

REVIEW

タウリンと骨格筋の血糖取り込み

羅 成圭*

要約

日本において糖尿病は国民病と言えるほど罹患者の多い疾患であるが、タウリンには糖尿病による高血糖状態を改善する効果がある。骨格筋はインスリンや運動（筋収縮）の作用で血糖を取り込み、血糖値を低下させる重要な器官である。本稿では「膵臓からのインスリン分泌」と「骨格筋における血糖取り込み」にタウリンが及ぼす影響についてまとめた。タウリンは、膵臓からのインスリン分泌や、インスリンシグナル関連因子、そして糖輸送体 GLUT4 の発現量を増やすようだ。しかし、タウリンがインスリン標的器官である骨格筋における血糖取り込みに及ぼす影響については十分に研究されておらず、タウリンが骨格筋の血糖取り込みを高める機序については、これから更なる研究が必要である。

はじめに

厚生労働省がおこなう「国民健康・栄養調査」によると、糖尿病が強く疑われる糖尿病有病者、糖尿病の可能性を否定できない糖尿病予備群はいずれも約 1000 万人存在すると推計されている。また、日本における糖尿病有病者の割合は、最近 20 年間で増加傾向にある。

骨格筋はヒトの体重のおよそ半分を占める人体最大の器官であり、血中のグルコース（血糖）の 85% 以上は骨格筋に取り込まれ血糖値が低下する^{1,2}。したがって、骨格筋の血糖を取り込む（血糖値を低下させる）能力が低下すると糖尿病の発症率を高めることになる。

血糖値が上昇すると膵臓からインスリンが分泌され、骨格筋などのインスリン標的器官で血糖が取り

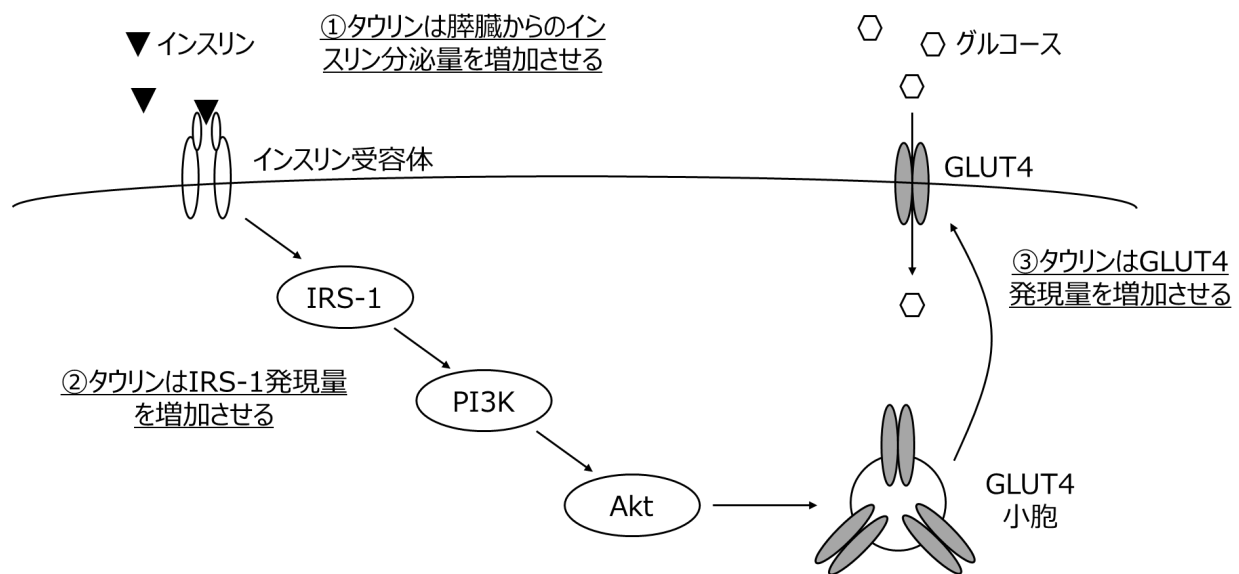


図1 インスリンによる骨格筋の血糖取り込み促進メカニズム

インスリンが筋細胞膜上のインスリン受容体に結合することでインスリンシグナルが伝達され、糖輸送体 GLUT4 が小胞から筋細胞膜上へトランスポレーションすることでグルコースが取り込まれる。タウリンは膵臓からのインスリン分泌を高める³⁻⁵だけでなく、IRS-1 や GLUT4 の発現量を増やす作用がある^{6,7}。

キーワード：インスリン、血糖、AMPK、GLUT4

徳島大学 教養教育院

*〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町 1-1

E-mail : songgyura@tokushima-u.ac.jp

込まれる。具体的には、インスリンが細胞膜上のインスリン受容体に結合してインスリンシグナルが伝達される。そして、糖輸送体の一つである GLUT4 が細胞膜へトランスロケーションし血糖取り込みが促進される (図 1)。また、運動 (筋収縮) は、インスリン非依存的に様々なシグナルを介して GLUT4 をトランスロケーションさせ血糖取り込みを促進する (図 2)。

本稿では、骨格筋における血糖取り込みに影響する様々な要因のうち、「膵臓からのインスリン分泌」と「骨格筋における血糖取り込み」の二つの要因に対するタウリンの影響について解説したい。

タウリンが高血糖を改善する機序

血糖値が上昇すると、膵臓のβ細胞が血糖上昇を感知しインスリンを分泌し、このインスリンによって骨格筋、脂肪、肝臓などの末梢組織で血糖が取り込まれ血糖値が低下する。多くの先行研究では、タウリンは膵臓β細胞からのインスリンの分泌を高めることで高血糖状態を改善する可能性があることが報告されている。

Nakaya ら³は、II型糖尿病モデルラットである Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットの餌に 5%のタウリンを混ぜ与えると、経口糖負荷試験の成績が改善することを報告している。Kim ら⁴も同様に、OLETF ラットに 2%のタウリン

水溶液を 12 週間投与すると、血糖値とインスリン抵抗性が低下したことを報告している。さらに、通常マウスにおいても 2%のタウリン水溶液を投与すると、膵臓からのインスリンの分泌が増加したことが確認されている⁵。これらの報告から、タウリンが高血糖を改善するメカニズムは、膵臓からのインスリン分泌を高める作用が関与していることが明らかになっている。

タウリンが骨格筋のインスリンシグナルや GLUT4 発現量に及ぼす影響

血糖値が上昇すると、膵臓からインスリンが分泌される。インスリンが骨格筋の細胞膜表面にあるインスリン受容体に結合すると、insulin receptor substrate-1 (IRS-1) や Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)、Akt といったインスリンシグナル伝達経路が活性化される。この一連のシグナルによって GLUT4 が細胞内部から細胞膜へトランスロケーションすることで血糖取り込みが促進される (図 1)。これが骨格筋におけるインスリン依存性血糖取り込みのメカニズムの一つである。

Zhao ら⁶は、高脂肪高シヨ糖食を摂取させたラットに 2%のタウリン水溶液を投与したところ、糖負荷試験で評価した血糖取り込みの改善とともに、IRS-1 や GLUT4 の mRNA ならびにタンパク質発現量の増加が確認されたと報告している。また

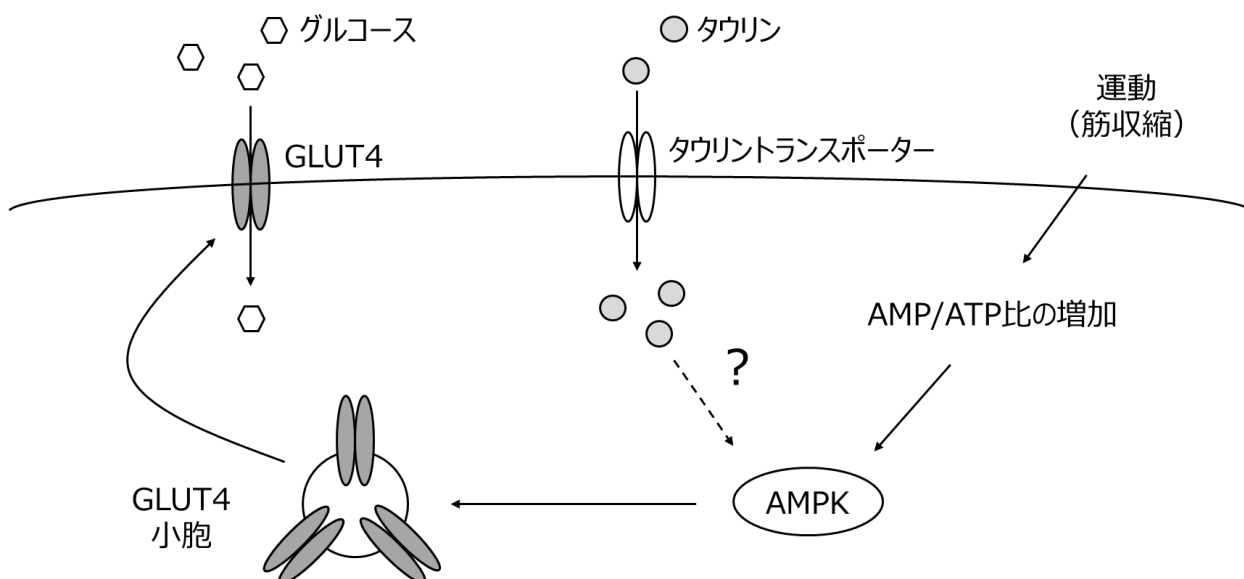


図 2 AMPK による骨格筋の血糖取り込み促進メカニズムとタウリン

運動 (筋収縮) はインスリン非依存的に骨格筋の血糖取り込みを高めるが、そのメカニズムには AMPK の活性化が関与している。腸管上皮モデル Caco-2 細胞においてタウリンが AMPK を活性化させることが報告されている¹¹が、骨格筋においてタウリンが AMPK を活性化させ血糖取り込みを高めるかは明らかではない。

Mikamiら⁷は、II型糖尿病モデルマウスである KK-A (y) マウスへのタウリンと魚油を併用投与は、魚油単独投与と比べ、骨格筋細胞膜上の GLUT4 タンパク質発現量を効果的に増加させたことを報告している。これらのことから、タウリンの投与はインスリン分泌を促進するだけでなく、IRS-1 や GLUT4 タンパク質発現量を増加させて血糖取り込みを高める効果があることが示唆される。しかし、骨格筋の血糖取り込みを最も反映するのは、インスリンシグナルの中でも、IRS-1 や PI3K の下流にある Akt のリン酸化状態である。タウリンが骨格筋 Akt のリン酸化に及ぼす影響については不明である。

タウリンが骨格筋の AMPK の活性と血糖取り込みを高める可能性

運動（筋収縮）がインスリン非依存的に血糖の取り込みを高めることはよく知られている⁸。II型糖尿病患者などのインスリン抵抗性（インスリンが分泌されても血糖値が下がりにくい）がある患者に運動療法が推奨されるのはこのためである。Takahashiら⁹は、運動後の糖負荷試験時にマウスにタウリン（50 mg/g 体重）を投与すると、血糖取り込みが増加したことを報告している。その際、インスリン濃度にタウリン非投与群との差は認められなかったことから、タウリンにはインスリン分泌を高めるのとは別の経路から血糖取り込みを高める働きがある可能性が示唆される。

運動がインスリン非依存的に骨格筋の血糖取り込みを高める経路には AMP 依存性プロテインキナーゼ（5'AMP-activated protein kinase: AMPK）が一部関与している^{10,11}。AMPK は運動（筋収縮）によって活性化され GLUT4 をトランスロケーションさせ血糖取り込みを高める（図 2）。

Satsuら¹²は、腸管上皮モデル Caco-2 細胞にタウリンを添加すると AMPK が活性化したことを報告している。しかし、タウリン添加によって AMPK が活性化したにもかかわらず、腸管の糖取り込みは低下した。さらに、糖取り込みを低下させることが報告されているチオレドキシン相互作用タンパク質（Thioredoxin-interacting protein: TXNIP）の mRNA ならびにタンパク質発現が増加していた^{12,13}。

骨格筋における TXNIP 発現量の増加は、血糖取り込みを低下させる^{14,15}。近年我々は、一過性の運動が AMPK の活性化を介して骨格筋の TXNIP 発現量を低下させることを明らかにした¹⁶。タウリン

が骨格筋の AMPK に及ぼす影響は明らかではないが、Caco-2 細胞を用いた研究と同様に骨格筋においてもタウリンが AMPK を活性化させるなら、血糖取り込みを高める可能性が十分に考えられる。タウリンが骨格筋の AMPK の活性化やそれに伴う GLUT4 のトランスロケーションに及ぼす影響について検討することが今後の課題である。Itoら¹⁷は、タウリントランスポーター KO マウスにおいては、骨格筋における AMPK の mRNA ならびにタンパク質発現量が低下していることを報告している。さらに Brockら¹⁸は、レプチン欠損による肥満糖尿病モデルである ob/ob マウスに 5%のタウリン水溶液を投与すると、AMPK の活性が高まることを報告している。タウリンが AMPK の活性化を介して（骨格筋の TXNIP 発現量を低下させ）血糖取り込みを高める可能性についても更なる研究が必要である。

まとめ

本稿では、血糖値を調節する因子としての「膵臓からのインスリン分泌」と「骨格筋での血糖取り込み」という二つの側面に、タウリンが及ぼす影響について概説した。タウリンは膵臓からのインスリン分泌量を高めることで、II型糖尿病などの高血糖を改善することは多くの報告から明らかにされている。一方で、骨格筋などのインスリン標的組織における血糖取り込みにタウリンが及ぼす影響については検証が不十分である。いくつかの報告では、タウリンが IRS-1 や GLUT4 などの発現量を高めることや、AMPK を活性化させる可能性が示されている。タウリンによる Akt のリン酸化や、骨格筋における AMPK との関連など、明らかにしなければならない課題はまだ残されている。タウリンが骨格筋の血糖取り込みを高める仕組みが明らかになれば、臨床やスポーツ現場に応用できる新知見を提供できる可能性がある。

文献

- 1) DeFronzo et al. J Clin Invest. 1985;76(1):149-155.
- 2) DeFronzo et al. Diabetes. 1981;30(12):1000-1007.
- 3) Nakaya et al. Am J Clin Nutr. 2000;71(1):54-58.
- 4) Kim et al. Exp Mol Med. 2012;44(11):665-673.
- 5) Ribeiro et al. Diabetes Metab Res Rev. 2009;25(4):370-379.
- 6) Zhao et al. Adv Exp Med Biol. 2019;1155:133-146.
- 7) Mikami et al. J Food Sci. 2012;77(6):H114-120.
- 8) Holloszy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284(3):E453-467.
- 9) Takahashi et al. J Phys Fitness Sports Med.

- 2014;3(5):531-537.
- 10) Mu et al. Mol Cell. 2001;7(5):1085-1094.
 - 11) Wright et al. Diabetes. 2004;53(2):330-335.
 - 12) Satsu et al. Adv Exp Med Biol. 2019;1155:163-172.
 - 13) Gondo et al. Biochem Biophys Res Commun. 2012;426(3):433-437.
 - 14) Waldhart et al. Cell Rep. 2017;19(10):2005-2013.
 - 15) Kawamoto et al. J Appl Physiol (1985). 2018.;125(2):596-604.
 - 16) Ra et al. Physiol Rep. 2020;8(11):e14388.
 - 17) Ito et al. J Amino Acids. 2014;2014:964680.
 - 18) Borek et al. Amino Acids. 2018;50(6):765-774.