研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-810		17-271	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

SR Ca^{2+}-leak and disordered excitation-contraction coupling as the basis for arrhythmogenic and negative inotropic effects of acute ethanol exposure.
筋小胞体 SR からの Ca^{2+}漏出と興奮-収縮連関の変化が急性エタノール曝露の催不整脈効果と陰性変力効果の機序である

執筆者

Mustroph J, Wagemann O, Lebek S, Tarnowski D, Ackermann J, Drzymalski M, Pabel S, Schmid C, Wagner S, Sossalla S, Maier LS, Neef S.

掲載誌

J Mol Cell Cardiol. 2018; 116:81-90. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.02.002.

キーワード	PMID:
アルコール、小胞体 Ca^{2+}漏出、CaMKⅡ、ホリデーハート症候群、ROS、NOX2、不整脈、陰性変力効果	29410242

要　旨

目的：エタノール（EtOH）は、急性陰性変力効果と催不整脈効果を持つ。しかし、その機序はほとんど分かっていない。筋小胞体（SR）からの Ca^{2+}漏出が、収縮性の低下と不整脈の重要な機序として考えられている。Ca^{2+}漏出は酸化ストレスと Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼⅡ（CaMKⅡ）で誘発される。このことから、本研究は心房および心室筋細胞を使用して興奮-収縮連関に対する急性 EtOH 曝露の影響について検討した。

方法：単離したマウス心房（mAC）および心室筋細胞（mVC）、ヒト心房筋細胞（hAC）を用いた。また、一部の実験では、NOX2 欠損マウス（$gp91^{phox-/-}$）と CaMKⅡ Met281/282Val（酸化抵抗性）変異マウスを使用した。Fluo-4AM を使い、Ca^{2+}は落射蛍光顕微鏡で、Ca^{2+}スパークは共焦点レーザースキャン顕微鏡で解析した。ROS の産生は、CM-H2DCFDA を使用して測定した。心筋の収縮は、ヒト右心耳から筋標本を調製し、電気刺激による収縮を測定した。

結果：hAC および mVC で、EtOH 処置（3-6%）は急性陰性変力効果と陽性弛緩効果を生じた。これと一致して、Ca^{2+}画像は Ca^{2+}トランジェント振幅の低下と SERCA2a［心筋筋小胞体カルシウム ATPase］活性は増加を示し、一方、筋フィラメントの Ca^{2+}感受性は低下した。Ca^{2+}スパークの測定で検討した SR からの Ca^{2+}漏出で、EtOH は hAC で処置濃度に依存して、著しい Ca^{2+}漏出を誘発した。また、mVC で EtOH は、催不整脈性の Ca^{2+}ウェーブを 5 倍に上昇した。EtOH で増加した SR の Ca^{2+}漏出の結果として、遅延後脱分極は EtOH によって増加した。EtOH 処置細胞では、ROS ストレスが増加し、ROS 捕獲剤 N-アセチルシスティンで EtOH による陰性変力効果と陽性弛緩効果は阻止された。NADPH 酸化酵素 2（NOX2）［心筋細胞の主要な ROS 産生源］欠損マウス mVC で、EtOH による Ca^{2+}漏出は消失した。また、CaMKII 酸化抵抗性変異マウス mVC で、EtOH による Ca^{2+}漏出は認められなかった。

結論：本研究の結果は、これまでで初めて、急性 EtOH 曝露は SR から強い Ca^{2+}漏出を誘発し、興奮-収縮連関を変化させることを示した。EtOH の急性陰性変力効果は、収縮期 Ca^{2+}遊離の低下によるものである。NOX2 を介した ROS 産生と CaMKII の酸化的活性化が重要な役割を果たしており、この機序が、EtOH の催不整脈および陰性変力効果に関与していて、CaMKII が有効な治療標的となると考えられる。