

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19636

研究課題名（和文）一過性の運動がインスリン分泌能力に及ぼす影響 ～糖輸送体GLUT-2に着目して～

研究課題名（英文）Effects of acute exercise on insulin secretion capacity in db/db mice

研究代表者

野中 雄大（NONAKA, YUDAI）

金沢大学・GS教育系・助教

研究者番号：30866645

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）：運動は骨格筋のインスリン効果の悪化（インスリン抵抗性）を改善させることで、糖尿病の改善に効果的であることが明らかとなっている。しかしながら、運動が膵臓機能に及ぼす影響については必ずしも明らかとなっていない。そこで本研究では、運動は糖尿病に伴うインスリン分泌能力の低下を改善させることができるのかについて検討した。その結果、一過性の長時間運動は糖尿病モデルマウスにおけるインスリン分泌能力を向上させ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

糖尿病の予防・改善に対する運動の可能性を探った先行研究の多くは、骨格筋のインスリン抵抗性の改善や内臓脂肪量の減少に焦点が当てられている。しかしながら、我々日本人を含む東洋人の糖尿病患者では、骨格筋のインスリン抵抗性や脂肪量よりも、むしろインスリン分泌能力の低下に発症原因がある場合も少なくなく、膵臓機能を改善させる手法の開発が必要とされている。本研究の結果から、運動は全身のインスリン感受性を亢進させるだけでなく、膵臓機能も向上させることが明らかとなった。本研究の成果は、糖尿病を予防・改善させる新たな運動療法開発への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：Exercise has been shown to be effective in improving diabetes by ameliorating the deteriorating effect of insulin on skeletal muscle (insulin resistance). However, it remains unclear whether exercise affects the capacity of pancreatic cells to secrete insulin. In this study, we investigated whether exercise can improve the insulin secretory capacity associated with diabetes. The results suggest that acute prolonged exercise may improve insulin secretory capacity in a mouse model of diabetes.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：糖尿病 運動 インスリン分泌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者の大半を占める 2 型糖尿病は、肥満による骨格筋や脂肪組織におけるインスリンによる血糖処理能力の低下 (インスリン抵抗性) もしくは、膵細胞からのインスリン分泌の低下が発症の要因である。その際、欧米人では肥満によるインスリン抵抗性により糖尿病を発症するが、日本人はインスリン分泌能力の悪化が原因で発症するケースが多い。そのため、膵細胞の機能の低下を予防改善させる手法の開発が求められている。

インスリンは、膵細胞が血糖を取り込み、それを代謝することで分泌が開始される。したがって、細胞内に血糖を取り込む糖輸送体 GLUT-2 はインスリン分泌に重要な役割を果たすと考えられている。実際に、インスリン分泌が低下した糖尿病モデル動物では膵臓の GLUT-2 発現量の低下が認められている。したがって、糖尿病に伴う GLUT-2 発現量の低下を抑制・回復させることができれば、インスリン分泌機能を維持・改善できると考えられる。申請者はこれまでの健康なマウスを対象とした研究において、一過性の持続的な運動は膵島における GLUT-2 タンパク質発現量を増加させることで、インスリン分泌能力を向上させる可能性を明らかにしてきた。しかしながら、運動が糖尿病の進行に伴うインスリン分泌能力の低下を改善できるのかについては明らかとなっていない。

2. 研究の目的

運動は糖尿病に伴うインスリン分泌能力の低下を改善させることができるのかについて、糖尿病モデルマウスを用いて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

実験 1: 一過性の長時間運動が糖尿病マウスにおける全身のインスリン感受性に及ぼす影響

1. 実験動物および運動方法

7 週齢の db/db マウスを安静群 (CON 群) と運動群 (EX 群) の 2 群に分けた。運動群には、水温を 35 ± 1 に保った水槽内で、一過性の 3 時間の水泳運動を行わせた。

2. インスリン負荷試験

運動終了直後にインスリン負荷試験を行った。運動時間終了後、体重 1kg あたり 0.75U のインスリンを腹腔内投与した。投与前、投与後 30、60 分目に尾静脈から採血を行い、血糖値およびインスリン濃度を測定した。

3. インスリン分解酵素発現量の測定

肝臓および骨格筋のインスリンの分解に関わる Insulin Degrading Enzyme (IDE) のタンパク質発現量をウエスタンブロッティング法によって測定した。

実験 2: 一過性の長時間運動がインスリン分泌能力に及ぼす影響

1. 実験動物および運動方法

実験動物および運動方法は実験 1 と同様の方法を用いた。

2. 膵臓のインスリン分泌能力の評価

インスリン分泌細胞である β 細胞は、膵島細胞の大半を占める細胞である。したがって、膵島を単離することで β 細胞によるインスリン分泌能力を測定できる。本研究では、運動終了直後に膵臓をコラゲナーゼ処理にて摘出し、遠心分離で膵島を単離した。その後、膵島を培養液 (グルコース含有) で培養し、培養液中のインスリン量を測定することでインスリン分泌能力を評価した。

3. 膵島における糖輸送体 GLUT-2 発現量の測定

膵島で血糖を取り込む際に重要な役割を果たす分子である糖輸送体 GLUT-2 のタンパク質発現量をウエスタンブロッティング法により測定した。

4. 研究成果

実験 1

インスリン負荷試験時の血漿グルコース濃度は、CON 群と比較して EX 群で有意に低い値を示した (図 1A)。一方、インスリン負荷試験中のインスリン濃度は、運動直後の 0 分目では CON 群と比較して EX 群で有意に低値を示した。また、15 分目までのインスリン増加量および血液中にどれだけインスリンが残っていたかを示す曲線下面積は、CON 群と比較して EX 群で有意に高い値を示した (図 1B・1C)。以上の結果から、EX 群では血中のインスリン濃度を保つことができる可能性が示唆された。血液中のインスリンは肝臓や骨格筋で分解 (除去) されることから、これらの組織におけるインスリン分解に関わる因子の発現量について検討した。しかしながら、肝臓および骨格筋における IDE 発現量は両群間に有意な差は認められなかった (図 1D・1E)。

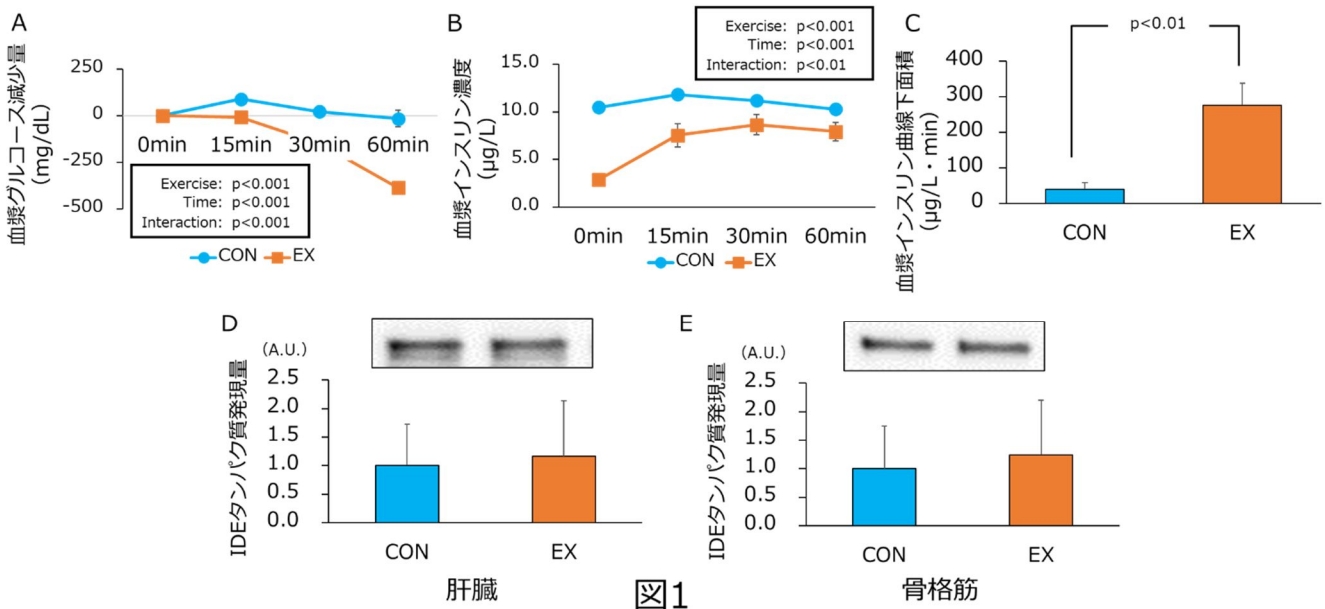


図1

実験 2

グルコース刺激によるインスリン分泌量は、CON 群と比較して EX 群で有意に高い値を示した (図 2A)。以上の結果から、3 時間の水泳による一過性の長時間運動は、糖尿病マウスにおける膵臓のインスリン分泌能力を向上させる可能性が示唆された。インスリンの分泌は、膵細胞がグルコース取り込み、それを代謝して細胞内 ATP を増加させることをトリガーとして生じる。そこで、細胞内にグルコースを取り込む糖輸送体 GLUT-2 発現量を検討した。しかしながら、GLUT-2 発現量は両群間に有意な差は認められなかった (図 2B)。

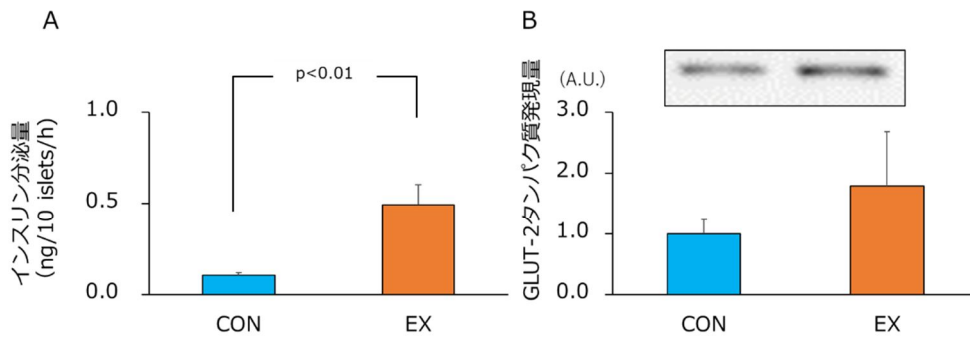


図2

以上の結果から、糖尿病マウスにおける一過性の長時間運動は、インスリン感受性を亢進させるだけでなく、血液中のインスリン量を保つことができる可能性が示唆された。さらに、インスリン分泌能力も向上させることが明らかとなったため、運動は糖尿病に伴う膵臓機能の低下を予防・改善できる可能性が示唆された。しかしながら、これらの現象が生じた分子機序については更なる検証が必要である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 野中雄大、増田和実	4. 巻
2. 論文標題 減量による全身性および骨格筋の糖代謝機能の適応	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 北陸スポーツ・体育学研究	6. 最初と最後の頁 1-14
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野中雄大、竹田怜央、狩野豊、星野太佑
2. 発表標題 短期間のカロリー制限が血中のインスリン濃度に及ぼす影響
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 野中雄大、寺田新
2. 発表標題 減量速度の違いが非肥満ラットにおける全身の糖代謝機能に及ぼす影響
3. 学会等名 北陸スポーツ・体育学会
4. 発表年 2022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
---------	---------