

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07544

研究課題名(和文) 運動時の脂肪酸化に対する中枢インスリン作用の解明 健常人と2型糖尿病における検討

研究課題名(英文) The effect of insulin in the central nervous system on fat oxidation during exercise

研究代表者

横山 久代 (Yokoyama, Hisayo)

大阪市立大学・都市健康・スポーツ研究センター・准教授

研究者番号：10647829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：鼻腔内インスリン(INS)投与による脳内高INS状態が運動時の脂肪酸化に及ぼす影響について検討した。正常体重(N群、15名)と過体重(O群、8名)の若年健常者に対し、INSもしくは生理食塩水(PL)を鼻腔内に投与した後、漸増運動負荷を実施し、間接的熱量測定を用いて運動中の最大脂肪酸化率(maxFOR)を求めた。血糖と血中INS濃度は鼻腔内投与により変化しなかった。N群でmaxFORはINSでPLに比べ低値であった。O群のmaxFORはN群に比し小さく、鼻腔内投与の影響を受けなかった。鼻腔内INS投与は、血中INS濃度の上昇を伴わずに運動時の脂肪酸化を抑制したが、この効果は過体重で消失した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は鼻腔内インスリン投与が血中インスリン濃度を上昇させることなく、運動時の脂肪酸化を抑制することを初めて明らかにした。一方、鼻腔内インスリン投与による運動中の脂肪酸化抑制効果が過体重で消失したことから、過体重では脳内インスリン作用が減弱しているものと考えられた。肥満の改善により脳のインスリン感受性が可逆的に向上するかどうかは臨床上重要な課題であり、今後の検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：The effects of the intranasal administration (AD) of insulin (INS) on the maximum fat oxidation rate (maxFOR) during exercise were tested in 15 young normal-weight (N group) and 8 young overweight (O group) persons. On two separate days, either INS or placebo (PL) was randomly administered intranasally before a graded exercise test. Indirect calorimetry was used to assess maxFOR and FATmax during exercise. Blood INS and glucose levels did not change after INS AD. In the N group, maxFOR was reduced by INS AD. MaxFOR was significantly smaller in the O group than in the N group and was not influenced by INS AD. Exercise-induced elevation in blood epinephrine levels tended to be reduced by INS AD only in the N group. Intranasal INS AD reduces fat oxidation during exercise without any peripheral effects, possibly by suppressing sympathetic nerve activity. This inhibitory effect is diminished in the O-group, suggesting that cerebral insulin effects are attenuated in this population.

研究分野：代謝内分泌学、運動療法

キーワード：鼻腔内インスリン投与 中枢神経系 脂肪酸化 漸増運動負荷 過体重 脂肪分解

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動は、肥満や2型糖尿病における治療戦略として確立しており、我々もこれまでに、非酸化的糖代謝（グリコーゲン合成系）の低下が主としてインスリン抵抗性に寄与し、この非酸化的糖代謝が3か月間の有酸素運動により改善することを2型糖尿病における臨床研究より明らかにしてきた（文献1）。

運動時は骨格筋における脂質利用（脂肪酸化）が進み、このときエネルギー基質となる脂肪酸は主に脂肪組織から供給されるため、結果として体脂肪減少効果をもたらす。一般的に運動強度が増していくと糖質の利用比率が高まり、エネルギー基質の脂肪への依存度は低下する（図1、文献2）。運動の体脂肪減少効果を最大限引き出すためには、脂肪酸化量が最大となる中等度強度にとどめるのがよいとされているが、脂肪組織からの脂肪酸の動員効率は、運動不足やインスリン抵抗性の状態では低下している、いわば“Metabolic

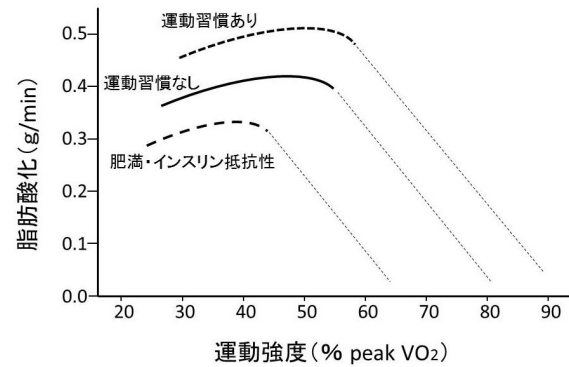


図1. (Holloszyら、2000およびChuら、2013より作図)

fitness が低い”ことが知られている。このことは肥満や2型糖尿病で、運動しても体脂肪が減少しにくく、長時間・高強度の運動に持ち堪えられない理由となっている可能性がある。

一方、インスリンを鼻腔内に投与すると、嗅神経を介してインスリンが脳内に輸送され、末梢血インスリン濃度を変化させることなく、脳内の高インスリン状態をもたらすことが明らかにされ、インスリンの中樞神経系における作用について検証が進んでいる。実際に、鼻腔内インスリン投与は食欲低下や体重減少をもたらすことがこれまでに報告されている。これらの報告は、中樞神経系のインスリンが、その末梢における生理作用とは反対に、エネルギー異化を促進させる可能性を示唆するものである。

2. 研究の目的

上記の背景より、「脳内高インスリン状態は運動負荷時の脂肪酸化を亢進し、この効果は脳内のインスリン感受性が損なわれていないかぎり、末梢組織のインスリン抵抗性を獲得している者においても様に得られる」という仮説を検証するために、運動負荷時の脂肪酸化に対する運動前鼻腔内インスリン投与の影響について、健常人で検証すること、インスリン抵抗性を有する対象において、鼻腔内インスリン投与が運動時の脂肪酸化に及ぼす効果が健常人と異なるかどうかについて検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

正常体重 (N 群、11 名) ならびに過体重 (Body Mass Index (BMI) 25 kg/m²、O 群、7 名) の若年健常者に対し、ランダム化単盲検交差試験を実施した (表 1)。インスリン (INS) またはプラセボ (PL) の 2 試行について、順番は無作為に少なくとも 1 週間の間隔をあけて実施した。朝絶食にてレギュラーインスリン (40 単位) もしくは生理食塩水を点鼻スプレーを用いて投与したのち、呼吸商が 1.0 に到達するまでランブ負荷による漸増運動負荷試験を実施した。間接的熱量測定の結果をプロットし、カーブフィッティングにより個々の対象において運動強度 (%peakVO₂) 対脂肪酸化率 (mg/kg/min) の二次曲線を作成し、運動中の最大脂肪酸化率 (max FOR) とその際の運動強度 (FATmax) を求めた (図 2)。2 試行間における差について、paired t 検定または反復測定の two-way ANOVA を用いて検定した。

表 1 . 対象の特徴

		N 群	O 群	p
n (男/女)	---	15 (7 / 8)	8 (4 / 4)	0.879 §
年齢	(歳)	20.6 ± 3.7	23.6 ± 7.1	0.191
体重	(kg)	53.8 ± 8.8	74.5 ± 7.6	< 0.001
BMI	(kg/m ²)	19.2 ± 1.5	27.2 ± 2.5	< 0.001
体脂肪率	(%)	16.7 ± 5.3	33.6 ± 9.2	< 0.001
最高酸素摂取量	(ml/kg/min)	37.7 ± 7.7	31.9 ± 9.1	0.119
グルコース	(mmol/l)	5.1 ± 0.4	5.4 ± 0.6	0.162
インスリン	(pmol/l)	41.7 ± 22.9	59.0 ± 19.4	0.079
糖化アルブミン	(%)	13.4 ± 1.3	12.9 ± 0.9	0.348
HOMA 指数	---	1.38 ± 0.81	1.99 ± 0.61	0.072

平均 ± 標準偏差 (SD). §: χ^2 検定.

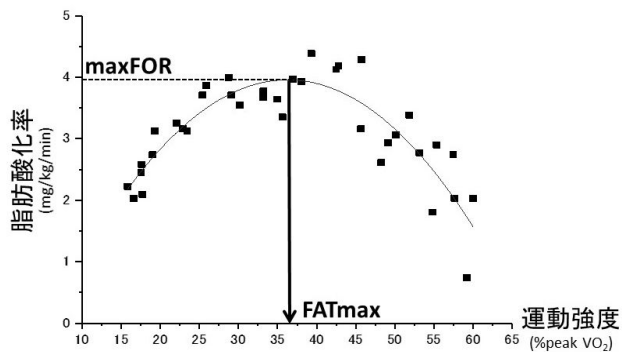


図 2 . 最大脂肪酸化率 (max FOR) とその際の運動強度 (FATmax) の推定

4 . 研究成果

血中グルコースおよびインスリン濃度は鼻腔内投与により変化しなかった。表 2 に示すとおり、N 群において、max FOR は INS で PL に比し低値となる傾向を示し (3.43 ± 0.30 (SE) vs. 2.79 ± 0.21 mg/kg/min, $p = 0.050$)、FATmax (36.1 ± 3.0 vs. 29.5 ± 1.6 %peakVO₂, $p = 0.049$) と運動中の総脂肪酸化量 (5.5 ± 1.2 vs. 3.5 ± 0.7 g, $p = 0.033$) は、INS で有意に小さくなった。また、O 群の max FOR は N 群に比し小さく (2.48 ± 0.22 vs. 3.43 ± 0.30 mg/kg/min, $p = 0.021$)、鼻腔内投与による影響を受けなかった。N 群では運動負荷終了時の血中アドレナリン濃度の上昇が INS により抑制される傾向を示したが、O 群ではこの効果は認められなかった。

以上の結果より、本研究は鼻腔内インスリン投与が血中インスリン濃度を上昇させることなく、運動時の脂肪酸化を抑制することを初めて明らかにした。しかしこの結果は当初の仮説に反し、末梢におけるインスリン作用と同等の結果であった。したがって、これまでに報告されている鼻腔内インスリン投与による体重・体脂肪減少は、異化の亢進ではなく主として食欲抑制効果に基づくものと考えられる。また、脳血液関門を介した末梢血中から脳内へのインスリン移行により、脳内高インスリン状態が食後の高血糖に遅れて起こることで、両者が時間差を持って補完的に糖・脂質代謝を制御している可能性がある。

さらに本研究より、脳内高インスリン状態は交感神経系の抑制を介して、運動時の脂肪動員

表 2 . 両試行における漸増運動負荷中の脂肪酸化パラメータ

		N 群		O 群		p		
		PL	INS	PL	INS	群の 主効果	試行の 主効果	群 × 試行 交互作用
MaxFOR	(mg/kg/min)	3.72 ± 0.30	3.00 ± 0.20	2.44 ± 0.19†	2.69 ± 0.27	0.035	0.166	0.007
			*					
FATmax	(%peak VO ₂)	38.5 ± 2.5	32.1 ± 1.9*	33.0 ± 3.4	36.0 ± 4.4	0.837	0.354	0.017
総運動時間	(分)	35.5 ± 3.9	28.1 ± 3.2*	34.0 ± 4.4	38.3 ± 5.8	0.463	0.447	0.009
総脂肪酸化量	(g)	6.9 ± 1.5	4.4 ± 0.9*	5.8 ± 1.3	7.4 ± 2.0*	0.626	0.451	0.004
					*			

平均 ± 標準誤差 (SE).

*: p < 0.05 vs. PL. **: p = 0.050 vs. PL.

†: p < 0.05 vs. N 群.

を抑制する可能性が示唆された。しかしこの結果は脳内高インスリン状態が骨格筋内の脂肪酸化を制御している可能性を否定するものではないため、脳内高インスリン状態が運動時の脂肪酸化を抑制するメカニズムを解明するためには、研究をさらに発展させる必要がある。

一方、既報と同様に、本研究においても過体重で“Metabolic fitness が低い”ことが明らかとなったが、鼻腔内インスリン投与による運動中の脂肪酸化抑制効果が過体重で消失したことから、過体重では脳内インスリン作用が減弱しているものと考えられた。実際に、肥満ラットでは視床下部のインスリン受容体密度が小さく、脳内インスリン投与による食欲抑制効果が乏しいことが報告されている(文献3)。肥満の改善により脳のインスリン感受性が可逆的に向上するかどうかは臨床上重要な課題であり、今後の検討が必要である。

< 引用文献 >

1. Yokoyama H, Mori K, Emoto M, et al. Non-oxidative glucose disposal is reduced in type 2 diabetes, but can be restored by aerobic exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2008, 10(5):400-7.
2. Chu L, Riddell MC, Schneiderman JE, et al. The effect of puberty on fat oxidation rates during exercise in overweight and normal-weight girls. *J Appl Physiol.* 2014, 116(1):76-82.
3. Obici S, Feng Z, Karkanias G, et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat. Neurosci.* 2002, 5, 566-572.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Inhibitory Effects of Intranasal Administration of Insulin on Fat Oxidation during Exercise Are Diminished in Young Overweight Individuals. Hisayo Yokoyama, Ryosuke Takeda, Eriko Kawai, Akemi Ota, Emiko Morita, Daiki Imai, Yuta Suzuki, Tomoaki Morioka, Masanori Emoto, Masaaki Inaba, Kazunobu Okazaki. *Journal of*

〔学会発表〕(計8件)

Yokoyama H, et al. Inhibitory effects of intranasal insulin administration on fat oxidation during exercise are diminished in overweight young individuals. American Diabetes Association the 78th Scientific Sessions (Orlando, FL, US), 2018

横山久代ら．鼻腔内インスリン投与による運動中の脂肪酸化抑制効果は過体重で消失する．第61回日本糖尿病学会年次学術集会、2018年

Yokoyama H, et al. Inhibitory effects of intranasal insulin administration on fat oxidation during exercise are diminished in overweight young individuals. The 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Takamatsu City), 2018.

横山久代ら．鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン状態は運動時の脂肪酸化を抑制する．第54回日本糖尿病学会近畿地方会、2017年

横山久代ら．鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン状態は運動時の脂肪酸化を抑制する．第32回日本糖尿病合併症学会ワークショップ、2017年

横山久代ら．鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン状態は運動時の脂肪酸化を抑制する．第72回日本体力医学会大会、2017年

横山久代ら．脳内高インスリン状態が運動時の脂肪酸化に及ぼす影響．第5回日本糖尿病療養指導学術大会 若手研究者助成報告、2017年

横山久代ら．鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン状態は運動時の脂肪酸化を抑制する．第60回日本糖尿病学会年次学術集会、2017年

〔その他〕

<https://www.mdpi.com/2077-0383/7/10/308>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：岡崎 和伸

ローマ字氏名：OKAZAKI, kazunobu

所属研究機関名：大阪市立大学

部局名：都市健康・スポーツ研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：70447754

研究分担者氏名：今井大喜

ローマ字氏名：IMAI, daiki

所属研究機関名：大阪市立大学

部局名：都市健康・スポーツ研究センター

職名：講師

研究者番号(8桁)：40614483

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。