



Alterations of Cardiac Adrenoceptors and Calcium Channels Subsequent to Production of Aortic Insufficiency in Rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山崎, 玉仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/958

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 105号	学位授与年月日	平成 3年 3月26日
氏 名	山 崎 玉 仁		
論文題目	Alterations of Cardiac Adrenoceptors and Calcium Channels Subsequent to Production of Aortic Insufficiency in Rats (ラット大動脈弁閉鎖不全モデルにおけるアドレナリン受容体及びカルシウムチャンネルの変化)		

論文題目

Alterations of Cardiac Adrenoceptors and Calcium Channels Subsequent to Production of Aortic Insufficiency in Rats

(ラット大動脈弁閉鎖不全モデルにおけるアドレナリン受容体及びカルシウムチャンネルの変化)

論文の内容の要旨

心負荷により心肥大さらには心不全が起こる状況下では、心筋細胞膜のアドレナリン受容体にも変化が起こる。これまでの報告は、腎血管性高血圧や自然発症高血圧などの圧負荷モデルによるものが多く、その結果は負荷の程度や種類によりまちまちである。従ってどのようなモデルを用いるかということは重要なことであるが、これまで容量負荷モデルによる報告はほとんどない。そこで本研究では、ラット大動脈弁閉鎖不全(AI)モデルを作成し、その心筋細胞膜のアドレナリン受容体及びカルシウムチャンネルの密度及び親和性の変化を測定した。また、その左室乳頭筋を用いアドレナリン作動薬及びカルシウムに対する反応性の変化についても検討した。

(方法)

大動脈弁閉鎖不全は13週令のウイスター系雄性ラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で右頸動脈より直系0.85mmのポリエチレンロッドを挿入し、大動脈弁に穴を開けることにより作成した。1, 2, 4及び8週後に³H-prazosin, ³H-dihydroalprenolol (³H-DHA) 及び³H-nitrendipineを用いて放射性リガンド結合実験により左室心筋細胞膜のアドレナリン受容体及びカルシウムチャンネルの密度及び親和性を測定した。また左室乳頭筋を摘出し、95%酸素+5%二酸化炭素で通気した37°Cのkrebs-Henseleit液中に1.0gの張力で懸垂し、プラチナ電極を介して駆動し等尺性収縮を記録し、methoxamine(Met), isoproterenol(Iso)及びカルシウムに対する陽性変力作用を測定した。また、血中の α -心房性ナトリウム利尿ポリペプチド(α -ANP)をRIA法を用いて測定した。

(結果)

1. AIラットの心体重比は、対照群に比し術後1週から8週まで有意に増加した。
2. AIラット心筋細胞膜に対する³H-prazosinの最大結合量(B_{max})は術後4週、³H-DHAのB_{max}は術後2及び4週で各々有意に増加し、8週でコントロールレベルに戻った。また³H-nitrendipineのB_{max}は、術後2週で有意に減少し、4週でコントロールレベルに戻った。いずれの時期においても、親和性には変化がなかった。
3. AIラット左室乳頭筋のMet及びIsoに対する感受性は、術後4週で有意に増加した。
4. AIラットの血中 α -ANPは術後1週から3週で増加傾向であり、4週でコントロールレベルに戻った。

(考察)

我々の作成したラットAIモデルは、著明な心不全を合併せずに容量負荷による心肥大を引き起こしたと考えられた。その結果、心筋細胞膜のアドレナリン受容体は、細胞質から細胞膜へのexternalizationによる動員及び蛋白合成促進による受容体合成の亢進により、その密度が一時的に増加したと考えられた。またカルシウムチャンネルの減少には、心肥大による相対的な心筋虚血が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

心負荷により心肥大や心不全が起こるときには、心筋細胞のアドレナリン受容体にも変化が起こることが知られている。これまで圧負荷のモデルを用いた報告は多いが容量負荷モデルを用いた報告はない。申請者は、容量負荷モデル動物を新しく開発し、容量負荷時のアドレナリン受容体の変化とカテコールアミンに対する心筋の反応性を検討した。

1. 本実験に用いたラットには、右頸動脈からポリエチレンロッドを挿入し、大動脈弁に穴を開けることにより大動脈弁閉鎖不全(AI)を発症させた。術後1週より有意な心肥大が認められたが、経過中肺うっ

血、腹水、肝腫大は認められず、また心房性ナトリウム利尿ホルモンの血中濃度の変動からみても著明な心不全の合併はなく、容量負荷による心肥大モデル動物であることが確認された。

2. 放射性リガンド結合実験において、AIラット心筋細胞の α_1 アドレナリン受容体密度は術後4週、 β アドレナリン受容体密度は術後2及び4週でそれぞれ有意に増加し、術後8週で前値に復した。いずれの時期においても親和性には差が認められなかった。一方、AIラット左室乳頭筋収縮力を測定した実験では、 β 受容体刺激薬イソプロテレノールに対する感受性は術後2週では変化がなかったが4週で有意に増加していた。 α_1 受容体刺激薬メトキサミンに対する感受性は4週で僅かに増加がみられた。
3. AIラット心筋細胞のカルシウムチャンネル密度は術後2週で有意に減少したがこの変化も一過性であった。

以上の結果より、AI作成後の α_1 受容体、 β 受容体の密度・反応性、カルシウムチャンネル密度の変動は、一過性であり、時間的にも一致せず、容量負荷が急激に発生した後の心筋細胞の負荷に対する適応過程で、これらレセプターの反応が、カテコールアミンの作用に複雑に関与していることが示唆された。

以上の研究成果に対して、次のような質疑がなされた。

1. 実験モデルAIラットの均一性
2. AIの障害の差による結果の再現性
3. 心筋肥大が起こるにもかかわらずカルシウムチャンネル密度が減少する理由
4. アドレノセプターの調節因子
5. 本実験で用いられた膜分画の組成について
6. 心筋自由壁を用いないで乳頭筋を用いた理由
7. 心筋虚血とカルシウムチャンネルの関係
8. ANP測定法

以上の点について申請者の応答は概ね適切であった。

審議の結果、本審査委員会は本論文が、学位授与に値する内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 吉 見 輝 也

副査 教授 一 瀬 典 夫 副査 教授 市 山 新

副査 教授 高 田 明 和 副査 助教授 小 林 明