

氏 名（本籍）	はら 原	だ 田	たく 卓
学位の種類	博 士（医 学）		
学位記番号	医 博 第 1 3 6 5 号		
学位授与年月日	平 成 9 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻		
学位論文題目	The effect of exercise on renal energy metabolism. （運動負荷の腎臓エネルギー代謝に及ぼす影響）		

（主 査）

論文審査委員 教授 佐藤 徳太郎 教授 阿部 圭志

教授 折笠 精一

論文内容要旨

目 的

腎不全を始めとする腎疾患に対し、運動負荷がどのような影響を及ぼすのか不明の点が多い。本研究では、まず正常腎において運動負荷の腎臓エネルギー代謝に及ぼす影響について明らかにすることを目的にした。さらに、摂食状況による影響についても検討した。

方 法

雄性ウィスターラットを用い、摂食の有無と運動負荷の有無により、摂食-安静、絶食-安静、摂食-運動、絶食-運動の4群を設定した。それらの大動脈と腎静脈から採血し、血中のグルコース、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、中性脂肪、IRI (Immuno reactive insulin) を測定した。また、腎を Freeze-clamp 法にて採取し、Hard-mill にて粉碎後、過塩素酸溶液中でホモジナイズし、その遠心上清について乳酸、ピルビン酸、アデノシントリフォスフェイト (ATP)、アデノシンジフォスフェイト (ADP)、アデノシンモノフォスフェイト (AMP) を測定し、これらより、総アデニンヌクレオチド (=ATP+ADP+AMP) およびエネルギーチャージ=

$$\{[ATP + (0.5 \times ADP)] / [ATP + ADP + AMP]\} \text{ を算出した。}$$

電磁血流計を用い、腎動脈の血流量を測定した。腎血流量と各成分濃度の動静脈較差との積により、血液成分の腎臓への取り込み量を求めた。

結 果

腎血流量は、摂食の有無に拘わらず、運動によって安静時の73%に減少した。血中インスリン濃度は、絶食によって有意に低下し、運動負荷によって更なる低下を示した。

動脈血中の各成分濃度では、絶食により、グルコース、乳酸、ピルビン酸、中性脂肪が減少し、遊離脂肪酸が著明に上昇した。絶食群においては、運動によって血中グルコースはさらに低下するものの、遊離脂肪酸とともに乳酸、ピルビン酸は有意に上昇した。

各成分の腎への取り込みでは、絶食群において、運動によってグルコースは有意に減少したが、ピルビン酸、遊離脂肪酸、中性脂肪はともに増加傾向を示した。摂食群においては、運動によって遊離脂肪酸は増加するものの、グルコース、乳酸、ピルビン酸は有意に減少した。

腎組織内の各成分の濃度は、乳酸、ピルビン酸ともに安静群で低く、運動群で高い値を示した。特に絶食-安静群に比し、絶食-運動群では、有意に高い値を示した。しかし、その比を両者で比べると、ピルビン酸は乳酸の半分以下であった。つまりピルビン酸は絶食運動時乳酸よりも効

率よく代謝されることが示された。ATP 濃度は、絶食-運動群で最も高い値を示した。ADP 濃度は、絶食-安静群で最も高い値を示した。総アデニンヌクレオチドでは、摂食-運動群で最も低く、絶食-運動群は明らかに高い値を示した。その結果、エネルギーチャージは、絶食-安静群に比し、絶食-運動群で有意に高い値を示し、且つ4群中最も高値であった。

結 語

腎への各成分の取り込みと腎組織のエネルギー代謝指標の変化とを考えあわせると、特に絶食-運動群では、リポリシスが亢進し、同時に筋組織由来と考えられるピルビン酸の供給も十分に保たれることから、遊離脂肪酸の β 酸化によるアセチル-CoAの酸化促進によりエネルギーチャージが上昇するものと推測される。

本研究により、正常腎においては、エネルギーチャージは絶食-安静群で最も高い値を示した。したがって、全身の代謝との関連ではさらなる検討を要するが、腎臓においては、エネルギー代謝的観点からは絶食時の運動が最も効率がよいものと考えられる。

審査結果の要旨

腎疾患に対する身体運動の影響についてはこれまでほとんど検討されていない。本研究は、まず正常腎において運動を負荷した際の血液中および腎組織中のエネルギー基質の変化を比較することで、運動負荷の腎臓エネルギー代謝に及ぼす影響について明らかにした基礎的研究である。その際、摂食状況による運動負荷時の腎臓のエネルギー代謝の変化についても検討している。

雄性ウイスターラットを摂食群と24時間絶食群、さらに各群を安静群と運動負荷群に分け、計4群について実験を行っている。腎血流量を測定すると共に、腹部大動脈および腎静脈より採取した血液について、グルコース、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、中性脂肪を測定している。

腎血流量は摂食の有無に拘わらず、運動によって安静時の73%に減少し、血中インスリン濃度は絶食によって有意に低下し、運動負荷によって更に低下する結果を得ている。

動脈血中の各成分濃度では、絶食によるグルコース、乳酸、ピルビン酸、中性脂肪の減少と遊離脂肪酸の著明な上昇、さらに絶食群においては、運動によって血中グルコースはさらに低下するものの、遊離脂肪酸とともに乳酸、ピルビン酸などの有意の上昇を認めている。

動静脈較差と腎血流量の積により各成分の腎への取り込み量を算出しているが、絶食群において、運動によるグルコース取り込み量の有意の減少とピルビン酸、遊離脂肪酸および中性脂肪の取り込みの増加傾向を認めている。摂食群においては、運動による遊離脂肪酸の増加とグルコース、乳酸、ピルビン酸の有意の減少を認めている。

腎組織内の各成分濃度では、乳酸とピルビン酸の安静群での低下と運動群での上昇を認めている。特に絶食-安静群に比し、絶食-運動群では、有意に高い値を示すが、その比を両者で比較することによってピルビン酸は乳酸よりも効率よく代謝されるとの結果を得ている。腎組織内ATP濃度は、絶食-運動群で最も高い値を示し、総アデニンヌクレオチドは、摂食-運動群で最も低く、絶食-運動群は明らかに高い値を示し、その結果、エネルギーチャージは、絶食-安静群に比し、絶食-運動群で有意に高い値を示し、且つ4群中最も高値であるとの結果を得ている。

以上の結果から、運動時にピルビン酸、乳酸、遊離脂肪酸、中性脂肪等のエネルギー基質の動脈血中濃度は上昇し、腎血流量は減少するもののそれらの取り込みは増加し、その結果、特に絶食時の運動では腎のエネルギー代謝は良好に保たれることを示した。腎のエネルギー代謝に対する身体運動の影響についてはほとんど研究されていなかったが、本研究はこの点に関して重要な基礎的情報をもたらすものである。これらの点から本論文は博士学位に十分値するものと考えられる。