



Alterations of Responsiveness to Adrenergic Agonists and Calcium of Non Infarcted Hypertrophied Muscles of Chronic Myocardial Infarction in Rats.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 板谷, 武彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/923

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 70号	学位授与年月日	平成 元年 3月27日
氏名	板谷 武彦		
論文題目	Alterations of Responsiveness to Adrenergic Agonists and Calcium of Non Infarcted Hypertrophied Muscles of Chronic Myocardial Infarction in Rats (慢性心筋梗塞ラットにおける非梗塞部肥大心筋のアドレナリン作働薬およびカルシウムに対する反応性の変化)		

Alterations of Responsiveness to Adrenergic Agonists and Calcium of Non Infarcted Hypertrophied Muscles of Chronic Myocardial Infarction in Rats

(慢性心筋梗塞ラットにおける非梗塞部肥大心筋のアドレナリン作働薬およびカルシウムに対する反応性の変化)

論文の内容の要旨

心筋梗塞の慢性期における心不全は、临床上多く見られるが、梗塞部位が存在するにもかかわらず、非梗塞部位の心筋によって心機能を代償している場合も多くみられる。これらの状態において、アドレナリン作働薬などを投与することも多い。しかし、薬物の作用する健全部心筋についての反応性をみた研究は少ない。今回我々は、慢性心筋梗塞ラットを作成し、結紮から1、4週後の α -、 β -アドレナリン作働薬及びカルシウムに対する右室乳頭筋の収縮力と、摘出右房の収縮頻度を指標とした自働能を調べた。また、結紮後4週間たったラット右室心筋の α -、 β -受容体密度(Bmax)と親和性(Kd)を求め、慢性心筋梗塞時の健全部心筋の薬理学的代償機能について検討した。

心筋梗塞ラットは、200-220gの雌性ウィスターラットを、エーテルおよびペントバルビタール麻酔下の人工呼吸にて、左の第4-6肋間を切開後、左冠状動脈を結紮し作成した。また同様の方法にて、結紮をしないで閉胸したシャムオペレーションラットをコントロールとした。それぞれのラットは、1、4週後に体重、心重量を測定後、心臓を取り出し、右室乳頭筋と、右房を摘出した。クレブス液中で乳頭筋を、張力1.0g、刺激頻度100/分にて収縮させ、収縮力を記録した。各薬物(ドブタミン、メトキサミン、カルシウム)をそれぞれ累積的に加え、用量作用曲線を作成した。右房も電気刺激なしで、その収縮頻度を記録し、用量作用曲線を作成した。また、結紮後4週、ラットより右室壁を取り出し、膜分画を作成した。 α -アドレナリン受容体は、 $[^3\text{H}]$ -プラゾシン(0.1-2.0nM)と膜分画を、10 μM のフェントラミン存在下、非存在下で、30 $^{\circ}\text{C}$ 、20分間インキュベートし、Bmax, Kdを求めた。 β -アドレナリン受容体も同様に、 $[^3\text{H}]$ -DHA(1.0-20nM)と膜分画を、10 μM のプロプラノロール存在下、非存在下で、インキュベートし、Bmax, Kdを求めた。

体重は、結紮後1週で、シャム群と比較して有意に減少したが、4週では有意差がなかった。右室重量比は、1、4週で、有意に増加した。 α 1-作働薬のメトキサミンに対する収縮力のpEC50は、結紮後1週で、有意差がなかったが、4週では、梗塞群のpEC50は、低下し、感受性が有意に亢進した。 β 1-作働薬のドブタミンに対する収縮力のpEC50は、結紮後1、4週ともに有意差はなかった。カルシウムに対する収縮力のEC50は、結紮後1、4週で、それぞれ低下し、感受性が有意に亢進した。薬物を加えたことにより増大した収縮力の大きさは、各薬物ともに梗塞群、シャム群で差はなかった。薬物存在下での最大収縮力の大きさは、シャム群と比較して1週で増大し、4週では、さらなる増大を示した。 β 1-作働薬のドブタミンに対する右房の収縮頻度のpEC50は、結紮後1、4週で、有意差はなかった。一方、 α -アドレナリン受容体は、4週で結合密度が増加したが、親和性にも変化がなかった。 β -アドレナリン受容体は、結合密度、親和性ともに変化がみられなかった。

今回の実験で、収縮力は、 α 1-作働薬、カルシウムで感受性が亢進したが、 β 1-作働薬では変化がなかった。また、受容体も、 α で結合密度が増加したが、 β では変化がなかった。このことは、慢性心筋梗塞等の病態では、 β -受容体と比べ、より低いエネルギーしか必要としない α -受容体が、相対的に増加し、その機能を代償している可能性も推察される。一方、収縮力に関しては、 α 受容体の感受性亢進がみられたが、膜の受容体密度の増加は小さかった。このことは、受容体から収縮蛋白に至る代謝機構にもなんらかの変化があるものと考えられる。以上より、心筋梗塞慢性期の正常部心筋の変化として、次の4点が明らかとなった。

- 1) 心筋肥大による収縮力の増加、2) α_1 -作動薬に対する感受性の亢進、3) α_1 -受容体密度の増加、
4) カルシウムに対する感受性の亢進。

論文審査の結果の要旨

カテコールアミンは心臓に対して、 β_1 作用により収縮力、伝導速度、心拍数等を増大するのみならず、 α_1 作用によっても収縮力を増強することが明らかにされつつある。また、一般に β 遮断薬が心筋梗塞の予後改善の目的で使用されてきたが、最近 α 遮断薬と β 遮断薬の併用も検討されている。心筋梗塞の慢性期においては、非梗塞部の心筋によって心機能が代償されており、薬物はこの健常部心筋に作用すると考えられる。そこで申請者は、心筋梗塞慢性期における非梗塞部心筋の薬物に対する反応性についての薬理学的基礎実験を、 β_1 受容体とともに α_1 受容体も存在することが明らかにされているラットの心臓を用いて行った。

心筋梗塞ラットは、左冠状動脈をナイロン縫合糸で結紮することにより作成し、心筋梗塞発症の確認は心電図により行った。結紮1週後、および4週後に摘出した右室乳頭筋と右房を心筋梗塞慢性期の非梗塞部位心筋として実験に供した。同様の手術を行い、結紮しないで閉胸したラットを対照とした。

結紮後1、4週で右室の湿重量は、それぞれ対照の約115%、180%に、右房の重量は、約121%、181%に増加しており、心筋梗塞に伴う非梗塞部心筋の代償性肥大が明らかであった。瘢痕重量は逆に時間の経過と共に減少の傾向を示した。

Krebs-Henseleit液中に張力1.0gで懸垂した右室乳頭筋を、電気刺激頻度100/minにて収縮させることにより測定された梗塞群の収縮力は、1、4週でそれぞれ対照群の約150%、250%に増大していた。標本懸垂液にメトキサミン(α_1 作動薬)、ドブタミン(β_1 作動薬)を添加するといずれの場合にも用量依存的に収縮力が増大したが、最大増大幅には梗塞群、対照群間で差がなかった。しかし、結紮後4週の右室乳頭筋ではメトキサミンの収縮力増強効果のEC50が有意に低い(pEC50:梗塞群5.62、対照群5.09)という注目すべき現象が観察された。ドブタミンの収縮力増強効果のEC50には梗塞、対照両群間で差はなかった。

右室乳頭筋の収縮力は、懸垂液中の Ca^{2+} に絶対的に依存し、添加 Ca^{2+} により濃度依存的に増大した。梗塞群の飽和濃度 Ca^{2+} 存在下での収縮力は、結紮後1週で対照群の約150%、4週で約200%であった。また、梗塞群では Ca^{2+} の収縮力増強効果のEC50が有意に低下(EC50, mM:梗塞群1週0.82、4週1.13、対照群1週0.48、4週0.50)していた。 α_1 受容体に対する刺激はPI代謝回転において生成されるイノシトール3リン酸による細胞内貯蔵 Ca^{2+} の放出およびジアシルグリセロールによるプロテインキナーゼCの活性化を介して細胞応答系に伝達されるとされている。したがって、この Ca^{2+} に対する感受性の亢進が梗塞群右室乳頭筋で見られたメトキサミンに対する感受性亢進の原因の1つであろうと推察された。

なお右房の収縮頻度はドブタミンにより増加したが、この効果は梗塞群で対照よりむしろ小であり、EC50にも両群間で差が認められなかった。

結紮後4週ラットおよび対照ラットの右室壁から調製した膜分面を用いて $[^3H]$ プラゾシン(α_1 拮抗薬)および $[^3H]$ ジヒドロアルプレノロール(β 拮抗薬)の結合実験を行った。その結果、梗塞群では α_1 受容体は親和性には変化がなかったが結合密度は有意に増加(Bmax, fmol/mg protein:梗塞群77.6、対照群67.4)していた。 β 受容体については結合密度、親和性共に変化が認められなかった。

以上より、慢性心筋梗塞での非梗塞部における機能の代償機構に α 受容体が β 受容体に比しより大きく関与しているのではないかとされた。

審査委員会では、以上の口頭発表の内容と提出された主論文について審議した。本研究結果の解釈、ヒト心筋梗塞慢性期の薬物治療のための基礎実験としての意義等について質疑応答、議論がなされた。その結果、正統的な薬理学的手法によるラットについてのこのような基礎的研究も重要と評価され本研究は学位授与に値すると審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	市山	新			
	副査	教授	原田	幸雄	副査	教授	藤田道也
	副査	教授	山崎	昇	副査	助教授	寺田護