

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—

Effects of muscle contraction and insulin on glycolysis in rats
—Use of microdialysis technique—

楊 衛 平* 呉 瑞* 押 田 芳 治*
大 沢 功* 佐 藤 寿 一** 佐 藤 祐 造*

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

In order to elucidate the effects of skeletal muscle contraction and insulin on glucose uptake in exercised muscle, we studied 19 male Wistar rats by using microdialysis technique in both femoral muscles and jugular vein. Under the continuous somatostatin infusion ($0.5 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) and bolus infusion of anti-insulin serum (0.3ml), which induced a complete suppression of insulin secretion (plasma insulin levels were less than $3 \mu\text{U}/\text{ml}$), these rats were divided into 2 groups. One was that both femoral muscles were stimulated electrically (S). The other was that both thighs were kept resting without stimulation (C). The lactate concentration in dialysate were determined every 15 minutes and the dialysate lactate concentration in muscle was a measure of glucose uptake. After somatostatin infusion (2 hours), insulin was infused continuously ($6.0 \mu\text{U}/\text{kg}\cdot\text{min}$) in both groups.

The following results were obtained:

1. In S group, the dialysate lactate concentrations in muscle were significantly higher than that in jugular vein under the condition of complete suppression of insulin secretion.
2. In C group, the dialysate lactate levels in muscle were significantly lower than that in jugular vein under the above condition.
3. During insulin infusion, the increase in dialysate lactate concentration in muscle of S group was almost similar to that of C group.

From these results, it could be confirmed that exercised muscle results in a large increase in glucose uptake even if insulin secretion is suppressed completely, and that insulin acts as an additive effect in exercised muscle.

は じ め に

これまで、我々は非鍛練健常者、鍛練者、単純性肥満者、肥満糖尿病患者を対象に、euglycemic clamp 法を用いて、身体トレーニング効果、治療効果について生化学的な評価を行ってきた¹⁾²⁾³⁾。さらに、最近 microdialysis 法をラットの末梢組織に適応し、トレーニング効果発現組織は主に骨格筋であるという成績を報告している⁴⁾。しかしながら、運動中における骨

格筋の glucose uptake に関するメカニズムについては、いまだに不明な点も少なくない。そこで、今回、筋収縮運動及びインスリンがラットの骨格筋の glucose uptake に如何なる影響を与えるかについて、microdialysis 法を用いて、in vivo で検討を加えた。

対象及び方法

対象、体重が250~280gの Wistar 系雄性ラッ

* 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

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

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

ト19例である。18時間絶食後、ネンブタール麻酔下で、左大腿静脈にカテーテルを留置し、ソマトスタチン、抗インスリン血清、あるいはインスリンの注入用とした。さらに両側大腿四頭筋及び右頸静脈に、既報の如く⁴⁾ microdialysis法を実施した。すなわち、ソマトスタチン ($0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$) を持続注入し、抗インスリン血清 ($0.3 \text{m}\ell$) をも投与して、血漿インスリンを十分に抑制した。この条件下で、両大腿部を電気的に刺激して、筋収縮運動を3時間にわたり行わせ(刺激群10例)、無刺激安静群9例の成績と比較した。後半の1時間は両群ともインスリン ($6.0 \text{mU}/\text{kg} \cdot \text{min}$) 持続注入に変更し、筋運動下におけるインスリンの効果についても検討を加えた。実験開始から15分毎に microdialysis法よりの透析液を採取、各段階の乳酸濃度を測定し、glycolysis、すなわち骨格筋のglucose uptakeの指標とした。

成 績

1. 血清インスリン濃度の変動 (Table 1)

ソマトスタチン、抗インスリン血清の注入により、刺激群、安静群とも、血清インスリン濃度は測定感度以下になった。インスリンの持続注入後、両群とも $100 \mu\text{U}/\text{ml}$ 前後に達した。

2. 血糖値 (Fig.1)

空腹時血糖値は刺激群、安静群各々 $70 \pm 1 \text{mg}/\text{dl}$, $67 \pm 2 \text{mg}/\text{dl}$ であり、ソマトスタチン、抗インスリン血清の投与により、安静群は、最終的に $80 \pm 4 \text{mg}/\text{dl}$ と上昇したが、刺激群では有意の変動を認めなかった。一方、インスリンの注入により、両群とも Fig.1 の如く著明に低下した。

3. 頸静脈血における透析液中の乳酸濃度 (Fig.2)

安静群は全過程中 $6.0 \sim 7.5 \text{mg}/\text{dl}$ とほぼ一定レベルを呈した。一方、刺激群では、ソマトスタチンと抗インスリン血清の投与中、 $13.5 \sim 15.0 \text{mg}/\text{dl}$ のレベルであり、インスリン注入後

Table 1. Serum insulin concentration

	Basal	During somatostatin infusion and after bolus infusion anti-insulin serum	During insulin infusion
Contraction (n=10)	$18.2 \pm 4.1 \mu\text{U}/\text{ml}$	Undetectable (< $3 \mu\text{U}/\text{ml}$)	$101.6 \pm 12.7 \mu\text{U}/\text{ml}$
Rest (n=9)	$14.9 \pm 5.6 \mu\text{U}/\text{ml}$	Undetectable (< $3 \mu\text{U}/\text{ml}$)	$98.5 \pm 16.6 \mu\text{U}/\text{ml}$

Values are means \pm SE

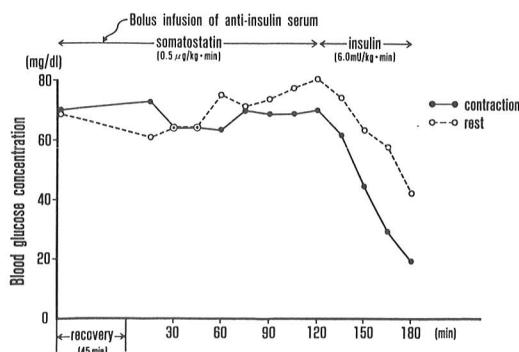


Fig.1.

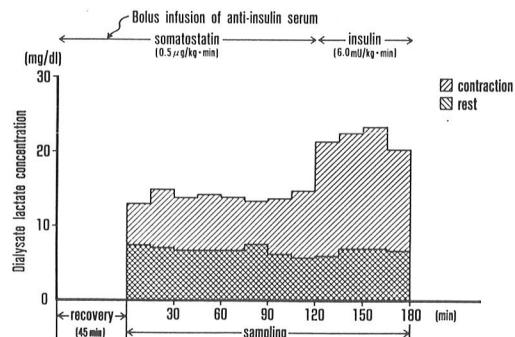


Fig.2.

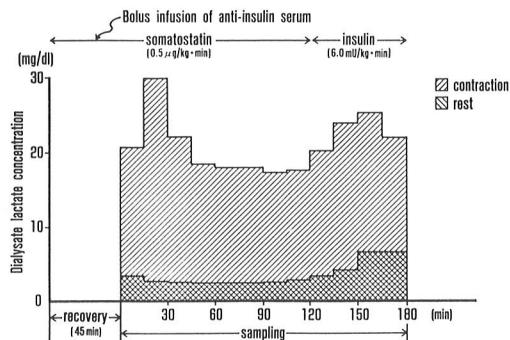


Fig.3.

は20~30mg/dlに至った。(P<0.05)

4. 骨格筋における透析液中の乳酸濃度 (Fig.3) ソマトスタチンと抗インスリン血清の投与中の刺激群は17.5~30.0mg/dlを呈し、安静群の2.5~3.4mg/dlに比して、著明な高値であった(P<0.001)。インスリンの投与により、刺激群と安静群は各々 22.0 ± 1.9mg/dl, 6.3 ± 0.7mg/dlと増加した。

考 案

骨格筋の透析液中の乳酸濃度は、骨格筋からの放出量と血流からの移送量で決定される⁵⁾。ソマトスタチン、抗インスリン血清の投与により、刺激群では、骨格筋透析液中の乳酸濃度が頸静脈血透析液に比して著明な高値を示し、安静群ではその逆の現象が認められた。したがって、血漿インスリンが十分に抑制された条件下において、運動筋はインスリンを介さず、盛んに glucose を uptake し、glycolysis を通じて、乳酸を放出していると考えられる。一方、非運動筋はインスリンの分泌が抑制されているため、glycolysis が作動せず、透析液中の乳酸は血流から補充されたものと思われる。

運動筋がインスリンを介さずに glucose uptake を増大させるメカニズムについて、Ploug ら⁶⁾、Goodyear ら⁷⁾、Cartee ら⁸⁾の報告より、骨格筋細胞表面の glucose transporter の数やその活性亢進によるものと推察される。

また、実験後半の1時間、ソマトスタチンのかわりにインスリンの持続注入に変更した

が、インスリンの投与による刺激群での骨格筋透析液中の乳酸濃度の増加量は、安静群とほぼ同一程度であった。運動筋におけるインスリンの効果は、あくまでも付加的であり、筋収縮運動の方がより強力であるという興味ある成績も認められた。

結 語

1. microdialysis 法は in vivo で骨格筋の glycolysis、換言すれば glucose uptake の評価に有用と思われる。

2. 運動筋はインスリンを介さず、glucose uptake を増大させ、さらに、運動筋の glucose uptake に関して、インスリンは付加的効果にとどまり、主たる効果は筋運動をそのものによることが示唆された。

参 考 文 献

- Ishiguro.T.,Y.Sato, Y.Oshida, K.Yamanouchi, M.Okuyama, AND N.Sakamoto. The relationship between insulin sensitivity and weight reduction in simple obese and obese diabetic patients.Nagoya J.Med.Sci,49,61-69.1987.
- Oshida.Y.,K.Yamanouchi, S.Hayamizu, and Y.Sato. Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or V_{O_{2max}}. J.Appl.Physiol.66,2206-2210,1989.
- Sato.Y.,A.Iguchi, and N.Sakamoto.Biochemical determination of training effects insulin clamp technique.Horm.Metab.Res.16,483-486,1984.
- Oshida,Y., I. Ohsawa,J. Sato, and Y. Sato. 体力研究 (Bulletin of the Physical Fitness Research Institute) No77,pp.12-18 (Mar,1991)
- Ungerstedt, U. Microdialysis-A new bioanalytical sampling technique:Current separations.7 , 43-46 , 1986.
- Ploug,T.H.,Galbo,H.Vinten,M.J. Rørgensen.,and E.A.Richter,Kinetics of glucose transport in rat muscle,effects of insulin and contractions.Am.J.Physiol . 253 : E12-E20,1987.
- Goodyear,L.J.,M.F.Hirshman,P.A.,King,E.D.,Horton,C.M.Thomson,,and E.S.Horton,Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transport after exercise.J.Appl.physiol.68:193-198,1990.
- Cartee,G.E.,and J.O Holloszy,exercise increases susceptibility of muscle glucose transport to activation by various stimuli.Am.J.Physiol . 258:E390-E393, 1990.

(1991年11月29日受付)

