

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：82404

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21778

研究課題名(和文)運動による高血圧改善効果のメカニズム解明とその臨床応用

研究課題名(英文)Deciphering the mechanism of the antihypertensive effect of physical exercise and developing its clinical application

研究代表者

澤田 泰宏(Sawada, Yasuhiro)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・病院 臨床研究開発部(研究所併任)・臨床研究開発部長

研究者番号：50313135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト対象試験について：週3回、1回30分間、合計14回の上下動椅子搭乗の血圧下降効果を認めた。連続血圧測定による交感神経活性と心電図のRR間隔の測定による自律神経活動の評価で、上下動椅子搭乗による有意な交感神経活性抑制効果を認めた。動物実験について：高血圧ラットにおいて、介入開始後4週以降では頭部上下動による脳卒中発生の有意な低下を認めた。培養細胞実験について：初代培養アストロサイトで、0.3 Pa以上の流体剪断力にて強度依存的なアンジオテンシン受容体発現低下を認めた。一方、20 mmHg以上の周期的静水圧変化ではアンジオテンシン受容体発現が促進された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

適度な運動が身体機能に好影響を及ぼすことは一般的に認識されているにも関わらず、そのメカニズムに関する研究は筋・骨格系等、運動器に関連したものが多く、脳も含めて、運動器以外の組織・臓器において局所のメカニカルストレス応答を利用して機能を維持・改善するという視点からの治療技術創出の試みは他では行われていなかった。

本研究により、身体運動の高血圧改善・交感神経過活性抑制効果のメカニズムが明らかとなり、高血圧治療における運動療法の最適化と、肢体不自由障害者や運動器疾患を有する高齢者など、運動をしたくてもできない者にも適用可能な擬似運動療法開発の科学的基盤が構築された。

研究成果の概要(英文)：Clinical study: Vertically oscillating chair riding (VOCR: 3 days/week, 30 min/day, 4.5 weeks) by hypertensive adult humans lowered their blood pressure. Continuous beat-by-beat blood pressure and inter-beat interval recording revealed a sympathoinhibitory effect of VOCR. Animal experiments: Daily application of mechanical intervention generating cyclical vertical accelerations in the head (peak magnitude 1 x g, 2 Hz, 30 min) decreased the blood pressure and stroke incidence in hypertensive rats. Cell culture experiments: Application of fluid shear stress of 0.3 Pa decreased the expression of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) in cultured astrocytes. In contrast, cyclical hydrostatic pressure changes of 20 mmHg increased AT1R expression in cultured astrocytes.

研究分野：リハビリテーション医学研究・メカノバイオロジー

キーワード：適度な運動 高血圧 メカニカルストレス

1. 研究開始当初の背景

本邦の罹患者数約 4300 万人と推定される高血圧は、日本国民の死因第 2 位・第 3 位である心疾患・脳血管疾患を引き起こす原因の一つとされており、有効な高血圧予防・治療法の開発が社会に与える利益は甚大と考えられる。高血圧症の 95%はその原因が特定されない本態性高血圧症である。塩分摂取過多などによる体液性血圧調整の異常が高血圧を引き起こすことが知られているが、近年、本態性高血圧罹患者の 50%以上に交感神経過活動がみられること、腎交感神経焼灼術が難治性高血圧の改善に有効であることなど、自律神経系と本態性高血圧症との関わりが示唆されていた。

高血圧症治療における身体運動の有効性は確立されている。運動による高血圧改善の機序について、心血管系のリモデリングの関与が想定されているが、詳細な分子メカニズムは未解明である。研究分担者である岸らを含め諸家の報告にて、運動が脳における交感神経活性を抑制することも高血圧改善効果の要素であることが示されていた (Kishi et al. *Clin Exp Hypertens* 2012 等)。しかし、運動による脳の交感神経活性抑制の背景にある分子メカニズムは解明されていなかった。

2. 研究の目的

運動動作は、例外なく身体局所の変形 (部位間の相対的位置関係の変化)・圧分布変化を生むので、その部の細胞に物理的刺激 (メカニカルストレス) が加わるか、細胞が置かれるメカニカルストレス環境が変化する。糖代謝異常者に対する運動療法では体重減少と独立して糖代謝が改善すること (Wilmore. *Med Sci Sports Exerc* 2001) や変形性膝関節症に対する大腿四頭筋訓練では筋力が増強する前に疼痛が緩和すること (黒澤ほか. *雑誌整形外科* 1991) は、身体運動の動作自体に個体機能維持・改善作用があることを示す。そこで、身体運動の効果は運動動作で生じる臓器内細胞へのメカニカルストレスを介している可能性がある。

本研究では、運動に伴う頭部への衝撃によって脳内の細胞に加わるメカニカルストレスに着目した。本研究の目的は、運動の交感神経活性抑制・高血圧改善効果のメカニズムを明らかにすることで、高血圧治療における運動療法の最適化と、肢体不自由障害者や運動器疾患を有する高齢者など、運動をしたくてもできない者にも適用可能な擬似運動療法開発の科学的基盤を確立することであった。

3. 研究の方法

交感神経系の中樞は脳幹の頭側延髄腹外側野 (RVLM) にあり、この領域においてアンギオテンシン II (AngII) に対する感受性が亢進することが高血圧の一因であることが本態性高血圧モデルラットを用いた実験にて報告されている (Kishi et al. *Hypertension* 2010)。また、AngII の受容体であるアンギオテンシン II タイプ 1 受容体 (AT1R) はメカニカルストレスに反応するメカノセンサーであることが知られている (Zou et al. *Nat Cell Biol* 2004)。そこで、運動による頭部へのメカニカルストレスが脳の細胞に存在する AT1R の機能修飾を介して血圧調節に関与するという仮説を立て、高血圧ラットにおいて高血圧改善効果が示されている中速度 (20 m/分; Kohzuki et al. *J Hypertens* 2001) トレッドミル走行中の頭部の動き (5 mm の上下動) と頭部に加わるメカニカルストレス (1 x g の加速度) を再現する受動的頭部上下動 (passive head motion; PHM) 装置を作製し、高血圧ラットの頭部にメカニカルストレスを与えた。

4. 研究成果

1) 高血圧ラット頭部メカニカルストレスによる高血圧改善

PHM を 1 日 30 分間・4 週間行ったところ、報告されているトレッドミル走行と同程度の降圧効果 (図 1A, B) と心重量増加抑制効果 (図 1C) が認められた。また、交感神経活性の指標として、24 時間尿中のノルエピネフリン排泄量を ELISA 法にて測定したところ、4 週間の受動的頭部上下動により尿中ノルエピネフリン排泄量の有意な減少が認められた (図 1D)。

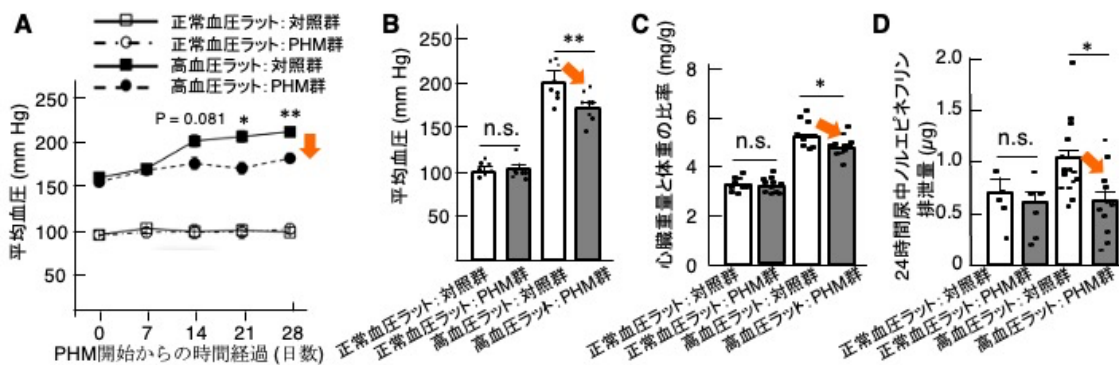


図 1. 受動的頭部上下動による高血圧ラットの血圧下降、心重量・尿中エピネフリン排泄量減少効果: 受動的頭部上下動(PHM)開始からの平均血圧の推移(A)及び受動的頭部上下動開始 4 週間後の平均血圧(B)、相対的心重量(C)、24 時間尿中ノルエピネフリン排泄量(D)。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$

2) 高血圧の病態との関連が大きい細胞種の同定 - 神経細胞かアストロサイトか

それぞれの細胞種特異的に AT1R シグナル抑制分子 ATRAP (アンジオテンシン II 受容体結合タンパク質; Tamura et al *Curr Med Chem* 2015) の発現を誘導するアデノ随伴ウイルス (Shinohara et al. *Cerebellum* 2017, Shinohara et al. *PLoS One* 2016) を高血圧ラットの RVLM に局所注入して血圧の変動を解析した。RVLM のアストロサイト特異的に ATRAP を発現させたラットで血圧下降が認められたが、神経細胞特異的な ATRAP 発現では降圧効果は認められなかった。そこで、高血圧ラットの RVLM における神経細胞とアストロサイトとではアストロサイトにおける AT1R シグナルの重要性が示唆された。

3) 頭部へのメカニカルストレス効果の組織学的解析

免疫組織化学的手法の解析を行ったところ、1 日 30 分間・4 週間の PHM を行った高血圧ラットの RVLM では、アストロサイトにおける AT1R の発現が低下していることが分かった。

4) 培養細胞メカニカルストレス実験による検討

初代培養のアストロサイトにシアストレス(流体せん弾力)を印加する実験を行った。強度 0.3 Pa 以上のシアストレスにて AT1R 遺伝子発現の抑制が認められた(図 2)。一方、20 mmHg 以上の周期的静水圧変化では AT1R 遺伝子発現が促進された。

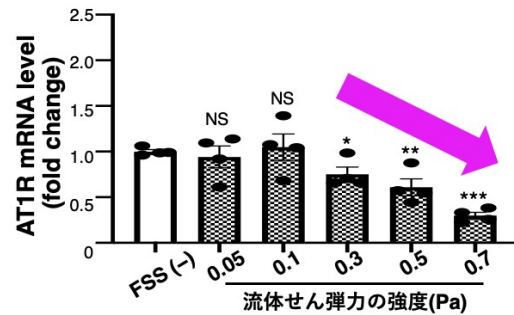


図 2. 培養アストロサイトへの流体せん弾力印加による AT1R 発現抑制: 30 分間の刺激の効果を定量的 PCR にて解析した。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$

5) ヒト臨床試験

運動時の頭部への衝撃を再現する介入は、副作用・有害事象の可能性が極めて低いと考えられた。そこで、早期に受動的頭部上下動の臨床試験を開始した。上下動椅子搭乗(図 3)の対照群として上下動しない椅子搭乗(不動椅子搭乗)の評価も行った。週 3 回、1 回 30 分間、合計 14 回の不動椅子の前後で有意な血圧変化は認められなかったが、同じ条件(プロトコル)の上下動椅子搭乗では、有意な血圧降下を認めた。指カフを用いた連続血圧測定(LiDCO システム)による交感神経活性の評価と心電図の RR 間隔の測定による自律神経活動(交感神経活性と副交感神経活性のバランス)を評価したところ、上下動椅子搭乗による有意な交感神経活性抑制効果を認めた。

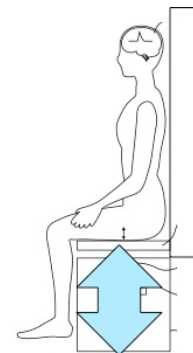


図 3. 座面上下動椅子

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe-Takano H, Ochi H, Chiba A, Matsuo A, Kanai Y, Fukuhara S, Ito N, Sako K, Miyazaki T, Tainaka K, Harada I, Sato S, Sawada Y, Minamino N, Takeda S, Ueda HR, Yasoda A, Mochizuki N.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ryu Y, Ogata T, Nagao M, Sawada Y, Nishimura R, Fujita N	4. 巻 11
2. 論文標題 Early escitalopram administration as a preemptive treatment strategy against spasticity after contusive spinal cord injury in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85961-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤田泰宏
2. 発表標題 脳機能に対する運動の効果は脳のメカノセンシングを介する・・・か？
3. 学会等名 第4回スポーツニューロサイエンス研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田泰宏
2. 発表標題 運動ってなんだ？：身体運動による健康維持・増進（生体恒常性維持）の分子基盤
3. 学会等名 58回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	岸 拓弥 (Kishi Takuya) (70423514)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・教授 (32206)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------