

氏名	宋 榮 柱
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 56 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科 文化・地域環境学専攻
学位論文題目	脳卒中易発症ラットのインスリン感受性に関する研究 — 運動トレーニングと水溶性食物繊維の効果 —

(主査)

論文調査委員 教授 家森幸男 教授 津田謹輔 助教授 森谷敏夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年、食生活の欧米化や運動不足、ストレス等により、高血圧を始め、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病などの生活習慣病の予防対策が重要な問題となってきた。特に、高血圧と糖尿病は合併しやすく、何らかの関連性を持っていることが臨床的・疫学的研究から明らかにされつつある。しかし、これまで高血圧と糖尿病の合併症を発症するモデル動物がないことなどから、その詳しいメカニズムは明らかにされてない。高血圧モデル動物であるSHRSP (stroke-prone spontaneously hypertensive rat) はインスリン抵抗性を有することも知られている。

そこで本研究では、SHRSPを用いてインスリン感受性に重要な組織である骨格筋における 2-deoxyglucose (2-DG) uptakeやinsulin-regulatable glucose transporterとも呼ばれるGLUT 4を指標にして、血圧とインスリン抵抗性との関連性、持久性遊泳運動と水溶性食物繊維がインスリン抵抗性や高血圧に及ぼす影響について検討するため、以下の3つの実験を行った。1) 正常血圧のWKY (Wistar-Kyoto rat) とSHRSPにおける骨格筋でのインスリン抵抗性の比較・検討、2) 持久性遊泳運動がSHRSPのインスリン抵抗性および高血圧に及ぼす影響、3) 水溶性食物繊維、サイリウム、がSHRSPの高血圧およびインスリン抵抗性に及ぼす影響。

1) 上述のようにSHRSPはインスリン抵抗性を示すという報告がある一方で、WKYと比較して耐糖能に異常を認めないとの報告もみられる。そこで、この点を明らかにするために、SHRSPのインスリン感受性をWKYと比較した。SHRSPはWKYに比べてきわめて高い血圧を有するにも拘わらず骨格筋における 2-DG uptakeやGLUT 4タンパク質発現については有意な差がみられなかった。このことから、SHRSPにおける高血圧発症はインスリン抵抗性の発症とは異なる遺伝因子により規定されていることが示唆された。2) 高血圧患者に対する適当な運動は、高血圧のみならずインスリン感受性の改善にも有効であることが多くの臨床的研究から示唆されている。そこで、その分子的基礎を明らかにするために遊泳運動トレーニングを行った骨格筋GLUT 4に対する効果をSHRSPを用いて検討した。その結果、WKYのみならずSHRSPにおいても持久性遊泳運動は骨格筋での 2-DG uptakeやGLUT 4タンパク質を増加させ、これがインスリン感受性向上の原因と考えられた。さらに、遊泳運動によりSHRSPの血圧上昇は有意に抑制された。従って、適当な運動は、SHRSPにおいても高血圧とインスリン抵抗性を同時に改善することが確認され、持久性遊泳運動が高血圧の予防とインスリン抵抗性の改善に有効であることが示唆された。3) 運動と同様に食物繊維も高血圧や耐糖能異常の改善に有効であることが知られている。そこで、食物繊維が骨格筋GLUT 4に及ぼす影響をみた。高カロリー食の摂取により不溶性食物繊維であるセルロースを摂取したSHRSPの空腹時血糖値はしだいに上昇したのに対して、水溶性食物繊維のサイリウムの摂取により空腹時血糖値の上昇抑制効果が認められた。同様に血中中性脂肪の値もサイリウムにより有意に低下した。さらに、経口糖負荷試験を行ったところ、サイリウム負荷群では血糖値の上昇は抑制された。この時インスリン濃度はセルロース群と差がなかったことから、サイリウムが末梢インスリン感受性を改善したと考えられた。これに一致して骨格筋のGLUT 4タンパク質発現量もサイリ

ウム群で増加が認められた。また、骨格筋のGLUT 4と収縮期血圧との間に逆相関関係が認められたことから、高血圧とインスリン抵抗性の関連性が示唆された。

本研究の結果、至適強度の運動トレーニング及び水溶性食物繊維の摂取によりSHRSPにおいてインスリン感受性が上昇し、降圧効果がみられた。この知見は運動と水溶性食物繊維摂取が糖尿病・高血圧などの生活習慣病の非薬物的治療として有効であることを示すものである。また、骨格筋GLUT 4蛋白量と収縮期血圧の間に明らかな関連性が見られたことは、2-DG Uptakeや高血圧とインスリン抵抗性との関連性についてのこれまでの臨床的・疫学的研究報告をさらに分子レベルから支持する結果であった。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は生活習慣病の中でもとりわけ最近増加しつつある高血圧と糖尿病に着目し、その予防のための基礎研究を高血圧とインスリン抵抗性を有するSHRSP (stroke-prone spontaneously hypertensive rat) を用いて行った。特にインスリン抵抗性の分子細胞学的機序を明らかにするためSHRSPを用いてインスリン感受性に重要な組織である骨格筋における2-deoxyglucose (2-DG) uptakeやinsulin-regulatable glucose transporterとも呼ばれるGLUT 4を目標とし、SHRSPの遺伝性高血圧とインスリン抵抗性の関係を調べ、血圧とインスリン抵抗性との関連性、さらに持久性遊泳運動と水溶性食物繊維がインスリン抵抗性や高血圧に及ぼす影響について検討し、以下の新しい事実を明らかにした。

1) これまでの研究ではSHRSPは正常血圧対照ラットWKY (Wistar-Kyoto rat) と比較してインスリン抵抗性を示すという報告がある一方、耐糖能に異常を認めないとの報告もあるため、まず、実験に用いたSHRSPが実際にインスリン抵抗性を示すかどうかを調べることから研究を開始した。その結果、SHRSPはWKYに比べてきわめて高い血圧を有するにも拘わらず骨格筋における2-DG uptakeやGLUT 4タンパク質発現については有意な差がないことを確認した。SHRSPにおける高血圧発症自体はインスリン抵抗性の発症とは異なる遺伝因子により規定されていることを示した。

2) 適度な運動は高血圧患者に対し、降圧効果を発揮しインスリン感受性の改善にも有効であることが多くの臨床的研究により認められている。しかし、その分子的基礎は不明であるため、SHRSPを用い遊泳運動トレーニングを行い、骨格筋GLUT 4に対する効果を検討した。その結果、持久性遊泳運動は骨格筋での2-DG uptakeやGLUT 4タンパク質を増加させ、インスリン感受性を改善することを明らかにした。その上、遊泳運動がSHRSPの血圧上昇を有意に抑制し、高血圧とインスリン抵抗性を同時に改善することを確認した。この実験事実はヒトにおいても適度な運動が高血圧とインスリン抵抗性の改善に有効であり、SHRSPと同様の分子細胞学的機序が関与している可能性を示した。

3) 食物繊維の摂取は運動と同様に高血圧やインスリン抵抗性の改善に有効であることが知られているが、その機序については消化管におけるNa<sup>+</sup>やブドウ糖の吸収に対する抑制効果を中心に議論されてきた。しかし、骨格筋が全身の血圧調節及びインスリン感受性に重要な役割を果たしていることから、申請者は食物繊維の摂取が骨格筋GLUT 4に及ぼす影響をみた。SHRSPを高カロリー食で飼育し、不溶性食物繊維であるセルロースと水溶性食物繊維のサイリウムを摂取させ、空腹時血糖値は前者で次第に上昇したのに対し、後者では上昇抑制効果を認めた。さらに後者では血中中性脂肪の有意な低下を認めた。次に、インスリン感受性試験を行い、サイリウム負荷群ではセルロース群より血糖値の上昇が抑制されているがインスリン濃度には差がなかったことから、サイリウムが末梢インスリン感受性を改善すると結論した。この際に、インスリン感受性の改善と共に骨格筋のGLUT 4タンパク質発現量もサイリウム群で有意に増加することを認め、その上、骨格筋のGLUT 4の増加は収縮期血圧と逆相関関係することを証明し、高血圧とインスリン抵抗性の関連性を実験的に示した。

本研究の結果は、単に以前から知られていた運動や食物繊維などの非薬物的療法の高血圧およびインスリン感受性に対する効果を遺伝性高血圧モデル動物で示したのみならず、その分子細胞学的機序として骨格筋GLUT 4に対する影響に着目し、より詳細な作用メカニズムに迫ろうとした点に独創性がみられる。この基礎研究の成果は、ヒトにおいても遺伝的な高血圧・糖尿病の素因が生活習慣病の発症に関係するが、運動や食物繊維の摂取など環境因子の積極的な改善でこれらの疾患の発症を予防しうることを示したものである。

よって、本論文は、博士(人間・環境学)の学位論文として価値あるものと認める。また平成11年1月27日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。