

Repetitive hypoglycaemia increases circulating adrenaline level with resultant worsening of intimal thickening after vascular injury in male Goto-Kakizaki rat carotid artery

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安成, 英輔 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001375">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001375</a>

順天堂大学 博士(医学)

氏名 安成 英輔

論文題名 Repetitive hypoglycaemia increases circulating adrenaline level with resultant worsening of intimal thickening after vascular injury in rat carotid artery

(繰り返す低血糖によるアドレナリン作用の増加は平滑筋細胞の増殖を促進し、血管傷害後の新生内膜形成を促進させる)

論文内容の要旨

【背景・目的】臨床研究、基礎研究の結果から低血糖が動脈硬化を促進させる可能性が示唆されているが、そのメカニズムは明らかではない。我々は以前、ラットにおいてインスリン誘発性低血糖によるアドレナリン作用の増加が血管内皮機能障害を引き起こすことを報告した。本研究では低血糖の際に引き起こされるアドレナリンの増加が血管平滑筋細胞 (SMC) に与える影響に関して検討した。

【方法】11 週齢 GK ラットの頸動脈をカフで傷害し、3 日毎に生食を腹腔内投与する群 (S 群)、インスリン (15U/kg) を投与し、繰り返す低血糖を起こす群 (I 群)、インスリン (15U/kg) と共にブドウ糖を投与し、低血糖を回避する群 (IG 群) に分け、低血糖の新生内膜形成に与える影響について検討した。低血糖の際のアドレナリンの増加が新生内膜形成に与える影響をさらに検討するために生食投与+普通食群 (SN 群) と生食投与+ $\alpha 1$  受容体拮抗薬 (塩酸ブナゾシン) 混餌群 (SB 群)、インスリン投与による低血糖+普通食群 (IN 群) とインスリン投与による低血糖+ $\alpha 1$  受容体拮抗薬混餌群 (IB 群) に分け、カフによる血管傷害後、3 日毎にこれらの注射を繰り返した。また、培養ラット SMC を用いてアドレナリン刺激による細胞増殖に関して検討した。

【結果】I 群では低血糖を認めたが、IG 群では実際に低血糖が回避されていた。頸動脈の血管傷害後の新生内膜形成は I 群で S 群および IG 群と比較し、有意な増加を認めた。また、低血糖によりアドレナリンの増加を認めるものの、 $\alpha 1$  受容体拮抗薬を投与している IB 群では、IN 群と比較し、血管傷害後の新生内膜形成の増加が有意に抑制されていた。尚、SN 群と SB 群間では血管傷害後の新生内膜形成に有意な差は認めなかった。In vitro での検討ではラット SMC はアドレナリン刺激により有意に濃度依存的に増殖を認めた (BrdU で評価)。また、アドレナリン刺激による細胞増殖シグナル ERK の活性化を認めた。このアドレナリンによる作用は $\alpha 1$  受容体拮抗薬を同時に投与することにより有意に抑制された。

【結語】繰り返す低血糖によるアドレナリン作用の増加は SMC の増殖をもたらし、血管傷害後の新生内膜形成を促進させる可能性が示唆された。