薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (11) 1061—1077 (1980)

心筋細胞の電気現象と薬物の作用*

重信弘毅

東京大学薬学部, 〒113 文京区本郷 7—3—1

Electrical Phenomena of the Heart Cell and the Effects of Various Drugs*

KOKI SHIGENOBU

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan*

Physiological bases of the electrical phenomena in the heart were briefly reviewed, and our studies on the developmental changes in the electrical properties of chick embryonic hearts were described. We found that, as age advances, the potassium conductance increased, resulting in the increase in the resting potential. The rising phase of the action potential of the young heart was found to be formed by the slow Na^+ channels, and that of the old heart by the fast Na^+ channels. Slow Ca^{2+} channels were found to contribute to the formation of the plateau component increasingly with age. With respect to the drug actions on the electrical properties of the cardiac muscle, the effects of antiarrhythmic agents, catecholamines and histamine were mainly described. Four proposed mechanisms of action of antiarrhythmic agents were explained from the electrophysiological basis. The actions of Class I and II agents were mainly described, which we examined most extensively. Changes in the sensitivities to catecholamines and histamine during postnatal development were examined with rats and guinea pigs, respectively. Possible correlation between the sympathetic innervation and the catecholamine sensitivity was proposed, and it was suggested that the denervation supersensitivity was possibly of the postjunctional type. Lastly, cardiac slow channel system predominantly admitting the Ca^{2+} current and its relation to the cardiac mechanical activities were reviewed briefly. Results we obtained in relation to this slow Ca^{2+} channels were described. We found the lack of parallelism between the activities of the positive inotropic agents to elicit this slow channels in the depolarized myocardium and to increase the contractile force under the normal condition where the fast Na^+ channels are functioning, and suggested that the positive inotropic effects of the drugs were not solely explained by their effects to increase the density of the slow channels.

心臓の機能は言うまでもなくポンプとして血液を全身に循環させることである。ポンプとして正常に機能するためには各部位の心筋が一定の協調性をもって規則正しく収縮しなければならない。心筋収縮の律動性を決定し、各部位の収縮に協調性を与え、更に心筋収縮の引き金となるのが、心筋細胞形質膜に生ずる電気活動である。以下に、筆者の研究成果を織り混ぜながら、心筋細胞の電気現象を解説し、それに対する 2, 3 の代表的な薬物の作用について述べる。

心筋細胞の電気現象

1949 年 Ling と Gerard によってガラス超微小電極が開発され、種々の興奮性細胞において細胞膜内外の電位差を測定することが可能となった。当然心筋細胞にも適用され心筋の生理学を飛躍的に発展させることとなった。

微小電極を心筋細胞内に刺入して、細胞膜内外の電位差を測定すると、静止時には細胞内が細胞外に比して約 -80 — -90 mV になっている。これを静止電位と呼ぶ。細胞が刺激されるとこの電位は急激に消失し遂には

* 本総説は、昭和 55 年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

Fig. 1. Shape of the Action Potential and the Phases to be Specified

A: Action potential of the standard cardiac muscle cells.

B: Spontaneously firing action potential recorded from the pacemaker cell (located at the sinus node under the normal condition). Pacemaker potential is called variously: diastolic depolarization, slow depolarization, phase 4 depolarization, etc.

+20—+30mV に逆転する。その後ゆるやかに静止電位へと戻る。この一連の電位変化を活動電位と呼ぶ。正常の心筋細胞においてはこのような活動電位を起こさせる刺激となるのは隣接細胞に起こる活動電位であるが、右心房の上大静脈開口部付近に存在する洞結節では隣接細胞からの刺激なしに電位は徐々に 0 に近づき(脱分極), ある電位に達するとひとりでに活動電位を発生する。この部位における自発性の活動電位が心臓全体に伝わり各部位の細胞に活動電位を発生させ心臓拍動を行なわせる。したがってこの部位での自発性活動電位の頻度が、心拍数を決定するわけで、上述のゆっくりした脱分極を歩調取り電位と呼ぶ。Fig. 1 に活動電位を模式的に示し、各部の名称を付した。

このような電位変化は、細胞内外のイオン濃度の差と細胞膜のイオンに対する選択的な透過性の変化によって生ずる。1952 年頃に集大成された Hodgkin, Huxley, Katz らのイカの巨大神経によるイオン説が原理的には心筋細胞にも適用されると考えられる。細胞膜内外の電位差が Na^+ と K^+ によって決まるとすれば、ある状態での膜電位は Goldman の式で与えられる (式 1)。

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[\text{K}]_i + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_i}{P_K[\text{K}]_o + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_o} \quad (1)$$

ここに、 E_m は膜電位、 F はファラデー定数、 R は気体常数、 T は絶対温度、 P_K, P_{Na} はそれぞれ K^+ および Na^+ に対する膜の透過性、 $[\text{K}^+]_i, [\text{K}^+]_o$ および $[\text{Na}^+]_i, [\text{Na}^+]_o$ はそれぞれ細胞内外の K^+ および Na^+ の濃度である。細胞内に K^+ 濃度が高く、細胞外に Na^+ 濃度が高い。

静止時には P_K が P_{Na} に比して極めて高く、(1) で与えられる静止電位が形成されるが、活動電位発生時には P_{Na} が一過性に高くなり電位の逆転が起こる。ここで P_K や P_{Na} を電気的な通りやすさ、すなわち抵抗の逆数

Fig. 2. Changes in the Cation Conductance during the Course of Action Potential

Changes in the conductance to various cations are considered to be the cause of the genesis of the resting and action potentials.

としてみたものが膜のコンダクタンスである。このコンダクタンスの変化を活動電位の時間経過と共に示すと Fig. 2 のごとくなる。すなわち静止時にはカリウムコンダクタンス (gK) が高く、ナトリウムコンダクタンス (gNa) が一過性にかつ急激に上昇することによって活動電位の初期の急激な脱分極相が形成される。活動電位の再分極相は gK の上昇によって急速に進行し、もとの静止電位に戻る。これらの変化は神経の活動電位におけるものと本質的には同一である。しかし、心筋にはこれらの過程の間にプラトー相が存在し、電位が正または 0 に近い状態にしばらくとどまっている。プラトー相の成因については種々考えられており、 gNa のゆっくりした上昇、 gK の減少、さらには二価イオン (生理的には Ca^{2+}) のコンダクタンス (gCa) の上昇などによることを示す証拠が得られている。これらのうち、現在最も注目されているのが gCa の上昇であり、このことについては後に述べる。

心筋の発生または発育に伴う活動電位形成イオン機構の変化

動物の心臓は比較的初期の胎生期に拍動を開始する。たとえば、マウス、ラットおよびヒトでは受精後それぞれ 8, 9, 22 日目に心臓の拍動が開始するとされ、ニワトリでは 9 somite stage (ふ化開始後 33—38 時間) に拍動が始まる。発生初期の心筋細胞膜の電気生理学的特性は成熟した動物のものとはきわめて異なっており、以後の発生過程において大幅な変化を遂げる。筆者はニワトリ胚心筋の発生に伴う電気生理学的特性の変化について詳細に検討した。¹⁾ 以下ニワトリ胚心筋の発生に伴う電気生理学的特性の変化を静止電位、活動電位立ち上がり相および活動電位プラトー相の 3 つに分けて述べる。Fig. 3 に示すように、ニワトリ胚心室筋の静止電位は発生初期には低く、発生 8 日目ごろまでに急激に増加して、それ以降はほぼ一定となる。²⁾ 発生初期の低い静止電位の原因として考えられることは、細胞内カリウム濃度 ($[K^+]_i$) が低いか、細胞膜のカリウム透過性 (P_K) が低いかである。ニワトリ胚心筋で $[K^+]_i$ を測定した報告があるが、結果は一致していない。Fig. 4 に発生 3, 5, 15 日目のニワトリ胚心室筋を各種の細胞外 K^+ 濃度 ($[K^+]_o$) 中に浸したときに得られる静止電位を示した。前述の Goldman の式からわかる

ように、理論上、静止電位が消失するときの $[K^+]_o$ が $[K^+]_i$ と等しいとみなされるので、各発生段階での実測値を外挿すると、 $[K^+]_i$ にはほとんど差がなく、ほぼ 150 mM になることがわかる。さて、前述の Goldman の式は 37° の通常の実験条件下では、ほぼ次のように表わされる。

$$\text{静止電位 } E_r (\text{mV}) = 60 \log \frac{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o} \quad (2)$$

$$\text{すなわち, } E_r (\text{mV}) = 60 \log \frac{[K^+]_i + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_i}{[K^+]_o + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_o} \quad (3)$$

Fig. 3. Changes in the Resting (E_m) and Overshoot Potential ($+E_{max}$) during the Development of the Chick Embryonic Heart

The upper part and the lower part of the figure represents the changes in the overshoot potential and the resting potential, respectively.

Fig. 4. Relationship between the External Potassium Concentration ($[K^+]_o$) and the Membrane Potential

Symbols give representative data obtained from embryonic chick hearts at days 3, 5, and 15. Continuous lines give theoretical calculations from the constant-field equation (shown in inset) of resting membrane potential as a function of external potassium concentrations for various assumed P_{Na}/P_K ratios of 0.001, 0.01, 0.05, 0.1 and 0.2.

$$E_m = 60 \text{ mV} \log \frac{[K^+]_i + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_i}{[K^+]_o + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_o}$$

$$\begin{aligned} [K^+]_o + [Na^+]_o &= 152 \text{ mM} \\ [K^+]_i &= 150 \\ [Na^+]_i &= 30 \end{aligned}$$

曲線上には、発生初期 (3 日, 5 日) の心筋で得られた実測値が、低い値 (0.001) に想定したものには発生後期 (15 日) の心筋で得られた値がよく一致している。これらの実験結果から、ニワトリ胚心室筋は発生初期には P_{Na}/P_K の値が高く、したがって静止電位が低いと推定される。次に P_{Na}/P_K が発生初期に高いことの原因を調べるために、膜の input impedance (r_{in}) を測定した。その結果、Fig. 5 に示すように、発生初期には r_{in} が非常に高く、8 日目ごろまで急激に減少し、以後ほぼ一定となることがわかった。細胞の大きさがあまり変わらない等の仮定をおく必要はあるが、 r_{in} は一応 P_K を反映するとみなすことができるので、発生初期には P_K が低いために P_{Na}/P_K が高いと考えられる。以上の結果から、ニワトリ胚心室筋においては、発生初期には、 P_K が低く、したがって P_{Na}/P_K が高く、そのために静止電位が低いという結論が得られた。事実、Fig. 5 に示す input impedance の発生に伴う変化と、Fig. 3 に示す静止電位の変化とは、きわめて類似している。

次に活動電位立ち上がり相について述べる。Fig. 3 に示すとおり、ニワトリ胚心室筋の活動電位 over shoot は静止電位の増加とほぼ平行して増加する。活動電位最大立ち上がり速度 ($+\dot{V}_{max}$) は、Fig. 6A に示すごとく、発生の初期にはきわめて低く、発生に伴って急速に増加する。²⁾ 前述のごとく成熟心筋における活動電位立ち上がり相は、Na イオンに対する透過性の急激な上昇によって形成される。このことを“Na イオンに対するチャネルが開く”と表現するが、成熟心筋においては Na チャネルの活性化が非常に速く、したがって立ち上がり速度も非常に速く、速い Na チャネルの活性化によって活動電位立ち上がり相が形成されていると考えられる。ニワトリ胚心筋発生の初期において、活動電位立ち上がり速度が遅いことは、発生の初期には活動電位が遅い陽イオンチャネルを介して起こっていることを示唆する。しかし発生初期には静止電位が低いために陽イオンチャネルが部分的に不活性化されて、見かけ上立ち上がり速度が低く表われるという可能性が残る。そこで Fig. 6B に示すように、発生初期の心筋細胞膜を人工的に過分極して膜電位を発生後期の静止電位と同程度もしくはそれ以上

Fig. 5. Changes in the Input Impedance (r_{in}) of the Chick Embryonic Ventricular Muscle Cells during Development

Ordinate: input impedance ($M\Omega$).
Abscissa: Embryonic age (days).

式 (3) において、 $[K^+]_i$ は前述のと通りの推定値 150 mM、 $[Na^+]_o + [K^+]_o$ は実際に用いた濃度 152 mM、 $[Na^+]_i = 30$ mM ($[Na^+]_o = 30$ mM のとき興奮性が全く消失することからこの値を用いた) という値を代入し、 $[K^+]_o$ の変化による E_r の理論上の変化を求めると Fig. 4 のごとき理論曲線が得られる。

P_{Na}/P_K を高い値 (0.2, 0.1) に想定して求めた理論

Fig. 6. A: Maximum Rate of Rise of the Action Potential ($+V_{max}$) during Embryonic Development

B: Data Illustrating Changes in Maximum Rate of Rise of Action Potential ($+V_{max}$) as a Function of Membrane Potential (E_m) for four Representative Hearts of Different Embryonic Ages (3, 5, 5, and 13 days)

E_m was changed by applying rectangular polarizing current pulses of long duration (several seconds). The arrows point to the mean obtained at the natural resting potential.

としてみても $+V_{max}$ が不変であることがわかった。このことから発生初期の心室筋の陽イオンチャネルは本質的に遅いものであると考えられ、発生後期の心室筋における陽イオンチャネルは成熟心室筋のものと同じく速いチャネルであると考えられる。また発生後期の心室筋における速いチャネルは、膜電位を約 -58 mV まで脱分極すると完全に不活性化されるが、発生初期の心筋の遅いチャネルは、約 -25 mV まで脱分極して初めて不活性化される。一般に低い不活性化電位は遅いチャネルのひとつの特徴と考えられる。発生初期の心室筋活動電位立ち上がり相が遅いチャネルによるものであることを示すもう一つの証拠は、これがテトロドトキシン (TTX) によって抑制されないことである。³⁾ 発生 2—4 日の心室筋は、非常に高濃度の TTX 存在下でも活動電位を発生し続けるが、発生後期の心筋活動電位は低濃度の TTX で完全に消失する。一般に遅い陽イオンチャネルは、後述するように、Ca 等の二価イオンに対して選択性を有するものが多いので、ここでみられた発生初期の遅い陽イオンチャネルが二価イオンに対するものかどうかを調べる必要がある。まず発生初期の活動電位に対して二価イオンチャネルの選択的ブロッカーである Mn イオンや La イオンを投与すると、活動電位は全く影響を受けないことがわかり、さらに Fig. 7 に示すように $+V_{max}$ は外液 Na^+ 濃度に完全に依存していることがわかった。さらに発生初期の心筋でも後期の心筋でも、overshoot と $[Na^+]_o$ の関係は Na 平衡電位から導かれる

Fig. 7. Evidence Suggesting that the Major Inward Current is carried by Na^+ in Both Young and Old Hearts

The effect of variation of external Na^+ on the peak overshoot potential ($+E_{max}$) (upper graph) and on maximum rate of rise of the action potential ($+V_{max}$) (lower graph) is illustrated.

60 mV/decade の線に乗る。これらのことから、発生初期の心室筋の活動電位立ち上がり相を形成しているのは、「遅い、TTX 耐性の、 Na^+ チャンネル」であり、発生後期のものは成熟心筋と同じく、「速い、TTX 有効の、 Na^+ チャンネル」であると結論された。発生初期の遅い Na^+ チャンネルが、発生が進むと消失するかまたは速いチャンネルに変化し、発生後期には成熟心筋と同じ速い Na^+ チャンネルによって活動電位立ち上がり相が形成される。なお、通常 Ca^{2+} チャンネルを選択的に抑制する物質 (Ca-拮抗薬) の代表とされる verapamil は発生初期の遅い

Fig. 8. Effects of Anoxia on the Action Potential of the Chick Embryonic Ventricular Muscle

Upper part: old embryonic (15—16 days old) hearts. Lower part: young embryonic hearts (3—4 days old). Upper left: typical records showing the reduction of the action potential plateau by anoxia in 15 days old ventricle. Lower left: action potentials of a young embryonic heart during the control period (upper trace) and after 3hrs in anoxia (lower trace). Upper and lower right: time course of the changes in the duration of the action potential during anoxia in old (upper) and young hearts.

Na⁺ チャネルをも抑制することも見出され、verapamil は陽イオンの種類にかかわらず、遅いチャネルを全般的に抑制するのではないかという可能性を呈示した。^{4,5)} 現在ではしかし、発生初期の活動電位立ち上がり相の形成機構がこのような単純なものではなく、あるいはある程度速いチャネルを有する細胞の混在を示唆するような知見が幾つか得られており、現在、発生初期の活動電位立ち上がり相の形成機構についてはさらに詳細な検討を加えつつある。発生初期の心筋は cyclic AMP (cAMP) レベルが高く、発生が進むと減少する⁶⁾ が、cAMP は遅いチャネル形成に役立っていることから、発生に伴う cAMP の減少と遅いチャネルの消失とは関連があるのではないかとする推論もある。⁷⁾

次いで活動電位プラトー相形成機構の発生に伴う変化を追求した。^{8,9)} ニワトリ胚心室筋の活動電位プラトー相は発生初期から後期にかけて約 1.5 倍に延長するが、活動電位にプラトー相が存在することにおいては基本的には発生初期でも後期でも同一である。後述するように、成熟心筋において速い Na チャネルを TTX または高 [K⁺] によって不活性化しておいて（したがって活動電位は消失する）、強い刺激を与えるか、またはカテコラミンその他の薬物を投与すると立ち上がり速度のきわめて遅い電位が発生する。これは Mn, La または verapamil または Ca 除去によって消失するので、主として Ca によって運ばれるものと考えられる。この遅い時間経過の電位は、活動電位プラトー相形成に寄与する遅い内向き流を反映すると考えられる。この遅い内向き流を通す遅い Ca チャネルが機能するためにはエネルギーが必要であるとする説が出され、¹⁰⁾ Goto らは遅い内向き流が ATP によって増加することを示した。¹¹⁾ エネルギー依存性という面から発生初期および後期のニワトリ胚心室筋活動電位のプラトー相を比較するために anoxia の作用を発生初期と後期で比較し、Fig. 8 に示す結果が得られた。⁸⁾ 発生後期の心室筋活動電位のプラトー相が anoxia によってほとんど消失したが、発生初期心室筋のプラトー相はほとんど影響を受けなかった。同様の結果は dinitrophenol などの代謝拮抗薬の投与によっても得られ、valinomycin によるプラトー短縮（種々の証拠からエネルギー供給抑制によるものと考えられる）も発生初期の心室筋ほど起こりにくい。^{12,13)} したがって、発生後期の心室筋プラトー相は発生初期のものよりエネルギー依存性が高いと考えられる。これらのことから、遅い Ca イオンチャネルがエネルギー依存性であるという仮説に従えば、発生後期の心室筋においては活動電位プラトー相形成に対する Ca イオン流の寄与が、発生初期心室筋の場合より大きいことが示唆される。

次にプラトー相形成に関与すると考えられるもう一つの機構である K イオン透過性変化の機構を発生初期および後期のニワトリ胚心室筋で比較するために tetraethylammonium (TEA) の効果を調べたところ、発生初期の心室筋では、TEA によってきわめて著しいプラトーの延長が認められるが、発生後期の心室筋では TEA の効果はきわめて少ないことがわかった。¹⁴⁾ TEA は選択的に K イオン透過性を抑制するといわれる物質であるが、一般には細胞膜内面から作用すると考えられており、上記の結果の単純な解釈は危険であるが、発生初期心室筋のプラトー相形成には K イオン透過性の変化に基づく機構がより重要であるという可能性が示唆される。

さてニワトリ胚心筋活動電位イオン機構の発生に伴う変化、とりわけ遅いチャネルから速いチャネルへの変化が起こるためには、*in ovo* の環境中に存在する何らかの要因が必須であるかどうかを知るために、発生初期の心臓を *in vitro* におくと Table I に示すような結果が得られる。^{15,16)} 発生 2—3 日の心臓を合計日程 8—10 日に至るまで器官培養すると静止電位は発生 8—10 日の心筋に匹敵する値となるが、活動電位最大立ち上がり速度は低い値にとどまり TTX は無効であった。さらに発生初期の心筋をタマゴの絨毛尿膜上において培養しても、速いチャネルの出現は認められなかった。¹⁷⁾ 発生後期 (15—16 日) の心臓全体を Wildenthal の方法に準じて器官培養すると、心臓を培養に供した時点の性質がそのまま保持され、器官培養後も速いチャネルが存在していた。したがって器官培養の結果からは、遅いチャネルから速いチャネルへの変化が起こるためには、*in ovo* に存在する

TABLE I. Comparison of the Organ Cultured Hearts with the Fresh Hearts Developing *in Ovo*

	Age	Resting Potential	+V _{max} ^{a)}	TTX-Sensitivity
Cultured heart ^{b)}	8—10 Days	62±2 mV	12±2 V/sec	No
Non-cultured	2—3 Days	40±5 mV	18±5 V/sec	No
Heart	8—10 Days	63±5 mV	79±5 V/sec	Yes

a) Maximum rate of rise.

b) 2—3 days old embryonic hearts were organ cultured until the calendar age of 8—10 days.

何らかの要因が必要なのであろうと推論された。現在、発生初期の心筋活動電位立ち上がり相のイオン機構の詳細な再検討とともに、発生に伴う変化を起こす要因について器官培養を用いてさらに詳細な検討を続行中である。

ニワトリ以外の動物種では、発生もしくは発育に伴う電気生理学的特性の変化を体系的に調べた研究はなされていない。通常の実験動物の中では胎性期のラット心筋を用いた Claude Bernard の研究がある。¹⁸⁾ これによるとラット心筋では受精後 10 日—13 日目にかけて $+\dot{V}_{\max}$ の急激な上昇が認められ、10 日目心筋の活動電位は TTX によって抑制されず、13 日目のものは TTX によって消失する。しかし 10 日目にみられる TTX 耐性の遅いチャネルは主として Ca イオンを通すものとされている。成熟ラット心筋の活動電位は通常の実験動物とは異なる極めて特異な形を示すことが知られているが、このような形が発育の初期から存在するものか、発育の経過に伴って形成されるものかについては、ほとんど研究がなされていない。われわれは、ラットの生後の発育に

A. left atrium (control)

B. right ventricle (control)

Fig. 9. Changes in the Shape of the Action Potential of the Rat during Postnatal Development

A: left atrium. B: right ventricle. Clear plateau component is present in the action potential recorded from the neonatal hearts, but it disappears during postnatal development.

に伴う活動電位波形の変化を体系的に調べ、出生直後には心房筋においても心室筋においてもほぼ通常の実験動物と同じく、明確なプラトー相を有する活動電位がみとめられるがこれが發育に伴って徐々に変化し、成熟心筋においてはプラトー相を欠く、きわめて特異な活動電位へと変化することを見出した。この変化は Fig. 9 に示してある。このような変化がイオン機構の上からはどのような変化に基づくものかについては、今後の研究にまたねばならない。

心筋の発生学的な研究と関連して重要なものに、発生途中の心筋細胞をトリプシンなどの酵素によってばらばらにし、それを培養した標本を用いた研究がある。この方法を用いると、心筋を支配している神経の影響が除かれ、心筋細胞間の相互作用を除いたりまたはある程度単純化出来る等の利点があり、単純化した系として心筋細胞を研究することが出来る。この標本を用いた研究は膨大なものがあり、ここでは紹介し尽くせない。いくつかの総説^{1,7,19)}を参照されたい。心筋を細胞培養すると、心筋細胞の電気的性質や薬物感受性がかなり大きく変化することが知られている。一例として筆者等の最近の研究を紹介すると、ニワトリ胚心筋細胞を培養するとノルエピネフリンによる陽性変時作用は正常心筋と同様に認められるが、その細胞内メッセンジャーと考えられている cyclic AMP またはその dibutyryl 誘導体は逆に陰性変時作用を示す。²⁰⁾ その原因として電気生理的には cyclic AMP 関連物質によるプラトー延長が認められたことが考えられる。cyclic AMP 存在化に心筋を器官培養しても著明なプラトー延長が認められる。²¹⁾

心筋細胞の電気現象に対する薬物の作用

薬理学的にみて、心臓に作用する薬物の主なものは、強心薬、狭心症治療薬および抗不整脈薬であろう。このうち狭心症治療薬は心筋細胞の電気現象とは直接関係がなく、主として冠血管との関係における作用が中心であるのでここでは省くこととし、強心薬については次の項で slow channel と関連したわれわれの研究について述べることにする。ここでは抗不整脈に関する筆者の研究を紹介し、ついで心筋の薬物感受性の観点から neuro transmitter, 主として catecholamine, および histamin に対する心筋細胞の感受性に関する研究について述べる。

抗不整脈薬の研究方法としては、様々の病態モデル、すなわち実験不整脈を作成し、それに対する薬物の効果を検討するという方法はもちろん非常に重要であるが、抗不整脈薬の作用機構という点から見た場合には、心筋細胞の電気現象のレベルで抗不整脈薬の作用を検討することがきわめて重要となる。心筋活動電位のレベルで抗不整脈薬の作用機構を論じる場合に、イギリスの Vaughan-Williams によって提唱された分類がよく用いられる。²²⁾ この分類に従えば、Table II に示すように抗不整脈薬は4つのグループに分けて考えられている。第1のグループは活動電位の立ち上がり速度を抑制する薬物群である。この作用は古典的な抗不整脈薬である Quinidine に代表されるので、この作用をキニジン様作用とよぶこともある。この作用は局所麻酔薬が一樣に有するもので、局所麻酔作用の強さと心臓における活動電位立ち上がり速度抑制の強さが完全に平行するかどうかを調べた研究はいまのところないようであるが、大ざっぱにいうと、一応局所麻酔作用は心臓ではキニジン様作用として現われると考えてよいだろう。不整脈の成因としては主として2つのことが考えられている。1つは異所性の自動中枢を考えるもので、正常の洞結節に発生する調律とは別に、独立した命令を発生する部位が出現すると考えるもので、この自動中枢のことを異所性の自動中枢とよぶ。これが出現すれば正常の規則正しい律動とは別に、この異所性の自動中枢からの命令が刺激となって不整脈を出現させることとなる。もう一つの機構は、正常の律動を司っている命令がもう一度巡回して途中の部位に戻ってくるという経路が生ずると想定するものである。このような経路が生ずれば、ある部位は一つの命令で2回もしくはそれ以上興奮することになりこれも律動の乱れ、すなわち不整脈を生ずることになるのであろう。このような回路を不整脈発生の機構として考える説が re-entry である。キニジン様作用を有する薬物はほとんど例外なく自動能を抑制する。したがって異所性の自動能も抑制することとなり不整脈抑制の方向に働くであろうし、また立ち上がり速度の抑制は命令の伝導を抑制する（活動電位の立ち上がり速度と伝導速度には一次的な相関がある）ので re-entry の回路も抑制するとも考えることができる。また活動電位の立ち上がり速度は隣接細胞を興奮させる刺激としての有効度を一義的に決定するものであるので、異所性自動中枢からしろ re-entry の経路によるものにしろ、異常な興奮が伝わってきた場合にそれが隣接細胞を興奮させる（すなわち活動電位を発生させる）ことによって異常な拍動として表面化するには、立ち上がり速度が高ければ高いほどその可能性は高まることとなる。逆にいえば立ち上がり速度を抑制するということは異常な拍動が有効となって表面化することを抑えるように働くと考えられる。このような機構によって

TABLE II. Classification of Antiarrhythmic Agents

	Depression of fast response	Inhibition of sympathetic activity	Homogeneous prolongation of the action potential duration	Depression of the slow Ca^{2+} current
Class I	Quinidine Procainamide Lidocaine Disopyramide Diphenylhydantoin Ajmaline Tocainide Aprinidine			
Class II		Propranolol Other β -antagonists		
Class III			Amiodarone Bretylium	
Class IV				Verapamil

このグループの薬物は抗不整脈効果を発生するものと考えられる。以上のような機序はしかし、理論的に考えると都合のよい点だけを取り上げているという反論も成り立つことを注意しておきたい。その一つの例として re-entry のことを考えてみよう。Re-entry の回路が生じてはいるがその道のりが短いために興奮がまわって戻ってきたときには、出発点付近の細胞はいまだに不応期（心臓細胞は1回興奮すると次に興奮可能な状態になるまでにある程度の時間を要する。この時間のことを不応期という）にあるために再び興奮させられることはなく、結果的に不整脈が発生しないですんでいるという状況を設定してみよう。そうするとその回路をまわる伝導速度が遅延させられれば、まわってきた興奮は不応期を脱した時期に戻ってくることとなり、かえって re-entry 回路を成立させ不整脈を誘起する方向に働くことになるだろう。また自動能の抑制ということも、それが異所性の中枢のみを都合よく抑制してくれればよいが（明らかにそのような specificity のみられる薬物はいまのところ知られていない）、実際は正所性の自動中枢をも抑制するわけで、もし正所性の中枢のほうが強く抑制されるような事態になればこれもむしろ不整脈を誘起する方向につながるだろう。以上の例からわかるように、作用の強さのバランスに左右されるわけで、“両刃の剣”的な面のあるのは、いわばすべての薬物のもつ宿命でもあるが、この場合も例外ではない。

交感神経の興奮が高まると不整脈が起こりやすくなることはよく知られている。現に、通常自動能を示さない心室切片に catecholamine 類を投与すると、自動能を有するようになる。（異所性自動中枢の出現）。臨床的には炭化水素系の麻酔薬の使用で、または同時に catecholamine を投与すると不整脈がよく起こることが問題となっている。この場合、炭化水素系の麻酔薬は catecholamine に対する心筋の感受性を高めると考えられている。²³⁾ 心臓に対する catecholamine の作用は β 作用であるが、 β -遮断薬を投与することによって交感神経の異常緊張による不整脈が抑制されるのは当然予想されることで、炭化水素系麻酔薬の投与下で動物に catecholamine を投与して実験不整脈を起こすのは一つの代表的抗不整脈薬の実験法でもある。

さて、すでに15年以上前になるが初めて β -遮断薬が登場してその抗不整脈作用が研究された結果、予想通り炭化水素系麻酔薬と catecholamine の組み合わせによる実験不整脈にはよく奏効し、ここまではその作用機序に関して問題がなかった。ところが β -遮断薬はその他の実験不整脈、なかでも代表的実験不整脈である強心配糖体の毒性量によって起こした実験不整脈にも著しい効果を示すことがわかり、単純な解釈は許されなくなった。研究者の中には reserpine 処置、もしくは副腎摘出によって強心配糖体による不整脈が起こりにくくなること、強心配糖体投与時は交感神経の緊張度が高いことを論拠として、強心配糖体は内因性の catecholamine を遊離するかまたは交感神経の緊張を高めて（結果的に catecholamine の遊離を増す）、最終的には遊離した catecholamine によって不整脈が起こることになるので β -遮断薬はそれを抑制することによって抗不整脈作用を示すという立場をとる者もあった。すなわち β -遮断薬の抗不整脈の機序を純粹にその β -遮断作用に求めようとした。一方、 β -遮断薬としては2番目に開発された pronethalol を用いた研究で、これが強いキニジン様作用および局所麻酔作用を示すことが示唆され、 β -遮断薬は併有している局所麻酔作用もしくはキニジン様作用によって

抗不整脈作用を示すのではないかという推論がなされた。筆者もこの時代に β -遮断薬がモルモットを用いた実験不整脈を著明に抑制することをみており, prone-thalol の作用を電気生理学的に研究した。その結果, pronethalol はイヌ心筋活動電位立ち上がり相を著明に抑制することを見いだした。²⁴⁾ 活動電位立ち上がり速度は, 活動電位が発生する瞬間の膜電位 (take-off potential) に著明に依存している。すなわち速い Na^+ チャネルの活性化は take-off potential が高い (過分極側) ほど高く, 膜電位が小さくなると Na^+ チャネルは不活性化されるという性質をもつ。したがってある薬物が速い Na^+ チャネルを不活性化する (すなわちキニジン様作用) ということを厳密に実証するためには, ある一定の take-off potential のもとで確かに立ち上がり速度が減少するということを示さなければならない。そこで膜電位を人工的に過分極もしくは脱分極することによって Fig. 10 に示すようないわゆる Na-inactivation curve を求めてみた。その結果 pronethalol はこの Na-inactivation curve をきれいに右方に shift するという結果が得られ pronethalol がたしかに強いナトリウムチャネル不活性化作用を有することを実証した。したがってこの時点では, β -遮断薬の抗不整脈作用は, 電気生理学的にみるとそのかなり

の部分がキニジン様作用に起因するという立場をとった。この立場をとる研究者は, β -遮断薬の抗不整脈作用の強さは, その β -遮断作用よりもむしろそのキニジン様作用の強さと平行性を有すると述べた。この論争は, β -遮断薬のグループに属する薬物が次々と開発されつづけた風潮ともあいまってその後も長く続き, いまだに決着をみないといえよう。この系統の研究では, 筆者自身はその後新しい β -遮断薬, KF-577^{25,26)} や YB-2²⁷⁾ などについて同様の研究を行ない, これらの抗不整脈作用を有する β -遮断薬はいずれも電気生理学的にみるとキニジン様作用を有することを見いだした。その他 β -遮断薬以外でも第一のグループに属すると考えられる抗不整脈薬, ajmaline,²⁸⁾ N-propyl-ajmaline,²⁸⁾ disopyramide,²⁹⁾ lorcaïnide²⁹⁾ 等の抗不整脈作用を研究し, これらの薬物がいずれも速いナトリウムチャネルを著明に抑制することを見いだした。さて, β -遮断薬の抗不整脈作用の作用機序について考えてみると, 厳密な平行性があるかどうかは疑問があるがごく大ざっぱに言えば, キニジン様作用の強い β -遮断薬ほど各種の実験不整脈によくきく (抗不整脈作用のスペクトルが広い) 傾向があるようだし, 一方たとえば reserpine 処理で ouabain 不整が起こりにくくなることなどは筆者自身も経験している。したがって現時点では β -遮断薬の抗不整脈作用の機序として上記のどちらか一方をとるよりも, むしろ両作用がともに効いていると考えるべきであろう。不整脈がどのような原因で起こっているにしろ, そのときに交感神経の緊張が高まれば不整は悪化することを考えると, β -遮断薬が主としてキニジン様作用できくとしても, その β -遮断作用が有効に働くであろうことは確かであり, 炭化水素系の麻酔薬下の不整にはその β -遮断作用が主としてきいているとしても, キニジン様作用も当然それにプラスして不整脈抑制の方向に働くと考えの方が妥当であろう。ここで炭化水素系麻酔薬が心筋の catecholamine に対する感受性を高めることを電気生理学的に示唆した筆者らの研究について文献をあげておく。²³⁾

第3のグループの薬物は不応期を延長する薬物である。正所性の命令によって興奮がおこり, それによる不応期にある細胞には, 異所性の命令が伝わってきてもそれはもう一度興奮を起こすことにはならず, したがってこのときの異所性の命令は不整脈となつてあらわれない。したがって何らかの方法で不応期を延長することができれば不整脈を起こりにくくすることができるというのは理解されよう。Re-entry の考え方に従ってみても, 1

Fig. 10. Na-inactivation Curve and the Effect of Pronethalol

The membrane potential was changed by applying the rectangular polarizing current pulses of long duration. Maximum rate of rise of the action potential is plotted as a function of the membrane potential (take-off potential). The curve shifted to the right by pronethalol.

Fig. 11. Strength-interval Curve and the Effects of Ajmaline (AJM) and N-Propyl Ajmaline (NPA)

Anodal (left) and cathodal (right) test current pulses of 5 msec duration were applied through the Ag-AgCl electrode. Current strength was measured in mA (ordinate) and plotted as a function of the interval (msec) after the rising phase of the first action potential.

つの回路を廻ってもとの部位に命令が戻ってきたとき、その部位が不応期を脱していればその命令は不整脈としてあらわれるが、不応期を脱していなければその命令は不整脈となって現われない。したがって Re-entry の考え方に立っても不応期を延長すれば、戻ってきた興奮が不応期にぶつかって消失し、興奮の旋回はそこで止まることが理解できよう。不応期を測定するには、心臓の切片を高頻度で刺激し、どの頻度の刺激にまで反応できるかを測定する方法が1つある。もう1つは、一回活動電位を起こした後、各種の期間において2回目の刺激を与え、ある期間をおいたときどれだけの刺激を与えれば2回目の刺激に応じて活動電位を発生しうるかを各種の期間について調べ、Fig. 11 に示すような「強さ-期間曲線」とよばれるものを得る方法である。したがってこの曲線が右方に移動すれば不応期が延長したことを示している。筆者は第1のグループに属する薬物について主として研究を続けてきたが、おおむねこのグループに属する抗不整脈でも不応期について調べてみると、不応期延長の作用も併せもっていることが認められた。Fig. 11 には ajmaline および N-propyl-ajmaline を用いた結果を示してある²⁸⁾ が、これらの主としてキニジン様作用で奏効すると考えられる薬物も明らかに不応期を延長する作用を有することがわかる。その他 pronethalol, KF-577, YB-2, disopyramide, lorcaïnide 等の薬物も程度の差こそあれ、「強さ-期間曲線」を右方に shift する作用を有する。²⁴⁻²⁹⁾ したがって Table II に示した Vaughan-Williams の分類はあくまでもひとつの目安であって、抗不整脈薬はこれらの作用の幾つかを併有して奏効していると考えの方が妥当であろう。

第4の作用機序は比較的最近になって提唱されたものであるが、これを理解するためには心筋の Ca^{2+} 流に関する知識がなければならない。心筋の Ca^{2+} 流については次の項で詳述するが、 Ca^{2+} 流を抑制するとなぜ抗不整脈作用を示すかという問題は厳密な意味ではまだ納得のいく回答は得られていないというべきであろう。むしろ Ca^{2+} 流を抑制する薬物 (Ca-拮抗薬) の代表である verapamil が実験不整脈に対して明らかに抑制を示すことから、 Ca^{2+} 流抑制が抗不整脈作用として働くと思なされたと表現するのが妥当であろう。中には、実験に用いた verapamil はラセミ体であって Ca-拮抗薬として働くのは (-) 体であり (+) 体には Na^{+} チャネル抑制作用があり、ラセミ体を用いた場合はこちらが抗不整脈作用として働いているのではないかという研究もある。

強心配糖体の ouabain の存在下に心筋に対する刺激を突然中止すると、2—3 mV 程度の小さな振幅の電位がひとりで発生するという見いだされ、これを小振幅電位 (LAP) とよんだ。³⁰⁾ この LAP は Ca^{2+} と拮抗する Mn^{2+} や verapamil で抑制されるので、LAP は Ca^{2+} による電位であると考えられた。これを見いだした研究者達はこの LAP がある程度大きくなれば活動電位に移行しうる、すなわち異所性の自動中枢の出現につながるのではないかと考え、したがって Ca^{2+} 流で起こる LAP を抑制すれば不整脈抑制につながるのではないかと考えた。また自動能の本態である pacemaker potential に Ca^{2+} 流が寄与しているという考え方もあり、この考えに従えば、異所性自動中枢の発現に Ca^{2+} 流が大きな役割を果たしていることになり、これを抑制すれば異所性自動中枢の発現が抑制できるという考え方も成り立つ。いずれにしても、 Ca^{2+} 流抑制という機構がどのように

Fig. 12. Changes in the Sensitivity to Norepinephrine (NE) of the Left Atrium during the Postnatal Development of the Rat

Positive inotropic effects of NE were measured and the PD_2 values were calculated and plotted (ordinate) as a function of post natal age (abscissa). Two broken lines represent the results obtained with the sympathectomized atrium. Note that both the immunological and chemical sympathectomy produced the marked increase in the sensitivity to NE of the left atrium.

Fig. 13. Dose-response Curves for NE with respect to the Positive Inotropic Effects of NE on the 4-Week-old Rat Left Atrium

Two broken lines represent the results obtained with sympathectomized atrium. Note that both the immunological and chemical sympathectomy produced the leftward shift of the dose response curve.

して抗不整脈作用につながるかという点に関しては現在ではまだ疑点も多く、納得のいく説明を与えるためにはむしろ Ca^{2+} 流の増加がどのようにして不整脈発現につながるのかということを示す必要があるだろう。

筋肉の薬物感受性が除神経によって大幅に変動することは、骨格筋や平滑筋では確立した事実とされている。これらの筋肉では除神経によって筋肉側に何らかの変化が起こり、それによって薬物感受性が変化するものと考えられている (postjunctional supersensitivity)。心筋においても同様の変化が起こるのかについては幾つか研究はあるがまだ明確ではない。そこで前述の発生薬理学的な視点もあわせて新生ラットに神経成長因子抗血清 (NGF-AS) を投与することによって、免疫学的除神経を試みた。またいわゆる化学的除神経として知られている方法、すなわち 6-hydroxy-dopamine (6-OH-DA) を投与することによる除神経も試みた。ラット心筋においては出生直後は交感神経支配はきわめて未発達であることが知られているが、ラット生後発育の各段階で catecholamine に対する感受性を調べると Fig. 12 に示すような結果が得られた。すなわち交感神経支配の少ない出生直後は、catecholamine に対する感受性がきわめて高く、生後の発育すなわち交感神経支配の発達とともに catecholamine に対する感受性が低下していくことが認められた。ここで免疫学的除神経もしくは化学的除神経をほどこすと、catecholamine に対する感受性がきわめて高くなることも見いだされた (Fig. 12, 13)。心筋においても除神経によって supersensitivity が生ずることが明確に示されたことになる。除神経による supersensitivity は norepinephrine のみならず、神経にはとり込まれないとされる isoproterenol, phenylephrine に対しても起こることが見いだされたので、ここで認められた心筋の除神経による supersensitivity は、平滑筋などにおける同じく、筋肉側に生じた何らかの変化によるものである (postjunctional type) と考えられる。

通常の実験動物心筋では catecholamine を投与しても活動電位の形には著明な変化が生じない。しかし発育途上段階のラット心筋に norepinephrine を投与すると、活動電位持続時間の著しい延長 (プラトー相の延長) が認められた。Catecholamine によるこのプラトー相延長効果は、除神経した心筋では神経支配のある心筋と比べてきわめて著しいことも見いだされた。すなわち catecholamine の心筋に対する電気生理学的な効果という観点からも、除神経による supersensitivity が実証されたことになる。ラット心筋における norepinephrine によるプラトー相の延長は Mn^{2+} で著明に抑制されるので、後述するように、catecholamine の Ca^{2+} 流増加作用がラット心筋ではプラトー相の延長として明確にとらえられたとみることができるが、この点についてはもう少し詳細な検討を要する。

摘出臓器におけるアナフィラキシー反応としてよく知られているのは、腸管におけるいわゆる Schultz-Dale

Fig. 14. Typical Slow Response Action Potential elicited by Catecholamines (16 and 17 days old chick embryonic hearts)

A and B: total abolition of the normal action potential by the addition of tetrodotoxin (TTX). Small slow responses began to appear at about 2 min after the addition of epinephrine, finally resulting in the full and overshooting slow response at about 3 min. Superimposed photograph in E represents the gradual increase in the slow response action potential.

なかではモルモットが histamine に対してきわめて感受性が高いので、出生後の発育にともなう histamine の作用を調べたところ、³²⁾ 右心房における心拍数上昇作用は出生直後からその後の発育段階を通じて H_2 -作用であった。左心房の収縮力増加作用は出生直後は現時点の概念に従えば H_1 でも H_2 作用でもない別の作用によって生じており、発育が進むと収縮力増加作用は H_1 -作用によるものであることが見出された。また右心室の収縮力増加に関しても、出生直後は H_1 -作用は存在せず、 H_2 -作用のみによって発現しており、発育が進むと H_1 -作用による収縮力増加がみとめられるようになることを見出した。

心筋における遅いチャネルと薬物の作用

心筋活動電位の立ち上がり相は神経等と同じく速い Na^+ チャネルによって形成されているが、それにつづく遅いチャネルの活性化があり、これは主としてプラトー相の形成に寄与していることはすでに述べた。この遅いチャネルは、二価イオン、生理的状态では主として Ca^{2+} を通すと考えられており、このチャネルを通して流れる電流の存在が初めて明確な形で示されたのは、おそらく 1969 年の Reuter らによる膜電位固定法による実験であろう。³³⁾ このチャネルを通して流入する Ca^{2+} は直接または間接に心筋の収縮に密接に関与していると考えられ、生理的にもきわめて重要なものとみなされる。ニワトリ胚心筋を用いた研究中に発生後期のニワトリ胚心筋に TTX を投与して速い Na^+ チャネルを遮断して活動電位を消失させた状態で catecholamine を投与すると、立ち上がり速度のきわめて遅い電位が発生することを見だし、これを slow response と呼んだ。³⁴⁾ 同様の slow response は外液 K^+ 濃度を上昇させて膜を脱分極し、速い Na^+ チャネルを不活性化した状態でも catecholamine によって発生させることができる。ニワトリ胚心筋で得られた典型的な slow response を Fig. 14 に示す。この slow response の大きさは外液 Ca^{2+} 濃度に依存しており、 Mn^{2+} や verapamil で消失することから主として Ca^{2+} によって運ばれる電流によって形成されるものとみなした。この slow response は実は 1961 年に Engstfeld がみつけたもの³⁵⁾ と実質的には同じものであったが、この時代には遅いチャネルもしくはカルシウムチャネルという概念がまだ存在しなかった。この slow response は膜電位固定法等の方法によらずに遅いチャネルの薬理学的研究を行なううえできわめて有効な手段である。速い Na^+ チャネルを不活性化した状態で catecholamine が slow response を誘起することは catecholamine が遅いチャネルを活性化する作用を有することを示すわけであるが、通常の活動電位が発生している状態で catecholamine を投与しても活動電位の形には検知できるほどの変化は生じない。むしろ活動電位の持続時間がわずかに短縮する傾向がみとめられるが、これは catecholamine によって遅いチャネルが活性化され細胞内 Ca^{2+} 濃度が高まったために gK が上昇した結果であると解釈されている。ニワトリ胚を用いて slow response を指標として遅いチャネルの性質を詳細に研究し、この slow response がきわめて遅い (5 V/sec 程度) 立ち上がり速度を有すること、不活性化電位がきわめて低い

反応であるが、摘出心筋においてもアナフィラキシー反応が生ずること、またアナフィラキシー反応と histamine の作用がきわめて類似したものであることをみたことから、心筋に対する histamine の作用に関する研究に着手した。心筋に対する histamine の作用は少なくとも収縮力の増加に関しては slow channel を介する機構がきわめて大きいと考えられるが、これについては次の項で述べることにし、ここでは発生薬理学的な意味での histamine の作用について簡単に述べる。最近では histamine の作用は H_1 -作用と H_2 -作用に分類できるとされているが、この概念に従えば心臓においては右心房における心拍数上昇作用は H_2 -作用であり、左心房における収縮力増加作用は H_1 -作用であり、右心室における収縮力増加作用は、 H_1 -および H_2 -両作用が寄与していると考えられている。³¹⁾ 実験動物の

(20 mV 程度) こと、全か無かの法則に従わず外から与えた刺激の強さに応じて段階的に変化しうる性質を有すること、前述のように Ca^{2+} 濃度に依存していること、等のきわめて特徴的な性質を見いだした。³⁴⁾ slow response を発生させる遅いチャネルは少なくとも生理的条件下では主として Ca^{2+} を通すことは明らかであるが、外液の Na^+ を完全に除去すると slow response を発生させることができないという知見が得られ、ここに一つの疑問が残っていた。一時筆者の共同研究者であった Schneider らは、同様の slow response をモルモット灌流心臓を用いて詳細に研究し、この slow response を発生させる遅いチャネルは Ca^{2+} のみならずある実験条件下では Na^+ をも通しうるか、もしくはこのチャネルの活性化に外液 Na^+ が必要であることを示唆する知見を得た。³⁶⁾ Schneider らの得たもう一つの大きな知見は、前述したように遅いチャネルの活性化にはエネルギーが必要なことを示唆したものである。この仮説は Reuter らによる膜電位固定法を用いた実験で支持された。³⁷⁾

さて、前述したようにこの遅いチャネルを通して流入する Ca^{2+} は、心筋の収縮に密接に関与していると考えられ、生理的にきわめて重要な意義をもつとみなされるので、モルモット摘出心筋を用いて slow response を指標として、遅いチャネルに対する薬物の作用を研究することとした。比較的近年になって Ca^{2+} -ionophore という薬物がいくつか開発された。これらは人工膜や生体膜において、 Ca^{2+} に対する透過性を選択的に高めるとされる。Slow response が Ca^{2+} チャネルが活性化されて生ずるものであれば、 Ca^{2+} -ionophore は slow response を誘発させてしかるべきである。代表的 Ca^{2+} -ionophore である X-537A という薬物を脱分極によって速い Na^+ チャネルを不活性化したモルモット心室筋に投与すると典型的な slow response を生ぜしめることが見出された。³⁸⁾ この薬物はしかし、心筋に存在する交感神経末端に作用して Ca^{2+} -ionophore として働き、norepinephrine を遊離させ間接的に slow response を発生せしめたという可能性が残る。そこで、交感神経 β -遮断薬の存在下に X-537A を投与するか、または reserpine 処置した心筋を用いて実験を行なったが、X-537A は変りなく slow response を発生させることが見出された。従って X-537A は心筋に直接作用して Ca^{2+} 透過性を高め、slow response を発生せしめることが確かとなった。

遅いチャネルを通して流入する Ca^{2+} が心筋の収縮と密接に関係していることは確かだとして、心筋の収縮力を強める薬物（強心薬）はすべてこのチャネルを通る Ca^{2+} 流を増加させるであろうか。また、もしそうであるならば、 Ca^{2+} 流を増加させる作用と強心作用との間に何らかの相関が認められるであろうか。この疑問を解くために、比較的容易に入手出来る強心作用を有する薬物について、それらの相対的な効力を、強心作用と Ca^{2+}

Fig. 15. Positive Inotropic Effects of Various Catdiotonic Agents in the Normal Solution

Dose-response curves are shown. Increases in the contractile force are expressed as percent of the control contractile force before the addition of the drug (ordinate).

Fig. 16. Relative Activity of Various Agents to Restore the Mechanical Response in the Guinea Pig Papillary Muscles Partially depolarized by 30 mM Potassium

The mechanical activity is that associated with the slow response action potential. Abscissa: the restored contraction as expressed by % of the control contractions in normal solution. Concentrations of the drugs are 80—100% of those to produce the maximum inotropic effects in the normal solution.

流増加作用について比較してみた。³⁹⁾ 用いた薬物は, catecholamines (epinephrine, dopamine), methaneph-
rine, methylxanthine (aminophylline), histamine, serotonin, tyramine, tetraethylammonium (TEA),
tetramethylammonium (TMA), ouabain, そして X-537A である. その結果, モルモット右心室乳頭筋の正
常の収筋力を強める効果については, histamine が最も強力であり, 次いで epinephrine, dopamine, TEA と
続いた (Fig. 15). 外液 K^+ 濃度を 30 mM に上昇させて, 速い Na^+ チャネルを抑制した状態でこれらの薬物は
ouabain を除いたすべてが slow response を誘起させた. このことから, 例外となった ouabain については後述
するが, 少なくとも試験した強心薬はすべて遅いチャネルを通る Ca^{2+} 流を増強させる作用を有することが分っ
た. しかし, Ca^{2+} 流増加作用の相対的効力を脱分極筋における再出現収縮を指標として比較すると, 最も作用の
強いのは aminophylline であり, 次いで histamine, dopamine, X-537A, epinephrine, および TEA がほぼ
同程度の効力を有するという結果が得られた (Fig. 16). 従って, 薬物の陽性変力作用は, 少なくとも一部は遅
いチャネルを活性化する機構によるものであるとしても, すべてがこの機構によるものとは考えられない. 速い
 Na^+ チャネルの機能している正常の状態においては, 何か別の機構 (例えば Langer らの言う Na^+-Ca^{2+} 交換機
構, など) が関与していると考えられる.

代表的な強心配糖体である ouabain についてはいささか奇妙な結果が得られた. すなわち, 正常な心筋では
著明な陽性変力作用を示すにもかかわらず, 脱分極筋において slow response を検知することが出来なかった.
ただし脱分極筋においても強い収縮を再出現させた. Ouabain は Ca^{2+} -電流に影響を与えないか, または
 Ca^{2+} -電流をむしろ減少させるという報告があり,⁴⁰⁾ 我々が slow response を検知出来なかったことはこの報告
とよく一致する. しかし, 問題は二つあり, 一つは微小電極を可能な限りの数の細胞に刺入して slow response
が得られなかったからといって, それが slow response が起こっていないことの確実な証拠とはなり得ないとい
うことである. 今一つは, slow response が起こっていないとして, ではどうして脱分極筋に強い収縮を起こす
のかという問題である. これが事実とすれば, 電位変化なしの収縮が生じていることとなり, 考えられることは
電気刺激そのものが細胞内の Ca^{2+} 貯蔵部位に対して Ca^{2+} を遊離させるように直接働いており, それを ouabain
が促進しているという可能性である. とすれば, ouabain は細胞内に入る必要があるが, この点に関してはそれ
を支持する未発表 data があるにはある. いずれにしても興味深い知見であり今後の検討を有する.

Slow response を指標とする研究法は極めて簡便にして有効な方法であり, 作用機構の不明な陽性変力作用を
有する薬物を研究する場合一度は試験してみる価値がある.⁴¹⁾

以上筆者が 15 年以上にわたって続けてきた研究を中心として, 心臓の電気現象と薬物の効果について概説し
た. 終りにあたり, これまで終始御指導をいただいた粕谷教授を始めとする数多くの先生方に感謝すると共に,
一緒に研究を進めてきた多くの学生諸氏に謝意を表する.

引用文献および注

- 1) N. Sperelakis, K. Shigenobu, M.J. McLean, "Developmental and Physiological Correlates of Cardiac Muscle," ed. by M. Lieberman and T. Sano, Raven Press, New York, 1976, pp. 209—234.
- 2) N. Sperelakis, K. Shigenobu, *J. Gen. Physiol.*, **60**, 430 (1972).
- 3) K. Shigenobu, N. Sperelakis, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **3**, 271 (1971).
- 4) K. Shigenobu, J.A. Schneider, N. Sperelakis, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, **190**, 280 (1974).
- 5) M.J. McLean, K. Shigenobu, N. Sperelakis, *Europ. J. Pharmacol.*, **26**, 379 (1974).
- 6) M.J. McLean, R.A. Lapsley, K. Shigenobu, F. Murad, N. Sperelakis, *Devel. Biol.*, **42**, 196 (1975).
- 7) N. Sperelakis, M.J. McLean, "Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, Vol. 12. Cardiac Adaptation," ed. by T. Kobayashi, Y. Ito and G. Rona, University Park Press, Baltimore, 1978, pp. 645—666.
- 8) Y. Kasuya, N. Matsuki, K. Shigenobu, *Devel. Biol.*, **58**, 124 (1977).
- 9) N. Matsuki, K. Shigenobu, Y. Kasuya, *Devel. Biol.*, **63**, 455 (1978).
- 10) J.A. Schneider, N. Sperelakis, *J. Surg. Res.*, **16**, 389 (1974).
- 11) M. Goto, A. Yatani, T. Tsuda, *Jap. J. Physiol.*, **27**, 81 (1977).
- 12) K. Shigenobu, N. Sperelakis, *Am. J. Physiol.*, **228**, 1113 (1975).

- 13) J.A. Schneider, K. Shigenobu, N. Sperekalis, "Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, Vol. 9, The Sarcolemma," ed. by P.E. Roy and N.S. Dhalla, University Park Press, Baltimore, 1976, pp. 33—52.
- 14) N. Matsuki, K. Shigenobu, Y. Kasuya, *Jap. J. Pharmacol.*, **28** (Suppl.), 171p (1978).
- 15) N. Sperelakis, K. Shigenobu, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **6**, 449 (1974).
- 16) N. Sperelakis, M. Forbes, K. Shigenobu, S. Coburn, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **6**, 473 (1974).
- 17) K. Shigenobu, N. Sperelakis, *Devel. Biol.*, **39**, 326 (1974).
- 18) C. Bernard, "Developmental and Physiological Correlates of Cardiac Muscle," ed. by Lieberman and T. Sano, Raven Press, New York, 1976, pp. 169—184.
- 19) N. Sperelakis, "Electrical Phenomena in the Heart," ed. by W.C. DeMello, Academic Press, New York, 1972, Chapter I.
- 20) K. Shigenobu, T. Shibano, Y. Kasuya, *J. Pharm-Dyn.*, **3**, 537 (1980).
- 21) K. Shigenobu, N. Sperelakis, *Jap. J. Pharmacol.*, **25**, 481 (1975).
- 22) E.M. Vaughan-Williams, *Advances in Drug Research*, **9**, 69 (1974).
- 23) Y. Kasuya, S. Hayashi, K. Shigenobu, M. Watanabe, *J. Toxicol. Sci.*, **2**, 35 (1977).
- 24) K. Shigenobu, A. Kamiyama, K. Takagi, K. Matsuda, *Jap. Heart J.*, **7**, 494 (1966).
- 25) H. Tatsuno, K. Goto, K. Shigenobu, Y. Kasuya, *Europ. J. Pharmacol.*, **40**, 145 (1976).
- 26) H. Tatsuno, K. Goto, K. Shigenobu, Y. Kasuya, H. Obase, Y. Yamada, S. Kudo, *J. Med. Chem.*, **20**, 394 (1977).
- 27) H. Tatsuno, K. Shigenobu, Y. Kasuya, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **221**, 197 (1976).
- 28) K. Shigenobu, Y. Kasuya, J. Ishiko, H. Fukuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2329 (1974).
- 29) K. Shigenobu, H. Tatsuno-Atoda, T. Asano, Y. Kasuya, *J. Pharm-Dyn.*, **3**, in press (1980).
- 30) M.R. Rosen, J. Ilvento, H. Gelband, C. Merker, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, **189**, 414 (1974).
- 31) K. Shigenobu, H. Tatsuno, N. Matsuki, T. Osima, Y. Kasuya, *J. Pharm-Dyn.*, **2**, 141 (1979).
- 32) K. Shigenobu, K. Sawada, Y. Kasuya, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, in press (1980).
- 33) H. Reuter, G.W. Beeler, Jr., *Science*, **163**, 400 (1969).
- 34) K. Shigenobu, N. Sperelakis, *Circulat. Res.*, **31**, 932 (1972).
- 35) G. Engstfeld, H. Antoni, A. Fleckenstein, *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, **273**, 145 (1961).
- 36) J.A. Schneider, N. Sperelakis, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **7**, 249 (1975).
- 37) H. Reuter, H. Scholtz, *J. Physiol. (Lond.)*, **264**, 49 (1977).
- 38) K. Shigenobu, H. Tatsuno, Y. Kasuya, *J. Pharm-Dyn.*, **1**, 1 (1978).
- 39) H. Tatsuno-Atoda, K. Shigenobu, Y. Kasuya, *Jap. J. Pharmacol.*, in press (1980).
- 40) I. Josephson, N. Sperelakis, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **9**, 409 (1977).
- 41) K. Shigenobu, Y. Iwayama, R. Sakai, Y. Kasuya, *J. Pharm-Dyn.*, **3**, 543 (1980).