

令和元年6月17日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01360

研究課題名(和文) 食塩感受性高血圧の腎障害に対するリハビリ運動療法の治療的・予防的効果と機序の解明

研究課題名(英文) Therapeutic and preventive effects and mechanisms of exercise training on renal disorder of salt-sensitive hypertension

研究代表者

小川 佳子(Ogawa, Yoshiko)

帝京大学・医療技術学部・助教

研究者番号：90733791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する長期的運動の治療的・予防的効果とその機序について食塩感受性高血圧モデルであるDahl食塩感受性ラットを用いて検証した。食塩負荷とトレッドミル走運動を同時に行った場合には食塩負荷により生じた腎障害の進展が有意に抑制され、食塩負荷に先行して走運動を行った場合には食塩負荷により生じた高血圧と腎障害の進展が有意に抑制された。さらに走運動を行ったラットの腎臓では食塩負荷による酸化ストレスが有意に軽減されていた。以上より長期的運動には食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対して治療的・予防的効果があり、その機序には酸化ストレス軽減が関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では長期的な運動が食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対して治療的・予防的効果を持つことと、これらの効果には長期的な運動による腎臓内の酸化ストレスの軽減が関与していることが明らかとなった。慢性腎臓病(CKD)の腎障害そのものに対する運動の効果が十分に解明されているとは言い難い現状において、本研究の結果は腎臓に対する長期的な運動の効果の理論的根拠となるものであり、腎臓リハビリの確立や普及、適応の拡大につながるものである。腎臓リハビリが普及すれば、より多くのCKD患者がその恩恵を享受できるだけでなく、CKD患者の透析導入時期を遅らせることにより医療経済的にも大きな利益をもたらすと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study was to investigate the therapeutic and preventive effects and mechanisms of exercise training on salt-sensitive hypertension and concomitant renal disorder. In Dahl salt-sensitive rats, which are model animals of salt-sensitive hypertension, treadmill running for 8 weeks significantly improved proteinuria and glomerulosclerosis without changing blood pressure when salt loading and exercise training were performed simultaneously. When exercise training was performed prior to salt loading, exercise training significantly improved the development of salt-sensitive hypertension and concomitant renal disorder. Renal oxidative stress caused by salt loading was significantly reduced in the kidneys of rats with exercise training. These results suggest that exercise training have the therapeutic and preventive effects on salt-sensitive hypertension and concomitant renal disorder, and improvements in oxidative stress influence the renoprotective effects of exercise training.

研究分野：リハビリテーション、内部障害

キーワード：食塩感受性高血圧 Dahl食塩感受性ラット 運動 腎保護作用 高血圧予防 酸化ストレス 一酸化窒素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国における高血圧患者は約 4300 万人に上ると推定され、日本人の 4 人に 1 人は高血圧を有している。高血圧は、動脈硬化性疾患の強力な危険因子であり、脳卒中や心大血管疾患をはじめ、今や国民病となっている慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の発症と進展に深く関与している。塩分の過剰摂取は高血圧の原因となるが、塩分に対する血圧反応には個人差があり、食塩摂取により血圧が上がりやすい性質を食塩感受性という。近年の遺伝子解析から、日本人は欧米人に比べ食塩感受性を有する割合が高いことが明らかになっており、食塩感受性高血圧の発症頻度が高いとされている。

運動療法の、血圧低下に対する有効性が確立しているだけでなく、耐糖能や脂質代謝異常の改善、抗炎症作用、自律神経機能の改善、骨格筋や血管内皮の機能改善など多面的な効果を有している。心大血管疾患 (cardio-vascular disease; CVD) では、運動療法はこれらの多面的な効果を介して心機能の改善、運動耐容能の向上、諸症状の軽減やそれに伴う生活の質 (quality of life; QOL) の改善、再入院率の低下、生命予後の改善をもたらすことが明らかになっており、運動療法は心臓リハビリテーションの中核となっている。CKD は、CVD と同様に疾病の発症や進展に高血圧をはじめとする動脈硬化危険因子が密接に関連していることから、CKD においても運動の多面的な効果を介した運動療法の有益性が期待できる。しかし、運動中の一過性の腎血流および糸球体濾過量の減少や尿蛋白の増加が腎機能障害を増悪する危険性が懸念されるため、CKD においては安静が重要視されてきた歴史があり、未だに積極的な運動療法の実施は勧められていない。

そこで、応募者らの研究グループは運動よりも安静が重要視されていた腎障害に対する運動療法の有効性と安全性の実証のための基礎研究に力を入れてきた。そして、いくつかの腎疾患モデルラットにおいて、長期的な運動が腎障害そのものの進展を抑制する、いわゆる腎保護作用を有することを明らかにした。しかし、長期的な運動が全ての CKD モデルにおいて腎保護作用を発揮するわけではなく、いくつかの強い炎症を有する腎炎モデルでは長期的な運動によりむしろ腎障害が増悪したことから、長期的な運動が腎保護作用を発揮できるかどうかは腎障害の原因によることが考えられる。また、長期的な運動がどのような機序で腎保護作用を発揮しているかについては、降圧作用、インスリン抵抗性の改善、抗炎症作用、酸化ストレスの軽減、一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 産生系やレニン-アンジオテンシン系への影響など関与が示唆されているが、長期的な運動の腎保護作用の機序はあまり解明されていない。

とくに、食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する長期的な運動の効果についてはこれまでにほとんど知見がなく、長期的な運動により食塩感受性高血圧性の腎障害の発症や進展を抑制できるのかについては明らかになっていない。しかし、食塩感受性高血圧性の腎障害の発症に酸化ストレスや NO 産生系の異常が関与していることを考えると、これらの因子に対する改善効果を有すると考えられる運動は食塩感受性高血圧による腎障害の発症や進展を抑制できる可能性は高いと考えられた。そこで、本研究では、第一に、食塩感受性モデルである Dahl 食塩感受性 (Dahl salt-sensitive; Dahl-S) ラットを用いて、長期的な運動の腎保護作用の機序の解明を目指し、第二に、食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害の発症を長期的な運動が抑制できるかどうか、すなわち長期的な運動が治療的效果に加えて予防的效果を持つことを明らかにすることを目指すこととした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、長期的な運動により食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害の発症を予防したり、進展を抑制したりすることができるかどうかを明らかにすることである。また、長期的な運動が食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する予防的效果や治療的效果を有するのであれば、それらの効果はどのような機序によるのかを分子レベルで解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、食塩感受性高血圧の代表的な動物モデルである Dahl-S ラットを用いて実験を行った。Dahl-S ラットは食塩感受性のある個体を掛け合わせるにより作製された系統で、高食塩食を負荷することにより著しい高血圧とそれに伴う臓器障害を発症するラットである。

(1) 長期的な運動の治療的效果とその機序の検証

まず、食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する長期的な運動の治療的效果とその機序を検証するために、雄性 Dahl-S ラットを通常食塩食群 (コントロール群) 通常食塩食 + 長期的な運動群、高食塩食群、高食塩食 + 長期的な運動群の 4 群に分け、高食塩食群と高食塩食 + 長期的な運動群には 8%NaCl 含有の高食塩食を負荷し、通常食塩食 + 長期的な運動群と高食塩食 + 長期的な運動群に対しては中等度の強度のトレッドミル運動 (20m/分、60 分/回、週 5 回) を 8 週間実施し、高食塩食 + 長期的な運動群においては高食塩食の開始と同時に長期的な運動を開始した。介入中は隔週で血圧測定をおこなった。8 週間の介入後に 24 時間蓄尿にて尿サンプルを採取した。その後、解剖し血液と腎臓の採取をおこなった。採取した尿・血液・腎臓を用いて、尿中タンパク排泄量、血中の生化学パラメータ、腎組織学的解析、尿中および血中の酸化ストレスマーカーと NO 代謝物の測定、腎内の酸化ストレスマーカーと酸化ストレス産生系の酵素活性および NO 合成酵素の活性とタンパク発現の検証をおこなった。

(2) 長期的運動の予防的効果とその機序の検証

次に、食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する長期的な運動の予防的効果とその機序を検証するために、雄性 Dahl-S ラットを、通常食塩食群（コントロール群）、通常食塩食＋長期的運動群、高食塩食群、高食塩食＋長期的運動群の4群に分け、高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群には8%NaCl含有の高食塩食を負荷し、通常食塩食＋長期的運動群と高食塩食＋長期的運動群に対しては中等度の強度のトレッドミル運動（20m/分、60分/回、週5回）を8週間実施し、高食塩食＋長期的運動群においては高食塩食の開始に2週間先行して長期的な運動を開始した。介入中は隔週で血圧測定をおこなった。8週間の介入後に24時間蓄尿にて尿サンプルを採取した。尿サンプル採取に解剖し血液と腎臓の採取をおこなった。採取した尿・血液・腎臓を用いて、尿中タンパク排泄量、血中の生化学パラメータ、腎組織学的解析、尿中および血中の酸化ストレスマーカーとNO代謝物の測定、腎内の酸化ストレスマーカーおよびNO合成酵素の活性とタンパク発現の検証をおこなった。

4. 研究成果

(1) 長期的運動の治療的効果とその機序の検証

高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では高食塩食の負荷により著しい血圧上昇を認め、両群間の血圧の推移には有意差はなかった。一方で、尿中のタンパク・アルブミン排泄量は高食塩食の負荷により著しく上昇したが、これらの上昇は長期的運動により有意に抑制された。また、高食塩食の負荷により腎系球体硬化や間質の線維化が生じ、長期的運動は腎系球体硬化を有意に抑制したが、間質の線維化の程度に変化はなかった。これらの結果から、食塩感受性高血圧に伴う腎障害に対する長期的運動の治療的効果は、血圧とは独立した機序によるものである可能性と、主に糸球体病変に対するものであることが示唆された。

また、高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では、腎臓の酸化ストレスが著明に増加していたが、高食塩食＋長期的運動群では高食塩群に比して酸化ストレスが有意に低値であった。さらに、酸化ストレス産生に関与する腎内NADPHオキシダーゼとキサンチンオキシダーゼの活性について検討したところ、NADPHオキシダーゼに対しては長期的運動の効果は見られなかったが、キサンチンオキシダーゼに対しては活性の有意な抑制が見られた。一方で、高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では腎臓でのNO合成系の異常が認められたが、長期的運動により腎臓でのNO合成酵素のタンパク発現には有意な改善がみられたもののNO合成やNO合成酵素活性には有意な変化は認められなかった。これらの結果から、食塩感受性高血圧に伴う腎障害に対する長期的運動の治療的効果には、キサンチンオキシダーゼ活性抑制を介した酸化ストレスの軽減が関与している可能性が示唆された。

(2) 長期的運動の予防的効果とその機序の検証

高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では高食塩食の負荷により著しい血圧上昇を認めたが、食塩負荷に先行して運動をおこなっていた高食塩食＋長期的運動群では血圧上昇の進展が有意に抑制された。また、食塩負荷により生じた尿中タンパク・アルブミン排泄量の増加や腎系球体硬化は長期的運動により有意に抑制された。これらの結果から、運動は食塩感受性高血圧やそれに伴う腎障害の発症や進展を遅らせる、予防的効果があることが示唆された。

また、予防的効果の検証においても、高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では、腎臓の酸化ストレスが著明に増加していたが、高食塩食＋長期的運動群では高食塩群に比して酸化ストレスが有意に低値であった。一方で、高食塩食群と高食塩食＋長期的運動群では腎臓でのNO合成系の異常が認められたが、長期的運動により腎臓でのNO合成酵素のタンパク発現には有意な改善がみられたもののNO合成やNO合成酵素活性には有意な変化は認められなかった。高食塩食負荷の開始と同時に運動介入を開始した検証では血圧に対する運動の効果は見られなかったが、高食塩食負荷よりも前から運動を継続しておこなっていた場合には、高食塩食開始後の血圧上昇が有意に緩やかであったことから、食塩感受性高血圧に伴う腎障害に対する長期的運動の予防的効果は血圧とは独立したのではなく、食塩感受性高血圧性の腎障害に対する長期的運動の予防的効果の機序には運動による血圧上昇抑制と腎内の酸化ストレス軽減が関与していることが示唆された。

(3) 本研究の成果の意義

本研究では、食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対する長期的運動の治療的・予防的効果とその機序を食塩感受性高血圧モデルであるDahl-Sラットを用いて検証し、長期的な運動の継続が食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対して治療的・予防的効果を持つことと、これらの効果には長期的な運動による血圧上昇抑制や腎臓内の酸化ストレスの軽減が関与していることが明らかになった。近年、透析患者を中心として、CKD患者に対する運動療法の効果に関する知見が集まりつつあるが、CKD、とくに透析導入前の保存期CKD患者の腎障害そのものに対する運動の効果は解明されているとは言い難い。このような現状において、食塩感受性高血圧に伴う腎障害の進展を長期的運動が抑制するという本研究の結果は、腎障害そのものに対する長期的な運動の効果の理論的根拠となるものであり、保存期CKD患者に対する腎臓リハビリテーションの確立や普及、適応の拡大につながるものである。腎臓リハビリテーションが普及すれば、より多くのCKD患者がその恩恵を享受できるだけでなく、CKD患者の透析

導入時期を遅らせることにより透析医療にかかる費用の抑制にもつながり、医療経済的にも大きな利益をもたらすと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

坂田佳子. Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護作用 - 酸化ストレスと NO の観点から. 東北医学会雑誌, 査読なし, 127: 51, 2015

作山晃裕, 伊藤 修, 坂田佳子, 須田千尋, 上月正博. Dahl 食塩感受性ラットの腎レニン-アンジオテンシン系への長期的運動の効果. 運動器リハビリテーション, 査読あり, 26(1): 87-94, 2015

〔学会発表〕(計7件)

高橋淳太, 小川佳子, 作山晃裕他. Dahl 食塩感受性ラットの腎障害に対する長期的運動の効果 CYP4A/20-HETE 系に関する検討, 第43回日本運動療法学会学術集会, 2018

小松美和, 小川佳子, 作山晃裕他. 高血圧発症前からの運動が食塩感受性高血圧と腎障害へ及ぼす影響. 第6回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 2016

小松美和, 小川佳子, 作山晃裕他. 高血圧発症以前からの運動が食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害の進展に及ぼす影響. 第38回日本リハビリテーション医学会東北地方会, 2015

Sakuyama A, Ito O, Sakata Y, et al. Effects of exercise training on renin-angiotensin system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2015 Scientific Sessions, 2015

作山晃裕, 伊藤修, 小川佳子他. Dahl 食塩感受性高血圧ラットへの長期的運動が腎 renin-angiotensin 系へ及ぼす影響. 第34回日本臨床運動療法学会, 2015

Sakata Y, Ito O, Kohzuki M. Effects of exercise training on renal function and the cytochrome P-450 4A metabolism of arachidonic acid in the kidney of salt-sensitive hypertensive rats. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2015

伊藤修, 坂田佳子, 森信芳他. Dahl 食塩感受性高血圧ラットの腎レニン-アンジオテンシン系への長期的運動の影響. 第52回日本リハビリテーション医学会, 2015

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕(計0件)

〔その他〕 特記すべきものなし

6. 研究組織

研究分担者

研究分担者氏名: 上月 正博

ローマ字氏名: KOHZUKI, masahiro

所属研究機関名: 東北大学

部局名: 大学院医学系研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70234698

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。