

運動時の肝糖放出調節機序

Regulatory mechanisms for hepatic glucose output during exercise

小林里江, 黒澤美枝子
 Rie KOBAYASHI, Mieko KUROSAWA
 (国際医療福祉大学基礎医学研究センター)

1. はじめに

生命活動には常時エネルギーが必要であり、そのエネルギー源として最も重要なものが、血液中のグルコース（血糖）である。血液中へグルコースを放出するのは、肝臓であるため、肝臓からのグルコース放出調節は、生命活動の維持に非常に重要である。本雑誌の2巻2号と3巻1号に、杉本らは安静時の肝糖放出が自律神経系とホルモンによってどのように調節されているかを解説している。本稿では、身体が最もエネルギーを必要とする場合の一つである運動時に肝糖放出がどのような機序で変化するかを解説する。

運動中には、図1に示すように、骨格筋への血流が劇的に増加する。これは運動時のエネルギー獲得のために、筋が膨大な量の酸素と糖を必要とすることを示している。

運動時の骨格筋の血流増加が起こる機序としては、筋局所で産生された代謝産物のカリウムや、二酸化炭素、乳酸などによる血管拡張作用によるものの他、全身性の神経性調節があることが知られている。

運動時には、大脳皮質の運動野から骨格筋へ運動の指令が発せられるのみならず、視床下部を介して、延髄の心臓血管中枢にも命令が伝えられる（図2）。この中枢神経性調節は、central commandと呼ばれる。運動時にはcentral commandにより、循環機能の他、呼吸機能もまた大脳皮質運動野を介して調節されていることが知られている。

Central commandに加え、運動中には活動中の骨格筋からの求心性情報が心臓血管中枢を強く刺激し、循環機能を反射的に高めることが知られている（図2）。運動時の循環調節が骨格筋からの求心性神経を介して

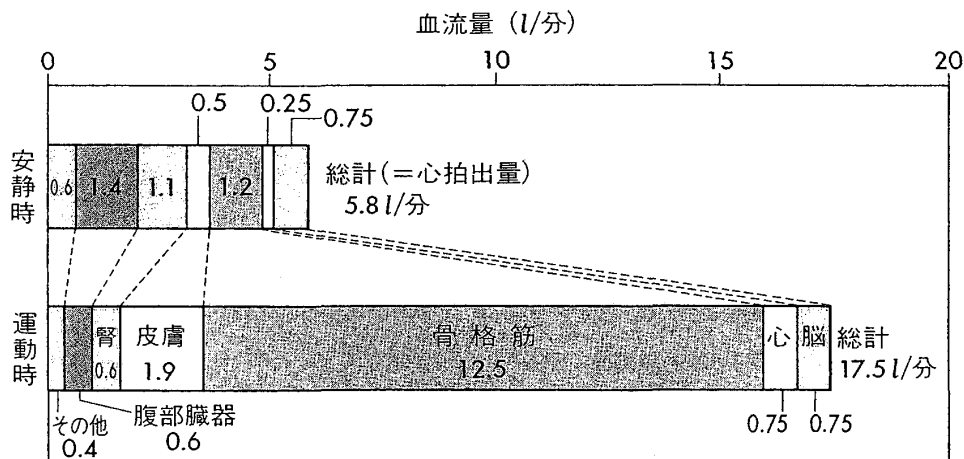


図1 安静時並びに激しい運動時における心拍出量と各器官への血流分布
 運動時には、心拍出量が増大し、各器官への血流の配分が変化して骨格筋の血流が著しく増加する。（佐藤昭夫ら，自律機能生理学より引用）

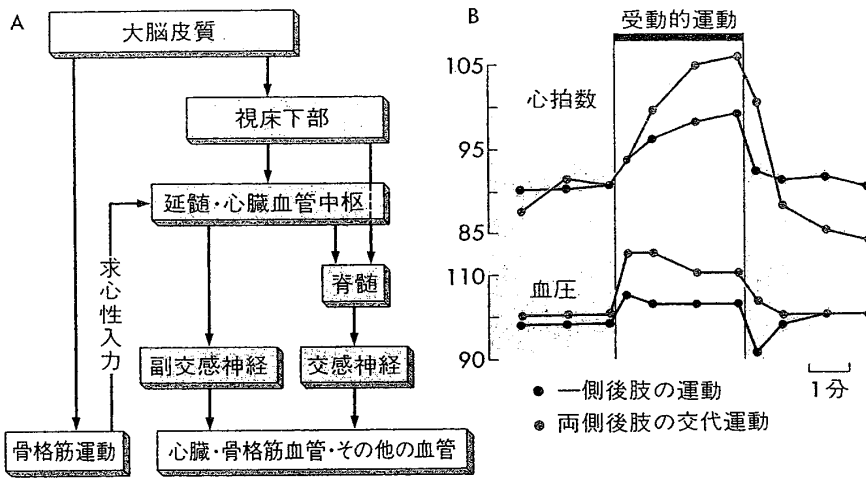


図2 運動時の循環の神経性調節

A: 運動時の循環の神経性調節機序の模式図

B: 無麻酔除脳ネコにおいて、後肢を受動的に運動させた際に誘発させた血圧と心拍数の上昇反応 (佐藤昭夫ら, 自律機能生理学より引用)

反射的に調節されることは、既に 1886 年に Zuntz と Geppert によって提唱されており、近年、佐藤らが麻酔下動物で骨格筋求心性刺激時の循環反応を系統的に明らかにしている (Sato ら, 1997)。

運動時には、骨格筋が必要とするエネルギーを供給するために、肝臓からの糖放出も増加する。この増加の機序としては、これまで血糖によるフィードバック調節が重要であると考えられてきたが、最近これらの機序に加えて、肝糖放出にも循環・呼吸反応における同様の central command による調節と骨格筋からの求心性刺激による反射性調節のあることが見出された。

本稿では、肝糖放出におよぼすこれら 3 つの調節機構、すなわち

- (1) 血糖によるフィードバック調節
- (2) central command による調節
- (3) 骨格筋求心性神経を介する反射性調節について、解説する。

2. 血糖によるフィードバック調節

安静時の肝グルコース放出は、血糖によるフィードバックによって、一定に維持されていることが知られており、この考え方は古くから Cannon (1929), Soskin (1940) によって、提唱されてきたものである。事実、肝細胞、小腸、膵臓にはグルコースレセプターが存在し、視床下部腹内側核・外側核、菱脳には、グルコースレセプターを有するニューロンが存在することが知られている。これらのレセプターが血糖の増減を感知し、血糖が減少すれば肝臓からの糖放出を増加させ、血糖が増加すれば逆に肝臓からの糖放出を減少させる。

運動時においても、このような血糖によるフィードバック調節によって肝グルコース放出が調節されると考えられてきた。すなわち、従来の研究では、運動時に刻々と変化する運動筋での糖需要に対しても、血糖を介するフィードバック調節が働いて、肝糖放出量が調節されていると考えられて

きた。例えば、イヌとヒトの実験で、運動時にわずかな血糖低下が重要なフィードバックとなって、肝糖放出が起こることが示され (Jenkins ら, 1986; Issekutz 1979&1981), ヒトとラットの実験では、運動時に糖を体外から持続投与したところ、肝糖放出は抑制されることが示された (Jenkins ら, 1985; Vissing ら, 1988b)。

しかし、血糖によるフィードバックが運動時の糖代謝におよぼす影響について、運動時間や運動強度を考慮するなどして更に厳密な研究がなされ、肝糖放出を調節する機序は、血糖によるフィードバックのみではないことが以下の事実から示された。

(1) ラットにフロリジン (尿中への糖の排出を高める薬) を投与して、糖クリアランスが高い状態 (尿中の糖排出量が高い状態) で高強度の運動をさせると、フロリジンにより血糖が低下したにも関わらず、肝糖放出はフロリジン非投与群に比べて増加しなかった (Vissing ら, 1988c)。(2) 糖の持続投与により血糖が高い状態でも、高強度の運動をすると糖放出は増加した (Wiersmara ら, 1993)。(3) 運動の開始初期には、末梢組織での糖取り込みに先行して肝糖放出が起こった (Sonne&Galbo 1985; Wasserman ら, 1987; Miles ら, 1992)。

以上、運動の時間や強度によっては、血糖低下で必ずしも糖産生が起こるというわけでもなく、血糖が高い状態であっても糖放出は起こるとことが示された。血糖によるフィードバックに関しては、低強度の運動を長時間行い、糖消費量が糖産生量を上回ったときに、糖産生を補足的に調節すると現在では考えられている (Sonne ら, 1987; Vissing ら, 1988a)。

3. central command による調節

前述したように、運動時の循環・呼吸反応は、神経性に直接調節 (central command および求心神経を介する反射性調節) され、素早く運動時に対応する状態に変化することが知られている。骨格筋は運動開始後エネルギーを急激に必要とするので、運動時の肝糖放出においても、神経性調節が直接行われる方が合目的である。

Vissing らは、運動時の肝糖放出に central command が関与することを以下の動物実験より証明した。(1) 運動と関係する後視床下部の locomotor region を刺激すると、心拍数、血圧の上昇に加えて、肝糖放出も増加した (Vissing ら, 1989a)。(2) 血糖調節中枢である視床下部腹内側核 (VMH) や室傍核 (PVN) を麻酔して、central command の

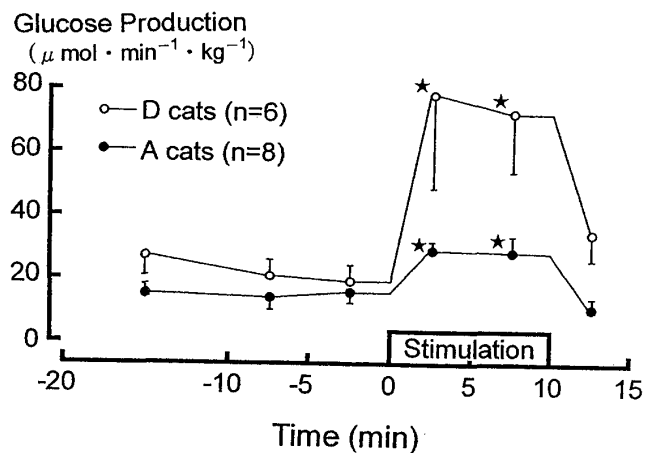


図3 後視床下部刺激による糖産生の変化
D cats: 除皮質下で、神経筋接合部遮断薬を投与したネコ

A cats: α クロラロース麻酔ネコ

後視床下部を10分間電氣的に刺激 (200-300 μ A, 70Hz, 1ms). 平均値 \pm SE ★ $p < 0.05$ 両群ともに、刺激直後に糖産生が急激に上昇し ($\Delta 54 \pm 16$, $\Delta 12 \pm 4 \mu$ mol/min $^{-1}$ ·kg $^{-1}$), その増加は、刺激中も持続した。

(Vissing ら, 1989年より引用)

働きを遮断すると、各々、運動時の肝糖放出減少と交感神経副腎系の活動低下を認めた (Vissing ら, 1989b ; van Dijk ら, 1994).

(3) 除皮質または全身性麻酔下で運動が起こらない状態つまり、収縮筋からの求心性神経入力完全に遮断された状態で後視床下部の locomotor region を電気刺激すると、随意運動時に匹敵して肝糖放出が増加した (Vissing ら, 1989a) (図 3). (4) VMH を麻酔または α アドレナリン受容体遮断薬を投与すると、肝糖放出が減少した (Vissing ら, 1989a). 以上の研究から、運動時には視床下部を介する central command によって、循環・呼吸の促進と共に肝糖放出の促進もまた同時に起こることが示された.

4. 骨格筋求心性神経を介する反射性機序

骨格筋からの求心性神経を介して、運動時の循環機能が反射的に変化することは前述したが、肝からの糖放出においても、同様の反射性機序の存在が Vissing らによる以下の研究から示されている. (1) ラットの脛骨神経を電気刺激すると、副腎髄質の交感神経活動が反射的に亢進する (Vissing ら, 1991). 副腎交感神経活動が亢進すると、アドレナリンの分泌が促進されるため、分泌増加したアドレナリンの作用により肝糖放出が促進されることを意味する. (2) ネコの大腿神経筋枝を電気刺激すると、III, IV群求心性線維を介して、反射的に肝糖放出と血糖が増加する (Vissing ら, 1994) (図 4). この実験より、骨格筋からの求心性神経を介して肝糖放出が反射的に増加することが証明された.

骨格筋からの求心性情報には、機械的刺激に反応する mechanoreceptor からの情報と、

化学的刺激に反応する chemoreceptor からの情報がある. mechanoreceptor からの反射性調節は、運動開始時に関与しており、chemoreceptor からの反射性調節は運動が継続し、代謝産物が増加してくるに関与すると考えられている. 運動時の骨格筋からの反射性調節に対しては、前述したように III, IV群求心性線維が関わるということが知られており、mechanoreceptor と chemoreceptor が III, IV群求心性線維にどのように分布しているかの詳細は明らかでないが、おそらく前者には III群求心性線維が、後者には IV群求心性線維が主に分布しているらしいという報告がある (Mitchell, 1990).

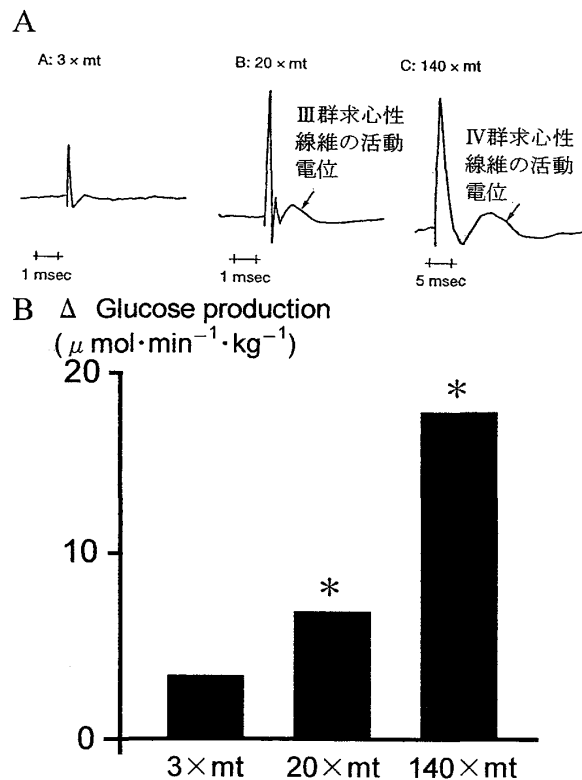


図 4 骨格筋求心性神経刺激時の糖産生
A : 各種強度で刺激した時に誘発される大腿神経の活動電位の典型例.
B : 糖産生量の比較.

mt : motor threshold * p < 0.05
III, IV群求心性線維が興奮する強度である 20 x mt, 140 x mt では、刺激強度依存性に糖産生が増加する. (Vissing, 2000 年より引用)

5. central command と反射性調節との相互作用

運動時の肝糖放出には central command と求心性神経を介する反射性調節が関与することを解説してきたが、それらの調節は互いに影響を与えあう。例えば、神経筋接合部を麻酔し、求心性神経からの反射性調節を遮断した状態にすると、central command が増強される一方、骨格筋を直接刺激すると central command は減弱することが知られている (Waldrop ら, 1996; Vissing ら, 1997)。

Central command に関わる中枢の部位としては、間脳 (視床下部を含む) の少なくとも3つ以上の部位が関係しており、これらが運動時に統合されると考えられている。視床下部は、骨格筋からの求心性神経からの反射性調節の中枢としても関与すると考えられる。このような機序のために、central command による調節と反射性調節は互いに影響しあうものと考えられる。

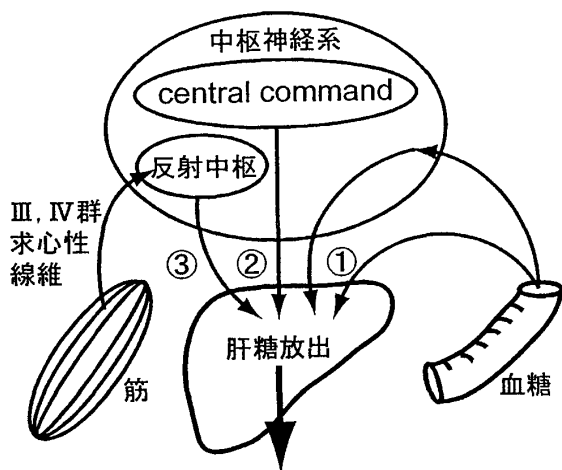


図5 運動時の肝糖放出調節機序

- ① 血糖によるフィードバック：中枢神経系を介する機序と直接インスリン、グルカゴンを介する機序とがある。
- ② central command による調節
- ③ 骨格筋求心性神経を介する反射性調節

6. おわりに

本稿では、運動時の肝糖放出の機序として、最近の知見を交えて解説した (図5)。

運動時の肝糖放出は、運動強度、時間等により、その機序が異なるものと考えられている。安静時の血糖調節に重要である血糖を介するフィードバック調節は、低強度で長時間の運動時に関与する。central command による調節や骨格筋求心性神経を介する反射性機序は、高強度で短時間の運動時に主に関与すると考えられており、運動開始時に運動筋へ迅速に糖を供給する機構として重要視されている。

神経性調節と血糖を介するフィードバック調節が運動時の神経内分泌反応におのおのどのように影響しているかは、徐々に説明が進んでいる。しかし、運動時の肝糖放出に対する研究では、動物種、運動強度、運動時間、運動の種類などのパラメータが統一されておらず、今後系統的に研究される必要があると思われる。

参考図書・文献

1. Cannon, W.B. Organization for physiological homeostatics. *Physiol. Rev.* 9 : 399-431, 1929.
2. Issekutz, B. Energy mobilization in exercising dogs. *Diabetes* 28 (suppl. 1) : 39-44, 1979.
3. Issekutz, B. Effects of glucose infusion on hepatic and muscle glycogenolysis in exercising dogs. *Am. J. Physiol.* 240 : E451-E457, 1981.
4. Jenkins, A.B., Chisholm, D.J., James, D.E. Ho, K.Y. and Kraegen, E.W. Exercise-induced hepatic glucose output is precisely sensitive to the rate of systemic glucose supply. *Metabolism* 34 : 431-436, 1985.
5. Jenkins, A.B., Furler, S.M., Chisholm, D.J. and Kraegen, E.W. Regulation of hepatic glucose output during exercise by circulating glucose and insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 250 : R411-R417, 1986.
6. Mitchell, J.H. Neural control of the circulation during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22 : 141-154, 1990.

7. Miles, P. D. G., Finegood, D. T., Lickley, H.L.A. and Vranic, M. Regulation of glucose turnover at the onset of exercise in the dog. *J. Appl. Physiol.* 72 : 2487-2494, 1992.
8. 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理 : 自律機能生理学, 金芳堂, 1995.
9. Sato, A., Sato, Y. and Schmidt, R.F., The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 130, 1-328, 1997.
10. Soskin, S. The liver and carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 26 : 297-308, 1940.
11. Sonne, B. and Galbo, H. Carbohydrate metabolism during and after exercise in rats: studies with radioglucose. *J. Appl. Physiol.* 61: 1457-1466, 1986.
12. Sonne, B., Mikines, K.J. and Galbo, H. Glucose turnover in 48-hour-fasted running rats. *Am. J. Physiol.* 252 : R587-R593, 1987.
13. van Dijk, G., Vissing, J., Steffens, A. B. and Galbo, H. Effect of anaesthetizing the region of the paraventricular hypothalamic nuclei on energy metabolism during exercise in the rat. *Acta. Physiol. Scand.* 151 : 165-172, 1994.
14. Vissing, J., Ohkuwa, T., Ploug, T. and Galbo, H. Effect of prior immobilization on muscular glucose clearance in resting and running rats. *Am. J. Physiol.* 255 : E456-E462, 1988a.
15. Vissing, J., Sonne, B. and Galbo, H. Regulation of hepatic glucose production in running rats studied by glucose infusion. *J. Appl. Physiol.* 65 (5) : 2552-2557, 1988b.
16. Vissing, J., Sonne, B. and Galbo, H. Role of metabolic feedback regulation in glucose production of running rats. *Am. J. Physiol.* 255 : R400-R406, 1988c.
17. Vissing, J., Iwamoto, G.A., Rebicki, K.J., Galbo, H. and Mitchell, J.H. Mobilization of glucoseregulatory hormones and glucose by hypothalamic locomotor centers. *Am. J. Physiol.* 257 : E722-E728, 1989a.
18. Vissing, J., Walage, J.L., Anton, J., Scheurink, W., Galbo, H. and Anton, B.S. Ventromedial hypothalamic regulation of hormonal and metabolic responses to exercise. *Am. J. Physiol.* 256 : R1019-R1026, 1989b.
19. Vissing, J., Wilson, L.B., Mitchell, J.H. and Victor, R.G. Static muscle contraction reflexly increases adrenal sympathetic nerve activity in rats. *Am. J. Physiol.* 261 : R1307-1312, 1991.
20. Vissing, J., Iwamoto, G.A., Fuchs, I.E., Galbo, H. and Mitchell, J.H. Reflex control of glucoregulatory exercise responses by group III and IV muscle afferents. *Am. J. Physiol.* 266 : R824-R830, 1994.
21. Vissing, S.F. Differential activation of sympathetic discharge to skin and skeletal muscle in humans. *Acta. Physiol. Scand.* 161(suppl.) : 1-32, 1997.
22. Vissing, J. Muscle reflex and central motor control of neuroendocrine activity, glucose homeostasis and circulation during exercise. *Acta. Physiol. Scand.* 170 : 1-26, 2000.
23. Waldrop, T.G., Eldridge, F.L. Iwamoto, G.A. and Mitchell, J.H. Central neural control of respiration and circulation during exercise. In : *Handbook of Physiology, Section 12 : Exercise : Regulation and integration of multiple systems.* Rowell, L.B. and Shepherd, J.T. editors. American Physiological Society, Oxford University Press, New York. 333-380, 1996.
24. Wasserman, D.H., Lacy, D.B., Green, D.R., Williams, P.E. and Cherrington, A.D. Dynamics of hepatic lactate and glucose balances during prolonged exercise and recovery in the dog. *J. Appl. Physiol.* 63 : 2411-2417, 1987.
25. Wiersma, M.M.L., Vissing, J., Mikines, K., Steffens, A.B. and Galbo, H. Effects of glucose infusion on hormone secretion and hepatic glucose production during heavy exercise. *Am. J. Physiol.* 265 : R1333-R1338, 1993.
26. Zuntz, N. and Geppert, J. Ueber die Nature der normalen Athemreize und den ort ihrer Wirkung. *Pflungers Arch.* 38 : 337-338, 1886.