



Title	Endogenous adenosine blunts $\beta$ -adrenoceptor-mediated inotropic response in hypoperfused canine myocardium
Author(s)	佐藤, 洋
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38363">https://hdl.handle.net/11094/38363</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	佐 藤	洋
博士の専攻分野の名称	博 士	(医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 3 7 8	号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 4 年 8 月 3 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当	
学 位 論 文 名	Endogenous adenosine blunts $\beta$ -adrenoceptor-mediated inotropic response in hypoperfused canine myocardium (交感神経 $\beta$ 受容体刺激による陽性変力作用の内因性アデノシンによる抑制)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 井上 通敏	
	(副査) 教 授 鎌田 武信 教 授 萩原 俊男	

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

急性心筋梗塞などの心筋虚血においては、循環不全に伴い交感神経活性が亢進しアドレナリン  $\beta$ 受容体が刺激され心筋収縮力を増大し、低下したポンプ機能を代償する。一方、虚血心筋から遊出されるアデノシンは心筋の A1 受容体に作動し、抑制性 GTP 結合蛋白 Gi を介し cAMP 生成を抑制する作用があることが *in vitro* で報告されているが、虚血心における内因性アデノシンとカテコラミンによる  $\beta$ 受容体刺激との相互作用については殆ど解明されていない。そこで本研究では、虚血心筋から遊出される内因性アデノシンが、アドレナリン  $\beta$ 受容体刺激による陽性変力作用を抑制するか否かを検討した。

#### [方 法]

雑種成犬40頭を麻酔下に開胸し、頸動脈と左冠動脈間に体外バイパスチューブを設置、冠灌流圧 (CPP)、冠血流量 (CBF) の計測を行った。心筋虚血は、バイパスチューブを狭窄し CBF を虚血作成前の60%に減少させることにより作成した。虚血領域の収縮性の指標として、虚血領域に装着した超音波クリスタルディメンションゲージを用い局所心筋短縮率 (FS) を算出した。また動脈血および灌流域の冠静脈血を採取し、血液ガス、乳酸・アデノシン濃度の計測を行い、局所心筋酸素摂取量 (MVO<sub>2</sub>)、乳酸摂取率 (LER)、動静脈アデノシン濃度較差 (AVadoD) を算出した。対象犬は、8-phenyltheophylline (30  $\mu$ g/kg/min) を冠動脈内に持続投与してアデノシン受容体遮断を行った群 (8PT群)、prazosin (4  $\mu$ g/kg/min) の冠動脈内投与によりアデノシンの遊出を抑制した群 (PRZ群)、prazosin 投与に加えて外因性アデノシン (5  $\mu$ g/kg/min) を冠動脈内に投与した群 (PRZ+ADO群) および非投与群 (CNT群) に分類した。各群において isoproterenol (15, 50, 150ng/kg/min) をランダムな順にそれぞれ5分間静脈内投与し  $\beta$ 受容体刺激を行い、陽性変力作用に及ぼすアデノシンの効果について検討した。本実験系ではアデノシンが交感神経終末に作用してノルエピネフリン遊出を抑制している可能性があるので、その効果を除外するために、別の群で6-hydroxydopamine で除神経後、prazosin の効果を検討した。

## 〔成 績〕

①心筋虚血作成時的心収縮性および心筋代謝指標：冠血流量の低下に伴い、FSは有意に低下（ $20.7 \pm 1.1\%$ から $5.9 \pm 1.5\%$ ）したが、各群間で有意差を認めなかった。また CBF, MVO<sub>2</sub>, LERも各群間で有意差を認めなかった。虚血作成に伴い CNT 群では、アデノシン遊出（AVadoD）は、著明に増加したが、PRZ 群では有意に低値に抑制された。② $\beta$ 受容体刺激時の心収縮性：虚血条件下において CNT 群では、isoproterenol の濃度依存性に FS は $5.9\%$ から $13.6 \pm 0.8\%$ まで増加した。一方、アデノシンの効果を抑制した PRZ 群、8PT 群では各々 $20.5 \pm 1.4\%$ ,  $19.8 \pm 2.2\%$ と著しく増加し、さらに外因性アデノシンを投与した PRZ+ADO群では $10.6 \pm 1.0\%$ と PRZ 群に比し有意に低値であった。また、CBF, CPP に有意差を認めなかったことより、虚血心から遊出される内因性のアデノシンが $\beta$ 受容体刺激による陽性変力作用を抑制することが示された。また除神経心においても prozosin 投与により、 $\beta$ 受容体刺激時の陽性変力作用は増強した（FS :  $19.4 \pm 5.2\%$ vs $14.9 \pm 3.9\%$ ）ことから、アデノシンの陽性変力作用の抑制は交感神経終末からのノルエピネフリン放出抑制によるものではないことが示唆された。③ $\beta$ 受容体刺激時の心筋代謝指標：虚血領域の LER および冠静脈血中 pH は各群とも isoproterenol 濃度依存性に低下した。一方、心収縮性の増加した PRZ 群、8PT 群では pH ( $7.19 \pm 0.02$ ,  $7.15 \pm 0.02$ ), LER ( $-37.1 \pm 11.9\%$ ,  $-85.6 \pm 22.0\%$ ) とも、CNT 群 (pH :  $7.27 \pm 0.03$ , LER :  $-21.8 \pm 3.9\%$ ) に比し悪化傾向を示し、PRZ+ADO 群では逆に改善傾向を示した。従って、アデノシンの効果抑制により得られた心収縮性の改善は、心筋虚血の改善に起因するものではなく、心筋代謝を犠牲にして得られたものであることが示唆された。

## 〔総 括〕

虚血心筋から遊出される内因性のアデノシンは、直接心筋に作用して交感神経 $\beta$ 受容体刺激による陽性変力作用を抑制し、虚血の軽減に働いていることが明らかとなった。アデノシンは、その冠血流増加作用とあいまって、虚血心における心筋障害の抑制物質として重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

急性心筋梗塞などの心筋虚血においては、循環不全に伴い交感神経活性が亢進しアドレナリン受容体が刺激され心筋収縮力を増大し、低下したポンプ機能を代償する。一方、虚血心筋から遊出されるアデノシンは心筋の A<sub>1</sub>受容体に作用し cAMP 生成を抑制する作用があることが *in vitro* で報告されているが、虚血心における内因性のアデノシンとカテコラミンの相互作用については解明されていない。本研究は、麻酔開胸下の犬虚血心を用い、虚血心筋から遊出される内因性アデノシンが、直接心筋に働き交感神経 $\beta$ 受容体刺激による陽性変力作用を抑制すること、従って心筋代謝諸指標の改善を介して虚血軽減に働いていることを明らかにした。*in vivo* 心筋においてアデノシンは、冠血流増加作用とあいまって、虚血心における心筋障害の抑制物質として重要な役割を果していること示した点で、意義が大きく、学位に値する。