習慣的な自発運動が炎症負荷ラットの 健康指標に及ぼす影響

稲 恭 宏^{*1,*2}, 町 田 和 彦^{*1},
鈴 木 克 彦^{*1}, 塚 本 和 正^{*1}

^{*1}早稲田大学人間科学部衛生学公衆衛生学教室,

^{*2}現東京大学医学部疫学・生物統計学教室

Effects of Voluntary Wheel Running on Health Indexes in Rats with SRBC-induced Inflammation

Yasuhiro INA^{*1,*2}, Kazuhiko MACHIDA^{*1},
Katsuhiko SUZUKI^{*1} and Kazumasa TSUKAMOTO^{*1}

^{*1} *Department of Hygiene and Public Health, School of Human Sciences, Waseda University, Saitama*

^{*2} *Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo*

Abstract The effects of voluntary running exercise on health indexes in rats were studied before and after Sheep Red Blood Cell (SRBC)-induced inflammation. Male Fischer rats (SPF) 8 weeks of age were housed in individual sedentary cages (sedentary group) or in individual wheel-running cages (exercise group) for 4 months. Then all rats were injected with 20% SRBC (0.5ml/100g body weight) i. p.

Voluntary running activity averaged 1408m/day, reached a peak (2913m/day) at the 25th day and waned over time, reaching a plateau at the 60th day (about 1000m/day).

In spite of a significant increase in food intake (117%), exercising rats gained significantly less weight (93%) than sedentary rats at all times in experimental period. The exercise group also showed a significant decrease in the value of serum triglyceride (TG) and total cholesterol (T. CHO) (TG $p < 0.0002$, T. CHO $p < 0.03$).

The hematocrit (Ht) and hemoglobin concentration (Hb) were higher in the exercised rats, and at 4 days after i. p. SRBC, the difference became statistically significant (Ht $p < 0.0002$, Hb $p < 0.003$). Thus, protective effects against the decrease of Ht and Hb were demonstrated in the exercised group.

Perhaps this inflammation did not impair liver function severely; sedentary rats had normal or slightly higher levels of GOT and GPT. On the other hand, exercised rats had lower GOT and GPT. Significant differences were found between the groups (GOT, GPT $p < 0.0001$).

Key words : Voluntary exercise (自発運動), Inflammation (炎症), SRBC (羊赤血球), Weight loss (体重増加抑制), Ht・Hb, GOT・GPT, Rats (ラット)

緒 言

近年, 世界的な保健衛生状態の向上により, 世界中の多くの国々で平均寿命は大幅に伸びたが, その一方で, いわゆる成人病と呼ばれる病気による死亡率がかなりの割合を占めるようになった。このような疾病の予防や治療, また積極的な健康の保持増進のために, 栄養学的な指導と並んで適度な運動習慣の効用が説かれている¹⁻³⁾。しかし, その効果が実感として十分に理解され, 個人のみならず地域社会レベルにおいても実践されてゆくためには, 運動による種々の予防効果の科学的証明と, 実験的裏付けが必要と思われる。

そのために著者らは, 前報^{4, 5)}でラットの自発運動の慢性影響として, 肥満, 高血圧等の循環器疾患のリスクファクターを低減する効果と, 酸素毒性に対する予防効果及び生体防御機能の活性化の可能性を示した。

しかし, 我々を取り巻く現実の環境は, 前報⁴⁾のような外的因子が加わらない平穏な環境下にあるわけではなく, そこには生体に大きな影響を及ぼす様々な要因が存在している。

従来, 炎症負荷をせずに運動の影響をみている先行研究は, 動物実験及びヒトでの研究で多数あり, 肥満抑制効果を示す報告⁶⁻¹²⁾, 血清脂質を低下させるという報告¹²⁻³¹⁾や, さらに前報⁴⁾の結果等膨大にあるが, 炎症を負荷した上で運動の影響を検討している例はほとんどない。

そこで著者らは, 今回, 様々な環境要因の影響を一つずつ取り出し, 運動プラスそれらの影響について調べていく一環として, 前報⁴⁾と同様な環境で飼育し, さらに羊赤血球 (SRBC) を腹腔内投与することにより生体に炎症状態を誘導し, その際の各種健康指標への影響をみることに, 炎症負荷に対する運動の効果を比較検討した。

方 法

1. 実験動物及び飼育条件

8週齢のFischer系SPF雄ラット(体重180~190g)を日本チャールズ・リバー社より購入し, 1週間の予備飼育の後, 運動群と非運動群(対照群)に15匹ずつ体重を揃えて分けた。運動群は居住スペースと運動ケージを兼ねた円周1mの水車式自由運動ケージ(夏日製作所LB-5(I))で, 非運動群は前報⁴⁾通りで, それぞれ1匹飼いで約4カ月間飼育した。飼育環境は, 外部の騒音を遮断し感染を制御(空気清浄器, 殺菌灯, 専用作業衣等使用)したセ

ミバリア室内で, 全期間にわたって室温 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $55 \pm 10\%$ で, また, 9時から21時までの12時間照明により, 明暗周期を設定した。餌は, 高圧蒸気滅菌したラット用飼育繁殖固型飼料(日本クレアCE-2)を与えた。通常, このFischer系ラットは摂取カロリーを自己制御し, 肥満になりにくく個体間の体重差も小さい系統である³²⁻³⁴⁾ので, 各群とも自由摂取とした。飲料水は蒸留水を, 餌同様自由摂取で与えた。

2. 飼育期間中の運動量, 体重, 及び代謝活動の記録

飼育期間中, 運動群の自発運動量は, 週に2度記録し, 1日の平均運動量を算出した。また, 体重は10日に1度, 代謝活動については, 摂食量・摂水量は1カ月に1度, 糞・尿量は4カ月目に, 両群とも代謝ケージ内の安静状態で測定した。

3. 麻酔及び尾静脈血による各種臨床検査

4カ月間の運動負荷後, 炎症を起こさせる目的で, 綿羊保存血(日本バイオテスト)を遠心分離して得た赤血球層を生理的食塩水で洗浄, 希釈調製した20%羊赤血球(SRBC)を, 体重100g当り0.5ml腹腔内投与し, その投与2日前, 投与3時間後, 1日後, 4日後に尾静脈より採血した。白血球数, 白血球構成比算定用塗抹標本, ヘマトクリット値(Ht)は, 投与2日前, 投与3時間後, 1日後, 4日後の4回とも, 赤血球数, ヘモグロビン量(Hb), 血中pH, 酸素分圧(PO_2), 二酸化炭素分圧(PCO_2), 血中乳酸値(LAC)は投与2日前, 投与4日後の2回測定を行った。赤血球数・白血球数はメランジュール法, ヘマトクリット値(Ht)は毛細管法, ヘモグロビン量(Hb)はシアノメトヘモグロビン法, 白血球構成比算定はメイ・ギムザ染色法で行った。なお, SRBC投与2日前と投与4日後の赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量から, MCV (10^{-15}L), MCH (10^{-12}g), MCHC (g/dl)を算出した。血中pH, PO_2 , PCO_2 はcorning社178 pH/Blood Gas Analyzerで, 血中乳酸値(LAC)はYellow Springs Instrument社MODEL 23L Lactate Analyzerで測定した。

4. 血清採取及び血清生化学的検査

SRBC腹腔内投与4日後に, 尾静脈から部分採血を行った後エーテル麻酔し, 股動脈から全採血した。室温放置後, 4°C , 3,000 rpmで10分間遠心して血清分離した。血清は測定日まで -40°C で保存し, Clinical Chemistry Analyzer CL-7100(島津製作所)で, トランスアミナーゼ(GOT, GPT), 中性脂肪(TG), 総コレステロール(T. CHO), 高比重リポタンパクコレステロール(HDL. CHO), 総タンパク(TP), アルブミン(ALB), アルカ

リフォスファターゼ(ALP), 乳酸脱水素酵素(LDH), クレアチンキナーゼ(CK), クレアチニン(CRE), 尿酸(UA), 尿素窒素(BUN), 血糖(GLU), 血清鉄(Fe)の測定を行った。なお, 試薬はダイヤトロン製の測定キット(イヤトロファイン)を用いた。

5. 実験結果の統計処理

測定値は全てMean±S.D.で示し, 二群間の有意差の検定にはStudent's *t* testを用い, 同群における経時的測定値間の有意差の検定には, Paired *t* testを用いた。また, 相関分析にはPearsonの積率相関係数を用い, その有意性の検定には無相関の検定を行った。

結 果

全飼育期間中, ラットに下痢や感染症状, 異常な行動等は見られなかった。

1. 運動量, 体重, 臓器重量, 及び代謝活動

Fig. 1に運動群の1日平均運動量の推移を示したが, 運動開始から最初の10日間は1335m/dayであったが, 次の10日間(10~20日目)には, 2418m/dayと急激に増加し, その次の10日間(20~30日目)には全飼育期間中のピークを示し, 2913m/dayとなった。しかしその後は, 運動量は急速に減少し, 運動開始60日後位からは1000m/day前後で安定した運動量を示したばかりでなく, 各個

体間のバラツキも著しく小さくなった。また, 個体間の差をみるために, 飼育全期間の1日平均値と解剖前1カ月間の1日平均値を各個体ごとに求め, 相関分析を行ったところ強い相関を示した(相関係数 $r=0.729$, 有意確率 $p<0.004$)。このことから, 各個体ごとの運動量には, ある一定の水準があることが示唆された。なお, 腹腔内SRBC投与により, すべてのラットで投与前より運動量が減少し, 投与後4日間の1日平均運動量は, 投与前1週間の1日平均運動量と比較すると, 15匹平均で約57%(−43%)となった。

Fig. 2に示したように, 対照群と運動群の体重差は顕著であり, 飼育開始10日目で早くも有意差を示し($p<0.0001$), その後も全飼育期間を通じ, 運動群の体重は, 対照群の体重の最大約87%(平均約93%)に抑えられ, 常に著しい有意差が認められた。

Table 1には, 両群の各臓器重量を示した。心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 胸腺, 脾臓の全臓器で, 対照群が運動群に比し, はほぼ同じかもしくは僅かに高値を示したが, 特に, 心臓(対照群 1.09 ± 0.07 g, 運動群 1.01 ± 0.05 g; $p<0.002$)と脾臓(対照群 0.78 ± 0.04 g, 運動群 0.74 ± 0.06 g; $p<0.03$)でそれぞれ有意差が認められた。

Fig. 3には, 両群の飼育1カ月後から4カ月後までの, 1カ月ごとの摂食・摂水量を示した。摂食量は, 4

Fig. 1 Daily running distance of exercising rats during the experimental period

Fig. 2 Body weight of sedentary (●) and exercising (▲) rats during the experimental period

Fig. 3 Food and water intake of sedentary (●) and exercise (▲) groups in metabolism cages during the experimental period

*, **, ***, **** : Significant difference from the value for the sedentary group at $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$, respectively

Table 1 Organ weights of sedentary and exercise groups at the age of 6 months
(Mean±S.D.)

Organ	Sedentary (N=15)	Exercise (N=15)	t test
Heart (g)	1.09±0.07	1.01±0.05	p<0.002
Lungs (g)	1.38±0.22	1.32±0.25	NS
Liver (g)	11.19±0.63	10.81±0.87	NS
Kidney (g)	2.21±0.10	2.21±0.14	NS
Thymus (g)	0.10±0.04	0.09±0.03	NS
Spleen (g)	0.78±0.04	0.74±0.06	p<0.03

At 4 days post-i.p. SRBC after 4 months of breeding in each cage

回とも運動群で高値を示し、3ヵ月後は対照群で特にバラツキが大きく、有意差はみられなかったが、他の3点(1,2,4ヵ月後)では全て有意差を示した(1ヵ月後 p<0.01, 2ヵ月後 p<0.0001, 4ヵ月後 p<0.001)。摂水量は、1ヵ月後のみ対照群23.3ml/dayに対し、運動群22.5ml/dayと僅かに対照群の方が高い値を示したが、その後1ヵ月ごとの測定では、3回とも運動群で有意な高値を示した(2ヵ月後 p<0.001, 3ヵ月後 p<0.05, 4ヵ月後 p<0.0001)。

Fig. 4 には、両群の飼育4ヵ月後の糞、尿の排泄量を示した。糞量、尿量ともに運動群で幾分高値を示し、特に、糞量で対照群6.2g/dayに対し、運動群7.1g/dayを示し、有意差がみられた(p<0.05)。

2. 血液学的検査成績

Table 2 には、血液学的臨床検査の測定結果を示した。赤血球数は、SRBC腹腔内投与4日後に、対照群、運動

Fig. 4 Feces and urine output of sedentary (●) and exercise (▲) groups at the 4th month in the experimental period

* : Significant difference from the value for the sedentary group at p<0.05

群ともにやや増加する傾向がみられたが、その前後とも運動群で幾分低い値を示した。Ht 値は、SRBC投与3時間後を除き、運動群で高値を示しており、投与1日後から4日後にかけては、対照群が46.6±1.0%から45.6±0.9%に1.0%減少しているのに対して、運動群では47.2±1.3%から47.1±1.0%とほとんど変化はなく、その結果、投与4日後のHt 値は、両群間で顕著な有意差が認められた(p<0.0002)。Hb 量は、SRBC投与前は両群ではほぼ同じ値を示した(対照群16.6±0.9g/dl, 運動群16.7±0.7g/dl)が、投与4日後では、対照群が、14.7±0.5g/dlと大きく減少したのに対し、運動群では、15.5±0.7g/dlとなり、両群間で顕著な有意差が認められた(p<0.003)。MCV, MCHは、SRBC腹腔内投与によって、両群において有意に低下した(MCV: 対照群58±7 (10⁻¹⁵l)→50±6 (10⁻¹⁵l) (p<0.003), 運動群60±4 (10⁻¹⁵l)→53±6 (10⁻¹⁵l) (p<0.001)/MCH: 対照群19±2 (10⁻¹²g)→16±2 (10⁻¹²g) (p<0.004), 運動群19±1 (10⁻¹²g)→17±2 (10⁻¹²g) (p<0.001))。これらの結果から、SRBC投与後、両群ともヘモグロビン量の少ない赤血球数の増加が示唆され、その傾向は特に非運動群で顕著に認められた。また両群間の値の比較では、MCV, MCH, MCHCとも、SRBC投与前後とも有意差は認められなかったものの、運動群で0~3程度高い値を示した。

血液ガス分析器で測定したpH, PO₂, PCO₂については、いずれも有意差はみられなかったが、pHとPO₂はSRBC投与前、投与4日後とも運動群でやや低い値を示し、PCO₂はSRBC投与前、投与4日後とも運動群でやや高い値を示した。血中乳酸値(LAC)は、SRBC投与前、投与4日後とも運動群で高値を示し、特に投与4日後には対照群1.3±0.3mmol/lに対し、運動群1.7±0.4mmol/lとなり、有意差を示した(p<0.01)。

Table 3 には、総白血球数、リンパ球数、好中球数を示した。いずれも有意差はみられなかったが、腹腔内SRBC投与3時間後に、好中球数が両群とも急激に増加した後、投与1日後、4日後と減少の経過をたどり、投与4日後には投与前と同じ水準まで戻った。また好中球数は、SRBC投与前から投与1日後までは運動群で高値を示したが、投与4日後には逆に運動群の方が低値を示した。一方、リンパ球数は、この好中球数の変化とは対称的な変動を示し、SRBC投与前から投与1日後にかけては運動群で低値を示し、投与4日後には逆に運動群で高値を示した。また総白血球数は、SRBC投与の前後を問わず、運動群でやや低値を示した。

Table 2 Hematological profiles of sedentary and exercise groups at 2 days before (pre), 3 hours post (3h post), 1 day post (1d post), and 4 days post (4d post) i. p. SRBC

Item (units)		Sedentary (N=15)	Exercise (N=15)	t test
Erythrocytes (10^6 cells/mm ³)	pre	8.9±1.0	8.7±0.6	NS
	4d post	9.2±1.1	9.0±1.1	NS
Ht (%)	pre	50.9±1.8	51.5±1.9	NS
	3h post	49.0±0.9	48.8±1.1	NS
	1d post	46.6±1.0	47.2±1.3	NS
	4d post	45.6±0.9	47.1±1.0	p<0.0002
Hb (g/dl)	pre	16.6±0.9	16.7±0.7	NS
	4d post	14.7±0.5	15.5±0.7	p<0.003
MCV (10^{-15} l)	pre	58±7	60±4	NS
	4d post	50±6	53±6	NS
MCH (10^{-12} g)	pre	19±2	19±1	NS
	4d post	16±2	17±2	NS
MCHC (g/dl)	pre	33±2	33±1	NS
	4d post	32±1	33±2	NS
pH	pre	7.46±0.06	7.43±0.04	NS
	4d post	7.40±0.02	7.38±0.07	NS
PO ₂ (mmHg)	pre	51.0±10.3	46.8±7.8	NS
	4d post	41.3± 7.1	40.1±4.2	NS
PCO ₂ (mmHg)	pre	44.2±6.9	46.0±5.5	NS
	4d post	46.3±3.5	46.8±3.5	NS
LAC (mmol/l)	pre	1.7±0.4	2.1±0.5	NS
	4d post	1.3±0.3	1.7±0.4	p<0.01

At the age of 6 months after 4 months of breeding in each cage (Mean±S.D.)

Table 3 Leukocyte distributions of sedentary and exercise groups at 2 days before (pre), 3 hours post (3h post), 1 day post (1d post), and 4 days post (4d post) i. p. SRBC

Item (units)		Sedentary (N=15)	Exercise (N=15)	t test
Leukocytes (10^3 cells/mm ³)	pre	7.8±1.4	7.6±1.5	NS
	3h post	9.8±1.3	8.9±1.6	NS
	1d post	9.1±1.4	8.4±2.0	NS
	4d post	7.1±1.4	7.0±1.2	NS
Lymphocytes (10^3 cells/mm ³)	pre	6.1±1.3	5.6±1.3	NS
	3h post	5.6±1.3	4.6±1.1	NS
	1d post	6.3±9.9	5.8±1.4	NS
	4d post	4.6±7.9	4.6±0.8	NS
Neutrophils (10^3 cells/mm ³)	pre	1.2±0.3	1.4±0.7	NS
	3h post	3.4±0.8	3.6±1.1	NS
	1d post	2.1±0.8	2.1±0.7	NS
	4d post	2.0±0.8	1.7±0.5	NS

At the age of 6 months after 4 months of breeding in each cage (Mean±S.D.)

3. 血清生化学的検査成績

Table 4 には、自動生化学分析器で測定した血清生化学的検査項目について示した。血糖(GLU)は、運動群で僅かに高い値を示し、血清鉄(Fe)は、有意差はみられなかったものの運動群で高値を示し、それ以外は全て

対照群で高値を示した。

特に、脂質代謝の指標である中性脂肪(TG)及び総コレステロール(T. CHO)が、対照群の98±27 mg/dl, 62±9 mg/dlに対し、運動群は61±17mg/dl, 55±6 mg/dlとなり、ともに有意な低下(TG : p<0.0002, T. CHO :

Table 4 Serum biochemical profiles of sedentary and exercise groups at 4 days post-i. p. SRBC

Item (units)	(Mean±S.D.)		
	Sedentary (N=15)	Exercise (N=15)	t test
TG (mg/dl)	98±27	61±17	p<0.0002
T.CHO (mg/dl)	62±9	55±6	p<0.03
HDL.CHO (mg/dl)	34±4	31±4	NS
TP (g/dl)	6.9±0.2	6.8±0.2	NS
ALB (g/dl)	4.6±0.2	4.5±0.2	NS
GOT (U/l)	223±49	144±22	p<0.0001
GPT (U/l)	147±43	73±13	p<0.0001
ALP (U/l)	363±39	346±24	NS
LDH (U/l)	1846±570	1619±390	NS
CK (U/l)	1536±669	1408±591	NS
CRE (mg/dl)	0.65±0.06	0.65±0.05	NS
UA (mg/dl)	2.0±0.5	2.0±0.4	NS
BUN (mg/dl)	25±2	24±2	NS
GLU (mg/dl)	184±13	185±10	NS
Fe (μg/dl)	106±12	114±11	NS

At the age of 6 months after 4 months of breeding in each cage

TG : triglyceride, T.CHO : total cholesterol, HDL.CHO : high density lipoprotein cholesterol, TP : total protein, ALB : albumin, GOT : glutamic oxaloacetic transaminase, GPT : glutamic pyruvic transaminase, ALP : alkaline phosphatase, LDH : lactate dehydrogenase, CK : creatine kinase, CRE : creatinine, UA : uric acid, BUN : blood urea nitrogen, GLU : blood glucose, Fe : serum iron

p<0.03)を示した。

また、肝機能障害の指標であるGOT, GPTも、対照群の223±49U/l, 147±43U/lに対し、運動群はそれぞれ、144±22U/l, 73±13U/lとなり、両指標とも、運動により半減するほどの有意な低下(p<0.0001)を示した。

考 察

1. ラットの習慣的自発運動について

運動量の経時的変化については前報⁴⁾で詳しく述べているが、本実験でも多くの先行研究^{4, 10, 35~49)}と同様に、一度増加してから減少の経過をたどるという結果が得られた(Fig. 1)。前報⁴⁾と本実験で運動群の運動量に差があるのは、前報で用いた運動群のケージが、別室として居住スペースをもつものであったのに対し、本実験で用いた運動ケージは別室のないものであったという、ケージの形態上の違いによると考えられる。またこれらいくつかの先行研究で、その運動量に差がみられるのは、使用したケージの形態、環境、用いた動物の週齢、雌雄、飼育期間等の影響が反映されているものと考えられる。

Smithら⁵⁰⁾は、雄のWistar系ラットを用いて、自発運動と加齢との関係について検討しており、6週齢から36週齢までの1週齢ごとの(1週間分ごとの)自発運動量を示している。やはり最初は増加の過程をたどり、12~13週齢でピークに達し、その後減少していくという結果を示している。またBorerら⁵¹⁾は、ハムスターを用いて、

自発運動と日齢及び体重の関係について検討しており、14~19日齢から約50日齢までしかみていないため、自発運動量と日齢の関係について断言することは難しいが、30~40日齢くらいでピークに達し、それから徐々に減少していくという傾向は窺える。また、自発運動量と体重の関係については、両指標間の負の相関を示している。本実験ではこの関係は得られなかった。また、Tokuyamaら¹⁰⁾はWistar King ラットの雌雄両方について、自発運動と体重、摂食量の関係について、50日齢から50日間にわたって検討しており、雌雄どちらも運動量の増加につれて摂食量が増すが、それにもかかわらず、共に体重は有意に低い値を示すことを報告している。本実験でも、運動群において有意に高い摂食量がみられたにもかかわらず、体重は有意に低い値を示した。運動量と摂食量の関係については、各時点ごとにも相関分析を行ったが、有意な相関は得られなかった。

2. 運動群における体重増加抑制効果について

ラットを自発運動の条件で飼育した場合の体重増加抑制効果は、多くの研究で報告されており^{10, 35, 38, 40, 42, 48, 49)}、本研究でも同様の結果が得られた。主要臓器重量では、対照群が全ての臓器ではほぼ同じかもしくは幾分高値を示したが(Table 1)、これを上回る体重の高値を示しており(Fig. 2)、外見上も大きく、開腹時に体脂肪が多くみられた。先行研究^{4, 10, 35)}と同様、運動群では、日々の運動により体脂肪の蓄積が予防されたものと考えられ

る。

また前報⁴⁾で述べた如く、自発運動条件下でラットを飼育した場合に、対照群よりも多い摂食量を示すことが多くの先行研究で報告されており^{10, 35, 45~47)}、本研究でも、運動群でより多い摂食・摂水量、糞・尿量がみられた (Fig. 3, 4)。

以上より、運動群では対照群を上回る摂食・摂水にもかかわらず、飼育期間全般にわたって有意な体重の低値がみられ、運動量は比較的軽度なものではあるが、著しい体重増加抑制効果が示された。

Tsai ら¹¹⁾は、ハムスターを用いた実験で、自発運動によって摂食量は増加 (体脂肪と体重は減少) するが、この一旦増加した摂食量は、運動中止後も10日間くらいは非運動群のレベルに戻らず、また脂質生成の亢進が、運動中止後の急激な体脂肪・体重の増加に寄与しているのではないかと述べている。

Tsai らが報告しているように、運動習慣もあくまでその継続に意味があるのであって、一度中断してしまえば、その効果は得られないに等しいものであるようだ。したがって、一般の人の健康の保持増進を考える際には、その継続が比較的容易な種類・程度の運動を検討していく必要があると考えられる。

3. 炎症に伴う Ht, Hb 低下の予防効果について

本実験では、炎症負荷の方法として、SRBCの腹腔内投与という方法を用いたが、この理由は、SRBCは特異免疫系測定のための抗原としてなど頻繁に用いられ^{52, 53)}、また腹腔内投与法も含めて、実験手技的に扱いが容易であるため、予備検討を行った上で使用したものである。

本実験では、SRBC投与によりヘマトクリット値が両群ともに有意に減少している (対照群: SRBC投与前→3時間後 ($p < 0.007$) →1日後 ($p < 0.0001$) →4日後 ($p < 0.02$); 運動群: SRBC投与前→3時間後 ($p < 0.0003$) →1日後 ($p < 0.001$) →4日後 (N.S.)) (Table 2)。また、末梢血中の好中球数が両群ともに大幅に増加しており (Table 3)、これらの炎症マーカーの変動から、SRBC腹腔内投与によって、炎症状態が誘導されていたことが確認された。

赤血球数は、結果で述べた如く、腹腔内SRBC投与の前後とも運動群でやや低い値を示し、両群とも経時的変動に有意差はみられなかったが、SRBC投与によって赤血球数は増加する傾向を示した (Table 2)。それにもかかわらず、Ht 値とHb 量は両群ともに経時的に有意に減少した。しかも、Ht 値、Hb 量ともに、SRBC投与4日後には両群間で顕著な有意差がみられた。また結果で述

べた如く、SRBC投与前後で、両群ともMCV, MCHが有意に低下しており、SRBC投与後の炎症により赤血球数が増加する傾向がみられたが、これらの赤血球はHb量の少ない赤血球である可能性が示唆された。しかも、この傾向は対照群でより大きいことから、運動によりその傾向が是正された可能性が考えられる。

Poortmans⁵⁴⁾は、短時間の強度な運動でHt 値が上昇するが、すぐにまたもとのレベルに戻ることを報告している。また、Yashiro ら²²⁾は、マウスを用いた実験で、タンパク質含量の異なる食餌を与える群を数群設け、自発運動を行わせることによってそれらの影響を検討しており、Ht 値は、タンパク質含量の増加に伴って増加したが、運動の影響は明らかではなかったとしているものの、Hb 量は、タンパク質含量の増加に伴って増加し、またこの傾向は自発運動によってより強められたと報告している。

本研究では、4カ月にわたる比較的軽度な自発運動の継続によって、炎症に伴うHt 値・Hb 量低下の予防効果が示された。この結果は、運動が健康に与える影響を考える上で、興味ある知見であると思われる。

4. 脂質代謝に及ぼす影響について

結果で述べた如く、保存血清を用いて、自動生化学分析器による測定を行ったところ、脂質代謝の指標である中性脂肪 (TG) と総コレステロール (T. CHO) が、運動群で有意な低値 ($TG p < 0.0002$, $T. CHO p < 0.03$) を示した (Table 4)。

前報⁴⁾でも、ラットを自発運動の条件下で、炎症負荷はせずに8カ月間飼育し、9カ月齢の成熟ラットで、全く同様の測定法によって測定を行っているが、飼育期間全般にわたって運動群で有意な体重の低値がみられ、強い肥満抑制効果が認められたにもかかわらず、今回有意差のみられた脂質代謝の指標である中性脂肪 (TG) と総コレステロール (T. CHO) にも有意差はみられなかった。

前報⁴⁾と今回のTG値を比較すると、対照群が $56 \pm 35 \text{ mg/dl}$ から $98 \pm 27 \text{ mg/dl}$ と有意に増加した ($p < 0.003$) のに対し、運動群は $58 \pm 33 \text{ mg/dl}$ から $61 \pm 17 \text{ mg/dl}$ とほとんど変化しなかった (N.S.)。このことから、運動群は炎症時におけるTGの増加を防いだ可能性が考えられる。一方、T. CHOを比較すると、対照群が $75 \pm 8 \text{ mg/dl}$ から $62 \pm 9 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.001$)、運動群が $77 \pm 5 \text{ mg/dl}$ から $55 \pm 6 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.0001$) と両群とも低下しているが、運動群の方がよりその低下傾向が大きかった。これらの結果から、炎症時のような生体にとってより悪い状況下で、適度な運動習慣が脂質代謝をより正常化する働

きを持つことが期待された。

我々と同様に、炎症負荷をした上で、運動と血清脂質、血清コレステロールとの関係について検討している先行研究は、MEDLINEにて1966年から1994年現在まで、考えられるあらゆるキーワードを用い、可能な限り文献検索を行ったが、残念ながら該当する文献は得られなかった。したがってここでは、炎症負荷は起こさずに、運動の血清脂質、血清コレステロールに与える影響を検討したもののについて詳細に考察し、それにさらに炎症という生体にとってある種の非常事態が起こった場合に、これまでの先行研究の結果が実際にどのように反映されてくるかについて、本研究のデータをふまえて考察を加えたいと思う。

まず、これまでの先行研究については、ヒトを対象として、比較的強度の短期間の運動プログラムによる影響をみているものが多いが、TG, T. CHO, LDL. CHOを減少させ、HDL. CHOを増加させる等の報告をしているもの^{12~14, 16, 17, 19~21, 23~29})がある一方で、Petersen^ら⁵⁵)は、54人の若い男性を対象とした12週間にわたるトレーニングプログラム(ジョギング、体操、水泳、アスレチックから成る)を行い、その前後で、体重、TG, T. CHO, HDL. CHOの測定を行い、これらすべてに有意差はみられなかったと報告している。また、同様にヒトを対象としたものであるが、Weltman^ら⁵⁶)は、平均年齢47才の普通の男性を対象とし、栄養制限と適度な運動を組み合わせた10週間にわたる検討を行い、栄養制限のみ、適度な運動のみ、また、その両方を合せたものの、3群すべてでT. CHOの有意な減少がみられ、運動を行った2群ではLDL. CHOは有意に減少したが、HDL. CHOは変化せず、栄養制限のみを行った群ではHDL. CHOが有意に減少し、LDL. CHOは変化しなかった、と報告している。

また、動物を用いた研究では、TG, T. CHOを低下させる等の報告をしているもの^{8, 15, 18, 30})がある一方で、一時的な運動の影響に関する研究として、Fröberg⁵⁷)は、5~10cm/s程度のゆっくりとしたスピードで30分間走らせ(3週間をかけその間に10回)、トレッドミルに慣れさせた後、リハーサルとして全てのラットに33cm/s (1.188km/h)のスピードで3時間走らせ、その3日後に、本実験として、同じく33cm/sのスピードで1時間運動させる群と、3時間運動させる群の2群(両群とも運動はこの条件で一度のみ)を設けて、対照群と比較し、血漿中のリン脂質とTG値には、何の変化もみられなかったと報告している。

Lopez-s^ら⁸⁾は、ラットの自発運動と血清脂質、脂質生成の関係について検討しており、自発運動量の違いによって分けた3群(運動量については用いたケージの回転数で記載があるのみ、運動期間についての記載はなし)いずれの群においても、血清中の総コレステロール(T. CHO)と中性脂肪(TG)ともに、運動群が対照群に比べ低い値を示したが、TG値は、この傾向がより顕著であったと報告している。

Monsen^ら¹⁵⁾は、ラットの組織病理学的変化、血漿・肝臓中脂質に及ぼす食餌中コレステロールと自発運動の効果を、23週にわたって検討しており、運動群において、血漿中のTG, T. CHO, 肝臓中のTG, T. CHOすべてで有意に低い値が示されたと報告している。なお、運動群の平均運動量は、 $26 \pm 19 \text{ km (mean} \pm \text{S.D.) / week}$ であり、その運動量にはかなり個体差があり、各個体ごとに、実験期間中終始一定の水準を保ったと報告している。この運動量は、本研究に比べると数倍程度であるが、各個体ごとに一定の水準がみられたという点は、本研究の結果と一致している。

以上より、例外もみられるものの、これまでの多くの先行研究により、運動を行うことによって血清脂質、血清コレステロールが減少し、生体の脂質代謝が改善されることはほぼ確認されているようだ。このような先行研究に対し本実験では、より軽度な運動を習慣的に継続した動物で、炎症状態のような生体にとって一種の非常事態が起きた際にも、これまでの炎症負荷をしていない先行研究と同様、脂質代謝を改善する可能性が示された。緒言でも述べたように、実際の日常生活の中では、生体にある種の炎症様の状態が起こることは多い。その際の生体負担を軽減するために、本研究のような、ヒトで換算すると速歩運動により近いと考えられるモデルにおいて、運動が効果的に働く可能性が示唆された。したがって、一般の人が、健康の保持増進のために、今後行い得る種類の運動を考える際に、大変興味深い知見が得られたものと考えられる。

5. GOT, GPTの低下に及ぼす影響について

肝機能障害の指標であるGOT, GPTについても、運動群で有意な低値(GOT, GPTとも $p < 0.0001$)を示した(Table 4)。炎症負荷を起こさなかった前報⁴⁾と比較してみると、GOTでは、対照群が前回の $226 \pm 72 \text{ U/l}$ から今回の $223 \pm 49 \text{ U/l}$ とほとんど変わらなかった(N.S.)のに対し、運動群では $232 \pm 67 \text{ U/l}$ から今回の $144 \pm 22 \text{ U/l}$ と減少し($p < 0.0002$)、GPTでも、対照群が $115 \pm 41 \text{ U/l}$ から $147 \pm 43 \text{ U/l}$ とむしろ増加の傾向を示した(N.S.)の

に対し、運動群では $119 \pm 40 \text{ U/l}$ から $73 \pm 13 \text{ U/l}$ とGOT同様減少した($p < 0.004$)。このGOT・GPT値の前回と今回との差は、習慣的な自発運動のGOT・GPT値を低下させる効果が、炎症負荷時に、より大きな影響として運動群にみられた可能性が考えられる。

Teraoら⁵⁸⁾は、Wistar ラットの雄を用いて、高脂肪・高コレステロールの飼料を、6週間自由摂取で与えることにより脂肪肝を起こさせてから、sedentary groupと、トレッドミルを用いて運動させる4つのグループ(walking group (10m/min, 60min), low-speed running group (20m/min, 30min), middle-speed running group (30m/min, 20min), high-speed running group (40m/min, 15min)、全群毎日1回、1週間に5日で6週間)に分け、それら各群の血清中のTG, T. CHO, HDL. CHO, LDL. CHO, VLDL. CHO、肝臓中のTG, T. CHO、大動脈中のT. CHO等を測定しており、sedentary groupに比べ、4種の運動群では脂肪肝を是正する傾向がみられるが、ことにwalking groupでは、3種のrunning groupに比べ、血清中のLDL. CHO, VLDL. CHOが低下し、HDL. CHOは増加したと報告している。また、肝臓中のTGがsedentary groupに比べ、walking groupで有意に減少し、肝臓中のT. CHOはhigh-speed running groupで他の3種の運動群に比し、低値を示したが、大動脈壁のT. CHOは高値を示したと報告している。これらの結果からTeraoらは、強度の運動よりもむしろ軽度の(適度の)運動の方が、生体の脂質代謝を改善する可能性があると述べており、高脂血症や動脈硬化症、脂肪肝の治療に適度な運動が効果的であるという知見と一致すると報告している。

またYashiroら⁵⁹⁾は、マウスを用いて、血清中のGPT値と肝臓の形態学的な側面に及ぼす自発運動と食餌中タンパク質レベルの効果を検討しており、4%カゼイン食のグループで、運動群が非運動群に比べ、血清中のGPTの値が著しく低い値を示し、組織学的にも非運動群では肝臓に広汎性の変性がみられたのに対し、運動群ではこのような変化はみられなかったと報告している。

これらの先行研究に対し、本研究では、高脂肪・高コレステロール、タンパク質レベルの異なる飼料こそ与えていないが、前述したように、血清中のGOT・GPT値の測定結果から、これらを減少させる効果が、日頃から適度な運動習慣をもっていた運動群において、炎症時により明確にみられたものと推察された。

結 論

ラットを水車式自由運動ケージ(運動群)と箱型代謝ケージ(対照群)内で約4カ月間飼育し、腹腔内に羊赤血球を投与することによって炎症状態を誘導し、習慣的な自発運動が健康指標に及ぼす影響を比較検討した。その結果、適度な運動習慣が健康にプラスに働くと考えられる以下の結果を得た。

1) ラットの1日平均自発運動量

ラットの運動量は、飼育開始から最初の3週間位は急激に増加し、飼育開始25日後位にピークに達した(2913 m/day)。その後は急激に減少し、飼育開始60日後位からは、 1000 m/day 前後で安定した運動量を示した。また、各個体ごとにその運動量の水準は一定していた。なお、腹腔内への羊赤血球の投与により、それまでの運動量(投与前1週間の平均運動量)の約57%(-43%)程度にまで運動量が減少した。

2) 体重増加抑制効果

運動群で摂食・摂水量が有意に多かったにもかかわらず、飼育全期間を通じて、平均、対照群の93%程度に(最大87%まで)、その体重が抑えられた。

3) 炎症に伴うHt値・Hb量低下の予防効果

腹腔内への羊赤血球投与による炎症に伴って、両群でHt値・Hb量の低下がみられたが、運動群において、この傾向を予防する可能性が示唆された。

4) 脂質代謝の改善

脂質代謝の指標である血清中の中性脂肪と総コレステロールの値が、ともに運動群で有意に低い値を示した。これは2)の体重増加抑制効果とも関連し、適度な運動習慣による肥満予防効果を裏付ける可能性を示唆した。

5) 炎症時のGOT・GPT値減少効果

また、肝機能障害の指標である血清中のGOT・GPT値が、運動群で有意に低い値を示した。この結果から、炎症に伴って、予め適度な運動習慣をもっていた運動群で、肝機能障害の予防効果が、より強くみられた可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、測定機器等、ご援助ご協力下さいました、早稲田大学人間科学部運動生理学教室村岡功教授、同栄養学教室太田富貴雄教授に、心よりお礼を申し上げます。併せて、本実験にご協力いただいた、当教室大学院生の有倉恵子氏、同助手刈屋美枝子氏他各位に深謝いたします。なお、本研究の一部は、第62回日本衛

生学会総会(1992年3月, 松山)において報告した。

文 献

- 1) 池上晴夫: 運動と健康, 公衆衛生, **51**, 17-20 (1987).
- 2) 佐久間淳: 健康づくりと歩行運動の効果, 公衆衛生, **54**, 87-91 (1990).
- 3) Rippe, J.M., Ward, A., Porcari, J.P. and Freedson, P.S.: Walking for health and fitness, *JAMA*, **259**, 2720-2724 (1988).
- 4) 鈴木克彦, 町田和彦, 刈屋美枝子: ラットの自発走運動モデルの基礎的検討および健康指標に及ぼす慢性影響, 日衛誌, **47**, 939-951 (1992).
- 5) 鈴木克彦, 町田和彦, 刈屋美枝子, 有倉恵子, 稲恭宏, 塚本和正: ラット自発運動の生体防御機構に及ぼす慢性影響, 体力科学, **42**, 145-154 (1993).
- 6) Mayer, J., Marshall, N.B., Vitale, J.J., Christensen, J.H., Mashayekhi, M.B. and Stare, F.J.: Exercise, food intake and body weight in normal rats and genetically obese adult mice, *Am. J. Physiol.*, **177**, 544-548 (1954).
- 7) Crews III, E.L., Fuge, K.W., Oscai, L.B., Holloszy, J.O. and Shank, R.E.: Weight, food intake, and body composition: effects of exercise and of protein deficiency, *Am. J. Physiol.*, **216**, 359-363 (1969).
- 8) Lopez-s, A., René, A., Bell, L. and Hebert, J.A.: Metabolic effects of exercise 1. Effect of exercise on serum lipids and lipogenesis in rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **148**, 640-645 (1975).
- 9) Pitts, G.C. and Bull, L.S.: Exercise, dietary obesity, and growth in the rat, *Am. J. Physiol.*, **232**, R38-R44 (1977).
- 10) Tokuyama, K., Saito, M. and Okuda, H.: Effects of wheel running on food intake and weight gain of male and female rats, *Physiol. Behav.*, **28**, 899-903 (1982).
- 11) Tsai, A.C., Rosenberg, R. and Borer, K.T.: Metabolic alterations induced by voluntary exercise and discontinuation of exercise in hamsters, *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 943-949 (1982).
- 12) Toriola, A.L.: Influence of 12-week jogging on body fat and serum lipids, *Br. J. Sports Med.*, **18**, 13-17 (1984).
- 13) Holloszy, J.O., Skinner, J.S., Toro, G. and Cureton, T.K.: Effects of a six month program of endurance exercise on the serum lipids of middle-aged men, *Am. J. Cardiol.*, **14**, 753-760 (1964).
- 14) Goode, R.C., Firstbrook, J.B. and Shephard, R.J.: Effects of exercise and a cholesterol-free diet on human serum lipids, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **44**, 575-580 (1966).
- 15) Monsen, E.R., Arlin, M.T. and Rumery, R.E.: Effects of dietary cholesterol and voluntary exercise on histopathology, plasma and hepatic lipids of the male rat, *Int. Z. Angew. Physiol.*, **30**, 258-268 (1972).
- 16) Lopez-s, A., Vial, R., Balart, L. and Arroyave, G.: Effect of exercise and physical fitness on serum lipids and lipoproteins, *Atherosclerosis*, **20**, 1-9 (1974).
- 17) Lampman, R.M., Santinga, J.T., Hodge, M.F., Block, W.D., Flora Jr., J.D. and Bassett, D.R.: Comparative effects of physical training and diet in normalizing serum lipids in men with Type IV hyperlipoproteinemia, *Circulation*, **55**, 652-659 (1977).
- 18) Simonelli, C. and Eaton, R.P.: Reduced triglyceride secretion: a metabolic consequence of chronic exercise, *Am. J. Physiol.*, **234**, E221-E227 (1978).
- 19) Tandon, G.K., Pant, M.C., Negi, V.K., Arora, S.R. and Mehrotra, H.N.: Effect of light and exhaustive ergometric exercise on blood sugar, total cholesterol and pH in untrained young human subjects, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **22**, 78-81 (1978).
- 20) Lehtonen, A. and Viikari, J.: Serum triglycerides and cholesterol and serum high-density lipoprotein cholesterol in highly physically active men, *Acta Med. Scand.*, **204**, 111-114 (1978).
- 21) Huttunen, J.K., Lämsimies, E., Voutilainen, E., Ehnholm, C., Hietanen, E., Penttilä, I., Siitonen, O. and Rauramaa, R.: Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins, a controlled clinical trial with special reference to serum high-density lipoproteins, *Circulation*, **60**, 1220-1229 (1979).
- 22) Yashiro, M. and Kimura, S.: Effect of the combination of voluntary exercise and dietary protein levels on the deposition of glycogen, liver and serum lipids in mice, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **25**, 213-227 (1979).
- 23) Kaufman, S., Kaufman, B., Reynolds, D., Trayner, I. and Thompson, G.R.: Effect of jogging on serum

- low density lipoprotein cholesterol, *Artery*, **7**, 99-108 (1980).
- 24) Farrell, P.A. and Barboriak, J.: The time course of alterations in plasma lipid and lipoprotein concentrations during eight weeks of endurance training, *Atherosclerosis*, **37**, 231-238 (1980).
- 25) Shephard, R.J., Youldon, P.E., Cox, M. and West, C.: Effects of a 6-month industrial fitness programme on serum lipid concentrations, *Atherosclerosis*, **35**, 277-286 (1980).
- 26) Dufaux, B., Assmann, G., Schachten, H. and Holmann, W.: The delayed effects of prolonged physical exercise and physical training on cholesterol level, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **48**, 25-29 (1982).
- 27) Wirth, A., Diehm, C., Kohlmeier, M., Heuck, C.C. and Vogel, I.: Effect of prolonged exercise on serum lipids and lipoproteins, *Metabolism*, **32**, 669-672 (1983).
- 28) Sopko, G., Jacobs Jr., D.R., Jeffery, R., Mittelmark, M., Lenz, K., Hedding, E., Lipchik, R. and Gerber, W.: Effects on blood lipids and body weight in high risk men of a practical exercise program, *Atherosclerosis*, **49**, 219-229 (1983).
- 29) Haskell, W.L.: Exercise-induced changes in plasma lipids and lipoproteins, *Prev. Med.*, **13**, 23-36 (1984).
- 30) Pels III, A.E., White, T.P. and Block, W.D.: Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in rats, *J. Appl. Physiol.*, **58**, 612-618 (1985).
- 31) Durstine, J.L., Kenno, K.A. and Shepherd, R.E.: Serum lipoproteins of the Zucker rat in response to an endurance running program, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **17**, 567-573 (1985).
- 32) Chan, P.C. and Dao, T.L.: Enhancement of mammary carcinogenesis by a high-fat diet in Fischer, Long-Evans, and Sprague-Dawley rats, *Cancer Res.*, **41**, 164-167 (1981).
- 33) 町田和彦, 菅原和夫, 熊江隆, 島岡章, 大下喜子: Fischer系ラットの成長と臨床検査成績に及ぼすショ糖ならびにエタノールの過剰投与の影響, *日本栄養・食糧学会誌*, **39**, 369-375 (1986).
- 34) 町田和彦, 島岡章, 熊江隆, 二島太一郎: プラズマ発光分光分析, 放射化分析, 原子吸光法による各種疾病ラット臓器中の多元素定量, 昭和56, 57年度科学研究費補助金一般研究(C)研究成果報告書(1986).
- 35) Suzuki, S., Oshima, S., Ohta, F., Tsuji, K., Tsuji, E. and Mitsuishi, R.: Experimental studies on the interrelationships of nutrition, physical exercise and health components, *Annu. Rep. Natl. Inst. Nutr.*, **3**, 2-10 (1969).
- 36) 大島寿美子, 鈴木慎次郎: 高血圧自然発症ラットの血圧に及ぼす運動の影響, *栄養学雑誌*, **34**, 109-114 (1976).
- 37) 鈴木慎次郎, 大島寿美子: 高血圧自然発症ラットの血圧に及ぼす運動の影響(第二報)自由運動及び強制運動について, *体育科学*, **5**, 89-95 (1977).
- 38) Goodrick, C.L.: Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rats, *Gerontology*, **26**, 22-33 (1980).
- 39) 橋本勲, 樋口満, 山川喜久江, 鈴木慎次郎: 日常の定期的運動の血圧上昇抑制因子の研究, 強制と自由運動の違いがラットの血圧に及ぼす影響, *体力科学*, **30**, 206-213 (1981).
- 40) 樋口満, 橋本勲, 山川喜久江: ラットの自由運動のトレーニング効果に関する研究, *体力科学*, **31**, 205-210 (1982).
- 41) Mondon, C.E., Dolkas, C.B., Sims, C. and Reaven, G.M.: Spontaneous running activity in male rats: effect of age, *J. Appl. Physiol.*, **58**, 1553-1557 (1985).
- 42) Overton, J.M., Tipton, C.M., Matthes, R.D. and Leininger, J.R.: Voluntary exercise and its effects on young SHR and stroke-prone hypertensive rats, *J. Appl. Physiol.*, **61**, 318-324 (1986).
- 43) Holloszy, J.O. and Smith, E.K.: Effects of exercise on longevity of rats, *Fed. Proc.*, **46**, 1850-1853 (1987).
- 44) Russell, J.C., Epiling, W.F., Pierce, D., Amy, R.M. and Boer, D.P.: Induction of voluntary prolonged running by rats, *J. Appl. Physiol.*, **63**, 2549-2553 (1987).
- 45) Cohen, L.A., Choi, K. and Wang, C.: Influence of dietary fat, caloric restriction, and voluntary exercise on N-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats, *Cancer Res.*, **48**, 4276-4283 (1988).
- 46) Reddy, B.S., Sugie, S. and Lowenfelds, A.: Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats, *Cancer Res.*, **48**,

- 7079-7081 (1988).
- 47) 伊藤一生, 高石鉄雄, 伊藤稔, 武内ひとみ, 廣藤千代子: 定期的な身体運動が高血圧自然発症ラット (SHR) の血圧に及ぼす影響, 神戸大学教育学部研究集録, **81**, 69-75 (1988).
- 48) Roebuck, B.D., McCaffrey, J. and Baumgartner, K.J.: Protective effects of voluntary exercise during the postinitiation phase of pancreatic carcinogenesis in the rats, *Cancer Res.*, **50**, 6811-6816 (1990).
- 49) Holloszy, J.O. and Schechtman, K.B.: Interaction between exercise and food restriction: effects on longevity of male rats, *J. Appl. Physiol.*, **70**, 1529-1535 (1991).
- 50) Smith, L.C. and Dugal, L.P.: Age and spontaneous running activity of male rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **43**, 852-856 (1965).
- 51) Borer, K.T. and Kaplan, L.R.: Exercise-induced growth in golden hamsters: effects of age, weight, and activity level, *Physiol. Behav.*, **18**, 29-34 (1977).
- 52) 藤田紘一郎, 月館説子, 菊池正一: 塩化メチル水銀の免疫能に及ぼす影響, 日衛誌, **31**, 353-360 (1976).
- 53) Seinen, W., Vos, J.G., Krieken, R.V., Penninks, A., Brands, R. and Hooykaas, H.: Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **42**, 213-224 (1977).
- 54) Poortmans, J.R.: Serum protein determination during short exhaustive physical activity, *J. Appl. Physiol.*, **30**, 190-192 (1971).
- 55) Petersen, J.H., Grande, P. and Christiansen, C.: Effect of physical training on serum lipids and serum HDL cholesterol in young men, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **42**, 387-390 (1982).
- 56) Weltman, A., Matter, S. and Stamford, B.A.: Caloric restriction and/or mild exercise: effects on serum lipids and body composition, *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1002-1009 (1980).
- 57) Fröberg, S.O.: Effect of acute exercise on tissue lipids in rats, *Metabolism*, **20**, 714-720 (1971).
- 58) Terao, T., Fujise, T., Yamashita, Y. and Nakano, S.: Dependence of lipid-lipoprotein metabolism on exercise intensity in experimental fatty liver rats, *Tohoku J. Exp. Clin. Med.*, **13**, 99-107 (1988).
- 59) Yashiro, M., Hoshino, T. and Kimura, S.: Effect of voluntary exercise and dietary protein levels on the activity of serum glutamic pyruvic transaminase and the morphological picture of liver in mice, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **26**, 71-76 (1980).
- (受付 1993年7月29日 受理 1993年11月1日)