

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：37111

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13024

研究課題名(和文) インスリンと運動が脳の血糖取り込みに及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of insulin and exercise on brain glucose uptake

研究代表者

川中 健太郎 (Kawanaka, Kentaro)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号：80339960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳の血糖取り込み機能は認知能力をはじめとした脳機能に重要である。脳の血糖取り込み機能の解明と改善方法を探るために、本研究ではインスリンや運動が脳の血糖取り込みを促進する可能性を検討した。ラットの血液や脳室内にインスリンを投与したところ、脳の各部位における糖取り込みの上昇は認められなかった。一方、30分間の中強度運動によって脳の糖取り込みは上昇したが、120分間の運動では上昇は認められなかった。このように、脳の血糖取り込みにインスリンが関与している可能性は低い。一方、運動は脳の血糖取り込みを増加させる。しかし、運動が長時間に及ぶと、一旦、上昇した脳の血糖取り込みが低下する可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Brain glucose uptake plays an important role in brain function (e.g. cognitive function). To explore the mechanisms of brain glucose uptake, we examined the effects of insulin and exercise on brain glucose uptake. Administration of insulin into blood or lateral ventricle had no effect on brain glucose uptake. On the other hand, 30min of moderate intensity exercise increased glucose uptake in each brain tissues (cerebellum, brainstem, hippocampus, hypothalamus), while 120min exercise did not increase them. Thus, it is unlikely that insulin increases brain glucose uptake. In addition, exercise increases brain glucose uptake, while exercise-induced increase is suppressed when exercise is prolonged.

研究分野：運動生理学

キーワード：インスリン 運動 脳 糖取り込み ワートマニン デキサメタゾン

1. 研究開始当初の背景

食後、膵臓から分泌されるインスリンが骨格筋に作用すると、普段は、筋細胞内部に存在する糖輸送担体(GLUT4)が細胞膜表面に移行する。これにより、筋の血糖取り込みが活発化し、取り込まれた血糖は筋グリコーゲンとして貯蔵される。また、運動後にはインスリン作用が高まるので、血糖取り込みが亢進してグリコーゲン貯蔵能力が高まる。

ところで、脳の細細胞膜表面には、常時、GLUT1 や GLUT3 と呼ばれる糖輸送担体が存在し、血糖値の上昇に応じた拡散現象によって血糖を取り込む。つまり、脳はインスリン非依存的に血糖を取り込むと考えられている。しかし、脳のなかでも認知機能を司る海馬などには、骨格筋と同様にインスリン受容体や GLUT4 が大量発現している(Messari et al. 1998)。したがって、食後、脳も骨格筋と同様にインスリンの働きによって血糖を活発に取り込み、取り込んだ血糖を脳グリコーゲンとして貯蔵する可能性がある。脳グリコーゲンは神経活動の重要なエネルギー源であり、その貯蔵量増加は認知などの脳機能を高める可能性もある(Sue et al. 2011)。しかし、インスリンが本当に脳の血糖取り込みに関与しているかについては不明である。

2. 研究の目的

本研究では、筋と脳の糖代謝特性の類似性に着目して、1) 脳も骨格筋と同様にインスリンの働きによって血糖を取り込む可能性について検証した。さらに、2) 脳でも筋と同様に、運動によって血糖取り込みが高まる可能性についても検証した。

3. 研究の方法

(1) 血中へのインスリン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

14 匹のラットを血中インスリン投与群(7 匹)と対照群(7 匹)に分けた。血中インスリン投与群のラットについては、16 時間絶食後、外頸静脈に留置したカテーテルを通じて

インスリンを投与した(0.5U/kg B.W.)。対照群のラットについては、生理食塩水を投与した。さらに、カテーテルから非代謝性グルコース(2-Deoxyglucose: 2DG)を投与して(0.15mmol/kg B.W.)、30 分後にヒラメ筋と滑車上筋、および、小脳、脳幹、海馬、視床下部、大脳皮質を採取した。採取した筋および脳組織における 2DG 蓄積速度は、血糖値と血中 2DG 量で補正した(Sokoloff et al, 1977)。

(2) 脳室内へのインスリン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

16 匹のラットを脳室内インスリン投与群(9 匹)と対照群(7 匹)に分けた。脳室内インスリン投与群のラットについては、16 時間絶食後、側脳室に留置したカニューレを通じてインスリン(ヒューマリン、日本イライリ株式会社、日本)を 20mU/4 μ l 投与した。対照群のラットについては、生理食塩水を 4 μ l 投与した。投与から 30 分後に 2DG を投与して糖取り込み速度測定を行った(Sokoloff et al, 1977)。

(3) 脳室内へのワートマニン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

15 匹のラットを脳室内ワートマニン投与群(8 匹)と対照群(7 匹)に分けた。脳室内ワートマニン投与群のラットについては、16 時間絶食後、側脳室に留置したカニューレを通じてインスリンの情報伝達経路阻害剤であるワートマニン(Wortmannin)を 0.1mmol/4 μ l 投与した。対照群のラットについては、生理食塩水を 4 μ l 投与した。投与から 30 分後に 2DG による糖取り込み速度測定を行った(Sokoloff et al, 1977)。

(4) 30 分間の中強度運動が糖取り込み速度に及ぼす影響

6 匹のラットを用いて漸増負荷運動中の血中乳酸濃度を測定した。小動物用小型トレッドミルを用いて、3 分ごとに 2.5m/min 速度を上昇させる漸増負荷運動を 30.0m/min に

達するまで行わせた。速度を上昇させてから2分経過するごとに、頸静脈に留置したカテーテルから血液を採取し、簡易血中乳酸測定器(ラクテート・プロ, アークレイ株式会社, 日本)を用いて血中乳酸濃度を測定した。

さらに、14匹のラットを安静群(6匹)と30分間運動群(8匹)の2群に分けた。安静群のラットはトレッドミル上に30分間安置し、運動群のラットにはLT強度に相当する分速17.5mのトレッドミル運動を30分間行わせた。その後、ただちに2DGを投与して糖取り込み速度の測定を行った(Sokoloff et al, 1977)。

(5) 120分間の中強度運動が糖取り込み速度に及ぼす影響

12匹のラットを(6匹)安静群と120分間運動群(6匹)の2群に分けた。安静群のラットはトレッドミル上に120分間安置し、運動群のラットにはLT強度に相当する分速17.5mのトレッドミル運動を120分間行わせた。その後、ただちに2DGを投与して糖取り込み速度の測定を行った(Sokoloff et al, 1977)。

(6) デキサメタゾン摂取が糖取り込み速度に及ぼす影響

16匹のラットをデキサメタゾン摂取群(8匹)と対照群(8匹)に分けた。デキサメタゾン摂取群のラットについては、糖質コルチコイドとして、合成糖質コルチコイドであるデキサメタゾン(Dexamethasone)を蒸留水に混合して(2.5mg/ml)2日間自由摂取させた。対照群のラットについては、蒸留水を自由摂取させた。これらのラットを16時間絶食させたあとに2DGを投与して糖取り込み速度測定を行った(Sokoloff et al, 1977)。

4. 研究成果

(1) 血中へのインスリン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

静脈血中へのインスリン投与は、ヒラメ筋の糖取り込み速度を上昇させたものの

($p < 0.01$)、脳の糖取り込み速度には影響を及ぼさなかった(図1)。つまり、血中インスリンレベルを高いレベルに上昇させても脳の血糖取り込みは増加しない可能性が示された。

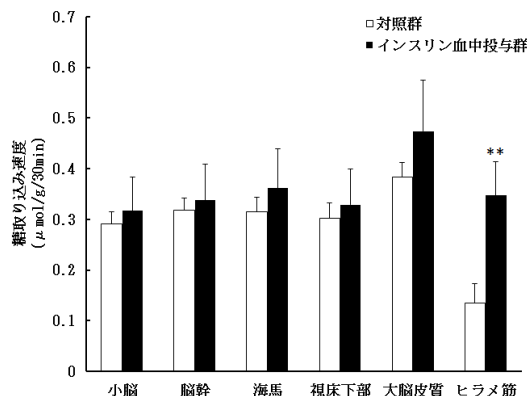


図1. 血中へのインスリン投与が糖取り込みに及ぼす影響
ラットの血中にインスリンを0.5U/kgB.W.投与して直後に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DG投与から30分後に脳の各部位とヒラメ筋を摘出した。摘出した組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。
値は平均値±標準誤差を示す(n=7)
** $p < 0.01$ vs. インスリン非投与群

(2) 脳室内へのインスリン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

血中へのインスリン投与は血糖値低下や、それに伴うアドレナリンやグルカゴンなどの分泌増加を引き起こして全身性の変化をもたらす。したがって、血中インスリンレベル以外の因子も実験結果に影響を与えた可能性がある。そこで、全身性の変化が生じないように、脳室内にインスリンを投与したが、やはり脳の糖取り込み速度は変化しなかった(図2)。これらのことから、脳に作用するインスリンの量が増加しても脳の血糖取り

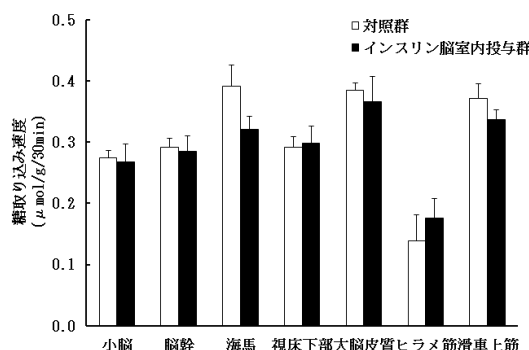


図2. 脳室内へのインスリン投与が糖取り込みに及ぼす影響
ラットの脳室内にインスリンを20mU投与して、30分後に血中に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DGの投与から30分後に脳の各部位と骨格筋を摘出して、その組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。
値は平均値±標準誤差を示す(n=7-9)

込みは亢進しない可能性が示唆される。

(3) 脳室内へのワートマニン投与が糖取り込み速度に及ぼす影響

脳の血糖取り込みは絶食状態の低い血中インスリンレベルで最大に達している可能性が示されている。そこで、脳室内にインスリンの情報伝達経路を阻害するワートマニンを投与して、実質的に脳内のインスリンの作用を消去した時に脳の糖取り込み速度が低下するか検討した。しかし、脳室内にワートマニンを投与しても脳の糖取り込み速度は変化しなかった(図3)。したがって、脳の血糖取り込みが絶食状態の血中インスリンレベルで既に最大に達しているという可能性も考えにくい。つまり、インスリンは脳の血糖取り込みに影響を及ぼさない可能性が高い。

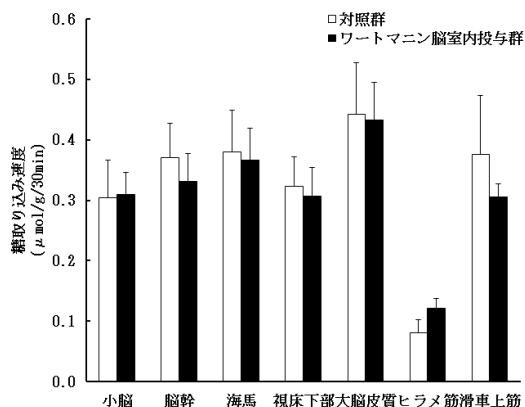


図3. 脳室内へのワートマニン投与が糖取り込みに及ぼす影響
ラットの脳室内にワートマニンを0.1mmol投与して、30分後に血中に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DGの投与から30分後に脳の各部位と骨格筋を摘出して、その組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。
値は平均値±標準誤差を示す(n=7-8)

(4) 30分間の中強度運動が糖取り込み速度に及ぼす影響

ラットにLTに相当する分速17.5mの中強度運動を30分間行わせると、骨格筋(ヒラメ筋、足底筋)とともに、小脳、脳幹、海馬、視床下部の糖取り込み速度が上昇した(図4, $p < 0.05$)。運動により脳の糖取り込み速度が上昇したのは、運動中に神経活動が活発になることで増加したエネルギー需要を満たす

ためと考えられる。また、脳のアストロサイトにはグリコーゲン(脳グリコーゲン)が蓄えられているが(Wender et al, 2000),この脳グリコーゲンは、運動中に脳のエネルギー源として利用される(Matsui et al, 2011)。したがって、運動により脳の糖取り込み速度が上昇したのは、運動中に減少した脳グリコーゲンを回復させるためかもしれない。なお、運動による血糖値の変化は認められなかった。

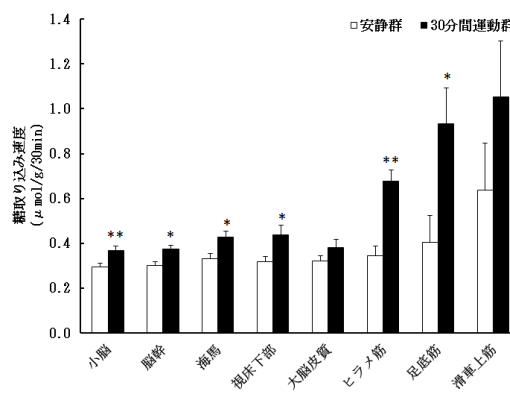


図4. 30分間の中強度運動が糖取り込みに及ぼす影響
ラットにLT強度に相当する分速17.5mのトレッドミル運動を30分間行わせて、運動直後に血中に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DGの投与から30分後に脳の各部位と骨格筋を摘出して、その組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。
値は平均値±標準誤差を示す(n=6-8)
* $p < 0.05$ vs. 安静群
** $p < 0.01$ vs. 安静群

(5) 120分間の中強度運動が糖取り込み速度に及ぼす影響

ラットにLTに相当する分速17.5mの中強度運動を120分間行わせたと、血糖値が低下するとともに、ラットはほぼ疲労困憊状態に陥った。この疲労困憊運動によって、脳の各部位における糖取り込み速度の上昇は認められなかった(図5)。このように、運動が長時間に及ぶと、一旦、上昇した脳の血糖取り込みが低下する可能性がある。これによって、脳への血糖供給が減少して、脳のエネルギー不足、すなわち、中枢性疲労が引き起こされる可能性がある。

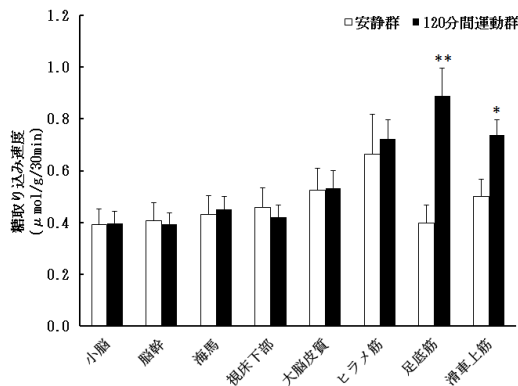


図5. 120分間の中強度運動が糖取り込みに及ぼす影響
ラットにLT強度に相当する分速17.5mのトレッドミル運動を120分間行わせて、運動直後に血中に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DGの投与から30分後に脳の各部位と骨格筋を摘出して、その組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。

値は平均値±標準誤差を示す(n=6-8)
*p<0.05 vs. 安静群
**p<0.01 vs. 安静群

(6) デキサメタゾン摂取が糖取り込み速度に及ぼす影響

疲労困憊に至る120分間の運動中にはストレスホルモンである糖質コルチコイドの分泌量が増加すると予想できる。この糖質コルチコイドは骨格筋に作用すると、糖取り込みを抑制する(Dimitriadis et al, 1997, Weinstein et al, 1998, Ruzzin et al, 2005)。しかし、2日間に亘ってデキサメタゾンを摂取させたところ、脳の各部位における糖取り込み速度の変化は認められなかった(図6, p<0.05)。

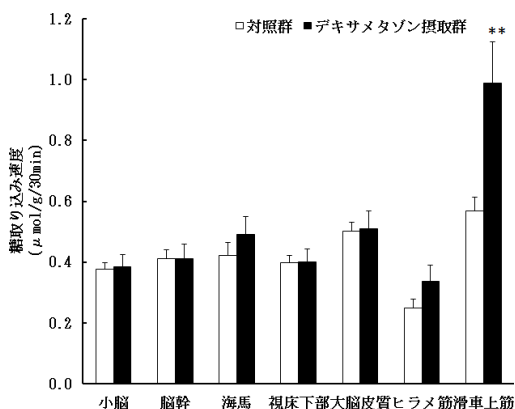


図6. デキサメタゾン摂取が糖取り込みに及ぼす影響
デキサメタゾンを混合した水(2.5mg/L)を、2日間自由摂取させたラットの血中に2-Deoxyglucose(2DG)を投与した。2DGの投与から30分後に脳の各部位と骨格筋を摘出して、その組織に蓄積した2DGの量から糖取り込み速度を評価した。

値は平均値±標準誤差を示す(n=8)
**p<0.01 vs. 対照群

このことから、疲労困憊に至る120分間運動により脳の糖取り込み速度が上昇しなかつたのは、糖質コルチコイドの影響とは考えにくい。

ったのは、糖質コルチコイドの影響とは考えにくい。

(7) まとめ

本研究から、脳の血糖取り込みにインスリンが関与している可能性は低いと考えられる。

一方、LT強度に相当する中強度運動は、インスリン非依存的に脳の血糖取り込みを増加させる。しかし、運動が長時間に及ぶと、一旦、上昇した脳の血糖取り込みが低下する可能性がある。

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)

- 1) 川中健太郎：骨格筋の糖代謝からみた低強度身体活動 - 動物実験による解析 - 体育の科学 .第 68 巻、179 ~ 185 頁、2018 年
- 2) Kawamoto E, Koshinaka K, Yoshimura T, Masuda H, Kawanaka K. Immobilization rapidly induces muscle insulin resistance together with the activation of MAPKs (JNK and p38) and impairment of AS160 phosphorylation. Physiol. Rep. 4: e12876, 2016. doi: 10.14814/phy2.12876.

〔学会発表〕(計10件)

- 1) 中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎。食餌中のビタミンD欠乏がラットの骨格筋量とインスリン情報伝達に及ぼす影響。第72回日本体力医学会大会(松山), 2017.9.16-18.
- 2) 越中敬一、尾東太樹、安藤理恵、川中健太郎、佐藤晶子。間欠的な高強度水泳運動中の水温の違い骨格筋の AMPK に与える影響。第72回日本体力医学会大会(松山), 2017.9.16-18.
- 3) 羅成圭、河本絵美、中川洋成、富賀裕貴、

- 中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎．筋線維タイプおよび運動トレーニングが骨格筋ビタミンD受容体発現量に及ぼす影響．第72回日本体力医学会大会（松山），2017.9.16-18.
- 4) 富賀裕貴、吉村咲紀、伊藤愛、中島志穂子、川中健太郎、上原吉就、田中宏暁、檜垣靖樹．高脂肪食摂取及び運動が脳のインスリン経路を介したnNOS調節機構に及ぼす影響．第72回日本体力医学会大会（松山），2017.9.16-18.
- 5) 丸山裕輝、川中健太郎、河本絵美．ルチンがラット骨格筋グリコーゲン含量に及ぼす影響．第72回日本体力医学会大会（松山），2017.9.16-18.
- 6) 川中健太郎．身体活動・不活動と骨格筋インスリン感受性 - その最新知見 - 高知臨床糖尿病シンポジウム(高知)、2017年6月8日
- 7) 中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎．食餌中のビタミンD欠乏がラットの耐糖能力に及ぼす影響．第71回日本栄養・食糧学会大会（沖縄），2017年5月
- 8) 川中健太郎．身体活動・不活動と骨格筋インスリン感受性の最新知見．九州大学リサーチコア（福岡・九州大学）、2017.1.28
- 9) 河本絵美、川中健太郎．軽運動が不活動誘発性骨格筋インスリン抵抗性の改善に及ぼす影響．第71回日本体力医学会大会（盛岡），2016.9.23-25.
- 10) 増田紘之、吉村達彦、飯澤拓樹、川中健太郎．LT強度未満の低強度運動は、ラットのヒラメ筋におけるAMPK及びp38を活性化させる．第70回日本体力医学会大会（和歌山），2015.9.18-20.

〔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

川中 健太郎 (KAWANAKA Kentaro)
 福岡大学・スポーツ科学部・教授
 研究者番号：80339960

(2) 研究分担者

檜垣 靖樹 (HIGAKI Yasuki)
 福岡大学・スポーツ科学部・教授
 研究者番号：10228702

増田 紘之 (MASUDA Hiroyuki)
 新潟医療福祉大学・健康科学部・助手
 研究者番号：10738561

羅 成圭 (RA Songyu)
 福岡大学・スポーツ科学部・助教
 研究者番号：60741999