れた解説書がある<sup>15)</sup>。紙数が限られているので、私達が興味を持って研究したイオンチャネルについて、当教室の成績を加えて説明する。

### 3. Ca<sup>++</sup> チャネルの調節機構

活動電位プラトー相に一致して活性化される Ca<sup>++</sup> 電流の変化は心筋細胞の収縮能に大きな影響を与える。それは、Ca<sup>++</sup> チャネルの開口によって細胞内に流入する Ca<sup>++</sup> は、興奮収縮連関 (E-C coupling) の主役として筋小胞体に蓄積されるとともに、筋小胞体からの Ca<sup>++</sup> 遊離を惹起

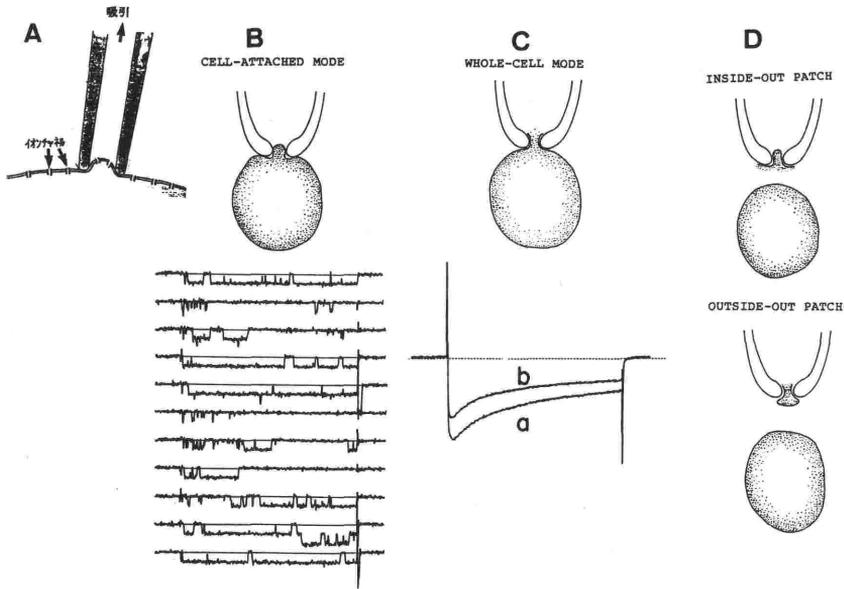


図4 パッチクランプ法。本文参照。

BおよびCには、cell-attached mode および whole-cell mode で実際に記録した  $Ca^{++}$  チャンネル活動および電流トレースをあわせて示した。細胞はモルモット心室筋細胞で、 $-40mV$  の保持電位から  $0mV$  へ脱分極パルスを与えている。電荷キャリアーは  $Ba^{++}$  である。Cにおいて、aは対照の、bは8-bromo-cGMP投与後の  $I_{Ba}$  を示す。

する刺激ともなるからである。

興奮細胞に存在する  $Ca^{++}$  チャンネルは、活性化される閾値膜電位、 $Ba^{++}/Ca^{++}$  透過性比、細胞内  $Ca^{++}$  濃度による不活性化の程度、イオンコンダクタンスおよび dihydropyridine 系  $Ca^{++}$  アンタゴストや  $\omega$ -conotoxin に対する感受性から、N, T, および L 型  $Ca^{++}$  チャンネルに分けられる<sup>16)</sup>。心筋細胞に存在するのは T および L 型のチャンネルであるが<sup>17)</sup>、L 型チャンネルは収縮に必要な  $Ca^{++}$  供給および  $Ca^{++}$  遊離刺激の役割を担い、T 型のチャンネルは主に洞房結節においてペースメーカー機転に関与していると考えられている。

L 型  $Ca^{++}$  チャンネルの機能を調節する重要な機構は、蛋白キナーゼA (PKA) によるチャンネル蛋白のリン酸化であって、チャンネルのリン酸化はチャンネルの開口確率を高めて  $I_{Ca}$  増加に寄与し、細胞内への  $Ca^{++}$  流入を促進して陽性変力作用発現の一要因となる<sup>18)</sup>。PKA の活性化は細胞内 cAMP 濃度によるから、ATP から cAMP の産生を触媒する酵素であるアデニレートシクラーゼの活性化を惹起する生理的、薬理的手段 ( $\beta_1$ -、 $\beta_2$ -アドレナリン性受容体、ヒスタミン  $H_2$ -受容体などの刺激) は全て陽性変力作用を発現する。

Gs 蛋白を介さずにアデニレートシクラーゼ活性を刺激する forskolin も収縮力増強作用を示す。cAMP はホスフォジエステラーゼ (PDE) によって 5'AMP になりその生理活性を失う。したがって、PDE を阻害する薬物は細胞内の cAMP の分解を阻害して陽性変力作用をひきおこす。古くから知られているテオフィリン誘導体は非特異的な PDE 抑制薬であるが、最近、5つあるアイソザイムの内、PDEIII の特異的阻害薬 (milrinone, amrinone, emoximon など) が強心薬として興味を集めている。その機構が何であれ、細胞内 cAMP の上昇はチャンネル蛋白のリン酸化をおこし L 型  $Ca^{++}$  チャンネルの機能を亢進し、 $I_{Ca}$  を増加する。 $Ca^{++}$  電流の増加は活動電位のプラトー相の上昇と持続の延長をもたらすことが考えられる。確かに  $\beta$ -受容体刺激により、プラトー相の上昇した活動電位を記録するのが通常であるが、プラトー相の持続の増加は必ずしも観察されず、むしろ短縮を認めることが多い。それは、後述するように、再分極に関与する遅延整流性外向き  $K^+$  電流 ( $I_K$ ) が cAMP 依存性に増加するため<sup>28)</sup> に、緩徐内向き  $Ca^{++}$  電流の増加によるプラトー相持続の延長が打ち消されてしまうからである。

細胞内蛋白を燐酸化する蛋白キナーゼには、PKA の他に蛋白キナーゼ C (PKC) や蛋白キナーゼ G (PKG) があり、細胞内情報伝達に役割を担っていると理解されている。PKC が活性化されると、Ca<sup>++</sup> チャネル機能が変化する細胞の存在が知られている。しかし、我々の研究室で検討した限りでは、心筋細胞の L 型 Ca<sup>++</sup> チャネルは PKC の標的蛋白になり得ない。まず、PKC の活性化物質である phorbol ester 類はモルモット単一心室筋細胞の Ca<sup>++</sup> 電流の増加させない<sup>19)</sup>。また、受容体を介する PKC の活性化が陽性変力作用の発現に密接に関連していることが指摘されている。α-アドレナリン作動受容体<sup>2,33)</sup> やエンドセリン受容体<sup>20)</sup> の刺激も Ca<sup>++</sup> 電流の増加させない。

cGMP によって活性化される PKG の役割も不明である。心筋細胞においても cGMP 産生をたかめる血管拡張性ニトロ化合物は、収縮力や自動能、更に、活動電位顕著な影響をおよぼさないとされている。しかし、教室の當瀬は最近ニワトリ胚心筋細胞の L 型 Ca<sup>++</sup> チャネル活動に細胞内 cGMP 上昇が抑制的に働くことを認めた<sup>21)</sup>。その詳細な分子機構は不明であるが、PKG を活性化してチャネル蛋白の燐酸化をおこして抑制 (PKA によるチャネル蛋白の燐酸化による機能促進の反対の現象) している可能性が高い (図 4 C 参照、當瀬未発表)。

心筋細胞には様々な蛋白キナーゼが存在し、機能蛋白を燐酸化することによって細胞機能の調節を行っているが、Ca<sup>++</sup> チャネルに関し生理的意義が明確になっているのは cAMP-PKA 系であって、産生された cAMP 量によって一義的にこの系による調節は決定される。cAMP を細胞内セカンドメッセンジャーに利用する受容体では、受容体刺激によって活性化された G 蛋白 α サブユニット (Gsα) が cAMP 産生酵素への情報伝達機構として働くのであるが、この受容体によって活性化された Gs 蛋白が直接 L 型 Ca<sup>++</sup> チャネルに作用してチャネル活動を亢進する現象が報告<sup>22)</sup>された。しかし、その生理的意義が論争の対象となっている<sup>23,24)</sup>。

#### 4. I<sub>K</sub> と I<sub>to</sub> 調節機構

リエントリー機構による不整脈の停止には、興奮伝導の抑制によってリエントリー回路にある一

方向性ブロックを両方向性ブロックに代えてリエントリー回路を途絶するか、もしくは、回帰してきた興奮による心筋細胞の脱分極を不能にする不応期の延長が有効である。前者は、Na<sup>+</sup> チャネル抑制作用をもつクラス I 抗不整脈薬の、後者は最近高い関心が寄せられているクラス III 抗不整脈薬の作用機序である。クラス III に分類される薬物として amiodarone<sup>25,26)</sup> は、多彩な、かつ、重篤な副作用を持つが、他剤無効の重症不整脈の治療に有用であり、その効果は臨床的に高く評価されている。電気薬理学的には、活動電位幅 (APD) を増加するクラス III 作用に加えて、クラス I および IV 作用もしめす。さらに、β-受容体にも非特異的な抑制作用を示すのでクラス II 作用も持つ。心筋の不応期の延長が amiodarone の抗不整脈作用の主たる機序と推定されているが、その原因となる APD の増加を模倣した新規化合物が開発され臨床評価をうけているところである (前述)。APD に影響する膜電流は表 1 に示したように多様であるが、新規クラス III 抗不整脈薬の作用する膜電流として遅延整流性外向き K<sup>+</sup> 電流 (I<sub>K</sub>) が注目されている<sup>4,27)</sup>。I<sub>K</sub> チャネルは様々な細胞内因子によって生理的に調節されている。細胞内 cAMP は、PKA によるチャネル蛋白の燐酸化を介して I<sub>K</sub> チャネルを活性化して外向き電流を増加し<sup>28)</sup>、APD を短縮する。したがって、β-受容体刺激によって増加した細胞内の cAMP は、APD に関してまったく正反対に働く I<sub>Ca</sub> と I<sub>K</sub> の活性化をひきおこすことになる。また、細胞内 Ca<sup>++</sup> 濃度の増加も I<sub>K</sub> を活性化する細胞内因子である<sup>29)</sup>。さらに、PKC は PKA とは異なる部位を燐酸化して I<sub>K</sub> チャネルを活性化する<sup>19)</sup>。

G 蛋白 (Gq) を介して、細胞膜ホスホリパーゼ C (PLC) を活性化する受容体刺激は、膜のホスホイノシタイドの加水分解をおこし、細胞内小胞体から Ca<sup>++</sup> を遊離するイノシトール三リン酸とともに、PKC を活性化するジアルシルグリセロールを生成して、受容体刺激に対応した細胞反応を惹起する<sup>30,31)</sup>。したがって、PLC 活性を高める α<sub>1</sub>-受容体刺激は、PKC 活性の上昇によって APD は短縮するはずであるが、ラット、ウサギおよびイヌの心筋では APD はむしろ延長する。しかし、モルモットの乳頭筋では APD は短縮する<sup>32)</sup>。この種差を説明するのに I<sub>K</sub> のみでは不十

分である。我々はラット心室筋細胞の  $\alpha_1$ -受容体刺激が、PKC の活性化と無関係に、一過性外向き  $K^+$  電流 ( $I_{to}$ ) を抑制することを明らかにした<sup>2)</sup>。 $\alpha_1$ -受容体刺激で APD の延長が観察された動物種では、心室筋細胞に  $I_{to}$  が存在している。なかんずく、ラット心室筋では  $I_K$  成分が少なく  $I_{to}$  の動態が APD を決定している。 $\alpha_1$ -受容体刺激による APD の変化は、 $I_{to}$  に対する抑制効果と  $I_K$  の活性化作用とのバランスによって決定されるが、これらの動物種では  $I_{to}$  の抑制が  $I_K$  の活性化を上回ったものと考えられる。一方、モルモットの心室筋では  $I_{to}$  が存在しないので、 $I_K$  活性化による APD の短縮のみが観察されることになる<sup>32)</sup>。 $\alpha_1$ -受容体刺激によって  $I_{to}$  が抑制される機序は、細胞内のセカンドメッセンジャーを介して発現していることが判明しているものの<sup>33)</sup>、その詳細は不明である。心筋  $\alpha_1$ -受容体刺激によって生じる陽性変力作用は、APD 延長による流入  $Ca^{++}$  の増加<sup>2)</sup> と収縮蛋白の  $Ca^{++}$  感受性亢進<sup>34)</sup> の 2 つの機序によると考えられているので、陽性変力作用の程度には  $I_{to}$  の有無によって種差が生じることが容易に理解される。

## 5. おわりに

薬物作用機序解明を助けてくれる手段としての心筋細胞活動電位およびイオンチャンネル活動について概説した。ここで述べたチャンネル以外に、病態生理学的に重要なイオンチャンネルがあるが割愛した。

細胞情報伝達系や細胞内シグナルの標的蛋白の知識が増えてくるにつれて、ブラックボックスに近かった薬物に作用機序も解明されてきている。しかし、分子レベルでの薬物作用機序が新たにブラックボックスとなってきた。分子生物学の進歩がこの点を解決してくれる道を教えてくれることを期待したい。

## 文 献

- Tohse, N., Hattori, Y., Nakaya, H., et al.: Effects of  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation on electrophysiological properties and mechanics in rat papillary muscle. *Gen. Pharmacol.* 18:539-546, 1987.
- Tohse, N., Nakaya, H., Hattori, Y., et al.: Inhibitory effect mediated by  $\alpha_1$ -adrenoceptors on transient outward current in isolated rat ventricular cells. *Pflügers Arch.* 415:575-581, 1990.
- Nakaya, H., Takeda, Y., Tohse, N., et al.: Effects of ATP-sensitive  $K^+$  channel blockers on the action potential shortening in hypoxic and ischemic myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 103:1019-1026, 1991.
- 中谷晴昭, 武田洋司, 當瀬規嗣, ほか: 心筋  $K$  チャンネルとそのモジュレーター. *心臓* 24:210-214, 1992
- Hondegehm, L. M., Snyder, D. J.: Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. *Circulation* 81:686-690, 1990.
- Hondegehm, L. M.: Development of class III antiarrhythmic agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2(Suppl. 2):S169-S177, 1992.
- Nakaya, H., Tohse, N., Kanno, M.: Electrophysiological derangements induced by lipid peroxidation in cardiac tissues. *Am. J. Physiol.* 253:H1089-H1097, 1987.
- Nakaya, H., Tohse, N.: Electrophysiological effects of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine on cardiac tissue: Comparison with lysophosphatidyl choline and long chain acyl carnitine. *Br. J. Pharmacol.* 89:749-757, 1986.
- Harvey, R. D., Clark, C. D., Hume, J. R.: Chloride current in mammalian cardiomyocytes. *J. Gen. Physiol.* 95:1077-1102, 1990.
- Catterall, W. A.: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242:50-61, 1988.
- Stühmer, W., Conti, F., Suzuki, H., et al.: Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 339:597-603, 1989.
- Jan, L. Y., Jan, Y. N.: How might the diversity of potassium channels be generated? *Trends Neurosci.* 13:415-419, 1990.
- Mackinnon, R.: Determination of the subunit stoichiometry of a voltage-activated potassium channel. *Nature* 350:232-235, 1991.
- Singer, D., Biel, M., Lotan, I. et al.: The roles of the subunits in the function of the calcium channel. *Science* 253:1553-1557, 1991.
- Hille, B.: Ionic channels of excitable membranes (2nd edition). Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts, 1992.
- Tsien, R. W., Lipscombe, D. V., Madison, K. R., et al.: Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci.* 11:431-438, 1988.
- Pelzer, D., Pelzer, S., MacDonald, T. F.: Properties and regulation of calcium channels in muscle cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 114:107-207, 1990.
- 亀山正樹: 膜電位依存性  $Ca$  チャンネルの調整機構. *実験医学* 7:218-223, 1989.
- Tohse, N., Kameyama, M., Sekiguchi, K., et al.: Protein kinase C activation enhances the delayed rectifier potassium current in guinea pig heart cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 22:725-734, 1990.
- Tohse, N., Hattori, Y., Nakaya, Y., et al.: Inabili-

- ty of endothelin to increase  $Ca^{++}$  current in guinea-pig heart cells. *Br. J. Pharmacol.* **99**: 437-438, 1990.
- 21) Tohse, N., Sperelakis, N.: cGMP inhibits the activity of single calcium channels in embryonic chick heart cells. *Circ. Res.* **69**:325-331, 1991.
  - 22) Yatani, A., Brown, A. M.: Rapid  $\beta$ -adrenergic modulation of cardiac calcium channel currents by a fast G protein pathway. *Science* **245**:71-74, 1989.
  - 23) Hartzell, H. C., Mery, P. -F., Fischmeister, R., et al.: Sympathetic regulation of cardiac calcium current is due exclusively to cAMP-dependent phosphorylation. *Nature* **351**:573-576, 1991.
  - 24) Cavalie, A., Allen, T. J. A., Trautwein, W.: Role of the GTP-binding protein Gs in the  $\beta$ -adrenergic modulation of cardiac Ca channels. *Pflügers Arch.* **419**:433-443, 1991.
  - 25) Singh, B. N., Venkatesh, N., Nademance, K., et al.: The historic development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **31**:249-280, 1989.
  - 26) Singh, B. N., Sarma, J. S. M., Zhang, Z. -H., et al.: Controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **644**: 187-209, 1992.
  - 27) Nakaya, H., Tohse, N., Takeda, Y., et al.: Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes. *Br. J. Pharmacol.* **109**:157-163, 1993.
  - 28) Yazawa, K., Kameyama, M.: Mechanism of receptor-mediated modulation of the delayed outward potassium current in guinea-pig ventricular myocytes. *J. Physiol (London)*. **421**:135-150, 1990.
  - 29) Tohse, N.: Calcium sensitive delayed rectifier potassium current in guinea pig ventricular cells. *Am. J. Physiol.* **258**:H1200-H1207, 1990.
  - 30) Berridge, M. J.: Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* **361**:315-325, 1993.
  - 31) Nishizuka Y.: Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* **233**:305-312, 1986.
  - 32) Tohse, N., Nakaya, H., Kanno, M.:  $\alpha_1$ -Adrenoceptor stimulation enhances the delayed rectifier  $K^+$  current of guinea pig ventricular cells through the activation of protein kinase C. *Circ. Res.* **71**: 1441-1446, 1992.
  - 33) Braun, A. P., Fedida, D., Clark, R. B., et al.: Intracellular mechanisms for  $\alpha_1$ -adrenergic regulation of the transient outward current in rabbit atrial myocytes. *J. Physiol (London)*. **431**:689-712, 1990.
  - 34) Endoh, M., Blinks, J. R.: Actions of sympathomimetic amines on the  $Ca^{2+}$  transients and contractions of rabbit myocardium: reciprocal changes in myofibrillar responsiveness to  $Ca^{2+}$  mediated through  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Circ. Res.* **62**:247-265, 1988.
  - 35) Hagiwara, N., Masuda, H., Shoda, M., et al.: Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J. Physiol (London)*. **456**:285-302, 1992.