

肥満予防を脂質代謝の立場から考える

— 運動負荷の方法改良のために —

	東京慈恵会医科大学	小林 啓 三
(共同研究者)	同	原 田 邦 彦
	同	小 林 康 孝
	同	碓 井 外 幸
	同	永 井 猛

はじめに

一般に、血液中又は筋肉中の Triglyceride 及び free fatty acids は、長時間の運動遂行時に必要とされる重要なエネルギー源として考えられている^{2,6,9,13,21}。それ故、肥満や高脂血症等に対する治療の一環として、運動療法が注目され、今日、盛んに実施されている。ヒトを対象としたこれら多くの研究は、血中脂質の観察結果に基づきその運動強度等を決定しているが、血中諸物質の濃度は、各臓器の取り込みと血中への供給との差により決定されるものであり、実質的な利用状況を把握していない一面もある。そこで本研究は、脂質代謝が運動によりどのような影響を受けるかを知る目的で、脂肪の組織内への取り込みに関与する lipoprotein lipase (LPL) 活性と血中又は組織中脂肪量とを測定し、運動による両者の関連性について追究することにした。

実験方法

1) 実験 1 (ラットを用いた実験)

12週齢ウイスター系ラットを用い、トレッドミル走に慣れさせる目的で、低速度による走行練習

を1日1回、1週間行った。これらのラットを12～18時間の絶食の後、25m/min (傾斜2度) の速度でトレッドミル走を負荷し、運動時間が10, 15, 30, 40分時並びに exhaustion 時に屠殺し、各臓器を摘出した。脂肪含有量の測定には、Folchらの方法⁵⁾により脂肪を抽出し、薄層クロマトグラフィにて脂肪の分画を行った。その後、Triglyceride (T-G) 並びに free fatty acid (FFA) の測定を、Kabara and Chen の方法¹²⁾により定量した。血漿中 FFA は、右心室より採血した血液を用い、血漿を分離した後に Duncombe 法³⁾により測定した。

組織中の LPL 活性は、心筋、ヒラメ筋、足底筋について測定²⁰⁾した。摘出した各組織を 4°C の NaCl (0.9%) 液にて血液を洗い出し、秤量した後に、0.025N NH₃-NH₄Cl (pH 8.1) (Heparin 1 U/ml) 液にて Homogenate した後、この浮遊液を活性化基質緩衝液 [Intralipid : (100~150μEq TGFA/ml), ミドリ十字 K.K. albumin Tris-HCl pH8.1] と混合し、37°C 恒温環境下にて60分間 incubate し、遊離した FFA 濃度を Duncombe 法³⁾で定量し、LPL 活性の指標とした。

2) 実験 2 (ヒトを用いた実験)

被験者には健康成人男子（年齢30～33歳）を用いた。安静空腹時に第1回目の採血を行い、その後、Heparin 100 U/kg を肘正中皮静脈中に素早く注入した。静注後10, 20, 30, 60, 120分経過時に、第2～6回目の採血を行った。

この一連の実験を、各被験者は最低48時間の間隔をあけ、3回行った。そのうちの1回は全く安静状態を保持し、他の2回については、Heparin

静注後10分時の採血が終了した直後から、各個人の40% $\dot{V}O_2$ max., 60% $\dot{V}O_2$ max. のトレッドミル走をそれぞれ20分間行った。測定項目は血漿中FFA, T-G, LPL 活性であり、FFA ならびにT-G は実験1と同様の方法¹²⁾により測定した。LPL 活性は久城ら¹⁶⁾の方法に準じて測定した。

実験結果

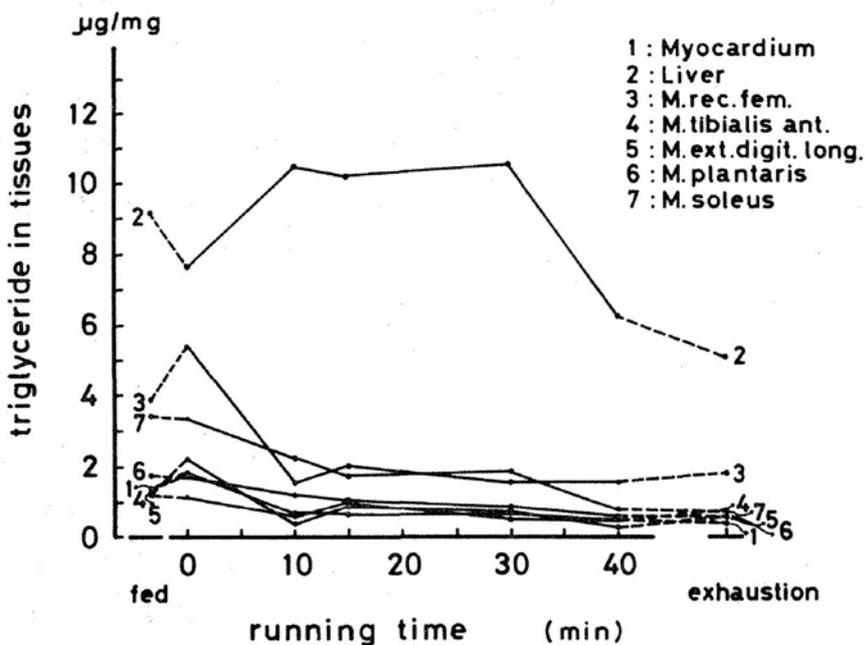


図1

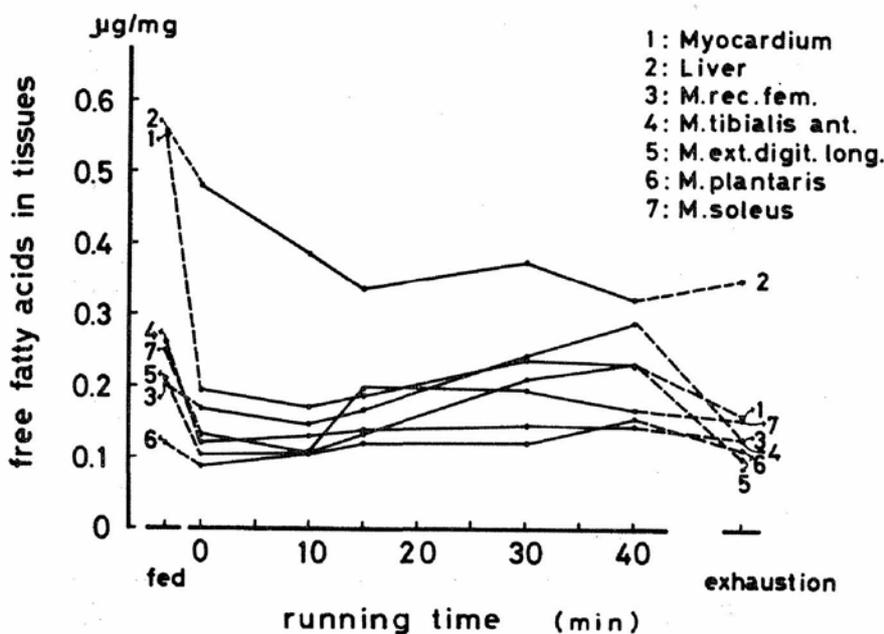


図2

1) 実験 1 の結果

血漿 FFA は、運動開始後15分時までは安静時 (0.80mEq/l) と変りないが、30分時には安静値の約1.4倍 (1.14 mEq/l) に増加し、exhaustion 時まで高値を示した。肝臓中 T-G (図1) は走行30分時まで安静値 (9.17 μ g/mg) を維持したが、40分時から exhaustion 時にかけて急激に減少 (6.30, 5.04 μ g/mg) した。筋肉中 T-Gは前脛骨筋、大腿直筋で10分時に、長指伸筋で40分時に有意な減少を示した。一方、ヒラメ筋及び足底筋では、有意な減少が認められなかった。筋肉中 FFA は、心筋、長指伸筋、大腿直筋で特に運動時間の延長に伴って増加し、40分時には安静時の1.7~2.3倍の含有量を示した。しかし、足底筋並びにヒラメ筋では、筋肉中 FFA の増加は観察されなかった。(図2)

筋肉中 LPL 活性は、安静時ではヒラメ筋が最も高く、足底筋が最も低かった。これら臓器の LPL 活性は、25m/min のトレッドミル走により上昇した。特に心筋では、30分値が18.2 μ M/g/h となり、安静値の約3倍の活性を示した。ヒラメ筋は14.2 μ M/g/h、足底筋では5.4 μ M/g/h とそれぞれの筋肉で上昇したが、足底筋はヒラメ筋の

表1 LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY IN TISSUES

	Control	Exercise (30 min)
Cardiac muscle	6.299	18.226
M. Soleus	8.644	14.236
M. Plantaris	2.138	5.412

μ mols FFA/g/h

約40%の活性を示すのみであった。(表1)

2) 実験 2 の結果

安静時には観察されなかった LPL 活性は、Heparin の静注により測定可能となった。本実験では、Heparin 静注後10分時の採血まで、被験者は各群ともに安静を保っているために、10分時の値を100%として図3に示した。Control 群の LPL 活性は、Heparin 静注後20分時にそのピークが認められた。しかし、Heparin 静注後10分から20分間の運動を负荷した場合には、Heparin 静注後30分時にそのピークが移動した。さらにそのピークの値は、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群が40% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群に比べ高かった。LPL 活性の減少曲線を観察すると、Control 群は運動群に比してその減少率が大きかった。しかし、

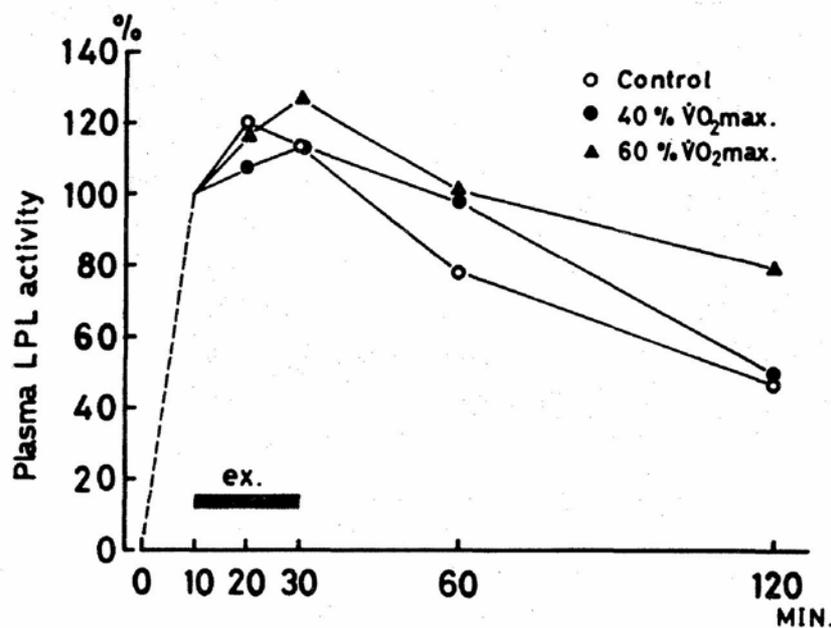


図3

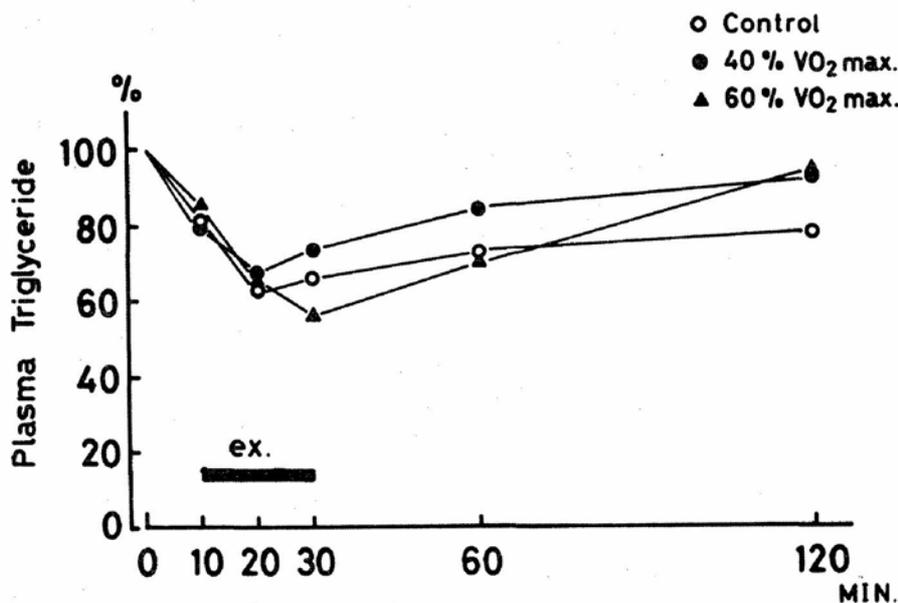


図4

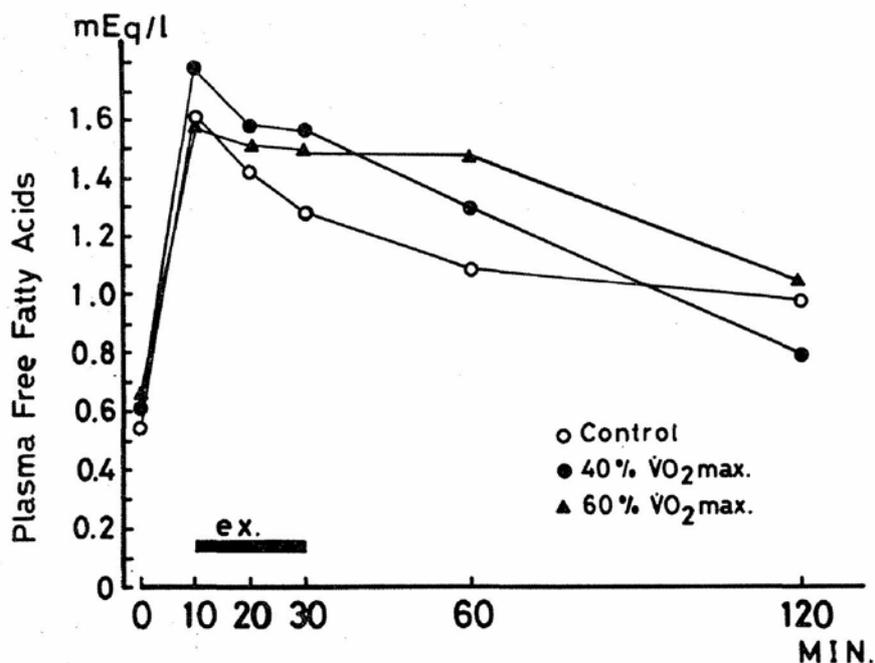


図5

Heparin 静注後 120 分時では、Control 群と 40% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群はほぼ同じ LPL 活性を示したが、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群では、なお高い LPL 活性を示していた。

血漿中 T-G は、安静値を 100% とする相対値で図 4 に示した。Control 群並びに 40% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群ともに、Heparin 静注後 20 分時に最も減少し、安静値の約 65% になった。しかし、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群では、血漿中 T-G はさら

に減少し、Heparin 静注後 30 分時に最低値を示し、安静値の約 56% であった。

血漿中 FFA (図 5) は、Heparin の静注により著しい増加が観察され、10 分経過時には安静値の約 3 倍 (1.6~1.8 mEq/l) になった。この FFA の増加は T-G の分解によるものであり、Control 群では静注後 10 分時に最大値を示し、時間経過に伴って減少した。一方、運動群ではさらに FFA が増加し、40% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群では静注後

20分時に、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群では静注後30分時に、その最大値が認められた。特に静注後60分時には Control 群に比べ約 0.4mEq/l 高い値を示していた。

考 察

1) ラットを用いた実験の考察

LPL は、血液中に存在する lipoprotein を分解し組織中に取り込むために働くもので、近年、lipoprotein の代謝との関連性¹⁹⁾ から注目されてきた。組織中の LPL は、肝臓及び脳を除く臓器に広く存在し、特に筋肉中 LPL 活性について Börensztajn ら¹⁾ や Linder ら¹⁷⁾ の報告によると、筋線維型により LPL 活性は異なり、遅筋線維 (SO) の多いヒラメ筋は、速筋線維 (FO) の多い大腿直筋に比べその活性が高いと述べている。さらに、この LPL 活性は、運動により上昇すると報告している。本実験成績でも、運動によりヒラメ筋並びに足底筋共に LPL 活性が上昇し、彼らの成績と一致する。さらに、心筋中 LPL 活性も運動により上昇した。これらのことから、運動によって筋肉での脂肪の取り込みが促進することが考えられる。

Harada⁸⁾ も、我々と同速度でラットにトレッドミル走を負荷し、走行15分時まで血漿中 T-G の減少が観察されると報告した。この報告からも、運動開始初期から血中 T-G の分解とその利用が促進することが考えられる。

筋肉中 T-G 含有量は運動により、その減少量と減少するまでの時間は異なるが、長指伸筋、大腿直筋、前脛骨筋共に減少した。このことは、筋肉中の T-G も運動により利用されていることを示している。しかし、ヒラメ筋並びに足底筋では、筋肉中 T-G の有意な減少は認められなかった。これは特に、ヒラメ筋の LPL 活性は高く、血中からの脂肪の取り込みが他の筋に比べ高いた

めに、筋肉中 T-G 含有量に変化しないのではないかと考えられる。

本実験は、同一速度で走行運動を行っているにもかかわらず、肝臓中 T-G は走行開始40分時、さらに exhaustion 時に大きく減少した。肝臓中 T-G には、外因性及び内因性の両者が含まれるが、本実験は12~18時間の絶食の後に運動を負荷しているために、外因性の T-G は除外して考察してもよい。従って、この肝臓中 T-G の減少は、肝臓での T-G 合成能が減少したために生じたものと考えられる¹⁹⁾。

2) ヒトを用いた実験結果の考察

Fröberg ら⁶⁾ は、長時間の運動における脂肪の利用は、全脂肪利用のうち75%が筋肉中 T-G であり、他の25%が血漿中 FFA であると述べている。しかし、実験1で示したように、筋肉中 T-G の変化は、彼らが述べるような減少として認められなかった。従って、血液中の脂肪の利用が重要なものと考えられる。Lithell ら¹⁸⁾ は、ヒトの骨格筋でも運動により LPL 活性が上昇することを報告した。また、舟木ら¹⁰⁾ は、運動により血漿中 Clearing-factor lipase 活性は上昇し、運動の負荷時間の延長がその上昇に参与する大きな因子であると述べている。本実験成績でも、多くの報告にあるように Heparin の静注による血漿 LPL 活性の上昇が認められた。静注後10分時には 0.07~0.1 μ MFFA/ml/min であり、この値を100%とする LPL 活性の経時変化は、Control 群に比べ運動後では、そのピークが遅れて出現し、30分時にあった。さらに LPL 活性の上昇は、40% $\dot{V}O_2$ max. 強度に比べ60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群の方が大きかった。また、60分、120分と時間経過に伴って LPL 活性は低下するが、その低下度は、Control 群に比べ運動群では緩徐であった。これらのことから、血漿中 LPL 活性は、運動強度が増すにつれ増加し、その活性も持続する

と考えられる。

血漿中 T-G は、LPL 活性と反比例の関係にあった。この血漿中 T-G は、Control 群と 40% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群共に、Heparin 静注後 20 分時に最低値を示し回復するが、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群では、30 分時までなお低下し続けた。これは、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群で LPL 活性が最も上昇したためであると考えられる。

血漿中 FFA は、T-G の分解促進により上昇し、LPL 活性の経時変化とはほぼ同じ型を示した。運動期間中の FFA は、運動群で Control 群に比べ高値を示した。これは、運動による LPL 活性の上昇が T-G の分解を促進し、そのために生じたものと考えられる。しかし、Heparin 静注後 60 分時に観察される 60% $\dot{V}O_2$ max. 強度運動群の FFA の高値は、LPL 活性の変化のみでは説明出来ない。前述したが、血漿中 FFA は血液への供給の増加によっても変動する。Davies ら⁴⁾ や Häggendal ら⁷⁾ は、運動により血中 Catecholamine は増加すると述べ、両者の結果は少々異なるが、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度の方が 40% $\dot{V}O_2$ max. 強度よりその分泌は多いと述べている。Catecholamine は、脂肪組織の Hormone sensitive lipase を活性化し^{14,15)}、脂肪酸の放出を増加させるものであり、Heparin 静注後 60 分時の FFA の高値は、脂肪組織からの脂肪酸遊離の促進によるものと考えられる。

以上の 2 つの実験成績から、運動により多くの面で脂質代謝が亢進しているような結果が認められる。しかし、伊藤ら¹¹⁾ は、特に 60% $\dot{V}O_2$ max. の強度の運動が他の運動強度よりも血中 T-G が速かに低下すると述べ、60% $\dot{V}O_2$ max. 強度の運動を奨励しているので、今後さらに多くの運動強度での実験成績を得る必要があると思われる。

要 約

ラット並びにヒトを用いて、運動による脂質代謝に対する影響を観察し、次の結果を得た。

1. 運動により筋肉中 LPL 活性は上昇し、これは心筋、ヒラメ筋、足底筋のいずれにも観察される。しかし、その活性の上昇程度は各筋の種類により異なる。
2. 筋肉中 T-G は、運動により減少する筋としない筋の両者がある。
3. 同一強度で運動を長時間持続すると、肝臓の T-G は減少し、生体に対する負担度が、運動の前半と後半で異なるものと思われる。
4. 血漿中 LPL 活性は運動により上昇し、運動強度に依存する。

以上のことから、運動により各組織での脂質代謝は促進することが考えられ、肥満者等に対する運動療法は有効な手段と考えられる。しかし、本実験は、その運動強度の種類が少なく、今後多くの強度について調べる必要がある。

文 献

- 1) Börenszajn, J., Rone, M.S., Babirak, S.P., McGarr, J.A. and Oscai, L.B.; Effect of exercise on lipoprotein lipase activity in rat heart and skeletal muscle, *Am. J. Physiol.*, 229, 394—397 (1975)
- 2) Carlson, L.A. and Mossfeldt, F.; Acute effects of prolonged, heavy exercise on the concentration of plasma lipids and lipoproteins in man, *Acta Physiol. Scand.*, 62, 51—59 (1964)
- 3) Duncombe, W.G.; The colorimetric micro-determination of long-chaine fatty acids. *Biochem. J.*, 88, 7—10 (1963)
- 4) Davies, C.T.M., Few, J., Foster, K.G. and Sargeant, A.J.; Plasma catecholamine concentration during dynamic exercise involving different muscle groups, *Europ. J. Appl. Physiol.*, 32, 195—206 (1974)
- 5) Folch, J., Lees, M. and Sloane Stanley, G.H.; A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.

- J. Biol. Chem.*, 226, 497—509 (1957)
- 6) Fröberg, S.O., Carlson, L.A. and Ekelund, L-G. ; Local lipid stores and exercise. In : *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 11 Muscle metabolism and exercise. Pernow, B. and Saltin, B. Plenum Press, New York-London, 307—313 (1971)
 - 7) Haggendal, J., Hartley, L.H. and Saltin, B. ; Arterial noradrenaline concentration during exercise in relation to the relative work levels. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 26, 337—342 (1970)
 - 8) Harada, K. ; Influence of moderate exercise of rat on carbohydrate and lipid metabolism *J. Physical Fitness Jap.*, 24, 124—133 (1975)
 - 9) Harada, K., Kobayashi, Y., Kobayashi, K., Hashizume, K., Sakai, T., Iwagaki, S., Nakano, S. and Narusawa, M. ; Energy utilization during exercise of albino rats, *J. Physical Fitness Jap.*, 23, 144—146 (1974)
 - 10) 舟木 広, 佐藤尚武, 玄田公子, 真銅恒一, 小門峯子, 三野耕 ; 血清 Clearing-factor など 2 ~ 3 の酵素活性におよぼす運動の影響, *日生誌*, 35 (8, 9), 404—405 (1973)
 - 11) 伊藤 朗, 鈴木政登, 井川幸雄 ; 成人病の運動処方における諸問題 (糖尿病および高脂血症を中心として), *体力科学*, 28 (2), 184—187 (1979)
 - 12) Kabara, J.J. and Chen, J.S. ; Microdetermination of lipid classes after thin-layer chromatography, *Analytical Chem.*, 48 (6), 814—817 (1976)
 - 13) Kobayashi, K., Hashizume, K. and Iwagaki, S. ; Some notes on relation between intermediate metabolism and the change of body-weight of rats exercised by running of 8 weeks, *J. Physical Fitness Jap.*, 24, 87—90 (1975)
 - 14) 小林啓三, 小林康孝, 酒井敏夫, 岩垣丞恒 ; 加齢からみたラット副睾丸脂肪の脂肪分解能, *体力科学*, 25 (4), 196—201 (1976)
 - 15) 小林啓三, 永井 猛, 酒井敏夫, 岩垣丞恒 ; 運動時における副睾丸脂肪の脂肪分解能について, *体力科学*, 28 (3), 265—270 (1979)
 - 16) 久城英人, 高野圭以, 福井 巖 ; リポ蛋白リパーゼ測定法, *臨床病理*, 特21, 110—123 (1975)
 - 17) Linder, C., Chernick, S.S., Rith Fleck T. and Scow, R. ; Lipoprotein lipase and uptake of chylomicron triglyceride by skeletal muscle of rats, *Am. J. Physiol.*, 231, 860—864 (1976)
 - 18) Lithell, H., Örlander, J., Schéle, R., Sjödin, B. and Karlsson, J. ; Changes in lipoprotein-lipase activity and lipid stores in human skeletal muscle with prolonged heavy exercise, *Acta Physiol. Scand.*, 107, 257—261 (1979)
 - 19) Nikkilä, E.A., Taskinen, M-R., Rehunen, S. and Härkönen, M. ; Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners : Relation to serum lipoproteins, *Metabolism*, 27 (11), 1661—1671 (1978)
 - 20) Tan, M.H., Sata, T. and Havel, R.J. ; The significance of lipoprotein lipase in rat skeletal muscles. *J. Lipid Res.*, 18, 363—370 (1977)
 - 21) Zierler, K.L. ; Fatty acids as substrates for heart and skeletal muscle. *Circulation Res.*, 38 (6), 459—463 (1976)