

心室細動ストームの成立に関わる細胞内シグナル CaMKII の電気生理学的役割

辻 幸臣

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科(医学系) 分子生理学

【研究の背景】

心室頻拍・細動(VT/VF)が繰り返し発生し、植込み型除細動器(ICD)が頻回作動する状態を、電氣的ストームと呼ぶ。電氣的ストームは、緊急処置・入院を要する重篤な不整脈状態であるばかりでなく、たとえ急性期に停止してもその後の生命予後に重大な影響を及ぼす^{1,2)}。電氣的ストームに対する有効な対策が早急に求められているが、その原因・病態に関する知見は乏しい。我々は近年、反復発生するVFから成る電氣的ストーム(VFストーム)の実験モデルを家兎で作成し、この病態にカルシウム(Ca²⁺)感受性細胞内シグナル分子Ca²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼ(CaMKII)とCa²⁺制御蛋白のリン酸化異常が中心的な役割を果たすことを見出した³⁾。VFストーム家兎の心室筋組織では、CaMKII活性が著しく亢進し、L型Ca²⁺チャネル、筋小胞体Ca²⁺放出チャネル・リアノジン受容体やCa²⁺-ATPaseポンプの調節機能蛋白ホスホランパンの際立ったリン酸化異常が生ずる結果、心収縮・拡張障害が引き起こされることを報告した³⁾。

【目 的】

電位依存性Na⁺チャネルは、リン酸化修飾をうけるCaMKIIの重要な標的チャネルである。CaMKIIによってNa⁺チャネルが過リン酸化されると、遅延Na⁺電流(late I_{Na}: I_{Na-L})が増加する。I_{Na-L}は催不整脈電流で、その増加により活動電位持続時間(APD)が延長し、早期後脱分極(EAD)が惹起されやすくなる。また、細胞内Na⁺蓄積とNa⁺-Ca²⁺交換機構の働きによりCa²⁺負荷が増え、遅延後脱分極(DAD)の発生も促進される。I_{Na-L}は、先天性QT延長症候群3型(LQT3)だけでなく、心肥大や心不全などの病態心でも増加することが知られている⁴⁾。本研究では、当該家兎モデルにおけるI_{Na-L}の役割、I_{Na-L}阻害の反応を検証した。

【方 法】

VFストーム家兎モデルは、完全房室ブロックの作成とICDの埋め込みを組み合わせ作成された。完全房室ブロック家兎モデルは、両心室肥大と著明なQT時間延長を呈し、高率にTorsades de Pointes様の非持続性心室頻拍(TdP)が自然発生し、VFへ移行して突然死する特徴を有する⁵⁾。このモデルにICDを埋め込み、補充調律下に経過観察(平均76±5日間)すると、ほぼすべてにVFエピソードが記録され、そのうち約半数の家兎で、VFストーム(24時間内に3回以上のVFエピソードが発生することと定義されている)が発生する。本研究では、当該家兎モデル(in vivo)、その摘出灌流心や単離心室筋細胞を用いて以下の実験を行った:①リドカイン静注による抗不整脈効果の判定:全身麻酔(ケタミン+キシラジン)下、リドカイン2 mg/kgを静注し、心電図記録を約1時間実施した。イヌの実験にて、同投与量によってI_{Na}のピーク電流を抑制することなく遅延成分(I_{Na-L})のみが遮断されることが報告されている⁶⁾。②摘出灌流心の光学マッピングを行い、活動電位波形、不整脈の興奮伝播様式を観察・解析した。③パッチクランプ法を用いて、単離心室筋細胞の活動電位、Na⁺チャネル電流を記録した。

【結 果】

① I_{Na-L}阻害による抗不整脈効果

VFストームに進展していない2羽(ともに85病日)に、リドカイン2 mg/kgを静注し、その抗不整脈効果を検討した。2羽

ともに、全身麻酔下、補充調律レートが低下すると、異常 QTU 波形が出現、著しい再分極遅延を示し、TdP が間歇性に自然発生した。そのうちの 1 羽で、リドカイン投与前に TdP から VF へ移行し ICD が適切作動し除細動された。リドカイン静注後、QTU 時間は短縮、TdP は完全に抑制された。

② 摘出灌流心の光学マッピングによる TdP の可視化

VF ストームを経験した家兎、または VF ストームの状態にあった家兎の摘出灌流心 (n=10) の電気生理学的特性を検証した。高分解能光学マッピングシステムを用いて、心外膜面より膜電位を記録した。健常家兎や VF ストームに進展しなかった家兎に比し、VF ストーム家兎心室筋の APD は延長し、再分極のばらつきは大であった。これら APD パラメータ変化の程度は不整脈重症度と相関し、VF ストーム状態の家兎、VF エピソード数が多い家兎では、より大きな変化を示した。I_{Na} 阻害薬 Ranolazine 10 μM により過度な延長を示した APD が短縮し、そのばらつきが減弱した。

自然発生した TdP の興奮伝播過程を捉えることに成功した。著しく APD が延長した領域が、左室基部に Big Island 様に存在した。その領域へ異所性興奮波が侵入できない伝導ブロックと、旋回興奮が生じることで、TdP が開始した。その機序は、旋回中心が Big Island 辺縁を移動する機能的リエントリーであった。TdP の特徴的な心電図波形は、旋回興奮波が Big Island 周囲をさまよい運動することによって形成されることが考えられる。

③ パッチクランプ法を用いた細胞電気生理学的検証

当該家兎モデルの単離心室筋細胞では、APD の延長が認められ、頻発する EAD・DAD や少なくとも 10 秒間持続した特徴的な膜電位振動が観察された。I_{Na-L} 遮断薬 Ranolazine 10 μM 添加後、APD が短縮し、EAD・DAD は完全に抑制された。本研究期間内に解析可能な I_{Na} 電流を記録することができず、実験を継続している。

【考 察】

VF ストーム家兎モデルの生体心 (in vivo)、摘出灌流心、単離細胞にて、I_{Na-L} 阻害による抗不整脈作用を示した。CaMKII 活性が亢進する病態には、I_{Na-L} が深く関与し、I_{Na-L} を標的とした治療戦略が有益な効果をもたらすことが示唆される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

Ranolazine や Eleclazine などの I_{Na-L} 阻害薬が最近、新しい抗不整脈薬として注目されているが⁴⁾、本邦には、I_{Na-L} 阻害薬の臨床研究・治験を提案するグループ・体制は整っていない。しかし、リドカインやメキシレチンの適量投与によって、I_{Na-L} は選択的に抑制される。IB 群抗不整脈薬は広く普及する古典的な薬剤であるが、今後、その価値が見直されることが予想される。

【参考・引用文献】

1. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, Beckman KJ, Coromilas J, Lancaster S, Hallstrom AP, Defibrillators AIAVI. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*. 2001;103:2066-2071
2. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McClintic B, Huang DT, Group M-IR. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*. 2007;4:1395-1402
3. Tsuji Y, Hojo M, Voigt N, El-Armouche A, Inden Y, Murohara T, Dobrev D, Nattel S, Kodama I, Kamiya K. Ca²⁺-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm. *Circulation*. 2011;123:2192-2203
4. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na⁺ current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2015;12:440-448

5. Tsuji Y, Opthof T, Yasui K, Inden Y, Takemura H, Niwa N, Lu Z, Lee JK, Honjo H, Kamiya K, Kodama I. Ionic mechanisms of acquired QT prolongation and torsades de pointes in rabbits with chronic complete atrioventricular block. *Circulation*. 2002;106:2012-2018
6. Qiu XS, Chauveau S, Anyukhovskiy EP, Rahim T, Jiang YP, Harleton E, Feinmark SJ, Lin RZ, Coronel R, Janse MJ, Opthof T, Rosen TS, Cohen IS, Rosen MR. Increased late sodium current contributes to the electrophysiological effects of chronic, but not acute, dofetilide administration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003655