



Altered Responsiveness to Sympathetic Nerve Stimulation and Agonists fo Isolated Left Atria of Diabetic Rats : No Evidence for Involvement of Hypothyroidism

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 夏樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1367

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 90号	学位授与年月日	平成 2年11月16日
氏 名	佐 藤 夏 樹		
論文題目	Altered Resposiveness to Sympathetic Nerve Stimulation and Agonists of Isolated Left Atria of Diabetic Rats : No Evidence for Involvement of Hypothyroidism (糖尿病ラット摘出左心房における交感神経刺激及びアゴニストに対する反応性の変化：甲状腺機能低下症との関連)		

論文題目

Altered Responsiveness to Sympathetic Nerve Stimulation and Agonists of Isolated Left Atria of Diabetic Rats : No Evidence for Involvement of Hypothyroidism

(糖尿病ラット摘出左心房における交感神経刺激及びアゴニストに対する反応性の変化：甲状腺機能低下症との関連)

論文の内容の要旨

[はじめに]

心臓交感神経障害は糖尿病の合併症の一つであり、糖尿病性起立性低血圧症の原因ともなりうる。一方、糖尿病患者あるいは糖尿病モデル動物において甲状腺機能低下症が見られるとの報告がある。しかしながら糖尿病性心臓神経障害と甲状腺機能低下症の関連は十分には解明されていない。そこで本研究では糖尿病性心臓交感神経障害における甲状腺機能低下の役割を調べるため、実験的糖尿病ラットと実験的甲状腺機能低下症ラットの交感神経刺激およびアゴニストに対する反応性の変化を比較し、更にthyroxine治療による効果も比較検討した。

[方法]

糖尿病は10週令のWistar系雄性ラットにstreptozotocin 35mg/kgを尾静脈内投与して誘発し、4及び8週後に実験を行った。甲状腺機能低下症は6週令のWistar系雄性ラットに0.15% propylthiouracil含有飼料を12週間与えて誘発した後、実験を行った。thyroxineによる治療は、1mg/kg/dayを実験前一週間皮下投与して行った。尚、対照群としてはいずれも同週令の無処置ラットを使用した。実験時に血中glucose, insulin及び甲状腺ホルモンレベル測定のための採血を行った。次に左心房を摘出し、95% O₂ + 5% CO₂で通気した37℃のKrebs Ringer液中に500mgの張力で懸垂し、標本の両側に設置したプラチナ電極を介して2Hzの刺激間隔で駆動し等尺性収縮を記録した。交感神経反応はアトロピン10⁻⁶M存在下、駆動電流を10～50mAまで段階的に増大させた時(経壁電気刺激時)の心筋収縮力の増加を指標とした。刺激終了後、標本の収縮が回復した後norepinephrineあるいはcalciumに対する陽性変力作用も同時に測定した。

[結果]

1. 糖尿病ラットでは誘発4週後に、血中glucoseの増加と甲状腺ホルモン(thyroxine及びtriiodothyronine)の減少が認められ、8週後には血中insulinの減少も認められた。甲状腺機能低下症ラットでは、甲状腺ホルモンの減少のみが観察された。
2. 糖尿病ラットでは誘発4週後には交感神経刺激およびアゴニストに対する反応に変化は認められなかった。誘発8週後では交感神経刺激に対する反応は対照群に比べ有意に低下した。さらにnorepinephrine及びcalciumに対する最大反応も神経刺激の場合に比して軽度ながら有意に低下した。一方、norepinephrineのED₅₀値は対照群と比べ有意な差はなかった。
3. 甲状腺機能低下症ラットでは交感神経刺激に対する反応は有意に低下した。norepinephrineに対する反応も軽度低下し、ED₅₀値も対照群に比べ有意に増加したが、norepinephrine及びcalciumに対する最大反応は不変であった。
4. thyroxine治療により血中甲状腺ホルモンレベルは糖尿病および甲状腺機能低下症ラットのいずれにおいても回復した。交感神経刺激及びアゴニストに対する反応は糖尿病ラットではthyroxine治療によっても全く回復はみられなかったが、甲状腺機能低下症ラットではいずれの反応もほぼ対照群と同程度にまで回復した。

[考察]

心臓交感神経反応低下の機序として、糖尿病ラットにおいては神経末端からのnorepinephrine遊離の減少及びadrenoceptor-contraction couplingの障害が考えられ、甲状腺機能低下症ラットにおいては神経末端からのnorepinephrine遊離の減少とadrenoceptorに対する感受性の低下が考えられる。更に糖尿病ラットにおいては、thyroxine治療により甲状腺ホルモンレベルを回復させても交感神経反応は改善されなかったことより、糖尿病性心臓交感神経障害における甲状腺機能低下の関与は比較的少ないものと思われる。

論文審査の結果の要旨

糖尿病性心臓交感神経障害は起立性低血圧の原因として注目されているが、その詳細は不明の点が多い。申請者は糖尿病に伴う甲状腺機能低下に着目し、この甲状腺機能低下が、糖尿病における心機能低下の一因となっているのではないかと考えて実験を行った。

1. 申請者が本研究に用いた方法は、糖尿病モデルラット、甲状腺機能低下症モデルラットの左心房摘出標本を作製し、経壁電気刺激時の心筋収縮力の増加率を測定するもので、種々アンタゴニストの添加の実験の成績から、本法はアトロピン存在下におこなうと、交感神経系反応の指標として有用であることを見出した。更にノルアドレナリン (NE) 添加時の反応 Ca^{++} 添加時の反応を比較することにより、レセプター以降の障害の有無を検索することが可能で、実験の精度、再現性にも問題ないものと判断された。
2. 誘発8週目の糖尿病ラットでは、交感神経刺激に対する反応が低下する。そしてその低下度はNE添加時の反応性の低下より大きく、その差は交感神経末端からのNE遊離障害を示すと解釈された。一方 Ca^{++} 添加時の反応性の低下は心筋自体の障害を示すので、NEと Ca^{++} に対する最大反応が同じ程度にみられること、およびNEに対する反応のED₅₀値に差がみられないことなどから、アドレノセプターレベルでの障害はあまりないと考えられた。
3. 誘発12週目の甲状腺機能低下症ラットでは同様に神経末端からのNE遊離の減少がみられるが、NE、 Ca^{++} に対する最大反応は対照と差がなくED₅₀値が増加しているので糖尿病ラットと異なり、アドレノセプターのNEに対する感受性も低下しているものと考えられた。
4. 糖尿病ラットの心交感神経障害はインスリン投与で回復するがサイロキシン投与によって回復せず、甲状腺機能低下症ラットのそれと発症機序を異にするものと考えられた。従って、糖尿病ラットの心臓交感神経障害には、甲状腺機能低下の関与は少ないものと結論した。

以上の研究成果は、糖尿病にみられる心自律神経障害の機序を示すものとして評価された。

なお、問題点として次の質問がなされた。

1. 本研究に使用した糖尿病ラットの自律神経障害は、インスリン投与によって回復するもので、主として代謝異常に起因すると思われる。ヒトの臨床でみられる自律神経障害のモデルとして病態が異なるのではないか。従って、12週以降の動物を使用した方がよいのではないだろうか。
2. 交感神経末端から遊離するNEの減少を直接的に証明する方法はないか。
3. アドレノセプターの感受性の低下を生化学的に証明できないか。
4. 糖尿病ラットにみられる甲状腺機能低下症発症の機序とその病態はどうか。

以上の問題点に対し申請者は、おおむね適正な応答をするとともに、今後なお検討をすすめる旨回答した。以上の審査の結果、本研究は学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 吉 見 輝 也

副査 教授 市 山 新 副査 教授 山 崎 昇

副査 助教授 植 松 俊 彦 副査 助教授 寺 田 護