

## Ⅱ型糖尿病で低下する認知機能と運動効果

島 孟 留, 征 矢 英 昭

(筑波大学体育系運動生化学)

運動は筋などの末梢組織の代謝能向上のみならず、脳とりわけ海馬にも作用し、記憶や学習などの認知機能を高める。なかでも中強度（最大酸素摂取量の50~60%強度）の運動がそれらの効果をもたらすと多くの研究で明らかになっていることから（Rogers et al., 1990）、種々の疾患に対する運動療法の基盤となっている。運動療法が用いられる典型的な例としてⅡ型糖尿病がある。Ⅱ型糖尿病は過食や運動不足などの生活習慣の乱れで生じるインスリン抵抗性が要因となり発症する疾病であり、神経障害や網膜症、腎症を合併するが、習慣的な中強度運動は末梢組織の糖代謝不全を改善し、糖尿病合併症を改善する（Balducci et al., 2006）。近年Ⅱ型糖尿病の新たな合併症として問題視されている認知機能障害に対しても（McCrimmon et al., 2012; Gold et al., 2007）、末梢組織で生じる合併症と同様に、運動療法による改善効果が期待されている。しかしながら、この運動効果の実態は未だ不明である。

現在までに、Ⅱ型糖尿病に伴う認知機能障害の要因として、エネルギー利用能の低下（Sickmann et al., 2010）や血管密度の低下（Beauquis et al., 2010）、海馬歯状回で生じる神経新生の低下（Stranahan et al., 2008）が想定されている。しかしながら、これらの変容を誘導する要因は未だ不明で、臨床標的の同定にはこの解明が待たれる。我々はその要因の候補として、グリア細胞の一種であるアストロサイトと神経細胞（ニューロン）の間で行われる乳酸輸送を想定した。

近年、乳酸は脳の神経活動のための重要なエネルギー基質として考えられ始めた。従来、脳のエネルギーは血中由来のグルコースのみだと考えられていたが、アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルという脳グリコゲンを由来とする乳酸の代謝経路が想定されるようになった（Tsacopoulos et al., 1996; Benarroch et al., 2010）。末梢組織のみならず、脳とりわけアストロサイトにも貯蔵されているグリコゲンは神経活動活性化時に乳酸へと分解

され、この乳酸は神経活動のエネルギーとしてニューロンで利用される。事実、グリコゲン由来の乳酸供給を健康な海馬で阻害すると認知機能が低下することから（Suzuki et al., 2011; Newman et al., 2011）、海馬機能を支える極めて重要な代謝経路だといえる。また最近、乳酸はエネルギー基質としてのみならず、脳内で neuro-modulator としても働き血管や神経の可塑性を高める役割を持つことも示唆されている（Lezi et al., 2013; Suzuki et al., 2011）。これらのことから、乳酸輸送能の低下がⅡ型糖尿病で合併する認知機能障害の統合的な要因であると想定される。私どもの研究室では、乳酸の由来となる脳グリコゲン利用が運動時に高まること（Matsui et al., 2011）、さらにトレーニング適応として脳グリコゲン貯蔵量の増加が高まることを健康な動物で見出している（Matsui et al., 2012）。これらの知見は海馬内乳酸輸送に対する運動の有用性を示唆することから、Ⅱ型糖尿病海馬の乳酸輸送能ならびにそれに対する運動効果を検証してきた。

これまでに、Ⅱ型糖尿病モデル動物である OLETF ラットの海馬では対照動物（LETO ラット）と比較して神経の乳酸取り込みを担うモノカルボン酸トランスポーター 2（MCT2）発現量が低下していることに加え、グリコゲン貯蔵量が高いことを見出した。乳酸作業閾値を基に設定した中強度運動をⅡ型糖尿病動物に4週間課したところ、海馬 MCT2 発現量が改善し、グリコゲン貯蔵量がさらに高まった。同時に、低下していた海馬歯状回の神経新生が改善するとともに、認知機能を評価するモリス水迷路の成績も改善した。これらは、Ⅱ型糖尿病に伴う認知機能障害の要因に乳酸輸送の低下があること、加えて習慣的な中強度運動が海馬グリコゲン由来の乳酸利用の改善を通じてⅡ型糖尿病の認知機能障害を改善することを示唆する結果である。今後、海馬内乳酸輸送を臨床標的として認知機能の改善を目指す新たな運動処方の開発が期待される。