

## 第4回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

Influence of the polyol pathway on norepinephrine transporter reduction in diabetic cardiac sympathetic nerves: implications for heterogeneous accumulation of MIBG

(*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32 (8), 993–997, 2005)

糖尿病時の心臓交感神経におけるノルエピネフリン・トランスポータの低下に対するポリオール代謝経路の影響：MIBGの不均一な集積との関連

清野 泰<sup>1</sup>, 梶原 聡美<sup>2</sup>, 藤原 弘美<sup>2</sup>, 金川 直樹<sup>2</sup>, 佐治 英郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院・病院RI実験施設

<sup>2</sup>京都大学大学院薬学研究科・病態機能分析学分野

**【背景および目的】** <sup>123</sup>I 標識 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた心筋シンチグラフィにより、糖尿病患者の神経障害の進行とともに下壁から始まる MIBG の心臓への不均一な異常な集積が明らかとなった。一般に糖尿病時の末梢神経では、ポリオール代謝経路の活性化とそれに起因する神経障害が報告されている。ポリオール代謝経路は、高血糖時に活性化される糖代謝の副路であり、アルドース還元酵素によりグルコースがソルビトールに変換され、続いてソルビトール脱水素酵素によりソルビトールがフルクトースに変換される。生成したソルビトールとフルクトースが神経内に蓄積することにより神経変性や機能不全を引き起こすことが報告されている。しかし、ポリオール代謝経路と心臓交感神経との関連を調べた研究はほとんどない。われわれは、1 型と 2 型の糖尿病モデルラットを用いて、下壁における MIBG 集積の低下が、局所心筋血流量や心臓のノルエピネフリン含量と関係なく、MIBG を交感神経終末へ輸送するタンパク質であるノルエピネフリン・トランスポータ (NET) の発現低下と関連していることを明らかにしてきた。

このような背景のもと、ポリオール代謝経路の心臓交感神経機能に対する影響を調べることを目的として本実験を計画した。具体的にはポリオール代謝経路の律速酵素の阻害剤であるアルドース還元酵素阻害剤 (ARI) を投与した糖尿病モデルラットを用いて、前壁と下壁におけるソルビトール含量、MIBG 集積量、NET 発現量を検討することにより、その影響を検討した。

**【方法】** 実験には streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病モデルラット (n = 74) および同一週齢のコントロールラット (n = 36: コントロール群) を用いた。糖尿病誘発群は、STZ 投与後より ARI を毎日経口投与する群 (n = 42: ARI-D 群) と無処置群 (n = 32: STZ-D 群) の 2 群に分け 4 週間飼育した。4 週間後に、心臓を摘出し心臓局所のソルビトール含量の測定および飽和結合実験により NET 発現量を測定した。心臓局所における MIBG 集積量は、*ex vivo* オートラジオグラフィ法により検討した。

**【結果・考察】** 心臓各部位でのソルビトール含量はコントロール群に比較して、STZ-D 群では有意に高値を示した。ARI-D 群では STZ-D 群に比較してソルビトール含量は有意に低下していた。このことは、ARI が作用しポリオール代謝経路の活性を抑制していることを示している。MIBG の集積に関しては、STZ-D 群の下壁で低下していた MIBG 集積は、ARI-D 群では前壁と下壁の間に有意な差が認められず、ARI 投与により神経障害を抑制していることを示唆した。またこの変化に呼応して NET 発現量も ARI-D 群の下壁では前壁レベルまで回復していた。

**【結論】** 糖尿病時のポリオール代謝経路の亢進と心臓交感神経機能の局所的な低下との間に関連があり、この機能不全に NET の局所的な発現量の低下が関与していることが示された。