糖尿病バイパス血管における 5-HT 誘発性血管収縮反応増強のメカニズム

鳥取部直子, 金井 祐, 山本 隆一

冠動脈バイパス手術は、狭心症や心筋梗塞に代表される虚血性心疾患の主な外科的手術の一つであるが、術中および術後に誘発される（バイパス）グラフト血管のれん縮が長期にわたる生命予後を悪くすることが知られている(1)。従って、グラフト血管の長期開存率の上昇ならびに予後の良好な長期成績をもたらすためには、グラフト血管のれん縮を防止することが必要である。また、今日我が国において、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患が急増している原因として、糖尿病の罹患率の増加があげられ、大きな社会問題となっている。糖尿病は、グラフト血管の長期開存率を低下させるリスクファクターであり、特に糖尿病患者のバイパス手術においては、グラフト血管のれん縮が生じやすいことが知られている。その詳細なメカニズムについては十分に検討されていないが、最近、実際に糖尿病患者のグラフト血管において、非糖尿病患者のグラフト血管に比較してセロトニン (5-HT) の血管反応性が有意に増強していることが確認された(2,3)。この糖尿病血管の反応性増強には、5-HT_{2A} および 5-HT_{1B} 受容体の両者が関与しており、糖尿病患者の冠動脈バイパス手術における血管れん縮の予防には、5-HT 受容体に対する拮抗薬が特に有効である可能性が示唆されるとともに、そのサブタイプは、5-HT_{2A} 受容体と 5-HT_{1B} 受容体の両者に対して拮抗作用を示すものが有用となる可能性が示唆された(2)。

血管平滑筋の収縮弛緩反応は、主にミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化によって制御されており、このリン酸化量はミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) の活性とミオシン軽鎖フォスファターゼ (MLCPh) の活性のバランスにより決定される。各種収縮刺激に応じて上昇した細胞内の Ca²⁺ は、カルモジュリンと結合して、Ca²⁺・カルモジュリン複合体を形成し、MLCK を活性化型に変換する。さらに、Rho キナーゼを介した MLCPh の活性抑制により、効果的に MLC のリン酸化量が増加し、アクトミオシン系の活性化が引き起こされて、平滑筋は収縮する(4)。これら一連の収縮機序の中でも、糖尿病血管では特に、平滑筋の MLCPh の

量的・質的障害が引き起こされており、その結果、収縮の増強が生じていることが明らかとなった(3)。またインスリンは、5-HT_{2A} 受容体を血管平滑筋細胞膜から細胞質に引き込むインターナリゼーション作用を有し、血管平滑筋細胞膜表面の受容体総数を減少させ、5-HT による血管収縮を抑制する(5)。このことから、インスリン作用不全、すなわち糖尿病においては、血管平滑筋細胞膜 5-HT 受容体の数が相対的に増加しており、5-HT に対して高い感受性を示す可能性が考えられる。

近年、冠動脈バイパス手術を受ける患者が、糖尿病に罹患している比率は年々増加しており、糖尿病患者の長期成績改善が望まれる。現在、血管れん縮抑制薬としては、塩酸パパベリンや Ca²⁺ 拮抗薬が使用されているが、それぞれ血管機能傷害の誘発や著効を示さない等の問題があり、新たな血管れん縮抑制薬の探索が切望されている。糖尿病血管反応性増強には、MLCPh の量的・質的障害、またインスリンによる細胞膜からの 5-HT_{2A} 受容体インターナリゼーション作用の減弱が関連することが明らかとなった。今後、糖尿病血管反応性増強の分子メカニズムが詳細に明らかにされることにより、糖尿病患者の冠動脈バイパス手術における新たな血管れん縮予防薬のターゲット分子の発見へと繋がるものと期待される。

文 献

- 1) Blanche C, et al. Ann Thorac Surg. 1988;45:586.
- 2) Tanaka N. Yakugaku Zasshi. 2009;129:1049-1053.
- 3) Matsuo Y, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011;412:323-327.
- 4) Hirano K. J Pharmacol Sci. 2007;104:109-115.
- 5) Kanai T, et al. J Pharmacol Sci. 2012;118:178-185.

キーワード：糖尿病、バイパス血管、セロトニン (5-HT)

九州保健福祉大学 薬学部 生物薬学研究室 薬理学第一講座 (〒882-8508 宮崎県延岡市吉野町 1714-1)

E-mail: naokot@phoenix.ac.jp 原稿受領日：2012 年 11 月 26 日、依頼原稿

Title: Mechanisms of 5-HT-induced enhanced vasoconstriction in coronary artery bypass graft harvested from patient with diabetes mellitus. Author: Naoko Tanaka-Totoribe, Tasuku Kanai, Ryuichi Yamamoto