

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 2 年 7 月 1 2 日現在

機関番号：94506

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01494

研究課題名（和文）血中脂質メディエーター発現パターンから評価する心不全と心臓リハビリテーション

研究課題名（英文）New insights into the beneficial effects of cardiac rehabilitation for patients with heart failure: HDL cholesterol uptake capacity and pro-resolving lipid mediator response

研究代表者

本庄 友行（Honjo, Tomoyuki）

社会医療法人神鋼記念会（総合医学研究センター）・総合医学研究センター・医長

研究者番号：30457048

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：心臓リハビリテーション（心リハ）の有効性について様々な検討を行った。運動耐容能の改善だけではなく、健康関連QOLの改善、HDL機能の上昇、及び血中IL-6濃度の有意な低下が認められた。炎症に注目し、運動前後の血中脂質メディエーター（LM）発現を比較検討したところ、運動そのものがLM発現を制御していることが明らかになった。その中にDHA由来の炎症収束性LMであるMaresin 1のPathway markerとされる14-HDHAがあり、心リハの抗炎症作用に炎症収束性LMが関与していることが示された。心リハによりHDL機能は改善し、抗炎症作用の機序にLMが関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓リハビリテーションは、心不全を含めた様々な心臓病に対して、広く有効性が認められている。抗炎症作用がその有効性の重要な部分を担っていると考えられるが、その機序は明らかになっていない。今回の研究では、実臨床にて推奨されている嫌気性代謝閾値を基にした心臓リハビリテーションを継続することで、抗炎症作用を持つHDL機能の改善・運動収束性脂質メディエーター発現の増加が示され、抗炎症作用の機序の一つと考えられた。本研究を発展させることにより、より適切な運動処方の構築が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism of beneficial effect of cardiac rehabilitation (CR) from the viewpoint of inflammation and lipid profile. To evaluate HDL function, we used recently developed assay system “cholesterol-uptake capacity: CUC”. For lipid mediator analyses, plasma samples were collected just before and after exercise to measure exercise-induced response. After 5-months CR program, exercise tolerance, health related QOL, and serum IL-6 levels were significantly improved. Although there was no change in HDL-cholesterol levels, HDL function assessed by CUC was significantly increased. Lipid mediator analyses demonstrated that CR significantly increased exercise-induced response of 14-hydroxydocosahexaenoic acid (14-HDHA) which is a precursor to Maresin 1, a pro-resolving lipid mediator. CR increased not only HDL function but also the response of pro-resolving lipid mediator. Those can be the novel mechanisms of beneficial effect of CR.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓リハビリテーション 脂質メディエーター 抗炎症作用 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

高齢化や虚血性心疾患の増加に伴い、我が国の心不全患者は増加の一途である。そのため、これから迎える超高齢化社会に向け、日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を重視した心不全治療として心臓リハビリテーションが脚光を浴びている。

心不全の病態として、血中の CRP や炎症性サイトカイン濃度の上昇が報告されていること、不全心における心筋内炎症細胞浸潤が示されていることから、炎症というものが一つのキーワードとなっている。そのため、心臓リハビリテーションが心不全に及ぼす様々な効果の中で、抗炎症作用も重要なメカニズムの一つと考えられている。

急性炎症は外的損傷に対する生体の防御反応であるが、遷延すると慢性炎症となり、線維化などの不可逆的変化を引き起こす。そのため、生体内では炎症の“惹起”と“収束”という相反するプロセスが適切なタイミングで行われ、炎症を制御している。従来、炎症惹起に関してはプロスタグランジンなどの炎症惹起性脂質メディエーターの関与が指摘されていたが、炎症収束のメカニズムに関しては不明な点が多かった。最近になって、多価不飽和脂肪酸から生成される炎症収束性脂質メディエーター（リポキシン群、レゾルビン群、プロテクチン群、マレイシン群）により制御されていることが解明され、注目を集めている。

本研究において、我々は、心不全を炎症性疾患と捉え、血中の炎症惹起性・収束性脂質メディエーターならびに抗炎症作用を持つ HDL 機能を評価し、心臓リハビリテーションの有効性のメカニズムについて検討を行った。

2．研究の目的

心臓リハビリテーションが心不全に及ぼす効果には様々なものがあり、抗炎症作用もその一つと考えられている。しかし、そのメカニズムは明らかにされていない。

本研究では、近年測定が可能となった血中脂質メディエーター及び HDL 機能に注目し、心臓リハビリテーションの持つ抗炎症作用のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

3．研究の方法

（1）患者エントリーと脂質メディエーター測定

新規に外来心臓リハビリテーションを導入された患者を本研究にエントリーした。ただし、透析導入されている腎不全患者及び治療中の担癌患者は除外した。運動強度に関しては、心肺運動負荷検査から算出された嫌気性代謝閾値を基に運動療法処方を作成した。

食事が脂質メディエーター発現に及ぼす影響を考慮し、運動開始直前と直後に採血を行い、運動による変化率を脂質メディエーター発現変化として解析を行った。血中脂質メディエーターは神戸大学質量分析センターに測定を依頼した。

（2）運動療法そのものによる脂質メディエーター発現変化について

脂質メディエーターの発現制御は明らかにされておらず、運動そのものが脂質メディエーター発現に影響を及ぼすのかを、運動開始直前・直後のデータをもとに解析を行った。

脂質メディエーターとして、アラキドン酸由来のプロスタグランジン群（PGE2、PGD2、PF2_α、TxB2、12S-HHT、EPA 由来のレゾルビン群（RVE1-3）、DHA 由来のレゾルビン群（RVD1-D5）、protectin D1、Maresin 1、Maresin 2 を測定した。また、Pathway marker としてアラキドン酸由来（5-HETE、12-HETE、15-HETE、AAA）、EPA 由来（5-HEPE、12-HEPE、15-HEPE、18-HEPE、EPA）、DHA 由来（4-HDHA、7-HDHA、14-HDHA、17-HDHA、DHA）を測定した。

（3）心臓リハビリテーション（運動療法継続）による各種パラメーターの変化について

心臓リハビリテーションの継続期間は5ヶ月間とし、開始時、開始後1ヶ月、開始後3ヶ月、開始後5ヶ月（慢性期）と経時的に各種パラメーターの測定を行った。

測定項目は、血液検査（脂質、BNP、CRP、IL-6 など）、筋力（膝伸展筋力、握力）、心肺運動負荷検査（CPX）による運動耐容能（最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値など）、SF-36 を用いた健康関連 QOL、新規に開発されたコレステロール取り込み能（Cholesterol Uptake Capacity: CUC）による HDL 機能、運動前後の脂質メディエーター変化とした。

4．研究成果

（1）運動療法による脂質メディエーター発現変化

心臓リハビリテーション開始時の患者について、運動療法そのものが脂質メディエーター発現を変化させるかを検討した。

様々な脂質メディエーターを測定したが、レゾルビン群、Maresin 1/2 は血中濃度が低く、測定不能な検体が多数存在した。組織中ではなく血中濃度を測定した影響と考えられた。ただし、Pathway marker はいずれも測定可能であった。

運動療法の刺激により、プロスタグランジン群の発現は低下傾向であったが、それ以外の脂質

メディエーターは増加傾向が認められた。その中で、EPA および 5-HEPE に有意な変化が認められた。

以上より、運動刺激が脂質メディエーター発現を制御していることが明らかになった。

(2) 心臓リハビリテーション継続による各種パラメーターの変化

心臓リハビリテーションの持つ効果を判定するため、脂質メディエーターや HDL 機能以外に前述のパラメーターを測定し、開始時と慢性期(5ヶ月後)の変化を比較検討した。

血液検査:BNP は予想通り有意な低下を認めた。HDL-C は軽度上昇傾向にあったが有意な変化は認めなかった。LDL-C は低下傾向であったが有意な変化は認めなかった。炎症反応として測定した CRP は低下傾向であったが有意な変化は認めなかった。しかし、IL-6 は有意に低下していた。

筋力:膝伸展筋力、握力ともに慢性期に有意な上昇を認め、運動療法の効果が確認できた。

CPX による運動耐容能:最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値ともに慢性期に有意な改善を認め、運動療法の効果が確認できた。

SF-36 を用いた健康関連 QOL:8 つの下位尺度のうち、身体機能、活力、社会生活機能、日常生活機能(精神) 心の健康に有意な改善が見られ、精神的スコアの改善が目立った。

コレステロール取り込み能(CUC)による HDL 機能:HDL 機能解析に関しては、神戸大学にて最近開発された無細胞系で評価可能な CUC を用いて解析を行った。CUC は慢性期に有意に上昇しており、運動療法による HDL 機能の改善が示された。

また、CUC は SF-36 での精神的指標と有意に正相関しており、メンタルヘルスと HDL 機能との関係も示され、今後の研究課題とした。

脂質メディエーター発現変化:前述のように、運動療法が脂質メディエーター発現を変化させるかを開始時と慢性期とで比較検討した。

開始時に認められた脂質メディエーター発現の反応性は、慢性期になるほど顕著になり、慢性期では EPA と 5-HEPE だけではなく、15-HETE・12-HEPE・15-HEPE・18-HEPE・DHA・4-HDHA・14-HDHA といった脂質メディエーターおよび Pathway marker が運動により有意に増加反応していた。開始時と慢性期とでその反応性(上昇率の変化)を比較すると、14-HDHA は慢性期で有意に反応性が増加していた。すなわち、心臓リハビリテーションの継続が、運動に伴う 14-HDHA の反応を増加させるという結果であった。

DHA 由来の炎症収束性脂質メディエーターである Maresin 1 の Pathway marker とされる 14-HDHA が有意に上昇していたことより、心臓リハビリテーションの抗炎症作用に、炎症収束性脂質メディエーターが関与していることが示唆された。

今回の研究では、実臨床にて推奨されている嫌気性代謝閾値を基にした心臓リハビリテーションを継続することで、抗炎症作用を持つ HDL 機能の改善・炎症収束性脂質メディエーター発現の増加が示され、抗炎症作用の機序の一つと考えられた。本研究を発展させることにより、より適切な運動処方の構築が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoyuki Honjo
2. 発表標題 New insights into the beneficial effects of cardiac rehabilitation: HDL cholesterol-uptake capacity and pro-resolving lipid mediator response
3. 学会等名 American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----