

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—

Ketone body metabolism in muscle (II) —Changes in acetoacetate concentration in constricted muscle—

呉 瑋* 押田 芳治** 楊 衛平*
佐藤 寿一*** 大沢 功** 佐藤 祐造**

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

Physical training has been shown to improve insulin action in simple obese and diabetic patients. On the other hand, the hyperketonemic effect of prolonged exercise in insulin-dependent diabetic patients is a well recognized phenomenon. Therefore, in order to evaluate the mechanism, especially the effect of exercise in ketone body metabolism in muscle, we measured extracellular acetoacetate (AcAc) concentrations in muscle of five diabetic and five control rats.

The following results were obtained:

1. In control rats, constriction produced a significant rise in dialysate AcAc concentration which rapidly returned to pre-constriction levels after constriction.
2. In diabetics, the dialysate AcAc concentrations showed a significant increase during constriction and for 60 min after constriction.

These results suggest that exercise results in a significant reduction in ketone body utilization in muscle not only in diabetic but also control rats and a reduction in ketone body utilization after muscle constriction in poorly-controlled diabetics plays a role in post-exercise hyperketonemia.

はじめに

インスリン依存性糖尿病 (I D D M) 患者が運動を行った際、血糖コントロールの如何にかかわらず、血中ケトン体レベルが高値となることが少なくない。その成因として、Wahrenらは¹⁾、絶対的あるいは相対的インスリン不足による肝での ketogenesis の亢進を報告している。しかしながら、ketosis の発症に関して、理論的には、肝における ketogenesis の亢進に加えて、末梢組織におけるケトン体利用の障害によっても起り得る可能性がある。事実、I D D M

でしばしば認められる ketoacidosis の成因には両者の関与が考えられている²⁾。したがって、I D D M で認められる運動中及び運動後の ketosis は、末梢組織、特に運動筋におけるケトン体代謝障害も一因をなしている可能性も考えられる。そこで、最近我々がラット骨格筋に適用可能にした microdialysis 法を用いて、運動筋におけるアセト酢酸 (AcAc) の変動について検討を加えたので報告する。

* 名古屋大学大学院医学研究科健康増進科学専攻

** 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 Department of Health Promotion, Nagoya University Graduate School of Medicine.

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

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

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、5 例にストレプトゾトシン (S T Z) 40mg/kg 投与し (DM 群)、残りを無処置対照 (C) 群とした。飽食状態で、ペントバルビタール麻酔下 (60mg/kg)、両側大腿四頭筋 (vastus lateralis) 及び右頸静脈にマイクロダイアライシス法を実施した。本法は、先端に透析膜を有する二重構造のプローブ (Fig.1) を介して、組織 (又は血液) 還流透析液を採取する方法である^{3,4,5)}。両群とも、一方の後肢を電氣的に刺激し⁶⁾、筋収縮運動を 1 時間にわたり行わせ、運動前、運動中、運動後の透析液中の AcAc 濃度の変動を、無刺激安静肢の成績と比較し、検討を加えた (Fig.2)。

なお、数値は mean ± S E で示し、各群での AcAc 濃度の変動の有意差検定は non-parametric Wilcoxon rank sum test で、また、両群間の血糖値 (B S)、血漿インスリン濃度 (I R I) の比較は Student's t-test で行った。

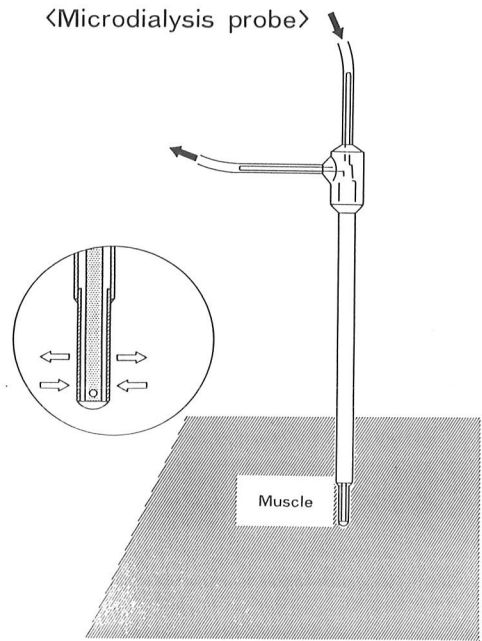
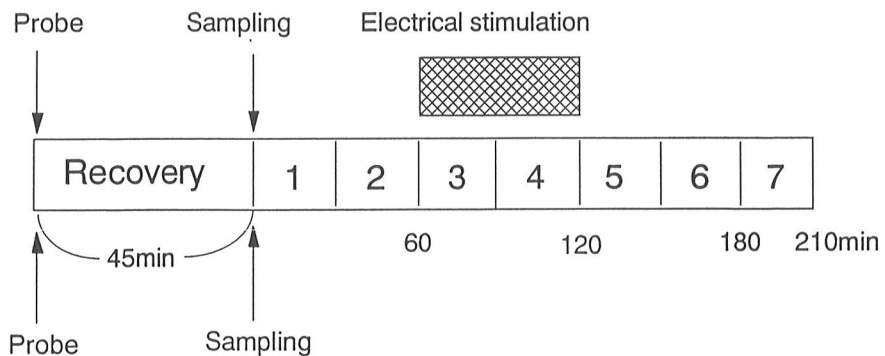


Fig. 1 Microdialysis probe

Experimental protocol

●Electrical stimulation side



●Resting side

Fig. 2 Experimental protocol

骨格筋におけるケトン体代謝

成 績

1、BSおよびIRI (Table 1)
DM群はC群に比して、IRIは有意に低く
($P < 0.001$)、BSは有意に高値であった (P

< 0.001)。また、経過中、各群のIRI、BS
は、ほぼ一定レベルを呈した。

2、C群におけるAcAc濃度の変動
(Table 2)
運動前の両肢の濃度は同一レベルであった

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

	Insulin ($\mu\text{U}/\text{m}\ell$)*			Glucose ($\text{mg}/\text{d}\ell$)*		
	Before	During	After	Before	During	After
Diabetic	8.6 \pm 1.9	9.4 \pm 2.6	8.9 \pm 2.8	320 \pm 18	322 \pm 20	336 \pm 24
Control	20.6 \pm 4.0	19.3 \pm 5.1	21.1 \pm 3.6	101 \pm 5	100 \pm 6	104 \pm 5

Values are means \pm SE

*Significantly different in both groups ($p < 0.001$)

Table 2. Changes in acetoacetate concentration in dialysate of muscle and blood in control rats

	Constricted muscle ($\mu\text{mol}/\ell$)	Non-constricted muscle ($\mu\text{mol}/\ell$)	Blood ($\mu\text{mol}/\ell$)
1	35.1 \pm 3.6	37.7 \pm 4.0	50.1 \pm 9.2
2	40.3 \pm 4.7	40.6 \pm 3.9	55.8 \pm 10.7
3	54.3 \pm 8.9	----- * ----- 41.3 \pm 7.7	68.4 \pm 9.5
4	68.8 \pm 9.2	----- * ----- 46.9 \pm 9.4	64.4 \pm 8.4
5	45.1 \pm 4.9	42.7 \pm 3.6	56.8 \pm 1.9
6	46.6 \pm 5.8	45.5 \pm 7.8	54.7 \pm 6.6
7	48.1 \pm 7.3	47.9 \pm 7.4	48.0 \pm 10.5

Values are means \pm SE

*Significantly different ($p < 0.05$)

Table 3. Changes in acetoacetate concentration in dialysate of muscle and blood in diabetic rats

	Constricted muscle ($\mu\text{mol}/\ell$)	Non-constricted muscle ($\mu\text{mol}/\ell$)	Blood ($\mu\text{mol}/\ell$)
1	116.6 \pm 11.6	110.2 \pm 14.3	198.8 \pm 30.2
2	112.7 \pm 19.3	106.6 \pm 13.2	220.3 \pm 36.7
3	241.6 \pm 53.2	----- * ----- 139.6 \pm 23.1 ⁺	289.5 \pm 48.8 ⁺
4	312.7 \pm 62.4	----- * ----- 158.8 \pm 24.0 ⁺	303.4 \pm 36.1 ⁺
5	251.6 \pm 19.8	----- * ----- 151.1 \pm 20.6 ⁺	271.3 \pm 49.5 ⁺
6	189.9 \pm 13.9	----- * ----- 124.0 \pm 13.7	231.2 \pm 44.6
7	133.4 \pm 9.7	128.6 \pm 12.0	198.6 \pm 44.8

Values are means \pm SE

*Significantly different between constricted and non-constricted muscle ($p < 0.05$)

⁺Significantly different between from pre-constriction levels ($p < 0.05$)

が、運動筋は非運動筋に比して有意の高値となった ($P < 0.05$)。しかしながら、運動終了後、直ちに非運動筋のレベルに至った。一方、血液では、推計学的に有意ではないが、運動中上昇し、運動終了後、次第に回復した。

3、DM群におけるAcAc濃度の変動

(Table 3)

電気刺激前、両肢間に有意差はなかった。しかしながら、電気刺激により透発された運動筋では、透析液中のAcAc濃度が、無刺激非運動筋に比して有意に大となり ($P < 0.05$)。その傾向は運動終了60分後までも認められた。また、非運動筋および血液においても、運動により有意に増大したが、運動終了60分後には、運動前のレベルに回復した。

考 察

マイクロダイアライシス法を介して得られる透析液中のケトン体濃度は、血液からの供給、局所での放出および消費によって決定される⁷⁾。最近、Hicknerらは⁸⁾マイクロダイアライシス法を用いて運動筋の血流を測定し、約30%の減少を認めている。また、ケトン体は、主に肝で産生され、血液を介して筋、脂肪組織などの末梢組織で利用される metaboliteである²⁾。したがって、本研究でみられた運動筋のAcAc濃度の有意な上昇は、運動筋のAcAc利用障害に起因すると考えられる。すでに、我々はマイクロダイアライシス法を用い、運動筋における3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHBA) の利用低下を報告している⁹⁾。この成因として、我々は、筋運動中glycolysisを通して乳酸の蓄積を招来させ、NAD⁺不足 (還元偏位) に陥り、3-OHBAからAcAcへの変換が困難となって、利用障害に至ったと結語づけていた。しかしながら、本研究で明らかにされたように、運動筋ではAcAcの利用障害も認められ、還元偏位の機構のみでは説明が困難である。

ケトン体が筋をはじめとする末梢組織で利用されるためには、アセチルCoAに変換されなければならない。そのためにはCoAは必須で

ある。その供給源は、主としてTCAサイクル中より生じるサクシニルCoAとされている。先述したように、運動筋はglycolysis主体であり、TCAサイクルは十分に作動しておらず、サクシニルCoAが供給されがたいと考えられる。また、DM群で認められた運動終了60分までのAcAcの利用障害は、インスリン作用不足に伴うTCAサイクル不全によりサクシニルCoA供給不足に由来すると考えられる。したがって、以上の成績は、糖尿病、ことにIDDM患者が運動を行う際には、インスリン治療による良好な代謝状態を維持する必要性のあることを示唆している。

文 献

- 1) Wahren, J., Y. Sato, Y. Östman, J. Hagenfeldt, and P. Felig: Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin dependent diabetics at rest and in response to exercise. *J. Clin. Invest.* 73: 1367-1376, 1984.
- 2) 坂本信夫: ケトシス、糖尿病, 23:92-99, 1980
- 3) 押田芳治、大沢功、佐藤寿一、佐藤祐造: ラットの筋・脂肪組織における運動トレーニングのインスリン作用に及ぼす影響——Microdialysis法を用いての検討——, 体力研究, 77:12-18, 1991
- 4) 楊衛平、呉璋、押田芳治、大沢功、佐藤寿一、佐藤祐造: 筋収縮とインスリンが骨格筋のglycolysisに及ぼす影響について——Microdialysis法による検討——, 総合保健体育科学, 15:23-25, 1992
- 5) Y. Oshida, 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. *Enderine. J.* in press. 1993
- 6) Hood, D. A., and R. L. Terjung: Effect of endurance training on leucine metabolism in perfused rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 253: E648-E656, 1987.
- 7) Ungerstedt, U: Microdialysis——principles and applications for studies in animals and man——. *J. Intern. Med.* 230: 365-373, 1991.
- 8) 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,

骨格筋におけるケトン体代謝

1991. 3-hydroxybutyrate uptake using the microdialysis
9) Y. Oshida, W.-P. Yang, W. Wu, I. Ohsawa, J. Sato, and Y. Sato: Effect of muscle constriction on
technique. *Horm. metab. Res.* 24: 546-547, 1992.

(1992年12月2日受付)

