

綜 説

心臓のアドレナリン作動性受容体：
温度変化と受容体

古 川 安 之
信州大学医学部薬理学教室

Cardiac Adrenoceptors: Adrenoceptors to Changes in Temperature

Yasuyuki FURUKAWA

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

Key words : cardiac adrenoceptor, temperature, supersensitivity, receptor interconversion, β_1 -receptor subtype

心臓アドレナリン作動性受容体, 温度, 増感現象, 受容体相互変換, β_1 受容体サブタイプ

I はじめに

心臓は変時作用, 変伝導作用, 変力作用の連続的共役によって全身に血液を送り出すポンプ作用を営む。これら三共役作用を調節する重要な因子として自律神経系が知られており, これには交感神経系と副交感神経系がある。交感神経系の作用は図1に示すように, 交感神経末端から遊離された神経伝達物質, ノルアドレナリン (NA) がシナプス間隙を拡散して効果器に分布する受容体に結合し, その作用を発現する。

アドレナリン作動性受容体は α と β 受容体に分類されることが Ahlquist¹⁾ によって最初に提示された。さらに近年 α 受容体は α_1 と α_2 に区別され²⁾³⁾, β 受容体は β_1 と β_2 ⁴⁾に分類されるに至った。心臓のアドレナリン作動性受容体はおもに β_1 受容体である。しかし, 種々の哺乳動物では α 受容体の存在も報告されている⁵⁾。

本稿では心臓のアドレナリン作動性 β 受容体の温度による変化について薬理学的見地から解説したい。

II 心臓機能に対する温度変化の影響

A 低温条件での変時・変伝導・変力作用

低温度あるいは高温度の環境下での薬物に対する心臓反応を検討する前に, 心臓反応に対する直接の温度

の影響を知る必要がある。

冷却に対して心拍数は減少し, 洞房伝導速度は遅延するが, 収縮力はむしろ増加することが知られている⁶⁾⁻⁹⁾。著者ら¹⁰⁾の行った犬の摘出右心房血液灌流標

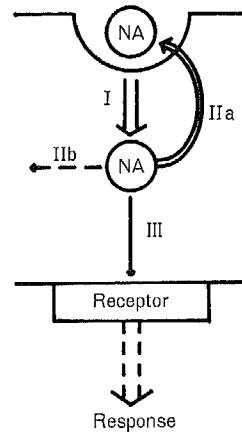


図1 シナプス間隙のノルアドレナリン
I : 交感神経末端からのノルアドレナリン (NA) の遊離, IIa : ノルアドレナリンの神経末端への再取り込み, IIb : シナプス間隙外へのノルアドレナリン, III : 効果器の受容体と結合するノルアドレナリン。

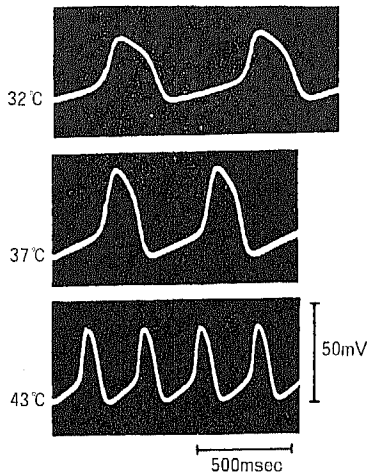


図2 ウサギの洞結節内歩調取り細胞の歩調取り活動電位に及ぼす温度の影響。歩調取り活動電位持続時間の延長と slow diastolic depolarization の傾斜の減少が見られる。文献9を参考として作図。

本においても温度低下にとまって心拍数は減少し、心房筋収縮力は増加した。また、加温に対しては心拍数は増加し、収縮力は減少した。最大収縮力が収縮頻度に影響されることはよく知られている¹¹⁾。したがって純粋に収縮力の変化を観察するためには収縮頻度が一定の標本で観察することが必要である。著者ら¹²⁾の報告でも、一定頻度の条件で低温において収縮力の増強が確認されている。収縮力の変化を見るために最大収縮速度の変化率がよく用いられるが、実際の収縮力の増強と収縮速度の増加率は必ずしも並行しない。そのよい例が温度変化による収縮力の変化であり、低温時に最大収縮力の増加率は著明であるが、最大収縮速度の増加率は収縮力の増加率に比して小さい。標本の温度を下降させると心臓の拍動は停止する。心拍動を停止する温度は動物によって異なり、摘出標本では、カエルは約0°C⁶⁾、モルモットは約20°C¹³⁾、ウサギは約10°C¹⁴⁾で、イヌは約20°C¹⁵⁾である。冷却刺激による心拍数の減少は図2に示すように電気生理学的に歩調取り活動電位の持続時間の延長と slow diastolic depolarization の傾斜の減少の両者に起因すると考えられている⁹⁾。一方、収縮力の増加現象は収縮および弛緩時間の延長を伴っており、細胞内カルシウムの動態が冷却刺激によって変化すると考えられている¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。収縮に関与する貯蔵部位に結合していないカ

ルシウムイオン、いわゆる遊離のカルシウムイオンが増加していると思われる。しかし、細胞内カルシウム動態に対する温度の影響の詳細については未だ十分に解明されていない。

B アドレナリン作動性 β 受容体に及ぼす温度変化の影響

交感神経作動性物質による陽性変時、変力作用は温度変化によって影響を受けるかどうかについて Broadley と Williams²⁰⁾²¹⁾ はモルモットの摘出心房標本を用いて検討を加え、外因性カテコールアミン類によって心拍数や心収縮力の増加反応が低温域で増強されることを観察した。この現象は心臓の β 受容体の感受性が温度で変化したために生ずると彼らは推論した。一方、Kunos ら²²⁾²³⁾は低温刺激による受容体相互変換 (receptor interconversion) 現象を提唱している。この仮説は常温で β 受容体の特性を示したものが、低温刺激を受けると α 受容体に変換するというものである。Broadley や Kunos の説は β アドレナリン作動性受容体の薬理学的特性が温度によって変化するということである。著者ら¹⁰⁾は β_1 アドレナリン作動性受容体が温度変化によって影響され、感受性の相違から2つのサブタイプ、すなわち洞結節の歩調取り活性に関する β_1 受容体と心筋収縮活性に関する β_2 受容体に分類され得ることを示唆した。以下にそれぞれの説について詳しく述べる。

1. 低温刺激による β 受容体の増感現象

(Supersensitivity of β -adrenoceptor)

モルモットの摘出右心房筋標本(心拍数の観察)や左心房筋標本あるいは乳頭筋標本(心収縮力の観察)の実験で、イソプロテレノール(β 受容体刺激剤)は心拍数を増し、心収縮力の増加を引き起こす。この陽性変時・変力作用は38°Cから30°Cの低温条件下で増強される²⁰⁾²¹⁾²⁴⁾。この増強作用はラットの摘出心房筋標本でも観察されたが²⁵⁾犬摘出右心房筋標本では観察されなかった¹⁰⁾。以上のように交感神経作動性物質に対する心臓反応の低温刺激に対する増感現象には動物種差がある。1972年 Reinhardt ら²⁴⁾はイソプロテレノールの親和力(affinity)は増加したが、拮抗薬であるプロプラノロールの親和力は不変であることを観察した。そして、もし増感現象が受容体特性の変化によるものなら活性物質に対しても、拮抗薬に対しても同様に親和力の変化が観察されるとし、増感現象は温度によって受容体特性が変化したものではないとした。しかし、Broadley と Williams²¹⁾は活性物質と

拮抗物質は受容体に対する結合能力が異なるとする報告²⁶⁾を引用し、低温では活性物質に対する親和力だけが増加すると結論した。さらに増感現象の機序として、モノアミンオキシナーゼ (monoamine oxidase)²⁷⁾、ホスフォジエステラーゼ (phosphodiesterase)²⁸⁾ 活性の抑制あるいは神経性再取り込み (neuronal uptake)²⁹⁾、神経外組織再取り込み (extraneuronal uptake)³⁰⁾ の抑制も考えられるがいずれも増感現象への関与は少ないとされている。

2. アドレナリン作動性受容体の相互変換 (Adrenoceptor interconversion)

一般的に心臓のアドレナリン作動性受容体は β_1 受容体であるが、最近 α 受容体の存在も注目されるに至っている²²⁾²³⁾³¹⁾³²⁾。ただし犬の心臓には交感神経終末部と冠状動脈以外に α 受容体はないとされている³³⁾。心臓の α 受容体については動物種差が著しい。Kunos と Nickerson²³⁾ はカエルの心臓でプロプラノロール (β 受容体拮抗薬) とフェノキンベンザミン (α 受容体拮抗薬) の放射性同位元素を用いて受容体と拮抗薬の結合能をそれぞれについて検討した。プロプラノロールの結合能は温度を下げると 23°C から 17°C の範囲で急

に減少し、逆にフェノキンベンザミンの結合能は増加する傾向を示した(図3)。この現象は心臓のアドレナリン作動性受容体はスベア受容体 (spare receptor) がなく受容体総数が常に一定であると仮定すると、 β 受容体が減少し、 α 受容体が増加したことを表わし、 β 受容体が α 受容体に変換されたことを示唆する。これがアドレナリン作動性受容体の相互変換説である。この α 、 β 受容体相互変換を示唆するような現象は他の条件、甲状腺機能の変化³⁴⁾³⁵⁾ や心筋虚血³⁶⁾、酸素欠乏³⁷⁾ などによっても観察されている。しかし、Ben-fey³⁸⁾ はカエルとラットの心臓を用いた実験で低温刺激においても、ノルアドレナリン、フェニレフリンの効力 (potency) は変化せず、 α と β 受容体の相互変換はないと反論している。Martinez と McNeil³⁹⁾ もプロプラノロールが常温でも低温でも同様に拮抗作用を表わしたことなどから α 、 β 受容体相互変換説には否定的である。さらに、交感神経系薬物の慢性投与によって心臓の β 受容体数が増加することも報告されており⁴⁰⁾⁴³⁾ α 、 β 受容体相互変換説については今後さらに検討の余地があると思われる。

3. 心臓の β_1 受容性サブタイプ (Subtype of cardiac β_1 -adrenoceptors)

1975年 Dreyer と Offermeier⁴⁴⁾ はモルモットの右心房標本 (調律) と左心房標本 (収縮力) を用い、

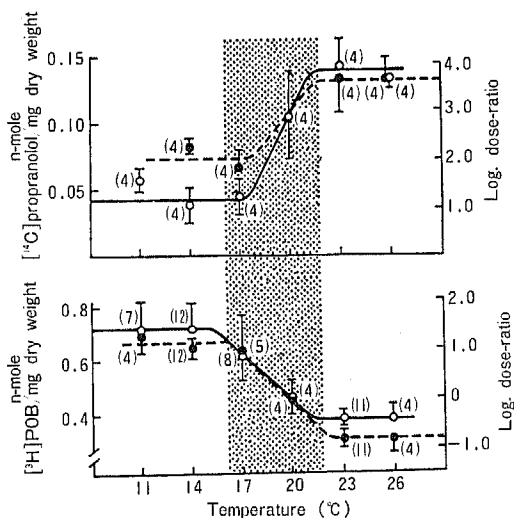


図3 カエル摘出心臓での α 、 β 受容体相互変換の温度範囲 (○—○) が 4 μ M [¹⁴C] プロプラノロールと 7.3 μ M [³H] フェノキンベンザミンの結合能を、(●---●) がおのおの拮抗薬による抑制を示している。カッコ内数字は実験数を表し、垂線は平均誤差を示す。文献23を参考として作図。

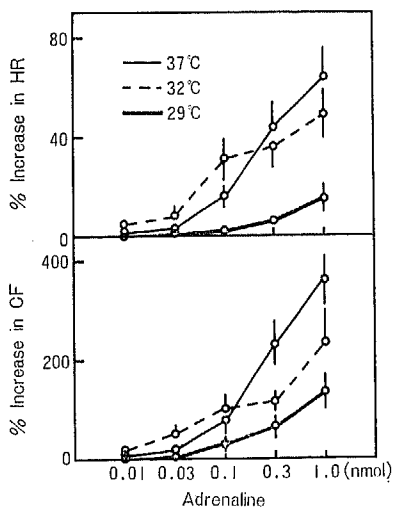


図4 37°C、32°C、29°Cにおけるアドレナリンの陽性変時・変力作用の用量作用曲線。上段に心拍数 (HR) の増加が、下段に心筋収縮力 (CF) の増加が示されている。文献10を参考として作図。

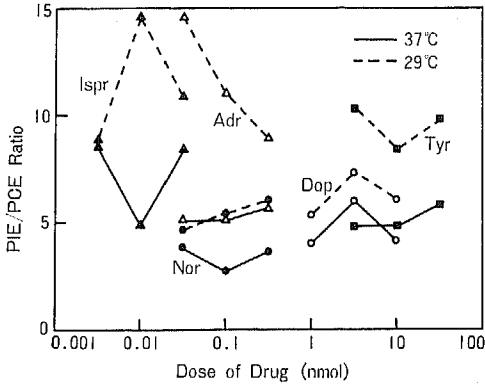


図5 カテコールアミン類5種による陽性変力作用 (PIE) と陽性変時作用 (PCE) の比 (PIE/PCE Ratio) の温度による相違
29°Cでの PIE/PCE Ratio が37°Cでの PIE/PCE Ratio より大である。Ispr: イソプロテレンール, Nor: ノルアドレナリン, Adr: アドレナリン, Dop: ドパミン, Tyr: テラミン。文献¹⁰を参考として作図。

β 受容体活性物質と拮抗物質の作用を両標本で検討した。 β 受容体活性物質による陽性変時作用と陽性変力作用の効力比が投与薬物によって異なることや β 受容体拮抗薬の変時, 変力作用に対する効力比の違いを観察した。彼らの結果は心拍数の増加をもたらす β_1 受容体と収縮力の増加をもたらす β_2 受容体とは異なる薬理学的的活性を持っている可能性を示唆するものである。

著者ら¹⁰⁾は犬摘出右心房血液灌流標本で, 5種のアドレナリン作動性アミンに対する陽性変時・変力作用を37°Cの常温と, 32°Cおよび29°Cの低温の3段階

で検討した。結果は29°Cで陽性変時作用の閾用量が増加し, 効力も抑制された。一方, 陽性変力作用は3段階の設定温度ではほとんど変化しなかった。図4に1例としてアドレナリンの作用が示してある。この陽性変時作用と陽性変力作用の温度特性の相違を表現したものが図5である。両作用の比が低温の29°Cでは明らかに増加している。この実験で我々は作用機序を異にするアドレナリン作動性アミン5種を用いているが, いずれも低温下で陽性変力作用と陽性変時作用の比が増加する傾向を示している。この事実は陽性変時作用と陽性変力作用を示す β_1 受容体は薬理的に2種類のサブタイプに分け得ることを示唆する。しかし, この説を支持しうる拮抗薬等による検討は現在のところなされておらず, 今後の研究が待たれる。

III 結 語

今回, 心臓のアドレナリン作動性受容体の温度特性についての報告をまとめてみた。アドレナリン作動性受容体は β アドレナリン作動性受容体の増感現象やアドレナリン作動性受容体相互変換説からも推察できるように, 受容体の感受性が種々の条件によって変化すると考えられる。この可変性は種々の病態で心臓の β_1 受容体に変化し得ることを示唆し, 正常状態での薬物反応がそのままおこるとは限らないことを示唆している。これからは各種病態モデルにおける薬物反応をさらに詳細に検討する必要があると思われる。また, 心臓の β_1 受容体がサブタイプに分類され得るとする知見は興味がある。すなわち, 心拍数に関与する β_1 受容体と収縮力に関与する β_2 受容体が薬理的に分類され, それぞれのサブタイプ受容体に対する選択的拮抗薬が開発されれば, 心機能の調節機序の解明はさらに進むと思われるからである。

文 献

- 1) Ahlquist, R.P. : A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*, 153 : 586-600, 1948
- 2) Langer, S.Z., Adler, E., Enero, M.A. and Stefano, F.J.E. : The role of the alpha-receptors in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. *Twentyfifth Proceedings of International Congress of Physiological Sciences*, p. 335, Springer, Berlin, New York, 1972
- 3) Starke, K. : Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 274 : 18-45, 1972
- 4) Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F.P. and Brown, T.G.Jr. : Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214 : 597-598, 1967
- 5) Endoh, M. : Adrenoceptors and the myocardial inotropic responses : Do alpha and beta receptor sites functionally coexist? In : Kalsner, S. (ed.), *Trends in Autonomic Pharmacology*, vol. 2, pp. 303-322, Urban and Schwarzenberg, Baltimore, Munich, 1982

- 6) Clark, A.J. : The effect of alternations of temperature upon the functions of the isolated heart. *J Physiol (Lond)*, 54 : 275-286, 1920
- 7) Kelly, J. J. Jr. and Hoffman, B.F. : Mechanical activity of rat papillary muscle. *Am J Physiol*, 167 : 76-80, 1951
- 8) Blinks, J.R. and Koch-Weser, J. : Physical factors in the analysis of the actions of drugs on myocardial contractility. *Pharmacol Rev*, 15 : 539-599, 1963
- 9) Yamagishi, S. and Sano, T. : Effect of temperature on pacemaker activity of rabbit sinus node. *Am J Physiol*, 212 : 829-834, 1967
- 10) Furukawa, Y., Kobayashi, M. and Chiba, S. : Effects of temperature on chronotropic and inotropic responses of isolated canine atria to five sympathomimetic amines. *Cardiovasc Res*, 13 : 225-232, 1979
- 11) Koch-Weser, J. and Blinks, J.R. : The influence of the interval between beats on myocardial contractility. *Pharmacol Rev*, 15 : 601-652, 1963
- 12) Furukawa, Y., Kobayashi, M. and Chiba, S. : Effects of temperature on inotropic responses of isolated canine atria under spontaneous or electrically paced rhythm. *Jpn Heart J*, 21 : 391-398, 1980
- 13) Carpentier, R. and Vassalle, M. : Restoration of electrical activity of guinea-pig atria during hypothermia : Effects of norepinephrine and electrical stimulation on membrane potentials. *Circ Res*, 31 : 509-519, 1972
- 14) Marshall, J.M. : Effects of low temperatures on transmembrane potentials of single fibers of the rabbit atrium. *Circ Res*, 5 : 664-669, 1957
- 15) Furukawa, Y., Kobayashi, M. and Chiba, S. : Cardiac arrest and reactivation by changes of temperature in the isolated, blood-perfused canine heart. *Jpn Heart J*, 21 : 837-844, 1980
- 16) Langer, G.A. and Brady, A.J. : The effects of temperature upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium. Relation to control of active state. *J Gen Physiol*, 52 : 682-713, 1968
- 17) Mattiazzi, A.R. and Nilsson, E. : The influence of temperature on the time course of the mechanical activity in rabbit papillary muscle. *Acta Physiol Scand*, 97 : 310-318, 1976
- 18) Suko, J. : The effect of temperature on Ca^{2+} uptake and Ca^{2+} -activated ATP hydrolysis by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Experientia*, 29 : 396-398, 1973
- 19) Chiesi, M. : Temperature-dependency of the functional activities of dog cardiac sarcoplasmic reticulum : A comparison with sarcoplasmic reticulum from rabbit and lobster muscle. *J Mol Cell Cardiol*, 11 : 245-259, 1979
- 20) Broadley, K.J. : The effects of temperature on responses of the isolated perfused heart of the guinea pig to catecholamines : A separation of the rate and force responses. *Eur J Pharmacol*, 20 : 291-299, 1972
- 21) Broadley, K.J. and Williams, R.G. : Temperature-induced changes in dissociation constants (K_A) of agonists at cardiac β -adrenoceptors determined by use of the irreversible antagonist Ro03-7894. *Br J Pharmacol*, 79 : 517-524, 1983
- 22) Kunos, G. and Szentiványi, M. : Evidence favouring the existence of a single adrenergic receptor. *Nature*, 217 : 1077-1078, 1968
- 23) Kunos, G. and Nickerson, M. : Temperature-induced interconversion of α - and β -adrenoceptors in the frog heart. *J Physiol (Lond)*, 256 : 23-40, 1976
- 24) Reinhardt, D., Wagner, J. and Schümann, H.J. : Influence of temperature on the sensitivity of the β -receptors and the contractility of guinea-pig atrium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 275 : 95-104, 1972
- 25) Mori, K., Hashimoto, H., Hasegawa, H. and Nakashima, M. : Influence of temperature on the sensitivity of the adrenoceptors in the isolated atria of guinea-pig and rats. *Eur J Pharmacol*,

55: 189-197, 1979

- 26) Weiland, G.A., Minneman, K.P. and Morinoff, P.B. : Thermodynamics of agonist and antagonist interactions with mammalian β -adrenergic receptors. *Mol Pharmacol*, 18 : 341-347, 1980
- 27) Oppermann, J.A., Ryan, C.F. and Haavik, C.O. : The role of metabolism in temperature-dependent supersensitivity of guinea-pig atria to sympathomimetic amines. *Eur J Pharmacol*, 18 : 266-270, 1977
- 28) Broadley, K.J. and Duncan, C. : The contribution of metabolism to the hypothermia-induced supersensitivity for β -adrenoceptor agonists and their positive inotropic responses. *Gen Pharmacol*, 8 : 305-310, 1977
- 29) Oppermann, J.A., Ryan, C.F. and Haavik, C.O. : Temperature dependent sensitivity of isolated guinea-pig atria to sympathomimetic amines. *Life Sci*, 10 : 613-622, 1971
- 30) Wöppel, W. and Trendelenburg, U. : Temperature-dependent supersensitivity of isolated atria to catecholamines. *Eur J Pharmacol*, 23 : 302-305, 1973
- 31) Wenzel, D.G. and Su, J.L. : Interactions between sympathomimetic amines and blocking agents on the rat ventricle strip. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 160 : 379, 1966
- 32) Govier, W.C. : A positive inotropic effect of phenylephrine mediated through *alpha* adrenergic receptors. *Life Sci*, 6 : 1361-1365, 1967
- 33) Chiba, S. : Mechanism of chronotropic and inotropic effects of phenylephrine. *Jpn J Pharmacol*, 27 : 563-571, 1977
- 34) Kunos, G. : Thyroid hormone-dependent interconversion of myocardial α - and β -adrenoceptors in the rat. *Br J Pharmacol*, 59 : 177-189, 1977
- 35) Nakashima, M., Maeda, K., Sekiya, A. and Hagino, Y. : Effect of hypothyroid status on myocardial responses to sympathomimetic drugs. *Jpn J Pharmacol*, 21 : 819-825, 1971
- 36) Juhász-Nagy, A. and Aviado, D.M. : Increased role of alpha-adrenoceptors in ischemic myocardial zones. *Physiologist*, 19 : 245, 1976
- 37) Baum, D. and Porte, D.Jr. : Beta adrenergic receptor dysfunction in hypoxic inhibition of insulin release. *Endocrinology*, 98 : 359-366, 1976
- 38) Benfey, B.G. : Cardiac adrenoceptors at low temperature and the adrenoceptor interconversion hypothesis. *Br J Pharmacol*, 61 : 167-173, 1977
- 39) Martinez, T.T. and McNeill, J.H. : The effect of temperature on cardiac adrenoceptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 203 : 457-466, 1977
- 40) Glaubiger, G. and Lefkowitz, R.J. : Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun*, 78 : 720-725, 1978
- 41) Glaubiger, G., Tsai, B.S. and Lefkowitz, R.J. : Chronic guanethidine treatment increases cardiac β -adrenergic receptors. *Nature*, 273 : 240-242, 1978
- 42) Tse, J., Powell, J.R., Baste, C.A., Priest, R.E. and Kuo, J.F. : Isoproterenol-induced cardiac hypertrophy : Modifications in characteristics of β -adrenergic receptor, adenylate cyclase and ventricular contraction. *Endocrinology*, 105 : 246-255, 1979
- 43) Yamada, S., Yamamura, H.I. and Roeske, W.R. : Alterations in cardiac autonomic receptors following 6-hydroxydopamine treatment in rats. *Mol Pharmacol*, 18 : 185-192, 1980
- 44) Dreyer, A.C. and Offermeier, J. : Indications for the existence of two types of cardiac β -adrenergic receptors. *Pharmacol Res Commun*, 7 : 151-161, 1975

(58. 9. 26 受稿)