

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	中野 知哉
Alteration of $\beta$ -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study  (和訳) 急性期たこつぼ症候群症例の心内膜心筋生検を用いた左室心筋細胞における $\beta$ -アドレナリン受容体シグナル動態の検討			

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

たこつぼ症候群(TTS)は一過性に心尖部から心室中部にかけての壁運動低下と心基部での過収縮が出現する症候群である。急激な交感神経系過亢進が発症に関与していると推察されているが、明確な機序は解明されていない。そこで我々は心筋細胞における $\beta$ -アドレナリン受容体( $\beta$ -AR)に注目した。慢性的な交感神経系過亢進を呈する心不全症例ではカテコラミンからの心筋細胞障害を防ぐ機構である $\beta$ -AR 脱感作が生じる。 $\beta$ -AR 脱感作は G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)や $\beta$ -arrestin2 が過剰発現し細胞膜へ移行することで生じ、結果として心筋収縮の低下をもたらす。本研究では TTS 症例の心筋細胞における $\beta$ -AR シグナル動態を組織学的に評価し、発症機序における交感神経系の関与を検討した。

#### 【方法と結果】

TTS 群は Mayo Clinic criteria に基づいて TTS と診断され、二次性心筋症除外目的に急性期に心内膜心筋生検が施行された 26 例とした。正常対照群である NC 群は伝導障害を呈し心内膜心筋生検で一次性心筋症が否定された 19 例、低心機能対照群である DCM 群は臨床所見から DCM と診断され心内膜心筋生検で二次性心筋症が否定された 26 例とした。免疫染色を用いて、左室心筋細胞における GRK2 と $\beta$ -arrestin2 の発現と局在、 $\beta$ -AR 刺激により活性化される cAMP responsive element binding protein (CREB)リン酸化の発現、 $\beta$ -AR 刺激により産生される活性酸素種のマーカーである 8-hydroxy-2'deoxyguanosine (8-OHdG)の発現を比較検討した。TTS 群と DCM 群では NC 群に比較して GRK2 と $\beta$ -arrestin2 陽性面積率および細胞膜上染色率は有意に高値であり、中でも TTS 群でより高値であった。DCM 群では CREB リン酸化が認められたが、TTS 群と NC 群では認められなかった。TTS 群は DCM 群と NC 群に比較し 8-OHdG 陽性細胞が有意に高値であった。TTS 群のうち 2 例で急性期と回復期に心内膜心筋生検を施行しており、急性期では細胞膜上に GRK2 と $\beta$ -arrestin2 の発現を認めたが、回復期では消失していた。また急性期で高発現していた 8-OHdG 陽性細胞は回復期には消失していた。

#### 【考察】

TTS では GRK2 と $\beta$ -arrestin2 が細胞質と細胞膜で発現亢進し、8-OHdG の発現亢進も認めることから、交感神経系過亢進が関与していることが示唆された。また急性期と回復期を比較することで、急性期 TTS では一過性に GRK2 と $\beta$ -arrestin2 が細胞膜上へ移行していることが示唆された。急性期 TTS では DCM に比して CREB リン酸化が低値であり、 $\beta$ -AR シグナルが減弱していることが示された。以上から、急性期 TTS では GRK2 と $\beta$ -arrestin2 の発現が亢進し細胞膜上へ移行することで $\beta$ -ARs 脱感作が生じ、 $\beta$ -ARs シグナルが減弱することで左室心筋の収縮が低下すると考えられた。

#### 【結語】

たこつぼ症候群では急激な交感神経系過亢進とそれに伴う $\beta$ -AR シグナルの一過性減弱が病態発症に関与していることを組織学的に初めて証明した。