

心筋イオン・チャネル研究の進歩

平岡昌和*

心臓は、規則正しい調律を形成し、収縮により血液を拍出する二つの重要な仕事を担っている。この二つの仕事とも心筋細胞膜での電気活動（興奮）が引き金となって引き起こされるものである。イオン・チャネルは膜にある小さな孔であり、ここをイオンが通過することにより電流が運ばれ、興奮が発生する。発生した興奮は隣接する細胞間を伝わって心臓内に広く、かつ素早く興奮の伝播をもたらして、有効で有機的な心臓全体の拍動を生じるように作用する。同時に、膜の興奮は、細胞内への Ca^{2+} の流入をもたらし、収縮の開始をもたらす。このような興奮の発生のみならず、その伝播や興奮-収縮の連関にもイオン・チャネルは重要な役割をはたしている。

かつて心臓の電気活動の研究は、ガラス微小電極により細胞内電位を記録することから活動電位の変化を観察し、イオン電流の成因を類推した。この場合には常にヤリイカの神経での考えが基盤となっていた。その後微小心筋標本を用いて電圧固定法が導入され、イオン電流を直接測定できるようになった。しかし、膜電位固定は必ずしも充分ではなく、その結果の解釈には常に疑問が付きまどっており、チャネル機能の解析には程遠いものであった。これらを解決したのが成熟心筋を単離する方法の確立とこれにパッチ・クランプ法の適用であり、これらによりイオン電流の正確な測定、チャネル電流の解析、さらにはそれらの機能の制御に関与する様々な細胞内情報伝達系等の役割などが次々と明らかにされてくるようになった。ここにいたり心筋のチャネル機能の解析は他の組織をリードする面も多く見られるようになったの

である。

一方、分子生物学的研究の進歩により、それまで存在が想像されていた膜にあるチャネル蛋白の遺伝子や構造が1980年代に入り、次々に明らかにされるようになってきた。そして、電位依存性 Na 、 Ca 、 K チャネルには類似ないしは共通の構造が有って遺伝子ファミリーを形成し、またその各部分はそれぞれ重要な機能を担っていることも判明してきた。心筋のイオン・チャネルについても多くのもので蛋白構造の決定、遺伝子のクローニングやそれらの機能発現から、分子レベルでのチャネル機能とその制御機構が明らかにされつつある。

チャネルの機能・構造の研究の発展により、循環器以外の領域ではチャネル蛋白の機能ないしは構造異常が一次的原因による疾患や病態も明らかにされてきたものがある。例えば、肺胞その他の上皮組織における CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) と呼ばれる Cl^- チャネルの異常による嚢胞性線維症、 Na^+ チャネルや Cl^- チャネルの異常による骨格筋などのミオトニー、その他である。まだ循環器領域においてはチャネル蛋白の機能・構造異常が一次的原因で発症してくる疾患は見いだされてはいない。しかし、実験的ないしは終末期心不全の心筋膜 Ca^{2+} チャネルの機能異常、肥大心における Ca^{2+} や K^+ チャネルの機能異常と遺伝子発現異常が定量的に捉えられてきており、少なくとも病態発現にチャネルが関与している証拠が見いだされつつある。また、遺伝性 QT 延長症候群では K^+ チャネル関連遺伝子の異常が示唆される報告もある。このようにチャネルの機能・構造やその制御機構の変化がある種の循環器病態をもたらしている可能性は有り得るので、今後の研究の発展から新しい展開や、さらには病態の制御への知識も得られることが期待

*東京医科歯科大学難治疾患研究所
成人疾患研究部門・循環器病

される。

これまでににおいても Ca チャネル・ブロッカーは、虚血性心疾患、高血圧、不整脈の治療などに威力を発揮してきたのは周知のことである。抗不整脈薬の Na チャネルの抑制、さらには K チャネルの抑制薬の登場、K チャネル開口薬による

血管拡張作用・虚血／再灌流障害の防御、その他多くの薬物がチャネル機能を修飾することにより循環病態の制御に威力を発揮してきている。さらにチャネル機能・構造の研究が発展することにより心機能の分子レベルでの解明と、心疾患の病態解明とその制御がもたらされることが期待される。