

平成 21 年 4 月 7 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19700559

研究課題名 (和文) 患者個人に適応した慢性心不全に対する安全な運動療法の本格的実用システムの開発

研究課題名 (英文) Development of safety exercise therapy for individual chronic heart failure patents

研究代表者 水野 正樹 (MIZUNO MASAKI)
国立循環器病センター・循環動態機能部・流動研究員
研究者番号：60409711

研究成果の概要：慢性心不全は、自律神経系の異常（交感神経の緊張、迷走神経の減弱）が病態を進行させる主要因である。そのため、治療戦略には自律神経異常の是正が有効である。しかしながら、現行の薬物治療では自律神経異常の是正が不可能であるため、治療原理の異なる非薬物療法、特に、運動療法が注目を集めている。運動療法は自律神経異常を是正し（交感神経の緊張の減弱、迷走神経活動の亢進）、慢性心不全への治療効果が期待されている、しかしながら、慢性心不全の治療戦略としての運動療法は臨床において本格的な実用に至っていない。その理由は、運動療法の効果が定性的であること、方法が画一的であること、安全性が担保されていないこと、作用機序が不明であることが考えられる。そこで、本研究はこれらの問題点を解決し、患者個人に適応した慢性心不全に対する安全な運動療法の本格的実用システムの開発を目的とした。本研究の根幹を担う長期間埋め込み型電極を用いた交感神経活動の記録が、実験手技の未成熟、およびハード面の未整備によって、計画当初想定外の困難を極めた（麻酔下、および短期間の交感神経活動記録には成功を収めた）。1ヶ月間にもおよぶ交感神経活動の慢性記録は、国内外をみても成功を収めている研究者は少なく、今後さらなる実験手技の向上、技術改良等が今後の検討課題となった。運動療法の作用機序の解明を目的として、病態および運動療法が心臓自律神経系に及ぼす影響について検討した。運動療法によって心拍数から推測される自律神経トーンは有意に変化し、交感神経の減弱、迷走神経の減弱が観察された。しかしながら、伝達関数を用いて評価した自律神経の電気刺激に対する心拍数応答に運動トレーニングによる変化は観察されなかった。また、慢性心不全モデルや高血圧モデル動物においても、神経刺激に対する心拍数応答特性にも変化は認められなかった。これらの結果を総合的に解釈すると、運動療法によって生じる心拍変動の変化は、神経終末と心臓との間で生じている末梢側の適応ではなく、中枢性に神経活動が変容している可能性を示唆している。さらに、循環器疾患に観察される心拍変動からみた交感神経の緊張および迷走神経の減弱においても、末梢側（心臓）の神経活動に対する心拍数応答の変容よりも、中枢性の神経活動の変化に起因している可能性を示唆するものである。運動療法がこれら病態モデル動物における心拍数応答特性に及ぼす影響に関しては今後の検討課題である。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 2,100,000 | 0 | 2,100,000 |
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 360,000 | 3,660,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：運動処方と運動療法

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患（心臓病、脳卒中）は、悪性新生物（がん）と並んで本邦における死因の30%、国民医療費の20%（第1位）を占める疾患であり、予防と対策の重要性が高い疾患である。特に、わが国は約30万人の慢性心不全患者を有しており、その半数は5年以内に死亡する。

慢性心不全は、自律神経系の異常（交感神経の緊張、迷走神経の減弱）が病態を進行させる主要因である。そのため、治療戦略には自律神経異常の是正が有効である。実際、申請者の所属研究部は、交感神経抑制・迷走神経刺激によって心不全生存率の劇的な改善に成功している。しかしながら、現行の薬物治療では自律神経異常の是正が不可能であるため、治療原理の異なる非薬物療法、特に、運動療法が注目を集めている。

運動療法は自律神経異常を是正し（交感神経の緊張の減弱、迷走神経活動の亢進）、慢性心不全への治療効果が期待されている、実際、縦断的運動介入研究は運動群の予後が良いことを示している。しかしながら、慢性心不全の治療戦略としての運動療法は臨床において本格的な実用に至っていない。その原因は以下の点にあると考えられる。

原因①：急性および慢性的な運動に対する自律神経応答の量的・時間的動態が、慢性心不全患者のみならず、健常人においても曖昧である（定性的）。

原因②：運動に対する生体応答には個人差が存在するが、慢性心不全患者個人に適応した運動療法を可能にするシステムが存在しない（画一的）。

原因③：一過性の運動自体が、交感神経緊張および迷走神経減弱を惹起し、慢性心不全を増悪させる可能性を秘めており、運動療法の安全性が担保されていない（不安全）。

原因④：本格的な臨床実用には、現行の薬物治療との併用が不可欠であるが、運動療法による自律神経異常是正の作用機序が曖昧であるため、最適な併用療法が不明である（作用機序不明）。

2. 研究の目的

上記の問題点に対応した具体的な対策として、以下に示す4つの研究計画を遂行し、患

者個人に適応した慢性心不全に対する安全な運動療法の本格的実用システムの開発を本研究の目的とする。

研究①：運動に対する自律神経、循環応答をシステム同定し、シミュレーションと実験から、運動に対する自律神経応答を予測、検証する（定量化）。

研究②：患者個人における運動に対する自律神経応答のシステム同定を行い、個人差と病態を考慮した運動療法の最適化を図る（テーラーメイド化）。

研究③：運動療法の適用基準、および生体信号フィードバックシステムを開発し、安全な範囲内で運動負荷を制御可能なシステムを開発する（安全化）。

研究④：運動に対するミクロな生体応答（受容体）の変化を検討し、現行の薬物治療との効果的な併用療法を開発する（作用機序解明）。

3. 研究の方法

研究①運動に対する自律神経、循環応答のシステム同定：本研究は、無拘束下において自律神経活動と循環動態の慢性記録が可能な無線テレメーターを埋込した小動物（ラット）を対象に研究を行う。自律神経活動の測定は、慢性記録に適している腎臓を測定対象とする。慢性心不全モデルは、左室冠動脈の結紮により作成する。運動には、運動強度の制御が可能なトレッドミル装置を用いる。運動強度は個々のラットにおける最大酸素摂取量（Vo2max）を測定し、運動強度を制御可能にする。システム同定は、運動負荷を入力、自律神経および循環応答を出力とした生体内部構造の数理モデル化によって実現する。健常動物と心不全モデル動物の生体システムを比較検討することによって、慢性心不全が運動負荷に対する自律神経、循環応答をどのように変化せるのかを定量的に明らかにする。

研究②テーラーメイド運動療法の実施と効果検証：研究①で明らかとなる運動に対する自律神経応答、循環応答の生体システムを応用し、テーラーメイド運動療法の開発を目指す。まず、健常動物および心不全モデル動物に対して、一定の運動負荷を与えた際の自律神経、循環応答から各個体のシステム同定を

行う。その後、個体差および病態情報が含まれた個体毎のシステムに基づいて、自律神経異常を是正し最適効果を発揮する運動負荷を予測し、テーラーメイド運動療法を行わせる。運動療法を行う過程においても病態は変化しうるので、慢性記録している自律神経活動および血行動態を用いて定期的にシステム同定を繰り返し行い、運動負荷を最適な強度を修正する。

研究③運動療法適用基準指標の開発と安全な運動負荷制御システムの開発：第1段階として、運動療法が適応可能か否かをスクリーニング可能な評価基準を開発する。具体的には、研究①および研究②において観察が予想される、運動中に突然死を起こした個体、運動療法によって病態が増悪した個体、および運動療法による治療効果が得られなかった個体など、それぞれ個体において観察されるシステム特徴や、自律神経活動パターン、血行動態、心機能、梗塞サイズ等の指標を用いて、運動療法の適用が不適切な病態基準について模索する。第2段階として、慢性記録によって得られている自律神経、血行動態から、運動中に突然死を起こした個体のデータを用いて、突然死を予測可能な指標を同定する（交感神経活動の異常、不整脈など）。同定される生理学指標に基づいて、突然死を起こさないレベルに運動負荷を制御可能にする閉ループシステムを開発し、安全な運動負荷システムの開発を目指す。

研究④薬理療法と運動療法の最適な併用効果の検証：研究①～③を行う過程で得られる心臓サンプルを用いて、心臓細胞におけるアドレナリン β 1受容体、ムスカリン2受容体、アンジオテンシンType1受容体のタンパク発現量を western blotting 法を用いて定量する。非運動療法群、運動療法群に観察される差異から運動療法が受容体に及ぼす影響を観察し、心臓受容体レベルでの運動療法の治療機序を明らかにする。その後、運動療法によって治療効果が期待される受容体を同定した上で、現行の薬物療法（ β ブロッカー、ACE阻害薬、ARB）と運動療法を併用した群と、それぞれを単独で行わせた群との心機能および生存率を評価し、治療効果を最大現に発揮する併用パターンについて検討を行う。

4. 研究成果

本研究の根幹を担う研究①の遂行に不可欠な長期間埋め込み型電極を用いた交感神経活動の記録が、手技の未成熟、およびハード面の未整備によって、困難を極めた。麻酔下、および短期間の交感神経活動記録には成功を収めたが、1ヶ月間にもおよぶ交感神経活動の記録は、国内外をみても成功を収めている研究者は少なく、今後さらなる実験手技

の向上、技術改良等の検討が不可欠であろう。以上の理由より、研究①～③の遂行が困難を極めたため、研究④に焦点を絞って研究を遂行した。

実験①

運動療法が心臓自律神経系機能に及ぼす効果について健常動物モデルを対象に定量的に明らかにすることを目的とした。8週齢SDラットを用いて、中・高強度（走速度：18～26 m/min；傾斜15°）の強制トレッドミル運動を1日60分、週5日、12～13週間行わせた。その結果、運動耐用能は対照群（n=8）と比較して運動群（n=12）において有意に増大していた（ 20 ± 4 vs. 33 ± 6 min）。覚醒下における安静時心拍数は、対象群と比較して、運動群で有意に低値を示した（ 337 ± 17 vs. 297 ± 16 bpm）。薬理的な自律神経トーン測定では、交感神経トーンに群間に差は認められなかったが（ 101 ± 25 vs. 94 ± 19 bpm）、迷走神経トーンは運動群で増大傾向にあった（ 43 ± 19 vs. 60 ± 13 bpm）。心拍変動解析では、高周波（0.75～3.3 Hz）のパワーが有意に高値を示した（ 50.8 ± 9.0 vs. 77.7 ± 10 unit）。交感神経トーンの指標である、LF/HFは有意に低値を示していた（ 1.0 ± 0.4 vs. 0.3 ± 0.2 unit.）。次に、麻酔下において、交感および迷走神経刺激に対する心拍応答を測定し、伝達関数を用いたシステム解析を行い、心臓自律神経系への効果を検討した（対照群：n=8、運動群：n=3）。その結果、交感および迷走神経刺激に対する心拍応答システムには、運動療法の効果は認められなかった。

実験②

循環器疾患が心臓自律神経系機能に及ぼす影響について定量的に明らかにすることを目的とした。評価方法は、麻酔下動物を対象に、交感および迷走神経刺激に対する心拍数応答を測定し、伝達関数を用いたシステム解析を用いた。循環器疾患のモデル動物には、冠状動脈結紮による慢性心不全ラット、本態性高血圧ラット（Wister Kyoto）、および加齢ラット（SD系雄、20～23ヶ月齢）を用いた。いずれのモデル動物においても、交感神経刺激に対する心拍数応答の伝達関数は、先行研究同様、2次遅れ低域通過特性で近似できた。しかしながら、正常動物の固有振動周波数（ 0.07 ± 0.01 Hz）と比較して有意な変容は観察されなかった。また、利得にも有意な差は観察されなかった。迷走神経刺激に対する心拍数応答の伝達関数は、1次遅れ低域通過特性で近似できたが、正常動物に観察される遮断周波数（ 0.11 ± 0.06 Hz）と比較して有意な変容は観察されなかった。また、利得においても変化は有意な変化は観察されな

った。

これらの結果は、循環器疾患に観察される心拍変動からみた交感神経の緊張および迷走神経の減弱が、末梢側（心臓）の神経活動に対する心拍応答の変容よりも、中枢性の神経活動の変化に起因している可能性を示唆するものである。運動療法がこれら病態モデル動物における心拍応答特性に及ぼす影響に関しては今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Tadayoshi Miyamoto, Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, and Masaru Sugimachi. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *Journal of Physiological Sciences* Vol. 58, No. 6: 381-388, 2008. 査読有
- 2) Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Tadayoshi Miyamoto, Shuji Shimizu, and Masaru Sugimachi. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* Vol. 293, No. 3: H1564-H1570, 2007. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- 1) 水野正樹, 宮本忠吉 ムスカリン K⁺チャンネルを介した迷走神経性心拍数制御における accentuated antagonism 第 63 回日本体力医学会 2008 年 9 月 18 日 大分・ビーコンプラザ
- 2) 水野正樹, 川田徹, 神谷厚範, 宍戸稔聡, 杉町勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的な心拍数応答 第 101 回近畿生理学談話会 2008 年 9 月 13 日 大阪・国立循環器病センター

3) 水野正樹, 神谷厚範, 川田徹, 宍戸稔聡, 杉町勝 交感神経緊張はムスカリン性 K⁺チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第 47 回日本生体医工学会 2008 年 5 月 8 日 兵庫・神戸国際会議場

4) Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada and Masaru Sugimachi. Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone *Experimental Biology* 2008 2008 年 4 月 7 日 米国・サンディエゴ

5) 水野正樹, 神谷厚範, 川田徹, 宍戸稔聡, 杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的な心拍数応答に貢献している 第 85 回日本生理学会 2008 年 3 月 27 日 東京 京王プラザホテル

6) 水野正樹, 宮本忠吉 ムスカリン K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する動的および静的な心拍数応答を増大させる 第 62 回日本体力医学会 2007 年 9 月 14 日 秋田 ノースアジア大学

7) 水野正樹, 神谷厚範, 川田徹, 杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍数応答の高速化に寄与し定常応答に対する貢献度は刺激強度に依存して増大する 第 8 回 Neurocardiology Workshop 2007 年 7 月 21 日 東京 経団連会館

8) 水野正樹, 神谷厚範, 川田徹, 杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍数応答を高速化し倍化する 第 46 回日本生体医工学会 2007 年 4 月 25 日 宮城 仙台国際センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 正樹 (MIZUNO MASAKI)
国立循環器病センター
循環動態機能部・流動研究員
研究者番号: 60409711

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者