

第 43 回

東邦大学薬学部公開講座

＝薬と健康の知識＝

「心臓の機能と病気」

講 演 要 旨

2007年5月19日(土) 14時00分より

主催 東邦大学薬学部
共催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
協賛 (社)日本薬学会
後援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会
市川市教育委員会・浦安市教育委員会
佐倉市教育委員会・八千代市
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会

心臓は電気とカルシウムイオンで動いている

東邦大学薬学部薬物学教室

田 中 光

♥はじめに

心臓は一生拍動し続けて全身に血液を循環させ、私たちの体全体に酸素と栄養を送り続けています。心臓は筋肉（心筋）で出来たポンプで、これを動かしているのは電気信号“活動電位”と心筋細胞内の“カルシウムイオン”です。心臓にはペースメーカーの役割をする場所があり、ここから発した活動電位が約1秒に1回の頻度で心臓全体に伝わります。すると心筋細胞の中のカルシウムイオンの濃度が急に高まり、心筋細胞が収縮します。これが心臓全体の心筋細胞でほぼ同時に起こることで心臓が拍動し、血液が送り出されます。心臓の拍動の頻度や力の強さは体の必要に応じて変化します。これは自律神経の働きにより、心臓の電気信号の出かたとカルシウムイオンの動きが調節されているためです。また、心臓の拍動が乱れる病気“不整脈”がありますが、これは心臓の電気信号が乱れ、カルシウムイオンの動きに異常が起きることによって生じます。心臓は動物の進化から治療薬まであらゆることに通じており、興味は尽きません。本公開講座では心臓の動く仕組みや心臓の病気と治療薬に関して、東邦大学薬学部の学生、大学院生によって得られた研究成果を交えながら解説します。バーチャルラボラトリー“心筋”も合わせてご覧ください。

<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html>

♥心臓のペースメーカーと刺激伝導系（図1）

心臓のペースメーカーは右心房の洞房結節という場所にあります。ここで発生した活動電位はまず心房全体に伝わり、次に刺激伝導系と呼ばれる房室結節、ヒス束、プルキンエ線維を経て心室全体に伝わって収縮を引き起こします。体内の心臓の電気現象を体表面から観測したものが体表面心電図、

いわゆる“心電図”です。心電図のP波は心房の活動電位、QRS波は心室の活動電位の始まり、T波は心室の活動電位の終わりに対応しています。心筋の活動電位を直接記録するにはガラス微小電極法を用います。先端の直径が1ミクロン以下の細いガラスの管に電解

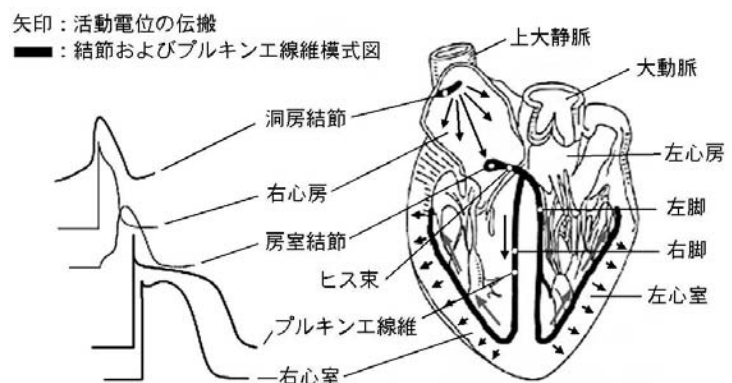
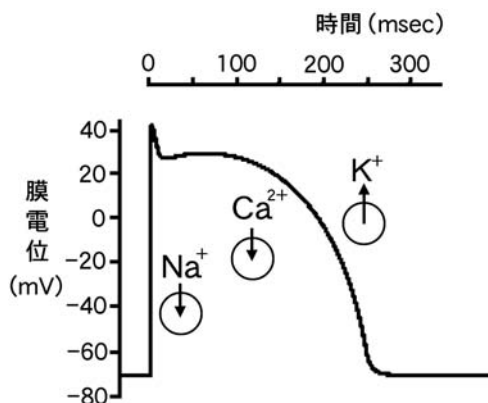


図1：心臓の活動電位と刺激伝導系

質溶液を満たしたものを生体から取り出して生理的塩類溶液中で生かした心筋組織の表面のひとつの細胞に刺入し、活動電位をアンプで増幅して記録します。活動電位の波形は心臓の部位によって異なっています。

♥活動電位とイオンチャネル（図2）

活動電位は心筋細胞膜の膜電位変化ですが、これを起こしているのはイオンチャネルという細胞膜のイオンの通り道の開閉です。細胞内は細胞外を基準として約-80mVというマイナスの電位をとっています。活動電位の立ち上がり相（脱分極相）ではナトリウムチャネルを通るナトリウムイオンの細胞内への流入が起こり、細胞内の電位が細胞外に比べて+40mV程度の正の値となります。



それに続くプラトー相ではカルシウムチャネルを 図2：心臓の活動電位とイオンの動き通ってカルシウムイオンが細胞内に流入し、正の電位が続きます。最後の再分極相ではカリウムチャネルが開き、カリウムイオンが流出することで細胞内の電位は再び負に戻ります。これらの細胞膜を通る電流をイオンチャネル毎に個別に記録する方法がパッチクランプ法です。

♥カルシウムイオンと心筋収縮

カルシウムイオンは細胞外液には通常 2 mM程度の濃度で存在していますが、細胞質内はその1万分の1以下の約100nMです。活動電位のプラトー相で流入したカルシウムイオンは細胞内の筋小胞体に蓄えられているカルシウムイオンを細胞質内へ放出させます

（図3）。この仕組みはcalcium-induced-calcium release (CICR) とよばれ、心筋細胞に特有のものです。この結果、細胞質のカルシウムイオン濃度は1 μM以上にまで上昇します。カルシウムイオンは収縮タンパク質のアクチン線維とミオシン線維の滑り運動を起こして心筋を収縮させます。その後カルシウムイオンは

筋小胞体のカルシウムポンプにより筋小胞体内に再び取り込まれて細胞質内の濃度が低下し、心筋は弛緩します。細胞内のカルシウムイオン濃度の変化を蛍光画像として捉えることが出来ます。カルシウム蛍光プローブはカルシウムイオンと結合することにより蛍光の強さや波長が変化する特殊な分子です。これを細胞内に取り込ませ、顕微鏡で蛍光を観察しながら電気刺激して収縮させると、細胞質内のカルシウムイオン濃

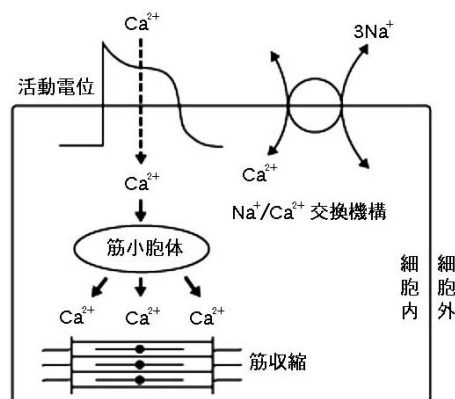


図3：カルシウムと心筋収縮

度が上昇し、やがて下降する様子が二次元動画画像として観察できます。正しい心筋収縮の際にはカルシウムイオン濃度は細胞質内でほぼ同時に均一に上昇、下降します。しかし、時にはカルシウムウェーブと呼ばれる異常なカルシウムの動きが見られます(図4)。激しくカルシウムウェーブを発生している状態の心筋細胞は電気刺激にตอบสนองせずに不規則に収縮し、さらに自ら異常な電気信号を発する場合もあります。このような状態が生体内で生じると、心臓の活動電位やカルシウムの動きに異常が生じ、不整脈に陥ると考えられます。

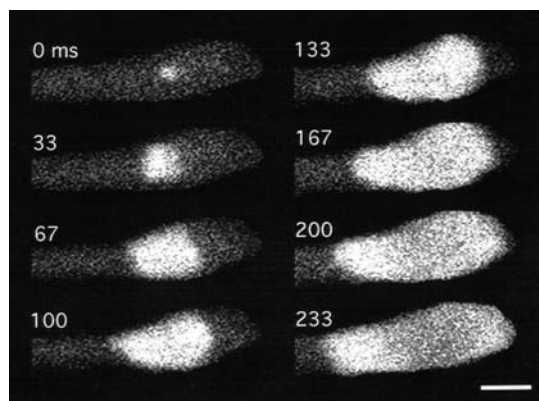


図4：心筋のカルシウムウェーブ。ラット心房筋。バーは10ミクロン。

♥心筋のエネルギーとミトコンドリア

心筋は一生休むことなく収縮していますが、これを支えているのが心筋細胞内のミトコンドリアです。ミトコンドリアは心筋細胞の収縮のためのエネルギー分子であるアデノシン3リン酸(ATP)を合成し、供給していますが、ミトコンドリアが働くためには酸素が必要です。心臓には心室から出た直後の大動脈から分岐し、心筋組織を灌流する冠状動脈があります。冠状動脈には右冠状動脈、左冠状動脈前下降枝、同左回旋枝があり、それぞれがさらに分岐しながら次第に細くなり、毛細血管となって心筋組織に酸素や栄養を供給しています。ミトコンドリアに十分な酸素が供給され、ATPを産生しているかどうかを蛍光画像で評価する手法も開発されています。

♥自律神経と心筋活動(図5)

自律神経は私たちの体の様々な仕組みを私たちが知らないうちに調節してくれる神経系です。激しく活動したり緊張したりする時に働く交感神経系と、ゆっくりと休んだり、食

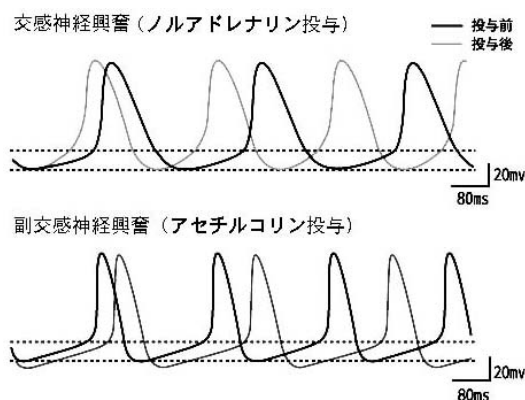


図5：自律神経と洞房結節活動電位。交感神経および副交感神経が活動したときの変化をそれぞれノルアドレナリン投与、アセチルコリン投与により再現。

事したりする時に働く副交感神経系とがあります。心臓もこれらの神経による調節を受けており、交感神経が活動すると心臓のペースメーカーが活動電位を発生する頻度が高まり、心拍数が上昇します。また、心筋が収縮する際の細胞内カルシウム濃度の増加が激しくなり、心筋はより強く収縮するようになります。これらの結果、心臓はより多くの血液を循環させるようになります。一方、副交感神経が活動すると心拍数や心筋の収縮が低下します。自律神経系は体の要求に応じて心臓や血管の機能を調節する働きをしており、その異常は不整脈や高血圧など循環器系の疾患の発症とも深く関連しています。

♥不整脈

心臓の電気信号やカルシウムイオンの動きに異常が起きると心臓の拍動が乱れ、不整脈となります。健常人でも僅かな拍動の乱れは日常的に起こっており、このようなものは治療の必要はないとされています。一方、遺伝子異常や薬剤の作用などにより心筋細胞膜のイオンチャネルの働きに異常が起きると重篤な不整脈が発生しやすくなります。近年薬剤による致死性心室性不整脈誘発が社会問題となり、“QT延長”、“トルサデポアン”などの用語が広く知られるようになりました。循環系、非循環系を問わず多くの薬剤が心筋細胞のカリウムイオンチャネルの働きを抑制する作用を持っています。これにより、活動電位の再分極が遅れますが、これが心電図波形上ではQ波とT波の間隔が延びる“QT延長”として捉えられます。この状態は心筋が再分極して負の電位を保つ働きが弱まっており、異常な電気活動を生じやすい危険な状態であるといえます。特に心室の中で異常な電氣的興奮が旋回するような重篤な不整脈が生じると心電図上で“トルサデポアン”と呼ばれる特有の波形が見られます。私たちは摘出心筋標本を用いて各種薬剤が不整脈を起こすリスクを評価する方法の開発に取り組んでいます。近年注目されているもう一つの不整脈が“心房細動”です。これは心房で異常電気活動が持続し、細かく震えるような動きをするものです。心房細動は心室のポンプ機能を著しく低下させるわけではありませんが、心房内で血液が固まって血栓を生じ、これが血流によって脳を灌流する血管に詰まって脳塞栓を起こす危険があり、治療の必要があります。血液凝固を防止する薬剤や抗不整脈薬が用いられますが、抗不整脈薬に関しては心室の電気現象に影響を与えないものが望まれます。私たちの教室では摘出した心筋を用いて心房に選択的に作用する心房細動治療薬の開発に取り組んでいます。

♥虚血性心疾患

心臓を灌流している冠状動脈が神経の異常活動や動脈硬化により細くなると、その下流の心筋組織の血流が不足、途絶してしまいます。ミトコンドリアのATP産生能力が低下し、心筋はエネルギー危機に陥ります。このように心筋の血流が不足する病態は虚血性心疾患と呼ばれ、血流が一時的に不足する狭心症と完全に途絶する心筋梗塞とに大別されます。

近年はニトロ化合物などの血管を拡張させる薬剤や血栓溶解剤、血管の狭窄部位を物理的に広げる手法などにより血流を確保することが可能になりました。しかし、一度虚血に陥った心筋は血流が再開した後も完全に元の状態に戻ることはなく、収縮機能が低下した状態にとどまることが知られており、虚血再灌流傷害と呼ばれています。心臓の虚血再灌流傷害は様々な薬剤により軽減されたり、悪化したりすることもわかってきました。一例を挙げると、糖尿病の治療に用いられるスルホニルウレア剤（SU剤）は心臓のカリウムチャンネルに作用し、虚血再灌流傷害を悪化させる傾向があります。私たちは本学薬化学教室と協力して即効性・短時間作用型で、かつ心筋虚血再灌流傷害を悪化させない新しいタイプのスルホニルウレアを見出しました。さらに、傷害を軽減する新しい化合物もいくつか見出しました。

♥心不全

心筋の収縮力が低下し、体の求める血流を送り出せなくなった状態を心不全と呼びます。心不全に対してはカテコラミンや強心配糖体など、心筋収縮力を高める強心薬が用いられてきました。しかし、近年これらの薬剤が長期的には心筋を疲弊させ、心不全を悪化させてしまうことが問題視され、治療法が変わってきました。慢性期の心不全に対しては強心薬よりは血管拡張作用のある薬剤を用い、心臓の負担を軽くする治療法が多用されます。私たちは実験的糖尿病に伴う心筋の収縮弛緩の異常に着目し、これを軽減する作用のある物質をいくつか見いだしました。

♥高血圧症

血圧とは太い動脈内の血液の圧力のことで、血圧が適切な範囲に維持されることは血液を正しく循環させるために重要です。血圧の値には個人差がありますが、弛緩期血圧80mmHg、収縮期血圧120mmHgが標準的な値とされています。弛緩期血圧が90mmHg、収縮期血圧が140mmHgを上回ると高血圧症とよばれます。高血圧が続くと、心臓血管系に様々な障害が起こり易くなるため治療が必要です。高血圧の治療にはアンギオテンシンII受容体遮断薬やカルシウム拮抗薬が使われます。アンギオテンシンIIは受容体に結合して血管を収縮させ、血圧を上昇させる作用を持つペプチドで、アンギオテンシンII受容体遮断薬はこの作用を遮断して血圧を低下させます。カルシウム拮抗薬は血管のカリウムチャンネルに作用してカルシウム流入を抑制し、血管を弛緩させて血圧を低下させる薬剤です。カルシウム拮抗薬の中でもジヒドロピリジン系の薬剤は有効かつ安全性の高い降圧薬として汎用されています。私たちはジヒドロピリジン系降圧薬の作用を詳細に検討し、長期的な心筋保護作用、腎臓保護作用を発揮させるための薬理学的機序を明らかにしました。

♥参考文献

- 1) 田中光、重信弘毅：実験動物心筋の活動電位、イオンチャンネル、収縮機構 —その動物腫、発達段階および心房筋・心室筋間での差違— Jpn. J. Electrocardiol. 21 sup 1: S-1-65~67 (2001)
- 2) 田中光、重信弘毅：摘出心房筋標本を用いた心臓作用薬研究法：日本薬理学雑誌、117:203-210 (2001)
- 3) 田中光、重信弘毅：T型カルシウムチャンネル抑制薬の構造的特徴、血圧11: 2463-2467 (2004)
- 4) 田中光、川西徹、重信弘毅：Ca²⁺の動きをミリ秒の眼で視る —共焦点顕微鏡による心筋細胞内カルシウムイオンの高速画像化—、日本薬理学雑誌 126:287-294 (2005)

生活習慣病から心臓を救おう

おかべふじこ内科・循環器クリニック

東邦大学薬学部客員教授

岡 部 富士子

日本人の三大死因はがん、心臓病、脳卒中ですが、心臓病と脳卒中を合わせた循環器病を引き起こす原因は「動脈硬化」です。「動脈硬化」の危険因子といえばコレステロールが有名ですが、最近の研究では肥満（特に内臓のまわりに付着した脂肪）がさまざまな生活習慣病を引き起こし、より「動脈硬化」になりやすいことがわかってきました。そのキーワードとなるのが『メタボリックシンドローム』です。このように恐ろしい心臓病や脳卒中のほとんどは、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙などによってもたらされる動脈硬化が原因です。メタボリックシンドロームの背景には生活習慣病の欧米化（高カロリー、高脂肪、高単純糖質、運動不足）が重要な役割を果たすことから、生活習慣の改善が基本的な治療となります。生活習慣病は喫煙と同様に生活様式の多様性といえる意味合いを含んでおり、日常の生活にある種の介入が必要となります。

高血圧、糖尿病、高脂血症（高コレステロール血症）など生活習慣病による動脈硬化から心臓病の発生を予防し、救うための話をさせていただきます。

血 圧：

血圧は130/85mmHg以上とした血圧高値が動脈硬化の明らかなリスクとなりうるのかということから検討してみます。心血管死亡の相対的危険度の検討では120/80mmHg未満の至適血圧に比較すると130/85mmHg以上で有意に心血管死亡が多くなっていることからこの値が明らかに血圧高値といえます。至適血圧以上では心血管疾患の発症が男性で1.6倍、女性で2.5倍と有意に多かったという報告があります。メタボリックシンドロームの人は非メタボリックシンドロームの人に比較して心血管疾患のリスクは2.37倍高く、また血圧高値の日本人男性はメタボリックシンドロームの場合、心疾患発症に他のリスク因子より影響が大きいと考えられています。血圧高値に対する生活習慣の修正は、運動不足・肥満を解消するために運動療法、食事療法から開始することです。血圧高値に対して降圧薬による薬物治療の対象となるのは血圧値が高血圧の範囲であれば適応となります。

糖代謝：

日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準における糖代謝異常の位置付けとなる病態の中心は腹腔内脂肪蓄積による腹部肥満であるとしています。そして糖代謝異常の基準は空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ または2型糖尿病としています。しかし近年、糖尿病へ移行する予測能は空腹時血糖 100mg/dl 前後が最も感度・特異度の高い値であることから空腹時血糖の正常値を 110mg/dl 未満から 100mg/dl 未満へ下げる傾向にあります。しかし心血管発症の予防には空腹時血糖よりは経口糖尿病負荷試験の2時間値のほうが良い指標と考えられています。2型糖尿病における心血管疾患リスクは女性では上昇せず男性では中性脂肪単独のほうが心血管疾患のリスクを上昇させていました。2型糖尿病に罹患した場合の冠動脈の動脈硬化病変は広範で高度であることが特徴です。

脂質代謝：

脂質代謝異常は高トリグリセリド(TG)血症と低HDL血症がメタボリックシンドロームの診断基準に含まれています。動脈硬化性疾患の発症の要因について 高TG血症、耐糖能異常、高血圧、肥満のうち3つ以上合併した場合に冠動脈疾患発症の危険率が30倍以上にもなることが報告されています。冠動脈造影検査を施行した脂質異常の症例で、有意狭窄(75%以上)を有する群と有意狭窄を認めない群では総コレステロールとLDLコレステロールには差がなく有意狭窄群でTGが高く、HDLコレステロールが低い傾向が見られました。またインシュリン抵抗性、糖代謝異常を有する割合も多くこれらの軽度な脂質、糖代謝異常が心血管疾患発症に関与していることが推測されました。高TG血症は 150mg/dl 以上としています。これは血清TG値が 150mg/dl 以上で3.7倍の心血管疾患の発症が見られたことや 150mg/dl を超えると発症率が急激に増加することがあげられます。従ってTG 150mg/dl 以上が動脈硬化性疾患の予防、治療の基準となる値として妥当と考えます。HDLコレステロールと虚血性心疾患の合併率は逆相関する傾向にあります。HDLコレステロールが 35mg/dl 以下では 60mg/dl 以上の約2倍の合併率と報告され、また 60mg/dl まではHDLコレステロールが高いほど心血管発症リスクが減少すると言われていています。HDLコレステロールが 40mg/dl 未満であると心血管疾患のリスクが増加するとした疫学調査から 40mg/dl 未満を低HDLコレステロール血症としています。

内臓脂肪蓄積：

内臓脂肪蓄積は血圧値、糖負荷後血糖値、高TG血症と正相関しHDLコレステロールと逆相関することが判って来ました。このことから内臓脂肪が蓄積すると異常が生じるのでメタボリックシンドロームを論じるにあたり重要な因子となっています。一般的に判りやすく腹囲であらわしています。男性は 85cm 、女性は 90cm 以上を異常としています。女性の内臓脂肪蓄積者では腹部皮下脂肪が多いためウエスト径として大きくなっています。

対 策：

厚生科学審議会地域保健健康推進栄養部会が生活習慣病の予防のための取り組み体制として、

- ①予防の重要性・効果の再認識：メタボリックシンドロームの概念を導入した対策の推進
- ②科学的根拠の不断の集積：エビデンスに基づく施策展開と事業の実績評価の推進
- ③生活習慣改善の効果的なプログラムの開発と普及：ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチの相乗効果
- ④個人の取り組みを社会全体で支えるための責任・役割の明確化：都道府県の役割強化と産業界も含めた関係者との連携明確化。

包括管理：

危険因子を1つでも持つ場合、他のリスクがないかを総括的に評価する必要があります。さらに早期高血圧、食後血糖、食後高TG血症といった診断基準以外に考えられる隠れた危険因子についても積極的に検査を行なう必要があります。実際食後高血糖患者を対象としたSTOP-NIDDM試験では3-4年の経過観察期間中に糖尿病発症は25%低下、高血圧発症は34%低下しこの結果心筋梗塞発症は91%低下、全心血管イベント発症は49%と報告されています。各リスクの初期の段階から適切な介入を行なうことでリスク集積を抑えられれば心血管イベント発症を抑制できると考えられます。心血管イベント発症前に動脈硬化を診断するために早期から動脈の硬さや血管年齢測定や心エコー、頸動脈エコーなど非侵襲的検査を行なうことも大切です。

心臓病を救う管理：

動脈硬化から狭心症などの心臓病の発症リスクを高めています。虚血性心臓病には生活習慣病の中でも腹部肥満が大きな問題で一般的にはBMIで代用しています。男性はBMI 28.8kg/m^2 、女性はBMI 26.2kg/m^2 を基準とし、これ以上では高リスクとされています。冠動脈疾患による死亡、非致死的心筋梗塞、救命された心停止、致死的非致死の脳卒中の複合の発症リスクを軽減させるためには、腹部肥満を改善しBMIを 28kg/m^2 以下としそのほかの生活習慣病のLDLコレステロールも低下させることが必要と思われます。

東邦大学薬学部公開講座

今までに取り上げたテーマ（第1回～第42回）

- 第1回 薬の開発、使い方と副作用
- 第2回 花粉症、アレルギー
- 第3回 漢方と生薬
- 第4回 老化と成人病
- 第5回 食品添加物、食品汚物
- 第6回 糖尿病
- 第7回 病気と検査
- 第8回 薬が世にでるまで
- 第9回 痛み
- 第10回 身のまわりの毒
- 第11回 心臓病
- 第12回 肥満
- 第13回 皮膚と化粧品
- 第14回 ストレス
- 第15回 健康と食事
- 第16回 老年期痴呆
- 第17回 癌の予防と治療をめぐって
- 第18回 『水』－良い水 悪い水－
- 第19回 腰痛と頭痛・肩こり
- 第20回 目の健康
- 第21回 アレルギー
- 第22回 胃の病気と薬
- 第23回 血管の老化
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」

公開講座などの案内はテレホンサービスおよびホームページ等をご利用ください。

テレホンサービス 047-471-1030 お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>