

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500879

研究課題名(和文) 心血管病の予防としてのレジスタンス運動プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of Resistance Training Program for Prevention of Cardiovascular Disease

研究代表者

吉田 典子 (YOSHIDA, Noriko)

久留米大学・健康・スポーツ科学センター・教授

研究者番号：10210709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：心血管病の進行に関わる原因のひとつと考えられている酸化ストレスに着目し、酸化ストレスの改善に適したレジスタンス運動プログラムの開発を行なった。通常の歩行や自転車運動といった有酸素運動と最大筋力の20-30%強度(軽い)のレジスタンス運動を併用したトレーニングを4週間行なった結果、トレーニング前に比較し酸化ストレスが有意に改善することを示した。これに対し有酸素運動のみを行なった場合には酸化ストレス指標には有意な変化を認めなかった。有酸素運動に併用して軽強度のレジスタンス運動を行なうことにより心血管病の予防効果が期待できることを示した研究結果である。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stress plays important roles in pathophysiology of atherosclerotic disease. We assessed the hypothesis that combined aerobic and resistance exercise training decrease oxidative stress in patient with cardiovascular disease(CVD).

In combined resistance and aerobic exercise (AE+RE) group, d-ROMs (index of reactive oxygen species) decreased and BAP (index of antioxidant) significantly increased. Consequently BAP/d-ROMs ratio (index of oxidative stress) significantly increased after training period. BAP/d-ROMs ratio in the AE+RE group were significantly higher than those in the aerobic exercise (AE) group after training period. Conclusions: The present findings suggest that combined aerobic and resistance exercise training decrease oxidative stress by augmenting antioxidant potential in patients with CVD. Thus, combined aerobic exercise and low grade resistance exercise training have potential role for prevention of CVD.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：酸化ストレス 心血管病 レジスタンス運動

1. 研究開始当初の背景

生命活動に必要なエネルギー産生のために体内に取り込まれた酸素の約数%は、正常な状態においても不完全還元されて活性酸素やフリーラジカルになる。これらの活性酸素の多くは体内の抗酸化防御システムによりすみやかに消去されている。しかし、何らかの内因性あるいは外因性の原因により、これらの防御能を上回る量の活性酸素が生じると、処理されなかった活性酸素は、組織障害や細胞死を引き起こす。このように生体内で発生する活性酸素を十分に処理することができなくなった状態を酸化ストレスという。酸化ストレスは、がんや動脈硬化症を含めた数々の疾患の進展に関与し、また、心筋梗塞、脳梗塞ばかりでなく、高血圧、糖尿病、高脂血症といった動脈硬化を促進する病態にも酸化ストレスが関与すると考えられている。

国内外の疫学研究において、日常的な身体活動(運動)は心血管病の1次および2次予防効果があることが明らかにされてきた。健康者ならびに生活習慣病患者や心疾患患者において、動的な有酸素運動によるトレーニングは、生体の抗酸化能を高めることにより、安静時や最大下運動時の酸化ストレスを軽減する。また、冠動脈疾患患者において有酸素運動トレーニングによって活性酸素の発生が減少することも報告されている。このような、運動による酸化ストレス改善効果は、心血管病発症の予防効果の機序の一つであると考えられる。最近の研究では、抗酸化サプリメントとしてのビタミンCや薬剤アロプリノールを使用してトレーニング中の活性酸素発生を抑制すると、最大酸素摂取量の増加などの運動の適応効果が損なわれてしまうことが報告されている。これは、運動によって発生する活性酸素は運動に対する生体の適応反応を得るために必要な刺激であり、長期的な酸化ストレス刺激の反復が、

身体に酸化ストレスへの適応反応を起こし抗酸化能の増加あるいは活性酸素産生の低下をもたらしていると推察されている。運動によって誘発される酸化ストレスは、運動の強度と持続時間に依存し、運動の種類によっても異なる。さらに、健康人に比較して酸化ストレスの高い状態にあるとされる有患者や高齢者においては、不適切な運動負荷はむしろ酸化ストレスの過度の増加につながることも考えられる。しかしながら現時点では、健康維持や病気の予防・改善につながる適度な酸化ストレス刺激を得るための運動の種類や強度は、まだ十分に明らかにされていない。

そのような中、近年、生活習慣病や心疾患の運動療法において、動的な有酸素運動に加え、筋力トレーニング(RE)の有用性が認められるようになり、特に筋力の低下した高齢者において歩行などの動的な有酸素運動に加えて、REを併用することが勧められている。しかし、REの効果は酸化ストレスの面より検討した研究は少なく、特に病気の予防や改善を目的として有患者を対象とした検討は見られない。急速な高齢化の進む本邦においては、体力や生活の自立度を高め、疾病の改善・予防効果が期待できる運動療法プログラムの充実が急務である。疾病の改善・予防を目的とした運動プログラムにおいては、運動による酸化ストレスの過度の増加を避けながら、長期的には酸化ストレスが改善するような運動が求められる。

2. 研究の目的

本研究では、生活習慣病患者および心疾患患者におけるREの酸化ストレスへの急性(1回の運動)効果および慢性(トレーニング)効果を検討し、REを用いた運動療法プログラムの開発に繋げることを目的とする。

1) REの急性効果として1回のRE前後で酸化ストレス(活性酸素と抗酸化能)の推移を経時的に観察する。

2) **RE** の慢性効果として、4 週間トレーニングの前後で酸化ストレスの変化を観察する。動的有酸素運動のみを行なう(AE 群)、動的有酸素運動と RE を併用する (AE + **RE** 群) に振り分け、トレーニング効果を比較する。

3) 運動による酸化ストレス改善に關与する他の要因を検討する。酸化ストレスの変化と栄養摂取量、BMI、腹囲、血圧、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、血糖の変化との関連を解析し、運動そのものによる酸化ストレス改善効果を統計学的に検討する。

3. 研究の方法

久留米大学医療センター循環器科において運動療法が必要とされた心血管病の入院患者を対象とする。心疾患または整形外科的疾患、認知症やその他の精神疾患で運動に支障のある病態の患者は除外した。

トレーニングプログラム

【RE トレーニング】

上肢は肘関節の屈曲と伸展 (20% 1RM の重錘を手首に装着 右左各 20 回×1~3 セット)、下肢は膝関節の屈曲と伸展 (30% 1RM の重錘を足首に装着 右左各 20 回×1~3 セット) を行なった。1RM: 最大 1 回反復重量

急性効果

上記の RE プログラムで、上肢、下肢各々 2-3 セットを続けて行うことを 1 回の RE として 1 回の RE の前・直後・15 分後、30 分後に採血を行った。

慢性効果

AE 群: 動的有酸素運動 (歩行または自転車エルゴメータ) を 2 回/日、5 日/週の頻度で行った。

AE + RE 群: 上記の動的有酸素運動に加えて上・下肢の RE を 1 回/日、3 日/週行った。

対象を AE 群、AE + RE 群にランダムに振り分けて、4 週間の監視下トレーニングを行

なった。トレーニング期間終了後、上記の急性効果の測定を再度行った。

血液検査項目

酸化ストレスの測定は Free Radical Analytical System: FRAS4 (Diacron International, Grosseto, Italy) を用いた。d-ROM test (Reactive Oxygen Metabolites test): 活性酸素・フリーラジカルによる脂質、たんぱく質、アミノ酸、核酸の過酸化反応で生じた血中のヒドロペルオキシド濃度を呈色させ分光光度計で測定し、これをフリーラジカルレベルとした。BAP test (Biological Antioxidant Potential test): 鉄イオンを含む試薬を血液に混合し、 F^{3+} が F^{2+} に還元される量を呈色反応によって抗酸化力を測定する。測定で得られたフリーラジカルレベルと抗酸化力の比 (BAP/dROM) を酸化ストレス指標とした。さらに、他の酸化ストレス指標として、血中 Malondialdehyde LDL、また血流依存性血管拡張反応 (FMD) によって血管内皮機能を評価した。前腕をマンシェットで血圧+50mm Hgで5分間加圧後、血流を途絶した前後の上腕動脈 (加圧部より中枢側) の血管径と血流量の変化をエコー画像およびドップラーによる血流速度波形で測定し、前値からの増加度 (%) で血管拡張反応を評価した。

一般的なスクリーニングおよび酸化ストレスに影響を及ぼす因子の測定として、血計、肝機能 (AST, ALT, GTP) 尿素窒素、クレアチニン、Na、K、CL、尿酸、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、血糖、HbA1c、を測定した。

4. 研究成果

AE 群 21 名、AE + RE 群 20 名の臨床的背景の比較すると、AE + RE 群において冠動脈疾患の比率が多くそれに伴い抗血小板剤内服の比率が有意に高かった。年齢、性別、他の基礎疾患ならびに治療薬には差は認めなかった。

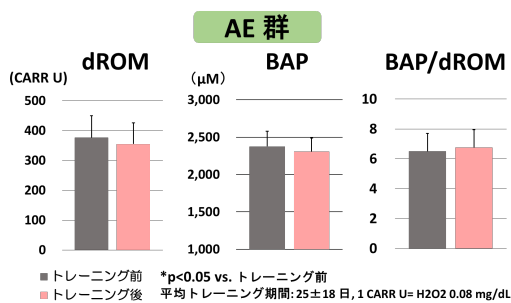
【RE の急性効果】

1 回の RE の前、直後、15 分後、30 分後いずれの時点においても酸化ストレス指標には有意な変化は認められなかった。

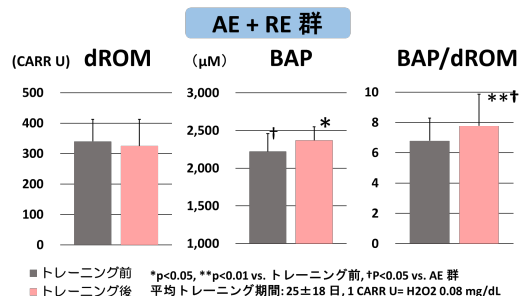
【トレーニング効果】

各群におけるトレーニング前後での各パラメータを比較した。両群においてトレーニング前に比べてトレーニング後には体重及びBMIが有意に低下した。AE群においては、LDL コレステロール、HbA1c、Malondialdehyde-LDL も有意に低下した。両群において peak V02 および下肢伸展力は有意に増加したが上肢筋力には変化を認めなかった。AE+RE 群においては、BAP および BAP/dROM が有意に増加した。AE 群においては酸化ストレス指標には有意な変化は認めなかった。トレーニング前の時点では酸化ストレス指標に両群間に差は認めなかったが、トレーニング後にはAE+RE 群のBAP/dROM はAE 群に比べ有意に高値となった。

トレーニング前後における酸化ストレス指標の変化



トレーニング前後における酸化ストレス指標の変化



まとめ

2~4 週間の有酸素運動および有酸素運動 + レジスタンス運動によるトレーニングを行なった結果、両群ともに、体重の低下と下肢筋力および運動耐容能の増加を認めた。有酸素運動のみを行なった群では、dROM の低下に伴い、BAP も低下したため BAP/dROM は変化しなかった。一方、有酸素運動にレジスタンス運動を併用した群では、dROM には有意な変化は認めなかったが、BAP の増加傾向を認め、BAP/dROM は有意に増加した。

心・血管病患者において有酸素運動にレジスタンス運動を併用した運動トレーニングは抗酸化能力を増加し、酸化ストレスを軽減する可能性が示唆された。

両群においてトレーニング期間に心不全の悪化などの有害事象は認めなかった。心疾患患者において、本研究で用いた軽強度(最大1回反復重量の20-30%)のレジスタンス運動は、心疾患患者においても安全に行なうことができることが確認された。さらに、有酸素運動のみを行なった群に比べて、運動耐容能の改善度は大きかったことより、レジスタンス運動を併用することにより大きなトレーニング効果が期待できる。動脈硬化進展の抑制のためには、酸化ストレスの軽減が重要であると考えられ、酸化ストレス改善効果が期待できる有酸素運動とレジスタンス運動とを併用したトレーニング方法は、心血管病予防に有用であると考えられた。

< 引用文献 >

Stadtman ER. Science. 1992 Aug 28; 257(5074): 1220-4

Halliwell B. Lancet. 1994 Sep 10; 344(8924):

Ignarro LJ Atheroscler Rep. 2004 Jul;
6(4):281-7

Radak Z et al. Free Radic Biol Med
2008 44 153-159

Volker A et al. Circulation 2005; 111:
555-562

Gometz-cabrera MC et al. Free radic
Biol Med 2008, 44(2):126-131

Fisher-Wellman K and Bloomer RJ Dyn
Med. 2009, 8:1-25

5 . 主な発表論文等
〔学会発表〕(計2件)

Noriko Yoshida,: Combined Aerobic and
Resistance Exercise Training Decrease Oxidative
Stress by Augmenting Antioxidant Potential in
Patients with Cardiovascular Disease. America
Herat Association 2014, November 15-17, 2014,
USA (Chicago)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉田典子 (YOSHIDA Noriko)
久留米大学・健康・スポーツ科学センタ
ー・教授
研究者番号 : 10210709

(2)研究分担者

池田久雄 (IKEDA Hisao)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号 : 50168134