

## — 話 題 —

細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が変化せずに起こる  
平滑筋収縮と弛緩：創薬の視点から

薬理学教室 岡村 忠夫, 根本 香代

生体内を広範囲に占有する血管や消化管などの平滑筋は、種々の疾患の病態生理に深く関わる重要な組織であるにもかかわらず、その基本的生理機能である収縮・弛緩の詳細なメカニズムについては、1960年代の $\text{Ca}^{2+}$ スパイクに始まった $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの多様な役割をかなり未解明のままに、21世紀までそれを持ち越してしまった。

持続した収縮が生理機能上求められる代表的な臓器としては、心拍出された血液に抗することができる抵抗血管がある。この動脈は、交感神経興奮下における収縮維持の調節ばかりでなく、angiotensin, prostaglandin, endothelinなどの生体内合成物質によっても収縮は維持され、また血管平滑筋の $\text{Ca}^{2+}$ 感受性増加も持続的収縮維持にとっては重要な役割を担うことが知られている。このような持続的収縮に関わる $\text{Ca}^{2+}$ 感受性増加とは、一体どのような現象を指して述べた言葉であろうか。その答えは、表題にも記載した“細胞内遊離 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )が変化せずに起こる平滑筋収縮”である。一般に、平滑筋の収縮制御は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ によって収縮力が規定される $\text{Ca}^{2+}$ 依存性収縮機構であるが、もう一つの収縮制御機構として、 $\text{Ca}^{2+}$ に依存しながらも $\text{Ca}^{2+}$ に対する反応を増強させる機構の存在が知られている。この第2の収縮制御機構が $\text{Ca}^{2+}$ 感受性機構である(Somlyo AP, et al: Nature, 1994; 372: 231-236.)。それでは実際に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を変化させずに収縮や弛緩を起こさせる薬物があるのだろうか？この問いに呼応し、実際に臨床で応用されている薬剤を挙げるなら、その名は「塩酸ファスジル」と答えることができよう。

塩酸ファスジルは「くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善」を効能として、1995年に認可された薬剤である。この薬剤はミオシン軽鎖20 kDタンパク質(MLC<sub>20</sub>)のリン酸化を阻害し、血管を拡張させる治療薬として臨床で使用されている。また、塩酸ファスジルは $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を変化させずに、ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を阻害し、またserine/threonine protein kinaseの1つであるp160 ROCK(Rho associated coiled-coil forming protein kinase)を阻害し、結果として、MLC<sub>20</sub>のリン酸化体生成を阻害する。塩酸ファスジルは、かつてHA-1077

として実験上繁用されていた。この塩酸ファスジルと同様の作用機序を持つ試薬として、血管拡張作用を示すY-27632(Welfide Co.)が知られている。この試薬の標的分子はp160 ROCKであり、Y-27632はp160 ROCKの特異的阻害薬である(Uehata M, et al: Nature, 1997; 389: 990-994.)。

塩酸ファスジルのように $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増減なしで起る平滑筋の収縮・弛緩反応、すなわち $\text{Ca}^{2+}$ 感受性の変化は、どのような方法を用いれば観察できるのだろうか。平滑筋における $\text{Ca}^{2+}$ 感受性を研究するツールとしては、黄色ブドウ球菌の $\alpha$ 毒素やサボニン作用を持つ $\beta$ -escinが利用されており、これらの化学物質で処置した平滑筋はスキンド標本と呼ばれ、各種の実験に利用されている。これら化学物質の処置により、平滑筋の細胞膜に数 $\mu\text{m}$ ～数十 $\mu\text{m}$ の穴が開くために、各種のイオンやGTPなどの低分子物質は細胞膜を自由に通過できるが、酵素や収縮タンパク等の高分子物質は流出せずに、実験上設定した一定の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 下に、薬物で惹起した $\text{Ca}^{2+}$ 感受性の変化を収縮や弛緩反応として観察することができる。

スキンド標本では三量体G蛋白質(Kitazawa T, et al: J Biol Chem 1991; 266: 1708-1715.)のみならず、低分子量G蛋白質Rhoも、薬物受容体からの情報を細胞内へ伝える分子スイッチとして機能を果たしている(Fujita A, et al: J Pharmacol Exp Ther 1995; 274: 555-561.)。Rhoの活性化は下流の標的蛋白p160 ROCKを活性化させ、myosin light chain phosphatase(MLCP)をリン酸化してその活性を阻害する。つまり、 $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulinが活性化に関与してくるmyosin light chain kinase(MLCK)とは反対の方向からMLC<sub>20</sub>のリン酸化レベルを上昇させ、それにより収縮を起こさせる。これが、 $\text{Ca}^{2+}$ 感受性増強による平滑筋収縮である。Rho-p160 ROCKを経る平滑筋収縮経路は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増減に依存しないで発動する $\text{Ca}^{2+}$ 感受性機構に組み込まれており、この $\text{Ca}^{2+}$ 感受性機構を阻害する薬物は平滑筋弛緩作用を示すことになる。

$\text{K}^+$ チャネル開口、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル遮断、cGMP増加など、結果として $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を減少させる従来の血管拡張薬とは違い、塩酸ファスジルは、固定化されていた従来の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増減の観点から180度視点をずらせたMLCPのレベルで、新たに開発されてきた血管拡張作用薬と言える。今後も、平滑筋収縮制御機構である $\text{Ca}^{2+}$ 感受性に作用点を持つ降圧薬・狭心症治療薬・抗喘息薬などの新規薬物の開発が期待される。

(受付: 2001年3月16日)

(受理: 2001年3月22日)