Editorial Comment

心筋細胞収縮における calcium handling — 成熟心筋と未熟心筋

白石 公

国立循環器病研究センター小児循環器部

Mechanism of Calcium Handling in Mature and Immature Cardiomyocytes

Isao Shiraishi

Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

心筋細胞の収縮と弛緩は、細胞内の Ca^{2+} 濃度の変化により制御されている。心筋細胞の弛緩と収縮には、T-tubule と筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum : SR) を介した Ca^{2+} 動態 (Ca^{2+} handling) が重要である。南沢¹⁾により詳述されているように、これまでに明らかにされている Ca^{2+} handling の知見をおさらいしてみたい (Fig. 1)¹⁻⁴⁾。

1. 成熟心筋細胞における Ca^{2+} handling

- (1) 細胞膜の脱分極により T-tubule に存在する電位依存性 L 型 Ca^{2+} channel が開口し、細胞外の Ca^{2+} が細胞内に流入し、心筋細胞の収縮が開始される。
- (2) 脱分極に伴い細胞内に流入した Ca^{2+} は、SR 上の Ca^{2+} 放出 channel である ryanodine receptor (RyR) を開口させ、これにより SR 内に貯蔵されていた大量の Ca^{2+} が心筋細胞の細胞質内に遊離される。(1), (2) は興奮収縮連関 (excitation-contraction coupling : EC coupling) と呼ばれる。また (2) は Ca^{2+} induced Ca^{2+} release (CICR) とも呼ばれる。
- (3) 細胞内に大量に遊離した Ca^{2+} は、筋原線維上の troponin C に結合し、troponin 複合体の構造変化を来し、actin と myosin の架橋を可能として、筋収縮を引き起こす。
- (4) Ca^{2+} が troponin C から遊離すると、筋収縮は終了する。
- (5) 収縮終了期になると、SR の網状部分に存在する筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase :

Fig. 1 Ca^{2+} handling in cardiomyocytes

Intracellular Ca^{2+} handling is the central coordinator of cardiac contraction and relaxation. Ca^{2+} enters through L-type calcium channel (LCC) and triggers calcium-induced calcium release (CICR) from sarcoplasmic reticulum (SR) via ryanodine receptor 2 (RyR2). Relaxation occurs with SR Ca^{2+} reuptake through SERCA2a.

FKBP: FK506 binding protein, CSQ: calsequestrin, PLB: phospholamban, NCX: sodium-calcium exchanger, PMCA: plasma membrane Ca^{2+} -ATPase, βAR : β adrenergic receptor, AC: adenylyl cyclase, PKA: protein kinase A, MT: mitochondria, PLC: phospholipase C, IP_3 : Inositol (1,4,5)-Triphosphate

SERCA)により、細胞質に遊離した Ca^{2+} は SR 内に取り込まれる。

- (6) Ca^{2+} は SR 膨大部に存在する calsequestrin をはじめとする Ca^{2+} 結合蛋白と複合体を形成し、SR 内に貯蔵される。
- (7) 細胞質に放出された一部の Ca^{2+} は、心筋細胞膜上の Ca^{2+} ATPase および Na^+/K^+ ポンプ(sodium-calcium exchanger)により、細胞外へ排出される。
- (8) さらに一部の Ca^{2+} は、ミトコンドリアの Ca^{2+} channel を介して、SR と mitochondria の相互作用に関与する。

RyR は SR の T-tubule に向き合う膨大部膜上に存在する 4 量体蛋白質である。3 種類のサブユニットが存在するが、心筋細胞には RyR2 が発現する。脱分極により L 型 Ca^{2+} channel を介して細胞内へ流入した Ca^{2+} の増加を感じて開口し、SR から細胞内へ大量の Ca^{2+} を放出する。RyR には 4 個の FKBP12.6 が結合し、RyR の安定した閉鎖状態、および収縮力の発現に重要な RyR の同調的な開閉に寄与している。

troponin 複合体は troponin I, troponin T, troponin C の 3 つのサブユニットから構成される。心筋弛緩時には、troponin 複合体が actin 分子上の myosin 結合部位を覆い隠す状態にあるため、両者は連結橋を形成できない。SR から Ca^{2+} が放出されると、 Ca^{2+} が troponin C に結合して troponin 複合体に構造変化が生じ、troponin I と actin 分子との結合力が弱まり、tropomyosin がシフトして actin 分子上の myosin 結合部位が露出するようになり、両者の連結橋が形成され、筋収縮を引き起こす。

心筋細胞には SERCA2a が発現し、1 分子の ATP 消費で 2 分子の Ca^{2+} を SR に取り込むことができる。筋小胞体上には phospholamban (PLB) が存在し、SERCA を負に制御するが、リン酸化されると不活性化されて SERCA に対する抑制作用は消失する。交感神経やアドレナリンによる心筋収縮力の増強では、その作用機序として、 β 受容体を介して adenylate cyclase (AC) が活性化され、AC が cyclic AMP を介して protein kinase A (PKA) が活性化する。その後、a) 活性化 PKA により RyR2a がリン酸化され、RyR2a と FKBP12.6 との結合が弱まり Ca^{2+} の放出量と速度が増強する、b) さらに活性化 PKA により PLB がリン酸化され、PLB と SERCA2a との結合が弱まり PLB による抑制が介助され、SERCA2a による SR への Ca^{2+} 取り込みが促進される、以上のメカニズムが中心的な役割を果たしていると考えられている。

2. Ca^{2+} handling の異常

不全心では、SR 内の Ca^{2+} の減少および RyR の開閉障害が原因となり Ca^{2+} handling の障害を来し、SR から心筋細胞内の Ca^{2+} への放出と SR への回収が正常に機能しなくなり、心筋収縮力の低下や拡張機能障害だけでなく状況により不整脈を引き起こすと考えられている。不全心では過剰な β 受容体刺激から protein kinase A を介した RyR2 の過リン酸化が起これ、FKBP12.6 が RyR から解離して、 Ca^{2+} が SR より非同期的に放出されて収縮速度が遅くなる。また拡張期にも RyR から Ca^{2+} が漏出するために心筋の弛緩障害を来す。また拡張期の Ca^{2+} が漏出は、遅延後脱分極(delayed afterdepolarization)が原因となり不整脈を引き起こす。実際ヒトの RyR2 の遺伝子異常では、不整脈源性右室異形成(arrhythmogenic right ventricular dysplasia: ARVD)が発症することや、RyR2 や calsequestrin2 の遺伝子異常により、若年者に多いカテコラミン感受性多形成心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)が発症することが知られている。

3. 未熟心における Ca^{2+} handling

一般に、成熟心筋における Ca^{2+} handling とは異なり、胎生期から新生児期の未熟心筋細胞では、T-tubule や SR が形態的に十分発達していないために、 Ca^{2+} handling において SR からの Ca^{2+} 放出よりも、細胞外からの Ca^{2+} 流入の占める割合が多いと考えられてきた。また胎児期から新生児期には、 Ca^{2+} を制御する蛋白質の機能も成熟心筋とは異なり、胎生期や新生児期には L 型 Ca^{2+} channel は活動性が低く RyR の発現も乏しいが、一方で、T 型 Ca^{2+} channel の活動性や $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger 1 (NCX1) の発現は高いことが知られている。石渡らは本誌他の報告により、これまで報告されてきた培養心筋よりも生理的な状態で観察可能な whole heart system を用いて、 Ca^{2+} indicator である Fluo-3 で蛍光染色し、心筋細胞の Ca^{2+} 動態を RyR 阻害薬、SERCA 阻害薬、L 型 T 型 Ca^{2+} 阻害薬を用いて解析し、未熟心筋においても SR が Ca^{2+} handling に重要な役割を果たすことを明らかにした^{5,6)}。培養心筋細胞を用いて行われてきた過去の報告を覆す重要な知見であるとともに、未熟心筋における Ca^{2+} handling のメ

カニズムを明らかにするとともに、胎児期後期から新生児期における心不全や不整脈の治療を考える上で重要である。一方で、未熟心筋における Ca^{2+} handling 特殊性はまだまだ明らかでない部分が多い。筆者らが述べているように、CICR 以外にも、最近では、inositol 1,4,5-inositol receptor (IP3R) を介した Ca^{2+} signaling が、新生児期心筋や病的な心筋における心機能に果たす役割も明らかになりつつあり⁷⁾、また mitochondria 膜上に存在する mitochondrial Ca^{2+} uniporter と $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger による SR と mitochondria の interaction も CICR 以外のメカニズムとして関連する可能性が考えられる⁸⁾。心筋細胞における Ca^{2+} 動態の今後さらなる研究成果が待たれる。

【参考文献】

- 1) 南沢 享: 心臓の中のカルシウム: 旧友の新たな役目. 日本小児循環器学会雑誌 2009; **25**: 102-109
- 2) 永井敏雄, ほか: 心不全. 循環器ベーシックテキスト. 編集: 小室一成. メジカルレビュー社, 2008, pp39-92
- 3) del Monte F, Hajjar R: Targeting calcium cycling proteins in heart failure through gene transfer. J Physiol 2003; **546**: 49-61
- 4) Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M: Altered intracellular Ca^{2+} handling in heart failure. J Clin Invest 2005; **115**: 556-564
- 5) Takizawa M, Ishiwata T, Kawamura Y, Kanai T, et al: Contribution of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and Ca^{2+} transporters on sarcolemmal channels to Ca^{2+} transient in fetal mouse heart. Pediatr Res. 2011; **69**: 306-311
- 6) 石渡隆寛, 滝沢真理, 川村陽一, ほか: マウス whole heart を用いた, 心発生過程における筋小胞体機能解析. 日本小児循環器学会雑誌 2012; **28**: 195-202
- 7) Nakamura TY, Jeromin A, Mikoshiba K, Wakabayashi S: Neuronal calcium sensor-1 promotes immature heart function and hypertrophy by enhancing Ca^{2+} signals. Circ Res 2011; **109**: 512-523
- 8) Kockskämper J, Zima AV, Roderick HL, et al: Emerging roles of inositol 1,4,5-trisphosphate signaling in cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol 2008; **45**: 128-147