

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19502

研究課題名（和文）運動が2型糖尿病による気分障害を改善する機序の解明—脂肪組織の適応に着目して—

研究課題名（英文）The role of exercise-trained adipose tissue on type 2 diabetes-related mood disorders

研究代表者

富賀 裕貴 (Tomiga, Yuki)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：50826394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、運動による2型糖尿病の抗うつ・抗不安効果において、脂肪組織が果たす役割について明らかにすることを目的とした。11日間の運動マウスの皮下白色脂肪組織を移植した2型糖尿病モデルマウスのうつ・不安様行動を評価した。その結果、運動脂肪移植が気分行動に及ぼす有益な効果は認められなかった。また、既知の運動誘発性アディポカインの組換えタンパク質を2型糖尿病モデルマウスに慢性投与した場合においても、行動に対する影響は認められなかった。したがって、2型糖尿病のような重篤な病態におけるうつ・不安様行動の改善効果においては、脂肪組織の適応以外の運動のファクターが重要である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が心の健康の維持・増進に有効であることは広く知られているが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。研究代表者のグループはこれまでに、運動による抗うつ・不安効果における脂肪組織の役割について明らかにしてきたが、2型糖尿病モデル動物においては効果が得られなかった。これらの結果から、2型糖尿病のような重篤な耐糖能障害下では、運動による抗うつ・不安効果における脂肪組織の貢献度は低い可能性が示唆された。本研究は、運動に適応した脂肪組織の抗うつ・不安効果は、耐糖能ステータスによって異なる可能性を示しており、メンタルヘルスの維持・増進に向けた運動療法プログラムの構築において一助となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to determine the role of adipose tissue in the antidepressant and anxiolytic effects of exercise on type 2 diabetes. Depression and anxiety-like behaviors in a mouse model of type 2 diabetes transplanted subcutaneous white adipose tissue from 11 days of exercise-trained mice were quantified. As a results, no beneficial effects of exercise-trained adipose tissue transplantation on mood behaviors. In addition, chronically administered exercise-induced adipokines had no effects on mood behaviors to type 2 diabetic model mice. Thus, our results suggest that factors other than adipose tissue adaptation may be important in the ameliorative effects of exercise on depression- and anxiety-like behaviors in a severe condition such as type 2 diabetes.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：運動 2型糖尿病 うつ・不安 脂肪組織 海馬 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界保健機構 (WHO) 及び世界精神保健調査 (WMHS) の報告によると、2010 年代前半において、世界人口の約 9% が 2 型糖尿病、5% が大うつ病性障害 (MDD) 状態であると試算されている。さらに、2 型糖尿病患者は MDD の罹患率が高いこと (Semenkovich *et al.*, *Drugs*, 2015)、2 型糖尿病とうつの併発は、死亡率を高めることが明らかにされている (Naicker *et al.*, *Diabetes Care*, 2017)。これらの罹患人口は今後も増加すると見込まれており、2 型糖尿病の予防策、心の健康の維持・改善策の構築は喫緊の社会的な課題である。

これまでの我々の知見から、興味深いことに、内臓脂肪蓄積と、不安様行動及び海馬うつ・不安調節因子の間に有意な正の相関関係が認められ (Tomiga *et al.*, *Nitric Oxide*, 2017; *J Physiol Sci*, 2019)、肥満や運動に適応した脂肪組織そのものが脳に影響を及ぼしている可能性が示唆された。実際、代謝・炎症の改善を期待した、薬理的誘導による脂肪組織の質的な変化は、2 型糖尿病治療法の一つとして注目されている (*Nat Rev Drug Discov*, 2016)。しかしながら、脂肪組織の質的な違いが、中枢神経系に及ぼす影響については未だ不明な点が多く残されている。

近年、運動による脂肪組織の適応が、生体において果たす新たな役割が明らかになりつつある。先行研究では、運動による皮下脂肪の特徴的な変化が耐糖能を改善することが報告され (Stanford *et al.*, *Diabetes*, 2015)、運動により鍛えられた脂肪組織が、アディポカイン (脂肪組織からの分泌タンパク質) を分泌し、血液を介して多臓器に作用していることが示された。これらの知見を考え合わせ、申請者は、運動や糖代謝以上のような外的要因による脂肪組織の特徴的な変化が、アディポカインを介して脳機能に影響を及ぼしているという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動で鍛えられた脂肪組織が糖代謝異常によるうつ・不安を改善するかどうかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

C57BL/6J 雄性マウス (WT) および週齢をマッチさせた db/db マウスを被験動物とした。実験 1 では、1 週間の馴化期間の後、11 日間の自発回転ホイール走行運動を行うドナーマウスを作製した。これらのドナーマウスから皮下白色脂肪組織を採取し、それぞれレシピエントの db/db マウスへと移植する。経時的に飼育した後、高架式十字迷路試験をはじめとする行動テストを実施し、うつ・不安様行動を評価する。本実験では、脂肪組織を移植されるレシピエントマウスは糖尿病モデルの db/db マウスを用い、1) 偽手術群 (db/db-sham)、2) 安静マウス由来脂肪移植群 (db/db-Sed scWAT) と、3) 運動トレーニングマウス由来脂肪移植群 (db/db-Ex scWAT) の 3 群で比較した。実験 2 では、運動誘発性アディポカインとして報告されているトランスフォーミング増殖因子 (TGF- β 2) の組換えタンパク質を用いた。コントロールとして、PBS を充填したポンプを C57BL/6J マウス (WT-PBS)、db/db マウスに埋め込み (db/db-PBS)、組み換え TGF- β 2 を充填したポンプを皮下に埋め込んだ db/db マウス (db/db-TGF- β 2) の 3 群で比較検討した。行動テストは実験 1 と同様に実施し、遺伝子発現評価にはリアルタイム PCR 法を用いた。

4. 研究成果

実験 1 において、運動脂肪の移植は 2 型糖尿病マウスの体重、摂餌量、グルコース負荷試験により評価した耐糖能には影響を及ぼさなかった。随時血糖値は、運動脂肪移植により偽手術群と比べて有意な低値を認めた。高架式十字迷路により評価した不安様行動の指標であるオープンアームへの滞在時間割合は、3 群間で有意な差は認められなかった。

実験 2 において、TGF- β 2 の投与は、db/db マウスにおける脂肪組織における炎症マーカー遺伝子発現を部分的に改善したものの、2 型糖尿病由来の不安様行動の増加を抑制することはできなかった。

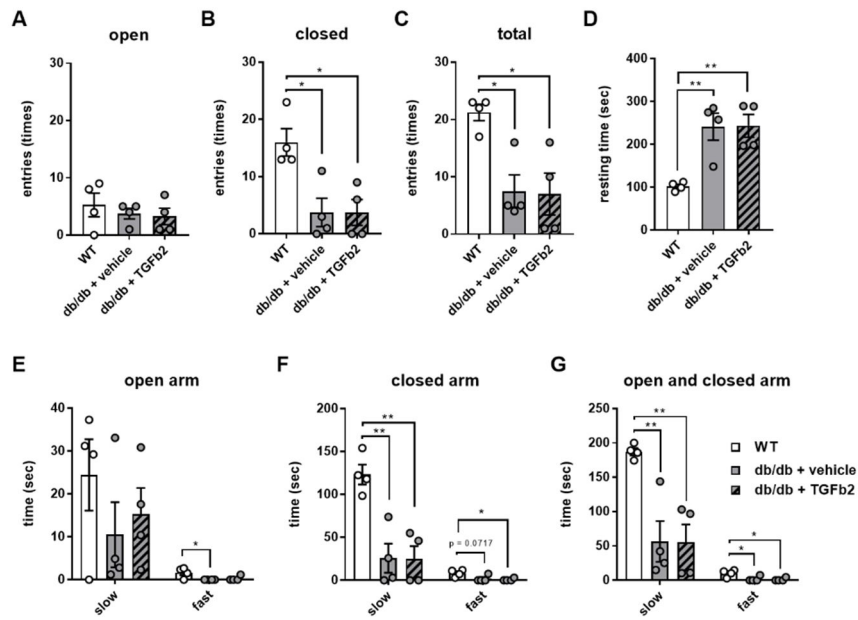


Fig. 1. 高架式十字迷路試験におけるオープン(A)、クローズドアーム (B) および総侵入回数 (C)、安静時間 (D)、オープンアーム (E)、クローズドアーム (F)、および総アーム滞在時間 (G)。*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

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 Tomiga Yuki, Higaki Yasuki, Anzai Keizo, Takahashi Hirokazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Behavioral defects and downregulation of hippocampal BDNF and nNOS expression in db/db mice did not improved by chronic TGF- β 2 treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.969480	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 -

1. 著者名 Tomiga Yuki, Sakai Kazuya, Ra Song Gyu, Kusano Masaki, Ito Ai, Uehara Yoshinari, Takahashi Hirokazu, Kawanaka Kentaro, Soejima Hidenobu, Higaki Yasuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Short term running exercise alters DNA methylation patterns in neuronal nitric oxide synthase and brain derived neurotrophic factor genes in the mouse hippocampus and reduces anxiety like behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21767
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202100630R	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8件（うち招待講演 4件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富賀裕貴
2. 発表標題 運動による海馬不安関連遺伝子のエピジェネティックな変化
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富賀裕貴
2. 発表標題 運動による抗うつ・不安効果の分子機序解明 - 「運動と脳機能」に着目した大学保健体育科目講義への応用-
3. 学会等名 九州体育・スポーツ学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富賀裕貴、檜垣靖樹、安西慶三、高橋宏和
2. 発表標題 TGF- 2の慢性投与は、2型糖尿病モデルマウスにおける不安様行動の増加、海馬のBDNFおよびnNOS発現の低下に影響を及ぼさない
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富賀裕貴
2. 発表標題 身体活動による心の健康維持・増進メカニズムにおける海馬NOシグナルの関与
3. 学会等名 第2回日本体力医学会北九州地方会学術集会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富賀裕貴， 坂井一哉， 羅成圭， 草野雅貴， 伊藤愛， 上原吉就， 高橋宏和， 川中健太郎， 檜垣靖樹
2. 発表標題 短期間の走行運動による抗不安効果における分子機序と脂肪量との関連
3. 学会等名 第28回西日本肥満研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富賀裕貴， 高橋宏和， 坂井一哉， 草野雅貴， 羅成圭， 川中健太郎， 安西慶三， 檜垣靖樹
2. 発表標題 運動で鍛えられた皮下白色脂肪組織の移植がうつ・不安様行動に及ぼす影響
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 富賀裕貴
2. 発表標題 ランニング運動による抗うつ・抗不安効果:脂肪-脳関連に着目した検討
3. 学会等名 第62回 ARIHHP Human High Performanceセミナー(招待講演)
4. 発表年 2022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
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