

冠攣縮研究の新たな展開

竹下 彰*

冠攣縮は狭心症の原因になるだけでなく、心筋梗塞や突然死の原因としても重要であることが多くの臨床研究で明らかにされている。麻酔中に冠攣縮が発生して重篤な事態に陥入るケースもあるように聞く。冠攣縮は日本人に多くみられることから、日本では特に関心が高く、またその病態解明には日本での研究が大きく貢献してきた。しかし、冠攣縮の成因、すなわち血管平滑筋の過収縮の発生機序、については最近まで多くは不明のままであった。

数年前から冠攣縮の成因がようやく分子レベルで研究されるようになり、機序の解明が急速に進展しつつある。冠攣縮の分子機序の研究が可能になった背景には、血管平滑筋の収縮調節に関する基礎研究が急速に進展してきたことがある。特に、血管平滑筋の収縮機序に関する基礎研究が我国の研究者によって展開されてきたことにより、新たに開発された研究技術を攣縮の研究に応用できたことが幸いしている。

血管平滑筋の収縮は、細胞内 Ca^{++} の上昇によりミオシン軽鎖燐酸化酵素が活性化され、燐酸化されたミオシンとアクチンが結合することにより生じる。しかし、細胞内 Ca^{++} 上昇だけでは過収縮の発症は説明できなかった。例えば、skinned 標本で細胞内 Ca^{++} を変化させても過収縮は誘発できないことが知られていた。近年血管平滑筋の収縮制御機序に関する基礎研究により、収縮蛋白の Ca 感受性が低分子量 G 蛋白のひとつである rho により制御されることが明らかにされた。す

なわち、rho が活性化されることにより rho キナーゼが活性化され、ミオシン脱燐酸化酵素が燐酸化されると、ミオシンの脱燐酸化が抑制されて、収縮が増強するというものである。当然の帰結として、この機構が冠攣縮の発生に関与していないかどうかの検討が開始された。その結果、冠攣縮が生じる動物モデルの冠血管部位では、rho-rho キナーゼ-ミオシン脱燐酸化酵素の系が著しく亢進していることが判明した。すなわち、冠攣縮は rho-rho キナーゼ-ミオシン脱燐酸化酵素の活性化による Ca^{++} 感受性上昇に起因することが明らかにされてきた。

このような研究の展開は、新しい治療法の開発に直結するものである。事実、rho-rho キナーゼの阻害薬が冠攣縮発生を強く抑制することが動物モデルで確認されている。従来から Ca 拮抗薬が冠攣縮治療に有効であることが知られているが、 Ca 拮抗薬は中止すれば冠攣縮が再発することが多く、また少数例では高用量の Ca 拮抗薬でも攣縮を十分抑制できないこともある。rho は、血管平滑筋の収縮の制御の他にも、増殖、遊走にも関与することが知られているので、rho-rho キナーゼ阻害薬には動脈硬化病変の発症抑制、退縮促進の効果も期待できる可能性がある。

冠攣縮研究の最近の展開は、基礎研究の成果が臨床的病態の研究に応用され、さらに新たな治療法の開発につながるという連鎖のひとつのモデルのように見える。さらなる進展が期待される。

*九州大学医学部循環器内科