

Title	Alterations in the beta-adrenergic receptor system after hypothermic ischemia in hearts with preischemic beta-receptor desensitization
Author(s)	Sakagoshi, Nobuo
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3055614">https://doi.org/10.11501/3055614</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	さか 阪	ごし 越	のぶ 信	お 雄
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9852	号	
学位授与の日付	平成3年6月29日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文名	Alterations in the beta-adrenergic receptor system after hypothermic ischemia in hearts with preischemic beta-receptor desensitization (虚血前 $\beta$ アドレナリンレセプター脱感作心における低温虚血後の $\beta$ アドレナリンレセプターの変動)			
論文審査委員	(主査)			
	教授	松田	暉	
	(副査)			
	教授	和田	博	教授 鎌田 武信

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

常温虚血後に心筋 $\beta$ アドレナリンレセプター( $\beta$ AR)数が増加し、これが細胞障害の増悪や不整脈の発生に関与する可能性がある。この問題についてのこれまでの研究は、虚血前に $\beta$ AR系の変化を伴わない正常心を用いた実験的検討によるものである。しかし、実際の臨床においては既に $\beta$ AR系に変化のある心臓も虚血に陥る機会があり、開心術においては術前存在する心不全のため心筋 $\beta$ AR系機能の低下(脱感作)を伴っている心臓が心筋保護下低温虚血の対象となることが多い。この様な虚血前に $\beta$ AR系が変化している心臓における虚血後の $\beta$ AR系機能は未だ不明である。そこで本研究では、心筋 $\beta$ AR系機能が低下した心臓(脱感作心)における心筋保護下低温虚血後の再灌流時における $\beta$ AR系機能を明らかにすることを目的とした。

#### 〔方法〕

1) 脱感作心の作製：ラットにisoproterenol (Isp)を24時間持続静脈内投与し脱感作心を作製した。2) プロトコール：正常心(I群)と脱感作心(II群)を、それぞれさらに非虚血群(A群)と低温虚血再灌流群(B群)の2群に分けてLangendorff灌流を行った。即ち、常温灌流を90分行ったものをIA群、IIA群とし、10分間の灌流の後に開心術で用いられる高カリウム液により心停止として、10℃40分間の心筋保護下低温虚血の後、40分の常温再灌流を行ったものをIB群、IIB群とした。3) 測定項目：灌流または再灌流終了の時点で、 $\beta$ AR、アデニレートサイクラーゼ(A Case)活性、及び $\beta$ AR刺激時の陽性変力反応の測定を行った。4)  $\beta$ AR測定：心筋粗膜分画を用い、[3H]-CGP

12177による結合実験を行い心筋 $\beta$ ARの数(Bmax: fmol/mg protein)と親和性(Kd:nM)を測定した。5) A Case活性測定: 心筋粗膜分画を用い, basal活性と, Isp, NaF及びforskolinによる刺激時の活性(pmolcAMP/min/mg protein)を検討した。6) 陽性変力反応測定: 灌流心に左室バルーンを挿入し心機能(LVdP/dtmax)を測定した。灌流回路内に種々の量のIspを注入し用量反応曲線を作製し, 最大値とIsp非投与時の値との差( $\Delta$ LVdP/dtmax:mmHg/sec)を検討した。

〔成績〕(表)

1) 正常心(I群)における検討: Bmax値はI B群がI A群に比して有意に高値であったが, Kd値に差はなかった。Basal ACase活性, NaF刺激及びforskolin刺激時のACase活性は両群間で差を認めなかったが, Isp刺激時の活性はI B群がI A群に比して有意に高値であった。Isp投与時におけるI B群の $\Delta$ LVdP/dtmaxはI A群に比し有意に高値であった。2) 脱感作心(II群)における検討: Bmax値, Kd値とともにII A群とII B群とで差はなかった。Basal ACase活性及び各種刺激時のACase活性は両群間で差はなかった。Isp投与時におけるII B群の $\Delta$ LVdP/dtmaxはII A群に比して有意に低値であった。 (\* : p < 0.05 vs I A, # : p < 0.05 vs II A)

n	I A 5	I B 5	II A 5	II B 5
Bmax	35.4 ± 2.4	41.8 ± 3.1*	23.9 ± 2.8	23.6 ± 2.9
Kd	0.86 ± 0.13	0.97 ± 0.11	0.89 ± 0.14	0.81 ± 0.15
ACase活性				
basal	28.5 ± 2.4	28.0 ± 1.3	24.7 ± 2.0	24.9 ± 2.9
Isp刺激	40.3 ± 4.7	51.2 ± 3.1*	30.2 ± 4.1	31.2 ± 5.3
NaF刺激	190.0 ± 29.8	208.8 ± 28.2	188.7 ± 16.9	194.0 ± 12.7
forskolin刺激	280.2 ± 30.7	296.8 ± 31.5	280.7 ± 33.1	277.9 ± 46.7
$\Delta$ LVdP/dtmax	1490 ± 83	1650 ± 59*	1092 ± 105	726 ± 123#

〔総括〕

1) 正常心では, 非虚血群に比し低温虚血再灌流群で,  $\beta$ AR数, Isp刺激ACase活性及びIsp刺激時陽性変力反応は有意に高値であった。2)  $\beta$ AR系脱感作心では, 非虚血群と低温虚血再灌流群の $\beta$ AR数, Isp刺激ACase活性に有意な差はなく, Isp刺激時陽性変力反応は, 低温虚血再灌流群で有意に低値であった。3) 以上より, 正常心においては心筋保護下低温虚血後の再灌流時に心筋 $\beta$ AR系機能の亢進が認められたが, 虚血前から $\beta$ AR系の脱感作がある状況では, かかる現象は認められなかった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ラットにおいて正常心と心筋 $\beta$ アドレナリンレセプター脱感作心とを用い、40分間の低温虚血後に40分常温再灌流を行い、心筋 $\beta$ レセプター機能の変動を検討した。その結果、正常心においては低温虚血後に $\beta$ レセプター数、レセプター刺激時のアデニレートサイクラーゼ活性、及びレセプター刺激時の陽性変力反応はともに増強するが、脱感作心においてはこれらが増強しないことが示された。

本研究は、正常心では低温虚血後に $\beta$ レセプター機能が増強するのに対し、 $\beta$ レセプターの脱感作を伴った心臓ではこれが生じないことを明らかにしたもので、この結果は、不全心に対する低温虚血の及ぼす影響に関する新しい知見であり、学位の授与に値すると考えられる。