

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01819

研究課題名(和文) 運動療法による炎症制御機構：脂質メディエーターを介した新規機序の解明

研究課題名(英文) The regulatory mechanisms of inflammation by exercise via lipid mediators

研究代表者

小林 成美 (Kobayashi, Seimi)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：20379415

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)：運動療法の心血管疾患に対する効果の一つとして抗炎症作用が想定されているが、その機序は不明であり、本研究では、運動療法の抗炎症作用と脂質メディエーターとの関連について調べた。嫌気性閾値(AT)の100～130%強度の有酸素運動では運動直後に炎症惹起性(PG群)/炎症収束性(RV群)脂質メディエーター比が有意に低下し、AT140%を超える強度の運動では逆に高くなった。従来から言われているAT強度の有酸素運動が心血管病に対し安全かつ有効との考えに合致し、今後も推奨されるべきと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓リハビリテーションは心血管疾患の長期予後を改善する治療法の一つとして様々なガイドライン上でクラスIとして推奨されており、実臨床で広くその有効性が認められているが、その方法論については経験によるものが多く科学的根拠が少ない。本研究では、特に炎症と脂質メディエーターに焦点をあてて行った。従来から安全かつ効果が高いと考えられてきた、嫌気性閾値レベルの強度の有酸素運動が抗炎症効果を持つ可能性が示唆された。運動療法の新たなエビデンスとするため、今後もさらに研究を継続する予定である。

研究成果の概要(英文)：Anti-inflammatory action is expected as one of the effects of exercise therapy on cardiovascular diseases, but the mechanisms are unclear. We aimed to examine the mechanisms of anti-inflammatory roles of exercise therapy associated with lipid mediators. The 20-min exercise using cycle ergometer with the intensity around anaerobic threshold (AT) revealed to reduce the ratio of pro-inflammatory lipid mediators (PG group) /anti-inflammatory lipid mediators (Resolvin group) in the plasma of healthy adult volunteer. The vigorous exercise with the intensity of over 140%AT increased the ratio conversely. The results coincide with the idea that the exercise with the intensity of AT is safe and effective for the patients with cardiovascular diseases, and should be encouraged to continue.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓リハビリテーション 脂質メディエーター 運動療法 抗炎症効果 有酸素運動

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

1. 研究開始当初の背景

心血管疾患における運動療法(心臓リハビリテーション)は、心血管疾患の予防、死亡率の低下など多面的な効果が証明されている。特に、動脈硬化性疾患や慢性心不全に対する効果は実証されている。その機序として、抗炎症作用、交感神経緊張の低下などが想定されている。炎症は心血管疾患の発症、進展におけるキープレイヤーとみなされている。そして運動は抗炎症作用を持つと考えられている。

2. 研究の目的

運動療法の心血管疾患に対する効果の一つとして抗炎症作用が想定されているが、その機序は解明されていない。近年、液体クロマトグラフ質量分析により、炎症収束作用をもつ新規の脂質メディエーターが発見され、その機能解析が開始された。本研究では、運動療法の抗炎症作用と脂質メディエーターとの関連を解明する。運動の種類、強度、継続時間などで脂質メディエーターのプロファイルがどのように変化するかを調べる。心血管疾患患者における脂質メディエーターのプロファイリングも進め、炎症制御の観点より、個々の疾患、患者に適した運動療法を考案する。候補となる脂質メディエーターについては、培養細胞実験、動物実験により心血管疾患に対する効果を詳細に解析し、機序の解明を進める。

3. 研究の方法

(1) 運動療法による脂質メディエーター・プロファイルの変化の解明

運動療法の種類、強度、継続時間などにより脂質メディエーター・プロファイルや炎症・代謝関連物質がどのように変化するかについて、健常人を対象として調べる。

(2) 培養細胞を用いた分子メカニズムの解明

培養細胞(内皮細胞、血管平滑筋細胞)に(1)で変化のあった脂質メディエーターを用いて刺激を行い、炎症関連分子の発現について調べる。

(3) 実験動物を用いた分子メカニズムの解明

心血管疾患モデル動物に運動負荷を行い、脂質メディエーターの生体に及ぼす効果を解析する。

4. 研究成果

(1) 運動療法による脂質メディエーターの変化:

心肺運動負荷試験にて健常者の運動耐容能を評価し、嫌気性閾値(AT)強度を基準とし、強度を変化させ、各20分の有酸素運動(サイクルエルゴメーターを用いた運動)を行った。負荷前後(直前、負荷後0分、15分、1時間、3時間、24時間)に採血し、血漿中の脂質メディエーターを測定した。

直前値と15分値の比較を行った。アラキドン酸由来のプロスタグランジン群(PGE₂、PGD₂、PGF_{2a})の総和と、EPA由来のレゾルピン群(RVE₁、RVE₂、RVE₃)の総和の比の変化について検討した。80%負荷では運動の前後で有意な変化はなかったが、AT100~130%強度の有酸素運動では、運動直後に炎症惹起性(PG群)/炎症収束性(RV群)脂質メディエーター比が有意に低下した。AT140%を超える強度の運動では逆に炎症惹起

性 (PG 群) / 炎症収束性 (RV 群) 脂質メディエーター比は顕著に高くなった。この脂質メディエーターの変化は 24 時間後に負荷前の値に戻った。この結果は、従来から言われている AT 強度の有酸素運動が心血管病に対し安全かつ有効であるとの説に合致した。また、個々の脂質メディエーターの変化についても検討した。運動で有意に増加する炎症収束性脂質メディエーターとしてレゾルビン E 3 (RVE3)、有意に低下する炎症惹起性脂質メディエーターとして 12S-HHT が見出された。

(2) 脂質メディエーターの血管内皮細胞における効果：

前述の有酸素運動にて、変化が顕著であった 12S-HHT に着目し、血管内皮細胞に対する抗炎症効果を調べた。12S-HHT はロイコトリエン B4 (LTB4) 受容体のリガンドであるが、血管内皮細胞における役割は不明である。LTB4 受容体の内皮細胞における発現を確認し、ヒト冠動脈内皮細胞 (HCAEC)、臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に 12S-HHT を用いて刺激し、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1) 細胞接着分子 (ICAM、VCAM、p-selectin) 血栓関連因子 (thrombomodulin、tissue factor pathway inhibitor、PAI-1、eNOS) などの発現の変化を調べた。結果、上記関連分子の発現に変化は認めなかった。なぜ、この分子が運動後に血漿中で減少するかについての機序は不明であるが、この分子はトロンボキサン A2 生成時の副産物として血中に現れると考えられており、血中で速やかに代謝され測定が困難であるトロンボキサン A2 の生成量を反映している可能性がある。この点から炎症惹起の一つのマーカー分子として臨床応用が可能であると考えられる。

(3) 実験動物を用いた分子メカニズムの解明：

運動療法と脂質メディエーターの心不全に対する効果を解析する目的で、インスリン抵抗性マウス (Adipo-PDK1 KO マウス) に対して慢性左室圧負荷 (上行大動脈結紮) モデルを作成し、心不全期の糖尿病心筋症を再現した。Adipo-PDK1 KO マウスは神戸大学糖尿病内分泌内科で開発された、3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ (PDK1) を脂肪細胞特異的にノックアウトしたマウスで、著明な高インスリン血症と緩徐な高血糖を呈する。ヒトの 2 型糖尿病、インスリン抵抗性を再現する良いモデルと考えられ、糖尿病性心筋症の発症機序を探索し、適切な治療介入の方法を *in vivo* で検討することが可能である。このマウスに対して、慢性左室圧負荷モデルを作成したところ、左室肥大とともに左室収縮能低下を示した。このマウスに対して、マウス用トレッドミルを用いて運動負荷を加え、心機能の変化とともに血漿、心筋、骨格筋中の脂質メディエーターを解析していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Ogawa M, Izawa KP, Satomi-Kobayashi S, Tsuboi Y, Komaki K, Gotake Y, Yoshida N, Wakida K, Uchida J, Sakai Y, Okita Y. Effects of postoperative dietary intake on functional recovery of patients undergoing cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 査読あり、29 巻、2019 年、p.90-96.

Ogawa M, Yoshida N, Satomi-Kobayashi S, Tsuboi Y, Komaki K, Wakida K, Gotake Y, Inoue T, Tanaka H, Yamashita T, Sakai Y, Izawa KP, Takahashi M, Ogawa W, Hirata KI. Efficacy of preoperative amino acid supplements on postoperative physical function

and complications in open heart surgery patients: A study protocol for a randomized controlled trial. J Cardiol. 査読あり、2019年、DOI:10.1016/j.jjcc.2019.03.011.

Tsuboi Yasunori、Tanaka Hidekazu、Nishio Ryo、Sawa Takuma、Terashita Daisuke、Nakayama Kazuhiko、Satomi-Kobayashi Seimi、Sakai Yoshitada、Emoto Noriaki、Hirata Ken-ichi. Associations of Exercise Tolerance With Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension and for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 査読あり、37巻、2017年、p.341-346.

Ogawa Masato、Izawa Kazuhiro P.、Satomi-Kobayashi Seimi、Tsuboi Yasunori、Komaki Kodai、Gotake Yasuko、Sakai Yoshitada、Tanaka Hiroshi、Okita Yutaka. Impact of delirium on postoperative frailty and long term cardiovascular events after cardiac surgery. PLOS ONE. 査読あり、12巻、2017年、DOI:10.1371/journal.pone.0190359.

Satomi-Kobayashi S, Ishida T. Modulation of High-Density Lipoprotein Function via Cardiac Rehabilitation. J Atherosclerosis Thrombosis. 査読なし、25巻、2018年、p.128-130.

Ogawa Masato、Izawa Kazuhiro P.、Satomi-Kobayashi Seimi、Kitamura Aki、Tsuboi Yasunori、Komaki Kodai、Ono Rei、Sakai Yoshitada、Tanaka Hiroshi、Okita Yutaka. Preoperative exercise capacity is associated with the prevalence of postoperative delirium in elective cardiac surgery. 査読あり、30巻、2017年、p.27-34.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：井澤 和大

ローマ字氏名：Izawa Kazuhiro

所属研究機関名：神戸大学

部局名：保健学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：10736185

研究分担者氏名：篠原 正和

ローマ字氏名：Shinohara Masakazu

所属研究機関名：神戸大学

部局名：医学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：80437483

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。