

特集 糖尿病の血管合併症

I. 疫学・病因・病態

糖尿病における中膜の障害とそのメカニズム

坂田則行¹⁾，今永至信²⁾

1) 福岡大学 医学部 教授

2) 朝倉健生病院，同 透析センター 副部長

動脈は内膜，中膜，外膜の3層構造から成り，その構造と機能の面から弾性型動脈，筋型動脈および細小動脈の3種類がある．糖尿病の血管合併症には糖尿病性細小血管症と糖尿病性大血管症があり，前者には糖尿病性糸球体硬化症と網膜症および細小動脈硬化症が含まれる．大血管症は通常の粥状硬化と同様であり，糖尿病ではより早期から，より高度に生じる．中膜の主要な構成成分は平滑筋細胞とコラーゲン，エラスチンである．糖尿病による中膜障害は，複数の機序が相加・相乗的に作用して起こる．高血糖により中膜の構造蛋白であるコラーゲンにはグリケーション（糖化反応）が起こり，後期反応生成物（AGEs）が蓄積し，血管は硬化する．グリケーションの過程では活性酸素が発生するため，平滑筋細胞は傷害される．さらに細胞内のポリオール経路の亢進やAGE受容体を介して細胞内酸化ストレスが亢進し，平滑筋細胞における細胞接着分子の変化やアポトーシスが引き起こされる．

動脈の構造と機能

動脈は内腔側から内膜，中膜，外膜の3層構造より成る．動脈の構成成分は，基本的には内皮細胞，平滑筋細胞と弾性線維，コラーゲン，酸性ムコ多糖を含む細胞外マトリックスである．内膜は，血管腔とは1層の内皮細胞により，中膜とは厚い弾性線維からなる内弾性板で境される．中膜と外膜との間には薄い外弾性板がある．

動脈は，構造と機能の面から弾性型動脈，筋型動脈および細小動脈の3種類に分けられる．弾性型動脈は大動脈とそれから直接分岐する動脈が含まれ，生理的には配管としてだけでなく，空気室的機能を持ち，心臓からの間欠的拍出を連続的な流れにする機能を有している．こ

の機能には中膜特有の構造が関係する．すなわち，弾性型動脈の中膜は平滑筋細胞層と弾性板が交互に層板状に配列し，弾性板の間を架橋弾性線維が連結した構造を形成している（図1-A，B）．一方，筋型動脈は機能的には血流分配を司る．構造的には内弾性板と外弾性板がよく発達し，中膜は主に平滑筋細胞で構成され，弾性線維が乏しい（図1-C，D）．細小動脈は100～300 μm 径の動脈で，筋型動脈と同様に主に平滑筋細胞からなる中膜構造を有する．血流分配に関与するだけでなく，抵抗血管として作用し，ここでは急激な血圧下降が起こる．

動脈壁の実質細胞は内皮細胞と平滑筋細胞である．内皮細胞は1層に配列し，血液と血管との界面を形成する．血液の流動性の維持（抗血栓作用），物質透過の調節，血管壁トーンスの保持や血管壁細胞の増殖や炎症時の白血球の接着などに関与している．一方，血管平滑筋細胞は

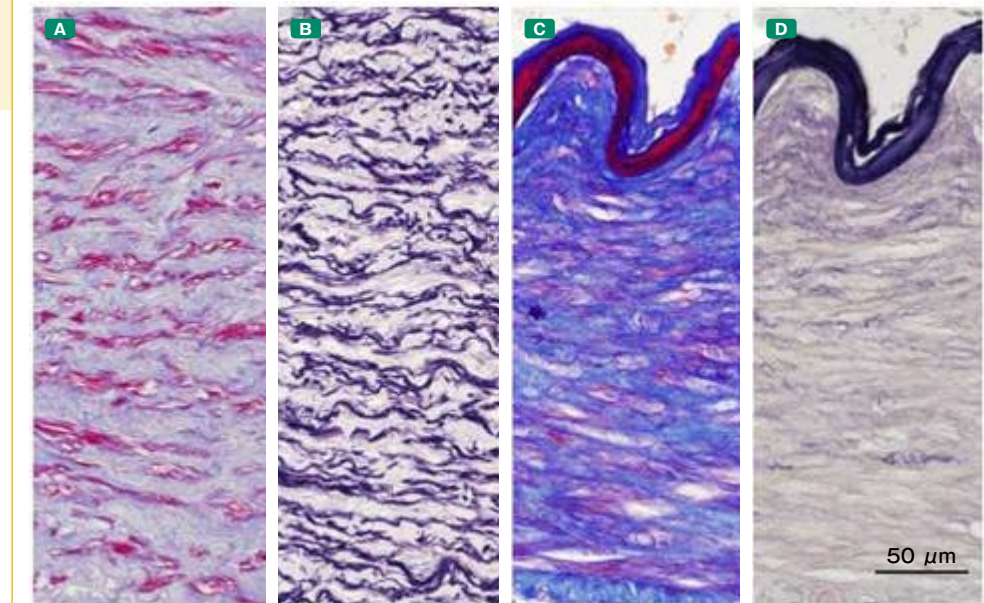


図1 弾性型動脈（A，B）と筋型動脈（C，D）の中膜組織
A，C：マッソントリクローム染色／B，D：弾性線維染色

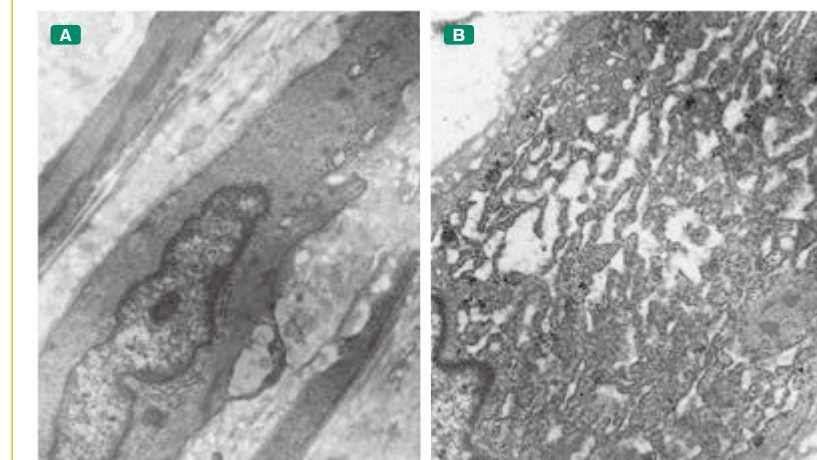


図2 血管平滑筋細胞の電子顕微鏡像
A：中膜平滑筋細胞／B：内膜平滑筋細胞

中膜の主要な構成細胞であり，接着分子を介して相互に結合したり，弾性線維に付着している．この中膜平滑筋細胞は筋フィラメントに富み，細胞膜付着部にはdense bodyを形成する収縮型の平滑筋細胞である（図2-A）．小器官は核周にあり，比較的少なく，細胞周囲は基底膜に取り囲まれている．細胞膜にはpinocytotic vesiclesが発達していることがある．一方，内膜には動脈の発生や種々の刺激により繊維芽細胞に似た合成型平滑筋細胞がある．合成型平滑筋細胞は，細胞質の大部分を粗面小胞体を主とした小器官で占められ，筋フィラメントは細胞質周辺に

わずかしみられない（図2-B）．ブタの大動脈中膜平滑筋細胞を培養すると，継代数が増加するに伴い収縮型平滑筋細胞が減少し，合成型平滑筋細胞が増加してくる．この収縮型から合成型平滑筋細胞への転換には，増殖因子や細胞外マトリックスが関与している．中膜に多く局在するⅢ型コラーゲンやエラスチン上で平滑筋細胞を培養すると，遊走や増殖が抑制されて収縮型平滑筋細胞になる．一方，動脈をカテーテルで傷害するとPDGF，FGF，TGF- β などの増殖因子に刺激された平滑筋細胞は，合成型に形質転換して内膜で増殖する．