

脂質代謝からみた運動療法の改善

東京慈恵会医科大学 小林 啓 三

(共同研究者) 同 碓 井 外 幸

同 酒 井 敏 夫

はじめに

Masoro ら¹⁴⁾ は、長時間の絶食または電気刺激による筋運動でさえ、筋肉中 triglyceride (T-G), 遊離脂肪酸 (FFA) ならびにリン脂質含有量は変化しないと報告した。これに反し, Fröberg ら⁹⁾ をはじめ多くの研究者により, 筋運動で筋肉中 T-G や FFA の代謝は亢進するという報告がある。これら後者の実験成績を基にして, 肥満や高脂血症などに対する「運動療法」が成立する。

今日, 運動療法に関する多くの研究が行われている。運動は, その「時間」と「強度」の2つの因子により成立するもので, これらの因子の変化により, 脂質代謝は複雑な変化を呈してくる。著者ら¹⁰⁾のラットを用いた実験成績で, 同一運動強度でも, 肝臓中 T-G は運動の後半から急激に減少し, 筋肉中 FFA は時間経過に伴って蓄積する現象が観察された。

したがって, 本研究は, 運動療法を行うに際し, 最も効果的に脂肪代謝が亢進する運動の「負荷時間」と「負荷強度」とを知ることが目的で, 今回は特に「負荷強度と脂肪代謝」の関係を明らかにしようとした。

実験方法

被検者は, 健康成人男子 (年齢25~33才) 5名である。各被検者は, 安静空腹時に第1回目の採

血を行い, その後 Heparin (100U/kg) を肘正中皮静脈中に素早く注入した。さらに Heparin 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, 各被検者は最低48時間の間隔をあけ4回行った。1回は椅坐位のまま安静を維持 (安静群) した。他の3回は Heparin 静注後10分時の採血終了直後から, 各個人の最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2 \max$) の40, 60, 80%の運動強度でトレッドミル走 (傾斜0度) を20分間行った。

測定項目は, 血漿中 T-G, FFA, lipoprotein lipase (LPL) 活性ならびに呼吸商である。

採血後, 遠心分離して得られた血漿を Folch ら⁵⁾ の方法で脂肪を抽出し, 薄層クロマトグラフィーにて分画の後, T-G は Stern & Shapiro 法¹⁸⁾, FFA は Duncombe 法³⁾ によって定量した。LPL 活性は Boberg & Carlson¹⁾ の方法を基にした。

採血した血液 (10 vol) を 0.1 M sodium citrate (1 vol) によって抗凝固の後, 血漿を分離した。この血漿 1 vol を活性化基質緩衝液 [0.05 N NH_3-NH_4OH (pH8.7), bovine serum albumin, Intralipid (ミドリ十字 K.K.), human serum] 5 vol に入れ, 同一試料から2個の標本を作製した。その後, 37°C 恒温環境下で30分間および60分間の incubate を行った。緩衝液中に遊離した脂肪酸濃度を Duncombe 法³⁾ によって定

量し、LPL 活性の指標とした。

呼吸商の測定は、各採血時にそれぞれ2～5分間の呼気ガスをダグラスバック法によって採気し、自動ガス分析器によって O_2 、 CO_2 濃度を測定して求めた。

実験結果

1. 安静群における Heparin 静注による脂質代謝の変動

Heparin 静注による安静群における今回測定した各項目を一括して図1にまとめた。

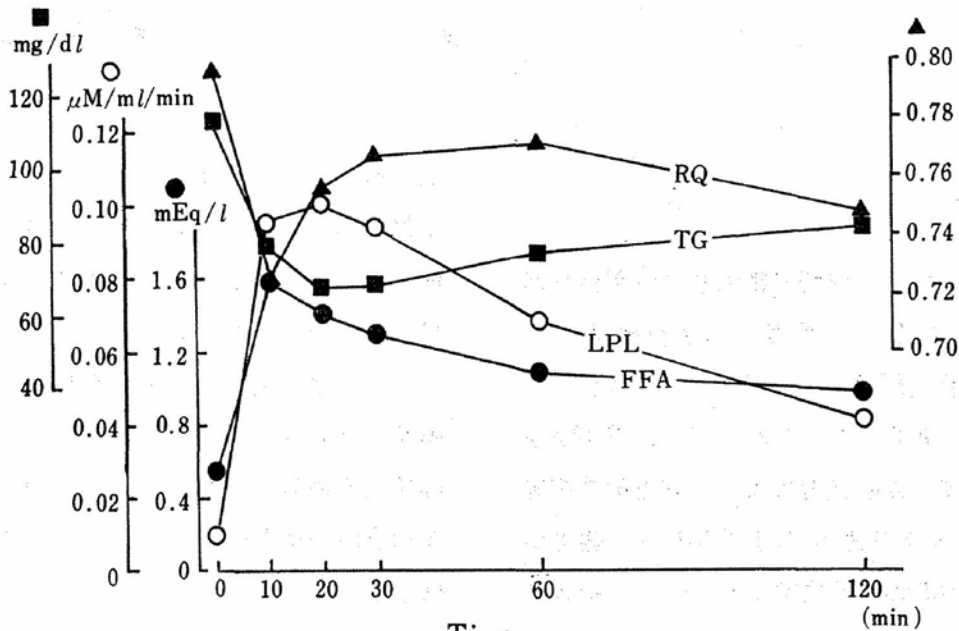


図1

LPL 活性は、安静時 (Heparin 静注前) に $0.01 \mu M$ FFA/ml/min であったが、Heparin 静注により急激にその活性を増し、10分時点で 0.096 、20分時点では $0.101 \mu M$ FFA/ml/min となった (10分値と20分値とでは統計的有意差なし)。LPL 活性は、Heparin 静注後20分時に最高値を示し、以後時間経過に伴って漸次減少した。

血中 T-G は、LPL 活性の変化とは逆に、Heparin 静注により低下した。この血中 T-G は、時間経過に伴って回復するが、Heparin 静注後120分時でも、安静値にまで回復しなかった。

血中 FFA は、安静時約 $0.54 mEq/l$ であり、Heparin の静注により、LPL 活性同様著しい増加が観察された。Heparin 静注後10分時には最高値 ($1.6 mEq/l$) を示した。しかし、LPL 活性が最大となる Heparin 静注後20分時には、10分

時に比べて低下し、以後時間経過に伴って減少した。血中 FFA も T-G 同様、Heparin 静注後120分時でも安静値まで回復しなかった。

呼吸商は安静時 0.794 であり、一般的に報告される安静値よりやや低値であった。Heparin 静注により呼吸商は低下し、10分値で 0.727 を示した。この時、被検者の中には、 0.709 という値を示した者もいた。Heparin 静注後20、30、60分と、時間経過に伴って上昇したが、120分時には再び低下する傾向を示した。

2. Heparin 静注時の脂質代謝に対する運動強度の影響

a) LPL 活性に対する運動の影響

血漿中 LPL 活性は、Heparin の静注により、その活性が約10倍となった。この Heparin 静注後10分時から20分間の運動を負荷することによ

り、安静群に比べて著明な変化が観察された。前述したように、安静群では Heparin 静注後20分時に最高値を示したが、各強度の運動負荷により、LPL 活性は20分時、30分時と上昇し続けた。その活性値も、Heparin 静注後30分値からは、運動強度が強くなるに従って大であった。LPL 活性の減衰曲線を観察すると、80% $\dot{V}O_2$ max 群の LPL 活性は、運動終了30分値も上昇していたが、他の運動強度群では運動の終了とともに減少した。Heparin 静注後60分、120分時共に、運動強度が強い群ほど LPL 活性は高値を示していた。(図2)

b) 血中 T-G に対する運動の影響

血中 T-G の変動を図3に示した。

T-G の変動は、安静群ならびに各運動強度群共に個人差が大きく、統計学的有意差は認められ

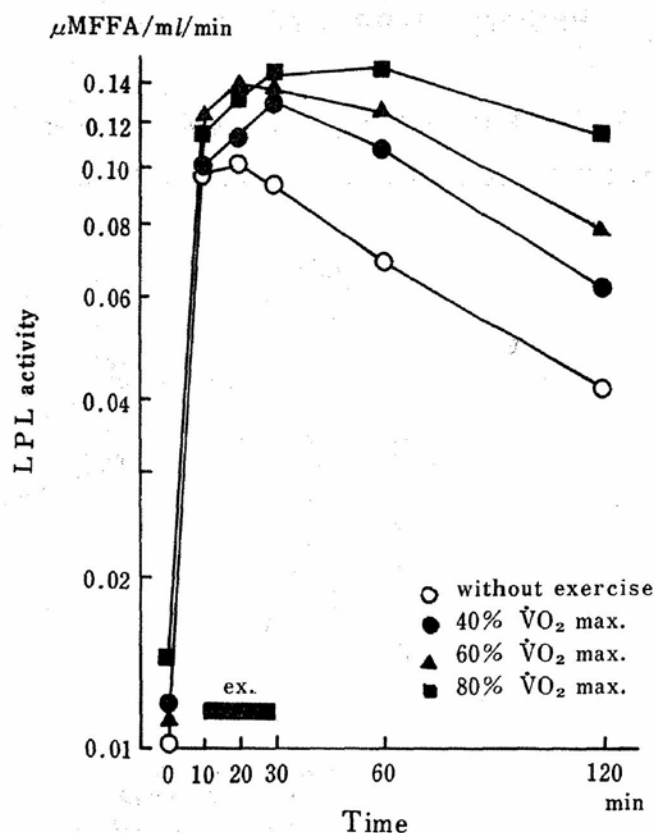


図2

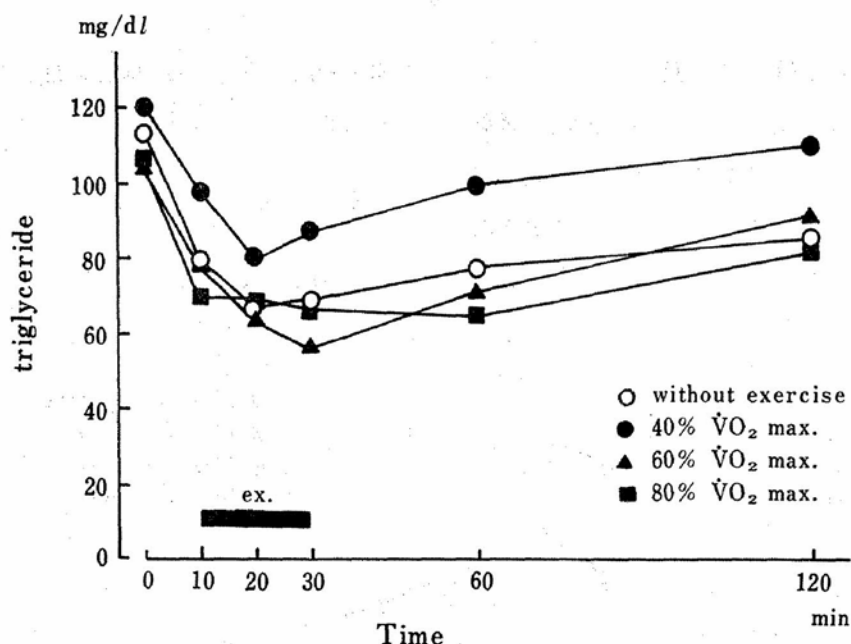


図3

なかった。しかし、60% $\dot{V}O_2$ max 群は、他の運動強度群に比べて、20分間の運動中に 22.6mg/dl の減少が認められ、運動期間中に最も大きい変化が観察された。

c) 血中 FFA に対する運動の影響

血中 FFA は、Heparin 静注により増加した。安静群同様、運動群でも、Heparin 静注後10分時の値が最も高く、運動期間中に減少した

が、運動強度別に特徴ある変化は観察されなかった。

FFA の変動で興味深いのは、運動終了後の推移である。60%ならびに80% $\dot{V}O_2$ max 群では、

運動終了後30分値が、運動終了直後の値に比べて上昇し、特に80% $\dot{V}O_2$ max 群では、運動終了後30分値 (1.82mEq/l) が Heparin 静注後10分値 (1.74mEq/l) よりも高値であった。(図4)

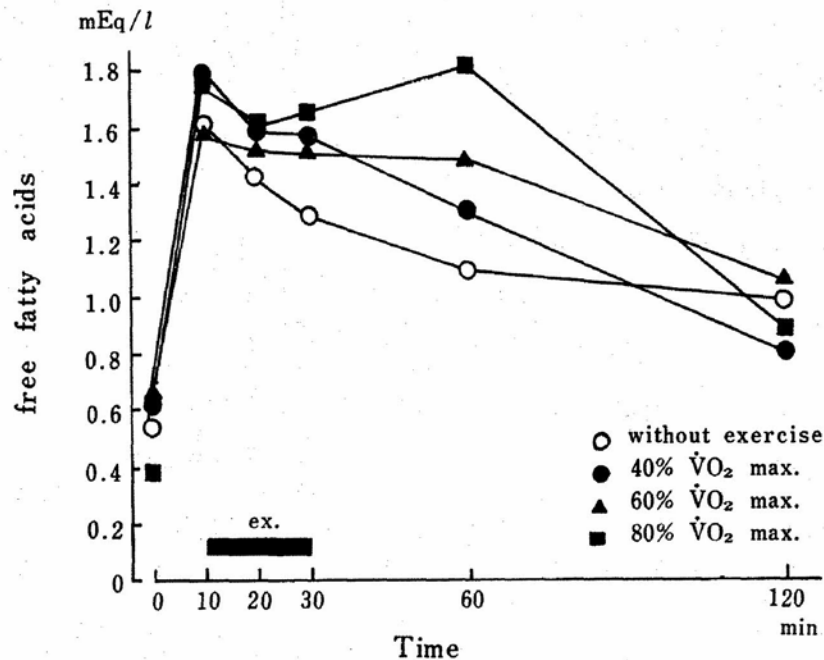


図4

d) 呼吸商に対する運動の影響

Heparin 静注により低下した呼吸商は、運動により急激に上昇した。特に80% $\dot{V}O_2$ max 群では、運動終了時に0.95となり、他の運動強度群に比べて高い値を示した。しかし、40% $\dot{V}O_2$ max

群と60% $\dot{V}O_2$ max 群との間には有意差が認められなかった。(図5)

考 察

血中 FFA ならびに T-G は、長時間の運動遂

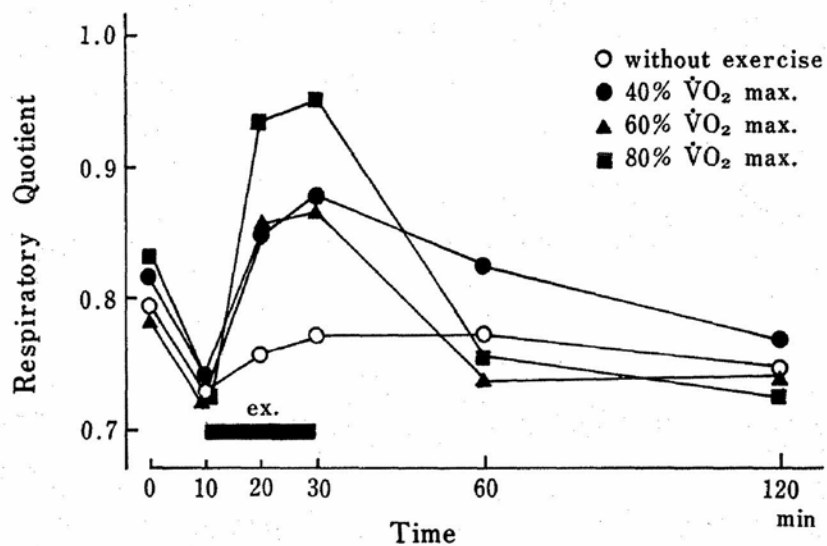


図5

行時に重要なエネルギー源と考えられている。血中 FFA は脂肪組織から遊離され、Albumin と結合し存在する。動物実験または細胞レベルの実験で、安静時にもかかわらず、血中 FFA の組織中への取り込み量は濃度依存性があり¹⁵⁾、その過程は、エネルギー非依存的¹⁷⁾であるという。さら

に FFA と Albumin の比が増大すると、細胞内への流入が増加し、その血中濃度と組織中への取り込み量は直線関係にある、という報告もある^{15,16)}。

そこで、本実験成績の安静状態での血中 FFA 濃度と呼吸商の関係を図 6 に示した。

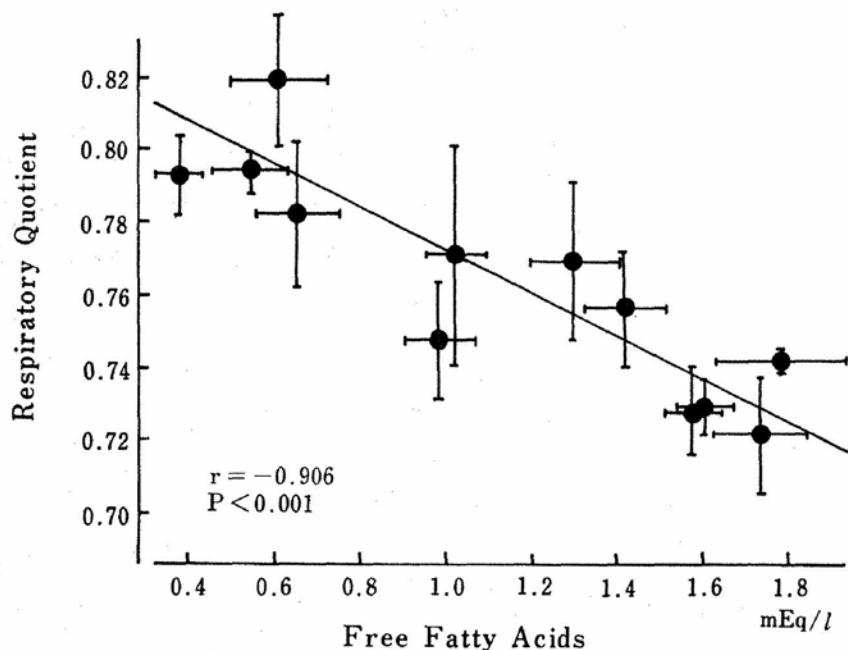


図 6

安静時 0.4~0.5mEq/l の FFA 濃度の時、呼吸商は約 0.8 であった。Heparin 静注により血中 T-G が分解され、FFA 濃度が増加するにつれて呼吸商は低下した。この結果は、ヒトでも安静時にかかわらず、両者の間には負の相関関係 ($y = -0.059x + 0.832$) が成立し、血中 FFA は濃度依存的に組織に取り込まれて酸化され、利用されているものと考えられる。

Mc Clendon により補正された Zuntz らの報告では、非タンパク呼吸商と全消費熱量に対する糖、脂質の割合を示し、彼らの成績から、本実験で観察された Heparin 静注後の FFA 濃度 (1.6 mEq/l) の時には、全消費熱量の 88% 以上が脂肪の酸化によることが推測された。したがって、安静状態であっても、血中 FFA の利用を促進させるには、その濃度を高めてやるのが 1 つの方法

と思われた。

Paul¹⁵⁾ は、イヌを用いた実験で、運動時における血中 FFA の組織での取り込みも血中濃度に依存し、その取り込み速度は安静時より速いが、FFA からの CO₂ 産生率は低下すると報告した。

本実験の呼吸商の測定値だけからでは、FFA の取り込みに関する明確な成績は得られなかった。しかし、80% $\dot{V}O_2$ max 群でも、呼吸商が 1.0 以上になった被検者はなく、0.97~0.92 の範囲にあった。この値は、他の多くの報告にある同一運動強度の値より低かった。

図 7 には、血漿 LPL 活性値と血中 FFA 濃度の関係を示した。安静群ならびに運動群共に、両者の間には正の相関関係が成立した。しかし、安静群に比べて、運動群の同一 LPL 活性値に対す

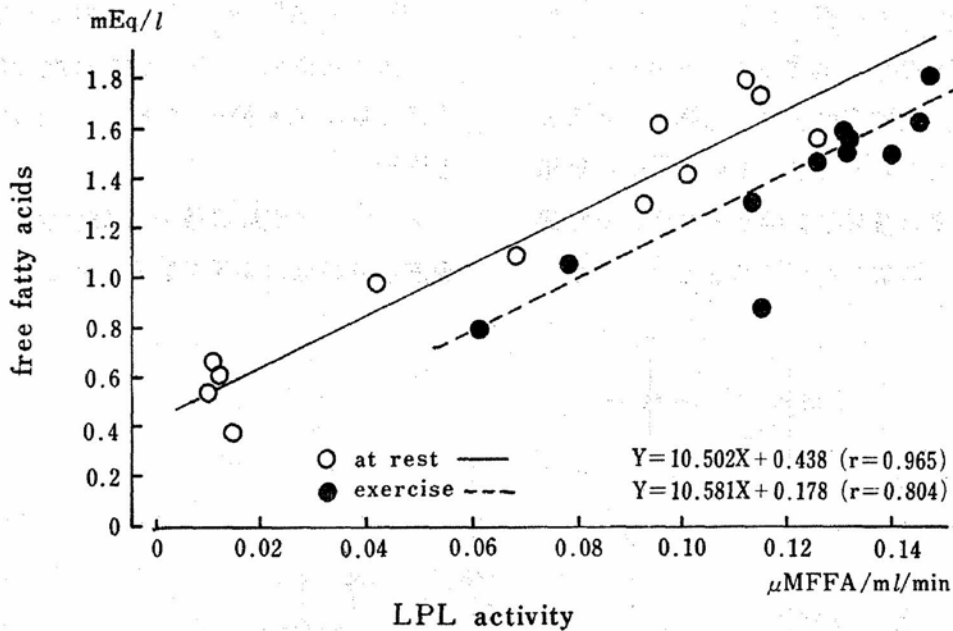


図7

る血中 FFA 濃度は低かった。

この結果は、運動により、安静時に比べて組織での血中 FFA の摂り込みが増加し、このために、安静時の FFA 濃度よりも低値を示したものと考えられる。

運動による血中 FFA 濃度は、80% $\dot{V}O_2$ max 群において、運動終了30分時に運動終了直後に比べ上昇した。著者らの前報告⁹⁾でも、60% $\dot{V}O_2$ max 群にも、やや低値であるが、同様の成績が観察された。運動による血中 catecholamine は、運動強度が高まるにつれて増加するという報告がある^{2,7)}。したがって、運動終了後の一過性の血中 FFA の上昇は、catecholamine の増加による脂肪組織からの FFA 放出量の増加により生じた現象と考えられる。

Lipoprotein lipase は、血中の chylomicron や very low density lipoprotein を血管表面で加水分解し、組織中に摂り込ませる働きを持つ⁴⁾。

Lithell ら¹²⁾ や著者ら⁹⁾ は、運動により、骨格筋 LPL 活性が上昇することを報告した。

さらに、Mackie ら¹³⁾ はラットを用いた実験から、血中 T-G の筋肉内への摂り込みは、Lin-

der ら¹¹⁾ の LPL 活性に関する成績と対応させ、両者の間には正の相関関係があると報告した。

本実験で、LPL 活性は運動強度に依存した活性値の上昇を示した。さらに、運動終了後にはその活性は減衰するが、運動終了後90分 (Heparin 静注後120分) 時にも運動強度依存性が認められた。

この成績から前述した Mackie ら¹³⁾ の成績を基にすると、血中 T-G も、運動強度が高まるにつれ、組織中に摂り込まれる量は増加すると考えられる。

以上、本実験成績ならびに他の研究成績から、LPL 活性の上昇、catecholamine の増加、血中 FFA 濃度と末梢組織での摂り込み量の関係など、すべてが運動強度が強い程その影響を強く受けるため、脂質代謝は、運動強度に依存した代謝の亢進があるものと考えられた。

伊藤ら⁸⁾ は、ヒトに50gのバターを投与し、血中 T-G が最高となる時点から、各運動強度によって運動負荷を行い、60% $\dot{V}O_2$ max 強度で最も速やかに血中 T-G が減少すると報告した。しかし、この報告に対し、本実験成績ならびに

Mackie らの成績を基にした考え方では、その考察は不可能である。

一方、伊藤ら⁸⁾の実験では、その負荷法が、20分間の走行を10分間の休息をはさみ3回行っており、本実験方法との運動様式の違いによる LPL 活性の動向の異なる可能性も考えられる。したがって、今後さらに、運動負荷時間またはその形式を変えた実験を行う必要性を感じた。

要 約

運動による脂質代謝に対する影響を観察する目的で、Heparin 静注時に、安静群ならびに 40, 60, 80% $\dot{V}O_2$ max の各強度でトレッドミル走を行わせ、次の結果を得た。

1. Heparin 静注により、血中 T-G の分解による FFA の急激な上昇が認められた。
2. 血中 FFA の上昇に伴い、呼吸商の低下が観察され、両者に負の直線関係が成立した。
3. 血漿中 LPL 活性は、運動により上昇し、その活性値は運動強度に依存した。さらに、この影響は運動終了90分後にも存在した。
4. LPL 活性値と血中 FFA 濃度の間には、正の直線関係が成立した。しかし、同一 LPL 活性値に対する FFA 濃度は、安静群に比べ、運動群で低値であった。

以上の成績から、安静時であっても、血中 FFA 濃度を高めることが脂肪酸利用促進の一方法であると思われた。さらに運動時には、FFA 利用亢進、LPL 活性の上昇など脂肪代謝亢進が考えられ、これらは運動強度に依存したものであると思われた。

文 献

- 1) Boberg, J., Carlson, L.A.; Determination of heparin-induced lipoprotein lipase activity in human plasma. *Clin. Chim. Acta.*, **10**, 420—427 (1964)
- 2) Daves, C.T., Few, J., Foster, K.G., Sargeant, A.J.; Plasma catecholamine concentration during dynamic exercise involving different muscle groups. *Europ. J. Appl. Physiol.*, **32**, 195—206 (1974)
- 3) Duncombe, W.G.; The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids. *Biochem. J.*, **88**, 7—10 (1963)
- 4) Fielding, J.C.; Origin and properties remnant lipoproteins. In: Disturbances in lipid and lipoprotein metabolism. Ed. by Dietschy, Gotto, M. Jr., and Ontko, K.A. Clinical Physiology. Series. Am. Physiol. Society, 83—98 (1978)
- 5) Folch, J., Lees, M., 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., Ekelund, L.-G.; Local lipid stores and exercise. In: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 11. Muscle Metabolism and Exercise. Ed. by B. Pernow and B. Saltin. New York, Plenum Press, 303—313 (1971)
- 7) Haggendal, J., Hartley, L.H., Saltin, B.; Arterial noradrenaline concentration during exercise in the relation to the relative work levels. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **26**, 337—342 (1970)
- 8) 伊藤 郎, 鈴木政登, 井川達雄; 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**, 184—187 (1979)
- 9) 小林啓三, 碓井外幸, 永井 猛, 小林康孝, 原田邦彦; 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—, デサントスポーツ科学, **1**, 52—58 (1981)
- 10) Kobayashi, K., Nagai, T., Usui, S., Takahashi, A., Sakai, T.; The effect of moderate prolonged exercise on the lipid metabolism in heart, liver and various hind limb skeletal muscles. *Jikeikai Med. J.*, **27**, 255—262 (1980)
- 11) Linder, D., Chernic, S.S., Fleck, R., Scoe, R.; Lipoprotein lipase and uptake chylomicron triglyceride by the skeletal muscle of rats. *Am. J. Physiol.*, **231**, 860—864 (1976)

- 1) Boberg, J., Carlson, L.A.; Determination of heparin-induced lipoprotein lipase activity in human plasma. *Clin. Chim. Acta.*, **10**, 420—

- 12) Lithell, H., Orlander, J., Schele, R., Sjodin, B., Karlson, J.; Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners. : Relation to serum lipoprotein, *Metabolism*, **27**, 1661—1671 (1979)
- 13) Mackie, B.G., Dudley, G.A., Kaciuba-Uscilko, H., Terjung, R.L.; Uptake of chylomicron triglyceride by contracting skeletal muscle in rats. *J. Appl. Physiol.*, **49**, 851—855 (1980)
- 14) Masoro, E.J., Rowell, L.B., McDonald, R.M.; Intracellular muscle lipids as energy sources during muscular exercise and fasting. *Fed. Proc.*, **25**, 1421—1426 (1966)
- 15) Paul, P.; Uptake and oxidation of substrates in the intact animal during exercise. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 11. Muscle Metabolism and Exercise. Ed. by B. Pernow and B. Saltin. New York. Plenum Press. 225—247 (1971)
- 16) Spector, A.A., Steinberg, D., Tanaka, A.; Uptake of free fatty acids by Ehrlich ascites tumor cells. *J. Biol. Chem.*, **240**, 1032—1041 (1965)
- 17) Spector, A.A.; Metabolism of free fatty acids. *Progr. Biochem. Pharmacol.*, **6**, 130—176 (1971)
- 18) Stern, I., Shapiro, B.; A rapid and simple method for determination of esterified fatty acids and for total fatty acid in blood. *J. Clin. Path.*, **6**, 158—160 (1963)