

令和元年6月10日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01446

研究課題名(和文) 長期的有酸素運動の抗加齢効果とその機序の解明および高齢化社会問題解決策の検討模索

研究課題名(英文) The mechanisms of anti-aging effects by chronic exercise

研究代表者

伊藤 大亮 (Ito, Daisuke)

東北大学・医工学研究科・特任助教

研究者番号：50466570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢ラット、若齢ラット、運動介入高齢ラット(Sprague-Dawley (SD)ラット)の3群について、心臓・腎臓機能および機序として、一酸化窒素(NO)系、酸化ストレス系、老化関連指標への長期的運動の影響を比較検討した。運動はトレッドミル有酸素運動を2カ月間行った。血圧は3群間で有意差は認めなかった。NO系、酸化ストレス系パラメータは運動で変化が認められる傾向があり、今後解析を進める。老化関連指標の細胞老化特異的 ガラクトシダーゼ活性を免疫染色で評価したが、運動介入による変化が認められており、今後統計学的検証を進める。腎臓のその他免疫組織化学的検討においても現在解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化への運動療法の有効性の機序が明らかになることで高齢者への運動療法効果のエビデンス構築に寄与し、リハビリテーション分野での効果的な臨床応用が期待される。またNO系関与の解明によりNO系サプリメント等にも応用可能である。これらは高齢化社会における健康寿命延長に寄与し、社会貢献に繋がる。また運動療法は薬物や外科的治療と比較して医療経済面や安全面で優れており、有効性の機序を解明してその普及に寄与することは社会的意義が大きい。さらにこれらの基礎データは将来のAnti-aging薬開発にも資することになる。

研究成果の概要(英文)：The present study evaluated the effects of the chronic aerobic running exercise on senescence, cardiac and renal function, and renal nitric oxide (NO), oxidative stress system in old rats (Sprague-Dawley (SD) rats). Rats were randomly divided into 3 groups, young (3 months), old (20 months) and old with forced treadmill exercised (20 m/min, 60 min/day, 5 days/week, 8 weeks) groups. There was no significant difference in systolic blood pressure between the groups. Exercise tended to have effect on renal NO and oxidative stress system parameters (in progress). Senescence-associated expression of  $\alpha$ -galactosidase (SA- $\alpha$ -Gal) activity in renal tissues (histochemically detected) have been suppressed by exercise (analysis are in progress).

研究分野：リハビリテーション学、腎臓病学、循環器病学、運動生理学、腎生理学、高血圧、一酸化窒素、酸化ストレス

キーワード：運動療法 リハビリテーション 抗加齢効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

運動療法は筋力増強に加えて降圧や臓器保護効果など多面的効果を有するために、機序解明が困難でエビデンスが不足している。研究代表者は一貫して基礎的研究による運動療法の有効性の機序解明に取り組んできた。まず高血圧モデルにて長期的有酸素運動による降圧と腎臓の NO 合成酵素 (NOS) 発現増強の関与を明らかにした (*Clin Exp Pharmacol Physiol* 40: 74-82, 2013)。また心不全における心腎連関への運動の効果に着目し、心不全モデルにて心・腎機能改善と心・腎組織 NOS 発現回復の関与を解明した (*Clin Exp Pharmacol Physiol* 40: 617-625, 2013)。更に運動と併用される薬剤の効果機序解明にも取り組み、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の腎保護効果と NOS 発現増強の関与を解明した (*J Hypertens* 28: 2278-2288, 2010)。また、メタボリック症候群の代表的疾患である肥満合併糖尿病への運動の効果に焦点をあて、糖尿病性腎症改善とその機序が腎組織の NOS 発現増強、更に酸化ストレスと糖化ストレス軽減であることを明らかにした (*PLoS ONE* 10: e0138037, 2015)。これら一連の研究成果から、運動効果発現機序として体循環で重要な心臓と腎臓における組織 NO 系の関与が強く示唆される。そこで本研究は高齢化社会における健康寿命延長への医学的社会的貢献を目的に、老化に対する運動の抗加齢と心・腎保護効果に着目し、エビデンス向上のための機序解明として心・腎組織の NO 系および老化関連指標への影響の検討を着想するに至ったものである。

## 2. 研究の目的

運動療法は心疾患、脳血管疾患、糖尿病などに対するリハビリテーションとしてその有効性が認められている。運動療法は抗加齢効果を有することが基礎研究や臨床研究で一部示されているがその機序は不明な点が多い。研究代表者は一貫して運動療法、特に長期的有酸素運動の有効性の機序解明に取り組み、疾患モデル動物を用いて心臓や腎臓における一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) 系や酸化ストレス系の関与等を明らかにしてきた。本研究は老化モデルを用いて長期的有酸素運動の抗加齢効果と心・腎保護効果および NO 系に焦点をあててその機序解明を目指す。この研究成果から高齢者に対する運動療法の抗加齢と心・腎保護効果のエビデンス向上、運動療法の普及促進、高齢化社会における健康寿命延長へとつなげることを目的とする。

## 3. 研究の方法

3 年の期間内で老化に対する長期的有酸素運動の抗加齢、心・腎保護効果およびその機序を解明する。高齢、若齢ラットを用いて血圧、心機能 (心エコー検査) 腎機能 (クレアチニンクリアランス) 測定、心・腎組織の NOS、酸化ストレス関連酵素発現や老化関連指標の定量および心臓、腎臓の組織学的解析により比較検討する。

## 4. 研究成果

血圧は 3 群間で有意差は認めなかった。NO 系、酸化ストレス系パラメータは運動で変化が認められる傾向があり、今後解析を進める。老化関連指標の細胞老化特異的 ガラクトシダーゼ活性を免疫染色で評価したが、運動介入による変化が認められており、今後統計学的検証を進める。腎臓のその他免疫組織化学的検討においても現在解析中である。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計4件)

1. Hu G, Ito O, Rong R, Sakuyama A, Miura T, Ito D, Ogawa Y, Kohzuki M. Pitavastatin Upregulates Nitric Oxide Synthases in the Kidney of Spontaneously Hypertensive Rats and Wistar-Kyoto rats. *Am J Hypertens* 31: 1139-1146, 2018  
DOI: 10.1093/ajh/hpy098. (査読有)
2. Kakihana T, Ito O, Sekiguchi Y, Ito D, Goto H, Akamatsu D, Matsumoto Y, Kohzuki M. Hip flexor muscle dysfunction during walking at self-selected and fast speed in patients with aortoiliac peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 66: 523-532, 2017  
DOI:10.1016/j.jvs.2017.03.421 (査読有)
3. 伊藤大亮 有酸素運動療法は一酸化窒素合成酵素の発現と活性を促進し, 心腎連関における悪循環を是正する. 東北医学雑誌 128(1) :90-91, 2016 (査読無)
4. 上月正博, 伊藤大亮, 小川佳子, 伊藤 修. 内部障害の予防・改善における身体活動の有用性 腎臓病に対する運動療法 -透析患者と保存期慢性腎疾患患者を対象に-. 体力科学 65(1): 109, 2016 (査読無)

### 〔学会発表〕(計3件)

1. 伊藤大亮. 運動したら腎臓はどうなる?  
第1回COI学会, 大阪大学 中之島センター(大阪市・大阪府), 2018.10.25-26(口演)
2. Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Muroya Y, Ogawa Y, Hu G, Ito O, Kiyomoto H. Effects of aerobic exercise on nitric oxide in the kidneys of type2 diabetic models. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai, Sendai International Center), 2016.5.20-22 (oral, symposiast)
3. Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Muroya Y, Ogawa Y, Hu G, Ishii T, Ito O, Kohzuki M, Kiyomoto H. Effects of aerobic exercise on oxidative stress in the kidneys of type2 diabetic rats. American Heart Association (AHA), Epidemiology and Prevention, Lifestyle and Cardiometabolic Health 2016 Scientific Sessions (Phoenix, AZ, Hyatt Regency) 2016.3.1-4 (poster)

### 〔図書〕(計0件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：清元秀泰  
ローマ字氏名：(KIYOMOTO, hideyasu)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：東北メディカル・メガバンク機構  
職名：非常勤講師  
研究者番号（8桁）：00304585

研究分担者氏名：伊藤 修  
ローマ字氏名：(ITO, osamu)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：大学院医学系研究科  
職名：非常勤講師  
研究者番号（8桁）：00361072

(2)研究協力者

研究協力者氏名：三浦 平寛  
ローマ字氏名：(MIURS, takahiro)

研究協力者氏名：胡 巧尊  
ローマ字氏名：(GAIZUN, hu)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。