

骨格筋におけるケトン体代謝に関する研究 (第3報) —12Hz 刺激による運動筋でのケトン体変動—

Ketone body metabolism in muscle (III)
—Changes in keton body concentration in the
12 Hz-stimulated muscle—

楊 平* 押 田 芳 治** 吳 瑋*
佐 藤 寿一*** 大 沢 功** 佐 藤 祐 造**

Wei-Ping YANG*, Yoshiharu OSHIDA**, Wei WU*
Juichi SATO***, Isao OHSAWA**, Yuzo SATO**

Physical training has been shown to improve insulin action in simple obese and obese diabetic patients. On the other hand, the hyperketonemic effect of prolonged exercise in insulin-dependent diabetic patients is well recognized phenomenon. Recently, we have demonstrated that 60-min high-frequency (60Hz) stimulation produces a significant reduction in 3-hydroxybutyrate (3-OHBA) uptake in muscle not only in diabetic but also in control rats and that a reduction in 3-OHBA utilization in diabetics is found for 90 min after muscle constriction. In the present study, we measured extracellular 3-OHBA concentrations in 12Hz-stimulated muscle of five diabetic and five control rats by use of the microdialysis technique.

The following results were obtained;

1. In control rats, there was no significant difference in 3-OHBA levels between before, during and after stimulation.
2. In diabetics, the dialysate 3-OHBA concentrations showed a significant increase during constriction and for 90 min after constriction.

It is well known that 12Hz-stimuli is more aerobic in muscle than 60-Hz-stimuli.

Therefore, it may be advisable that diabetic patients perform an aerobic exercise, in order to increase insulin action in peripheral tissue, after nearly normalization for metabolism by diet and insulin therapy, and so on.

は じ め に

運動療法が糖尿病治療に有効であることは周知の事実である。我々も³⁾⁴⁾⁷⁾、ヒトやラットに euglycemic clamp 法を実施し、個体のトレーニング効果を生化学的に評価してきた。すなわ

ち、鍛錬者のインスリン感受性は、非鍛錬者に比して有意に亢進しており、また単純性肥満者および肥満糖尿病患者に食事療法と運動トレーニングを併用させたところ、減弱していたインスリン感受性が著明に改善した成績を報告している。

* 名古屋大学大学院医学研究科健康増進科学第一

** 名古屋大学総合保健体育科学センター

*** 名古屋大学医学部第三内科

* The First Division of Health Promotion, Nagoya University Graduate School of Medicine.

** Research Center of Health, Physical Fitess and Sports, Nagoya University.

*** The Third Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine.

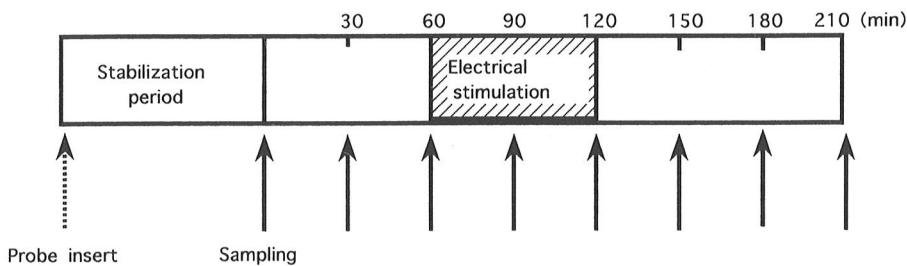


Fig.1 Experimental protocol.

Table 1. Plasma insulin and glucose concentrations before, during and after muscle constriction in diabetic and control rats

	Insulin ($\mu\text{U}/\text{ml}$)			Glucose (mg/dl)		
	Before	During	After	Before	During	After
Diabetic	4.3±1.4	5.7±2.4	3.5±1.5	309±28	281±24	290±33
Control	15.1±1.5	13.9±1.5	12.9±1.5	92±6	88±5	90±5

Values are means ± SE

* * * Significantly different between diabetic and control rats throughout the experiment (P <0.001)

また、コントロール不良な糖尿病(DM)患者が運動を行うと、しばしばketosisに至ることがある。運動中および運動後の高ケトン体血症の成因として、インスリン作用不足による肝での產生亢進⁸⁾や末梢組織での利用障害が知られている。すでに、我々は^{5),6)} 60Hzの電気刺激による筋収縮運動ではDMの有無にかかわらず、運動筋のケトン体利用障害が惹起される事実を認めている。今回は、12Hzの筋収縮運動における運動筋のケトン体動態について、ラットの骨格筋に microdialysis 法を適用し、検討を加えた。

対象および方法

対象は、体重が250-280gのWistar系雄性ラット10例であり、うち5例にストレプトゾトシン60mg/kgを腹腔内投与し(DM)、投与5日

後実験に供した。残り5例を無処置対照群(HC)とした。飽食状態でペントバルビタール(60mg/kg)麻酔下、大腿四頭筋に既報のごとく^{5),6)} microdialysis法を実施し、細胞間液を透析液として採取した。両群とも大脚部に12Hzの電気刺激を加え、筋収縮運動を1時間にわたり行わせ、刺激前(30分)、刺激中(60分)、刺激後(90分)に透析液を30分毎に採取し(Fig.1)、3-ヒドロキシ酪酸濃度(3-OHBA)を測定し(KETO-340II、三和化学研究所)、DM群、HC群の成績を比較し、検討を加えた。

また、血糖値(BS)および血漿インスリン濃度(IRI)は、電気刺激開始前、終了直前、終了90分後に各々測定した。なお、数値はmean ± SEで示し、両群での3-OHBA濃度の有意差検査はnon-parametric Wilcoxon rank sum testで、また両群間のBS, IRIの比較はStudent's t-testで行った。

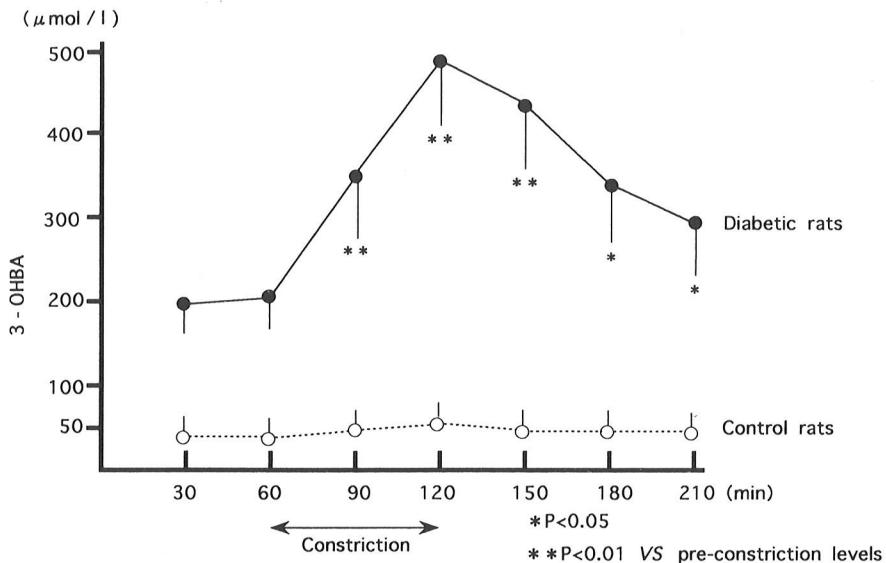


Fig.2 3-OHBA concentrations in muscle before, during and after muscle constriction in diabetic and control rats.

成 績

1、BS および IRI (Table.1)

DM 群は HC 群に比べて、BS は有意に高く ($P < 0.001$)、IRI は有意に低値であった ($P < 0.001$)。経過中、両群の BS と IRI は、ほぼ一定レベルを呈した。

2、透析液中の 3-OHBA 濃度の変動 (Fig.2)

DM 群では電気刺激中 ($436 \pm 66 \mu\text{mol/l}$) のみならず、終了90分後 ($282 \pm 44 \mu\text{mol/l}$) においても刺激前 ($206 \pm 37 \mu\text{mol/l}$) に比して有意に大であった、($P < 0.05 \sim 0.01$)。一方、HC 群では刺激前 ($41 \pm 4 \mu\text{mol/l}$)、中 ($50 \pm 11 \mu\text{mol/l}$)、後 ($39 \pm 6 \mu\text{mol/l}$) とも有意な変動が認められなかった。

考察および結語

すでに、我々は⁵⁾⁹⁾、microdialysis 法を用い、60Hz の電気刺激により誘発された運動筋において、DM の有無にかかわらず、3-OHBA の利用が障害されることを報告している。すなわち、DM 群では筋収縮運動中のみならず、運動終了

90分後においても、3-OHBA の利用低下が見られ、HC 群では運動中のみに 3-OHBA が代謝障害をきたす事実を認めている。その成因について、運動筋の血流が非運動筋に比して約30% 減少しており¹⁾、また運動筋では glycolysis を通して乳酸を盛んに放出し、その結果 NAD⁺ 不足が生じ、さらに、DM 群ではインスリン作用不足による TCA 回路作動不全がケトン体酸化障害を惹起させているものと推定された。

今回の 12Hz を用いた検討の成績では、DM 群のみに 60Hz の電気刺激と同様に、刺激中のみならず、刺激終了90分後においても、ケトン体の利用障害が認められ、HC 群においては 12Hz の刺激によるケトン体代謝障害がみられなかった。12Hz の刺激は 60Hz に比較して、より aerobic な状態を保っているものの²⁾、DM 群、すなわち未治療の ketosis を伴った条件下では、筋収縮運動の頻度の高低にかかわらず、運動筋のケトン体利用は低下することが判明した。

したがって、糖尿病の運動療法には、インスリンなどの治療で良好な代謝状態のもとで、軽度の有酸素運動が望ましいと考える。

文 献

1. Hickner R. C., H. Rosdahl, I. Borg, U. Ungerstedt, L. Jorfeldt, and J. Henriksson: Ethanol may be used with the microdialysis technique to monitor blood flow changes in skeletal muscle, dialysate glucose concentration is blood-flow-dependent. *Acta Physiol. Scand.* 143: 355-356, 1991.
2. Hood D.A., J. Gorski and R. L. Terjung: Oxygen cost of twitch and tetanic isometric contractions of rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 250: E449-E456, 1986.
3. Ishiguro T., Y. Sato, Y. Oshida, K. Yamanouchi, M. Okuyama, N. Sakamoto: The relationship between insulin sensitivity and weight reduction in simple obese and obese diabetic patient. *Nagoya J. Med. Sci.* 49: 61-69, 1987.
4. Oshida Y., K. Yamanouchi, S. Hayamizu and Y. Sato: Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂ max. *J. Appl. Physiol.* 66: 2206-2210, 1989.
5. Oshida Y., W.-P. Yang, W. Wu, I. Ohsawa, J. Sato and Y. Sato: Effect of muscle constriction on 3-hydroxybutyrate uptake using the microdialysis technique. *Horm. Metab. Res.* 24: 546-547, 1992.
6. Oshida Y., I. Ohsawa, J. Sato and Y. Sato: Effects of adrenomedullation on in vivo insulin stimulated glucose utilization in relation to glycolysis in rat peripheral tissue. *Endocr. J.* 40: 99-106, 1993.
7. Sato Y., A. Iguchi and N. Skamoto: Biochemical determination of training effects using insulin clamp technique. *Horm. Metab. Res.* 16: 483-486, 1984.
8. Wahren J., Y. Sato, Y. Östman, J. Hagenfeldt and P. Felig: Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin dependent diabetes at rest and in response to exercise. *J. Clin. Invest.* 73: 1367-1376, 1984.
9. 呉 瑞、押田芳治、楊 衛平、佐藤寿一、大沢功、佐藤祐造：骨格筋におけるケトン体代謝に関する研究（第2報）—運動筋におけるアセト酢酸の代謝変動。総合保健体育科学、16: 13-17, 1993。

(1993年12月7日受付)