

平滑筋の高濃度  $K^+$ 誘発性収縮反応

およびグルコース取込み機構の解析

(Analysis on mechanisms of glucose uptake on high

$K^+$ -induced contraction in smooth muscle)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 25 年入学

神田 秀憲

(指導教員：鈴木 浩悦)

## 要旨

【目的】平滑筋は、電気生理学のおよび機械的応答から phasic 筋と tonic 筋に大別される。また、この 2 つの筋の差異は好氣的代謝への依存性にもあることが示唆されてきた。さらに、平滑筋の収縮反応は組織によりグルコース (GL) 取込み機構の関与が異なる可能性がある。しかし、GL 輸送体と収縮の関係について示した報告は少ない。本研究は、phasic 筋および tonic 筋の収縮反応と GL 取込み機構の関連について検討した。【材料方法】ブタ眼球は屠場より入手し、雄性ウイスターラットより回腸および大動脈、腎臓を摘出した。張力測定および mRNA 解析、NADH/NAD 比の解析、細胞内ホスホクレアチン (PCr) 含量の測定、蛍光 GL 取込み量の測定、GLUT4 トランスロケーション (TL) 解析を行った。【結果】好氣的代謝阻害は、虹彩括約筋と回腸の高濃度  $K^+$  収縮を顕著に抑制したが、大動脈ではわずかであった。SGLT 阻害薬である phloridzin は、虹彩括約筋と回腸の高濃度  $K^+$  収縮を顕著に抑制したが、大動脈ではわずかであった。回腸平滑筋には SGLT1 mRNA が存在したが、大動脈平滑筋にはわずかであった。Phloridzin は、回腸において解糖系活性および GL 取込み量を低下した。一方、大動脈平滑筋には GLUT4 mRNA が発現していた。インスリンは、大動脈において PI3K/Akt 経路を介して GL 取込み量および細胞膜への GLUT4TL を増加した。高濃度  $K^+$  は大動脈において GL 取込み量を増加しなかった。しかし、高濃度  $K^+$  および NaCN の同時適用は、AMPK 経路を介してグルコース取

込み量および細胞膜への GLUT4TL を増加した。【考察】 Phasic 筋である虹彩括約筋と回腸において、高濃度 K<sup>+</sup>収縮は好氣的代謝への依存性が大きく、回腸の高濃度 K<sup>+</sup>収縮は SGLT1 を介した GL 取込みを活性化した。一方、大動脈は骨格筋と同様に GLUT4 が存在したが、収縮は GL 取込みを増加しなかった。しかし、NaCN 存在下で AMPK 活性化により GLUT4 を介して GL を取込むことが示された。また、GLUT1 などの GL 輸送体の関与の可能性も示唆された。本研究は、平滑筋における GL 取込み機構が、組織により異なることをはじめて明らかにした。これらの知見は、ショック時、飢餓状態あるいは糖尿病における内臓機能の病態の解明に寄与すると考えられる。