

# 高脂肪食飼育ラットの耐糖能, インスリン反応 およびインスリン感受性におよぼす運動の効果

岡山大学医学部第一内科学教室 (指導: 辻 孝夫教授)

下 村 智 子

(平成4年11月24日受稿)

**Key words:** 高脂肪食, 運動, 耐糖能, インスリン感受性, インスリン非依存性糖尿病

## 緒 言

糖尿病の治療上運動が重要であることは古くより経験的に知られており, 糖尿病と運動の関係については, 以前より注目されているところである。第二次大戦後の世界各地における疫学調査によって, 生活様式の近代化に伴い, インスリン非依存性糖尿病 (以下 NIDDM) が増加することが明らかにされ, 肉体的労作の減少 (運動不足) が食生活の近代化 (西欧化) やストレスの増加とともに, NIDDM の発症に関与する重要な環境因子であることが推定されている<sup>1-6)</sup>。

NIDDM の発症と運動不足との関係については, これまでは主として疫学調査によって検討されてきた。最近, 原ら<sup>7)</sup>は, 在米日系人における疫学調査で, 身体活動度が軽度な群では, 強度な群に比し, NIDDM の罹病率が明らかに高く, また糖負荷後のインスリン反応が高いことを認め, 運動不足はインスリン抵抗性の増大を介して NIDDM の発症に関与する可能性のあることを指摘している。

運動不足が NIDDM の発症に関与するのであれば, 日常生活における運動の長期実施が NIDDM の発症防止に役立つ可能性があることは当然考えられるところであるが, 一定の運動を長期実施した場合の NIDDM 予防の効果について, 耐糖能やインスリン感受性などを指標に検討した報告は, 肥満者を対象にした 2, 3 の報告のほかはほとんどみあたらない。

ところで, NIDDM の発症には, 食生活の近

代化に伴う高脂肪食や高単純糖質・低複合糖質食あるいは低食物繊維食などの食事性因子が関与する可能性が指摘されており<sup>14)</sup>, 動物実験でも, 非運動下の高脂肪食飼育ラットではインスリン感受性が明らかに低下することが認められている<sup>7)8)</sup>。一般に, 生活様式の近代化に伴い, 食生活の近代化と運動不足は同時にもたらされるので, 身体活動度と NIDDM の罹病率に関する疫学調査や運動の長期実施の影響についての検討は, 同時に関与する食事性因子を十分考慮して行うことが必要であるが, これをヒトの集団で長期間にわたり実施することは実際上困難である。

そこで著者は, 上記のことをふまえ, 今日のように近代化した食生活のもとで, NIDDM の予防については治療における運動の役割について明らかにするために, ラットを用い, 現代西欧食をモデルとした高脂肪食飼育下で, 自由運動装置により一定の運動を実施させ, これを長期継続した場合あるいは中断や途中開始した場合の, 耐糖能, 糖負荷後の血中インスリン反応, インスリン負荷時のインスリン感受性におよぼす運動の影響について, 非運動下で飼育した場合と対比検討した。

## 材 料 と 方 法

### 1. 実験動物, 飼料および飼育方法

Sprague-Dawley 系雄性ラット (5 週齢, 体重 70 g) を用い, Fig. 1 に示すように, 運動を実施する運動群 (以下 E 群) と実施しない非運動群 (以下 S 群) とに分け, 2 週間飼育後, E 群を

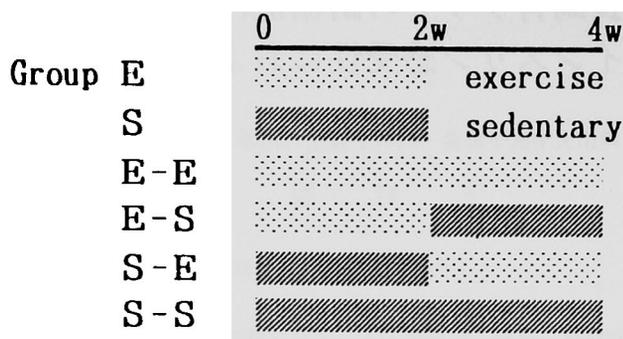


Fig. 1 Experimental design for exercise training of rats.  
E: exercise, S: sedentary. All rats were fed on high fat diet.

ひき続き運動を継続する群（以下EE群）と中断する群（以下ES群）に、またS群をひき続き運動を実施しない群（以下SS群）と運動を開始する群（以下SE群）に分け、さらに2週間飼育した。飼料は現代西欧食をモデルとして作成した高脂肪食（脂肪のエネルギー比42%）を用いた。その組成は Table 1 に示したとおりである。飼料および水は各群のラットとも自由に摂取させた。

運動群のラットには、鈴木<sup>9)</sup>により考案された運動装置付き特殊ケージを用い、ケージ内に設置された1回転1mのドラムを自由に回転させる自由運動を行わせ、その運動量をドラムの回転数から走行距離として計測した。非運動群のラットは通常の飼育ケージで飼育した。飼育期間中、室温は24℃に保ち、照明は8:00am～6:00pmの10時間とした。

## 2. 腹腔内ブドウ糖負荷試験 (GTT)

飼育2週および4週後に、各群ラットを一夜絶食させた後、ペントバルビタール麻酔下に30%ブドウ糖 (1.5g/kg体重) を腹腔内投与し、投与前、投与後30, 60, 120分後に股静脈より採血し、血糖値を酵素電極法で、血清インスリン (以下IRI) 濃度をインスリンRIAビーズキット (Dainabot社) にて測定した。なお、運動群では、運動の急性効果を除外するため、実験前24時間運動を中止させた。GTT終了後、各群のラットを開腹し、両側副辜丸脂肪組織を摘出してその重量を測定した。

Table 1 Composition of experimental (high fat) diet.

Casein	24.0 g/100 g	Protein	20.4%
Corn oil	9.0	Fat	42.0%
Lard	9.0		
Corn starch	42.0	Carbohydrate	37.6%
Vitamins	1.0		(energy ratio)
Salts	7.0		
Avicell	8.0		

## 3. インスリン負荷試験 (ITT)

飼育2週および4週後に、各群のラットを5～6時間絶食させた後、ペントバルビタール麻酔下にアクトラピッドMCインスリン (Novo社) 0.2U/kg体重を筋注し、投与前、投与後15, 30, 45, 60分後の血糖をデキストロスティックスーデキストロメーター法 (Ames社) で測定した。

## 4. 統計処理

以下の成績はすべて Mean±SD で表現し、有意差検定には Student-t test を用いた。

### 成 績

#### 1. 体重、摂取エネルギー量、運動量

各群ラットの飼育2週、4週後の体重、平均1日摂取エネルギー量、および運動群ラットの1日平均走行距離を Table 2 に示した。体重は、非運動群が運動群に比し重い傾向を示したが、SE群がSS群、EE群に比し有意な低値を示したほかは、2週、4週後とも各群間に有意差

Table 2 Body weight (g), diet intake (kcal/day) and running distance (km/day) of rats.  
E : exercise, S : sedentary.

	2 weeks		4 weeks			
	E	S	E-E	E-S	S-E	S-S
n	4	6	6	8	9	9
BW (g)	187.0 ±11.6	202.7 ±22.4	298.7 ±13.0	292.3 ±13.5	282.4** ±12.7	299.6 ±15.0
Diet intake (kcal/day)	56.0 ±5.4	62.3 ±4.6	70.2* ±4.7	64.2 ±4.3	62.9 ±5.1	65.5 ±2.9
Running distance (km/day)	2.6 ±0.6	—	4.7 ±3.5	3.3 ±2.1	5.2 ±2.2	—

\* ( $p < 0.05$ ) indicates a significant difference between EE and ES, SE, SS.

\*\* ( $p < 0.05$ ) indicates a significant difference between SE and EE, SS.

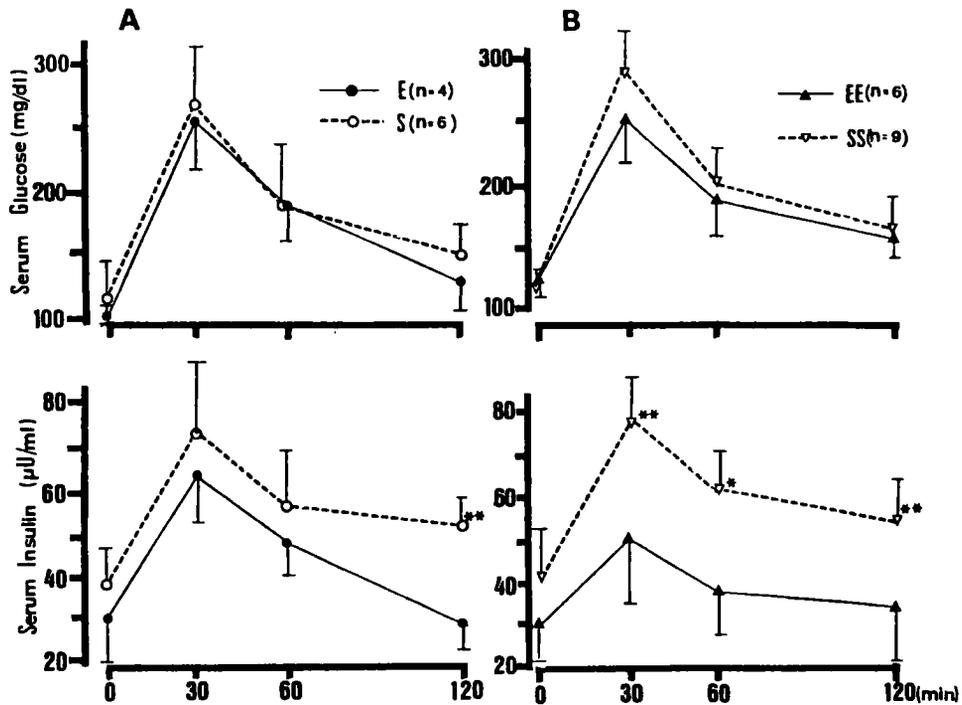


Fig. 2 Effect of exercise training for 2 (A) and 4 (B) weeks on serum glucose and insulin levels in rats : 1.5 g/kgBW of 30% glucose solution was administrated intraperitoneally. All values are means  $\pm$  SD. Significant differences are indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ).

はみられなかった。摂取エネルギー量は、4週間運動を継続したEE群がES群、SE群、SS群に比し有意な高値を示したほかは、各群間に有意差はみられなかった。運動群の運動量(1日平均走行距離 km/day)は、前半のみ運動を

実施したE群、ES群より、後半運動を実施したEE群、SE群で多かったが、E群とES群の間およびEE群とSE群の間に有意差はみられなかった。

## 2. 腹腔内ブドウ糖負荷試験

## 1) 血糖値

空腹時（ブドウ糖負荷前）およびブドウ糖負荷後30, 60, 120分後の血糖値 (mg/dl) は、それぞれ飼育2週後のE群 $101.3 \pm 8.3$ ,  $258.0 \pm 38.8$ ,  $190.3 \pm 35.6$ ,  $130.3 \pm 21.3$ , S群 $120.0 \pm 21.8$ ,  $272.2 \pm 44.2$ ,  $190.3 \pm 39.9$ ,  $153.5 \pm 20.6$ , 飼育4週後のEE群 $124.0 \pm 6.3$ ,  $252.8 \pm 36.3$ ,  $185.7 \pm 31.4$ ,  $154.2 \pm 15.2$ , ES群 $122.6 \pm 14.9$ ,  $272.9 \pm 33.2$ ,  $191.4 \pm 36.9$ ,  $151.3 \pm 15.2$ , SE群 $120.0 \pm 11.4$ ,  $271.4 \pm 28.4$ ,  $192.7 \pm 39.6$ ,  $133.8 \pm 12.9$ , SS群 $119.6 \pm 20.2$ ,  $286.4 \pm 28.5$ ,  $200.0 \pm 17.2$ ,  $161.6 \pm 15.5$ であった。

血糖値は、飼育2週後のE群とS群の間に、空腹時および糖負荷後とも有意な差はみられなかった (Fig. 2 A 上段)。また飼育4週後の運動を継続したEE群と終始運動をしなかったSS群の間にも、空腹時に差はなく、糖負荷後もSS群が高い傾向を示したが、有意な差はみられなかった (Fig. 2 B 上段)。はじめの2週間運動

を実施したE群, EE群, ES群の3群間 (Fig. 3 A 上段), およびはじめの2週間運動を実施しなかったS群, SS群, SE群の3群間 (Fig. 3 B 上段) においても、空腹時および糖負荷後とも有意な差はみられなかった。2週間運動を開始したSE群とEE群の間 (Fig. 4 A 上段), および2週間運動を中断したES群とSS群の間 (Fig. 4 B 上段) においても、空腹時および糖負荷後とも有意な差はみられなかった。

## 2) 血中インスリン (IRI) 濃度

空腹時（ブドウ糖負荷前）およびブドウ糖負荷後30, 60, 120分の血中IRI ( $\mu\text{U/ml}$ ) は、それぞれ飼育2週後のE群 $29.8 \pm 11.8$ ,  $63.9 \pm 10.6$ ,  $47.8 \pm 8.8$ ,  $29.8 \pm 8.3$ , S群 $39.0 \pm 8.0$ ,  $73.8 \pm 17.5$ ,  $56.8 \pm 13.6$ ,  $51.8 \pm 8.0$ , 飼育4週後のEE群 $29.8 \pm 11.2$ ,  $50.1 \pm 16.7$ ,  $38.0 \pm 11.0$ ,  $33.6 \pm 15.0$ , ES群 $32.8 \pm 6.9$ ,  $67.0 \pm 12.6$ ,  $57.8 \pm 9.8$ ,  $47.7 \pm 6.7$ , SE群 $30.8 \pm 7.8$ ,  $60.6 \pm 14.9$ ,  $49.6 \pm 8.4$ ,  $41.7 \pm 13.0$ , SS群 $40.8 \pm 12.1$ ,  $77.3 \pm 13.9$ ,  $61.1 \pm 12.3$ ,  $53.9 \pm$

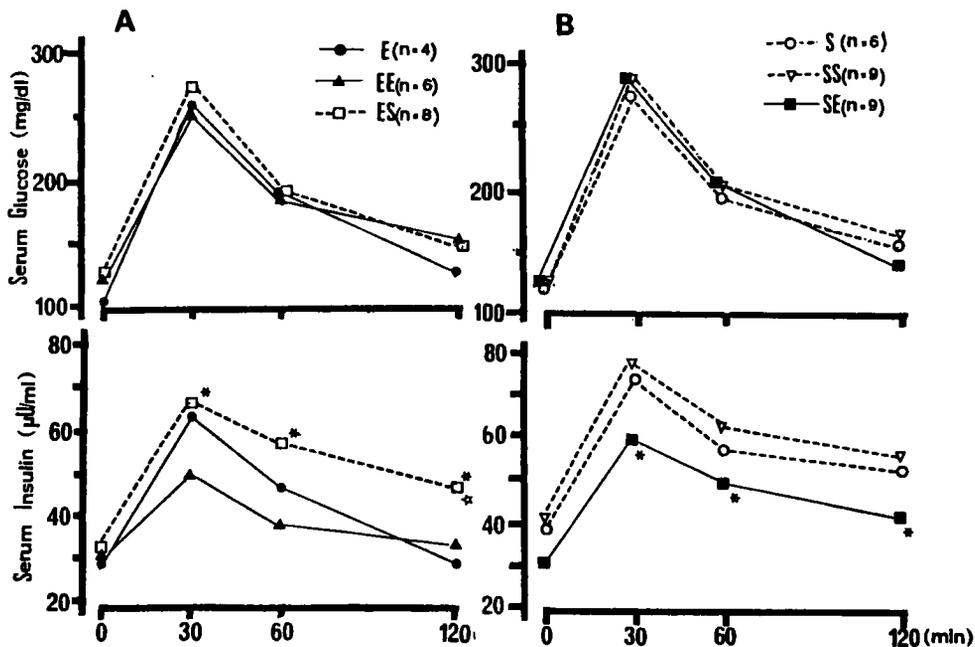


Fig. 3 Effect of exercise training on intraperitoneal glucose tolerance test (1.5 g/kgBW) in rats. Significant differences between EE and ES, and SS and SE are indicated by \* ( $p < 0.05$ ), between E and ES are indicated by ☆ ( $p < 0.05$ ).

9.6であった。

血中 IRI は、飼育 2 週後では、E 群が S 群に比し空腹時および糖負荷後とも低く、120 分値は有意な低値であった (Fig. 2 A 下段)。飼育 4 週後では、E E 群が S S 群に比し空腹時は低い傾向を、糖負荷後は有意な低値を示した (Fig. 2 B 下段)。

前半 2 週間運動を実施した E 群、E E 群、E S 群を対比してみると (Fig. 3 A 下段)、血中 IRI は、空腹時で 3 群間に差はなかったが、糖負荷後では、E E 群が E 群に比し低い傾向がみられ、2 週後運動を中断した E S 群は、E 群および E E 群に比し有意な高値を示した。また、前半 2 週間運動を実施しなかった S 群、S S 群、S E 群を対比してみると (Fig. 3 B 下段)、S 群と S S 群間では空腹時および糖負荷後とも差はなかったが、2 週後運動を開始した S E 群では、S 群および S S 群に比し、空腹時は低い傾向がみられ、糖負荷後は有意な低値を示した。

次に、運動を開始した S E 群の血中 IRI は、E E 群に比し空腹時には差がなかったが、糖負荷後は高い傾向がみられた (Fig. 4 A 下段)。運動を中断した E S 群の血中 IRI は、S S 群に比し空腹時および糖負荷後とも低い傾向がみられた (Fig. 4 B 下段)。

3) ブドウ糖負荷試験における各時点の血糖および血中インスリン値の総和(それぞれ  $\Sigma BG$ ,  $\Sigma IRI$ )

$\Sigma BG$  は、E 群  $679.8 \pm 95.3$ , S 群  $749.3 \pm 123.6$ , E E 群  $715.5 \pm 60.3$ , E S 群  $738.3 \pm 58.5$ , S E 群  $717.9 \pm 71.6$ , S S 群  $767.6 \pm 39.7$  で、飼育 2 週、4 週後とも運動群が非運動群に比し低い傾向を示したが、有意差はみられなかった (Fig. 5)。

$\Sigma IRI$  は、E 群  $171.1 \pm 28.0$ , S 群  $221.4 \pm 28.4$ , E E 群  $155.8 \pm 52.5$ , E S 群  $205.3 \pm 17.8$ , S E 群  $182.6 \pm 32.6$ , S S 群  $233.1 \pm 38.8$  で、飼育 2 週、4 週後ともに運動群が非運動群に比し有意

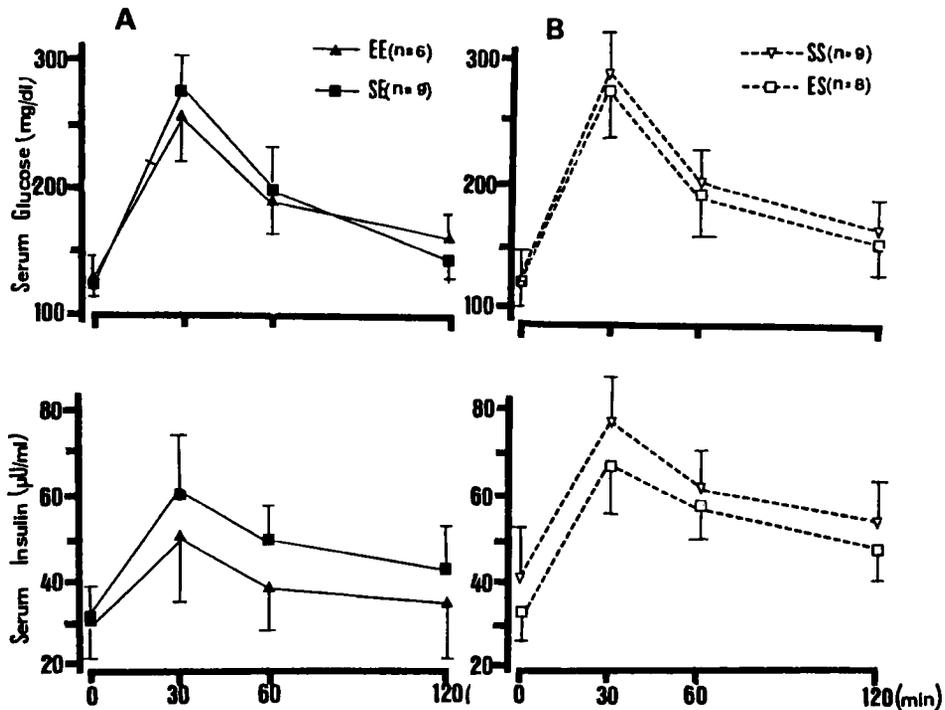


Fig. 4 Effect of exercise training for the first 2 weeks on serum glucose and serum insulin levels in rats: 1.5 g/kgBW of 30% glucose solution was administered intraperitoneally. All values are means  $\pm$  SD.

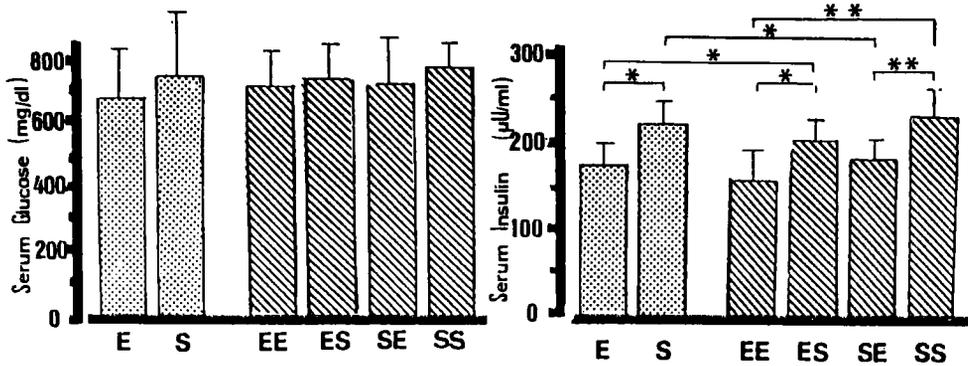


Fig. 5 Sum of serum glucose levels ( $\Sigma$ BG) and serum insulin levels ( $\Sigma$ IRI) on intraperitoneal glucose tolerance test (1.5 g/kgBW) in rats. All values are means $\pm$ SD. Significant differences are indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ).

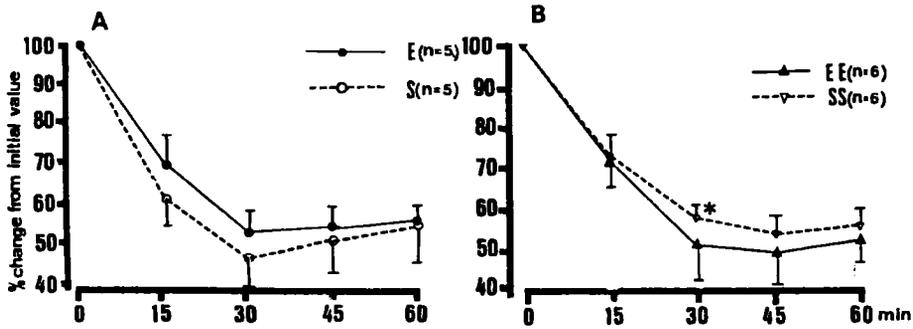


Fig. 6 Effect of exercise training for 2 (A) and 4 (B) weeks on serum glucose levels in rats : 0.2U/kg BW actrapid MC insulin was administrated in the muscle of rats. Values are plotted as % change from initial glucose level. Significant difference is indicated by \* ( $p < 0.05$ ).

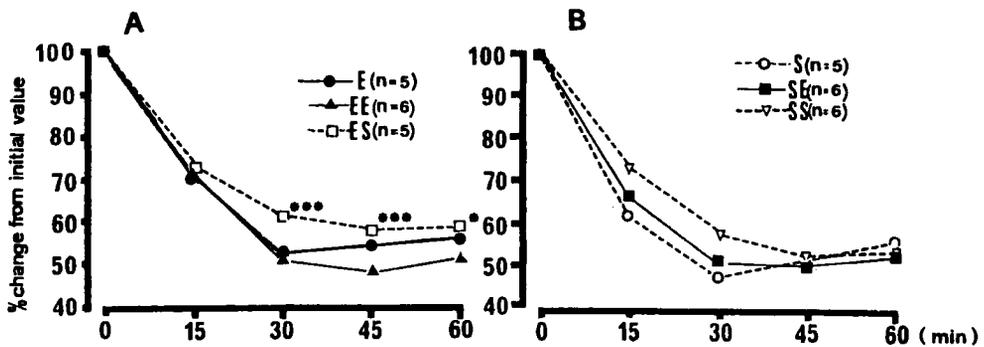


Fig. 7 Effect of exercise training on insulin-tolerance test (0.2U/kgBW actrapid insulin) in rats. Values are plotted as % change from initial glucose level. Significant differences are indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\*\* ( $p < 0.001$ ).

な低値を示した。2週後運動を中断したE S群はE群およびE E群に比し有意な高値であった。一方、2週後運動を開始したS E群はS群およびS S群に比し有意な低値であった。また、S E群はE E群より高い傾向を示し、E S群はS S群より低い傾向を示した (Fig. 5)。

### 3. インスリン負荷試験

インスリン負荷後15, 30, 45, 60分後における血糖値の負荷前血糖値に対する百分率は、それぞれ飼育2週後のE群 $70.3 \pm 5.6$ ,  $52.2 \pm 4.8$ ,  $54.0 \pm 3.8$ ,  $55.8 \pm 2.0$ , S群 $62.6 \pm 4.5$ ,  $47.7 \pm 6.7$ ,  $51.7 \pm 3.8$ ,  $56.2 \pm 5.4$ , 飼育4週後のE E群 $71.5 \pm 4.4$ ,  $50.6 \pm 1.2$ ,  $48.0 \pm 3.1$ ,  $51.2 \pm 3.9$ , E S群 $72.4 \pm 11.1$ ,  $61.0 \pm 5.8$ ,  $57.4 \pm 3.5$ ,  $58.6 \pm 5.9$ , S E群 $66.5 \pm 13.8$ ,  $50.8 \pm 8.8$ ,  $50.5 \pm 7.0$ ,  $52.5 \pm 6.8$ , S S群 $72.9 \pm 8.0$ ,  $58.0 \pm 9.3$ ,  $52.2 \pm 8.4$ ,  $53.4 \pm 6.2$ であった。

インスリン負荷後血糖値の負荷前血糖値に対する百分率は、飼育2週後のE群とS群の間には有意差はなかったが (Fig. 6 A), 飼育4週後のE E群がS S群に比し低い傾向を示し、負荷後30分では有意な低値であった (Fig. 6 B)。また、E群とE E群間には有意な差はみられなかったが、2週後運動を中断したE S群は、E群に比し高い傾向を、E E群に比し有意な高値を示した (Fig. 7 A)。一方、S S群はS群および2週後運動を開始したS E群に比し高い傾向を示した (Fig. 7 B)。

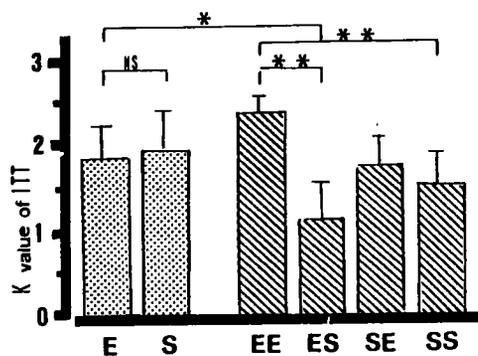


Fig. 8 Effect of exercise training on K values of ITT. All values are means  $\pm$  SD. Significant differences are indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ).

インスリン負荷後の血糖値降下率 (K値) は、E群 $1.79 \pm 0.58$ , S群 $1.87 \pm 0.57$ , E E群 $2.39 \pm 0.26$ , E S群 $1.13 \pm 0.67$ , S E群 $1.76 \pm 0.54$ , S S群 $1.54 \pm 0.53$ で、E群とS群間に差はなかったが、E E群はS S群に比し有意な高値を示した。また、2週後運動を中断したE S群はE群およびE E群に比し有意な低値を示した。一方、2週後運動を開始したS E群はS S群に比し高い傾向を示した (Fig. 8)。

### 4. 副睾丸脂肪組織重量

各群ラットの体重100 gあたりの副睾丸脂肪重量 (g/100 g 体重) は、E群 $0.60 \pm 0.05$ , S群 $0.87 \pm 0.15$ , E E群 $0.84 \pm 0.12$ , E S群 $1.28 \pm 0.21$ , S E群 $0.82 \pm 0.14$ , S S群 $1.22 \pm 0.19$ で、飼育2週、4週後とも運動群が非運動群に比し有意な低値であった (Fig. 9)。

## 考 案

NIDDM は生活様式の近代的西欧化に伴い増加することが疫学調査により明らかにされ、肉体労作の減少 (運動不足) が、食生活の近代化 (西欧化) やストレスの増加とともに主たる要因と考えられている<sup>1-6)</sup>。最近、原ら<sup>4)</sup>は、在米日系人における疫学調査の成績から、運動不足がインスリン抵抗性の増大を介してNIDDMの発症に関与する可能性のあることを推定している。

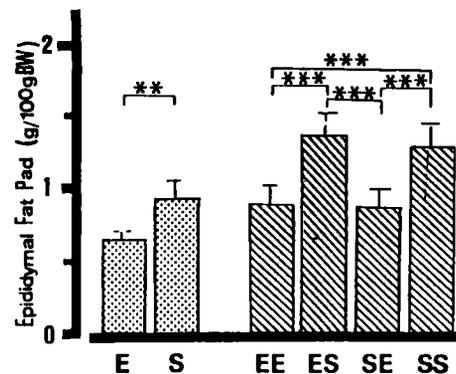


Fig. 9 Effect of exercise training on weight of epididymal fat pads (g/100 g BW) of rats. All values are means  $\pm$  SD. Significant differences are indicated by \*\* ( $p < 0.01$ ), \*\*\* ( $p < 0.001$ ).

NIDDM の発症に運動不足が関与するのであれば、日常生活における運動の長期継続によって、NIDDM を予防できる可能性が当然考えられるが、これに関する検討、特に耐糖能やインスリン感受性などを指標に長期間追跡した検討は、肥満者についての2、3の報告のほかほとんどない。

ところで、運動の長期実施の影響を観察するためには、緒言で述べたように、食事性因子の関与を除外するため、できるだけ食事内容を一定にし、また運動の種類・強度・持続時間などで修飾されるのを防ぐため、これらを一定にして検討する必要があるが、ヒトの集団で、このような条件のもとに長期間にわたり観察することは実際上困難である。

これらのことから、本研究では、今日のように近代化した食生活のもとで、NIDDM の予防・治療における運動の役割を明らかにするために、現代西欧食をモデルとした高脂肪食（脂肪エネルギー比42%）で飼育したラットに、ストレスの少ない自由運動を行わせ、これを長期継続あるいは中断または途中から開始させた場合の、耐糖能、糖負荷後インスリン反応およびインスリン負荷時のインスリン感受性におよぼす運動の影響について、非運動下で飼育した場合と対比検討した。

その結果、高脂肪食飼育2週後と4週後における運動群（E、EE群）と非運動群（S、SS群）を対比してみると、両群の間で耐糖能には差がなかったが、ブドウ糖負荷後のインスリン反応は運動群で有意に低かった。これは、運動の実施によってインスリン感受性が比較的早期から増強されること、逆に非運動下では減弱することを示唆するものと思われる。また、外来性インスリン負荷時の感受性も、飼育2週後では、運動群と非運動群で差がなかったが、4週後には、運動群で明らかに高かった。なお、飼育2週後のE群はS群に比し、糖負荷後のインスリン反応で見たインスリン感受性はよかったのに、インスリン負荷時のインスリン感受性には差がなかったことは、内因性インスリンと外来性インスリンの相違によることが推測される。そして、4週後にはEE群がSS群より明

らかによくなったことから、外来性インスリン負荷時のインスリン感受性は2週間の運動ではあまり影響を受けないのではないかと考えられる。また、運動を4週間継続したEE群が2週間継続したE群より、糖負荷後のインスリン反応が低く、インスリン負荷時の感受性も高かったこと、一方非運動4週後のSS群が2週後のS群より、インスリン負荷時の感受性が低かったことから、運動を継続することによりインスリン感受性が次第に上昇すること、逆に運動不足を続けるとインスリン感受性が次第に低下することがうかがわれる。

次に、非運動2週後から運動を開始したSE群は、非運動2週後のS群および4週後のSS群に比し、耐糖能には差がなかったが、糖負荷後のインスリン反応が有意な低値を示し、インスリン負荷時の感受性もSS群に比し高かった。このことから、高脂肪食非運動下で低下したインスリン感受性も運動により比較的早期に改善することが推定される。一方、2週後運動を中断したES群は、E群およびEE群に比し、糖負荷後のインスリン反応が有意に高く、インスリン負荷時の感受性も有意に低かったことから、インスリン感受性は運動を中断すれば早期に低下することが考えられる。しかし、終始運動をしなかったSS群に比べると、ES群の糖負荷後のインスリン反応はなお低い傾向があることから、運動の効果はある程度持続することも推定される。

なお、E群とEE群とES群の前半2週間の運動量、およびEE群とSE群の後半2週間の運動量にはそれぞれ差がなかった。

長期運動実施の耐糖能、糖負荷後インスリン反応およびインスリン感受性におよぼす影響に関する臨床的検討が散見されるが、耐糖能異常者についての成績は必ずしも一致していない。Björntorp<sup>10)</sup>、Lampman<sup>11)</sup> およびKrotkiewski<sup>12)</sup>らは、耐糖能の正常な肥満者に8-12週間運動を実施させた場合、耐糖能に変化はないが、ブドウ糖負荷後のインスリン反応が低下し、末梢インスリン感受性が改善すると報告している。佐藤<sup>13)</sup>、DeFronzo<sup>14)</sup>らは、インスリンクランプ法を用い、健常者および肥満者

で長期運動実施によりインスリン感受性が改善することを指摘している。今回の実験成績はこれらの臨床的検討結果を支持するものである。一方、耐糖能異常者についての検討では、Lampman<sup>15)</sup>、Saltin<sup>16)</sup>および Travati<sup>17)</sup>らは、Impaired Glucose Tolerance および NIDDM 患者で長期運動実施後、ブドウ糖負荷後のインスリン反応には一定の傾向はみられなかったが、耐糖能と末梢インスリン感受性の改善を認めたと報告している。これに対し、Schneider<sup>18)</sup> は6週間、Ruderman<sup>19)</sup> は3-6か月 NIDDM 患者に運動を実施させたが、耐糖能および糖負荷後のインスリン反応の変化は軽微であり、その効果も短期間しか持続しなかったと報告している。耐糖能異常者における臨床的検討の成績が一致しない理由は、報告者間における対象の違い(耐糖能異常の程度、肥満の有無や程度、その他の病態あるいは食事内容の相違など)や、実施した運動の種類、強度および継続期間の違いなどが存在するためと考えられる。

次に、運動群が非運動群に比し、糖負荷後のインスリン反応やインスリン負荷時の血糖降下率から見たインスリン感受性がよくなったことの原因については、運動群ラットの副睾丸脂肪重量が非運動群のそれに比し有意に少なかったことから、運動の実施が、高脂肪食による体脂肪増加を抑制したことが大きく関与していると考えられる。Fatty-Zucker ラット<sup>20)</sup> やストレプトゾトシン少量投与により作成された NIDDM モデルラット<sup>21)</sup> においても、トレッドミルによる強制運動の長期実施によって、同様に体脂肪の減少と耐糖能および糖負荷後のインスリン反応の改善が観察されている。インスリン感受性が体脂肪量の増加(肥満)によって低下し、減量によって改善することは以前より知られている事実であるが、運動の長期実施によるインスリン感受性の改善には、体脂肪増加の抑制(肥満防止)だけでなく、筋肉組織におけるインスリン感受性の増強や、肝におけるインスリン感受性の変化など種々の要因が関与していると考えられており<sup>22-24)</sup>、その機序についてはいまだ不明の点が多いので、今後の検討が必要である。ところで、トレッドミルなどによる強制運動

ではストレスが多く、血中カテコールアミンを増加させ、それが血中インスリン値の低下に関与しているという推定もあるが<sup>25)</sup>、今回はストレスの少ない自由運動による検討であり、カテコールアミンの関与は少ないと考えられる。また、運動の長期効果といわれるものは、急性運動効果の遺残であり、インスリン感受性には影響を与えないとの主張もあるが<sup>26)</sup>、今回の実験では、運動の急性効果を除外するため負荷試験実施前24時間は運動を中止させている。さらに、前半運動を実施し、後半実施しなかったES群でも、終始運動をしなかったSS群に比し、糖負荷後のインスリン反応が低い傾向がみられたことから、急性効果の遺残というより長期運動の効果と考えられる。

なお、運動群では非運動群に比し、インスリン感受性が有意によかったにもかかわらず、耐糖能にはほとんど差がなかったことについては、実験に用いたラットが正常であったことによるものと考えられる。前述の耐糖能正常な肥満者についての検討<sup>10-12)</sup>でも、運動の実施によりインスリン感受性の改善がみられるにもかかわらず、耐糖能の変化は軽微に過ぎなかったことが認められている。一方、NIDDM 患者や糖尿病動物など、耐糖能異常を有する場合には、運動によりインスリン感受性ととも耐糖能も改善することが認められている<sup>15-17,20,21)</sup>。

以上のように、本研究においては、インスリン感受性の低下することが指摘されている高脂肪食飼育下でも、同時に十分な運動を継続すれば、インスリン感受性が良好に維持されることが認められた。また、高脂肪食非運動下で低下したインスリン感受性も、運動を開始すれば比較的早期に改善されてくることが認められた。さらに、インスリン感受性は、運動を長期に継続すればいっそう上昇するが、中断すれば比較的早期に低下することが認められた。これらのことから、糖尿病の予防・治療においては、運動を長期にわたって継続することがきわめて重要と考えられる。

前述のように、NIDDM 増加の主な環境因子として、食生活の近代化と運動不足があげられているが、本研究の結果は、近代的な食生活の

もとでも、日常生活において一定量の運動を継続することによって、NIDDMの発症を予防できる可能性を示唆するとともに、糖尿病治療における運動療法の重要性を裏付けるものと考えられる。

## 結 論

食生活の近代的西欧化のもとで、NIDDMの予防ひいては治療における運動の役割を明らかにするために、ラットを用い、現代西欧食をモデルとした高脂肪食飼育下で、自由運動を長期継続させた場合あるいは中断や途中開始をさせた場合の、耐糖能、ブドウ糖負荷後の血中インスリン反応、インスリン負荷時のインスリン感受性におよぼす運動の影響について、非運動下で飼育した場合と対比検討した。その結果、

1) 耐糖能は運動の長期実施あるいは中断や途中開始によってほとんど変化を示さず、運動群と非運動群の間に差はなかった。

2) 運動の長期継続により糖負荷後の血中インスリン反応は明らかに低くなり、インスリン

負荷時の感受性も著明に上昇した。

3) 運動の中断により糖負荷後の血中インスリン反応は明らかに高くなり、インスリン負荷時の感受性も著明に低下した。

4) 途中から運動を開始すると、糖負荷後の血中インスリン反応は明らかに低くなり、インスリン負荷時の感受性も上昇した。

5) 運動により体脂肪量の増加が明らかに抑制された。

以上の結果から、NIDDM発症への関与が推定されている近代的な生活様式のもとでは、食生活の見直しだけでなく、日常生活における運動不足の解消こそ重要であると考えられる。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った岡山大学第一内科学教室、辻 孝夫教授ならびに山吹隆寛岡山大学名誉教授に深甚なる謝意を表わすと同時に、直接御指導いただいた岡山大学第一内科学教室岡崎悟博士に深謝いたします。

本論文の要旨は第31回日本糖尿病学会総会（昭和63年5月東京）において発表した。

## 文 献

- 1) West KM : Epidemiology of diabetes and its vascular lesions ; Chapter 7, in Factors Associated with Occurrence of Diabetes. Elsevier, New York (1978) pp 191—284.
- 2) Stern MP : Primary prevention of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* (1991) **14**, 399—410.
- 3) Taylor R, Ram P, Zimmet P, Raper LR and Ringrose H : Physical activity and prevalence of diabetes in Melanesian and Indian men in Fiji. *Diabetologia* (1984) **27**, 578—582.
- 4) 原 均 : 日系人の糖尿病 Hawaii, LosAngels ; 糖尿病学 1992, 小坂樹徳, 金沢康徳編, 診断と治療社, 東京 (1992) pp 33—58.
- 5) Ringrose H and Zimmet P : Nutrient intakes in an urbanized Micronesian population with a high diabetes prevalence. *Am J Clin Nutr* (1979) **32**, 1334—1341.
- 6) Wicking, J, Ringrose H, Whitehouse S and Zimmet P : Nutrient intake in a partly westernized isolated Polynesian population. Funafuti survey. *Diabetes Care* (1981) **4**, 92—95.
- 7) 岡崎 悟 : 高脂肪食および高砂糖食のラット耐糖能, インスリン反応およびインスリン感受性におよぼす影響. *岡山医誌* (1987) **99**, 337—345.
- 8) Grundleger ML and Thenen SW : Decreased insulin binding, glucose transport, and glucose metabolism in soleus muscle of rats fed a high fat diet. *Diabetes* (1982) **31**, 232—237.
- 9) Suzuki S, Ohshima S, Ohta F, Tsuji K, Tsuji E and Mitsuishi R : Experimental studies on the interrelationships of nutrition, physical exercise and health components. Report III Amount of voluntary exercise, dietary composition, growth and survival rate. *Annu Rep Natl Inst Nutr* (1969) **3**, 3—10.

- 10) Björntorp P, DeJoungue K, Sjöström L and Sullivan L : The effect of physical training on insulin production in obesity. *Metabolism* (1970) **19**, 631—638.
- 11) Lampman RM, Santinga JT, Savage PJ, Bassett DR, Hydrick CR, Flora JD and Block WD : Effect of exercise training on glucose tolerance, *in vivo* insulin sensitivity, lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged men with mild hypertriglyceridemia. *Metabolism* (1985) **34**, 205—211.
- 12) Krotkiewski M, Lönnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffé-Scrive M, Holm G, Smith U and Björntorp P : The effect of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* (1985) **28**, 881—890.
- 13) 佐藤祐造, 早水サヨ子, 白石三思郎, 井口昭久, 坂本信夫, 勝亦紘一 : 糖尿病の運動療法に関する研究 (第7報) — インスリンクランプ法による運動の長期効果の検討一. *糖尿病* (1984) **27**, 923—927.
- 14) DeFronzo RA, Sherwin RS and Kraemer N : Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* (1987) **36**, 1379—1385.
- 15) Lampman RM, Schteingart DE, Santinga JT, Savage PJ, Hydrick CR, Bassett DR and Block WD : The influence of physical training on glucose tolerance, insulin sensitivity and lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged hypertriglyceridaemic, carbohydrate intolerant men. *Diabetologia* (1987) **30**, 380—385.
- 16) Saltin B, Lindgärde F, Houston M, Hörlin R, Nygaard E and Gad P : Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes. *Diabetes* (1979) **28**, suppl. 1, 30—32.
- 17) Trovati M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG, Fiocchi F, Emanuelli G and Lenti G : Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* (1984) **7**, 416—420.
- 18) Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK and Ruderman NB : Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* (1984) **26**, 355—360.
- 19) Ruderman NB, Ganda OP and Johansen K : The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. *Diabetes* (1979) **28**, suppl 1, 89—92.
- 20) Becker-Zimmermann K, Berger M, Berchtold P, Gries FA, Herberg L and Schwenen M : Treadmill training improves intravenous glucose tolerance and insulin sensitivity in Fatty Zucker rats. *Diabetologia* (1982) **22**, 468—474.
- 21) Tancrede G, Rousseau-Migneron S and Nadeau A : Beneficial effects of physical training in rats with a mild streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Diabetes* (1982) **31**, 406—409.
- 22) Horton ES : Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes Care* (1988) **11**, 201—211.
- 23) Berger M, Kemmer FW, Becker K, Herberg L, Schwenen M, Gjinavci A and Berchtold P : Effect of physical training on glucose tolerance and on glucose metabolism of skeletal muscle in anaesthetized normal rats. *Diabetologia* (1979) **16**, 179—184.
- 24) Mondon CE, Dolkas CB and Reaven GM : Site of enhanced insulin sensitivity in exercise-trained rats at rest. *Am J Physiol* (1980) **239**, E169—E177.
- 25) Jobidon C, Nadeau A, Tancrede G, Nguyen M and Rousseau-Migneron S : Plasma, adrenal and heart catecholamines in physically trained normal and diabetic rats. *Diabetes* (1985) **34**, 532—535.
- 26) Ivy JL, Young JC, McLane JA, Fell RD and Holloszy JO : Exercise training and glucose uptake by skeletal muscle in rats. *J Appl Physiol* (1983) **55**, 1393—1396.

**Effect of exercise training on glucose tolerance and  
insulin sensitivity in rats receiving a high fat diet**

**Tomoko SHIMOMURA**

**First Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. T. Tsuji)**

The effect of exercise training on glucose tolerance and insulin sensitivity was studied in rats receiving a modern-westernized high fat diet, in which 42% of total energy was provided in fat.

Rats were either permitted to exercise actively (group E) or forced to be in the sedentary condition (group S) for the first two weeks. In the next 2 weeks, rats in both groups were subjected to either active exercise (group EE and SE) or the sedentary condition (group ES and SS). An intraperitoneal glucose tolerance test and insulin sensitivity test were performed at the end of the first and the second 2 weeks.

No significant difference was found among the groups in blood glucose levels after glucose challenge. However, the insulin levels in the groups E, SE and EE were significantly lower than those in the groups S, SS and ES, respectively. Sensitivity to exogenous insulin was higher in the group EE and SE than in the group ES and SS, respectively. The epididymal fat pads of the groups S, ES and SS were heavier than those of the group E, EE and SE, respectively.

These findings altogether showed that exercise training restrained the increase in the body fat of rats receiving a high fat diet and improved their sensitivity to endogenous and exogenous insulin. However, discontinuation of exercise rapidly lowered the insulin sensitivity. These findings suggest that continuous exercise is especially important for the prevention and treatment of diabetes mellitus, even under a westernized high fat diet.