

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：34310

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2015

課題番号：25882039

研究課題名(和文) 運動トレーニングが血管機能を改善するメカニズムにAdropinは関与するか？

研究課題名(英文) The effects of exercise training on the level of adropin

研究代表者

稗田 睦子 (Hieda, Mutsuko)

同志社大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：70707455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動トレーニングによって、動脈機能が改善される機序を解明するため、糖代謝や脂質代謝を調節する物質Adropinに着目し研究を行った。肥満モデルとしてZucker Fattyラットを用い、運動群(ZFE)と非運動群(ZFC)に群分をした。ZFE群には、有酸素性運動トレーニングを週5日、6週間行わせた。また、正常体重モデルとしてZucker Leanラット(ZLC)を用いた。6週間後の血中Adropin濃度は、ZLC群が3群間で最も低い値を示し、ZFE群は、ZFC群より高値であった。本研究の結果から、有酸素運動トレーニングは、血中Adropin濃度を増加させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Adropin is a new peptide hormone that regulates lipid and glucose homeostasis. Also, adropin plays important roles in regulating endothelial functions. This study aims to evaluate whether exercise affects the level of adropin in obese rats. The Zucker fatty rats were randomly assigned to one of two groups: an exercise-trained group (ZFE) and a sedentary one (ZFC). ZFE was trained on a treadmill for 5days/week for 6 weeks. In addition, the Zucker lean rats were subjected to identical sedentary (ZLC). Rats were sacrificed 24h after the last training period, and their blood and some of their organs were collected. Body weight was lower in the ZFE compared to the ZFC. Plasma adropin was the highest in the ZFE among three groups. The findings of this study suggest that exercise training would increase adropin concentration in obese rats.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動トレーニング

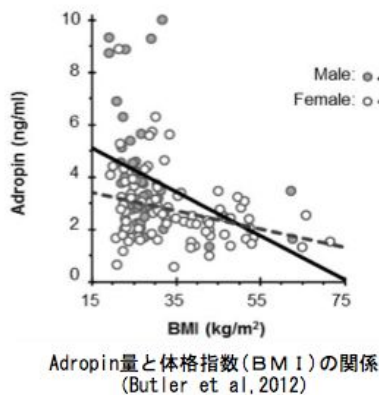
1. 研究開始当初の背景

動脈硬化から発展する心臓疾患と脳血管疾患は、日本の死因順位の上位を占める。また、先進諸国においても動脈硬化は、主要な死因と関連しており、日本のみならず世界各国が抱える大きな問題となっている。動脈硬化が進行する背景には、加齢の影響はもちろんのこと、高カロリー・高脂肪食や肥満、運動不足などの不健康な生活習慣がある (Tanaka & Safar, 2005)。超高齢化社会の進行に加え、運動不足や食生活の乱れが進む日本において、動脈硬化症の増加が予想される。そのため、動脈硬化の有効な予防法や治療対策の確立は必須の課題であり急務である。

動脈硬化は動脈伸展性や血管内皮機能などの血管機能の低下を端緒として発症する。加齢や不適切な生活習慣によって起こる血管機能障害は、不可逆的なものではなく、薬物治療、運動や食生活の改善などの生活習慣の修正により、改善可能であることが我々の研究や他の研究から証明されている (Desouza *et al.* 2003, Yoshizawa *et al.* 2009, 2010)。特に、投薬せずに血管機能低下を予防・改善できる有酸素性運動は、世界的に注目されており、様々な観点から研究が行われている。しかし、有酸素性運動が血管機能を改善する詳細なメカニズムは未だに解明されていない。有酸素性運動トレーニングが血管機能を改善する機序を明らかにすることができれば、動脈硬化に関する研究を大きく進展できるだろう。

2. 研究の目的

Adropin は 2008 年に発見された物質で、主に脳と肝臓で産生され、糖代謝や肥満と関係することが報告されている (Kumar *et al.* 2008)。正常体重のマウスやヒトと比較して、肥満マウスや肥満者では血中の Adropin 量が減少していることが報告されている (Kumar *et al.* 2008, Butler *et al.* 2012、下図)。



一方、肥満になると血管内皮機能が低下し、動脈硬化度も高くなることが知られている (Wildman *et al.* 2003)。興味深いことに、血

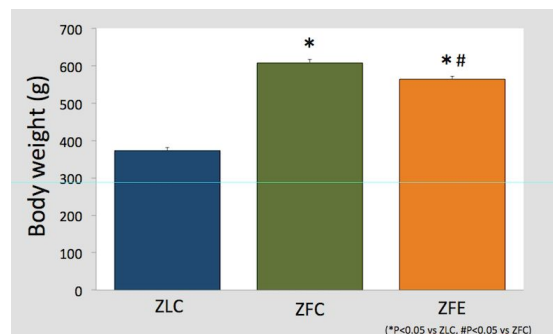
管内皮細胞 (培養細胞) に Adropin を付加すると、動脈硬化度を改善する物質として知られる一酸化窒素 (NO) の産生量が増加することが最近報告された (Lovren *et al.* 2010)。これらの報告は、肥満に伴って Adropin 量は減少し、逆に、肥満で悪化した血管機能は Adropin を増加させることで改善する可能性を示唆する。一方、有酸素性運動トレーニングは肥満を改善するとともに、動脈硬化や血管内皮機能を改善することが知られている (Sebai *et al.* 2011)。肥満と Adropin 量が負の相関関係にあり、Adropin 量の増加が血管内皮機能を改善する可能性があるという先行研究結果を併せて考えると、肥満による Adropin 量の減少が血管機能の低下を引き起こし、有酸素運動は肥満状態を改善するとともに Adropin 量を増加させ、動脈硬化度や血管内皮機能が改善するという仮説が成り立つ。この仮説を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

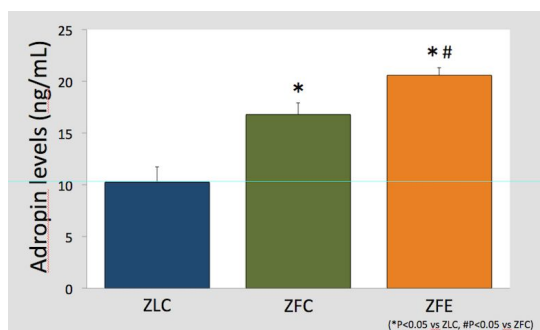
被験動物は、肥満モデルとして Zucker Fatty ラットを用い、運動群 (ZFE) と非運動群 (ZFC) に群分をした。ZFE 群には、トレッドミルによる有酸素性運動トレーニングを週 5 日、6 週間行わせた。また、正常体重モデルとして Zucker Lean ラット (ZLC) を用いた。6 週間の飼育後、絶食 (12 時間) させ、各被験動物から血液と大動脈、心臓、肝臓などの臓器を採取し、血中および各組織の Adropin 量を ELISA 法にて測定した。また、採取した大動脈における、一酸化窒素合成酵素のタンパク発現量を測定した。糖代謝を検討するため、血中のインスリン濃度と血糖値を測定した。

4. 研究成果

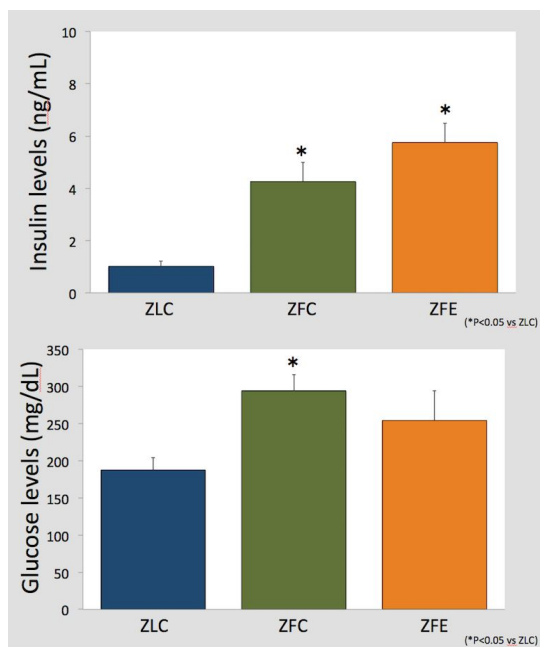
全ての群で、週齢とともに体重が増加した。飼育 6 週間後の体重は、肥満モデルである ZFE 群と ZFC 群が正常体重モデルである ZLC 群よりも高値を示し、肥満状態を呈した。運動トレーニングを行った ZFE 群は、ZFC 群よりも体重が軽く、食量は、両群で差がなかったことから、トレーニング効果が確認された。



血中 Adropin 濃度は、ZLC 群が 3 群間で最も低い値を示した。この結果は、糖尿病モデルラットを対象とした先行研究と (Aydin *et al.* 2013) 一致した。興味深いことに、ZFE 群の血中 Adropin 濃度は、ZFC 群より高値であった。



ZLC 群のインスリン濃度は、肥満モデル群 (ZFC、ZFE) よりも低かった。



血糖値は、ZFC 群が他の 2 群 (ZFC、ZFE) よりも高かった。ZLC 群と ZFE 群間に有意差はなかった。

これらの研究結果から、肥満モデルラットにおいて、有酸素運動トレーニングを行わせると、血中の Adropin 濃度がさらに増加する可能性が示唆された。

本研究でも肥満ラットの血中 Adropin 濃度が高いことが確認されたが、この結果は、れまでに報告されているヒトの研究とは結果が異なる。肥満動物の場合、血中の Adropin 濃度が高いのは、おそらく、肥満動物で起こる、インスリンの上昇や高血糖などの進行を抑制するため、過剰に Adropin を放出してい

るためであると考えられる。したがって、ヒトに応用する場合には、動物実験との違いを考慮しなければならない。しかし、ヒトの研究においても、高齢者が運動トレーニングを行うと血中 Adropin 濃度が増加し、その増加は、動脈機能と関係があることが最近、報告された (Fujie *et al.* 2015)。本研究で用いた Zucker fatty Rat も、運動トレーニングで動脈機能が向上することが多数、報告されていることから、本研究で観察された運動による Adropin の増加が、動脈機能の改善メカニズムに一部関与していることが推測される。

今後は、長期間のトレーニングの影響や、一過性の運動の影響を検討する必要がある。また、動脈機能の改善メカニズムのさらなる検討として、Adropin の増加が血管機能を調節する因子の特定を行いたい。

引用文献

Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens.* 2005. 18(1):137-44.

Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res.* 2003. 57(3):861-8.

Additive beneficial effects of lactotriptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009. 297(5):H1899-903.

Additive beneficial effects of lactotriptides intake with regular exercise on endothelium-dependent dilatation in postmenopausal women. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H. *Am J Hypertens.* 2010. 23(4):368-72.

Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW Jr, Mynatt RL, Burriss TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008.8(6):468-81.

Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors

for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keefe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(10):3783-91

Wildman RP1, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003. 42(4):468-73.

Lovren F1, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010. 14;122(11 Suppl):S185-92.

Sebai M, Lu S, Xiang L, Hester RL. Improved functional vasodilation in obese Zucker rats following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. 301(3):H1090-6.

Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Kocaman N, Cital C, Kendir Y. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2013. 380(1-2):73-81.

Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015. 15;309(10):H1642-7.

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 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

稗田 睦子、小峰秀彦、高倉久志、「運動トレーニングがAdropinに及ぼす影響」、第70回日本体力医学会大会、2015年9月18日-20日、和歌山県民文化会館/ホテルアバローム紀の国(和歌山県・和歌山市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

稗田 睦子(HIEDA,Mutsuko)

同志社大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号: 70707455

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: