

β 受 容 体

小川 宏一*

β 受容体は大別して、β₁、β₂ の二つに分けられる。β₁、β₂ 受容体共にクローン化され、さらにβ₁、β₂ 受容体共にその構造が決定された。それに加えて受容体 adenylyl cyclase 複合体の詳細が解明された。

I. β 受容体の構造, 調節, 活性機作

A. β 受容体 adenylyl cyclase 複合体の構造

β 受容体 adenylyl cyclase 複合体の構造は多遺伝子産物 3 部よりなる構造を持ち、細胞外のホルモンや神経伝達物質の刺激に応じて細胞内で cAMP を産生するように働く。ヒト心臓の主神経伝達物質はノルエピネフリンであり、β₂ 受容体より β₁ 受容体により親和性を持ち β₁ 刺激剤として作用する。他はエピネフリンであり、非選択性である。β 受容体 adenylyl cyclase 複合体は細胞外の分子が結合する受容体部分、刺激および抑制因子よりなるグアニンヌクレオチド調節部分、細胞内で ATP から cAMP の生成を触媒する触媒部分からなる。

1. β 受容体

β₁、β₂ 受容体はともにヒト心臓に発現され、両者とも adenylyl cyclase の刺激と心筋収縮に連動している¹⁾。非不全心筋での β₁、β₂ 受容体の比は約 80 : 20 であるが、心不全のそれは 60 : 40 に変わる²⁾。この変化は心不全における β₁ 受容体の選択的調節低下のためであり、その数は 60-70% 減少する。これに反して、β₂ 受容体は 10-15% の減少である。

β₂ 受容体遺伝子は最近クローニングされたが³⁾、この受容体は細胞外部分、細胞膜通過部分、細胞内部分の 3 部に分けられる。細胞外部分は親水性であり、その結果として刺激剤との結合作用

を持つ。細胞膜通過部分は細胞膜表面と同様な性質を持ち、高度な親和結合である拮抗剤を細胞膜に固定する役目をしている。最後に、細胞内部分はセリンとチロジン残基を有しリン酸化の基質として働くと考えられる。β₁ 受容体も最近クローニングされ、その構造は β₂ 受容体と類似していて、Gs の結合部は同一で、細胞内の初めの二つのループは同一であるが、第三のループとカルボキシル終末部が全く異なっているとされる⁴⁾。

臨床的に使用されている β 遮断剤は β 受容体と競合的に結合することによって働くが、その機作は高度な親和性により受容体の大多数と結合し、より結合力の少ない刺激剤による受容体の占有を不可能にすることによる。β 遮断剤の中には部分的な刺激作用を有するものもあるが、β 刺激剤とはその強力な結合能力により区別される。

2. グアニンヌクレオチド調節部

心臓のグアニンヌクレオチド調節部は刺激部分の Gs と抑制部分 Gi とに分けられる。脳にある Go は心臓では見いだされていない。Gs と Gi は α、β、γ の 3 つのサブユニットよりなる三異構造体である。β および γ サブユニットは構造的に Gs と Gi で同一であるが、α サブユニットは異なっている。

Gs の機能は刺激剤により占有された受容体との結合下に、グアニン 3 リン酸 (GTP) と結合することにある。これは刺激剤による受容体占有により生じた α Gs の構造的変化に由来すると考えられている。α Gs の GTP との結合は同時に GTP アーゼ活性を刺激して、GTP を GDP に分解し、adenylyl cyclase 触媒サブユニット活性を増加する構造的変化を生ずる。Gs の α サブユニットは β、γ のサブユニットとは結合しないフリーの状態にいるときのみ GTP と強力に結合するとされる。一方、Gi の三異構造体の抑制作用は

*国家公務員等共済組合連合会 名城病院

直接、触媒サブユニット (C) を抑制するのではなく、 β , γ のサブユニットを出し、抑制受容体 (例えば A_1 アデノシンまたはムスカリニック受容体) とアゴニストの結合によりフリーになった γ Gs と結合することによると考えられている⁵⁾。

ヒトの心臓では、多くの受容体が Gs と結合している。そのうえ、アデノシンまたはムスカリニック受容体は G_i に結合することによって強力な抑制作用を仲介する。Gs はフツソまたはグアニンヌクレオチド誘導体により刺激され、ヒト心臓由来の細胞膜の直接刺激作用を生ずる。Gs の活性化でサイクラーゼシステムを刺激することが出来るが、グアニンヌクレオチドは非傷害細胞ではほとんど活性化せず、Gs に結合するためには破碎された細胞標本が必要である事を示す。

3. adenylyl cyclase 触媒サブユニット (C)

β 受容体 adenylyl cyclase 系の第三のシステムである C はまだよく研究されていない。その一次構造は決められていないし、その cDNA や遺伝子はクローニングされていない。C システムを研究するのに一番の障害はそれが非常に不安定であることである。最近になって初めてその純化がアフィニティーカラムと分離技術の進歩により達成された⁶⁾。ヒト心臓の触媒サブユニットは直接にデタベン誘導体であるフォスコリンにより活性化され、薬理的に生ずる心筋 adenylyl cyclase の最も強力な活性をもたらす。その上、フォスコリンはヒト心臓の陽性変力作用をもつ。即ち、この物質は細胞膜内に浸透し C システムに達し、adenylyl cyclase を活性化する。

II. cAMP の細胞内作用

cAMP は直接または間接的にカルシウムチャンネルの磷酸化を含む細胞内の磷酸化の反応を触媒する⁷⁾。カルシウムチャンネルの磷酸化は内部に流入したカルシウムが細胞内に蓄積を増し、その結果として収縮を始める過程で細胞外領域から細胞内へのカルシウムの移動を増加する。その結果として、cAMP の産生を増加するものは全て陽性変力作用を示し、cAMP の産生を抑制するものは全て陰性変力作用を示す。一度、産生されるや cAMP はフォスホジエステラーゼにより急速に AMP に分解される。したがって、フォスホジエステラーゼ抑制剤は cAMP の安定

化とさらに多くの cAMP が使用可能になることにより陽性変力剤となる。ヒトの心臓では β 受容体 adenylyl cyclase 系は非常に強い陽性変力作用を有し、他の受容体—adenylyl cyclase 系のどれよりも強力に心筋収縮に働く。 β_1 , β_2 両受容体による心筋収縮は非不全心、不全心筋ともにヒト心筋に存在する受容体数に比例して増加する。その上、非選択性刺激剤は β_1 , β_2 両受容体を活性化し、 β 受容体 adenylyl cyclase 系を最大限に活性化する。

III. 心不全および心筋虚血における β 受容体の変化

最近の知見として、(1)心筋における比較的多くの β_2 受容体の分布存在とその心筋収縮における関与、(2)心筋におけるスパー受容体の欠如、(3)心不全における β_1 受容体の選択的調節低下と β_2 および α_1 受容体分布の保持、(4)受容体に結合した回路により仲介される最も強力な変力作用等が明らかになった。

心不全が進展すると共に、神経体液性異常の結果として β 受容体数の調節低下を起こし、全受容体数の50%の減少と β_1 受容体数の60%から70%の減少をみる²⁾。心臓由来のノルエピネフリンに対する暴露が受容体の低下調節開始の一因となっているが他の因子も関係していると考えられている。 β 受容体の調節低下は心不全の交感神経系受容体の感受性低下をもたらす。 β 変力反応による量—反応曲線は右方に移動する。その上、最大反応は受容体の減少に比例して減少する。この事はヒトの心臓にはスパー受容体がないことを意味する。即ち、受容体が減少するに従い、それに比例して最大反応が失われていくことになる。これは β 系により発現する変力刺激量とあいまち、 β 受容体が心臓の収縮状態を調節する主要な決定因子である事を示し、また逆に β 受容体が心筋の酸素消費を調節するに重要であることを示す。それ故、変力作用を維持するという臨床的治療法は β 受容体の活性を通じて起こり、また β 受容体遮断は心筋酸素需要がその供給を越えた状態に拮抗する主要な治療法の一つであることを示す。

心機能異常の治療法はヒト心臓 β 受容体分布の異所性のため変化する。心不全のない心筋では β_1 受容体分布が優勢であり、選択、非選択両剤

とも受容体の多くをブロックして、望ましい効果を達成する。また β 刺激剤による受容体の活性化が必要なとき、 β_1 選択刺激剤が必要な効果を達する。

不全心では β_1 受容体分布は調節低下されていて、弱い刺激剤によっては選択的 β_1 刺激による効果を生じないくらいになる。この様な状態で β_2 受容体分布が全体の40%であれば受容体の完全なブロックのためには非選択性の拮抗剤が必要となる。同様に、重篤な心不全でもし最大の変力刺激が必要ならば、ドブタミンやドパミンのような非選択剤を最大変力効果のために必要とする。また、心不全では受容体のごく一部のみをブロックする選択的拮抗剤の使用が望ましいことがある。例えば、選択的 β_1 ブロックは β_2 分布を乱す事なく、変力作用を仲介することができる。これは多分、メトプロロールがプロプラノロールよりも進行した心不全でよりよく耐えられることを示す理由であろう。一方、新しく開発された選択剤で限られた内因性交感神経刺激作用および血管拡張作用をもつ薬剤は心不全において、両 β 受容体をブロックするために使用され、可逆性のカテコラミンによる心障害を防止したり、避けたりする事により最大の効果を達成することができる。

重篤な心筋虚血や心筋梗塞はカテコラミンの放出をもたらす、傷害された心筋は比較的高濃度のそれに暴露され、心筋細胞傷害を悪化させる。実験動物では冠血管の結紮1時間以内に親和性に変化を生ずる事なく、 β 受容体数の増加をもたら

し、 α 受容体数もまた増加する。冠閉塞1時間後の再還流時に外因性カテコラミンの刺激は虚血性心筋に増大した生化学的反応を伴う。冠血管閉塞前または閉塞直後の β 遮断剤の投与は心筋壊死の範囲を縮小する。

文 献

- 1) Brodde, O. E., O'Hara, N., Zerkowski, H. R., et al.: Human cardiac beta-adrenoceptors: both β_1 - and β_2 -adrenoceptors are functionally coupled to the adenylate cyclase in right atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:1184-1191, 1984.
- 2) Bristow, M. R., Ginsburg, R., Umans, V. et al.: β_1 - and β_2 -adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes in muscle contraction and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 59: 297-309, 1986.
- 3) Dixon, R. A., Kobilka, B. K., Strader, D. J., et al.: Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature* 321:75-79, 1986.
- 4) Frielle, T., Collins, S., Daniel, K. W. et al.: Cloning of the cDNA for the human β_1 -adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci* 84:7920-7924, 1987.
- 5) Bokoch, G. M.: The presence of free G protein beta/gamma subunits in human neutrophils results in suppression of adenylate cyclase activity. *J Biol Chem* 262:589-594, 1987.
- 6) Smigel, M. D.: Purification of the catalyst of adenylate cyclase. *J Biol Chem* 261:1976-1982, 1986.
- 7) Watanabe, A. M., Bresch, H. R. Jr.: Cyclic adenosine monophosphate modulation of slow calcium influx channels in guinea pig hearts. *Circ Res* 35:316-324, 1974.