



Title	Role of alpha1-adrenoceptor activity in progression of cardiac hypertrophy in pressure overloaded guinea pig hearts
Author(s)	玉井, 淳
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36849
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	たま 玉	い 井	じゅん 淳
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 7 5 4	号
学位授与の日付	平成元年6月9日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	Role of α_1 -adrenoceptor activity in progression of cardiac hypertrophy in pressure overloaded guinea pig hearts (圧負荷による心肥大形成における α_1 交感神経活性の役割に関する研究)		
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信		
	(副査) 教授 井上 通敏 教授 和田 博		

論文内容の要旨

(目 的)

肥大心における交感神経の役割が重要視されている。なかでも α_1 交感神経は、単離心筋細胞においてその受容体刺激により細胞肥大が生じることから、心肥大発症因子としての役割が示唆されている。本研究では圧負荷による肥大心発症過程における α_1 交感神経活性の役割を検討するために、モルモットの圧負荷肥大心発現過程において心筋の α_1 及び β アドレナリン受容体の変動を心筋カテコラミン、心筋組織変化と併せて観察すると共に、 α_1 及び β アドレナリン受容体遮断剤の投与が圧負荷肥大心の形成に及ぼす影響につき観察した。

(方 法)

250-350 gの雄モルモットを麻酔下に開胸しGertlerの方法に基づき上行大動脈に狭窄を加えた後閉胸し覚醒させ、温度、湿度一定下の環境で飼育した(AoB群)。またSham手術モルモットを対照群とした(Sham群)。狭窄5日後及び3週後において麻酔下に開胸し左心室心尖部からの直接穿刺法により左心室圧を測定した後、心臓を速やかに摘出し左心室湿重量の計測をおこなった。また、摘出した左心室心筋標本を用いて α_1 及び β アドレナリン受容体の測定、左心室乾燥重量、心筋カテコラミン含量の計測を行うとともに組織学的検索を行った。

心筋の α_1 及び β 受容体の測定は各々 [3 H] Prazosin 及び [3 H] dihydro-alprenololを用いて radio-ligand binding assay により行ない、受容体数及び解離定数を算出した。また、AoB群に対して α_1 アドレナリン受容体遮断剤(bunazosin: 0.1mg/kg/day)もしくは β アドレナリン受容体遮断剤(prop ranolol: 5 mg/kg/day)の持続投与をmini osmotic pumpを用いて行ない、3週後の左心室重量及

び左心室圧を計測した。

(成 績)

狭窄 5 日後, AoB 群では左心室湿重量の増加を認めたが (AoB : 2.96 ± 0.12 (mean $\pm$ SE) mg / g body weight (BW), Sham : 2.23 ± 0.07 mg / g BW, $p < 0.01$), 組織学的検索では間質の浮腫が著明で肥大大心筋は認められず左心室乾燥重量は Sham 群とかわらなかった (AoB : 0.55 ± 0.06 mg / g BW, Sham : 0.52 ± 0.08 mg / g BW)。この時心筋 β アドレナリン受容体数は両群に有為な差を認めなかったが, α_1 アドレナリン受容体数は AoB 群で既に有為に増加していた (AoB : 31.1 ± 2.2 fmol / mg protein, sham : 17.0 ± 2.1 fmol / mg protein, $p < 0.01$)。また, 心筋ノルエピネフリン値は AoB 群で有為に低下していた。一方, 狭窄 3 週後では両群の体重に有為差はなかったが左心室乾燥重量は AoB 群で有為に大であった (AoB : 0.62 ± 0.01 mg / g BW, Sham : 0.46 ± 0.02 mg / g BW)。また, 組織学的にも心筋肥大を認めた。この時 AoB 群の心筋 α_1 及び β アドレナリン受容体数は各々 45.6 ± 5.5 fmol / mg protein 及び 233 ± 21 fmol / mg protein となり Sham 群の 22.0 ± 2.0 fmol / mg protein 及び 146 ± 9 fmol / mg protein に比べ共に有為に増加していた。解離定数には両群間で有為な差は認めなかった。

AoB 群に対して β アドレナリン受容体遮断剤を投与したところ, 3 週後での心拍数は AoB 群に比べて有為に低下したが左心室乾燥重量は AoB 群と差がなかった (0.66 ± 0.04 mg / g BW)。一方, α_1 アドレナリン受容体遮断剤投与群では 3 週後の左心室乾燥重量の増加が抑制され (0.55 ± 0.03 mg / g BW, $p < 0.01$ vs AoB 群) 最大左心室圧も 63 ± 2 mmHg と AoB 群 (120 ± 6 mmHg) に比べて有為に低値であった。

(総 括)

本研究により, 圧負荷による心肥大の発現に先行して心筋 α_1 アドレナリン受容体数が増加していること及び α_1 アドレナリン受容体遮断により心肥大発現が抑制される事が示された。一方, β アドレナリン受容体遮断では心肥大が抑制されなかったことより, 圧負荷肥大大心において α_1 交感神経活性が心肥大発症成因として重要な役割を果たしていることが示唆された。

論 文 の 審 査 結 果 の 要 旨

心肥大は圧負荷に対する代償機転であると理解されているが, 圧負荷と心肥大の程度は必ずしも平行しないことから, 心肥大発症における交感神経活性, とりわけ α_1 受容体活性の関与が注目されている。

しかし, これまで圧負荷における α_1 , β 受容体の変化は詳細に観察されておらず, また α_1 受容体遮断剤の効果も十分に検討されていなかった。

本研究では, 大動脈狭窄モルモットを用いて, 心肥大発症前に α_1 受容体数が β 受容体に先行して増加すること, また本モデルの心肥大形成の抑制に α_1 受容体遮断剤が有効であることを初めて示したもので, 心肥大発症における α_1 受容体活性の意義を考える上で寄与するところが大きく, 学位に値するものと認める。