

O-0363

2 型糖尿病ラットの膝窩静脈では α_1 受容体の収縮機能が減弱する

大塚 亮^{1,2)}, 柴山 靖¹⁾, 梶栗 潤子¹⁾, 伊藤 猛雄¹⁾¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科 薬理学, ²⁾クロストーク株式会社 訪問看護ステーション とんぼ**key words** 膝窩動脈・静脈・ α アドレナリン受容体・糖尿病**【はじめに, 目的】**

交感神経から遊離するノルアドレナリンは α_1 -アドレナリン受容体 (α_1 -AR) 活性化により, 血管を収縮させる。ヒト血管における α_1 -AR の発現量や機能は, 加齢やある種の循環器疾患で変化する。例えば, α_{1A} -AR 活性化による血管の収縮能は, ヒト重症下肢虚血疾患で亢進する。また, 糖尿病では, 下肢骨格筋動脈の内皮細胞の一酸化窒素 (NO) や内皮由来膜過分極因子 (EDHF) の機能が減少するとともに, 平滑筋細胞 α_1 -AR の収縮機能が変化する可能性が報告されている。一方, 下肢骨格筋静脈の内皮機能や平滑筋細胞 α_1 -AR の機能変化と糖尿病の関係は明らかではない。これらを明らかにすることは, 糖尿病患者の QOL 向上のためのリハビリテーション療法を考える上で極めて重要である。我々は, ヒトに類似した 2 型糖尿病のモデル動物である OLETF ラットとそのコントロール動物である LETO ラットを用いて, 糖尿病と下肢骨格筋動脈と静脈 (膝窩動脈と膝窩静脈) の内皮機能および平滑筋 α_1 -AR の機能変化について検討した。

【方法】

50~65 週齢 (糖尿病の後期ステージ) の OLETF および LETO ラットより膝窩動脈と静脈を採取し, 輪状血管内皮温標本を作成した。37°C に保温し, かつ, 95% O₂+5% CO₂ を通気したクレブス溶液 (5 μ M グアネチジンと 3 μ M ジクロフェナク含有) 中で血管標本の等尺性張力を測定した。最初に, 高 K⁺ (70 mM) 溶液による収縮反応を記録し, その後, α_1 -AR アゴニストであるフェニレフリン (PE: 10 nM~30 mM) の濃度依存性反応を記録した。さらに, 標本に一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬である L-N^G-ニトロアルギニン (L-NNA: 0.1 mM) を 1 時間処理し, 高 K⁺-収縮と PE の濃度依存性収縮を記録した。

【結果】

体重は LETO ラット > OLETF ラットであり ($P < 0.01$), 血糖値と HbA_{1c} は OLETF ラット > LETO ラットであった ($P < 0.05$)。高 K⁺ と PE (10 μ M) は膝窩動脈と静脈をともに収縮させた。それぞれの刺激による最大収縮の大きさは, 膝窩静脈 > 膝窩動脈 ($P < 0.001$) であり, 両反応は L-NNA でともに増大した ($P < 0.001$)。膝窩動脈と静脈での高 K⁺-収縮は, LETO ラット = OLETF ラットであった。一方, 膝窩動脈での PE-収縮は LETO ラット = OLETF ラットであったが, 膝窩静脈の PE-収縮は L-NNA 存在 ($P < 0.01$) および非存在下 ($P < 0.001$) で, LETO ラット > OLETF ラットであった。

【考察】

第 48 回と第 49 回学会において, ラット膝窩動脈と膝窩静脈平滑筋での α_1 -AR アゴニストによる収縮に関与している α_1 -AR サブタイプは相違していることを報告した。本研究で我々は, 2 型糖尿病モデル OLETF ラットでの PE による収縮反応性が膝窩動脈では変化しないが, 膝窩静脈では減弱することを明らかにした。さらに, この PE-収縮の反応性変化は L-NNA によって影響されなかったことより, 膝窩静脈の平滑筋細胞 α_1 受容体を介した収縮反応は選択的にダウンレギュレーションされることを明らかにした。また, 高 K⁺-収縮と PE-収縮は L-NNA によって増加し, その増加程度が LETO と OLETF ラットで同程度であったことより, 糖尿病後期の OLETF ラット膝窩動脈・静脈では, 内皮細胞から NO が自発性に遊離し, 非糖尿病ラットと同程度に収縮を抑制している可能性も明らかとなった。これらの結果は, 糖尿病後期ステージにある OLETF ラットの膝窩静脈の平滑筋細胞では, 動脈の場合とは異なり, 収縮に関与する α_1 -AR の機能が選択的にダウンレギュレートされる可能性が明らかとなった。しかしながら, 2 型糖尿病における骨格筋静脈の α_1 -AR の機能異常と下肢骨格筋血流異常との関連は明らかでない。今後の検討が必要である。

【理学療法学研究としての意義】

リハビリテーションによる身体構造・機能の向上を考えていく上で, 病態における下肢骨格筋の血管のトーン調節機序を理解することは重要であると考えられ, 本研究成果はその基礎的知見を提供するものである。