

運動により血糖値を調節する新規の分子メカニズムの可能性

萩原 真

1. はじめに

近年、健康志向の高まりから、公園や道でウォーキングやジョギングをしている人が増えている。また、以前と比べて、スポーツジムが増え、筋トレをして体を鍛えている人が多くなってきている。運動はダイエット効果だけでなく、健康効果があり、適度な運動を行うと糖尿病、心疾患、高血圧、骨粗鬆症、結腸がんなどの病気に罹りにくくなることや死亡率も低下することが知られている。さらに、適度な運動が、睡眠の質やメンタルヘルスを改善することも明らかになってきている^{1,2)}。特に、最近の研究では、分子生物学的手法を用いて、分子レベルで科学的に運動の健康効果が解明されつつある³⁾。本稿では、最初に糖尿病が発症する仕組みについて記述し、その後、2021年に発表された研究⁴⁾に基づき、運動を行うことによって、エネルギーセンサーであるAMPKが、Rab5の活性を調節し、血糖値を低下させる可能性について記述する。

2. 血糖値の調節と糖尿病

2-1 血糖値の調節

食事によって、炭水化物（食物繊維を除く）を摂取すると、消化吸収を経て、血液中のグルコース（ブドウ糖）の濃度が高まり血糖値が上昇する。血糖値が上昇すると、膵臓のβ細胞で産生されるインスリンが血中へと放出され、インスリンがインスリン受容体を介して肝臓、脂肪細胞、骨格筋などの細胞へと作用する。インスリンが細胞へ作用すると、グルコースを取り込むグルコーストランスポーター（GLUT）が、細胞の表面に移行して、血液中からグルコースを取り込み、血糖値が正常な値に戻る。健康な人であれば、この機構が正しくはたらき、食事や間食後に血糖値が一時的に上昇しても、血糖値は正常値に戻る。

2-2 糖尿病

日本において糖尿病は国が定める重要疾患の一つであり、厚生労働省の令和元年（2019）「国民健康・栄養調査」によると、糖尿病が強く疑われる者は1,000万人、糖尿病の可能性が否定できない者は1,000万人、合計すると2,000万人である⁵⁾。すなわち、国民の5人あるいは6人に1人が、糖尿病の危険があるとされている。糖尿病は、上記で説明したインスリンの作用による血糖値の調節作用がはたらかなくなる病気である。糖尿病は、発症の仕組みなどによっていくつか分類されている。代表的なものは、1型糖尿病と2型糖尿病である。1型糖尿病は、

膵臓のβ細胞が壊されインスリンがほとんど分泌されなくなり、慢性的に高血糖になる病気である。1型糖尿病は、生涯にわたってインスリンを注射しなくてはならない病気であり、患者の負担が大きい。1型糖尿病の原因は、不明な点が多いが、免疫系が正しくはたらかなくなることによって、膵臓のβ細胞を攻撃して破壊してしまう自己免疫疾患であると考えられている。

一方、2型糖尿病は、膵臓からインスリンが分泌されにくくなる（インスリン分泌低下）か、インスリンが膵臓より分泌されているのにも関わらず、インスリンが組織の細胞に作用しにくくなり（インスリン抵抗性）、慢性的に高血糖になる病気である。2型糖尿病の原因は、遺伝の他に、食べ過ぎ、アルコール過多、運動不足、喫煙など様々な生活習慣が影響してくる。また、野菜には、食物繊維が含まれており、血糖値の上昇を緩やかにするため、野菜不足は血糖値を急上昇させやすく、糖尿病の発症リスクを高める。特に、高血糖が続くとインスリン分泌低下やインスリン抵抗性になりやすく、この状態が続くと2型糖尿病の発症のリスクが高まる。

糖尿病の予防や症状改善には、生活習慣を改めることが重要である。その中でも、運動による効果は、以前考えられていたよりも効果があるのではないかとされるようになってきている。

3. 運動による血糖値調節の新規メカニズム

3-1 細胞のエネルギーセンサーであるAMPK

AMPK（AMP-activated protein kinase、AMP活性化プロテインキナーゼ）は、ATP（Adenosine triphosphate、アデノシン三リン酸）が低下し、それに伴うAMP（Adenosine monophosphate、アデノシン一リン酸）が上昇するとことによって（AMP/ATP 比率が上昇）、活性化（体の中ではたらくようになること）し、エネルギー調節を行っているタンパク質である⁶⁾。なお、AMPの上昇だけではなく、ADP（Adenosine diphosphate、アデノシン二リン酸）の上昇でもAMPKは活性化されることが明らかとなっている⁶⁾。AMPKは、低血糖時や運動を行った時に、活性化される⁶⁾。もう少し詳しく説明すると、ATPは、体中のエネルギーであり、運動などでATPが使用され、エネルギーが産生されると、ATPは加水分解され、ADPとなり、ADPはさらにAMPとなる。このように、細胞におけるATP量が低下し、ADP量とAMP量が上昇するとAMPKが活性化される。

3-2 低分子量Gタンパク質Rab5

Rab5は、細胞外部から細胞内部への物質取り込み機構の一種であるエンドサイトーシスを調節しているタンパク質である⁷⁻¹²⁾。エンドサイトーシスは、細胞膜が陥入することによって小胞を形成し細胞内へと物質を取り込

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科
hagimako@unii.ac.jp

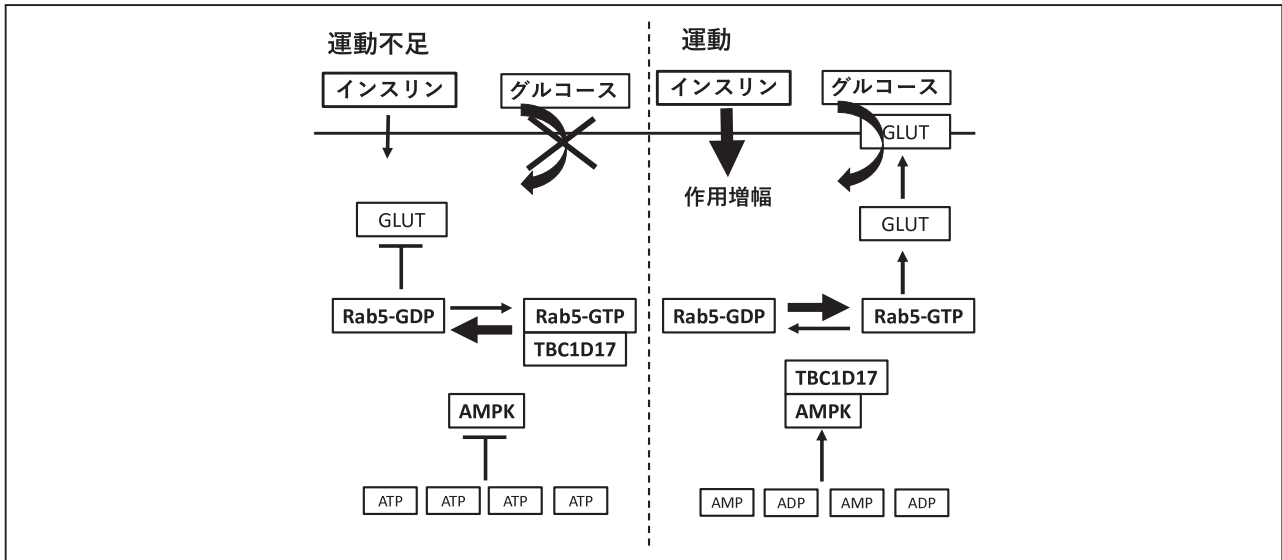


図 運動によるグルコース取り込みの新規メカニズム 左図、運動不足ではインスリンが作用しにくい。また、AMPKはATPによって活性が抑制されている。この時、Rab5には、TBC1D17 (Rab5を不活性化する因子)が結合して、Rab5の活性は低く、グルコース取り込みに関わるGLUT (グルコーストランスポーター)による細胞外からのグルコース取り込みが起こりにくいため血糖値が高くなりやすい。右図、運動をするとインスリンが作用しやすくなるとともに、AMPKが活性化し、AMPKとTBC1D17が結合する。そして、Rab5が活性化し、活性型Rab5は、GLUTを細胞膜に移行させ、GLUTによる細胞外からのグルコース取り込みが増え、血糖値が低下する。

機構である。Rab5はGDP (Guanosine diphosphate、グアノシン二リン酸) 結合時には不活性 (機能を発揮していない状態) であり、Rab5にGTP (Guanosine triphosphate、グアノシン三リン酸) が結合すると活性化 (機能を発揮している状態) される^{7,13-19}。Rab5によって取り込まれる物質は様々であるが、代表的なものは、血中のLDLコレステロールや血液中で鉄の輸送を担っているトランスフェリンが知られている。以前より、血中のインスリンもRab5によるエンドサイトーシスによって、細胞内部へと取り込まれることが報告されている²⁰。Rab5の作用によって、インスリンが細胞内部へと取り込まれると、細胞内シグナル伝達機構を経て、GLUTの作用によってグルコースが細胞外から細胞内へと取り込まれることも示されている²¹。補足すると、エンドサイトーシスは、細胞膜が陥入し、小胞を形成する取り込み機構であり、一方、GLUTはトランスポーターであり、小胞は形成されず、GLUTによってグルコースが取り込まれる仕組みは、エンドサイトーシスとは異なるため、分子メカニズムにおける「取り込みを」理解するためには区別して覚えておく必要である。

3-3 運動時におけるエネルギーセンサーAMPKによるRab5調節を介した血糖値調節の可能性

Raoらは、AMPKが、Rab5の活性を上昇させ、細胞内部へのグルコース取り込みを高める仕組みを実験的に示した⁴。まず、この論文では、AMPKを活性化する薬剤であるAICAR (Acadesine/AICA riboside) を培養細胞に作用させるとRab5が活性化し、その一方、AMPK阻害剤であるCompound Cを培養細胞に作用させるとRab5が不活性化することを明らかにした。次に、遺伝子導入によってAMPKを培養細胞で発現させるとRab5が活性化し、反対にAMPKをノックダウンした細胞やノッ

クアウトした細胞ではRab5の活性が低下していることを明らかにした。

この論文では、TBC1D17がRab5を不活性化させるGAPであることも示している。先に記載したように、Rab5の活性化は、インスリンシグナルを強め、細胞内へのグルコースの取り込みを高めることが知られている²¹。そこで、Raoらは、TBC1D17とRab5の活性やGLUTへの影響を解析した。その結果、TBC1D17は、Rab5を不活性化し、GLUTの細胞表面への移行を抑制することによって、細胞内へのグルコースの取り込み量を低下させた。一方、TBC1D17のN末端側から381番目のアミノ酸を変異させ、Rab5を不活性化する作用を阻害した変異体を培養細胞で発現するとRab5は活性化され、GLUTが細胞表面に移行することによって、細胞内部へのグルコースの取り込み量が上昇した。さらに、詳細にメカニズムを解析するとAMPKのN末端側から168番目のセリンのリン酸化が、グルコースの取り込みに重要であることを示している。

これまでの報告では、インスリンがRab5の活性化因子であるGAPEX-5に作用し、Rab5を活性化させ、GLUTを細胞表面に移行させ細胞内部へのグルコースの取り込みを促進することが報告されている²²。また、同じくRab5の活性化因子であるRin1が、細胞におけるインスリンの作用を強めることが報告されている²³。Raoらによって、新たにAMPKの活性化は、Rab5の不活性化因子であるTBC1D17を阻害することによるグルコース取り込み機構も明らかにされた。これらのことよりRab5を活性化させることは、GLUTを介した血中グルコースの取り込みを促進し、血糖値を低下させる作用があることを示している。また、Raoらは、培養細胞にインスリンを添加した実験を行っており、Rab5の活性化がインスリン感受性を高める可能性をも示している。

Raoらの論文では、器具を使用してランニングさせたマウスの筋肉組織においても解析を行い、培養細胞だけではなく運動によってRab5が活性化することを実験的に明らかにしている。生きているヒトにおいて、Rab5の活性を測定することは難しいが、マウスと同様のことが起こる可能性は十分にあり、ヒトが運動するとRab5が活性化し、糖尿病の予防や治療に効果がある可能性が考えられる。

4.まとめ

本稿では、エネルギーセンサーであるAMPKが、Rab5の活性を調節し、GLUTを介する血糖値調節の新しいメカニズムについて概説した(図)。糖尿病の予防や改善には、血糖値の上昇を緩やかにすること、インスリン分泌の促進、インスリン抵抗性の改善を行うようにすればよい。つまり、糖尿病の原因と逆のを行えばよい。食べ過ぎない、アルコールを飲みすぎない、運動をすること、禁煙すること、野菜を多めに摂取することなどが有効である。特に、運動は糖尿病をはじめとした生活習慣病には、かなり効果があるのではないかと考えられるようになっており、運動の重要性は高まっている。また、運動により2型糖尿病だけではなく、1型糖尿病においてもインスリンの分泌が増えることも明らかになっている。今後、さらに研究が進展し、運動による健康効果が分子レベルで明らかになるであろう。

参考文献

- 1) Markotic V, Pokrajcic V, Babic M, et al. The Positive Effects of Running on Mental Health. *Psychiatr Danub*. 2020; 32: 233-5.
- 2) Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. *Cureus*. 2023; 15: e33475.
- 3) Vechetti IJ, Jr., Peck BD, Wen Y, et al. Mechanical overload-induced muscle-derived extracellular vesicles promote adipose tissue lipolysis. *FASEB J*. 2021; 35: e21644.
- 4) Rao XS, Cong XX, Gao XK, et al. AMPK-mediated phosphorylation enhances the auto-inhibition of TBC1D17 to promote Rab5-dependent glucose uptake. *Cell Death Differ*. 2021; 28: 3214-34.
- 5) 厚生労働省の令和元年(2019)「国民健康・栄養調査」.2019.
- 6) Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours. *FEBS J*. 2016; 283: 2987-3001.
- 7) Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10: 513-25.
- 8) Hagiwara M, Shirai Y, Nomura R, et al. Caveolin-1 activates Rab5 and enhances endocytosis through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 378: 73-8.
- 9) Hagiwara M, Kobayashi K, Tadokoro T, et al. Rab5 affinity chromatography without nonhydrolyzable GTP analogues. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2009; 64: 303-6.
- 10) Hagiwara M, Shinomiya H, Kashihara M, et al. Interaction of activated Rab5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 407: 615-9.
- 11) Hagiwara M, Komatsu T, Sugiura SS, et al. POT1b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 439: 413-7.
- 12) 萩原 真,小林 謙一,田所 忠弘,et al.Rab5結合因子同定のための迅速且つ簡便なFar-western blotting. *東京農業大学農学集報*.2009;53:322-6.
- 13) Hagiwara M, Matsushita K. Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction. *Biomed Res*. 2014; 35: 145-51.
- 14) Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, et al. Vinculin and Rab5 complex is required [correction of required]for uptake of *Staphylococcus aureus* and interleukin-6 expression. *PLoS One*. 2014; 9: e87373.
- 15) Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, et al. TNF-alpha augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1. *BMC Microbiol*. 2014; 14: 229.
- 16) Hagiwara M, Matsushita K. Synthetic cell-permeable caveolin-1 scaffolding domain peptide activates phagocytosis of *Escherichia coli* by regulating Rab5 activity. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2020; 75: 333-7.
- 17) 萩原 真,松下 健二.細胞膜透過性caveolin-1 スキャフォールドドメインペプチドによるファゴサイトーシスの活性化. *人間生活学研究*.2021:49-57.
- 18) Dowler BC. Endocytosis : structural components, functions and pathways. Chapter 11 Rab5 Mediated Caveolae Endocytosis. Yuji Yamamoto, Tadahiro Tadokoro, Makoto Hagiwara.; Nova Science publishers; 2010: 211-221.
- 19) 萩原 真,松下 健二.低分子量Gタンパク質Rab5によるエンドサイトーシス制御機構. *人間生活学研究*.2021:39-47.
- 20) Hunker CM, Kruk I, Hall J, et al. Role of Rab5 in insulin receptor-mediated endocytosis and signaling. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 449: 130-42.
- 21) Tessneer KL, Jackson RM, Griesel BA, et al. Rab5 activity regulates GLUT 4 sorting into insulin-responsive and non-insulin-responsive endosomal compartments: a potential mechanism for development of insulin resistance. *Endocrinology*. 2014; 155: 3315-28.
- 22) Lodhi IJ, Bridges D, Chiang SH, et al. Insulin stimulates phosphatidylinositol 3-phosphate production via the activation of Rab5. *Mol Biol Cell*. 2008; 19: 2718-28.
- 23) Hunker CM, Giambini H, Galvis A, et al. Rin1 regulates insulin receptor signal transduction pathways. *Exp Cell Res*. 2006; 312: 1106-18.