

## 特集

冠動脈スパズムにおける  
ATP 感受性 K チャネルの関与

河野 崇\*

## はじめに

冠動脈スパズムは、異型狭心症、不安定狭心症および急性心筋梗塞の原因と考えられ、多枝冠動脈に合併する重症例では心臓突然死に至ることもある。手術中においても浅麻酔や呼吸性アルカローシス等の誘因によりその発症例が多く報告され、周術期の重篤な合併症の一つと考えられている。冠動脈スパズムの発症機序については自律神経調節異常、血管内皮障害、動脈硬化に伴う血管平滑筋障害、局所での血管収縮因子の過剰発現等があげられているが完全に解明されていない。

ATP 感受性 K (K<sub>ATP</sub>) チャネルは細胞内の代謝により活性を調節される内向き整流性 K チャネルで、全身の組織に広く分布し細胞の代謝状態と細胞興奮を関連させる<sup>1)</sup>。近年、K<sub>ATP</sub> チャネルの遺伝子改変動物を用いた解析から血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルは冠動脈の緊張制御に重要であること、およびその機能不全が冠動脈スパズムの発症に関与していることが報告されている。このことは K<sub>ATP</sub> チャネルが冠動脈スパズムの予防および治療の標的となる可能性を示唆している。また、多くの麻酔薬は K<sub>ATP</sub> チャネルの活性に影響を与えることから、周術期においては麻酔薬自体の影響も考慮する必要があるかもしれない。今回は、K<sub>ATP</sub> チャネルの機能、冠動脈スパズムとの関連、K<sub>ATP</sub> チャネル開口薬の作用および K<sub>ATP</sub> チャネル活性に及ぼす麻酔薬の影響について最近の知見を紹介する。

K<sub>ATP</sub> チャネルの機能

K<sub>ATP</sub> チャネルは ABC 蛋白ファミリーに属するスルフォニル尿素受容体 (SUR) と膜 2 回貫通型の内向き整流性 K<sup>+</sup> チャネル (Kir6.0) から構成され、各サブユニットが 4 量体ずつ会合し、ヘテロ 8 量体を形成する (図 1)。現在までに SUR には SUR1, SUR2A, SUR2B の 3 つの分子種が同定され、Kir6.0 も Kir6.1 と Kir6.2 の 2 種類が存在し、これらの組み合わせは臓器特異的で膵臓 β 細胞は SUR1 と Kir6.2, 心筋細胞は SUR2A と Kir6.2, 血管平滑筋細胞は SUR2B と Kir6.1 から構成される (表 1)。各組織の K<sub>ATP</sub> チャネルの薬物に対する感受性の違いはこのような K<sub>ATP</sub> チャネルを構成するサブユニットの多様性によると考えられている<sup>1)</sup>。

膵臓 β 細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルは生理的状态で機能し、高血糖状態では細胞内で増加した ATP によりその活性が抑制される。K<sub>ATP</sub> チャネルの抑制により細胞膜の脱分極が生じ細胞内 Ca<sup>2+</sup> の流入が増加し、結果としてインスリンが分泌されることになる。したがって膵臓 β 細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルは、インスリン分泌調節の中心的役割を担っており、特異的 K<sub>ATP</sub> チャネル抑制であるスルフォニル尿素 (SU) 剤は糖尿病治療薬として広く臨床使用されている<sup>2)</sup>。膵臓 β 細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルは、K<sub>ATP</sub> チャネルが治療薬の標的となる典型例といえる。

心筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルは、細胞膜だけでなくミトコンドリア内膜にも存在し、その役割が注目されている<sup>3)</sup>。しかし、ミトコンドリアの K<sub>ATP</sub> チャネルの分子構造はいまだ同定されておらず、心筋細胞の 2 種類の K<sub>ATP</sub> チャネルについては議論の分かれるところである。細胞膜 K<sub>ATP</sub> チャネルは、

\*徳島大学医学部麻酔科

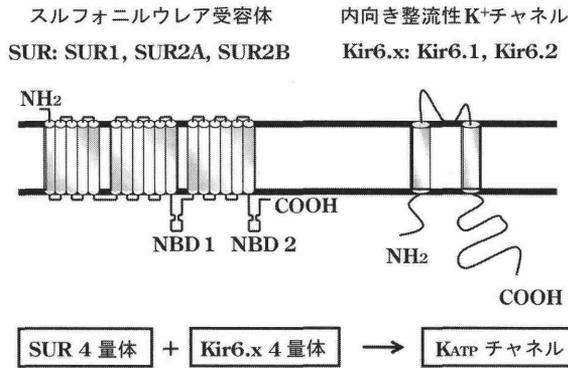


図1 KATP チャンネルの分子構造

KATP チャンネルは、スルフォニル尿素受容体(SUR)と内向き整流性 K<sup>+</sup>チャネル(Kir)6.0 サブユニットからなる。機能的 KATP チャンネルは各サブユニットが4量体ずつ会合し、ヘテロ8量体を形成する。SUR は膜17回、Kir6.0 は膜2回の貫通ドメインをもつ。

表1 各組織の KATP チャンネルの分子構造と役割

組織	分子構造	役割
膵臓(β細胞)	SUR1/Kir6.2	インスリン分泌 抗糖尿病薬の標的
心臓	SUR2A/Kir6.2 (細胞膜型)	虚血時の心筋保護 生理的役割は不明
血管平滑筋	SUR2B/Kir6.1	血管拡張

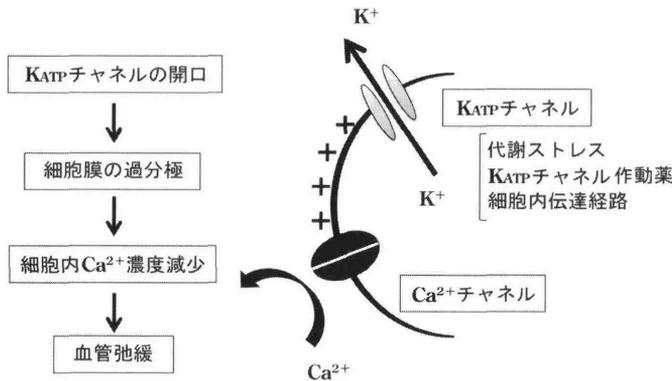


図2 血管平滑筋細胞の膜電位に及ぼす KATP チャンネルの影響

他の組織の KATP チャンネルと比較して最も代謝による感受性が高く、生理的条件下ではほとんど活性がない。しかし虚血時に活性化し活動電位幅を短縮させ、Ca<sup>2+</sup>流入を抑制することにより心筋保護に重要な役割をもつと考えられている<sup>4)</sup>。

血管平滑筋細胞では KATP チャンネルが開くと膜電位の過分極が起こり、それが電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネルの開口を間接的に抑制し、その結果、血管拡張が起こる(図2)<sup>1)</sup>。また、心筋酸素需要の増加に伴う冠血流量の増加は、冠循環の重要な特徴

であるが、KATP チャンネルは、この代謝誘導による冠拡張にも関与している<sup>5)</sup>。

### 血管平滑筋細胞の KATP チャンネルと冠動脈スパズムの関連

冠動脈トーンにおける血管平滑筋細胞の KATP チャンネルの重要な病態生理的役割は、Kir6.1 および SUR2 ノックアウト(KO)マウスを用いた研究により最近明らかにされている<sup>6,7)</sup>。これらの研究では血管平滑筋細胞の KATP チャンネルのサブユニット

の遺伝子欠損により、冠攣縮による心臓死が増加することが報告されている(表2)。KO マウスは生後に高い死亡率を示し、生後 60 日目までにはほとんどが突然死する。心電図モニターで解析した結果、KO マウスでは、安静時に ST 上昇が生じ、後に遷延する房室ブロックの状態となり死に至ることが示されている。さらにヒトで異型狭心症の診断に用いられる麦角アルカロイドで ST 上昇およびこれに続く心臓死が誘発されたことから、KO マウスは異型狭心症の動物モデルとなると考えられた。これらの結果は、血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャンネルが、血管の、特に冠動脈の緊張の制御に極めて重要であること、およびその機能不全が冠動脈スパ

ズムの発症に関与していることを示している。

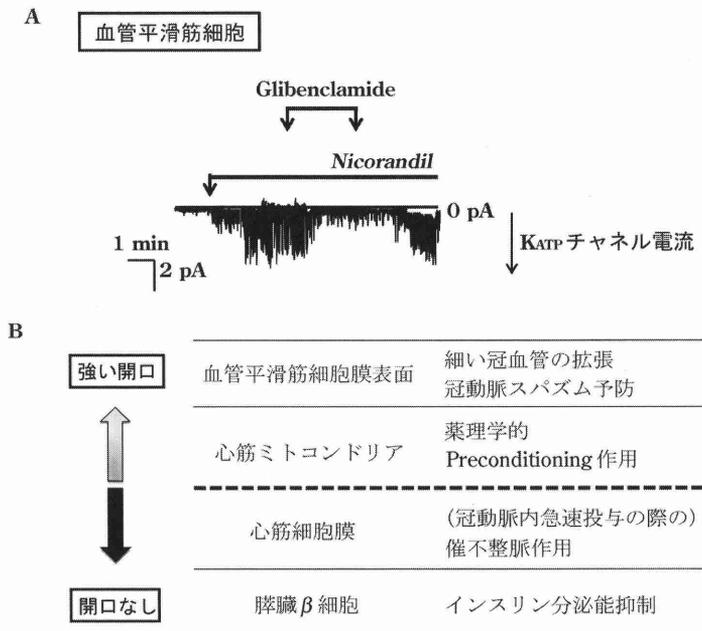
**K<sub>ATP</sub> チャンネル開口薬—ニコランジル—**

ニコランジルは K<sub>ATP</sub> チャンネル開口作用に一酸化窒素(NO)ドナー作用を併せ持った Hybrid type の抗狭心薬であり、太い心外膜側血管のみならず、細い冠抵抗血管への拡張作用による微小循環改善効果などの多様な作用が基礎、臨床研究で報告されている<sup>8,9)</sup>。また最近、通常の薬物治療を受けている安定狭心症患者において、ニコランジルの併用により、予後が有意に改善したという大規模臨床試験 IONA (Impact of Nicorandil in Angina) study が行われている<sup>10)</sup>。

ニコランジルは SUR の第 17 膜貫通領域に結合して K<sub>ATP</sub> チャンネルを活性化させる。また、ニコランジルは SUR1 (膵臓型)にはほとんど作用せず、SUR2、特に SUR2B(血管型)に対して高い感受性があり、このことがニコランジルの生体内で血管平滑筋に選択的に作用する背景にあると考えられている(図3A, B)。また、ニコランジルは心筋細胞のミトコンドリア K<sub>ATP</sub> チャンネルを活性化すること

**表2 血管型 K<sub>ATP</sub> チャンネル(SUR2B or Kir6.1) ノックアウト(KO)マウスの特徴**

- ・ K<sub>ATP</sub> チャンネル開口薬による胸部大動脈輪の弛緩反応消失
- ・ 生後 60 日目までにほとんどが突然死
- ・ 非拘束下心電図で安静時に ST 上昇, その後房室ブロック遷延
- ・ Methylergometrine で冠動脈の攣縮が誘発



**図3 K<sub>ATP</sub> チャンネル活性に及ぼすニコランジル(Nicorandil)の影響**

A. Cell-attached 法を用いた培養ラット血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャンネル電流の測定。ニコランジルの灌流により K<sub>ATP</sub> チャンネル電流が生じたが、この電流は特異的 K<sub>ATP</sub> チャンネル拮抗薬であるグリベンクラミド(Glibenclamide)により抑制された。(文献 11 より改変引用)

B. K<sub>ATP</sub> チャンネル活性に及ぼすニコランジルの組織選択性

から薬理的プレコンディショニング効果が期待できる<sup>12)</sup>。

ニコランジルの血管拡張作用は、ニトログリセリンに代表される硝酸薬と比較して冠動脈に選択性が高く、血行動態への影響は少ない。また、ニコランジルは硝酸薬と違い、肺内シャント増加は少ないと考えられており、肺酸素化能に及ぼす影響は少ないと考えられている。このことから、ニコランジルは、心臓手術や虚血性心疾患の危険因子を有する患者の周術期に心筋虚血予防・寛解目的の使用に適していると考えられる。Kashimotoらの多施設臨床研究では、ニコランジルの術中予防的持続投与は、非心臓手術を受けた中等度心臓リスク患者の術中および術後の心血管イベントの発生を減少させることが示されている<sup>13)</sup>。

**KATP チャンネル活性に及ぼす麻酔薬の影響**

いくつかの麻酔薬が血管平滑筋細胞の KATP チャンネル活性に影響を与えることが電気生理学的検討により報告されている。パッチクランプ法を用いて我々が行った研究では、揮発性吸入麻酔薬のイソフルラン (0.5mM) はラット培養血管平滑筋細胞の KATP チャンネルを有意に活性化することを示した (図4A)<sup>14)</sup>。イソフルランの KATP チャンネル活性化は cell-attached 法で認められたが inside-out 法で認められず、イソフルランの作用はチャンネルに対する直接作用というよりむしろ細胞内シグナルを介する可能性が考えられた (図4B)。我々は血管平滑筋細胞の KATP チャンネル活性に影響を及ぼすプロテインキナーゼ A (PKA) に注目し、PKA の特異的阻害薬を前処置したところイソフルランの KATP チャンネル活性化作用が消失した。このことはイソフルラ

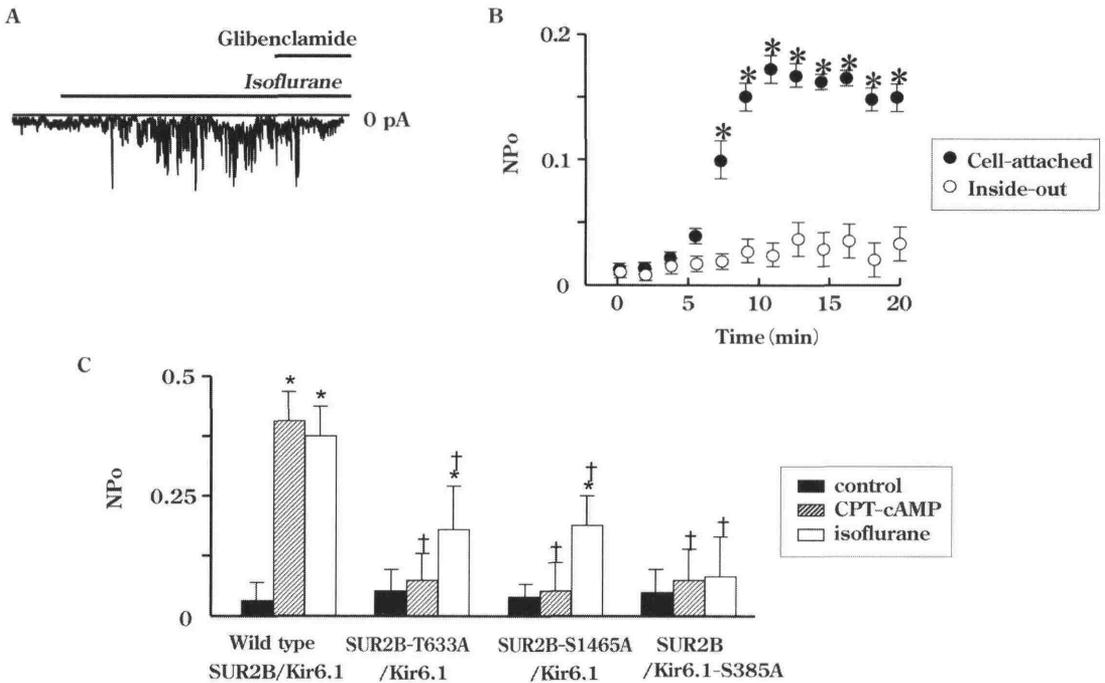


図4 血管平滑筋細胞 KATP チャンネル活性に及ぼすイソフルラン (Isoflurane) の影響 (文献 14 より改変引用)

A. Cell-attached 法を用いた培養ラット血管平滑筋細胞の KATP チャンネル電流の測定。イソフルラン (0.5mM) の灌流により KATP チャンネル電流が生じたが、この電流は特異的 KATP チャンネル拮抗薬であるグリベンクラミド (Glibenclamide) により抑制された。

B. Cell-attached 法および Inside-out 法でのイソフルランの KATP チャンネル開口率 (NPo) に及ぼす経時的変化。

\* p<0.05 vs. baseline

C. 再構成 SUR2B/Kir6.1 チャンネル活性 (wild-type および変異体) に及ぼすイソフルランと cyclic AMP/PKA 系賦活薬である CPT-cAMP の影響。\* p<0.05 vs. control, † p<0.05 vs. wild-type

表3 血管平滑筋細胞 K<sub>ATP</sub> チャネル電流に及ぼす麻酔薬の作用

	作用	機序
イソフルラン	活性化	PKA の活性化を介する
プロポフォール	影響なし	
チアミラール	抑制	Kir6.1 に対する直接作用
ケタミン(ラセミ体)	抑制	SUR2B に対する直接作用
エトミデート	抑制	Kir6.1 に対する直接作用
ミダゾラム	影響なし	
ブピバカイン	抑制	Kir6.1 に対する直接作用

ンが PKA の活性化を介して血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルを活性化することを示唆している。さらに、イソフルランまたは cyclic AMP/PKA 系を賦活する CPT-cAMP の暴露で wild-type SUR2B/Kir6.1 発現細胞はチャネル開口率が有意に上昇したが、PKA リン酸化部位を変異させた 3 種類の変異体 SUR2B/Kir6.1 チャネルでは開口率の上昇はそれぞれ部分的または完全に抑制された(図4C)。これらの結果からイソフルランによる血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネル開口には SUR2B および Kir6.1 に存在する複数の PKA によるリン酸化部位のリン酸化が重要な役割を果たしている可能性がある。

一方、静脈麻酔薬のプロポフォールおよびミダゾラムは、臨床使用濃度では血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネル活性に影響を与えないが、チアミラール、ケタミン(ラセミ体)、エトミデートは有意に抑制する<sup>15~17)</sup>。局所麻酔薬のブピバカインも Kir6.0 サブユニットを介して直接的にチャネルを抑制する<sup>18)</sup>。これらの基礎実験の結果が臨床の場で差異を示すかどうかについては今後さらなる検討が必要と考えられる(表3)。

## ま と め

血管平滑筋、特に冠動脈血管平滑筋選択的に作用する K<sub>ATP</sub> チャネル開口薬は冠動脈スパズムをはじめとする虚血性心疾患の治療薬となる可能性が考えられる。現在狭心症治療薬として広く臨床使用されているニコランジルは、血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャネルを活性化させるため冠動脈スパズムに対して有効な治療薬の一つと考えられる。また、麻酔薬の多くも K<sub>ATP</sub> チャネル活性に影響を与えることから、周術期冠動脈スパズムのハイリスク症例において、麻酔薬の選択が臨床的どの程度影響を及ぼすか今後検討する必要があると考えら

れる。

## 文 献

- 1) 河野 崇, 大下修造: 血管平滑筋細胞の ATP 感受性 K<sup>+</sup>チャネルと麻酔. 日本臨床麻酔学会誌 2005; 25: 126-37.
- 2) Nichols CG, Shyng SL, Nestorowicz A, et al: Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science* 1996; 272: 1785-7.
- 3) Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, et al: Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. *J Anesth* 2007; 21: 212-9.
- 4) Suzuki M, Sasaki N, Miki T, et al: Role of sarcolemmal K<sub>(ATP)</sub> channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 509-16.
- 5) Ishibashi Y, Duncker DJ, Zhang J, et al: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 1998; 82: 346-59.
- 6) Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, et al: Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med* 2002; 8: 466-72.
- 7) Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, et al: Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K<sub>(ATP)</sub> channels. *J Clin Invest* 2002; 110: 203-8.
- 8) Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18-24J.
- 9) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al: Effect of intravenous nicorandil and preexisting angina pectoris on short-and long-term outcomes in patients with a first ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1203-7.
- 10) 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: 1262-3.
- 11) 江口 覚, 河野 崇, 大下修造ら: ニコランジルによる培養ラット血管平滑筋細胞の ATP 感受性 K<sub>(ATP)</sub> チャネル

ル活性に及ぼすプロポフォールとチアミラルの影響. 麻酔 2005; 54: 364-9.

- 12) Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, et al: Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514-8.
- 13) Kashimoto S, Seki M, Ishiguro T, et al: Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. *J Clin Anesth* 2007; 19: 44-8.
- 14) Tanaka K, Kawano T, Nakamura A, et al: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase A. *Anesthesiology* 2007; 106: 984-91.
- 15) Kawano T, Oshita S, Takahashi A, et al: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of propofol and thiamylal on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2004; 100: 338-46.
- 16) Nakamura A, Kawahito S, Kawano T, et al: Differential effects of etomidate and midazolam on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: isometric tension and patch clamp studies. *Anesthesiology* 2000; 106: 515-22.
- 17) Kawano T, Oshita S, Takahashi A, et al: Molecular mechanisms underlying ketamine-mediated inhibition of sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2005; 102: 93-101.
- 18) Kawano T, Oshita S, Takahashi A, et al: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology* 2004; 101: 390-8.