

研究・調査報告書

報告書番号	担当
426	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Up-regulation and functional effect of cardiac β_3 -adrenoreceptors in alcoholic monkeys. アルコール依存症モデルサルでの心臓 β_3 -アドレナリン受容体のアップレギュレーションとその機能的効果	
執筆者	
Cheng HJ, Grant KA, Han QH, Daunais JB, Friedman DP, Masutani S, Little WC, Cheng CP.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 34(7): 1171-1181 (2010)	
キーワード	
アルコール、アルコール性心筋症、 β_3 -アドレナリン受容体、 β -アドレナリン作動薬、心筋収縮性	
要 旨	
<p>背景： 近年の研究は、アルコール性心筋症の病因には心臓 β-アドレナリン情報伝達の変化が関与していることを示している。しかし、アルコール性心筋症における β_3-アドレナリン受容体刺激の変化やその機能的影響については分かっていない。慢性アルコール摂取は心臓 β_3-アドレナリン受容体のアップレギュレーションを生じ、そのことが心筋細胞の機能不全を増悪させ、カルシウム調節を障害し、そしてアルコール性心筋症の進展をもたらすことが考えられる。本研究ではこの仮説について検証した。</p> <p>方法： 16匹のサルに12ヶ月間自己投与法でアルコールを摂取させた：6匹が中等度アルコール飲酒（平均アルコール摂取量：1.5±0.2 g/kg/日）、10匹が重度アルコール飲酒（3.3±0.2 g/kg/日）。10匹の対照サルと16匹のアルコール自己投与サルの左心室から調製した心筋細胞で、β_3-と β_1-アドレナリン受容体の発現、β-あるいは β_3-アドレナリン刺激に対する心筋の収縮性、一過性収縮性、Ca 電流について比較検討した。</p> <p>結果： 対照心筋細胞と比較して、アルコール性心筋症細胞では収縮性 (dL/dt(max)) で 39%、弛緩性 (dR/dt(max)) で 37%、一過性収縮で 34%、Ca 電流で 25%の有意な低下が認められた。対照と比較して、中等度および重度アルコール摂取サル心筋細胞では、β_1-アドレナリン受容体の蛋白質レベルがそれぞれ 23%と 42%低下した、一方、β_3-アドレナリン受容体蛋白質レベルは 46%と 84%増加した。これらの受容体での変化は、β-アドレナリン受容体刺激薬イソプロテレンールや β_3-アドレナリン受容体刺激薬 BRL-37344 に対する心筋細胞の機能的応答での変化と相関していた。</p> <p>結論： 慢性アルコール摂取は心臓 β_1-アドレナリン受容体をダウンレギュレーションし、β_3-アドレナリン受容体をアップレギュレーションする。これらことがアルコール性心筋症でのカテコールアミンに対する異常な応答をもたらすと考えられる。アップレギュレーションした β_3-アドレナリン情報伝達は左心室心筋細胞の収縮と弛緩の抑制を増強し、Ca 調節の障害を増悪させ、アルコール性心筋症の進展をもたらす。本研究の結果は、アルコール性心筋症の病理を理解する上で重要であり、アルコール性心筋症の治療法で β_3-アドレナリン受容体遮断薬の可能性を示唆するものである。</p>	