蛋白分子と筋肉組織(2)



https://l-hospitalier.github.io

2018.10

江橋節郎博士*1

左上は古谷三敏

のダメオヤジ

(←続き) 右図は骨格筋と心筋におけるジヒドロピリジン受容体(DHPR)とリア ノジン受容体(RYR1、RYR2)の構造の違い。 DHPR はニフェジピン(アダラート) 等ジヒドロピリジンと親和性が強く、リアノジン*2は柳の木の 有毒アルカロイドで RYR1、RYR2と親和性が強いので命名。【骨 <mark>格筋】</mark>では収縮の強さは**神経筋接合部(NM junction**)における Ach 放出速度とコリンエステラーゼによる分解速度で決まる Ach 濃度に依存。 収縮の強さを意思(神経)で調節できる(随 意運動、収縮筋繊維の動員数を調節 recruitment)。 サリンや アリセプト、ネオスチグミン、ウブレチド(ジスチグミン)な どコリンエステラーゼ阻害剤は Ach 濃度を上昇させる。 骨格 筋では筋初期長(収縮前の引き延ばされた筋節長)によらず収 縮の強さ(活動状態)は一定。一方<mark>【心筋】</mark>では意思で収縮を 制御できないが、収縮前の初期長を伸ばすとアクチンとミオシン

DHPR RYR1(連関あり) 筋小胞体 TRVR1 (連関なし)

DHPR 脱分極

DHPR:ジヒドロピリジン受容体、RYR:リアノジン受容体、⊕:促進

の反応面積が増大、長く伸びた心筋は強く収縮して収縮末期心筋長を一定に 保つ性質がある。 この性質が O Frank と EH Starling により独立に報告され た「フランク・スターリングの心の法則」(右図)。 心筋で構成された心室 が心房に帰ってくる血液量(静脈還流)が多いと心拍出量を増加させて肺の 鬱血を防ぐメカニズムと考えられた。「心の法則」は SJ Sarnoff らにより拡 張末期心室容積-心室外部仕事量関係として血液潅流心肺標本実験で再構築 された。 しかし自然な状態では RF Rushmer らの無麻酔犬の実験で、運動時 には(静脈還流が増加して)フランク・スターリングの法則が作動する前に

発生張力

交感神経(心収縮性上昇)による心拍出量増加がみられ、一時的な心室容積の減少があ るのが判明している。 【筋節】骨格筋繊維で筋節(サルコメア)の長さと刺激による 1.85-2.05µm 発生張力関係が詳細に研究され、心筋では左図左のサルコメ 2.25 um

> ア長が 1.8 µm 付近の短い(細いフィラメントが重なり合う) 上行脚と呼ばれる部分で作動し、骨格筋では筋節長が 2.2 um以上の平坦部で作動していることがこの現象のメカニズ

ムと判明。 【平滑筋 smooth muscle】 に筋節は なく個々の細胞は紡錘型で内部にアクチ

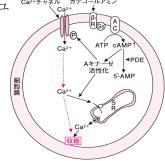
ン・ミオシンがある。 明瞭な神経筋接合部 はなく自律神経末端が間隙を持って筋細胞に接す 3.65 る(伝達物質は**ノルアド**あるいは Ach^{*3})。 収縮は Ca^{2+} チャネルが開き Ca^{2+} が細胞内に流入、カルモ

ジュリン(トロポニンと相同)と結合しミオシン軽鎖キナーゼを活性化(リン酸化ではな (A) 心筋 <u>い</u>)、**ミオシン**が**リン酸化**されアクチン上を滑る*4。 神

経支配の違いで単元性(単ユニット)と多元性(多ユ ニット) 平滑筋がある。 単元性では細胞間ギャッ プ結合があり全細胞が一斉に収縮・弛緩 (グループ 化)し、交感・副交感神経の二重支配を受ける。 多 元性平滑筋にはグループ化はなく瞳孔括約筋と瞳 **孔散大筋**のように交感、副交感どちらか一方の支配 で相補的に機能する。 カテコラミンは心筋収縮性 (弛緩性も)を上昇させるが血管では protein kinase*5 を介しミオシン軽鎖キナーゼをリン酸化

(ミオシン脱リン酸化)、弛緩を起こす(右図の右)。

3.65µm



SR:筋小胞体

PDE: ホスホジエステラーゼ



BGS A ■PDE 5'-AMP MLCK-MLCK-P

(B) 平滑筋

MLCK: ミオシン軽鎖キナーゼ

*1江橋先生はダンディで愛用の丸メガネと白衣は数十年間同じ形のものに決めていたとのこと。 夫人は同僚の江橋文 子博士。 2リアノジンはリアノジン受容体を半開状態に固定、カフェインは開、ダントリウムは閉に固定する。(#72 「Ca と悪性症候群①」参照)。 *3神経<mark>節</mark>では交感も副交感も Ach が伝達物質。*4平滑筋収縮は(単元性では)自発 活動電位、受動的伸長、膜電位変化などで開始、未解明部分が多い。^{*5} A キナーゼともいう。

#162

1.0

1.65µm

1.25 µm

2.00

2.25

サルコメア長 (µm)