

氏 名(本 籍)	かわ なか けんたろう 川 中 健太郎 (福 岡 県)
学 位 の 種 類	博 士 (体育科学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 1,443 号
学位授与年月日	平成 7 年 11 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	体 育 科 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	筋活動による骨格筋糖輸送機能の変化
主 査	筑波大学教授 医学博士 勝 田 茂
副 査	筑波大学教授 医学博士 伊 藤 朗
副 査	筑波大学教授 農学博士 鈴 木 正 成
副 査	筑波大学助教授 医学博士 宮 本 信 也

論 文 の 要 旨

1. 目的

運動を行うことは糖尿病の予防と治療に有効であると考えられている。これは、運動を行うことが骨格筋の糖輸送機能を改善するためであるが、その分子レベルでのメカニズムについては不明な点が多い。

そこで、本研究では骨格筋の細胞膜上において血液中から糖を取り込む働きをしている輸送タンパクである糖輸送体 (GLUT4) に着目して、身体トレーニングによる骨格筋糖輸送機能の上昇を GLUT4 の量的変化で説明できるのか否かについて検討した。さらに、トレーニングによって GLUT4 含量が増加するメカニズムとして筋の活動刺激が GLUT4 含量を調節する可能性とその機序について検討した。

2. 研究課題

- (1) 筋収縮およびインスリン刺激による骨格筋の最大糖取り込み反応に対するトレーニングの成果は、GLUT4 含量の増加によって説明できるのか否か検討する (実験 1)。
- (2) トレーニングおよびデイトレーニングによる骨格筋の最大糖取り込み反応の変化は GLUT4 含量の変化によって説明できるのか否か検討する (実験 2)。
- (3) 筋の活動刺激は GLUT4 含量を調節する因子であるのか否かについて検討する (実験 3)。
- (4) どのようなタイプの筋活動が GLUT4 含量を特異的に調節しているのか検討する (実験 3, 4)。
- (5) トレーニングによる骨格筋 GLUT4 含量の増加は筋活動に由来するものか否か検討する (実験 4)。
- (6) インスリンの作用は骨格筋 GLUT4 含量に影響を及ぼす働きがあると考えられるが、筋の活動刺激はインスリンの作用に依存せずに GLUT4 含量を調節する作用をもつのか否か検討する (実験 5)。

3. 方法および結果

研究課題 1 : 実験 1 では、雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、1 日 2 時間の水泳トレーニングを 5 日間および 15 日間負荷した。トレーニング終了 2 日後に滑車上筋 (Epitrochlearis; EPI) を摘出して、in vitro におけるインスリン (2000 μ U/ml) および筋収縮 (tetanus) 刺激時の最大糖取り込み速度を非代謝性グルコース類似体である 2-deoxyglucose を用いて測定した。また、EPI の GLUT4 含量を GLUT4 に対する特異的なポリクローナル抗体

を用いて測定した。その結果、インスリン反応性に対するトレーニング効果は GLUT4 含量の増加分とほぼ一致したが、筋収縮反応性に対するトレーニング効果は GLUT4 含量の増加分よりも小さかった。このように、トレーニングによって GLUT4 含量を増やしても、インスリン反応性と筋収縮反応性が同じように変化するわけではないことが明らかになった。

研究課題 2：実験 2 では、雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、1 日 2 時間の水泳トレーニングを 5 日間負荷し、トレーニング終了 1, 2 および 4 日後に滑車筋 (Epitrochlearis ; EPI) を摘出して、実験 1 と同様にして最大糖取り込み反応および GLUT4 濃度を測定した。その結果、筋収縮およびインスリンの刺激に対する最大糖取り込み反応はトレーニング終了 1 日後は GLUT4 含量の増加に比べて著しく高かった。また、この現象は前日の運動の残余効果ではなかった。このように、トレーニング終了後早期には骨格筋は GLUT4 をより効率よく利用できる状態にあると考えられる。しかし、GLUT4 含量がトレーニング前のレベルにもどったトレーニング終了 4 日後の時点でインスリンおよび筋収縮反応性はもとのレベルにまで低下した。したがって、最大糖取り込み反応のトレーニングによる上昇は基本的には GLUT4 含量の増加によって説明できる可能性が示された。

研究課題 3：実験 3 では、雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用い、片脚における腓腹筋の腱部分を切除し反対側には偽手術を行った。この状態で 5 週間飼育した後、両側の腓腹筋および足底筋を摘出し、GLUT4 含量をポリクローナル抗体を用いて測定した。その結果、腱が切除され活動量の減少した腓腹筋では、同様な体液性因子に支配される反対側に比べて GLUT4 含量が減少していた。また、代償的に活動量が増した実験側の足底筋では反対側に比べて GLUT4 含量が増加していた。したがって、筋の活動刺激が骨格筋 GLUT4 含量を調節する作用をもつと考えられる。

研究課題 4：実験 3 では、筋に肥大が生じた足底筋の GLUT4 含量を検討した。実験 4 では、筋量を増さずに酸化系酵素活性を高めるような持続的な活動刺激を骨格筋に加えることを目的に、雄性 Sprague-Dawley 系ラットに持久性のトレッドミル走 (90 分間/日) または水泳運動 (120 分間/日) を 3 週間にわたって負荷し、ヒラメ筋および滑車筋の GLUT4 含量を測定した。その結果、筋肥大の生じた足底筋では筋量の増加とほぼ平行に総 GLUT4 含量が増加した (GLUT4 濃度は変化しなかった)。一方、筋量には影響を及ぼさなくとも筋の酸化能力を向上させるような活動刺激によって GLUT4 含量は特異的に増加した (GLUT4 濃度が増加した)。

研究課題 5：実験 4 では、雄性 Sprague-Dawley 系ラットに持久性のトレッドミル走 (90 分間/日) または水泳運動 (120 分間/日) を 3 週間にわたって負荷し、ヒラメ筋および滑車筋の GLUT4 含量を測定した。ヒラメ筋は走行運動には動員されるが水泳運動には動員されない。また、滑車筋はその逆である。その結果、トレーニングによる骨格筋 GLUT4 含量の増加は運動に動員された活動筋においてのみ生じた。したがって、トレーニングによる骨格筋 GLUT4 含量の増加は筋活動由来であると考えられる。

研究課題 6：雄性 Wistar 系ラットにストレプトゾトシン (STZ) を 80mg/kg B. W. 投与することによってインスリン欠乏性糖尿病ラットをつくりだし、このラットにトレッドミルによる持久性トレーニング (90 分間/日) を 3 週間負荷してヒラメ筋における GLUT4 含量の変化を検討した。また、STZ 投与によるインスリン欠乏と除神経による筋活動停止の効果に加算性があるか否か検討した。その結果、インスリン欠乏ラットにおいても、トレーニングによる筋活動量の増加に対して骨格筋 GLUT4 含量は増加した。したがって、筋の活動刺激による GLUT4 含量の調節にインスリンの許容効果は必要ないと考えられる。また、GLUT4 含量に対するインスリン欠乏と筋活動停止 (除神経) の効果は加算的であった。したがって、筋の活動刺激はインスリンの作用とは独立した別の経路で GLUT4 含量を調節している可能性が高いと考えられる。

4. 結論

これらの結果より、骨格筋における最大糖取り込み反応のトレーニングによる上昇は基本的には GLUT4 含量の増加によって説明できる可能性が示唆された。しかし、トレーニング終了後早期には GLUT4 をより効率よく

利用できる状態が生じると考えられる。また、筋収縮およびインスリン刺激による最大糖取り込み反応はトレーニングによって異なった適応反応を示すことが明らかになった。さらに、トレーニングによる GLUT4 含量の増加は筋活動由来であり、筋の酸化能力に影響を及ぼすようなタイプの活動刺激がインスリンとは独立して骨格筋 GLUT4 含量を調節する可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

本論文は骨格筋の細胞膜上において血液中から糖を取り込む働きをしている輸送タンパクである糖輸送体 (GLUT4) に着目して、身体トレーニングによって骨格筋の糖輸送機能が向上するメカニズムの一端を分子レベルで捉えようとしたものである。

著者は、まず、トレーニングによる骨格筋最大糖取り込み機能の上昇が GLUT4 の量的増加によって説明できるのか否かを検討した。そこで、ラットにトレーニングを負荷し、①インスリンおよび筋収縮刺激時の骨格筋最大糖取り込み速度と GLUT4 含量の増加の対応関係、また、②ディトレーニングにともなう骨格筋最大糖取り込み機能と GLUT4 含量の変化の関係を検討したところ、糖取り込み機能のトレーニングによる上昇は基本的には GLUT4 含量の増加によって説明できる可能性が示された。しかし、トレーニング終了後早期には、骨格筋は GLUT4 をより効率よく利用できる状態にあると考えられる。また、トレーニングによって GLUT4 含量を増やしても、インスリン反応性と筋収縮反応性が同じ割合で変化するわけではないことが明らかになった。さらに、トレーニングによって骨格筋の GLUT4 含量が増加する機序について、ラットを用いた筋の活動モデル実験で検討したところ、③筋の活動刺激が GLUT4 含量を調節する因子であること、また、④ GLUT4 含量を調節しているのは筋の酸化系能力に影響を及ぼすタイプの活動刺激であること、さらに、⑤トレーニングによる GLUT4 含量の増加は筋活動由来であることが明らかになった。そして、⑥筋の活動刺激はインスリンとは独立して、かつ、別の経路によって骨格筋 GLUT4 含量を調節している可能性が明らかになった。

論文中に一部、表現的に難解な点がみうけられるが、内容的には運動が骨格筋の糖代謝機能を向上させる機序を明らかにしたものであり、糖尿病の予防や治療のための運動処方を考える上での基礎的資料および理論的根拠として有用であると評価される。今後は、運動条件を変えた場合における糖代謝機能に対する適応反応の違い等に着眼して、より実際の運動処方に応用可能な研究への発展が期待される。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。