

## 肥満の食事療法における脱脂乳の意義

東京医科歯科大学医学部第三内科

講師 矢島 途好

細川 知良

助手 下門 颯太郎

助教授 沼野 藤夫

### I. はじめに

わが国では、国民全体の栄養摂取量の増加にともない、肥満の頻度は急速に増加している。同時に肥満が直接あるいは間接的に関与している糖尿病、高血圧、高脂血症とともに、心疾患の発生率も増加している。Framingham Studyの成績では、50歳未満の肥満男性で2倍の頻度で冠動脈硬化があり、この頻度は女性でも2.4倍に増加していた。さらに心不全は2.5倍（男性）または3倍（女性）、脳梗塞は2倍（男性）または4倍（女性）に増加しており、肥満は加齢、コレステロール、血圧とともに独立した危険因子となっている<sup>(1)</sup>。

これらの変化にともない、肥満の問題は現代社会の大きな問題となり、肥満の治療法についても急速に進歩している。

肥満の治療は、摂取エネルギーを消費エネルギー以下に抑えることにあり、それには摂取エネルギーを減じるか、消費エネルギーを大にすればよいわけで、その方法として食事療法、運動療法、薬物療法、外科療法が知られている。

運動療法は、LBM (lean body mass 除脂肪体重) の消失防止及び余分な体脂肪の減少や、心肺機能の改善及び筋力の保持などによる健康の維持、増進等の利点があるが、フルマラソン (42.195km) を走破するのに必要とされる体脂肪の量は、わずか約330gといわれており、運動療法のための減量は容易ではなく、肥満の治療には食事療法との併用が望ましいとされている。

薬物療法を目的として開発中の薬物としては消費促進薬 (triiodothyronine T<sub>3</sub>)<sup>(2)</sup>、食欲抑制薬 (マゾンドール<sup>(3)</sup>)、消化吸収阻害薬 (アカルボース<sup>(4)</sup>、AO-128)、脂質代謝阻害薬 (dehydroepiandrosteron<sup>(5)</sup>) が知られているが、現在まで日本では厚生省の認可をうけた治療薬はない。しかし、近い将来、肥満の治療薬として適用されることが期待されている。

外科療法は、重症肥満患者に対する最も強力な補助手段として位置づけられている。消化吸収面積を少なくする腸バイパス手段、一度に多量の食事をとれないようにする、胃縮小手段などがあるが、高率に肝硬変や代謝障害などの深刻な副作用の発生が明らかになり、今後多くの問題が残されている。

食事療法は、肥満治療の基本で、その方法は低エネルギー食、超低エネルギー食 (very low calorie diets VLCD)、断食にわけられる。特にVLCDによる治療例は、日本肥満学会等に多数報告されるようになったが、それらによると食事療法による減量には、肥満者自身の努力と忍耐が必要であり、また減少した体重を維持するために、さらに一層の困難がともなう。その他に、急激な減食療法では窒素不平衡はまぬがれず、LBMが失われ、筋肉の萎縮、ヘマトクリットの低下、起立性低血圧、毛髪発育の停止、貧血等の症状が現れる。また、同じ低エネルギー食でも食事内容によっては、体重減少は体水分喪失によるもので、脂肪の喪失に伴う真の減少とはいえない現象が生じることもある<sup>(6)</sup>。これらの難点を克服するために食事内容、方法等について改善がすすめられている。

本論文は、食事療法における牛乳の意義を明らかにするため、肥満モデル動物 (Zucker fatty ラット) に脱脂粉乳を1カ月間与え、体重ならびに代謝に対する牛乳の効果について検討したものである。

#### [Zucker fatty ラット]

Zucker fatty ラットは、1961年ZuckerらによってSharman系を起源とするアルビノラットの13C系と、黒色ラットM系との交雑系が作られ、このランダ

ム交配による13M系のなかに、自然突然変異によって肥満“fatty”が生じたラットの一系統であり、これを発見、維持するのに功績のあったZuckerの名をとってZucker fatty ラットと呼ばれている<sup>(7)</sup>。

遺伝型式は、単純劣性遺伝子 (fa) により遺伝される。ホモ接合体 (fa/fa) のみ肥満を示し、ヘテロ接合体 (Fa/fa) は肥満を示さない。ホモ接合体は一般に不妊であり、生殖能力はない。したがって雌雄のヘテロ接合体の交配により、ホモ接合体の肥満ラットを生産している<sup>(8,9)</sup>。

実験には、このZucker fattyラットを用い、対照としては同腹仔正常ラットを使用した。fatty ラットは、正常ラットに比べて摂食量が増加（過食）しているが、食事制限の効果を明らかにするため、fatty ラットは自由摂食群 (ad libitum feeding) と、摂食量を正常ラットと同量にした制限摂食群 (restricted feeding) とに2分して実験を行った。

## II. 実験方法

### 〔飼料の作製〕

市販のマウス・ラット用粉末飼料（日本クレアCE-2）に澱粉（宮沢薬品）を20%加え対照飼料とし、同じく脱脂粉乳（M乳業）を20%加え脱脂乳飼料とした。表-1に脱脂粉乳の成分を示し、表-2に作製した対照飼料ならびに脱脂乳飼料の組成を示した。

### 〔実験動物と群分け〕

生後8週令の雌性Zucker fattyラット（以下肥満ラット）28匹と、その正常同腹仔（以下正常ラット）14匹を以下に示すように群分けした。

1. 正常ラット 飼料自由摂取 対照飼料 7匹
2. “ 飼料自由摂取 脱脂乳飼料 7匹
3. 肥満ラット 飼料自由摂取 対照飼料 7匹
4. “ 飼料自由摂取 脱脂乳飼料 7匹

5. 肥満ラット 給餌量制限※ 対照飼料 7匹

6. " 給餌量制限※ 脱脂乳飼料 7匹

※ 摂食量が、正常ラットと同量となるように、1日当たり15gの飼料を与えた。

#### [測定]

上記の6群のラット(1群7匹)を4週間(28日間)飼育し、この間1日おきに体重、摂食量、飲水量を測定した。

実験開始28日目に心臓より採血し、血清を分離して、血液生化学的検査を行った。さらに肝臓、腎臓(左側)、心臓、傍子宮脂肪組織(左側)、脾臓を摘出し、その重量を測定した。肝臓の一部は、クロロホルム・メタノール2:1混液にてホモジネートし脂質を抽出、そのコレステロールと中性脂肪を測定した。

血液生化学的成分については、以下の方法で測定した。インスリンは2抗体法、過酸化脂質はTBA法、遊離脂肪酸は酵素法、リポ蛋白はヘパリン-Ca法で測定した。その他の項目は、自動分析計(中外製薬RaBA)にて測定した。すなわち、コレステロール、中性脂肪、血糖は酵素法、CaはOCPC法、BUNはウレアーゼインドフェノール法、GOT、GPTはライトマン・フランケル百瀬変法、アルカリフォスファターゼはカイノドキング変法で測定した。

#### [統計処理]

有意差検定はStudentのt-testにより行い、数字は平均±標準誤差で示した。

### III. 実験結果

#### [体重]

体重の変化を図-2に示した。肥満ラット・自由摂食群では対照飼料・脱脂乳飼料の体重は、ともに直線的に増加した。28日間で対照飼料群は $94.6 \pm 4.3$ g、脱脂乳飼料群では $97.4 \pm 3.3$ gの体重増加を示し、両群間に有意の差は認められなかった。また、正常ラットでも28日間で対照飼料群では、 $33.6 \pm 3.6$

g、脱脂乳飼料群では $33.6 \pm 2.6$  gの体重増加を示し、両群間に有意の差はみられなかった。これに対して肥満ラット、制限摂食群では1日当たり、15gの給餌への変更にともない、体重は一旦減少し、その後、ゆるやかではあるが直線的に増加した。2日目以後、脱脂乳飼料群の体重は有意ではないが、常に对照飼料群を上まわり、26日目、28日目ではその差は有意であり、(いずれも $P < 0.05$ )、28日目の平均体重は、对照飼料群で $218.9 \pm 4.5$  g、脱脂乳飼料群では $231.6 \pm 3.4$  gを示した。

肥満・制限摂食群の体重は肥満・自由摂食・对照飼料で飼育した群に比べて25% ( $P < 0.01$ )、同じく脱脂乳飼料群でも22% ( $P < 0.01$ )の低下を示し、摂食制限により体重増加が抑制され、肥満の改善が認められた。しかし、肥満・制限摂食群と正常・自由摂食群の28日間の体重増加の比較では、肥満・摂食制限・对照飼料飼育ラットの体重増加量は正常・对照飼料飼育ラットに比べて20%上昇し(n・s)、同じく、脱脂乳飼料飼育ラットでも、45% ( $P < 0.05$ )の上昇が認められ、摂食量が同量でも肥満ラットの方がより体重増加が大きいことが明らかになった。

#### [摂食量]

摂食量の変化を図-3に、各群の1日当たりの摂食量と摂取カロリー量を表-3に示した。

肥満・自由摂食群の摂食量と摂取カロリー量は、正常ラットの約1.5倍に増加したが、对照飼料と脱脂乳飼料との間には有意の差は認められなかった。また、正常ラットと摂食量を正常ラット摂食量と同量に制限した肥満・制限摂食ラットの間には、当然、有意差はみられず、对照飼料と脱脂乳飼料間にも有意の差を示さなかった。

#### [飲水量]

飲水量の変化を図-4に、1日当たりの各ラット飲水量を表-4に示した。

肥満・自由摂食群の飲水量は、正常ラット群に比較して、約1.3倍の増加が認められたが、飼料間には有意の差は認められなかった。これに対して正常ラットと肥満・制限摂食ラットの脱脂乳飼料群は、それぞれの対照飼料に比べて、前者では7.4% ( $P < 0.01$ )、後者では29.0% ( $P < 0.01$ )の飲水量の増加が認められ、特に肥満・制限・脱脂乳飼料群の飲水量は肥満・自由摂食群とほぼ同量であった。

表5、6、7に血液生化学成分の測定結果を示した。

#### [血中脂質]

表-5に血中脂質を示した。

コレステロール 肥満・自由摂食群の血中コレステロール値は正常・自由摂食群に比べて2.1倍(対照)又は2.3倍(脱脂乳)に上昇した(ともに $P < 0.01$ )。しかし摂食量を制限しても対照飼料、脱脂乳飼料ともに血中コレステロール値に有意の変化は認められなかった。

中性脂肪(TG) 肥満・自由摂食群の血中TG値は正常・自由摂食群に比べて10.3倍(対照)又は6.9倍(脱脂乳)に上昇し(ともに $P < 0.01$ )、著しい高TG血症を示した。摂食量の制限により、対照飼料では61%、脱脂乳飼料では54%の低下(ともに $P < 0.01$ )が認められた。飼料間の差では肥満・自由摂食群で脱脂乳飼料は対照飼料に比べて23%低下し、減少傾向を示したが、その差は有意ではなかった。

過酸化脂質(LPO) 肥満・自由摂食群の血中LPO値は正常・自由摂食群に比べて32%又は26%の上昇を示した(ともに $P < 0.01$ )が、摂食量の制限による有意の変化は認められず、飼料による差も各群でみられなかった。

遊離脂肪酸(FFA) 肥満・自由摂食群の血中FFA値は正常・自由摂食群に比べて33% ( $P < 0.01$ )又は23% ( $P < 0.05$ )の上昇を示したが、摂食量の制限により、さらに対照飼料では24%、脱脂乳飼料では58%の上昇を示した( $P < 0.01$ )。飼料間では肥満・制限摂食群で、脱脂乳飼料による飼育ラットの血

g、脱脂乳飼料群では $33.6 \pm 2.6$  gの体重増加を示し、両群間に有意の差はみられなかった。これに対して肥満ラット、制限摂食群では1日当たり、15gの給餌への変更にともない、体重は一旦減少し、その後、ゆるやかではあるが直線的に増加した。2日目以後、脱脂乳飼料群の体重は有意ではないが、常に对照飼料群を上まわり、26日目、28日目ではその差は有意であり、(いずれも $P < 0.05$ )、28日目の平均体重は、对照飼料群で $218.9 \pm 4.5$  g、脱脂乳飼料群では $231.6 \pm 3.4$  gを示した。

肥満・制限摂食群の体重は肥満・自由摂食・对照飼料で飼育した群に比べて25% ( $P < 0.01$ )、同じく脱脂乳飼料群でも22% ( $P < 0.01$ )の低下を示し、摂食制限により体重増加が抑制され、肥満の改善が認められた。しかし、肥満・制限摂食群と正常・自由摂食群の28日間の体重増加の比較では、肥満・摂食制限・对照飼料飼育ラットの体重増加量は正常・对照飼料飼育ラットに比べて20%上昇し(n・s)、同じく、脱脂乳飼料飼育ラットでも、45% ( $P < 0.05$ )の上昇が認められ、摂食量が同量でも肥満ラットの方がより体重増加が大きいことが明らかになった。

#### [摂食量]

摂食量の変化を図-3に、各群の1日当たりの摂食量と摂取カロリー量を表-3に示した。

肥満・自由摂食群の摂食量と摂取カロリー量は、正常ラットの約1.5倍に増加したが、对照飼料と脱脂乳飼料との間には有意の差は認められなかった。また、正常ラットと摂食量を正常ラット摂食量と同量に制限した肥満・制限摂食ラットとの間には、当然、有意差はみられず、对照飼料と脱脂乳飼料間にも有意の差を示さなかった。

#### [飲水量]

飲水量の変化を図-4に、1日当たりの各ラット飲水量を表-4に示した。

肥満・自由摂食群の飲水量は、正常ラット群に比較して、約1.3倍の増加が認められたが、飼料間には有意の差は認められなかった。これに対して正常ラットと肥満・制限摂食ラットの脱脂乳飼料群は、それぞれの対照飼料に比べて、前者では7.4% ( $P < 0.01$ )、後者では29.0% ( $P < 0.01$ ) の飲水量の増加が認められ、特に肥満・制限・脱脂乳飼料群の飲水量は肥満・自由摂食群とほぼ同量であった。

表5、6、7に血液生化学成分の測定結果を示した。

#### [血中脂質]

表-5に血中脂質を示した。

コレステロール 肥満・自由摂食群の血中コレステロール値は正常・自由摂食群に比べて2.1倍(対照)又は2.3倍(脱脂乳)に上昇した(ともに $P < 0.01$ )。しかし摂食量を制限しても対照飼料、脱脂乳飼料ともに血中コレステロール値に有意の変化は認められなかった。

中性脂肪(TG) 肥満・自由摂食群の血中TG値は正常・自由摂食群に比べて10.3倍(対照)又は6.9倍(脱脂乳)に上昇し(ともに $P < 0.01$ )、著しい高TG血症を示した。摂食量の制限により、対照飼料では61%、脱脂乳飼料では54%の低下(ともに $P < 0.01$ )が認められた。飼料間の差では肥満・自由摂食群で脱脂乳飼料は対照飼料に比べて23%低下し、減少傾向を示したが、その差は有意ではなかった。

過酸化脂質(LPO) 肥満・自由摂食群の血中LPO値は正常・自由摂食群に比べて32%又は26%の上昇を示した(ともに $P < 0.01$ )が、摂食量の制限による有意の変化は認められず、飼料による差も各群でみられなかった。

遊離脂肪酸(FFA) 肥満・自由摂食群の血中FFA値は正常・自由摂食群に比べて33% ( $P < 0.01$ ) 又は23% ( $P < 0.05$ ) の上昇を示したが、摂食量の制限により、さらに対照飼料では24%、脱脂乳飼料では58%の上昇を示した( $P < 0.01$ )。飼料間では肥満・制限摂食群で、脱脂乳飼料による飼育ラットの血



中FFA値は、対照飼料に比べて16%の上昇を示した ( $P < 0.05$ )。

#### [血中リポ蛋白]

血中リポ蛋白を表-6に示した。

肥満・自由摂食群のLDLは正常・自由摂食群に比べて6.8倍(対照)又は4.6倍(脱脂乳)に上昇したが、制限摂食群の対照飼料ラットで46%、脱脂乳飼料で55%低下した。各群における飼料の差は認められなかった。

正常・自由摂食ラットのVLDLは $10\text{mg/dl}$ 以下であったが、肥満・自由摂食ラットでは $66.0 \pm 18.1\text{mg/dl}$ (対照)又は $47.6 \pm 12.4\text{mg/dl}$ (脱脂乳)に上昇した。制限摂食により、VLDLは低下傾向を示したが、その差は有意ではなかった。各群における飼料の差は認められなかった。

#### [血中グルコース・インスリン・Ca]

血中グルコース・インスリン(IRI)、Ca量を表-7に示した。

血糖値は実験6群間に有意の差は認められなかった。

対照飼料の血中IRIは肥満・自由摂食群は正常・自由摂食群に比べて4.4倍に上昇したが、摂食制限により63%の低下 ( $P < 0.01$ ) が認められた。また脱脂乳飼料でも肥満・自由摂食群は4.2倍に上昇したが、摂食制限により50% ( $P < 0.01$ ) に低下し、摂食量の制限により、肥満ラットの高インスリン血症は改善された。しかし、各群の対照飼料と脱脂乳飼料との間には、有意の差は認められなかった。

血中Ca量もIRIと同様の傾向を示した。肥満ラットの血中Caは摂食制限により、対照飼料で18% ( $P < 0.01$ )、脱脂乳飼料で14% ( $P < 0.01$ ) の低下を示し、高Ca血症の改善がみられた。

#### [肝中脂質]

肝臓中のTGならびにコレステロール含量を表-8に示した。

肥満・自由摂食群の肝中TGは正常・自由摂食群に比べて3.3（対照）ないし3.8倍（脱脂乳）に上昇したが（ともに $P < 0.01$ ）、摂食制限により、対照飼料では35%（ $n \cdot s$ ）、脱脂乳飼料では49%（ $P < 0.05$ ）の低下が認められた。しかし、各群における対照飼料と、脱脂乳飼料間では有意の差は示さなかった。

肥満・自由摂食・対照飼料群の肝中コレステロールは、正常ラットに比べて51%の増加（ $P < 0.01$ ）が見られたが、摂食制限により36%の低下（ $P < 0.01$ ）が認められた。しかし、脱脂乳飼料では正常、肥満・自由摂食、肥満・制限摂食の3群間で有意の差は示さなかった。

#### [血液生化学的検査]

GPTは自由摂食の肥満ラットは、正常ラットに比べて3.5倍（対照）又は3.2倍（脱脂乳）に上昇したが（ $P < 0.01$ ）、制限摂食により対照飼料では42%、脱脂乳飼料では49%低下した（ともに $P < 0.01$ ）。また正常ラットならびに肥満・制限摂食ラットの脱脂乳飼料群のGPTは対照飼料群に比べて、それぞれ27%、24%（ともに $P < 0.05$ ）の低下が認められた。

GOTは自由摂食の肥満ラットは、正常ラットに比べて4.3倍又は4.9倍に上昇したが（ともに $P < 0.01$ ）、摂食制限により対照飼料では52%、脱脂乳飼料では46%低下（ともに $P < 0.01$ ）した。しかし、飼料間の差は各群で認められなかった。

ALPは自由摂食の肥満ラットは、正常ラットに比べ2.2倍又は2.6倍に上昇したが（ともに $P < 0.01$ ）、制限摂食により対照飼料では39%、脱脂乳飼料では49%（ともに $P < 0.01$ ）の低下が認められた。飼料間の差は各群でみられなかった。

BUNは自由摂食の肥満ラットは、正常ラットに比べ50%又は51%の上昇（ともに $P < 0.01$ ）を示したが、制限摂食により対照飼料では35%、脱脂乳飼料では32%（ともに $P < 0.01$ ）の低下が認められた。各群で飼料間に差はみられなかった。

### [臓器重量]

体重ならびに各臓器重量の変化を図-5~7に示した。

肥満・自由摂食ラットの肝臓重量は正常・自由摂食ラットに比べて58%（対照）又は71%（脱脂乳）の増加（ともに $P < 0.01$ ）を示したが、摂食制限により、両飼料群とも34%（ $P < 0.01$ ）の減少が認められた。しかし各群における飼料の間には有意の差はみられなかった。

肥満・自由摂食ラットの腎臓重量は正常・自由摂食ラットに比べて34%又は33%（ともに $P < 0.01$ ）の増加を示したが、制限摂食により対照飼料では25%、脱脂乳飼料では17%（ともに $P < 0.01$ ）の減少が認められた。各群における飼料間の比較では、対照飼料の肥満・制限摂食ラットの腎臓重量は、正常・自由摂食ラットと同じ程度にまで減少した。その結果、肥満・摂食制限・脱脂乳飼料による飼育ラットの腎臓重量は、同対照飼料ラットに比べて13%の増加（ $P < 0.05$ ）を示した。

自由摂食の肥満ラットと、正常ラットの脾臓重量には、有意の差は認められなかったが、肥満ラットの制限摂食群は、自由摂食群に比べて対照飼料では40%、脱脂乳飼料では31%（ともに $P < 0.01$ ）の減少がみられたが、同じ肥満・制限摂食群でも、脱脂乳飼料による飼育ラットの脾臓重量は、対照飼料に比べて10%の増加（ $P < 0.05$ ）を示しており、摂食量の制限にともなう脾臓重量の減少が、脱脂乳飼料でよりゆるやかであった。

肥満・自由摂食ラットの心臓重量は、正常・自由摂食ラットに比べて30%又は24%の増加がみられた（ともに $P < 0.01$ ）が、制限摂食により対照飼料では22%、脱脂乳飼料では15%（ともに $P < 0.01$ ）の減少を示した。しかし、各群において飼料間に有意の差は認められなかった。

肥満・自由摂食ラットの傍子宮脂肪組織の重量は正常・自由摂食ラットに比べて15倍又は11倍（ともに $P < 0.01$ ）に増加した。肥満・制限摂食群の対照飼料では肥満・自由摂食群の同飼料に比べて12%の減少を示したが、その差は

有意ではなかったのに対して、脱脂乳飼料では、47%の減少 ( $P < 0.01$ ) が認められ、飼料間の比較でも脱脂乳飼料による飼育ラットの脂肪組織は、対照飼料に比べて43%の減少が認められた ( $P < 0.01$ )。

#### IV. 考 察

肥満ラットの血中インスリン (s-IRI) は、生後3週目頃から上昇をはじめ、その後徐々に上昇し、15週令をピークに減少し、25週目頃から一定の水準を維持するが、それでも正常ラットに比べて5倍の高値を示す<sup>10)</sup>。s-IRIの上昇は、組織のインスリン抵抗性を伴い、著しく肥大した脂肪組織における糖代謝能は、その脂肪重量1g当たりの糖酸化能、脂肪合成能は低下しているが、添加インスリンに対する感受性は、必ずしも低下していない。この点では高血糖をとまなう高インスリン血症を示すdb/dbマウスとは異なり、Zuckerラットの血糖値は、生涯にわたって正常ラットとの間に有意の差はみられない。ヒトでも肥満者はインスリン抵抗性を示し、肥満度1.48 (s-IRIは正常者の2.8倍) ではインスリン感受性のみが低下しているが、肥満度1.62 (s-IRIは正常者の5.8倍) ではインスリン感受性、反応性ともに低下した<sup>11)</sup>。

#### [血中インスリンと体重・臓器重量]

s-IRIの上昇と組織抵抗性は、著しい肥満をもたらす。体脂肪蓄積に働く三つの因子(a) 脂肪合成亢進(b) 脂肪沈着促進(c) 脂肪分解抑制にインスリンが寄与しており、Zuckerラットの肥満成因の第一義的因子は高インスリン血症といわれている<sup>12)</sup>。本実験においても、図-8に示すように体重とs-IRIは高度に有意 ( $r=0.8809$ ) の正相関を示した。肥満ラットの体重は、摂食量を正常ラットと同量にすることにより、対照飼料(澱粉20%添加)で72.7g (25%低下)、脱脂乳飼料(脱脂粉乳20%添加)で64.5g (22%低下)減少した。同時にs-IRIも摂食量を制限することにより、対照飼料で63%、脱脂乳飼料で50%の低下が認められた。

肥満・制限摂食群の体重は、対照飼料で $218.9 \pm 4.5$ g、脱脂乳飼料で231.6

±3.4gを示し、後者は前者に比べて6% (P < 0.05) の増加が認められ、対照飼料の方が表面的には減量により効果的であるようにみえる。しかし、肥満ラットの摂食制限により、飲水量は対照飼料で23%の減少を示し、正常ラットとはほぼ同量であったが、脱脂乳飼料では自由摂食群に比べて有意の変化はみられず、対照飼料に比べて29%の増加が認められ、対照飼料と脱脂乳飼料との体重差は、体水分量の差である可能性を示唆している。

さらに、肥満・制限摂食ラットの傍子宮脂肪組織の重量は、対照飼料では自由摂食ラットに比べて有意の変化は認められないのに対し、脱脂乳飼料群の脂肪組織は47%の減少を示し、対照飼料に比べて43%の低下を示した。すなわち、対照飼料では摂食量を1/3に減量しても、肥満ラットの脂肪組織の重量は、必ずしも減少しないが、脱脂乳飼料では約1/2に減少させることが可能であった。以上の脱脂乳飼料の効果は、血中FFA値の変化からも明らかである。肥満・制限摂食ラットのFFA値は自由摂食ラットに比べて58%の上昇を示し、脱脂乳飼料により体脂肪のエネルギー転換が促進されていることが示唆された。

次に肥満・制限摂食ラットの肝・腎・心・脾臓の重量は、自由摂食ラットに比べて有意の低下を示すが、特に腎臓・心臓の重量は正常ラットと同程度にまで減少しており、脾臓重量は正常ラットに比べて、対照飼料では40%、脱脂乳飼料では31%の減少がみられ、摂食量制限により、脾臓重量の著しい減少が認められた。しかし、脱脂乳飼料では、対照飼料に比べて腎臓で13%、脾臓で10%の増加が認められ、摂食量制限にともなう臓器重量の減少を脱脂乳飼料はよりゆるやかにしている可能性を示唆している。

Vasselliらの実験でもZuckerラットの摂食量を制限することにより、体重増加を顕著に抑制したが、脂肪組織の細胞数や細胞直径には有意の変化は認められず<sup>(13)</sup>、高脂肪食肥満ラットに対する低エネルギー食の減量効果を検討した実験でも、脂肪組織の細胞直径は縮小したが、細胞数は増加傾向を示し、減量後におこるリバウンド現象に示唆を与えるものである<sup>(14)</sup>。またZuckerラットに消化酵素阻害剤アカルボースを与えることにより、体重増加を抑制したが、

細胞直径は有意に増加し、脂肪重量には有意の減少は認められなかった<sup>(4)</sup>。

さらにZuckerラットの摂食量を制限すると筋肉、腎、脳重量は減少し、特に筋肉の重量は正常ラットに比べて著しく減少するが、体脂肪は維持されていた。

これらの報告と本実験の成績は、肥満ラットの摂食量を制限することによって、体重を減少させることは可能であるが、脂肪組織の細胞数や細胞直径は必ずしも減少せず、脂肪組織重量にも有意の減少は認められず、また、lean body mass (又は臓器重量) が低下することを示している。しかし、市販飼料に脱脂粉乳を加えることにより体脂肪を減少させ、lean body massの喪失もゆるやかであり、摂食量を制限することによってバランスのとれた減量が可能であった。

#### [血中脂質]

肥満ラットの血中コレステロール、TG、LPO、VLDL、FFAは正常ラットに比べて有意に上昇した。特に著しい上昇を示したTGとLDLは、摂食量の制限により有意に減少したが、コレステロール、LPO、VLDLには有意の減少は認められず、FFAは逆に上昇した。しかし、脱脂乳飼料と市販飼料との間には有意の差は認められない。

#### [血液生化学的検査]

肥満ラットのGPT、GOT、ALP、BUNは正常ラットに比べて有意に上昇しており、特にGPTとGOTは著しく上昇した。肥満ラットの肝臓は、組織学的には淡明化と腫大がみられ、脂質含量は肝中TGが正常ラットに比べ3倍以上に増加した。摂食量の制限によりGPT、GOT、ALP、BUNともに有意の減少がみとめられ、肝中TGも35%又は49%の減少がみられ、摂食量制限により血液生化学的成分の改善に有効であることが明らかになった。また脱脂乳飼料はGPTの低下をさらに促進した。

## V. 要 約

- (1) 遺伝性肥満Zucker fattyラットを用いて肥満治療における食事療法に、牛乳が如何なる意義を有するかについて検討した。
- (2) 飼料は、市販粉末飼料に脱脂粉乳を20%添加して脱脂乳飼料とし、澱粉20%を加えた対照飼料と比較・検討した。
- (3) 肥満ラット、正常ラットともに自由摂食 (ad libitum feeding) 群では、脱脂乳飼料の血中脂質低下効果は、認められなかった。
- (4) 肥満ラットの摂食量を、正常ラットと同量にすることにより、(約2/3に減食restricted feeding)、脱脂乳飼料で飼育したラットの体脂肪は減少し、摂食量制限にともなうlean body massの喪失も、対照飼料に比べてゆるやかであり、バランスのとれた減量が可能であった。

## 文 献

- 1) Hugert HB, Finleib M, McNamara PM. and Casteau WI: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 67: 968-977 1983
- 2) 宮崎 滋、内藤周幸、川村光信、久保善明、高橋 晶、中川高志、松島昭彦、林 洋、片岡亮平: 肥満患者の食事療法におけるトリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) 併用の効果について。第2回肥満研究会記録、240-244 1982
- 3) 角田博信、堀田 暁、亀井 泉、木村雅夫、深沢英雄、洪 尚樹、坂本信夫: 肥満者の体重および内分泌・代謝に及ぼすMazindolの急性、短期効果。第2回肥満研究会記録、237-239 1982
- 4) Puls. W. and Keup. P: Influence of  $\alpha$ -amylase inhibition (BAYd 7791) on blood glucose, serum insulin and NEFA in starch loading tests in rats, dogs and man, *Diabetologia* 9. 97-101 1973
- 5) Yen T.Y. Allan J.A. Pearson D.V.M. Action J. and Greenberg M.M.: Prevention of obesity in Avy/a mice by dehydroepiandrosteron. *Lipids* 12, 409-413 1962
- 6) 内藤周幸: 肥満症の治療食における高脂肪食の立場とその意義、最新医学 22 1742-1754 1967
- 7) Zucker L.M. and Zucker T.F. : Fatty, a new mutation in the rat, *J. Hered.* 52, 275-278 1961
- 8) Zucker L.M. : Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipidemia, *Ann N.Y. Acad. Sci.* 131. 447-458 1964
- 9) Zucker T.F. and Zucker L.M. : Fat accumulation and growth in the rat, *J.Nutrition* 80, 6 1963
- 10) Johnson P.R. Ster J.S. Greenwood W.R.C. and Hirsch J. : Adipose tissue hyperplasia and hyperinsulinemia in Zucker obese female rats



Metabolism 27 1941 1978

- 11) Ciaraldi T.P. Kolterman O.G. and Olefsky J.M. : Mechanism of the postreceptor defect in insulin action in human obesity. J. Clin. Invest. 57, 1165-1172 1981
- 12) 井上修二 : 実験的肥満の成因 蛋白質 核酸 酵素 24 1508-1520 1979
- 13) Vasselli J.R. Cleary M.P. Jen K-L.C. and Greenwood M.R.C. : Development of food motivated behavior in free feeding and food restricted Zucker fatty (fa/fa) rats. Physio.Behavior 25. 565-573 1980
- 14) 藤井康弘、正木恭介、吉満 斎 : 高脂肪食性肥満ラットに対する低エネルギー食の減量効果、第7回日本肥満学会記録 204-205 1986
- 15) Vasselli J.R. and Haraczkiwicz E. : Effects of a glucosidase inhibitor (Acarbose. BAYg 5421) on the development of obesity and food motivated behavior in Zucker (fafa) rats. Pharmaco. Biochem, Behavior 19. 85-95 1983
- 16) Cleary M. and Vasselli J.R. : Reduced organ growth when hyperphagia prevented in Genetically obese (fa/fa) Zucker rats Proceed.Soc. Exp,Biol. Med. 167. 616-623 1981

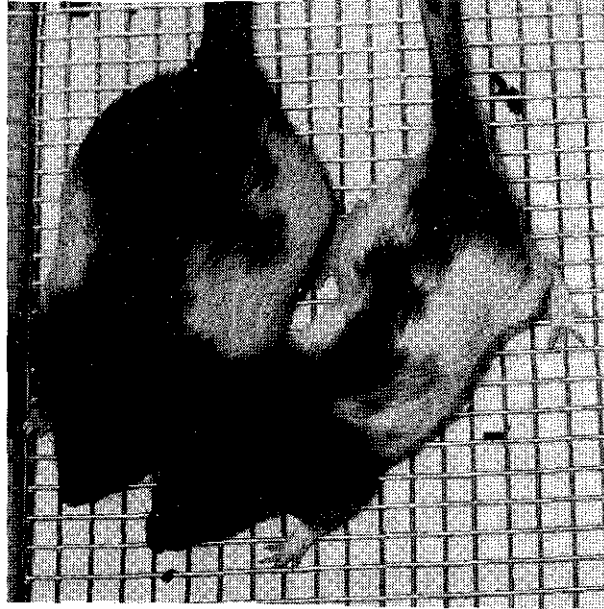


図-1 20週令の雄性のZucker fatty ラットとその正常同腹仔

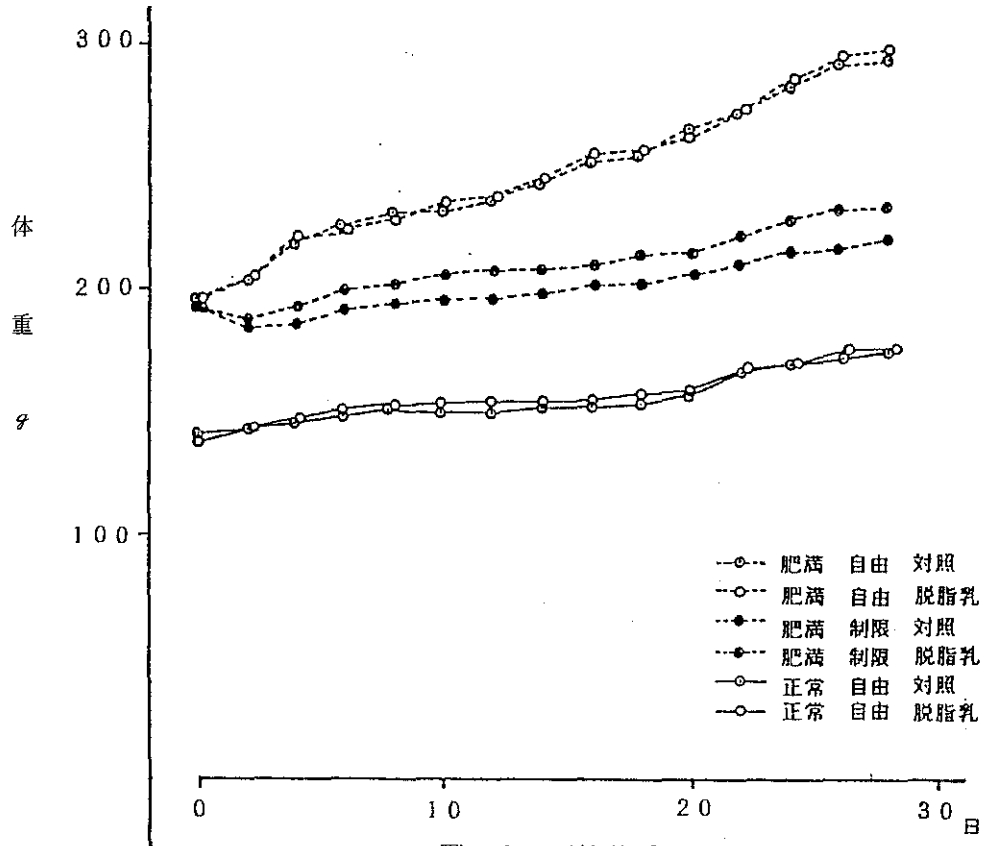


図-2 平均体重の変化

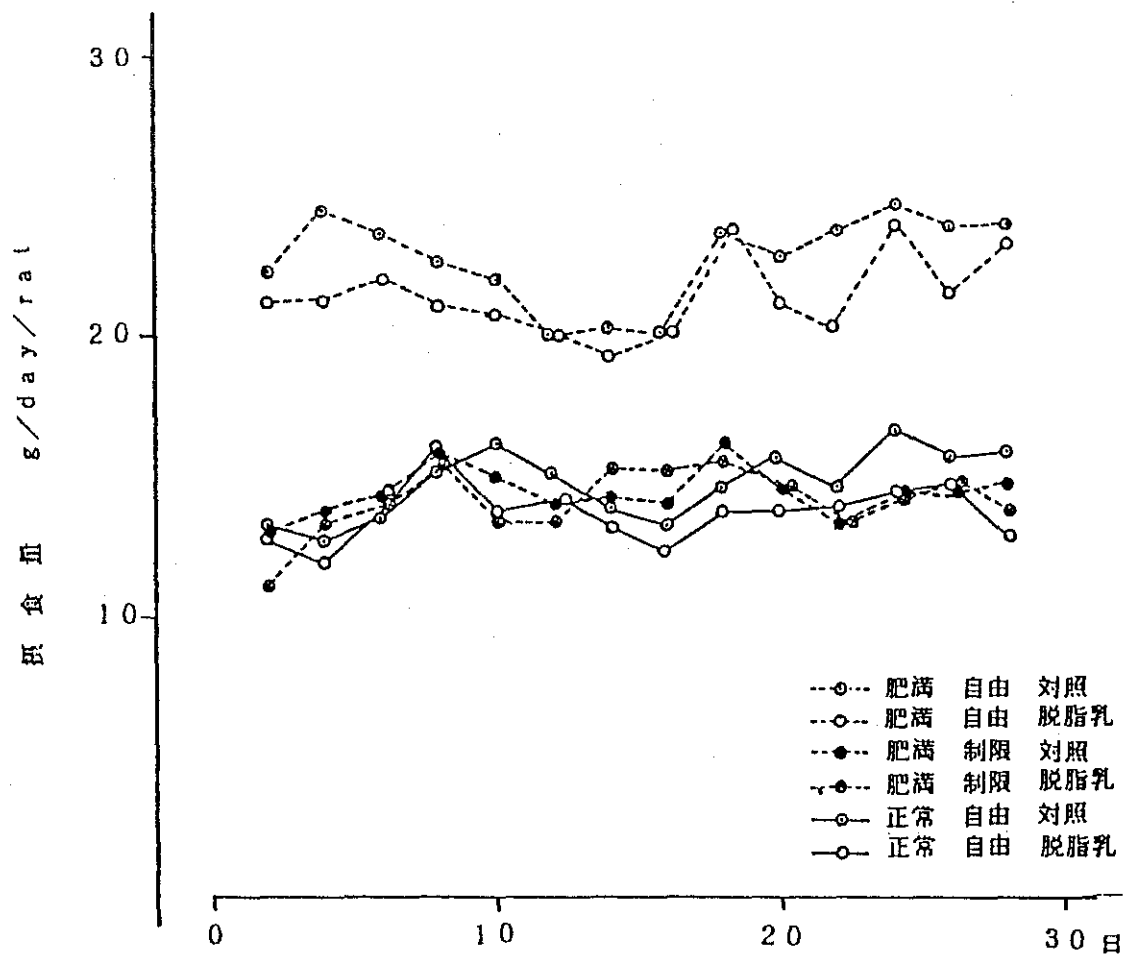


図-3 摂食量の変化

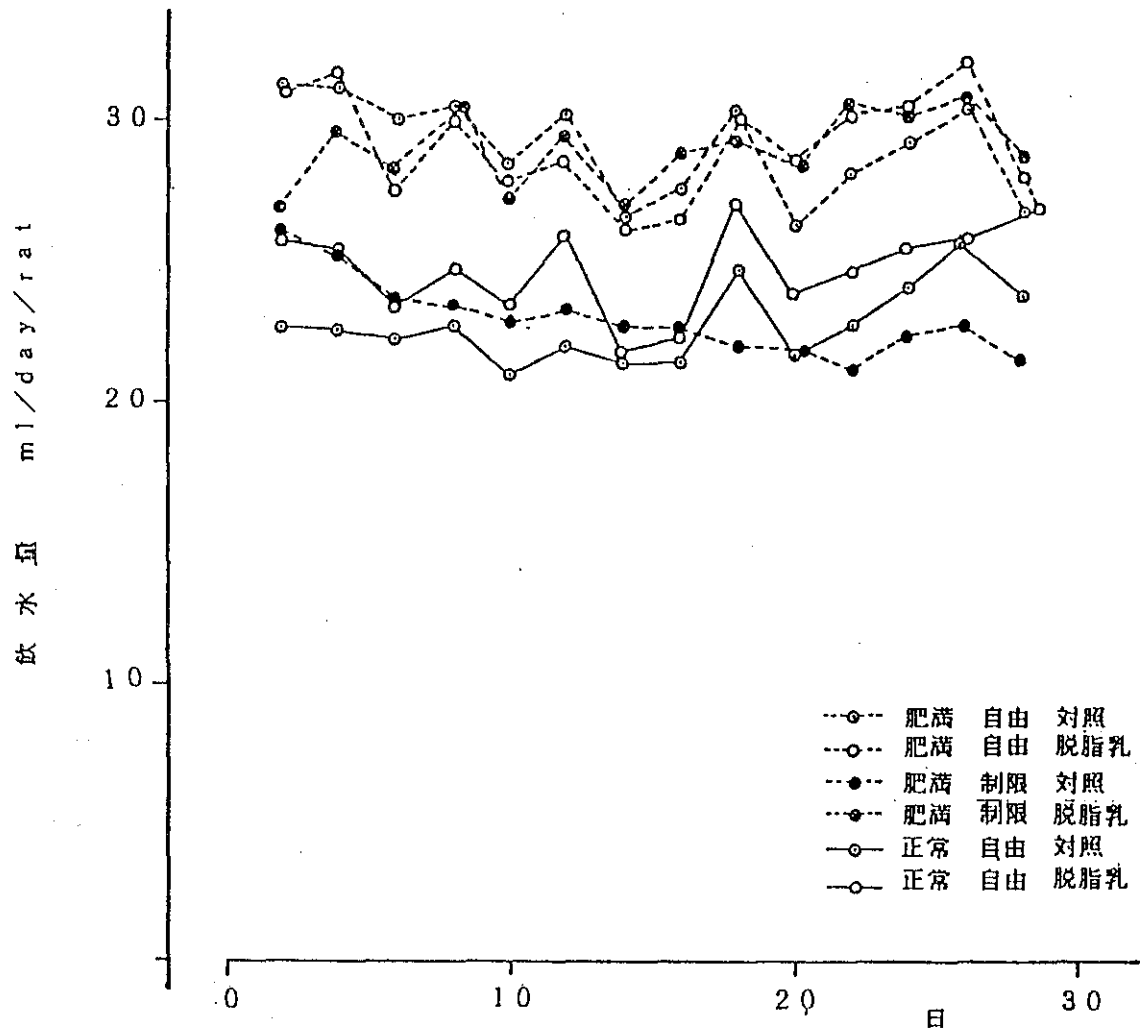


図-4 飲水量の変化

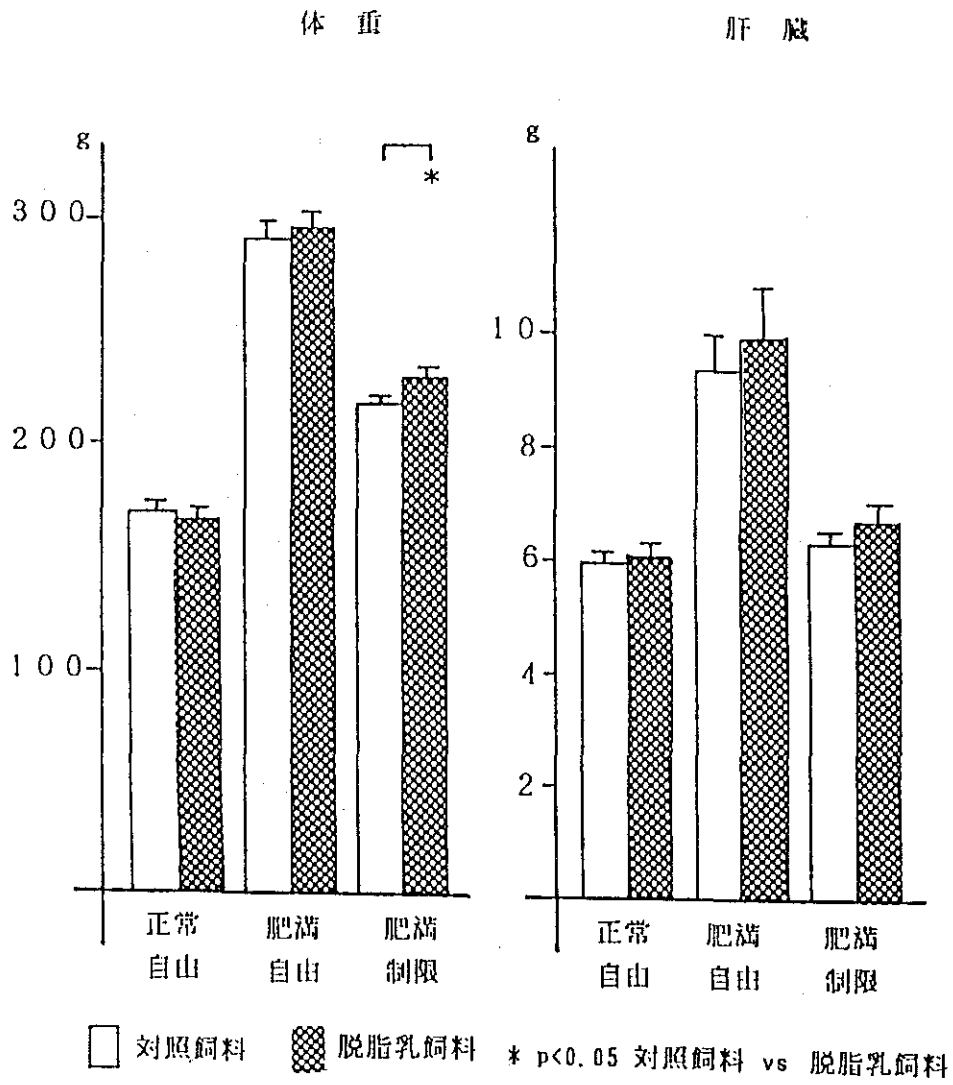


図-5 体重と肝臓重量の変化

腎 臓

脾 臓

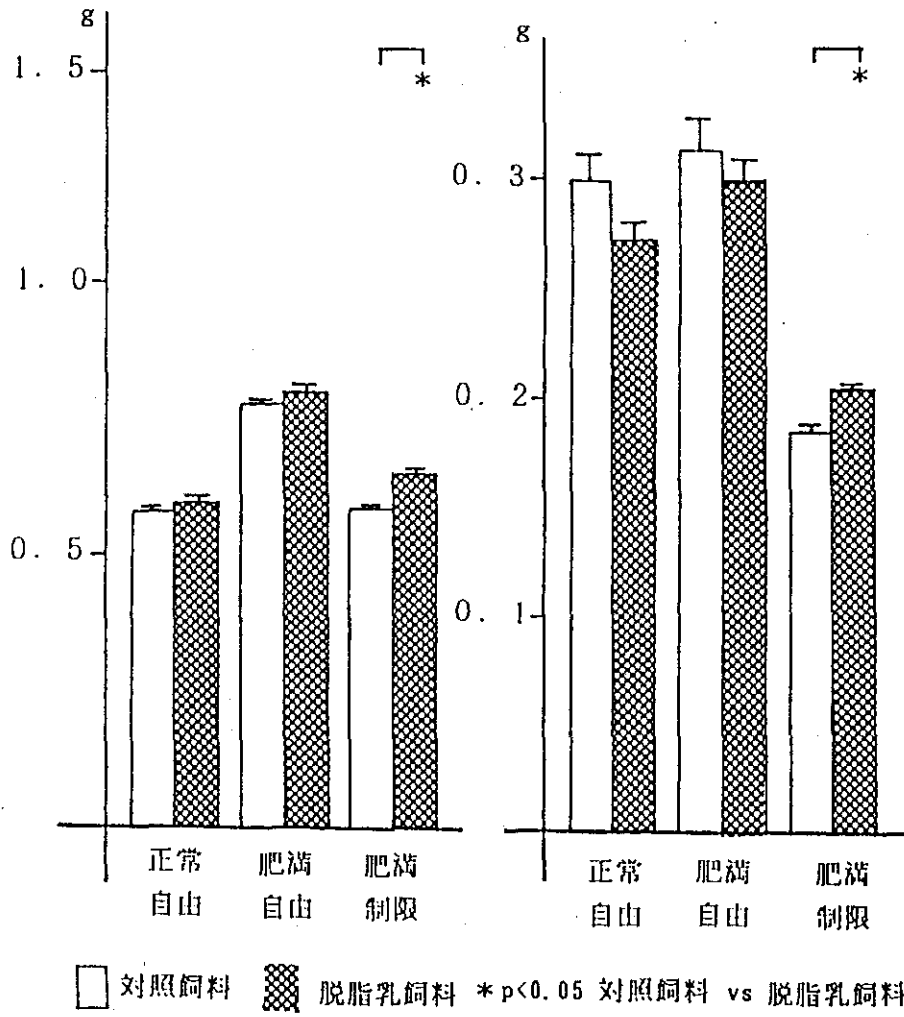


図-6 腎臓と脾臓の重量の変化

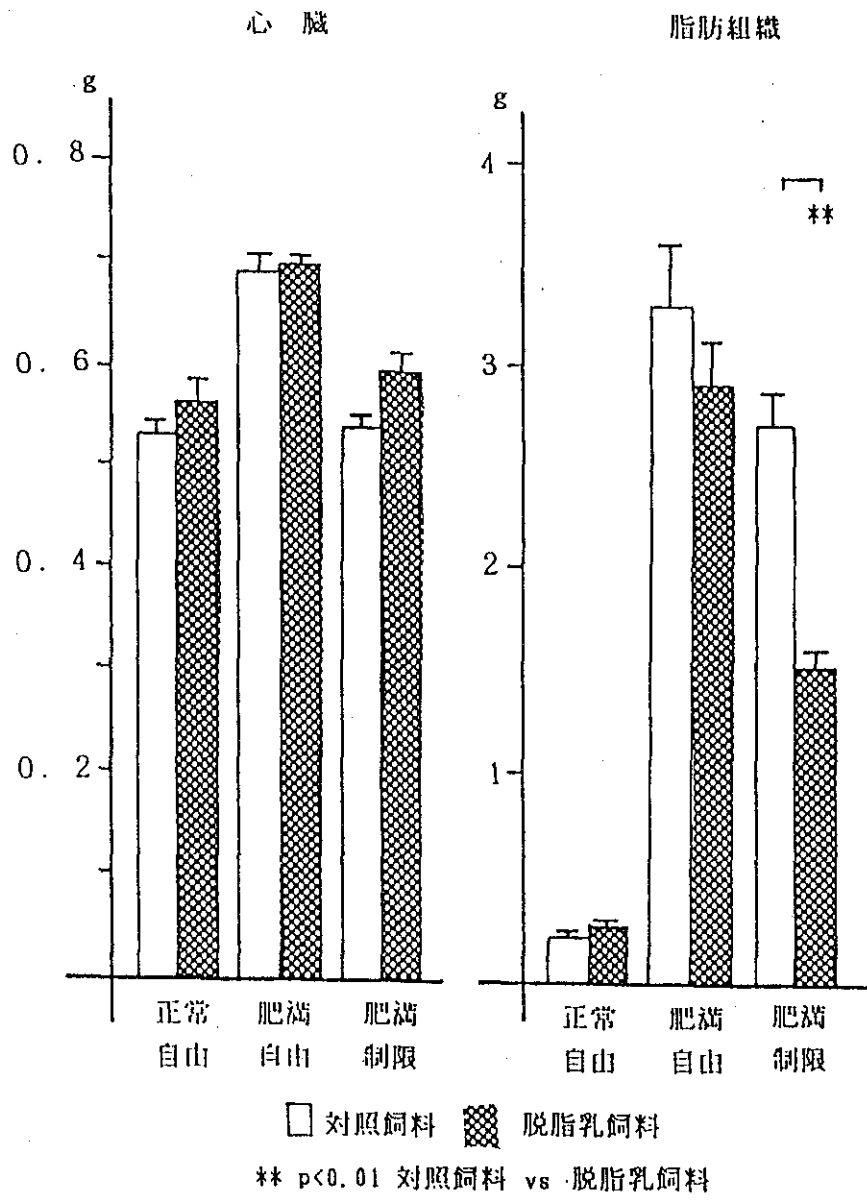


図-7 心臓と脂肪組織の重量の変化

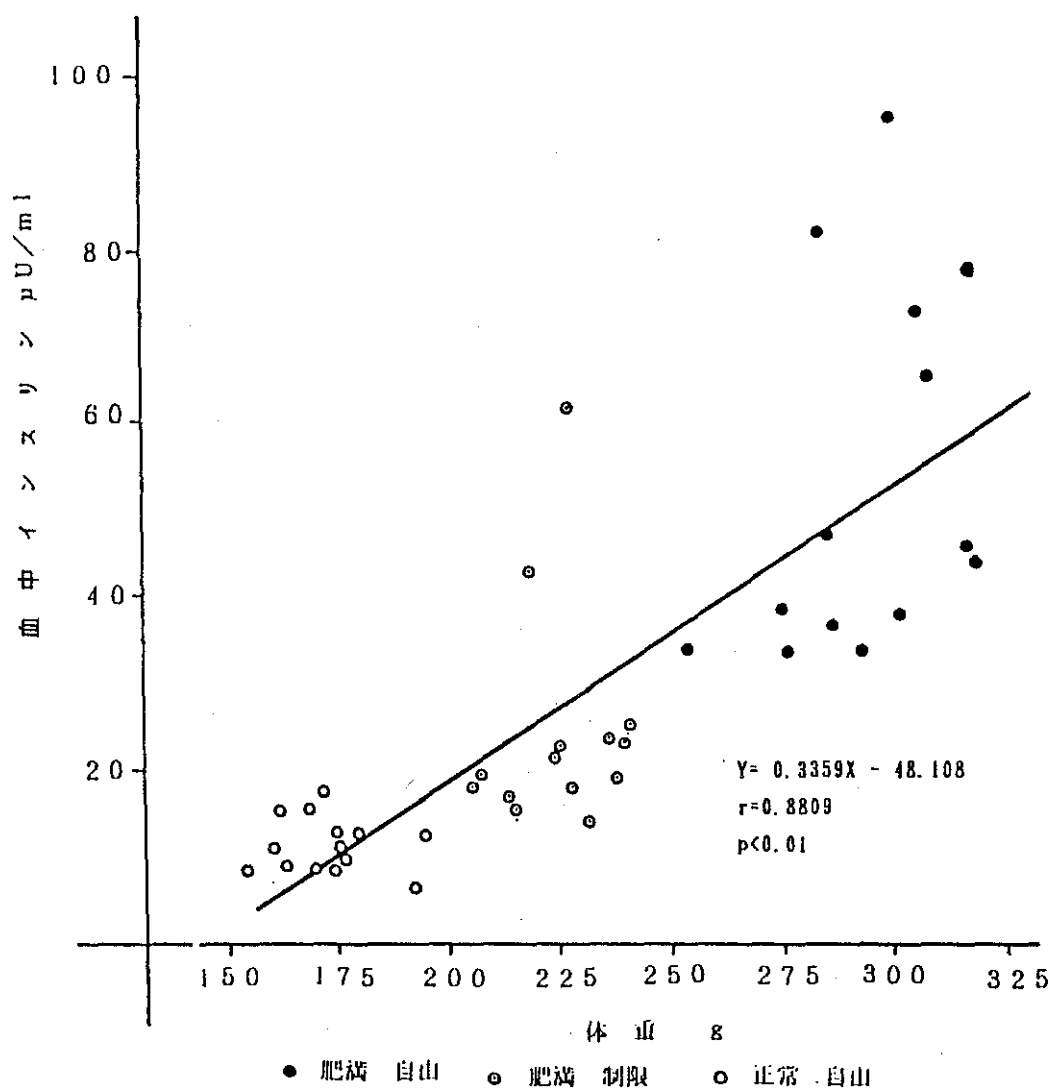


図-8 体重と血中インスリンとの相関性



表-1 脱脂粉乳の成分

脱脂粉乳成分										
成分表 1 (一般成分) 100g										
エネルギー	水分	蛋白質	脂質	炭水化物	g	灰分				
Kcal	g	g	g	糖質	繊維	g				
358	3.6	35.0	0.8	52.2	0.0	8.2				
成分表 2 (微量成分) 100g										
無機質			ビタミン							
カルシウム	リン	鉄	ナトリウム	カリウム	(食塩)	A効力	B1	B2	ナイアシン	C
mg	mg	mg	mg	mg	g	IU	mg	mg	mg	mg
1100	1000	0.5	570	1800	0.0	20	0.30	1.60	1.1	5

雪印乳業分析センターの資料から

表-2 作製した飼料の成分

飼料成分			
分析試験項目	対照飼料	脱脂乳飼料	分析方法
水分	9.6%	7.6%	常圧加熱乾燥法
粗蛋白質	20.3%	27.1%	ケルダール法 (注1)
粗脂肪	3.6%	3.6%	ジエチルエーテル抽出法
粗繊維	3.2%	2.9%	濾過法
粗灰分	6.0%	7.5%	直接灰化法
可溶無窒素物	57.3%	51.3%	(注2)
カロリー(ボンカロリメーターによる)	422	433	
Kcal/100g			

注 1: 窒素・蛋白質換算係数 6.25

注 2: 100 - (水分 + 粗蛋白質 + 粗脂肪 + 粗繊維 + 粗灰分)

日本食品分析センターによる分析

表-3 1日当たりの摂食量と摂取カロリー量

			摂食量	摂取カロリー量
			g/day/rat	Kcal/day/rat
正常	自由	対照	14.6 ± 0.3	62.1 ± 1.3
	自由	脱脂乳	13.8 ± 0.3	57.9 ± 1.6
			ns	ns
肥満	自由	対照	22.6 ± 0.4	96.9 ± 2.2
	自由	脱脂乳	21.4 ± 0.5	92.3 ± 2.0
			ns	ns
肥満	制限	対照	14.5 ± 0.2	61.1 ± 1.0
	制限	脱脂乳	14.2 ± 0.3	61.0 ± 1.4
			ns	ns

mean±SE

表-4 1日当たりの各ラットの飲水量

			飲水量
			ml/day/rat
正常	自由	対照	23.0 ± 0.4
	自由	脱脂乳	24.7 ± 0.4
			+7.4% **
肥満	自由	対照	28.8 ± 0.5
	自由	脱脂乳	29.0 ± 0.6
			ns
肥満	制限	対照	22.1 ± 0.8
	制限	脱脂乳	28.5 ± 0.6
			+29.0% **

mean±SE \*\* p<0.01

表-5 血中脂質

			cholesterol	TG	LPO	FFA
			mg/dl	mg/dl	nmole/ml	mEq/l
1	正常	自由 对照	58.6±6.5	49.7±4.1	3.89±0.15	0.847±0.052
2		自由 脱脂乳	58.7±4.5	57.4±6.5	3.72±0.08	0.839±0.054
3	肥満	自由 对照	122.1±10.7	512.6±77.1	5.15±0.26	1.123±0.061
4		自由 脱脂乳	132.1±2.52	393.7±47.4	4.67±0.18	1.030±0.039
5	肥満	制限 对照	117.3±17.2	200.9±17.6	5.41±0.24	1.397±0.062
6		制限 脱脂乳	120.0±14.5	182.0±13.8	5.56±0.24	1.622±0.061
1	v s	2	ns	ns	ns	ns
3	v s	4	ns	ns	ns	ns
5	v s	6	ns	ns	ns	+16.1% *
1	v s	3	+108.4% **	+931.4% **	+32.4% **	+32.6% **
3	v s	5	ns	-60.8% **	ns	+24.4% **
2	v s	4	+125.0% **	+585.9% **	+25.5% **	+22.8% *
4	v s	6	ns	-53.8% **	ns	+57.5% **

mean ± SE \* p<0.05 \*\* p<0.01

表-6 血中リポ蛋白

			LDL	VLDL
			mg/dl	mg/dl
1	正常	自由 对照	23.1±4.4	<10
2		自由 脱脂乳	23.7±2.5	<10
3	肥満	自由 对照	156.0±25.8	66.0±18.1
4		自由 脱脂乳	132.1±25.8	47.6±12.4
5	肥満	制限 对照	84.9±10.4	29.1±7.2
6		制限 脱脂乳	59.7±7.0	16.8±3.1
1	V S	2	ns	ns
3	V S	4	ns	ns
5	V S	6	ns	ns
1	V S	3	+578.3% **	
3	V S	5	-45.6% *	ns
2	V S	4	+457.4% **	
4	V S	6	-54.8% *	ns

mean ± SE \* p<0.05 \*\* p<0.01

表-7 血中グルコース、インスリン、Ca値

			glucose	IRI	Ca
			mg/dl	$\mu$ U/ml	mg/dl
正常	自由	対照	157.6 $\pm$ 12.5	11.71 $\pm$ 1.54	9.11 $\pm$ 0.21
	自由	脱脂乳	154.7 $\pm$ 11.8	12.41 $\pm$ 0.92	8.89 $\pm$ 0.34
肥満	自由	対照	158.4 $\pm$ 11.3	51.86 $\pm$ 6.08	11.34 $\pm$ 0.25
	自由	脱脂乳	132.0 $\pm$ 19.9	52.14 $\pm$ 9.41	11.86 $\pm$ 0.36
肥満	制限	対照	132.9 $\pm$ 9.1	19.29 $\pm$ 1.22	9.29 $\pm$ 0.46
	制限	脱脂乳	130.0 $\pm$ 9.1	26.33 $\pm$ 4.17	10.23 $\pm$ 0.50
1	v s	2	ns	ns	ns
3	v s	4	ns	ns	ns
5	v s	6	ns	ns	ns
1	v s	3	ns	+342.9% **	+24.5% **
3	v s	5	ns	-62.8% **	-18.1% **
2	v s	4	ns	+319.5% **	+33.4% **
4	v s	6	ns	-49.5% **	-13.7% *
mean $\pm$ SE			* p<0.05	** p<0.01	

表-8 肝臓中の中性脂肪とコレステロール

			triglyceride	cholesterol
			mg/g	mg/g
正常	自由	対照	11.78 $\pm$ 0.35	1.616 $\pm$ 0.095
	自由	脱脂乳	11.53 $\pm$ 0.87	1.688 $\pm$ 0.119
肥満	自由	対照	39.32 $\pm$ 6.68	2.432 $\pm$ 0.225
	自由	脱脂乳	44.14 $\pm$ 7.73	1.671 $\pm$ 0.259
肥満	制限	対照	25.49 $\pm$ 1.88	1.560 $\pm$ 0.058
	制限	脱脂乳	22.69 $\pm$ 1.50	1.746 $\pm$ 0.046
1	v s	2	ns	ns
3	v s	4	ns	ns
5	v s	6	ns	ns
1	v s	3	+233.8% **	+50.5% **
3	v s	5	ns	-35.9% **
2	v s	4	+282.8% **	ns
4	v s	6	-48.6% *	ns
mean $\pm$ SE			*p<0.05	**p<0.01

表-9 血液生化学的检查

	GPT	GOT	ALP	BUN
1 正常 自由 对照	34.5±2.4	29.9±2.8	13.10±1.18	25.20±0.80
2 自由 脱脂乳	25.2±1.8	22.9±1.7	10.90±0.56	26.29±0.60
3 肥满 自由 对照	119.8±10.5	127.3±16.9	28.66±1.35	37.90±1.19
4 自由 脱脂乳	105.3±11.9	112.7±10.5	28.16±1.43	39.79±1.18
5 肥满 制限 对照	70.1±5.6	61.7±6.2	17.47±1.28	24.53±1.08
6 制限 脱脂乳	53.4±3.5	61.4±3.5	14.44±2.05	26.91±1.15
1 v s 2	-26.9% *	ns	ns	ns
3 v s 4	ns	ns	ns	ns
5 v s 6	-23.8% *	ns	ns	ns
1 v s 3	+247.2% **	+325.8% **	+118.8% **	+50.4% **
3 v s 5	-41.5% **	-51.5% **	-39.0% **	-35.4% **
2 v s 4	+317.5% **	+392.1% **	+158.3% **	+51.3% **
4 v s 6	-49.3% **	-45.5% **	-48.7% **	-32.4% **

mean ± SE \* p<0.05 \*\* p<0.01

GPT-Karmen unit GOT-Karmen unit

ALP-King Armstrong unit BUN-mg/dl