



月 水 金 発行
薬事日報社

東京本社 〒101-8648
東京都千代田区神田和泉町1
☎ (03) 3862-2141
FAX (03) 5821-8757
大阪支社 〒541-0045
大阪市中央区道修町2-1-10
☎ (06) 6203-4191
FAX (06) 6233-3681
購読料 半年17,640円
(税込) 1年32,340円

心筋イオンチャネルの局所的機能修飾機序の研究

東京医科大学 難治疾患研究所 黒川 洵子



不随意筋である心臓が収縮弛緩を繰り返すポンプとして正常に機能するためには、心筋イオンチャネルによる電気信号の緻密な制御が必須である。細胞内外刺激によるチャネル機能の微妙な変化が不整脈の危険性を上げることが知られ、特に

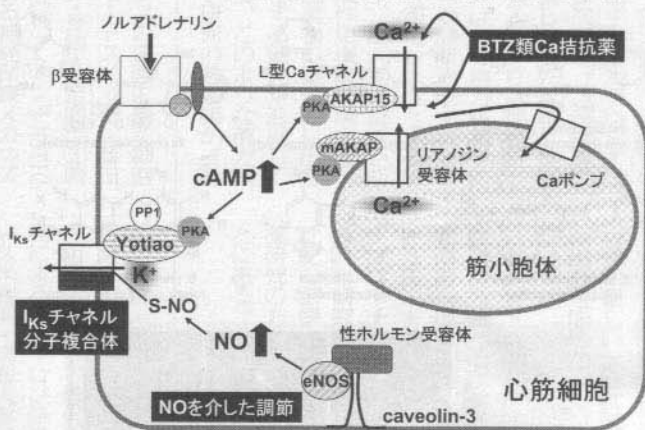
薬剤誘発性不整脈（QT延長症候群）による突然死は、現在も医薬品開発の大きな障壁である。これまでのチャネル分子単体における機能解析だけでは、複雑で緻密な機能制御を説明できなかったことから、本研究では局所的な制御機構を解析した。以下に、その研究の一部を紹介する。

①Ca拮抗薬ジルチアゼム類の作用部位の局在
Ca拮抗薬は化学構造上の違いから主に三つのクラスに分類さ

れ、そのうちジルチアゼムを代表とするBTTZ類について、心筋のチャネル上の作用部位に細胞内外からアクセスできることを見出した。作用部位の局在を明らかにすることで、クラス別の作用様式を一部説明できた。

②交感神経系刺激による心臓機能調節におけるチャネル分子複合体の関与
交感神経活動時には、心拍が速まり収縮力が増

心筋イオンチャネルを修飾する局所化した細胞内シグナル



大すると同時に、心筋活動電位幅が短縮して収縮期と弛緩期の時間関係を正常に保ち不整脈のリスクを回避する。この基本的応答にはcAMP/PKAに伴う心筋イオンチャネル（ I_{Ks} チャネル）電流の増大が大きく

寄与しており、われわれは「チャネル分子複合体による局所的制御が必要であることを見出した。さらに、交感神経系刺激下に突然死を誘発する傾向が強いQT延長症候群の遺伝子異常が、分子複合体の正常な機能を解体することを見出した。これは、分子複合体の維持が正常な心臓機能に必須であることを明らかにした初めての報告である。

③性ホルモンによる心筋イオンチャネルの局所的制御機構
QT延長症候群による不整脈発作は、薬剤誘発性と遺伝性の両方で女性に多いことが知られている。われわれは、生理的血中濃度の性ホルモンが、膜に局在した性ホルモン

受容体を介してNO産生し、その結果NOが「チャネル機能を修飾することを見出した。この性ホルモン急性作用による心筋チャネル調節は、転写調節作用では説明がつかなかった、致死性不整脈の性差の一部を初めて説明し得る結果である。

以上のように、心筋イオンチャネルの局所的な機能修飾を解析することにより、薬物クラス、神経ホルモンレベルによる心臓生理応答の差異の分子機構を、一部導き出すことに成功した。今後は、致死性不整脈における心筋イオンチャネルの局所的分子機構のさらなる解明を目指し、薬剤安全性の予測における個別化医療に貢献することを目指す。

薬事日報 奨励賞受賞研究の紹介記事
平成 9 年 3 月 23 日

奨励賞受賞研究

に特有の反心

ラジカルは系中生成した

刺による遺伝基異変性の