

# 論文内容要旨

Effects of long-term childhood exercise and detraining on lipid accumulation in metabolic-related organs

(代謝関連臓器の脂質蓄積に対する小児期の長期運動効果とトレーニング解除の影響)

PLoS ONE, 2022, 17(6):e0270330.

主指導教員：浦川 将 教授

(医系科学研究科 運動器機能医科学)

副指導教員：濱田 泰伸 教授

(医系科学研究科 生体機能解析制御科学)

副指導教員：寺山 隆司 教授

(医系科学研究科 顎顔面解剖学)

NGUYEN SON TIEN

(医系科学研究科 総合健康科学専攻)

## Abstract

Childhood obesity is globally on the rise and carried over to adulthood. Obese children have a higher risk of developing metabolic disorders later in life. Interventions for obesity include diet, exercise, and medical treatments, and those are proven effective on preventing and treating. However especially in exercise, obese children tend to have trouble adhering to a continual exercise program. Therefore, discontinuation of exercise could induce a detraining effect, which may negatively impact children's metabolic health. In obese adults, after cessation of exercise, lipid accumulations in the whole body appear to partially or completely attenuate the effectiveness of the previous exercise. Lipid accumulation during the detraining period occurs in the main lipid supply organs, such as the intra-abdominal white adipose tissue (WAT), brown adipose tissue (BAT), and liver. Moreover, lipid accumulation in organs increases insulin resistance, which is similar to a vicious cycle. However, information regarding lipid accumulation in children with obesity undergoing detraining is limited. Therefore, we conducted this study with the aim of evaluating the effect of early long-term regular exercise and detraining on the prevention of childhood obesity through fat accumulations in metabolic-related organs.

Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat is an obesity model characterized by hyperphagia due to the loss of cholecystokinin receptor-1 in the dorsomedial hypothalamus, leading to decreased satiety. The natural progression of obesity and obesity-related metabolic complications in OLETF rats reflects human childhood obesity, leading to metabolic health problems in adulthood. Therefore, in our study, four-week-old male OLETF and Long-Evans Tokushima Otsuka rats were employed as obese and non-obese control groups. OLETF rats were assigned to sedentary and exercise groups. The exercise group performed wheel running from 4 to 12 week-old (i.e, childhood period) and detraining from 12 to 20 week-old (i.e, transition period from childhood to adulthood).

At 12-week-old immediately after the exercise period, regular exercise completely inhibited hyperphagia, obesity, enlarged pancreatic islets, lipid accumulation and lobular inflammation in the liver, hypertrophied adipocytes in the WAT, and BAT whitening in OLETF rats. In addition, exercise attenuated the decrease in the ratio of muscle wet weight to body weight associated with obesity. Decreased food consumption was maintained during the detraining period, which inhibited obesity and diabetes at 20-week-old after the detraining period. Histologically, childhood exercise inhibited the enlargement of pancreatic islets after the detraining period. In addition, inhibition of lipid accumulation was completely maintained in the WAT and BAT after the detraining period. However, the effectiveness was only partially successful in lipid accumulation and inflammation in the liver. The ratio of muscle wet weight to body weight was maintained after detraining.

In conclusion, early long-term regular exercise effectively prevents obesity and diabetes in childhood, and its effectiveness can be tracked later in life. The present study suggests the importance of exercise during childhood and adolescence to inhibit hyperphagia-induced lipid accumulation in metabolic-related organs in adulthood despite exercise cessation.

小児肥満は世界的に増加しており、成人期にその影響が持ち越されています。肥満の子供は、後年に代謝障害を発症するリスクが高くなります。肥満への介入には、食事療法、運動、および医学的治療が含まれ、それらは予防および治療に効果をもたらすことが証明されています。しかし、特に運動では、肥満の子供が継続的な運動プログラムを順守するのに苦労する傾向があります。したがって、運動を中止すると、脱訓練効果として子供の代謝の健康面に悪影響をもたらします。肥満の成人では、運動をやめた後、身体に脂肪が部分的あるいは全体に蓄積すると、以前の運動効果が減弱してしまいます。脱訓練期間中の脂質蓄積は、腹腔内の白色脂肪組織（WAT）、褐色脂肪組織（BAT）、肝臓など主要な脂質供給器官で発生します。さらに、臓器に脂質が蓄積するとインスリン抵抗性が高まり、悪循環をもたらします。しかしながら、脱訓練による肥満の子供にみられる脂質蓄積についての情報は限られています。そのため、我々は、早期の長期定期運動と脱訓練の効果が、代謝関連臓器への脂肪蓄積による小児肥満の予防にもたらす影響を検証することを目的として研究を実施しました。

Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットは、背内側視床下部のコレシストキニン受容体-1 欠損による満腹感低下によって過食症がもたらされる特徴を有する肥満モデル動物です。OLETF ラットにおける肥満および肥満関連の代謝性合併症の自然進行は、ヒトの小児肥満を反映しており、成人期の代謝の健康面に問題となります。したがって、我々の研究では、開始時 4 週齢の雄 OLETF および Long-Evans Tokushima Otsuka ラットを肥満および非肥満の対照群としました。OLETF ラットは、運動群と非運動群に分けました。運動グループは、4～12 週齢（小児期に相当）から輪車運動を行い、12～20 週齢（成人期への移行期に相当）に脱訓練を設定しました。

運動期間直後の 12 週齢では、定期的な運動により、過食症、肥満、膵臓の肥大、肝臓の脂質蓄積と肝小葉の炎症、WAT の肥大した脂肪細胞、OLETF ラットの BAT の白色化が完全に抑制されました。さらに、運動は、肥満に関連する体重に対する筋肉の湿重量比率の減少を弱めました。脱訓練期間中も摂餌量の減少が維持され、それにより脱訓練期間後の 20 週齢でも肥満と糖尿病が抑制されました。組織学的に、小児期の運動は、脱訓練期間後の膵臓拡大を抑制しました。さらに、脂質蓄積の抑制は、脱訓練期間後、WAT および BAT において完全に維持されました。しかし、肝臓での脂質蓄積と炎症では、効果は部分的にみられました。体重に対する筋肉の湿重量比率は、脱訓練後も維持されました。

結論として、早期の長期定期運動は、小児期の肥満と糖尿病を効果的に予防し、その有効性はその後にも確認することができました。本研究は、成人期の代謝関連器官における過食症による脂質蓄積を阻害するために、たとえ運動をやめることになっても小児期および青年期における運動実施の重要性を示唆しています。