

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19500618
 研究課題名 (和文) 成熟期ラットの肥満・糖尿病発症及び摂食行動に及ぼす幼若齢期における運動習慣の影響
 研究課題名 (英文) Effect of regular exercise before puberty on incidences of obese-diabetes and feeding behavior of mature OLETF rats.
 研究代表者
 鈴木 政登 (SUZUKI MASATO)
 東京慈恵会医科大学・医学部・教授
 研究者番号： 10110925

研究成果の概要： OLETF ラットを用い、5～20 週齢時に自発運動を行わせ、46 週齢時に体重、内臓脂肪重量、血清脂質、レプチン濃度などを測定し、46 週間の安静維持群および 20～35 週齢時運動群と比較した。幼若齢期 (5～週齢) 運動群の諸測定値いずれも安静維持および成長～成熟期 (20～週齢) 運動群に比較し有意な低値であった。

ヒト乳～幼児期相当期の運動不足が其の後のメタボリック症候群危険因子の発症に関与していることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：小児肥満、運動介入、メタボリックシンドローム危険因子、内臓脂肪量
血清レプチン

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国の学齢期小児の肥満傾向児出現頻度はここ 30 年の間に約 2 倍増加している。

(2) 肥満発症には遺伝要因に加え、運動不足や過食など環境要因の関与が考えられる。しかし、最近数十年の間に肥満関連遺伝子に変異が生じたとは考え難い。

(3) 衣笠昭彦は、運動不足や過食など生活習慣の乱れが肥満児増加の最大原因であり、幼児～学童期における肥満の発症抑制が重要

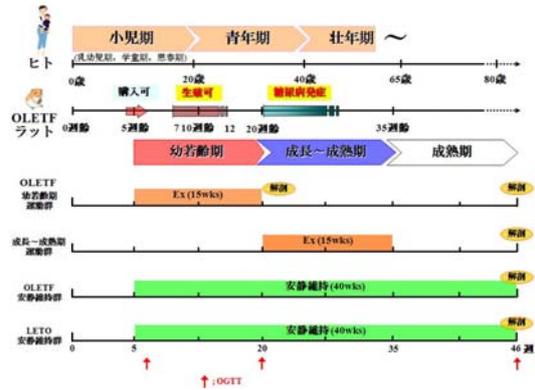
である、ことを指摘している。

2. 研究目的

遺伝性肥満・糖尿病モデル OLETF 雄性ラット (CCK-A 受容体欠損遺伝子異常) を用い、ヒトの乳～幼児期 (幼若齢期) および学童～思春期相当期 (成長～成熟期) に、一定期間運動を行わせヒト壮年期相当期 (成熟期～) まで体重、血圧および摂食量の推移を観察した。また、介入終了時の 46 週齢時に解剖し、体重、内臓脂肪量および糖・脂質代謝指標などメタボリックシンドローム危険因子への影響を調

べた。

3. 研究方法



各群のラット共4週齢時に購入し、5週齢時から実験プロトコールに従って実験を行った。運動方法は飼育ケージ敷設の円周1m、幅10cmの回転ケージを用い毎日自発走運動を行わせ、毎週累積回転数を記録した。

(1) ① 体重、摂餌量および摂水量

5週齢以降、毎週測定した。餌は粉末飼料(CE-2、日本クレヤ)を、飲料水は水道水とし、自由に摂餌、摂水させた。

② 血圧測定および採尿

5週齢以降、5週間毎に血圧を測定した。血圧はtail-cuff法(ソフトロン社製)によって測定し、24時間尿の採取には代謝ケージ(シナノ製作所)を用いた。

(2) 経口糖負荷試験(OGTT)

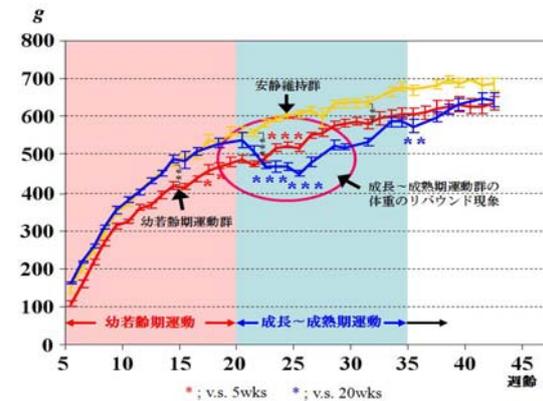
16~20時間絶食後にエーテル麻酔下で、ブドウ糖(2g/kgBW)を経口投与し、投与前および投与120分後に眼底静脈叢より採血した。OGTTは運動療法前後および45週齢時に行った。OGTT検体は血糖、血清インスリンおよびレプチン濃度を測定した。

(3) 解剖時の血液および臓器組織の検索

45週齢時のOGTT終了1週間後に屠殺した。屠殺後、速やかに皮下脂肪、腸間膜脂肪、副睾丸周囲脂肪および後腹膜脂肪摘出後、秤量した。血液検体は自動分析装置またはELISA法を用い、血清TG、LDL-C、HDL-C濃度を測定した。

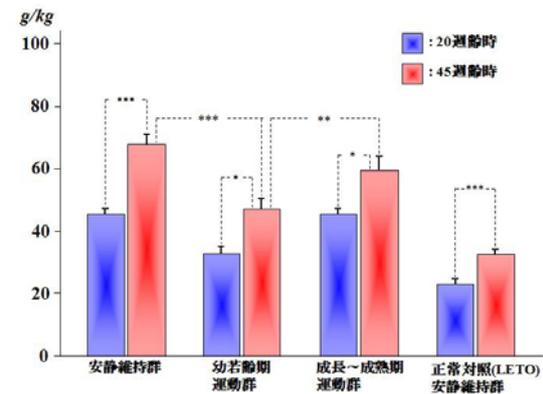
4. 研究成果

(1) 体重の推移



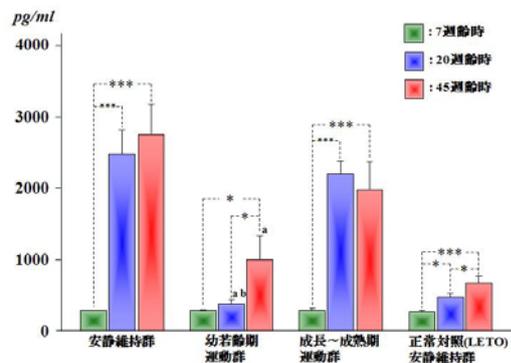
ヒトの乳～幼児期相当期(幼若齢期)運動群の体重は運動期間のみならず、運動終了後10週間後まで安静維持群に比較し、有意な低値が持続した。一方、成長～成熟期運動群は運動開始直後、体重が一過性に減少したが、運動開始5週目から漸増した。運動終了10週間後には安静維持群との差がなくなった。

(2) 内臓周囲脂肪重量



幼若齢期運動群の内臓周囲脂肪重量は安静維持群および成長～成熟期運動群に比較し、有意な低値を示した。これは正常対照群に近似した重量であった。

(3) 血清レプチン濃度

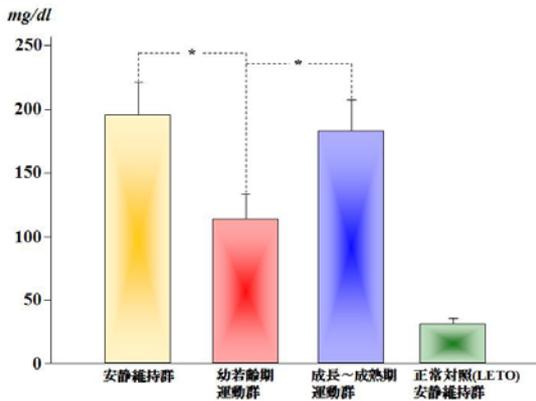


a: * p<0.05, *** p<0.001, 幼若齢期運動群 v.s. 安静維持群
b: * p<0.001, 幼若齢期運動群 v.s. 成長～成熟期運動群

7 週齢時の血清レプチン濃度には、遺伝性肥満・糖尿病モデル OLETF ラットと正常対照 LETO ラットとの間に差異はなく、20、45 週齢時の幼若齢期運動群は安静維持群のみならず成長～成熟期運動群と比較し、有意な低値を示した。幼若齢期運動群の値は正常対照群の値と殆ど同じレベルであった。

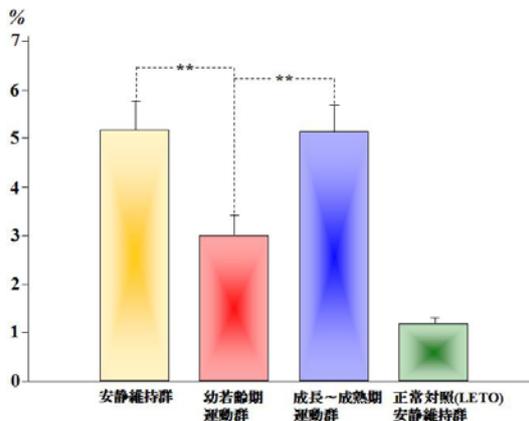
(4) 血清脂質濃度

① 血清 TG 濃度



幼若齢期運動群の血清中性脂肪(TG)濃度は安静維持群および成長～成熟期運動群と比較し、有意な低値を示した。

② TG/HDL-C 比



また、LDL サイズと良好な相関を示し、LDL の質の大まかな指標としてとらえられている TG と HDL-C の比 TG/HDL 比を算出した。幼若齢期運動群の TG/HDL 比は安静維持群および成長～成熟期運動群と比較し、有意な低値を示した。

(5) 総括

幼若齢期(5～20 週齢)運動後 10 週間に及ぶ体重低値の持続あるいは 25 週齢時の成熟期(45～46 週齢時)に於ける内臓脂肪重量、血清 TG および血清レプチン濃度の低値という結

果を鑑みると、乳～幼児期の運動がその個体の体重を低く設定(体重のセットポイント)した可能性が考えられる。幼若齢期の一時期の運動効果が其の後 26 週間も持続した機序は明らかにできなかったが、幼若齢期運動群の血清レプチン濃度が正常対照 LETO ラットと同じレベルに維持されていたことがポイントと思われる。

本研究成果により、ヒトの乳～幼児期相当期の身体活動不足は其の後のメタボリック症候群危険因子の発症に関与していることが示唆された。疫学調査のみならず科学的観点から乳～幼児期の身体活動の重要性を指摘することができた。

(6) 今後の展望

今後は、幼若齢期運動群の血清レプチン濃度が正常対照 LETO ラットと同じレベルに維持されていた点に着目して、脂肪組織のレプチン発現量を Real-time PCR 法によって定量する予定である。さらに、幼若齢期運動群のエネルギー代謝が亢進・持続しているか否かを究明したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- ① 鈴木政登、慢性腎疾患、日本臨床、67 巻増刊号 2、296-303、2009、無

〔学会発表〕(計 1 件)

- ① 進藤大典、長嶋優佳、鈴木政登、成熟期ラットの糖・脂質代謝に及ぼす幼若齢期における習慣的運動の影響、日本体力医学会、2008 年 9 月 18 日、大分

〔図書〕(計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 政登 (SUZUKI MASATO)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：10110925

(2) 研究分担者

山内 秀樹 (YAMAUCHI HIDHIKI)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号：60220224

町田 修一 (MACHIDA SHUICHI)
東海大学・体育学部・准教授
研究者番号：40421226

木村 真規 (KIMURA MASAKI)
慶応義塾大学・薬学部・講師
研究者番号：40383666

柴崎 敏昭 (SHIBASAKI TOSHIAKI)
慶応義塾大学・薬学部・教授
研究者番号：60100921

(3) 連携研究者