

基礎的側面からみた冠動脈スパズムの病態

上村 裕一*

はじめに

冠動脈スパズムは、異型狭心症の病因と考えられているが、その他の虚血性心疾患でも関与している可能性がある。冠動脈スパズムは冠動脈の太い部分の異常収縮であるが、その原因の第一として血管平滑筋の収縮能の亢進が考えられている。冠動脈平滑筋も他の血管平滑筋と同じく、細胞内自由 Ca 濃度によりその収縮と弛緩が主に調節されており、したがってそれを上昇させるような病態が冠動脈スパズムの病態に関与すると考えられ、多くの内因性の物質(ヒスタミン、カテコールアミン、アセチルコリン、セロトニン、トロンボキサン A₂ など)の上昇が、冠動脈スパズムの原因として検討された。

その後、血管平滑筋の収縮弛緩の調節に細胞内自由 Ca 濃度以外の因子も大きく関与していることが明らかになり、細胞内伝達物質である diacylglycerol (DG) によって活性化される protein kinase C (PKC) の機能亢進が動脈スパズムの病態に関与することが報告された。さらに、G 蛋白の Rho も冠動脈スパズムに重要な役割を果たしていることが明らかになった。

また、冠動脈の弛緩機能の異常も、冠動脈スパズムの病因として考えられている。血管の弛緩には血管内皮細胞が重要な役割を果たしており、そこから放出される Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) の nitric oxide (NO) が、血管平滑筋を弛緩させる。冠動脈スパズムでは血管内皮細胞機能の障害による NO の放出低下や NO 産生酵素である NO synthase の遺伝子異常の関与も考えられている。

また、血管内皮細胞からは NO だけでなくプロスタサイクリン、Endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF) も放出され、血管平滑筋の収縮を調節しており、これらの障害も冠動脈スパズムに関与している可能性がある。

冠動脈スパズムの病態には、以上のような色々な因子が関与している可能性が考えられており、血管平滑筋の収縮弛緩機序を踏まえてそれらについて解説する。

血管平滑筋の収縮弛緩機序

血管平滑筋の収縮と弛緩は、主に細胞内自由 Ca 濃度に依存している。弛緩した状態の血管平滑筋細胞内の Ca 濃度は 100~150nM 程度と報告されており、それ以上のレベルに Ca 濃度が上昇すると収縮蛋白が活性化され、収縮が発生する。一旦上昇した細胞内 Ca は、細胞外へ排出されたり細胞内 Ca 貯蔵部位に再吸収されたりすることにより減少し、収縮は終了する(図1)¹⁾。

細胞内の Ca が増加する機序として、細胞外からの Ca 流入と細胞内 Ca 貯蔵部位からの Ca 放出の2つが考えられている。細胞外からの Ca 流入は、細胞膜が脱分極した時に開く膜電位依存性 Ca チャネルと、アゴニストが受容体に結合した時に開く受容体作動性 Ca チャネルの2つの経路により起こる。

アゴニストが受容体に結合すると、受容体作動性 Ca チャネルが開いて細胞外から Ca が流入するだけでなく、細胞内 Ca 貯蔵部位(筋小胞体)からの Ca 放出も起こる。アゴニストが受容体に結合すると、その刺激により GTP-binding protein を介して phospholipase C (PLC) が活性化され、活性化した PLC が細胞膜の構成成分である磷脂質の phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) を分解し、inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) と DG が産生される。IP₃

*鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻
生体機能制御学講座侵襲制御学分野

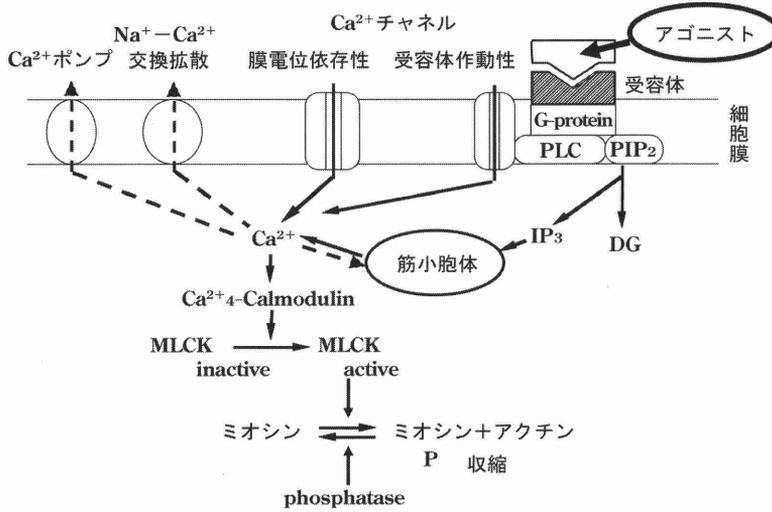


図1 血管平滑筋の収縮弛緩機序

PLC: phospholipase C, PIP2: phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, IP3: inositol 1, 4, 5-trisphosphate
 DG: diacyl glycerol, MLCK: myosin light chain kinase

は細胞内 Ca 貯蔵部位である筋小胞体に作用して Ca を放出させ収縮を発生させる²⁾。DG は後述するように PKC を活性化し、収縮を調節する。

増加した細胞内 Ca は、平滑筋細胞内の Ca 受容蛋白であるカルモジュリン 1 分子に 4 分子結合し、Ca-カルモジュリン複合体を形成する。この複合体が不活性化状態の myosin light chain kinase (MLCK) を活性化し、活性化した MLCK は myosin light chain (MLC) をリン酸化する。リン酸化された MLC はもう一つの収縮蛋白である actin と作用して収縮が発生する。細胞内 Ca が低下するとともに MLC のリン酸化は減少し、リン酸化されていた MLC も phosphatase により脱リン酸化されて収縮は終了する。

増加した細胞内 Ca は、細胞外へ排泄されるか、細胞内 Ca 貯蔵部位に再取り込みされて減少し、血管は弛緩する。細胞外への Ca 排泄は、細胞膜にある Ca ポンプ (Ca-Mg ATPase) と、Na-Ca 交換拡散の 2 つの機序により行われる。細胞内 Ca 貯蔵部位への Ca 再取り込みは Ca ポンプにより行われるが、細胞膜の Ca ポンプとは異なるポンプである³⁾。

Ca に依存しない収縮機構

細胞内 Ca 濃度に依存しない収縮調節機構も存在し、その一つが PKC である。アゴニストが細胞膜の受容体に作用すると前述のように DG が産生され

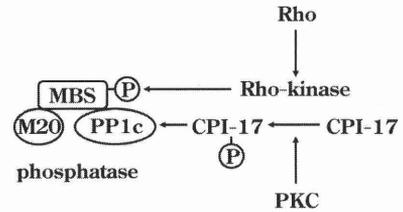


図2 PKC と Rho-kinase による phosphatase の調節

MBS: myosin binding subunit, M20: 20kDa subunit, PP1c: catalytic subunit of myosin phosphatase, PKC: protein kinase C, CPI-17: C-kinase-potentiated inhibitory protein of myosin phosphatase

るが、DG は PKC を活性化し、活性化された PKC は CPI-17 (C-kinase-potentiated inhibitory protein of myosin phosphatase) と呼ばれる蛋白質をリン酸化し、この蛋白質による phosphatase 抑制作用を著しく増強して収縮蛋白の Ca 感受性を亢進させ、低い Ca 濃度で大きな収縮を起こすように変化させる (図2)⁴⁾。もう一つの Ca に依存しない収縮調節物質が低分子 G 蛋白質 (Rho) である。アゴニストが受容体に作用すると、Rho に GTP が結合して Rho が活性化される。活性化型 Rho は Rho-kinase を活性化し、Rho-kinase は phosphatase のミオシン結合サブユニット (myosin-binding subunit: MBS) をリン酸化する。リン酸化された phosphatase は活性が抑制され MLC のリン酸化は増加し、そのため収縮が

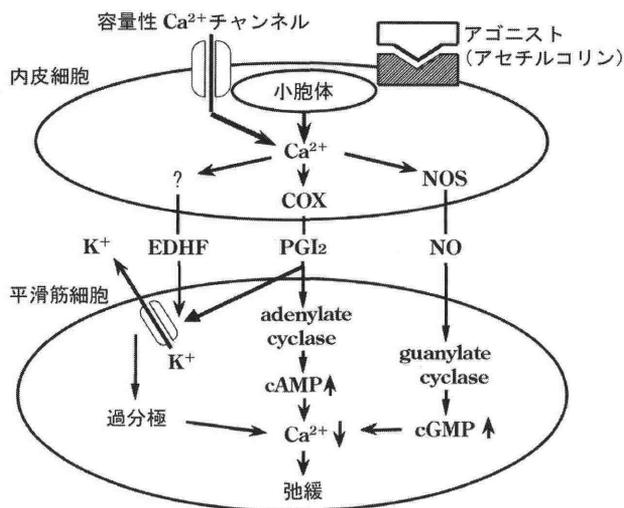


図3 内皮細胞による血管平滑筋収縮の調節

NO: nitric oxide, NOS: nitric oxide synthase, COX: cyclooxygenase, EDHF: endothelium-derived hyperpolarizing factor, PGI_2 : prostaglandin I_2 , cAMP: cyclic adenosine monophosphate, cGMP: cyclic guanosine monophosphate

増強される⁵⁾.

血管内皮細胞による収縮の調節

血管平滑筋の収縮弛緩は血管内皮細胞から放出される物質によっても調節されている(図3)。初めに見つかった内皮細胞由来の血管平滑筋弛緩物質は Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) と呼ばれていたが、その後 NO であることが判明した。血管平滑筋細胞内の soluble guanylate cyclase を活性化して、cyclic GMP の量を増やし、細胞内の Ca 濃度を下げて血管を弛緩する⁶⁾。

血管平滑筋細胞膜の K^+ チャンネルを活性化し、細胞膜を過分極して細胞膜の興奮性を抑える Endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF) も収縮を抑制するが、その本体は未だ不明である⁷⁾。

また、prostaglandin I_2 (PGI_2) も血管内皮細胞から放出され、血管平滑筋細胞内の cyclic AMP を増加し血管平滑筋の細胞膜を過分極して収縮を抑制する。

血管収縮物質の関与

多くの物質が冠動脈スパズムの発生因子として考えられてきた。アセチルコリンは冠動脈内注入によりスパズムを発現させるので、冠動脈収縮物質として知られている。しかし、アセチルコリンは血管内皮細胞に作用して NO を放出させ血管を弛緩する作用も持つので、加齢や疾患による血管

内皮細胞の障害がアセチルコリンによる冠動脈の収縮に影響を与えていると考えられる。

アドレナリン受容体刺激も冠動脈スパズムに関与すると報告されているが⁸⁾、*in vitro* の実験で冠動脈がアドレナリン受容体刺激により収縮したという報告はない。エフェドリンの使用により誘発されたと考えられる術中の冠動脈スパズムが日本で報告されているが、これもアドレナリン受容体刺激によるものと考えられる^{9,10)}。また、エルゴノビン、ヒスタミンも狭心症患者で冠動脈スパズムを誘発したという報告がある^{11,12)}。セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5HT) も冠動脈スパズム誘発物質と考えられており、最近の狭心症患者における研究で、セロトニン 1B 受容体の関与が報告されている¹³⁾。また、動物実験ではトロンボキサンの関与も報告されている¹⁴⁾。これらの血管作動物質は冠動脈平滑筋のそれぞれの受容体に結合し、細胞内 Ca を上昇させて収縮を起こすと考えられる。

このように多くの血管収縮物質の冠動脈スパズムへの関与が報告されているが、冠動脈平滑筋のアゴニストに対する反応性は種差が大きく、動物を用いた研究がヒトでの冠動脈スパズムに必ずしも結びつかない難しさがある。また、ヒトでの臨床研究も加齢・血管病変の進行など多くの因子が影響を与えるので、今後も冠動脈スパズムにおける血管収縮物質の検討が続くものと考えられる。

Protein kinase C, Rho-kinase の関与

下川らはインターロイキン-1 β ビーズを冠動脈外膜に長期処理して作成したブタ冠動脈スパズムモデルで、ヒスタミン、セロトニン刺激によって発生する冠動脈スパズムが、PKC 阻害薬の staurosporine で抑制されることを見出し、PKC の冠動脈スパズムにおける関与を報告した¹⁵⁾。

また、下川らは同じ実験動物系で、セロトニン刺激によって発生する冠動脈スパズムが、Rho-kinase 阻害薬で抑制されることを見出し、Rho-kinase の冠動脈スパズムにおける関与を報告している¹⁶⁾。また、Rho-kinase による MBS リン酸化とスパズムの張力には相関があり、スパズム部位の Rho-kinase の mRNA 発現量が亢進していることから、冠動脈スパズム部位において活性化した Rho-kinase が MBS のリン酸化を増加し、phosphatase の活性を抑制して冠動脈の収縮が増強し、冠動脈スパズムが誘発されることが考えられる¹⁷⁾。

臨床的にも、狭心症患者でのアセチルコリンによる冠動脈スパズム誘発が、Rho-kinase 阻害薬である fasudil の冠動脈内投与によって抑制されることから、ヒトでの冠動脈スパズムにおける Rho-kinase の関与が重要視されている¹⁸⁾。

また、小林らは Rho-kinase の活性化物質として、細胞膜脂質である sphingomyelin が脱アシル化してできる Sphingosylphosphorylcholine (SPC) を見出した^{19,20)}。彼らは SPC が Fyn tyrosine kinase を介して Rho-kinase を活性化することを明らかにし、この反応を細胞膜ラフトのコレステロールが調節していることから、Rho-kinase の活性抑制にこの調節系の阻害薬の可能性を検討している。

血管内皮細胞障害の関与

血管内皮細胞の機能の障害が冠動脈スパズムに関連すると考えられており、異型狭心症患者で内皮細胞障害が有意に高いとの報告がなされている²¹⁾。また、冠動脈スパズム患者で NO 活性が低下しているとの報告があるが²²⁾、その所見を認めなかったとの報告もされている²³⁾。

一方、冠動脈スパズム患者で eNOS 遺伝子の変異が有意に多いとの報告があり²⁴⁾、今後新たな知見が得られるものと考えられる。

EDRF に関しては、動物の摘出冠動脈では弛緩に関与しているとの多くの報告があるが、ヒト、動物ともに冠動脈スパズムに関する報告はない。

その他の因子

高血圧、糖尿病、高脂血症など虚血性心疾患の危険因子は多いが、冠動脈スパズムの危険因子としては喫煙が最も重要である²⁵⁾。タバコの煙には Oxygen free radical が多く含まれており、それが NO を不活性化したり血管内皮細胞を障害するためではないかと考えられる。

また、低 Mg 血症が冠動脈スパズムの患者で認められるとの報告もある。Mg は Ca 拮抗薬様作用を有しており、Mg の低下が血管の収縮性を高めている可能性が考えられる。日本での冠動脈スパズム患者にアルコール常飲者が多いとの報告があるが²⁶⁾、アルコール常飲者では低 Mg 血症が多いことが関係していると考えられる。

周術期の冠動脈スパズムの特徴

冠動脈スパズムは欧米人に比べて日本人でその発生が多いことが報告されているが、その理由については不明である。また、周術期の冠動脈スパズムの報告もその 60%以上が日本から出されており、それらの発生因子の検討を外らが行っている²⁷⁾。それによると、冠動脈スパズムは高齢男性で腹部・胸部手術の際に多く発生しており、硬膜外麻酔を併用した全身麻酔中に最も多く発生していた。発生誘因として、浅い麻酔深度、昇圧剤の使用、迷走神経反射、硬膜外への局所麻酔薬投与などが報告されている。

周術期の冠動脈スパズムは、麻酔状態下の自律神経系が不安定な時期に、手術侵襲や薬物投与による刺激が加わることにより、冠動脈平滑筋の異常な反応が誘発されて発生すると考えられる。

おわりに

冠動脈スパズムの病態は、臨床的な検討とともに冠動脈平滑筋の収縮弛緩機序の解明に基づいた検討が長年されてきた。冠動脈平滑筋の収縮弛緩の新たな機序について精力的に検討されており、その結果以上述べたように冠動脈スパズムには色々な因子が関与している可能性が考えられてい

る。また個々の症例ではそれぞれの因子の関与の程度が異なることが当然予想される。今後も冠動脈スパズムの病態とその治療に結びついた研究が進展すると考えられる。

文 献

- 1) Kuriyama H, Kitamura K, Nabata H: Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 387-573.
- 2) Berridge MJ: Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993; 361: 315-25.
- 3) Raeymaekers L, Wuytack F: Ca^{2+} pumps in smooth muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil* 1993; 14: 141-57.
- 4) Li L, Eto M, Lee MR, et al: Possible involvement of the novel CPI-17 protein in protein kinase C signal transduction of rabbit arterial smooth muscle. *J Physiol* 1998; 508: 871-81.
- 5) Kureishi Y, Kobayashi S, Amano M, et al: Rho-associated kinase directly induces smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 12257-60.
- 6) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- 7) Komori K, Suzuki H: Electrical responses of smooth muscle cells during cholinergic vasodilation in the rabbit saphenous artery. *Circ Res* 1987; 61: 586-93.
- 8) Yasue H, Touyama M, Kato H, et al: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976; 91: 148-55.
- 9) 三宮正春, 足立裕史, 荒牧良彦ら: エフェドリンの投与により冠血管攣縮, 心停止を生じた1症例. *臨床麻酔* 2001; 25: 707-9.
- 10) 六角由紀, 村川雅洋, 大槻 学ら: エフェドリンが誘因と考えられた冠動脈攣縮の一症例. *日臨麻会誌* 2003; 23: 187-90.
- 11) Schroeder JS, Bolen JL, Quint RA, et al: Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 487-91.
- 12) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al: Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina: comparison with effect of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 338-45.
- 13) Shimizu M, Hata K, Takaoka H, et al: Sumatriptan provokes coronary artery spasm in patients with variant angina: possible involvement of serotonin 1B receptor. *Int J Cardiol* 2007; 114: 188-94.
- 14) Kanmura Y, Itoh T, Kuriyama H: Mechanisms of vasoconstriction induced by 9, 11-epithio-11, 12-methanothromboxane A2 in the rabbit coronary artery. *Circ Res* 1987; 60: 402-9.
- 15) Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, et al: Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1 beta in vivo. *Circulation* 1996; 94: 190-6.
- 16) Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al: Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 1029-39.
- 17) 河野洋治, 吉村 武, 貝瀬弘山: 低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho と循環器疾患. *日薬理誌* 2002; 120: 149-58.
- 18) Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al: Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105: 1545-7.
- 19) Morikage N, Kishi H, Sato M, et al: Cholesterol primes vascular smooth muscle to induce Ca^{2+} sensitization mediated by a sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase pathway: possible role for membrane raft. *Circ Res* 2006; 99: 299-306.
- 20) 岸 博子, 川道穂津美, 加治屋勝子ら: 血管平滑筋 Ca^{2+} 感受性増強の細胞内シグナル伝達における Fyn チロシンキナーゼおよび細胞膜ラフトの重要性. *日薬理誌* 2007; 129: 245-51.
- 21) Miwa K, Igawa A, Inoue H: Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 37-44.
- 22) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94: 266-71.
- 23) Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, et al: Basal release of endothelium-derived nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1444-9.
- 24) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al: T⁷⁸⁶->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-70.
- 25) Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87: 76-9.
- 26) Takizawa A, Yasue H, Omote S, et al: Variant angina induced by alcohol ingestion. *Am Heart J* 1984; 107: 25-7.
- 27) Koshiba K, Hoka S: Clinical characteristics of perioperative coronary spasm: reviews of 115 case reports in Japan. *J Anesth* 2001; 15: 93-9.