

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04083

研究課題名(和文) アルツハイマー病態時の運動時血圧応答異常の機序とインスリンの新規生理作用の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of abnormal blood pressure response to exercise in the brain insulin resistance observed in Alzheimer's disease and novel physiological actions of insulin

研究代表者

堀田 典生 (Hotta, Norio)

中部大学・生命健康科学部・准教授

研究者番号：60548577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)に観察される中枢インスリン抵抗性が、運動昇圧応答に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。一過性のインスリン抵抗性を模擬した急性実験では、運動昇圧反射中枢のゲイン(入力[刺激]に対する出力[昇圧応答])が増大することが示唆された。一方、慢性的に脳内インスリン抵抗性を誘発した認知機能低下ラットでは、中枢ゲインが減少することが示唆された。さらに、中枢へのインスリン投与が慢性インスリン抵抗性による骨格筋反射性昇圧応答の減弱を是正するかを検討したが、有効な成果は得られなかった。以上の結果は脳内インスリン抵抗性を示すAD患者などの運動処方作成や運動指導に役立つことが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：アルツハイマー病(AD)の病態である中枢インスリン機能異常により、少なくとも運動昇圧反射中枢のゲインが変わり得ることを世界に先駆けて明らかにした。

社会的意義：ADの発症機序に基づく根治療法は未だ確立されていないが、定期的な身体運動は脳内インスリン抵抗性を改善し、認知機能を改善させることが報告されている。本研究は、慢性的な脳内インスリン抵抗性が運動昇圧応答を弱める、つまり活動筋への酸素供給不足を招き、運動耐用能を低下させることを示唆した。本知見は、健康運動の指導者が、ADに観察される脳内インスリン抵抗性が高い患者に対する運動処方を作成、ならびに運動指導する際の一助となり得る。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the effects of central insulin resistance observed in Alzheimer's disease (AD) on the exercise pressor response. Experiments simulating acute insulin resistance revealed that the "gain" of the neural center in the exercise pressor reflex was potentiated (input [stimulus] < output [pressor response]). In cognitively impaired rats with chronically induced brain insulin resistance, it has been suggested that the neural central gain of the exercise pressor reflex is reduced (input > output). We further tested whether central insulin administration modifies the attenuation of the pressor response induced by chronic insulin resistance. However, the expected results have not yet been obtained. These results may be useful in developing an exercise prescription and exercise guidance for AD patients with cerebral insulin resistance.

研究分野：運動生理学

キーワード：アルツハイマー病 インスリン抵抗性 運動時循環調節 運動昇圧反射 セントラルコマンド 筋機械受容器反射 筋代謝受容器反射 メカノバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

我が国の超高齢社会を持続可能にするために、高齢者の健康の維持・増進は、労働力の確保や医療費削減などの観点から非常に重要である。要介護の原因の一つにインスリン抵抗性が挙げられ、末梢のそれは2型糖尿病に直結し、様々な合併症からQOLを低下させる。一方、脳内(中枢)におけるインスリン抵抗性は、3型糖尿病と表現され、アルツハイマー型認知症(AD)との強い関係が報告されている(de la Monte & Wands 2008)。

ADの発症機序に基づく根治療法は、未だ確立されていない。しかし、近年では、軽度認知障害の段階のみならず、AD罹患後においても、定期的な身体運動は脳内インスリン抵抗性を改善し(Kang & Cho 2014)、認知機能を改善させることが報告されている(Öhman et al. 2016)。一方、2型糖尿病を含めた生活習慣病全般は、運動時の血圧応答を増強させることが知られており、異常な循環応答は、運動処方コンプライアンスを下げるのみならず、その安全性も低下させる。すなわち、安全で効果的な運動を処方するためには、ADが及ぼす運動時循環(昇圧)応答への影響を考慮する必要がある。しかしながら、ADに観察される、中枢インスリン機能の異常状態において、運動に対する昇圧応答は未だ不明である。

インスリンは、中枢において交感神経活動を亢進させる(Rahmouni et al. 2004)。従って、ADにみられるような慢性の中枢インスリン抵抗性により、運動昇圧応答は変容することが予想される。運動は“諸刃の剣”と時に揶揄され、薬にも毒にもなり得る。昇圧応答“過剰”となれば、突然死を含む心臓・血管イベントリスクを増加させ、昇圧応答“過少”では、活動筋への酸素供給不足(運動耐用能の低下)を招き、運動継続が難しい。そのため、“安全”で“効果的”な運動処方を困難にする。従って、ADにおける中枢インスリン抵抗性による運動昇圧応答異常メカニズムを解明することは極めて重要である。

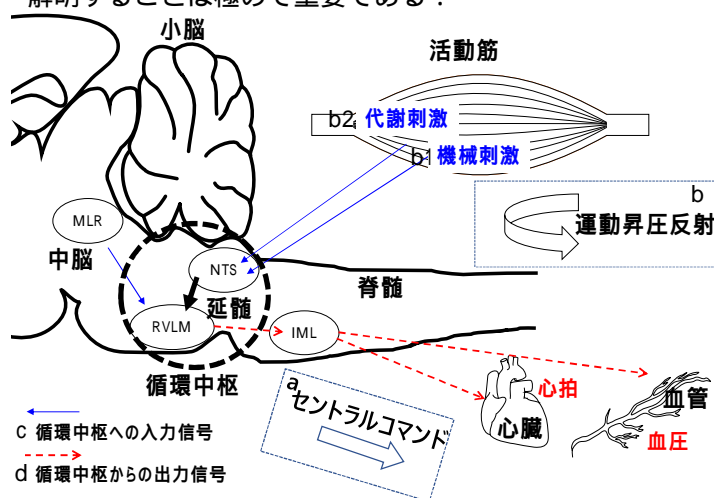


図1 セントラルコマンドと運動昇圧反射、またその入力と出力の過程
動脈圧受容器反射の経路は省略、中脳歩行誘発野(MLR)から延髄孤束核(NTS)への投射はこれまでのところ不明。RVLM: 延髄吻側腹外側野、IML: 脊髄中間外側核。

運動時循環調節の神経性機序には、(1) 中枢神経系の運動領域(図1)からの指令による調節であるセントラルコマンド(図1a)と、(2) 活動筋(図1)からの細径求心神経を介した調節である運動昇圧反射がある(図1b)(Mitchell 2013)。筋細径求心神経は、活動筋の収縮やストレッチなどの機械的な刺激(図1b1)や、運動によって生じる化学物質やpH低下などの代謝情報を受容する(図1b2)。セントラルコマンド、運動昇圧反射の両神経機序は、延髄循環中枢(図1)への入力性信号(図1c)と、循環中枢における入力と出力信号の比(ゲイン)により交感神経活動(出力)(図1d)を介して、心拍・血圧応答を決める(図1)。しかし、

ADに観察される中枢インスリン機能異常が、循環中枢への入力性信号や中枢のゲインをどのように変化させるのかは分かっていない。

近年、AD患者の鼻腔へのインスリン噴霧により、脳循環にインスリンを補填することで、認知機能の改善効果が報告されている(Shemesh et al. 2012)。従って、中枢へのインスリン添加により、中枢インスリン抵抗性が引き起こす異常昇圧応答の改善が予測される。経鼻インスリンによる治療効果を明らかにできれば、中枢インスリン機能異常がみられるようなAD患者の運動処方の幅を広げ、運動の効果を最大化することが可能になる。

2. 研究の目的

ラットを用いた動物実験にて、(1) ADに観察される中枢インスリン機能異常が、運動時循環応答に及ぼす影響を解明すること、(2) 中枢へのインスリン添加によりその異常昇圧応答を改善できるかを明らかにすること。

3. 研究の方法

・動物

健康な雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた。実験に使用するまで、餌と水を自由に摂取でき、1ケージあたり1~4頭で、空調の効いた実験動物飼育専用の部屋にて、12時間の明暗サイクルのもと飼育した。

・外科処置

以下の外科的処置は先行研究(Smith et al. 2001, Mizuno et al. 2016)を参考にした。小動物

用麻酔器にて 4%濃度のイソフルランで麻酔をかけた。以降、麻酔の濃度を低下させ、最終的に 2%にて手術を行った。

気管にチューブを挿入し人工呼吸器に繋いだ。頸動脈にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを用いて観血的に動脈圧を測定した(図 2a)。本研究では、平均血圧(MAP)を指標とした。心拍数(HR)は四肢に電極による心電図より計算した。

代謝受容器のアゴニストであるカプサイシン投与のために左総腸骨動脈にカテーテルを留置した。カテーテル先端を腹部大動脈分岐部まで進め、右後肢へカプサイシン溶液が流れるようにした(図 2b)。

右脚のアキレス腱を張力測定用のトランスデューサーとつなぎ、そのアンプを用いて張力を測定した。頸骨神経に電極をかけ、運動閾値の 3 から 5 倍程度の電流にて 30 秒間の最大張力を測定した。ここで得られた張力曲線に沿うように、後述する下腿三頭筋の受動ストレッチを行った(図 2c)。

脳定位固定装置に載せ、頭部を固定し、中脳上丘前縁レベルにて除脳を行い(図 2d)、1 時間の回復を待ち無麻酔・除脳状態にて実験を行った。

本研究では、刺激前のベースラインと刺激中 30 秒間の MAP と HR の最大値を応答(delta)と定義した。

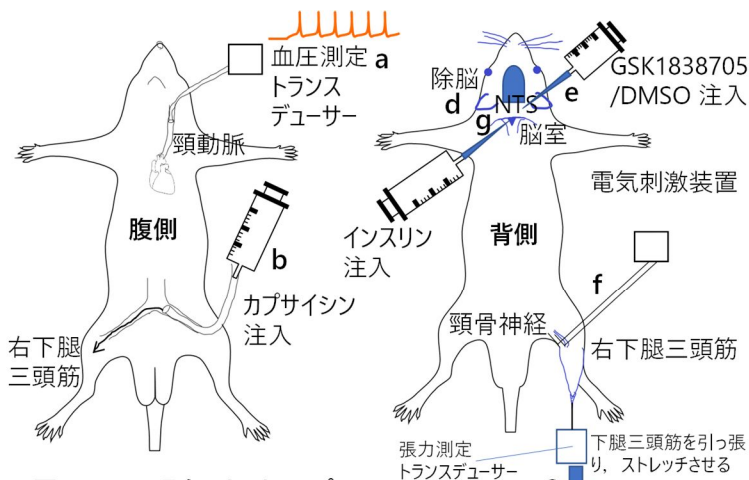


図2 in vivo研究のセットアップ

実験は伏臥位にて実施。ストレッチ(c)、脛骨神経軸索刺激(f)は30秒間実施。カプサイシン(b)は0.3mgを約10秒間かけて静脈注射。NTS,延髄孤束核

・急性実験

延髄孤束核(NTS)に 10 μ M のインスリン受容体拮抗薬(GSK1838705)(GSK 群とする)、あるいはその対照群としてその溶媒であるジメチルスルホキシド(DMSO)をマイクロシリンジを用いて注入し(図 2e)、下腿三頭筋ストレッチ(図 2c)並びにカプサイシン動脈注射刺激(図 2b)に対する MAP と HR 応答の変化を比較した。また、軸索求心路バイパス電気刺激(図 2f)に対する MAP と HR 応答の変化も比較した。

・慢性実験

第三脳室内に、神経毒ストレプトゾトシン(STZ)を注入し、8 週間飼育することで、脳内インスリン抵抗性 AD 様ラット (Grieb 2016) (STZ ラットとする)を作成した。対照動物には STZ の溶媒である生理食塩水を注入し、8 週間飼育した。下腿三頭筋ストレッチ(図 2c)並びにカプサイシン動脈注射刺激(図 2b)に対する MAP と HR 応答を群間比較した。また、軸索求心路バイパス電気刺激(図 2f)に対する血圧・心拍応答も群間比較した。また、マイクロシリンジを用いて第四脳室にインスリンを注入し(図 2g)、30 分、60 分後に再度、心拍、血圧応答を測定した。

4. 研究成果

・急性実験

インスリン受容体拮抗薬(GSK1838705)を用いて急性に脳内をインスリン抵抗性にした GSK 群(381 \pm 7g,n=16)と対照群(381 \pm 11g,n=13)の合計 29 匹の動物を実験に供した。表 1 は、除脳前の 1%イソフルラン麻酔時、除脳(無麻酔)1 時間後(投与前)、NTS への GSK1838705 あるいは DMSO 投与 30、60 分後の安静時の MAP と HR を示している。2 要因の分散分析の結果、群に関係なく、投与 30、60 分後ともに投与前に比べ、MAP は有意に低下した。除脳前の HR は除脳後投与前に比べて有意に低値を示した。

表1 ベースラインの平均血圧(MAP)と心拍数(HR)

		1% Isoflurane anesthesia	After decerebration (Pre)	30 min after injection	60 min after injection
MAP, mmHg	GSK (n = 16)	99 \pm 6	104 \pm 6	97 \pm 7	89 \pm 4
	Control (n = 13)	112 \pm 8	111 \pm 8	93 \pm 6	90 \pm 7
HR, bpm	GSK (n = 16)	341 \pm 9	456 \pm 11	430 \pm 11	427 \pm 12
	Control (n = 13)	366 \pm 12	452 \pm 13	430 \pm 15	425 \pm 19

GSK:インスリン受容体拮抗薬(GSK1838705), Control:ジメチルスルホキシド(DMSO)を延髄孤束核(NTS)に投与。

* ポンフェロニ補正P<0.0083. 値は平均値 \pm 標準誤差

筋機械受容器反射を評価する目的で下腿三頭筋ストレッチ(機械刺激)を行った。それに対する MAP は GSK 群において投与後上昇を示し、2 要因の分散分析の結果、有意な交互作用が認め

られた(図 3 左) . HR 応答については , 有意な交互作用は認められなかった(図 3 右) .

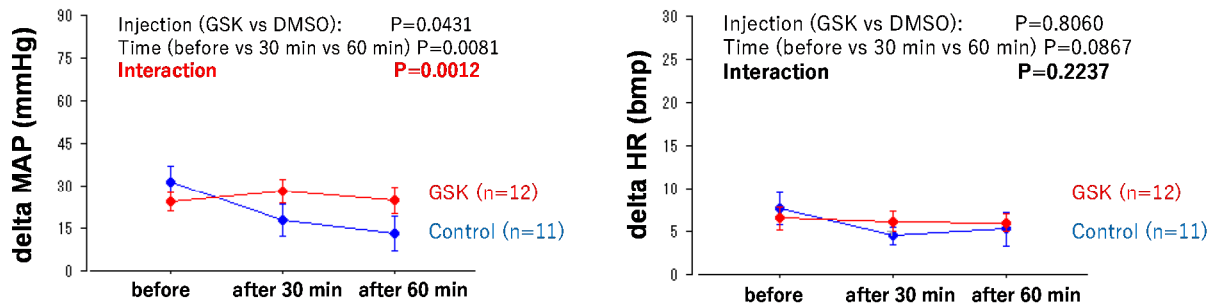


図3 下腿三頭筋ストレッチに対する平均血圧(MAP)と心拍数(HR)応答
GSK:インスリン受容体拮抗薬(GSK1838705), Control:ジメチルスルホキシド(DMSO)を延髄孤束核(NTS)に投与. 値は平均値±標準誤差

筋代謝受容器反射を評価する目的でカプサイシン動脈注射刺激を行った . その刺激に対する MAP 応答は GSK 群において投与後上昇を示したが , 2 要因の分散分析の結果 , 有意な交互作用は認められなかった(図 4 左) . HR 応答については , GSK 群において投与後上昇を示し , 有意な交互作用が認められた(図 4 右) .

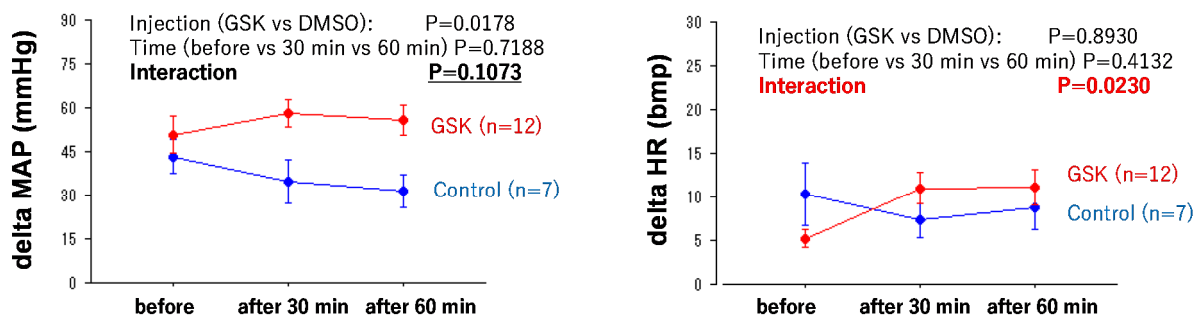


図4カプサイシン動脈注射刺激に対する平均血圧(MAP)と心拍数(HR)応答
GSK:インスリン受容体拮抗薬(GSK1838705), Control:ジメチルスルホキシド(DMSO)を延髄孤束核(NTS)に投与. 値は平均値±標準誤差

軸索末端のチャネルや受容体を介さず軸索にバイパス電気刺激を行うことで , 中枢におけるゲイン(入力刺激に対する MAP と HR 出力(応答))を評価した . 運動閾値の 10 倍(図 5 上段)と 50 倍(図 5 下段)強度においても , MAP 応答は GSK 群にて投与後上昇を示し , 2 要因の分散分析の結果 , 有意な交互作用が認められた . HR 応答については 50 倍刺激のみ有意な交互作用を認めた .

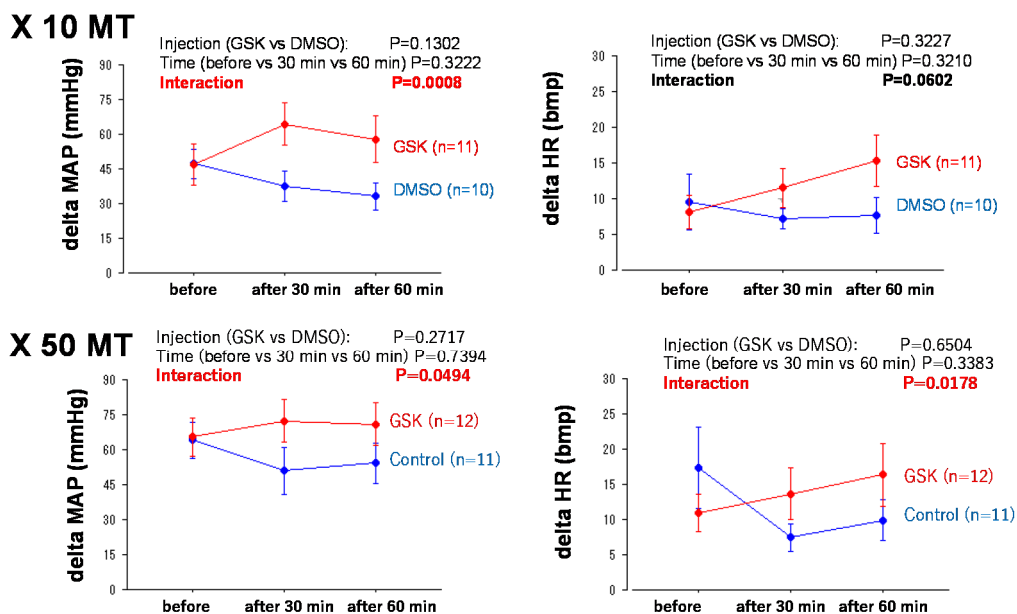


図5 頸骨神経バイパス電気刺激(運動閾値の10倍強度: 上段, 50倍強度: 下段)に対する平均血圧(MAP)と心拍数(HR)応答
GSK:インスリン受容体拮抗薬(GSK1838705), Control:ジメチルスルホキシド(DMSO)を延髄孤束核(NTS)に投与. 筋弛緩剤投与後0.75msパルス幅・20Hz頻度にて30秒間刺激. 値は平均値±標準誤差

以上の結果より , 脳内(NTS)の急性インスリン抵抗性により , 筋機械受容器反射と筋代謝受容器反射は増強し , 少なくとも中枢のゲインが上がっている(出力 > 入力)ことが示唆された .

・慢性実験-2 群間の比較-

対照群 14 匹, STZ 群 17 匹, 合計 31 匹を実験に供した。対照群と STZ 群の体重と空腹時血糖値はそれぞれ, 407±11 g, 385±7 g, 94±4 mg/dL, 86±5 mg/dL(n=15)であり, 対応のない t 検定の結果, 群間に有意差は認められなかった。対照群と STZ 群の除脳前の 1%イソフルラン麻酔下の MAP と HR は, それぞれ, 113±8 mmHg, 329±9 bpm, 115±8 mmHg, 317±7 bpm であり, 除脳 1 時間後のそれらはそれぞれ, 104±7 mmHg, 460±14 bpm, 96±7 mmHg, 462±9 bpm であり, 対応のない t 検定の結果, 有意な群間差は認められなかった。

下腿三頭筋ストレッチとカプサイシン動脈注射刺激に対する MAP・HR 応答は, 対応のない t 検定の結果, STZ 群と対照群間に有意差は認められなかった。図 6 は運動閾値の 10 倍強度にて頸骨神経をバイパス電気刺激した時の応答を示している。対応のない t 検定の結果, MAP, HR ともに STZ 群の方が対照群に比べて有意に低値を示した。この傾向は運動閾値の 50 倍強度の刺激でも同じであった(MAP: P=0.0083, HR: P=0.0773)。

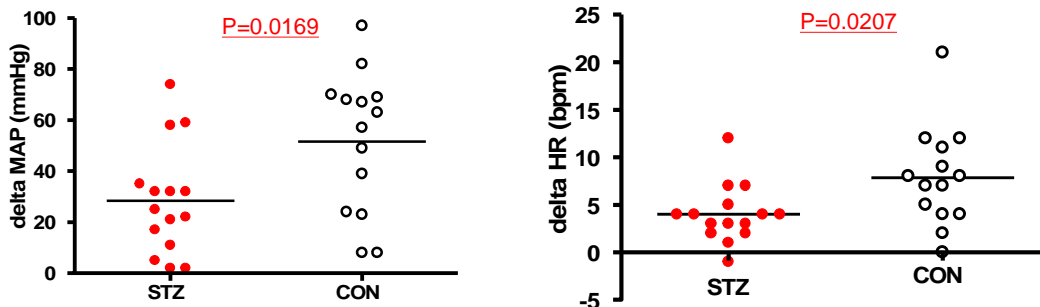


図6 頸骨神経バイパス電気刺激(運動閾値の10倍強度)に対する平均血圧(MAP)と心拍数(HR)応答
STZ:第三脳室内に神経毒ストレプトゾトシン(STZ)を注入し, 8週間以上飼育した群, CON:STZの溶媒である生理食塩水を注入し, 8週間以上飼育した群。筋弛緩剤投与後0.75msパルス幅・20Hz頻度にて30秒間刺激。横線は平均値

以上の結果より, AD に観察される脳内の慢性インスリン抵抗状態により, 少なくとも中枢のゲインが下がる(出力<入力)ことが示唆された。

・慢性実験-インスリン投与の検討-

最後に, AD に観察される脳内慢性インスリン抵抗性による骨格筋反射性昇圧応答の減弱が, 中枢へのインスリン投与により抑制(是正)されるかを検討した。軸索求心路のバイパス電気刺激(運動閾値の 10 倍の強度)による昇圧応答において, 2 要因の分散分析の結果, 有意な交互作用を認めた(図 7)。しかしながら, STZ 群の減弱化した昇圧応答がインスリン投与によって回復(是正)する現象は観察できなかった。

・まとめ

脳内急性インスリン抵抗性は運動時血圧応答を過剰にさせる方向に, AD に観察される脳内慢性インスリン抵抗性は, それを減弱させる方向に, 運動昇圧反射メカニズムを変容させることが示唆された。

脳内慢性インスリン抵抗性が惹起する昇圧応答減弱に対する脳内インスリン投与の有効性について, 本研究からは明らかにできなかった。そのため, さらなる研究が必要である。

AD の発症機序に基づく根治療法は, 未だ確立されていない。しかし, 近年では, 軽度認知障害の段階のみならず, AD 罹患後においても, 定期的な身体運動は脳内インスリン抵抗性を改善し (Kang & Cho 2014), 認知機能を改善させることが報告されている (Öhman et al. 2016)。その一方で, 本研究により, 慢性的な脳内インスリン抵抗性は運動昇圧応答を弱める, つまり活動筋への酸素供給不足を招き, 運動継続を難航させることが示唆された。この情報は, 健康運動の指導者が, 認知症や軽度認知障害をもつ方のみならず, 脳内のインスリン抵抗性が高まっていると考えられる高齢者や 2 型糖尿病患者の運動処方を作成・運動指導する際の一助となり得る。

本研究は, UT Southwestern Medical Center との国際共同研究の一部であり, 一部のデータは以下の論文に用いられている。

FASEB J. 2023 Sep;37(9):e23141. doi: 10.1096/fj.202300879RR (PI: Dr. Masaki Mizuno, UT Southwestern Medical Center)

Group (STZ vs CON) : P=0.4518
Time (before vs 30 min vs 60 min) : P=0.0143
Interaction : P=0.0331

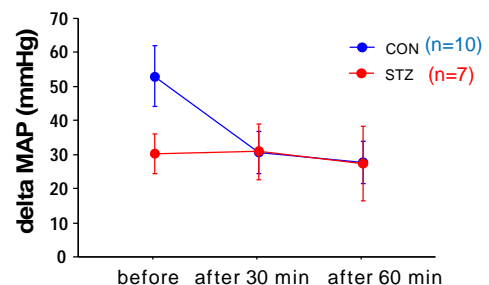


図7 頸骨神経バイパス電気刺激(運動閾値の10倍強度)に対する平均血圧(MAP) 応答
STZ:第三脳室内に神経毒ストレプトゾトシン(STZ)を注入し, 8週間以上飼育した群, CON:STZの溶媒である生理食塩水を注入し, 8週間以上飼育した群。筋弛緩剤投与後0.75msパルス幅・20Hz頻度にて30秒間刺激。どちらの群にもインスリンを脳内投与した。平均値±標準誤差

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fukazawa Ayumi, Hori Amane, Hotta Norio, Katanosaka Kimiaki, Estrada Juan A., Ishizawa Rie, Kim Han Kyul, Iwamoto Gary A., Smith Scott A., Vongpatanasin Wanpen, Mizuno Masaki	4. 巻 601
2. 論文標題 Antagonism of TRPV4 channels partially reduces mechanotransduction in rat skeletal muscle afferents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1407 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/jp284026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hori Amane, Hotta Norio, Fukazawa Ayumi, Estrada Juan A., Katanosaka Kimiaki, Mizumura Kazue, Sato Jun, Ishizawa Rie, Kim Han Kyul, Iwamoto Gary A., Vongpatanasin Wanpen, Mitchell Jere H., Smith Scott A., Mizuno Masaki	4. 巻 600
2. 論文標題 Insulin potentiates the response to capsaicin in dorsal root ganglion neurons in vitro and muscle afferents ex vivo in normal healthy rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP282740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Hori Amane, Okamura Yukiko, Baba Reizo, Suijo Kenichi, Mizuno Masaki, Sugawara Jun, Kitatsuji Koji, Ogata Hisayoshi, Toda Kaoru, Hotta Norio	4. 巻 9
2. 論文標題 Aging exaggerates blood pressure response to ischemic rhythmic handgrip exercise in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ishizawa Rie, Kim Han-Kyul, Hotta Norio, Iwamoto Gary A., Mitchell Jere H., Smith Scott A., Vongpatanasin Wanpen, Mizuno Masaki	4. 巻 77
2. 論文標題 TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) Sensitization of Skeletal Muscle Afferents in Type 2 Diabetic Rats With Hyperglycemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1360 ~ 1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizuno Masaki, Hotta Norio, Ishizawa Rie, Kim Han-Kyul, Iwamoto Gary, Vongpatanasin Wanpen, Mitchell Jere H., Smith Scott A.	4. 巻 49
2. 論文標題 The Impact of Insulin Resistance on Cardiovascular Control During Exercise in Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exercise and Sport Sciences Reviews	6. 最初と最後の頁 157 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/JES.0000000000000259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishizawa R, Kim HK, Hotta N, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, Smith SA, Mizuno M.	4. 巻 75(4)
2. 論文標題 Skeletal Muscle Reflex-Induced Sympathetic Dysregulation and Sensitization of Muscle Afferents in Type 1 Diabetic Rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1072-1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14118.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hotta N, Hori A, Okamura Y, Baba R, Watanabe H, Sugawara J, Vongpatanasin W, Wang J, Kim HK, Ishizawa R, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA, Mizuno M.	4. 巻 129(1)
2. 論文標題 Insulin resistance is associated with an exaggerated blood pressure response to ischemic rhythmic handgrip exercise in nondiabetic older adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Appl Physiol	6. 最初と最後の頁 144-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00247.2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hori A, Hasegawa D, Suijo K, Nishigaki K, Ishida K, Hotta N.	4. 巻 46(2)
2. 論文標題 Exaggerated pressor response to blood flow restriction resistance exercise is associated with a muscle metaboreflex-induced increase in blood pressure in young, healthy humans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Appl Physiol Nutr Metab	6. 最初と最後の頁 182-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2020-0491.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 18件）

1. 発表者名 Ayumi Fukazawa, Amane Hori, Norio Hotta, Kimiaki Katanosaka, Juan Estrada, Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Scott A. Smith, Wanpen Vongpatanasin, and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Antagonism of TRPV4 channels decreases mechanically activated current in rat small dorsal root ganglion neurons
3. 学会等名 American Physiology Summit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Juan Estrada, Norio Hotta, Han-Kyul Kim, Ayumi Fukazawa, Gary A. Iwamoto, Scott A Smith, Wanpen Vongpatanasin, and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Exercise pressor reflex activates nuclear c-Fos translocation within insulin receptor positive neurons of the nucleus tractus solitarius in Sprague-Dawley rats
3. 学会等名 American Physiology Summit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ayumi Fukazawa, Amane Hori, Norio Hotta, Kimiaki Katanosaka, Juan Estrada, Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Scott A. Smith, Wanpen Vongpatanasin, and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Antagonism of TRPV4 channels decrease neural discharge and pressor response to mechanical stimulation in rats
3. 学会等名 The American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Juan Estrada, Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Norio Hotta, Ayumi Fukazawa, Gary A. Iwamoto, Scott A. Smith, Wanpen Vongpatanasin, and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Speed of mechanical loading determines the cardiovascular and sympathetic responses to muscle mechanoreflex in rats
3. 学会等名 The American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀田典生、堀天、木原ちあき
2. 発表標題 in vitro全細胞パッチクランプ法による脊髄後根神経節細胞の機械・化学感受性電流の評価 (シンポジウム内発表)
3. 学会等名 日本体力医学会特別大会 -2023東京シンポジウム-
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片野坂公明、堀田典生
2. 発表標題 骨格筋への機械・代謝刺激による循環調節メカニズム - 疼痛生理学と運動生理学における研究手法とその接点から紐解く - (シンポジウム主催)
3. 学会等名 日本体力医学会特別大会 -2023東京シンポジウム-
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Juan A. Estrada, Norio Hotta, Gary A. Iwamoto, Han-Kyul Kim, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith, Masaki Mizuno
2. 発表標題 Brain Insulin Receptor Antagonism Augments Blood Pressure Response to activation of the Exercise Pressor Reflex
3. 学会等名 American College of Sports Medicine Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rie Ishizawa, Norio Hotta, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Yoda1-induced Piezo1 channel activity in group IV muscle afferents of type 2 diabetic rats
3. 学会等名 American College of Sports Medicine Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rie Ishizawa, Norio Hotta, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Scott A. Smith, Jere H. Mitchell and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Frequency dependent neural discharge of group IV muscle afferents to sinusoidal mechanical stimulation in rats
3. 学会等名 American College of Sports Medicine Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rie Ishizawa, Norio Hotta, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Scott A. Smith and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Alterations of Piezo-1 channel activity in group IV muscle afferents of type 2 diabetic rats
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩田全広, 堀田典生
2. 発表標題 シンポジウム開催 身体活動とメカノバイオロジー：体力医学における“力”の役割
3. 学会等名 日本体力医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀 天, 堀田典生
2. 発表標題 身体活動とメカノバイオロジー：体力医学における“力”の役割のシンポジウム内 運動時神経性循環調節機構におけるメカノバイオロジー
3. 学会等名 日本体力医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayumi Fukazawa, Amane Hori, Norio Hotta, Juan Estrada, Kimiaki Katanosaka, Kazue Mizumura, Jun Sato, Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith, and Masaki Mizuno
2. 発表標題 Intramuscular insulin administration potentiates sympathetic and pressor responses to capsaicin in rats
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Amane Hori, Teruaki Nasu, Ryuji Saito, Kimiaki Katanosaka, Kazue Mizumura, Masaki Mizuno, Norio Hotta
2. 発表標題 Exposure to Repeated Cold Stress Influences Sympathetic and Cardiovascular Responses to Muscle Stretch in Decerebrated Rats
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishizawa R, Hotta N, Kim H-K, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA, Vongpatanasin W, Mizuno M
2. 発表標題 Role of Piezo channels in group IV muscle afferent fiber mechanosensation in rats
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishizawa R, Hotta N, Kim H-K, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA, Vongpatanasin W, Mizuno M
2. 発表標題 High-glucose exposure potentiates the response to capsaicin-induced TRPV1 activation in group IV muscle afferents
3. 学会等名 68th The American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Juan A. Estrada, Norio Hotta, Gary A. Iwamoto, Han-Kyul Kim, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith1, Masaki Mizuno
2. 発表標題 Brain Insulin Receptor Antagonism Augments Blood Pressure Response to activation of the Exercise Pressor Reflex
3. 学会等名 68th The American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hori A, Su X, Sagasaki S, Saito R, Suijo K, Miyata S, Hotta N
2. 発表標題 A Two-Hour Nighttime Nap Suppresses Sleep Deprivation-Increased Blood Pressure During Passive And Voluntary Elbow Extension-Flexion Exercises
3. 学会等名 26th Annual European College of Sport Science (ECSS) Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norio Hotta, Amane Hori, Yukiko Okamura, Reizo Baba, Hidehiro Watanabe, Jun Sugawara, Han-Kyul Kim, Rie Ishizawa, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith, and Masaki Mizuno.
2. 発表標題 Insulin resistance is an independent factor to determine an exaggerated pressor response to ischemic rhythmic handgrip in non-diabetic older adults.
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀天, 堀田典生, 片野坂公明, 水村和枝, 佐藤純, 水野正樹
2. 発表標題 インスリンは筋細径求心神経の軸索末端および脊髄反後根神経節細胞にてカプサイシン感受性を増大させる
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Rie Ishizawa, Han Kyul Kim, Norio Hotta, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith, Masaki Mizuno
2 . 発表標題 Sensitization of group IV skeletal muscle afferents in type 1 diabetic rats
3 . 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Norio Hotta, Gary A. Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, Scott A. Smith, Masaki Mizuno
2 . 発表標題 Sensory neuron sensitization by PKC-induced TRPV1 phosphorylation in type 2 diabetic rats
3 . 学会等名 American College of Sports Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Han-Kyul Kim, Rie Ishizawa, Norio Hotta, Gary Iwamoto, Wanpen Vongpatanasin, Jere Mitchell, Scott Smith, Masaki Mizuno
2 . 発表標題 Skeletal Muscle Reflex-Induced Dysregulation of Sympathetic Nerve Activity in Type 1 Diabetic Rats
3 . 学会等名 Experimental Biology
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Amane Hori, Norio Hotta, Kimiaki Katanosaka, Kazue Mizumura, Jun Sato, Rie Ishizawa, Han-Kyul Kim, Gary A. Iwamoto, Scott A. Smith, Jere H. Mitchell, Wanpen Vongpatanasin, Masaki Mizuno.
2 . 発表標題 Insulin sensitizes the response to capsaicin in small dorsal root ganglion neurons and thin fiber muscle afferents.
3 . 学会等名 The American Physiological Society ' s Integrative Physiology of Exercise 2020 (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 Juan A. Estrada, Norio Hotta, Han-Kyul Kim, Rie Ishizawa, Gary A. Iwamoto, Scott A. Smith, Wanpen Vongpatanasin, Jere H. Mitchell, and Masaki Mizuno.
2. 発表標題 Insulin receptor blockade in the nucleus tractus solitarius augments exercise pressor reflex function in normal rats
3. 学会等名 The American Physiological Society 's Integrative Physiology of Exercise 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	UT Southwestern Medical Center		