

〔最終講義〕 心筋イオンチャネルと不整脈の研究

中 谷 晴 昭

(2015年6月23日受付)

はじめに

平成4年、伝統ある千葉大学医学部薬理学教室の教授に就任させて頂きました。それ以来、皆様のご支援のおかげで、無事千葉大学における充実した教員生活を送ることが出来ましたことを深く感謝致します。ここでは、基礎研究医として取り組んできた不整脈の治療と心筋イオンチャネルの機能研究について簡単にまとめ、振り返ってみたいと思います。

不整脈の薬物療法の変遷

過去30年の不整脈治療の変遷を見ると、いくつかの臨床研究により、大きな変革が余儀なくされたことに気づく。その一つは、1989年に発表されたCASTであり、心筋梗塞後に併発する心室期外収縮のI群抗不整脈薬（Na⁺チャネル遮断薬）による治療は、短期的には不整脈数を減少させたとしても、それが必ずしも生命予後の改善にはつながらず、むしろ悪化させたという、我々薬理学者や循環器内科医にとって極めてショッキングな報告であった[1]。それまでは、ホルター心電計で検出される心室期外収縮の数の減少を目標に次々と強力なNa⁺チャネル遮断薬が開発されてきた。しかしながら、CASTの報告以来、やみくもに心室不整脈をI群抗不整脈薬で治療することは避けられ、重症心室不整脈にはアミオダロンやソタロールといったIII群抗不整脈薬が使用されるようになり、生命予後の観点からI群抗不整脈薬よりも優れていることも示された[2]。本邦に

おいても、比較的純粋にK⁺チャネル遮断作用を示すニフェカレントが開発され[3-5]、臨床使用可能となり、除細動抵抗性の心室細動患者の救命に役立っている[6]。しかしながら、III群抗不整脈薬は心電図QT間隔を延長させ、Torsades de pointes (Tdp)を惹起することも多いことから、必ずしも生命予後改善は期待できないという報告も存在する[7]。また、突然死予防という観点からは、どのような薬物治療であっても救命率という点からは植え込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) に勝ることは難しいという臨床報告もある[8]。しかし、ICDの植え込みも患者への心理的、経済的負担が多いことから、必ずしも満足できるものではないことも事実である。近年、先天性QT延長症候群やブルガダ症候群といった遺伝性で突然死につながる多くの不整脈の病因が明らかになっており、それらの不整脈の治療に薬物療法を選択するのか、あるいはICDによる非薬物療法に踏み切るのか、決断しなければならぬ場面も多い。不整脈のリスク評価を的確に行い、治療法を選択することも重要である。

今日不整脈薬物療法の標的となるもう一つの不整脈は心房細動である。近年、人口の高齢化に伴い心房細動罹患患者が多くなっており、すぐさま致命的となる不整脈ではないものの、合併症として心源性脳塞栓症を併発する可能性があるため、その治療はQOL維持の点からも重要となる。心房細動の治療には、心房細動を停止させて洞調律に戻すリズムコントロールと、心房細動はそのままにして心室の興奮頻度を減少させるレートコン

トロールという二つの治療法が存在するが、2002年に発表されたAFFIRMと呼ばれる臨床研究によって、どちらの治療法によっても生命予後には差が生じないことが明らかとなった[9]。その結果、現在では心房細動を治療するより、その発生を予防する方向の治療に重点が移りつつある。心房細動では、肺静脈系からの異所性自動能がその発生の引き金になることが明らかとなった[10]。それ以降、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術という非薬物療法が積極的に行われるようになり、薬物療法としては心房細動予防薬の開発に焦点が移りつつある。しかしながら、AFFIRMの結果から明らかのように、従来から行われてきたI群抗不整脈薬による治療は、Tdp誘発等の心室筋細胞に対する作用に起因する多くの副作用を惹起し、必ずしも生命予後の改善が期待できない。そこで、心室筋細胞のイオンチャンネルへの影響が少なく、心房筋組織に選択的に働く選択性抗不整脈薬の開発が国内外において試みられることとなった。古くから、夜間やアルコール摂取時に心房細動が起きやすくなることが知られている。これは、これら副交感神経優位の状況では心房筋細胞に存在するアセチルコリン感受性 K^+ チャンネルが活性化し、心房筋細胞活動電位持続時間および不応期が短縮してリエントリー機序による心房細動が起きやすくなるものである。

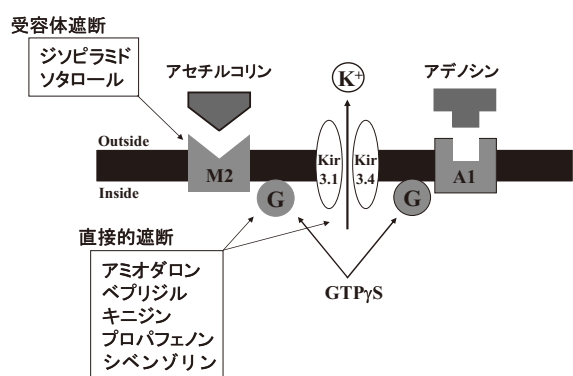


図1 アセチルコリン感受性 K^+ チャンネルに対する抗不整脈薬の抑制作用。心房筋細胞や結節細胞に存在するアセチルコリン感受性 K^+ チャンネルは、膜2回貫通型蛋白Kir3.1とKir3.4のヘテロマルチマーであるが、ムスカリンM2受容体あるいはアデノシンA1受容体が刺激された時にGTP結合蛋白を介して活性化される。多くの抗不整脈薬は間接的(受容体遮断)あるいは直接的(K^+ チャンネル抑制)に、このチャンネルを抑制する。

従って、このチャンネルを間接的あるいは直接的に抑制する薬物は心房細動発生の予防薬として使用できる可能性がある。心房細動にも最も高い有効性を示すアミオダロンをはじめ[11]、多くの抗不整脈薬はこのチャンネルに抑制作用を示す(図1)。最近、心室筋細胞に存在する多くのイオンチャンネルには影響を与えず、このアセチルコリン感受性 K^+ チャンネルにのみ抑制作用を示す薬物が国内で開発され[12]、その有効性に関する臨床検討もなされている。

重症心室不整脈や心房細動の場合にしても、不整脈は心臓の器質的変化の結果発生することも多い。事実、心不全の時には重症心室不整脈によって死亡することも多い。このような場合、イオンチャンネルに直接的に作用する抗不整脈薬を用いた「下流療法」は心不全をさらに悪化させたり、新たな不整脈を惹起することもある。一方、神経液性因子を調節し、不整脈発生の基盤となるイオンチャンネルの量的、質的变化(電気的リモデリング)を予防して、不整脈の発生を抑制する「上流療法」というもう一つの治療法も存在する(図2)。その一例として、心不全に伴う心室不整脈の発生や死亡率をエンドセリン ET_A 受容体拮抗薬の慢性投与で予防することなどが挙げられる[13]。心房細動の再発にもイオンチャンネルのリモデリングが関与するとされている。一度、心房細動が起きると、L型 Ca^{2+} チャンネルや Na^+ チャンネルの減少、アセチルコリン感受性 K^+ チャンネルの活

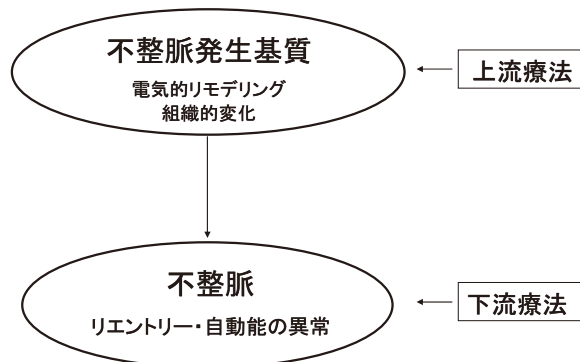


図2 不整脈治療のための上流療法と下流療法。不整脈の治療には、神経液性因子を調節し、不整脈発生の基盤となるイオンチャンネルの量的、質的变化(電気的リモデリング)を予防して、不整脈の発生を抑制する「上流療法」とイオンチャンネルに直接的に作用する抗不整脈薬を用いる「下流療法」がある。

性が起きる。さらに心房細動が持続すると、電気的リモデリングに加え、心房間質組織線維化や心房拡大といった構造的リモデリングも起き、心房細動が慢性化する。また、心不全に伴う不整脈や心房細動の発生には炎症が強く関連することも示唆されている。今後、抗炎症作用や抗酸化作用に注目した上流療法も考慮されるであろう。

ATP感受性K⁺チャネルの心血管系での役割

心筋梗塞急性期の心室不整脈は非常に重篤であり、心筋梗塞に伴う突然死の大きな要因と考えられている。古くから、心筋細胞が低酸素状態に置かれると、活動電位持続時間が極端に短縮することが知られており、この原因として心筋細胞に存在するATP感受性K⁺チャネルの活性化が関与することが日本の研究者によって明らかにされた[14]。その後、このK⁺チャネルは膵β細胞にも存在して、インスリン分泌に深くかかわり、スルホニル尿素系の血糖降下薬はこのチャネルを標的にする薬物であることが示されている。千葉大学に在籍した清野 進教授のグループがこのK⁺チャネルの分子構造を世界に先駆けて明らかにし[15]、三木隆司教授がこのK⁺チャネルの2種類のポア成分遺伝子Kir6.1あるいはKir6.2の欠損マウスを作成した[16]。これらのマウスを使った機能実験から、心筋細胞のATP感受性K⁺チャネルはKir6.2をポア成分とし、血管平滑筋細胞のATP感受性K⁺チャネルはKir6.1をポア成分とすることが明らかとなった[17]。また、ATP感受性K⁺チャネルは心筋虚血時の虚血プレコンディショニングと呼ばれる内因性心筋保護機構に重要な働きをすることを証明し[18]、Kir6.1をポア成分とするATP感受性K⁺チャネルは血管機能維持に重要であり、この失調は異型狭心症の発症につながることも明らかになった[19]。これまでに、遺伝子改変動物を用いた機能研究により、心筋や血管平滑筋ばかりでなく神経組織、骨格筋や内臓平滑筋にも、様々な組み合わせの膜2回貫通型ポア成分Kir6.xとスルホニル尿素受容体(SUR)の複合体として形成されるATP感受性K⁺チャネルが存在し、生体の機能維持に重要な働きを担っていることが明らかとなっている(図3)。近年、心筋細

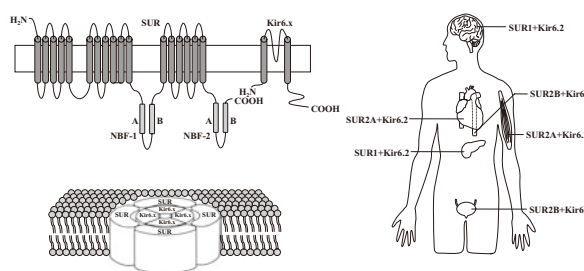


図3 各種臓器に存在するATP感受性K⁺チャネル。ATP感受性K⁺チャネルは膜2回貫通型ポア成分Kir6.xと膜17回貫通型のABC蛋白スルホニル尿素受容体の複合体として形成されるが、それぞれの臓器でその分子種が異なっていると考えられている。

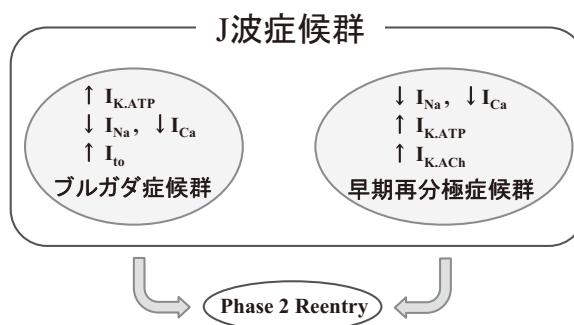


図4 特発性心室細動を引き起こす原因として、以前からポックリ病と称されていたブルガダ症候群と最近注目されている早期再分極症候群が存在し、これらの類縁疾患を合わせてJ波症候群と総称されることも多くなっている。このJ波症候群の病因としていくつかのイオンチャネルの遺伝的異常が指摘されているが、最近、心筋細胞に存在するKir6.1のgain-of-function変異が関与するという仮説も提唱されている。

胞に存在するKir6.1のgain-of-function変異が、特発性心室細動の原因となるJ波症候群の病因の一つであるという報告もなされた[20](図4)。この仮説の検証のために、現在遺伝子改変動物を用いた研究を継続中である。

おわりに

千葉大学医学部薬理学教授に就任以来、先輩の諸先生方、教授会の先生方のご協力を頂き、何とか無事に教授職を務め終えることが出来ました。23年間の長きにわたって私を支えて下さった教職員の皆様、私と苦楽を共にしてくれた教室員、大学院生の皆様に心から感謝すると共に、今後日本

の医療を支えていく優秀な医学部の学生諸君に期待し、千葉大学医学研究院・附属病院のますますの発展を祈念して、稿を終わりたいと思います。

文 献

- 1) Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
- 2) Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. N Engl J Med* 1993; 329: 452-8.
- 3) Nakaya H, Tohse N, Takeda Y, Kanno M. Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 157-63.
- 4) Kushida S, Ogura T, Komuro I, Nakaya H. Inhibitory effect of the class III antiarrhythmic drug nifekalant on HERG channels: mode of action. *Eur J Pharmacol* 2002; 457: 19-27.
- 5) Mori K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. Anticholinergic effects of class III antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different molecular mechanisms. *Circulation* 1995; 91: 2834-43.
- 6) Amino M, Yoshioka K, Iwata O, Fujikura H, Deguchi Y, Ban K, et al. Efficacy of Nifekalant hydrochloride for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with resistance to lidocaine: a study of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiol* 2003; 41: 127-34.
- 7) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol. Lancet* 1996; 348: 7-12.
- 8) Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-5.
- 9) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
- 10) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- 11) Watanabe Y, Hara Y, Tamagawa M, Nakaya H. Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 617-24.
- 12) Machida T, Hashimoto N, Kuwahara I, Ogino Y, Matsuura J, Yamamoto W, et al. Effects of a highly selective acetylcholine-activated K⁺ channel blocker on experimental atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 94-102.
- 13) Matsumoto Y, Aihara H, Yamauchi-Kohno R, Reien Y, Ogura T, Yabana H, et al. Long-term endothelin a receptor blockade inhibits electrical remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2002; 106: 613-9.
- 14) Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-8.
- 15) Inagaki N, Gonoi T, Clement JPIV, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, et al. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166-70.
- 16) Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 133-76.
- 17) Suzuki M, Li RA, Miki T, Uemura H, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, et al. Functional roles of cardiac and vascular ATP-sensitive potassium channels clarified by Kir6.2-knockout mice. *Circ Res* 2001; 88: 570-7.
- 18) Suzuki M, Sasaki N, Miki T, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, Tamagawa M, et al. Role of sarcolemmal K (ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 509-16.
- 19) Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, et al. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med* 2002; 8: 466-72.
- 20) Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac KATP channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1466-71.