

**【目的】**冠攣縮性狭心症は冠動脈平滑筋の収縮刺激に対する過剰反応を特徴とする。その機序は細胞内カルシウムイオン濃度上昇の亢進であり、その視点からこれまで多くの研究が行われてきた。一方、最近我々は細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を伴わない冠攣縮の動物モデルを見出した。本研究では、冠攣縮におけるカルシウム感受性亢進の関与を検討し、さらにカルシウム感受性亢進を抑制するとされるカルベジロールの冠攣縮抑制効果を評価した。

**【方法】**Aキナーゼアンカータンパク (A-kinase anchoring proteins, AKAP) 79/150 ノックアウト (*AKAP-KO*) マウスにエルゴノピンを投与し、冠攣縮誘発の有無を検討した。続いて、野生型マウスと *AKAP-KO* マウスの血管平滑筋細胞を培養し、アセチルコリン刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を Fura-2 により測定した。さらにカルシウム感受性関連物質であるカルモジュリンキナーゼ II (CaMK II) の遺伝子発現ならびに蛋白発現を検討した。*AKAP-KO* マウスにカルベジロールを投与し、冠攣縮抑制効果を検討した。冠攣縮性狭心症患者より得られたゲノム DNA を使用し、*AKAP5* (マウスの *AKAP79/150* に相当) の遺伝子変異を検討した。

**【結果】***AKAP-KO* マウスにエルゴノピンを投与したところ、体表面心電図にて ST 上昇が観察され、冠攣縮が誘発された。*AKAP-KO* マウス由来の血管平滑筋細胞では、アセチルコリン刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇は、野生型マウスと同等であった。*AKAP-KO* マウスの血管平滑筋細胞における CaMK II の遺伝子ならびに蛋白発現は、野生型マウスと比較していずれも有意に増加していた。カルベジロールを *AKAP-KO* マウスに投与し冠攣縮を誘発したところ、冠攣縮が抑制された。一方、 $\beta$ 遮断薬であるプロプラノロールを *AKAP-KO* マウスに投与しても、冠攣縮は抑制されなかった。*AKAP5* の遺伝子解析では、冠攣縮性狭心症患者 62 名中 7 名に、コントロール群 64 名 5 名に 203 番目のアミノ酸置換を伴うヘテロ遺伝子変異 (イソロイシン→スレオニン) を認め、さらにコントロール群 1 名では、同部位のホモ遺伝子変異を認めた (2 群間に有意差なし)。

以上から、*AKAP-KO* マウスでは過剰な CaMK II の発現によってカルシウム感受性が亢進し、結果として冠攣縮が引き起こされるという新たな機序が示唆された。また、カルベジロールの冠攣縮に対する抑制効果は、新たな治療法の開発に寄与する可能性が考えられた。

*AKAP-KO* マウス由来の血管平滑筋細胞における CaMK II 発現

