

氏 名	た なか さ つ き 田 中 早 津 紀
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3227 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. (高脂肪食による運動誘発性骨格筋糖代謝活性化の発現阻害に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 稲 垣 暢 也 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

運動は2型糖尿病を予防・改善する手段として効果的であり、中等強度（最大酸素摂取量の50-60%）の有酸素運動を1日60分程度行うことが推奨される。運動の血糖降下作用発現には、運動中に動員した骨格筋（運動筋）における糖輸送の増加が重要な役割を演じる。運動筋では、運動時から運動直後の数時間はインスリン非依存性糖輸送が増加し、その後24時間以上にわたりインスリン感受性亢進を介したインスリン依存性糖輸送が増加する。一方、現代社会における食生活の高脂肪食化は、2型糖尿病が世界的に増加した一因と考えられている。本研究は、高脂肪食が運動の抗糖尿病作用に及ぼす影響を明らかにする目的で、高脂肪食下の有酸素運動時および安静時の骨格筋の糖輸送を検討し、普通食下の運動の効果と比較検討した。

離乳直後の雄性Wistarラットを、60%高脂肪食または12%普通食で4週間飼育したあと、60分間の有酸素運動（トレッドミル走行）を1回負荷する走行群と負荷しない安静群に分けた。走行群におけるインスリン非依存性糖輸送については、走行直後に運動筋であるヒラメ筋を単離し、クレブス緩衝液中で3-O-メチルグルコース輸送活性を測定した。走行群におけるインスリン依存性糖輸送については、インスリン非依存性糖輸送活性が減弱する走行終了2時間後に、ヒラメ筋を単離し、0.9 nM インスリンの存在下で3-O-メチルグルコース輸送活性を測定した。

安静群では、Oil red O 染色法によるヒラメ筋の骨格筋細胞内脂肪含有量が、I、IIa型線維ともに、高脂肪食下で普通食下の2倍に増加していた。このとき、糖輸送担体GLUT4蛋白量は両食事群間に差はなく、インスリン非依存性糖輸送活性にも差はなかった。一方、インスリン依存性糖輸送活性は普通食下に比し高脂肪食下で59%低下しており、高脂肪食摂取によってヒラメ筋に顕著なインスリン抵抗性が生じていることが確認された。

走行群では、普通食下ではインスリン非依存性糖輸送活性が安静群の3.4倍に増加したが、高脂肪食下では安静群の2.9倍で、普通食下に比べ25%減弱していた。また、走行群のインスリン依存性糖輸送活性も、普通食、高脂肪食下ともに増加したが、高脂肪食下では普通食下に比べ25%減弱していた。両食事群のトレッドミル走行速度に差はなく、個体にとっての運動強度の指標となる血中乳酸値も差を認めなかった。高脂肪食下で運動筋の糖輸送が減弱した分子機構を調べるために、運動による糖輸送促進を介在するシグナル伝達分子と考えられている5'AMP activated protein kinase (AMPK) について検討した。普通食下では、ヒラメ筋のAMPKは、走行群で安静群に比べ1.6倍の酵素活性亢進および酵素活性上昇に必須なαサブユニットThr172のリン酸化を認めたが、高脂肪食下では酵素活性、リン酸化ともに安静・走行群間に差を認めなかった。このことから、高脂肪食がAMPK活性化の障害を生じて糖輸送活性の減弱をもたらす可能性が示唆された。

以上の結果から、高脂肪食は骨格筋に対し安静時のインスリン抵抗性をもたらすだけでなく、有酸素運動によるインスリン非依存性糖輸送とインスリン依存性糖輸送の活性化を減弱させることが示された。本研究は、過剰な脂肪摂取が、運動の抗糖尿病効果を弱める可能性を提唱した臨床的示唆に富むものである。

論文審査の結果の要旨

運動は骨格筋糖輸送を促進することによって抗糖尿病効果をもたらす。運動中の骨格筋ではインスリン非依存性糖輸送活性が増加し、運動後にはインスリン依存性糖輸送活性が増加する。本研究では、高脂肪食摂取下における骨格筋糖輸送の特性を明らかにすることで、運動の抗糖尿病効果に与える影響を検討した。ラットを高脂肪食または普通食で4週間飼育し、60分間のトレッドミル走行を1回負荷する走行群と安静群を比較検討した。インスリン非依存性、依存性糖輸送活性は、単離したヒラメ筋を用いて、それぞれインスリン非存在下、0.9nM存在下で3-O-メチルグルコース輸送を測定した。安静群の検討では、高脂肪食下で、普通食下に比べインスリン依存性糖輸送が59%低下した。また走行群の検討では、運動直後に測定したインスリン非依存性糖輸送が普通食下に比べ25%低下するとともに、運動2時間後に測定したインスリン依存性糖輸送も25%低下した。さらに運動による骨格筋糖輸送促進に関与する5'AMP activated protein kinaseは、普通食下では走行群で安静群に比べ1.6倍の活性上昇を示したが、高脂肪食下では両群間に差が認められなかった。これらの結果は、高脂肪食が安静時のインスリン抵抗性をもたらすとともに、運動時のインスリン非依存性並びに依存性糖輸送の双方の活性化を抑制することを示唆している。

以上の研究は、過剰な脂肪摂取が運動の抗糖尿病効果を減弱させる可能性を示唆するものであり、糖尿病における運動療法の意義の理解に寄与するところが大い。

したがって、本論文は、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成20年2月18日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。