

Metabolic Syndrome の背景要因 multiple risk factor に及ぼす 運動, 食事, 降圧薬およびそれらの併用療法の影響

| | |
|-----------|---------|
| 東京慈恵会医科大学 | 鈴木 政 登 |
| (共同研究者) 同 | 穂 積 典 子 |
| 共立薬科大学 | 大塚 淳 一 |
| 日本体育大学 | 進 藤 大 典 |
| 同 | 大 野 誠 |

Effects of Exercise, Diet and Antihypertensive Medication Therapy, and a Combination of These Therapies on Risk Factors of Metabolic Syndrome in OLETF Rats

by

Masato Suzuki, Noriko Hozumi
*Department of Laboratory Medicine,
The Jikeikai University School of Medicine*

Junichi Otsuka
Kyoritsu University of Pharmacy

Daisuke Shindo, Makoto Ohno
Nippon Sport Science University

ABSTRACT

Lifestyle modifications such as regular exercise, dietary treatment, and blood pressure (BP) control, etc. are recommended for an improvement of metabolic syndrome risk factors. This study was conducted to examine the effects of exercise (Ex), dietary (Diet), antihypertensive medication therapy (Capt), and a combined treatment with each of these therapies on risk factors of metabolic syndrome. The risk factors involved include

body weight (BW), visceral fat mass (VFM), BP, glucose intolerance (GI) and serum lipids in Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats, being obese-diabetic models. Sixty-four male OLETF rats were divided into six groups. Each therapy was conducted from 21 to 31 weeks of age. Ex group participated in voluntary exercise using a rotatory wheel, and Diet group was restricted to 70% of the food intake consumed freely by the other groups. The Capt group was administered about 20 mg/kg/day with Capt every day. The combined exercise with dietary treatment (Ex&Diet) group exercised every other day, and was simultaneously restricted to 80% of the food intake. The combined exercise with Capt treatment (Ex&Capt) group exercised, while taking Capt every day. Sedentary control (Sed) group maintained an inactive lifestyle throughout the experiment.

BW in Sed and Capt groups increased with aging, and conversely Ex, Diet, Ex&Diet and Ex&Capt groups showed a significant decrease in BW compared to that of Sed and Capt groups during therapy. BP in Ex, Diet and Ex&Diet groups had a tendency to be higher, but Capt and Ex&Capt groups had lower BP levels during therapy. Ex, Diet, Ex&Diet and Ex&Capt treatments improved GI and serum lipids levels, and reduced BW, VFM and subcutaneous fat masses (SFM). Especially worthy of notice is the fact that Ex significantly reduced VFM compared to the amount reduced by Diet, although there was no difference in the reduction of SFM between Diet and Ex treatments. Capt improved serum lipid levels, but there was no improvement of GI, nor a reduction of VFM. There was no difference in the improvement of GI and fatty metabolism (FM) between Ex and Diet treatments, except that VFM reduction by Ex was greater than that by Diet treatment.

A combination therapy including exercise, diet and antihypertensive medication treatment may be more effective for the improvement of metabolic syndrome risk factors, particularly complicated with hypertension.

要 旨

メタボリック症候群危険因子の改善には、運動の習慣化、食事および血圧管理など生活習慣の修正が奨められている。しかし、これら個々の介入の功・罪や併用した場合の効果については言及されて来なかった。そこで、本研究ではメタボリック症候群危険因子に及ぼす運動、食事、降圧薬単独療法およびこれらの併用療法の影響について調べた。本研究では、雄性 OLETF ラット 64 匹 (運

動療法群, Ex, n=15 ; 食事療法群, Diet, n=8 ; 運動と食事療法併用群, Ex & Diet, n=8 ; ACE 阻害薬 Captopril 投与群, Capt, n=9 ; 運動と ACE 阻害薬併用群, Ex & Capt, n=9 ; 安静対照群, Sed, n=15) を用い、21 ~ 31 週齢まで各療法を行い、次のような結果が得られた。1) 体重は Ex, Diet, Ex & Diet および Ex & Capt の 4 群間に著しい減少が認められ、Sed 群に比較し有意な低値であった。体重減少は、皮下脂肪 (SFM, $r=0.72$) に比較し、腸間膜脂肪、副睾丸周囲脂肪

および後腹膜脂肪重量を合計した内臓脂肪量 (Σ VFM) の減少と極めて関連が高かった ($r=0.906$)。内臓脂肪量の皮下脂肪量に対する相対値 (Σ VFM / SFM 比) には Ex と Diet 群間に有意差はなかったが, Ex 群の VFM 絶対量は有意に低値であった。しかし, 骨格筋重量には2群間に差異はなかった。2) 血圧 (SBP) は Capt, Ex & Capt が有意に減少したが, 他4群は加齢に伴い上昇した。3) 糖負荷試験 (OGTT) 結果および血清脂質濃度は Ex, Diet, Ex & Diet および Ex & Capt の4群いずれも有意な改善を示した。Capt 単独投与群も僅かに脂質代謝の改善を認めた。4) 体組成と血清脂質濃度との関連を調べた結果, VFM が多い程中性脂肪 (TG), 総コレステロール (TC) 濃度が高かったが, VFM が最も多い Capt 単独投与群でも血清 TG や LDL-コレステロール (LDL-C) 濃度は低値であった。

以上の結果から, とくに運動によって VFM が顕著に減少し, 糖・脂質代謝が改善したが降圧しないなど, 各療法には長・短が認められた。一方, 運動と降圧薬の併用によって, VFM の減少, 糖・脂質代謝の改善等メタボリック症候群の危険因子全てが改善した。したがって, メタボリック症候群への対応としては各療法の長・短を認識し, 適切な組み合わせによる療法が推奨される。

緒言

Metabolic syndrome (MS) の risk factor (RF) が3つ重なると心イベント発生頻度が RF を保持しない者に比べ2倍以上になると報告されている¹⁾。MS 発症の起源は内臓脂肪の過剰蓄積であり, それに起因してインスリン抵抗性の亢進, 高血糖, 高脂血症および高血圧等が発症し, 最終的には動脈硬化症へ進展する, とされる²⁾。

MS 治療の基本は運動や食事など生活習慣の修正であるが, 運動により内臓脂肪が選択的に減少するという報告³⁾ と, 皮下脂肪減少との間に差

異がないという報告⁴⁾ とがある。一方, 肥満・糖尿病に高血圧が合併し易いことから, 降圧薬の併用が奨められる場合もある。横山たちは⁵⁾, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-inhibitor) Captopril (Capt) の長期服薬による糖・脂質代謝への影響を調べ, 血清中性脂肪 (TG) の低下および HDL-コレステロール (HDL-C) の有意な上昇を報告し, 糖代謝への増悪効果はみられず,むしろ脂質代謝は改善した, と述べている。

そこで, 本研究ではヒト MS の恰好のモデル動物と考えられる OLETF ラットを用い, 1) 体組成 (内臓周囲脂肪, 皮下脂肪, 骨格筋重量), 血圧, 血清 LDL-コレステロール (LDL-C), HDL-C, TG 濃度および耐糖能 (経口糖負荷試験:OGTT) など MS の RF に及ぼす運動と食事療法の比較, 2) 運動と食事または降圧薬 (Capt) とを併用した場合の影響を観察し, メタボリック症候群危険因子に及ぼす運動, 食事, 降圧薬単独療法およびこれらの併用療法の効果を検討する事にした。

1. 研究方法

1. 1 被検動物

本研究では, コレシストキニン-A (CCK-A) 受容体欠損遺伝子異常を有する遺伝性肥満・糖尿病モデル Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) 雄性ラット 64 匹を用い, 動物実験に関する基本的指針⁶⁾ に従って実験した。

1. 2 研究方法

1. 2. 1 被検動物飼育方法および実験手順
飼育室温度は平均 $24.6 \pm 0.8^\circ\text{C}$, 湿度 $62.3 \pm 6.7\%$, 気圧 $754.0 \pm 3.1\text{mmHg}$ であり, 06:00 ~ 18:00 までを明期, 他の時間帯を暗期とした。餌は粉末飼料 (CE-2, 日本クレア), 飲料水は水道水とし, 生後 10 ~ 20 週齢まで自由に摂取させた。21 週齢時に, 運動療法単独群 (Ex, $n=15$), 食事療法単独群 (Diet, $n=8$), 運動と食事療法併用群

(Ex & Diet, n=8), ACE阻害薬 Capt 単独投与群 (Capt, n=9), 運動と Capt 併用群 (Ex & Capt, n=9), 安静対照群 (Sed, n=15) の6群に分けた。運動, 食事および降圧薬およびそれらの併用療法はそれぞれ21~31週齢までの10週間行った。Ex 群は回転ケージによる自発走運動を毎日行わせた。Diet 群では自由摂餌量の70%に制限し, Ex & Diet 群では80%に制限し, かつ運動を隔日に行わせた。降圧薬として Capt (三共) を選択し, 20mg/kg/日服用となるよう飲料水に溶解して与えた。

1. 2. 2 体重および血圧測定

体重および血圧は生後10~31週齢まで3週間毎に測定した。自動血圧測定装置 (BP-98, Softron)⁷⁾ を用い, 連続5回以上測定し近似した3つの測定値の平均を採用した。なお, Ex 群は測定開始1時間前から運動を禁止し, 安静状態で測定した。血圧および体重測定は午前10~12時の間に行った。

1. 2. 3 経口糖負荷試験 (OGTT)

21および31週齢時に, 一晚絶食後エーテル麻酔下で体重あたり2gのブドウ糖を経口投与し, 負荷前, 負荷後30, 60, 120分後に眼底静脈叢から採血し, 血糖値 (BS, ムタローゼ・GOD法, グルコースCII-テストワコー, 和光純薬) を測定した。

1. 2. 4 血液生化学成分測定項目および測定法

31週齢時のOGTT終了1週間以内にペントバルビタール麻酔下で外頸静脈に留置したカニユーレを介して血液全量を採取し屠殺した。採取血液検体を用いて, TC (酵素法, ラボサーチ T-CHO, A&T), TG (酵素法, イアトロ LQ TG, ヤトロン) (以上, HITACHI 7600-210), HDL-C (選択阻害法, コレステスト HDL, 第一化学薬品), LDL-C (酵素法, コレステスト LDL, 第一化学薬品) およびフルクトサミン濃度 (Furuct, NBT 還

元法, リキテックフルクトサミン, ベーリンガーマンハイム) を測定した。

1. 2. 5 体組成および各種臓器重量の測定

ラットを屠殺後, 速やかに心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 骨格筋 (前脛骨筋, 長指伸筋, 腹筋, ヒラメ筋, 浅指屈筋), 皮下脂肪 (SFM)⁸⁾ および内臓脂肪 (腸間膜脂肪, 副睾丸周囲脂肪および後腹膜脂肪) を摘出し, 重量を秤量した。腸間膜脂肪, 副睾丸周囲脂肪および後腹膜脂肪重量の合計を Σ VFM とし, 前脛骨筋, 長指伸筋, 腓腹筋, ヒラメ筋および浅指屈筋重量の合計を Σ muscle とした。

1. 3 統計処理方法

被検ラット6群 (Ex, Diet, Ex & Diet, Capt, Ex & Capt, Sed) 間に, 週齢に伴う諸測定値に差異があるか否かの検定には一元配置分散分析を行い, 有意差が認められた場合には同週齢時の測定値間で Scheffe の多重比較を行った。また, 各群の療法経過に伴う諸測定値の検定には Student の paired t 検定を, 各群間の比較には unpaired t 検定を適用した。また, 単相関係数の検定にはピアソンの相関係数検定法を用い, いずれも確率水準5%を有意限界とした。なお, 諸測定値は本文中では平均値 \pm 標準偏差 (SD) で示し, 図中では平均値 \pm 標準誤差 (SE) で表した。

2. 研究結果

2. 1 体重および血圧変化

20~29週齢までの体重の推移を表1に示した。20週齢時の体重には6群間 (Ex, Diet, Ex & Diet, Capt, Ex & Capt, Sed) に差はなかった。Sed 群の体重は23週齢以降有意に増加し, 29週齢時には 58.1 ± 11.4 g 増加した。Ex 群の体重減少は23~26週齢までは顕著であったが, 其の後にバウンドし, 29週齢時には20週齢時に比較し 35.8 ± 11.6 g の減量であった。Diet 群の体重は20

表1 Effects of exercise, diet, medication therapy and combined therapies on change in body weight during therapy in OLETF rats.

| | 20wks | 23wks | Δ | 26wks | Δ | 29wks | Δ |
|---------------|--------------|--------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Sed (n=15) | 547.7 ± 49.1 | 536.4 ± 46.0 | -11.4 ± 3.1 *** | 578.9 ± 51.1 | 31.2 ± 2.0 *** | 605.8 ± 37.7 | 58.1 ± 11.4 *** |
| Ex (n=15) | 538.8 ± 37.5 | 485.5 ± 27.1 | -53.3 ± 10.4 *** | 476.3 ± 25.0 | -62.5 ± 12.5 *** | 503.0 ± 25.9 | -35.8 ± 11.6 *** |
| Diet (n=8) | 519.1 ± 25.8 | 504.0 ± 22.8 | -15.1 ± 3.0 *** | 494.9 ± 27.0 | -24.3 ± 1.2 ** | 476.1 ± 17.6 | -43.0 ± 8.2 *** |
| Ex&Diet (n=8) | 592.3 ± 14.8 | 521.8 ± 31.8 | -70.5 ± 17.0 *** | 475.4 ± 19.1 | -116.9 ± 4.3 *** | 473.5 ± 27.6 | -118.8 ± 12.8 *** |
| Capt (n=9) | 556.7 ± 60.0 | 545.9 ± 41.1 | -10.8 ± 18.9 | 542.3 ± 47.7 | -14.3 ± 12.3 ** | 576.6 ± 39.1 | 19.9 ± 20.9 ** |
| Ex&Capt (n=9) | 573.0 ± 47.3 | 495.7 ± 44.6 | -77.3 ± 2.7 *** | 460.9 ± 33.1 | -112.1 ± 14.2 *** | 480.7 ± 26.8 | -92.3 ± 20.5 *** |

$\bar{x} \pm SD$, **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$, compared with body weight measured at 20wks in age.

週齢以降漸減し、29週齢時にはEx群に比較し有意な低値 ($p < 0.05$) を示した。Ex & Diet群の体重も23週齢以降有意な減少を示し、29週齢時には118.8 ± 12.8g減少した。Capt群の体重は26週齢まで低値傾向を示したが、それ以降漸増し、おおむね20gの増加であったが、Sed群に比較し有意な低値であった。Ex & Capt群の体重は21週齢以降急激に減少し、26週齢時では112.1 ± 14.2g減少したものの、29週齢時には多少リバウンドした。

10週間の療法期間中の収縮期血圧変化を図1に示した。6群とも10~20週齢にわたって血圧が漸増したが、6群間に有意差はなかった。20~29週齢までの療法期間中Ex, Diet, Ex & Diet群の血圧は漸増を続けた。一方、CaptおよびEx & Capt群の血圧は23週齢時から有意 ($p < 0.001$) に減少し、その後も低値が持続した。29週齢時の

血圧はCapt, Ex & Capt群それぞれ128.8 ± 7.6, 127.2 ± 6.0mmHgで有意差はなかった。

2. 2 糖・脂質代謝および体組成への影響

2. 2. 1 経口糖負荷試験 (OGTT) の結果

各療法前 (20週齢) および後 (29週齢) に行ったOGTT時のBSを表2に示した。糖負荷前, 2時間値および負荷前~120分時のBS累積値をΣBS値として示した。療法前の糖負荷前BS値は6群間に有意差はなく、各群間においても療法前後で有意差はなかった。しかし、SedおよびCapt群ではやや高値を示す傾向であった。10週間の療法後、Ex, Diet, Ex&DietおよびEx & Capt群の2時間値およびΣBSは有意な低値を示し、逆にCapt群のΣBSは有意な高値を示した。一方、Sed, Ex, DietおよびEx & Diet群の療法終了後の血清フルクトサミン (Fruct) 濃度はそれぞれ

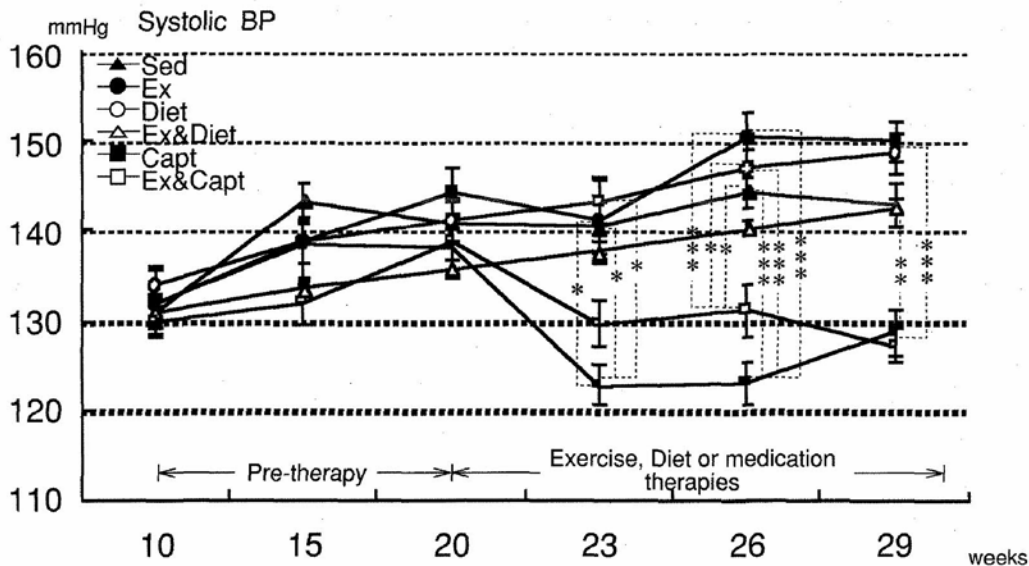


図1 Effects of exercise, diet, medication therapy and combined therapies on changes in systolic blood pressure pre- and during therapy in OLETF rats.

$\bar{x} \pm SE$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

表2 Effects of exercise, diet, medication therapy and combined therapies on responses of blood glucose after oral glucose administration in OLETF rats.

| | | Pre-injection (mg/dl) | after 2hr (mg/dl) | Σ BS (mg/dl) |
|------------------|-------|--------------------------|----------------------|-----------------|
| Sed (n=15) | pre- | 104.7 ± 17.0 | 363.7 ± 118 | 1221.5 ± 203.9 |
| | post- | 156.7 ± 38.6 | 356.9 ± 72.2 | 1316 ± 155.9 |
| Ex (n=15) | pre- | 119.3 ± 41.3 | 300.2 ± 104.7 | 1163 ± 149.0 |
| | post- | 126.9 ± 22.7 | 226.6 ± 53.6 | 823.8 ± 96.6 |
| Diet (n=8) | pre- | 94.9 ± 21.6 | 337.9 ± 82.0 | 1124.5 ± 285.4 |
| | post- | 123 ± 16.8 | 256.6 ± 37.9 | 803.6 ± 110.9 |
| Ex&Diet (n=8) | pre- | 135.5 ± 25.4 | 397.6 ± 108.7 | 1336.4 ± 148.3 |
| | post- | 128.1 ± 43.7 | 250.1 ± 44.1 | 870.9 ± 99.2 |
| Capt (n=9) | pre- | 109.8 ± 9.8 | 293.1 ± 42.9 | 984 ± 118.8 |
| | post- | 147 ± 32.3 | 360 ± 143.1 | 1287.9 ± 286 |
| Ex&Capt (n=9) | pre- | 111.6 ± 17.5 | 324.7 ± 74.1 | 1077.1 ± 199.7 |
| | post- | 107.4 ± 32.9 | 210 ± 25.9 | 813.9 ± 68.6 |

$\bar{x} \pm SD$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, pre- v.s. post-therapy

Σ BS indicates sum of blood glucose value measured before, and 30,60 and 120 minutes after oral glucose administration.

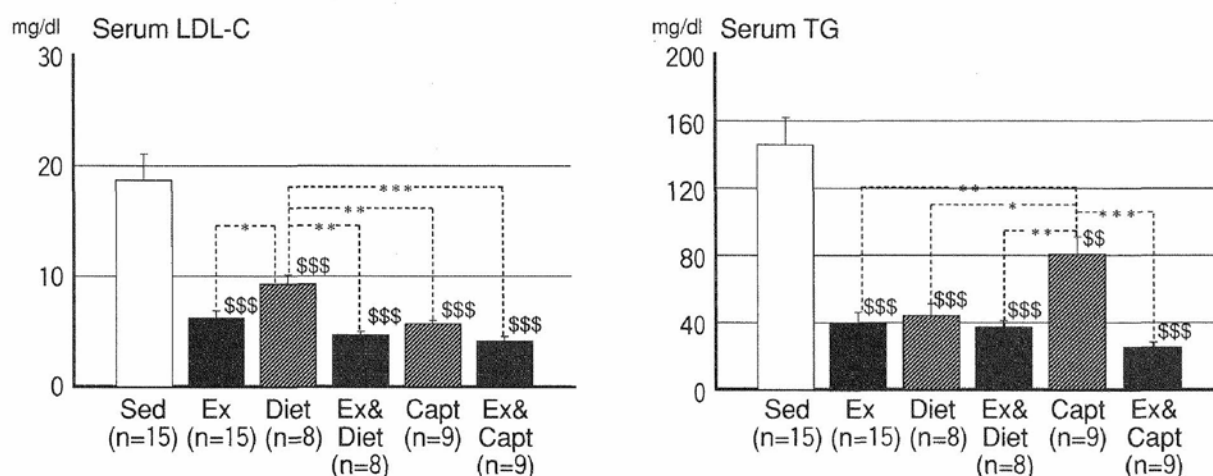


図2 Effects of exercise, diet, medication therapies and combined therapies for 10 weeks on serum LDL-C and TG concentrations in OLETF rats.
 $\bar{x} \pm SE$, SS : $p < 0.01$, SSS : $p < 0.001$ vs. Sed groups, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

231.1 ± 34.1, 230.3 ± 36.9, 192.4 ± 14.1, 173.9 ± 3.2 μ M/lであり, CaptおよびEx & Capt群の値は163.6 ± 8.5, 158.9 ± 12.3 μ M/lで, 2群間に差異はなかった。

2. 2. 2 血清脂質濃度への影響

血清LDL-CおよびTG濃度を図2に示した。Sed群のLDL-C濃度に比較し, 他5群の値は有意な低値であった。また, Diet群に比較しEx群の値が有意に低値であり, Capt投与単独でもSedおよびDiet群に比較し有意な低値であった。運動とCaptまたはDiet療法を併用することにより血清LDL-C濃度低下は一層顕著となった。血清TG濃度への影響もLDL-Cと同様であった。しかし,

Capt群のTG濃度はSed群に比較し有意な低値ではあったが, 他の群に比較し有意な高値であった。一方, Capt投与単独による血清TC濃度への影響は観察されなかった。

2. 2. 3 体組成への影響

体重当たりの皮下脂肪重量(SFM), 内臓脂肪重量(ΣVFM)および筋肉重量(g/kg)を図3に図示した。Ex群, Diet群およびEx & Diet群のΣVFMおよびSFMはSed群に比べ有意な減少が観察された。また, Diet群に比べEx群のΣVFMは有意に低値を示した。一方, Capt群のΣVFMおよび皮下脂肪重量(SFM)はSed群と有意差がなく, ΣVFMおよびSFMへの影響はみられなかった。

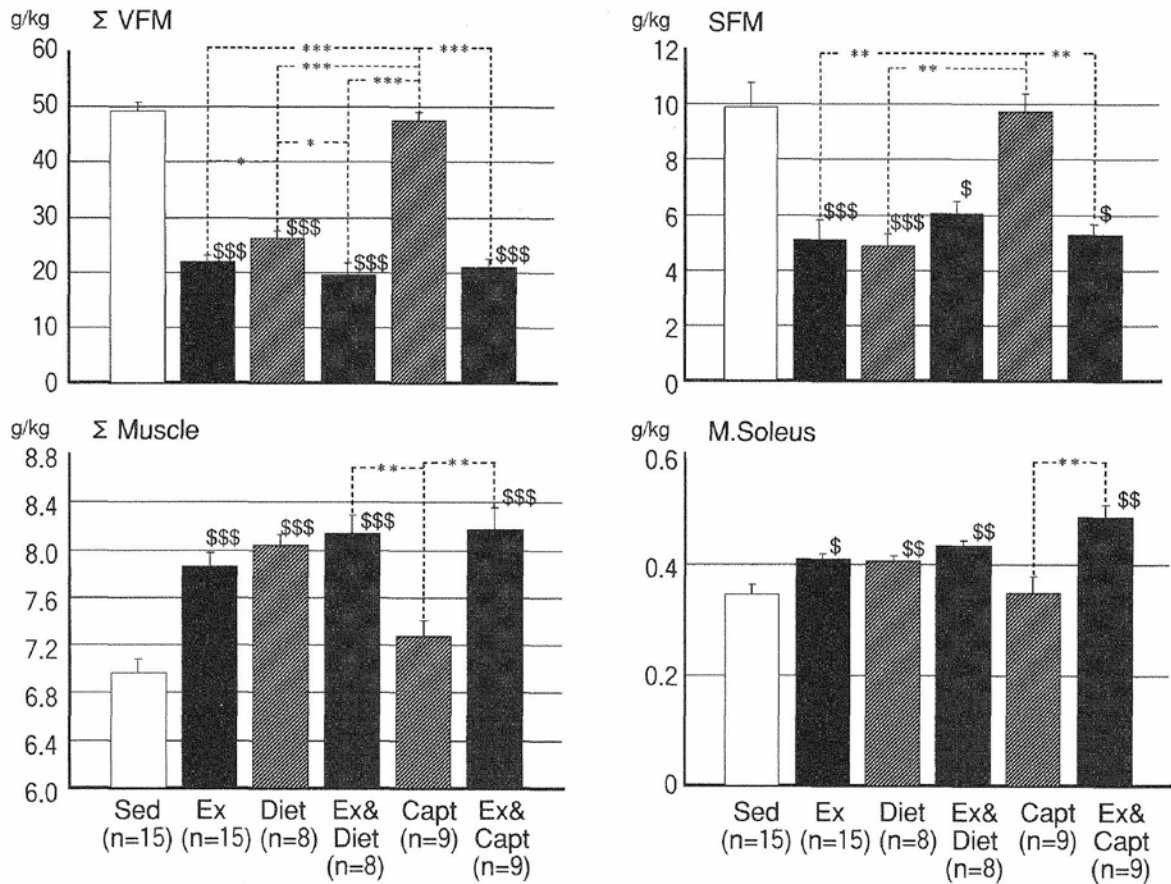


図3 Effects of exercise, diet, medication therapy and combined therapies for

10 weeks on visceral, subcutaneous fat mass, and skeletal muscle mass in OLETF rats.

$\bar{x} \pm SE$, \$: $p < 0.05$, \$\$: $p < 0.01$, \$\$\$: $p < 0.001$ vs. Sed groups, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

note Σ VFM indicates sum of f. mesenterium, f. retroperitoneum and f. epididymis weight. Σ Muscle indicates sum of m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. gastrocnemius, m. soleus and m. plantaris weight.

次いで、運動が選択的にVFMを減少させるか否かを検証するため、体重減少量が同程度であったEx群 (-35.8 ± 11.6g) とDiet群 (-43.0 ± 8.2g) の内臓脂肪量の全脂肪量に対する相対値 (Σ VFM/Σ (VFM+SFM)) 比を算出し、比較した。その結果、Ex群の値がやや低値ではあったが有意差はなかった。最も体重減少が顕著であったEx & Diet群のΣ VFM/Σ (VFM+SFM) 比は 0.764 ± 0.058 であり、Diet単独 (0.842 ± 0.024) に比べ有意に低値であり、Ex, DietおよびEx & Diet群の体重当たり骨格筋重量の合計 (Σ Muscle) はSed群に比較し有意に高値 ($p < 0.001$) であったが、ExとDiet群間には有意差はなかった。ヒラメ筋 (M.Soleus) 重量についてもΣ Muscleと同様の傾向であった。

2. 2. 4 血清脂質濃度と体組成との関連

血清TC, TG, LDL-C濃度および療法後のOGTTで得られたΣ BSとΣ VFMおよびSFMとの間の関連を調べた。図4には体重とΣ VFM, SFMおよびΣ muscleとの関連を示した。OLETFラットの体重増加はSFM ($r=0.720, p < 0.001$) よりもVFMの増加に大きく依存 ($r=0.906, p < 0.001$) している。Σ muscleも体重が増加するにつれ、増加 ($r=0.687, p < 0.001$) していた。

血清TG濃度はVFM (Σ VFM, $r=0.782, p < 0.001$) および糖代謝能指標 (Σ BS, $r=0.702, p < 0.001$) との間に密接な関連が示され、VFMの増加は糖代謝能を低下 (Σ VF - Σ BS, $r=0.804, p < 0.001$) させていることも確認された。一方、SFMと血清TG ($r=0.473, p < 0.001$)、Σ BS ($r=0.583, p < 0.001$) との関連性は低かった (図5)。血清LDL-CおよびHDL-C濃度および糖代謝能指

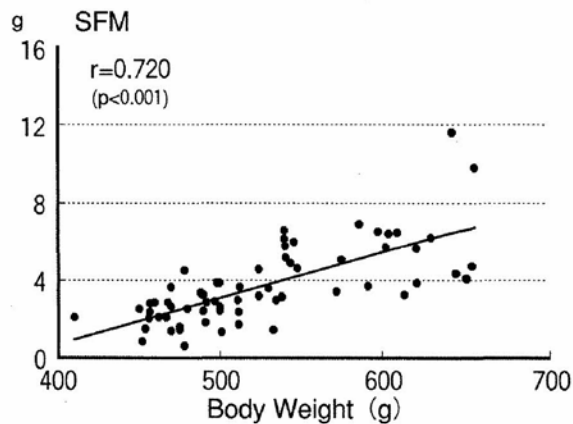
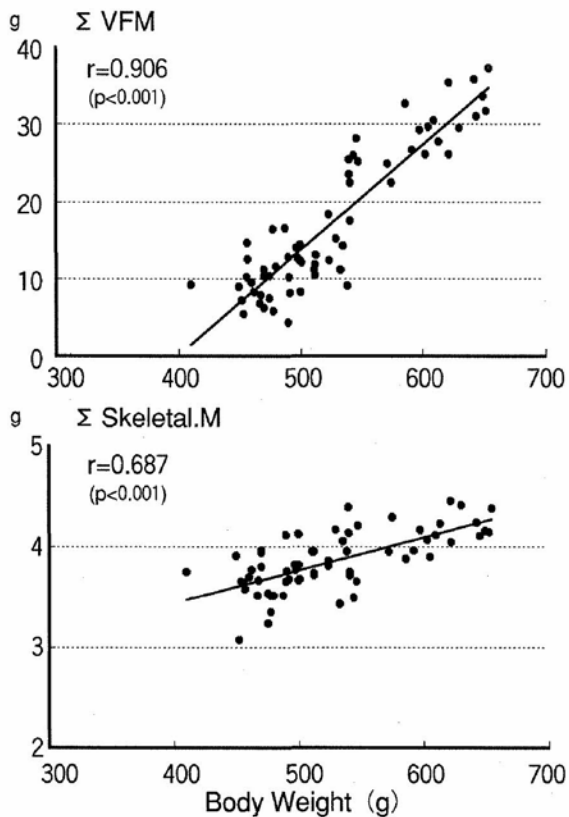


図4 Relationships between body weight and Σ VFM, SFM and Σ Muscle measured post-therapy.

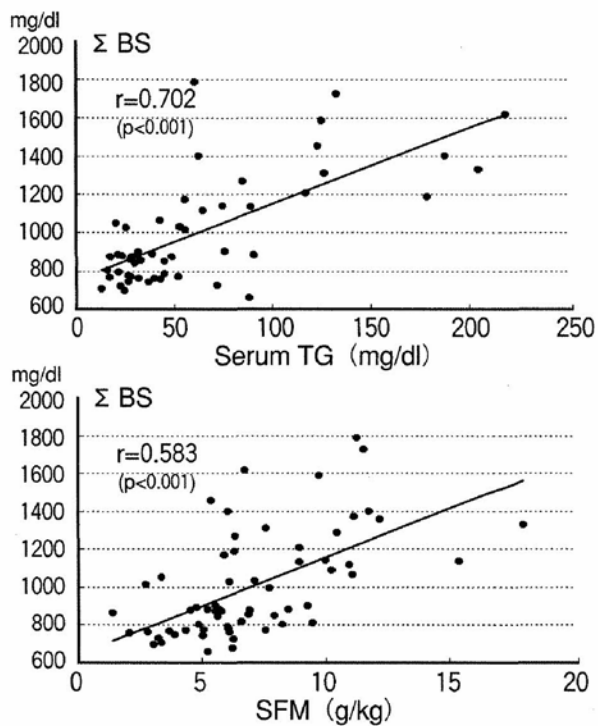
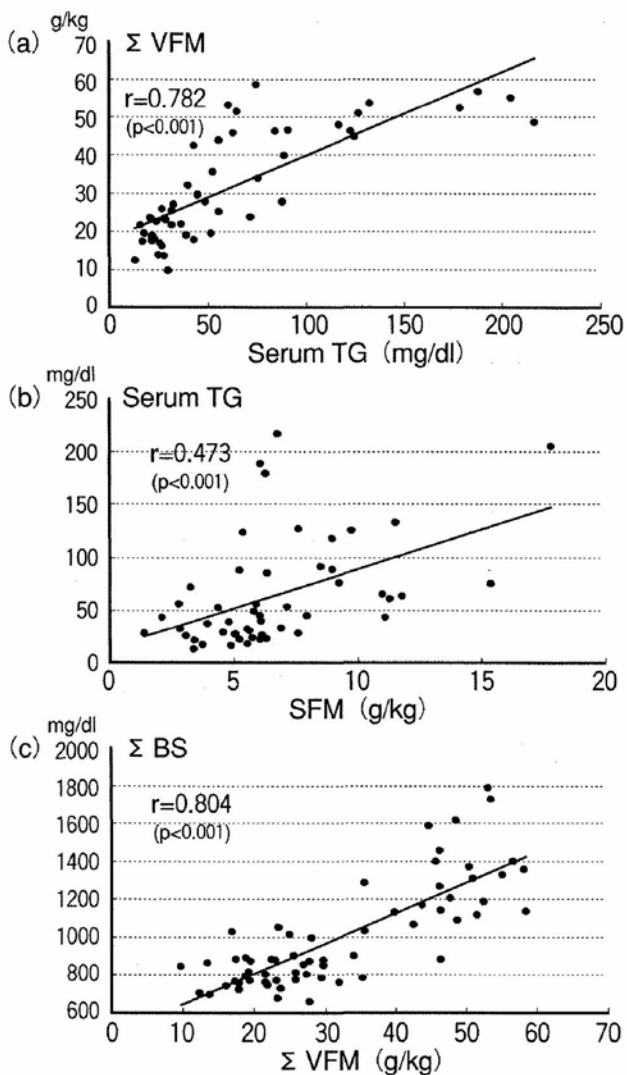


図5 (A) Relationships between serum triacylglycerol and Σ VFM, and Σ BS. (B) Relationships between SFM and serum triacylglycerol, and Σ BS. (C) Relationships between Σ VFM and Σ BS.

標 (Σ BS) と内臓および皮下脂肪重量との関連は血清TG濃度ほどには高くはなかった。

3. 考 察

近年、内臓脂肪蓄積を起源とし、インスリン抵抗性亢進、高血圧、糖尿病、リポ蛋白異常などを経て心・血管病を惹起し、動脈硬化性疾患へと負の連鎖を続ける、いわゆる“Metabolic Syndrome”(MS)が働き盛りの者の健康を脅かしている。メタボリックドミノの上流にある内臓肥満およびインスリン抵抗性の亢進を介してドミノ倒しのごとく全身の血管系が障害される²⁾。したがって、MSの上流に位置する肥満の対策が重要となる。MS治療の基本は生活習慣(食事制限や運動の習慣化など)の改善である。とくに肥満を合併した高血圧や糖尿病患者では運動強度に依存して血圧が上昇し、それに起因して心臓、腎臓の肥大など臓器障害進展が懸念される。

本研究では、OLETFラットを用い、1) 体組成(内臓周囲脂肪、皮下脂肪、骨格筋重量)、血圧、血清LDL-C、HDL-C、TG濃度および耐糖能などMSのRFに及ぼす運動と食事療法の比較、2) 運動と食事または降圧薬を併用した場合の影響などを観察し、メタボリック症候群危険因子に及ぼす運動、食事、降圧薬単独療法およびこれらの併用療法の効果を検討することにした。

まず、体重変化であるが、Sed群の体重は10週間にわたって漸増を続け初期体重(20週齢時)の10%の増加を示し、降圧薬を服用しつつ安静を維持したCapt群の体重増加も僅少ではあるが3.6%の有意な増加であった。一方、Ex、Diet、Ex & DietおよびEx & Capt群いずれも有意な体重減少を示したが、Ex & DietおよびEx & Capt群の体重減少が顕著であった。Ex群の26週齢以降のリバウンド現象には摂餌量の増加と運動量の減少が関与している可能性が考えられる。体重増加はとくにVFM(筋重量)の増加に起因してい

た。ExとDiet群を比較した場合、体重当り筋重量には差異がなかった。回転ケージによる運動形態もしくは自発運動のため筋重量を増やすに十分な運動強度ではなかったのかも知れない。しかし、ヒトの運動と食事療法を比較した場合、運動では体脂肪量を減少させ、除脂肪量を増加させるという報告がある⁹⁾。

次いで、運動が内臓脂肪を選択的に減少させるか否かという問題であるが、同程度の体重減少を示した場合、その減少が主として内臓脂肪に起因したのか、皮下脂肪量減少に起因したのかを明確にしなければならない。本研究では、運動($35.8 \pm 11.6g$)と食事療法($43.0 \pm 8.2g$)による体重減少に有意な差異はなかった。そこで、 Σ VFM/ Σ (VFM+SFM)および Σ VFMを指標として運動と食事療法の結果を比較した。Ex群の Σ VFMは有意な低値を示した。しかし、 Σ VFM/ Σ (VFM+SFM)比はEx群の値が低値傾向ではあったが有意性は認められなかった。一方、ExおよびDiet群に比較し、体重減少の著しかったEx & DietおよびEx & Capt群の Σ VFM/ Σ (VFM+SFM)比は有意な低値を示した。以上の結果より、運動と食事療法を併用した場合には皮下脂肪に比べ内臓脂肪量の減少が顕著であった、と言える。Rossら¹⁰⁾は、中等度肥満男性(BMI30以上)に対し、最大酸素摂取量の70%相当強度のトレッドミル走を毎日60分間、12週間負荷し、皮下脂肪量が0.8kg増加したにもかかわらず、内臓脂肪量は1kg減少したことを報告している。また、内臓脂肪型肥満中年女性(BMI30以上)を対象に、最大心拍数の80%相当強度のトレッドミル走(軽いジョギング)を毎日500kcal消費する時間持続し、14週間行った結果、体重変動はなかったが、内臓脂肪量は18%も減少したことを報告している¹¹⁾。

以上の結果を勘案すると、皮下脂肪に比べ内臓脂肪の方が運動によって減少し易いと言えるかも

知れない。

次いで、血圧変化であるが、運動および食事療法によって体重が10%程度減少したにも関わらず血圧低下は観察されず、むしろEx群の血圧が最も高値を示した。容量依存型高血圧であれば、体重減少、つまり循環血漿量の減少に依存して降圧すると思われたが、ストレスが僅少と思われるDiet群でも体重減少に伴う降圧効果は認められなかった。本研究のプロトコールでは、体重減少に伴い降圧効果が認められなかった原因については明らかにされなかった。一方、降圧薬を服用したCaptおよびEx & Captの2群はいずれも顕著な降圧効果が認められた。

糖代謝への影響は、安静群(Sed)に比較し、運動、食事療法および運動と食事または降圧薬との併用療法によって糖負荷2時間値または Σ BSが有意に低下し、血清Fruct濃度も低下傾向を示した。一方、Capt服用単独ではSed同様糖代謝の改善は認められず、むしろ療法後の空腹時BS、OGTT 2時間値は高値傾向を示し、 Σ BSは有意な高値であった。ACE阻害薬は骨格筋内の血管拡張を介してグルコース取り込みの増加¹²⁾やキニンのインスリン様作用¹³⁾により、糖代謝能が改善されると言われる。さらに、高血圧ラットにACE阻害薬を投与した場合、GLUT4のmRNA、GLUT4蛋白が増加するなどインスリン抵抗性が改善することが報告されている¹⁴⁾が、本研究ではCapt単独投与による糖代謝能改善効果は観察されなかった。

次いで、脂質代謝への影響について述べる。Ex, Diet, Ex & Diet, Ex & Capt群いずれも体重減少およびVFMが減少した場合には血清TC, TG, およびLDL-C濃度が著しく減少し、VFMと血清TGおよびTC濃度との間に高い相関が示された。この知見は、メタボリック症候群の重要な危険因子とされる血清脂質の増加は内臓脂肪量の増加に起因していることを直接示したことになる。一方、内臓脂肪や皮下脂肪重量が最も多かったCapt単独投与群の血清TGおよびLDL-C濃度はSed群に比較し、有意に低値であった。

ヒトの運動の場合、血清HDL-C濃度は上昇するが、本研究のExおよびEx & Diet群ではやや低下傾向にあった。これは、血清TCが低値であったためと思われる。さらに、本研究では示さなかった血清LCAT活性が低下していたこととも関連があるのかも知れない。

4. 結 論

運動によって内臓脂肪が顕著に減少し、糖・脂質代謝が改善したにもかかわらず降圧しないなど、運動、食事および降圧薬療法個々にはそれぞれ長・短が認められた。一方、運動と降圧薬の併用によって、内臓脂肪の減少、糖・脂質代謝の改善等メタボリック症候群の危険因子全てが改善した。したがって、メタボリック症候群への対応としては各療法の長・短を認識し、適切な組み合わせによる療法が奨められる。

謝 辞

本研究に助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、本研究の実施にあたりOLETFラットを提供して頂いた大塚製薬株式会社、降圧薬カプトブリールを供与頂いた三共株式会社および実験にご協力頂いた共立薬科大学薬物治療学講座柴崎敏昭教授、木村真規講師に謝意を表します。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準, 日本内科学会雑誌, 94, 188-203 (2005)
- 2) 伊藤 裕: 成人病と生活習慣病, 35, 913-917 (2005)
- 3) Shimomura I., Tokunaga K., Kotani K., Keno Y., Yanase-Fujiwara M., Kanosue K., Jiao S., Fuunahashi T., Kobatake T., Yamamoto F.,

- Matsuzawa Y.: Marked reduction of acyl-Coa synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise. *Am. J. Physiol.*, 265, E44-E50 (1993)
- 4) 小宮秀明, 黒川修行, 森 豊:OLETFラットの自発運動にともなう糖輸送蛋白量の変化と糖・脂質代謝の改善, 肥満研究, 7, 71-76 (2001)
 - 5) 横山淳一, 三村 明, 斉藤 茂, 井出幸子, 南 信明, 池田義雄: 高血圧症を伴った糖尿病におけるCaptopril長期服薬の特に糖・脂質代謝に及ぼす影響, 薬理と治療, 15, 259-265 (1987)
 - 6) The Physiological Society of Japan. Guiding principles for the care and use of animals in the field of physiological sciences. *J.Physiol.Soc.Japan.* vii-viii (1999)
 - 7) Kuwahara M., Sugano S., Yayou K., Tsubone H., Kobayashi H.: Evaluation of a new tail-cuff method for blood pressure measurement in rats with special reference to the effects of ambient temperature. *Exp. Anim.*, 40, 331-336 (1991)
 - 8) Kobatake T., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Fujioka S., Kawamoto T., Keno Y., Inui Y., Okada H., Matsuo T., Tarui S.: Metabolic improvements associated with a reduction of abdominal visceral fat caused by a new α -glucosidase inhibitor AO-128, in Zucker fatty rats. *Int. J. Obesity.*, 13, 147-154 (1989)
 - 9) Zuti W.B., Golding L.A.: Comparing diet and exercise as weight reduction tools. *Phys Sportsmed.*, 4, 49-53 (1976)
 - 10) Ross, R., Dagnone, D., Jones, P.J., Smith, H., Paddags, A., Hudson, R., Janssen, I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann. Intern. Med.*, 133, 92-103 (2000)
 - 11) Ross, R., Janssen, I., Dawson, J., Kungl, A.M., Kuk, J.L., Wong, S.L., Nguyen-Duy, T.B., Lee, S., Kilpatrick, K., Hudson, R. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes. Res.*, 12, 789-798 (2004)
 - 12) Kodama J., Katayama S., Tanaka K., Itabashi A., Kawazu S., Ishii J.: Effect of captopril on glucose concentration. possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes care.*, 13, 1109-1111 (1990)
 - 13) 片山茂裕: アンギオテンシン変換酵素阻害薬への期待, *Medical practice*, 9, 1913-1918 (1992)
 - 14) 陳 素芳, 片山茂裕, 柏原秀行, 小瀬川 至, 石井 淳: 各種降圧薬の糖代謝に及ぼす影響-とくにグルコース輸送担体 (GLUT4) の遺伝子発現. Translocationに及ぼす影響-, *血圧*, 2, 141-147 (1994)