

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：33111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750337

研究課題名(和文) 骨格筋の筋収縮活動が肝臓のインスリン作用を増強する分子機序の解明

研究課題名(英文) The mechanisms by which physical exercise regulates insulin action in liver

研究代表者

越中 敬一 (Koshinaka, Keiichi)

新潟医療福祉大学・健康科学部・講師

研究者番号：30468037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：身体運動によって骨格筋の筋収縮活動が亢進すると、活動筋と肝臓のインスリン作用が増強する。しかしながら、骨格筋とは異なり運動には直接動員されていない肝臓に運動適応が生じる作用機序は明らかではない。

本研究では、ラットの後肢骨格筋を反復的に熱刺激し、その熱を肝臓に拡散させると肝臓に身体運動様の適応が生じることを明らかにした。以上の結果は、身体運動による末梢組織のインスリン作用の増強効果において、活動筋からの熱産生とその拡散による肝臓の適応が重要な役割を担っている可能性を強く示唆している。

研究成果の概要(英文)：Regular physical exercise enhances insulin action not only in exercised muscles but also in liver. However, it not clear the mechanisms by which exercise regulates liver adaptations.

In this study, I have revealed that repeated heat stimulation on rat hindlimbs, with heat diffusion to liver, led to adaptations in the liver as observed in regularly exercised subjects. This result indicates that heat production in exercised muscle and its diffusion to liver have important role in liver adaptations in response to exercise.

研究分野：運動生理学・運動生化学

キーワード：肝臓 熱刺激 ヘパトカイン 身体運動 インスリン作用

1. 研究開始当初の背景

(1) 末梢組織でインスリン作用の減弱した状態は生活習慣病の発症要因である。身体運動が生活習慣病の予防・治療に有用であることは良く知られているが、これは運動が骨格筋と肝臓のインスリン作用を増強するためである。従来、運動による末梢組織でのインスリン作用増強効果は、運動の継続による内臓脂肪量の減少が起因となり生じると考えられてきたが、近年では運動を行うとその数時間後にはインスリン作用増強効果が確認できることが明らかになり、多くの研究者がこの分子機序の解明に取り組んでいる。しかしながら、運動と末梢組織のインスリン作用に関する研究は骨格筋に主眼を置いた研究が大多数を占め、運動がいかにして肝臓のインスリン作用増強効果を誘発しているのかに関して、その規定因子など分子機序の殆どは不明であり、運動生理学や運動処方等のテキスト等で触れられることは皆無である。本研究では、骨格筋の筋収縮活動が肝臓のインスリン作用を増強する分子機序の解明を試みる。

(2) 骨格筋に比べ肝臓の研究が著しく遅れている理由の一つは、肝臓は骨格筋とは異なり運動に直接的な貢献をしておらず、筋収縮活動の情報(運動強度・運動時間等の筋活動量)が肝臓へ伝達される方法とその情報感受機構が不明なことである。身体における臓器間の情報伝達経路は大きく神経伝達系か基質・内分泌系による経路に分類される。しかしながら、解剖学的に骨格筋と肝臓間に直接的な神経連絡は確認されていない。また、血中のグルコース・遊離脂肪酸濃度や一般的な運動応答性ホルモンの分泌変動とは独立して肝臓のインスリン作用増強効果が生じる。これらの事実は、骨格筋と肝臓間における新しい情報伝達経路の存在を強く示唆している。

(3) 筋収縮活動の情報はいかにして肝臓へ伝達されるのか? 本研究では運動中に活動筋で産生される“熱”とその“拡散”に着眼して研究を進める。私は筋収縮活動による骨格筋のインスリン作用増強効果を研究する過程で、1) 筋収縮活動によって骨格筋で AMP-activated protein kinase (AMPK) と呼ばれる酵素が活性化すること、2) この活性化が骨格筋でのインスリン作用増強効果の誘発に重要であることを報告している。さらに、3) 筋収縮活動は骨格筋温度を上昇させること、4) 骨格筋を熱刺激すると骨格筋温度が上昇して筋収縮活動をしなくても AMPK が活性化することを報告している。

重要なことに、活動筋で産生された熱はその後拡散し、肝臓の温度も上昇させるのである。

2. 研究の目的

(1) 従来、筋収縮活動による“熱”の産生は、エネルギー代謝が亢進したことを示す指標の一つでしかなかった。本研究では、この“熱”の産生が単に“エネルギー代謝の結果”ではなく、“エネルギー代謝を調節する因子”であるという全く逆のコンセプトを提供する。本研究では、骨格筋と肝臓間において“熱の拡散による情報伝達経路”の存在を提案する。

(2) 本研究の目的は、次の仮説を検証することである。

仮説：筋収縮活動によって産生された熱は拡散によって肝臓に筋活動量を伝え、肝臓の AMPK を活性化することでインスリン作用増強効果を惹起・調節している。

3. 研究の方法

本研究は、動物実験による検討である。全ての実験には Wistar 雄性ラットを用いた。

(1) ラットに回転ゲージによる走行運動を 4 週間負荷し、肝臓を採取してサンプルとした。

(2) イソフルラン気化麻酔下においてラットの後肢骨格筋を水温 36-42 に 30 分間浸水させ、熱の拡散により肝臓の温度を人工的に上昇させた。

上記の熱刺激を単回および 1 週間にわたり繰り返し負荷し、その後肝臓を採取してサンプルとした。

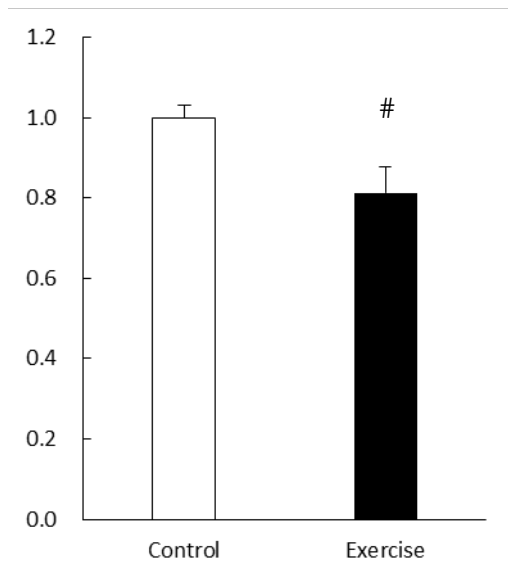
4. 研究成果

(1) 回転ゲージによる走行運動の影響

4 週間の走行期間中、ラットの身体運動量は増加していき、最終的に 8000m/日を超えて十分な運動量を確保することができた。身体運動によって体重と副睾丸脂肪量が低下した。その際、肝臓の中性脂肪量も低下した。

身体運動によって肝臓から分泌される生理活性物質;ヘパトカインの一つである LECT (Leukocyte cell-derived chemotaxin) 2 の蛋白発現量が減少することを確認した(図 1)。LECT2 は骨格筋に作用してインスリン抵抗性を惹起する作用を有しており、身体運動による骨格筋のインスリン作用の増大効果は、ヘパトカインの産生・分泌調節を一部介している可能性が推察される。

図1 LECT2 タンパク発現量
(単位: Arbitrary Units)



(1) 単回の熱刺激の影響

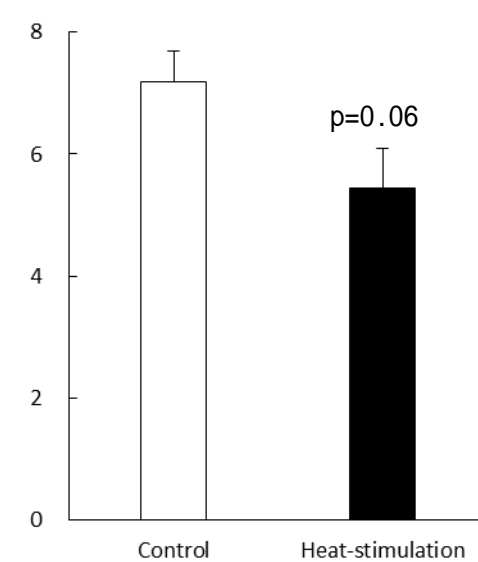
後肢骨格筋への熱刺激による直腸温度の変化および肝臓周辺の腹腔に留置された無線温度センサーによる肝臓周辺温度の変化を測定した。その結果、熱刺激により直腸温度および腹腔内温度はおよそ 40 °C まで上昇し、骨格筋から肝臓への熱の拡散を確認した。また、これらの温度変化は熱刺激の温度依存的な変化であった。

その際、熱刺激によって肝臓のグリコーゲン量は低下し、AMPK 活性は上昇した。AMPK の活性化は肝臓のインスリン作用の増強に重要な役割があるとされる。よって、後肢骨格筋の熱刺激による肝臓の AMPK 活性の上昇は、身体運動による肝臓の適応に肝臓の熱に対する応答反応が関与している可能性を示唆する。また、インスリンシグナル上の酵素である Akt の活性化も認められた。一方、肝臓の中性脂肪量に単回の熱刺激による影響は認められなかった。

(1) 反復的な熱刺激の影響

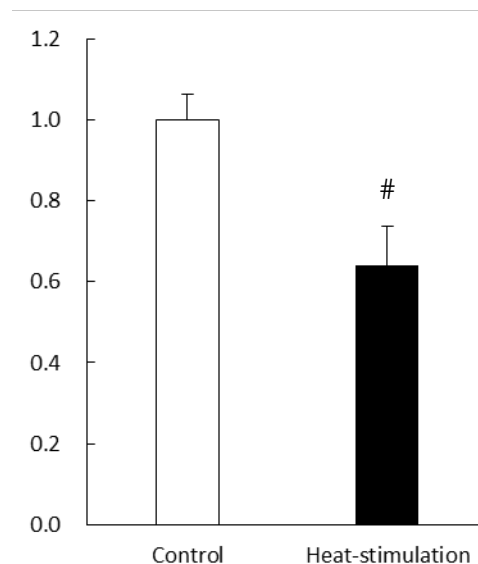
熱刺激により肝臓の Heat Shock Protein のタンパク発現量が増加した。また、熱刺激により肝臓の中性脂肪量は低下傾向を認めた(図 2)。熱刺激の処置期間中、ラットの自発的な行動量に非刺激群との間に差は認められないことから、肝臓の中性脂肪量の低下は肝臓に拡散した熱に対する細胞適応の結果と考えられる。

図2 肝臓中の中性脂肪量
(単位: $\mu\text{mol/g wet muscle}$)



反復的な熱刺激により、身体運動時と同様に肝臓の LECT2 の蛋白発現量が減少することを確認した(図 3)。

図3 LECT2 タンパク発現量
(単位: Arbitrary Units)



まとめ:

身体運動は肝臓の AMPK 活性を亢進させる。AMPK の活性化は肝臓のインスリン作用の増大に重要な役割を担っていることが知られているが、後肢骨格筋の熱刺激によってもその熱の肝臓への拡散によって肝臓の AMPK 活性を亢進させることができた。

肝臓の中性脂肪量は、肝臓のインスリン作用との間に負の関係がある。本研究においても4週間の身体運動は肝臓の中性脂肪量を低下させた。また、本研究ではこの身体運動の効果を、身体運動をすることなく後肢骨格筋を一週間にわたり繰り返し熱刺激することによっても誘発できることを明らかにした。

LECT2 はヘパトカインであり、骨格筋に作用して骨格筋のインスリン抵抗性を惹起する。本研究では、身体運動によって肝臓のLECT2 タンパク発現量の低下を認めた。この結果は、身体運動による骨格筋のインスリン作用の増強効果は、ヘパトカインの産生・分泌調節を一部介している可能性が推察された。

また、後肢骨格筋を一週間にわたり繰り返し熱刺激すると、身体運動をすることなく肝臓でLECT2 タンパク発現量が低下することを認めた。この結果は、身体運動によるヘパトカインの産生・分泌調節において、骨格筋から肝臓への熱の拡散が重要な役割を担っている可能性を示唆している。

以上の結果は、身体運動による末梢組織のインスリン作用の増強効果において、活動筋からの熱産生とその拡散による肝臓の適応が重要な役割を担っている可能性を強く示唆している。また、肝臓では熱刺激に対する適応の一つとして、ヘパトカインの産生・分泌調節を介して骨格筋のインスリン作用を調節している可能性も示唆された。

本研究内容の一部は、日本体育学会第67回大会で発表される。また、第71回日本体力医学会大会に演題を登録中であり、その後海外学術雑誌へ投稿予定である。

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

越中敬一、骨格筋の熱産生と拡散による身体のエネルギー代謝の調節、日本体育学会第67回大会 シンポジウム、28年8月、大阪

〔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
越中 敬一 (KOSHINAKA, Keiichi)
新潟医療福祉大学・健康科学部・講師
研究者番号：30468037

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：