虚血誘発心臓不整脈とATP感受性K⁺チャネル松下 尚子¹⁾, 弘瀬 雅教²⁾

要約: ATP感受性K⁺ (K_{ATP}) チャネル開口薬によるチャネルの活性化は、心臓の薬理的虚血プレコンディショニングにおいて重要な役割を担っており、虚血心筋に対する保護効果が証明されている。しかしながら、虚血心筋で誘発される心筋の電気生理学的リモデリングや心臓不整脈に対するK_{ATP}チャネルの活性化による保護効果については、未だ確立した見解が得られていない。実際、これまでの研究では、K_{ATP}チャネルの活性化は、虚血誘発心室性頻脈性不整脈の頻度を低下させるとの報告がある一方で、このチャネルの活性化は、虚血誘発頻脈性不整脈の基質である心筋の活動電位幅の短縮を増強させることが知られている。また、K_{ATP}チャネル活性化の抑制は、虚血時の心筋活動電位幅の短縮を改善して虚血誘発心室性頻脈性不整脈の頻度を低下させるとの報告もある。最近我々は、膜電位感受性色素を利用した光学マッピング法を用いて、心臓の電気的リモデリングや心臓不整脈に対するK_{ATP}チャネルの活性化による保護効果について検討を行った。結果、K_{ATP}チャネルの開口薬であるニコランジルは、虚血心室筋においてミトコンドリアK_{ATP}チャネルを介した心筋の電気的リモデリングの改善(興奮波伝導速度低下の改善)と細胞膜K_{ATP}チャネルを介した心外膜側心筋の興奮性の低下効果によって、虚血誘発頻脈性不整脈の発生を抑制することが証明された。また、虚血誘発心房細動に対してニコランジルのK_{ATP}チャネルの活性化は、細胞膜およびミトコンドリアの両K_{ATP}チャネルに作用して、心房の興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大を改善し、心房細動の発生を抑制することを示唆される結果を得た。これらの結果は、K_{ATP}チャネルを標的とした有用な疾患治療戦略として、虚血で誘発される心房性および心室性頻脈性不整脈があることを示唆させる。

1. はじめに

ATP感受性K⁺ (K_{ATP}) チャネルは、細胞膜およびミトコンドリア膜に存在する細胞内の代謝状態によって活性化するK⁺チャネルである。K_{ATP}チャネルは、ABCタンパクファミリーに属するスルフォニルウレア受容体(SUR)と膜2回貫通型のKir6.xからなる異種八量体で(1)、心筋にはSUR2AおよびKir6.2が存在している。心筋には虚血プレコンディショニングという概念があるが、K_{ATP}チャネル開口薬によるチャネルの活性化は、心臓の薬理的虚血プレコンディショニングを引き起こし、虚血心筋に対する保護効果が証明されている(2)。一方、心筋虚血は心筋の電気生理学的パラメータに影響し、電気的リモデリングを引き起こすことによって頻脈性不整脈を発生させることはよく知られている。特に、心筋の活動電位幅の短縮とその空間的不均一性の増大や興奮波伝導速度の低下とその空間的不均一性の増大は、頻脈性不整脈の基質となる。これまでの研究では、K_{ATP}チャネルの活性化は、虚血誘発心室性不整脈の頻度を低下させるとの報告がある一方で、このチャネルの活性化は、虚血誘発不整脈の基質である心筋の活動電位幅の短縮を増強させることが知られている(3)。また、逆にK_{ATP}チャネル活性化の抑制は、虚血時の心筋活動電位幅の短縮を改善して虚血誘発心室性不整脈の頻度を低下させるとの報告もある(4)。本稿では、虚血時に誘発される心房性・心室性頻脈性不整脈に対し、K_{ATP}チャネルの活性化が保護的に働くことを、膜電位光学マッピング法によって電気的リモデリング改善の観点から調べた我々の研究を紹介する。

キーワード: ATP感受性K⁺チャネル, 心筋虚血, 心臓不整脈, ニコランジル, 薬理的虚血プレコンディショニング
 岩手医科大学¹⁾ 医学部 内科学講座 循環器内科分野, ²⁾ 薬学部 分子細胞薬理学講座 (〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1)
 E-mail: nmatsita@iwate-med.ac.jp 原稿受領日: 2015年4月6日, 依頼原稿
 Title: Roles of ATP-sensitive K⁺ channels in the prevention of ischemia-induced cardiac tachyarrhythmia
 Author: Naoko Matsushita, Masamichi Hirose

2. 膜電位感受性色素を用いた光学マッピング法による心臓の電気生理学的リモデリングの解析

近年、膜電位感受性色素を用いた光学マッピング法の開発により心臓の電気的リモデリング、特に心筋の活動電位幅や再分極不均一性、興奮波伝導速度とそのばらつきの増大を多点で同時に測定することができるようになった。当研究室で使用している装置は、浜松フォトニクス社製の256個のフォトダイオードからなるフォトダイオードアレイで、膜電位感受性色素のdi-4ANEPPSで染色された心臓からの蛍光を測定して活動電位を記録している(図1A)。この多点で測定された活動電位からは、脱分極時間および再分極時間を計算して、活動電位幅マップや再分極時間マップ、興奮波伝導速度マップが作成でき(図1B~D)、再分極不均一性や興奮波伝導速度のばらつきも求められ、心臓の電気生理学的変化を詳細に検討することができる。

3. 虚血誘発心室性頻脈性不整脈発生の基質と K_{ATP} チャンネルの活性化

我々は、イヌ心室筋のウエッジ標本を用い、虚血時に誘発される貫壁性リエントリーに対する K_{ATP} チャンネルの活性化による保護作用について、 K_{ATP} チャンネル開口薬のニコランジルを用いて膜電位光学マッピング法で電気生理学的変化を検討した(5)。結果、コントロール群とニコランジル投与群で共に、虚血により貫壁性に活動電位幅が短縮した(図2A)。また、ニコランジル投与群では、コントロール群と比較して虚血早期から著明な活動電位幅の短縮を認めた。再分極不均一性の指標である再分極勾配については、両群で虚血時間の経過と共に増大傾向を示したが、増大率はコントロール群と比較してニコランジル群で低下していた(図2B)。虚血時の興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大は、コントロール群と比較してニコランジル投与群で改善していた(図2C, D)。さらに、このニコランジルの効果は、細胞膜の K_{ATP} チャンネルの阻害薬であるHMR1098の投与によって影響を受けなかった。虚血時の不整脈発生実験では、コントロール群と

図1 膜電位感受性色素を用いた光学マッピング法による心臓の電気生理学的リモデリングの解析

A: 膜電位感受性色素 di-4ANEPPS で染色して 256 部位で測定された活動電位。B: 活動電位脱分極時間および再分極時間から計算し、もとめた活動電位幅マップ。C: 90%再分極時間時間よりもとめた再分極時間マップ。D: 脱分極時間からもとめた興奮波伝導速度マップ。

図2 虚血誘発心室筋の電気生理学的リモデリングに対する K_{ATP} チャンネル開口薬（ニコランジル）の効果

A：虚血時の心室筋活動電位幅の時間変化。ニコランジル投与群では、コントロール群と比較して虚血早期から著明に活動電位幅を短縮。B：虚血時の最大再分極勾配の増大。最大再分極勾配の増大率はコントロール群と比較してニコランジル群で小さい。C、D：虚血時の興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大。コントロール群と比較してニコランジル投与群で改善する。

比較してニコランジル投与群では、虚血誘発頻脈性心室性不整脈の発生が有意に抑制された。これらの結果から K_{ATP} チャンネルの活性化は、虚血心筋の貫壁性再分極不均一性の増大を抑え、興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大を改善して、虚血誘発頻脈性心室性不整脈発生を抑制する可能性が示唆された。また、ニコランジルによる虚血誘発興奮波伝導速度低下の改善は、ミトコンドリアの K_{ATP} チャンネルの活性化が関与している可能性が示唆された。加えて、ニコランジル投与による虚血早期からの活動電位幅の短縮は、不整脈発生の基質になる可能性がある一方、虚血心筋内のカルシウム過負荷を抑える作用が示唆され、心筋保護的に働いている可能性がある。

4. 虚血誘発心室性頻脈性不整脈発生の抑制における心外膜側の興奮性低下の増大と K_{ATP} チャンネル活性化

Wu & Zipes は、膜電位光学マッピング法を用いて虚血時に誘発される心室頻拍の機序を明らかにした(6, 7)。それによると、虚血心筋では、心外膜側と心内膜側で心筋の興奮性に差が生じ、貫壁性の不均一な活動電位の発生が引き起こされて貫壁性リエントリーが

生じていた。興味あることに、この貫壁性リエントリーは、心外膜側の興奮性低下の増大によって停止されることも示された。我々は、上述の方法を用いて心外膜側の興奮性低下の増大に対する K_{ATP} チャンネル活性化の役割について検討した。結果、ニコランジルの投与は、コントロール群と比較して、虚血後13分における心外膜側の非興奮部位面積を著明に増大させ、その値は、統計学的に有意な差であった(図3A, B)。虚血時の心室性頻脈性不整脈誘発実験をおこなった結果、コントロール群での不整脈発生は、定頻度刺激(S1)後の早期刺激(S2)による心外膜側での興奮波伝導ブロックと、その後の心外膜側における興奮波の伝搬による貫壁性リエントリーの発生によって起こっていた(図3C)。一方、ニコランジル投与群では、早期刺激(S2)による心外膜側での興奮波伝導ブロックは引き起こされたが、その後の心外膜側における興奮性低下のため興奮波の伝搬が抑制され、貫壁性リエントリーは発生しなかった(図3D)。

5. 虚血誘発心房細動の基質と K_{ATP} チャンネルの活性化

Shinno らは、心房虚血は、興奮波伝導速度の低下と

図3 虚血誘発心室筋心外膜側の興奮性低下に対する K_{ATP} チャネル開口薬（ニコランジル）の効果と心室性頻脈性不整脈

A: 心筋断面の興奮性の低下の典型例。B: 心筋外膜側断面の興奮性低下エリアの割合。ニコランジルの投与は、コントロール群と比較して、心外膜側の非興奮部位の面積を著明に増大。C, D: 虚血誘発貫壁性リエントリーとニコランジル投与によるリエントリー抑制の典型例。ニコランジル投与で、心外膜側心筋の興奮性低下により貫壁性リエントリーは抑制された。

そのばらつきの増大により心房リエントリーを引き起こして心房細動を誘発することを証明している(8)。我々は、摘出イヌ両心房筋標本を用いて、虚血時に誘発される心房の電気的リモデリングに対する K_{ATP} チャネル活性化の作用について、 K_{ATP} チャネル開口薬のニコランジルを用いて膜電位光学マッピング法で検討した(9)。結果、虚血心房筋においてコントロール群とニコランジル投与群で共に、左心房筋の活動電位幅は短縮したが、その短縮率は、ニコランジル投与群で大きかった(図4A)。このニコランジルによる活動電位幅の短縮は、ミトコンドリア K_{ATP} チャネルの阻害薬である5-HDの同時投与によって影響を受けなかったが、細胞膜 K_{ATP} チャネルの阻害薬であるHMR1098の同時投与によって、ほぼ完全に抑制された(図4A)。左上肺静脈からの電気刺激をおこない、虚血時の左心房内興奮波伝導速度の低下を検討したところ、コントロール群と比較してニコランジル投与群で、伝導速度の低下が改善していた(図4B)。また、このニコランジルによる興奮波伝導速度低下の改善は、5-HDの同時投与によって完全に消失した。一方、HMR1098の

同時投与は、ニコランジルによる改善効果には影響を与えなかった(図4B)。さらに、虚血時の興奮波伝導速度のばらつきの増大は、ニコランジル投与によって改善した(図4C)。このニコランジルによる興奮波伝導速度のばらつき増大の改善作用は、5-HDまたはHMR1098の同時投与によって消失した。これらの結果から、Shinnoらが示した虚血誘発心房細動の基質となる興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大は、ミトコンドリア K_{ATP} チャネルの活性化によって改善する可能性があることが示された。

6. おわりに

今回の膜電位光学マッピング法を用いた電気生理学的パラメータの解析から、虚血時に誘発される心房性・心室性頻脈性不整脈に対し、細胞膜およびミトコンドリア K_{ATP} チャネルの活性化が保護的に働く可能性を示唆する結果を得た。加えて、現在臨床の場で使用されているニコランジルが、①虚血心房において興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大を改善し、②心外膜側心筋の非興奮部位面積を著明に増大させて

図 4 虚血誘発心房筋の電気生理学的リモデリングに対する K_{ATP} チャンネル開口薬（ニコランジル）の効果

A：虚血時の左心房筋活動電位幅の時間変化。ニコランジル投与群では、コントロール群と比較して虚血早期から著明な活動電位幅の短縮を認める。ニコランジルによる活動電位幅の短縮は、細胞膜 K_{ATP} チャンネルの阻害薬である HMR1098 の同時投与によって、ほぼ完全に抑制。

B、C：虚血時の左心房の興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大。コントロール群と比較してニコランジル投与群で改善する。このニコランジルによる興奮波伝導速度低下の改善は、5-HD の同時投与によって完全に消失。ニコランジルによるばらつき増大の改善作用は、5-HD または HMR1098 の同時投与によって消失。

図 5 虚血誘発心筋に対する K_{ATP} チャンネル開口薬（ニコランジル）の効果のまとめ

ニコランジルが、虚血心筋において細胞膜およびミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの活性化により①興奮波伝導速度の低下とそのばらつきの増大を改善し、②心外膜側心筋の非興奮部位面積を著明に増大させて虚血誘発心臓不整脈の発生抑制に働く。

虚血誘発心臓不整脈の発生抑制に働くことを示すことができた (図 5)。最後に、今後も K_{ATP} チャンネルをターゲットとした新規の治療法の開発が進むことを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 倉智嘉久, 他. 日薬理誌. 2005;126:311-316.
- 2) Grover G, et al. Can J Physiol Pharmacol. 1997;75:309-315.
- 3) Miyazaki T, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26:949-956.
- 4) Dhein S, et al. Eur J Pharmacol. 2000;398:273-284.
- 5) Hirose M, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102:504-514.
- 6) Wu J, et al. Am J Physiol. 2001;280:H2717-H2715.
- 7) Wu J, et al. Am J Physiol. 2002;283:H2004-H2011.
- 8) Shinno H, et al. Circulation. 2003;107:1930-1936.
- 9) Hirose M, et al. Int J Cardiol. 2011;146:37-43.