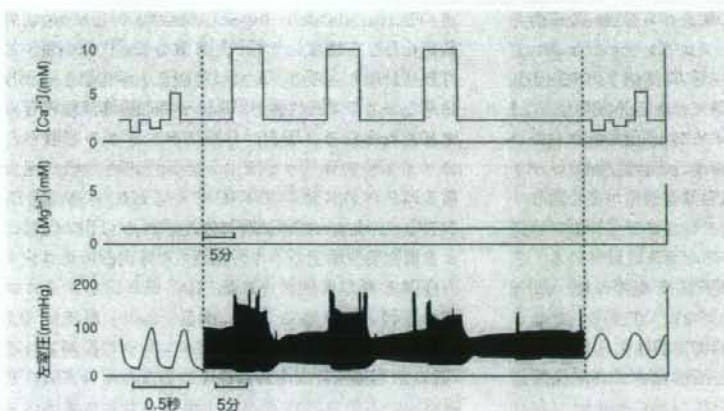


代謝変化を呈さない状態をいう。この概念は臨床的に、冠動脈狭窄のある患者が冠動脈バイパス術を受けた後、心機能の改善がみられることから提唱されたものである。臨床的に左室造影、心エコー・核医学検査でアキネジアや運動障害を示した領域の7%に、また運動低下を示した領域の52%に剖検で正常心筋組織が含まれていることから、壊死に陥っていない心筋にも収縮能低下が認められることは確かである。一方、冠血行再建術により心機能の改善がみられ<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラム像でも欠損が消失する症例が少なくない。ブタの冠動脈を80%狭窄すると、5分で冠静脈血のpHは低下し局所心筋短縮率も減少し明らかな虚血変化を呈するが、40分後には収縮性の低下は存在するにもかかわらず、乳酸産生および冠静脈血pHは回復する。このような低灌流に対する適応のメカニズムは明確でないが、低灌流圧や冠血流量に依存して心収縮性が変化するGregg現象が一因と考えられている。PETでハイパネーション心筋を観察すると<sup>201</sup>Tlの局所取り込みは低下し局所血流が少ないにもかかわらず、糖(FDG)の取り込みは上昇している。したがって、解糖系によるATP産生は亢進しており、ハイパネーションは、心筋代謝が虚血状態に適応している可能性が高い。しかし、一方で心筋ハイパネーションには繰り返す心筋虚血が関与しているとする考え方もある。慢性冠動脈疾患の患者のHolter心電図解析により、無症候性心筋虚血が高頻度に生じていることがわかっている。Rahimtoolaらは、心筋ハイパネーションを「安静時には無症候であるが可逆的な心筋虚血が持続している左室機能異常である」との仮説を唱えている。したがって、心筋ハイパネーションは種々の虚血状態よりなる病態である可能性がある。

[朝倉正紀・浅沼博司・北風政史]



(図5-128) 一過性Ca<sup>2+</sup>過負荷の左室発生圧に及ぼす影響  
FerretのLangendorff心標本において、細胞外Ca<sup>2+</sup>を一過性に増加させると、左室発生圧は低下する(Kitakazeら, 1988)。

## ■文献

- Gross GJ, Farber NE, et al: Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol*, 250: H 372-377, 1986.  
Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension*, 18: 565-574, 1991.  
Kitakaze M, et al: Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation*, 77: 685-695, 1988.  
Murry CE, Jennings RB, et al: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74: 1124-1136, 1986.

## 2) 狭心症 angina pectoris

### 【定義・概念】

狭心症は一過性の心筋虚血(酸素不足)の結果、特有の胸痛発作(狭心痛)、心電図変化、心筋代謝異常、心機能障害をきたす臨床症候群である。高度の貧血や大動脈弁膜症などの心筋に酸素不足をもたらす病態も狭心症の原因となるが、一般には冠動脈の異常により生じた虚血発作を狭心症とよぶ。心筋梗塞の既往を有する例も少なくない。なお心筋虚血があっても狭心痛を認めないこともしばしばある[無症候性心筋虚血→5-6-3)参照]。

### 【分類】

病態(発症機序)、発作の誘因、経過の観点から分類されるが(表5-42)、治療を考えるうえでは病態をどうとらえるかが最も重要である。

1) 病態よりみた分類: 器質的冠狭窄による器質性狭心症、冠拳縮性狭心症、急性冠症候群に分類される。冠動脈造影所見に基づいて診断されるが、症候から推定することも可能である(後述)。

2) 発作の誘因よりみた分類: 労作狭心症、安静狭心症、労作兼安静狭心症に分類される。必ずしも病

態を反映せず、たとえば労作狭心症であっても器質的冠狭窄によることもあれば、労作により誘発された冠収縮によることもある。

③3) 経過よりみた分類：安定狭心症、不安定狭心症に分類される。安定狭心症はある一定以上の労作にて生じる安定労作狭心症を意味する。一方、不安定狭心症は急性心筋梗塞(AMI)や突然死に至る可能性のある重症の狭心症で、表5-43のように細分類される。不安定狭心症の多くは急性心筋梗塞と同様の病態(後述)で発症するため、急性心筋梗塞とともに急性冠症候群ともよばれる。

### ④【原因・病因】

動脈硬化を原因とし、以下の危険因子が動脈硬化の進展を助長する。

1) 冠危険因子：制御不可能な因子として、年齢、性(男性)、家族歴、人種があげられる。男性45歳以上、女性55歳以上が危険因子とみなされる。制御可能な因子としては、高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満、高尿酸血症などがあげられるが、これらも遺伝的素因に基づくところが大きい。

(表5-42) 狭心症の分類

1. 病態(発症機序)の観点より
器質性狭心症
冠収縮性狭心症(異型狭心症)
急性冠症候群
2. 発作の誘因の観点より
労作狭心症
安静狭心症
労作兼安静狭心症
3. 経過の観点より
安定狭心症
不安定狭心症

(表5-43) 不安定狭心症の分類

1. ISFC/WHO <sup>*)</sup> の分類(1979年)
a. 新規労作狭心症
b. 増悪型労作狭心症
c. 自発性狭心症(安静狭心症)
2. Canadian Cardiovascular Societyの分類(1976年)
a. 1週間以内に発症した安静狭心症
b. 2カ月以内に発症したCCSC <sup>**</sup> 3-4度の新規狭心症(表5-44参照)
c. CCSC 3-4度の増悪型狭心症
d. 異型狭心症
e. 非Q波心筋梗塞症
f. 発症24時間以降の梗塞後狭心症
3. Braunwaldの重症度分類(1989年)
class I
a. 最近の2カ月以内に発症した重症の初発労作狭心症
b. 1日に3回以上発作が頻発するが、わずかな労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症。安静狭心症は認めない。
class II
最近の1カ月以内に発症した安静狭心症で、48時間以内に発作のないもの(亜急性型)
class III
48時間以内に発作を認めた安静狭心症(急性型)

<sup>\*)</sup>ISFC/WHO: International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization.

<sup>\*\*</sup>CCSC: Canadian Cardiovascular Society Criteria.

2) 生活習慣様式：喫煙、職業(ストレス)、性格が動脈硬化の進展と関連する。カロリー摂取過多と脂質の過剰摂取、そして運動不足はともに肥満、耐糖能異常の大きな原因となり、特に不安定プラークの発生を助長する[⇨13-5参照]。

### 【疫学・発生率】

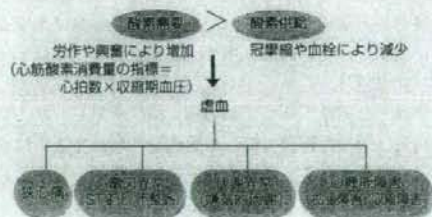
米国における年間発生率は年齢30歳以上の10万人あたり213例とされる。わが国における正確な発生率は不明であるが、1992年の厚生労働省の主要傷病別患者調査によると虚血性心疾患患者総数は91万1000人であった。このなかには心筋梗塞や胸痛症候群も一部含まれるが、心筋梗塞例でも狭心症をしばしば認めるため、狭心症の年間発生数は相当数に達するものと考えられる。男性が3~6倍多いとされ、年齢は男性では45歳以上、女性では55歳以上が多い。

### 【病態生理および症候との関連】

心筋虚血が発生する機序として、心筋の酸素需要の増大に酸素供給が追いつかなくなる場合(相対的酸素不足)と、酸素供給自体が減少する場合(絶対的酸素不足)があげられる(図5-129)。前者は器質的冠狭窄を、後者は冠収縮や血栓を原因とする[⇨詳細は5-6-1)参照]。

1) 器質的冠狭窄(器質性狭心症)：動脈硬化プラークにより内膜が肥厚し、冠動脈内腔の狭窄をきたして冠血流量の増加が制限されやすくなる。特に労作時などの心筋酸素需要の増大に応じた酸素供給が困難になって心筋が虚血に陥り狭心症が発症する。一般に断面積で50%以上(内径で70%以上)の狭窄があると冠血流が制限され(有意狭窄病変)、80~90%以上の狭窄があると安静時の心筋酸素需要にも応じきれなくなり、ほかの冠動脈枝からの側副血行が発達するとされる。

症候との関連：冠動脈の1枝に高度狭窄病変を有する1枝病変例では強度の労作時のみに狭心症を認める(安定労作狭心症)。一方、2枝以上の多枝に高度狭窄病変を有する多枝病変例では、側副血行も制限されるため容易に広範囲の心筋に虚血を生じ、軽度の労作でも狭心症発作を生じる(増悪型狭心症)。1枝



(図5-129) 心筋虚血の病態生理



新・心臓病診療

PRACTICAL CARDIOLOGY

プラクティス

編集▶伊藤 浩・吉川純一

# 冠動脈疾患の 病態に迫る

# 12

責任編集▶

吉川純一 [大阪経済会病院]

笠貫 宏 [早稲田大学]

土師一夫 [市立柏原病院]

別府慎太郎 [大阪大学]

松崎益徳 [山口大学]

文光堂

## II. 心筋虚血の病態に迫る

### 1. 心筋虚血の病態生理に迫る

# 1) 心筋虚血と心筋代謝異常

## はじめに

心臓はポンプの原動力となる心筋細胞、その心筋細胞への酸素・栄養分を供給する冠血管系細胞、心臓を統合的に動かす刺激伝導系細胞および神経細胞、これらの支持母体である線維芽細胞から成り立っており、これらの協調的作用により毎分60～80回の割合で収縮と弛緩を繰り返しながら、毎分約6lの血液を全身に送り出している。いいかえると、心臓は1日に10万回の割合で収縮と弛緩を繰り返しながら、約9,000l(約9t)の血液を全身に送り出している。

全身臓器のパートとしての循環器系臓器は、心臓と末梢血管から成り立っており、前負荷や後負荷に応じて拍出量を速やかに変化させてホメオスタシスを保っている。さらに神経性調節および体液・代謝性調節によりその機能だけでなく構造をもストレスに応じて変化させる。

## 1. 心筋のエネルギー代謝

心臓はポンプ機能を維持するために、毎日3.5～5kgのアデノシン5'三リン酸 adenosine 5'-triphosphate (ATP) を産生しているが、その大部分がミトコンドリアにおける酸化的リン酸化によるものである。心筋内におけるエネルギー産生

プロセスを図1に示す。

酸化的リン酸化の過程には常に大量の酸素が必要であり、冠動脈による運搬に頼っている。酸素供給下における心筋細胞内では、ブドウ糖1分子から38分子のATPが産生される。解糖系で産生される2分子のATPを除いた36分子のATPは、ミトコンドリア内で酸素を消費して行われる酸化的リン酸化過程において産生される。

酸化的リン酸化によるATPは、TCAサイクルにおける基質のリン酸化と電子伝達系(呼吸鎖)において水素イオンの電子を酸素に渡して水になる過程でつくられる。産生されたATPは心筋細胞内でクレアチンと結合し、クレアチンリン酸として細胞内に貯蔵されるが、この反応を触媒するのが細胞質内に存在するクレアチンキナーゼ creatine kinase (CK) である。心筋収縮やカルシウムハンドリングの維持、イオンの能動輸送にはATPが必要であるが、そのATPの供給源はクレアチンリン酸が細胞質内のCKにより還元されたものと考えられている。細胞質内のCKは筋小胞体膜上や筋原線維上などのATPを必要とする場所に局在するといわれており、ミトコンドリアで生成されたエネルギーが必要とされる場所に確実に届けられるシステムとして働いていることを示唆している(クレアチンシャトル)。心筋は骨格筋に比し、クレアチンリン酸の貯蔵が少ないため、心不全や虚血によって容易に枯渇してしまい、収縮障害や心筋壊死に陥る。一方、解糖系に関連する酵素類は細胞膜近傍に存在するといわれている。細胞膜上のナトリウムポンプはATPを用いてナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)を細胞外に汲み出して膜電位を維持する役割を担うが、このためのエネルギーは主として解糖系から供給されている。

このように、心筋細胞内ではクレアチンシャトルと解糖系の2系統のエネルギー供給系が存在し、それぞれのエネルギー供給先は区別されている(ATPのコンパートメント化)。ATPが消費されるとアデノシン5'二リン酸 adenosine 5'-diphosphate (ADP) と無機リンが産生され、ADPは細胞質内でアデノシン5'一リン酸 adenosine 5'-

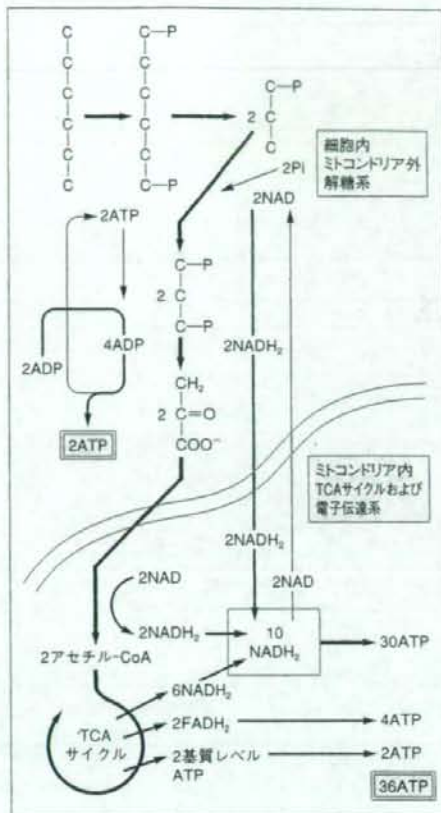


monophosphate (AMP) と ATP に、ADP はさらにミトコンドリア内で ATP に再生される。また ATP 産生には炭水化物 (ブドウ糖と乳酸) や脂肪酸を要し、冠動脈によるこれら燃料の運搬も重要である。

空腹時では血液中の遊離脂肪酸のβ酸化により 60～70% のエネルギーが産生されるが、遊離脂肪酸は好気的環境下では細胞内でアシル CoA となり、最終的にアセチル CoA に分解され、ミトコンドリア内の TCA サイクルに入り 36 分子の ATP が産生され、解糖系から約 20% (ブドウ糖)、血中の乳酸から心筋細胞内の乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase (LDH) の酸化作用によりピルビン酸となり、TCA サイクルで利用され、約 10% のエネルギー産生がまかなわれる。

一方、食後においてはブドウ糖から酸素を利用した解糖系により約 70%、乳酸から約 30% のエネルギー産生がまかなわれる。運動などによる心筋仕事量の増大、カテコールアミン投与などにより ATP の需要が高まり ATP の分解速度が再合成速度を上回ると、ATP の代謝産物である AMP が増加するが、AMP の分解産物であるアデノシンは冠動脈を拡張させ、冠血流量を増加させる。特に身体運動時には骨格筋で産生された乳酸を利用することにより、基質に占める乳酸の比率は 60% にまで上昇する。心筋虚血ではクレアチンリン酸や ATP などの高エネルギー化合物が減少し、心筋収縮障害が出現する。

心筋虚血状態では、ATP 産生は脂肪酸のβ酸化から酸素を利用しない解糖系へシフトする。これは嫌気性解糖系であり、ブドウ糖は嫌気性解糖を受けピルビン酸となり、産生されたピルビン酸は TCA サイクルに入らずに LDH の還元作用により乳酸に変換される。心筋へのブドウ糖の取り込みはグルコーストランスポーター glucose transporter (GLUT) を介して行われる。心筋には多くの臓器に普遍的に発現している GLUT1 と、骨格筋、心筋、脂肪組織に発現している GLUT4 の 2 種類の GLUT が存在する。GLUT4 はインスリン刺激により細胞質から細胞膜へと転移し、ブド



【図1】心筋内におけるエネルギー産生プロセス

ウ糖の取り込みの機序となるが、虚血時もインスリンシグナルとは異なる伝達系により GLUT4 の転移をもたらす<sup>1)</sup>。嫌気的条件下では乳酸は利用できないことから、心筋内に蓄積した乳酸は最終的には冠静脈血中に流出する。冠静脈洞に挿入したカテーテルより血中乳酸値を測定することで虚血の診断を行うことができるが、日常臨床では、ブドウ糖代謝を反映する F-18 デオキシグルコース (FDG)-PET (心筋虚血による GLUT4 の転移を利用) や脂肪酸代謝を反映する <sup>125</sup>I BMIPP SPECT (心筋虚血によりエネルギー源が脂肪酸からブドウ糖に移行するため、脂肪酸の取り込みが減少するのを利用) 検査などを用いて代謝異常

の評価を行う。

心筋虚血時においては、解糖による ATP 産生量は少ないが、細胞膜機能の維持に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、心筋梗塞をきたすような高度虚血においては、脂肪酸のβ酸化と解糖系はともに障害され、ATP 産生が停止し、細胞内 ATP の枯渇、水素イオンや乳酸の蓄積によりカルシウムハンドリング異常や細胞内 pH 異常により心筋細胞は壊死する。心筋虚血時には、まず心筋代謝異常が生じ、続いて拡張障害、収縮障害、電気生理学的障害、そして胸痛、心筋壊死が出現する（虚血カスケード）。

このように心筋の収縮のみならず生存にとっても、好氣的条件下、つまり十分な酸素の供給が不可欠であるが、その酸素の供給の仕組みについて以下に述べる。

## 2. 冠循環調節機構

### ■冠循環の解剖

心筋に血液を供給する冠循環は、左右の冠動脈が心外膜側を走行しながら、直径1mm以下の小動脈となってほぼ直角に心筋層内に入り心筋内で分岐し小冠動脈となる。心筋内小冠動脈（直径100～30μm）は筋性動脈であり、心外膜側の冠動脈と同様、内膜・中膜・外膜よりなる3層構造を示すが、内腔が小さいにもかかわらず血管壁は厚い。これは冠循環における高いずれ応力（shear stress）に対する適応現象と考えられる。Laplaceの法則より、肉厚であればあるほど内腔にかかる応力は小さくなるのが力学的に知られている。

一方、心筋内小冠動脈では、内弾性板の幅は狭くなり末梢ではその連続性がなくなる。小冠動脈はさらに分岐してその太さを減じ、細冠動脈、毛細血管前細動脈（precapillary sphincter）に移行する。毛細血管前細動脈は直径30μm以下の細動脈であるが、不規則な数珠状を呈する内弾性板の外周に1層の平滑筋細胞からなる中膜が認められ、外膜はほとんど認められない。内皮細胞は短く厚い形態を呈し、血管内腔に突出する。中膜は

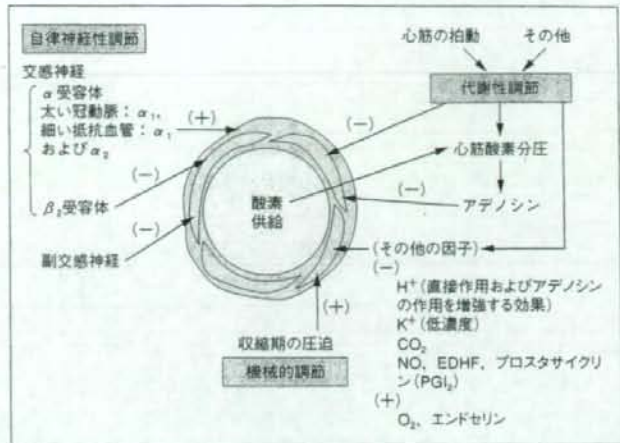
連続した1層の平滑筋細胞から構成され、その内層は基底膜およびわずかな弾性線維と細胞間質で覆われる。この部位では内皮細胞と平滑筋細胞は不連続な内弾性板を貫くように多数の細胞間橋を形成する。特記すべきことは内膜側の内皮細胞は数石状に血管内腔と血管組織の間を分別することであり、冠血管系は他の血管系と異なり、この内皮細胞間結合が特に強いことである。このことは、内皮細胞の循環維持における重要性を示唆する。

一方、平滑筋層の外側は、線維細胞、線維芽細胞、神経組織が混在する膠原線維層で覆われる。終末細動脈（直径20～10μm）では中膜は不連続となり、平滑筋細胞は島状に散在するようになり、さらに内皮細胞と基底膜とからなる直径8～10μmの毛細血管（capillary）へと移行し終末血管床を形成する。毛細血管レベルになると血管壁は1～3個の内皮細胞で構成され、しばしば周皮細胞（pericyte）を伴う。このレベルでは、赤血球および白血球はその形態を変形させながら通過する。

正常な心臓には1mm<sup>2</sup>当たり2,000本以上の毛細血管が存在しており、そのうち約7割が機能している。1本の心筋線維に対し、おおよそ1本の毛細血管が存在し、動脈血液中の酸素濃度が低下するような状態では、普段機能していない毛細血管も機能するようになり虚血に対応する。毛細血管から移行した直後の小静脈は内皮細胞のみから構成されるが、太さを増すに従い中膜の平滑筋層が認められるようになる。血管壁の構造は小動脈と基本的に同一であるが、静脈では平滑筋が貧弱かつ不規則に配列し、膠原線維などの支持組織が豊富である。小静脈は弾力性に富むため、心筋内血液のプーリングがその機能と考えられているが、毛細血管で少しでも好中球が活性化されると、この部分で活性化好中球が血管内皮細胞に粘着し微小循環障害（no-reflow現象）の原因となる。その後、毛細血管後細静脈を経て、直径数100μm前後の細静脈から、大部分は冠静脈洞を経て右房に還流する。



〔図2〕冠血流に影響を及ぼす因子  
(+)：冠血管収縮，(-)：弛緩作用



### ■冠循環の特徴と調節機構

冠循環の特徴は第1に、心臓は収縮・拡張を繰り返すため、エネルギー消費の最も大きな臓器であり、大量の血液供給を必要とする（安静時約1 ml/g/min）。さらに血液中からの酸素の引き抜き率も約75%（他の臓器は約25%）と高いことが知られている。しかし、他臓器への分配血液量の低下を防ぐために、必要最小限に抑えられている（心拍出量の約5%）ため、冠血流供給が制限されると心筋は容易に虚血に陥る。

第2に、心臓では収縮期に心内膜側に高い圧力がかかるため、その部分の心筋酸素消費が大きいにもかかわらず、冠微小循環は収縮期に圧迫され、十分な組織灌流が得られない。つまり、冠微小循環では心周期のうち拡張期の限られた時間にしか血液が流ることができない。このような状況下において冠動脈狭窄などで冠血流量が低下すると、心内膜側・心外膜側血流比は1.1～1.4より容易に0.7くらいまで低下し、心内膜側より虚血が生ずる。このため虚血性心疾患などにより冠血流量が低下すると、心内膜側より容易に虚血が生じる（wavefront現象）。また、大動脈拡張期圧が低下するような状態（低血圧や大動脈弁閉鎖不全）などでは、冠灌流圧が低下し、冠血流量が減少する。

第3に、冠循環は脳循環とともに多少の灌流圧

の変動にかかわらず冠血流量を維持する自己調節能（autoregulation）を有する点で、他臓器とは異なった循環調節機構を有する。心臓カテーテル検査時の pressure wire 法による冠灌流圧の測定と PET による心筋血流量の同時評価によると、冠灌流圧が45mmHgから125mmHgの間で変化しても、autoregulationにより、冠血流量は変化しない<sup>2)</sup>。安静時では、冠動脈の狭窄度が80%以上に進行すると冠血流量が低下しはじめる。冠微小血管トーンスは、主に平滑筋自体の特性にて制御されているが、神経・体液性因子の影響も受ける（図2）。健康心筋では、冠血流量は心筋酸素消費量と正相関してただちに变化する。

冠循環は種々の特性を有しているが、その性質は冠血管抵抗をつかさどる直径150μm未満の細動脈や心筋細胞と酸素やグルコースなどの物質を直接交換する直径数μmの毛細血管に依存している。

### ■冠血管トーンスの制御

冠血管トーンスは、神経性調節および体液・代謝性調節により制御されている。

#### a. 冠血管トーンスの神経性調節

冠動脈は全身の動脈の中で最も豊富に神経が分布し、precapillary レベルまで神経支配を受けて

おり、冠血流量の調節やスバズムに関連している。冠動脈は、交感神経系と副交感神経系の両者から豊富な支配を受けており、副交感神経は太い血管の外膜のみに分布し、運動性および知覚性の神経線維を含む。交感神経は無髄運動神経線維を有し、細動脈レベルに至るまで分布し、中膜平滑筋細胞に入り込む。

近位部の冠血管では $\alpha$ 交感神経刺激による血管収縮作用が優位である。太い冠動脈では $\alpha_1$ 受容体を介して血管が収縮し、抵抗血管では $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 受容体の双方を介して血管が収縮する。さらに遠位部の血管では、 $\alpha$ 作用が消失していく。 $\alpha_2$ 受容体刺激はそれに加えて内皮由来のNO産生を惹起するが、両者の総和としては血管収縮作用が現れる。一方、 $\beta$ 受容体は血管拡張性に作用し、より細い冠動脈は $\beta_2$ 受容体が支配し、近位の太い血管は $\beta_1$ 受容体が支配しており、心筋の中間層に局在する<sup>3)</sup>。ノルアドレナリンによる $\beta$ 受容体刺激は陽性変時作用(心拍数増加)や陽性変力作用(収縮力増強)による心筋代謝亢進を介した血管拡張とは無関係に冠血管を拡張させる<sup>4)</sup>。 $\alpha$ 交感神経受容体刺激による冠血管収縮作用の約70%は、太い冠動脈の収縮によるが、残りの30%は冠抵抗血管に起因することが示されており、冠抵抗血管は $\beta$ 交感神経のみならず、 $\alpha$ 交感神経活性による制御も受けており、互いが拮抗して冠血流量を調節している。副交感神経刺激ではアセチルコリンの放出により内皮由来一酸化窒素 nitric oxide (NO) 産生を介して冠血管は拡張するが、中膜平滑筋の収縮作用も併せ持つ。冠血管内皮機能が正常な場合、総和として冠血管拡張性に作用するが、動脈硬化などにより内皮機能が障害されている場合は冠血管収縮性に作用する。この作用は、冠攣縮性狭心症発症に深く関連している。

古典的な神経伝達物質であるノルアドレナリンやアセチルコリンが神経終末の小胞の中に含有されていることはよく知られているが、最近、大型の小胞内にニューロペプチドYがノルアドレナリンとともに貯蔵されており、交感神経刺激が強くなるにつれてニューロペプチドYの相対的分

泌量が増加することが明らかになった。ニューロペプチドYは冠動脈周囲に高濃度に存在し、強力かつ長時間にわたり血管を収縮させ、冠動脈疾患において心筋虚血に関与することが報告されている<sup>5)</sup>。

#### b. 冠血管トーンスの体液・代謝性調節

冠血流量は心筋酸素需要に応じて供給されているため、心筋の代謝を鋭敏に反映する物質が冠血管トーンスを規定すると考えられる。心筋組織でのpH、 $PO_2$ などは心筋の代謝を鋭敏に反映し、pH、 $PO_2$ が低下すれば冠血流量が増加し、一方 $PCO_2$ は上昇すれば冠血流量が増加する。Mehmelらによれば、心筋酸素消費量が一定の条件下で冠動脈血のpHを7.65から7.26に変化させると、冠血流量が約1.5倍増加する。心筋虚血時に産生される水素イオン( $H^+$ )は直接冠血管を拡張させることで冠血流量を増加させる。さらに、 $H^+$ はアデノシンの冠血管拡張作用を増強させる働きも有する。また、カリウムイオン( $K^+$ )は冠血管を拡張させるが、高濃度では逆に冠血管を収縮させる。

細胞外 $K^+$ が高濃度の状態では、細胞膜が脱分極して $Ca^{2+}$ チャネルの開閉率が増加するため、冠血管が収縮する。しかし $K^+$ はすぐに心筋細胞内に取り込まれ、冠血管平滑筋近傍での $K^+$ 濃度が低下するため、 $K^+$ が冠血流量の体液性調節に大きく関与しているとは考えにくい。これらの因子による代謝性血管拡張は30 $\mu$ m以下の細動脈で起こる<sup>6)</sup>。これに対し、ATPの代謝産物であるアデノシンは、冠血流量の制御に重要な役割を果たしている。アデノシンは心筋細胞のみならず冠血管平滑筋や血管内皮細胞でも産生される。

アデノシン産生には5'-nucleotidaseを介する経路とS-アデノシルホモシステイン S-adenosylhomocysteine (SAH) からSAHヒドロラーゼ SAH-hydrolase を介する経路が存在する(図3)。非虚血下ではSAHヒドロラーゼを介したアデノシン産生系が重要であるが、虚血下のアデノシン産生は増加するAMPにより5'-nucleotidaseが主体となる。5'-nucleotidaseは細胞内(cytoso-



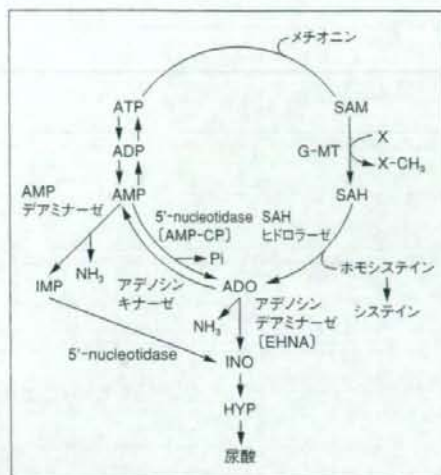
lic) および膜上 (ecto-) の両者に存在するが、ecto-5'-nucleotidase のほうが AMP に対する親和性が高いため、アデノシン産生に重要である。アデノシンはプリン受容体に作用する。

プリン受容体には、アデノシンに感受性のある  $P_1$  受容体と ATP に感受性のある  $P_2$  受容体がある。  $P_1$  受容体はさらに心筋に存在する  $A_1$  受容体と冠血管平滑筋に存在する  $A_2$  受容体に分類される。  $A_1$  受容体は、サイクリック AMP (cAMP) の合成を阻害し、心筋収縮を抑制するのに対し、  $A_2$  受容体は、cAMP の合成を促進し、冠血管を拡張させるほか、アデノシンは容易に細胞膜を通過し、細胞外に出てそれぞれの受容体に結合し、さまざまな心血管保護作用を惹起する (表 1)。

アデノシンは主に直径  $50 \mu\text{m}$  以下の最も小さな冠微小血管に作用して冠血管抵抗を低下させる。また、アデノシンは心筋酸素需要増大や心筋虚血の程度に応じて、反応性に冠血流量を増加させるのに十分な量が遊出され、冠血管に対して耐性が生じにくい。さらにアデノシンは血管内皮細胞から NO の分泌を促進し、また ATP 感受性  $K^+$  チャネル ( $K_{ATP}$ ) チャネルを介して血管を拡張する作用を有する<sup>7)</sup>。

これらのことからアデノシンは冠血流量の体液・代謝性調節の主役の一つではないかと考えられている。さらに冠動脈酸素含有量低下によりアデノシンが遊出してくることや、pH 低下によりアデノシンの冠血管拡張作用が増強することから、 $O_2$  や pH による冠血流調節もアデノシンを介している可能性がある。テオフィリンによってアデノシン受容体を遮断すると、反応性充血は 40~100% 抑制されることから、アデノシンが反応性充血に関与している<sup>8)</sup> と報告されている一方で、アデノシン分解酵素やアデノシン受容体遮断薬にて心筋虚血後の反応性充血が十分に抑制されないことや、運動時の冠血流量増加が抑制されないとする報告もあるため、さらなる検討が必要である。

一方、心筋虚血や低酸素により細胞内 ATP レベルが低下するが、この ATP レベル低下に呼応して  $K_{ATP}$  チャネルが開く<sup>9)</sup>、通常の細胞内

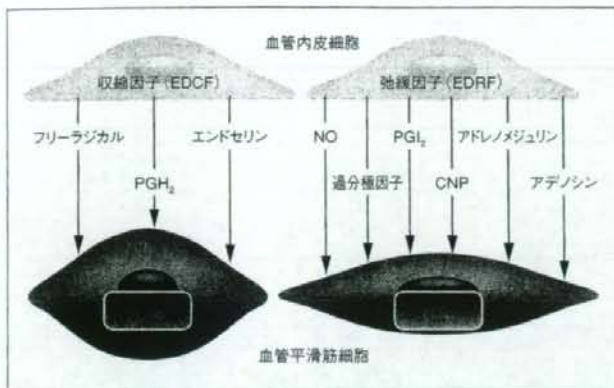


【図 3】アデノシン代謝経路

【表 1】アデノシンと NO の心血管作用

	アデノシン	NO
冠血管	弛緩	弛緩
心筋	$\beta$ 刺激を抑制	陰性変力作用
交感神経	ノルエピネフリン ↓	ノルエピネフリン ↓
血小板	凝集抑制	凝集抑制
好中球	$A_1$ : 遊走促進 $A_2$ : $O_2^-$ 産生抑制	$O_2^-$ 産生抑制
レニン-アンジオテンシン系	レニン産生抑制	レニン産生抑制
サイトカイン系	産生抑制	(-)
血管平滑筋増殖	抑制	抑制
血管内皮増殖	促進	?

ATP レベルは 3~5mM であるが、 $K_{ATP}$  チャネルは細胞内 ATP レベルが 0.2mM 以下になると開口する。しかし実際はアシドーシスや  $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$  による影響を受けるため、虚血心筋においては軽度の ATP レベルの低下でも  $K_{ATP}$  チャネルが開口する。 $K_{ATP}$  チャネルが開くと血管内皮内外での電氣的・化学的勾配により  $Ca^{2+}$  流入が増加し、血管内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) が活性化されて NO 産生量を増加させることが知られている。冠血流量を低下させると直径  $100 \mu\text{m}$  以下の冠微小血管が拡張するが、その作用は  $K_{ATP}$



【図4】内皮由来血管作動物質

チャネル遮断薬であるグリベンクラミドにて抑制される。

NOは血流の存在する血管壁のshear stressにより内皮から恒常的に産生される。また、アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン、血小板(セロトニン、ADP)などが血管内皮細胞の受容体に結合することにより、 $Ca^{2+}$ の流入をもたらす。血管内皮細胞に局在するeNOSを活性化して、アルギニンからNOを継続的に産生する。産生されたNOは組織のsuperoxideや赤血球のoxyhemoglobinによって代謝されるため半減期は非常に短く数秒かそれ以下で測定されるフリーラジカルであるため下流での活性はなく、産生される部位やその近傍で局所的に働く。

産生されたNOはただちに血管平滑筋に取り込まれ、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化によりサイクリックGMP(cGMP)が産生され、cGMP依存性蛋白質リン酸化酵素の活性化を介して血管平滑筋を弛緩させるなど、アデノシンと同様にさまざまな心血管保護作用を惹起する(表1)。血流依存性の血管拡張反応はNOによるものと考えられるが、これは比較的細い小動脈(100~150 $\mu$ m)を主に拡張させる。心筋代謝亢進に伴う冠血流増加は、NO合成酵素阻害薬であるL-NMMA投与により抑制されることが示されている<sup>10)</sup>。ところが一方では、NOはフリーラジカル

の一種として細胞障害性に作用しうるとともに、NOが $O_2^-$ と作用するとONOO<sup>-</sup>が生成され、さらに強い細胞障害を招く可能性があり、心血管保護という観点からみると、全く異なるベクトルを有する内因性生理活性物質であるといえよう。しかし心血管系においては大量に $O_2^-$ が産生される状況は少ないため、NOは一般的に善玉として働く。再灌流障害で産生される $O_2^-$ でさえ、細菌感染や敗血症で大量の $O_2^-$ が産生される時ONOO<sup>-</sup>が生成されるのと比較すると少量である。

これらアデノシン、 $K_{ATP}$ チャネル開口およびNOの三者が協調的に冠血流量調節に働いている<sup>11)</sup>。その他、内皮由来過分極因子endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF)は血管平滑筋の細胞膜の $Ca^{2+}$ 活性化型 $K^+$ チャネルを開口させることにより過分極を惹起することで血管を弛緩させる。

EDHFは導管血管よりも主に直径が100 $\mu$ m以下の抵抗血管においてより血管拡張作用が強く、産生刺激因子としてはアセチルコリン、ブラジキニン、サブスタンスP、shear stressなどNO産生刺激因子の多くと共通しており、NO産生が阻害されると代償性にその役割が大きくなる。EDHFは不明の点が多いが、アラキドン酸のcytochrome P450(CYP)依存性の代謝産物であるepoxide 11,12-epoxy-eicosatrienoic acid<sup>12)</sup>、



$K^+$ イオン<sup>10)</sup>,  $H_2O_2$ <sup>10)</sup>などがその本体の一つではないかと考えられている。

血管内皮の cyclooxygenase を介して産生されるプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) は血管平滑筋細胞の cAMP を介して, C 型ナトリウム利尿ペプチドは cGMP を介してそれぞれ血管を弛緩させることでトーン調節に関与している。一方, 血管内皮細胞はエンドセリン endothelin (ET) を産生放出して, 血管平滑筋に作用し血管を収縮させる。ET には ET-1, ET-2, ET-3 の 3 種類のアイソフォームが存在する。そのうち内皮細胞が産生するのは, ET-1 のみである。ET-1 による血管収縮反応は緩徐であり, 作用時間も数分から数時間と長いのが特徴である。ET-1 の受容体には ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> の 2 種類のサブタイプが存在する。ET<sub>A</sub> は血管平滑筋に存在し, 血管を収縮させ, ET<sub>B</sub> は内皮細胞および平滑筋細胞に存在し, 内皮細胞を介して血管を拡張させるが, 平滑筋細胞を介して血管を収縮させる。このように冠血管内皮細胞は血流由来の諸因子のシグナルを感知するとともに, 種々の血管作動物質を放出して冠血管のトーン調節する能力を有する (図 4)。

#### 文献

- 1) Egert, S et al : Effects of wortmannin on insulin- and ischemia-induced stimulation of GLUT4 translocation and FDG uptake in perfused rat hearts. *Cardiovasc Res* 1997 ; 35 : 283-293
- 2) Pijls, NHJ et al : *Coronary Pressure*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1997, 12-13
- 3) Amenta, F et al : Autoradiographic localization of beta-adrenergic receptors in human large coronary arteries. *Circ Res* 1991 ; 68 : 1591-1599
- 4) Miyashiro, JK et al : Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation. *Circ Res* 1993 ; 73 : 252-263
- 5) Gullestad, L et al : Postexercise ischemia is associated with increased neuropeptide Y in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000 ; 102 : 987-993
- 6) Chilian, WM : Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997 ; 95 : 522-528
- 7) Hein, TW et al : cAMP-independent dilation of coronary arterioles to adenosine : role of nitric oxide, G proteins, and K (ATP) channels. *Circ Res* 1999 ; 85 : 634-642
- 8) Wilson, RF et al : Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990 ; 82 : 1595-1606
- 9) Daut, J et al : Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990 ; 247 : 1341-1344
- 10) Meredith, IT et al : Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : H1435-H1440
- 11) Kuo, L et al : Adenosine potentiates flow-induced dilation of coronary arterioles by activating KATP channels in endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995 ; 269 : H541-H549
- 12) Node, K et al : Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999 ; 285 : 1276-1279
- 13) Edwards, G et al :  $K^+$  is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 1998 ; 396 : 269-272
- 14) Matoba, T et al : Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 1521-1530

(浅沼博司・北風政史)


Oxidative Stress and Cardiovascular Disease



# 酸化ストレスと心血管病

編集 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学教授  
横山 光宏

東京大学大学院医学系研究科内科学教授  
藤田 敏郎



日本医学出版



## 39

## 酸化ストレスと心筋虚血・再灌流障害

はじめに

近年、急性心筋梗塞発症早期の再灌流療法の普及により、死亡率が低下し、予後が大きく改善している。しかし、早期灌流療法の施行にもかかわらず、1) 心筋壊死、2) 心筋スタニング、3) 再灌流性不整脈、4) no-reflow 現象の出現などさまざまな新しい病態が生じることが認識され、この病態は、再灌流障害と考えられるようになった。多くの基盤的研究により、再灌流障害は  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷、活性酸素・フリーラジカルの産生、血管内皮・好中球・血小板の活性化、交感神経活性化などが複雑に関連して生じることが明らかにされている。

### 虚血再灌流障害の発生機序

#### 1. 心筋内 $\text{Ca}^{2+}$ 過負荷

心筋虚血により、無機リン酸の増加と乳酸蓄積などによりアシドーシスとなるが、アシドーシスを軽減するために、濃度依存性の細胞膜上の  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換系の働きにより、細胞内  $\text{Na}^+$  が増加する。細胞内  $\text{Na}^+$  の増加は細胞膜上の  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  と濃度依存性の  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換系を介して、細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入を促進させる。再灌流により、細胞外アシドーシスの正常化に伴う  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換系による濃度依存性の  $\text{H}^+$  の汲み出しと  $\text{Na}^+$  の流入が急激に起こる。また、細胞外アシドーシスにより抑制されていた濃度依存性  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換系の機能も急激に回復し、流入した細胞内  $\text{Na}^+$  を排出する代わりに  $\text{Ca}^{2+}$  を細胞内に多量に取り込む。これ

は、濃度依存性交換系が通常の機能と逆回転していることから、reverse phase (逆転相) と呼ばれており、一過性の  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷の大きな原因と考えられている。このような一過性の  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷により、中性プロテアーゼであるカルパインやホスホリパーゼが活性化され細胞膜上のイオンポンプやチャンネルが障害されたり、細胞膜や細胞骨格も障害され、さらにミトコンドリアへの  $\text{Ca}^{2+}$  蓄積による ATP 産生障害、 $\text{Ca}^{2+}$  によるカスパーゼやアポトーシス関連遺伝子などの誘導、 $\text{Ca}^{2+}$  ハンドリング蛋白 ( $\text{Ca}^{2+}$ -カルモジュリン系、トロポニン C など) の異常が心筋細胞の収縮性を低下させる。さらに  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷は、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性プロテインキナーゼ C を活性化するが、活性化されたプロテインキナーゼ C は、トロポニン I をリン酸化し、心筋収縮を低下させ、心筋スタニングの一要因となる。

#### 2. 活性酸素 (ROS)・フリーラジカル

活性酸素 (ROS) は活性化された酸素やその関連物質で、フリーラジカルは不対電子を有する反応中間物質である。フリーラジカルは、相手分子を奪いラジカル化させ、連鎖反応を引き起こす。あらゆる細胞はまずその呼吸 (酸素を水に分解してエネルギーを得る活動) に伴う電子伝達の過程で、スーパーオキシドアニオン ( $\text{O}_2^-$ )、過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、ヒドロキシラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) を産生する。また、そのほかにも血管内皮ではキサンチンオキシダーゼ、リボキシゲナーゼ、心筋細胞ではミトコンドリア電子伝達系、リボキ

シゲナーゼ、活性化された好中球では NADPH オキシダーゼとミエロペルオキシダーゼなどもこれらのラジカルを産生する。通常、ROS はミトコンドリアや好中球など限られた空間で生成され、消去系も存在するため生体に障害を及ぼさないが、産生過剰や、消去系の抑制などにより生体に障害を及ぼすようになり、この状態が酸化ストレスと呼ばれる。心筋の代謝は他臓器に比し活発であるために ROS が発生しやすく、心筋虚血後の再灌流下では、キサンチンヒドロキシラーゼが、キサンチンオキシダーゼに変化することや、ATP 分解で生じたヒポキサンチンによる  $O_2^{\cdot-}$  産生と、さらに活性化好中球の NADPH オキシダーゼによる大量の  $O_2^{\cdot-}$  産生が生じる。好中球は細胞間質にも遊走し  $O_2^{\cdot-}$  を放出することで心筋障害に働く。スピントラップ剤 DMPO による電子スピン共鳴法を用いた検討で、DMPO-OOH ( $O_2^{\cdot-}$ ) は 1 時間を、DMPO-OH ( $\cdot OH$ ) は 3 時間をピークに増加し、前者はキサンチンオキシダーゼを介して細胞外に、後者はリポキシゲナーゼを介して細胞内に主に発生することが示唆されている<sup>1)</sup>。最近、ミトコンドリアから細胞質に放出された ROS は、ポジティブフィードバック的に ROS の放出を促進する現象 (ROS-induced ROS release) により心筋細胞を障害することが報告された<sup>2)</sup>。ROS はミトコンドリアの蛋白、DNA、および膜脂質を障害し、mitochondrial permeability transition pore (PTP) の  $Ca^{2+}$  感受性を亢進させることで PTP 開口を促進させ<sup>3)</sup>、PTP の開口によりミトコンドリア内膜の透過性が変化し、ミトコンドリアの膨化・膜電位の消失・チトクローム C の放出によるアポトーシスなどの細胞死が惹起される<sup>4)</sup>。心筋細胞では、再酸素化後に活性化好中球と混合培養すると細胞膜の破綻やミトコンドリアの膨化といった障害が観察されるが、これらが

SOD やカタラーゼにより抑制されることから、ROS は、細胞膜・ミトコンドリアを含むさまざまな部位に障害を与えていることが考えられる。また、キサンチンヒドロキシラーゼからキサンチンオキシダーゼへの変換は、プロテアーゼ活性化によるが、この酵素の活性化に、前述した心筋内  $Ca^{2+}$  過負荷が関与しており、逆に、フリーラジカル産生が  $Na^+/H^+$  交換系や  $Ca^{2+}$  チャネルの機能低下を介し、 $Ca^{2+}$  過負荷を惹起することも示唆されており、フリーラジカルと  $Ca^{2+}$  過負荷は複雑に関連しながら、再灌流障害に寄与していることが考えられる。

### 虚血・再灌流障害が惹起する病態 (心筋スタニング)

実験的に冠動脈を短時間結紮した後、再灌流すると組織学的にほとんど異常が認められないにもかかわらず心筋収縮能の低下が数時間～数日持続する。この再灌流後の心筋収縮不全は、1982 年、Braunwald らによって "stunned myocardium (気絶心筋)" と命名された。臨床的には、虚血・再灌流後、スタニング心筋と壊死心筋は混在するため、その回復過程は動物実験でみられるほど単純ではなく、症例により心機能の回復過程に個体差がみられる。冠攣縮による心筋虚血後、攣縮の解除により再疎通が得られた症例で典型的なスタニングがみられることがある。また運動負荷による労作性狭心症の後にスタニングが生じることもある。

#### 1. 心筋スタニングのメカニズム

虚血・再灌流時には、 $Ca^{2+}$  過負荷になりやすいこと、また再灌流時には酸素ラジカルが産生され細胞障害的に働くことが知られている。そのため、現在、心筋スタニングの原因として、1) フリーラジカル発生、2) 心



筋細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷, の2つのメカニズムが考えられている。Grossらは, イヌのLangendorff心標本を用いてスーパーオキシドジスムターゼ投与により酸素ラジカルを抑制するとスタニングが改善することを報告し<sup>5)</sup> (図1), Bolliらは, 水酸化ラジカルスカベンジャーであるMPG投与により虚血・再灌流による心機能低下が抑制されることを報告している<sup>6)</sup>。したがって, 再灌流時に産生される  $O_2^-$  や  $\cdot OH$  が細胞膜や膜上のイオンチャンネルを障害するのがスタニングの一要因になっていると考えられる。

一方, 筆者らは,  $^{19}F$ -NMRを用いてフェレットのLangendorff心標本における虚血・再灌流中の  $Ca^{2+}$  を測定した結果, 再灌流中および直後に対照時より上昇していることを見出し<sup>7)</sup>,  $Ca^{2+}$  過負荷がスタニングの原因となっていることは, ①低  $Ca^{2+}$  灌流液 (または血液) で再灌流すると, スタニングは抑制される (低  $Ca^{2+}$  再灌流) こ

と<sup>8,9)</sup>, ②徐々に再灌流したり, 酸性溶液添加によりアシドーシスの回復を緩徐にすると, スタニングが抑制される<sup>10,11)</sup> (段階的再灌流, 酸性再灌流) こと, ③細胞外液の  $Ca^{2+}$  レベルを上昇させると, 一過性には陽性変力作用を示すが, これを繰り返すと発生張力が低下することより,  $Ca^{2+}$  過負荷により心筋陽性変力作用の  $Ca^{2+}$  感受性が低下することも示された<sup>12)</sup>。フリーラジカルが心筋に発生すると, 種々の膜蛋白・酵素が変性するとともに  $Ca^{2+}$  過負荷が生じることはよく知られているが, この  $Ca^{2+}$  過負荷の原因には, フリーラジカルのみならず,  $Na^+$  /  $Ca^{2+}$  交換系も関与している。

### 酸化ストレス抑制による心筋虚血・再灌流障害治療の可能性

虚血・再灌流による心筋梗塞モデルでは, ROSによる心筋障害が重要な機序と考えられているが, 筆者らは以前, 酸化ストレスに

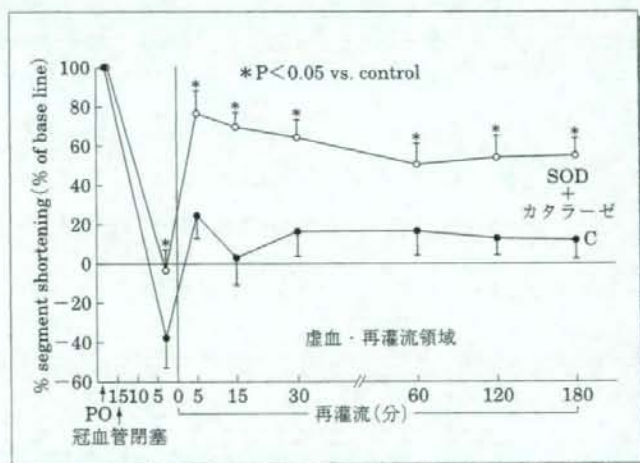


図1 虚血再灌流領域における心筋短縮率  
15分虚血刺激後の心筋短縮率低下はSOD+カタラーゼ投与により抑制される。

[文献5)より]

より、アデノシン産生酵素 (ecto-5'-nucleotidase) が不活化されることを報告した<sup>13)</sup>。アデノシンは、冠血管拡張、心筋Ca<sup>2+</sup>過負荷抑制、好中球・血小板活性化抑制、カテコラミン遊出抑制などの多岐にわたる作用を有するため再灌流障害を抑制しうる。

### 1. Ischemic preconditioning (虚血プレコンディショニング)

ischemic preconditioning (IP) は、先行する短時間心筋虚血により、その後生じる長時間虚血による心筋細胞障害に対して保護的に作用する現象である。IPには、心筋保護効果が1~2時間で消失するearly phase IPと心筋保護効果が24時間~48時間後に再び出現するlate phase IPとがある。early phase IPは蛋白リン酸化が関与するのに対して、late phase IPは蛋白合成を伴った現象であると考えられている。IPの分子メカニズムとして、early phase IPでは、アデノシンやブラジキニンなどのトリガー受容体からプロテインキナーゼC (PKC) 活性化を経て、KATPチャンネルが活性化され心筋保護作用を惹起することが知られている。また、PKCは、アデノシン産生酵素 (ecto-5'-nucleotidase) をリン酸化・活性化する。このecto-5'-nucleotidase 活性化により、IP中のアデノシン産生が増強され、より効果的にIPの心保護作用の獲得が可能となる<sup>14)</sup>。ウサギの虚血・再灌流モデルにおいて、IPの心筋梗塞サイズ縮小効果が、フリーラジカルスカベンジャーであるSODまたはMPGの前投与により消失<sup>15)</sup>、さらに、ウサギのLangendorff心標本の虚血・再灌流モデルにおいて、虚血前にプリン・キサンチンオキシダーゼによって少量の酸素ラジカルを発生させることで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、フリーラジカルスカベンジャーであるSOD+カタラーゼにより心筋梗塞サイズ縮

小効果が消失することが報告されている<sup>16)</sup>。また、ミトコンドリアKATPチャンネル開口-フリーラジカル産生-PKC活性化-p38MAPKを介する経路でIPが惹起されることが報告されている<sup>17)</sup>。最近、ブラジキニン-NO-cGMP-PKG (cGMP-dependent protein kinase) を介する経路でミトコンドリアKATPチャンネルが活性化されることで産生されたROSが心筋保護に働くことが報告されている<sup>18)</sup>。これらのことから、IPにより生じる少量のフリーラジカルは、心筋保護的に作用することが考えられる。一方、late phase IPの分子メカニズムについてはiNOSを介するNO産生増加-HSP72-MnSOD連関およびPKC-ecto-5'-nucleotidase誘導-アデノシン連関の相加および相乗作用により惹起されるものものと考えられている。ブタにおいてIP中に抗酸化治療を行ったところ、心筋スタニングに対するlate phase IP効果が消失したことから<sup>19)</sup>、late phase IPにもフリーラジカルが関与していると考えられる。

### 2. Postconditioning (ポストコンディショニング)

虚血プレコンディショニング (IP) 作用による虚血耐性獲得は、虚血再灌流障害に対して非常に有効であるが、梗塞発症前に惹起される必要があるためIP作用を実際の臨床に応用することは困難である。しかし、再灌流直後に短時間虚血を起こすことにより、IPと同様に心筋梗塞サイズ縮小効果を得ることが明らかにされた(postconditioning)<sup>20)</sup>。IPとpostconditioningとは、違うメカニズムによる心筋保護効果と考えられていたが、最近、IPと同様にmitochondrial PTP開口を抑制すること<sup>21)</sup>、postconditioningによる心筋梗塞サイズ縮小効果が、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), MEK1/2, KATP



チャンネル、NO いずれの阻害薬によっても消失することが明らかになり、IP と同様のメカニズムが示唆されている<sup>22)</sup>。postconditioning により、reperfusion injury salvage kinase (RISK) が upregulation することにより、PI3K-Akt, MEK1/2-ERK1/2 といった cell survival pathway の活性化、抗アポトーシス作用を介して心筋保護効果を発揮しているものと考えられている。また、postconditioning は、再灌流直後に介入し心筋保護効果を得られることから、臨床応用に適している。実際、初回発症心筋梗塞患者 45 例を対象にした多施設臨床試験の結果では、direct stent に 1 分間 4 回の balloon inflation を追加し再灌流した群 (postconditioning 群) のほうが、direct stent のみで

再灌流した群 (control 群) に比べて、CPK の流出で評価した心筋梗塞サイズが 36% 減少したと報告されている<sup>23)</sup>。このことから、postconditioning が、臨床応用可能であることが示されている。

### 3. カルベジロール

筆者らは、虚血・再灌流モデルにおいて、酸化ストレスにより ecto-5'-nucleotidase が不活化されることを報告しているが、強い抗酸化作用を有する  $\beta$  遮断薬であるカルベジロールが ecto-5'-nucleotidase 活性化を介してアデノシン産生を増加させ、心筋梗塞サイズを縮小させることを明らかにした<sup>24)</sup> (図 2)。このことは、カルベジロールの心筋梗塞サイズ縮小効果は、抗酸化作用による

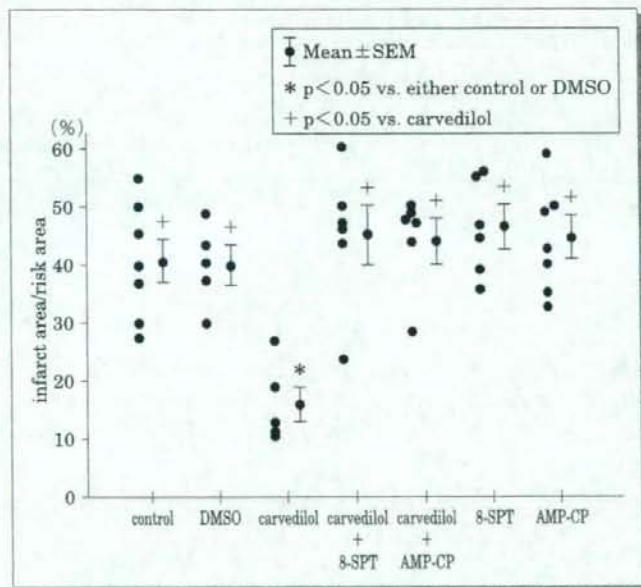


図 2 イヌ虚血再灌流モデルにおけるカルベジロールの心筋梗塞サイズ縮小効果  
カルベジロール投与により、心筋梗塞サイズが約 60% 縮小した。かかる効果は、アデノシン受容体遮断薬 (8-SPT) およびアデノシン産生酵素阻害薬 (AM-PCP) の同時投与で消失した。

[文献24)より]

ecto-5'-nucleotidase 活性化を介することを示唆している。また、ROS による心筋細胞のアポトーシスに JNK1 (c-Jun N-terminal kinase 1) が関与していることが報告されているが、カルベジロールは JNK 活性化を抑制し、アポトーシスを抑制することも報告されている<sup>25)</sup>。

#### 4. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬のアムロジピンは、Ca<sup>2+</sup> チャネルを有さない細胞膜モデルを用いた検討で、脂質過酸化化物である LOOH の産生を有意に抑制することから、Ca<sup>2+</sup> チャネルを介さない作用で抗酸化作用を発揮することが報告されているなど、カルシウム拮抗薬も酸化ストレスを抑制することが報告されている<sup>26-28)</sup>。また、アゼルニジピンは、ヒ

ト大動脈内皮細胞において、過酸化水素刺激による 8-iso-PGF<sub>2α</sub> の生成を抑制すること<sup>29)</sup>、ヒト臍帯静脈内皮細胞において、TNF-α 刺激による NAD(P)H オキシダーゼ活性を抑制し、ROS 産生増加と IL-8 発現を抑制すること<sup>30)</sup>、マウス大腿動脈へのポリエチレンカフ装着による血管内皮肥厚モデルにおいて、血圧を低下させない用量で血管病変を抑制するとともに NADPH オキシダーゼの構成因子である p22<sup>phox</sup> の発現低下とスーパーオキシド産生を減少させる<sup>31)</sup> ことなど、強い抗酸化作用を有することが報告されている。筆者らは、アムロジピンが虚血心において抗酸化作用を介して、NO およびアデノシン産生を増加させることで冠血流量を増加させ、心筋虚血を改善することを明らかにした<sup>32)</sup> (図3)。これらのことから、カル

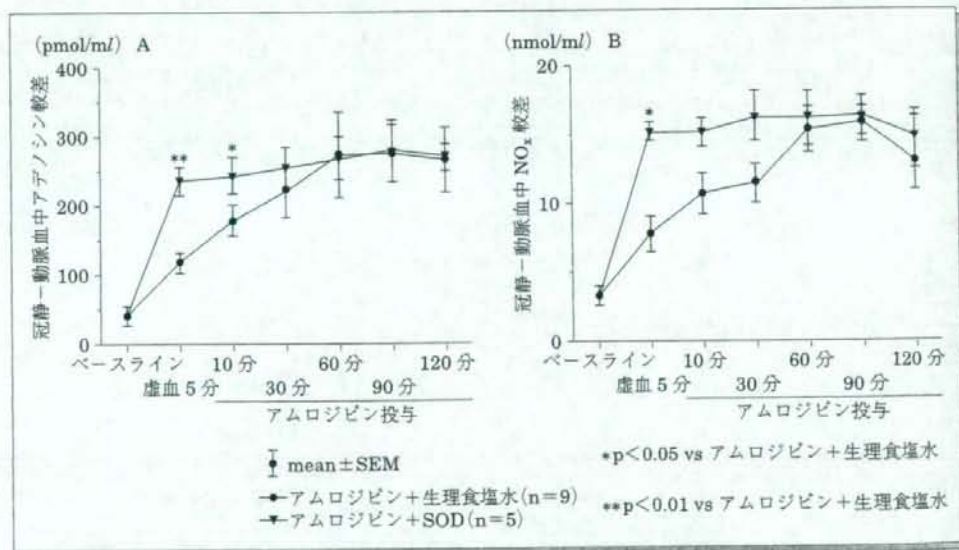


図3 虚血心における SOD 存在・非存在下でのアムロジピンのアデノシンおよび NO 産生作用  
虚血心において、SOD 前投与により、アデノシン(A)および NO 産生量(B)は増加し、さらにアムロジピンを投与しても、アデノシンおよび NO 産生量は増加しなかった。

[文献32)より]



シウム拮抗薬も酸化ストレス抑制作用を介して心筋虚血・再灌流障害を抑制する可能性がある。

#### おわりに

再灌流障害は、心臓のみならず脳、腎臓、骨格筋、皮膚にも認められる普遍的な障害である。しかし、心臓は収縮・弛緩を絶えず繰り返す、エネルギーを消費する臓器であるがゆえに、機序や治療法は他の臓器と異なり独特の部分も多い。高齢化社会、食生活の欧米化が急速に進んだ日本において、虚血性心疾患の発症頻度は増加傾向にあり、さらに種々のニューデバイスの登場により再灌流障害治療の重要性が高くなっているため、治療に直結するさらなる基礎および臨床研究の進展が必要と考えられる。筆者らは、急性心筋梗塞症において、KATPチャンネル開口薬（ニコランジル）・心房性利尿ホルモン（hANP）が梗塞サイズを縮小し、予後を改善するか否かを全国94の病院・大学と共同で、1,200人の症例で検討する、J-WIND試験（Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage；虚血再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験<sup>33,34</sup>）を21世紀型厚生労働省医療開拓推進研究事業にて行い、2005年12月にエントリーが終了した。今後は、日本においてもかかる大規模介入試験にて、真に虚血再灌流障害がsalvageされたか否かが評価されるようになると考えられる。21世紀に入り、心筋虚血再灌流の研究は新しい局面に足を踏み入れた。今後の展開に期待したい。

#### 文 献

- 1) Kuzuya T, Hoshida S, Kim Y et al: Detection of oxygen-derived free radical generation in the canine postischemic heart during late phase of

reperfusion. *Circ Res* 66: 1160-1165, 1990

- 2) Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO et al: Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med* 192: 1001-1114, 2000
- 3) McStay GP, Clarke SJ, Halestrap AP: Role of critical thiol groups on the matrix surface of the adenine nucleotide translocase in the mechanism of the mitochondrial permeability transition pore. *Biochem J* 367: 541-548, 2002
- 4) Petronilli V, Penzo D, Scorrano L et al: The mitochondrial permeability transition, release of cytochrome c and cell death: correlation with the duration of pore openings *in situ*. *J Biol Chem* 276: 12030-12034, 2001
- 5) Gross GJ, Farber NE, Hardman HF et al: Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 250: H372-H377, 1986
- 6) Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS et al: Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 65: 607-622, 1989
- 7) Marban E, Kitakaze M, Koretsune Y et al: Quantification of  $[Ca^{2+}]_i$  in perfused hearts: critical evaluation of the 5F-BAPTA and nuclear magnetic resonance method as applied to the study of ischemia and reperfusion. *Circ Res* 66: 1255-1267, 1990
- 8) Sato H, Hori M, Kitakaze M et al: Reperfusion after brief ischemia disrupts the microtubule network in canine hearts. *Circ Res* 72: 361-375, 1993
- 9) Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF et al: Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: depressed  $Ca^{2+}$  activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 79: 950-961, 1987
- 10) Hori M, Kitakaze M, Sato H et al: Staged reperfusion attenuates myocardial stunning in dogs: role of transient acidosis during early reperfusion. *Circulation* 84: 2135-2145, 1991
- 11) Kitakaze M, Weisfeldt ML, Marban E: Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. *J Clin In-*

- vest 82: 920-927, 1988
- 12) Kitakaze M, Weisman HF, Marban E: Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation* 77: 685-695, 1988
  - 13) Kitakaze M, Hori M, Takashima S et al: Superoxide dismutase enhances ischemia-induced reactive hyperemic flow and adenosine release in dogs: a role of 5'-nucleotidase activity. *Circ Res* 71: 558-566, 1992
  - 14) Kitakaze M, Hori M, Morioka T et al: Infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circulation* 89: 1237-1246, 1994
  - 15) Tanaka M, Fujiwara H, Yamasaki K et al: Superoxide dismutase and N-2-mercaptopropionyl glycine attenuate infarct size limitation effect of ischaemic preconditioning in the rabbit. *Cardiovasc Res* 28: 980-986, 1994
  - 16) Tritto I, D'Andrea D, Eramo N et al: Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 80: 743-748, 1997
  - 17) Pain T, Yang XM, Critz SD et al: Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 87: 460-466, 2000
  - 18) Oldenburg O, Qin Q, Krieg T et al: Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H468-H476, 2004
  - 19) Sun JZ, Tang XL, Park SW et al: Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 97: 562-576, 1996
  - 20) Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H579-H588, 2003
  - 21) Gateau-Roesch O, Argaud L, Ovize M: Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. *Cardiovasc Res* 70: 264-273, Review, 2006
  - 22) Tsang A, Hausenloy DJ, Yellon DM: Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H2-H7, Review, 2005
  - 23) Staat P, Rioufol G, Piot C et al: Postconditioning the human heart. *Circulation* 112: 2143-2148, 2005
  - 24) Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al: Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation* 109: 2773-2779, 2004
  - 25) Yue TL, Ma XL, Gu JL et al: Carvedilol inhibits activation of stress-activated protein kinase and reduces reperfusion injury in perfused rabbit heart. *Eur J Pharmacol* 345: 61-65, 1998
  - 26) Lupo E, Locher R, Weisser B et al: *In vitro* antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 203: 1803-1808, 1994
  - 27) Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al: Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 31: 275-281, 1999
  - 28) Mak IT, Boehme P, Weglicki WB: Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells: correlation of protection with preservation of glutathione levels. *Circ Res* 70: 1099-1103, 1992
  - 29) Shinomiya K, Mizushige K, Fukunaga M et al: Antioxidant effect of a new calcium antagonist, azelnidipine, in cultured human arterial endothelial cells. *J Int Med Res* 32: 170-175, 2004
  - 30) Yamagishi S, Inagaki Y, Nakamura K et al: Azelnidipine, a newly developed long-acting calcium antagonist, inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 expression in endothelial cells through its anti-oxidative properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 43: 724-730, 2004
  - 31) Jinno T, Iwai M, Li Z, et al.: Calcium channel blocker azelnidipine enhances vascular protective effects of AT<sub>1</sub> receptor blocker olmesartan. *Hypertension* 43: 263-269, 2004
  - 32) Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al: A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 39: 605-614, 2005
  - 33) Asakura M, Jiyoong K, Minamino T et al. The J-WIND Investigators: Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary