

運動による糖代謝促進へのPGC-1 α の関与

生活習慣病研究部 三浦 進司

運動をある程度継続して行った骨格筋では、ミトコンドリアと呼ばれる細胞内の小器官の数が増加して脂肪の燃焼が盛んになり、血液中のブドウ糖（血糖）を骨格筋に取り込む糖輸送体GLUT4が増加することにより糖の代謝が活発になります。運動を心がけることにより、糖尿病などの生活習慣病になりにくくなりますが、骨格筋がこのような性質を獲得することが、生活習慣病を予防する一つの理由として考えられています。

最近、PGC-1 α という遺伝子の転写を制御する物質が発見され、ミトコンドリアの合成を促進する働きを有することや、骨格筋培養細胞での実験ではGLUT4を増加させることが報告されました。PGC-1 α は骨格筋にも存在し、運動を行うとその量が増えることを当研究所の健康増進部にて明らかにしております。それらの結果から、運動によってPGC-1 α 量が増加することが骨格筋の性質の変化に結びつくものと考えられました。

本研究では、人工的に骨格筋だけにPGC-1 α 量を大量に増やしたマウス（トランスジェニックマウス）を作成し、運動によってミトコンドリアやGLUT4が増加するのは、PGC-1 α の増加によって説明できるのかを、生体内で検証しました（図1）。

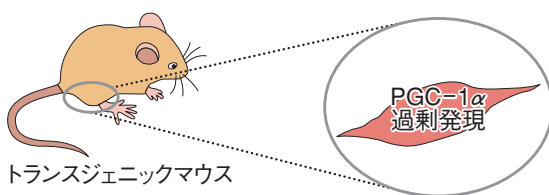
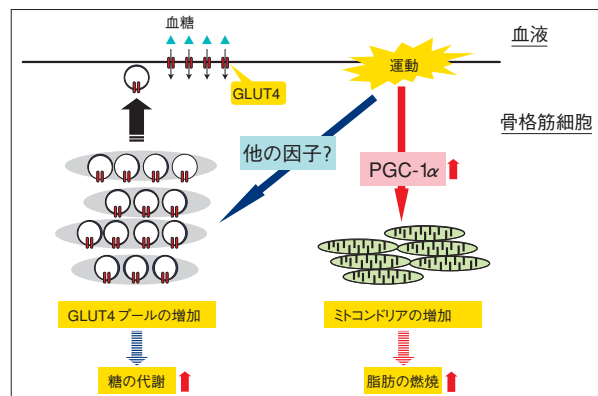


図1

PGC-1 α トランスジェニックマウスでは、ミトコンドリアの増加と、筋肉の赤化（マラソンなどの長時間の運動に適した筋肉）が認められましたが、予想に反してGLUT4の発現量は低下していました。それに伴い、インスリン抵抗性^{注)}が認められました。これらの結果から人工的に骨格筋にPGC-1 α 量を長時間、大量に増やすと、ミトコンドリアは増加しますが、GLUT4の発現量は増加せず、糖の代謝を活発にはしないことがわかりました（図2）。



運動によるGLUT4増加には、PGC-1 α 以外の因子が関与している?

図2

今後、PGC-1 α を標的にした糖尿病治療薬などが開発されてくるかもしれませんが、PGC-1 α を大量に増やし続けるとインスリン抵抗性を引き起こす可能性があります。その副作用には十分注意する必要がありますと考えられます。また、PGC-1 α 以外にGLUT4の量を増やす物質の発見が望まれます。

注) インスリン抵抗性：食後、血糖値が上がると膵臓からインスリンが血液中に分泌されて骨格筋などに働きます。骨格筋はインスリンを受け取るとGLUT4を用いて血糖を取り込み、血糖値を下げます。インスリン抵抗性になると、骨格筋がインスリンを受け取ってもGLUT4に情報が伝わらず、血糖を取り込みにくくなります。その結果、インスリンによる血糖調節機能が効かなくなり、血糖値が下がりにくく、高値を示しがちになります。過食（特に脂肪の多い食事）、運動不足などがインスリン抵抗性を引き起こす原因として考えられています。生活習慣病のひとつである2型糖尿病の前兆です。

出典：Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) down-regulates GLUT 4 mRNA in skeletal muscles. Miura S, Kai Y, Ono M, Ezaki O : J Biol Chem. : 278 (33) : 31385-31390, 2003.