

# 片岡 英樹 論文内容の要旨

主 論 文

Hyperglycemia inhibits recovery from disuse-induced skeletal muscle atrophy in rats

高血糖はラット骨格筋の廃用性筋萎縮の回復を抑制する

著者名 ; 片岡 英樹, 中野 治郎, 森本 陽介, 本田 祐一郎, 坂本 淳哉,  
折口 智樹, 沖田 実, 吉村 俊朗

Physiological Research 2014 (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員 : 吉村俊朗教授, 副指導教員 : 沖田 実教授)

## 【緒 言】

糖尿病 (DM) に伴う高血糖状態では筋萎縮や筋内毛細血管数の減少を中心とした骨格筋病変が生じると報告されている. このような高血糖に伴う骨格筋病変の原因として, 筋タンパク質の合成に関わるインスリンや insulin-like growth factor (IGF) -1 の減少, 血管新生作用を持つ vascular endothelial growth factor (VEGF) -A の減少が指摘されている. 一方, ギプス固定や無荷重によって惹起される廃用性筋萎縮が再荷重などの筋活動の増加によって回復する際, 骨格筋の IGF-1 や毛細血管数が増加するとされ, これらは廃用性筋萎縮の回復過程において重要な役割を担うとされる. 以上のような先行研究の結果から, DM に伴う高血糖状態で廃用性筋萎縮が惹起されると, IGF-1 や毛細血管の動態が正常とは異なり, 回復が得られにくいのではないかと推測される. そこで, 本研究では DM モデルラットを用い高血糖が廃用性筋萎縮の回復に与える影響を検討した.

## 【対象と方法】

実験動物には 10 週齢の Wistar 系雄性ラット 42 匹を用い, そのうち 21 匹に対しては streptozotocin (STZ) を投与して DM を惹起させ (以下, DM ラット), 残りの 21 匹には生理食塩水を投与した (以下, 正常ラット). そして, STZ の投与 3 日目に血糖値を測定し, DM の発症を確認した後, それぞれのラットを 2 週間通常飼育を行う通常飼育群 (各ラット 7 匹), 両側足関節を最大底屈位の状態で 2 週間ギプス固定を行う固定群 (各ラット 7 匹), 2 週間のギプス固定後にギプスを解除してさらに通常飼育を 2 週間行う回復群 (各ラット 7 匹) の 3 群に振り分けた. 実験期間終了後は麻酔下で両側腓腹筋の摘出と採血を行った. そして, 組織化学的解析として右側筋試料より凍結連続横断切片を作製し, 一部の切片にはミオシン ATPase 染色 (pH 4.5) を施してタイプ I・IIa・IIb 線維の筋線維直径を計測した. また, 一部の切片にはアルカリフオスファターゼ染色を施して毛細血管を可視化, カウントし, 筋線維一本あたりの毛細血管数を算出した. また, 生化学的解析として ELISA 法にて血清のインスリン量, 左側筋試料の IGF-1, VEGF-A 含有量を測定した. なお, 本実験は長崎大学動物実験委

員会が定める動物実験指針に基づき、長崎大学先導生命体研究支援センター・動物実験施設において実施した（承認番号：0909090785）。

### 【結 果】

STZ 投与 3 日目には、DM ラットの血糖値は正常ラットのそれに比べ有意に高値を示し、これは実験期間を通して認められた。各タイプの平均筋線維直径ならびに筋線維一本あたりの毛細血管数は、DM ラット、正常ラットともに通常飼育群に比べ固定群と回復群は有意に低値を示し、固定群と回復群を比較すると、正常ラットでは回復群が有意に高値を示したが、DM ラットではこの 2 群間に有意差は認められなかった。インスリンならびに IGF-1 含有量は正常ラットでは固定群に比べ回復群が有意に高値を示したが、DM ラットではこの 2 群間に有意差は認められなかった。一方、VEGF-A 含有量は DM ラット、正常ラットともに通常飼育群に比べ固定群は有意に低値を示したが、回復群は固定群に比べ有意に高値となっていた。

### 【考 察】

今回の結果、正常ラットでは再荷重によりギプス固定に伴う筋線維萎縮の回復が認められた。そして、再荷重に伴いインスリンや IGF-1、毛細血管数が増加したことから、これらは廃用性筋萎縮の回復に伴う変化と捉えられる。一方、DM ラットでは再荷重を行っても筋線維萎縮の回復は得られず、インスリンや IGF-1、毛細血管数の増加も認められなかった。したがって、DM による高血糖状態で、かつ廃用性筋萎縮を呈した骨格筋は、筋肥大に関連する因子の反応性が正常状態とは異なり、これが筋線維萎縮の回復を妨げる原因になることが示唆された。ただ、DM ラットにおいて再荷重により VEGF-A の増加が認められたにも関わらず、毛細血管数の増加が得られなかった点については、VEGF-A の作用と矛盾する結果であり、今後検討を加えていく必要がある。

（備考）※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。