



## Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia

Matsumoto, Tomohiro

---

(Degree)

博士（保健学）

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7491号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007491>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 論文内容の要旨

専攻領域：リハビリテーション科学領域

専攻分野：保健学専攻

氏名：松本智博

## 論文題目

Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia

(経皮的炭酸ガス吸収は高血糖暴露による骨格筋毛細血管退行を改善する)

## 論文内容の要旨

【はじめに】骨格筋毛細血管は筋持久力等の骨格筋機能を担う因子の一つであるため、退行により減少すると骨格筋機能が障害される。一方、糖尿病による高血糖は骨格筋における毛細血管退行を引き起こし、骨格筋機能障害や合併症を惹起する。このため高血糖暴露による骨格筋機能障害の治療や合併症の予防には毛細血管退行の改善が重要である。骨格筋の毛細血管の新生や退行は毛細血管新生因子である *vascular endothelial growth factor (VEGF)* や抑制因子である *thrombospondin 1 (TSP-1)* の発現バランスによって調節されている。一方、高血糖暴露により VEGF の発現低下、TSP-1 の発現増加による毛細血管退行が惹起されることから、高血糖による毛細血管退行を改善するためには、これら因子の発現バランスを考慮する必要がある。

経皮的炭酸ガス吸収はボア効果による組織血流の増加が VEGF 発現増加を促進させ、毛細血管新生を促すことが正常骨格筋を用いた研究で報告されている。この効果は高血糖暴露による毛細血管退行に対しても有効となり得ると考えられる。そこで、本研究では経皮的炭酸ガス吸収が高血糖暴露による骨格筋の毛細血管退行に与える効果を検証した。

【方法】本研究は課題解決のために 2 つの実験を行った。実験 1 では、雄性 Wistar 系ラットを使用して、経皮的炭酸ガス吸収が骨格筋血流量に与える急性効果を検証した。経皮的炭酸ガス吸収の施行前後における骨格筋血流量、血圧、心拍数を測定し、比較した。実験 2 では、ストレプトゾトシン誘発性高血糖モデルの骨格筋毛細血管に対する経皮的炭酸ガス吸収の効果を検証した。雄性 Wistar 系ラットをコントロール群 (CON)、炭酸ガス群 (CO<sub>2</sub>)、ストレプトゾトシン投与群 (STZ)、及びストレプトゾトシン投与+炭酸ガス群 (STZ+CO<sub>2</sub>) の 4 群に区分した。経皮的炭酸ガス吸収は 1 日 30 分、週 5 回、8 週間行った。実験開始から 2 週間毎に空腹時血糖を測定し、実験終了後、ヒラメ筋を摘出し、組織学的・分子生物学的解析に用いた。

【結果】実験 1：経皮的炭酸ガス吸収の施行後 5 分で骨格筋血流量は有意に増加し、本効果は 30 分間持続した。一方、血圧、心拍数は経皮的炭酸ガス吸収による変化は認められなかった。実験 2：STZ 群の毛細血管/筋線維比 (C/F 比)、骨格筋の毛細血管を 3 次元構築により得られる毛細血管径、毛細血管体積は CON 群と比較して有意な低下を示した。また、STZ 群の Murine Double Minute 2 (MDM-2) の発現量は CON 群と比較して有意に低下し、TSP-1 の発現量は STZ 群で有意に増加した。一方、STZ+CO<sub>2</sub> 群の C/F 比、骨格筋の毛細血管径、毛細血管体積は STZ 群と比較して有意に増加した。さらに STZ+CO<sub>2</sub> 群の MDM-2、endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、VEGF の発現量は STZ 群に比較して有意に増加し、TSP-1 の発現量は STZ+CO<sub>2</sub> 群で有意に低下した。

【考察】本研究では経皮的炭酸ガス吸収が骨格筋における血流量を増加させ、高血糖による毛細血管退行を改善することを確認した。また、高血糖モデルに対する経皮的炭酸ガス吸収の施行は、eNOS、VEGF、MDM-2、及び TSP-1 の発現量のバランスを変化させた。骨格筋血流量の増加は eNOS や MDM-2 の発現量を増加させることが報告され、eNOS は VEGF の発現増加を促し、MDM-2 は TSP-1 の発現を抑制することが報告されている。本研究の結果から、経皮的炭酸ガス吸収は骨格筋血流量を増加させ、eNOS、VEGF、MDM-2 の増加、TSP-1 の低下による発現バランスを適切にすることが明らかとなった。これらの結果は経皮的炭酸ガス吸収による骨格筋血流量を増加が、eNOS/VEGF 経路の発現増加、MDM-2/TSP-1 経路の発現低下を引き起こし、高血糖暴露による毛細血管退行を抑制したと考えられる。本研究の結果は高血糖暴露による毛細血管退行に対して経皮的炭酸ガス吸収は有効的な治療法になることを示唆した。

指導教員氏名：藤野英己 教授

## 論文審査の結果の要旨

氏名	松本 智博		
論文題目	Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia (経皮的炭酸ガス吸収は高血糖暴露による骨格筋毛細血管退行を改善する) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	藤野 英己
	副査	教授	秋末 敏宏
	副査		印
	副査		印
要旨			
本研究は経皮的炭酸ガス吸収が高血糖暴露による骨格筋の毛細血管退行に与える効果を検証した。先ず、雄性 Wistar 系ラットで経皮的炭酸ガス吸収が骨格筋血流量の変化を誘導するかを検証した。次にストレプトゾトシン誘発性高血糖モデルで惹起される骨格筋毛細血管に対する経皮的炭酸ガス吸収の効果を検証した。経皮的炭酸ガス吸収の施行後 5 分で骨格筋血流量は有意に増加し、本効果は 30 分間持続した。一方、血圧、心拍数は経皮的炭酸ガス吸収による変化は認められなかった。毛細血管/筋線維比 (C/F 比)、骨格筋の毛細血管径を 3 次元構築により得られる毛細血管径、毛細血管体積は CON 群と比較して有意な低下を示した。また、高血糖骨格筋では Murine Double Minute 2 (MDM-2) の発現量は健常骨格筋と比較して有意に低下し、thrombospondin 1 (TSP-1) の発現量は高血糖骨格筋で有意に増加した。一方、高血糖モデルに炭酸ガス吸収治療を実施した群で C/F 比、骨格筋の毛細血管径、毛細血管体積は高血糖骨格筋と比較して有意に増加した。さらに炭酸ガス吸収治療で MDM-2、endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、VEGF の発現量は高血糖骨格筋に比較して有意に増加し、TSP-1 の発現量は有意に低下した。本研究から炭酸ガス吸収は高血糖による毛細血管退行に対して経皮的炭酸ガス吸収が有効的な治療法になることを示したものである。			
本研究で検証した結果は妥当であり、その解釈も適切と考えられる。本研究で明らかにされた知見はリハビリテーション科学分野の発展に寄与する価値ある集積であることを認める。よって、学位申請者の松本智博氏は博士（保健学）の学位を得る資格があると認める。			
掲載論文名・著者名・掲載（予定）誌名・巻（号）、頁、発行（予定）年を記入してください。 Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia. Tomohiro Matsumoto, Masayuki Tanaka, Takuya Ikeji, Noriaki Maeshige, Yoshitada Sakai, Toshihiro Akisue, Hiroyo Kondo, Akihiko Ishihara, Hidemi Fujino. The Journal of Physiological Sciences. In press (掲載日未定)			