

令和 2 年 6 月 14 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02119

研究課題名(和文)臓器障害・線維化に対するリハビリテーション運動療法の有効性の機序解明

研究課題名(英文)Effects of exercise training on organ damage and fibrosis

研究代表者

伊藤 修 (Ito, Osamu)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：00361072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：腎障害モデルにおける長期的運動による糸球体硬化や腎間質線維化抑制効果とその機序を検討した。5/6腎摘腎不全ラットでは、腎のコラーゲン産生低下と分解亢進、腎レニン-アンジオテンシン系の改善が明らかになった。高フルクトース摂取ラットでは、腎内脂肪酸代謝やミトコンドリア機能の改善が明らかになった。高フルクトース摂取は、Dahl食塩感受性ラットにおいて腎レニン-アンジオテンシン系の亢進を伴って血圧上昇、糸球体過剰濾過、腎障害が増強しており、長期的運動はレニン-アンジオテンシン系阻害薬と同様な有効性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎不全モデル、メタボリックシンドローム、食塩感受性モデルラットにおいて長期的運動は糸球体硬化のみならず腎間質線維化を強力に抑制することを明らかにした。その長期的運動による腎間質線維化抑制効果の機序として、腎のコラーゲンの産生抑制と分解亢進、腎内脂肪酸代謝やミトコンドリア機能の改善、腎レニン-アンジオテンシン系の改善を初めて明らかにした。今後、運動療法の機序の詳細を明らかにすることや薬物療法との相加・相乗効果なども検討することで、慢性腎臓病患者においても透析導入防止目的の運動療法の普及や新しい治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The effects of chronic exercise on glomerular sclerosis and renal interstitial fibrosis and its mechanism were investigated in chronic kidney disease models. In chronic renal failure rats with 5/6 nephrectomy, decreased renal collagen production, accelerated collagen degradation, and improved renal renin-angiotensin system were revealed. In high fructose-fed rats, improvement of renal fatty acid metabolism and mitochondrial function was revealed. High fructose intake increased blood pressure, glomerular filtration, and renal damage with stimulated renal renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive rats, and chronic exercise was shown to be as effective as renin-angiotensin system inhibitors.

研究分野：リハビリテーション医学(内部障害領域)、循環・腎機能調節のメカニズムの解明

キーワード：リハビリテーション 循環器・高血圧 腎臓 ストレス 細胞・組織

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

運動療法は内部障害者への有効なリハビリテーションとして広く行われており、軽症・中等症患者のみならず、重症患者においてもその有効性が近年示されている。運動療法は心機能・換気機能・末梢循環の改善、骨格筋の適応等によって運動耐容能を向上し、自律神経機能、炎症反応、糖・脂質代謝も改善する。しかし、臓器障害では血液中の糖・脂質異常は必ずしも認められる訳ではなく、また、 $\alpha_1$  受容体遮断薬、抗炎症薬は、運動療法のような多面的効果を有してはいない。したがって、筋活動量の低下が臓器障害を進展させる機序、運動療法が臓器障害を軽減させる機序は未だ明らかではない。

近年、線維化が関与する臓器障害は従来考えられていたよりも広範であると考えられている。持続的な慢性炎症に伴う線維化は、心臓では物理的な負荷、腎臓では尿細管間質障害として血行動態に関与するだけでなく、免疫学的、内分泌的恒常性の破綻も引き起こしている。しかし、心臓や腎臓の進行性臓器障害で持続的な間質線維化がおきる機序は明らかでなく、細胞外基質のコラーゲン量が線維芽細胞による産生だけでなく、matrix metalloproteinase (MMP)による分解によっても複雑に調節されていることが知られている。また、進行性臓器障害における運動療法の効果も健常や軽症の場合とは異なっていることが推測されている。

### 2. 研究の目的

臓器障害・組織線維化に対する運動療法の有効性やその機序について、進行性腎障害モデルである 5/6 腎摘出腎不全ラット、高血圧に加えてインスリン抵抗性も合併する高フルクトース摂取ラット、腎障害や心不全等の臓器障害を早期に発症する Dahl 食塩感受性ラットを用いた基礎研究により、長期的運動による臓器障害抑制効果の機序を組織線維化やコラーゲン代謝を中心に解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 5/6 腎摘慢性腎不全モデルラットにおける検討

6 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに 5/6 腎摘除もしくは偽手術を行い、5/6 腎摘除ラットには 10 週齢時からトレッドミル走行運動 (傾斜角 0°、20m/分、60 分間/日、5 回/週)を 12 週間実施した。2 週間毎に体重、tail-cuff 法により血圧、代謝ケージを用いて 24 時間蓄尿により尿蛋白を測定した。12 週間後、麻酔下で腹大動脈から全血採血し、腎を摘出した。腎組織は periodic acid-Schiff 染色と Elastica-Masson 染色を行い、糸球体硬化と腎間質線維化を検討した。腎ホモジネートを準備し、腎線維化調節因子である I 型コラーゲン、transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1、matrix metalloproteinase (MMP)-2、MMP-9、tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 と腎レニン-アンジオテンシン系構成要素であるアンジオテンシノーゲン、レニン、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、ACE-2、(プロ)レニン受容体、アンジオテンシン II 1 型(AT1)受容体、アンジオテンシン II 2 型(AT2)受容体、Mas 受容体のタンパク発現をウェスタンブロット法により検討した。

#### (2) 高フルクトース摂取ラットにおける検討

6 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを、通常食餌もしくは 60%フルクトース食餌を投与し、有酸素運動レベルのトレッドミル走行運動(傾斜角 0°、20m/分、60 分間/日、5 回/週)を実施した。2 週間毎に体重、tail-cuff 法にて血圧、代謝ケージを用いて尿蛋白を測定した。12 週間後、麻酔下で腹大動脈から全血採血し、腎を摘出した。腎組織は periodic acid-Schiff 染色、Desmin 染色、Elastica-Masson 染色、oil red-O 染色を行い、糸球体硬化、糸球体上皮障害、腎間質線維化、腎脂肪化を検討した。腎ホモジネートを準備し、脂肪酸酸化酵素群である acyl-CoA dehydrogenases (CAD), carnitine palmitoyltransferase (CPT), acyl-CoA oxidase (AOX)、その転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\alpha$ )、脂肪酸合成酵素群である acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acid synthase (FAS)をウェスタンブロット法により検討した。

#### (3) 高フルクトース摂取 Dahl 食塩感受性ラットと食塩抵抗性ラットにおける検討

6 週齢の雄性 Dahl 食塩感受性ラットと食塩抵抗性ラットを、通常食餌もしくは 60%フルクトース食餌を投与し、有酸素運動レベルのトレッドミル走行運動(傾斜角 0°、20m/分、60 分間/日、5 回/週)を実施した。これとは別に、6 週齢の雄性 Dahl 食塩感受性ラット 60%フルクトース食餌を投与し、enalapril (10 mg/kg/日)、candesartan (1 mg/kg/日)、有酸素運動レベルのトレッドミル走行運動(傾斜角 0°、20m/分、60 分間/日、5 回/週)を実施した。2 週間毎に体重、tail-cuff 法にて血圧、代謝ケージを用いて尿蛋白を測定した。12 週間後、麻酔下で腹大動脈から全血採血し、腎を摘出した。腎組織は periodic acid-Schiff 染色、Desmin 染色、Elastica-Masson 染色、 $\alpha$ -smooth muscle actin 染色を行い、糸球体硬化、糸球体上皮障害、輸入細動脈肥厚、腎間質線維化を検討した。腎ホモジネートを準備し、腎レニン-アンジオテンシン系構成要素であるアンジオテンシノーゲン、レニン、ACE、(プロ)レニン受容体、AT1 受容体のタンパク発現をウェスタンブロット法により検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 5/6 腎摘慢性腎不全モデルラットにおける検討

5/6 腎摘除は総走行距離を低下、血圧、蛋白尿、血清クレアチンを増加、糸球体硬化、腎間質線維化を惹起した。長期的運動は、総走行距離を延長、血圧、蛋白尿、血清クレアチンを低下、糸球体硬化、腎間質線維化を改善した。5/6 腎摘除は、I 型コラーゲン、TGF- $\beta$ 1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 の蛋白発現を増加させた。長期的運動は、5/6 腎摘除により増加した I 型コラーゲン、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 の蛋白発現を有意に減少させ、MMP-2 と MMP-9 の蛋白発現をさらに増加させた。5/6 腎摘除は、アンジオテンシノーゲン、ACE、(プロ)レニン受容体、AT1 受容体の蛋白発現を増加させ、長期的運動は、5/6 腎摘除により増加したアンジオテンシノーゲンと ACE の蛋白発現を減少させた。一方、5/6 腎摘除は、レニン、ACE 2、AT2 受容体、Mas 受容体の蛋白発現を減少させ、長期的運動はそれらを増加させた。これらの結果から、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動の腎保護効果の機序には、腎のコラーゲン産生低下と分解亢進、腎レニン-アンジオテンシン系の改善の関与が示唆された。

##### (2) フルクトース摂取ラットにおける検討

Sprague-Dawley ラットにおいて、高フルクトース摂取はメタボリック シンドロームを発症させ、血清クレアチンや糸球体濾過量には影響を与えなかったが、尿アルブミン尿、糸球体上皮障害、腎間質線維化を惹起し、腎トリグセライド含有量を増加させた。通常食摂取下では、長期的運動は血圧、血液・尿、腎組織像、腎トリグセライド含有量に影響を与えなかったが、高フルクトース摂取下では、長期的運動はメタボリック シンドロームを軽減、アルブミン尿、糸球体上皮障害、腎間質線維化、腎トリグセライド含有量増加を抑制した。通常食と高フルクトース摂取下のどちらでも、長期的運動は脂肪酸酸化酵素群 CAD, CPT, AOX とその転写因子である PPAR $\alpha$  や PGC-1 $\alpha$  の発現を増加させた。また、通常食摂取下では長期的運動は脂肪酸合成酵素群 ACC, FAS の発現を増加させた一方、高フルクトース摂取下では長期的運動は脂肪酸合成酵素群の発現を減少させた。これらの結果から、メタボリック シンドロームの有無に関わらず、長期的運動は脂肪酸酸化酵素とその転写因子の腎内発現を増加させることが明らかになった。高フルクトース摂取ラットにおいて、長期的運動はメタボリック シンドロームや腎障害を軽減し、この長期的運動の腎保護効果には、腎内脂肪酸代謝やミトコンドリア機能の改善の関与が示唆された。

##### (3) 高フルクトース摂取 Dahl 食塩感受性ラットと食塩抵抗性ラットにおける検討

Dahl 食塩感受性ラットにおいて、高フルクトースは血圧を上昇させたが、Dahl 食塩抵抗性ラットにおいて、高フルクトースは血圧を変化させなかった。両系ラットにおいて、高フルクトースはメタボリック シンドロームを発症させ、アルブミン尿、糸球体過剰濾過、糸球体硬化、糸球体上皮障害、輸入細動脈肥厚、腎間質線維化を惹起したが、それらの変化は Dahl 食塩抵抗性ラットに比べて Dahl 食塩感受性ラットにおいて増強していた。両系ラットにおいて、高フルクトースはアンジオテンシノーゲン、レニン、(プロ)レニン受容体、ACE および AT1 受容体の腎内発現を増加させ、それらの変化も、血圧上昇や腎機能障害と同様に、Dahl 食塩抵抗性ラットに比べて Dahl 食塩感受性ラットで増強していた。Dahl 食塩感受性ラットにおいて、レニン-アンジオテンシン系阻害薬である enalapril、candesartan と長期的運動は高フルクトース誘発性の高血圧、アルブミン尿、糸球体過剰濾過および腎障害・線維化を抑制した。これらの結果から、Dahl 食塩感受性ラットにおいて、高フルクトース誘発性の高血圧と腎障害・線維化は腎レニン-アンジオテンシン系の亢進を伴って増強しており、レニン-アンジオテンシン系阻害薬と同様に、長期的運動は高フルクトース誘発性の高血圧と腎障害・線維化を抑制できることが示された。

以上の3年間の研究により、慢性腎不全モデル、メタボリック シンドローム、食塩感受性モデルラットにおいて長期的運動は糸球体硬化のみならず腎間質線維化を強力に抑制することが明らかになった。その長期的運動による腎間質線維化抑制効果の機序としては、腎のコラーゲンの産生抑制と分解亢進、腎内脂肪酸代謝やミトコンドリア機能の改善、腎レニン-アンジオテンシン系の改善が初めて明らかになった。今後、運動療法の機序の詳細を明らかにすることや薬物療法との相加・相乗効果なども検討することで、慢性腎臓病患者においても透析導入防止目的の運動療法の普及や新しい治療法の開発につながる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ogawa Yoshiko, Takahashi Junta, Sakuyama Akihiro, Xu Lusi, Miura Takahiro, Muroya Yoshikazu, Ito Daisuke, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 38
2. 論文標題 Exercise training delays renal disorders with decreasing oxidative stress and increasing production of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1336 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Yoichi, Qie Jiahe, Miura Takahiro, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 52
2. 論文標題 Effects of long-term exercise on liver cyst in polycystic liver disease model rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 1272 ~ 1279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000002251	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamakoshi Seiko, Ito Osamu, Rong Rong, Ohsaki Yusuke, Nakamura Takahiro, Hirose Takuo, Takahashi Kazuhiro, Mori Takefumi, Totsune Kazuhito, Kohzuki Masahiro	4. 巻 75
2. 論文標題 High salt intake-increased (pro)renin receptor expression is exaggerated in the kidney of Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1447 ~ 1454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oguchi H, Tsujita M, Yazawa M, Kawaguchi T, Hoshino J, Kohzuki M, Ito O, Yamagata K, Shibagaki Y, Sofue T.	4. 巻 23
2. 論文標題 The efficacy of exercise training in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Experi Nephrol	6. 最初と最後の頁 275-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1007/s10157-018-1633-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagata K, Hoshino J, Sugiyama H, Ito O, Kohzuki M, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical practice guideline for renal rehabilitation: systematic reviews and recommendations of exercise therapies in patients with kidney diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Renal Replacement Therapy	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1186/s41100-019-0209-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hu Gaizun, Xu Lusi, Ma Yixuan, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 318
2. 論文標題 Chronic exercise provides renal-protective effects with upregulation of fatty acid oxidation in the kidney of high fructose-fed rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F826 ~ F834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00444.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Asako, Ito Osamu	4. 巻 57
2. 論文標題 Rehabilitation Medicine for Non-dialysis Kidney Disease Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 208 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.57.208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Namai-Takahashi Asako, Sakuyama Akihiro, Nakamura Takahiro, Miura Takahiro, Takahashi Junta, Kurosawa Ryo, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 32
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-Induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 26-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rong Rong, Hu Gaizun, Wang Wanting, Muroya Yoshikazu, Miura Takahiro, Ogawa Yoshiko, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 139
2. 論文標題 Angiotensin II upregulates CYP4A isoform expression in the rat kidney through angiotensin II type 1 receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prostaglandins & Other Lipid Mediators	6. 最初と最後の頁 80 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hu Gaizun, Ito Osamu, Rong Rong, Sakuyama Akihiro, Miura Takahiro, Ito Daisuke, Ogawa Yoshiko, Kohzuki Masahiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Pitavastatin upregulates nitric oxide synthases in the kidney of spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1139 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤陽一, 三浦平寛, 仇 嘉禾, 上月正博, 伊藤 修	4. 巻 28
2. 論文標題 多発性肝嚢胞モデルラットの肝病変に対する長期的運動の効果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 運動器リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 421-427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito O	4. 巻 2(5)
2. 論文標題 Renal rehabilitation in patients with chronic kidney disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physic Med Rehabi Res	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/ PMRR.1000S1002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 2
2. 論文標題 Chronic kidney disease is a new target of cardiac rehabilitation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Innovations and Applications	6. 最初と最後の頁 387 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15212/CVIA.2017.0006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Osamu	4. 巻 54
2. 論文標題 Renal rehabilitation for patients with chronic kidney disease and dialysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 788 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.54.788	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤 修	4. 巻 264
2. 論文標題 腎臓と肝臓のリハビリテーション医学・医療	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1247-1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤 修	4. 巻 264
2. 論文標題 腎臓と肝臓のリハビリテーション医学・医療	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1247-1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 Hu G, Xu L, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Chronic exercise exerts renoprotective effects through activation of fatty acid oxidation in the kidney of fructose-fed rats
3. 学会等名 International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Namai-Takahashi A, Sakuyama A, Nakamura T, Miura T, Takahashi J, Kurosawa R, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Xanthine oxidase inhibitor febuxostat ameliorates hypertensive heart disease and cardiac renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive rats
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamakoshi S, Ito O, Rong R, Ohsaki Y, Nakamura T, Takahashi K, Mori T, Totsune K, Kohzuki M
2. 発表標題 High Salt Intake-increased (Pro)renin receptor expression is exaggerated in the kidney of Dahl salt-sensitive rats
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xu L, Hu G, Qui J, Miura T, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Impacts of high-fructose diet in blood pressure, renal damages and renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Rong R, Ito O, Cao P, Kohzuki M
2. 発表標題 Exercise training decreases the enhanced expression of soluble (pro)renin receptor in the kidney of spontaneously hypertensive rats (SHR)
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura T, Yamakoshi S, Mori, N Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Effects of exercise training on renal interstitial fibrosis in rats with chronic renal failure
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura T, Yamakoshi S, Mori, N Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Effects of combined exercise training and olmesartan on renal renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xu L, Hu G, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Long-term exercise has antihypertension and renal protective effects in Dahl salt-sensitive rats fed a high fructose diet
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Qiu J, Miura M, Sato Y, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Chronic exercise improves the progression of renal dysfunction in polycystic kidney disease model rats
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato Y, Miura T, Qiu J, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Effects of long-term exercise on liver cyst formation and fibrosis in polycystic liver disease model rats
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Qiu J, Sato Y, Xu L, Miura M, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Chronic exercise ameliorates the progression of renal dysfunction in polycystic kidney disease model rats
3. 学会等名 KIDNEY WEEK 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修, 三浦 裕, 高橋麻子
2. 発表標題 急性期心不全治療におけるリハビリテーション医療
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦美佐, 伊藤 修
2. 発表標題 腎臓リハビリテーション
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山越聖子, 中村貴裕, 須田千尋, 森 信芳, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットの心レニン - アンジオテンシン系への長期的運動の効果
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 透析患者の運動機能評価
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 心臓リハビリテーションにおける心腎連関
3. 学会等名 第25回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎疾患への運動療法：保存期CKDへの運動療法の有効性
3. 学会等名 第38回日本臨床運動療法学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎臓リハビリテーション
3. 学会等名 第40回日本リハビリテーション医学会北海道地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤陽一，三浦平寛，仇 嘉禾，上月正博，伊藤 修
2. 発表標題 長期的運動とメトホルミンが多発性嚢胞腎モデルラットの肝病変に与える効果
3. 学会等名 第27回嚢胞性腎疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仇 嘉禾，佐藤陽一，三浦平寛，徐 路思，上月正博，伊藤 修
2. 発表標題 多発性嚢胞腎モデルラットの腎病変に対する長期的運動の効果
3. 学会等名 第27回嚢胞性腎疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徐 路思, 胡 巧尊, 仇 嘉禾, 三浦平寛, 上月 正博, 伊藤 修
2. 発表標題 Dahl食塩感受性および抵抗性ラットにおける血圧と腎障害への高フルクトース摂取による影響
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山越聖子, 中村貴裕, 森 信芳, 須田千尋, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 慢性腎不全ラットにおける長期的運動による心レニン-アンジオテンシン系への効果
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修, 胡 巧尊, 徐 路思, 仇 嘉禾, 三浦平寛, 上月正博
2. 発表標題 長期的運動の腎脂肪酸代謝への影響：通常食および高フルクトース摂取ラットにおける検討
3. 学会等名 第30回腎と脂質研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎臓機能評価とバイオマーカー
3. 学会等名 第9回日本腎臓リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎機能障害者に対するリハビリテーション リハビリテーション科専門医の立場から
3. 学会等名 第9回日本腎臓リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎臓リハビリテーション
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 胡 巧尊, 徐 路思, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 高フルクトース食ラットにおける長期的運動による腎内一酸化窒素代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徐 路思, 胡 巧尊, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 Dahl食塩感受性および抵抗性ラットにおける高フルクトース食の血圧への影響
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仇 嘉禾, 三浦平寛, 佐藤陽一, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 嚢胞腎疾患PCKラットへの長期的運動の効果
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤陽一, 三浦平寛, 仇 嘉禾, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 多発性肝嚢胞モデルラットの肝レニン・アンジオテンシン系に対する長期的運動の効果
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村貴裕, 山越聖子, 須田千尋, 森 信芳, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 長期的運動とolmesartanの併用が5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットの腎レニン- アンジオテンシン系に与える影響
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋麻子, 伊藤 修, 三浦平寛, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットの高血压性心障害におけるxanthine oxidaseの役割
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤陽一, 三浦平寛, 仇 嘉禾, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 長期的運動が多発性嚢胞腎モデルラットの肝病変に与える効果
3. 学会等名 第26回嚢胞性腎疾患研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito O, Nakamura T, Yamakoshi S, Mori N, Kohzuki K
2. 発表標題 Effects of exercise training on renal damage and renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure
3. 学会等名 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋麻子, 伊藤 修, 作山晃裕, 中村貴裕, 三浦平寛, 高橋淳太, 黒澤 亮, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットの高血压心障害におけるxanthine oxidaseの役割とfebuxostatの効果
3. 学会等名 第41回日本高血压学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 最新のCKD基礎研究から明らかにする腎臓リハビリテーションの役割
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 腎臓リハビリテーションの現状
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦平寛, 原田 卓, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 多発性嚢胞腎モデルラットにおける長期的運動の腎保護効果
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 修, 高橋淳太, 小川佳子, 作山晃裕, 室谷嘉一, 森 信芳, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットの腎障害と腎CYP4A/20-HETE系に対する長期的運動の効果
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Qiu J, Miura T, Sato Y, Kohzuki M, Ito O.
2. 発表標題 Chronic exercise ameliorates the progression of cystic formation and renal dysfunction in polycystic kidney disease model rats
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi J, Ogawa Y, Sakuyama A, Muroya M, Mori N, Kohzuki M, Ito O
2. 発表標題 Effects of chronic exercise training on CYP4A/20-HETE system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats
3. 学会等名 International Society of Nephrology Frontiers (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村貴裕, 伊藤 修, 山越聖子, 須田千尋, 森 信芳, 上月正博
2. 発表標題 長期的運動療法が5/6腎摘出腎不全モデルラットの腎線維化と腎レニン-アンジオテンシン系に与える影響
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦美佐, 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 末期腎不全患者への血液透析中の下肢低周波電機子刺激による身体機能改善への影響
3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 腎臓リハビリテーションの概念～運動と腎機能～
3. 学会等名 第62回日本透析医学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤陽一, 三浦平寛, 仇 嘉禾, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 多発性肝嚢胞モデルラットの肝病変に対する長期的運動の効果
3. 学会等名 日本運動療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 腎障害モデルラットにおける長期的運動による酸化ストレスの制御
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 腎臓リハビリの運動療法: 動物モデルでの知見から
3. 学会等名 第23回日本心臓リハビリテーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 修
2. 発表標題 保存期CKD患者への運動療法
3. 学会等名 第37回日本臨床運動療法学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋麻子, 伊藤 修, 作山晃裕, 中村貴裕, 三浦平寛, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットの高血压心不全におけるキサンチンオキシダーゼの役割
3. 学会等名 第21回日本心不全学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 修, 高橋淳太, 小川佳子, 作山晃裕, 室谷嘉一, 森 信芳, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットの腎障害とアラキドン酸 水酸化代謝に対する長期的運動の効果
3. 学会等名 第30回腎と脂質研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 修, 上月正博
2. 発表標題 長期的運動の腎保護効果：尿細管間質障害の抑制効果
3. 学会等名 第8回日本腎臓リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	上月 正博  (Kohzuki Masahiro)  (70234698)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	室谷 嘉一  (Muroya Yoshikazu)  (70754943)	東北医科薬科大学・医学部・准教授     (31305)	