

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23302

研究課題名(和文) 運動による心疾患の予防効果に血管調節因子：adropinが及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of vasoregulatory hormone (adropin) on prevention of cardiovascular disease by exercise

研究代表者

藤江 隼平 (Fujie, Shumpei)

立命館大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：80882844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有酸素性トレーニングによるadropin分泌の増大が動脈血管に及ぼす影響の作用機序の検討を目的とした。本研究の結果から、肥満糖尿病モデルマウスにおける大腿動脈血管におけるadropinの事前投与はインスリン誘発性の血管拡張能を改善させることやadropin遺伝子欠損マウスにおいて生体内のadropinが動脈硬化の悪化と関係しており、肥満や糖尿病による動脈硬化度の増大をadropinが減弱することが明らかとなった。したがって、有酸素性トレーニングの実施による生体内のadropin分泌の増大は、動脈硬化の新たな治療目的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、有酸素性運動による動脈硬化改善効果の血液バイオマーカーとしてadropinを用いて、動脈硬化の予防・改善に対する科学的根拠に基づく運動療法の提案が可能となる発展性の高い研究課題である。さらに、本研究ではadropin遺伝子欠損マウスを用いて検討したことから、adropinが動脈血管に対して生体内でどれ程のインパクトを有しているかを明確化するための基礎資料となる。そのため、運動生理学・健康科学分野だけでなく、疾患の第2次予防に対しても有益な情報となりうるため、医科学分野に対しても新たな情報を提供するインパクトのある研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to elucidate the molecular mechanism of aerobic exercise training-induced increase in adropin secretion on arterial stiffness. The data of this study showed that pre-administration of adropin on femoral artery improved insulin-induced vasodilation in obese and diabetes mice. Additionally, adropin affected vascular function, and adropin attenuated obesity and diabetes-induced deterioration of vascular function. Therefore, aerobic exercise training-induced increase in adropin secretion might a new therapy target for improvement of arterial stiffness.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：adropin 動脈硬化 運動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「ヒトは血管とともに老いる」といわれるように、超高齢社会を迎えた日本の死亡原因の第2位と第4位は動脈硬化性心血管疾患(虚血性心疾患と脳血管疾患)である。また、今後高齢化社会を迎える欧米では第1位が心疾患であることから動脈硬化の予防・改善が重要な課題となる。一方、心血管疾患の発症リスクには加齢だけでなく、肥満も関与することが報告されている(Hubert HB et al. *Circulation*, 1983; Ghoorah K et al. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016)。近年、国内・外の肥満者数は増加しており、1975年から2015年までの40年間の1,698の研究に基づいて検討した結果、40年の間に男性はBody Mass Index (BMI) が21.7kg/m²から24.2kg/m²に、女性では22.1kg/m²から24.4 kg/m²に増加している(NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), *Lancet*, 2016)。さらに、大規模コホート研究(Hubert HB et al. *Circulation*, 1983)やメタ解析(St-Onge MP et al. *Am J Clin Nutr*, 2003; McGee DL and Diverse Populations Collaboration. *Ann Epidemiol*, 2005)により、動脈硬化性心血管疾患の発症要因には加齢だけでなく、肥満も大きく関与していることが明らかにされている。今後、高齢肥満者は増大する可能性が先行研究において報告されている(Cartwright MJ et al. *Exp Gerontol*, 2007; Jiang J et al. *Int J Cardiol*, 2016)ため、我が国の動脈硬化性心血管疾患への一次予防の取り組みは、極めて重要な課題であり、今後高齢化社会を迎える諸外国に対して、見本となりうる取り組みである。

中高齢者における習慣的な有酸素性運動は心血管疾患の発症リスクである動脈硬化度を低下させる効果が申請者の研究チームだけでなく、国内外の数多くの研究により報告されている(Fujie S et al. *PLoS One*, 2014; Huang C et al. *Scand J Med Sci Sports*, 2016)。しかしながら、国内外の運動実施者は極めて少ないのが現状である。この原因の1つには、動脈硬化に対する運動効果のメカニズムが解明されていないため、効果が獲得できるための必要な運動量・期間に対する科学的なエビデンスが明確でないことが関与していると考えられる。したがって、動脈硬化に対する運動効果のメカニズムを解明することは急務である。

近年、申請者らは、中高齢者や肥満者における有酸素性トレーニングがadropinの血中濃度を増加させるとともに、血管拡張物質・一酸化窒素(nitric oxide: NO)の血中濃度を増大、中心動脈の動脈硬化度を低下させること、さらに、それらは相互に相関関係が認められることを報告した(Fujie S et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; Fujie S et al. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017)。また、有酸素性トレーニングによる血中adropin濃度の増大は、動脈血管から分泌されているadropinの増大が影響することや動脈血管のadropin分泌の増大はNO産生依存的に血管内皮機能(血管内皮細胞による血管拡張反応)の改善効果に関与することを明らかにした(Fujie S et al. *J Am Heart Assoc*, 2021)。しかしながら、国内外の死亡原因の上位である動脈硬化性心血管疾患を予防・改善するための適切な運動量や期間を科学的根拠に基づいて提案するには、中心動脈だけでなく、生体内の様々な動脈血管における血管内皮機能の低下や血管内腔の閉塞(脂肪沈着)に対する運動効果や分子機序について検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、生体内のadropin分泌の増大が生体内における様々な血管に及ぼす影響の作用機序を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

【実験1(大腿動脈血管の機能におけるadropinの役割)】

(1) 対象動物

12週齢の肥満糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウス(db/db群)と健常マウス(db^{+/+}群)を用いた。

(2) 実験手順

それぞれのマウスに対して、12週齢時にadropin(50 ng/mL)を投与して、24時間後に解剖を実施し、3種類の血管拡張薬(インスリン[insulin]、アセチルコリン[acetylcholine]、ニトロプルシドナトリウム[sodium nitroprusside])を用いて、ワイヤーミオグラフ法にて大腿動脈血管の血管拡張能を検討した。

【実験2(大腿動脈血管および腸間膜動脈血管の弾性率におけるadropinの役割)】

(1) 対象動物

25週齢のadropin遺伝子欠損マウス(adropin KO群)と野生型マウス(wild-type群)を用いた。

(2) 実験手順

それぞれのマウスに対して、25週齢時に解剖を実施し、大腿動脈血管および腸間膜動脈血管を摘出し、プレッシャーミオグラフ法を用いて、各動脈血管の弾性率を検討した。

4. 研究成果

【実験1(大腿動脈血管の機能におけるadropinの役割)】

db^{+/+}群におけるインスリン誘発性の大腿動脈血管の血管拡張能はadropin投与もしくは

vehicle 投与による影響に差は無かった。しかしながら、db/db 群におけるインスリン誘発性の血管拡張能は adropin 投与により vehicle 投与と比較して有意に高値を示した ($P < 0.05$)。また、アセチルコリン誘発性およびニトロプルシドナトリウム誘発性の血管拡張能は、db/db 群および db^{+/+} 群どちらにおいても adropin 投与による影響は認められなかった。

【実験 2 (大腿動脈血管および腸間膜動脈血管の弾性率における adropin の役割)】

adropin KO 群は、wild-type 群と比較して、大腿動脈と腸間膜動脈の両方で弾性率が有意に高く ($P < 0.05$) 血管が硬化していたことを示した。さらに、これらの動脈血管の弾性率の違いは体重や血糖コントロールによる影響とは独立しており、生体内における adropin の欠損は動脈硬化を引き起こす重要な因子であることが明らかとなった。

これらの研究成果から、生体内の adropin が動脈機能に及ぼす役割を明確化できたため、今後有酸素性トレーニングの実施による生体内の adropin 分泌の増大が動脈硬化の新たな治療目的となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Higaki Yuya, Yamato Yosuke, Fujie Shumpei, Inoue Kenichiro, Shimomura Mio, Kato Shosaku, Horii Naoki, Ogoh Shigehiko, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Acute effects of the different relaxation periods during passive intermittent static stretching on arterial stiffness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0259444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0259444	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 Shimomura Mio, Horii Naoki, Fujie Shumpei, Inoue Kenichiro, Hasegawa Natsuki, Iemitsu Keiko, Uchida Masataka, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Decreased muscle derived myosin by chronic resistance exercise is associated with improved insulin resistance in rats with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.14823	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 Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horii Naoki, Uchida Masataka, Sanada Kiyoshi, Hamaoka Takafumi, Padilla Jaume, Martinez Lemus Luis A., Maeda Seiji, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Aerobic Exercise Restores Aging Associated Reductions in Arterial Adrenalin Levels and Improves Adrenalin Induced Nitric Oxide Dependent Vasorelaxation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.120.020641	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 該当する
1. 著者名 Shimomura Mio, Fujie Shumpei, Sanada Kiyoshi, Kajimoto Hiroki, Hamaoka Takafumi, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationship between plasma asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels affects aerobic exercise training-induced reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Activity and Nutrition	6. 最初と最後の頁 16~22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20463/pan.2021.0003	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 Horie Naoki, Hasegawa Natsuki, Fujie Shumpei, Iemitsu Keiko, Uchida Masataka, Hamaoka Takafumi, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Effects of Dioscorea esculenta intake with resistance training on muscle hypertrophy and strength in sprint athletes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 338 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbr.19-124	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 Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horie Naoki, Inoue Kenichiro, Uchida Masataka, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of combined exercise training and Chlorella intake on vasorelaxation mediated by nitric oxide in aged mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2020-0543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamato Yosuke, Higaki Yuya, Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horie Naoki, Aoyama Hiroki, Yamashina Yoshihiro, Ogoh Shigehiko, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 121
2. 論文標題 Acute effect of passive one-legged intermittent static stretching on regional blood flow in young men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-020-04524-0	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 Horie Naoki, Hasegawa Natsuki, Fujie Shumpei, Uchida Masataka, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Resistance exercise induced increase in muscle 5 dihydrotestosterone contributes to the activation of muscle Akt/mTOR/p70S6K and Akt/AS160/GLUT4 signaling pathways in type 2 diabetic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11047 ~ 11057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201903223RR	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Kenichiro, Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horii Naoki, Uchida Masataka, Iemitsu Keiko, Sanada Kiyoshi, Hamaoka Takafumi, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Aerobic exercise training-induced irisin secretion is associated with the reduction of arterial stiffness via nitric oxide production in adults with obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 715 ~ 722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2019-0602	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤江 隼平、家光 素行	4. 巻 1
2. 論文標題 心血管疾患 リスクの運動効果 と遺伝的影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 トレーニング科学	6. 最初と最後の頁 3 ~ 8
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Yuya Higaki, Yosuke Yamato, Shumpei Fujie, Kenichiro Inoue, Mio Shimomura, Shosaku Kato, Naoki Horii, Shigehiko Ogoh, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Different relaxation periods during passive intermittent static stretching affect the reduction of arterial stiffness
3. 学会等名 World Physiotherapy Asia Western Pacific Regional Congress with HKPA Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuya Higaki, Yosuke Yamato, Shumpei Fujie, Kenichiro Inoue, Mio Shimomura, Shosaku Kato, Naoki Horii, Shigehiko Ogoh, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Acute effects of the passive static stretching on central and peripheral hemodynamics
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 69th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamasa Uchino, Masataka Uchida, Shosaku Kato, Keiko Iemitsu, Shumpei Fujie, Kenichiro Inoue, Reita Ito, Takeshi Hashimoto, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Acute effects of different exercise modes on salivary IgA and plasma cortisol secretory responses
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 69th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤江隼平、真田樹義、浜岡隆文、Padilla Jaume, Martinez-Lemus A. Luis、家光素行
2. 発表標題 高齢者の有酸素性トレーニングによる血中adropin濃度の経時的変化が 動脈硬化改善効果に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀居直希、梶本浩基、井上健一郎、家光恵子、内田昌孝、藤江隼平、有光琢磨、篠原靖司、真田樹義、宮地元彦、家光素行
2. 発表標題 高齢女性の習慣的なレジスタンス運動と高タンパク食摂取の併用による 筋質向上に関わる血液バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶本浩基、藤江隼平、堀居直希、井上健一郎、家光恵子、内田昌孝、長谷川夏輝、篠原靖司、真田樹義、宮地元彦、家光素行
2. 発表標題 高齢女性の習慣的な高強度レジスタンス運動と高たんぱく質摂取の併用が動脈硬化度に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上健一郎、藤江隼平、堀居直希、長谷川夏輝、内田昌孝、下村美桜、家光素行
2. 発表標題 肥満ラットの有酸素性トレーニングによる動脈硬化度の低下に異なる筋線維タイプの骨格筋におけるFSTL1分泌が及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎エンヒ、藤江隼平、長谷川夏輝、堀居直希、井上健一郎、内田昌孝、奥村衣梨、溝口亨、家光素行
2. 発表標題 肥満ラットにおける有酸素性トレーニングとクロレラ摂取の併用が動脈硬化改善効果に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内野崇雅、内田昌孝、加藤匠朔、家光恵子、藤江隼平、長谷川夏輝、家光素行
2. 発表標題 一過性運動による唾液IgAの分泌応答に運動様式の差異が及ぼす影響
3. 学会等名 第29回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mio Shimomura, Shumpei Fujie, Kiyoshi Sanada, Hiroki Kajimoto, Takafumi Hamaoka, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Higher ratio of plasma nitric oxide to asymmetric dimethylarginine levels affects aerobic exercise training-induced reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Kajimoto, Kenichiro Inoue, Naoki Horii, Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Masataka Uchida, Shosaku Kato, Yasushi Shinohara, Motohiko Miyachi, Kiyoshi Sanada, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Chronic dietary animal protein intake cancels resistance training-induced increase in arterial stiffness in older women
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 68th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mio Shimomura, Naoki Horii, Shumpei Fujie, Kenichiro Inoue, Natsuki Hasegawa, Keiko Iemitsu, Masataka Uchida, Motoyuki Iemitsu
2. 発表標題 Decreased Muscle-derived Musclin by Chronic Resistance Exercise is Associated with Improved Insulin Resistance in Rats with Type 2 Diabetes
3. 学会等名 Experimental Biology Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thomas J. Jurrissen, Francisco I. Ramirez-Perez, Francisco J. Cabral, Neil J. McMillan, Shumpei Fujie, Andrew A. Butler, Subhashis Banerjee, Harold S. Sacks, Camila Manrique-Acevedo, Luis A. Martinez-Lemus, Jaime Padilla
2. 発表標題 Role of adropin in reducing arterial stiffness in type 2 diabetes
3. 学会等名 Experimental Biology Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Kiyoshi Sanada, Takafumi Hamaoka, Jaime Padilla, Luis A. Martinez-Lemus, Seiji Maeda, Motoyuki Iemitsu.
2. 発表標題 Time course of improvement in novel nitric oxide-regulated hormones in response to exercise training in middle-aged and older adults
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Toshiyuki Kurihara, Takafumi Hamaoka, Motoyuki Iemitsu.
2. 発表標題 Association between obesity-related genotype score and reduced fat accumulation by aerobic exercise training in healthy young adults
3. 学会等名 The 2020 Yokohama Sport Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤江隼平、長谷川夏輝、堀居直希、井上健一郎、奥村衣梨、溝口亨、内田昌孝、家光素行
2. 発表標題 老齡マウスにおける長期クロレラ摂取と有酸素性トレーニングの併用が心血管疾患リスクに及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
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

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		
米国	University of Missouri		