

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17936

研究課題名（和文）運動中の筋糖取り込み率を中心とした運動抵抗性メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of exercise resistance mechanism centered on muscle glucose uptake during exercise.

研究代表者

加賀 英義（KAGA, HIDEYOSHI）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：90814757

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）：5日間の連続した有酸素運動介入前後での安静時の内因性糖産生、臓器別インスリン感受性、インスリンクリアランスの評価を行った。運動介入により、体脂肪率、空腹時血糖は有意に改善したが、空腹時のインスリン値や内因性糖産生、グルコースクリアランス、インスリンクリアランスは不変であった。すべての被験者で肝臓または骨格筋のインスリン感受性は改善していたが、10%は肝臓のみ、25%は骨格筋のみインスリン感受性の改善を認めた。連続した5日間の有酸素運動により、すべての被験者でインスリン感受性は改善するものの、被験者により臓器別のインスリン感受性に対する寄与度が異なることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の発症予防や治療手段として運動療法が推奨されているが、その指針は有酸素運動やレジスタンス運動などの強度・時間・頻度を一律的に示すのみである。その効果は個々で異なり、同様の運動でも一部の被験者では運動により血糖低下効果が出にくい「運動抵抗性」を示すことが知られている。また、運動によるインスリン感受性の改善には臓器特異性があることが示唆されるが今まで明らかとなっていなかった。本申請により5日間の連続した有酸素運動が臓器別のインスリン感受性に対する寄与度が異なり、これらの詳細なメカニズムが今後検討されることにより、運動療法のPrecision Medicineの確立が期待される。

研究成果の概要（英文）：We evaluated fasting endogenous glucose production, tissue-specific insulin sensitivity, and insulin clearance before and after 5 consecutive days of aerobic exercise intervention. Exercise intervention significantly improved body fat percentage and fasting blood glucose, but fasting insulin levels, endogenous gluconeogenesis, glucose clearance, and insulin clearance remained unchanged. All subjects had improved liver or muscle insulin sensitivity, but 10% showed improvement in liver only and 25% in muscle only. These results revealed that aerobic exercise for 5 consecutive days improved insulin sensitivity in all subjects, but the contribution of each tissue to insulin sensitivity was different.

研究分野：インスリン抵抗性

キーワード：運動 内因性糖産生 インスリン感受性 インスリンクリアランス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本における肥満、糖尿病、および心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の患者数の増加は著しく、早急にその予防を考える必要がある。今までに運動療法による糖尿病の発症の予防効果(1)、糖尿病患者の HbA1c の改善効果(2)、食後の運動による食後高血糖の改善効果が示されており(3)、運動療法の血糖改善効果は明らかではある。しかしながら、その指針は有酸素運動やレジスタンス運動などの強度・時間・頻度を一律的に示すのみである。その効果は個々で異なり、同様の運動でも一部の被検者では運動により血糖低下効果が出にくい「運動抵抗性」を示すことが知られている。運動は骨格筋の糖取り込みを増加させるが、その一方で、肝臓は運動強度などにより肝臓のグリコーゲン分解などを介して糖を放出する。血糖値の変化はこの肝臓放出率と筋糖取り込み率のバランスにより規定される。よって、運動中に血糖値が低下しないのは、運動中に肝臓放出率が筋糖取り込み率を上回ることが原因であると考えられる。しかしながら、運動中の血糖低下に対する筋糖取り込み率や肝臓放出率の寄与度の個人差に関する検討の報告はなく、「運動抵抗性」の本質的な議論も全くされていない。また、肝臓や骨格筋に運動抵抗性の原因が存在したとしても、そのメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

健常者や 2 型糖尿病などを対象に、運動介入前後の筋糖取り込み率と肝臓放出率の正確な評価を行い、運動による血糖降下作用の責任臓器を明確にし、さらにその個人差を規定する因子を解明することを目的とする。これらの結果から、運動療法の Precision Medicine の確立を目指す。

3. 研究の方法

対象：定期的な運動習慣が週 1 回以下かつ、メタボリック症候群のリスクファクター（中性脂肪 150 mg/dl 以上、HDL-コレステロール 40 mg/dl 以下、収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上、空腹時血糖 110 mg/dl 以上）を 1 つ以上持ち、さらに HOMA-IR1.6 以上の 20 歳から 50 歳の男性 20 名。

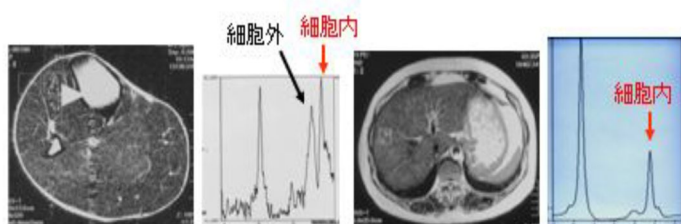
介入方法：VO₂peak の 40~70%の強度で 300kcal/回のエルゴメーターによる運動を 5 日間連続で施行

被験者に対して、一般的な臨床背景因子、家族歴を詳細に聴取し、以下に挙げるパラメーターについて検討する。身体活動量は質問紙表（IPAQ 日本語版）、メモリー付き加速度計により計測する。食事内容と生活の質は質問紙により検討する。

介入前後で、インピーダンス法による体重、体組成の測定、¹H-MRS による肝細胞内脂質・骨格筋細胞内脂質の定量（下図）、内臓脂肪面積・皮下脂肪面積の測定、グルコースの安定同位体を用いた内因性糖産生の測定、高インスリン正常血糖クランプによる臓器別インスリン感受性の測定、インスリンクリアランスを行う。介入後の、測定は最終運動介入後、3 日目に行った。

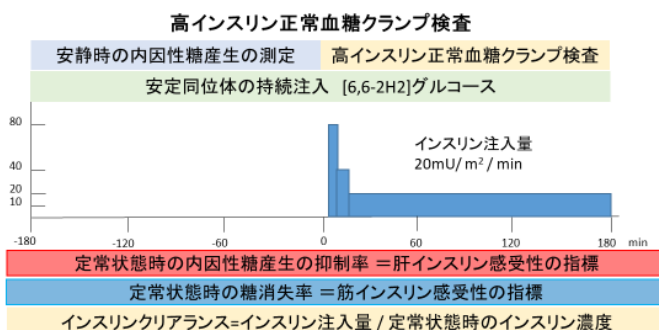
(骨格筋)

(肝臓)



¹H-MRS による骨格筋(左) 肝臓における細胞内脂質の測定
細胞内脂質スペクトルの曲線下面積(AUC)を専用の定量化ソフトで算出し、内部標準(クレアチン、水)のスペクトルの AUC により補正することにより、それぞれの細胞内脂質量を定量する。

グルコースの安定同位体を用いた、内因性糖産生の測定、高インスリン正常血糖クランプ検査(右図)に関しては、検査前日はコントロール食を摂取していただき、検査前日 21 時から絶食として行う。検査の具体的な方法としては、グルコースの安定同位体を 3 時間注入し、安静時の内因性糖産生の測定を行う。その後、20mU/m²/min でインスリンの持続静注を 3 時間行い、血糖 95 mg/dl となるようにグルコース



の注入を行う。定常状態時のブドウ糖消失率を骨格筋インスリン感受性の指標、定常状態時の内因性糖産生の抑制率を肝インスリン感受性の指標、定常状態時の遊離脂肪酸の抑制率を脂肪組織インスリン感受性の指標とした。定常状態時のインスリン注入量をインスリン濃度で除した値をインスリンクリアランスの指標とした。

統計解析：運動介入前後での各パラメーターの Paired t test または Wilcoxon signed rank

test による比較、介入前後での各パラメーターの変化率との相関関係を Pearson correlation または Spearman's rank correlation で解析した。

4. 研究成果

(1) 運動中の内因性糖産生の測定

今回、運動中の肝糖放出率・骨格筋糖取り込み率の測定のための、グルコースの安定同位体の注入量の検討を試みたが、グルコースの安定同位体の測定値が安定しなかったため、運動中のグルコースの安定同位体の注入量の設定が困難であった。一般的に、運動中はグルカゴンやカテコラミンの作用により、肝糖放出が増加し、その分、骨格筋糖取り込みも増加するので、血糖値は一定となる。どちらかのバランスが崩れると血糖は上昇し、運動抵抗性を示すこととなる。また、健常者における片足への血流は安静時には 300-500ml/min 程度であるが、エルゴメーターによる中強度の運動中においては 5,000-6,000ml/min 程度まで上昇する。そのため、全身の血流量も変化することが予測され、安定した運動中の肝糖放出率・骨格筋糖取り込み率の測定には、グルコースの安定同位体の濃度がある程度一定である必要がある。

(2) 運動介入前後の代謝状態の変化

年齢 38.2 ± 8.6 歳、BMI 27.3 ± 1.7 kg/m²、体脂肪率 $28.7 \pm 4.2\%$ であった。運動介入前後で体重は不変であったが、体脂肪率は有意に改善した。空腹時血糖は有意に改善したが、空腹時のインスリン値や内因性糖産生、グルコースクリアランスは不変であった。運動介入前後で肝臓・骨格筋のインスリン感受性は有意に改善したが、インスリンクリアランスは不変であった。すべての被験者で肝臓または骨格筋のインスリン感受性は改善していたが、10%は肝臓のみ、25%は骨格筋のみインスリン感受性の改善を認めた。肝臓、骨格筋ともにインスリン感受性が改善した群を肝・筋型、肝臓のみの群を肝臓型、筋肉のみの群を筋肉型と定義した。各群間で明らかな特徴は認められなかった。一方、肝インスリン感受性の改善率は介入前の HDL-コレステロールと、骨格筋インスリン感受性の改善率は空腹時血糖値と空腹時グルカゴン値と正に相関した。以上の結果から、連続した 5 日間の運動により、すべての被験者でインスリン感受性は改善するものの、被験者により臓器別のインスリン感受性に対する寄与度が異なることが明らかとなった。今回、すべての被験者で 5 日間の運動介入(有酸素運動)により肝臓または骨格筋のインスリン感受性の改善が認められた。今後、同様の方法で 2 型糖尿病患者や高齢者など被験者を拡大し、運動によりインスリン感受性が改善しない症例などを詳細に検討することにより、ヒトにおける運動抵抗性のメカニズムの解明を行っていきいたい。また、同様に被験者を拡大することにより、運動による臓器別のインスリン感受性の解明もあわせて行っていきいたい。

<参考文献>

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
2. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-1799
3. Nelson JD, Poussier P, Marliss EB, Albisser AM, Zinman B. Metabolic response of normal man and insulin-infused diabetics to postprandial exercise. *Am J Physiol* 1982;242:E309-316

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------