

ニコチンの心機能に与える影響

堀 正二*、朝日 通雄**、大津 欣也*、中山 博之*、
彦惣 俊吾*、武田 理宏*、横江 俊一**

はじめに

ニコチンは、たばこの主成分であり、喫煙の生体に及ぼす影響の主因となる化学物質である。ニコチンの循環器系に対する影響は多数報告されている¹⁾⁻³⁾が、その作用は、一般的には神経系を介した間接効果と考えられている。しかし、神経系を介さない心機能に対する直接効果の関与の可能性も示唆されている。心筋の収縮はカルシウム制御タンパク質による細胞内カルシウム濃度の調節によって制御されている⁴⁾。そのカルシウム制御タンパク質の中で、中心的役割を演じているのが筋小胞体カルシウムポンプ (SERCA) である。我々は細胞系における発現実験においてニコチンが SERCA 活性に影響を与えることを見出した。即ち、ニコチンの心血管系への作用に神経を介していない SERCA への直接作用が関与している可能性がある。また、ニコチンは一部、トランスポーターを介して、あるいは、非特異的拡散によって、細胞内に取り込まれることから、細胞内に入ったニコチンが直接 SERCA を調節していることが推測される。ニコチンの心機能に与える影響には、急性および慢性作用があるが、ここでは急性作用を中心に述べる。

急性作用

急性作用としては、まず心拍数を増加し、血圧を上昇させることが挙げられる。ニコチンは、心拍数と心収縮力をどちらも上昇させると言わ

れている。心拍数、血圧上昇の他、一回拍出量、心拍出量、心筋収縮力の増加、冠血流量の増加、心筋酸素消費量の増加が認められる。また、末梢血管は収縮し、さらに血圧上昇を招き、末梢の皮膚温の低下を起こす。これら急性作用の機序として、神経を介しているかどうかで二つに分類することができる。

1) 神経依存性

ニコチンは、脳、自律神経節、副腎、神経筋接合部に存在するコリン作動性ニコチンレセプターに結合して、その作用を発揮する²⁾。したがって、心血管系に対する主要な作用は自律神経刺激により生じる。また、ニコチンは、エピネフリン、ノルエピネフリンなどのカテコラミンの遊離を促進させるだけでなく、他の神経伝達物質であるアセチルコリン、セロトニン、バソプレッシン、一酸化窒素 (NO) などの遊離にも影響すると言われている。

2) 神経非依存性

ネコ、ウサギ、ラットなどの心臓で外科的交感神経切除後またはレセルピン処置後でも、ニコチン投与により心収縮力が増大する。これらの作用について K⁺チャネルに対するニコチンの直接作用も報告されている⁵⁾。

最近、我々は、心筋小胞体で心筋の収縮弛緩に重要な働きをしているカルシウム制御蛋白質である筋小胞体カルシウムポンプ (SERCA2a) に注目し、ニコチンが SERCA 活性を直接制御している可能性を見出した (Nakayama et al. unpublished data)。まず我々は、SERCA2a をヒ

* 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科

**大阪大学大学院医学系研究科生化学

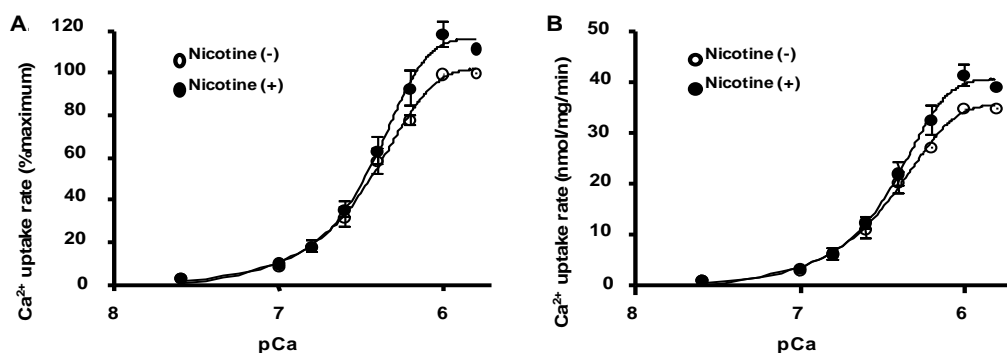


図-1 筋小胞体へのカルシウムの取り込み速度

A: 相対的カルシウム取り込み速度 (コントロールを100%として)
 B: 絶対的カルシウム取り込み速度 (nmol/mg/min)

ト胎児腎細胞である HEK-293 細胞に発現させ、そのマイクロゾーム分画にニコチンを作用させ、小胞体へのカルシウムの取り込み速度を ^{45}Ca によって測定した。10 μM ニコチンを5分間作用させることにより、最大取り込み速度 (V_{max}) が、約 10% 上昇した (図-1)。しかし、カルシウムに対する K_m は変化しなかった。

ニコチンの作用が、SERCA2a に対して直接の作用かどうかを確認するため、 ^3H でラベルしたニコチンを用いて、SERCA2a の発現が異なる二種の細胞を用いて、マイクロゾーム分画に結合する ^3H -ニコチン量を測定した。その結果、SERCA2a 高発現細胞に、ニコチンが、有意に多く結合していることが分かり、直接作用の可能性が示唆された。ここで問題になるのは、ニコチンが、SERCA2a と直接反応するためには、細胞内に取り込まれなければならない。そこで、ラット胎仔心筋初代培養細胞を用いて、ニコチンが、細胞内に取り込まれるかどうかを、 ^3H -ニコチンを用いて検討した。その結果、acetic acid で膜表面のニコチンを除いても 7 割近くは、 ^3H -ニコチンが残ることより、一部のニコチンは、心筋細胞内に取り込まれることが分かった。さらに、4 $^{\circ}\text{C}$ で細胞機能を停止させた状態にすると、その取り込みが、部分的に低下することより、一部トランスポーターによる取り込みの可能性が示唆された (図-2)。心筋細胞ではないが、尿管側底膜や腸管上皮細胞膜ではニコチンを認識する特殊トランスポーターの存在

が報告されている⁶⁾。

また、カルシウム感受性の蛍光色素 Fura-2 をラット成体心筋細胞に負荷してカルシウムトランジェントを捉え、ニコチンの細胞内カルシウム動態に対する効果を検討した結果、ピーク時のカルシウム濃度 (Peak Ca)、カルシウム減衰速度がともに上昇し、このカルシウム動態の変化は SERCA 活性の上昇による変化と同じであり、SERCA2a 活性の上昇を裏付けている (図-3)。

以上より、ニコチンは、一部心筋細胞内に取り込まれ、SERCA2a と結合し、その V_{max} を上昇

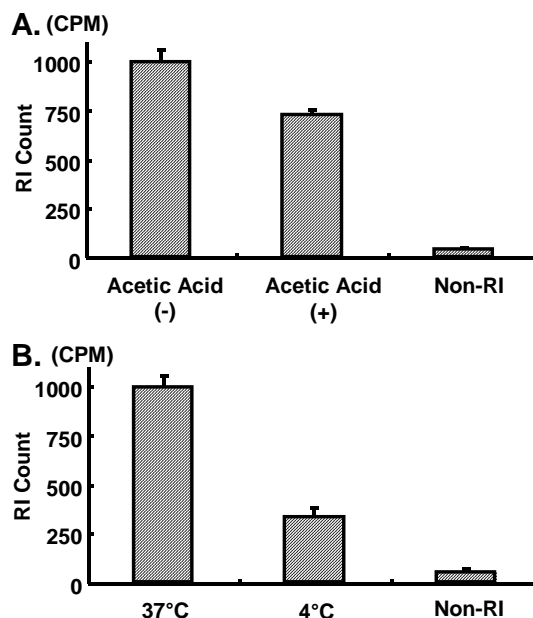


図-2 ラット胎仔心筋細胞における、 ^3H -ニコチンの取り込み

A: Acetic acid による細胞表面の洗浄の影響
 B: 低温 (4 $^{\circ}\text{C}$) による影響

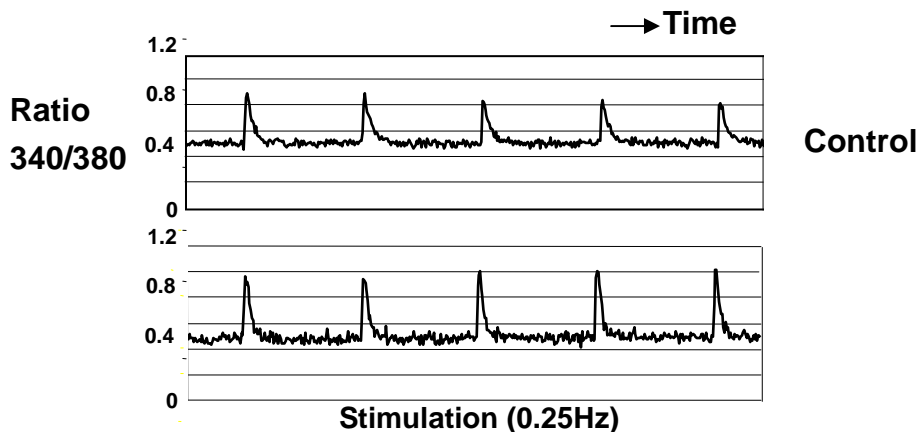


図-3 ラット成体心筋細胞における、ニコチンのカルシウムトランジェントに及ぼす影響 (Fura-2 による測定)

させ、神経非依存性に心機能を亢進させている可能性が示唆された。

慢性作用

慢性作用としては、動脈硬化促進作用が注目される。高コレステロール食のウサギにニコチンを作用させると、動脈硬化がより促進されることが見出された⁷⁾。その主要因として、酸素ラジカル、白血球の活性化などを介した血管内皮細胞障害が挙げられる⁸⁾。喫煙は、脂質代謝に関係し、血中 LDL、中性脂肪を上昇、そして HDL を低下させ、これが動脈硬化の一因と考えられているが、これはニコチンではなく、他の成分により起こる。ウサギなどの動物実験では、ニコチンの長期投与が脂質代謝に影響し、血中 LDL コレステロール値を上昇させるという報告があるが、これはヒトが喫煙により取り込むニコチンよりも大量のニコチンの影響をみている可能性が指摘されている。ヒトのニコチンガムなどを用いたデータでは、変化が認められていない。

まとめ

ニコチンの神経系に与える影響についての報告は数多く存在するが、心血管系、特に心臓に対する直接作用についての報告は少ない。心血管系は心機能の制御における神経系の影響が大きいので、ニコチンに関しても神経系を介した機能調節が大きな比重を占めることが予想され

る。しかし、以前より神経系を介さないニコチンの心臓に対する直接作用が存在するという報告もあり、我々は、心筋の収縮に重要なカルシウム制御蛋白質、特にカルシウムポンプ (SERCA2a) に注目して、その直接作用を検討した。その結果、ニコチンは *in vitro* で SERCA2a の Vmax を有意に上昇させ、その作用が直接結合によることを証明した。また、ラット成体心筋細胞のカルシウムトランジェントの測定により、Peak Ca、カルシウム減衰速度がともに上昇し、SERCA2a の活性化の影響と考えられる。*In vivo* では心臓は神経支配を強く受けているため、この直接作用による影響がどれほどの意味合いをもつかは明かではないが、心機能に少なからず関与している可能性がある。今後、強心薬の創薬デザインを考える上で参考になるかも知れない。

文 献

- 1) Jarvik ME. Beneficial effects of nicotine. *Br J Addict* 1991; 86: 571-5.
- 2) Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1422-31.
- 3) Jolma CD, Samson RA, Klewer SE et al. Acute cardiac effects of nicotine in healthy young adults. *Echocardiography* 2002; 19: 443-8.
- 4) Asahi M, Nakayama H, Tada M, Otsu K. Regulation of sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ adenosine triphosphatase by phospholamban and sarcolipin: implication for cardiac hypertrophy and failure. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 152-7.

- 5) Wang H, Shi H, Wang Z. Nicotine depresses the functions of multiple cardiac potassium channels. *Life Sci* 1999; 65: PL143-9.
- 6) Fukada A, Saito H, Urakami Y et al. Involvement of specific transport system of renal basolateral membranes in distribution of nicotine in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2002; 17: 554-60.
- 7) Stefanovich V, Gore I, Kajiyama G, Iwanaga Y. The effect of nicotine on dietary atherogenesis in rabbits. *Exp Mol Pathol* 1969; 11: 71-81.
- 8) Lin SJ, Hong CY, Chang MS et al. Long-term nicotine exposure increases aortic endothelial cell death and enhances transendothelial macromolecular transport in rats. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1305-12.