

動脈硬化に及ぼす持久性運動の効果

国立栄養研究所 樋口 満
(共同研究者) 同 橋本 勲
同 山川 喜久江

Effect of Exercise Training on Arteriosclerosis in SHR Rats

by

Mitsuru Higuchi, Isao Hashimoto, and Kikue Yamakawa
*Division of Health Promotion,
National Institute of Nutrition*

ABSTRACT

Collagen content of blood vessels has been used to evaluate the progression of arteriosclerosis. We examined the effect of chronic physical exercise on aortic collagen content in the Spontaneously Hypertensive Rats (SHR).

Ten week old animals were trained either by forced treadmill running (26.8m/min-1 hr/day) or voluntary exercise in running wheels (@ 7,800 m/day at peak) for 8 weeks. Succinate dehydrogenase (SDH) activity of the soleus muscle for forced exercised animals was 13% greater ($p < 0.01$) than that of sedentary animals ($6.56 \pm 0.17 \mu\text{moles/g/min}$; mean \pm SEM), whereas soleus SDH activity for voluntarily exercised group was the same as that of sedentary group.

The blood pressure increased 15, 12, and 20% for the sedentary, voluntarily, and forced exercised groups, respectively during the training period. There was significant difference in the increment of the blood pressure ($p < 0.05$) between voluntarily and forced exercised groups.

Total protein content (@ 250mg/g tissue) were no measurable change by training program. The aortic collagen contents of voluntarily trained group ($96.5 \pm 2.0 \text{mg/g tissue}$, $39.8 \pm 0.7 \text{mg/100mg protein}$) were significantly ($p < 0.05$) less than those of forced trained group.

The results of these experiments indicate that chronic physical training altered aortic collagen synthesis in the SHR rats. We concluded that chronic voluntary exercise results in the depression of systolic blood pressure in the SHR rats, which may be associated with lesser synthesis of artery collagen.

要 旨

SHR ラットに対して、自由運動は血圧上昇抑制作用があるが、強制運動ではむしろ血圧を上昇させる働きがあることをすでにわれわれは報告している。ところで、血管壁におけるコラーゲンたん白合成の高進は、高血圧による二次的現象と考えられており、コラーゲンたん白合成高進は、動脈硬化を促進すると考えられている。

そこでわれわれは、10週齢オス SHR ラット (体重: 190~255 g) を用いて、自由と強制のトレーニングが、安静時収縮血圧、大動脈壁コラーゲン含量、および血中脂質水準にどのような影響を及ぼすかを研究するために、本実験を計画した。

SHR ラットを非運動群、自由運動群、強制運動群の3群にわけ、各群10匹ずつとした。

強制運動のラットは、トレッドミル上を1日1時間、週5回、8週間走った。運動の強度は、最初の1週が13.4m/minで、週ごとに速度を2.7m/minずつ増し、26.8m/minになった後は、トレーニング終了までこの速度を保つようにした。

自由運動は、水車式運動装置で行わせた。

トレーニング終了後の各群の平均体重は、3群間に差はみられなかった。

自由運動走行距離は、トレーニング開始後6週間で7.8km/日と最高になり、以後ほぼ同じ値を示した。

トレーニング終了後、Soleus 筋の SDH 活性

を測定した。非運動群、自由運動群の SDH 活性は、それぞれ 6.56 ± 0.17 , $6.74 \pm 0.23 \mu\text{moles/g/min}$ (mean \pm SEM) であり、強制運動群は $8.37 \pm 0.30 \mu\text{moles/g/min}$ で、他の2群よりも顕著な増加を示した ($p < 0.01$)。

SHR の平均血圧は、トレーニング終了時点において、非運動群、自由運動群、強制運動群それぞれ 202.1 ± 4.8 , 197.6 ± 5.1 , $205.7 \pm 3.7 \text{mm Hg}$ であった。また、トレーニング前と比較して、トレーニング終了時には各群の血圧上昇率は、それぞれ15.0, 12.0, 20.0%であり、自由運動群と強制運動群の間に有意な差がみられた ($p < 0.05$)。

大動脈壁の総たん白含量は、3群とも 250mg/g tissue 前後と、ほぼ同じ値であった。

大動脈壁における tissue 100mg 当りのコラーゲン含量は、非運動群が $102.2 \pm 3.1 \text{mg/g tissue}$ に対し、自由運動群は $96.5 \pm 2.0 \text{mg/g tissue}$ であり、強制運動群は $104.1 \pm 1.9 \text{mg/g tissue}$ であり、自由運動群と強制運動群との間には有意差があった ($p < 0.05$)。

また、大動脈壁における総たん白中に含まれるコラーゲン含量も、同じ傾向を示した。

自由および強制のトレーニングにより、血中の中性脂肪、総コレステロール濃度の著しい低下効果が観察された。

また、HDL コレステロール濃度も、総コレステロール濃度と同様、減少する傾向を示した。

以上の結果から、高血圧によって引き起こされる動脈硬化の改善のためには、運動の質のちがいが

を考慮することが重要であることが示唆された。

まえがき

高血圧症は、動脈硬化症の促進因子として知られており、また、高脂血症も動脈硬化症の主たる危険因子の一つであることがわかっている。

動脈硬化が発生するときに動脈壁で起こる代謝的变化としては、脂肪の沈着、結合組織成分である酸性ムコ多糖の過剰生成、コラーゲンの合成促進などがあげられる。

高血圧が血管壁の酸性ムコ多糖やコラーゲンの合成を促進することは、本態性高血圧研究のモデル動物として知られている高血圧自然発症ラット (SHR) や、実験的高血圧ラットによる研究から明らかにされている。

さらに、持久的な身体活動が血中脂質水準を改善し、血圧調節にも影響を与えることはすでに報告されているが、動脈硬化と関連が深い動脈壁の結合組織たん白であるコラーゲンの血管壁含量が、持久的運動によってどのような変化を受けるかについては、ほとんど報告がなされていない。

本研究は、SHR ラットを用いて、自由と強制の2種類の持久的トレーニングが、安静時収縮血圧、大動脈壁コラーゲン含量、および血中脂質水準にどのような影響を及ぼすかを研究するために計画された。

研究方法

星野実験動物飼育所から購入した10週齢オス SHR ラット (体重: 190~255 g) 30匹を、安静非運動群、自由運動群、強制運動群の3群におのおの10匹ずつ分類した。

ラットは、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 50~70% の動物室で飼育した。

食餌は、日本クレア (株) CE-2 固型飼料を用い、水とともに自由摂取とした。

非運動群、強制運動群は6連式ラット飼育籠

で、自由運動群は水車式運動装置付籠で飼育した。

強制トレーニングは、動物用トレッドミルで1日1時間、週5回の割合で8週間行った。

運動の強度は、最初 13.4m/min のスピードで始め、1週ごとにこの速度を 2.7m/min ずつ増し、26.8m/min になった後は、トレーニング終了までこの速度を保つようにした。

自由運動群ラットの運動量は、毎週1回、周径 1m の水車式運動装置の回転数を計測することによって評価した。

SHR ラットの安静時収縮血圧は、夏目製作所の KN-209 ラット尾動脈圧測定装置を用いて、トレーニングの前と後に測定した。

大動脈壁に含まれるコラーゲン量を測定するために、トレーニング終了後、おのおのラットを12時間の絶食後断頭で殺し、採血、解剖し、胸部と腹部の大動脈を取り出し、生理食塩水で洗浄し、水分を切って秤量した。

大動脈は、秤量後直ちに細かく切り、採取試料 15mg 当り 1ml に相当する 6N HCl が入った加水分解チューブに入れ、封入後 110°C で24時間加水分解を行った。加水分解終了後、各チューブを開封し、ろ紙でろ過し、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。

蒸発乾固した試料は、アミノ酸分析用希釈液 10ml に溶解し、KLA-5 形日立アミノ酸分析計にかけ、Hydroxyproline を定量した。コラーゲン中の Hydroxyproline 含量を12%としてコラーゲン量を求めた。

各大動脈中の総たん白量は、ケルダール法によって試料溶液中の窒素含量を求め、その値にたん白質換算係数6.25を乗じ、試料中の総たん白量を求めた。

ラットの血中総コレステロール、高比重リポたん白コレステロール濃度は、富士臓器 (株) のキット

を用い、中性脂肪濃度はヤトロンのキットを用いて分析した。

持久性トレーニングの効果を評価するため、ラットの筋肉中のコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性を Sembrowich ら¹⁾による蛍光法によって測定した。

研究結果

トレーニング終了後の各群の平均体重は、表1に示すように、3群間に有意な差は観察されなかった。

自由運動群における1日当りの自由運動走行距離は、図1に示すように、トレーニング開始後6週間で最高の7.8km/日となり、以後トレーニング終了までほぼ同じ値を示した。

表1に示すように、Soleus筋のSDH活性は、非運動群、自由運動群はそれぞれ 6.56 ± 0.17 ,

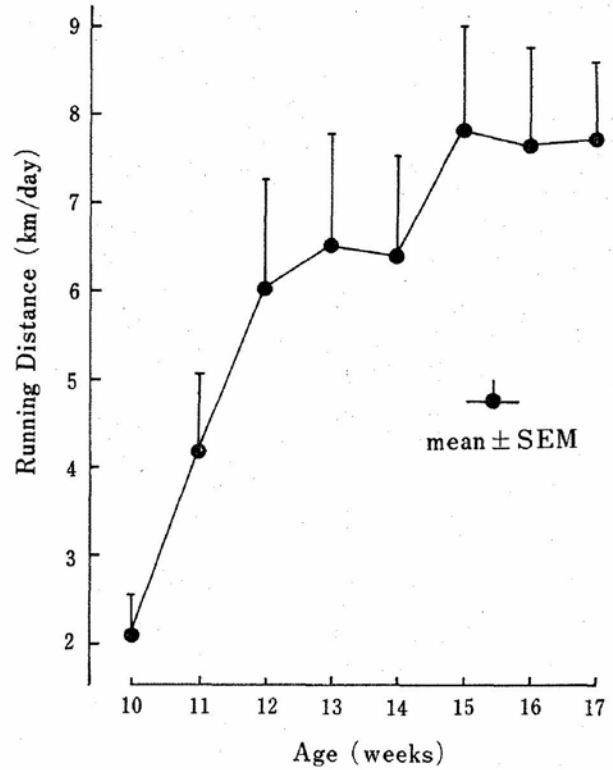


図1 Running Distance in Voluntarily Exercised Animals

表1 Body Weights and SDH Activities in 3 Groups

Groups	No. of Rats	Body Weights (g)	SDH Activities in Soleus ($\mu\text{moles/g/min}$)
Non-trained	10	342.0 ± 8.4	6.56 ± 0.17
Voluntary Exercise	10	326.6 ± 7.1	6.74 ± 0.23
Forced Exercise	10	345.5 ± 8.4	$8.37 \pm 0.30^{**}$

Values are means \pm SEM.

** Forced exercise vs. non-trained, $p < 0.01$

$6.74 \pm 0.23 \mu\text{moles/g/min}$ (mean \pm SEM) とほぼ同じであったのに対し、強制運動群のそれは $8.37 \pm 0.30 \mu\text{moles/g/min}$ と、他の2群より有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。

また、SHRの平均血圧は、表2に示すように、トレーニング開始前においては、非運動群、自由運動群、強制運動群でそれぞれ 175.7 ± 1.6 , 176.5 ± 1.6 , $171.8 \pm 2.2 \text{mmHg}$ であったが、トレーニング終了後の測定では 202.1 ± 4.8 , 197.6 ± 5.1 , $205.7 \pm 3.7 \text{mmHg}$ となった。

トレーニング前と比較して、トレーニング終了時には、各群の平均血圧はそれぞれ15.0, 12.0, 20.0%上昇した。

血圧の上昇率は、自由運動群と強制運動群の間に有意な差がみられた ($p < 0.05$)。

大動脈壁の総たん白含量は、表3に示すように、3群ともほぼ同じ値を示した。

大動脈壁における tissue 100mg 当りのコラーゲン含量は、表3に示すように、非運動群と比較して、自由、強制両運動群とも差はみられなかつ

表2 Resting Systolic Blood Pressures in 3 Groups

Groups	No. of Rats	Resting Systolic Blood Pressures (mmHg)		
		Before	After	After/Before
Non-trained	10	175.7±1.6	202.1±4.8	1.15±0.03
Voluntary Exercise	10	176.5±1.6	197.6±5.1	1.12±0.03
Forced Exercise	10	171.8±2.2	205.7±3.7	1.20±0.03*

Values are means±SEM

* Voluntary exercise vs. forced exercise, p<0.05

表3 Total Protein & Collagen Content of Aortic Tissues in 3 Groups

Groups	No. of Rats	Total Protein Content (mg/g tissue)	Collagen Content	
			(mg/g tissue)	(mg/100mg protein)
Non-trained	10	253.0±7.3	102.2±3.1	40.5±1.0
Voluntary Exercise	10	243.3±6.0	96.5±2.0	39.8±0.7
Forced Exercise	10	248.1±3.9	104.1±1.9*	42.3±0.8*

Values are means±SEM.

* Voluntary exercise vs. forced exercise, p<0.05

表4 Plasma Lipids Concentrations in 3 Groups

Groups	No. of Rats	Tri-Glyceride (mg/dl)	Total Cholesterol (mg/dl)	HDL-Cholesterol (mg/dl)
Non-trained	10	118.8±6.4	74.8±2.1	51.5±1.3
Voluntary Exercise	10	79.1±3.3**	55.1±2.0**	39.3±1.1**
Forced Exercise	10	91.3±3.7**	66.3±3.0*##	47.0±1.8##

Values are means±SEM.

* Runners vs. non-trained, p<0.05

** Runners vs. non-trained, p<0.01

Voluntary exercise vs. forced exercise, p<0.01

たが、自由運動群と強制運動群を比較すると、自由運動群が強制運動群よりも低い値を示した (p<0.05).

また、大動脈壁における総たん白中に占めるコラーゲン含量も同様に、自由運動群が強制運動群よりも低い傾向を示した (p<0.05).

各群の血中脂質水準は、表4に示すように、中性脂肪、総コレステロールいずれにおいても、非運動群に比べて、自由、強制両運動群とも明らか

な低下を示し、さらに HDL コレステロールも総コレステロールの低下と同様、減少することが観察された。

考 察

8週間の自由および強制トレーニングにより、血中脂質水準は著しく改善された。一方、SHRのSoleus筋のSDH活性に及ぼす影響は、強制運動群では高く、自由運動群ではそれほどでない

傾向を示した。この結果はすでにわれわれが報告している結果²⁾と同じ傾向であった。

また、トレーニングの結果、各群の平均安静時収縮血圧は顕著な差を示さなかったが、トレーニングの前と後における各群の血圧上昇率をみると、非運動群が15%、自由運動群が12%、そして強制運動群が20%であり、この結果は、すでにわれわれが報告している SHR ラットを用いた11週間のトレーニングにおける傾向と同じであった²⁾。

Wolinsky³⁾は、腎動脈をクリップした Carworth ラットに DOCA の注入と、生理食塩水を与え、実験的に高血圧にしたラットと平圧ラットの胸部大動脈のコラーゲン含量を測定し、平圧ラットでは、胸部大動脈乾燥総重量に占めるコラーゲンの比率は13.7%であったが、実験的高血圧ラットでは、19.5%と著しい増加を示すことを報告している。

また、Ooshima ら⁴⁾も、WKY ラットに DOCA の皮下注射と生理食塩水を摂取させ実験的高血圧ラットを作成し、大動脈壁中のコラーゲン含量が 103.3mg/g of tissue であったのに対し、血圧降下剤である chlorothiazide や reserpine を DOCA-salt に加えて投与した場合には、それぞれ 75.4, 65.9mg/g of tissue に減少したことを報告している。

われわれの実験では、SHR ラットに持久的トレーニングを行わせた結果、大動脈壁中の総たん白含量は、トレーニングによる影響がみられないが、コラーゲン含量は、安静非運動群と比較して自由運動群は低い値を、強制運動群はやや高い値を示し、自由運動群と強制運動群を比較すると、5%水準で有意差があった。

Edwards ら⁵⁾は、SD 系ラットに、6~8 週間 $\dot{V}O_2$ max の70%の負荷で1時間のトレッドミル走を行わせ、大動脈壁中のコラーゲン含量を求めているが、彼らの結果は、安静非運動群に比べて

強制運動群がやや高い値を示し、われわれが行った強制トレーニングの結果と同じ傾向を示している。

血管壁におけるコラーゲンたん白合成の高進は、高血圧による2次的現象として考えられており、コラーゲンたん白合成は動脈硬化を促進すると考えられている⁶⁾。

今回の実験結果は、自由運動が大動脈壁コラーゲン含量を低下させるのに対し、強制運動ではむしろ増加させる作用があることを示したが、このことは、高血圧によって引き起こされる動脈硬化の改善のためには、運動の質のちがいを考慮することが重要であることを示唆している。

おわりに、本研究を行うにあたって、コラーゲンの定量に適切な助言と技術的援助をしてくださった国立栄養研究所基礎栄養部、岩谷昌子主任研究官、山口迪夫室長に感謝いたします。

文 献

- 1) Sembrowich, W.L., Knudson, M.B., Gollnick, P.D.; Muscle metabolism and cardiac function of the myopathic hamster following training, *J. Appl. Physiol.*, **43**, 936—941 (1977)
- 2) 橋本勲, 樋口満, 山川喜久江, 鈴木慎次郎; 日常の定期的運動の血圧上昇抑制因子の研究—強制と自由運動の違いがラットの血圧に及ぼす影響—*体力科学* **30**, 206—213 (1981)
- 3) Wolinsky, H.; Response of the rat aortic wall to hypertension: Importance of comparing absolute amounts of wall components, *Atherosclerosis*, **11**, 251—255 (1970)
- 4) Ooshima, A., Fuller, G.C., Cardinale, G.J., Specter, S., Udenfriend, S. Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and the reversal by antihypertensive agents, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, **71**, 3019—3023 (1974)
- 5) Edwards, J.G., Vailas, A.C., Tipton, C.M. Biochemical changes in aortic tissue with training. *Med. Sci. in Sports and Exercise*, **12**, 129—130 (1980)
- 6) 家森幸男, 大島章; シンポジウム I 高血圧の病因とくに神経機構(4) 自然発症高血圧の成因における神経・非神経機構の役割, *脈管学*, **19**, 743—747 (1979)