

減量による全身性および骨格筋の糖代謝機能の適応

野中 雄大¹⁾ 増田 和実²⁾

Adaptation of glucose tolerance and skeletal muscle glucose uptake capacity in response to calorie restriction

Yudai NONAKA¹⁾ Kazumi MASUDA²⁾

Abstract

In recent years, the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become a significant problem all over the world. The T2DM is a metabolic disease characterized by insulin resistance in peripheral tissues or decreased insulin secretion from the pancreas. Patients with T2DM are often obese. Excessive accumulation of visceral fat causes insulin resistance, leading to metabolic syndrome such as T2DM, hypertension, and dyslipidemia. Therefore, weight loss is recommended in obese individuals to reduce visceral fat and eliminate the risk of developing metabolic syndrome. Dietary interventions that reduce daily energy intake by 20 to 40% of baseline requirements, so-called calorie restriction (CR), are well-known and effective method to reduce visceral fat mass. CR is also effective in the prevention and treatment of T2DM and improves skeletal muscle glucose uptake capacity. In the present review article, we summarized the mechanism which causes insulin resistance through the accumulation of visceral fat, followed by the role of skeletal muscle in glucose tolerance and also reviewed beneficial effects of CR and its mechanisms on visceral fat mass reduction and glucose tolerance. Finally, we overviewed the effects of weight loss methods that involve short-term fasting.

Key words : Calorie restriction, Glucose uptake, Skeletal muscle, GLUT-4

キーワード : エネルギー摂取制限, 糖取り込み, 骨格筋, GLUT-4

1. はじめに

近年, 2型糖尿病 (T2DM) 患者の増加が世界中で重要な社会問題となっている (Saeedi et al. 2019). 我が国においても T2DM が強く疑われる者とその可能性を否定できない者を合わせると推計 2,000 万人と報告されており (厚生労働省 2017), 早急な対策が必要となっている. T2DM

総説末梢組織におけるインスリンによるグルコース取り込みの悪化 (インスリン抵抗性), もしくは膵臓からのインスリン分泌量の低下を特徴とする代謝性疾患である. T2DM 患者は肥満者である場合が多く, 肥満は余剰なエネルギーが脂肪として蓄積されることによって生じる. 特に内臓脂肪の過剰な蓄積は, インスリン抵抗性を引き起

1) 金沢大学 国際基幹教育院

2) 金沢大学 人間科学系

1) *Institute of Liberal Arts and Science, Kanazawa University*

2) *Faculty of Human Sciences, Kanazawa University*

連絡先 野中雄大

金沢大学 国際基幹教育院

〒920-1192 石川県金沢市角間町金沢大学総合教育1号館

E-mail ynonaka@staff.kanazawa-u.ac.jp

こして T2DM や脂質代謝異常などのメタボリックシンドロームの原因となる (Carr et al. 2004, Furukawa et al. 2004). したがって、肥満者では内臓脂肪を減らし、メタボリックシンドロームを解消するために適度な減量を行うことが推奨される (Phelan et al. 2007). 今日では肥満を呈していない人々、特に若者においても、健康維持、理想の体形や体重の獲得のために減量を行う者が増加している (Zhang et al. 2018). したがって、減量は肥満者だけではなく、健康な人々にとっても高い関心事となっている。内臓脂肪量を減少させる一つの方法として、日々のエネルギー摂取量を少しずつ (20 ~ 40% 程度) 減らす減量法が推奨されている (Calorie Restriction 法: CR 法). CR 法は T2DM の予防や治療に効果的である (Weiss et al. 2006). これは、CR 法による減量によって、1) インスリン抵抗性の原因となる内臓脂肪量が減少するため、2) 骨格筋の糖取り込み能力が改善するためである。

そこで本稿では、内臓脂肪の過剰蓄積がどのようなメカニズムによってインスリン抵抗性を引き起こすのか、続いて全身の糖処理能力に及ぼす骨格筋の役割について概説する。その後、CR 法による減量によって内臓脂肪量および全身の糖取り込み機能がどのように変化するか、さらには骨格筋の糖取り込み能力が改善するメカニズムについて述べる。最後に絶食を伴う減量法が生体に及ぼす影響についても紹介する。

2. 内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性

Carey ら (1996) は BMI が 20.9-36.4 kg/m² の女性を対象とした研究において、インスリンランプ法によるグルコース注入率 (インスリン抵抗性の指標) と内臓脂肪量の関係を検討した結果、両者の間には負の相関関係を認め、内臓脂肪の過剰蓄積が全身性のインスリン抵抗性を引き起こすことを示唆した。食事から摂取した糖 (グルコース) のうち 80% 以上が骨格筋で処理されるため、Carey ら (1996) が示した全身性のインスリン抵抗性には骨格筋の糖取り込み能力の低下が深く関与する (DeFronzo et al. 1981). 内臓脂肪量の増

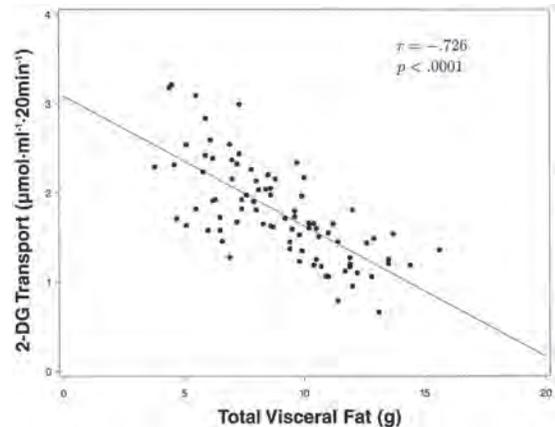


図 1. 骨格筋の糖取り込み能力と内臓脂肪量の関係 (Kim et al. 2000).

骨格筋の糖取り込み能力は内臓脂肪量と負の相関関係を示す ($r = -0.726$).

加と骨格筋の糖取り込み能力の低下との関連性は他の論文でも支持されている (Kim et al. 2000, Surapongchai et al. 2018, Virtanen et al. 2005, 図 1). 内臓脂肪量の増加が骨格筋の糖取り込み能力を悪化させるメカニズムの一つとして、内臓脂肪の蓄積による血液中の遊離脂肪酸 (FFA) の上昇が挙げられる。Boden ら (1994) は、血中 FFA 濃度の上昇が全身性の糖取り込み能力を低下させることを報告した。さらに、Dresner ら (1999) の健常人を対象とした研究においても、血液中の FFA 濃度を上昇させると骨格筋におけるグルコース酸化量およびグリコーゲン合成が低下することを明らかにしており、そのメカニズムの一つとして PI3K 活性の低下を挙げている。これらの研究から、血液中の FFA 濃度の上昇は筋細胞内への糖取り込みに必要なインスリンシグナル伝達系を抑制することによってインスリン抵抗性を引き起こしていると考えられる。なお、過剰なエネルギー食や高脂肪食を摂取し続けると、皮下や腹腔の脂肪組織以外にも脂肪が蓄積する。これは異所性脂肪と呼ばれ、本来であれば脂肪細胞に蓄積するはずの脂肪が、骨格筋や肝臓などの細胞 (組織) に蓄積した状態を表す。骨格筋細胞内に蓄積した脂肪 (中性脂肪) やその代謝産物が、インス

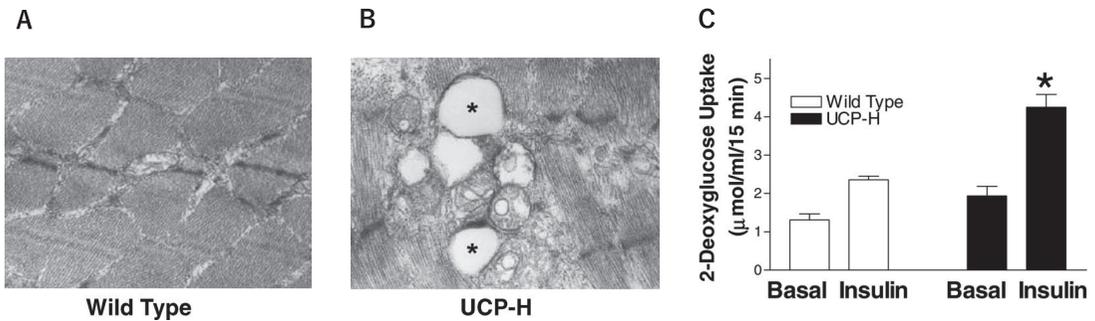


図2. 野生型マウス (A) と UCP-1 過剰発現マウス (B) の骨格筋における電子顕微鏡画像と骨格筋の糖取り込み能力 (C) の比較 (Han et al. 2004 改変).

野生型マウス (A) と比較して UCP-1 過剰発現マウス (B) では、骨格筋細胞内に大きな脂肪滴の蓄積が認められる。UCP-H マウスの糖取り込みについては、とりわけインスリン刺激時において増加する。

* $p < 0.001$ vs. Wild Type insulin.

リンの働きを弱め、骨格筋の血糖処理能力を低下させるという研究が報告されている (Phillips et al. 1996)。但し、異所性脂肪の蓄積がインスリン抵抗性の発症に関与しないと報告も存在する。Han ら (2004) は骨格筋特異的に UCP-1 を過剰発現させたマウスでは、骨格筋中の中性脂肪量が対照群のマウスと比較して5倍高い値を示したにもかかわらず、インスリン刺激による糖取り込み能力は有意に高い値を示すことを明らかにした (図2)。以上のことから、異所性脂肪とインスリン抵抗性の関係性については、今後の研究成果を待たねばならない。

骨格筋の糖取り込み能力を悪化させるメカニズムの二つ目は、内臓脂肪組織から分泌されるアディポカインである。とりわけ TNF- α の関与が示唆されている (Matsuzawa 2008)。血液中の TNF- α 濃度はウエスト周囲径に比例する (Park et al. 2005)。つまり、内臓脂肪量の過剰蓄積は脂肪細胞からの TNF- α 分泌量を増加させ、その結果、インスリンシグナルが抑制されることによって骨格筋の糖取り込み機能が低下してしまうと考えられている (Park et al. 2005)。Plomgaard ら (2007) は T2DM 患者の間において、血漿 TNF- α 濃度の高い者ほどインスリン感受性が低いことを

認めている。なお、骨格筋培養細胞に TNF- α を添加すると PI3K の活性が低下し、インスリンシグナル経路の低下が生じることが確認されている (Maeda et al. 2002)。対照的にインスリン抵抗性を低下 (改善) させるアディポカインも存在する。ラットにアディポネクチンと呼ばれるアディポカインを脳内へ持続的に投与 (4 週間) することによって内臓脂肪量が減少し、全身性のインスリン抵抗性が改善する (Park et al. 2011)。また、アカゲザルを対象とした研究では、体重および体脂肪量が増加するにつれて血中アディポネクチン濃度が低下することから (Hotta et al. 2001)、内臓脂肪蓄積が招くアディポネクチン濃度の低下がインスリン抵抗性を悪化させる要因であると考えられる。

以上のことから、内臓脂肪量の過剰蓄積は、血中の脂肪酸とともに TNF- α のようなアディポカインの分泌を増加させることによってインスリン抵抗性を引き起こすと考えられる。このことが、T2DM の予防や改善の方法として内臓脂肪量の減少が第一に指摘される理由である。

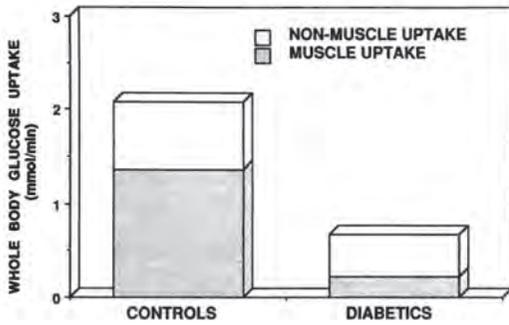


図3. 糖尿病患者における全身の糖取り込み能力と骨格筋の関係 (Bonadonna et al. 1993).

糖尿病患者では全身の糖取り込み能力が約67%低下する。骨格筋の糖取り込み能力については約84%低下し、これは全身の糖取り込み能力悪化の約81%に相当する。

3. 骨格筋の重要性と GLUT-4 の働き

骨格筋は食事で摂取する糖の85%を取り込んでいる組織である (DeFronzo et al. 1981)。T2DM 患者では骨格筋における糖取り込み能力が著しく減少する (Bonadonna et al. 1993, 図3)。したがって、骨格筋の糖取り込み能力を高めることは全身性の血糖値をコントロールする上で非常に重要である。

グルコースは親水性であるため、リン脂質から成る細胞膜を通過することができない。そのため、グルコースの細胞内への取り込みは糖輸送体 (GLUT) と呼ばれるタンパク質が仲介する。骨格筋には GLUT-1 と GLUT-4 の2種類の糖輸送体が発現している。GLUT-1 は細胞膜上に存在し、主に安静時における血糖の取り込みを担っていると考えられている (Douden et al. 1990, Fukumoto et al. 1989)。一方、GLUT4 は細胞内のミクロソーム画分に局在し、インスリンや運動、低酸素に反応して細胞膜上に移動 (トランスロケーション) してグルコースを取り込む (Douen et al. 1990, Hirshman et al. 1990, Kristiansen et al. 1996, Ryder et al. 2000)。また、骨格筋の糖取り込み量は GLUT-4 発現量によって規定される。Henriksen ら (1990) は、GLUT-4 発現量が異なる部位のラット骨格筋について最大糖取り込み

速度を検討した結果、GLUT-4 発現量と糖取り込み量の間に高い正の相関関係 ($r = 0.992$) が認められることを報告した。反対にマウス骨格筋の GLUT-4 を組織特異的にノックアウトすると、インスリン刺激時における骨格筋の糖取り込み量が低下する (Kim et al. 2001)。以上のことから、骨格筋の糖取り込み能力には GLUT-4 発現量が重要な役割を果たすと考えられている。しかしながら、T2DM 患者の骨格筋の GLUT-4 発現量は健康者のそれと同等である (Pedersen et al. 1990)。つまり、T2DM 患者で観察される糖取り込み能力の低下 (Cline et al. 1999) の原因は、GLUT-4 発現量の減少ではなく、GLUT-4 の膜移動の段階 (トランスロケーションの量) にあると考えられ、それを支持する報告もある (Ryder et al. 2000)。したがって、骨格筋のインスリン抵抗性を改善させるためにはインスリン刺激時にトランスロケーションする GLUT-4 量を正常化させることが必要であり、そのためにはインスリンが骨格筋に受容された時にどのようなシグナル伝達を引き起こすのかを理解しなければならない。

糖を摂取すると、膵臓のランゲルハンス島 β 細胞からインスリンが分泌される。インスリンと骨格筋細胞膜に存在するインスリン受容体の結合は、チロシンリン酸化を引き起こす。その結果として、特定のチロシン残基における IRS のリン酸化、PI3K およびその下流に存在する Akt/PKB の活性化が起こる (Mora et al. 2004)。その後、Akt/PKB が AS160 をリン酸化することによって、Rab-GAP 活性の低下を誘導し、GLUT-4 の細胞膜上へのトランスロケーションおよび糖取り込みを促進する (Sakamoto and Holman 2008, 図4)。

T2DM 患者におけるインスリンシグナルを検討した研究では、インスリン刺激時の IRS-1 のリン酸化および PI3K の活性が低下することが報告されている (Björnholm et al. 2000, Kim et al. 2003)。しかしながら、T2DM 患者ではその下流に存在する Akt のリン酸化が変化しないとする報告や (Kim et al. 1999)、減少するという報告 (Karlsson et al. 2005) が存在する。Akt の基質である AS160 は、Akt のリン酸化に関わらず低下

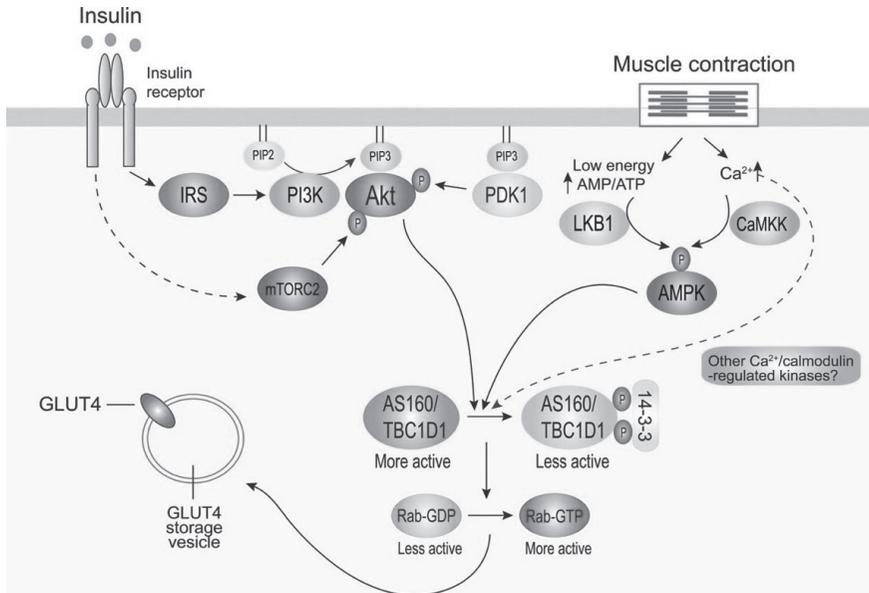


図 4. GLUT-4 のトランスロケーションに関わる細胞内情報伝達経路 (Sakamoto and Holman 2008) .

インスリンとインスリン受容体の結合は、チロシンリン酸化を引き起こす。その結果として、特定のチロシン残基における IRS のリン酸化、PI3K およびその下流に存在する Akt の活性化が起こる。その後、活性化した Akt が AS160 をリン酸化することによって、GLUT-4 の細胞膜上へのトランスロケーションが促進する。

することが報告されている (Karlsson et al. 2005, Middelbeek et al. 2013)。したがって、T2DM によって骨格筋の糖取り込みが低下するメカニズムには、AS160 のリン酸化の低下が関与していると考えられている (Karlsson and Zierath 2007)。

4. CR 法による減量が体重および内臓脂肪量に及ぼす影響

肥満者や T2DM 患者の骨格筋および全身性の糖取り込み機能を改善させるためには、内臓脂肪量を減少させることが重要である。体重および体脂肪量は、主にエネルギー摂取量とエネルギー消費量のバランスによって決まる (Fonseca et al. 2018)。そのため、毎日の食事摂取量を制限する減量方法 (CR 法) が医療現場において推奨されている (Maekawa et al. 2020)。「肥満症診療ガイドライン 2016」では、BMI = 25.0 ~ 34.9 の肥満症患者では、3 ~ 6 ヶ月をかけて現体重から 3% の減量が、BMI = 35.0 以上の高度肥満症の患者では同期間に 5 ~ 10% の減量がそれぞれ推奨されている (宮崎 2018)。我が国においては、

2008 年に開始された特定健診・特定保健指導のデータが集積・解析され、体重を数 % 減少させるだけでも病態が改善する可能性が示唆されている (Muramoto et al. 2014)。Muramoto ら (2014) は、特定健診・特定保健指導において肥満症の 3,480 人を対象として 1 年後の体重変化および血液項目等の変化量を検討した。その結果、現体重の 1 ~ 3% の減量によって、脂質代謝異常や高血糖が改善することを報告している。これらの結果は、現在の肥満症における減量目標策定の科学的な根拠となっている。表 1 には CR 法による減量成果を報告している主な研究を列挙した。CR 法の実施例では、~ 30% の軽度な CR 法を 6 週間 ~ 12 ヶ月間継続することによって、体重および体脂肪量がそれぞれ、2 ~ 11% と 6 ~ 27% 減少する (Hołowko et al. 2019, Melanson et al. 2012, Racette et al. 2006, Redman et al. 2009, Weiss et al. 2006, 表 1)。Melanson ら (2012) の研究では、BMI > 30 の高度肥満症患者に対する 30% の CR 法 (12 週間) によって、約 2% の体重減少と約 10% の体脂肪量減少を認めている。

表1 期間や割合の異なるCR法による減量が体重・内臓脂肪および体脂肪量に及ぼす影響

文献	被験者	期間	摂取エネルギー	体重 (kg change)	内臓脂肪 (kg change)	体脂肪 (kg change)
Holowko et al. 2018	n = 94 年齢 35.7 ± 5.3 歳 BMI 28.1 ± 4.2 (20% CR)	6 週	1. 20% CR	1. ↓2.1% (-1.9 kg)	1. —	1. ↓6% (1.7 kg)
	2. 30% CR		2. ↓2.7% (-2.4 kg)	2. —	2. ↓8% (2.2 kg)	
Melanson et al. 2012	n = 157 年齢 38.7 ± 7 歳 BMI 31.8 ± 2.2	12 週	30% CR	↓2% (-4 kg)	—	↓10% (-4 kg)
Redman et al. 2007	n = 35 年齢 男性: 38.2 ± 6.3 歳 女性: 39.3 ± 4.8 歳 BMI 男性: 28.5 ± 1.3 女性: 27.3 ± 1.4	1. 3ヵ月 2. 6ヵ月	25% CR	1. ↓7.4% (男性: -6.5 kg) (女性: -5.4 kg) 2. ↓10.4% (男性: -9.2 kg) (女性: -7.6 kg)	1. — 2. ↓30% (-1.4 kg)	1. — 2. 男性: ↓27% (-5.8 kg) 女性: ↓21% (-5.7 kg)
	Racette et al. 2006	n = 48 年齢 57 ± 1 歳 BMI 27.3 ± 0.3	1. 3ヵ月 2. 6ヵ月 3. 9ヵ月 4. 12ヵ月	20% CR	1. ↓6% (-4.7 kg) 2. ↓8.6% (-6.8 kg) 3. ↓9.7% (-7.6 kg) 4. ↓10.2% (-8.0 kg)	1. — 2. — 3. — 4. —
Weiss et al. 2006	n = 379 年齢 50 ~ 60 歳 BMI 27.1 ± 2.5	12ヵ月	20% CR	↓11% (-8.2 kg)	↓25% (-2.1 kg)	↓22% (-5.6 kg)

BMI ; body mass index, CR; calorie restriction.

体重および体脂肪量はCR法の制限割合と期間依存的に減少するものの、減量期間が長くなるにつれてそれらの減少率は鈍化する (Racette et al. 2006)。これは体重の減少に伴ってエネルギー消費量も減少するためであると考えられている。(厚生労働省 2020)。したがって、毎日の摂取エネルギー量を一定にして減量を行う場合には、体重の減少率の程度を鑑みながら更なるCRの割合を増やすか、もしくは運動等による消費エネルギー量を増加させる必要がある。

CR法に関する体重および体脂肪減少効果が検討される中、CR法を行う際の栄養素の割合についても検討がなされている。糖を多く含む食事の摂取は、インスリンの分泌を促進し脂肪合成を高めるという背景が理由である (Klemm et al. 2001)。Hallら (2018) はBMI > 30以上の肥満者を対象に、6日間の低糖食あるいは低脂肪食 (CR = 30%) の介入研究を行った。その結果、1日あたりの脂肪の減少量は、低糖食と比較して低

脂肪食を摂取した場合に有意に高かった (Hall et al. 2015)。したがって、同じ割合のCR法であった場合、脂質の摂取量を減らす方が体脂肪減少には効果的かもしれない。

5. CRに対する骨格筋の糖代謝機能の適応

これまでに多くの研究によって全身の糖代謝機能に対するCR法の影響が検討されている (Gao et al. 2015, Kemnitz et al. 1994, Matyi et al. 2018)。Weissら (2006) はヒトを対象に12ヶ月の20%CR法を実施した場合、CRを行わない被験者よりも、経口糖負荷試験中の血糖値をより少ないインスリン量によって低下させることができることを報告した。一方、我々の研究では、T2DMモデルマウスを対象に40%CR法を行った結果、40%CRのマウスでは経口糖負荷試験中のグルコース濃度が対照マウスよりも低値を示した (Nonaka et al. 2021)。これらの結果から、CR法による減量は、全身のインスリン抵抗性および

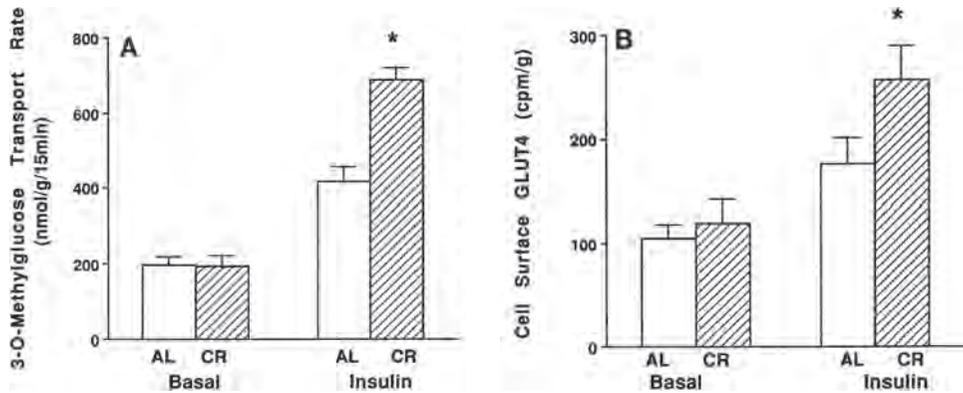


図5. CR法がインスリン刺激による糖取り込み能力 (A) と細胞膜上の GLUT-4 量 (B) に及ぼす影響 ((Dean et al. 1998)).

20 日間の 40%CR法によって、ラット骨格筋におけるインスリン刺激による骨格筋の糖取り込み能力 (A) と細胞膜上の GLUT-4 量 (B) が増加する。* $p < 0.05$ vs. AL.

糖代謝機能を改善させると考えられる。また、CR法による減量は T2DM の予防や治療のための有効な手段となり得ることが示唆される。

CRに伴う全身の糖代謝機能の改善・インスリン感受性の向上はどのようなメカニズムであるのかについてはいくつかの報告がある。Wetterら (1999) は、安定同位体標識グルコーストレーサー法によって、CR後の骨格筋における糖の取り込みが亢進したことを明らかにした。また、Sharmaら (2011) は2ヶ月間にわたる 35%CR法を実施したラットから滑車筋を摘出し、インスリンによる糖取り込み能力を対照群と比較した。その結果、CR法を行ったラット滑車筋では、インスリン刺激による糖取り込み能力が上昇していた。現在のところCR法による骨格筋の糖取り込み能力の改善には、GLUT-4発現量は関与しないことが報告されている (Sequea et al. 2012, Wang et al. 1997)。一方、Deanら (1998) はラットに対する20日間の40%CR法の結果、インスリン刺激による滑車筋の糖取り込み能力が向上したことを観察しつつ、細胞膜上の GLUT-4量も増加することを報告した (図5)。つまり、CR法による糖取り込み能力の向上は、細胞内の GLUT-4の量は変化せずとも細胞膜上へ移動した GLUT-4が増加したことによるものと示唆されている (Dean et al. 1998)。また、この GLUT-4の膜移動の背

景にはCR後によるインスリン誘導性 Akt 活性の亢進が示唆されている (McCurdy and Cartee 2005, Sharma et al. 2011)。この機序は、CR後の骨格筋に対して Akt 阻害剤である MK-2206 を添加するとインスリン存在下の糖取り込み量が上昇しなかったことを報告した Wangら (2016) の結果によっても支持される。CRによる骨格筋のインスリン感受性の向上には Akt の活性化が関与していると考えられるものの、CRと Akt 活性化との間や Akt から GLUT-4の膜輸送までを繋ぐメカニズムについてはさらなる研究の進展を期待する。

なお、脂肪組織 (細胞) も CR法による全身性糖代謝機能の改善に寄与する可能性がある。我々は、T2DMモデルマウスに対する40%CRを行った結果、脂肪組織における GLUT-4発現量が対照群よりも高値を示したことを認めた (Nonaka et al. 2021, 図6)。脂肪組織の GLUT-4の欠損は骨格筋の糖取り込み能力を低下させることが示唆されているが (Abel et al. 2001)、このことは骨格筋と脂肪組織の間に脂肪細胞から分泌される因子の関与があるからである (Yang et al. 2005)。Yangら (2005) は、脂肪組織特異的な GLUT4欠損 (G4AKO) マウスやインスリン抵抗性の認められる肥満者では、血液中において脂肪組織由来の RBP4 と呼ばれるタンパク質濃度が増加し、

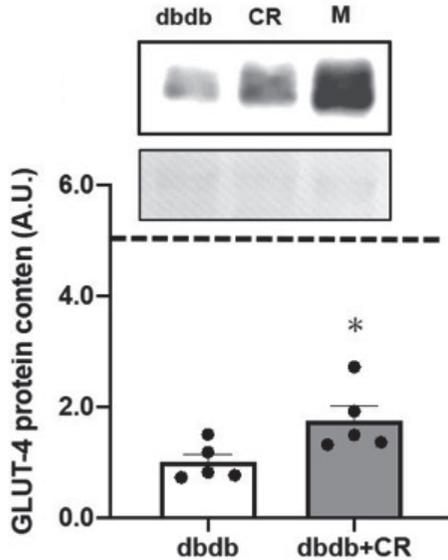


図6. CR法がT2DMモデルマウスの脂肪組織におけるGLUT-4発現量に及ぼす影響(Nonaka et al. 2021). 3週間の40%CR法によって、T2DMモデルマウスの骨格筋GLUT-4発現量は増加する.
* $p < 0.05$ vs. dbdb.

これが骨格筋のインスリンシグナルを悪化させることを明らかにした。実際に、G4AKOマウスから単離した骨格筋ではインスリン刺激による糖取り込み能力は低下しないことが報告されている(Abel et al. 2001)。

6. 絶食を伴う減量に対する生体の適応

CR法による減量は体重および体脂肪量が減少し、全身の糖代謝機能が改善する。ただし、CR法では食欲が満たされず、満腹感を得られない期間が長期間続くことから、ストレスが大きくモチベーションを保つことが難しいと言われている。実際、肥満者を対象として0.5～1.0 kg/週の体重減少を目標にしたCR法では、CR開始から1ヶ月後には21%の人が継続を断念し、さらに6ヶ月後にはその割合が57%にも上った(Colombo et al. 2014)。このような背景から、CR法に代わる開明的な減量方法として、短期間の絶食による減量法(FAST法)が近年注目されている(Harvie et al. 2011, Teng et al. 2011)。FAST法による

減量は食事制限が数日間のため、減量に伴うストレスを軽減することができると期待されている。Bakら(2018)は健常者および肥満者に対して72時間のFAST法を実施したところ、体重が3.5～5%減少することを報告した。また、Dingら(2016)はマウスに対して24時間のFAST法を行った結果、腹腔内脂肪量が著しく減少したことを認めた。肝臓や骨格筋にグリコーゲンとして貯蔵されている糖はFAST法の際に減少する。Izumidaら(2013)はFAST法によって肝臓グリコーゲン量が減少した場合には、肝臓-脳-脂肪組織を跨ぐ臓器間シグナルが促進することによってHSLやATGLが活性化し、結果的に脂肪分解が亢進することを示唆している。

骨格筋に関しては、48時間のFAST法によって骨格筋GLUT-4の発現量の増加とインスリン刺激による糖取り込み能力が上昇することが動物実験によって報告されている(Charron and Kahn 1990, Le Marchand and Freychet 1979)。一方、数日間におよぶFAST法の場合、膵臓のインスリン分泌能力が低下するという報告もある(Fink et al. 1974)。したがって、長期にわたるFAST法では、インスリンの分泌能力が低下に起因する全身性糖代謝機能の悪化が懸念される。FAST法の実施条件(期間やインターバル等)は、今後の詳細な研究によって実験証拠を蓄積する必要がある。

7. 終わりに

本稿では、肥満が骨格筋のインスリン抵抗性を引き起こすメカニズムの他、CR法やFAST法による骨格筋の糖取り込み能力への影響を概説しながら、T2DM患者では、骨格筋の糖取り込み機能を改善させることが重要であることを強調する。近年では、分子生物学的な手法によってCR法による減量が骨格筋におけるGLUT-4の膜移動を促進させる分子機序が解明されつつある。なお、世間には話題先行で広まっている減量法があるが、それらの中には生体に及ぼす影響とそのメカニズムに実験的根拠が不十分なものが多く、健康を獲得するための実施には慎重を要する。今後、

骨格筋の糖取り込み機構に関する研究がさらに進み、科学的証拠に基づくCR法やFAST法が提案され、安全かつ健全に体重管理ができるようになることを期待する。

引用文献

- Abel, E.D., Peroni, O., Kim, J.K., Kim, Y.B., Boss, O., Hadro, E., Minnemann, T., Shulman, G.I., and Kahn, B.B. (2001) Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 409: 729–733.
- Bak, A.M., Vendelbo, M.H., Christensen, B., Viggers, R., Bibby, B.M., Rungby, J., Jørgensen, J.O.L., Møller, N., and Jessen, N. (2018) Prolonged fasting-induced metabolic signatures in human skeletal muscle of lean and obese men. *PLoS One* 13: e0200817.
- Björnholm, M., Kawano, Y., Lehtihet, M., and Zierath, J.R. (1997) Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 46: 524–527.
- Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., and Rossetti, L. (1994) Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93: 2438–2446.
- Bonadonna, R.C., Del Prato, S., Saccomani, M.P., Bonora, E., Gulli, G., Ferrannini, E., Bler, D., Cobelli, C., and DeFronzo, R.A. (1993) Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 92: 486–494.
- Carey, D.G., Jenkins, A.B., Campbell, L. V., Freund, J., and Chisholm, D.J. (1996) Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45: 633–638.
- Carr, D.B., Utzschneider, K.M., Hull, R.L., Kodama, K., Retzlaff, B.M., Brunzell, J.D., Shofer, J.B., Fish, B.E., Knopp, R.H., and Kahn, S.E. (2004) Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 53: 2087–2094.
- Charron, M.J., and Kahn, B.B. (1990) Divergent molecular mechanisms for insulin-resistant glucose transport in muscle and adipose cells in vivo. *J Biol Chem*. 265: 7994–8000.
- Cline, G.W., Petersen, K.F., Krssak, M., Shen, J., Hundal, R.S., Trajanoski, Z., Inzucchi, S., Dresner, A., Rothman, D.L., and Shulman, G.I. (1999) Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 341: 240–246.
- Colombo, O., Ferretti, V.V., Ferraris, C., Trentani, C., Vinai, P., Villani, S., and Tagliabue, A. (2014) Is drop-out from obesity treatment a predictable and preventable event? *Nutr J* 13: 1–7.
- Dean, D.J., Brozinick, J.T., Cushman, S.W., and Cartee, G.D. (1998) Calorie restriction increases cell surface GLUT-4 in insulin-stimulated skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 275: E957-E964.
- DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Sato, Y., Felig, P., and Wahren, J. (1981) Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest* 68: 1468–1474.
- Ding, H., Zheng, S., Garcia-Ruiz, D., Hou, D., Wei, Z., Liao, Z., Li, L., Zhang, Y., Han, X., Zen, K., Zhang, C.Y., Li, J., and Jiang, X. (2016) Fasting induces a subcutaneous-to-visceral fat switch mediated by microRNA-149-3p and suppression of PRDM16. *Nat Commun* 7: 11533.
- Donnelly, J.E., Blair, S.N., Jakicic, J.M., Manore,

- M.M., Rankin, J.W., and Smith, B.K. (2009) American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 41: 459-471.
- Douen, A.G., Ramlal, T., Cartee, G.D., and Klip, A. (1990) Exercise modulates the insulin-induced translocation of glucose transporters in rat skeletal muscle. *FEBS Lett* 261: 256-260.
- Dresner, A., Laurent, D., Marcucci, M., Griffin, M.E., Dufour, S., Cline, G.W., Slezak, L.A., Andersen, D.K., Hundal, R.S., Rothman, D.L., Petersen, K.F., and Shulman, G.I. (1999) Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103: 253-259.
- Fink, G., Gutman, R.A., Cresto, J.C., Selawry, H., Lavine, R., and Recant, L. (1974) Glucose-induced insulin release patterns: effect of starvation. *Diabetologia* 10: 421-425.
- Fonseca, D.C., Sala, P., de Azevedo Muner Ferreira, B., Reis, J., Torrinhas, R.S., Bendavid, I., and Linetzky Waitzberg, D. (2018) Body weight control and energy expenditure. *Clin Nutr Exp* 20: 55-59.
- Fukumoto, H., Kayano, T., Buse, J.B., Edwards, Y., Pilch, P.F., Bell, G.I., and Seino, S. (1989) Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and other insulin-responsive tissues. *J Biol Chem* 264: 7776-7779.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., and Shimomura, I. (2017) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 114: 1752-1761.
- Gao, X., Yan, D., Zhao, Y., Tao, H., and Zhou, Y. (2015) Moderate calorie restriction to achieve normal weight reverses β -cell dysfunction in diet-induced obese mice: involvement of autophagy. *Nutr Metab (Lond)* 12: 34.
- Hall, K.D., Bemis, T., Brychta, R., Chen, K.Y., Courville, A., Crayner, E.J., Goodwin, S., Guo, J., Howard, L., Knuth, N.D., Miller, B. V., Prado, C.M., Siervo, M., Skarulis, M.C., Walter, M., Walter, P.J., and Yannai, L. (2015) Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metab* 22: 427-436.
- Han, D.H., Nolte, L.A., Ju, J.S., Coleman, T., Holloszy, J.O., and Semenkovich, C.F. (2004) UCP-mediated energy depletion in skeletal muscle increases glucose transport despite lipid accumulation and mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E347-E353.
- Harvie, M.N., Pegington, M., Mattson, M.P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., Cuzick, J., Jebb, S.A., Martin, B., Cutler, R.G., Son, T.G., Maudsley, S., Carlson, O.D., Egan, J.M., Flyvbjerg, A., and Howell, A. (2011) The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes* 35: 714-727.
- Henriksen, E.J., Bourey, R.E., Rodnick, K.J., Koranyi, L., Permutt, M.A., and Holloszy, J.O. (1990) Glucose transporter protein content and glucose transport capacity in rat skeletal muscles. *Am J Physiol* 259: E593-E598.
- Hirshman, M.F., Goodyear, L.J., Wardzala, L.J., Horton, E.D., and Horton, E.S. (1990) Identification of an intracellular pool of glucose transporters from basal and insulin-stimulated rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 265: 987-991.
- Hołowko, J., Michalczyk, M.M., Zajac, A., Czerwińska-Rogowska, M., Ryterska,

- K., Banaszczak, M., Jakubczyk, K., and Stachowska, E. (2019) Six Weeks of Calorie Restriction Improves Body Composition and Lipid Profile in Obese and Overweight Former Athletes. *Nutrients* 11: 1461.
- Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N.L., Ortmeier, H.K., Arita, Y., Hansen, B.C., and Matsuzawa, Y. (2001) Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50: 1126-1133.
- Izumida, Y., Yahagi, N., Takeuchi, Y., Nishi, M., Shikama, A., Takarada, A., Masuda, Y., Kubota, M., Matsuzaka, T., Nakagawa, Y., Iizuka, Y., Itaka, K., Kataoka, K., Shioda, S., Nijima, A., Yamada, T., Katagiri, H., Nagai, R., Yamada, N., Kadowaki, T., and Shimano, H. (2013) Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun* 4: 2316.
- Karlsson, H.K.R., and Zierath, J.R. (2007) Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys* 48: 103-113.
- Kemnitz, J.W., Roecker, E.B., Weindruch, R., Elson, D.F., Baum, S.T., and Bergman, R.N. (1994) Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 266: E540-E547.
- Kim, J.K., Zisman, A., Fillmore, J.J., Peroni, O.D., Kotani, K., Perret, P., Zong, H., Dong, J., Kahn, C.R., Kahn, B.B., and Shulman, G.I. (2001) Glucose toxicity and the development of diabetes in mice with muscle-specific inactivation of GLUT4. *J Clin Invest* 108: 153-160.
- Kim, J.Y., Nolte, L.A., Hansen, P.A., Han, D.H., Ferguson, K., Thompson, P.A., and Holloszy, J.O. (2000) High-fat diet-induced muscle insulin resistance: Relationship to visceral fat mass. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R2057-R2065.
- Kim, Y.B., Kotani, K., Ciaraldi, T.P., Henry, R.R., and Kahn, B.B. (2003) Insulin-stimulated protein kinase C lambda/zeta activity is reduced in skeletal muscle of humans with obesity and type 2 diabetes: reversal with weight reduction. *Diabetes* 52: 1935-1942.
- Kim, Y.B., Nikoulina, S.E., Ciaraldi, T.P., Henry, R.R., and Kahn, B.B. (1999) Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 104: 733.
- Klemm, D.J., Leitner, J.W., Watson, P., Nesterova, A., Reusch, J.E.B., Goalstone, M.L., and Draznin, B. (2001) Insulin-induced adipocyte differentiation. Activation of CREB rescues adipogenesis from the arrest caused by inhibition of prenylation. *J Biol Chem* 276: 28430-28435.
- Kristiansen, S., Hargreaves, M., and Richter, E.A. (1996) Exercise-induced increase in glucose transport, GLUT-4, and VAMP-2 in plasma membrane from human muscle. *Am J Physiol* 270: E197-E201.
- Krook, A., Björnholm, M., Galuska, D., Jiang, X.J., Fahlman, R., Myers, M.G., Wallberg-Henriksson, H., and Zierath, J.R. (2000) Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49: 284-292.
- Le Marchand-Brustel, Y., and Freychet, P. (1979) Effect of Fasting and Streptozotocin Diabetes on Insulin Binding and Action in the Isolated Mouse Soleus Muscle. *J Clin Invest* 64: 1505-1515.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Tochino, Y., Okutomi, K.,

- Horie, M., Takeda, S., Aoyama, T., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y. (2002) Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8: 731–737.
- Maekawa, S., Niizawa, M., and Harada, M. (2020) A Comparison of the Weight Loss Effect between a Low-carbohydrate Diet and a Calorie-restricted Diet in Combination with Intra-gastric Balloon Therapy. *Intern Med* 59: 1133–1139.
- Matsuzawa, Y. (2008) The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)* 32 Suppl 7: S83–S92.
- Matyi, S., Jackson, J., Garrett, K., Deepa, S.S., and Unnikrishnan, A. (2018) The effect of different levels of dietary restriction on glucose homeostasis and metabolic memory. *GeroScience* 40: 139–149.
- McCurdy, C.E., and Cartee, G.D. (2005) Akt2 Is Essential for the Full Effect of Calorie Restriction on Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Skeletal Muscle. *Diabetes* 54: 1349–1356.
- Melanson, K.J., Summers, A., Nguyen, V., Brosnahan, J., Lowndes, J., Angelopoulos, T.J., and Rippe, J.M. (2012) Body composition, dietary composition, and components of metabolic syndrome in overweight and obese adults after a 12-week trial on dietary treatments focused on portion control, energy density, or glycemic index. *Nutr J* 11: 57.
- Middelbeek, R.J.W., Chambers, M.A., Tantiwong, P., Treebak, J.T., An, D., Hirshman, M.F., Musi, N., and Goodyear, L.J. (2013) Insulin stimulation regulates AS160 and TBC1D1 phosphorylation sites in human skeletal muscle. *Nutr Diabetes* 3: e74.
- Mora, A., Komander, D., Van Aalten, D.M.F., and Alessi, D.R. (2004) PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. *Semin Cell Dev Biol* 15: 161–170.
- Muramoto, A., Matsushita, M., Kato, A., Yamamoto, N., Koike, G., Nakamura, M., Numata, T., Tamakoshi, A., and Tsushita, K. (2014) Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 8: e466–e475.
- Nonaka, Y., Takeda, R., Kano, Y., and Hoshino, D. (2021) Short-Term Calorie Restriction Maintains Plasma Insulin Concentrations along with a Reduction in Hepatic Insulin-Degrading Enzyme Levels in db/db Mice. *Nutrients* 13: 1190.
- Park, H.S., Park, J.Y., and Yu, R. (2005) Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 69: 29–35.
- Park, S., Kim, D.S., Kwon, D.Y., and Yang, H.J. (2011) Long-term central infusion of adiponectin improves energy and glucose homeostasis by decreasing fat storage and suppressing hepatic gluconeogenesis without changing food intake. *J Neuroendocrinol* 23: 687–698.
- Pedersen, O., Bak, J.F., Andersen, P.H., Lund, S., Moller, D.E., Flier, J.S., and Kahn, B.B. (1990) Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 39: 865–870.
- Petersen, K.F., Dufour, S., Morino, K., Yoo, P.S., Cline, G.W., and Shulman, G.I. (2012) Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 109: 8236–8240.
- Phelan, S., Wadden, T.A., Berkowitz, R.I., Sarwer, D.B., Womble, L.G., Cato, R.K., and Rothman, R. (2007) Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 31: 1442–1448.
- Phillips, D.I.W., Caddy, S., Ilic, V., Fielding, B.A., Frayn, K.M., Borthwick, A.C., and Taylor, R.

- (1996) Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 45: 947–950.
- Plomgaard, P., Nielsen, A.R., Fischer, C.P., Mortensen, O.H., Broholm, C., Penkowa, M., Krogh-Madsen, R., Erikstrup, C., Lindgaard, B., Petersen, A.M.W., Taudorf, S., and Pedersen, B.K. (2007) Associations between insulin resistance and TNF- α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 2562–2571.
- Racette, S.B., Weiss, E.P., Villareal, D.T., Arif, H., Steger-May, K., Schechtman, K.B., Fontana, L., Klein, S., and Holloszy, J.O. (2006) One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61: 943–950.
- Redman, L.M., Heilbronn, L.K., Martin, C.K., Alfonso, A., Smith, S.R., and Ravussin, E. (2007) Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 865–872.
- Ryder, J.W., Yang, J., Galuska, D., Rincón, J., Björnholm, M., Krook, A., Lund, S., Pedersen, O., Wallberg-Henriksson, H., Zierath, J.R., and Holman, G.D. (2000) Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49: 647–654.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A.A., Ogurtsova, K., Shaw, J.E., Bright, D., Williams, R., and IDF Diabetes Atlas Committee. (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 157: 107843.
- Sakamoto, K., and Holman, G.D. (2008) Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E29–E37.
- Sequea, D.A., Sharma, N., Arias, E.B., and Cartee, G.D. (2012) Calorie restriction enhances insulin-stimulated glucose uptake and Akt phosphorylation in both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscle of 24-month-old rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67: 1279–1285.
- Sharma, N., Arias, E.B., Bhat, A.D., Sequea, D.A., Ho, S., Croff, K.K., Sajan, M.P., Farese, R. V., and Cartee, G.D. (2011) Mechanisms for increased insulin-stimulated Akt phosphorylation and glucose uptake in fast- and slow-twitch skeletal muscles of calorie-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300: E966–E978.
- Surapongchai, J., Rattanavichit, Y., Buniam, J., and Saengsirisuwan, V. (2018) Exercise protects against defective insulin signaling and insulin resistance of glucose transport in skeletal muscle of angiotensin II-infused rat. *Front Physiol* 9: 358.
- Teng, N.I.M.F., Shahar, S., Manaf, Z.A., Das, S.K., Taha, C.S.C., and Ngah, W.Z.W. (2011) Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav* 104: 1059–1064.
- Virtanen, K.A., Iozzo, P., Hällsten, K., Huupponen, R., Parkkola, R., Janatuinen, T., Lönnqvist, F., Viljanen, T., Rönnemaa, T., Lönnroth, P., Knuuti, J., Ferrannini, E., and Nuutila, P. (2005) Increased Fat Mass Compensates for Insulin Resistance in Abdominal Obesity and Type 2 Diabetes A Positron-Emitting Tomography Study. *Diabetes* 54: 2720–2726.

- Wang, H., Arias, E.B., and Cartee, G.D. (2016) Calorie restriction leads to greater Akt2 activity and glucose uptake by insulin-stimulated skeletal muscle from old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R449–R458.
- Wang, Z.Q., Bell-Farrow, A.D., Sonntag, W., and Cefalu, W.T. (1997) Effect of age and caloric restriction on insulin receptor binding and glucose transporter levels in aging rats. *Exp Gerontol* 32: 671–684.
- Weiss, E.P., Racette, S.B., Villareal, D.T., Fontana, L., Steger-May, K., Schechtman, K.B., Klein, S., and Holloszy, J.O. (2006) Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 84: 1033.
- Wetter, T.J., Gazdag, A.C., Dean, D.J., and Cartee, G.D. (1999) Effect of calorie restriction on in vivo glucose metabolism by individual tissues in rats. *Am J Physiol* 276: E728-E738.
- Yang, Q., Graham, T.E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O.D., Zabolotny, J.M., Kotani, K., Quadro, L., and Kahn, B.B. (2005) Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat* 2005 4367049. 436: 356–362.
- Zhang, L., Qian, H., and Fu, H. (2018) To be thin but not healthy - The body-image dilemma may affect health among female university students in China. *PLoS One* 13: e0205282.
- 厚生労働省 (2017) 平成 28 年国民健康・栄養調査報告. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h28-houkoku.html> (参照日 2022 年 11 月 6 日)
- 厚生労働省 (2019) 日本人の食事摂取基準 (2020 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会 報告書. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html (参照日 2022 年 11 月 6 日)
- 宮崎滋 (2018) 肥満症診療ガイドライン 2016. 日本内科学会雑誌 107: 262–268.
- 2022 年 11 月 12 日受付
2022 年 12 月 26 日受理