

2018年度海外研究員成果報告書

1. 氏名 生命健康科学部 スポーツ保健医療学科 准教授 堀田 典生
2. 出張期間 2019年2月1日 ~ 2019年10月1日
3. 出張先 テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター
4. 所在地 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75390 アメリカ合衆国

研究課題：糖尿病に伴う運動昇圧反射異常の機序解明

研究成果：

糖尿病は、運動時の血圧応答を増強するため、運動処方幅を狭めている。しかしながら、その機序は不明である。その神経機序を明らかにし、ヒトを対象にした研究にまで発展させることが本研修の目的であった。本研修成果は以下の通りである。

- 1) 運動時血圧調節には、上位中枢からの下行性信号が延髄循環中枢を刺激することで昇圧反射が生じるセントラルコマンドと、活動筋からの上行性信号が循環中枢を刺激することで昇圧反射が生じる運動昇圧反射がある。低濃度ストレプトゾトシン腹腔内投与と高脂肪食により作成された2型糖尿病モデルラットでは両神経機序とも増強され、運動時血圧応答が異常になっていることを明らかにした。

国際雑誌 *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):R270-R279. にて公表(第二著者) (PI Masaki Mizuno)

- 2) 2型糖尿病では、高インスリン血症を経過することから、インスリンが運動昇圧反射に関わる筋細径求心性神経の機械感受性を変化させるとの仮説を立て、全細胞パッチクランプ法を用いて検討したところ、インスリンは運動昇圧反射を担う細径求心性神経の細胞体である脊髄後根神経節細胞の機械感受性電流を増強させた。さらに、骨格筋組織レベルにおいても、インスリンにより機械閾値が低下したことを明らかにした。

国際雑誌 *J Physiol*. 2019 Oct;597(20):5049-5062. (第一著者) (PI Masaki Mizuno)

- 3) インスリンが運動昇圧反射に関わる筋細径求心性神経の代謝感受性を変化させるとの仮説を立て、全細胞パッチクランプ法をもちいて、代謝受容器反射の主な受容体と知られるTRPV1のアゴニストであるカプサイシン感受性を観察した。その結果、インスリンは、脊髄後根神経節細胞のカプサイシン受性

電流を増強させ(先行研究があるので追試), さらに, 筋細径求心性神経自体でも, カプサイシンにより反応が増強される傾向であった. この実験は終わらなかったため, 私が中部大学にて, 終わらせて, 国際雑誌に投稿予定.

2019年4月にフロリダ州オーランドにて実施された国際学会 Experimental Biology ではすでに発表(第一著者) (PI Masaki Mizuno).

4) ここまでの研究で生じた疑問は, 糖尿病でなくてもインスリンあるいはインスリン抵抗性のみで運動時血圧応答が過剰になるのかであった. そこで, 60歳以上で糖尿病ではない(慢性心不全, 腎不全, 肝障害なし, 末梢血管疾患もなし)男女を対象に運動時血圧応答を観察したところ, ヘモグロビンA1cと相関があり, さらに, ヘモグロビンA1cは運動時血圧応答を過剰にする独立因子になる得ることを明らかにした. また, インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRも正常群と異常群に分けた場合は, 異常群のほうが運動時血圧応答は高いことを明らかにした. 実験は終了している. 国際雑誌へ投稿予定. 2020年カリフォルニア州サンディエゴにて開催される国際学会 Experimental Biology にて発表予定(第一著者) (PI Masaki Mizuno).

5) 1型糖尿病(インスリン欠乏)の検討も実施した. 単回・高濃度ストレプトゾトシン腹腔内投与により1型糖尿病モデルラットを作成して, 運動昇圧反射を検討したところ, 2型と同様に筋機械受容器反射, 筋代謝受容器反射が増強し, その反射を担う筋細径求心性神経の機械・代謝応答は増強していることも明らかにした.

国際雑誌 Hypertension にて in press (第二著者, ただし第一著者は equal contribution で私以外の二人) (PI Masaki Mizuno).

その他)

- Masaki Mizuno 助教授から実験の手技を習い, 滞在中のみならず帰国後の研究の展望について日々ディスカッションをした.
- Scott A. Smith 教授, Wanpen Vongpatanasin 教授, Gary A. Iwamoto 教授, Jere H. Mitchell 教授に毎週の lab ミーティングにて研究に関する多くのアドバイスをいただいた.
- Han-Kyul Kim ポスドク研究員, 石澤里枝ポスドク研究員と研究について日々意見交換などを行った.
- Weinberger Laboratory Journal Club に参加し, 紹介された論文についてディスカッションを行った.
- 運動時血圧調節において著明な Marc P. Kaufman 教授がテキサス大学サウスウェスタンメディカルセンターに来学された折に, 1時間程度ディスカッションする機会を頂いた.
- ネブラスカ大学医学部の Hanjun Wang 准教授の研究室を訪れて, パッチクランプ法のやり方などについて半日教えを受けることができた.