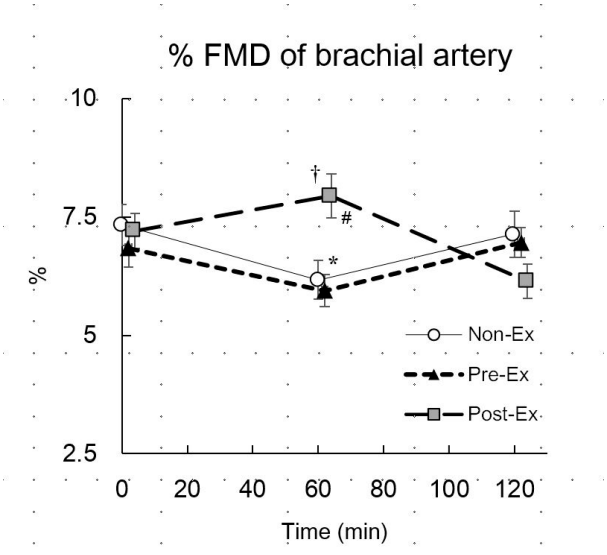
17　運動と食事が動脈血管内皮機能に及ぼす交互作用の解明	福場　良之

【目的】血管内皮機能をいかに正常、あるいはよりよい状態に保つかが、動脈硬化を基礎とした心血管性疾患の発症や進展を抑える上では重要である。運動には急性で血管内皮機能への恩恵的効果があることが知られ、それが運動トレーニングによる抗動脈硬化作用の基礎となる。運動による血管内皮機能改善の急性な機序において、伝導血管を流れる血流が血管内皮細胞へ及ぼす力学的刺激、シェアストレスが重要な役割を果たすと考えられている。具体的には、伝導血管内を末梢へ流れる血流、順向性の血流の増大が引き起こす順向シェアストレスが、血管内皮細胞の機能改善を惹起する刺激となる。一方、運動の正の効果に対して、食事は負の影響、血管内皮の一過性な機能低下を引き起こすことが知られている。運動と食事の組み合わせ、順序が、血管内皮機能へどのような影響を及ぼすのかについては、未だ十分に解明されていない。そこで本研究では、高糖質食摂取後の一過性の血管内皮の機能低下に対して、運動がどのような効果を与えるかを明らかにすることを目的とした。

【方法】健康な若年成人 23 名が、以下の 3 つのプロトコールにランダムな順序で参加した。対照（non-Ex）条件として、グルコース 75 g を含有した飲料（500 g）を摂取し、その後 120 分の安静を保った。運動条件は、脚自転車エルゴメータによる高強度間欠的運動を 30 分間行った。食事との順序は、non-Ex 条件と同様な高糖飲料摂取の 60～30 分前に運動する Pre-Ex 条件、あるいは摂取 15～45 分後に運動する Post-Ex 条件の 2 つとした。上腕動脈の血管内皮機能は、糖質飲料摂取の直前、ならびに摂取後 60 分目、120 分目に、血流依存性血管拡張反応（FMD）という確立した手法を用いて測定し、%FMD を算出した。プロトコール中、超音波ドップラー法により上腕動脈の血流速度と血管径を定期的に測定して、シェアストレスの指標である shear rate（SR）の様相を評価した。また、FMD 測定と同じタイミングで血中のグルコース濃度とインスリン濃度を測定した。なお、血中の活性酸素種については現在、分析中である。

【結果】糖質飲料摂取（non-Ex 条件）によって、その後 60 分目に%FMD の有意な低下が認められた。食前の運動（Pre-Ex 条件）での%FMD は、non-Ex 条件とほぼ同様な時間推移を示した。一方、食後の運動（Post-Ex 条件）では、摂取後 60 分目において、%FMD は他の 2 条件よりも有意に高い値を示した。いいかえると、食事誘発性の血管内皮機能の一過性の低下は、食後運動によって抑制されていた。このような抑制効果を生じさせた機序のひとつとして、順向 SR の増大が関連していた。また、%FMD と血中グルコースの経時変化の間には有意な負の関連性が認められたので、おそらく高血糖による活性酸素種の増加や血管拡張物質 NO 産生の抑制なども関与していたものと推察された。食後の高強度間欠的運動は、食事誘発性の血管内皮機能の低下を抑制する方向に作用し、この作用は血糖の上昇抑制および順向シェアストレスの増加によることが示唆された。

食事誘発性の血管内皮機能低下を食後実施運動は抑制する



17. 運動と食事が動脈血管内皮機能に及ぼす交互作用の解明

福場　良之

県立広島大学 人間文化学部 健康科学科 運動生理学研究室

Key words：運動，食事，血管内皮機能，動脈硬化

緒　言

生活習慣病の中で、心血管性疾患の発症や進展には動脈硬化が深く関わっている。動脈硬化発症の第一歩は、血管内皮の軽微な機能障害から生じる。そのため動脈血管の内皮機能をいかに正常、あるいはよりよい状態に保つかが、動脈硬化を基礎とした心血管性疾患の発症や進展を抑える上では重要であることが、近年、広く認識されている［1］。動脈血管、特に伝導血管の内皮機能に対して、全身性の動的な運動は、全身循環が賦活し活動筋への血流（BF）が増大することで、血管壁への力学的刺激（shear stress：SS）を生み、血管内皮から血管拡張物質（主にNO）が放出され、一過性に血管内皮の機能改善を惹起するといった、急性な正の効果をもたらすことが明らかになってきている［2］。この正の効果は、運動肢のみならず非運動肢へも波及することが認められ、その主要なメカニズムとして、運動中の非運動肢への伝導血管内のBF増加（すなわちSS増加）、特にその様相が重要であると考えられている［3］。非運動肢の1心拍動毎のBF（SSとほぼ同義、方法を参照）の様相は、心収縮期の順向性の流れ（順向BF）と、拡張初期の逆向性の流れ（逆向BF）から成り立っている。順向BFの増大は血管内皮の機能改善を惹起する刺激となるのに対し、逆向BFの増大は血管内皮への有害な刺激となると考えられ、抗動脈硬化作用に効果的な血流の様相とは、順向BFの増大と逆向BFの消失と想定されている。

運動による正の効果とは対照的に、食事（特に高糖質食）摂取は血管内皮の一過性な機能低下（急性な負の影響）を惹起することが知られている［4］。食後の血管内皮機能は、血管内皮によるNO産生の抑制、活性酸素種産生や血管収縮作動性ホルモン分泌の増加などを介して低下すると考えられている［5］。つまり、食事による急性な負の影響、「食事誘発性血管内皮機能低下」が積み重なることで、催動脈硬化作用の定着が想定されるが、それに対する運動の効果、すなわち両者の相互作用については不明な点が多い。そこで本研究は、高糖質食摂取後の一過性の血管内皮の機能低下に対して、運動がどのような効果を与えるかを明らかにすることを目的とした。具体的には、中等度の一定負荷運動に比べて血管内皮の機能改善効果が高いことが報告されている高強度間欠的運動［6］を、食事の直前、あるいは直後に実施することで、食後に生じる一過性の血管内皮の機能低下を抑制するか否かを検討した。

方　法

1. 被験者

被験者として、健康な若年成人23名（男性19名、女性4名）が参加した。その年齢、身長、体重の値は、それぞれ、21.2±0.8歳、167.6±1.9 cm、58.6±2.2 kg（平均±SEM）であった。すべての被験者は、実験の目的、方法、危険性についての説明を受け、その内容に書面で同意した上で実験に参加した。

2. プロトコール

対照条件として、30分間の仰臥位安静後、グルコース75 gを含有した飲料（500 g）を1分間で摂取し、再び120分の仰臥位安静を保った（non-Ex条件）。運動条件は、脚自転車エルゴメータ（エアロバイク75XLⅢ、コナミ）による総計30分間の高強度間欠的運動とした。具体的には、20 Wの負荷で2分間のウォーミングアップ後、80% HRmax相当の運動強度（結果として、158±41 W）で4分、引き続き3分を20 Wでこぐという1セットを、連続して4セット、繰り返すものであった。Non-Ex条件と同様な飲料を摂取する前、あるいは後に、上述の高強度間欠的運動を行

うこととした。飲料摂取前の運動は、飲料摂取の 60～30 分前に行った（Pre-Ex 条件）。他方、飲料摂取後の運動は、飲料摂取の 15～45 分後に行った（Post-Ex 条件）。なお、本研究は、県立広島大学研究倫理委員会の承認を受けて実施された（承認番号：18HH001）。

3. 測定と解析

血管内皮機能の評価には FMD（Flow Mediated Dilation）を用いた。FMD とは、すでに確立し汎用されている検査法である（総説［7］を参照）。その具体的方法を簡単に述べると、前腕をカフで 5 分間阻血後に解放し、その直後に急増する BF が血管内皮細胞の NO 放出を惹起し、対象となる動脈伝導血管をどの程度拡張させるかを測定して、動脈血管内皮機能を評価する方法である（具体的な評価指標：駆血前のベースラインに対する最大血管拡張率：%FMD）。FMD 測定には、既存の測定装置（UNEXEF18VG、ユネクス）を用いた。%FMD は、飲料摂取の前に 1 回、摂取後に 2 回（60 分および 120 分）測定した。

FMD の結果を解釈する上で必要な関連諸変量は、全被験者 23 名からランダムに抽出した 11 名において測定した。平均血圧（Mean Arterial blood Pressure、MAP）と心拍数（Heart rate、HR）は心電計（DS－8100N、フクダ電子）を用いて測定した。MAP は、運動前安静時、運動後ならびに飲料摂取後に測定した。HR はプロトコール中を通して連続的に測定した。超音波パルスドップラー（PW）法を用いて（Aplio300、キャノンメディカルシステムズ）、上腕動脈（Brachial Artery、BA）の血流速度（Blood Velocity、BV）と血管径（D）を測定した。その詳細は、すでに当研究室の先行研究で説明されている［8］。結果として、SS の大きさの指標となるシェアレート（Shear rate、SR）については、順向、逆向それぞれについて算出した（平均 SR ＝ 順向 SR＋逆向 SR、各 SR = 4×BV / 血管径）。

飲料摂取前のベースラインと、摂取後 60 分までは 15 分毎、さらに 60 分から 120 分までは 30 分毎に、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度を測定した。指先からヘパリン処理が施された毛細管に採血し、処理後に-80℃で冷凍保存した。血中グルコース濃度は簡易測定装置（Glucocard Diameter-alpha GT-1661：Arkray、Kyoto、Japan）、同インスリン濃度は、Mercodia Insulin ELISA kit を用いて分析した。なお、血中の活性酸素種（ニトロチロシン）については、現在、分析中である。

データは、全て平均値±SEM で示した。全ての測定項目に対して、二元配置分散分析（時間×試行）を行い、時間に対して有意な効果が得られた場合、Dunnett の事後検定を行い、ベースラインとの比較を行った。また、試行に対して有意な効果が得られた場合、Tukey HSD の事後検定を行なった。血糖値と%FMD の関連を検証するために、ピアソンの積率相関分析を行った。検定には SPSS 18 を用いた。有意水準は全て危険率 5%未満とした。

結　果

1. 血管内皮機能（%FMD）

図 1 にその結果の要約を示す。飲料摂取前ベースラインでの FMD は、条件間に違いはなかった（non-Ex 条件: 6.5±0.7 %、Pre-Ex 条件: 6.7±0.7 %、Post-Ex 条件: 7.5±0.6 %）。飲料摂取後 60 分目において、Post-Ex 条件（7.94±0.47 %）は、non-Ex 条件（6.17±0.41 %）および Pre-Ex 条件（5.94±0.34 %）と比較して有意に高い値を示した。non-Ex 条件では、摂取後 60 分目において、ベースライン（摂取前）と比較して有意な低下がみられた。その後、摂取後 120 分目では、3 条件ともほぼベースライン値に戻っていた（non-Ex 条件：7.13±0.48 %、Pre-Ex 条件：6.97±0.31 %、Post-Ex 条件：6.14±0.36 %）。

2. 心拍数・血圧、ならびに上腕動脈血管 SR

飲料摂取前ベースラインでの HR は、Pre-Ex 条件が non-Ex 条件および Post-Ex 条件に比較して有意に高値であった。また当然の結果であるが、飲料摂取後 30～90 分においては Post-Ex 条件が運動中からその後にかけて、non-Ex 条件および Pre-Ex 条件に比較して有意に高いレベルを維持していた。MAP は Post-Ex 条件で運動に誘発された上昇をのぞいて、大きな変化は認められなかった。

順向 SR は、ベースラインで条件間に違いはなかった。飲料摂取後 60 分目では、Post-Ex 条件が、他の 2 条件に比較して有意に高い値を示した。また non-Ex 条件では、摂取後 60 分、120 分共に、ベースライン値より有意な低下が見られた。平均 SR はほぼ順向 SR の結果と同様な傾向を示した。一方、逆向 SR では、Pre-Ex 条件でのベースライン

値が、運動に起因した影響で大きな値であった。飲料摂取後 60 分、120 分共に条件間に違いはなかったが、non-Ex 条件では、時間の経過と共にベースラインに対して、有意な増大が継続した。

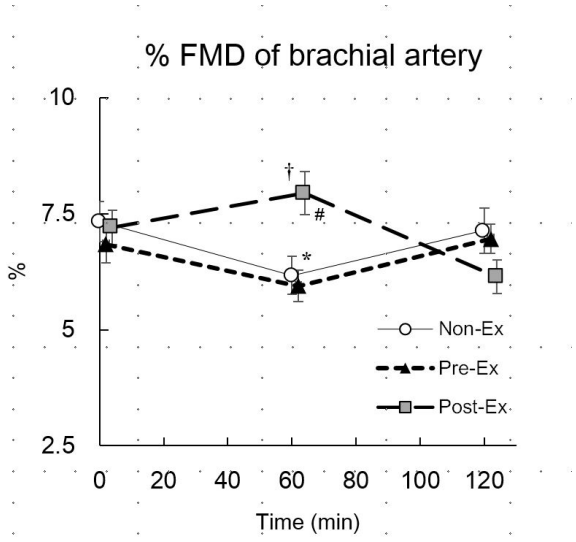


図 1. 高糖飲料摂取時の%FMD の変化
ブドウ糖 75 g 経口摂取 60 分後に、%FMD は食後運動条件（Post-Ex）が、運動なし対照条件（Non-Ex）および食前運動条件（Pre-Ex）に比べて有意に高かった。時刻 0 min : 摂取前のベースライン。
*: vs. 0 min、†: Non-Ex vs. Post-Ex、#: Pre-Ex vs. Post-Ex、$p < 0.05$。（統計検定法は方法に記述）

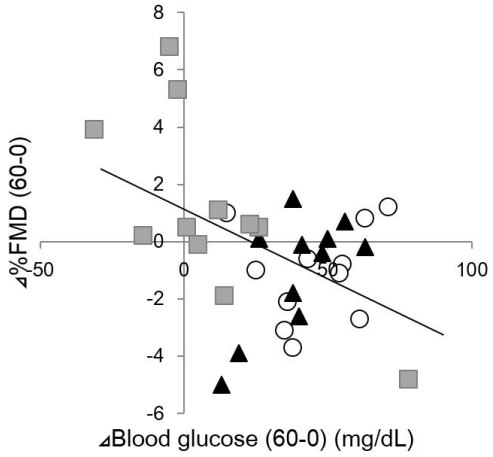


図 2. 高糖飲料摂取前ベースライン値に対する、摂取後 60 分目の%FMD と血中グルコースの変化量の関連性
（○ : non-Ex 条件、▲ : Pre-Ex 条件、■ : Post-Ex 条件）

3. 血中のグルコースならびにインスリン

飲料摂取前ベースラインと飲料摂取後 15 分目の血中グルコース濃度は、条件間に違いはなかった。飲料摂取後 30～60 分目では、Post-Ex 条件が non-Ex 条件および Pre-Ex 条件に比較して有意に低かったが、その後は高い傾向が認められた。non-Ex、いわゆる糖負荷試験の応答と Pre-Ex 条件の応答の間には基本的な差異はなかった。一方、インスリンは、飲料摂取前ベースラインにおいて、Pre-Ex 条件が non-Ex および Post-Ex 条件に比較して有意に高かった。飲料摂取後 60 分目では、Post-Ex 条件が non-Ex および Pre-Ex 条件に比較して有意に低値を示したが、120 分目では、ほぼ 3 条件で同じ値となった。

ベースラインから 60 分目への%FMD の変化量（Δ）とその間の血中グルコースの変化量について 3 条件をまとめ

て関連性を散布図で検討すると（図 2）、両者の間に有意な負の相関が認められた（r = −0.55）。同様に 60 分目から 120 分目の間においても、r = −0.48 と有意な負の相関が示された。

考　察

本研究は、高糖質摂取後の一過性の血管内皮の機能低下に対して、食前あるいは食後に実施する運動の効果を検討した。飲料摂取後 60 分において、FMD は Post-Ex 条件が non-Ex 条件および Pre-Ex 条件と比較して有意に高値であった。また、飲料摂取後 60 分における血中グルコース濃度は、Post-Ex 条件が non-Ex 条件および Pre-Ex 条件と比較して有意に低値であり、平均 SR は有意に高値であった。以上のことから、食後の高強度間欠的運動は食前の場合に比べて、食事誘発性の血管内皮機能の低下を抑制する方向に作用し、この作用は血糖の上昇抑制および平均 SS の増加によることが示唆された。

食事のみである non-Ex 条件では、FMD が飲料摂取後 60 分に低下した。食後高血糖は、活性酸素種（ROS）の増加と NO 産生の減少を誘発し、血管内皮機能を急性的に障害する。現時点では ROS はまだ測定していないが、NO 産生を増大させる因子のひとつであるインスリンは著しく増加していた。したがって、NO 産生を低下させる要因、例えばエンドセリン-1 といったものが増加して血管内皮機能低下に関与していた可能性が考えられる。また、その他の要因として、SR の様相の変化があげられる。FMD は、SR の様相を変容させるとそれに従って変化することが知られており、主に順向 SR の大きさに依存すると報告されている［9］。その機序として、順向 SR の増減は NO の利用能の増減を惹起し、それが血管内皮機能へ影響を及ぼすことが報告されている［10］。飲料摂取後の順向 SR は、飲料摂取前と比較して有意に低下していたので、それが血管内皮機能に負の影響を及ぼし、FMD の低下につながったと想定される。

食事前の運動実施条件、すなわち Pre-Ex 条件では、残念ながら、FMD の摂取後の経時変化は、non-Ex 条件と差異が認められず、恩恵的効果のないことがわかった。一方、食事後の運動実施条件である Post-Ex 条件は、飲料摂取後 60 分において他の 2 条件に比べて有意に高い値を示し、食後の血管内皮機能低下を抑制する恩恵的な効果が認められた。その主な理由は、血中グルコース上昇の抑制ならびに順向 SR の増加があげられる。血中グルコースに関しては、ほぼ上昇のピークになるタイミングで運動を実施しているため、高血糖状態を抑えることができたと考えられる。SR の様相との関連については、飲料摂取後 60 分時点で測定したものはすでにベースラインと同様な様相に戻っていたが、おそらく、運動中および運動直後には順向 SR の著しい増加が生じていたことは常識的に想定されるので、その様相も加味された結果と思われる。ただし、このような効果は一過性なようで、120 分後には消失していた。

結論として、食後の高強度間欠運動は、食前実施の場合に比べて、食事誘発性の血管内皮機能の低下を抑制する方向に作用し、この作用は血糖の上昇抑制および順向 SS の増加によることが示唆された。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、県立広島大学・助教：鍛島秀明先生、ならびに修道大学・助教：三浦康平先生で、ここに記して感謝の意を表します。最後に、本研究への助成を賜った上原記念生命科学財団に心よりお礼申し上げます。

文　献

1) 東幸仁. 動脈硬化の第一段階としての血管内皮障害. 日本内科学会誌. 2007 96: 1717-23. DOI: 10.2169/naika.96.1717

2) Green DJ, Hopman MTE, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DHJ. Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. Physiol Rev. 2017 97: 495-528. DOI: 10.1152/physrev.00014.2016

3) Padilla J, Young CN, Simmons GH, Deo SH, Newcomer SC, Sullivan JP, Laughlin MH, Fadel PJ. Increased muscle sympathetic nerve activity acutely alters conduit artery shear rate patterns. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 298(4):1128-35. DOI: 10.1152/ajpheart.01133.2009

4) Greyling A, Schreuder TH, Landman T, Draijer R, Verheggen RJ, Hopman MT, Thijssen DH. Elevation in blood flow and shear rate prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction in healthy subjects and those with type 2 diabetes. J Appl Physiol. 2015 118:579–85. DOI: 10.1152/japplphysiol.00936.2014

5) Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2000 16(2):125-32. PMID: 10751752

6) Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2015 45(5):679-92. DOI: 10.1007/s40279-015-0321-z

7) Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. Hypertension. 2010 55(5):1075-85. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821

8) Kashima H, Harada N, Miyamoto K, Fujimoto M, Fujita C, Endo MY, Kobayashi T, Miura A, Fukuba Y. Timing of postexercise carbohydrate-protein supplementation: roles of gastrointestinal blood flow and mucosal cell damage on gastric emptying in humans. J Appl Physiol. 2017 123(3):606-13. DOI: 10.1152/japplphysiol.00247.2017

9) Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, Newcomer SC, Laughlin MH, Cable NT, Green DJ. Impact of Shear Rate Modulation on Vascular Function in Human. Hypertension 2009 54: 278-85. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134361

10) Padilla J, Simmons GH, Fadel PJ, Laughlin MH, Joyner MJ, Casey DP. Impact of aging on conduit artery retrograde and oscillatory shear at rest and during exercise: role of nitric oxide. Hypertension. 2011 57:484-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165365