

総説

インスリンの血管作用

川崎 博己¹⁾, 黒田 智¹⁾, 三牧 祐一²⁾

要約: インスリンは、糖代謝ばかりでなく内因性血管作動物質として循環調節に関与している可能性が示唆されている。インスリンの血管作用は複雑で、血管収縮性に働いて血圧上昇を起こす作用と血管拡張性に作用して降圧を生じる相反する作用が知られている。インスリンの慢性効果として腎 Na^+ の再吸収促進による体液量増加、中枢神経を介した交感神経活動増加による血中ノルアドレナリン、アドレナリン上昇、血管平滑筋細胞の増殖促進によって間接的に血管抵抗を増して血圧上昇を起こす。一方、インスリンの急性効果として血管に対する直接作用である血管拡張作用があり、その機序として Na^+ , K^+ -ATPase 活性亢進に基づく血管平滑筋膜の過分極, Ca^{2+} -ATPase 活性増加による細胞外への Ca^{2+} 流出と細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下, β アドレナリン受容体を介する細胞内 cyclicAMP 濃度上昇の促進、血管内皮細胞における一酸化窒素の合成促進と遊離による血管弛緩が考えられている。抵抗血管ではカルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体を介した内皮非依存性の血管弛緩作用の機序もある。本態性高血圧ではインスリン抵抗性ととも高インスリン血症がみられる。インスリン抵抗性状態では、主に血管内皮細胞機能の低下とインスリンの血管弛緩作用の減弱が起こり、血管収縮系の亢進が加わって血圧上昇に寄与し、高血圧の進展に関与している可能性が示唆されている。

1. はじめに

インスリンは膵臓ランゲルハンス島の β 細胞から分泌される 51 個のアミノ酸からなるペプチドで、糖代謝に重要

な役割を果たしている。生体内でインスリンが不足したり、十分な働きができない場合、エネルギーの素であるブドウ糖が有効に利用されないため糖代謝異常が起り、その結果高血糖となり糖尿病が発症する。現在、日本においては約 1300 万人が糖尿病およびその予備群であるといわれ、高血圧とともに生活習慣病の大部分を占める。一方、高血圧は自覚症状がないまま進行し、脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患による突然死を起すので silent killer (静かなる殺人者) とも呼ばれ、循環器疾患の重大な危険因子である。糖尿病も又これら循環器疾患の危険因子であり、糖尿病が進行すると動脈硬化を起こして血管はもろくなり、糖尿病性の腎症 (血液透析導入) や網膜症 (失明) など血管障害に起因する合併症を生じる。最近、インスリンが十分に分泌されているにもかかわらずその働きが十分でないインスリン抵抗性が高血圧や動脈硬化の進展に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。インスリンは内因性の血管作動ペプチドとして働き循環調節に関与している可能性が考えられ、さらに本態性高血圧の病因の一つにも上げられている。本総説ではインスリンの血管作用について述べ、インスリン抵抗性と本態性高血圧の関与についても触れたい。

2. インスリンの血管作用

図 1 に示すようにインスリンの血管作用は複雑で、血管収縮による血圧上昇と血管弛緩による血圧下降の相反する結果が報告されている。以下、インスリンの血管作用とその機序について述べる。

(1) 血圧上昇 (血管収縮) 作用

a. 腎ナトリウム再吸収促進

インスリンは腎臓において Na^+ の再吸収を促進して体内に Na^+ を貯留する作用をもつ。事実、若年健常人にインスリンを静脈内投与し、血糖を正常に維持すると、腎臓からの Na^+ 排泄が約 50% 低下する (1)。この機序としてインスリンが腎臓遠位尿管に直接作用して Na^+ 再吸収を促進していると考えられている (2)。また、後述するイ

キーワード: インスリン, 血圧上昇作用, 血管弛緩作用機序, インスリン抵抗性, 高血圧

¹⁾岡山大学大学院自然科学研究科臨床薬学講座 (〒700-8530 岡山市津島中 1-1-1)

²⁾岡山大学医学部付属病院薬剤部 (〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1)

原稿受領日: 2000 年 2 月 3 日

編集委員会依頼総説

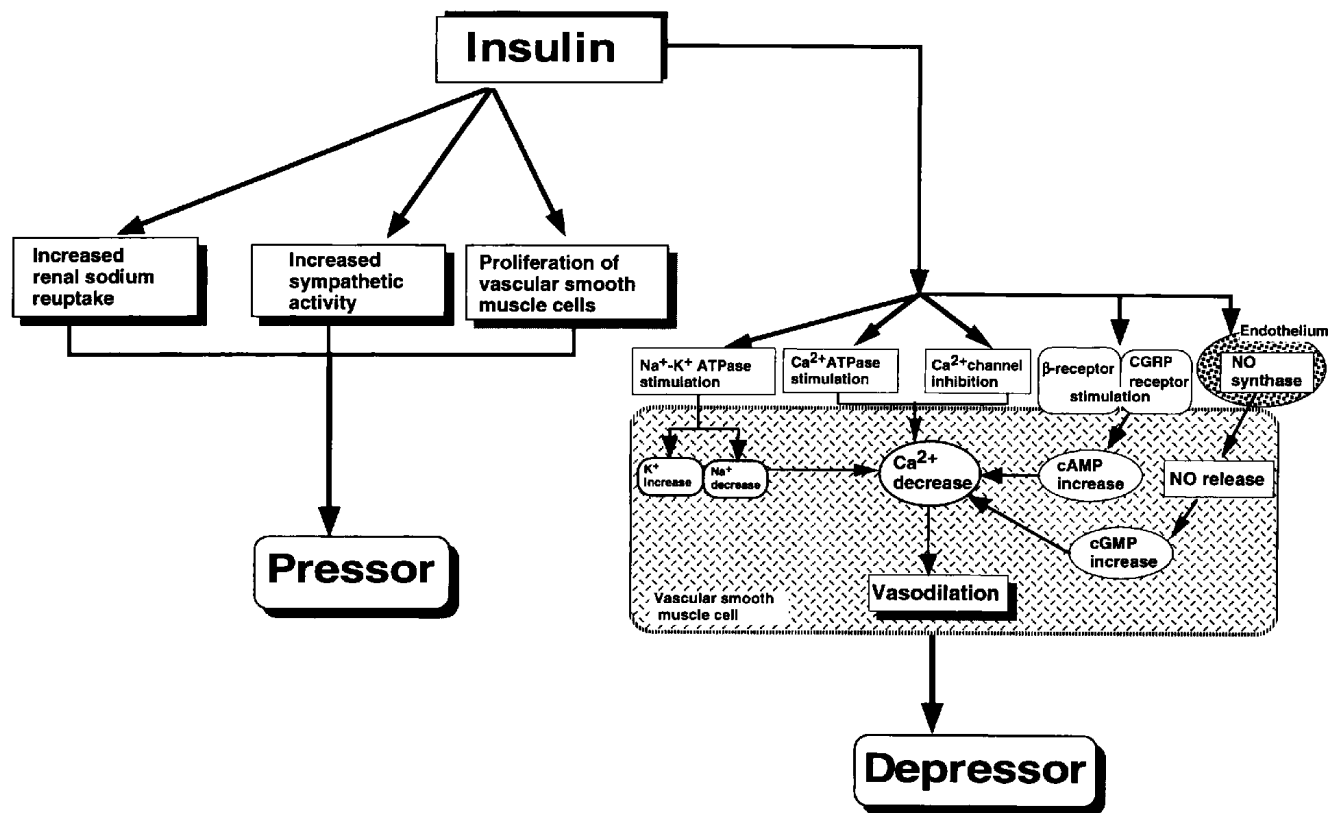


Fig. 1 Schematic drawing of possible mechanisms underlying pressor and depressor effect of insulin. cAMP, cyclic AMP; cGMP, cyclic GMP; NO, nitric oxide; CGRP, calcitonin gene-related peptide.

インスリンによる交感神経活動亢進による間接作用も考えられている。交感神経活動亢進は腎尿細管における Na⁺ 再吸収を促進し、また、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を亢進させて、Na⁺ の貯留を来す。インスリンによって体内に Na⁺ が貯留すると体液量が増大する結果、心拍出量が増大し、血圧上昇を起すという考え方が提唱されている。

b. 交感神経活性亢進作用

インスリンがヒトおよび動物において交感神経機能を亢進させることについては多くの報告がされている(3)。ヒトへのインスリン投与によって低血糖とは無関係に交感神経活性の指標とされる血中カテコールアミン（ノルアドレナリン）濃度の上昇と骨格筋の交感神経活動の増加が生じる。ラットではインスリンによる交感神経活動増加は全般的に起こるのではなく、腰髄の活動が主として増加し、腎や副腎における増加はみられないといった局在性が報告されている(4)。また、微小電極法による測定では、インスリンは選択的に筋肉への交感神経活動を増加させるが、皮

膚ではそのような増加は起こさない(5)。インスリンによる交感神経活動亢進作用の詳細な機序は明らかではないが、インスリンは血液-脳関門を通過することができ(6)、インスリン受容体が視床下部に分布する(7)ので、一部、中枢神経（視床下部）の関与が示唆されている(3)。事実、麻酔イヌにおいて、インスリンの頸動脈内投与は血糖値の変化を起こすことなしに、血圧上昇を生じ、その反応は自律神経節遮断薬によって抑制される(8)。また、ラットでは脳室内投与によって交感神経活動が増加する(9)。ヒトでは、インスリンの全身投与によって骨格筋血管内のノルアドレナリン濃度増加がみられるが、前腕局所投与ではそのような増加は認められない(10)。インスリンによる交感神経活動の亢進は血管収縮を起こし、末梢血管抵抗の増大の結果血圧上昇を生じると考えられている。しかし、ヒトではインスリンの投与によって交感神経活動が増加するにも関わらず必ずしも血圧上昇は起こらないことが知られている。この機序として、後述するインスリンの血管拡張反応が交感神経亢進による血圧上昇を相殺していると考えら

れている。また、インスリンによる血管拡張作用が先行して起こり、血圧下降が生じるため、圧受容体反射が起こって、交感神経活動が亢進するという考えも提唱されている(3)。

c. 血管平滑筋細胞増殖作用

イヌにおいてインスリンを慢性的に注入すると、注入側の血管壁が肥厚することが報告されている(11)。インスリン自身は血管平滑筋細胞に対して弱い増殖作用を持つが、血小板由来成長因子や他の成長因子による増殖を著明に促進させる作用も有する(12)。この機序としてインスリン受容体を介した mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路が考えられている(13)。インスリンによる MAPK 経路の促進は血管平滑筋細胞の分化・増殖と遊走を生じ、また、プラスミノゲン活性化因子を抑制する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の産生も起こす(12)。さらに、インスリンは血管平滑筋細胞外マトリックスの産生を促進する。インスリンは以上のような機序を介して血管平滑筋細胞増殖作用を起こし、末梢血管抵抗を増大させ、血圧上昇を起こすと考えられている。

以上のようにインスリンは血圧上昇作用をもつ可能性が示唆されているが、この作用は、慢性的に起こると考えられており、長期間高濃度のインスリンにさらされた結果インスリンが血管障害的に働いて起こると考えられている。

(2) 血圧下降(血管拡張)作用

インスリンはヒトおよび動物に投与すると血管拡張作用と骨格筋の血流量増加を起こすことは古くから知られていた(12)。しかし、この拡張作用はインスリンによる低血糖で起こると考えられ、また、インスリンによる交感神経亢進と腎ナトリウム吸収促進作用に比較してあまり注目されなかった。最近、インスリンの血管拡張作用が低血糖と関係なく生じること、さらに、インスリンによる骨格筋への糖取り込み促進作用が血管拡張作用と密接に関連していることが明らかにされ、血圧調節におけるインスリンの血管拡張作用の重要性が提唱されている(14~16)。インスリンの血管拡張作用は急性効果であるが、血管保護的に働いていると考えられている。図1にインスリンの主な血管弛緩作用機序を示した。

a. 細胞内 Ca^{2+} の減少作用

インスリンは多くの組織で細胞膜の Na^+ , K^+ -ATPase と Na^+ , K^+ ポンプを活性させ、細胞内 Na^+ の減少と K^+ の増加を起す(17)。その結果、血管平滑筋の過分極を生じて血管弛緩を起こす。また、インスリンは細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する Ca^{2+} -ATPase 活性を亢進させる(18)。さらに、 Ca^{2+} 流入を調節する Ca^{2+} チャネルを抑制する(14)。これらの作用によって細胞内 Ca^{2+} を細胞外に汲みだし、細胞内 Ca^{2+} 濃度を減少させる。その結果、血管収縮に必

要な細胞内 Ca^{2+} が減少し、血管弛緩を生じると考えられている。さらに、インスリンが血管平滑筋において様々な作動薬(アンジオテンシン II, セロトニン, バゾプレシン)による血管収縮作用と細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制することも報告されている(19)。

b. β -アドレナリン受容体 (β 受容体) の刺激作用

インスリンは β 受容体の刺激作用や β 受容体刺激薬の作用を増強することが知られている(20, 21)。血管平滑筋 β 受容体の刺激はアデニル酸シクラーゼ活性化に基づく細胞内 cyclic AMP (cAMP) 増加を生じて、血管弛緩を起こすが、インスリンも培養血管平滑筋細胞において cAMP 増加を生じる。しかし、インスリンによる cAMP 増加作用はインスリン受容体を介するという報告もある(22)。血管拡張作用は β 受容体遮断薬で抑制されないこと、インスリンがアドレナリン遊離を起こすことなどから、 β 受容体を介する作用がインスリンの血管拡張作用に役割を果たしている可能性は少ないと考えられている(3, 23)。

c. 血管内皮細胞依存性血管弛緩作用

血管内腔側にある内皮細胞は内皮細胞由来血管弛緩物質(EDRF)を遊離して血管を弛緩させるが、EDRF は一酸化窒素(NO)であることが同定されている。インスリンはヒトおよび動物において内皮細胞に作用して NO を遊離させ、内皮依存性の血管拡張を生じる(3)。インスリンの内皮依存性血管拡張作用は NO 合成酵素阻害薬 *N*^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) によって抑制される(24, 25)。また、インスリンはアセチルコリンなどのコリン作動薬による内皮依存性血管弛緩を増強する(26)。インスリンはヒト培養血管平滑筋においてインスリン受容体を介して cyclic GMP (cGMP) を増加させ(22)、NO の前駆物質である L-arginine の細胞内通過と NO 合成を促進する(27)。ヒトでは、インスリンの内皮依存性弛緩作用は交感神経がないと強く現れることから、血管内皮細胞に対する直接作用であり、交感神経性血管収縮反応によって隠されている可能性が報告されている(28)。

インスリンの NO 遊離作用は phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 経路を介して起こると考えられている(12)。NO は血管平滑筋細胞の増殖・分化・遊走の抑制、モノサイトやマクロファージなどの炎症細胞の接着阻止、各種炎症性サイトカインの活性抑制など、血管平滑筋に対して保護的に働いている(12)。したがって、インスリンは NO の合成・遊離を介して血管平滑筋を保護している可能性も考えられている(12)。

3. インスリンの血管拡張作用機序の新たな展開

インスリンの血管拡張作用機序は血圧調節にあまり関係ない太い血管で検討されてきた。そのため、血圧の調節に

重要な役割を果たしている抵抗血管（小動脈）では果たしてインスリンがどのような血管作用を示すのか殆ど明らかにされていない。著者らはインスリンの血管作用とその機序を抵抗血管で検討し、新しい知見を見い出している(29)。これらの研究から、インスリンが血管内皮細胞やNOに依存しない血管拡張作用を起すこと、その機序が従来提唱されていた Na^+ , K^+ -ATPase 活性や β 受容体刺激作用機序とは異なり非アドレナリン・非コリン性であり、強力な血管弛緩ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の受容体遮断物質で抑制されることから CGRP 受容体を刺激して発現していること(図2)、また、この血管弛緩作用は加齢によって弱くなることを明らかにしている(図2)。これらの結果はインスリンの血管作用が血管部位によって異なる可能性を示唆する。CGRP はインスリンの糖取り込みを抑制する作用があり(30,31)、インスリンとの関連が示唆される。インスリンが CGRP 受容体を介する作用があることは、新しい機序として今後の研

究の発展を期待したい。

4. インスリン抵抗性と高血圧

高血圧の患者には血中のインスリン濃度が高い(高インスリン血症)にもかかわらず、インスリンの働きが悪くブドウ糖がうまく利用されていないインスリン抵抗性とよばれる症状を持つ患者が多く見られ、また、糖尿病の患者の40~60%が高血圧を併発しているといわれている(3,14)。インスリンの基本的な作用はブドウ糖を筋肉や脂肪組織に取り込むことである。もし、このインスリンの作用が充分でなければ、インスリンの働きを代償するために膵臓 β 細胞が正常であれば、インスリンの分泌亢進を起こして血中インスリン濃度が高くなり、高インスリン血症になると考えられている。インスリン抵抗性は糖尿病のみならず、肥満、高脂血症、高血圧の各種病態でもみられるところから、高血圧、耐糖能障害、脂質代謝異常の病因にインスリン抵抗性が関与していると提唱されている。この症候群はシ

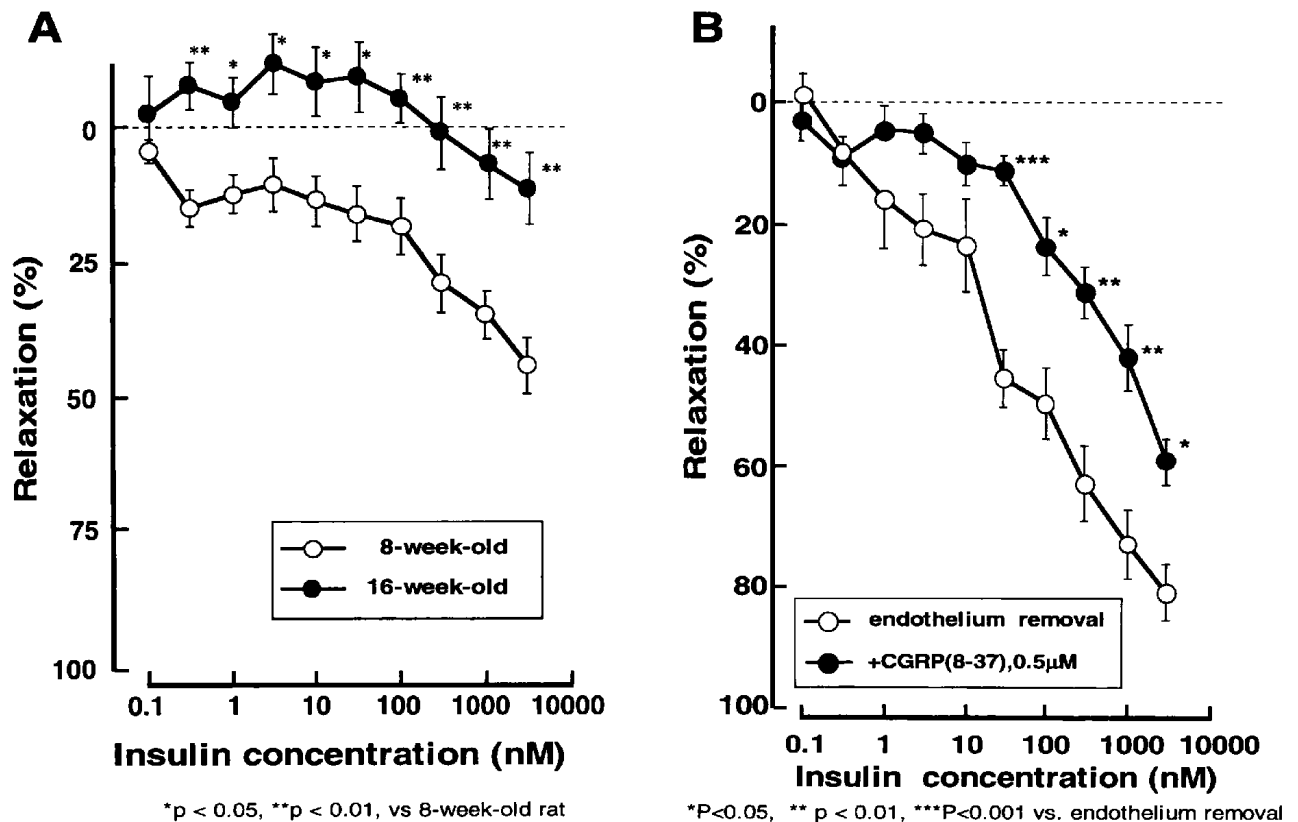


Fig. 2 Age-related decrease in vasodilation induced by insulin (A) and effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP)8-37 on insulin-induced vasodilation in perfused rat mesenteric vascular beds with active tone. A: preparations with intact endothelium. B: preparations without endothelium.

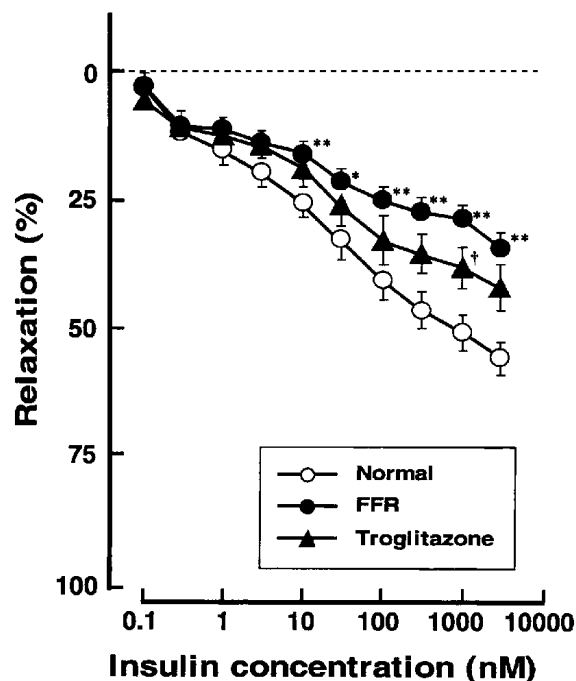
ンドローム X (32), 死の四重奏(33), インスリン抵抗性症候群(34), 内臓脂肪症候群(35) などと呼ばれている。

インスリン抵抗性があると高インスリン血症となるが, インスリンが直接循環器に作用して, 血圧上昇を引き起こし高血圧を生じるかはいまだ結論を得ていない。従来, インスリン抵抗性に基づく高血圧の機序として, 高インスリン血症による交感神経活動亢進が考えられていた。しかし, ヒトで短期間インスリン注入によって交感神経活動亢進はみられるが, 血圧上昇が起こらない(3, 14)。イヌでも数週間のインスリン注入によって血圧に変化を示さない(36)。また, 慢性的に高インスリン血症になっているインスリンノーマ患者でも高血圧にならず, 交感神経活動も変化しない(37, 38)。したがって, 高インスリン血症に伴う交感神経活動亢進が直接血圧上昇に役割を果たしている可能性については否定的である。近年ではインスリンによる血管拡張作用の減弱が重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。事実, ヒトではインスリン抵抗性があるとインスリンによる血管拡張作用が減弱していることが数多く報告されている(3, 14)。また, インスリン抵抗性ではインスリン血管拡張作用と内皮機能の減弱も生じていることも知られている(3, 14, 39~41)。我々もインスリン抵抗性ラット(高フルクトース負荷)では, インスリンの抵抗血管拡張作用が減弱する事を明らかにしている(図3)。この減弱したインスリン血管反応性はインスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体トログリタゾン(troglitazone)の長期投与(4週間)によって改善される。さらに, インスリン抵抗性ラットにおいてインスリン抵抗性改善作用があるといわれるメトホルミンの長期投与(2週間)によって内皮依存性弛緩反応が正常近くまで増大して内皮機能が改善し(42), また, 臨床的にも本態性高血圧患者へのトログリタゾン投与によって, 血中インスリン値と平均血圧の低下が報告されている(43)。

インスリン抵抗性を有すると必ず高血圧・糖尿病・高脂血症を示すわけではなく, インスリン抵抗性を持ちながら高血圧だけの人, 高脂血症のみの人, あるいはどの疾患を持たない人もあり, 病態には多様性があることが知られている。この多様性は, 高血圧・糖尿病・高脂血症・動脈硬化の各疾患感受性遺伝子を持つ個体がインスリン抵抗性になるとこれらの発症を促進するという考えが提唱されている(34)。

5. おわりに

最近, 糖尿病予備群といわれる境界型(血糖値 110~140 mg dl)では高インスリン血症がみられ, すでに動脈硬化を起している可能性が指摘されている。今後, インスリン抵抗性・糖尿病は高血圧とともに循環器疾患として生活習



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs normal rat † $p < 0.05$ vs FFR

Fig. 3 Decreased vasodilation induced by insulin and its improvement by treatment with troglitazone in perfused mesenteric vascular beds of fructose-fed insulin resistance SD rats (FFR). Normal; normal control rats. Troglitazone: 4-week treatment with 0.2% troglitazone in food.

慣病の治療上重要な位置を占めると予想される。インスリンは糖代謝ばかりでなく, 血管作動ペプチドとして循環調節にも大きな役割を果たしていると考えられ, この分野における今後の研究発展が新たな循環器疾患治療薬の開発研究に寄与する可能性は高いと思われる。

文 献

- 1) De Fronzo RA, Cook CR, Andres R, Faloona GR and Davis PJ: The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium and phosphate in man. *J Clin Invest* **55**, 845-855 (1975)
- 2) Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R and Gregory M: Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* **14**, 367-374 (1989)
- 3) Scherrer U and Sartori C: Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Implication for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and

- cardiovascular morbidity. *Circulation* **96**, 4104-4113 (1997)
- 4) Morgan DA, Balon TW, Ginsberg BH and Mark AL: Nonuniform regional sympathetic nerve responses to hyperinsulinemia in rats. *Am J Physiol* **264**, R423-R427 (1993)
 - 5) Berene C, Fagius J, Pollare T and Hjemdahl P: The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. *Diabetologia* **35**, 873-879 (1992)
 - 6) Margolis RU and Altszuler N: Insulin in the cerebrovascular fluid. *Nature* **215**, 1375-1376 (1967)
 - 7) Sauter A, Goldstein M, Engel J and Ueta K: Effect of insulin on central catecholamines. *Brain Res* **260**, 330-333 (1983)
 - 8) Pereda SA, Eckstein JW and Abboud FM: Cardiovascular responses to insulin in the absence of hypoglycemia. *Am J Physiol* **202**, 249-252 (1962)
 - 9) Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL and Johnson AK: Intracerebroventricular insulin produces non-uniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* **267**, R1350-R1355 (1994)
 - 10) Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, Trimarco B and Sacca L: Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* **90**, 24-29 (1992)
 - 11) Cruz AB: Effect of intraarterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs. *Circ Res* **9**, 39-43 (1961)
 - 12) Hsueh WA and Law RE: Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* **84**, 21J-24J (1999)
 - 13) Banskota NK, Taub R, Zellner K and King GL: Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* **3**, 1183-1190 (1989)
 - 14) Anderson EA and Mark AL: The vasodilator action of insulin. Implication for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* **21**, 136-141 (1993)
 - 15) Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A and Hardin D: Skeletal muscle blood flow: A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* **21**, 129-135 (1993)
 - 16) Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL and Connell JM: Insulin-induced vasodilation and glucose uptake are functionally linked in humans. *Diabetes* **48**, 1448-1453 (1999)
 - 17) Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, Natali A, Boni C, Del Chiano D and Buzzigoli G: Independent stimulation of glucose metabolism and $\text{Na}^+\text{-K}^+$ exchange by insulin in the human forearm. *Am J Physiol* **255**, E953-E958 (1988)
 - 18) Zemel MB, Johnson BA and Ambrozy SA: Insulin-stimulated vascular relaxation: Role of Ca^{2+} -ATPase. *Am J Hypertens* **5**, 637-641 (1992)
 - 19) Saito F, Hori MT, Fittingoff M, Hino T and Tuck ML: Insulin attenuates agonist-mediated calcium mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* **92**, 1161-1167 (1993)
 - 20) Creager MA, Liang CS and Coffman JD: Beta-adrenoceptor-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* **235**, 709-714 (1985)
 - 21) Gros R, Borkowski KR and Feldman RD: Human insulin-mediated enhancement of vascular β -adrenoceptor responsiveness. *Hypertension* **23**, 551-555 (1994)
 - 22) Trovati M, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Mularoni E, Hahn A and Anfossi G: Insulin increases cyclic nucleotide content in human vascular smooth muscle cells: a mechanism potentially involved in insulin-induced modulation of vasculature. *Diabetologia* **38**, 936-941 (1995)
 - 23) Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jequier E, Nicod P and Scherrer U: Effects of adrenergic and cholinergic blockade on insulin-induced stimulation of calf blood flow in humans. *Am J Physiol* **266**, R809-R816 (1994)
 - 24) Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L and Nicod P: Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* **94**, 2511-2515 (1994)
 - 25) Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N and Baron AD: Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* **94**, 1172-1179 (1994)
 - 26) Baron AD: Vascular reactivity. *Am J Cardiol* **84**, 25J-27J (1999)
 - 27) Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL and Mann GE: Activation of L-arginine transport (system y^+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J Physiol (Lond)* **490**, 775-781 (1996)
 - 28) Satori C, Trueb L, Nicod P and Scherrer U: Effects of sympathectomy and nitric oxide inhibition on vascular actions of insulin in humans. *Hypertension* **34**, 586-589 (1999)
 - 29) Mimaki Y, Kawasaki H, Okazaki M, Nakatsuma A, Araki H and Gomita Y: Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors in insulin-induced vasodilation in mesenteric resistance blood vessels of rats. *Br J Pharmacol* **122**, 1684-1690 (1998)
 - 30) Kreutter DK, Orena SJ, Torchia AJ, Contillo LG, Andrews GC and Stevenson RW: Amylin and CGRP induces insulin resistance via a receptor distinct from cAMP-coupled CGRP receptor. *Am J Physiol* **264**, E606-E613 (1993)
 - 31) Rossetti L, Farrace S, Choi SB, Giaccari A, Sloan L, Frontoni S and Katz MS: Multiple metabolic effects of CGRP in conscious rats: role of glycogen synthase and phosphorylase. *Am J Physiol* **264**, E1-E10 (1993)
 - 32) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1595-1607 (1988)
 - 33) Kaplan NM: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* **149**, 1514-1520 (1989)
 - 34) DeFronzo RA and Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and athero-

- sclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14**, 173-194 (1991)
- 35) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K and Tarui S: Close correlation of intraabdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* **16**, 484-490 (1990)
- 36) Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA and Hall JE: The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* **4**, 164-168 (1991)
- 37) Tsutsu N, Nunoi K, Kodama T, Nomiyama R, Iwase M and Fijishima M: Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens* **8**, 479-482 (1990)
- 38) Scherrer U, Owlya R and Trueb L: Sympathetic nerve activity before and after resection of an insulinoma. *N Engl J Med* **335**, 1240-1242 (1996)
- 39) Baron AD: Hemodynamic action of insulin. *Am J Physiol* **267**, E187-E202 (1994)
- 40) Pieper GM, Meier DA and Hager SR: Endothelium dysfunction in a model of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Am J Physiol* **269**, H845-H850 (1995)
- 41) Katakam PV, Ujhelyi MR and Miller AW: EDHF-mediated relaxation is impaired in fructose-fed rats. *J Cardiovasc Pharmacol* **34**, 461-467 (1999)
- 42) Katakam PV, Ujhelyi MR, Hoenig M and Miller AW: Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats. *Hypertension* **35**, 108-112 (2000)
- 43) Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H and Masuo K: Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertension. *Am J Hypertens* **8**, 316-320 (1995)

Abstract—Vascular effects of insulin. Hiromu KAWASAKI¹⁾, Satoshi KURODA¹⁾ and Yuichi MIMAKI²⁾ (¹⁾Department of Clinical Pharmaceutical Science, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, 1-1-1 Tsushimanaka, Okayama 700-8530, Japan, and ²⁾Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **115**, 287~293 (2000)

Insulin as a vascular hormone, apart from its effect on intermediary metabolism, has been considered to play an important role in cardiovascular regulation and pathophysiology of cardiovascular diseases such as essential hypertension, congestive cardiac failure and atherosclerosis. Insulin induces pressor effects by mechanisms of increased sympathetic activity, renal sodium retention and proliferation of vascular smooth muscle cells. On the other hand, accumulating evidence indicates that insulin decreases vascular resistance and increases organ blood flow especially in skeletal muscle tissue, indicating that insulin is a vasodilator. Several mechanisms underlying insulin-induced vasodilation have been proposed. Insulin enhances calcium efflux from vascular smooth muscle cells by activating the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase and causes hyperpolarization by stimulating Na^{+} , K^{+} -ATPase and sodium/potassium pump. Insulin also stimulates nitric oxide (NO) synthase and increases release of NO from vascular endothelium to cause vasodilation. An increase in cyclic AMP levels is induced by insulin, via activation of insulin receptors, β -adrenoceptors and calcitonin gene-related peptide receptors. However, main cause of mechanisms mediating the vasodilation remain obscure. Hypertension is associated with insulin resistance and hyperinsulinemia. Insulin resistance may contribute to hypertension by sympathetic overactivity, endothelium dysfunction and decreased vasodilator action of insulin. Therefore, insulin must be considered a vasoactive peptide and more investigations are needed to better understand the full significance of the hemodynamic effect of insulin.

Keywords: insulin; vasopressor mechanism; vasodilator mechanism; insulin resistance; hypertension

著者プロフィール

川崎 博己 (かわさき ひろむ)

◇岡山大学大学院自然科学研究科臨床薬学講座教授, 薬学博士.

◇1969年福岡大学薬学部薬学科卒業, '69年福岡大学薬学部助手, '78年九州大学大学院薬学研究科博士過程修了, '78年第一薬科大学講師, '79年宮崎医科大学助教授, '80~'82年南イリノイ大学医学部留学, '94年岡山大学医学部附属病院薬剤部助教授・副薬剤部長, '97年岡山大学大学院薬学研究科臨床薬学講座教授, '99年から現職.

◇研究テーマ: 循環器薬理, ペプチド作動性神経の循環器調節, 抗高血圧薬の機序解明, インスリン抵抗性.

◇著書: 機能毒性学 (分担), 心不全 (分担), 疾患と今日の処方 (分担), 薬理学 (分担), Key Word 循環系 (分担).

◇趣味: テニス, ギター演奏, 老後の趣味を模索中.



黒田 智 (くろだ さとし)

◇岡山大学大学院自然科学研究科臨床薬学教室, 修士課程2年.

◇1998年岡山大学薬学部製薬化学科卒業, '98年岡山大学大学院薬学研究科修士課程入学, 現在に至る.

◇研究テーマ: インスリン抵抗性に関する研究.

◇趣味: パソコン, 作曲.



三牧 祐一 (みまき ゆういち)

◇岡山大学医学部附属病院薬剤部, 試験研究主任, 医学博士.

◇1977年福岡大学薬学部卒業, '77年岡山大学医学部附属病院薬剤部勤務, '91年岡山大学医学部附属病院三朝分院薬剤室主任, '93年岡山大学医学部附属病院薬剤部主任, '98年から現職.

◇研究テーマ: インスリンの血管反応.

◇趣味: 釣, 音楽.

