

Title	Role of Increased $\alpha$ 1-Adrenergic Activity in the Cardio-myopathic Syrian Hamster
Author(s)	鍵谷, 俊文
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37477">https://hdl.handle.net/11094/37477</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	かぎ	や	とし	ふみ
	鍵	谷	俊	文
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9587	号	
学位授与の日付	平成3年3月14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 Increased $\alpha_1$ -Adrenergic Activity in the Cardio-myopathic Syrian Hamster (心筋症自然発症ハムスターにおける $\alpha$ アドレナリン受容体活性亢進の役割)			
論文審査委員	(主査)	教授 鎌田 武信		
	(副査)	教授 井上 通敏	教授 三木 直正	

### 論文内容の要旨

#### (目的)

特発性心筋症、高血圧症、心臓弁膜症などの病態下における心肥大発症から心不全への移行には、カテコラミンをはじめとする神経・体液性因子の異常とその作用点である受容体の変化が関与していると考えられるが、未だ十分に検討されていない。

本研究では、遺伝的に心肥大を発症し心不全に移行する疾患モデル動物である心筋症自然発症ハムスターにおいて、心肥大および心不全発症と心筋アドレナリン受容体変動との関連について検討した。また、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体と共役する phosphatidylinositol 代謝の変化を検討し、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬の長期投与が本モデル動物の心肥大・心筋障害に及ぼす影響についても検討した。

#### (方法ならびに成績)

雄性心筋症自然発症ハムスター (Cardiomyopathic Syrian hamster, Bio 14.6 strain) における心肥大発症前 (生後65-75日)、心肥大期 (生後160-170日)、心不全初期 (生後220-230日) の3病期において、age-sex-matched の対照動物、健常ゴールデンハムスター (F1b strain) との対比検討を行った。

心筋症ハムスターの体重当たりの心筋重量は、対照ハムスターより心肥大期・心不全期で有意に増加しており、進行性心肥大が認められると共に、病理組織学的検討でも心筋症の発症が確認された。

心筋カテコラミン含量、血漿カテコラミン濃度をHPLC法にて測定した結果、心筋ノルエピネフリンは、心肥大発症前に有意に増加しており、交感神経活性の亢進が示唆された。血漿ノルエピネフリンは、心肥大発症前では、対照ハムスターと差がなかったが、心肥大期・心不全初期では、心筋症ハムスターにおいて有意に高値であった。

Karliner らの方法に準じて心筋膜標品を作成し、 $[^3\text{H}]$  prazosin 結合により心筋  $\alpha_1$  受容体を、 $[^3\text{H}]$  dihydroalprenolol (DHA) 結合により心筋  $\beta$  受容体を検討した。形質膜マーカー  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 活性および  $[^3\text{H}]$  prazosin  $\cdot$   $[^3\text{H}]$  DHA の結合定数  $K_D$  は、いずれの 3 病期においても、有意の変化を示さなかったが、心肥大発症前に、 $\alpha_1$  受容体数および  $\beta$  受容体数はともに、心筋症ハムスターにおいて対照ハムスターより有意に増加しており、カテコラミン感受性の亢進が示唆された。しかし、心肥大期には、 $\alpha_1$  受容体数は増加していたが、 $\beta$  受容体数は差がなかった。さらに、心不全初期では、 $\beta$  受容体数は対照ハムスターより減少しており ( $50.0 \pm 2.5$  vs  $69.5 \pm 3.5 \text{ fmol/mg protein}$ ,  $p < 0.05$ )、 $\beta$  受容体活性減少と心不全発症との関連が示唆された。一方、 $\alpha_1$  受容体数は心不全初期でも増加しており ( $75.0 \pm 5.9$  vs  $48.3 \pm 6.0 \text{ fmol/mg protein}$ ,  $p < 0.01$ )、心肥大進展には  $\alpha_1$  受容体活性亢進が重要な役割を果たすことが示唆された。

心筋症ハムスターおよび対照ハムスターより、コラゲナーゼ処理により心筋細胞を単離し、Berridge らの方法に準じて LiCl 存在下で、イノシトール 1 リン酸 (InsP 1) の細胞内蓄積をカラムクロマトグラフィーで検討した。心筋症ハムスターでは、対照ハムスターに比し  $\alpha_1$  受容体刺激後の InsP 1 が有意に増加していた。さらに、特異的結合蛋白によるイノシトール 3 リン酸 (InsP 3) を測定した結果でも、心筋症ハムスターでは  $\alpha_1$  受容体刺激後の InsP 3 が有意に増加しており ( $42.4 \pm 8.7$  vs  $13.6 \pm 2.0 \text{ pmol}/10^6 \text{ cells}$ )、 $\alpha_1$  受容体増加が細胞内反応と共役していることが示された。心筋症自然発症ハムスターにおいて、生後 65 日から 100 日間の  $\alpha_1$  遮断薬の投与 (bunazosin,  $5 \text{ mg/kg/day p. o.}$ ) により、心筋肥大の抑制、心筋カルシウム含量の低下、病理組織学的心筋損傷領域の減少 ( $16.7 \pm 2.0$  to  $10.8 \pm 1.4\%$ ,  $p < 0.05$ ) がもたらされ、 $\alpha_1$  受容体活性の抑制が本モデル動物の発症進展を抑制することが示唆された。

#### (総括)

心筋症自然発症ハムスターの発症初期に、心筋カテコラミン  $\cdot$   $\alpha_1$  アドレナリン受容体  $\cdot$   $\beta$  アドレナリン受容体の増加が認められ、交感神経活性の亢進が、本モデル動物の特徴的な病態であることが明らかとなった。心筋  $\beta$  受容体は心筋症の進展とともに減少し、心不全発現に対応していた。一方、心筋  $\alpha_1$  受容体は心不全期でも増加しており、 $\alpha_1$  受容体に共役した phosphatidylinositol 水解も増加していた。さらに、 $\alpha_1$  受容体遮断薬の投与により、心筋肥大が抑制されたことより、本モデル動物における心筋肥大の進行には、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体活性亢進が重要な役割を果たしていることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト心筋症のモデル動物である心筋症自然発症ハムスターを用いて、心肥大・心筋不全進展過程において、交感神経活性変動、特に  $\alpha$  アドレナリン受容体活性が重要な役割を果たしていることを示したものである。特発性心筋症や高血圧症などで心肥大より心不全へ移行が問題になっている現在、心肥大進展過程における  $\alpha$  受容体の役割を明らかにした点で、臨床的にも極めて意義のある研究であり、循環器学に寄与するところが大きいと考えられる。よって、学位に値するものと認める。