

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700849

研究課題名(和文) 運動と栄養成分摂取による性ステロイドホルモン増大が糖尿病に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effect of exercise and diosgenin induced increase of sex steroid hormone on type 2 diabetes

研究代表者

佐藤 幸治 (Sato, Koji)

立命館大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：20584022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：研究課題1では、1型糖尿病モデルラットにおいて急性のジオスゲニン(性ステロイドホルモン前駆体のDHEAに化学構造が類似している栄養成分)を投与した結果、投与後90分後に有意に高血糖が改善し、骨格筋糖代謝調節経路の亢進が認められた。ジオスゲニン投与により骨格筋内の性ステロイドホルモン濃度が増加し、骨格筋糖代謝活性を亢進し、高血糖を改善することが明らかとなった。

研究課題2において、2型糖尿病モデルラットに8週間ジオスゲニンを投与した結果、骨格筋糖代謝活性は亢進し、空腹時血糖、インスリン濃度、さらにインスリン感受性においても有意に改善し、ジオスゲニン投与が2型糖尿病を改善する可能性を見いだした。

研究成果の概要(英文)：In study 1, acute dehydroepiandrosterone (DHEA) administration improves hyperglycemia in rats with streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetes mellitus. Diosgenin, a steroid structurally similar to DHEA (dehydroepiandrosterone), however, it is still unclear whether diosgenin improves hyperglycemia in the type 1 diabetes model rats through an increase muscular GLUT4 signaling. As a result, diosgenin injections decreased blood glucose level. Moreover, GLUT4 translocation, as well as phosphorylation of Akt and PKC, increased significantly by diosgenin or dioscorea administration.

In study 2, we determined whether chronic diosgenin administration improve insulin resistance in type 2 diabetes model rat. 8-week diosgenin administration significantly improved fasting blood glucose level and insulin resistance. Accordingly, diosgenin administration may be possible new therapeutic candidates for type 1 and 2 diabetes.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学，応用健康科学

キーワード：性ステロイドホルモン 糖尿病 骨格筋 糖代謝

1. 研究開始当初の背景

現在、糖尿病患者は国内で 250 万人 (そのうち約 10% は 1 型糖尿病) 予備軍を含め、1800 万人になるといわれており、急増する医療費を削減するためにこの疾患を予防・改善することは、急務である。糖尿病に対して、運動療法が効果的であることは明らかであるが、そのメカニズムとして、運動による骨格筋の糖輸送担体 (GLUT4) の発現を増加させ骨格筋による糖の取り込みを亢進し、インスリン抵抗性が改善するという報告が多くある (Zierath et al. J Appl Physiol, 2002)。一方で、2 型糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームの患者では、性ホルモンの前駆体である DHEA が、正常人よりも低下しているという報告があり (Brignardello et al. Diabetes Care, 2007)、また、血中 DHEA 濃度が加齢とともに減少することで中高齢者の生活習慣病 (2 型糖尿病、動脈硬化、高血圧) の発症リスクにつながる可能性も示唆されている (Feldman et al, Am J Epidemiol, 2001)。

これらのことから、我々は、性ステロイドホルモンと糖尿病の骨格筋糖代謝調節経路との関係に着目してきた。近年我々は、卵巣、精巣以外に筋細胞局所においても DHEA からテストステロン、5 α -dehydrotestosterone (DHT) が合成できることを世界で初めて報告した (Aizawa et al. Am J Physiol, 2007, **Sato**, Iemitsu et al, Am J Physiol, 2008)。さらに、**性ステロイドホルモン (DHEA, DHT) が筋の糖取り込み・利用の調節に影響するといった新たな役割を発見した (Sato, Iemitsu et al, Am J Physiol, 2008, Acta Physiologica, 2009)**。また、運動トレーニングは、肥満によって低下した骨格筋中の性ステロイドホルモン (DHEA, DHT) を正常レベルまで増加させることを明らかにした (Sato et al., Nutri & Metab, 2012)。さらに、骨格筋の糖代謝調節経路の GLUT4 も改善

しており、骨格筋中の性ステロイドホルモン濃度と有意な相関関係が見られた (Sato et al. Am J Physiol, 2011)。

以上のことから、運動を行うことにより増大した性ステロイドホルモンが、骨格筋の糖取り込み・利用の調節亢進に影響する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

我々は、2 型糖尿病や肥満患者において低下した性ステロイドホルモンを栄養成分や運動により増加させることが、インスリン抵抗性を改善させると仮説を立て、栄養摂取により DHEA 産生を促す可能性のある、**自然薯や山芋に含まれるジオスゲニンに着目し、運動とジオスゲニン摂取の併用がより効果的に肥満・糖尿病を予防・改善するかの検討を研究の目的とした。**

3. 研究の方法

研究課題 1

(1) DHEA 合成促進栄養成分 (ジオスゲニン) の急性摂取による 1 型糖尿病の性ステロイドホルモン濃度および血糖値改善への効果とその機序に関する検討

【方法】 8 週齢の Wistar ラットにストレプトゾトシン (STZ) を 55mg/kg 投与し、1 型糖尿病モデルラットを作製する。5 日間の安静期間を経て、一過性の実験においてはジオスゲニン (5mg/kg) を腹腔内投与し、投与直後より 30 分毎に 150 分後まで血糖値をモニターする。2 日後に再びジオスゲニンを投与し血糖値が最も低下する時点で血液、骨格筋、肝臓等の組織を採取する。

【対象】 正常群

1 型糖尿病 Control 群

1 型糖尿病ジオスゲニン摂取群

1 型糖尿病ジオスゲニン摂取

+DHT 合成阻害剤

【測定項目】 血糖値、体重

骨格筋内の性ステロイドホルモン合成酵素 (17 β -HSD、3 β -HSD、P450arom、5 β -reductase)

骨格筋内の糖代謝調節経路 (GLUT4、Akt、PKC など) のタンパク発現

血中および骨格筋内の性ホルモン濃度 (DHEA、testosterone、DHT)

研究課題 2

(2) 運動とジオスゲニンの長期摂取による 2 型糖尿病の内因性 DHEA 合成促進とインスリン抵抗性改善に関する検討

【方法】 20 週齢の OLETF ラットを用い、運動トレーニング、ジオスゲニン摂取を 8 週間行い、骨格筋内性ステロイドホルモン濃度とインスリン抵抗性への影響を検討する。

【対象】 正常群

2 型糖尿病 Control 群

2 型糖尿病ジオスゲニン摂取群

2 型糖尿病運動トレーニング群

2 型糖尿病ジオスゲニン摂取

+DHT 合成阻害剤

【測定項目】 研究課題 1 と同様

4. 研究成果

研究課題 1 において、1 型糖尿病モデルラットに対し、急性にジオスゲニンを投与した結果、ジオスゲニン投与 120 分後に血中 DHEA 濃度が有意に増加し、150 分後に血中 DHT 濃度も有意に増加した。30 分毎に経時的に測定した血糖値においても、ジオスゲニン投与後 90 分 ~ 180 分後に有意に低下したが、ジオスゲニン + DHT 合成阻害剤を投与した群では、ジオスゲニンによる血糖値の低下は抑制された(図 1)。

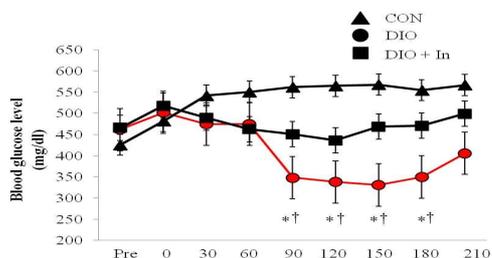


図 1 : ジオスゲニン投与による血糖値の変動

さらに、ジオスゲニン投与 90 分後に摘出した骨格筋を用いて、骨格筋内の糖代謝調節

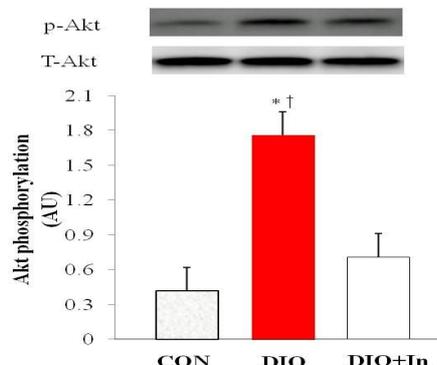


図 2 : 骨格筋糖代謝経路活性への影響

経路活性を Western Blotting 法を用いて検討した結果、Akt、PKC のリン酸化活性はジオスゲニン投与により有意に活性化され (図 2)、GLUT4 translocation も有意に改善していることが認められた。

しかしながら、ジオスゲニン + DHT 合成阻害剤を投与した群では、ジオスゲニンによる骨格筋内の糖代謝調節経路活性は抑制された。以上のことから、1 型糖尿病モデルラットにおいて、ジオスゲニン投与により増加した骨格筋の性ステロイドホルモン濃度により糖代謝調節経路を活性化し、高血糖を改善している可能性が示唆された。

研究課題 2 において、2 型糖尿病モデルラット (OLETF) に対して、8 週間の慢性的なジオスゲニン摂取および、有酸素性運動トレーニングを行い、骨格筋の糖代謝調節経路活性およびインスリン抵抗性への影響を検討した結果、2 型糖尿病により低下していた骨格筋内の性ステロイドホルモン濃度はジオスゲニン摂取および、運動トレーニングにより有意に増加し、さらに骨格筋糖代謝調節経路活性も運動群と同様にジオスゲニン摂取群においても有意な亢進が認められた。また、グルコースクランプ法を用いて、インスリン抵抗性を検討した結果、こちらも運動トレーニングと同様、ジオスゲニン摂取により有意

にインスリン抵抗性が改善された。以上のことから、慢性のジオスゲニン摂取は、低下した2型糖尿病の骨格筋内の性ステロイドホルモン濃度を増加させ、骨格筋糖代謝調節経路を活性化させ、空腹時血糖を改善すること、さらにインスリン感受性も改善させる可能性があることを明らかにした。現在、海外雑誌投稿に向け執筆中であり、Diabetes に投稿予定である。

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 12 件)

著書名 : Ogasawara R, Sato K, Matsutani K, Nakazato K, Fujita S、論文標題 : The order of concurrent endurance and resistance exercise modifies mTOR signaling and protein synthesis in rat skeletal muscle、雑誌名 : Am J Physiol Endo and Metab 査読 : 有. 巻:in press、発行年 : 2014. 10.1152/ajpendo.00647.2013.

著書名 : Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M、論文標題 : Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults、雑誌名 : PLOS ONE、査読 : 有. 巻:9、発行年 : 2014、 ページ : e93545. 10.1371/journal.pone.0093545.

著書名 : Sato K, Iemitsu M、論文標題 : Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle, invited review、雑誌名 : J Steroid Biochem and Molecu Biol、査読 : 有. 巻 :In press、発行年 : 2014 . 10.1016/j.jsbmb.2014.03.009.

著書名 : Sato K, Fujita S, Iemitsu M、論文標題 : Acute administration of diosgenin or dioscorea improves hyperglycemia with increases muscular steroidogenesis in STZ-induced type 1 diabetic rats、雑誌名 :

J Steroid Biochem and Molecu Biol、査読 : 有. 巻143、発行年 : 2014、 ページ : 152-159. 10.1016/j.jsbmb.2014.02.020.

著書名 : Sato K, Samocha-Bonet D, Handelsman DJ, Fujita S, Wittert GA, Heilbronn LK、論文標題 : Serum sex steroids and steroidogenesis-related enzymes in skeletal muscle during experimental weight gain in men、雑誌名 : Diabetes & Metabolism、査読 : 有. 巻 in press、発行年 : 2014. 10.1016/j.diabet.2014.03.006.

著書名 : Sato K, Iemitsu M, Matsutani K, Kurihara T, Hamaoka T, Fujita S、論文標題 : Resistance exercise improves age-related declines in muscle steroidogenesis in older men、雑誌名 : FASEB J、査読 : 有. 巻 28、発行年 : 2014、 ページ : 1891-1897. 10.1096/fj.13-245480.

著書名 : Ogasawara R, Sato K, Higashida K, Nakazato K, Fujita S、論文標題 : Urosolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rats skeletal muscle、雑誌名 : Am J Physiol Endo and Metab、査読 : 有. 巻 305、発行年 : 2013、 ページ : E760-765. 10.1152/ajpendo.00302.2013.

著書名 : Hashimoto T, Sato K, Iemitsu M、論文標題 : Exercise-inducible factors to activate lipolysis in adipocytes、雑誌名 : J Appl Physiol、査読 : 有. 巻 115、発行年 : 2013、 ページ : 260-267. 10.1152/jappphysiol.00427.2013.

著書名 : Sato K, Fujita S, Yamauchi H, Shiroya Y, Kitamura H, Minato K, Iemitsu M、論文標題 : The exercise-induced improvement in hyperglycemia is mediated by DHT produced in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats、雑誌名 : Journal of Diabetes and Metabolism、査読 : 有. 巻 4、発行年 : 2013、 ページ : 1. 10.4172/2155-6156.1000239.

著書名：Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Ajisaka R, Fujita S、論文標題：DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats、雑誌名：Nutrition & Metabolism、査読：有、巻 30、発行年：2012、ページ：47. 10.1186/1743-7075-9-47.

著書名：Kawamura K, Okubo T, Sato K, Fujita S, Goto K, Hamaoka T, Iemitsu M、論文標題：Glycerophosphocholine enhances growth hormone secretion and fat oxidation in young adults、雑誌名：Nutrition、査読：有。巻：28、発行年：2012、ページ：1122-1126. 10.1016/j.nut.2012.02.011.

著書名：Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S、論文標題：Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats、雑誌名：Am J Physiol Endo and Metab, 査読：有。巻 301、発行年：2011、ページ：E274-E280. 10.1152/ajpendo.00564.2010.

〔学会発表〕(計 53 件)

発表者名：佐藤幸治、家光素行、松谷健司、栗原俊之、目崎登、浜岡隆文、藤田聡、発表標題：高齢者のレジスタンストレーニングによる骨格筋内性ステロイド合成の改善が筋量増大に関連する、学会名：第 68 回日本体力医学会、発表年月日 2013 年 9 月 22 日、発表場所：日本教育会館（東京都）

発表者名：佐藤幸治、家光素行、片山敬章、石田浩司、金尾洋治、斉藤満、発表標題：持久能鍛錬者と非鍛錬者の異なる運動負荷における性ホルモン濃度変化の比較。学会名：第 64 回日本体育学会、発表年月日 2013 年 8 月 29 日、発表場所：立命館大学（滋賀県）

発表者名：Sato K, Fujie S, Fujita

S, Okubo T, Hamaoka T, Iemitsu M、発表標題：Combination of -Glycerophosphocholine (-GPC) intake and aerobic exercise enhances growth hormone secretion and fat metabolism in young adults、学会名：18th annual congress of the European College of Sport Science、発表年月日 2013 年 6 月 28 日、発表場所：Barcelona、Spain

発表者名：佐藤幸治、藤田聡、家光素行、発表標題：1 型糖尿病モデルラットにおける単回のジオスゲニン投与による骨格筋糖代謝活性と血糖値に及ぼす影響、学会名：第 67 回日本栄養・食糧学会、発表年月日 2013 年 5 月 24 日、発表場所：名古屋大学（愛知県）

発表者名：Sato K, Fujita S, Iemitsu M、発表標題：Diosgenin administration improve hyperglycemia through the activation of muscular glucose metabolism. 学会名：Experimental Biology 2013、発表年月日 2013 年 4 月 22 日、発表場所：Boston、USA

発表者名：佐藤幸治、家光素行、相澤勝治、目崎登、藤田聡、発表標題：性ステロイドホルモン投与と運動トレーニングが高シヨ糖食摂取による肥満ラットに及ぼす影響、学会名：第 25 回日本トレーニング学会、発表年月日 2012 年 12 月 1 日、発表場所：立命館大学（滋賀県）

発表者名：佐藤幸治、藤田聡、山内秀樹、北村裕美、代谷陽子、湊久美子、家光素行、発表標題：運動トレーニングによる性ステロイドホルモン増加は 2 型糖尿病モデルラットの骨格筋糖代謝を亢進させる、学会名：第 67 回日本体力医学会、発表年月日 2012 年 9 月 15 日、発表場所：長良川国際会議場（岐阜県）。

発表者名：佐藤幸治、家光素行、藤田聡、発表標題：ヒト骨格筋に性ステロイド

ホルモン合成酵素が発現する-加齢による影響-、学会名：第63回日本体育学会、発表年月日2012年8月23日、発表場所：東海大学、（神奈川県）

発表者名：Sato K, Minato K, Fujita S, Yamauchi H, Mesaki N, Iemitsu M、発表標題：Exercise training-induced improvement of impaired muscle glucose metabolism is associated with muscular sex steroid hormone level in Zucker fatty diabetes rats、学会名：59th American College of Sports Medicine、発表年月日2012年5月30日、発表場所：San Francisco, California, USA

発表者名：佐藤幸治、家光素行、松谷健司、浜岡隆文、栗原俊之、内藤久士、藤田聡、発表標題：一過性レジスタンス運動時の筋タンパク合成関連シグナル経路調節加齢の影響、学会名：第66回日本体力医学会大会、発表年月日2011年9月16日、発表場所：海峡メッセ（山口県）

発表者名：佐藤幸治、家光素行、相澤勝治、目崎登、藤田聡、発表標題：運動による骨格筋内の性ホルモン増大がインスリン抵抗性改善に関連するか？、学会名：第19回日本運動生理学会大会、発表年月日2011年8月26日、発表場所：徳島大学（徳島県）

発表者名：Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S、発表標題：Increased Muscular Dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats、学会名：16th annual Congress of the European College of Sport Science、発表年月日2011年7月2日、発表場所：Liverpool, U. K

発表者名：Sato K, Iemitsu M, Matsutani M, Hamaoka T, Kurihara T, Naito H, Fujita S、発表標題：Regulation of Hypertrophic Signaling Pathways to a

Low-volume Resistance Exercise in Older Individuals、学会名：58th American College of Sports Medicine、発表年月日2011年5月29日、発表場所：Denver, Colorado, USA

発表者名：Sato K, Iemitsu M, Mesaki N, Tabata I, Fujita S、発表標題：DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats、学会名：1st International Sportology Conference、発表年月日2011年3月2日、発表場所：順天堂大学（東京都）

〔図書〕(計 1 件)

Sato K, Ajisaka R、出版社名：Taylor & Francis Group LLC、書名：DHEA (dehydroepiandrosterone) in Human Health and Aging、Chapter B: Prevention of Disease by DHEA, DHEA and glucose metabolism in skeletal muscle、発行年2011、総ページ数：51-58

〔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
佐藤 幸治 (SATO KOJI)
立命館大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：20584022