

特集

Naチャンネルの分子構造とトキシン，薬物の結合部位

中山 仁*

はじめに

Naチャンネルは、脳はもとより心筋を含めた多くの興奮性細胞膜において、膜興奮の初期に大きな一過性の電気信号（活動電位）の発生と伝播を担う膜タンパク質である。動・植物界には脳・神経系に作用する毒物の存在が数多く知られているが、これらトキシンの標的分子がイオンチャンネルの場合には、そのターゲットはNaチャンネルであることが多い。起源や化学構造の違った多様なNaチャンネル毒（薬物）は、Naチャンネル分子上の異なった部位に結合し、それぞれ特有の薬理効果・生理作用を示すことが知られている。このように多様な特異的トキシンの存在は、他のイオンチャンネルにもまして、Naチャンネル機能を分子レベルで研究する格好のプロープを提供してきたといえる。電気ウナギ発電器官Naチャンネルの一次構造が初めて明らかにされて¹⁾以後、脳²⁾や骨格筋、心筋の同チャンネル構造³⁾が明らかとなり（図1）、他方、新たなトキシンの発見もあって、Naチャンネル機能を分子構造の視点で理解しようとする研究はますます盛んになっている。

本稿ではこれらトキシンとNaチャンネルの相互作用を中心に、Naチャンネルの分子レベルの理解がどこまで進んでいるのかを、心筋Naチャンネルの最近のトピックスを含めて概説する。

I. Naチャンネル毒（薬物）の結合とチャンネル機能の変化

現在までに知られている代表的なNaチャンネル毒（薬物）は、その作用効果から表1のように

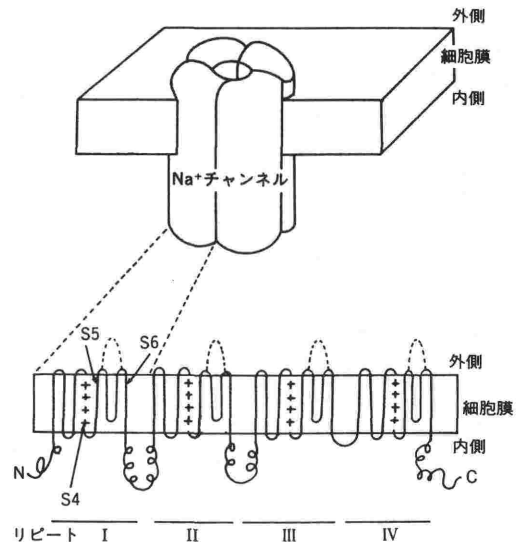


図1 最近の知見をもとに想定されたNaチャンネルの膜配置モデル

分類される⁴⁾。

Naチャンネルは生体膜の膜電位変化によってチャンネルの開閉がコントロールされる、いわゆる「電位依存性イオンチャンネル」の典型的なものである。したがって、膜電位とチャンネル分子の状態（静止状態、活性化状態、不活性化状態）およびNa電流の発生（Na⁺の細胞内への急速流入）は密接に関連しており、それを模式的に示したのが図2である。この図と表1を組み合わせると、各種トキシンがNaチャンネル機能のどの部分を修飾するか、定性的には理解しやすくなる。

1. チャンネルの状態とトキシン（薬物）結合

興奮性細胞膜が刺激を受けていない状態では、細胞膜は電氣的に分極しており、多くの細胞の内側は外に対して $-50 \sim -80$ mVの膜電位を示す。このとき、細胞膜上のNaチャンネルも“静止状

*熊本大学薬学部放射薬品学教室

表1 Naチャンネルに結合するトキシン群とその作用

結合サイト	トキシン	結合するチャンネルの状態*	活性化過程	Naチャンネルの性質 不活性化過程	イオン選択性
1.	グアニジニウム型化合物 テトロドトキシン (TTX) サキシトキシン (STX)	R/A/I		遅い不活性化の増大	測定不可 (イオン透過の阻止)
	ペプチド性 (I) μ -コノトキシン (μ -CTX)	R/A/I		不明	測定不可 (イオン透過の阻止)
2.	脂溶性アルカロイドおよびテルペン バトラコトキシン (BTX) ベラトリジン (VTD) アコニチン グラヤノトキシン (GTX)	R/A	過分極側にシフト	遅延による活性化の持続	低下
3.	ペプチド性 (II) 北アメリカ産 α -サソリ毒 (α ScTX) イソギンチャク毒 (ATX) ゴニオボラトキシン	R/A	影響せず	遅延による開口時間延長	
4.	ペプチド性 (III) 中央アメリカ産 β -サソリ毒 (β ScTX) 南アメリカ産 γ -サソリ毒 (γ ScTX)	R/A	過分極側にシフト	遅延と反復発射	
5.	ポリエーテル型化合物 プレベトキシン (BvTX) シガトキシン (CgTX)	R/A	過分極側にシフト	遅い不活性化の消失と反復発射	低下
未同定	局所麻酔薬 (抗不整脈薬) リドカイン メキシレチン キニジン	A/I	活性化の遅延	刺激頻度および膜電位に依存した活動電位の短縮	
			活動電位の延長		

*: チャンネルの状態は、静止膜電位下の状態 (R)、チャンネルが活性化されて開いた状態 (A)、不活性化が進んで閉じた状態 (I) の3つに分けた。

態”にあってチャンネルを閉じている。ここに膜電位の脱分極方向への変化をもたらす刺激が加わり、それが閾値を越えるとNaチャンネルは“活性化状態”となり、急速に開口して活動電流を発生する。この活性化状態Naチャンネルでは永く続かず、徐々にチャンネルを閉じる“不活性化状態”へと移行した後、最終的にもとの静止状態へと戻る (図2)。表1で示したように多くのトキシンは静止状態と活性化状態にあるNaチャンネルと結合する。しかし、結合サイト1に結合するトキシン群は不活性化状態のチャンネルにも結合する。循環器疾患治療上、抗不整脈薬として使われるいくつかの局所麻酔薬は静止状態にあるチャンネルとは結合しないことが知られている⁵⁾。

2. トキシン (薬物) の結合部位

脳をはじめ、いくつかの組織のNaチャンネル一次構造が判明していることすでに述べたが、細胞膜を貫通して存在するチャンネル分子のどちら側 (細胞膜外側、膜貫通部、または細胞質側) に各々のトキシン結合部位が局在するのかを知ること、チャンネル分子の作動機構 (開閉をつかさどるゲート機構やイオン透過の高い選択性を決めるフィルター機構) を理解していくうえからも重要である。図3はNaチャンネル分子の構造モデルといくつかのトキシンの結合部位の推定図である⁶⁾。

表1で分類した第1群、第3群、第4群のトキシン類は水溶性の高い強塩基性化合物あるいはペ

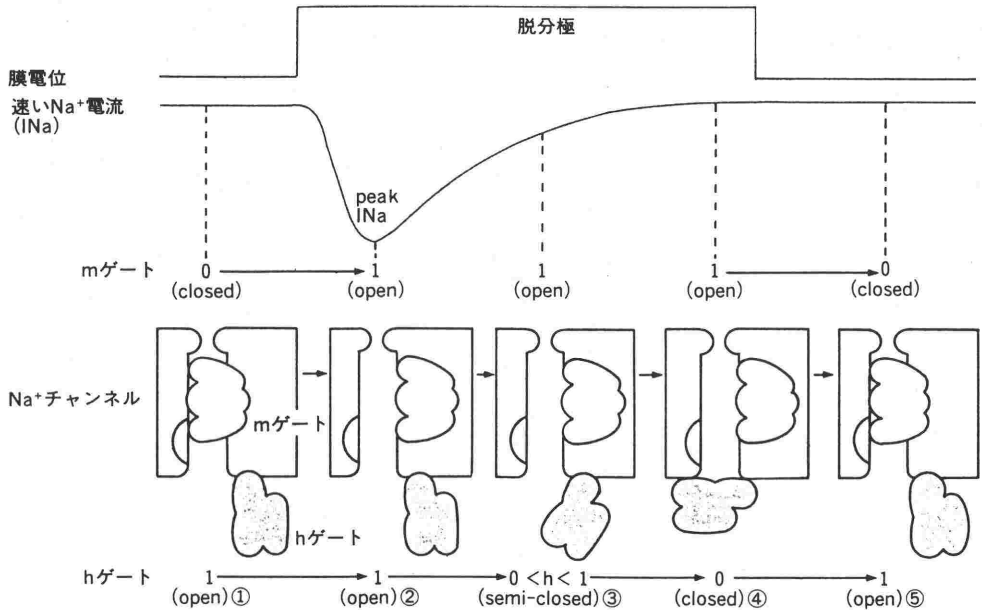


図2 Hodgkin-Huxley 理論による Na チャンネル開閉の模式図

①静止電位ではmゲートが閉じており、Na 電流は流れない。②脱分極が起こると mゲートは急速に開き（活性化状態）Na⁺が急速に細胞内に流入する。③、④しかし、時間とともにhゲートがゆっくり閉じてきて（不活性化）Na⁺流入はしだいに停止する。⑤膜の再分極に伴いmゲートが急速に閉じる。

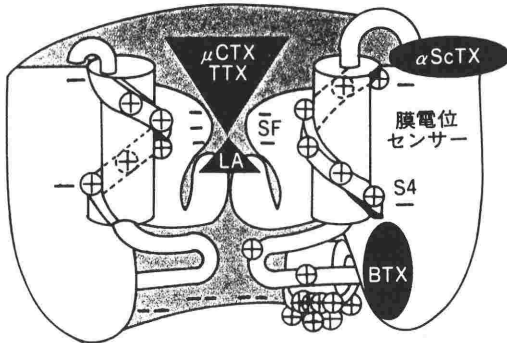


図3 Na チャンネルの分子構造モデルといくつかのトキシンの推定結合部位
トキシンの略号は表1に同じ。

プチドであるから、脂質二重層を主構成要素とする生体膜を通過するとは考えにくいので、細胞膜の外側から作用するとみなされる。α-サソリ毒⁷⁾や、後述する第1群トキシンのように、結合部位が細胞膜外側にあることを化学的に証明した例もある。これに対し第2群および第5群のトキシ

類は、脂溶性に高いことから、一度脂質二重層に溶け込み、膜貫通部または細胞質側に近い部位に結合すると考えられている。

結合サイト未同定と分類された局所麻酔薬（抗不整脈薬）については次節で述べる。

3. 抗不整脈薬の作用点

Lidocaine, mexiletine, flecainide などの Na チャンネルに作用する薬物は、クラス I 抗不整脈薬として分類されている。これらの薬物は、速い Na 電流 (I_{Na}) を抑制することにより、活動電位の V_{max} を抑え、伝導遅延やブロック、期外収縮の発生抑制などをもたらす。クラス I 抗不整脈薬は、活動電位持続時間を延長させるもの (I_a)、短縮させるもの (I_b)、変化させないもの (I_c)、と整理する Vaughan Williams の分類があるが⁸⁾、これに使用依存性ブロックからの回復時定数、および薬物がどの状態のチャンネルに親和性をもつかを加味した分類^{9,18)} (図4) が、より実状に近い。

クラス I 抗不整脈薬を作用させたとき、心筋 Na チャンネルの使用依存性ブロック (use-depen-

薬剤	活動電位持続時間	使用依存性ブロック	状態親和性
Lidocaine	短縮 (Ib)	Fast	不活性化状態
Mexiletine	短縮 (Ib)	Fast	不活性化状態
Tocainide	短縮 (Ib)	Fast	不活性化状態
Aprindine	短縮 (Ib)	Intermediate	不活性化状態
Procainamide	延長 (Ib)	Intermediate	不活性化状態
Quinidine	延長 (Ia)	Intermediate	活性化状態
Disopyramide	延長 (Ia)	Intermediate	活性化状態
Flecainide	不変 (Ic)	Slow	活性化状態

図4 クラス I 抗不整脈薬の新分類 (文献18より引用)

dent block: 薬物の使用ごとに Na 電流の減少が起きる) または頻度依存性ブロック (frequency-dependent block: 心筋細胞の刺激頻度の増大につれて最大 Na 電流が減少する) が起こる¹⁰⁾。したがってこれら薬物は、いわゆる“open-channel blocker”であり、その作用部位は細胞質側と考えられている。パッチクランプ法を用いた最近の詳しい解析では、lidocaine の心筋 Na チャンネルに対する作用は、薬物の化学種がどのようなチャンネル状態に結合するかによって阻害速度が異なることが報告された¹¹⁾。注意深い実験と解釈が必要とされる。

ところで、1989年の CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 調査では、この Na チャンネルブロッカーとしてのクラス I 抗不整脈薬を、慢性心筋梗塞患者にみられる軽症心室性不整脈に投与してその長期効果を調べると、死亡率低下を達成できる薬物は皆無であること、なかには flecainide (Ic), encainide (Ic), moricizine (Ia) のようにかえって突然死を増加させることを報告し¹²⁾、新たな問題を提起した。一方、その活動電位持続時間延長作用からクラス III 抗不整脈薬に分類された amiodarone は、他剤無効な重症不整脈を統御できることから、抗不整脈薬の有効作用機序としては Na チャンネル中心に考えるよりも、

K チャンネルに注目する方向に移行しつつあるといえるかもしれない。

最近、Duff らは mexiletine (クラス Ib) のラットへ慢性投与によって心筋 Na チャンネル数が増加するが、それは Na チャンネル α サブユニットの mRNA レベルを増加させることを明らかにしている¹³⁾。これが抗不整脈薬の作用機序とどのように関連するかは今後の課題であろう。

II. テトロドトキシシンの結合部位とイオン選択性フィルター部の構成

Na チャンネル研究における最近の一つのトピックスは、テトロドトキシシン (およびサキトキシシン) がチャンネルタンパクの一次構造上どの部分に結合するのかが解ってきたこと、さらにその部分が、イオンチャンネルの最も基本的な性質の一つ、イオン透過選択性 (Na チャンネルでは Na^+) をきめる“イオン選択フィルター部”と密接に関連していることを示す重要な結果が得られてきたことである。

テトロドトキシシン (TTX)、サキトキシシン (STX) は膜の外側から与えた時のみ Na 電流をブロックし、内側から与えても効果がないこと、および TTX, STX が有機溶媒や生体膜を構成する主成分である脂質にほとんど溶けないことから

- attachment of α -scorpion toxin derivatives in domain I of the sodium channel α -subunit. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **85** : 8742-874, 1988.
- 8) Vaughan Williams, E.M.: Classification of antiarrhythmic drugs. *in* Symposium on cardiac arrhythmias. Sndoe, E., Flinsted-Jensen, E., Clesen, K.H. (eds.) Astra. Sweden, 1970, pp. 449-49.
 - 9) Kodama, I., Toyama, J., Takenaka, C., et al. Block of activated and inactivated sodium channels by class-I antiarrhythmic drugs studied by using the maximum upstroke velocity of action potential in guinea-pig cardiac muscles. J. Mol. Cardiol., **19** : 367-377, 1987.
 - 10) Hondeghem, L. and Katzung, B.G.: Test of a model of antiarrhythmic drug action. Effects of quinidine and lidocaine on myocardial conduction. Circulation **61** : 1217-1224.
 - 11) Sunami, A., Fan, Z., Nitta, J., et al: Two components of use-dependent block of Na⁺ current by disopyramide and lidocaine in guinea-pig ventricular myocytes. Cir. Res., **68** : 653-661, 1991.
 - 12) CAST investigators: Preliminary report: effect of encamide and flecanide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infraction. N. Engl. J. Med., **321** : 406-412, 1989.
 - 13) Duff, H.J., Offord, J., West, J., et al.: Class I and IV antiarrhythmic drugs and cytosolic calcium regulate mRNA encoding the sodium channel α -subunit in rat cardiac muscle. Mol. Pharmacol., **42** : 570-574, 1992.
 - 14) Terlau, H., Heinemann, S.H., Stuehmer, W. et al.: Mapping the site of block by tetrodotoxin and saxitoxin of sodium channel II. FEBS Lett., **293** : 93-96, 1991.
 - 15) Nakayama, H., Hatanaka, Y., Yoshida, E. et al.: Photo-labeled sites with a tetrodotoxin derivative in the domain III and IV of the electroplax sodium channel. Biochem. Biophys. Res. Commun., **184** : 900-907, 1992.
 - 16) Satin, J., Kyle, J.W., Chen, M., et al.: A mutant of TTX-resistant cardiac sodium channels with TTX-sensitive properties. Science **256** : 1202-1205, 1992.
 - 17) Heinemann, S.H., Terlau, H., Stuehmer, W. et al.: Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. Nature **356** : 441-444, 1992.
 - 18) 角南明彦, 平岡昌和. 抗不整脈薬の新しい分類. Mebio **6** : 24-31, 1989.