

氏名(本籍)	大 <sup>おお</sup> 森 <sup>もり</sup> 肇 <sup>はじめ</sup> (東京都)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第674号
学位授与年月日	平成元年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	長期運動のケトン体代謝に及ぼす影響とその機序に関する研究 —正常および糖尿病ラットにおける検討— (dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 杉田良樹
副査	筑波大学教授 医学博士 大貫稔
副査	筑波大学教授 吉川靖三
副査	筑波大学助教授 医学博士 相吉悠治
副査	筑波大学助教授 医学博士 中村了正

## 論文の要旨

### 《目的》

飢餓や糖尿病 (DM) 状態では, caloric homeostasis 維持のために脂質が動員され, 血中ケトン体レベルが上昇する。運動時にも同様な現象が起こる事が知られており, この運動時の血中ケトン体上昇が鍛練者では抑制される事も報告されている。トレーニング効果の機序として, 1) 肝ケトン体生成の抑制, 2) 抹消ケトン体利用の亢進, 3) 両者の相加作用, が想定されるがその詳細は不明である。そこで正常ラットを用い, トレッドミル走行負荷時のケトン体および関連物質代謝に及ぼすトレーニング効果について検討するとともに, 下肢骨格筋灌流系を用いてケトン体利用の側面からその機序を検討した。

また, DM 患者に対する運動療法は広くその意義を認められている反面, 特に血糖コントロールの悪い患者の場合, 運動がさらに高ケトン血症を助長する危険性も伴い, 臨床適用されない事も多い。しかしながら, 一般健常者の運動時に見られる血中ケトン体の上昇が鍛練者では抑制されるという事実は, DM 患者においても長時間の運動療法継続により同様な効果もたらされる可能性を示唆している。ストレプトゾトシン (STZ) -DM ラットにトレッドミル走行を負荷し, ケトン体および関連物質代謝に及ぼすトレーニング効果について検討した。

### 《方法》

[1] 6週齢のウィスター系正常雄ラットを非トレーニング (NT) 群, トレーニング (T) 群に

分け、T 群には小動物用トレッドミルによる15m/min・90minの走行を週3回施行した。トレーニング開始14週間および28週間後に両群に15m/min・90minの走行を負荷し、運動前、終了時、終了60分後に尾静脈より採血、ケトン体および関連物質濃度を測定した。さらに2日後、再灌流式下肢骨格筋灌流を行った。基礎灌流液に、本灌流開始5分前に各1mMのアセト酢酸 (AcAc)、3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHB)、20  $\mu$ U/mlのインスリンを添加、流速4 ml/minにて90分間灌流した。ケトン体およびブドウ糖の濃度減少より、骨格筋への取り込みを計算した。

[2] 5日齢のウィスター系ラットに、STZ (60-100mg/kg) を腹腔内注射し、DMモデルを作成した。16週齢時に空腹時血糖および血漿ケトン体を基準に、軽症DMと重症DMのそれぞれについてNT群とT群に分けた。各T群には19週齢から15m/min・30minの走行を週3回施した。トレーニング開始6週間後に、両群に15m/min・30minの走行を負荷し運動前・終了時・終了60分後に尾静脈より採血、ケトン体および関連物質濃度を測定した。

#### 《結 果》

[1] 正常ラット：運動に伴う血中AcAc、3-OHB、総ケトン体 (TKB)、グルカゴンの上昇がトレーニングにより抑制された。また、運動中・後の血中遊離脂肪酸 (FFA) レベルは、NT群に比しT群が低値を保った。一方灌流下肢骨格筋によるAcAc、TKBの取り込みはトレーニングにより増加し、3-OHBも同様な傾向をしめした。

[2] DMラット：軽症DMでは運動に伴う血中ケトン体上昇は3-OHB主体であった。また、運動に伴う各血中ケトン体上昇がトレーニングにより抑制され、血中グルカゴンも同様な傾向を示した。重症DMでは血中AcAcの方が3-OHBよりも、運動に伴う増加が大きく、トレーニングによる抑制効果もAcAc主体であった。また、運動中・後の血中FFAレベルは、NT群に比しT群が低値を保った。

#### 《結 論》

[1] 長時間・中強度運動に伴う血中ケトン体の上昇が長期間のトレーニングにより抑制され、その機序として下肢骨格筋でのケトン体利用の亢進が関与している事が明らかになった。また、トレーニング群では運動時の血中FFAレベルが低かった事と血中グルカゴン上昇が抑制された事より、トレーニング効果の機序に肝ケトン体生成の抑制も関与していることが示唆された。

[2] 軽症および重症DMラットにおいて、中強度運動に伴う血中ケトン体の上昇が長時間トレーニングにより抑制される事を明らかにした。実際のDM患者においても同様なトレーニング効果が期待されるが、重症症例の場合には、運動の強度・時間等についてさらに慎重な検討を要すると考えられる。

### 審 査 の 要 旨

本論文は運動時の血中ケトン体上昇に対してトレーニングが示す抑制効果について、正常および実験的糖尿病のラットを用いて走行負荷時のケトン体および関連物質代謝を測定することにより、

その機構を解明する目的で行われた。

その結果，上記結論にあるように，トレーニングにより筋によるケトン体利用の亢進が認められ肝によるケトン体生成抑制も示唆された。糖尿病ラットについても血中ケトン体上昇がトレーニングにより抑制された。これらの成績はトレーニング代謝におよぼす影響の基本的理解に近づくとともに，糖尿病に対する運動療法の臨床応用への可能性を示し，価値の高い論文である。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。