

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 30 日現在

機関番号：32669

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23780328

研究課題名(和文) 糖尿病犬における運動療法の有用性の検討

研究課題名(英文) Application of exercise therapy in diabetic dogs

研究代表者

森 昭博(MORI, AKIHIRO)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・助教

研究者番号：60549559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病犬に運動療法を実施し、その後の血液代謝産物、血糖コントロールマーカーに変化が認められるかを検討した。また骨格筋のバイオプシーを行い遺伝子発現量にどのような影響を及ぼすのかを検討した。空腹時血糖値は4週間の継続運動前後で有意な違いは認められなかったが、二週間の血糖コントロールマーカーである、糖化アルブミンは有意に低下した。インスリンシグナリングおよび糖代謝に関連する遺伝子であるインスリンレセプター基質(IRS)-1および2の発現量は運動前後で有意な違いは認められなかった。今後はさらに頭数を増やし、運動における糖代謝の変化のメカニズムを検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether therapeutic exercise affects blood biochemical parameters and muscular mRNA expression in diabetic dogs. No significant difference was observed between the fasting blood glucose concentrations before and after exercise. However, the level of glycosylated albumin was significantly decreased after exercise. No significant difference was observed between before and after exercise in the muscular mRNA expression of insulin signaling and glucose metabolism genes including insulin receptor substrate -1 and -2. In summary, therapeutic exercise decreased glycosylated albumin levels and thus ameliorated glycemic control in diabetic dogs.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 臨床獣医学

キーワード：運動療法 犬 糖尿病

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの糖尿病治療において、運動療法は一般的な治療法の一つである。しかしながら、犬の糖尿病において運動療法が血糖コントロールにどのような影響を与えるかを報告した研究はない。また、これまでのヒトにおける研究により運動（筋収縮）による骨格筋糖取り込み促進はインスリン依存性糖輸送促進およびインスリン非依存性糖輸送亢進、という2つのメカニズムを介して行われることがわかっている。しかしながら、犬においてはこのような研究は行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、はじめに正常犬および糖尿病犬への運動療法の基準作りを行う。その後は実際に長期の運動を行い、血糖コントロールにどのような影響を与えるかを検討する。また、運動療法の犬に対する影響を解明するため、骨格筋のバイオプシーを行い、糖・インスリン代謝関連遺伝子を中心にリアルタイムPCR法を用いてmRNA発現量を検討し、様々な角度から運動療法の有用性を評価することを目的とする。

### 3. 研究の方法

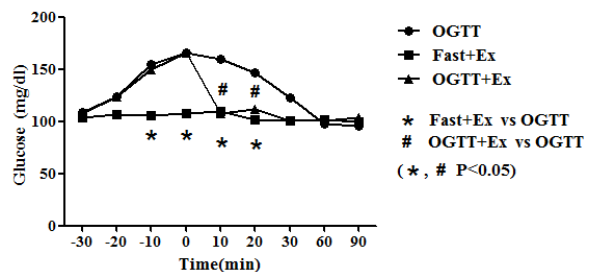
運動療法の有用性を検討するため、まず単回の運動が血糖コントロールにどのような影響を与えるかを調べる。この研究には健常犬と糖尿病犬を用いる。単回の運動として、一日一回30分の運動を行い、低血糖が起こりにくい、最適運動時間帯、最適運動強度を検討する。最適な運動療法の基準を決定した後、糖尿病犬において、長期の運動が血漿代謝産物、インスリン抵抗性および骨格筋の糖・インスリン代謝関連遺伝子 mRNA 発現量 (IRS, PI3-Kinase, Glut 4, AMPK など) に影響を与えるかを検討する。血漿代謝産物は血糖値日内変動や、インスリン濃度および血糖コントロールマーカーである糖化アルブミン

を評価する。

### 4. 研究成果

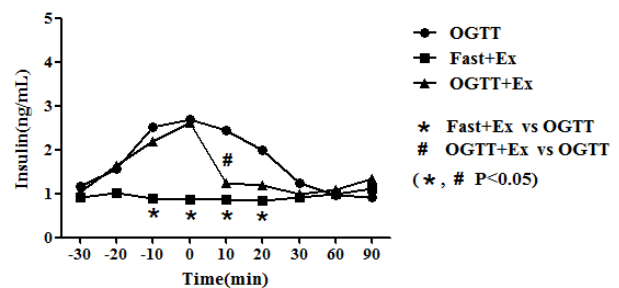
まず、健常犬において運動実施前の糖摂取が糖・脂質代謝に及ぼす影響を検討した。運動は経口糖負荷試験開始30分後の血中グルコースおよびインスリン濃度が高値を示す時間帯で行った。その結果、両項目ともに高い値の時間帯での運動実施は、筋への糖取り込み作用とインスリン作用が合わさり、血中グルコース濃度の急激な低下を引き起こすことが分かった。そのため、食後すぐの運動実施は糖代謝に大きい影響を与える可能性があることが分かった。下図Aは正常犬において糖負荷後に運動を行うと(OGTT+Ex)血糖値が急激に下がることがわかる。一方糖負荷のみ(OGTT)では緩やかに低下し、運動のみ(Fast+Ex)の群では変化が認められないことがわかる。

図 A



下図Bにおいても同様の傾向が認められ、正常犬において糖負荷後に運動を行うと(OGTT+Ex)インスリンが急激に下がることがわかる。

図 B



その後、健常犬における食後の運動実施において、食後6時間以降に運動を実施することにより、血糖値およびインスリンの変動に

あまり影響を与えないことが分かった。そのため、糖尿病犬において食後 8 時間で運動を行うこととした。

糖尿病犬における運動療法の実施では、空腹時血糖は 4 週間の継続運動前後でも有意な違いは認められなかった。しかしながら、糖化アルブミンは運動後で有意に低下していた。骨格筋のインスリンシグナリングや糖・脂質代謝に関連する遺伝子の mRNA 発現量は運動前後で有意な違いは認められなかった。しかしながら、筋肉の糖取り込みに関連するタンパク質(グルコーストランスポーター4 や、AMP-activated protein kinase)は運動後に上昇する傾向にあった。また、インスリンシグナリング(insulin receptor substrate 1 および phosphatidylinositol 3-kinase など)に関連するタンパク質も運動後に上昇する傾向にあった。本研究より、糖尿病犬における運動療法は血糖コントロールを良好にさせることが分かったが、そのメカニズムまでは解明できなかった。今後はさらに症例数を増やし、運動における糖代謝の変化のメカニズムを検討する必要がある。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Fukuta H, Mori A, Urumuhan N, Lee P, Oda H, Saeki K, Kurishima M, Nozawa S, Mizutani H, Mishina S, Arai T, Sako T.  
Characterization and comparison of insulin resistance induced by Cushing Syndrome or diestrus against healthy control dogs as determined by euglycemic-hyperinsulinemic glucose clamp profile glucose infusion rate using an artificial pancreas apparatus. J Vet Med Sci, 査読あり, Vol 74, 2012, 1527-1530.

Saeki K, Oda H, Shono S, Ueda K, Maruyama N, Akiyama R, Onozawa E, Mori A, Sako T.  
Changes in blood biochemical parameters and in gene expression in skeletal muscle after therapeutic exercise in diabetic dogs. J Pet Anim Nutr, 査読あり, Vol 17, 2014,19-25

〔学会発表〕(計 1 件)

生野佐織、佐伯香織、秋山蘭、小田民美、上田香織、丸山夏輝、森昭博、左向敏紀 正常犬における食物摂取と運動の時間的關係性について 日本ペット栄養学会 第 15 回大会 2013 年 7 月 20 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森 昭博 (MORI AKIHIRO)

研究者番号 : 60549559