

ラットにおける長期高脂肪食，運動と，血糖値の関係

Long term high-fat diet, wheel running, and blood glucose in rats

青木 貴子 黒木 由希子
Takako AOKI Yukiko KUROKI

Abstract

Rats feeding high-fat diet tend to get more weight than rats feeding usual meal. In order to examine high-fat diet induce insufficient glucose metabolism, and to examine physical exercise affects the metabolism, 9 week-old rats fed high-fat diet (41% fat) or control diet (12% fat) for 96 weeks in stainless mesh cages with wheel. Blood glucose was measured once a month since 27 week old. The blood glucose after 6-hour food deprivation was not high in any rat, at any month. After 60 weeks old, many disorders of health happened on rats. Therefore, the exact comparison is impossible but high-fat diet had tendency to make rats hypercholesterolemia.

Key words: high-fat diet, physical exercise, blood glucose, serum cholesterol, old rats

序

日本では糖尿病は今や国民病とまで呼ばれるほど増えてしまった。1997年11月、厚生労働省による糖尿病実態調査では、690万人が糖尿病で、糖尿病予備軍も加えると1370万人が医療対象となっている¹⁾。この糖尿病の9割以上を占める2型糖尿病は、過食、運動不足、肥満、遺伝と深く結びついている。私たちのこれまでの研究では、46週間高脂肪食を与えつけたラットは、エネルギー摂取量の割には体重が多いことが分かった²⁾。つまり肥満傾向になるのである。ということは、高脂肪食を続けていると、エネルギー摂取量はさほど高くなくても糖尿病になりやすいのではないか。そうだとすればそれはいつ頃から始まるのか。運動量が多ければそれは起こらずにすむのか。これらを明らかにするために、ラットを長期飼育し、毎月血糖値を測定したので報告する。

方法

ラットの飼育方法は前回の実験³⁾と同じである。10匹の雄ラットを、普通食5匹、高脂肪食5匹の2群に分け、回転籠つきのステンレス製運動ケージで9週齢から飼育した。飼料に含まれるタンパク質：脂肪：炭水化物のエネルギー比率は、29：12：59（コントロール食）と29：41：30（高脂肪食）だった。

血糖値の測定は27週齢から毎月行なった。午前9時から6時間以上絶食させ、午後3時以降に採血した。ラットを台にのせ、動かないように軍手をはめた手でラットを押さえた。暖めた蓄熱剤の上に、汚れをふき取ったラットの尾を乗せ、さらに尾の上から40ほどの湯を入れたポリ袋をあてがって、尾を暖めた。その後、尾をアルコール消毒し、23ゲージの注射針で尾静脈を

穿刺し、盛り上がるように出てきた血液を簡易血糖測定器（メディセーフMS GR101,テルモ）にとって血糖値を測定した。尾の穿刺部位はアルコール綿で数分間圧迫止血した。その後ラットをケージに戻した。

屠殺処分時、9匹で腸間膜脂肪量を測った。7匹（ネンブター麻酔0.3mg/kg 体重 = 0.6ml/kg 体重）で腹部大静脈血の血清栄養調査を行なった。使い捨て注射器で10~20ml採血し、それを50mlガラス遠沈管に移して約30分室温放置した後、遠心機（KN 70 久保田商事）で3000rpm, 10分遠心した。上清をバイアルビンに移して測定まで冷蔵保存した。測定は岐阜健康管理センターに依頼した。測定項目は、血糖値、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、総タンパク、アルブミン、A/G比である。LDLコレステロールの値は

$$[\text{LDLコレステロール}] = [\text{総コレステロール}] - [\text{HDLコレステロール}] - [\text{中性脂肪}] / 5$$

でもとめた。

結果

<血糖値>

ラットの血糖値は、コントロール群、高脂肪食群のどちらも高くならなかった。図1に各群の平均値の推移を示す。どちらの群も加齢による特段の傾向は示さなかった。58週齢での個々の血糖値の分布を図2に示す。高脂肪食群のほうがばらつきは大きかった。運動量と血糖値との関連は見えなかった（図3）。高脂肪食群では体重が多いほど血糖値が高い傾向があったが、コントロール群では体重と血糖値の関連は見られなかった（図4）。

ラットにおける長期高脂肪食、運動と、血糖値の関係

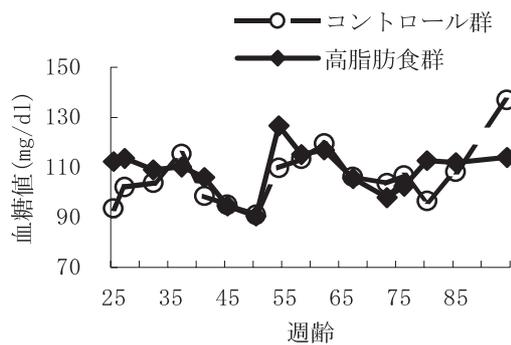


図1 平均血糖値

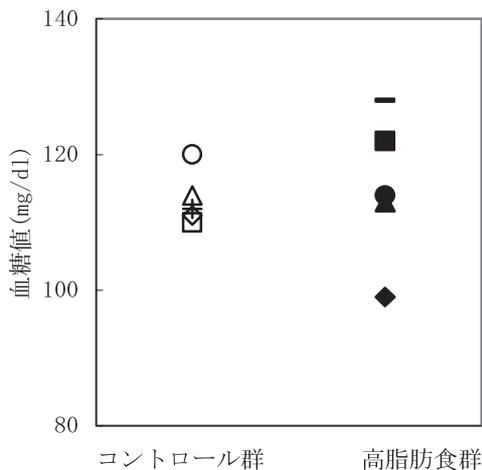


図2 58週齢血糖値

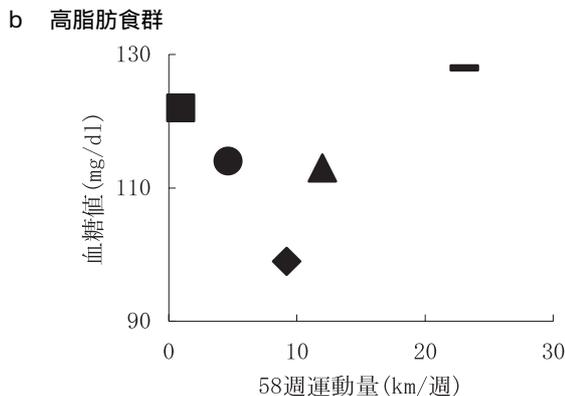
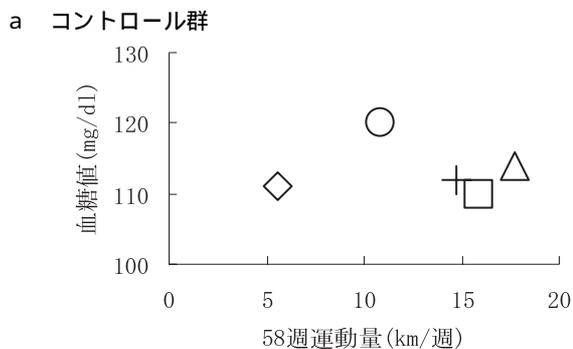


図3 運動量と血糖値

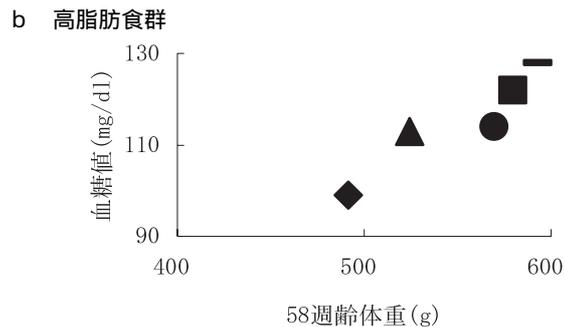
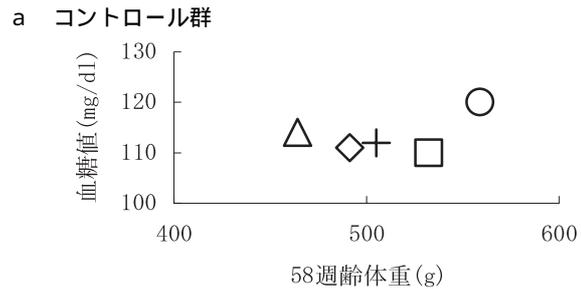


図4 体重と血糖値

< 体調 >

52週齢（約1歳）を過ぎてから、ラットの体調が悪いものが現れた。60週齢でコントロール群の1匹（+）が、72週齢で高脂肪食群の1匹（□）が、85週齢でコントロール群の1匹（○）が、急激に衰弱して餌をとれず、水も飲めなくなった。1～3日前には普段と変わった様子が見えなかったものばかりである。念のため、前2者では頸椎脱臼処分後、血清を取ってラットがかかりやすい感染症の検査を行なった（日本SLC）が、結果はすべて陰性であった。飼育室内で同時期に体調を崩すラットもいなかった。後1者はネブタール麻酔（0.6ml/kg体重）後、解剖したが、肉眼的にわかる異常は何もなかった。

高脂肪食群の別の1匹（○）は、91週齢から飲水量が減り、徐々に後肢の動きが悪くなり、やがて前肢も動きにくくなって、ガラス製給餌器にいつも頭部を突っ込んでいないといけないう状態になってしまった。とうとう首を持ち上げられなくなり、97週齢でネブタール麻酔後処分した。

残りの6匹は予定した105週まで生きていたが、ずっと健康だったわけではない。

コントロール群では、ある1匹（○）は、81週齢のとき左後肢、大腿部に直径約20mmの脱毛・膨隆部ができ、その後そこから出血したり、腫れがひどくなったり軽くなったりを繰り返し、最後まで消えなかった。別の1匹（○）は、15週齢での運動量が9.6km/日を越え、10匹中最高だったのだが、17週齢から運動量が減り始めた。左後肢の足底が腫れており、60週齢ではときどき出血するようになった。76週齢から週3回のお世話の時、毎回ポピドンヨード外用薬を塗布していたが、99週齢から腫脹が悪化し、100週齢では足部全体がボールのようにふくれ

ラットにおける長期高脂肪食、運動と、血糖値の関係

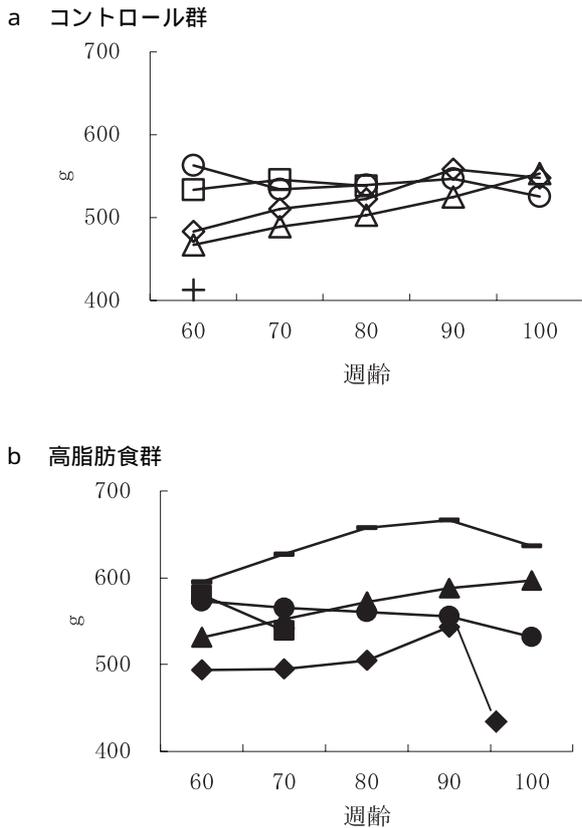


図5 体重変化

てしまった。右後肢の足底も87週齢から少し出血していた。このラットは105週齢で処分したが、そのとき眼底の色が浅く、貧血状態であることが推察できた。また、解剖時、多量の腹水があった。コントロール群のもう1匹()は、73週齢から92週齢まで最もよく走るラットだったが、102週齢には右後肢足底に腫瘤ができて出血していた。107週の解剖時には、肝臓に小さな(直径約5mm)変色部位(血液嚢胞のような色)があった。

高脂肪食群では、ある1匹()は82週齢で左腰部皮膚から出血し、やがてそこが膨隆していった。左背部にも同様の腫瘤ができていった。99週齢から飲水量が減り、だんだん弱っていくように見えたが、一旦持ち直し、103週齢から105週齢までの2週間で、約50gの体重増加があった。ただし、解剖直前の3日間で30g減少した。別の1匹()は、高脂肪食群では101週齢まで最もよく動くラットだったが、81週齢から左後肢足底が腫れだし、104週齢ではそこから出血が始まった。このラットは尾静脈の採血後がいつまでも残っていて、約85週齢からそれまでの採血後が腫瘍化してしまった。あまり身づくろいをしないラットで、体毛も尾もほかのラットより汚れていたのだが、そのせいかもしれない。また、105週齢から脱毛部位と、引っかかり傷が体中あちこちに現れ、前肢には噛み傷もあった。107週齢で解剖してみると、肝臓の1葉がすっかり癌化していた。この癌のために強烈なかゆみがあったに違いない。残りの1匹

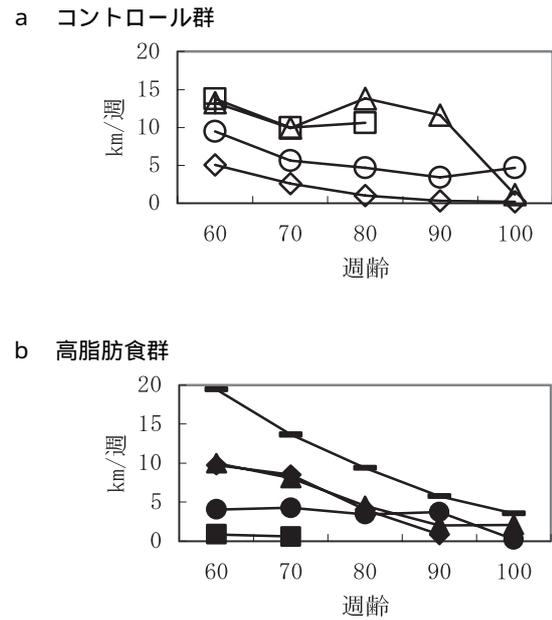


図6 運動量

()は、92週齢から左後肢足底に出血があり、徐々に悪化した。98週齢には右足も出血した。106週齢の解剖時には、背部皮膚にも小腫瘤があり、肝臓には直径約10mmの境界不明瞭、内部不均一な腫瘍があった。

<その他の測定値>

体重変化を図5に示す。60週齢以降も高脂肪食群のほうが体重が多い傾向は続いていた。運動量は1匹を除いて、60週齢以降は減少しつづけた(図6)。

解剖時の大網・腸間膜脂肪、後腹壁・精巣周囲脂肪、長趾伸筋、ヒラメ筋の重量と、血清検査の結果を表1に示す。この表は、血清コレステロールの高い順に並べたものである。総コレステロール濃度が200以上のものは7匹中3匹で、3匹とも高脂肪食群だった。総コレステロールの多いものは、HDLコレステロールもLDLコレステロールも多かったが、トリグリセリド、血糖値とは関連がなかった。処分前1週間のエネルギー摂取量が最も少なかったラット()はコレステロール値が低かったが、その他のラットでは、コレステロール値とエネルギー摂取量との間に相関は見られなかった。コレステロール値と、処分前1週間の運動量、処分時体重との間に関連は見えなかった。コレステロール値の高いラットは、大網・腸間膜脂肪、後腹壁・精巣周囲脂肪が少ない傾向があった。処分時の体重が多いものは、血糖値が高い傾向が少しあった(図7)。長趾伸筋、ヒラメ筋の重さはどれも大差なかった。

考察

脂肪のエネルギー比率41%の飼料で、ラットを9週齢から49週齢飼育しても、血糖値は高くならなかった。王ら³⁾によると、

表1 解剖時検査

ラット	餌	総コレステロール (mg/dl)	HDL コレステロール (mg/dl)	LDL コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/dl)	血糖 (mg/dl)	血清タンパク (g/dl)	アルブミン (g/dl)	A/G	胃内未消化物
	高脂肪	347	81	261	23	127	6.5	3.5	1.2	無し
	高脂肪	249	62	174	65	155	6.0	3.9	1.9	ある
	高脂肪	215	60	153	10	127	6.3	3.3	1.1	
	コントロール	103	27	66	52	144	5.3	3.2	1.5	ある
	コントロール	102	31	61	49	150	5.2	3.3	1.7	多い
	高脂肪	100	26	67	37	149	5.3	3.2	1.5	ある
	コントロール	48	13	21	69	149	3.0	1.5	1.0	
+	コントロール									

ラット	主な体調障害	処分齡(週)	最終週運動量 (m/週)	大網・腸間膜脂肪 (g)	後腹壁・精巣周囲脂肪 (g)*	処分時体重 (g)	最終週エネルギー摂取量(kcal/週)	長趾伸筋 (g)*	ヒラメ筋 (g)*
	背中腫瘍	105	283	1.61	0.12	501.6	579	0.23	0.22
	肝癌	107	1241	6.88	2.13	546.1	496	0.23	0.25
	運動失調	97	214	1.74	0.00	377.1	527		
	足腫瘍	107	810	12.58	4.49	546.4	455	0.24	0.22
	背中腫瘍	106	4833	5.38	1.38	494.5	520		0.21
	足腫瘍	106	1007	13.86	3.90	601.2	531	0.21	0.26
	足腫瘍・腹水	105	74	10.13	1.07	489.2	346		
	急死	85	7036	8.55	2.69	511.9	493		
	急死	72	1133	10.08	4.85	472.4	268		
+	急死	60	13106			413.0	397		

* : 左右の平均値

ほぼ同時期の飼育で、高脂肪食ラットでは安静時血糖値がコントロール群より有意に高くなっている。しかし彼らの飼料組成は、脂肪65%、糖質10%、タンパク質25%という極端な高脂肪食であり、私たちの実験条件と異なる。日本人の食事組成は高脂肪化したとはいえ、まだ脂肪26.5%であり⁴⁾、これだけで糖尿病を起こすという判断はできないだろう。ただ、今後さらに食事の高脂肪化がすすむと危険度は増していくだろう。高脂肪食はいいかえると低糖質食でもある。極端な低糖質食(10%)を前夜にとると、妊婦の耐糖能検査の異常率が高まる⁵⁾、3日間の低糖質食(10%)でラットのインスリン分泌能と、血糖のインスリン感受性の両方が低下する⁶⁾、という報告もあり、やはり注意が必要である。

高脂肪食でも高血糖にならなかったため、運動が血糖値上昇を押さえるのかどうか分からなかった。また、運動量は加齢に伴いどんどん減少し、100週齢では1週間で2kmしか動かなくなってしまう。20週齢頃の1/10である。これではたして

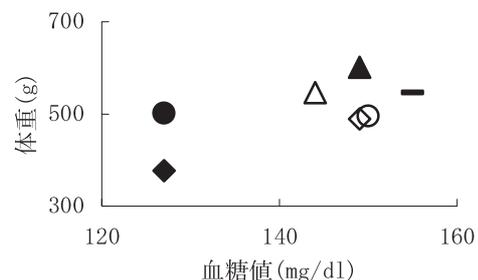


図7 処分時体重と血糖値

中抜きはコントロール群、黒は高脂肪食群

運動したといえるのかどうか疑わしい。60週齢では10km/週ほど走っているから、この頃の諸計測値を比較するべきだ。疾病発生もこの頃なら少ない。

血清コレステロール値が高かった3匹は、すべて高脂肪食群だった。しかし脂肪組織の量はこの3匹は必ずしも高くなかった。特に のように衰弱して体重も落としてしまったラットで

ラットにおける長期高脂肪食、運動と、血糖値の関係

は、脂肪組織の量が極端に少なかった。それにもかかわらず、血清コレステロールは高濃度に存在するという事は、やせていても動脈硬化の危険がある場合が存在することを意味するのかもしれない。いずれにせよ、疾患にかかる以前のラットで再検討が必要である。

文献

- 1) 国民衛生の動向2002年, 厚生統計協会
- 2) 青木貴子・黒木由希子, 「長期高脂肪食は食欲・日常運動量に影響するか」, 2003年岐女短紀要52: 115
- 3) 王培玉ほか, 「低糖質/高脂肪食で長期飼育によってラットの糖尿病発症の検証」, 2002年日本衛生学雑誌57: 182 (第72回日本衛生学会総会講演集)
- 4) 国民栄養の現状2000年版, 健康・栄養情報研究会, 第一出版
- 5) 金子誉ほか, 「妊婦における糖質の摂取量と耐糖能の関係」, 2001年日本衛生学雑誌 56: 308 (第71回日本衛生学会総会講演集)
- 6) 王原ほか, 「低糖質食がラットのインスリン感受性に及ぼす影響」, 2001年日本衛生学雑誌 56: 309 (第71回日本衛生学会総会講演集)

(提出期日 平成15年12月10日)