ウレタン麻酔下でのストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける血圧と心拍数の変化

新潟大学医学部生理学第二教室（主任：本間信治教授）
山 崎 ユウ子

Blood Pressure and Heart Rate Changes in Streptozotocin Diabetic Rats Under Urethane Anesthesia

Yuko YAMAZAKI

Department of Physiology,
Niigata University, School of Medicine
(Director: Prof. Shinji HOMMA)

Blood pressure and heart rate of streptozotocin diabetic rats (60mg/kg) were compared with those of age-matched controls during 1) supine and prone tilt, 2) carotid artery occlusion and 3) cervical vagus or sympathetic nerve stimulation under urethane anesthesia (1g/kg). Blood pressure and heart rate of diabetic rats were lower than those of normal rats. Heart rate variation (R–R Interval Variation) of the diabetic rats were larger than that of normal. Blood pressure fall in supine and prone tilt was significantly larger in diabetic than in normal control rats. Heart rate rise (compensatory tachycardia) and the recovery from the blood pressure fall during the tilt were seen on prone tilt of normal rats but those were hardly seen in diabetic rats. Reflex rise of blood pressure during carotid artery occlusion was lower in diabetic than in normal rats. These changes may be derived from the diabetic autonomic neuropathy and diabetic changes of effector organs, the cardiovascular system. Autonomic reflex arc, afferent and efferent limbs and central relay neurons, may be disordered.

Key words: 1) streptozotocin diabetic rat, 2) blood pressure, 3) heart rate, 4) postural hypotension, 5) autonomic neuropathy
ストレプトゾトシン糖尿病ラット，血圧，心拍数，起立性低血圧，自律神経障害

Reprint requests to: Yuko YAMAZAKI,
Department of Physiology, Niigata
University, School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部生理学第二教室
山崎ユウ子

I. はじめに

糖尿病では心血管系の異常・腎障害・消化管系の異常・神経障害・網膜症等の全身の合併症が生じてくる事が良く知られている[1]．糖尿病の合併症や障害の病態生理的機構を理解するために当教室で以前にストレプトゾトシン糖尿病ラットの消化管を in vitro で検索し，腸管平滑筋のアセチルコリン（acetylcholine，Ach）とP物質（substance P，sP）に対する収縮反応が減少しているのを見いだした[2]．さらに，上部消化管の自発運動頻度の減少を発見し，ペースメーカー活動の障害を指摘した[3]．そこで，著者は心血管系においても，同様な変化がストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて見られるかに興味を持った．ウレタン麻酔下のストレプトゾトシン糖尿病ラットを用い，1）仰臥位あるいは伏臥位での傾斜（tilting）時，2）頚動脈遮断時，3）頚部交感神経または迷走神経刺激時の血圧と心拍数の変化を測定し，正常と比較した．またストレプトゾトシン注射後3カ月間までそれらの変化の経時推移を追跡した．

ストレプトゾトシン糖尿病ラットは，正常より低い血圧と心拍数を示し，頚動脈洞圧反射の障害及び，傾斜時（tilting）において正常より大きく血圧が低下することが判明した．

II. 材料と方法

ラットを糖尿病にする方法は我々の以前の報告と同様であった[2)3)4)]．7週令の雄ウイスター系ラットで，約200gの体重のものを業者から購入した．ラットは糖尿病群と対照群の二郡に分け，糖尿病群はストレプトゾトシン（STZ）（60mg/kg）をクエン酸緩衝液（50mM，pH=4.4）に溶解して注射し，対照群に同じ容積のクエン酸緩衝液のみを注射した．食物と水はいつでも採れるようにしておいた．腹腔注射にて1g/kgのウレタンで麻酔した．心電図（ECG）は通常脳波に用いられる針電極（NE-223S，Nihonkohden，Japan）を使用，胸部誘導にてモニターした．通常の電気生理用アンプと心拍計（AB-620GとAT-601G，Nihonkohden，Japan）を介し心電図と心拍をオッシロスコープ（VC-10，Nihonkohden，Japan）上でモニターし，さらに紙記録計（WI-641G，Nihonkohden，Japan）に記録した．心拍の変動（R-R 間隔変動，R-R interval variation，RRIV）は AD 変換器を介し心電図データを取り込み，マイクロコンピューター（PC-9801Vm，NEC，Japan）で計算した（新潟大学，医学部，検査診断学講座，岡田正彦教授のプログラムによる）．RRIV=[(S.D. of mean RRI/mean RRI)×100]．血糖値測定用に血液は尾静脈から採血した．気管切開を施行，挿管後，頚動脈及び左右の頚部迷走神経幹と交感神経幹をまわりの組織より注意深く剝離し，頚部交感神経と迷走神経の電気的刺激や，ブルドック鉗子による頚動脈閉塞実験に備えた．続いて，直径0.61mm（INTRAMEDIC，Becton，Dickinson and Company，U.S.A.）のポリエチレンチューブを尾動脈に挿入し，圧トランスデューサー（MPU または LPU-05-290-0-III，Toyo MEAS. Ins. Co.，and AP-620G，Nihonkohden，Japan）に結合，キャリアーアンプを介して血圧をモニターし紙記録計に記録した．ラットの四肢と上前歯をゴムバンドで傾斜板にくくりつけ，仰臥位または伏臥位に固定した．傾斜板を手動で45度の角度に傾斜し（head-up tilt）約20秒間保持した後，元の位置に戻し，傾斜前後の血圧及び心拍をモニターした．実験初期には傾斜板の動きを傾斜板と実験机に固定した測角計（goniometer）でモニターした．傾斜実験（tilting）と頚動脈遮断実験の後に頚部交感神経と迷走神経の電気的刺激実験を施行した．頚部迷走神経はできるだけ中枢部で切断，その末梢端を，交感神経幹は上頚交感神経節のできるだけ近くで切断してその中枢端をミネラルオイル中でそれぞれ刺激した．プールは針金の輪を頚部の皮膚に縫いつけて作成し，ミネラルオイルを注入した．プールの温度は32度に保持した．神経を銀—塩化銀電極でミネラルオイルの中に持ち上げ，電気刺激装置（SEN-2101，Nihonkohden，Japan）で刺激した．刺激条件は0.1 msec，20V（誘発複合電位の全ての成分を誘発する値の5～10倍）の強さで，5，10，20，50Hzで10秒間刺激した[4]．STZ 注射後の期間に従って，ラットを次の4つのグループに分けた．1）1ケ月未満，25.0±1.00日（平均±S.D.E.，n=5）（blM，図における略語），2）1～2ケ月（38.0±0.91日，n=4）（1M），3）2～3ケ月（66.2±0.58日，n=5）（2M），4）3ケ月以上（93.5±0.65日，n=4）（3M）．データはマイクロコンピューター（9801-Vm，NEC，Japan）を用い，平均，標準偏差（S.D.），標準誤差（S.D.E.）を求め，Student の T検定等により有意差を判定した[5]．

III. 結　果

糖尿病ラットの一般的特徴

体重，血糖，仰臥位安静時における収縮期血圧と心拍数を表1に記した．表に示すように糖尿病ラットの体重，仰臥位安静時心拍数は正常ラットよりも有意に小さ

表 1　正常と糖尿病ラットの一般的性質（体重，血糖値，収縮期血圧，心拍，心拍変動）の比較．糖尿病ラットはストレプトゾトシン投与後，1カ月以内，1～2カ月，2～3カ月，3カ月以上にグループ化し，それらと同令の正常ラットの測定値と比較した．（詳細は本文の材料と方法を参照）．

Body weight (g)				
	within 1 M	1～2 months	2～3 months	over 3 months
N	378± 7.5(n=4)	440 (n=2)	492±16.4(n=6)	590±22.7(n=4)
DM	244±15.0(n=5)	235±11.9(n=4)	305±18.5(n=4)	300±36.0
	p<0.001		p<0.01	p<0.001
Blood glucose (mg/dl)				
N	187±16.9(n=5)	110± 8.5(n=4)	119± 8.5(n=4)	124±16.7(n=4)
DM	528±53.7(n=4)	516 (n=2)	516±51.9(n=6)	587±36.0(n=4)
	p<0.01		p<0.01	p<0.001
Blood pressure (mmHg)				
N	76± 3.8(n=4)	95 (n=2)	82± 5.9(n=4)	83± 6.0(n=4)
DM	70± 5.2(n=5)	81± 8.8(n=4)	95± 6.5(n=6)	68± 4.3(n=4)
	NS		NS	NS
Heart rate (beat/min)				
N	372±13.2(n=4)	405 (n=2)	373±15.1(n=6)	395± 8.1(n=4)
DM	317±10.6(n=4)	357± 6.6(n=3)	325± 9.9(n=4)	355±20.2(n=4)
	p<0.05		p<0.05	NS
Heart rate variation (%)				
N	6.7± 4.64(n=4)	1.0 (n=2)	10.0±4.42(n=4)	7.7±4.99(n=4)
DM	28.8<17.89(n=4)	11.9±4.44(n=3)	7.1±2.81(n=6)	23.8±9.74(n=3)
	NS		NS	NS

かった．また心電図による R-R 間隔変動または心拍数の変動は正常ラットよりも糖尿病ラットのほうがより大きかった．糖尿病ラットにおける収縮期血圧は正常群より低かったが有意差は認められなかった．正常ラットの平均血圧は，（ストレプトゾトシン注射後1ケ月から3ケ月以内の全ての群をまとめると）82.2±2.99 mmHg（平均±標準誤差，n=16）であり，糖尿病ラットでは 77.9±3.91 mmHg（n=17）であった．

仰臥位及び伏臥位傾斜時（tilting）の血圧と心拍数の変化

正常，糖尿病ラットの両者で仰臥位傾斜及び伏臥位傾斜時（tilting）で血圧の下降が認められた（**図 1**）．tilting 時の血圧下降は正常ラットでも糖尿病ラットでも仰臥位での tilting 時が伏臥位での tilting 時よりも大きかった．また糖尿病ラットでは仰臥位及び伏臥位での tilting による血圧降下が共に正常群よりも大きかった．また糖尿病ラットでは，糖尿病罹病期間が長くなるにつれて tilting 時の血圧降下が大きくなる傾向にあった．仰臥位 tilting では3ケ月めの群間に，また伏臥位 tilting では1ケ月めと3ケ月めの群間で，糖尿病ラット tilting 時の血圧降下が統計的に有意に正常ラットの血圧降下より大きかった（**図 2-A, B**）．

正常群においても糖尿病群においても仰臥位の tilting では，常に血圧の低下に伴って心拍数の低下がみられた（**図 1**）．しかし，正常ラットの伏臥位の tilting では，血圧降下に伴い，わずかな心拍数の増加が見られ，糖尿病群の伏臥位 tilting 時の単純な心拍数低下と対照的であった（**図 3-A, B**）．このため，tilting 時，糖尿病群と正常群間の心拍数変化の統計的有意差は伏臥位の tilting 時にみられた（**図 3-B**）．正常ラットと糖尿病群の間でのもう一つの特徴的な相違は，仰臥位及び伏臥位 tilting 中の血圧降下からの回復が糖尿病ラットではほとんどみられなかったのに対し，正常群では血圧降下からの回復がはっきりとみられたことであった（**図 1** と**図 4-A, B**）．また，tilting 中の血圧降下からの回復は仰臥位よりも伏臥位でわずかに大きかった．

頸動脈遮断時の血圧の変化

右頸動脈遮断ないし閉塞は正常ラット，糖尿病群とも

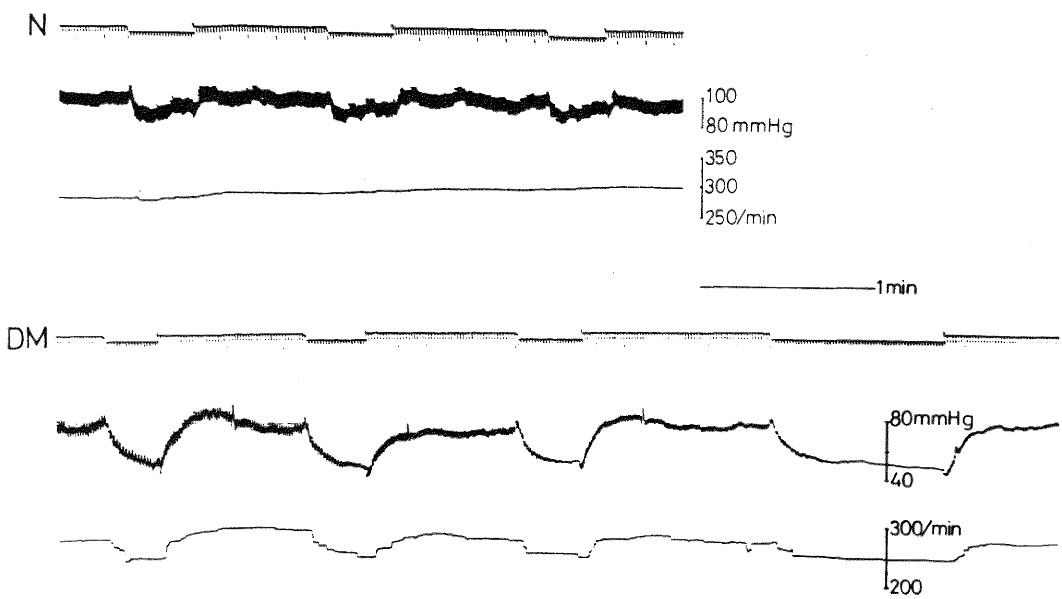

図 1 糖尿病ラット（DM, 3カ月）（下方）と相当月齢正常ラット（上方）の仰臥位傾斜時（tilting）の血圧と心拍の記録の1例．各記録の最上段は時間軸で下方のふれはtilting を示す．中段は血圧で下段は心拍を示す．較正血圧，心拍はそれぞれ右端に時間軸と一緒に示してある．

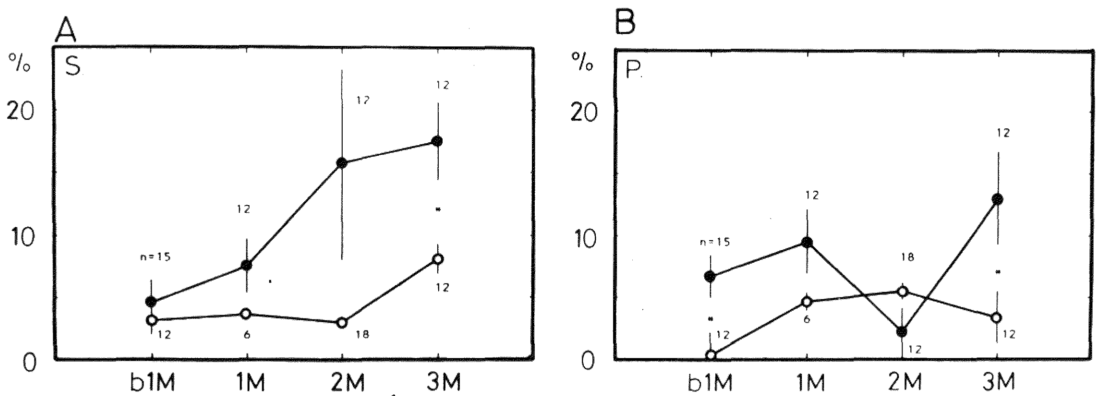

図 2 仰臥位（supine=S, 上方 A）及び伏臥位（prone=P, 下方 B）に於ける傾斜（headup tilting）時の血圧降下（傾斜前の血圧の%で表示）の正常（白丸）と糖尿病ラット（黒丸）での比較．例数（n）は各標準誤差を示す縦棒線の近くに示した．星印一個は $p < 0.05$ を示す．横軸は時間軸でストレプトゾトシン投与後1カ月未満（b1M），1カ月（1M），1カ月（1M），2カ月（2M），3カ月（3M）を示す．

同様に血圧の上昇を引き起こし両者間で有意差はみられなかった．しかし，左頚動脈遮断時では糖尿病群での血圧の上昇は正常群より小さく，両者間の統計的有意差は左頚動脈遮断時で，1ケ月以内の群と2ケ月の群にみられた．

自律神経刺激における血圧と心拍数の変化

交感神経刺激あるいは迷走神経刺激による典型的な血圧と心拍数の変化を **図 6** に示した．正常ラットでは，

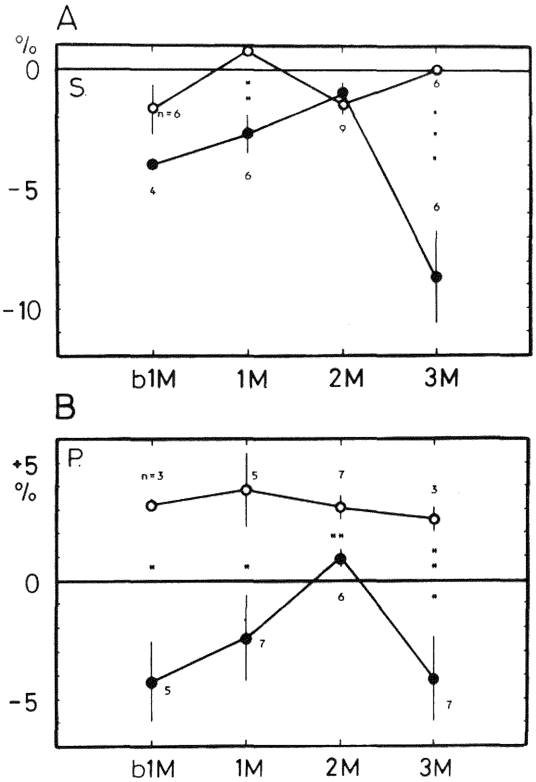

図 3　仰臥位（S, 上方 A), 伏臥位（P, 下方 B）での心拍変化（傾斜前の心拍の%で示し，増加+，または減少−）の正常（白丸）と糖尿病ラット（黒丸）での比較．星印1個は（p<0.05），2個（p<0.01），3個（p<0.001）．例数は n で図2と同様に示した．

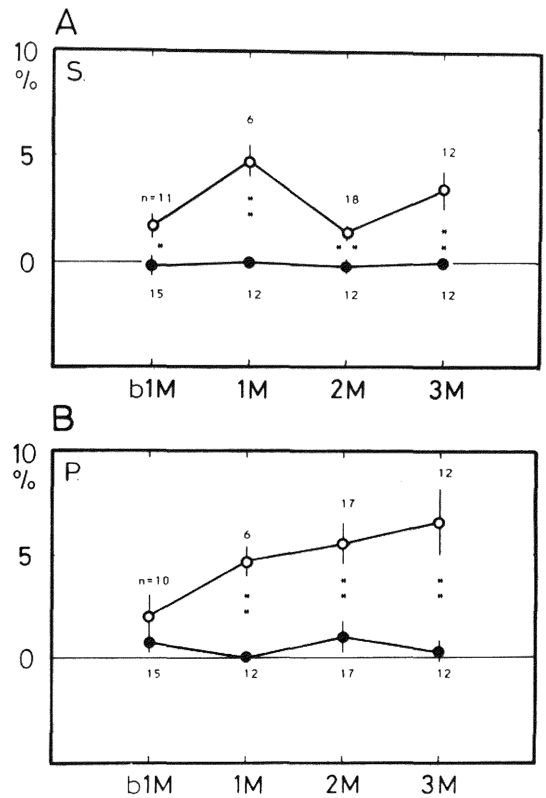

図 4　仰臥位（S, 上方 A), 伏臥位（P, 下方 B）傾斜中の血圧降下よりの回復率の正常（白丸）と糖尿病ラット（黒丸）での比較．例数 n, 星印，横軸は図2, 3に同じ．

右交感神経刺激は左神経の刺激よりも統計的に有意に高い心拍数上昇を引き起こした．しかし，右交感神経刺激でも左刺激でも血圧上昇は小さく同程度であった．糖尿病ラットでは，右交感神経刺激がやはり左刺激よりもより高い心拍数上昇をひきおこしたが有意差は見られなかった（図 **7-B**)．交感神経刺激時の血圧，心拍上昇の程度は正常群と糖尿病群で差が認められなかった（図 **7-A, B**)．交感神経刺激時と異なり，迷走神経刺激の血圧下降，心拍数低下の程度に左右差は認められなかった．交感神経，迷走神経刺激の血圧，心拍への降下は共に刺激頻度に依存していた．しかし，心拍数変化への刺激頻度依存性は迷走神経刺激においてより著明で，心拍停止（vagal escape）がしばしば迷走神経刺激時に観察された．迷走神経刺激時の血圧降下は一般的に糖尿病群が正常群よりも大きかったが有意差は認められなかった．同様に，迷走神経刺激時における心拍数の低下は正常群よりも糖尿病群でわずかに大きかったが，統計学的有意差は認められなかった（図 **7-C, D**)．

IV．討　　論

ストレプトゾトシン糖尿病ラットに於ける低血圧と徐脈は既に報告されている[6]．この糖尿病性低血圧や徐脈の機構は次の如くに説明されて来ている．1）心拍出量の減少[7]，2）高血糖性浸透圧利尿による低血液量（hypovolemia）[8]，3）心臓における β-アドレナリン受容体数の減少[9]，4）高血糖から引き起こされる洞房結節における電気活動の変化[10] などである．

今回の実験で，糖尿病ラットの tilting 時の血圧降下が特に仰臥位の tilting で大きいことが認められた．さらに，糖尿病ラットでは tilting 中の血圧降下からの血

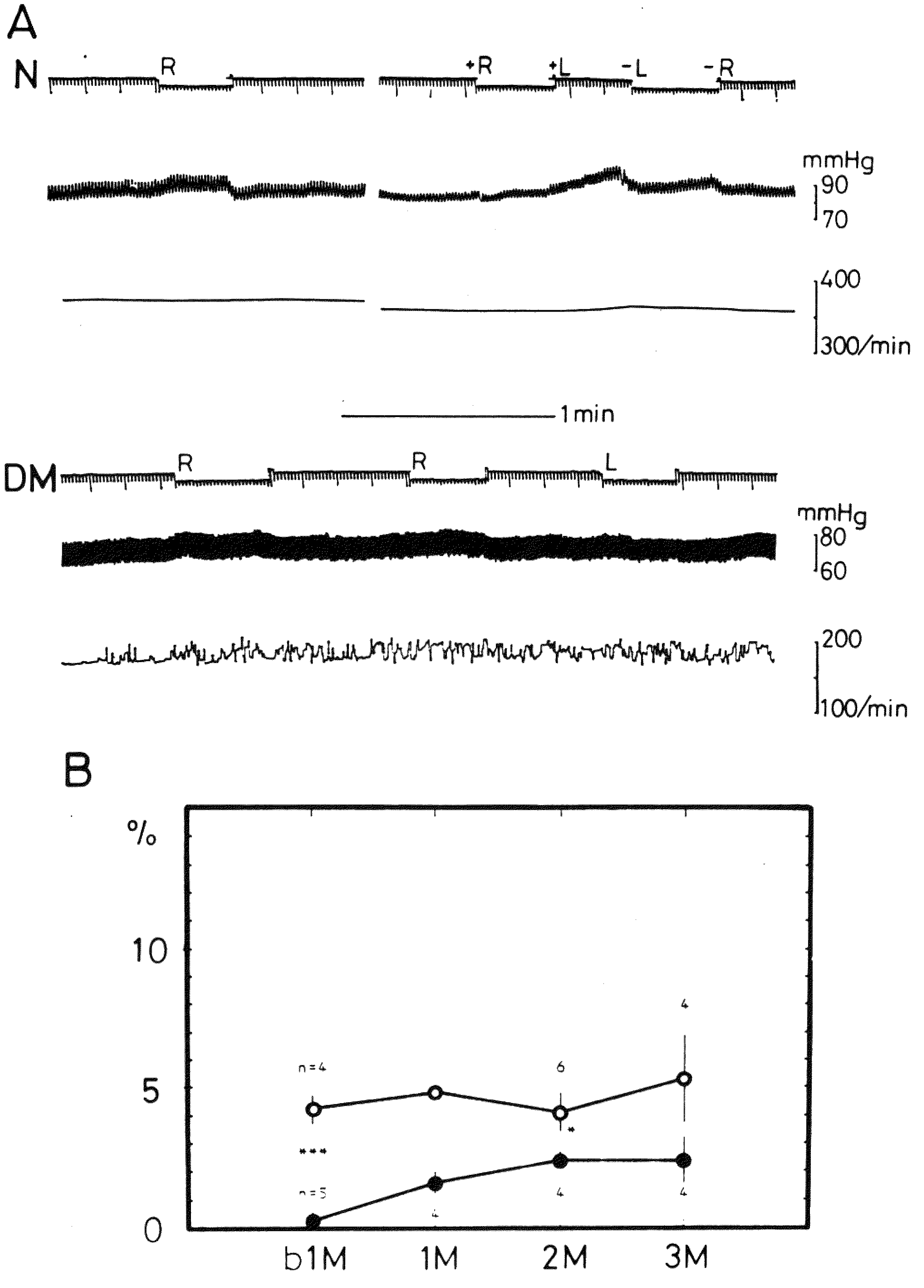

図 5-A　右（R）及び左（L）頸動脈洞閉塞時（最上段，時間軸の下方のふれ）の血圧と心拍変化の正常（N）と糖尿病ラット（DM）の記録の1例．血圧，心拍の較正は右端に示した．

図 5-B　右頸動脈閉塞時の血圧上昇を閉塞前の血圧の%で示した．白丸は正常．黒丸は糖尿病ラットの血圧上昇率を示す．例数 n，星印，横軸は図2, 3, 4と同じ．

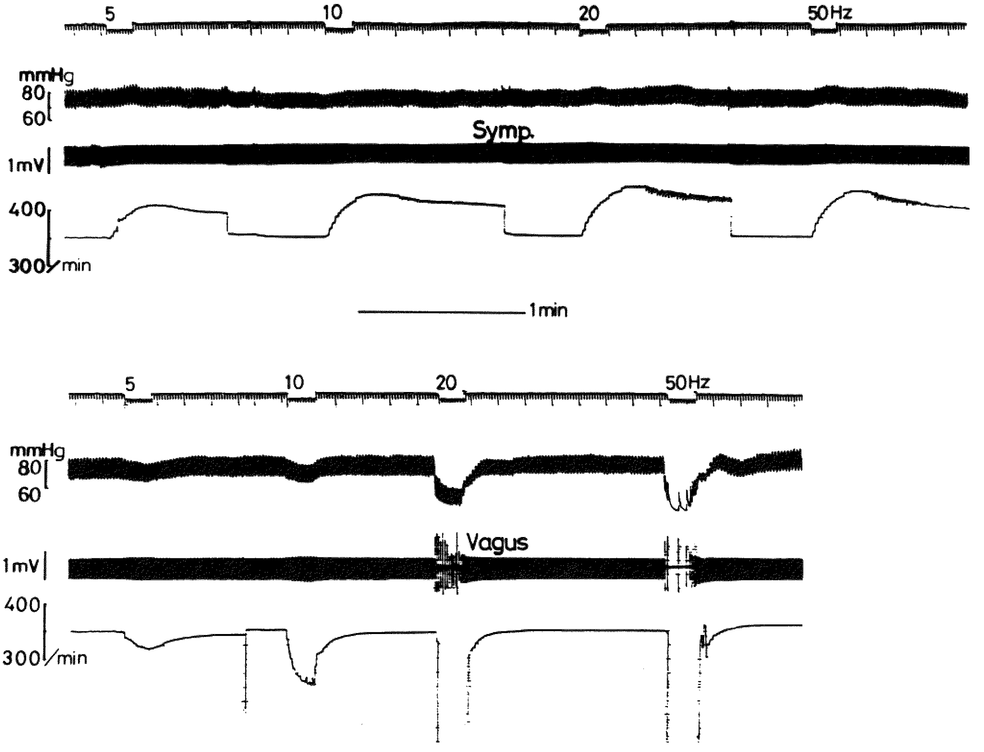

図 6-上　右頸部交感神経刺激（最上段時間軸の下方のふれ）の血圧と心拍に対する効果.
図 6-下　右頸部迷走神経刺激の血圧と心拍に対する効果．上下とも三番目のラインは心電図の記録である．最上段の時間軸の下方のふれにある数字は刺激頻度，5, 10, 20, 50（Hz）を示す．各較正は左端に示した．

圧回復率が小さいことも認められた．人間の糖尿病においては，起立性低血圧の診断的な陽性の基準は仰臥位安静時から起立時に 30 mmHg 以上の低下としている[11]．ウレタン麻酔下での今回の実験では，3ケ月以上の糖尿病ラットで仰臥位 tilting 時の収縮期圧降下の平均は tilting 前安静時血圧の 17.5％であり，また絶対値は 12.4 mmHg であった．我々はネンブタール麻酔下の糖尿病ラットで収縮期血圧降下で 24.4％（24.1 mmHg）という結果を得ている．加えて，tilting 時における収縮期血圧の低下は正常ラットよりも糖尿病群で有意に大きかった（図 2)．よって，この tilting 時の血圧降下が人間の糖尿病における起立性低血圧と呼ばれるものに相当するものと考えたい．

起立性低血圧は自律神経障害（ニューロパチー）の結果として生ずることが示唆されている．内臓神経の障害による循環血液の内臓貯留が糖尿病における起立性低血圧の原因の一つであろうことも示唆されている[12]．内臓神経の神経障害も糖尿病性神経障害のひとつとして報告されている[13]．今回の実験で見られた，糖尿病ラットの頸動脈遮断時の血圧上昇反応の減少は頸動脈洞反射弓における障害，神経回路の障害，すなわち，求心性と遠心性の自律神経，たぶん中枢神経ニューロンを含めての障害が推定される．

糖尿病性ニューロパチーの機序は以下の様に推定されてきている．1）末梢神経の血管の変性による無酸素症（anoxia）あるいは梗塞[14]，2）ソルビトール蓄積による代謝の変化，ミオイノシトール，Na-K ATPase 活性とタンパク質合成の減少[14]，3）非酵素性のグリコシレーション（glycosylation）による蛋白の変化[15]等である．糖尿病に於ける神経内ソルビトールの蓄積は浸透圧による細胞内外液の移動を起こし，軸索径の減少をもたらし神経伝達速度の遅延を引き起こすし[16]，また分節的脱髄を引き起こすと想像されている[17)18]．よって，ストレプトゾトシン糖尿病ラットの無髄の自律神経にも，

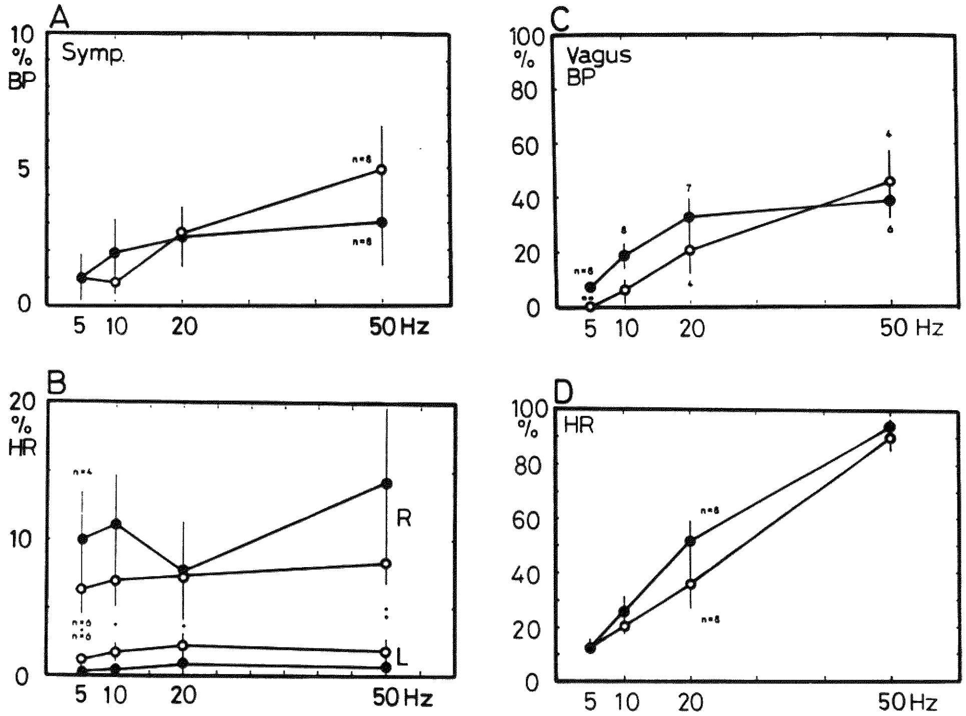

図 7　頸部交感，及び迷走神経刺激時の血圧（BP）（A, C）と心拍（HR）（B, D）の正常（白丸）と糖尿病ラット（黒丸）での比較．増加（交感神経刺激）または減少（迷走神経激）は刺激前の％（縦軸）で示してある．A, C, D では左右の刺激を含めての平均値で示してある．しかし心拍に対する左右の交感神経刺激の効果は有意に異なるので（本文参照），B で右（R, 上方），左（L, 下方）と分けて平均値を示した．星印は正常ラット左右間の有意差を示す．横軸は刺激頻度（Hz）． A: ストレプトゾトシン投与後1ケ月未満の例． B: 2ケ月の例． C: 1ケ月の例． D: 3ケ月の例．

有髄の交感神経B繊維，有髄の迷走運動神経や，知覚繊維と同様に変化，変性が生ずる可能性も考えられる．しかし，アロキサン糖尿病では迷走神経の無髄c繊維の伝導速度の変化が見られていない[19]．我々もまたストレプトゾトシン糖尿病ラットの頸部交感神経と迷走神経の伝導速度の遅延を認めることができなかったが，運動神経の伝導速度遅延を認めることができた[4]．しかし，さらに末梢の自律神経における伝達速度の遅延の可能性を想像している．また，糖尿病性代謝障害から引き起こされる，伝達物質放出，合成，軸索輸送の障害も糖尿病性神経障害に関与しているであろう[20]．

血管の反応性に関しては，血管収縮性物質に対する過敏性（supersensitivity）が報告されている[21]．これには神経筋接合部の接合前要素の障害または接合後要素の障害が関与し，除神経後過敏性（denervation supersensitivity）に相当するであろう．

本実験の結果より，ストレプトゾトシン糖尿病ラットで自律神経障害が存在すると考えた根拠は，1） tilting 時の血圧降下が正常より大きく，また tilting 中の血圧降下からの血圧回復がほとんど見られないこと，2）頸動脈遮断時における頸動脈洞反射による血圧上昇の障害等である．そこで，糖尿病ラットにおいて遠心性自律神経の電気的刺激時の血圧と心拍変化に対する効果を試みた．しかし，自律神経刺激では正常ラットと糖尿病群との間の反応性に著明な違いは見いだせなかった．迷走神経刺激において正常ラットよりも糖尿病群で血圧の低下のより大きい反応が見られたが，統計学的に有意ではなかった．しかし，我々はさらにネンブタール麻酔したラットを用いて，正常ラットと糖尿病群の間で血圧と心拍数への自律神経刺激効果の有意な差を見いだすことができ

た[22]．

謝　辞

稿を終えますにあたり，実験補助をしていただき，また実験手技を教授していただいた教室の唐木田丈夫博士に深謝いたします．また終始適切な指導と校閲をいただきました本間信治教授に深謝いたします．

参 考 文 献

1) **Kozak, GP (ed)** Clinical diabetes. W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London, 1982.
2) **Liu, H.S., Karakida, T. and Homma, S.**: Acetylcholine and substance P responsiveness of intestinal smooth muscles in streptozotocin diabetic rats. *Jap J Physiol*, **38**: 787〜797, 1988.
3) **Karakida, T., Ito, S. and Homma, S.**: In vitro motor activity of intestinal segments of streptozotocin diabetic rats. *J Aut Nerv Syst*, **26**: 43〜50, 1989.
4) **Yamazaki, Y., Karakida, T. and Homma, S.**: Conduction velocity of motor nerve and cervical sympathetic and vagus nerve in streptozotocin diabetic rats. *Neurosci Lett*, **113**: 29〜33, 1990.
5) **Wakabayashi, K.**: Jikken data no seiri (Management of experimental data) (written in Japanese). Baifukan, Co., Tokyo, 1984.
6) **Pfaffman, M.A.**: The effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the cardiovascular system of the rat. *Res Comm Pathol Pharmac*, **28**: 27〜41, 1980.
7) **Miller, T.B.**: Cardiac performance of isolated perfused hearts from alloxan diabetic rats. *Am J Physiol*, **136**: H808〜812, 1979.
8) **Tohmeh, J.F., Shah, S.D. and Cryer, P.E.**: The pathogenesis of hyperadrenergic postural hypotension in diabetic patients. *Am J Med*, **67**: 772〜778, 1979.
9) **Savarese, J.J. and Berkowitz, B.A.**: Beta-Adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts. *Life Sci*, **25**: 2075〜2078, 1979.
10) **Senges, J., Brachman, J., Pelzer, D., Hasslacher, C., Weihe, E. and Kubler, W.**: Altered cardiac automaticity and conduction in experimental diabetes. *J Mol Cell Cardiol*, **12**: 1341〜1351, 1980.
11) **Clarke, B.F., Ewing, D.J. and Campbell, I.W.**: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*, **17**: 195〜212, 1979.
12) **Rowell, L.B., Detry, J.-M.R., Blackman, J.R. and Wyss, C.**: Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol*, **32**: 213〜220, 1972.
13) **Low, P.A., Walsh, J.C., Huang, C.Y. and McLeod, J.G.**: The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy-a clinical and pathological study. *Brain*, **98**: 341〜356, 1975.
14) **Low, P.A.**: Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle and Nerve*, **10**: 121〜128, 1987.
15) **Kennedy, L. and Baynes, J.W.**: Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: An overview. *Diabetologia*, **26**: 93〜98, 1986.
16) **Gabbay, K.H., Merola, L.O. and Field, R.A.**: Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*, **151**: 209〜210, 1966.
17) **Preston, G.H.**: Peripheral neuropathy in alloxan-diabetic rat. *J Physiol (Lond)*, **189**: 49〜50p, 1967.
18) **Hildebrand, J., Joffroy, A., Graff, G. and Coers, C.**: Neuromuscular changes with alloxan hyperglycemia. Electrophysiological, biochemical and histological study in rats. *Arch Neurol (Chicago)*, **18**: 635〜641, 1968.
19) **Eliasson, S.G.**: Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J Clin Invest*, **43**: 2353〜2358, 1964.
20) **Tomlinson, D.R., Robinson, J.P., Willars, G.B. and Keen, P.**: Deficient axonal transport of substance P in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, **36**: 390〜395, 1987.
21) **Brody, M.J. and Dixon, R.L.**: Vascular reactivity in experimental diabetes mellitus. *Circulation Res*, **14**: 495〜501, 1964.
22) **Karakida, T., Yamazaki, Y. and Homma, S.**: Blood pressure and heart rate changes in streptozotocin diabetic rats. *Jap J Physiol*, **41**: 589〜603, 1991.

23) **Levy, M.N. and Martin, P.J.**: Neural control of the heart. In: Handbook of physiology. Section 2, The cardiovascular System Vol. I, The Heart, p. 581～620. American Physiological Society, Bethesda, Maryland. 1979.

(平成3年11月20日受付)