

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月7日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300234

研究課題名（和文） 運動が動脈伸展性を増大させる機序に新しい血管炎症性タンパク PTX3
は関与するか？研究課題名（英文） Does pentraxin 3 participate in the mechanism underlying habitual
aerobic exercise-induced increase in arterial distensibility?

研究代表者

前田 清司 (MAEDA SEIJI)

筑波大学・体育系・講師

研究者番号：30282346

研究成果の概要（和文）：加齢や肥満により大動脈などの中心動脈の伸展性は低下する。中心動脈伸展性の低下は心血管疾患の独立した危険因子となる。一方、習慣的な有酸素性運動は中心動脈伸展性を増大させるが、そのメカニズムは不明な点が多く、十分に明らかになっていない。本研究では、有酸素性運動トレーニングによる中心動脈伸展性増大のメカニズムに抗炎症作用を有するペントラキシン 3（PTX3）が関与するか否かを検討した。本研究における肥満者や閉経後女性などを対象にした検討により、習慣的な有酸素性運動が動脈伸展性を増大させるメカニズムに PTX3 が関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Aging and/or obesity induce the decrease in arterial distensibility. Reduction in arterial distensibility is believed to contribute to the pathophysiology of cardiovascular disease and has been identified as a powerful and independent risk factor for cardiovascular disease. On the other hand, habitual aerobic exercise results in a significant increase in arterial distensibility. However, it is unclear the mechanism underlying habitual aerobic exercise-induced enhancement of arterial distensibility. The present study was to investigate whether pentraxin 3 (PTX3), anti-inflammatory protein, is involved in the mechanism underlying the increase in arterial distensibility with aerobic exercise training. We suggest that PTX3 may be an important mechanism underlying the beneficial effect of aerobic exercise training on arterial distensibility.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：スポーツ医学

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：有酸素性運動、動脈伸展性、ペントラキシン 3、抗炎症作用、加齢、肥満、心血管疾患

1. 研究開始当初の背景

大動脈などの中心動脈の伸展性は加齢に伴って低下する。さらに、中心動脈伸展性は、加齢以外にも生活習慣の影響を強く受けることが明らかになっている。栄養過多や運動不足といった現代社会のライフスタイルの変化に伴い肥満者が増加しているが、肥満者では中心動脈伸展性が低下していることが示されている。このような加齢や肥満が引き起こす中心動脈伸展性の低下は、心血管疾患の独立した危険因子であることが示されている。

これまで、中心動脈の伸展性低下は老化現象の一つと考えられていたため、習慣的な運動が中心動脈の伸展性を増大（改善）させる可能性については注目されていなかった。しかし、近年の我々の一連の研究により、①日常の身体活動量が多いと、加齢に伴う中心動脈の伸展性低下は抑制されること、②若年者および中高齢者における有酸素性運動トレーニングには、中心動脈伸展性を増大させる効果があること、③肥満者の中心動脈伸展性は低下しているが、有酸素性運動トレーニングにより肥満者の中心動脈伸展性が増大すること、④有酸素性運動トレーニングによる中心動脈伸展性増大のメカニズムに血管内皮細胞が産生する血管収縮物質エンドセリン-1 が関与する可能性があること、などが明らかとなった。これらのことから、有酸素性運動トレーニングが中心動脈の伸展性を増大させることについては明確であり、そのメカニズムに血管内皮細胞が産生する血管収縮物質エンドセリン-1 が一部関与していることが考えられるが、メカニズムについては未だ不明な点が多く、十分に明らかになっていない。

ペントラキシン 3 (PTX3) は、主に血管内皮細胞で産生され、抗炎症作用や心血管保護作用を有する可能性がある新しいタンパクとして注目されている。近年、PTX3 はヒトの心疾患の重症度と関連があることが示された。しかし、有酸素性運動トレーニングによる中心動脈の伸展性増大のメカニズムに PTX3 が関与しているか否かは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、新しい血管炎症性タンパクである PTX3 に着目し、習慣的な有酸素性運動による中心動脈伸展性増大のメカニズムに PTX3 が関与するか否かを検討することを目的とした。

PTX3 は、主に血管内皮細胞より産生され、

抗炎症作用や心血管保護作用を有する可能性があるタンパクであることから、中心動脈伸展性の調節や適応に関与している可能性が考えられる。本研究では、まず、習慣的な有酸素性運動が血中 PTX3 濃度に及ぼす影響を検討し、中心動脈伸展性増大との関連を解析する。さらに、実験動物（マウス）を用いて、大動脈組織における PTX3 産生を検討する。これらの検討により、習慣的な有酸素性運動が中心動脈伸展性を増大させるメカニズムに PTX3 が関与しているかを明らかにすることを旨とした。

3. 研究の方法

(1) 若年の持久鍛錬者における血中 PTX3 濃度と動脈伸展性

インフォームドコンセントの得られた高強度の有酸素性運動トレーニングを日常的に実施している若年の持久鍛錬者と非鍛錬者（対照者）を対象として、横断的に血中 PTX3 濃度と動脈伸展性を検討した。血中 PTX3 濃度は ELISA 法にて測定し、動脈伸展性は超音波法による動脈系コンプライアンスにて評価した。

(2) 中年肥満男性における血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性

インフォームドコンセントの得られた中年肥満男性を対象に、12 週間の有酸素性運動トレーニング（主にウォーキングやジョギング）を実施し、血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性の変化を検討した。被験者には、介入期間中、食生活を変えないように指示した（すなわち、運動の影響のみを検討）。血中 PTX3 濃度は ELISA 法にて測定し、中心動脈伸展性は超音波法による頸動脈コンプライアンスにて評価した。

(3) 閉経後の中高齢女性における血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性

インフォームドコンセントの得られた閉経後の中高齢女性を対象に、8 週間の有酸素性運動トレーニング（主に自転車やウォーキング）を実施し、血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性の変化を検討した。血中 PTX3 濃度は ELISA 法にて測定し、中心動脈伸展性は超音波法による頸動脈コンプライアンスにて評価した。

(4) 肥満糖尿病モデルマウスにおける大動脈 PTX3 産生

肥満糖尿病モデルマウスにおける血中

PTX3 濃度および大動脈組織の PTX3 産生を測定し、コントロールマウスと比較検討した。血中 PTX3 濃度は ELISA 法にて測定し、大動脈組織の PTX3 産生はウエスタンブロット法にて評価した。

4. 研究成果

(1) 若年の持久鍛錬者における血中 PTX3 濃度と動脈伸展性

若年の持久鍛錬者の血中 PTX3 濃度は、非鍛錬者に比べて有意に高値であった。また、動脈系コンプライアンスも持久鍛錬者で有意に高い値を示した。すなわち、非鍛錬者に比べ、持久鍛錬者の動脈伸展性は増大していた。さらに、持久鍛錬者および非鍛錬者における血中 PTX3 濃度と動脈系コンプライアンスには、有意な正の相関関係が認められた。これらの結果から、若年の持久鍛錬者は非鍛錬者に比べて、動脈伸展性と血中 PTX3 濃度が増大していることが明らかになった。また、動脈伸展性に PTX3 が関与している可能性が示唆された。

(2) 中年肥満男性における血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性

中年肥満男性における 12 週間の有酸素性運動トレーニングにより、有意な体重減少が生じた。また、トレーニングにより、血中 PTX3 濃度と頸動脈コンプライアンスが有意に増大した。これらの結果から、中年肥満男性における有酸素性運動トレーニング後に動脈伸展性が増大するとともに血中 PTX3 濃度が増加することが明らかになった。

(3) 閉経後の中高齢女性における血中 PTX3 濃度と中心動脈伸展性

閉経後の中高齢女性における 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中 PTX3 濃度と頸動脈コンプライアンスが有意に増大した。これらの結果から、閉経後中高齢女性における有酸素性運動トレーニング後に動脈伸展性が増大するとともに血中 PTX3 濃度が増加することが明らかになった。

(4) 肥満糖尿病モデルマウスにおける大動脈 PTX3 産生

肥満糖尿病モデルマウスの体重は、コントロールマウスに比べて重かった。肥満糖尿病モデルマウスにおける血中 PTX3 濃度と大動脈組織の PTX3 産生は、コントロールマウスと比較して、どちらも有意に低下していることが示された。また、血中 PTX3 濃度と大動脈組織の PTX3 産生には正の相関関係が認められた。これらの結果より、血中の PTX3 濃度は、大動脈組織において産生される PTX3 を反映している可能性が示唆された。

(5) まとめ

我々は、有酸素性運動トレーニングによる中心動脈の伸展性増大のメカニズムのキーとして、血管内皮細胞が産生する PTX3 に着目して、検討を進めた。本研究にて、有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性を増大させるメカニズムに抗炎症作用や心血管保護作用を有する PTX3 が関与する可能性があることが明らかとなった。本研究の成果は、学術的な新知見を提供するだけでなく、エビデンスベースの運動療法・運動処方確立にも大きく貢献するものと考えられる。

今後は、実験動物を用いて、運動トレーニング後に大動脈で PTX3 の産生が増加するかどうかの検討や PTX3 の遺伝子欠損動物モデルを用いた検討などにより、有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性を増大させるメカニズムに PTX3 が関与しているかが明確になるであろう。

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 3 件)

① Asako Miyaki, Seiji Maeda, Youngju Choi, Nobuhiko Akazawa, Yoko Tanabe, Ryuichi Ajisaka. Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* (in press) 査読有

② Asako Miyaki, Seiji Maeda, Youngju Choi, Nobuhiko Akazawa, Yoko Tanabe, Rina So, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka. The addition of whole-body vibration to a lifestyle modification on arterial stiffness in overweight and obese women. *Artery Research* (in press) 査読有 (doi10.1016/j.artres.2012.01.006)

③ Asako Miyaki, Seiji Maeda, Takeshi Otsuki, Ryuichi Ajisaka. Plasma pentraxin 3 concentration increases in endurance-trained men. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 43: 12-17, 2011. 査読有

[学会発表] (計 3 件)

① 宮木亜沙子. 中高齢女性における習慣的な有酸素性運動が血中 PTX3 濃度に及ぼす影響. 第 66 回日本体力医学会大会. 2011 年 9 月 16 日 海峽メッセ下関 (山口県)

② 宮木亜沙子. 習慣的な有酸素性運動が血中 PTX3 濃度と動脈伸展性に及ぼす影響. 第 65 回日本体力医学会大会. 2010 年 9 月 16 日 千葉商科大学 (千葉県)

③ 宮木亜沙子. 有酸素性運動および抵抗性運動が動脈ステイフネスと血中 PTX3 濃度に与える影響. 第 64 回日本体力医学会大会. 2009 年 9 月 19 日 朱鷺メッセ:新潟コンベンションセンター (新潟県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 清司 (MAEDA SEIJI)
筑波大学・体育系・講師
研究者番号: 30282346

(2) 研究分担者

鱒坂 隆一 (AJISAKA RYUICHI)
筑波大学・体育系・教授
研究者番号: 70151058

田中 喜代次 (TANAKA KIYOJI)
筑波大学・体育系・教授
研究者番号: 50163514