

growth factor- β_1 -like molecule by plasmin during co-culture. *J. Cell. Biol.*, **109**: 309~315, 1989.

司会 (岡田) いろいろご質問もあろうかと思いますが、さっき申し上げた通り、後でまとめて議論させていただきます。

次に、燕労災病院の渡辺賢一先生から、「自然発症高血圧ラット、心筋症ハムスター及びヒトの心筋におけるアドレナリン性 α 、 β 受容体及び Ca^{2+} 拮抗薬受容体について」というお話をいただきます。渡辺先生は、循環器の臨床に従事する一方で、基礎的なご研究をなさっていらっしゃる方です。先生よろしく申し上げます。

2) 心不全モデル動物および心不全患者の成因と薬物治療について

燕労災病院循環器内科 渡辺賢一

Etiology and Pharmacotherapy of Heart Failure in Disease Model Animals and Cardiomyopathic Patients

Kenichi WATANABE

Division of Cardiology, Tsubame Rosai Hospital

The norepinephrine (NE) concentration in the rat myocardium was determined. In fetus of Wistar-kyoto rat (WKY) and spontaneously hypertensive rat (SHR), cardiac epinephrine (E) concentration was high. With the growth of rats, cardiac E concentration went down, while a rapid increase of cardiac NE concentration appeared. Cardiac NE concentration of SHR became higher than that of WKY significantly in 16 week-old rats. The effects of chronic treatment with bunazosin, atenolol and verapamil on the myocardium of SHR were examined by the radioligand binding assay method using [^3H] prazosin, [^{123}I] iodocyanopindolol and [^3H] nitrendipine binding to α_1 - and β_1 -adrenergic receptors and Ca^{2+} antagonist receptors. (1) All of these drugs lowered the elevated blood pressure of the SHR. (2) Administration of atenolol to the SHR decreased the Bmax value of the β_1 -adrenoceptor. (3) Verapamil, bunazosin and atenolol also lowered the Bmax values of the Ca^{2+} antagonist receptor of SHRs. (4) All drugs except for atenolol lowered NE concentration in the myocardium of the SHR. These findings suggest that the SHR has an abnormality of the α_1 - and β_1 -adrenoceptors and Ca^{2+} antagonist receptor of the myocardium, that the drugs had a beneficial effect on these receptors, that the drugs could also lower the high NE content in the myocardium of the SHR and that some of these drugs also affected the binding characteristics of other types of membrane receptors.

Changes were examined in myocardial catecholamine content and α_1 - and β_1 -adrenoceptors and Ca^{2+} antagonist receptor during the development of cardiomyopathy in Syrian hamsters

Reprint requests to: Kenichi WATANABE,
Division of cardiology, Tsubame Rosai Hospital
Sawatari, Tsubame City, Niigata 959-12,
JAPAN.

別刷請求先: 〒959-12 新潟県燕市佐渡633
燕労災病院循環器内科 渡辺賢一

(Bio 14.6) and age-matched healthy controls. In addition, the effects of bunazosin, atenolol, xamoterol (β_1 -partial agonist) and verapamil on the catecholamine content and [^3H] prazosin, [^3H] CGP 12177 and [^3H] nitrendipine bindings to α_1 - and β_1 -adrenergic receptors and Ca^{2+} antagonist receptor of myocardium were compared with those of the controls. (1) Lower NE and dopamine levels were observed in 35-week-old cardiomyopathic hamster hearts than in the controls. There was, however, a tendency for a slight decrease of α_1 - and β_1 -adrenoceptors and a slight increase of Ca^{2+} antagonist receptors in cardiomyopathic hamsters. (2) Administration of bunazosin induced lower dopamine values in 18-week-old cardiomyopathic hamsters. (3) Xamoterol induced a higher Kd value for β_1 -adrenoceptors and lower dopamine content than for those with cardiomyopathy. Thus, drug treatments clearly change catecholamine content and binding characteristics of the adrenoceptors which play an important role in the development of cardiac hypertrophy and heart failure.

Xamoterol was given orally for 7 days (100 mg twice daily) to healthy volunteers and patients with heart failure (CHF). Lymphocyte β -adrenoceptor density (Bmax) and affinity were determined by radioligand binding assay using ^{125}I -ICYP before and after the treatment. Bmax was lower in the patient group compared with control group. Following withdrawal of the treatment, Bmax decreased in both groups. Blood pressure rose slightly in both groups. The long-term effects after 3 and 12 months of treatment with xamoterol were assessed. Xamoterol increased exercised tolerance after 12 months treatment. Echocardiographic fractional shortening increased and pulmonary wedge pressure (PAW) during exercise at the same work load decreased at 3 months. Resting PAW and exercise heart rate decreased at 3 months. The density of the β -adrenoceptors in lymphocytes increased at 3 and 12 months.

The relation between the progression of the hypertension and cardiac catecholamine concentrations was strongly suggested. β -adrenoceptor in myocardium was lower in CHF compared with control. Xamoterol demonstrated both β -agonist and antagonist effects in CHF and cardiomyopathic patients. β -adrenoceptors in lymphocytes were up-regulated during treatment with xamoterol without deterioration in cardiac function in the patient with CHF.

Key words: Catecholamine, β -adrenoceptor, heart failure, hypertension, cardiomyopathy
カテコラミン, β 受容体, 心不全, 高血圧, 心筋症

心不全は、高血圧症から心肥大期を経て拡張型心筋症などの心不全へと移行する場合やこのような経過を経ないで特発的に心不全となる場合があり、いずれも病理学的所見では心筋細胞の肥大から線維化、さらに細胞壊死などを生じて最終的には心不全となる^{1)~10)}。現在臨床的には、高血圧症や心肥大期には α_1 遮断薬やカルシウム (Ca^{2+}) 拮抗薬が用いられるが、拡張型心筋症ではこれらの薬物が予後を改善しないので、ジギタリスや利尿薬が使用されている。しかしながら、両薬物の治療に

よっても拡張型心筋症の5年生存率は約50%と予後不良である⁵⁾。ところで、心臓には α および β 受容体や Ca^{2+} チャネルの Ca^{2+} 拮抗薬受容体が存在し、これら受容体はカテコラミン(CA)とともに心機能の発現に関与する一方、薬物の作用発現部位としても大変重要となっている。従って、心不全の病因の解明や有効な薬物療法を確立するには、生体内CA濃度および受容体の変動を心肥大期と心不全期で調べて薬物治療の影響を明確にすることが重要と考えられるが、これらについては明ら

かでない¹¹⁾⁻¹⁵⁾。

本研究では、ヒトの高血圧症や心肥大期の動物モデルとして高血圧自然発症ラット (SHR) を、心不全期の動物モデルとして心筋症ハムスター (BIO 14.6) を用いて、心筋内 CA 濃度と α_1 , β_1 および Ca^{2+} 拮抗薬受容体の性状ならびにこれらに対する薬物投与効果について検討し、心不全患者で得られた結果と比較することにより心不全の病因と有効な薬物療法の解明を試みた¹¹⁾⁻¹³⁾。

左室肥大の見られる SHR の心筋内 CA (ノエルピネフリン, エピネフリン, ドパミン) 濃度および受容体の性状を対照のウイスター京都ラット (WKY) と比較したところ, WKY では加齢とともに心筋内ノエルピ

ネフリン (NE) 濃度の上昇と β_1 受容体数の顕著な減少 (down regulation) が認められたが, SHR における NE 濃度と β_1 受容体数はともに WKY より有意に高値を示した (図 1)¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。一方, 心筋内エピネフリンとドパミン濃度は NE に比べて著しく低値を示し, 両群で差がなかった。SHR に β 遮断薬のアテノロールを連続投与すると, 降圧作用と心肥大抑制に加えて心筋 NE 濃度は増加したが, 心筋 β_1 受容体数の有意な減少が認められた。従って, SHR においては WKY で見られた NE 濃度の増加に対する心筋 β_1 受容体の down regulation などの生理的抑制機構が作動しないため交感神経機能が亢進すること, ならびに β 遮断薬による降圧と心肥大抑制の機序として心筋 β_1 受容体の持続的遮

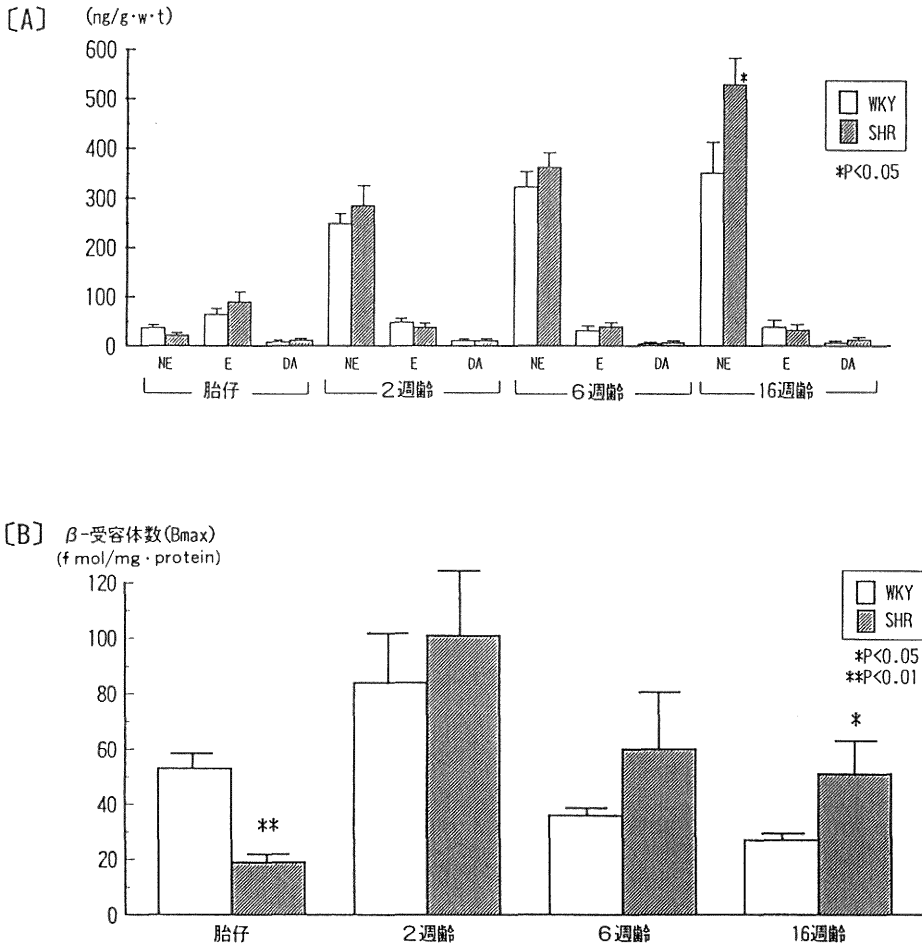


Fig. 1 Myocardial catecholamine concentrations (A) and β -adrenoceptor (B) in fetus, 2 weeks, 6 weeks and 16 weeks rats

Table 1 Effects of drugs on norepinephrine concentration, α_1 -, β -adrenoceptors and Ca^{2+} -antagonist receptor in myocardium of spontaneously hypertensive rat, cardiomyopathic hamster and heart failure patients

	SHR	心筋症ハムスター	ヒト心不全
心筋内ノルエピネフリン濃度	↑	↓	↓
α_1 -受容体 Bmax 値 Kd 値	↓	—	—
β -受容体 Bmax 値 Kd 値	↑	低下傾向	↓
Ca^{2+} -拮抗薬受容体 Bmax 値 Kd 値	↑	—	—
α_1 -遮断薬効果 (ブナゾシン)	— Ca ²⁺ -拮抗薬受容体 Bmax 値 ↓	—	ND
β_1 -遮断薬効果 (アテノロール)	心筋内ノルエピネフリン濃度 ↑ β -受容体 Bmax 値 ↓ Ca ²⁺ -拮抗薬受容体 Bmax 値 ↓	心筋内ノルエピネフリン濃度 ↓	ND
Ca ²⁺ -拮抗薬効果 (ベラパミル)	心筋内ノルエピネフリン濃度 ↓ Ca ²⁺ -拮抗薬受容体 Bmax 値 ↓	—	ND
β_1 -部分作用性遮断薬効果 (ザモテロール)	ND	β -受容体 Bmax 値 上昇傾向 β -受容体 Kd 値 ↑	β -受容体 Bmax 値 ↑ 心機能 ↑

—; 対照群と差なし ND; 施行せず

断作用が関与することが示唆された。また、 α_1 遮断薬のブナゾシンや Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミルの SHR への慢性投与により、降圧作用と心肥大抑制に加えて心筋 NE 濃度および Ca^{2+} 拮抗薬受容体数の有意な減少が認められ、両薬物は心肥大発症の抑制に有効であると考えられた¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。

次に、心筋症ハムスターの心不全期 (35週齢) では、前心肥大期 (6週齢) と心肥大期 (18週齢) に比べて心筋内 NE とドパミン濃度の有意な減少が見られ、加齢とともに心筋内 NE 濃度が増加した SHR とは逆の結果が得られた¹⁹⁾。さらに心不全期では、心筋 NE 濃度と β_1 受容体数はともに対照ハムスターの場合より低値を示した。また、心不全の予後を悪化させるため心不全患者に適用できないブナゾシン、アテノロールおよびベラパミルを心筋症ハムスターに投与しても心筋 NE 濃度と β_1 受容体の改善は見られなかったが、 β_1 部分作用性遮断薬のザモテロールの投与により心筋 β_1 受容体数の増加傾向が認められた。

拡張型心筋症の心不全患者においては、血中 NE 濃度が健常人の約2倍の高値を示したが、剖検心筋内 NE 濃度は健常人のその約 1/3 に減少していた。また、剖検心筋における α_1 受容体および Ca^{2+} 拮抗薬受容体数は健常人と有意な差異はなかったが、 β_1 受容体が有意に低値を示した。これらの患者では血中リンパ球 β 受容体数が著しく減少していた。心不全患者13名にザモテ

ロールを3カ月間投薬すると、心機能 (左室駆出率、運動耐容能、運動時肺動脈楔入圧) の改善とともにリンパ球の β 受容体数は有意に増加し、健常人のレベルに回復した。一方、ザモテロール投与後もリンパ球 β 受容体が低値を示したままの3患者は早期に死亡した²⁰⁾⁻²³⁾。

以上、心不全に対する薬物療法として、早期 (心肥大期) には α_1 遮断薬、 β 遮断薬および Ca^{2+} 拮抗薬が有効であること、さらに β_1 部分作用性遮断薬のザモテロールが心筋症ハムスターおよび心不全患者において心機能を改善し心筋ならびにリンパ球の β 受容体数を正常値へ回復させたことから、重症心不全となる拡張型心筋症に有効な薬物となることを初めて明らかにした。また、心筋の β_1 受容体は心不全の発症に重要な役割を果たしていることが示唆され、今後、心筋の生検組織やリンパ球における β 受容体の測定は心不全の進行や薬物治療効果の判定のための臨床的指標として大変有用になるものと考えられた (表 1)。

参 考 文 献

- 1) 上原与志夫: 高血圧の臓器障害. Annual Review 杉本恒明編, 中外医学社, 135~146, 1993.
- 2) Hirawa, N., et al.: Stimulating effects of atenolol on vasodepressor prostaglandin generation in spontaneously hypertensive rats. Clin. Sci., 81: 499~507, 1991.

- 3) **Schocken, D.D., et al.:** Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **20**: 301~306, 1992.
 - 4) **Kienzle, M.G., et al.:** Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **69**: 761~767, 1992.
 - 5) 百村伸一, 他: 心筋症の予後予測の問題点. 総合臨床, **40**: 2091~2096, 1991.
 - 6) 清野精彦, 他: 心不全の病態と治療. Annual Review 杉本恒明編, 中外医学社, 72~78, 1993.
 - 7) **Schlant, R.C. and Sonnenblick, E.H.:** Pathophysiology of heart failure. Hurst ed. Mcgraw-Hill. New York. P 515~556, 1994.
 - 8) **Frohlich, E.D.:** Systemic arterial hypertension. Hurst ed. Mcgraw-Hill. New York. P 1391~1425, 1994.
 - 9) 上田清悟: 変わりつつある心不全の基礎疾患. Medical Practice, **10**: 1717~1721, 1993.
 - 10) 杉本恒明, 他: 心筋症と突然死. 日内会誌, **82**: 246~259, 1993.
 - 11) **Okamoto, K. and Aoki, K.:** Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circulation J.* **27**: 282~293, 1963.
 - 12) 奈良安雄, 家森幸男: 高血圧モデルラットの高血圧遺伝子. *Molecular Medicine*, **30**: 1388~1396, 1993.
 - 13) 大西俊造, 他: 特発性心筋症の動物モデルと遺伝形式. 総合臨床, **40**: 2105~2108, 1991.
 - 14) **Galant, S.P., et al.:** Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *New Eng. J. Med.*, **299**: 933~936, 1987.
 - 15) **Feldman, A.M.:** Alteration of the β -adrenergic signaling pathway in cardiac failure and its role in pathophysiology and treatment. *Current Opinion in Cardiology*, **7**: 367~373, 1992.
 - 16) **Watanabe, K., Shibata, A., Wakabayashi, H., Shimada, K., Kinami, J. and Nagatomo, T.:** Changes in cardiac α_1 - and β_1 -adrenergic receptors and Ca^{2+} binding sites in the myocardium of SHR. *Acta. Medica. et Biologica.*, **38**: 69~74, 190.
 - 17) **Watanabe, K., Shibata, A., Wakabayashi, H., Shimada, K., Tsuchihashi, H., Kinami, J. and Nagatomo, T.:** Changes in α_1 - and β_1 -adrenergic receptors and Ca^{2+} binding sites in the fetal myocardium of SHR. *J. Pharmacol. bio-Dyn.*, **14**: 182~186, 1991.
 - 18) **Watanabe, K., Shibata, A., Wakabayashi, H., Shimada, K., Tsuchihashi, H. and Nagatomo, T.:** Alterations of binding characteristics of α_1 , β_1 -adrenoceptors and Ca^{2+} binding sites in myocardium of spontaneously hypertensive rats (SHR) by chronically administered Bunazosin, Atenolol, Ketanserin and Verapamil. *Biol. Pharm. Bull.*, **16**: 480~482, 1993.
 - 19) **Watanabe, K., Shibata, A., Wakabayashi, H., Shimada, K., Sakai, K. and Nagatomo, T.:** Cardiomyopathic hamster hearts: long-term effects of drugs on catecholamine contents and binding characteristics of α_1 - and β_1 -adrenergic receptors. *Boil. Pharm. Bull.*, **16**: 660~663, 1993.
 - 20) **Watanabe, K., Hirokawa, Y., Suzuki, K. and Shibata, A.:** Acute and chronic effects of xamoterol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Jpn. Heart. J.*, **29**: 603~615, 1988.
 - 21) **Watanabe, K., Hirokawa, Y. and Shibata, A.:** Long-term effect of xamoterol in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**: 399~406, 1989.
 - 22) **Watanabe, K., Hirokawa, Y., Suzuki, K., Masani, F., Otsuka, H. and Shibata, A.:** Effects of long-term xamoterol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Jpn. Circulation. J.*, **56**: 12~20, 1992.
 - 23) 渡辺賢一, 広川陽一, 柴田 昭, 他: 高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器によるカテコラミンの測定—SHR の成長と心筋カテコラミンの変動—. 新大医短紀要, **3**: 30~35, 1987.
- 司会(岡田) どうも渡辺先生ありがとうございました。だいぶ難しいお話でしたので、後でまた、解り易くご解説をいただこうと思っております。
- では続きまして、腎研免疫の助教授をなさっていらっしゃいます、追手 魏先生のお話を拝聴いたします。先生のお話は、「血管内皮細胞による周細胞の機能制御—腎糸球体をモデルとして—」ということでございます。先生、よろしく願いいたします。