

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19565

研究課題名（和文）2型糖尿病の認知機能を改善する運動効果の解明～海馬の乳酸輸送機構に着目して～

研究課題名（英文）Elucidating the Effects of Exercise on Cognitive Function in Type 2 Diabetes Mellitus: Focus on Hippocampal Lactate Transport

研究代表者

島 孟留 (Shima, Takeru)

群馬大学・共同教育学部・講師

研究者番号：60846377

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、習慣的な低強度運動が2型糖尿病動物（ob/obマウス）で低下した学習・記憶機能、海馬のMCT2やmiRNAに及ぼす影響を検討した。その結果、習慣的な低強度運動が、ob/obマウスで低下していた記憶機能と海馬Mct2 mRNA量を改善することを明らかにした。miR-Seqにより、海馬内のmiRNAを網羅的に解析したところ、低強度運動によって発現が反転した2型糖尿病の海馬miRNAは、9種類あった。これらの内、miR-200a-3pはMct2の発現に関わることから、低強度運動はmiR-200a-3p/Mct2の制御を通じて、2型糖尿病の記憶機能を改善す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

本研究を通じて、2型糖尿病に伴い低下する認知機能の海馬内機構や運動効果の標的候補が見出された。薬理的な操作を含む更なる研究を積むことで、認知機能の維持を目的とした治療標的としての有用性や、最適な運動処方提案することにつながる。加えて、運動効果という生理的な生体反応を基盤として、2型糖尿病の海馬を保護する、全く新しい運動擬似薬の開発につながる可能性もある。

研究成果の概要（英文）：The current study examined the effects of four weeks of light-intensity exercise on memory functions, hippocampal MCT2, and miRNA in type 2 diabetic animals (ob/ob mice). We found that four weeks of light-intensity exercise improved memory function and hippocampal Mct2 mRNA levels, which were reduced in sedentary ob/ob mice. Based on miR-Seq, the current exercise regimen reversed T2DM-induced alterations of hippocampal nine miRNAs. The hippocampal expression of miR-200a-3p, which is involved in the expression of Mct2, was reversed with light-intensity exercise, implying that miR-200a-3p/Mct2 in the hippocampus would be a possible clinical target for treating T2DM-induced memory dysfunction.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：2型糖尿病 海馬 運動 miRNA

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病は、海馬が司る学習・記憶といった認知機能の低下を合併する。近年、モノカルボン酸トランスポーター2 (MCT2) の機能や発現の抑制による海馬神経細胞への乳酸供給阻害が、健康な動物の学習・記憶機能を低下させると報告されており、研究代表者はこれまでに、2型糖尿病動物では、健康な動物に比べて海馬の MCT2 のタンパク質量が有意に少ないことを見出してきた (アストロサイトからの乳酸放出を担う MCT1、MCT4 は変化なし)。さらに、4週間の中強度運動 (55%VO_{2max} 相当) が MCT2 発現量を回復させるとともに、2型糖尿病ラットの低下した学習・記憶機能を改善することを明らかにしたことから (Shima *et al.*, *The Journal of Physiological Sciences*, 2018; *Diabetologia*, 2017)、MCT2 を介した神経細胞への乳酸供給の回復が2型糖尿病の学習・記憶機能の改善に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。研究代表者はすでに、低強度運動 (30%VO_{2max} 相当) でも同様に、海馬 MCT2 発現量の回復とともに2型糖尿病動物の学習・記憶機能が改善することも見出していたため、2型糖尿病の認知機能を高める運動効果の基盤には、海馬での MCT2 を介した乳酸輸送がある可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究では、認知機能を高める低強度運動効果に伴って変化する海馬 MCT2 発現のメカニズムと、海馬 MCT2 の重要性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 低強度運動効果の検証

8週齢の雄性 C57BL/6 マウス (対照動物) ならびに雄性 ob/ob マウス (2型糖尿病モデル) を用いた。1週間の予備飼育後、ob/ob マウスを安静群もしくは低強度運動群に二分した。低強度運動条件は、5.0 m/min とし、30 min/日、5日/週の時間、頻度で課した。C57BL/6 マウスについては、安静群のみ設けた。4週間介入した後、マウスの学習・記憶能を評価するために、モリス水迷路を課した。その後、海馬を摘出し RNA を抽出、リアルタイム PCR で海馬の Mct2、Mct1、Mct4 mRNA 発現を解析し、次世代シーケンサー (NextSeq500) を用いて miRNA 発現を網羅的に解析し、ob/ob マウス運動群と安静群を、ob/ob マウスの安静群と C57BL/6 マウスの安静群を比較した。

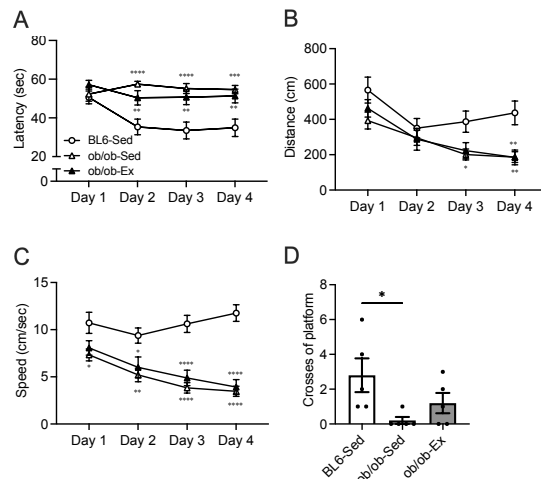


図1 習慣的な低強度運動が2型糖尿病の認知機能に及ぼす影響

A: プラットホームへの到達時間、B: 遊泳距離、C: 遊泳速度、D: プローブテスト時にプラットフォームゾーンを横切った回数。*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001 vs BL6-Sed.

(2) 乳酸投与効果の検証

8週齢の雄性 ob/ob マウス (2型糖尿病モデル) を用いた。1週間の予備飼育後、ob/ob マウスの腹腔への乳酸単独投与 (Lac; 9.0 mg/kg/day)、レプチン補充単独 (Lep; 0.1 mg/kg/day)、もしくは乳酸投与とレプチン補充の複合を施す。4週間の投与後、マウスの学習・記憶能を評価するために、モリス水迷路を課した。

4. 研究成果

(1) 低強度運動効果

4週間の習慣的な低強度運動により、ob/ob マウスの学習機能の改善はみられなかったが (図 1A-C)、プローブテストで評価される記憶機能の改善がみられた (図 1D)。記憶機能の改善と同時に、ob/ob マウスで低下していた海馬 Mct2 mRNA 量が、低強度運動により改善されることが明らかとなった (図 2A)。海馬 Mct1

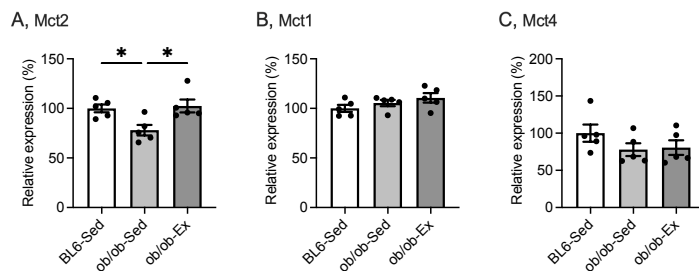


図2 習慣的な低強度運動が海馬 Mct mRNA に及ぼす影響
A: Mct2 mRNA、B: Mct1 mRNA、C: Mct4 mRNA。*p < 0.05.

mRNA、Mct4 mRNA 量については、2 型糖尿病や習慣的な低強度運動による変動はみられなかった (図 2B, C)。miR-Seq によるリード数は、C57BL/6 マウスに比べて ob/ob マウスで有意に低かった (図 3A)。網羅的な解析の結果、2 型糖尿病 (C57BL/6 マウスの安静群 vs ob/ob マウスの安静群) により海馬で、71 種類の miRNA が有意に増加、77 種類の miRNA が有意に減少することが明らかとなった (図 3B)。また、低強度運動 (ob/ob マウスの安静群 vs ob/ob マウスの運動群) によって、24 種類の miRNA が有意に増加、4 種類の miRNA が有意に減少することを見出した (図 3 C)。ob/ob マウスにおいて、低強度運動によって発現が反転した海馬 miRNA は、9 種類あった (図 3 D、miR-871-5p, miR-200a-3p, miR-200b-3p, miR-322-3p, miR-344d-1-5p, miR-351-5p, miR-429-3p, miR-542-3p and miR-3474)。これらの内、miR-200a-3p は Mct2 の発現に関わることから、低強度運動は miR-200a-3p/Mct2 の制御を通じて、2 型糖尿病の記憶機能を改善する可能性が示唆された。

(2) 乳酸投与効果

ob/ob マウスの学習・記憶機能に対して、Lep 補充の主効果が見られたものの、Lac 投与の効果はみられなかった (図 4A, B)。Lac 投与と Lep 補充の交互作用もみられなかった。これらのことから、海馬の MCT2 発現量が低下している 2 型糖尿病への乳酸投与は学習・記憶機能を改善しない可能性が示され、2 型糖尿病の認知機能を改善するためには海馬内 MCT2 発現の回復が先決の問題であると示唆された。加えて、Lep は海馬の乳酸利用に影響しない可能性が示唆された。

<引用文献>

- ① Shima T, Jesmin S, Matsui T, Soya M, Soya H: Differential effects of type 2 diabetes on brain glycometabolism in rats: focus on glycogen and monocarboxylate transporter 2. *J Physiol Sci*, 68(1), 69-75, 2018.
- ② Shima T, Matsui T, Jesmin S, Okamoto M, Soya M, Inoue K, Liu YF, Torres-Aleman I, McEwen BS, Soya H: Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(3), 597-606, 2017.

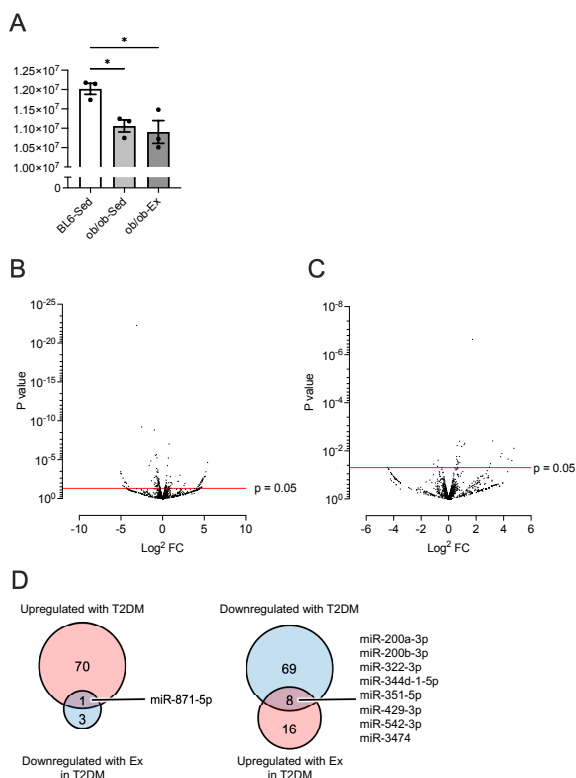


図 3 2 型糖尿病や低強度運動による海馬 miRNA の変動
A: 総リード数、B: 2 型糖尿病による変動、C: 低強度運動による変動、D: 低強度運動により発現が反転した miRNA。*p < 0.05。

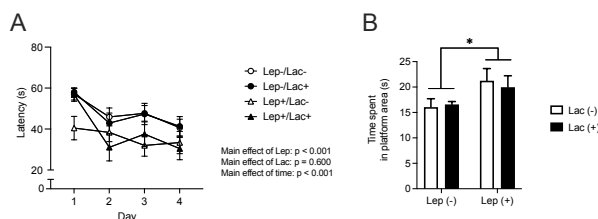


図 4 乳酸投与やレプチン投与が 2 型糖尿病の学習・記憶機能に及ぼす影響
A: プラットホームへの到達時間、B: プローブテスト時にターゲットゾーンで滞在した時間。*p < 0.05 (main effect of Lep)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takeru Shima, Kentaro Tai, Hayato Nakao, Tomonori Shimofure, Yoshihiro Arai, Keiko Kiyama, Yoko Onizawa	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between self-reported empathy and sport experience in young adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physical Education and Sport	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Shima Takeru, Jesmin Subrina, Nakao Hayato, Tai Kentaro, Shimofure Tomonori, Arai Yoshihiro, Kiyama Keiko, Onizawa Yoko	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between self-reported empathy and level of physical activity in healthy young adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 45 ~ 49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7600/jpfsm.10.45	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 Shima Takeru, Kawabata-Iwakawa Reika, Onishi Hayate, Jesmin Subrina, Yoshikawa Tomonori	4. 巻 1787
2. 論文標題 Four weeks of light-intensity exercise enhances empathic behavior in mice: The possible involvement of BDNF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147920 ~ 147920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2022.147920	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 Shima Takeru, Nakao Hayato, Tai Kentaro, Shimofure Tomonori, Jesmin Subrina, Arai Yoshihiro, Kiyama Keiko, Onizawa Yoko	4. 巻 34
2. 論文標題 The Influences of Changes in Physical Activity Levels With Easing Restriction of Access to the University Campus on Empathy and Social Supports in College Students During the COVID-19 Pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asia Pacific Journal of Public Health	6. 最初と最後の頁 406 ~ 410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/10105395221083381	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 Jesmin Subrina, Shima Takeru, Soya Mariko, Takahashi Kanako, Omura Koki, Ogura Kasane, Koizumi Hikaru, Soya Hideaki	4. 巻 322
2. 論文標題 Long-term light and moderate exercise intervention similarly prevent both hippocampal and glycemic dysfunction in presymptomatic type 2 diabetic rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E219 ~ E230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00326.2021	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 Shima Takeru, Jesmin Subrina, Nakao Hayato, Tai Kentaro, Shimofure Tomonori, Arai Yoshihiro, Kiyama Keiko, Onizawa Yoko	4. 巻 33
2. 論文標題 Small Amounts of Physical Activity During the COVID-19 Pandemic May Contribute to Improve Empathy in Young Adults: An Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pacific Journal of Public Health	6. 最初と最後の頁 635 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/10105395211016333	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 SHIMA Takeru, JESMIN Subrina, NAKAO Hayato, TAI Kentaro, SHIMOFURE Tomonori, ARAI Yoshihiro, KIYAMA Keiko, ONIZAWA Yoko	4. 巻 61
2. 論文標題 Vigorous-intensity physical activity associates with self-reported empathy in healthy young adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness	6. 最初と最後の頁 874 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/s0022-4707.21.12230-3	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6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 島孟留、中雄勇人、田井健太郎、霜触智紀、新井淑弘、木山慶子、鬼澤陽子
2. 発表標題 大学生の運動習慣ならびに体力と共感性の関係
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 島孟留、田井健太郎
2. 発表標題 中学校柔道授業が共感性に及ぼす影響 - 固技を主体とした単元の検討 -
3. 学会等名 日本武道学会第53回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Soya, Takeru Shima
2. 発表標題 Benefits of Moderate Exercise Regimen that Ameliorates Cognitive Decline and Hippocampal Lactate Transporter in OLETF Rats
3. 学会等名 2021 International Congress on Obesity and MEtabolic Syndrome (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島孟留、大西颯、吉川僚慶、齋藤梨花子
2. 発表標題 2型糖尿病の認知機能は乳酸投与で改善するのか？
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 島孟留
2. 発表標題 運動・スポーツ神経科学から考える「柔道のできるこゝ」
3. 学会等名 Judo3.0 オンラインカフェ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 「体育・スポーツって必要なの？」に脳への作用から応える
2. 発表標題 島孟留
3. 学会等名 体育科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/takerushima
--

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