

循環器疾患におけるイオンチャネルの研究



(右から)  
内科学講座教授 堀江 稔  
日本学術振興会外国人特別研究員  
Dimitar Petrov Zankov  
生理学講座教授 松浦 博

# 循環器疾患におけるイオンチャネルの研究

## 不整脈治療への取り組み

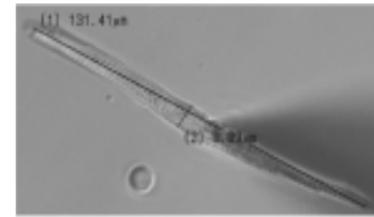
日本学術振興会外国人特別研究員 **Dimitar Petrov Zankov**  
(ティミター・ペトロフ・ザンコフ：ブルガリア出身)  
内科学講座（呼吸・循環器）教授 **堀江 稔**  
生理学講座（細胞機能生理学）教授 **松浦 博**

### 現在取り組んでいる研究テーマ

不整脈発生のメカニズムを解明したり、薬剤による不整脈治療法の開発・確立をめざして、心筋細胞膜のイオンチャネルタンパク質の機能解析に取り組んでいます。

心臓は一生拍動し続け（約30億回以上）、全身の組織に絶え間なく酸素や栄養を供給して生命を支えています。健康な心臓では正確なリズムの拍動が失敗や疲労することなく維持されていますが、これは右心房にある洞房結節と呼ばれるペースメーカー部位から発生した電気的シグナルが心臓全体に到達することによるものです。この電気的シグナルの本態は活動電

位と呼ばれる細胞膜に発生する電位変化であり、細胞膜を貫通するタンパク質であるイオンチャネルを、電荷をもつイオンが通過することにより発生します。イオンチャネルは基本的にはイオン選択性があり（Na<sup>+</sup>選択性のあるイオンチャネル・Na<sup>+</sup>チャネル、Ca<sup>2+</sup>選択性のあるイオンチャネル・Ca<sup>2+</sup>チャネル等）、膜電位の変化やシグナル分子の結合によって、その開閉が制御されています。



心筋細胞

まな病的要因により、このイオンチャネルの機能が異常に亢進したり、または低下したりすると正常な活動電位の発生や伝導が障害され、心拍動の乱れ、すなわち心臓不整脈の原因となります。私の現在の研究テーマは、電気生理学的手法や分子生物学的手法を用いて、心筋細胞膜のイオンチャネルタンパク質の機能を解析することで、その成果を不整脈の発生機転の解明や薬剤による不整脈治療法の開発・確立に生かしたいと考えています。

### これまでの研究成果について

最も頻度の高い心臓不整脈の一つである心房細動の発生における緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネルの役割について検討を行い、AT<sub>1</sub>受容体遮断薬が心房細動発症早期にみられる電気的リモデリングの発生・進展を抑制することにより、抗不整脈作用を發揮するという治療薬としての作用メカニズムをはじめて明らかにしました。

心房細動（図1）は、心房筋の高頻度（400〜600回/分）で不規則な収縮を特徴とし、孤立性心房細動のように明らかな原因を欠く場合に加えて、心不全や高血圧性心疾患、さらには甲状腺機能亢進症などにもしばしば合併



図1 心房細動の心電図

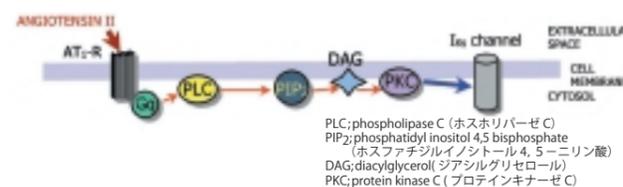


図2 Ang IIによるI<sub>Ks</sub>チャネルの増大作用に関わる細胞内シグナル伝達経路



し、最も頻度の高い心臓不整脈の一つです（70歳以上の日本人男性の4%以上が罹患）。2000年度厚生労働省調査。加えて心房細動をいったん発症すると、電気的、構造的リモデリングと呼ばれる、心房筋自体に心房細動の持続もしくは再発が起こりやすくなるような機能的、組織学的変化が惹起されるため、心房細動は発作型から持続型へ移行しやすく、治療に難渋することが多いことも知られています。

この心房細動の発生には心房筋の電気生理学的性質の変化が密接に関わっており、特にその活動電位持続時間（およびそれに依存する有効不応期）の短縮は、心房内に多発性のリエントリー回路の形成を可能にして心房細動の発生の素地を作ると考えられています。

そこで、私たちはヒト心房筋細胞の活動電位持続時間の決定に重要なはたらきをなす緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネル（I<sub>Ks</sub>）の、心房細動の発生における役割について検討を行ってきました。心房細動の構造的リモデリング（心房の線維化）の発生に関わることが知られているアンギオテンシンII（Ang II）の電気生理学的作用を検討した結果、1. Ang IIはAT<sub>1</sub>受容体-Gqタンパク質-ホスホリパーゼC-プロテインキナーゼC系を活性化してI<sub>Ks</sub>を増大させ（図2）、それに伴い活動電

位持続時間を大きく短縮させること（図3A、C）、2. AT<sub>1</sub>受容体遮断薬はAng IIによるAPD短縮作用に対して拮抗的にはたらくこと（図3B、C）、を明らかにしました（Zankov et al. Circulation, 113:1278-1286, 2006）。

なお図3で示す活動電位の実験に用いたSar<sup>1</sup>-Ang IIは、Ang IIと同様にAT<sub>1</sub>受容体を刺激するAng IIのアナログです。この研究成果は、AT<sub>1</sub>受容体遮断薬が心房細動発症早期にみられる電気的リモデリング（活動電位持続時間の短縮）の発生・進展を抑制することにより、抗不整脈作用を發揮するというupstream治療薬としての作用メカニズムをはじめて明らかにしたものです。さらに、AT<sub>1</sub>受容体遮断薬のもつ心房細動の除細動後の再発予防効果（Madrid AH et al. Circulation, 106: 331-336, 2002）に関する電気生理学的背景を解明したのもでもあります。

現在は、AT<sub>1</sub>受容体が細胞膜の伸展（stretch）によっても（Ang IIの結合がなくても）活性化されることにも着目して、心房細動発症時にみられる心房壁の伸展がAT<sub>1</sub>受容体の活性化を介してI<sub>Ks</sub>の増大と心房筋活動電位持続時間の短縮を引き起こし、心房細動の発生・維持に関わるという新規の可能性についても検討中です。

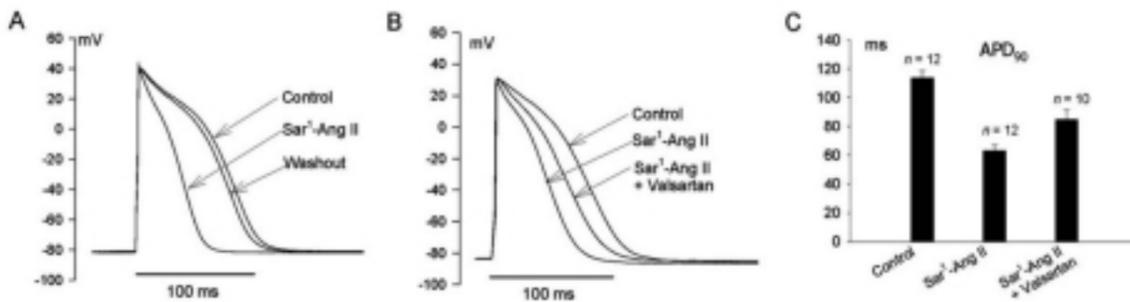


図3 Sar<sup>1</sup>-Ang IIによる活動電位持続時間の短縮(A,C)とそれに対するAT<sub>1</sub>受容体遮断薬による拮抗作用(B,C)

### 指導教員の関わりと意見、感想

Zankov 氏の研究成果は、循環器病学に関する一流英文誌である Circulation 等にも掲載されて国際的にも高く評価され、基礎ならびに臨床不整脈学の発展に寄与する貴重なものであります。

Zankov 氏は、平成 15 年 4 月滋賀医科大学大学院入学以来、電気生理学、分子生物学、薬理学等の広範な分野の知識と実験技術を駆使して活発に研究活動を続けておられます。さらに、得られたヒト不整脈の発生機転やその薬剤による治療に関する研究成果は、前述のように、循環器病学に関する英文誌に筆頭著者として掲載されています。これは Zankov 氏の研究成果が国際的にも高く評価されており、また、基礎ならびに臨床不整脈学の発展に寄与する貴重なものであることを示すものです。

Zankov 氏の旺盛な探求心、優れた実験技術、緻密な洞察力、さらには共同研究者との深い信頼関係なくしてなし得なかったことでありましょう。Zankov 氏は平成 19 年 4 月には日本学術振興会外国人特別研究員に採用され、さらに活発に研究に邁進されており、ブルガリアならびに日本の循環器病学、不整脈病学の発展に寄与されるであろうことを期待しています（呼吸循環器内科 堀江、細胞機能生理学 松浦）。

### 用語

**有効不応期**：細胞が新たな電気的刺激に反応できない期間で、ほぼ活動電位発生中が有効不応期となる。

**リエントリー**：興奮（活動電位）が心筋組織内に病的に形成された回路を巡回することで、不整脈の発生の原因となる。