

蛍光イメージング法を用いた心筋の多様性の研究

○行方 衣由紀

東邦大学 薬学部 薬物学教室

生細胞が本来の構造を保って機能している様子を直接観測できるバイオイメーキング法は、薬学分野の研究課題の追求にも幅広く応用されている。私の研究対象である心臓はポンプとしての役割を果たすため、活動電位（電気）の発生とそれに伴う Ca^{2+} 濃度の増減、そして筋肉の収縮と弛緩を絶えず繰り返している。私は心筋の電気生理学的性質や薬理学的性質を解明し、心機能を包括的に理解することを目指しているが、本講演では薬理学者としてどのように蛍光イメージングを活用しているのかを紹介する。

新規薬物の探索・作用評価

蛍光プローブ法は一般に電気生理学的手法や放射性同位元素を用いる方法に比べて簡便で安全性も高いが、定量性が低いと考えられている。私は Ca^{2+} 感受性プローブの蛍光情報を速度論的に解析することによって $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の簡便かつ定量的評価法を確立し、新規化合物 SEA0400 の阻害作用を証明した (*J. Pharmacol. Sci.* 101: 356-360. 2006)。

細胞内 Ca^{2+} 動態の解析：共焦点レーザー顕微鏡法による高速画像化

心筋の活動電位の発生に伴って一過性に細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する Ca^{2+} transient では、細胞内 Ca^{2+} の濃度や分布がミリ秒単位で変化する。私は高速スキャン型共焦点レーザー顕微鏡を用いて、心房筋や心室筋など、様々な部位の Ca^{2+} transient の時空間的パターンを解析・比較し、心筋の Ca^{2+} 動員機構の多様性を明らかにしてきた (*Bioimages.* 27:1-12. 2019)。近年、肺静脈心筋で起こる自発活動が心房細動の発生源として注目されている。私は肺静脈心筋の細胞内 Ca^{2+} の乱れ (Ca^{2+} spark) を画像化し、これが電気活動を誘発している事を SEA0400 を用いて証明した。細胞膜の活動電位の支配下にあるはずの Ca^{2+} が、肺静脈心筋では逆に $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を介して細胞膜の電気現象を攪乱して不整脈につながることを示唆する知見である (*J. Pharmacol. Sci.* 110:111-116. 2009)。

細胞傷害機構および薬物の保護効果：多様な蛍光プローブによる細胞内事象の解析

心筋の虚血-再灌流障害時の細胞障害を解明し、治療薬物を見出すことはこの領域の重要課題のひとつである。私は SEA0400 が正常心筋に影響を与えずに再灌流時の心機能を著明に回復させるという特徴的な保護効果を発見した (*Life. Sci.* 77: 312-324. 2005)。SEA0400 が虚血時の細胞質内およびミトコンドリア内 Ca^{2+} 過負荷を抑制し、組織 ATP 量およびミトコンドリア膜電位を維持することを明らかにし (*Eur. J. Pharmacol.* 543: 108-115. 2006)、ミトコンドリア上に存在するトランスポーターやエネルギー代謝への影響を詳細に解析した (*Biol. Pharm. Bull.* 40:1551-1555. 2017)。

私は、バイオイメーキングの特徴を理解し、他の手法と相互補完的に組み合わせることで包括的な視点から結論を導こうと心掛けている。自身の研究を通じて、バイオイメーキングは生命活動を実感させてくれる夢多き手法であるとともに、決して敷居の高いものではなく、少しの努力と注意力があれば様々な研究課題の追求に極めて有用な手法であると常に感じている。今後も新たに開発されるバイオイメーキングの手法を積極的に取り入れて研究を進めていきたい。