

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11326

研究課題名(和文) 活動筋への血糖供給を高める血糖再配分機構の解明 - 非活動筋の糖取り込みに着目して -

研究課題名(英文) Mechanisms of blood glucose re-distribution to enhance blood glucose supply to active muscle - focusing on glucose uptake in inactive muscle

研究代表者

羅 成圭 (RA, Song-Gyu)

徳島大学・教養教育院・准教授

研究者番号：60741999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでに運動に用いられる活動筋において、筋の糖取り込みを抑制するチオレドキシン相互作用タンパク質(TXNIP)が低下することを明らかにしてきた。しかし、運動に用いられない非活動筋におけるTXNIPの変化については明らかにされていない。本研究では運動時の活動筋および非活動筋の糖取り込みとTXNIPの変化について検証した。本研究の結果から、活動筋とは対比的に非活動筋においては運動時にTXNIPの発現量が増加することが明らかになった。またこのTXNIPの変化には筋のAMPKの活性レベルが関与する可能性が示された。しかし、TXNIPの増加に伴って非活動筋の糖取り込みは低下しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、運動時に糖の取り込みが高まる活動筋とは対照的に、非活動筋においては糖取り込みを負に制御するTXNIPの発現量が高まることが示された。すなわち、運動中には非活動筋においてTXNIP発現量が高まり糖取り込みが低下することで、残った血糖を活動筋へ分配する血糖維持機構が存在する可能性がある。非活動筋に着目した研究を進めることで、持久性アスリートの運動パフォーマンス向上に資する成果が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have previously shown that thioredoxin-interacting protein (TXNIP), which inhibits skeletal muscle glucose uptake, is decreased in exercised muscle during exercise. However, changes in TXNIP in non-exercised muscle have not been clarified. In the present study, we examined changes in skeletal muscle glucose uptake and TXNIP in both exercised and non-exercised muscle during exercise. The results of this study revealed that the expression of TXNIP increased during exercise in non-exercised muscle, in contrast to exercised muscle. The results also indicated that the activity level of AMPK in the muscle may be involved in this change in TXNIP. However, glucose uptake in non-exercised muscle did not decrease with increasing TXNIP.

研究分野：運動栄養学

キーワード：血糖 糖取り込み 非活動筋 TXNIP AMPK

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖質は運動時の主なエネルギー源であるが、体内の貯蔵糖質には限りがあるため長時間運動中には糖質が枯渇して疲労する可能性がある。

ところで、チオレドキシン相互作用タンパク質(Thioredoxin-interaction protein: TXNIP) は細胞膜上の糖輸送体 GLUT4 を減少させることで血中から組織内への糖取り込みを低下させる分子であるが、我々は「長時間運動時に非活動筋の TXNIP 発現量が増加する」ということを明らかにしてきた。運動中に活動筋の糖取り込みが促進されることはよく知られているが、運動に直接関与しない非活動筋の糖取り込みについては十分に明らかにされていない。

そこで「運動中には非活動筋においては TXNIP が増加することで血糖取り込みが低下し、残った血糖を活動筋へ分配する“血糖再配分”機構が存在する」という仮説を着想した。運動中に非活動筋の血糖取り込みを抑制できれば、血糖の利用を節約し疲労に至るまでの時間を延長させることができるかもしれない。本研究の成果は持久性アスリートの運動パフォーマンスの向上に資することが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動時には活動筋において糖取り込みを低下させる因子である TXNIP が減少することで糖取り込みが増加する一方で、非活動筋では対照的に TXNIP が増加し糖取り込みを低下させる可能性を検証することである。

3. 研究の方法

- (1) Wistar 系雄性ラットをコントロール群(安静)と運動群に分けた。運動群には水泳(自体重)もしくはトレッドミル走(+15%傾斜、9m/min)をそれぞれ3時間負荷し、運動終了直後に滑車筋ならびにヒラメ筋を摘出した。水泳運動では上肢の滑車筋が活動筋となり下肢のヒラメ筋が非活動筋となる。対照的にトレッドミル走ではヒラメ筋が活動筋で滑車筋が非活動筋となる。
- (2) すべての筋の TXNIP タンパク質および mRNA 発現量を測定した。タンパク質発現量はウェスタンブロッティング法で、mRNA はリアルタイム PCR 法で測定した。
- (3) 筋の糖取り込み能を評価するために、摘出した筋を 2 デオキシグルコース(2DG)やインスリンを含む Krebs-Henseleit 緩衝液中に浸しながらインキュベーションした。インキュベーション終了後、筋中の 2DG の量を測定することで糖取り込み能を評価した。
- (4) AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)が骨格筋 TXNIP 発現量に及ぼす影響を評価するために、安静ラットから摘出した滑車筋ならびにヒラメ筋を AMPK の薬理的活性化剤である AICAR を含む Krebs-Henseleit 緩衝液中で 3 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、TXNIP タンパク質および mRNA 発現量を評価した。

4. 研究成果

- (1) 急性の運動が非活動筋の TXNIP 発現量に及ぼす影響
3 時間の水泳運動によって活動筋(滑車筋)の TXNIP タンパク質ならびに mRNA 発現量は有意に低下し(図 1)、非活動筋(ヒラメ筋)の TXNIP タンパク質発現量は有意に増加した(図 2A)。3 時間のトレッドミル走は活動筋(ヒラメ筋)の TXNIP タンパク質発現量を有意に低下させ(図 3A)、非活動筋(滑車筋)の TXNIP タンパク質ならびに mRNA 発現量を有意に増加させた(図 4)。
- (2) 急性の運動が非活動筋の糖取り込み能に及ぼす影響
3 時間の水泳運動ならびにトレッドミル走はいずれも活動筋の糖取り込みを有意に増加させた(図 5A と図 6A)。しかし、3 時間の急性運動は非活動筋の糖取り込みを低下させなかった(図 5B と図 6B)。
- (3) AMPK の活性化が骨格筋 TXNIP 発現量に及ぼす影響
AICAR を含む緩衝液中で摘出筋を 3 時間インキュベーションしたところ、滑車筋ならびにヒラメ筋の TXNIP は発現量は有意に低下した(図 7、8)。

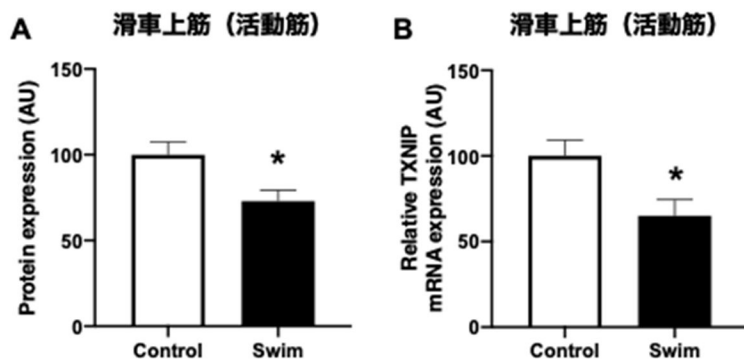


図1. 水泳運動が活動筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間の水泳運動（自体重）を負荷した。活動筋である滑車上筋のTXNIPタンパク質（A）ならびにmRNA（B）発現量をウェスタンブロットング法で測定した。値は平均値±標準誤差（n=9）。* p<0.05 vs. Control.

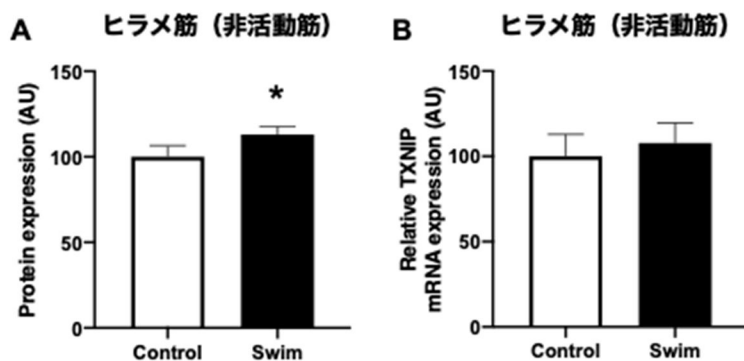


図2. 水泳運動が非活動筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間の水泳運動（自体重）を負荷した。非活動筋であるヒラメ筋のTXNIPタンパク質（A）ならびにmRNA（B）発現量をウェスタンブロットング法で測定した。値は平均値±標準誤差（n=9）。* p<0.05 vs. Control.

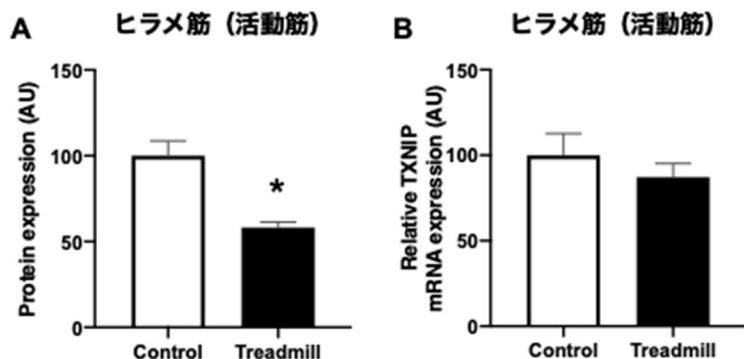


図3. トレッドミル走運動が活動筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間のトレッドミル走（15%傾斜、9m/min）を負荷した。活動筋であるヒラメ筋のTXNIPタンパク質（A）ならびにmRNA（B）発現量をウェスタンブロットング法で測定した。値は平均値±標準誤差（n=9）。* p<0.05 vs. Control.

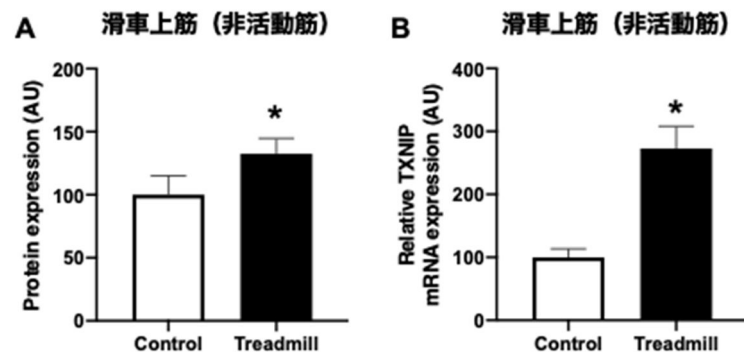


図4. トレッドミル走運動が非活動筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間のトレッドミル走運動（15%傾斜、9m/min）を負荷した。非活動筋である滑車上筋のTXNIPタンパク質（A）ならびにmRNA（B）発現量をウェスタンブロットング法で測定した。値は平均値±標準誤差（n=9）。* p<0.05 vs. Control.

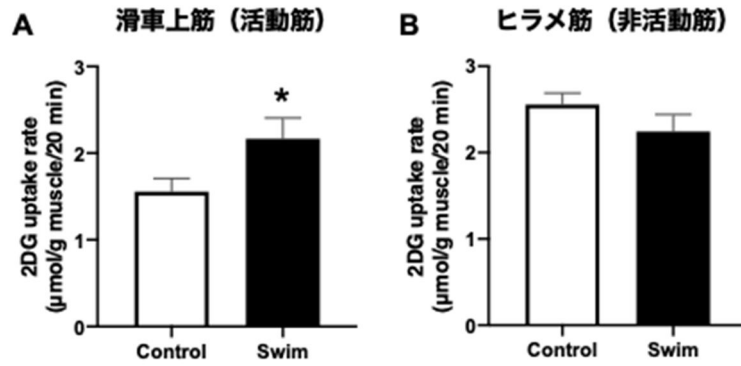


図5. 水泳運動が活動筋ならびに非活動筋の糖取り込み速度に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間の水泳運動 (自体重) を負荷した。活動筋 (滑車上筋) (A) ならびに非活動筋 (ヒラメ筋) (B) の2DG取り込み速度を測定した。値は平均値 \pm 標準誤差 (n=5-7) 。* p<0.05 vs. Control.

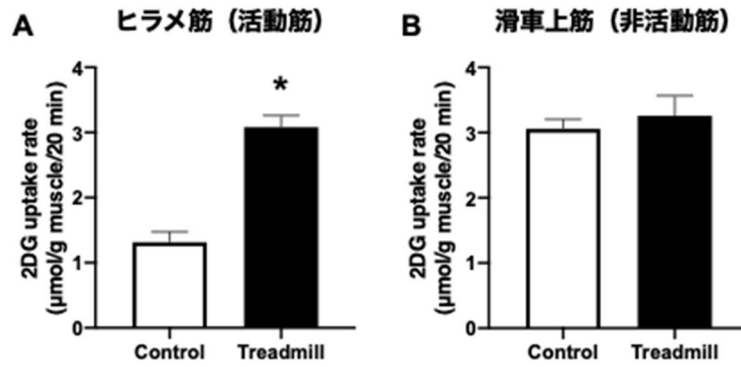


図6. トレッドミル走運動が活動筋ならびに非活動筋の糖取り込み速度に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットに3時間のトレッドミル走運動 (15%傾斜, 9m/min) を負荷した。活動筋 (ヒラメ筋) (A) ならびに非活動筋 (滑車上筋) (B) の2DG取り込み速度を測定した。値は平均値 \pm 標準誤差 (n=7-9) 。* p<0.05 vs. Control.

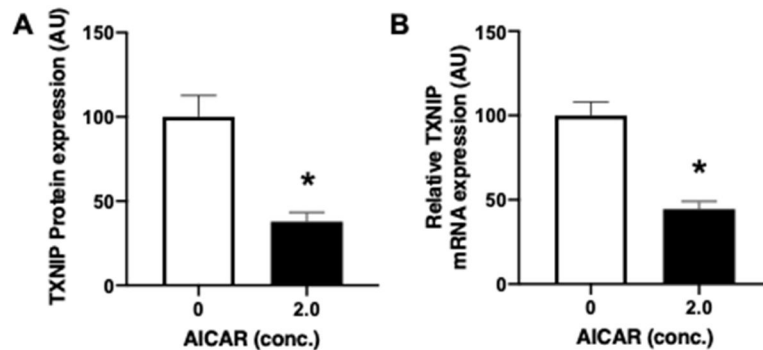


図7. AICARによるインキュベーションが滑車上筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットから抽出した滑車上筋をAICAR (0 or 2.0 mM) を含む緩衝液で3時間インキュベーションした。TXNIPタンパク質 (A) ならびにmRNA (B) 発現量を測定した。値は平均値 \pm 標準誤差 (n=8) 。* p<0.05 vs. Control.

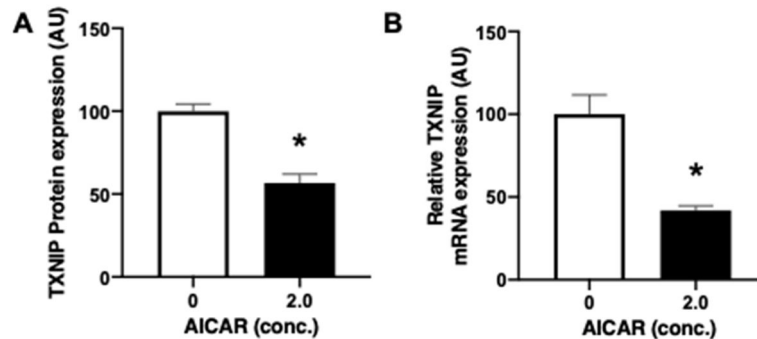


図8. AICARによるインキュベーションがヒラメ筋のTXNIP発現量に及ぼす影響。
Wistar系雄性ラットから抽出したヒラメ筋をAICAR (0 or 2.0 mM) を含む緩衝液で3時間インキュベーションした。TXNIPタンパク質 (A) ならびにmRNA (B) 発現量を測定した。値は平均値 \pm 標準誤差 (n=8) 。* p<0.05 vs. Control.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Song-Gyu Ra	4. 巻 1370
2. 論文標題 Effect of Taurine on the Regulation of Glucose Uptake in the Skeletal Muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 305-309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-93337-1_29	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 -

1. 著者名 Song-Gyu Ra, Emi Kawamoto, Keiichi Koshinaka, Maiko Iwabe, Yuki Tomiga, Hiroki Iizawa, Hiroki Honda, Yasuki Higaki, Kentaro Kawanaka.	4. 巻 8(11)
2. 論文標題 Acute bout of exercise downregulates thioredoxin-interacting protein expression in rat contracting skeletal muscles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14388-e14388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.14388	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Song-Gyu Ra
2. 発表標題 Muscle contraction regulates skeletal muscle TXNIP expression related to local glucose uptake
3. 学会等名 2021 Korean Society of Exercise Physiology annual conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羅成圭、本田紘基、川中健太郎.
2. 発表標題 運動後の非活動筋における糖取り込みとTXNIPの関与
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Honda, Song-Gyu Ra, Hiroki Iizawa, Shihoko Nakashima, Yuki Tomiga, Yasuki Higaki, Kentaro Kawanaka.
2. 発表標題 Passive stretch improves insulin-stimulated glucose transport together with downregulation of TXNIP in rat soleus muscle
3. 学会等名 American College of Sports Medicine's Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Honda, Song-Gyu Ra, Hiroki Iizawa, Shihoko Nakashima, Yuki Tomiga, Yasuki Higaki, Kohei Kido, Kentaro Kawanaka.
2. 発表標題 Passive stretch improves insulin-stimulated glucose transport together with downregulation of TXNIP in rat immobilized soleus muscle
3. 学会等名 Integrative Physiology of Exercise 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田紘基、羅成圭、飯澤拓樹、中島志穂子、富賀裕貴、檜垣靖樹、木戸康平、川中健太郎.
2. 発表標題 受動的なストレッチはラットヒラメ筋のTXNIP発現量を減少させるとともにインスリン抵抗性を改善する
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 富賀裕貴、坂井一哉、伊藤愛、羅成圭、上原吉就、川中健太郎、檜垣靖樹.
2. 発表標題 短期間の走運動は海馬BDNFのDNAメチル化レベルを低下させる
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

〔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
研究 分担者	檜垣 靖樹 (HIGAKI Yasuki) (10228702)	福岡大学・スポーツ科学部・教授 (37111)	
研究 分担者	川中 健太郎 (KAWANAKA Kentaro) (80339960)	福岡大学・スポーツ科学部・教授 (37111)	

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
---------	---------