

Ca センシタイザー

東北大学医学部薬理学第二講座* 柳澤輝行

*現在:分子薬理学分野

柳澤輝行:Ca センシタイザー. CLINICAL CALCIUM 医薬ジャーナル社, 1996; 6:1114-1117.

Summary

心筋酸素消費量が少なく不整脈の発生が少ないと期待できる新強心薬、Ca センシタイザーについて解説する。心筋の興奮にともなう細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇から収縮までには複数のステップがあり、Ca センシタイザーの作用機序には異なった作用部位とステップが関与する可能性がある。薬物の分子機序が異なるために弛緩遅延作用を持つものと持たないものがあり、臨床的な評価は今後の研究にゆだねられている。

はじめに

心筋の興奮にともなう細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$ と略す)の上昇が同じでも効率良く心筋収縮力を高める作用 (Ca^{2+} sensitization)を持つ新強心薬、Ca センシタイザー (Ca^{2+} sensitizer、Ca 感受性増強薬)が注目されている 1)。心不全は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加が不十分なために生じるわけではないので、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を上昇させて強心作用を得る他の強心薬よりも、 Ca^{2+} を輸送するエネルギーと心筋酸素消費量が少なくすみ、Ca オーバーロード(過負荷)をもたらさないので不整脈の発生が少ないと期待できる 1, 2)。この様な期待の下に、ピモベンダンが臨床応用され、他に MCI-154、EMD 53998 とその異性体、そしてレボシメンダン等がある(図 1a)。これらの基礎となったのがスルマゾールであった 3)。

I. Ca センシタイザーの作用部位

化学物質である多くの Ca センシタイザーはサイクリック AMP (cAMP と略す) ホスホジエステラーゼ (PDE III と略す) の阻害作用もあわせ持っている 1)。心筋において $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が一過性に上昇した後、種々のステップを踏んで、収縮が発生してくるので、当

然多くの機序が含まれる。他の作用部位を持たない純粋な Ca センシタイザーがあるとして、その作用機序には ①Troponin C (TnC と略す) の Ca^{2+} に対する親和性増強、②TnC の活性化状態の延長 (図 1b)、③Troponin T (TnT と略す) あるいは Troponin I (TnI と略す) の情報伝達の増強、④Myosin light chain 2 のリン酸化 (N 末側を MLCK により) ⑤Actomyosin ATPase 活性 (fapp) 増強、そして ⑥Cross-bridges 活性状態 (gapp) の延長などが考えられる 2, 4)。

II. Ca 感受性変化の例

Ca センシタイザーを理解するために、Ca 感受性という概念とそれに関係した現象を検討してみる。図 1c は心筋において $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 対収縮力関係を検討したものである。アシドーシスは最大収縮力も Ca 感受性もともに抑制する。細胞内のリン酸濃度の上昇も同様の効果を示す 4)。逆に最大収縮力も Ca 感受性もともに亢進する現象が心筋サルコメアの長さ-収縮力関係、あるいは生体における Starling の心臓法則である。カテコラミンの $\alpha \cdot \beta$ 受容体刺激が Ca 感受性に影響する 5)。 α 受容体刺激が Ca 感受性を高める機構は細胞内のアルカリ化および他の機構が関与している。 β 受容体刺激が Ca 感受性を低下させる機構には A キナーゼによる TnI のリン酸化が関与している。収縮力を増加させる交感神経の働きとしては矛盾しているようだが、交感神経系が作動しているときは、頻拍も生じており、すばやく弛緩して次の収縮に備えるという合目的性にはかなっている。また、弛緩速度亢進 (lusitropic effect) が強心薬には必要だと主張されている 6)。しかしながら、 β 受容体刺激がもたらす酸素消費の増大はあまりにも著しいので、慢性心不全の治療薬としてはイソプロテレノールやノルアドレナリンは用いられない。

III. I. Ca センシタイザーの問題点

Ca 感受性増強という性質の考えられる欠点としては拡張期の心筋の硬さが増し、かつ弛緩不全が生じたり、発生張力はそのままで、エネルギー消費を高めてしまうことがある。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を伴わない Ca センシタイザーのみの作用を持つ EMD 57033 は摘出した心室筋の等尺性収縮や等容性弛緩時間を延長させるが、駆出心では左室圧減少時間は変わらなかったと報告されている 7)。レボシメンダンには弛緩遅延作用はなく、それぞれの薬物の分子機序が異なるためかもしれない 8)。

おわりに

図 1d に Ca^{2+} 濃度対収縮力関係と長さ対収縮力関係から見た「理想的な Ca センシタイザー」の性質を掲げた 9). Ca センシタイザーを用いる場合にはその用語の裏にある作用部位や作用機序の違いをふまえた、in vivo や in situ そして患者における、注意深い検討が必要であると考ええる.

文献

- 1) 柳澤輝行: 新しい強心薬とその薬理機序. CLINICAL CALCIUM 3: 487-493, 1993
- 2) Strauss JD et al.: In search of calcium sensitizer compounds; from subcellular models of muscle to in vivo positive inotropic action. in Modulation of Cardiac Calcium Sensitivity: A New Approach to Increasing the Strength of the Heart (Lee JA, Allen DG ed), Oxford University Press, Oxford, 1993, p37-66
- 3) Endoh M et al: Differential effects of sulmazole (AR-L 115 BS) on contractile force and cyclic AMP levels in canine ventricular muscles: Comparison with MDL 17,043. J Pharmacol Exp Ther 234:267-273, 1985
- 4) Lee JA, Allen DG: Altering the strength of the heart: basic mechanisms. in Modulation of Cardiac Calcium Sensitivity: A New Approach to Increasing the Strength of the Heart (Lee JA, Allen DG ed), Oxford University Press, Oxford, 1993, p1-36
- 5) Blinks JR: Analysis of the effects of drugs on myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in intact cardiac muscle. in Modulation of Cardiac Calcium Sensitivity: A New Approach to Increasing the Strength of the Heart (Lee JA, Allen DG ed), Oxford University Press, Oxford, 1993, p242-282
- 6) Katz AM: Interplay between inotropic and lusitropic effects of cyclic adenosine monophosphate on the myocardial cell. Circulation 82(Suppl I):I-7-I-11, 1990
- 7) Hgashiyama A et al: Effects of EMD 57033 on contraction and relaxation in isolated rabbit hearts. Circulation 92: 3094-3104, 1995
- 8) Haikala H et al: Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. J Cardiovasc Pharmacol 25: 794-801, 1995
- 9) Gulati J et al.: The genetic engineering and in Modulation of Cardiac Calcium Sensitivity: A New Approach to Increasing the Strength of the Heart (Lee JA, Allen DG

ed), Oxford University Press, Oxford, 1993, p215-241

10) Schreier T et al: Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. *J. Biol. Chem.* 265:21247-21253, 1990

11) Pollesello P et al: Binding of a new Ca^{2+} sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 269: 28584-28590, 1994

12) Kurihara S, Komukai K: Tension-dependent changes of the intracellular Ca^{2+} transients in ferret ventricular muscle. *J Physiol* 489: 617-625, 1995

13) 柳澤輝行: 心筋・血管平滑筋細胞のCaシグナリング. *循環器専門医* 2: 97-106, 1994

a Ca sensitizers の化学構造式

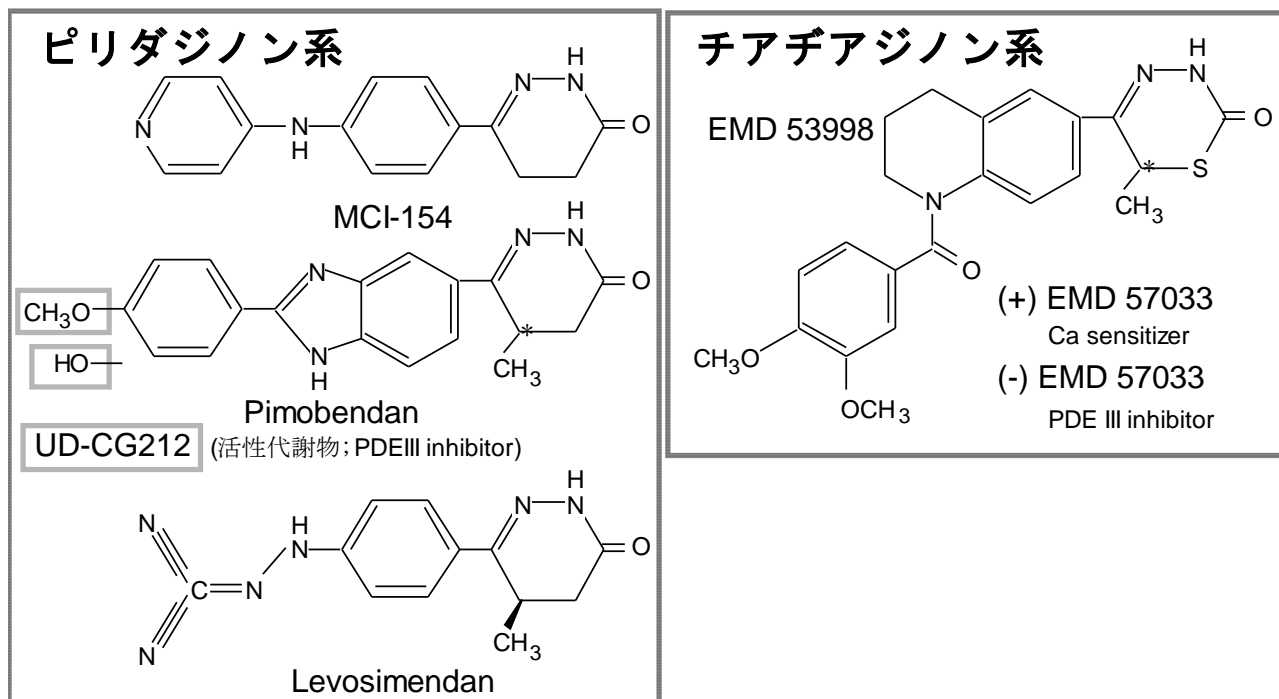


図 1a. Ca センシタイザー の化学構造式.

Ca センシタイザー の強心作用をもたらす作用として付随的な他の作用も無視できない. すなわち, ピモベンダンにはその脱メチル化された代謝産物の UD-CG212Cl は Ca 感受性を増強する作用は持たないがピモベンダンよりも 10 倍も強力な PDE III の阻害薬である. 多くの Ca センシタイザーは PDE III の阻害作用を合わせ持つことによって、弛緩時間の延長を見ることなく陽性変力作用や血管拡張作用を生じている.

b ヒト心筋トロポニンCのアナトミー



図 1b. 心筋トロポニンCのアナトミーとレボシメンダンの作用部位 9-11).

Ca センシタイザー の作用機序は、TnC に対する Ca^{2+} の親和性を高めて結合を促進する点にあると考えられていたが、レボシメンダンを除く他の薬物ではかえって作用部位が必ずしも明確に特定されていない。レボシメンダンの結合する部位は、88Asp を中心に低親和性 Ca 結合部位の α ヘリックスと TnI と相互作用する部位の中間のポケットである。レボシメンダンの作用をさらに検討すると TnC の活性化状態の延長がその基礎である。skinned 筋の最大収縮力も増加させる MCI-154 や EMD 57033 は Actomyosin ATPase 活性増強機序が示唆されている。最大収縮力を増加させないピモベンダンの作用はレボシメンダンに似ているので、結合能は弱いながらも同様の結合部位を認識しているのかもしれない 8)。Ca センシタイザーの研究において、要素に還元して研究するとかえって手のひらからすり抜けてしまう様なことが起こっている。収縮期の心筋伸展そのものが $[Ca^{2+}]_i$ に影響することが知られており 12)、それゆえに、skinned 筋でない生理的な系での $[Ca^{2+}]_i$ と収縮力の同時測定による研究 5, 13) も必要である。

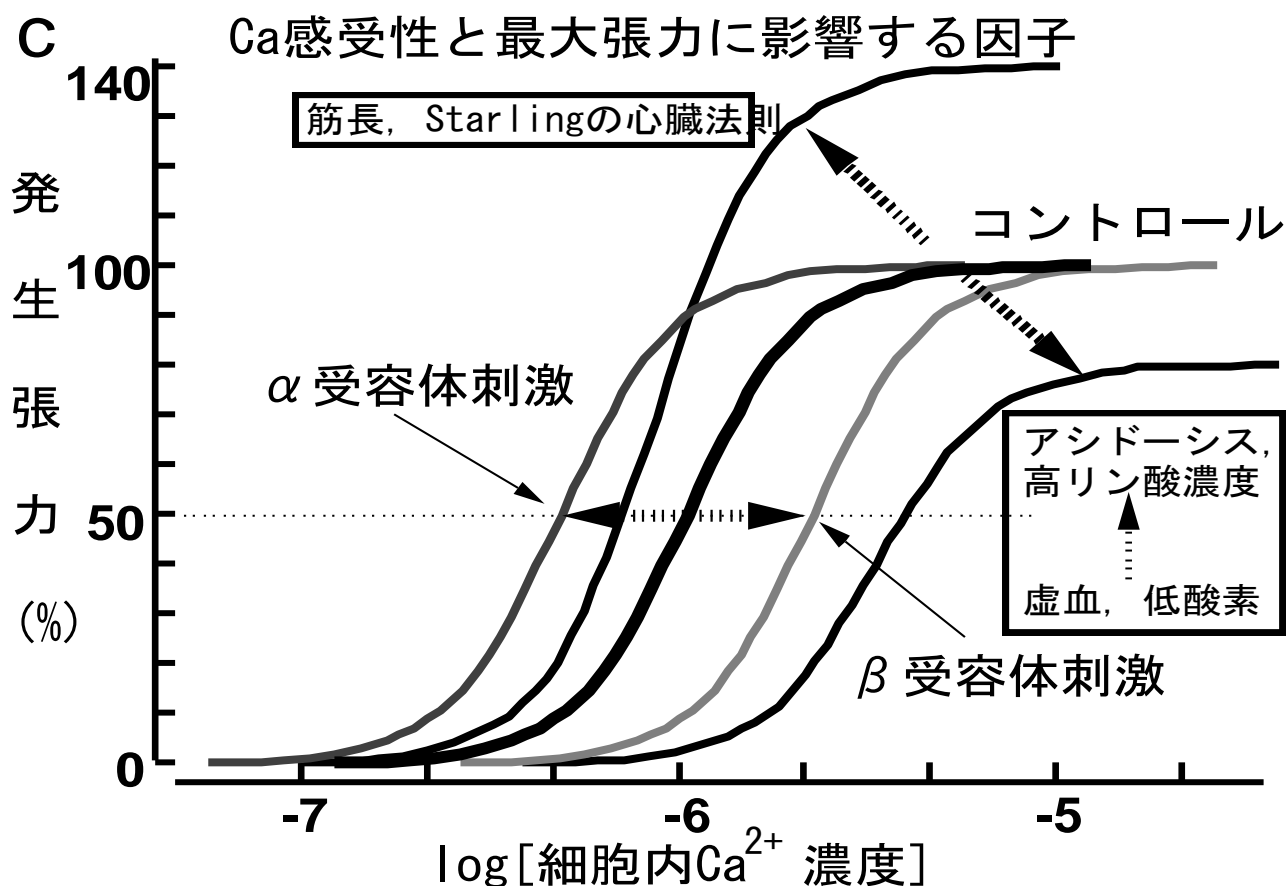


図 1c. 心筋の Ca 感受性と最大収縮に影響を与える因子.

Ca²⁺濃度-収縮力曲線を理解するためには、最大収縮力の半分の収縮力を生ずる濃度 (EC₅₀) のほかに、発生可能な最大収縮力とこの曲線の傾き slope (Hill 係数) を知ることが必要である. アシドーシスと細胞内のリン酸濃度の上昇は最大収縮力を抑制し Ca 感受性も低下させる (EC₅₀ の増加). 前者の機構は、cross-bridge cycling の減少と一つの cycle によって生ずる収縮力の減少 (ATP の収縮力へのエネルギー効率の低下) が原因である. Ca 感受性の低下は H⁺ 濃度の上昇による TnC の Ca 感受性低下効果による. 逆に最大収縮力も Ca 感受性もともに亢進する現象が心筋サルコメアの長さ-収縮力関係、あるいは生体における Starling の心臓法則である. これは筋原線維の至適長さまでの伸展を TnC が感受して、アクチンとミオシンの相互作用部位が増加してくるためと考えられている. TnC は Ca 受容蛋白質であり、かつ心筋伸展度のセンサーでもある. アドレナリン作動性 α 受容体刺激が Ca 感受性を高める機構は細胞内のアルカリ化および他の機構が関与している. β 受容体刺激が Ca 感受性を低下させる機構には A キナーゼによる TnI のリン酸化が関与している.

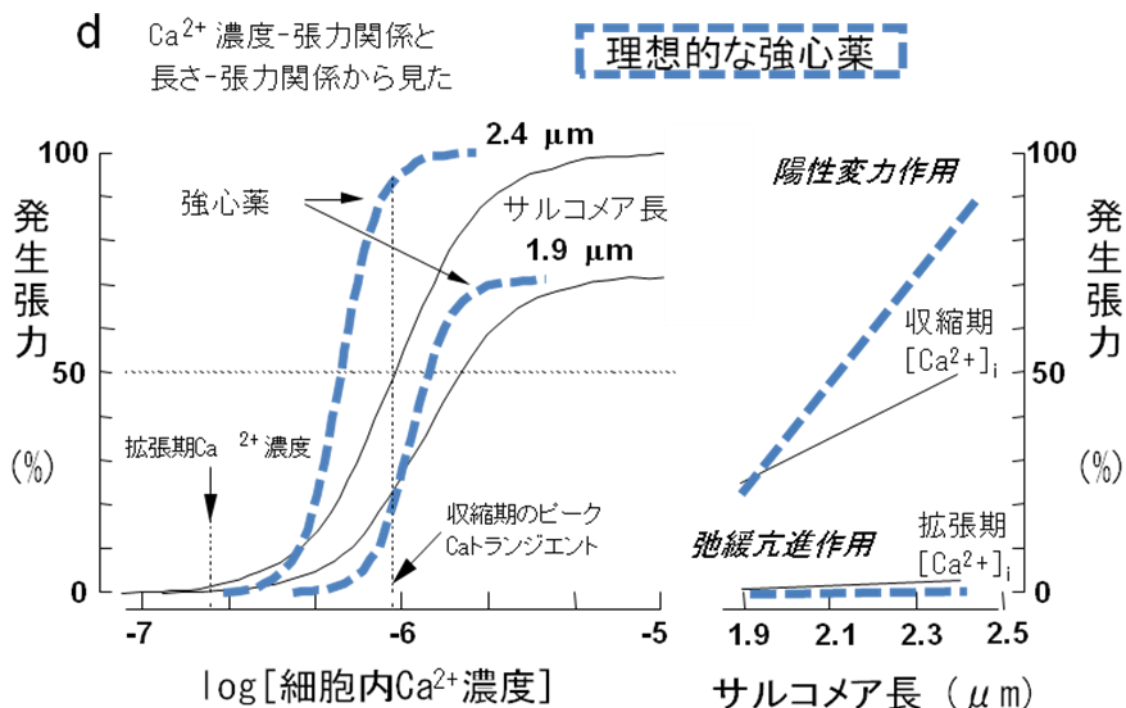


図 1d. Ca^{2+} 濃度-収縮力関係と長さ-収縮力関係から見た「理想的な Ca センシタイザー」9)

理想的な Ca センシタイザー強心薬としては、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を生ずることなく、陽性変力(強心)作用を生じ、さらに弛緩亢進作用まで得たい。長さ-収縮力関係で至適なサルコメア長の 2.4 μm の時(等容性収縮時)に Ca^{2+} 濃度-収縮力関係曲線の傾きが急峻でかつ Ca 感受性を高め、収縮性を増強させる性質のものが望ましい。そして心室より血液を駆出させた後はむしろ弛緩がすみやかであるのが望ましく(positive lusitropic effect)、等張性収縮の後、Ca 感受性増強作用がなくなるような性質を持つものがよい。現実の薬物としてはピモベンダンやレボシメンダンに見られるごとく、Ca センシタイザーかつ PDE III 阻害薬としてそれぞれの機序が強心作用を生じ、後者の機序が弛緩亢進作用あるいは弛緩遅延作用の予防的効果を持っているといえるのではないかと。摘出組織や臨床で用いた場合には、何らかの cAMP 増加作用に伴う他の効果(血管拡張作用など)も無視できなくなる。心筋の TnC と異なり血管平滑筋の Ca 受容蛋白質はカルモジュリンなので、血管平滑筋の弛緩が生じうる 13)。