

第153回 名古屋市立大学医学会例会  
特別講演 V

平滑筋の自動運動の発生機構に関する最近の話題

橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学

Recent advances in understanding spontaneous activity of smooth muscle

HIKARU HASHITANI

*Department of Cell Physiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

Abstract

Many smooth muscle organs develop spontaneous contractile activity, while the origin and cellular mechanisms underlying this activity show considerable variations between organs. Such spontaneous activity had been considered to originate from the smooth muscle cells themselves. However, it is now established that interstitial cells of Cajal (ICC) are the primary pacemakers cells to electrically drive smooth muscle in the gastrointestinal (GI) tract. ICC-like cells (ICC-LCs) that have a similar morphology to ICC have recently been identified in non-GI smooth muscles using antibodies against Kit, the specific marker for ICC. However, either the physiological functions of ICC-LCs or their role in functional disorders remain to be explored. Spontaneous activity of some smooth muscle results from sequential openings and closings of ionic channels in their plasma membrane, where voltage-dependent L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels play a central role, while intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  stores only play a secondary role (membrane oscillator). On the other hand, spontaneous activity in other smooth muscles, particularly those driven by ICC or ICC-LCs, primarily rises from the release of internally stored  $\text{Ca}^{2+}$  that subsequently opens  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{Cl}^-$  or cation channels to generate spontaneous transient depolarisations (cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  oscillator). In addition, mitochondria may play a critical role in generating spontaneous activity of ICC or ICC-LCs by acting as a local  $\text{Ca}^{2+}$  buffering system as well as by synthesizing ATP to meet cellular energy demands; thus ICC or ICC-LCs may well sense the local metabolic supply. In this review, recent advances in our understanding of smooth muscle spontaneous activity will be summarized, focusing on the origin and cellular mechanism driving this activity.

はじめに

平滑筋, 特に内臓平滑筋には神経からの信号入力に因らない「自動運動」を有するものが数多く存在し, 平滑筋によりその壁が構成される臓器・組織の生理的な機能特性の維持に関与している。自動運動は, 消化管や上部尿路では摂食物や尿を移送する蠕動運動の構成に関わり, 尿道や陰茎海綿体等のように一日のほとんどの

時間収縮している組織では平滑筋の持続的緊張の維持に役立っている。平滑筋の自動運動の研究は, 自動性を有する組織の代名詞であり古くから研究が進められてきた心臓の自動能の発生機構との異同という観点から進められてきたが, 問題点は二つに大別される。第一に自動運動発生の細胞内機構に関して, 平滑筋の自動運動(収縮性)は一般的にL型カルシウムチャネ

ルからのカルシウム流入に依存するが、その発生および頻度の規定が心筋細胞の場合と同様に細胞膜に存在する各種イオンチャネルの経時的な開閉により説明できる現象であるのか否かという点が挙げられる。第二には自動運動の起源となる細胞についての興味であり、洞房結節の特殊心筋細胞に対応するような電気的ペースメーカー機能を平滑筋細胞自身が有するのか、あるいは平滑筋細胞以外のペースメーカー細胞が平滑筋を電気的にドライブしているのかという点についての解明が求められる。これらの2つの問題点についての回答を得ることは、平滑筋の機能異常、特に自動運動の発生とその神経性・液性修飾の異常に起因する疾患に対する薬理学的および分子生物学的治療の発展・確立において必須であると考えられるので、最近の研究の進展について紹介する。

## I. 平滑筋自動性の発生機構

### 1. 細胞膜オシレーター

心臓の自動運動の発生機構に関しては、L型カルシウムチャネルの開口による特殊心筋細胞の活動電位の発生が中心的な役割を果たしており、静止膜電位ないし最大拡張期電位からL型カルシウムチャネルの活性化閾値までの脱分極はナトリウムイオンを主とした陽イオンの細胞内流入により起こるとする考え方が主流である。すなわち過分極活性化陽イオンチャネル( $I_f$ )および持続性内向き電流( $I_{ST}$ )の活性化と先行する活動電位に伴い活性化された遅延整流性カリウムチャネルの脱活性化によりいわゆるペースメーカー電位が形成されるというモデルであり、この周期を律動的に繰り返すことにより心臓の自動能が保たれていると考えられている<sup>1)</sup>。筋収縮という視点から考えると、活動電位に伴いL型カルシウムチャネルから流入したカルシウムイオンは筋小胞体膜に存在するリアノジン受容体を介して二次的にカルシウム遊離を起こすことより十分な収縮力を発生することになるが、この場合においても細胞内カルシウム貯蔵部位は膜のイオンチャネルにより形成される電気現象に対して二次的な役割を果たす

ことになる。平滑筋においても、膀胱平滑筋などの活動電位はL型カルシウムチャネル阻害薬により速やかに消失し、またわずかな電位変化によりその発生頻度が大きく変化することから、心筋と同様の機構により自発活動を発生すると考えられ<sup>2-3)</sup>、細胞膜のイオンチャネルの経時的な開閉により自発活動のリズムが形成されることから、一般的に細胞膜オシレーターとして理解されている<sup>4)</sup>(図1)。心臓の自動性においても最近10年余りの研究により、自動性発現における細胞内貯蔵部位からのカルシウム遊離の重要性が示唆されるようになってきたが、この場合にはカルシウム遊離によりカルシウム・ナトリウム交換機構がカルシウム排出モードで作動し、内向き電流を発生してペースメーカー電位の形成に関わると考えられている<sup>5)</sup>。これに対して細胞膜オシレーターを有する平滑筋では、細胞内カルシウム遊離はカルシウム活性化カリウムチャネルの開口とL型カルシウムチャネルのカルシウム依存性不活性化により活動電位の再分極と後過分極を生じること

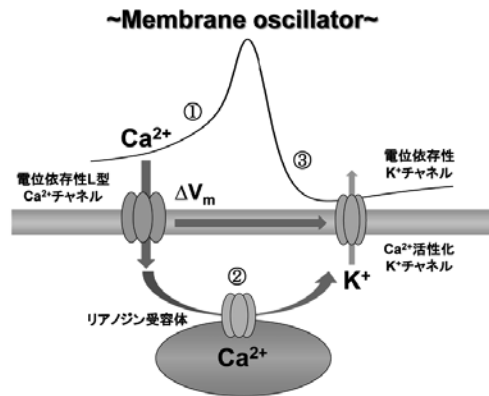


図1 平滑筋の細胞膜オシレーター

- ①電位依存性L型 $Ca^{2+}$ チャネル開口による活動電位発生に伴う細胞外からの $Ca^{2+}$ 流入。
- ②流入 $Ca^{2+}$ による筋小胞体リアノジン受容体 $Ca^{2+}$ チャネルからの $Ca^{2+}$ 遊離( $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release)。
- ③細胞膜直下 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇による $Ca^{2+}$ 活性化 $K^+$ チャネル開口および電位依存性L型 $Ca^{2+}$ チャネルの $Ca^{2+}$ 依存性不活性化による活動電位再分極相と後過分極の形成。活動電位(脱分極,  $\Delta V_m$ )による電位依存性 $K^+$ チャネルの活性化も関与。

により平滑筋興奮性の制御に関わっており<sup>2-3)</sup>、またこの過程には活動電位(脱分極)により活性化される電位依存性カリウムチャネルも関与している<sup>6)</sup>(図1)。

## 2. 電位非依存性の平滑筋自発活動

消化管平滑筋などで見られるスローウェーブと呼ばれる自発一過性脱分極はL型カルシウムチャネルに依存しない電気現象であり、また電位依存性が低いことから細胞膜オシレーターとは異なる細胞内機序により発生していると考えられている。尿道平滑筋は低振幅、高頻度で一見ランダムに起こっているような自発一過性脱分極 (Spontaneous transient depolarization: STD) と、より振幅が大きくある程度の規則性を示すスローウェーブという2種類の自発電気活動を発生している<sup>7)</sup>。L型カルシウムチャネル阻害薬によりスローウェーブの持続時間は著しく短縮しプラトー相の形成が妨げられるが、振幅はあまり変化せず、またSTDは影響を受けない(図2)。STDの振幅解析により、STDが量子的加重を起こすことが示され、スローウェーブのL型カルシウムチャネル抵抗性成分はSTDの加重によって起こることが推測された<sup>8)</sup>。さ

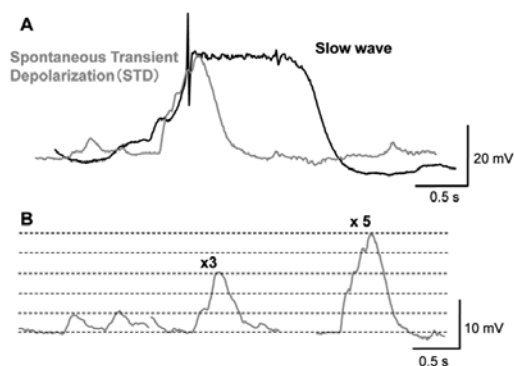


図2 尿道平滑筋の2種類の電氣的自発活動

(A) ニフェジピンはスローウェーブ(黒線)のプラトー相を抑制して持続時間を短縮するが振幅は抑制せず(青線)、STD(青線)には変化を及ぼさない。

(B) STDの振幅は単一ユニット(左側)を基準にすると、整数倍(3倍、中央; 5倍、右側)に加重している。

らにSTDの発生時間間隔のポアソン分布に対する確率解析から、STDはランダムな現象の発生よりも早期に起こる、すなわちSTDの発生には促進因子が存在することが示され、スローウェーブを含めて解析を行うとSTDの発生にはさらに強力な促進作用が働くことが示され、スローウェーブのL型カルシウムチャネル抵抗性成分はSTDの加重によって起こることが、すなわち同一の起源をもつ生体現象であることが明らかになった<sup>8)</sup>(図2)。のちに同様の機構は消化管のスローウェーブとその単電位の発生に対するパワースペクトラム解析によっても立証され<sup>9)</sup>、平滑筋の自動性の発生における普遍的な現象であることが確認された。

## 3. 細胞内カルシウムオシレーター

細胞膜オシレーターに依存せずに発生するSTDおよびスローウェーブの発生機構について、細胞内カルシウム濃度の変動およびカルシウム貯蔵部位の役割について検討した。尿道平滑筋から記録されるスローウェーブおよびSTDは細胞内貯蔵部位へのカルシウム取り込みを司るカルシウムポンプ(カルシウムAT-Pase)を阻害するcyclopiazonic acid (CPA)により消失することから、細胞内カルシウム貯蔵部位(小胞体)の役割が示唆された。またカルシウム遊離を阻害するカフェインあるいは細胞質カルシウムのキレート剤であるBAPTAによってもSTDおよびスローウェーブの発生が阻害されたことから、小胞体から細胞質に遊離されるカルシウムの重要性が示された<sup>7-8)</sup>。さらにSTD発生に関わる細胞膜イオンチャネルについて、カルシウム活性化塩素イオンチャネルの阻害剤および細胞外塩素イオン濃度の減少によってもSTDの発生が停止したことから、細胞内カルシウム遊離による膜のカルシウム活性化塩素イオンチャネルの開口がSTDの発生機構であると結論付けられた(平滑筋における塩素イオンの平衡電位は $-25\text{mV}$ 付近にあり、塩素イオンチャネルの開口は脱分極を生じる)<sup>7-8)</sup>。同様の機構は後に消化管のスローウェーブおよび単電位の発生の機構として<sup>10)</sup>、あ

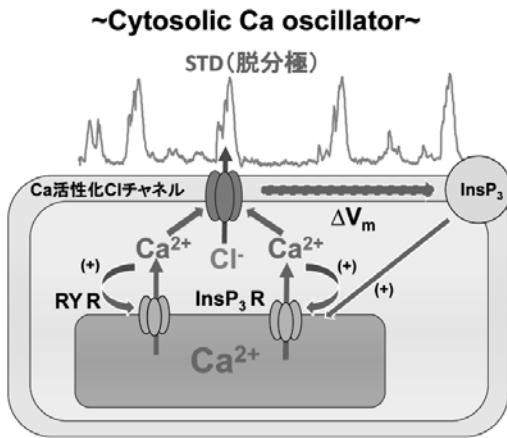


図3 細胞内カルシウムオシレーター  
小胞体膜のリアノジン受容体 (RYR) およびイノシトール3リン酸受容体 (InsP<sub>3</sub>R) からのCa<sup>2+</sup>遊離を起点としたCa<sup>2+</sup>活性化Cl<sup>-</sup>チャンネルの開口によりSTDが発生する。遊離Ca<sup>2+</sup>はRYRおよびInsP<sub>3</sub>RからのCa<sup>2+</sup>遊離を促進し、またSTD (脱分極:  $\Delta V_m$ ) はInsP<sub>3</sub>の産生を介してInsP<sub>3</sub>RからのCa<sup>2+</sup>遊離を促進する。

るいは陰茎海綿体平滑筋の活動電位の発生においても示され<sup>11)</sup>、普遍性のある機構として立証され、細胞膜オシレーターに対して細胞内カルシウムオシレーターとして認識されるようになった<sup>4)</sup> (図3)。

### Ⅲ. 平滑筋自動性のペースメーカー細胞

#### 1. カハールの間質細胞

尿道におけるSTDとスローウェーブは、その発見の時点においては平滑筋細胞自身が発生していると考えられていたが、後に平滑筋とは異なり収縮性を持たない特殊な細胞が電気的ペースメーカー細胞として機能していることを示唆する研究結果が示された<sup>12)</sup> (後述)。一方、消化管の蠕動運動に関わる平滑筋の自動運動に関しては、カハールの間質細胞と呼ばれる特殊細胞群がペースメーカー細胞として働いていることが明らかになっている<sup>13)</sup>。この細胞は今から100年以上前にスペインの解剖学者であるカハールによって発見され、当時はペースメーカー細胞としての機能が考えられた訳ではなかったが、この細胞が筋間神経叢に密接して

ネットワークを形成しており、また輪走筋層内にも分布しており、消化管の部位によっては粘膜下層にもネットワークを形成していることから、消化管内での細胞間信号伝達とりわけ電気的ペースメーカー細胞および神経筋伝達の介在細胞としての機能が考えられるようになった。約10年前にICCと平滑筋からの電気現象の同時記録により、ICCはそれまで平滑筋から記録されてきたスローウェーブとは全く異なる波形のペースメーカー電位を発生しており、常にスローウェーブよりも時間的に先行して起こることから、そのペースメーカーとしての機能が確立された<sup>14)</sup>。またICCに特異的に発現している受容体型チロシキナーゼであるKitを欠損したマウス (W/W<sup>v</sup> マウス) を用いた研究によりICCサブタイプの数的減少と消化管の部位特異的な機能異常の関連が明らかになり、各ICCサブタイプの機能が理解された<sup>15)</sup>。

#### 2. ICC 様細胞

ICCはKit受容体抗体を用いた免疫組織染色ないし、電子顕微鏡的構造の特徴から同定されるが、とくにKit受容体抗体を用いた同定手法により消化管以外の組織においてもKit陽性細胞が広く分布していることが次々と明らかになった。とりわけ上部・下部尿路組織と男性生殖器官にはICCが普遍的に分布していることが知られている<sup>16)</sup>。上述の尿道におけるSTDおよびスローウェーブは、酵素処理により単離した平滑筋とは明らかに異なる特徴的な形態を持ち、複数の突起を有する細胞 (ICC様細胞) が自発内向き電流および細胞内カルシウム濃度上昇を示し、一方単離平滑筋細胞は自発活動を有しないことから、ICC様細胞がペースメーカー細胞であると考えられるようになった<sup>12)</sup>。ICC様細胞は細胞内貯蔵部位からのリアノジン受容体およびイノシトール3リン酸受容体を介したカルシウム遊離によりカルシウム濃度上昇を起こし、それによりカルシウム感受性塩素イオンチャンネルを開口して内向き電流を生じることが単離ICC様細胞において確認され<sup>17)</sup>、その性質は平滑筋から記録されるSTDおよびスロー

ウェーブの形成を説明するものであった。なお STD とスローウェーブの発生機序の違いは、前者がリアノジン受容体からのカルシウム遊離により起こる細胞内の局所的なカルシウム濃度上昇に対応するのに対して、後者の発生にはイノシトール3リン酸受容体を介した細胞内カルシウムウェーブが必要であるという違いから説明されている<sup>18)</sup> (図3)。尿路組織においては、組織および動物種間で普遍的に ICC 様細胞が認められ、類似した自発活動を有する。すなわち、ICC 様細胞は同じ組織内の平滑筋に比べて低頻度で持続時間の長い自発カルシウム濃度上昇を発生している<sup>19)</sup> (図4)。しかしながら平滑筋の自発活動との明確な時間的な連関は認められないことから消化管の ICC と同様なペースメーカー細胞としての機能を有する可能性は否定的である (図4)。さらに腎盂・尿管、膀胱そして尿道はそれぞれ異なった臓器機能特性を有し、それぞれの平滑筋から記録される電気現象にも類似性は乏しく、ペースメーカー細胞と考えられる細胞にも後述の通り多様

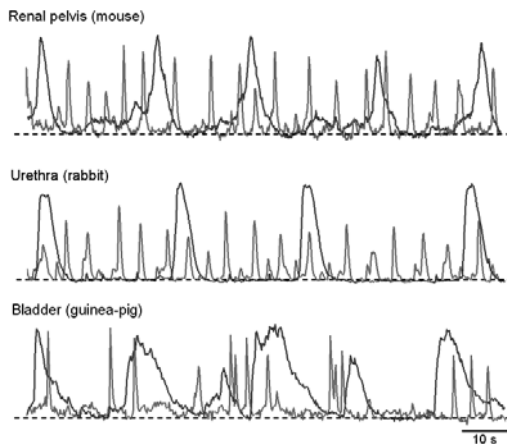


図4 尿路組織における ICC 様細胞と平滑筋細胞の自発細胞内カルシウム濃度上昇  
マウス腎盂の ICC 様細胞と平滑筋細胞の自発細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇の同時記録は時間的相関を示さない (上段)。ウサギ尿道の ICC 様細胞は尿道平滑筋とは独立した自発細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇を発生する (中段)。モルモット膀胱 ICC 様細胞の自発細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇は膀胱平滑筋の活動と時間的連関を示さない (下段)。

性が認められる。

### 3. 非定形平滑筋細胞

腎盂・尿管蠕動のペースメーカー細胞は、古くから腎盂の近位部ないし腎杯付近に認められる非定形平滑筋細胞であると考えられてきた。この細胞は形態学的に平滑筋の特性を維持しているが収縮蛋白に乏しく、一方ミトコンドリアに富むという構造的特徴を有し、また Kit 受容体抗体にも陰性である<sup>20)</sup>。興味深いことに非定形平滑筋の自発活動は、ICC ないし ICC 様細胞の場合と同様に細胞内カルシウム貯蔵部位からのリアノジン受容体およびイノシトール3リン酸受容体を介したカルシウム遊離に依存しており、電位依存性 L 型カルシウムチャンネルには依存しないことが明らかになった<sup>21-22)</sup>。しかしながら非定形平滑筋細胞内における細胞内カルシウム濃度上昇は塩素イオンチャンネルではなく非選択性陽イオンチャンネルを開口することにより STD を生じる点においては異なる<sup>22)</sup>。

### 4. 平滑筋細胞

尿道では ICC 様細胞、腎盂では非定形平滑筋細胞が自発活動を有するペースメーカー細胞と考えられているが、膀胱および陰茎海綿体では平滑筋細胞自体が自動性を有することが、単離細胞を用いた研究から明らかになっている<sup>11-23)</sup>。膀胱平滑筋細胞は、先に述べたように細胞膜オシレーターを有しており、電位依存性カルシウムチャンネルとカルシウム依存性および電位依存性カリウムチャンネルの経時的な開閉により活動電位を発生しており、過活動膀胱では平滑筋自体の電気現象とカルシウム変動が亢進していることも報告されている<sup>24)</sup>。

陰茎海綿体の平滑筋細胞は、細胞内カルシウムオシレーターを有するが<sup>8,11)</sup>、ICC 様細胞や非定形平滑筋細胞とは異なり電位依存性カルシウムチャンネルの開口により活動電位を発生する特殊な機能を持っており<sup>25-26)</sup>、いわば細胞膜オシレーターとカルシウムオシレーターのハイブリッド型であると考えられることができる。

#### IV. ペースメーカー細胞から平滑筋への信号伝達

単離細胞を用いた研究により、尿道 ICC 様細胞の自発活動の発生機構に関して詳細な情報が得られたが、ICC 様細胞がペースメーカー細胞として機能していることは、ICC 様細胞から周囲の平滑筋細胞への信号伝達を証明することにより初めて確認される。我々は ICC 様細胞のカルシウム動態を *in situ* において可視化し、その発生機構を明らかにするとともに、平滑筋細胞のカルシウム動態との間の時間的相関を検討した。ICC 様細胞と隣接する平滑筋細胞

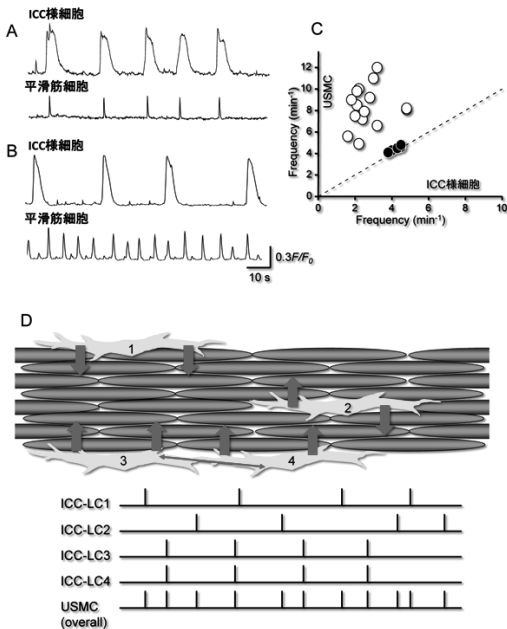


図5 ICC 様細胞と平滑筋細胞との同期性

(A) 約30%の ICC 様細胞と尿道平滑筋の自発  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇には時間的相関を認める。

(B) 約70%の ICC 様細胞と尿道平滑筋の自発  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇には時間的相関を認めない。

(C) ICC 様細胞の自発  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇の頻度は尿道平滑筋の自発  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇と同じもしくは低頻度である。

(D) ICC 様細胞 (黄色) は単独もしくは小グループとして平滑筋細胞 (紫色) に電気的入力 (赤矢印) を行う。平滑筋間の電気的結合の程度は低く、同期した興奮を起こさない。ICC 様細胞からの入力は単位時間当たりの平滑筋の興奮性を増加させる。

のカルシウム濃度上昇には明らかな時間的相関を示す場合も認められたが、その割合は3割弱であり、より多数の場合においては ICC 様細胞と平滑筋細胞のカルシウム濃度上昇の間には明らかな時間的相関を認めなかった<sup>27)</sup> (図5)。興味深いことに ICC 様細胞のカルシウム変動は平滑筋細胞のそれよりも例外なく低頻度であり、このことは平滑筋細胞ないし平滑筋筋線維束に対して複数の ICC 様細胞からの電気的信号入力が存在することを示唆している。尿道平滑筋間の電気的結合の度合いは低く、平滑筋細胞間の同期性が低いことが示されており、そのような条件から ICC 様細胞はいわゆるペースメーカー細胞として平滑筋細胞を同期して興奮させるのではなく、多数の非協調的な信号入力により単位時間当たりの平滑筋の興奮性を総和として増加させていると考えられた (図5)。膀胱平滑筋においては ICC 様細胞と平滑筋間の時間的相関は示されておらず<sup>28)</sup>、尿路における ICC 様細胞は仮に平滑筋に対して電気的信号入力を送っているとしても、消化管の ICC のように同期したネットワークとして確実な信号入力を行ってはいないと考えられる。このことは Kit 陽性 ICC 様細胞が尿道においても膀胱においてもネットワークを形成していないことに一致し<sup>29-30)</sup>、またこれらの組織・臓器の機能を考えるとむしろ合目的である。

腎盂の電気的ペースメーカー細胞として機能する非定形平滑筋細胞の場合には、尿道の ICC 様細胞とは異なり高頻度で同期性の低い自発一過性脱分極を発生している<sup>21-22)</sup>。したがって平滑筋の自動性の頻度は、非定形平滑筋細胞によりトリガーされた平滑筋細胞自身の活動電位発生に伴うカルシウム活性化カリウムチャンネルに依存して形成される電気的不応期により規定されていると考えられるが、ペースメーカー細胞から平滑筋細胞への信号入力の様式としては同期性と確実性において消化管の ICC の場合とは大きく異なる。

ICC 様細胞から平滑筋への情報伝達においては、上記の電気的信号入力の他に液性情報伝達、すなわち生理活性物質の産生・遊離の可能

性を考える必要がある。陰茎海綿体に分布する ICC 様細胞は COX2 陽性細胞として同定され、また陰茎海綿体平滑筋の自発収縮、自発活動電位は COX2 阻害薬により著しく減弱することが報告されている<sup>26)</sup>。さらに COX2 阻害薬は神経性の収縮反応も抑制することから、ICC 様細胞は COX2 依存性にプロスタグランジン類を放出することにより海綿体平滑筋の興奮性・収縮性を亢進させていると考えられる。

## V. 細胞内貯蔵部位とミトコンドリアの関連

細胞内貯蔵部位（小胞体）からのカルシウム遊離の働きに加えて、ミトコンドリアの細胞内カルシウム動態にリンクした自発活動発生における重要性を示す研究成果が、ICC 様細胞および非定形平滑筋細胞において報告されている<sup>31-33)</sup>

(図 6)。小胞体からのカルシウム遊離を起点として自発活動が発生する細部内カルシウムオ

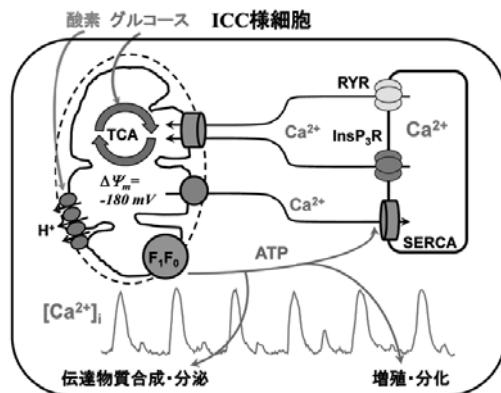


図 6 自発  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーション発生におけるミトコンドリアと小胞体の関連

ミトコンドリア（左）と小胞体（右）間の  $\text{Ca}^{2+}$  シャトルは自発細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 変化を生み出す。

ミトコンドリアで産生されるエネルギー（ATP）はグルコースと酸素の供給に依存し、細胞内機能制御に消費される。

ミトコンドリアへの  $\text{Ca}^{2+}$  流入と ATP 産生はミトコンドリア電位 ( $\Delta\Psi_m$ ) に依存している。

RYR：リアノジン受容体，InsP<sub>3</sub>R：イノシトール 3 リン酸受容体，SERCA：カルシウムポンプ（ATP アーゼ）

シレーターを考える場合に、リアノジン受容体およびイノシトール 3 リン酸受容体からのカルシウム遊離と小胞体膜のカルシウムポンプによるカルシウム取り込みの連関が重要である。リアノジン受容体およびイノシトール 3 リン酸受容体はいずれも細胞質のカルシウム濃度に依存してカルシウム遊離チャネルの開口が制御されていることが知られている。イノシトール 3 リン酸受容体の場合では局所的な細胞質カルシウム濃度の上昇（ $\sim 300\text{nM}$ ）はカルシウム遊離を促進するが、さらなるカルシウム濃度上昇は逆にチャネル活性を低下させる働きがある<sup>34)</sup>。さらに小胞体内のカルシウム濃度の低下もカルシウム遊離を抑制するので、遊離されたカルシウムは速やかに除去され、次いで小胞体に取り込まれる必要がある。この場合にミトコンドリアの働きは高濃度のカルシウムにより活性化させるカルシウムトランスポーターに依存したカルシウムバッファーとしての役割と、内膜を隔てた電位差により産生される ATP のとりわけ小胞体カルシウムポンプに対する供給源として、自発活動発生に関わる細胞内カルシウム変動において重要であると考えられる（図 6）。

## VI. ICC 様細胞の生理機能と病態における役割

ICC 様細胞の分布と自発活動発生の細胞内機構については上記のように理解が進んだ一方で、その生理的な機能や病態における役割については不明な点が多い。消化管の ICC 同様に電氣的ペースメーカー細胞あるいは神経筋伝達の介在細胞としての機能が推定されてきたが、尿道の場合を除き電氣的ペースメーカー細胞としての役割を示す実験的根拠は示されていない<sup>21, 27-28)</sup>。また神経筋伝達の介在細胞としての機能も、ICC 様細胞が各種神経線維と近接しているという形態学的根拠<sup>29-30)</sup>と ICC 様細胞が種々の神経伝達物質に応答性を有するという必要条件是存在するものの<sup>35-37)</sup>、平滑筋も同様に応答性を有し一般に比較的密な神経支配を受けていることから<sup>35, 36, 38)</sup>、ICC 様細胞の神経筋伝達の介在細胞としての役割を示す十分条件はい

まだ示されていない。

ICC 様細胞の機能を考える上において、膀胱機能過活動を示す尿流出路閉塞モデルの動物において Kit 陽性 ICC 様細胞の増加および分布の変化が証明されていること<sup>39)</sup>、さらに過活動膀胱患者の膀胱組織においても Kit 陽性 ICC 様細胞の増加が認められていることが大きな足掛かりになると考えられる<sup>40)</sup>。これは消化管 ICC が閉塞部位の口側において著しく減少するのと対照的であり<sup>41)</sup>、ICC 様細胞と ICC の増殖制御機構が同一ではないことを示唆しており、このことは先に述べた W/W<sup>v</sup> マウスにおいて膀胱の Kit 陽性細胞の分布や平滑筋の自動運動に変化を認めないという報告によっても支持されている<sup>42)</sup>。閉塞膀胱および過活動膀胱の病態の背景は局所循環の低下に伴う虚血であると考えられており、そのような条件下で ICC 様細胞の増殖と平滑筋の興奮性の亢進が起こることは、虚血による ICC 様細胞の機能変化と密接に関連していると考えられる。ICC 様細胞がミトコンドリアを多数有することから、その代謝基質である酸素とグルコースの供給低下、すなわち虚血はミトコンドリアの ATP 産生・供給のみならず細胞内カルシウム動態における役割を介して ICC 様細胞の自発活動の変化を引き起こし、結果として平滑筋の自動性に変化を及ぼすことが推定される。直近の研究により、尿道 ICC 様細胞の自発細胞内カルシウムウエーブは核周囲に集積したミトコンドリアを始点として細胞内を伝播することを認めている。さらに核周囲ミトコンドリア領域においては細胞内カルシウム濃度の上昇に引き続くカルシウムレベルの低下、いわゆるアンダーシュートが発生し、その後のカルシウムレベルの回復過程の速さによっていわゆる不応期が形成されカルシウムウエーブの頻度が規定されていると考えられる。したがって ICC 様細胞の代謝センサーとしての役割は、ICC 様細胞の自発活動の制御機構と生理機能、そして平滑筋の自動性の異常に起因する病態を解明するうえでの鍵となると考えられる。

## 文 献

- 1) Cho H-S, Takano M, Noma A: The electrophysiological properties of spontaneously beating pacemaker cells isolated from mouse sinoatrial node. *J. Physiol.*, 550: 169-180, 2003.
- 2) Hashitani H, Brading AF: Ionic basis for the regulation of spontaneous excitation in detrusor smooth muscle cells of the guinea-pig urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.* 140: 159-169, 2003.
- 3) Hashitani H, Brading AF: Electrical properties of detrusor smooth muscles from the pig and human urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.* 140: 146-158, 2003.
- 4) Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J. Physiol.* 586: 5047-5061, 2008.
- 5) Maltsev VA, Lakatta EG: Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. *Heart Lung Circ.*, 16: 335-348, 2007.
- 6) Hayase M, Hashitani H, Kohri K et al.: Role of K<sup>+</sup> channels in regulating spontaneous activity in detrusor smooth muscle in situ in the mouse bladder. *J. Urol.*, 181: 2355-2365, 2009.
- 7) Hashitani H, Van Helden DF, Suzuki H: Properties of spontaneous depolarizations in circular smooth muscle cells of rabbit urethra. *Br. J. Pharmacol.* 118: 1627-1632, 1996.
- 8) Hashitani H, Edwards FR: Spontaneous and neurally activated depolarizations in smooth muscle cells of the guinea-pig urethra. *J. Physiol.* 514: 459-470, 1999.
- 9) Edwards FR, Hirst GDS, Suzuki H: Unitary nature of regenerative potentials recorded from circular smooth muscle of guinea-pig antrum. *J. Physiol.* 519: 235-250, 1999.
- 10) Hirst GD, Bramich NJ, Teramoto N et al.: Regenerative component of slow waves in the guinea-pig gastric antrum involves a delayed increase in [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and Cl<sup>-</sup> channels. *J. Physiol.* 540: 907-919, 2002.
- 11) Karkanis T, Deyoung L, Brock GB et al.: Ca<sup>2+</sup>-



- activated  $\text{Cl}^-$  channels in corpus cavernosum smooth muscle: a novel mechanism for control of penile erection. *J. Appl. Physiol.* 94: 301-313, 2003.
- 12) Sergeant GP, Hollywood MA, McCloskey KD et al.: Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra. *J Physiol.* 526: 359-366, 2000.
  - 13) Sanders KM, Koh SD, Ward SM: Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Physiol.* 68: 307-343, 2006.
  - 14) Dickens EJ, Hirst GDS, Tomita T: Identification of rhythmically active cells in guinea-pig stomach. *J Physiol.* 514: 515-531, 1999.
  - 15) Sanders KM, Ward SM: Kit mutants and gastrointestinal physiology. *J Physiol.* 578: 33-42, 2007.
  - 16) Brading AF, McCloskey KD. Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract-an assessment of current knowledge. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2: 546-554, 2005.
  - 17) Sergeant GP, Hollywood MA, McCloskey KD et al.: Role of IP<sub>3</sub> in modulation of spontaneous activity in pacemaker cells of rabbit urethra. *Am J Physiol* 280: C1349-C1356, 2001.
  - 18) Johnston L, Sergeant GP, Hollywood MA et al.: Calcium oscillations in interstitial cells of the rabbit urethra. *J Physiol.* 565: 449-461, 2005.
  - 19) Hashitani H: Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis. *The J Physiol.* 576: 707-714, 2006.
  - 20) Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ: Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J. Physiol.* 519: 867-884, 1999.
  - 21) Lang RJ, Hashitani H, Tonta M et al.: Spontaneous electrical and  $\text{Ca}^{2+}$  signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J. Physiol.* 583: 1049-1068, 2007.
  - 22) Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA et al.: Role of  $\text{Ca}^{2+}$  entry and  $\text{Ca}^{2+}$  stores in atypical smooth muscle cell autorhythmicity in the mouse renal pelvis. *Br. J. Pharmacol.* 152: 1248-1259, 2007.
  - 23) Montgomery BS & Fry CH: The action potential and net membrane currents in isolated human detrusor smooth muscle cells. *J. Urol.* 147: 176-184, 1992.
  - 24) Sui G, Fry CH, Malone-Lee J et al.: Aberrant  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations in smooth muscle cells from overactive human bladders. *Cell Calcium*, 2009.
  - 25) Hashitani H, Fukuta H, Dickens EJ et al.: Cellular mechanisms of nitric oxide-induced relaxation of corporeal smooth muscle in the guinea-pig. *J. Physiol.*, 538: 573-, 2002.
  - 26) Hashitani H, Yanai Y, Shirasawa N et al.: Interaction between spontaneous and neurally mediated regulation of smooth muscle tone in the rabbit corpus cavernosum. *J.Physiol.* 569: 723-735, 2005.
  - 27) Hashitani H & Suzuki H: Properties of spontaneous  $\text{Ca}^{2+}$  transients recorded from interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra in situ. *J. Physiol.* 583: 505-519, 2007.
  - 28) Hashitani H, Yanai Y, Suzuki H: Role of interstitial cells and gap junctions in the transmission of spontaneous Ca signals in detrusor smooth muscles of the guinea-pig urinary bladder. *J. Physiol.* 559: 567-581, 2004.
  - 29) Davidson RA & McCloskey KD: Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. *J. Urol.* 173: 1385-1390, 2005.
  - 30) Lyons AD, Gardiner TA & McCloskey KD: Kit-positive interstitial cells in the rabbit urethra: structural relationships with nerves and smooth muscle. *BJU Int.* 99, 687-694, 2006.
  - 31) WARD SM, ÖRDÖG T, KOH SD et al.: Pacemaking in interstitial cells of Cajal depends upon calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria. *J.Physiol.* 525: 355-361, 2000.
  - 32) Sergeant GP, Bradley E, Thornbury KD et al.: Role of mitochondria in modulation of spontaneous  $\text{Ca}^{2+}$  waves in freshly dispersed interstitial cells of Cajal from the rabbit urethra. *J Physiol.* 586: 4631-4642, 2008.
  - 33) Hashitani H, Lang RJ, Mitsui R et al.: Distinct ef-

- fects of CGRP on typical and atypical smooth muscle cells involved in generating spontaneous contractions in the mouse renal pelvis. *Br. J. Pharmacol.*, 2009.
- 34) Iino M: Biphasic  $Ca^{2+}$  dependence of inositol 1, 4, 5-trisphosphate-induced Ca release in smooth muscle cells of the guinea pig taenia caeci. *J. Gen. Physiol.* 95: 1103-1122, 1990.
- 35) Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR et al.: Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 71: 337-348, 1996.
- 36) Johnston L, Carson C, Lyons AD et al.: Cholinergic-induced  $Ca^{2+}$  signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder. *Am J Physiol Renal Physiol* 294: F645-F655, 2008.
- 37) Wu C, Sui GP, Fry CH: Purinergic regulation of guinea pig suburothelial myofibroblasts. *J. Physiol.* 559: 231-243, 2004.
- 38) Garcí'A-Pascual A, Sancho M, Costa G et al.: Interstitial cells of Cajal in the urethra are cGMP-mediated targets of nitrenergic neurotransmission. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F971-F983, 2008.
- 39) Kubota Y, Hashitani H, Shirasawa N et al.: Altered distribution of interstitial cells in the guinea pig bladder following bladder outlet obstruction. *Neuro-urol. Urodyn.* 27: 330-340, 2008.
- 40) Biers SM, Reynard JM, Doore T et al.: The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor. *BJU Int.* 97: 612-616, 2006.
- 41) Chang I-Y, Glasgow NJ, Takayama I et al.: Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction in murine small bowel obstruction. *J. Physiol.* 536: 555-568, 2001.
- 42) McCloskey Kid, Anderson UA, Davidson RA et al.: Comparison of mechanical and electrical activity and interstitial cells of Cajal in urinary bladders from wild-type and *W/W<sup>v</sup>* mice. *Br. J. Pharmacol.*, 2009.