

## インスリン抵抗性亢進下におけるラット末梢交感神経電気刺激の糖取り込み亢進効果

\*<sup>1</sup>山形大学大学院理工学研究科化学・バイオ工学専攻, \*<sup>2</sup>名古屋大学総合保健体育科学センター,  
\*<sup>3</sup>山形大学大学院理工学研究科機械システム工学専攻, \*<sup>4</sup>日本医療大学保健医療学部臨床工学科

佐藤 大介\*<sup>1</sup>, 楠 正隆\*<sup>2</sup>, 馮 忠剛\*<sup>3</sup>, 中村 孝夫\*<sup>4</sup>

Daisuke SATO, Masataka KUSUNOKI, Zhonggang FENG, Takao NAKAMURA

### 1. 目的

インスリンは糖取り込みを直接コントロールする唯一のホルモンである一方で、交感神経活動がインスリン非依存的に末梢の糖取り込みを亢進しうる可能性が指摘されている。本研究では、ラット片側坐骨神経内交感神経束への電気刺激(MS)がインスリンとは独立に一過性の血糖値低下を引き起こした先行研究<sup>2)</sup>に基づき、インスリン抵抗性亢進下でのMSが糖取り込みに及ぼす効果について定量的に検討した。

### 2. 方法

6週齢から高脂肪食で約5週間飼育したラットをHFD群(n=6)として用いるとともに、同期標準食で飼育したcontrol群(n=5)を設定した。

麻酔下仰臥位にて微小電極を用いて、両群のラット片側坐骨神経から交感神経信号を導出した後、euglycemic clamp法を開始した<sup>2), 3)</sup>。すなわち、頸静脈よりインスリンを定速持続注入(10 mU/kg/min)する一方で、定常状態の血糖値を維持するようグルコースを可変持続注入し、このときのグルコース注入速度(GIR)を糖取り込み量の指標とした。

MSは、微小電極を介して幅0.25 msのパルスを25 ms間隔で10個並べたバーストを2回/sの割合で印加し<sup>2)</sup>、並走する他種の神経線維の興奮を避けるため、刺激強度は、MSによる微小な筋収縮が目視で確認できる強度から、さらに0.1 V低い電圧とした<sup>4)</sup>。

### 3. 結果

MS開始前のGIRは、HFD群がcontrol群に対して有意に低値(7.6 ± 1.3 vs. 11.2 ± 0.9 mg/kg/min,  $P < 0.01$ : mean ± SD)であった。MS中の両群のGIR(HFD群: 10.4 ± 1.1 mg/kg/min, control群: 13.2 ± 1.5 mg/kg/min)は、それぞれのMS開始前の値に対して有意に高値であり

( $P < 0.01$ )、MS停止後もこの傾向を維持した(HFD群: 9.7 ± 1.0 mg/kg/min, control群: 12.8 ± 1.3 mg/kg/min)。また、HFD群のMS中およびMS停止後におけるGIRは、control群でのそれらに対してそれぞれ有意に低値( $P < 0.01$ )であった一方で、HFD群におけるMS中のGIRは、control群のMS開始前の値と同程度であった。

両群の血漿インスリン濃度には、MSの開始および停止による有意な変化は検出されず、群間差もみられなかった(HFD群: MS前18.0 ± 4.6, MS中15.5 ± 3.0, MS停止後17.6 ± 4.1 ng/ml, control群: MS前17.8 ± 7.2, MS中16.7 ± 5.7, MS停止後17.1 ± 6.3 ng/ml)。

### 4. まとめ・独創性

インスリン抵抗性亢進下においても、MSは健常のレベル近傍にまで糖取り込みを促進するとともに、この効果はインスリン非依存的である可能性が示唆された。

本研究は、投薬による血糖コントロールとは全く異なり、機能的電気刺激による末梢交感神経系の賦活を糖取り込み誘発の手段として用いることに大きな特徴がある。本研究の発展は、糖代謝を人工的に制御する画期的な医療機器の開発へと繋がるものと期待される。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) Marino JS, Xu Y, Hill JW: Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis. Trends Endocrinol Metab **22**: 275-85, 2011
- 2) Sato D, Shinzawa G, Kusunoki M, et al: Effects of electrical microstimulation of peripheral sympathetic nervous fascicle on glucose uptake in rats. J Artif Organs **16**: 352-8, 2013
- 3) Sato D, Oda K, Kusunoki M, et al: PPAR  $\gamma$  activation alters fatty acid composition in adipose triglyceride, in addition to proliferation of small adipocytes, in insulin resistant high-fat fed rats. Eur J Pharmacol **773**: 71-7, 2016
- 4) Sato D, Shiwaku Y, Nakamura R, et al: Characteristics of sympathetic nerve activity in the rat sciatic nerve in response to microstimulation in a sympathetic fascicle in the contralateral side. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc: 6329-32, 2013

#### ■ 著者連絡先

山形大学大学院理工学研究科化学・バイオ工学専攻  
(〒992-8510 山形県米沢市城南4-3-16)  
E-mail. d\_sato@yz.yamagata-u.ac.jp