

中強度運動はⅡ型糖尿病の認知機能改善に有効 —海馬におけるグリコゲン由来の乳酸輸送の関与を解明—

研究成果のポイント

1. Ⅱ型糖尿病の合併症として海馬機能の認知機能の低下が知られていますが、その原因は不明です。今回、そのメカニズムとして神経細胞への乳酸輸送(取り込み)を担う MCT2^{注1} 蛋白質の低下とそれを補うかたちでのグリコゲン^{注2}貯蔵量の増加が起ることを新たに見い出しました。
2. この症状改善には習慣的(4週間)な中強度の有酸素運動が有効であり、MCT2 蛋白質を回復させ、脳グリコゲンの補償的増加をさらに高めることがわかりました。
3. 中強度のエアロビクス運動は、Ⅱ型糖尿病に合併する認知症に対して、海馬の乳酸代謝を改善することで治療効果を発揮することが初めて示唆されました。

国立大学法人筑波大学体育系の征矢英昭教授、島 孟留院生、米国Rockefeller大学の Bruce S. McEwen教授、スペインCajal 研究所の Ignacio Torres-Aleman所長らの共同研究グループは、Ⅱ型糖尿病ラットを用いて、Ⅱ型糖尿病に合併する認知機能低下を4週間の中強度運動で改善できること、それにくわえて、Ⅱ型糖尿病の海馬で低下していた乳酸輸送能が回復されることを見出しました。

Ⅱ型糖尿病に合併する認知機能低下の要因を脳の糖代謝から検討した研究は、これまで進歩していませんでした。同研究グループは、ヒトのⅡ型糖尿病モデルであるOLETFラット^{注3}を用いた研究により、OLETFラットの海馬では、健康な(LETO)ラットに比べてグリコゲン貯蔵量が増加し、神経細胞への乳酸取り込みを担うMCT2の発現量が減少していることを明らかにしました。さらに、4週間の中強度運動が、OLETFラットの海馬のグリコゲン貯蔵量を増大させ、減少していたMCT2発現量を回復するとともに、認知機能を改善することを見出しました。これらの結果から、MCT2を介したグリコゲン由来の乳酸輸送の低下がⅡ型糖尿病に合併する認知機能低下の一因であり、4週間の中強度運動はこの治療に有用であることが示唆されました。

今後、本研究成果を足がかりとして、Ⅱ型糖尿病患者の脳を標的とした運動療法が発展することに期待がかかります。

* 本研究成果は、2016年12月8日(英国時間)に糖尿病研究のトップジャーナル「Diabetologia」オンライン版で公開されました。

本研究は、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」(平成26年度～)、日本学術振興会戦略的国際研究交流推進事業費補助金「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム:スポーツ神経科学の国際研究拠点-認知機能を高める運動処方を目指して」(征矢代表、平成26～28年度)、ならびに科学研究費補助金基盤研究A(征矢代表、15H01828)の助成を受けて実施されました。

研究の背景

Ⅱ型糖尿病に合併する認知機能低下の要因として、海馬の脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度の低下や神経細胞の炎症などが提唱されています。しかし、糖尿病の最も特徴的な症状といえる糖代謝異常からの要因検討については、血糖利用能の低下の示唆に留まっていました。近年、海馬の神経におけるグリコゲン由来の乳酸利

用が認知機能の維持に不可欠と報告されたことから、この乳酸利用の低下がⅡ型糖尿病に合併する認知機能低下の一因であることが十分に考えられます。

征矢教授の研究グループは、健康なラットを用いた研究から、海馬のグリコゲン代謝を高める中強度運動が認知機能の向上にも有効であることをつかんでいました。したがって、海馬内グリコゲン由来の乳酸利用能の異常がⅡ型糖尿病に合併する認知機能低下の一要因であることが確認されれば、習慣的な運動介入によってその問題を解消することで、合併症の症状を改善できることが予想されます。

そこで本研究では、海馬内グリコゲン由来の乳酸利用能の異常がⅡ型糖尿病に合併する認知機能低下に関与しているのかどうか、さらには、乳酸利用能の異常と認知機能低下を改善する上で運動介入が効果的かどうかを検証することにしました。

研究内容と成果

1. Ⅱ型糖尿病の海馬における乳酸輸送能の低下

まず、Ⅱ型糖尿病モデルである OLETF ラットと、糖尿病ではない健康な LETO ラットを用いて、海馬におけるグリコゲン貯蔵量と MCT2 発現量を比較しました。海馬の認知機能の維持に不可欠とされる正常な乳酸利用経路では、神経活動に呼応してグリコゲンが乳酸へと分解され、この乳酸が MCT2 を介して神経細胞内へ輸送されます。本研究においてこの2つの因子(グリコゲン貯蔵量と MCT2 発現量)を検討した結果、OLETF ラットの海馬では、LETO ラットに比べてグリコゲン貯蔵量が多く、MCT2 発現量が低下していることが明らかになりました(図1)。それに加えて、神経活動が活性化するような運動時には、健康な(LETO)ラットのみならず糖尿病の(OLETF)ラットにおいても海馬グリコゲンが減少し、海馬局所での乳酸の増加に貢献することを見出しました。これらの結果から、海馬の MCT2 発現量の低下による神経細胞への乳酸輸送の低下がⅡ型糖尿病に伴った認知機能低下の重要な因子としてあり、その結果としてグリコゲン貯蔵量が高まっていることが示唆されました。

2. 4週間の中強度運動による認知機能改善効果

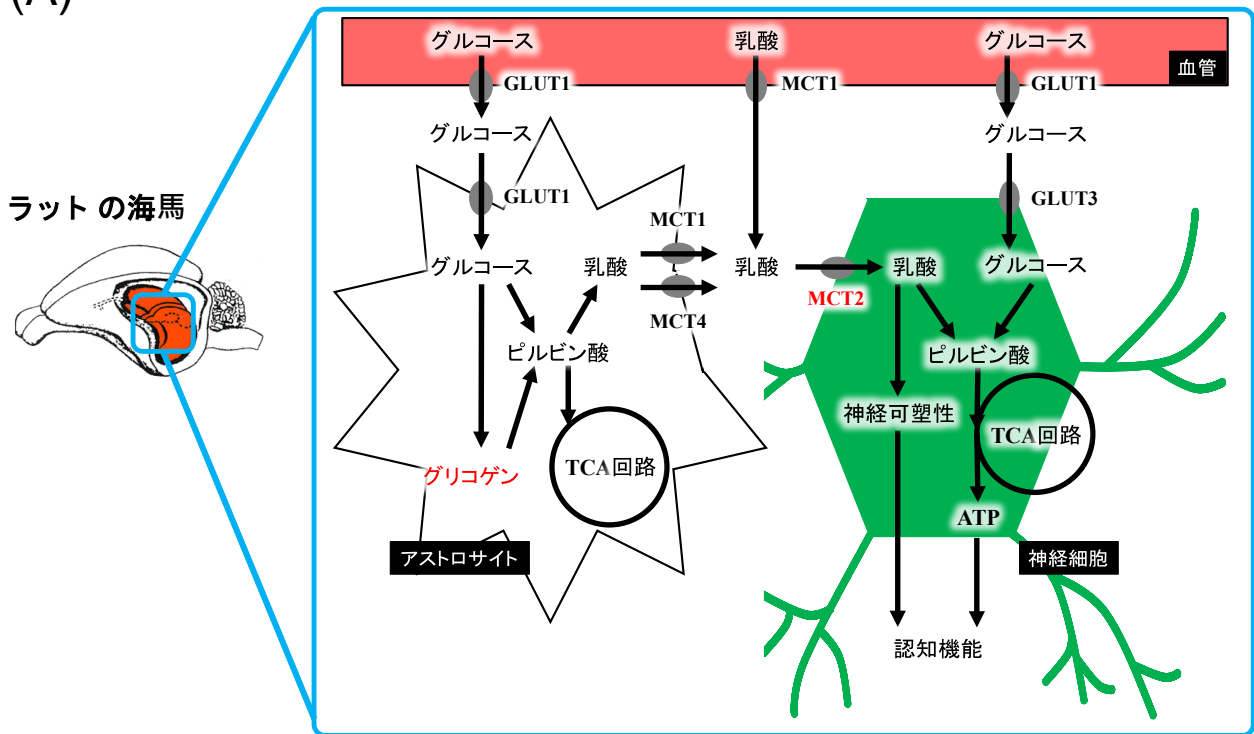
続いて、習慣的な中強度運動の効果を検証するにあたり、ヒトでも中強度の運動指標として用いられる乳酸性作業閾値(LT)を各ラット(OLETF ラット、LETO ラット)で測定しました。測定した各ラットの LT を基に設定した30分間の中強度運動(OLETF ラット:分速 12.5 m、LETO ラット:分速 20.0 m、週5日)を4週間課し、認知機能や海馬のグリコゲン貯蔵量、MCT2 発現量の変化を検証しました。本研究では、認知機能の中でも空間学習・記憶能に焦点を当て、モリス水迷路試験^{注4}を用いて評価しました。その結果、4週間の中強度運動は OLETF ラットで低下していたモリス水迷路試験の成績を改善することが明らかとなりました(図2)。くわえて、認知機能の改善と同時に、OLETF ラットの海馬で元々高まっていたグリコゲン貯蔵量がさらに増加し、低下していた MCT2 発現量が回復することも見出しました(図3)。一方で、海馬の MCT1 や MCT4 発現量は糖尿病や運動の影響を受けず、4週間の運動介入による高血糖などのⅡ型糖尿病の末梢の症状改善は生じませんでした。以上の結果から、Ⅱ型糖尿病の海馬機能は中強度運動により末梢の症状に先んじて回復し、これには MCT2 を介したグリコゲン由来の乳酸輸送能の改善が関与することが示唆されました(図4)。

今後の展開

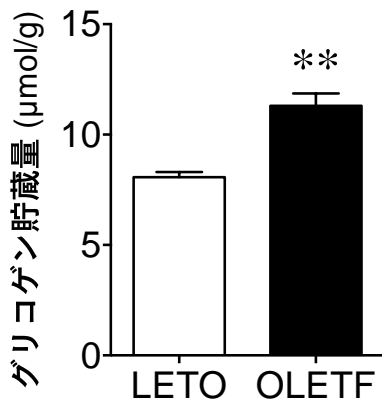
本研究では、Ⅱ型糖尿病が原因で低下した認知機能が4週間の中強度運動によって改善されること、その原因としては、グリコゲンの増加と MCT2 の回復を通じた海馬の乳酸輸送能の改善によって誘導される可能性を初めて見出しました。これは、海馬における乳酸輸送能の低下がⅡ型糖尿病に合併する認知機能低下の一要因であり、治療標的となることを示唆する貴重な知見となります。今後は、Ⅱ型糖尿病や運動によって海馬の乳酸輸送能が変化する要因を解明することが重要な課題です。

参考図

(A)



(B)



(C)

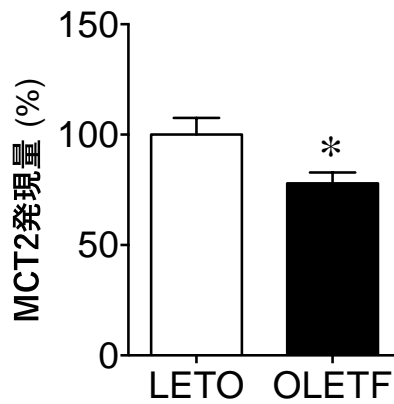


図1. II型糖尿病に付随した海馬内糖代謝の変化

(A)海馬内糖代謝の模式図。アストロサイトに貯蔵されているグリコゲンは、神経活動が活性化された際に乳酸へと分解され、MCT1 や MCT4 を介してアストロサイト外へ放出される。この乳酸を神経細胞が MCT2 を介して取り込み、エネルギー基質(ATP)の産生や神経可塑性の向上に貢献することで、認知機能を維持・増進する。(B、C) OLETF ラット(II型糖尿病)と LETO ラット(健康)の海馬におけるグリコゲン貯蔵量と MCT2 発現量。OLETF ラットの海馬では、LETO ラットに比べてグリコゲン貯蔵量が有意に増加し、MCT2 発現量が有意に低下していた。

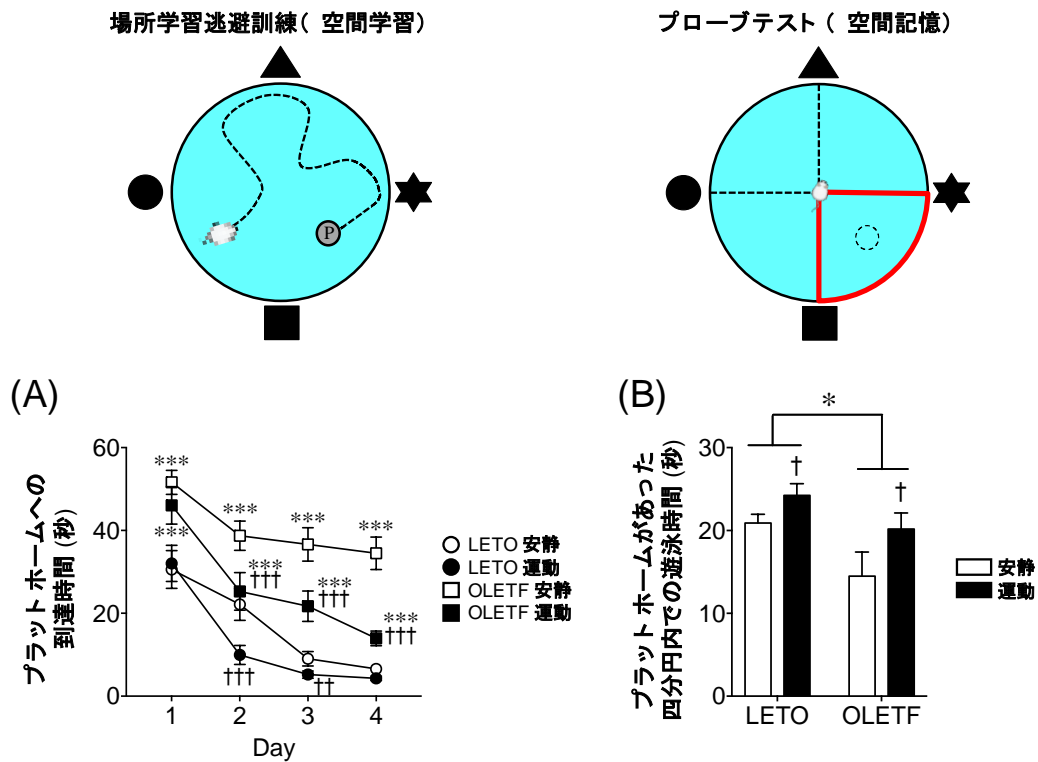


図2. 4週間の中強度運動が認知機能に及ぼす効果

(A)空間学習機能を評価する場所学習逃避訓練、(B)空間記憶機能を評価するプローブテストの結果。4週間の中強度運動を実施した OLETF ラット(II型糖尿病)では、プラットホームへの到達時間が有意に短縮し、プラットホームがあった四分円内での遊泳時間が有意に延長したことから、II型糖尿病で低下していた空間学習・記憶機能が改善したといえる。

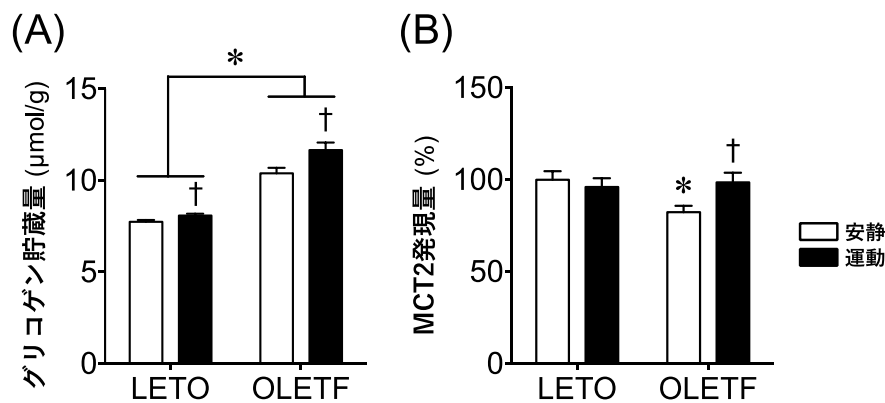


図3. 4週間の中強度運動が海馬のグリコゲンと MCT2 に及ぼす効果

OLETF ラット(II型糖尿病)と LETO ラット(健康)の海馬におけるグリコゲン貯蔵量(A)と MCT2 発現量(B)。4週間の中強度運動により OLETF ラットの海馬で元々高いグリコゲン貯蔵量がさらに増加し、MCT2 発現量が回復した。

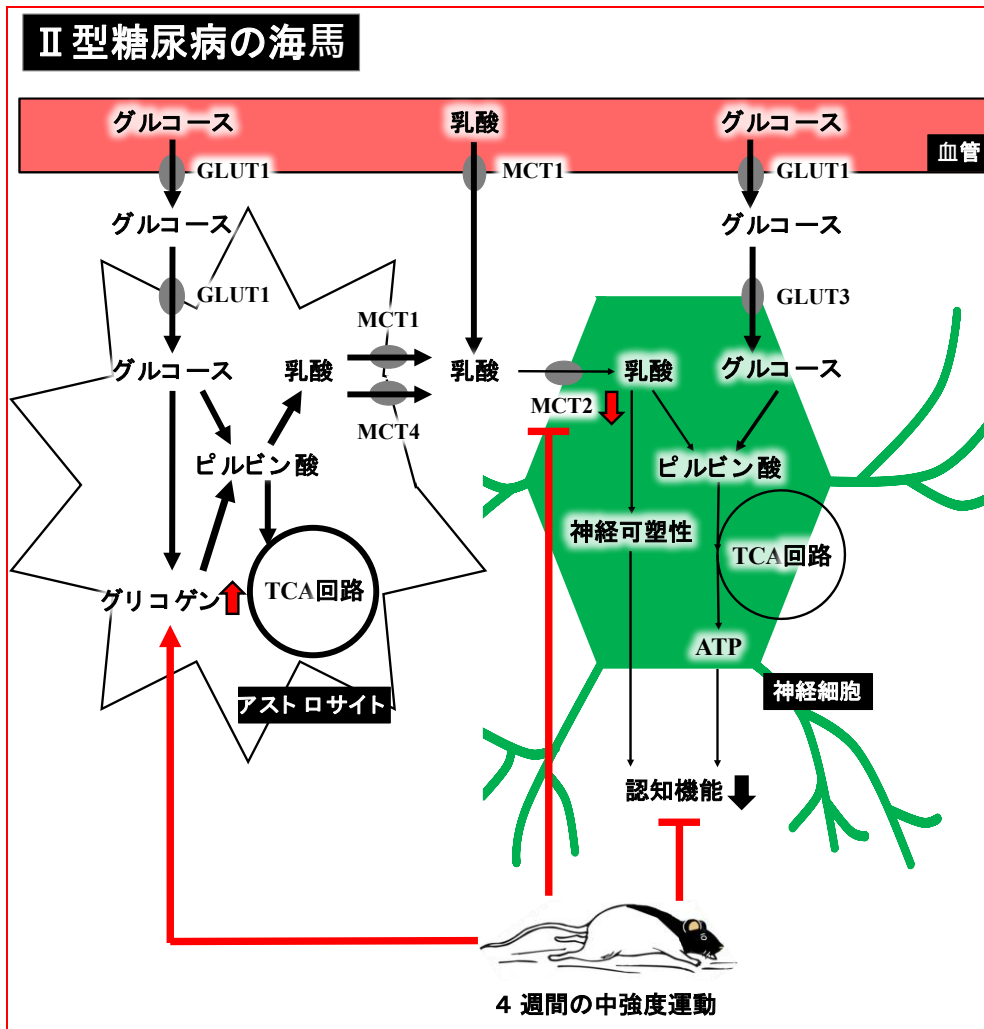


図4. 4週間の中強度運動で改善する認知機能とその機構

4週間の中強度運動は、OLETF ラット(Ⅱ型糖尿病)の認知機能を改善するとともに、海馬のグリコゲン貯蔵量の増加と MCT2 発現量の回復を促した。これら結果は、習慣的な中強度運動が MCT2 を介したグリコゲン由来の乳酸輸送能を改善することでⅡ型糖尿病の認知機能の回復に貢献した可能性が示唆された。

用語解説

注1) MCT(monocarboxylate transporter)

全身のあらゆる細胞に存在し、乳酸やケトン体などのモノカルボン酸の輸送に関与する。3種類が脳内の主要な MCT である。MCT2 は神経細胞に存在し神経細胞内への乳酸の取り込みに働き、MCT1 や 4 はアストロサイトに存在し細胞外への乳酸の放出に働く。

注2) グリコゲン

グルコースが α -1,4-および α -1,6-結合により連なったできた生体における貯蔵糖質である。脳内のグリコゲンのほとんどはグリア細胞の一種であるアストロサイトに貯蔵されている。神経活動が活性化した際やエネルギー需要が増大した際に、乳酸へと分解され、この乳酸が神経細胞へと供給される。

注3) OLETF ラット(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラット)

過食により肥満、Ⅱ型糖尿病を発症する実験動物。ヒトの中年にあたる 20-25 週齢でⅡ型糖尿病を発症

し、認知機能の低下などヒトと類似した症状や合併症を示す。

注4) モリス水迷路(morris water maze)

ラットなどの実験動物を用いて海馬が司る空間学習・記憶能力を評価するテストである。この課題は、空間学習を評価する場所学習逃避訓練と空間記憶を評価するプローブテストの2つで構成されている。場所学習逃避訓練では、実験動物に円形のプール内を遊泳させ、プールの周囲に置かれた手がかり(環境刺激)を基に、定位置の水面下に隠されたプラットホームへ逃避する時間を測定し、早いほど空間学習機能が高いと評価する。場所学習逃避訓練の後に実施するプローブテストでは、プラットホームを取り除いたプール内を実験動物に遊泳させる。その際に、もともとプラットホームがあった四分円で泳いだ時間を測定し、その時間が長いほど空間記憶機能が高いと評価する。

掲載論文

【題名】Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes

(中強度運動はⅡ型糖尿病ラットで低下する海馬グリコゲン代謝と認知機能を改善する)

【著者名】Takeru Shima¹, Takashi Matsui^{1,2,3}, Subrina Jesmin^{1,2}, Masahiro Okamoto^{1,4}, Mariko Soya¹, Koshiro Inoue¹, Yu-Fan Liu¹, Ignacio Torres-Aleman³, Bruce S. McEwen⁴ and Hideaki Soya^{1,2}

¹ Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan

² Department of Sport Neuroscience, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan

³ Cajal Institute, CSIC, Madrid, Spain

⁴ Laboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

【掲載誌】Diabetologia

DOI: 10.1007/s00125-016-4164-4

問い合わせ先

征矢英昭 (そや ひであき)

筑波大学 体育系 教授(運動生化学研究室)