

## 杏林医学会 第40回例会 開催報告

## 糖尿病における運動時の循環応答 – TRPV1チャンネルに着目して –

演者：石澤 里枝 先生

(University of Texas Southwestern Medical Center)

柴田 茂貴 松田 剛明

杏林大学医学部総合医療学教室

この度、2022年9月26日に杏林大学医学部講義棟A6階604講義室において第40回杏林医学会例会が開催された。本例会では講師としてUniversity of Texas Southwestern Medical Centerの石澤里枝先生に“糖尿病における運動時の循環応答 – TRPV1チャンネルに着目して –”というタイトルで糖尿病患者における運動時の循環応答に関する生理学的機序に関して講演して頂いた。

糖尿病の予防ならびに治療戦略として運動療法が有効であることはよく知られている。しかしながら、糖尿病患者においては身体運動に対する過剰な血圧応答の増大が観察される<sup>1)</sup>。この余剰な血圧増加は心血管系イベントリスクを高めることから、安全な運動処方確立のためには糖尿病における循環調節異常の要因を明らかにすることが重要である。しかしながら、そのメカニズムは未だ明らかとなっておらず、臨床における喫緊の課題となっている。

運動時における自律神経性の循環調節には骨格筋からの反射経路である運動昇圧反射が重要な役割を担っている。この反射は、骨格筋に局在する求心性神経が代謝的（筋代謝受容器反射）および機械的（筋機械受容器反射）な変化を循環中枢へ伝達し、交感神経を賦活する。とりわけ筋代謝受容器反射は、骨格筋に存在する感覚求心性神経が筋収縮にともなう代謝産物の変化を感知して反射性に交感神経を賦活する。筋代謝受容器は主にIV群求心性線維に局在しており、代表的なものにTransient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) チャンネルが報告されている。

石澤先生は、糖尿病における骨格筋の感覚神経TRPV1チャンネルの機能とTRPV1チャンネルを介した運動時の血圧応答について、糖尿病モデルラットを用いてin-vivoおよびin-vitroで研究を行っており、多くの学術業績がある。

本例会では除脳・無麻酔ラットによる運動昇圧反射テスト (*in vivo*) および神経-骨格筋標本を用いたシングルユニット神経活動記録 (*in vitro*) から得られた未発表のものも含めて最新の知見を紹介していただいた。前半の部分では、糖尿病モデルラットにおいて運動昇圧活性の原因として、交感神経応答、具体的には筋機械受容器反射と筋代謝受容器反射といった応答が必要以上に高まっていることを、神経電気生理学的手法で明らかにした過程をご教授いただいた<sup>2)</sup>。そのメカニズムとしては骨格筋に分布するIV群求心性神経線維において、機械的、化学的刺激に対する感度が増加していることが原因であることを明らかにされた。更に、この感作はHMGB1/RAGE/PKC経路の活性化により調整されている可能性を示された。これらの電気生理学的メカニズムが糖尿病患者における運動昇圧応答の増大に関与していることが示唆され、臨床的にも応用可能な知見であった。

後半の部分では早期の2型糖尿病モデルにおいて、TRPV1チャンネルを介した心血管及び交感神経応答には高血糖によって生じる骨格筋のIV群求心性神経線維活性の増加が原因であることを明らかにされた<sup>3)</sup>。また、この感作にはPKC/TRPV1経路が関与していることを明らかにされた。これらの生理学的発見は臨床的には糖尿病患者の運動昇圧活性を抑えるには、高血糖時の運動を避けることや、TRPV1チャンネルをブロックすることが有用である可能性を示唆している。

ご講演後には参加者から臨床的視点で多くの質問を頂き、議論を行った。糖尿病患者における運動時の過剰な循環応答に対する新規標的因子TRPV1チャンネルの臨床応用に関しての議論が深まり、今後は基礎と臨床を結ぶ研究を

行うことが重要であるとの認識を共有できた。

#### 参考文献

- 1) Mizuno M, Hotta N, Ishizawa R, Kim HK, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH and Smith SA. The Impact of Insulin Resistance on Cardiovascular Control during Exercise in Diabetes. *Exercise and Sport Sciences Reviews* Vol. 49, No. 3 : 157-167, 2021.
- 2) Ishizawa R, Kim HK, Hotta N, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA, Vongpatanasin W and Mizuno M. TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) sensitization of skeletal muscle afferents in type 2 diabetic rats with hyperglycemia. *Hypertension* 77 (4) : 1360-1371, 2021.
- 3) Ishizawa R, Kim HK, Hotta N, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, Smith SA and Mizuno M. Skeletal muscle reflex-induced sympathetic dysregulation and sensitization of muscle afferents in type 1 diabetic rats. *Hypertension* 75 (4) : 1072-1081, 2020.

