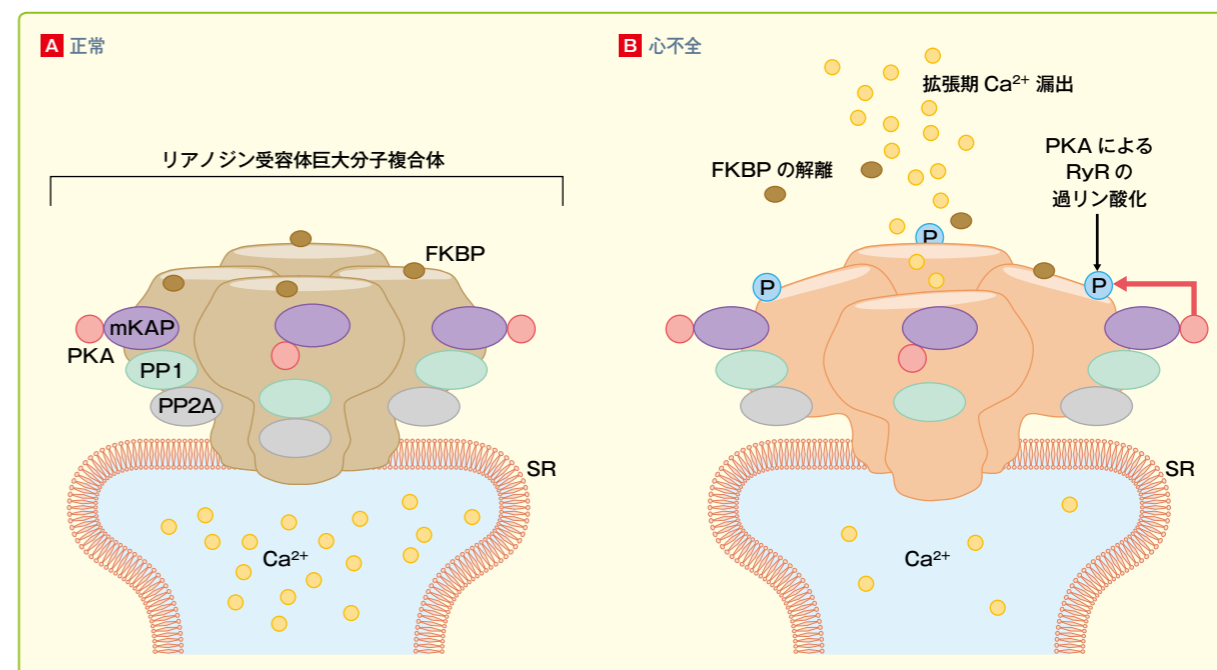


**図1 β受容体シグナリングと心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>ハンドリング**  
β受容体シグナリングは、SRのCa<sup>2+</sup>サイクルに対して最も重要な役割を果たす。心不全時には、Ca<sup>2+</sup>-ATPアーゼにおけるCa<sup>2+</sup>取り込み低下とRyR2からの拡張期Ca<sup>2+</sup>漏出が生じる。その結果、SR内のCa<sup>2+</sup>枯渇と細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷が引き起こされ、収縮不全・拡張不全に至る。AC：アデニル酸シクラーゼ、FKBP：FK506結合蛋白、Gs：Gs蛋白、LTCC：L型Ca<sup>2+</sup>チャネル、NCX：Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体、PKA：プロテインキナーゼA、PLN：ホスホランパン、RyR2：心筋型リアノジン受容体、SR：筋小胞体



**図2 リアノジン受容体巨大分子複合体**  
リアノジン受容体 (RyR2) は1量体あたり約5000のアミノ酸からなり、そのC末端側に膜貫通構造を持っている。N末端側の大部分は細胞質に大きく張り出した、いわゆるfoot構造をつくっている。foot側にはFKBP、mKAP、PKA、PP1、PP2Aなどの修飾蛋白が結合し、巨大なリアノジン受容体巨大分子複合体を形成している。心不全時には、PKAによるリアノジン受容体の過リン酸化やFKBPの解離により、リアノジン受容体からCa<sup>2+</sup>漏出が生じる。FKBP：FK506結合蛋白、mKAP：アンカー蛋白、PKA：プロテインキナーゼA、PP1：プロテインホスファターゼ1、PP2A：プロテインホスファターゼ2A、SR：筋小胞体

## 心不全時のβ受容体シグナル伝達障害と心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>ハンドリング異常

心不全時には、交感神経系の持続的興奮により血中カテコラミン濃度が増加し、この過度の刺激によりβ受容体の反応性は減弱する(脱感作)。この機序としては、①β受容体リン酸化酵素であるβアドレナリン受容体キナーゼ(β adrenergic receptor kinase; βARK)活性の亢進によるG蛋白との脱共役(uncoupling)、②β受容体が細胞膜表面から細胞内に移動して受容体として作用しなくなる内在化(internalization)、③β受容体の下方制御(down-regulation)が考えられる。この結果、ACが低下し、cAMPの産生が低下する。cAMPの産生低下は、PKAによるリン酸化の低下を招き、SRへのCa<sup>2+</sup>取り込み機能とSRからのCa<sup>2+</sup>放出機能を低下させる(図1B)。さらに、RyRからの拡張期Ca<sup>2+</sup>漏出により、細胞質はCa<sup>2+</sup>過負荷となり、収縮・拡張不全や

致死性不整脈が惹起される<sup>1-3)</sup>。RyR2からのCa<sup>2+</sup>漏出の分子的機序に関しては、以下に詳細を述べる。

## 異常心筋型リアノジン受容体(RyR2)からのCa<sup>2+</sup>漏出のメカニズム

### RyR2の構造

RyRはSR膜上に存在するまったく同じ4つのサブユニットからなるCa<sup>2+</sup>放出チャネルである。各サブユニットは、約5000個のアミノ酸からなるポリペプチドで、①FK506結合蛋白(FK506-binding protein; FKBP)12.6、②PKA、③アンカー蛋白(mKAP)、④プロテインホスファターゼ1(protein phosphatase1; PP1)、プロテインホスファターゼ2A(protein phosphatase2A; PP2A)らの調節蛋白や酵素と巨大な複合体を形成している<sup>4)</sup>。正常では、RyR2からの拡張期Ca<sup>2+</sup>漏出は認

めない<sup>2-13)</sup>(図2A)。RyRには、3つのアイソフォームが存在し、骨格筋のSR上にはRyR1が、心筋SR上には主にRyR2が、脳やその他の臓器ではRyR3が存在する。

### RyR2からのCa<sup>2+</sup>漏出の機序

RyR2は、巨大な分子複合体を形成しており、心不全時には、この巨大分子複合体のなかの脱リン酸化酵素であるPP1とPP2A活性が低下しているため、PKAによるリン酸化が亢進しRyR2は過リン酸化を起こしている。この過リン酸化により、RyR2のチャネル安定化に寄与しているFKBP12.6の解離やRyR2の構造変化(ドメイン連関障害)が生じ、拡張期にRyR2からCa<sup>2+</sup>漏出が生じる<sup>1-13)</sup>(図1、図2B)。以上の結果、細胞質のCa<sup>2+</sup>過負荷とSR内のCa<sup>2+</sup>枯渇が生じ、心筋の収縮不全・拡張不全が引き起こされる。以下に、RyR2からのCa<sup>2+</sup>漏出の機序を説明する有力な2つの仮説について解説する。

#### ドメインスイッチ説

RyR1の点突然変異病である悪性高熱症(malignant

hyperthermia; MH) および central core 病(central core disease; CCD)やRyR2の点突然変異病である不整脈原性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ARVC)やカテコラミン誘発性多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; CPVT)において、その突然変異は5000アミノ酸という巨大分子であるRyRのごく限られた3カ所の部位に集中している(図3)。このことは、MH/CCDのRyR1とCPVT/ARVCのRyR2の間で共通したチャネル制御メカニズムの異常が存在することが示唆される。点突然変異が集中しているN末端ドメインおよびセントラルドメインのいずれの領域における突然変異でも、チャネルのCa<sup>2+</sup>感受性が同程度に増大することから、この2箇所のドメイン(チャネル制御ドメイン)は通常、互いに連関しチャネル開閉のスイッチの役割を果たしているといえる。すなわち、正常のRyRでは、N末端ドメインとセントラルドメインの連関は密であるため(zippering)、RyRからのCa<sup>2+</sup>漏出は生じない。一方、MH/CCDやCPVT/ARVCのように、点