

# 博士論文要旨

## 論文題名：レジスタンス運動による2型糖尿病改善に関わる筋内の性ステロイドホルモンの新たな役割の解明

立命館大学大学院スポーツ健康科学研究科  
スポーツ健康科学専攻博士課程後期課程

ホリイ ナオキ  
堀居 直希

### 【背景】

2型糖尿病は、インスリン感受性の低下により高血糖状態を誘発させるとともに、骨格筋量を低下させる。一方で、習慣的なレジスタンス運動は、2型糖尿病の筋肥大および高血糖改善に有効的な運動療法である。性ステロイドホルモンの前駆体である dehydroepiandrosterone (DHEA) の長期投与は、筋内の  $5\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) 濃度を増大させ、骨格筋量の増大および高血糖改善に関与することが報告されている。さらに近年、習慣的なレジスタンス運動は、筋内の DHT 濃度を増大させ、骨格筋量の増大効果と関連することが報告された。しかしながら、習慣的なレジスタンス運動による筋内の DHT 濃度の増大が、2型糖尿病の筋肥大および高血糖改善に関与するか否かは明らかではない。

### 【目的】

習慣的なレジスタンス運動による筋内の DHT 濃度の増大が、2型糖尿病の筋肥大および高血糖改善に関与するか否かを検討することを目的とした。

### 【方法】

研究課題 I: 20 週齢の 2 型糖尿病モデルラットを安静対照群、習慣的なレジスタンス運動群（週 3 日、8 週間実施）、習慣的なレジスタンス運動に加えて DHT を代謝・合成する酵素である  $5\alpha$ -reductase 抑制剤を慢性的に投与する群の 3 群に分類した（各群 N=8）。

研究課題 II: 20 週齢の 2 型糖尿病モデルラットをレジスタンス運動群、レジスタンス運動に加えて  $5\alpha$ -reductase 抑制剤を事前投与する群に分け、運動前（Pre）、運動終了直後（RE0）、1 時間後（RE1）、3 時間後（RE3）の 8 群に分類した（各群 N=6）。

### 【結果】

研究課題 I: 安静対照群と比較して、習慣的なレジスタンス運動群では、骨格筋量および筋横断面積、インスリン感受性の指標である quantitative insulin sensitivity check index が有意に増大し、空腹時血糖値が有意に低下した。一方で、習慣的なレジスタンス運動によるこれらの改善効果は、 $5\alpha$ -reductase 抑制剤の慢性投与群で有意に減弱した。

研究課題 II: Pre 群と比較して、RE0、RE1、RE3 群の筋内のタンパク合成に関与する mammalian target of rapamycin (mTOR) リン酸化活性、RE1、RE3 群の ribosomal protein S6

kinase (p70S6K) リン酸化活性が有意に増大した。また、Pre 群と比較して、RE0、RE1 群の筋内の糖取り込み・利用に關与する protein kinase B (Akt) リン酸化活性、RE1、RE3 群の Akt substrate of 160 kDa (AS160) リン酸化活性、glucose transporter 4 (GLUT4) トランスロケーションが有意に増大した。一方で、一過性のレジスタンス運動によるこれらの増大効果は、5 $\alpha$ -reductase 抑制剤の事前投与群で有意に減弱した。

#### 【結論】

習慣的なレジスタンス運動による筋内の DHT 濃度の増大は、2 型糖尿病モデルラットの筋肥大および高血糖改善に關与する可能性が示唆された。また、筋肥大効果に筋内の mTOR/p70S6K シグナル経路、高血糖改善効果に筋内の Akt/AS160/GLUT4 シグナル経路の亢進が關与する可能性が示唆された。

# Abstract of Doctoral Thesis

## Title : Elucidation of the novel role of muscle sex steroid hormones in improving type 2 diabetes through resistance training

Doctoral Program in Sport and Health Science  
Graduate School of Sport and Health Science  
Ritsumeikan University

ホリイ ナオキ  
HORII Naoki

### Background:

Increased muscle  $5\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) synthesis is associated with muscle hypertrophy and improvement of hyperglycemia. Resistance training (RT) increases muscle DHT synthesis and is associated with muscle hypertrophy. However, it remains unclear whether RT-induced increase in muscle DHT synthesis contributes to muscle hypertrophy and improvement of hyperglycemia in type 2 diabetes (T2DM).

### Purpose:

This study examined whether RT-induced increase in muscle DHT synthesis contributes to muscle hypertrophy and improvement of hyperglycemia in rats with T2DM.

### Methods:

Study I: Twenty-week-old model (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty: OLETF) rats with T2DM were divided into three groups: a sedentary control group, a group undergoing RT (three times/week for 8 weeks), and a group undergoing RT with chronic administration of a  $5\alpha$ -reductase inhibitor, a suppressor of DHT synthesis.

Study II: Twenty-week-old model (OLETF) rats with T2DM were divided into eight groups which were tested resting control, immediately, 1, or 3 h after acute resistance exercise (RE) with or without pre-treatment with a  $5\alpha$ -reductase inhibitor.

### Results:

Study I: RT significantly increased muscle mass, muscle cross-sectional area and quantitative insulin sensitivity check index and reduced fasting blood glucose. However, chronic administration of a  $5\alpha$ -reductase inhibitor significantly attenuated these RT-induced beneficial effects.

Study II: RE significantly activated protein synthesis signaling pathways, such as the phosphorylation of mammalian target of rapamycin (mTOR) and p70 ribosomal S6 kinase (p70S6K). Additionally, RE significantly activated glucose uptake signaling pathways, such as the phosphorylation of muscle protein kinase B (Akt), Akt substrate of 160 kDa (AS160), and glucose

transporter 4 (GLUT4) translocation. However, pre-treatment with a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor significantly attenuated RE-induced activation of these signaling pathways.

**Conclusion:**

RT-induced increase in muscle DHT synthesis may contribute to muscle hypertrophy and improvement of hyperglycemia in rats with T2DM. Additionally, the activation of muscle mTOR/p70S6K- and Akt/AS160/GLUT4 signaling pathways may be involved in these RT effects.