

心臓における α 受容体作用

安田 寿一*

心臓には β -受容体が存在し、陽性変力作用、陽性変時作用、神経伝達速度の促進、心筋の興奮性亢進に関与している。そこで、急性心不全、心原性ショックに際しては、心筋収縮力の低下を治療する目的でドパミンやエピネフリン、ドブタミンなどの β -agonist が使用されてきた。しかし、 β -受容体刺激は心筋の収縮力をたかめるが、一方では心拍数をふやし、心筋の興奮性をたかめ、不整脈を誘発し、また長時間にわたり使用すると薬物耐性を生じるなどのために使用上の制約があった。

1966年、Wenzel and Su¹⁾ は心臓には β -受容体のみならず、 α -受容体の存在することを明らかにした。それまでは α -受容体は主として末梢血管系や中枢神経系において検討され、心臓における役割りは明らかでなかったのである。彼らはラットの心室筋条片で phenylephrine が陽性変力作用を示すことならびにそれが α 遮断薬である phentolamine によって消失することを示した。その後 α -受容体はヒトを含め、ブタ、ウサギ、ラット、モルモットなどの哺乳類の心房心室で証明されるようになってきた²⁾ が、何故か、イヌではその存在ははっきりしないようである。

α -受容体刺激によって得られる効果は β -受容体刺激のように多様性がなく、専ら陽性変力効果のみであるがその他にも次のようないろいろの特徴をもっていて、 β -受容体のそれとは明らかに異なっている。

第1にウサギの心筋標本を用いて放射性リガンドの ^3H -dihydroergocryptine による結合実験を行なうと α 受容体の特徴をもつ特異的な結合部位の存在が明らかとなり、それは β -遮断薬で

ある ^3H dihydroalprenolol の結合部位つまり β 受容体とは明らかに異なる³⁾。また、心臓ではエピネフリンは α と β の両方を刺激して収縮をたかめるが、ノルエピネフリンは専ら β のみを刺激して、 α を刺激しないことが明らかとなった⁴⁾。 β 受容体刺激の心筋収縮力におよぼす機序は膜受容体を介して、膜に存在する adenylate cyclase 触媒部位を活性化し、それが細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP の産生を促進することから始まるのであるが α 受容体の刺激に際してはこの cAMP の産生がふえない、また cGMP の産生増加もみられない、それにもかかわらず収縮性は同じように増加する。そこで α と β では細胞内情報伝達の機序の異なることが考えられ、 α についてはフォスフォイノシトール燐酸系の関与が有力となってきた。さらにまた、収縮力の増加に際し、両者に著しい差が認められる。 β 刺激薬であるイソプロテレノールを投与すると反応は直ちにおこり、90秒で最大に達するが純粋の α -agonist であるメトキサミンを投与すると緩徐に反応し、徐々に収縮性が増して15-20分で最大に達する⁵⁾。 β による陽性変力作用は拍動数に依存的であるが、 α のそれは拍動数の少ないところで顕著である。 β では収縮の持続は短縮し、弛緩は速やかにおこるが、 α では収縮の持続はほぼ不変で、弛緩はゆるやかである。 α は洞房部位での自動性を亢進させない。また面白いことには Ca^{2+} ブロッカーに対する影響をみると phenylephrine による α 刺激効果が用量依存的に著明に抑制されるのに対し、イソプロテレノールによる β 刺激作用は同量の Ca^{2+} ブロッカーで十分に抑制されない。これは前者による収縮増強が細胞膜での Ca 流入の促進によるのと後者のそれが細胞内の Ca^{++} 貯蔵部位からの Ca 放出の促進

*北海道大学循環器内科

によることの差異にもとづくものと思われる。 β 刺激は収縮力の増加に際して多くのエネルギーを消費するが α による収縮力の増加にはあまりエネルギーを必要としないという。

さて、こういった α と β の2つの受容体が心臓に存在してそれぞれが一体どんな意義をもっているのであろうか。

ラットにイソプロテレノールをある期間投与すると心筋の β 受容体の密度が減少し、かつ β 刺激に対する収縮反応は低下することが知られている。すなわち、受容体の down-regulation である。しかし、その際の α -受容体の密度はほぼ不変である。また phenylephrine に対する収縮性は投与前とほぼ同じに維持されている。

うっ血性心不全モデル動物においても心筋 β -受容体の down-regulation がおこるが、 α -受容体の心筋内密度は増加乃至は不変という。

これらの変化はあたかも心臓の除神経を行ったときの変化と同様で、心筋内のノルエピネフリン含量は枯渇をおこすがそれを代償するかのごとく α 受容体の密度が増して、副腎からのカテコラミンに対する反応性を増し、収縮の恒常性を維持すると思われる。つまり、心筋では何らかの原因によって β 作用が弱まってくるとあたかもそれを代償するかのごとく α -作用が増強してくると考えられる。このように心臓が α と β 両方で収縮性が異った様式で二重に調節されていることは心筋保護の上で大変に意義深いものと思われるが実際にヒトでそれがどんな仕組みになっているのか、興味あるところであるが詳細は不明である。

さて、このように考えると心筋が β -agonist に耐性を生じ、反応性が減少した場合に phenylephrine やメトトキサミンのような α agonist の投与は心筋収縮力の増強、つまり強心

薬として極めて有望のように思われる。しかし現在のところそのような目的では臨床上はあまり使用されていない。それはそれらに末梢血管収縮作用があるからである。しかし、やがては末梢血管収縮性のない α agonist が開発されるに違いない。その場合には低体温下や心拍数減少時にも有効で多に期待されるものがある。

dobutamine は β_1 受容体を刺激することによって心筋収縮力を増加すると考えられていたが最近、ある程度の α -agonist としての作用をもつことが分ってきた。そこで血管拡張薬との併用によって選択的な強心効果をあげることができるようになるかもしれない。

文 献

- 1) Wenzel, D. G., Su, J. L.: Interactions between sympathomimetic amines and blocking agents on the rat ventricle strip. Arch Int Pharmacodyn Ther 160:379-89, 1966.
- 2) Wagner, J., Brodde, O. E.: On the presence and distribution of α -adrenoceptors in the heart of various mammalian species. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 302:239-54, 1978.
- 3) Schumann, H. J., Brodde, O. E.: Demonstration of α -adrenoceptors in the rabbit heart by ^3H -dihydroergocryptine binding. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 308:191-8, 1979.
- 4) Schumann, H. J., Endoh, M., Wagner, J.: Positive inotropic effects of phenylephrine in the isolated rabbit papillary muscle mediated both by α - and β -adrenoceptors. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 284:133-48, 1974.
- 5) Schumann, H. J., Endoh, M., Brodde, O. E.: The time course of the effects of β - and α -adrenoceptor stimulation by isoprenaline and methoxamine on the contractile force and cAMP level of the isolated rabbit papillary muscle Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 289:291-302, 1975.