

シンポジウム 2

運動時エネルギー代謝の中枢性調節

井上 和生（京都大学大学院農学研究科）

運動は脳で企画・命令され、骨格筋によって遂行される。運動に必要なエネルギー源は骨格筋に貯蔵されているグリコーゲン、脂肪組織からの脂肪酸、あるいは肝臓からのエネルギー基質の動員によって賄われる。

運動時にどのような基質をエネルギー源とするかは運動の種類によって決定される。これは骨格筋の自律的な決定によって選択される部分がかかりを占める。例えば単離骨格筋を電気刺激によって収縮させると AMP キナーゼの活性が上昇し、エネルギー代謝に関わる酵素群が活性化される。またホルモン感受性リパーゼの活性も増大し、脂肪酸の取り込みが増大する。ごく短時間で終了する運動をのぞき、ある程度継続する運動は収縮に参加している骨格筋内のグリコーゲンだけでは運動を遂行するためのエネルギーは不足するため、他の組織からエネルギー基質を動員しなければならない。この働きはアドレナリンなどのホルモンの作用によって得られるとされている。

しかしながら全身の各組織ごとのエネルギー需要を統合的に判断し、適切に基質の動員をはかる機能は脳がその役割を果たすものと考えられる。持久運動には単位重量当たりのエネルギー産生量が大きく、また貯蔵量も多い脂肪を利用する事が有利である。この運動を円滑に行うためには脂肪組織から脂肪酸を動員し、その酸化を亢進する必要がある。副腎髄質からアドレナリンを放出する作用は交感神経系によるため、運動時のエネルギー代謝に脳(中枢神経系)が重要な役割を果たしている事が想像される。

全身のエネルギー代謝の調節に重要な役割を果たしている脳内部位は視床下部であることは既に多くの報告がある。中でも腹内側核(ventromedial nucleus of hypothalamus; VMH)は交感神経系の中枢として機能し、交感神経を介して肝臓や脂肪組織の機能を調節している事が明らかとなっている。VMH の電気刺激やノルアドレナリン投与は脂肪代謝を亢進する事が報告されている事から、運動時の脂肪代謝調節にもこの部位が重要な役割を果たしている事が想定された。

本研究では、持久運動時に VMH の機能をいくつかの方法で阻害し、脂肪酸代謝に及ぼす影響を検討した。また VMH に投射する様々な神経系のうち、持久運動時に活動が亢進するものをマイクロダイアリスによる VMH 細胞外神経伝達物質濃度を測定する事で明らかにした。

持久運動時の脂肪酸代謝亢進における VMH の役割

ラットのトレッドミル走行時のエネルギー代謝の変化を呼気ガス測定によって測定した。走行速度は低強度と考えられる 15m/min とした。視床下部のうちエネルギー代謝調節に重要と考えられる VMH, 外側野(lateral hypothalamic area, LH)、および室傍核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVH)に局所麻酔であるリドカインを微量投与した。VMH の機能を麻痺させた場合、運動時の呼吸交換比(respiratory exchange ratio; RER)の低下が抑制され、脂肪酸代謝亢進が阻害される事が明らかとなった。LH, PVH については有意な変化は見られなかった。

持久運動時に VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経系が活性化する

ラットに走行運動を課し、VMH における細胞外神経伝達物質濃度を測定した。ノルアドレナリン(NA), ドーパミン(DA), セロトニン(5-HT)濃度を測定した。その結果、走行中 NA レベルは走行開始前のベースライン濃度に比べて有意な上昇を示した。DA も有意な上昇を示したがその程度は NA に比べ小さかった。5-HT は有意な変化を示さなかった。この事から、持久運動時には VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経系が活性化する事が明らかとなった。

VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経系の破壊が持久運動時の脂肪酸代謝亢進に及ぼす影響

カテコラミン神経毒である 6-hydroxydopamine (6-OHDA)をラット VMH に投与し、VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経系を破壊した(NA-lesion 群)。このラットに走行運動を課し、エネルギー代謝に及ぼす影響を呼気ガス測定によって検討した。この結果、RER の低下が抑制され、脂肪酸代謝亢進が阻害された。運動の前後でこのラットの血液を採取し血液中のエネルギー基質濃度を比較した。運動開始前にはコントロールである偽手術を施したラット(sham 群)と差は見られなかった。運動直後には NA-lesion 群で血中グルコース濃度が高く、non-estrified fatty acids (NEFA)濃度が低い、また肝臓グリコーゲン量は NA-lesion で低い事が明らかとなった。これは脂肪酸代謝亢進の阻害により代償的に糖質代謝が亢進し、グリコーゲン分解が促進された事を示し、呼気ガス測定の結果を支持するものである。

持久運動時の脂肪酸代謝亢進における VMH の β アドレナリン受容体の関与

ラット VMH にアドレナリン受容体アンタゴニストを投与し、VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経の影響を遮断して持久運動時の脂肪酸代謝亢進

に及ぼす影響を検討した。 α 受容体阻害剤として phentolamine を、 β 受容体阻害剤として timolol, および propranolol を微量投与し、走行運動を課してエネルギー代謝の変化を呼気ガス測定によって検討した。phentolamine 投与により RER がやや低く推移し、糖質酸化の亢進、および脂肪酸酸化の抑制が見られた。一方 timolol, および propranolol の投与により RER の低下は抑制され、脂肪酸代謝の亢進が阻害された。このことから、VMH による脂肪酸代謝亢進作用は β アドレナリン受容体を介したものである事が明らかとなった。

運動時のエネルギー代謝には骨格筋などの末梢組織の自律的な調節が重要な役割を果たしているが、この研究は持久運動時の脂肪酸代謝亢進に中枢神経系も重要であり、中でも視床下部腹内側核が主要な調節部位である事を明らかにした。

運動開始時にはエネルギー要求量が急激に増大し、血液中の各種エネルギー基質の濃度や貯蔵エネルギー源の量が変化する。血液中のエネルギー基質濃度については肝門脈にあるエネルギーセンサーがモニターしており、その濃度変化は迷走神経を介して脳に伝えられる。この情報が脳内のノルアドレナリン作動性神経系を介して VMH に伝えられ、エネルギー代謝の変動を引き起こしているのであろう。また視床下部そのもので血中エネルギー基質濃度をモニターしている事も明らかとなっているため、ここで得られた情報がノルアドレナリン作動性神経系にフィードバック的に伝達される可能性もある。我々はこれまでに(1)運動負荷したラット脳脊髄液中に活性型 transforming growth factor-beta (TGF- β)が増大する事、(2)安静ラット脳室(大槽)内に TGF- β を投与すると脂肪酸代謝が亢進する事、(3)抗 TGF- β 抗体、あるいは TGF- β 受容体アンタゴニストを脳室内投与し、走行運動を負荷すると脂肪酸代謝の亢進が抑制される事、また(4)予め VMH に投射するノルアドレナリン作動性神経系を破壊しておくことと安静時に脳室内 TGF- β 投与で観察された脂肪酸代謝亢進作用が消失する事を明らかとしている。これらは、その作用機構はまだ明らかではないが、脳内 TGF- β が、運動時の脂肪酸代謝亢進にメディエーターとして機能している事を示している。