

氏名	島 孟留		
学位の種類	博士（体育科学）		
学位記番号	博甲第 8227 号		
学位授与年月	平成 29年 3月 24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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	習慣的な運動はⅡ型糖尿病の認知機能を改善する ：海馬内グリコーゲン代謝から見た効果		
主査	筑波大学教授	医学博士	征矢英昭
副査	筑波大学教授	医学博士	大森 肇
副査	筑波大学教授	教育学博士	西保 岳
副査	筑波大学教授	博士（体育科学）	前田清司

論文の内容の要旨

島孟留氏の博士學位論文は、Ⅱ型糖尿病の合併症として生じる認知機能低下が運動で改善するかどうか、さらにその際の脳機構をグリコーゲン代謝による乳酸利用の観点から検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【背景と目的】

Ⅱ型糖尿病に合併する認知機能低下は、その病態解明や対策がまだまだ手つかずの状態にある。今のところ、海馬の脳由来神経栄養因子濃度の低下、神経細胞の炎症、酸化ストレスなど、加齢やアルツハイマー病に共通する要因は示唆されているものの、特異的な機構の解明は進んでいない。最も重要な症状である糖代謝異常に関する要因検討も、血糖利用能の低下を示唆するだけにとどまっている。

最近、エネルギー供給からみた海馬神経の機能に関して、アストロサイトのグリコーゲンに由来する乳酸の重要性が示唆されている。乳酸は、活動する神経の糖質エネルギーとして、モノカルボン酸輸送担体（monocarboxylate transporter; MCT）を介して活動神経に取り込まれ、生理機能としての認知機能（主に記憶能）を維持する。Ⅱ型糖尿病でこの代謝機構に異常が起これば、認知機能は低下することになる。一方、そうした機能低下の改善には運動療法が期待できる。最近の研究から、習慣的な運動が健常動物の海馬のグリコーゲン貯蔵量を高め、Ⅰ型糖尿病動物では脳内 MCT 発現量を増加させることが報告されている。そして、このような習慣的な運動は海馬の空間認知機能をも高めることも明らかになっている。

そこで筆者は、Ⅱ型糖尿病の合併症として生じる認知機能低下に海馬内グリコーゲン由来の乳酸利用能の異常が関与すること、更に、その異常を習慣的な運動介入が改善する可能性を想定した。この仮説を検証するために、まず、ヒトのⅡ型糖尿病モデルラットである OLETF ラットで海馬の乳酸利用能が低下しているかどうかを確認し（研究課題 1）、続いて OLETF ラットの海馬の乳酸利用能と空間学習・

記憶機能に対する 4 週間の中強度運動効果を検討している（研究課題 2）。さらに、筆者はより実施しやすい運動療法の開発を目指し、4 週間の低強度運動効果を検討している（研究課題 3）。

【対象と方法】

著者は、OLETF ラットとその健康な対照ラットである LETO ラットを用いて、以下の 3 つの研究課題について検討している。まず、マイクロ波照射法により屠殺し、海馬のグリコーゲン濃度ならびに MCT 蛋白質量を定量している（研究課題 1）。続いて、4 週間の中強度運動（OLETF ラット：12.5 m/min、LETO ラット：20.0 m/min、46% $\dot{V}O_2\text{max}$ に相当する 65%LT 速度）が OLETF ラットの海馬のグリコーゲン濃度、MCT 蛋白質量ならびに空間学習・記憶機能に及ぼす効果を検討した（研究課題 2）。海馬依存的な空間学習・記憶能は、行動神経科学の分野で広く使用されているモリス水迷路を用いて評価した。さらに、4 週間の低強度運動（OLETF ラット：7.0 m/min、LETO ラット：10.0 m/min、25% $\dot{V}O_2\text{max}$ に相当する 35%LT 速度）が OLETF ラットの海馬のグリコーゲン濃度、MCT 蛋白質量ならびに空間学習・記憶機能に及ぼす効果を検討した（研究課題 3）

【結果】

研究課題 1 では、LETO ラットに比べて OLETF ラットの海馬でグリコーゲン貯蔵量が増加し、海馬神経への乳酸取り込みを担う MCT2 蛋白質量が低下することを見出した。加えて、神経活動が活性化するような運動時には、LETO ラットのみならず OLETF ラットにおいても海馬グリコーゲンが減少し、海馬局所での乳酸の増加に貢献することが明らかとなった。研究課題 2 では、筆者は習慣的な中強度運動による OLETF ラットの海馬グリコーゲン濃度のさらなる増加とともに、海馬の MCT2 蛋白質量の回復や認知機能改善を併せて確認した。研究課題 3 では、習慣的な低強度運動が中強度運動と同様に、OLETF ラットで低下した海馬 MCT2 蛋白質量を回復させ、認知機能低下を改善することが明らかとなった。その際、海馬グリコーゲン濃度は不変であった。

【考察】

本研究において著者は、II 型糖尿病に伴う認知機能低下に乳酸取り込みを担う MCT2 蛋白質量の低下が関与し、これを補うように海馬グリコーゲン貯蔵量が増加すること、さらに、低・中強度の習慣的運動が少なくとも MCT2 蛋白質量の低下を回復することで認知機能を改善することなどを明らかにした。この成果は、II 型糖尿病に合併する認知機能低下に対し、新たな臨床標的（脳内乳酸輸送の不全）を提案するとともに、その改善法として運動とりわけ低強度運動が効率も良い運動療法となる可能性を初めて示唆するものである。

審査の結果の要旨

【批評】

本論文は、ヒトの II 型糖尿病モデル動物である OLETF ラットを用いて、習慣的な運動が II 型糖尿病に伴い低下した海馬を基盤とする認知機能を改善すること、くわえて海馬のグリコーゲン代謝とりわけ乳酸輸送が改善することを初めて明らかにしている。特に、中強度運動と同様の認知機能改善効果が低強度運動で得られたことから、実施が容易で継続率を担保できる低強度の運動療法の開発に弾みがつく。また、運動による II 型糖尿病の認知機能改善効果は、少なくとも海馬で低下した MCT2 蛋白質量の回復を伴うことから、II 型糖尿病に合併する認知機能低下に対する新たな臨床標的として、脳内乳酸輸送の不全が提案された。今後、この運動効果の海馬での神経基盤や末梢への効果を検討することで、本研究の成果を基盤とした運動療法の開発に繋がるだろう。

平成 29 年 1 月 13 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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