ミニレビュー

運動不足による筋肉量の減少と
インスリン作用

伏木 亨

現代人の間では肥満や成人病の増加が著しい。とくに近年、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)の増加が問題になっており、過食や運動不足がその原因となっていることが想像されている。運動不足とインスリンの作用に関して、実験動物を用いた最近の研究を紹介する。

1. 運動によるインスリン作用の昂進とそのメカニズム

運動はインスリン作用を高めることが知られている。ジョギングなどの持久運動を続けると、血液中のインスリン濃度は低下するのにもかかわらず、グルコースの身体への吸収はむしろ増加する^{1)~3)}。インスリンの作用が昂進したためである。インスリンの標的臓器はいくつもあるが、全身の糖代謝に関しては筋肉の寄与が最も大きく考えられている。筋肉はグルコースを消費する最大の器官だからである⁴⁾。

インスリンが骨格筋に作用して糖吸収を高める機構は不明な点もあるが、脂肪細胞ですでに明らかになっているのと同様に、インスリンの細胞内二次メッセンジャーによってグルコース輸送担体と呼ばれるキャリア蛋白質が、細胞内プールから筋肉細胞膜表面(T管という説もある)へ移動してくる^{5), 6)}という考え方がコンセンサスを得ている。細胞膜表面に現れたグルコース輸送担体がグルコースを細胞内へ取り込む。これらの各ステップが運動による影響を受けていると考えられている。実際、糖尿病によってグルコース輸送担体が減少し、反対に運動によって、同担体が増加することが報告されている^{7), 8)}。

2. 運動抑制モデル

筋肉運動を阻害するモデルはいくつか報告されている。主なものに、神経切除、ギブスによる固定、動物を宙吊りにして、足に体重がかからなくする、動物を拘束して動けなくするなど

がある。人間を用いた実験では、数日から1週間程度ベッドで寝かせたままにして筋肉の萎縮を起こさせる方法がある。

われわれは慢性的な運動不足の人間のモデルとして、ステンレスの棒で筒状に囲まれた空間でラットを飼育した。ラットの足はステンレスの棒の隙間から宙にぶら下がり、ラットの体重は足ではなくて腹にかかっている。水や餌は自由に摂取できる。後ろ足にはほとんど体重がかからない。通常のケージで飼育したラットはケージの中を2時間に約2400cm移動したが、この運動抑制ケージではわずか40cmであり、餌や水にアクセスする以外ほとんど足を使っていない(図1)。

このケージでラットを2週間飼育すると、後ろ足の筋肉重量が有意に減少した。この運動抑制ラットの糖の利用能力の変化をグルコースクランプ法で調べた。インスリンをラットに一定速度で注入し、血糖値を一定にするために必要なグルコースの定常的注入速度が、インスリン作用によって身体がグルコースを吸収する速度である。運動を抑制したラットでは、インスリンを最大作用濃度に近い14mU/kg/min注入したときグルコースの吸収速度が明らかに低下していた(表1)。運動を抑制するとインスリンの応答性が弱くなることを示している。

運動抑制ラットのインスリン作用の低下の原因が、筋肉へのグルコースの取り込みの低下によることを示すために、各筋肉への $[^3\text{H}]$ 2-

図1 運動抑制ケージ内でのラットの運動軌跡(A, B), 写真 D, E は標準的なサイズのケージ(38×26×18cm)内でのラットの動き、発光ダイオードを頭に接着して各15分間開放撮影⁹⁾。

デオキシグルコースの吸収速度が調べられた。2-デオキシグルコースはグルコースと同じ輸送系で吸収されるが代謝されないで蓄積される。³Hで標識された2-デオキシグルコースを投与し血液中（細胞外液）からの消失速度定数と各組織における細胞内蓄積量から、組織での相対的なグルコース利用速度が求められる¹⁰⁾。

腓腹筋（ふくらはぎの筋肉）と四頭筋（ふとももの筋肉）のいずれにおいても、14 mU/kg/min のインスリン還流下でのグルコースの吸収が、運動抑制ラットで著しく低下しており、これが全身のインスリン作用の低下の原因となっていることが示唆された（表2）。

グルコース輸送担体の数を [³H] サイトカ

表1 運動抑制がインスリンによる糖吸収に与える影響⁹⁾

	インスリン灌流速度 (mU/kg/min)		
	1.4	3.6	14.0
運動抑制群	1.34±0.20	11.8±1.0	15.4±2.4*
対 照 群	0.92±0.21	13.8±0.5	20.8±1.4*

グルコースクランプ法にて測定。数値は10匹のラットの平均値±SEM。*両群に統計的に有意な差あり (p<0.05)

表2 運動抑制ラット筋肉への [³H] 2-デオキシグルコース取込み⁹⁾

	グルコース吸収速度 (μg/mg/min)	
	腓 腹 筋	四 頭 筋
運動抑制群	7.62±0.93*	11.57±3.46*
対 照 群	12.99±1.84*	15.41±4.44*

数値は5匹のラットの平均値±SEM。*統計的有意差 (p<0.05)

表3 運動抑制による筋肉グルコース輸送担体数の減少⁹⁾

	グルコース輸送担体数 (pmol/mg)	
	細胞膜画分	細胞内膜画分
運動抑制群	4.27±0.78*	3.61±0.54*
対 照 群	6.49±0.93*	3.58±0.37*

筋肉を細胞膜画分と細胞内膜画分とに分離した後、それぞれの画分についてグルコース輸送担体数をサイトカラシンBとの結合実験で求めた。数字は精製した膜蛋白質1mgあたりの輸送担体 (pmol) の平均値±SEM(n=5)。*p<0.05

ラシンB結合実験で測定したところ、運動抑制ラットの筋肉では担体数の有意な低下が見られた（表3）。これらの結果から、運動を抑制することにより生じるインスリン作用低下が、筋肉のインスリン感受性グルコース輸送担体数の減少によるグルコースの吸収能力低下によるものであることが示唆された。

おわりに

運動不足が筋肉への糖吸収を低下させ、これが全身のインスリン作用の障害となっていることが確かめられたわけで、成人型糖尿病発症にいたる必要条件の一つが生化学的に説明されたといえる。

なお、本実験は京都大学農学部食品工学教室において行われたものであり、石原（加納）知美修士、井上和生助手、杉本悦郎教授との協同研究によるものである。実験の遂行にあたり、京都大学放射性同位素総合センターの協力を得ました。同センターのスタッフ各位に厚くお礼申し上げます。

Key Words : diabetes, physical inactivity, exercise, insulin, glucose transporter

文 献

- 1) LeBlanc, J., Nadeau, A. et al.: *J. Appl. Physiol.*, **46**, 235-239 (1979)
- 2) Trembley, A., Fontaine, E. et al.: *Eur. J. Appl. Physiol.*, **54**, 231-236 (1985)
- 3) Lampman, R. M., Santinga, J. T. et al.: *Metabolism*, **34**, 205-211 (1985)
- 4) James, D. E., Kraegen, E. W. et al.: *J. Clin. Invest.*, **76**, 657-666 (1985)
- 5) Klip, A., Ramlal, T. et al.: *FEBS Lett.*, **224**, 224-230 (1987)
- 6) Fushiki, T., Wells, J.A. et al.: *Am. J. Physiol.*, **256**, E 580-E 587 (1989)
- 7) Houmard, J. A., Egan, P. C. et al.: *ibid.*, **24**, E 437-E 443 (1991)
- 8) Friedman, J. E., Scherman, W. M., et al.: *FEBS Lett.*, **1**, 13-16 (1990)
- 9) Fushiki, T., Kano, T. et al.: *Am. J. Physiol.*, **260**, E 403-E 410 (1991)
- 10) 齊藤昌之, 伏木 亨, (宇井理生, 他編): “新生化学実験法講座, 糖質代謝”, pp. 250-258 (1990)

(京都大学農学部)