

1 型糖尿病における運動誘発性遅発低血糖の発症機序の解明 – 1 型糖尿病患者の新規運動ガイドライン作成に向けて –

神戸大学 佐藤 幸治
(共同研究者) 立命館大学 藤田 聡

To Reveal the Mechanism of Exercise-Induced Delayed Onset of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes – For Development of New Exercise Guideline in Type 1 Diabetes Patients –

by

Koji Sato

*Graduate School of Human Development and Environment,
Kobe University*

Satoshi Fujita

Faculty of Sport and Health Science, Ritsumeikan University

ABSTRACT

Type 1 diabetes patients often suffered from exercise-induced hypoglycemia especially, nocturnal and delayed onset of hypoglycemia after exercise. In the present study, we characterized potential mechanisms for the development of delayed onset of exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes by performing animal studies. We assessed the blood glucose levels and glucose metabolic pathway activation over time in streptozotocin (STZ) injected rats, STZ rats with exercise (STZ+EX), and control rats with exercise (CON+EX). Moreover, samples were taken at 1h, 3h and 5h after exercise in three groups, and was used for microarray analysis.

Although blood glucose levels of STZ rats and CON+EX rats did not differ significantly before and after exercise (0 h to 5 h), the blood glucose levels of STZ+EX rats were significantly lower than those of STZ group at 3 h ($P < 0.05$). In skeletal muscles, Akt phosphorylation level and GLUT4 translocation were significantly increased at 1 h in both CON and STZ groups and were lowered to negligible levels within 3 h. In contrast, in the STZ+EX group, Akt phosphorylation, and GLUT4 translocation was maintained by 5 h, indicating sustained glucose metabolism in STZ+EX group. In microarray analysis, 447 genes of insulin signaling and 79 genes of type 1 diabetes were found in this study, and selected 3 genes which may concern GLUT4 regulation, especially Oncostatin M (Osm) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) were increased at 3h and 5h after exercise in STZ+EX group.

In summary, we showed that a single bout of aerobic exercise induced prolonged enhancement of GLUT4 translocation may be involved in the induction of hypoglycemia.

要 旨

本研究は、1型糖尿病モデルラットを用いて、中強度の一過性運動が骨格筋糖代謝活性の変動およびその関連遺伝子を同定することを目的とした。

6週齢のオス Wistar ラットにストレプトゾトシン (STZ) を投与し、1型糖尿病モデルラットを作製した。3日後、コントロール群 (STZ CON)、運動群 (STZ+EX)、正常のラットの運動群 (CON+EX) に分け、両 STZ 群にインスリンを投与 (0.5U/kg) し、正常血糖を確認後 (0h)、STZ+EX 群は中強度のトレッドミル走 (15m/min, 30min, 傾斜なし) を行った。血液および骨格筋サンプルは 0h, 1h, 3h, 5h で採取した。また、それぞれの群の 1h, 3h, 5h のサンプルをマイクロアレイ法による遺伝子発現変動解析をそれぞれ施行した。その後、pathway 解析を施行し、運動による遅発性低血糖発症に関与する可能性が高いインスリン経路系遺伝子を選定した。

血糖値は、STZ+EX 群は 3h で他の群に比べ有意に低下した。骨格筋の GLUT4 translocation は CON+EX, STZ CON 群で、1h で有意に増加し、3h で減少したが、STZ+EX 群においては、3h, 5h で有意な亢進が見られた。マイクロアレイ法による遺伝子発現解析において、CON+EX, STZ CON 群では運動直後および1時間後で Oncostatin M (Osm), Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) が増加していた。しかしながら、STZ+EX 群においては、運動3, 5時間後に Osm および STAT3 の遺伝子発現が増加していた。

1型糖尿病において中強度の運動は骨格筋の GLUT4 の継続的な亢進が遅発性の低血糖を誘発している可能性がある。また Osm および STAT3 発現の遅延が GLUT4 translocation の継続的な亢進に関与している可能性が示唆された。