HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	末梢筋収縮時糖代謝の神経制御に関する研究
Author(s)	中村, 孝夫
Citation	電子科学研究, 5, 92-93
Issue Date	1998-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/24423
Type	departmental bulletin paper
File Information	5_P92-93.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

末梢筋収縮時糖代謝の神経制御に関する研究

適応制御研究分野　中村孝夫

末梢筋では収縮時の糖代謝が血行動態やホルモン系の変化から考えられるよりも遥かに亢進する。その制御系の一つとして神経系が考えられるが、まだほとんど調べられていない。そこでラットを用いた動物実験を行い、中枢神経系を介したフィードバック制御系の存在、その制御系への筋収縮由来の求心性信号の必要性、ならびにその遠心性経路としての筋交感神経系の可能性を示唆した。今後は予測制御系の存在等を明らかにしていきたい。

1　はじめに

近年の食生活の欧米化やモータリゼーションの発達などの要因により、糖尿病患者が激増している。糖尿病は、血中の糖代謝が阻害され異常な高血糖値をもたらす疾患の総称であって、その発症には幾つかの機序がある。血液中の糖が取り込まれるターゲット臓器は主に末梢骨格筋であって、安静時の末梢筋糖代謝は主にインスリンによって制御されているが、何らかの原因で筋のインスリン感受性が損なわれたり、インスリン量自体が少ないために発症する糖尿病には、運動療法が有効な場合のあることが知られている。

安静時に比べて運動時には、運動の開始直後から速やかに収縮筋での糖の取り込みが増加するが、その増加量は血漿インスリン濃度や血流量の増加からだけでは説明がつかないほど著しい。このことは、運動時の血糖の代謝がインスリンばかりでなく、即応性のある他の系によっても制御されていることを示唆している。

その制御系に関する研究は世界的にみてもこれまでには極めて少ないが、将来的には新たな糖尿病治療法の開発などの応用につながる可能性も高いため、その解明が期待されている。そこで当研究分野では、その制御系の可能性の一つとして神経系に着目し、検討を進めてきている。

まず末梢骨格筋の糖代謝にインスリン作動系以外の制御系が存在することを、ラットを用いた動物実験で示し、次にその制御系が神経系であることを確かめた。さらにその制御系には筋収縮由来の求心性信号が必要であることや、遠心性経路としての筋交感神経系の可能性を示唆した。ここではこれらの研究を概観するとともに、今後の展望について述べる。

2　方　法

麻酔下にWistar系オスラットの左総頚動脈をカニュレーションし、動脈圧をモニタした。次に一方の後肢の座骨神経を露出し、筋収縮誘発のための電気刺激用バイポーラフック電極を装着した。

動物が手術侵襲による高血糖状態から回復した後、幅 0.25 ms 間隔 25 ms のパルス列による電気刺激を座骨神経に加えて、後肢末梢筋に 20 秒間の強縮性収縮を誘発し、刺激開始前と刺激開始後 20 秒の血糖値 (BG) を測定した (N 群)。このときBGが筋収縮によって低下すれば、収縮筋での糖の取り込みが亢進した結果と考えられる。なお筋収縮に伴う血行動態の変化を抑制し、運動神経以外の細い線維を賦活しないために、刺激強度は筋収縮を目視できる最小値とした。

次に後肢末梢筋を支配する神経を切断し、神経系機能の影響を除去して同様の実験を行い (D 群)、N群の結果と比較して、神経系の制御の可能性を調べた。

さらに筋弛緩剤 を用いて神経筋伝達を遮断し、気管を切開して人工呼吸を行いながら、実際の筋収縮が存在しない状態で同様の実験を行って (G 群)、筋収縮由来の求心性信号の必要性を調べた。

最後に、刺激用バイポーラフック電極の末梢側にタングステン微小電極を刺入 (マイクロニュー

ログラム法[1]) し、収縮誘発肢の座骨神経内筋交感神経信号 (MSNS) を導出・記録して (M群)、筋交感神経系の関与について検討した。MSNSの同定はヒトでの実験法[1] に準じた。MSNSは間欠的なバーストとして観測されるので、筋交感神経活動 (MSNA) の評価は単位時間当たりのバースト数で行った。

得られたデータの検定はANOVAで統計的に行い、有意限界は $p = 0.05$ とした。

3 結果及び考察

N群 ($n = 9$) では、20 秒間の筋収縮でBGが 66.9 ± 7.6 から 62.0 ± 9.8 mg · dℓ^{-1} へと有意 ($p < 0.01$) に減少し、収縮筋での糖の取り込みが増加したことが示唆された。この時インスリンを含む血液中の他のホルモン系や血行動態は変化していなかったので、ここで観られた糖の取り込みの亢進は神経系もしくは収縮筋の局所的機能によってもたらされたものと考えられた。

そこで中枢神経系の関与を遮断した除神経下のD群 ($n = 7$) で同じ実験を行ったところ、筋収縮開始前と収縮中のBGはそれぞれ 71.0 ± 3.0 mg · dℓ^{-1} および 71.0 ± 4.9 mg · dℓ^{-1} となり、N群で見られたBGの低下が観られなくなった。このときN群とD群のBGの変化は有意に異なっていた ($p < 0.03$)。すなわちN群で見られたBGの有意な低下は、中枢を含む神経系機能が関与した結果と考えられ、末梢筋糖代謝機構に中枢神経系を介したフィードバック神経制御系が存在することが示唆された [2]–[3]。なおこの機構はインスリン非依存性の末梢筋糖代謝機構である可能性がある。

次にG群 ($n = 6$) で実際の筋収縮の必要性を検討したところ、筋刺激開始前と刺激中のBGはそれぞれ 72.7 ± 1.2 および 76.3 ± 3.2 mg · dℓ^{-1} となって、ここでもN群で見られたBGの低下が観られなくなり、N群とG群のBGの変化も有意に異なっていた ($p < 0.01$)。このことから本神経制御系を賦活するためには筋収縮に由来する求心性信号の必要なことが示された [4]。

最後にM群 ($n = 6$) では、筋収縮誘発前後でのMSNAはそれぞれ 45.5 ± 21.0 および 54.7 ± 22.4 bursts · min^{-1} であって、その増加は有意 ($p < 0.01$) であった 。この間、MSNA亢進の結果として一般的に考えられている血圧や心拍数の上昇は有意ではなかった。また後肢筋の運動による局所血流量増加のためには、逆にMSNAが抑制されなくてはならないことから、本研究で観られたMSNAの亢進は、主に血行動態的制御以外の目的のために惹起されたことが示唆され、しかもその変化が筋細胞の糖吸収亢進を表す血糖値の低下と同時相に起きていることから、MSNAが収縮時末梢筋糖代謝を亢進させる可能性が強く示唆された [5]。

今後は、中枢神経部位並びに求心性信号の発生系とその経路の同定が必要である。また神経系を介した制御系に特有の予測制御が行われている可能性（自発性筋収縮に伴う収縮開始前からの糖の取り込み亢進）についても検討していきたいと考えている。

［参考文献］

[1] 間野忠明。自律神経機能検査 (第2版、日本自律神経学会編：文光堂)、211 (1995)

[2] 中村孝夫、山内芳子、河原剛一、楠正隆。第10回生体・生理工学シンポジウム論文集 (札幌)、249 (1995)

[3] T. Nakamura, K. Kawahara, M. Kusunoki, T. Hara and I. Minejima. Hormone & Metabolic Research (in press) (1997)

[4] 中村孝夫、峰島一朗、下野真博、楠正隆、原努、河原剛一。第11回生体・生理工学シンポジウム論文集 (大阪)、289 (1996)

[5] 中村孝夫、下野真博、楠正隆、峰島一朗、原努、河原剛一。第12回生体・生理工学シンポジウム論文集 (東京)、273 (1997)