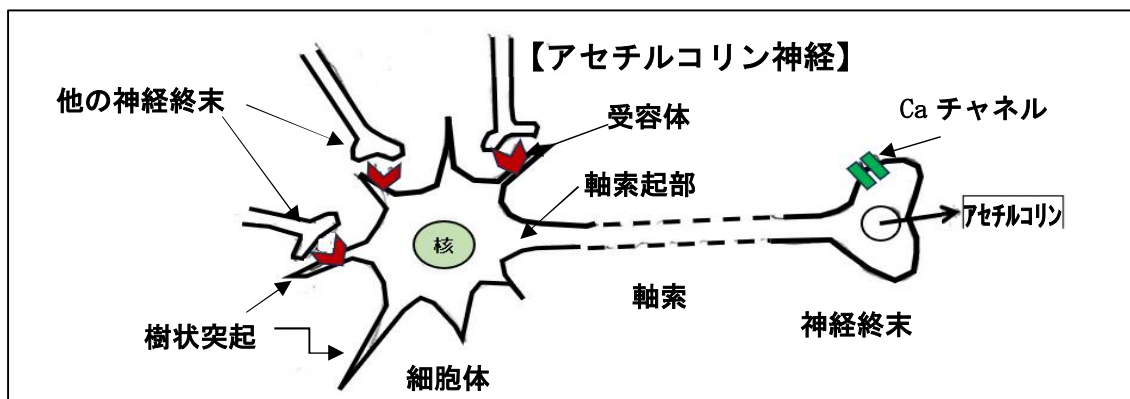


Naチャンネルと薬

今回はNaチャンネルに作用する薬関連のお話になります。

1) 神経細胞の概略

Naチャンネルの開閉によって刺激が伝達する系として神経伝達系や心臓の刺激伝導系があります。ここでは神経伝達系について私が理解する範囲内での概略になります。例としてアセチルコリンを放出するアセチルコリン神経の概念図を下に示します(関連ニュース 322号)。

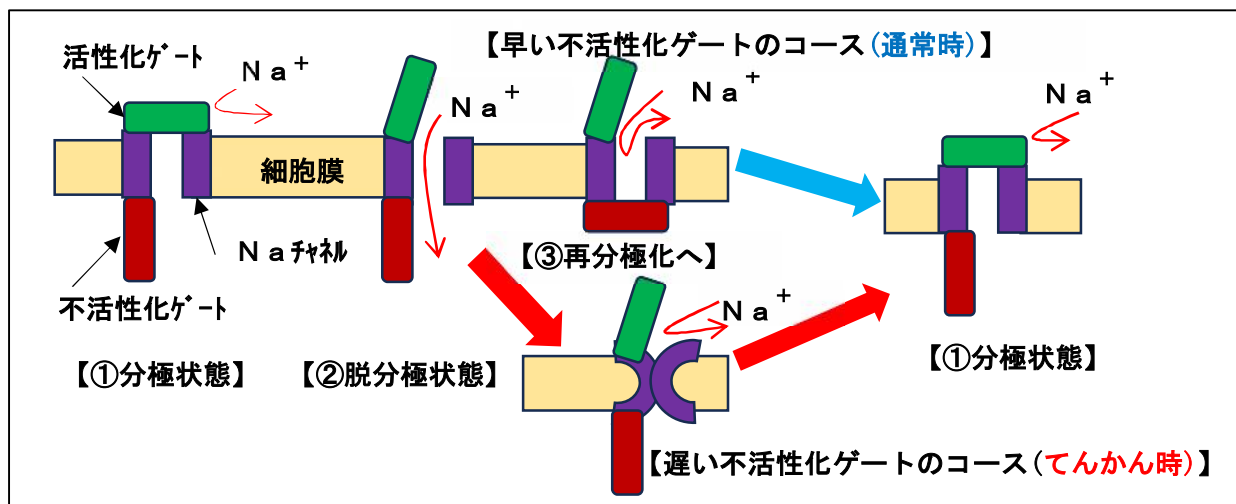


核が存在する細胞体には樹状突起と呼ばれる部分がいくつも存在し、そこでは他の神経終末がいくつものシナプスを形成しています。興奮性の神経伝達物質を放出する神経終末や抑制性の神経伝達物質を放出する神経終末が集まっているわけです。他の神経終末からアセチルコリンが放出された場合、対応するアセチルコリン受容体に結合すると隣接したNaチャンネルが開いてNaイオン(+)が細胞体内に流入してきます。細胞体内は通常は負に帯電(分極)しているため電位が+側にシフトして少し浅くなります(脱分極化)。一方、他の神経終末からGABAが放出されると対応するGABA受容体と隣接したClチャンネルが開いてClイオン(-)が細胞体内に流入し、細胞体内の負電位をさらに深くします(過分極)。軸索起部には多数のNaチャンネルが存在しており、細胞体内で起こった+と-の総和で+がある程度優勢となって軸索起部に達した時にそこにあるNaチャンネルが一斉に開いて細胞内が一気にプラスになります(脱分極、活動電位の発生)。するとNaチャンネルはすぐに閉じ、Kチャンネルが開いてKイオンが軸索外へ出て軸索内電位は負になっていきますが、浅くなった電位の影響は軸索上のNaチャンネルを次々と開かせて神経終末に向けて活動電位の移動の形で進んでいきます。やがて活動電位が神経終末に達するとCaチャンネルが開いてCaイオンが神経終末内に流入してきます。するとアセチルコリンを含んだ小胞が神経終末の膜まで移動してアセチルコリンをシナプス間隙に放出し次の神経細胞へ刺激が伝達します。Naポンプ等の他の要因は略しましたが、この流れが神経伝達の大まかな流れになります。心臓の刺激伝導系もNaチャンネルによる活動電位(洞結節と房室結節はCaチャンネルによる活動電位)発生から始まるよく似たパターンですが心筋細胞ではCaチャンネルの関与による心筋細胞の収縮が加わります。

2) Naチャンネルの2つの不活性化コース

活動電位が発生する際にはNaチャンネルが開くわけですが、Naチャンネルの活性化ゲートと不活

活性化ゲートの2種類の開閉が関係しています(下図はビムパット®インタビューフォームから改変)。



静止状態(①分極状態)では細胞内は外に対して -90mV 付近になっています。この時不活性化ゲートは開き活性化ゲートが閉じており細胞外の Na は流入しません。より上位からの電位上昇の影響を受けて $-70\sim-50\text{mV}$ の差になると Na チャネルの活性化ゲートが開き Na が一気に流入し細胞内が $+$ に変化($+25\text{mV}$ 前後、②脱分極状態:活動電位の発生)した後すぐに早い不活性化ゲートが閉じ Na 流入は止まり K チャネルが開き K が細胞外へ流出して細胞内は③徐々に再分極状態(負電位)になり Na ポンプ等の作用で元の①分極状態に戻り(各イオンやゲートの入れ替え等)、次の反応に備えます(上図青矢印コース)。一方でてんかん等の活動電位発生頻度の高い状態になると遅い不活性化ゲート(インタビューフォームやいくつかの文献によると Na チャネル自体が変形するらしい)ができて活動電位の発生を遅らせようとします(上図赤矢印コース)。

3) Na チャネルに作用する薬とは

Na チャネルの開口が異常に高頻度に起こり活動電位が頻回に発生すると様々な脳神経活動や心臓の刺激伝導系の異常な活発化につながります。病気の代表例としてはそれぞれてんかんと頻脈性不整脈が上げられます。そこで各病気に対する Na チャネル阻害薬を列記してみましょう。

① Na チャネルを抑制する抗てんかん薬

a. 主に Na チャネルを抑制する薬:カルバマゼピン(テグレート®)、ラコサミド(ビムパット®)、ルフィナミド(イバロン®)

●カルバマゼピンとラコサミドは部分(焦点)発作の第一選択となっていますがラコサミドは他の Na チャネル抑制薬と異なり、てんかん発生時に増える Na チャネルの遅い不活性化状態のみを選択的に抑制し不活性化の時間を延長させて活性化できる Na チャネルの割合を減少させます。

b. 他の作用機序ももつ薬:フェニトイン(アレビアチン®)、バルプロ酸(デパケン®)、クロナゼパム(リボトリール®)、クロバザム(マイスタ®)、ゾニサミド(エクセラン®)、トピラマート(トピナ®)、ラモトリギン(ラミクタール®)等。

② Na チャネルを抑制する抗不整脈薬

ボーン・ウィリアムス分類のI群に属する薬がこれに相当し、さらに活動電位持続時間の延長(a)、短縮(b)、不変(c)の違いで3つに分類されます(K チャネルへの作用の違いが影響しています)。

I a群の薬:ジソピラミド(リスダソ®)、シベンズリン(シバノール®)、ピルメノール(ピメノール®)

I b群の薬:メキシレチン(メキシチール®)、アプリンジン(アスパン®)、リドカイン(キシコイ®注射)

I c群の薬:ピルシカイニド(サリズム®)、フレカイニド(タボコール®)、プロパフェノン(プロロン®)

I b群の薬剤は不活性化状態の Na チャネルとの親和性が高いため(不活性化ゲートへの作用)、不活性化状態の時間が短い心房筋への効果は弱く心室性不整脈に有効とされています(メキシレチンは心室性不整脈の適応のみしかない)。(終わり)