

糖尿病犬における運動の有用性および
運動と食事の時間的關係性について
(Evaluation of exercise in diabetic dogs and
temporal relationship between exercise and meals)

学位論文の内容の要約

獣医生命科学研究科獣医保健看護学専攻博士後期課程平成 23 年入学

佐伯 香織

(指導教授：左向 敏紀)

運動療法は食事療法と共に糖尿病の基本治療である。ヒトでは運動療法の主な効果として、血糖コントロール、脂質代謝の改善およびインスリン感受性の増加などが報告されている。元来、運動療法は肥満患者や2型糖尿病患者に向けられた治療法であった。しかし、1型糖尿病患者においても進行した合併症がなく良好な血糖コントロール下であればインスリン投与量や食事内容を調節することによりいかなる運動も可能であると報告された。現在では、運動療法を行っている1型糖尿病患者において、食後高血糖の是正やHbA1cの低下だけでなく、合併症予防や余命延長に繋がることが報告され、その実施意義は高まっている。しかし、運動実施はインスリン投与および食事時間によっては運動中に低血糖や消化吸収遅延など様々な弊害を引き起こすことも報告されており、これらの相互関係をきちんと把握したうえで実施しなければならない。

そこで本研究では、糖尿病犬に対する運動実施が、血糖コントロールにどのような影響を及ぼすか検討すると共に食事と運動の時間的關係性を明らかとすることを目的とした。

第2章 健常犬における速度の異なる運動時の心拍数、

血中乳酸濃度および歩数変動

第2章では、運動強度の設定を目的とし、ヒトで主に用いられている運動指標の中でも容易に測定が可能である心拍数、血中乳酸濃度および歩数に着目し速度の異なる運動時(時速6, 8, 13, 16 km/hの走行運動を30分間)でのそれ

ぞれの変動を検討した(n=5)。結果より、心拍数は運動開始前が 94.2 ± 11.6 回/min、時速 6 km/h 運動後が 118 ± 10.7 回/min、時速 8 km/h 運動後が 121.2 ± 7.8 回/min、時速 13 km/h 運動後が 121.2 ± 7.8 回/min および時速 16 km/h 運動後が 144 ± 12 回/min となり、運動時速が速くなるほど上昇したことから運動負荷の増大を意味している。血中乳酸濃度は、安静時、時速 6, 8 km/h では変動は認められなかったが、時速 13, 16 km/h では安静時と比較して有意に増加し、さらに 16 km/h は 13 km/h と比較して運動開始 30 分後で有意に上昇した。ヒトでは、運動時の乳酸濃度(ラクテートカーブ)は2相の変動を示すことが明らかとなっている。1相目は、乳酸濃度 2 mmol/L 以下を推移する有酸素性の変動(LT 以下)。2相目は、乳酸濃度 4 mmol/L 以上と急上昇する無酸素性の変動(LT 以上)である。本研究では、これらヒトでの報告を参考に解析を行った。結果より、平均血中乳酸濃度変動は全ての時速において、最大値 2 mmol/L 以下となったことから、本実験で行った運動時速はすべて有酸素運動に相当すると考えられた。しかし、運動開始前、時速 6, 8 km/h 運動後では血中乳酸濃度に変動は認められなかったものの、時速 13, 16 km/h 運動後では、運動開始前と比較して血中乳酸濃度は有意に上昇した。運動刺激によるグリコーゲン分解は運動強度に応じて増加することが知られており、高強度の運動や急激な運動時では多く分解される。このことから、13, 16 km/h 運動時での乳酸濃度の上昇は、急激な運動に対するグリコーゲン分解量が増え、ミトコンドリア内での酸化量との差分が生じたためである可能性が考えられた。しかし、時速 13 km/h 運動では、運動開始 30 分後に血中乳酸濃度の低下が認められ、乳酸の再変換が行われていると考えられたが、

時速 16 km/h 運動では、30 分間の運動実施中、血中乳酸濃度低下は認められなかった。このことから、時速 13 km/h 運動は有酸素運動として最大限にエネルギー供給が可能な運動強度であると考えられた。また、歩数は時速との間に相関関係は認められなかった。これは、歩様の違いが大きく影響していることが考えられ、犬種ごとに体高や体重が大きく異なる犬では、様々な要因が関与することから歩数を運動指標として使用することは不適であると考えられた。

以上の結果より、犬の運動強度の指標には心拍数と血中乳酸濃度が使用でき、さらに両者は正の相関関係にあることから、心拍数または血中乳酸濃度を測定することで個体毎の運動強度の把握が可能であると考えられた。また、時速 13 km/h 運動は健常犬において有酸素運動として最大限にエネルギー供給が可能な運動である可能性が明らかとなった。

第 3 章 糖尿病犬に対する運動の効果

第 3 章では、糖尿病犬(n=3)に対する 1 ヶ月間の継続運動が、血糖値日内変動、血液生化学パラメーター(糖化アルブミン(GA)、遊離脂肪酸(NEFA)、ヒドロキシ酪酸(3-HB)、アディポネクチン、クレアチンキナーゼ(CK)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH))、骨格筋内のインスリンシグナリング(インスリンレセプター基質(IRS-1, IRS-2), phosphatidylinositol3'-kinase(PI3-K), Akt kinase2(AKT2))および糖脂質代謝関連遺伝子(AMP-activated protein kinase (AMPK), glucose transporter 4(GLUT4),

uncoupling protein 3(UCP3), acetyl-CoA carboxylase (ACC))の発現量にどのような変動が認められるか検討した。結果より、糖尿病犬に対する 1 ヶ月間の継続運動実施は、GA を有意に低下させ、血糖値日内変動では運動開始前の変動と比較して運動開始 4 週間後では低値を示した。これは運動実施が糖尿病犬の血糖コントロール改善に寄与することを示唆するものである。また、運動を継続することで CK、LDH は有意に低下した。これは、継続的な運動により身体が運動刺激に対し馴化するトレーニング効果を得られ、運動により損傷する筋肉量の低下や損傷した筋肉の再生作用が早まった可能性を示唆している。さらに脂質代謝では、NEFA の有意な低下やアディポネクチンの上昇が認められ、継続的な運動により体脂肪率の減少が起こった可能性が考えられた。骨格筋内遺伝子発現に関しては、糖取り込み作用に関与する AMPK、GLUT4 は運動実施後それぞれ 1.54 倍、1.4 倍と上昇しており、糖尿病犬においても運動刺激そのものが糖取り込みを促進させる可能性が示唆された。また運動実施後は UCP3 の上昇や ACC の低下が認められ、糖脂質代謝が亢進した可能性を示唆している。さらに、骨格筋の主要なインスリンシグナリングである IRS-1、PI3-K、AKT2 は運動後それぞれ 1.52 倍、1.73 倍、1.5 倍と上昇する傾向にあった。これは、運動とインスリン作用とが合わさることで糖輸送活性が上昇するためではないかと考えられた。

以上より、インスリン投与が必須である糖尿病犬に対する運動実施

は血糖コントロールや脂質代謝の改善だけでなく、骨格筋への糖取り込み作用をより亢進させる可能性が示唆された。

第4章 健常犬と糖尿病犬における運動と食事の時間的關係性

3章より、糖尿病犬に対する運動実施は血糖コントロールの改善に寄与することが明らかとなった。しかし、運動による血糖変動はインスリン投与量、食事内容および食事時間によって低血糖や消化吸收遅延など、様々な弊害を引き起こすことが報告されている。犬でも、食後に猟を行った猟犬において低血糖と思われる意識障害が報告されているが、その詳細は不明である。

そこで本章では、運動と食事の關係性を明らかにすることにより運動を実施する最適な時間の設定を目的とした。第1節では、健常犬(n=4)に対する実施前の糖摂取が糖脂質代謝に及ぼす影響を検討した。運動は経口糖負荷試験(Oral glucose tolerance test: OGTT)開始30分後の血中グルコースおよびインスリン濃度が高値を示す時間帯で行った。結果より、血中グルコースおよびインスリン濃度共に高値を示す時間帯での運動実施は、活動筋への糖取り込み作用とインスリン作用とが合わさり、血中グルコース濃度の急激な低下を引き起こすことが示唆された。しかし、これらの結果はあくまで糖質のみを摂取した場合の変動であり、通常食物摂取時に同様の変化が起こるかは不明である。そこで第2節では、異なる食後経過時間として、食後1, 2, 3, 4および5時間での運動実施が健常犬の糖脂質代謝に及ぼす影

響を検討した。結果より、食後 1 時間後に運動を行った群(FED1h)、食後 2 時間後に運動を行った群(FED2h)、食後 3 時間後に運動を行った群(FED3h)および食後 4 時間後に運動を行った群(FED4h)では、血中グルコース濃度の急激な低下に伴う急激な上昇(リバウンド現象)を引き起こすことが明らかとなった。また、FED1h および FED2h 群では Glucose、Insulin の上昇と NEFA の低下が認められ、運動終了後も消化吸収が続いていることが明らかとなった。しかしながら、食後 5 時間後に運動を行った群(FED5h)は、運動開始直前のグルコースおよびインスリン濃度共に変動は少なく、血糖値の低下や消化吸収遅延は認められなかった。このことから、食後の運動実施は 5 時間以降がより安全な運動時間であることが示唆された。

第 3 節では、糖尿病犬に対し食後 6 時間後に運動を行った場合(FED6h)と食後 8 時間経過後に運動を実施した場合(FED8h)の糖脂質代謝に与える影響を検討した。結果より、運動後の血糖値の低下が糖尿病犬では認められた。これは、健常犬では血糖値に反応してインスリン分泌を行うのに対し、糖尿病犬は外部からのインスリン投与により血糖値をコントロールしているためであると考えられた。そのため、これらの点を考慮した上で運動を実施することで、低血糖やリバウンド現象などの血糖コントロール悪化を防ぐことができると考えられた。

本研究により、健常犬における運動療法の基準作製および糖尿病犬における有用性を検討することが出来た。これらは今後、糖尿病

犬に対する運動実施が糖尿病管理を行ううえで有用な補助療法の 1 つになり得る知見であると考えられた。