



2025年 4月 15日

報道関係者 各位

低強度運動が2型糖尿病動物の認知機能を改善する

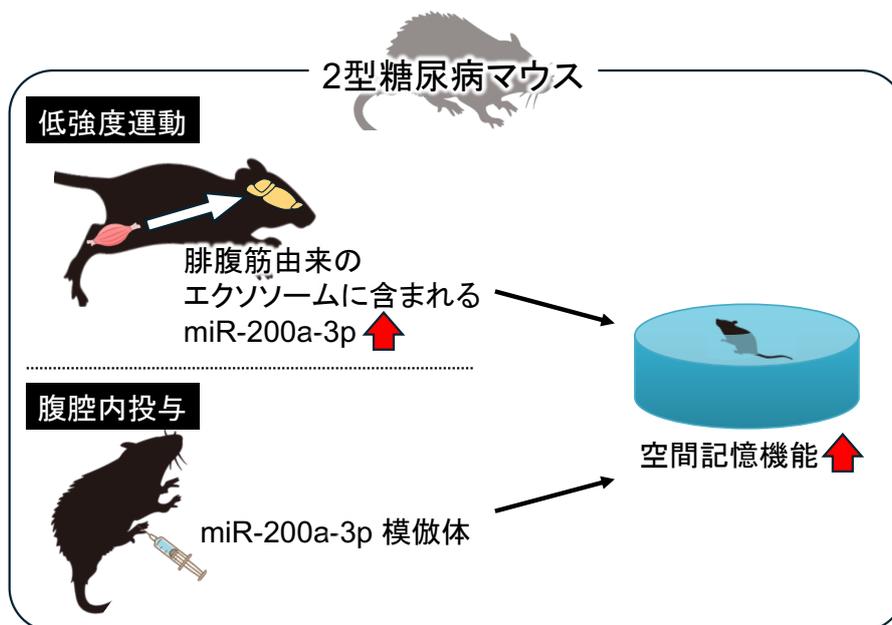
-骨格筋由来のmiRNA分泌の関与を示唆-

群馬大学共同教育学部の島孟留准教授らの研究グループは、2型糖尿病モデルマウスを用いて、4週間の低強度運動が空間記憶機能を改善させること、この運動効果に骨格筋由来miRNA^{注1}（miR-200a-3p）の分泌が関わる可能性を見出しました。

2型糖尿病は、生体の諸器官に様々な合併症を引き起こします。脳とりわけ海馬もその障害を受け、海馬依存的な学習・記憶機能が低下します。同グループは、これまでに習慣的な低強度運動が2型糖尿病モデルマウスの空間記憶機能を改善することや、その機構として海馬内の乳酸輸送が関わる可能性を示していましたが、それらの変化をもたらす機構については不明でした。今回の研究により、この運動効果とともに、腓腹筋由来のエクソソーム^{注2}に含まれるmiR-200a-3pの分泌が増加することを確認しました。さらに、miR-200a-3p模倣体の投与が、運動効果と同様に2型糖尿病モデルマウスの空間記憶機能を改善することも確認されました。これらのことから、2型糖尿病の海馬機能を改善する低強度運動効果に骨格筋由来エクソソームmiR-200a-3pの分泌が関わることを示唆されました。

今後、本研究成果を足がかりとして、2型糖尿病の認知機能を改善する最適なライフスタイルや新たな治療法が発展することに期待がかかります。

本研究成果は、2025年 4月 10日に、「The FASEB Journal」オンライン版で公開されました。



1. 研究成果のポイント

- 低強度運動は、2型糖尿病の認知機能を改善することが示されていましたが、その機構は不明でした。今回、4週間の低強度運動が2型糖尿病の空間記憶機能の改善とともに、腓腹筋由来エクソソームmiR-200a-3pの分泌を増加させることを新たに見出しました。
- さらに、miR-200a-3p模倣体の投与が、運動効果と同様に2型糖尿病モデルマウスの空間記憶機能を改善することも見出しました。
- これらのことから、2型糖尿病の海馬機能を改善する低強度運動効果に骨格筋由来エクソソームmiR-200a-3pの分泌が関わりうることを示唆されました。

2. 本件の概要

【研究の背景】

2型糖尿病の患者数は増加の一途を辿っています。2型糖尿病は、末梢の諸器官のみならず脳にも悪影響を及ぼし、海馬が司る認知機能の低下を引き起こします。これまでに、習慣的な低強度運動が、2型糖尿病により低下した認知機能を、海馬の乳酸輸送担体（MCT2^{注3}）やmiR-200a-3pの回復とともに改善することが知られていますが、その機構については不明な点が多くありました。近年、諸器官の細胞から分泌される細胞外小胞（エクソソーム）に内包されるmiRNAが、生体の生理機能適応の一要因として注目されているため、運動に伴う骨格筋からのエクソソームmiRNA分泌が、認知機能の適応に関わると想定しました。

そこで本研究では、習慣的な低強度運動が2型糖尿病モデルマウスの空間記憶機能に及ぼす影響、ならびに、骨格筋からのエクソソームmiR-200a-3p分泌や海馬のmRNA^{注4}発現などに及

ばす影響を検証することとしました。加えて、miR-200a-3p模倣体の腹腔内投与が、低強度運動と同様の効果を2型糖尿病モデルマウスにもたらすかどうかを検証しました。

【研究内容と成果】

2型糖尿病モデルマウス（ob/obマウス）と健康なマウス（C57BL/6マウス）に4週間の低強度運動群（ob/obマウス：5.0 m/min、C57BL/6マウス：7.0 m/min）もしくは安静群（0 m/min）に分けました。運動の時間や頻度は、30分/日、5日/週としました。運動介入の最終週に併行して、すべてのマウスにモリス水迷路試験^{注5}を課して、空間記憶機能を評価しました。その結果これまで通り、低強度運動によりob/obマウスの空間記憶機能が改善することを確認しました（図1）。この時、腓腹筋や血漿から収集したエクソソームに含まれるmiR-200a-3p、海馬内のmiR-200a-3pを定量したところ、それらが低強度運動により増加することを見出しました（図1B~D）。さらに低強度運動に伴い海馬において、miR-200a-3pに制御を受ける*Keap1* mRNA発現が低下、*Hsp90aa1* や*Mct2* mRNA発現が回復することも見出しました（図2A~C）。

加えて、ob/obマウスとC57BL/6マウスに4週間のmiR-200a-3p模倣体、もしくはネガティブコントロールの腹腔内投与を施す実験を行いました。その結果、低強度運動と同様にmiR-200a-3p模倣体の投与によりob/obマウスの空間記憶機能が改善することを見出しました（図3A）。さらに低強度運動と同様に、miR-200a-3p模倣体の投与が海馬の*Keap1* mRNA発現を低下、*Hsp90aa1*や*Mct2* mRNA発現を回復させることも見出しました（図3B~D）。

以上の結果から、腓腹筋由来エクソソームmiR-200a-3pの分泌による海馬の遺伝子発現の変化が、2型糖尿病の海馬機能を改善する低強度運動効果に関わる可能性が示唆されました。

【今後の展開】

本研究では、2型糖尿病の海馬機能を改善する低強度運動効果に骨格筋由来エクソソームmiR-200a-3pの分泌に関わる可能性を見出しました。今後、骨格筋由来エクソソームmiR-200a-3pの関与をより詳細に探ることで、2型糖尿病の認知機能を改善する最適なライフスタイルや新たな治療法の発展に貢献することが期待されます。

【参考図】

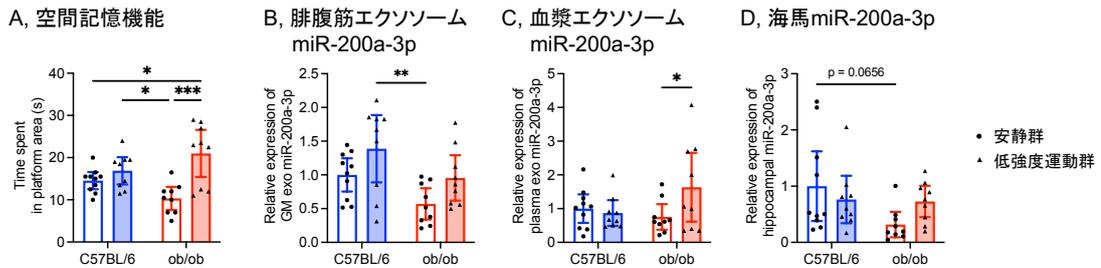


図 1. 低強度運動が空間記憶機能ならびにmiR-200a-3p分泌に及ぼす効果
低強度運動は、2型糖尿病マウス (ob/obマウス) の空間記憶機能 (A) を改善した。同時に、低強度運動によりob/obマウスの膵臓筋エクソソームmiR-200a-3p量 (B)、血漿中エクソソームmiR-200a-3p量 (C)、海馬内miR-200a-3p量 (D) が改善した。

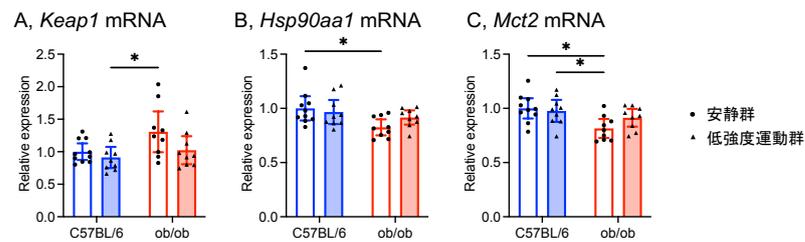


図 2. 低強度運動が海馬内mRNA発現に及ぼす効果
低強度運動は、ob/obマウスの海馬内Keap1 mRNA発現 (A) を抑制、海馬内Hsp90aa1 mRNA発現 (B) ならびにMct2 mRNA発現 (C) を改善した。

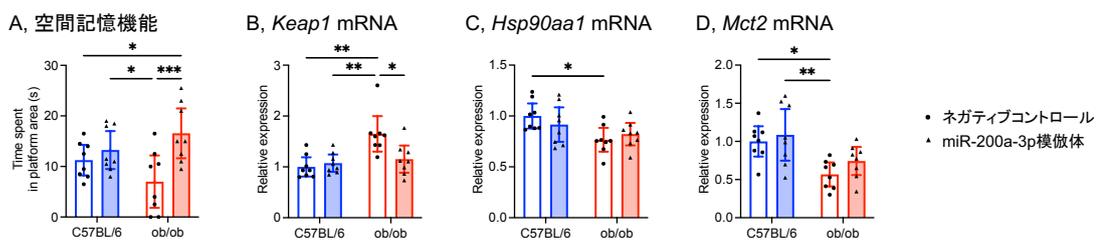


図 3. miR-200a-3p模倣体の腹腔内投与が空間記憶機能ならびに海馬内mRNA発現に及ぼす効果
miR-200a-3p模倣体の腹腔内投与は、ob/obマウスの空間記憶機能 (A) を改善した。同時に、ob/obマウスの海馬内Keap1 mRNA発現 (B) を抑制、海馬内Hsp90aa1 mRNA発現 (C) ならびにMct2 mRNA発現 (D) を改善した。

3. 用語解説

注¹ miRNA: 標的遺伝子の転写産物に結合して、mRNAの不安定化やタンパク質合成の調節に関わる1本鎖RNA分子。

- 注² エクソソーム：多様な臓器から分泌される、40～160 nmの微小な細胞外小胞。
- 注³ MCT2：Monocarboxylate transporter 2（モノカルボン酸輸送担体2）。神経細胞への乳酸取り込みを担う。神経細胞は乳酸を神経活動のエネルギー基質などとして利用しているため、MCT2の発現・機能の低下は、認知機能の低下につながる事が知られている。
- 注⁴ mRNA：タンパク質合成の設計図となる塩基配列をもつRNA。
- 注⁵ モリス水迷路試験：小動物の空間学習・記憶機能を評価する行動試験。円形のプールの水面下に設置されたプラットフォームの位置をマウスに記憶させる。プラットフォームを見つけるまでの時間が早いほど、また、プラットフォームが設置されている四分円内に滞在する時間が長いほど、マウスの空間学習・記憶機能が低いと評価できる。

4. 掲載論文

【題名】 Muscle-Derived miR-200a-3p Through Light-Intensity Exercise May Contribute to Improve Memory Dysfunction in Type 2 Diabetic Mice

【著者名】 Takeru Shima¹, Hayate Onishi², Chiho Terashima¹

1. Department of Health and Physical Education, Cooperative Faculty of Education, Gunma University, 4-2 Aramaki-machi, Maebashi, Gunma 371-8510, Japan
2. Course of Biomedical Sciences in Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

【掲載誌】 The FASEB Journal

DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202500336R>

【研究助成】 本研究は、JSPS科研費 基盤研究B（JP24K02811）、ならびに若手研究（JP22K17711、JP20K19565）の助成を受けて実施されました。

5. 関連リンク

群馬大学共同教育学部

<https://www.edu.gunma-u.ac.jp>

群馬大学共同教育学部保健体育講座

<https://sites.google.com/gunma-u.ac.jp/phys-edu/>

共同教育学部保健体育講座 運動生理学研究室

<https://ta-shima-gu.my.canva.site/gunma-university>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 共同教育学部 准教授 島孟留（しま たける）

TEL : 027-220-7327

E-mail : ta-shima@gunma-u.ac.jp

群馬大学 共同教育学部 管理係

TEL : 027-220-7217

E-mail : kk-kyoiku6@ml.gunma-u.ac.jp