

質疑応答

(質問)心筋プレコンディショニング現象(PC)とは

(福岡県：A. M.)

(回答)船 矢 寛 治\*

はじめに

急性心筋梗塞の治療として、臨床的には閉塞冠血管の再疎通を図る冠動脈血栓溶解療法・冠動脈形成術を施行するが、かかる再疎通療法にても十分な梗塞サイズ縮小・心室リモデリングの改善・慢性心不全の抑止が得られないのが現状であった。そこで、10年以上前から、強い心筋保護作用を有する虚血PC現象が注目され、虚血性心疾患の新しい治療法の確立のため、動物モデルを利用した基礎的研究がグローバルに開始された。

PCについては、1986年 Charles Murrayらが、犬の動物モデルで、初めて虚血PC現象を発見した。彼らの報告は、5分間虚血・再灌流の前操作を4回繰返した後、冠動脈を結紮し、40分間冠血流を遮断したPC群の梗塞領域を計測したところ、前処置のない対照群(約28%)に比べて、著明な心筋梗塞縮小効果(約10%)を認めた内容であった。

心筋プレコンディショニング現象(PC)とは

PCとは、単回あるいは数回の短い心筋虚血の先行により長時間虚血による可逆性・不可逆性障害が軽減され、虚血耐性・心筋保護作用が成立する現象であり、疾患・病態像を表すものではない。この現象は、動物の他、人でも認められており、臨床的には、“warm-up” angina, 不安定狭心症・急性冠症候群の再疎通療法、梗塞前狭心症などの病態で観察できる。

虚血PCの作用機序は、PC開始から約2~3時間

で作用が消失してしまう Early Phase(1<sup>st</sup> Window)と、その後引き続き約2~3日間心筋保護作用が持続する Late Phase(2<sup>nd</sup> Window)の2相からなる。また、Bolliらは、ウサギを用いた30分間の虚血・再灌流実験で、PC前操作により、PC効果が28日間持続したことを確かめている<sup>1)</sup>。虚血PCは、梗塞サイズ縮小作用に加えて、心筋スタニング・再灌流直後の不整脈・アポトーシスなどの心筋増悪因子を軽減する作用も有している。

虚血PC発症の古典的メカニズムは、ミトコンドリア KATPチャネル(mKATP)がend-effectorであると考えられていた。しかし、近年、Downeyらは、mKATPがend-effectorでなくtriggerである可能性を示唆している。つまり、mKATPの開口後、生成されたROS(活性酸素)が複数のキナーゼを活性化し、下流に存在する未知のend-effectorをリン酸化する可能性を提唱している。

ところで、虚血PCを惹起する刺激は、トリガーあるいはメディエータと呼ばれ、両者の区別は、実験プロトコール上、阻害剤の投与時期に依存し、PC効果が消失するか否かにより判定される。すなわち、短い心筋虚血前からの投与によりPC効果消失を認めればトリガー、また、長時間虚血前からの投与により同消失を認めれば、メディエータと考える。今日までにトリガーとして報告されているものは、アデノシンをはじめ、NO、ブラジキニン、ノルアドレナリン、アセチルコリン、アンジオテンシンII、オピオイド、フリーラジカル(ROS)、ecto-5'-nucleotidase、KATPチャネル開口(細胞膜・ミトコンドリア)など多数存在する。また、メディエータとして報告されているものは、PKC(Protein Kinase C)、TYK(Tyrosine Kinase)、p38MAPK、COX-2、iNOS、SOD(Super Oxide

\*医療法人医親会 りんくうタウンクリニック  
循環器内科 副所長  
兵庫医科大学内科学循環器内科 非常勤講師

Dismutase), Heat shock protein などが存在する。

### Signal Paths

次に, 上記トリガー・メディエータを介して発現される PC の作用機序を, 今日までに解明されている細胞内情報伝達系の観点から説明する。

まず, 1<sup>st</sup> window は, キナーゼによるリン酸化反応やその他の細胞質内反応により end-effector が活性化される初期応答である。例えば, アデノシンは, アデノシン A1・A3 受容体刺激から Gi 蛋白を介して PKC を活性化し, その活性化 PKC により mKATP が開口する。一方, アセチルコリン・ブラジキニン・オピオイドは, 直接に mKATP を開口し, 生成された活性酸素が PKC を活性化する可能性が示唆されている。また, PKC の下流には, MAPK が存在する可能性も示唆されている。

次に, 2<sup>nd</sup> window は, 細胞内情報伝達系が複雑であり, NO, アデノシン, ROS などのトリガーから, 多数のストレス応答遺伝子が活性化され, 複数の新規機能蛋白 (iNOS, COX-2, SOD) が生成される 2 次応答である。この代表的な情報伝達系として, PKC により NF $\kappa$ B が活性化される伝達系のほか, JAK/STAT を介する伝達系が存在する。両経路は, 核外において COX-2, iNOS, SOD などのメディエータを誘導し, SWOP (second window of protection) を成立させる<sup>1)</sup>。

### 臨床治療への適用

強い心筋保護作用を有する虚血 PC が, 虚血性心疾患の新しい治療法として確立するためには, 基礎的研究による作用機序の解明や心筋保護作用の評価のみならず, 大規模臨床試験をはじめ臨床的研究によるエビデンスの構築が必要になる。今後, わが国の大規模臨床試験において, 虚血心筋障害に対する薬剤 PC (ジピリダモール, ジラゼブ, アデノシン受容体作動薬, ブラジキニン B2 受容体作動薬など) や閉塞冠血管の再疎通療法である PCI や CABG 施行前の虚血 PC (近年, off-pump 手術が可能になったため, PC 不要の可能性も考えられる) などの有用性の検討が期待される。ここでは, 今日までに実施されているアデノシン・KATP チャネル開口薬の大規模臨床試験について現状を紹介する。

まず, アデノシンは, ATP の分解産物であり, 多様な心血管系保護作用を惹起する。心筋虚血時には, アデノシン産生酵素 ecto-5'-nucleotidase によりアデノシンが産生され<sup>7)</sup>, アデノシン A1-A3 受容体刺激を介して協調的に虚血・再灌流障害を抑制する。欧米では, すでにアデノシンやアデノシン増強剤であるジピリダモールの急性心筋梗塞治療薬としての大規模臨床試験を終了しており, 新しい心筋保護剤としての可能性に期待が寄せられている (AMISTAD<sup>2)</sup>, AMISTAD II<sup>3)</sup>, PARIS<sup>5)</sup>, PARISII<sup>6)</sup>)。今後, わが国の大規模臨床試験においても, アデノシン (COAT 試験) やジピリダモールの虚血心筋障害に対する有用性の検討が期待される。

次に, KATP チャネルは, 当初, 心筋細胞膜 KATP チャネルが, PC に重要であると考えられていたが, PC が活動電位の短縮とは無関係に起こること, mKATP 開口薬である diazoxide により, PC と同様な効果が得られること, mKATP 遮断薬 5-hydroxy-decanoate (5HD) により PC が消失することなどの理由により, mKATP が PC 成立に重要なファクターであることが示唆された。また KATP チャネル開口薬ニコランジルは, mKATP に親和性を示すことから, 欧米では, すでに急性心筋梗塞治療薬としての大規模臨床試験を終了しており, 新しい心筋保護剤としての可能性に期待が寄せられている (IONA<sup>4)</sup>)。今後, わが国の大規模臨床試験において, ニコランジル (J-WIND 試験進行中) の虚血心筋障害に対する有用性の検討が期待される。

### 文 献

- 1) Opie LH: Heart Physiology From Cell to Circulation, Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2004, pp. 590-5.
- 2) Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al, for the AMISTAD investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial; the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1711-20.
- 3) Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al, for the AMISTAD-II investigators: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). J Am Coll Car-

- diol 2005; 45: 1775-80.
- 4) The IONA Study Group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
  - 5) The Persantine Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantin and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62: 449-61.
  - 6) Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, et al: Persantine-Aspirin Reinfarction Study Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251-69.
  - 7) Funaya H, Kitakaze M, Node K, et al: Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1363-5.