

平成21年5月20日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2006～2008
課題番号：18300215
研究課題名 (和文) 運動の継続が動脈伸展性を改善させるメカニズムの解明：血管内皮機能との関連
研究課題名 (英文) The mechanisms underlying habitual exercise-induced increase in arterial compliance: the relation between regular exercise and vascular endothelial function
研究代表者 前田 清司 (MAEDA SEIJI) 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師 研究者番号：30282346

研究成果の概要：大動脈や頸動脈などの中心動脈の伸展性は加齢とともに低下し、心血管疾患の危険因子となる。さらに、加齢に肥満などが加わると動脈伸展性は、より低下する。一方、有酸素性運動の継続は、動脈伸展性を増大させる。しかし、運動が動脈伸展性を増大させるメカニズムは明らかでない。本研究では、血管内皮細胞が産生する一酸化窒素 (NO) とエンドセリンに着目して、運動による動脈伸展性の改善メカニズムに NO やエンドセリンが関与しているかを検討した。中高齢者に3ヶ月間の有酸素性運動を実施し、その前後にて NO 合成酵素阻害薬およびエンドセリン受容体遮断薬を用いて、動脈伸展性を評価した結果、運動による動脈伸展性の増大には、NO は寄与していないが、エンドセリンは関与している可能性が明らかとなった。また、動脈伸展性が低下している肥満者に3ヶ月間の運動を実施すると、動脈伸展性の増大と血管内皮機能の改善が生じる可能性も示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2007年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：健康スポーツ科学

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：有酸素性運動、動脈伸展性、エンドセリン、一酸化窒素、加齢、肥満

## 1. 研究開始当初の背景

「人は血管とともに老いる」と言われるように、大動脈や頸動脈などの中心動脈の伸展性は加齢に伴って低下する。さらに、生活習

慣の悪化による肥満などが加わると動脈伸展性は、より低下することが明らかにされている。近年の研究により、中心動脈伸展性の低下は、心血管疾患の独立した危険因子であ

ることが示されている。

従来、中心動脈の伸展性低下は老化現象の一つと考えられていたため、習慣的な運動が中心動脈の伸展性低下を改善させる可能性については注目されていなかった。しかし、これまでの我々の研究によれば、① 日常の身体活動量が多いと、加齢に伴う中心動脈の伸展性低下は抑制されること、② 若年者および中高齢者における短期間の有酸素性運動トレーニングは、中心動脈の伸展性を改善する効果を有すること、③ 短期間の有酸素性運動トレーニングによる中心動脈伸展性の増大メカニズムに、血管内皮細胞が産生するエンドセリンや一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生変化が関与する可能性があることなどが明らかとなった。これらのことから、習慣的な有酸素性運動が中心動脈の伸展性を増大させることは明らかであり、そのメカニズムに血管内皮細胞が産生するエンドセリンや NO が関与している可能性が考えられる。しかし、習慣的な有酸素性運動による中心動脈伸展性の増大のメカニズムに、エンドセリンや NO の産生能の変化が実質的に関与しているかは明らかでない。

## 2. 研究の目的

本研究は、中心動脈伸展性に重要な役割を果たしていると考えられる血管内皮細胞に着目し、習慣的な有酸素性運動による中心動脈の伸展性増大のメカニズムに、血管内皮機能が関与しているのかを薬理学的手法を用いて解明することを目的とする。本研究では、血管内皮細胞が産生する主要な血管作動性物質であるエンドセリン (血管収縮物質) と NO (血管弛緩物質) の機能に焦点を当て、中高齢者の有酸素性運動トレーニング前後にて、エンドセリン受容体遮断薬あるいは NO 合成酵素阻害薬を急性投与し、運動による中心動脈伸展性の増大 (改善) にエンドセリンと NO が実質的に寄与しているかを検討する。すなわち、中高齢者における習慣的な有酸素性運動による中心動脈伸展性の増大メカニズムにエンドセリンと NO が関与しているかを遮断薬や阻害薬を用いて直接証明することを目指す。さらに、動脈伸展性が低下している肥満者において、習慣的な有酸素性運動が中心動脈伸展性と血管内皮機能に及ぼす影響についても検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 運動による中心動脈伸展性と一酸化窒素 (NO)

インフォームドコンセントの得られた運動習慣、喫煙習慣、明らかな疾患を有さない中高齢者 6 名に 3 ヶ月間の有酸素性運動ト

レーニング (60~70% HR reserve・30~40 分間/回・3~5 回/週) を実施し、このトレーニング前後に中心動脈伸展性を測定した。中心動脈伸展性は、超音波装置を用い、① 安静時 (投薬無し)、② 交感神経遮断薬 (phentolamine-mesylate) 投与時、③ 交感神経遮断薬+NO 合成酵素阻害薬 (L-NMMA) 投与時、における頸動脈コンプライアンスを測定した。交感神経遮断薬は、NO 合成酵素阻害薬投与で生じる反射性の交感神経抑制の影響を除去するためである。

(2) 運動による中心動脈伸展性とエンドセリン

インフォームドコンセントの得られた運動習慣、喫煙習慣、明らかな疾患を有さない中高齢者 7 名に 3 ヶ月間の有酸素性運動トレーニング (60~70% HR reserve・30~40 分間/回・3~5 回/週) を実施し、このトレーニング前後の安静時に中心動脈伸展性を測定した。中心動脈伸展性は、超音波装置を用いて、頸動脈コンプライアンスを測定した。測定は、投薬の無い状態およびエンドセリン受容体遮断薬 (Bosentan) の急性投与時に行った。また、血中エンドセリン濃度も測定した。

(3) 肥満者における運動と中心動脈伸展性・血管内皮機能

中心動脈伸展性が著しく低下している可能性のある肥満者を対象に、3 ヶ月間の有酸素性運動を実施し、介入前後で中心動脈伸展性および血管内皮機能 (血中エンドセリン濃度と血中 NO [NO 代謝産物] 濃度で評価) を評価した。

インフォームドコンセントの得られた運動習慣、喫煙習慣、明らかな疾患を有さない肥満男性 (BMI $\geq$ 25) 21 名を対象として、3 ヶ月間の有酸素性運動 (75% HRmax 強度・40~60 分のウォーキング・3 日/週) を実施した。この介入前後で、中心動脈伸展性の指標である脈波伝播速度と頸動脈コンプライアンスを測定した。さらに、血管内皮機能の評価として、血管内皮細胞が産生する血管収縮物質エンドセリンと血管弛緩物質 NO の代謝産物 (NOx) の血中濃度を測定した。

## 4. 研究成果

(1) 運動による中心動脈伸展性と一酸化窒素 (NO)

3 ヶ月の有酸素性運動トレーニングにより、安静時 (ベースライン: 投薬無し) の頸動脈コンプライアンスは有意に増大した。すなわち、トレーニングにより、中心動脈伸展性は増大した。トレーニング前、頸動脈コンプライアンスは交感神経遮断薬の投与でベ

ースラインよりも有意に増大し、交感神経遮断薬と NO 合成酵素阻害薬の同時投与でベースラインよりも有意に増大した。一方、トレーニング後には、交感神経遮断薬を投与しても、頸動脈コンプライアンスは有意な変化を示さず、交感神経遮断薬と NO 合成酵素阻害薬の同時投与でベースラインよりも有意に低下した。ただし、交感神経遮断薬および NO 合成酵素阻害薬投与下の頸動脈コンプライアンスは、トレーニング前に比べてトレーニング後に有意に低値を示した。これらの結果より、中心動脈伸展性は NO によって調節されているが、有酸素性運動トレーニングに伴う中心動脈伸展性の改善に NO は寄与しておらず、交感神経系の変化が関与している可能性があることが示唆された。

### (2) 運動による中心動脈伸展性とエンドセリン

3ヶ月の有酸素性運動トレーニングにより、血中エンドセリン濃度は有意に低下した。安静時（投薬無し）の頸動脈コンプライアンスはトレーニング後に有意に増大した。すなわち、トレーニングにより、中心動脈伸展性は増大した。エンドセリン受容体遮断薬投与の影響は、トレーニング前は遮断薬の投与により、頸動脈コンプライアンスは有意に増加したが、トレーニング後には遮断薬を投与しても頸動脈コンプライアンスは変化しなかった。すなわち、中心動脈伸展性はエンドセリンによって調節されていることと有酸素性運動トレーニングに伴う中心動脈伸展性の増大にエンドセリンの変化が関与していることが示された。

### (3) 肥満者における運動と中心動脈伸展性・血管内皮機能

肥満者の3ヶ月の有酸素性運動トレーニングにより、著明な体重減少が認められた。トレーニング後、中心動脈伸展性の指標である脈波伝播速度と頸動脈コンプライアンスは有意に改善した。また、トレーニングにより、血中エンドセリン濃度は有意に低下し、血中 NOx 濃度は有意に増加した。肥満者における3ヶ月間の有酸素性運動により、体重の減少とともに中心動脈伸展性が増大することが示された。また、血中のエンドセリン濃度は低下し、NOx 濃度は増加したことから、血管内皮機能が改善した可能性が示唆された。これらのことから、肥満者における習慣的な運動は、中心動脈伸展性の増大を引き起こし、そのメカニズムに血管内皮機能の改善が関与する可能性が示唆された。

従来、中心動脈伸展性の低下は老化現象の一つと考えられていたため、健康阻害因子としての側面や運動不足がその進行を促進す

る可能性については注目されていなかった。最近になって、大規模な疫学研究で健康阻害因子としての重大性が認識されるとともに、我々の研究の他にも、運動の効果に関する研究が行われるようになった。これまでの研究から、有酸素性運動トレーニングが中心動脈の伸展性を増大させることについては明確であると考えられるが、この運動による中心動脈の適応がどのようなメカニズムで引き起こされているのかは明らかでない。本研究にて、中高齢者の有酸素性運動トレーニングによる中心動脈伸展性の増大メカニズムに、血管内皮細胞が産生するエンドセリンが実質的に関与していることをエンドセリン受容体遮断薬により、初めて直接証明した。また、有酸素性運動トレーニングによる中心動脈伸展性増大のメカニズムに血管内皮細胞が産生する NO は実質的には関与していないことも、NO 合成酵素阻害薬を用いた検討により、明らかとなった。さらに、動脈伸展性が低下している肥満者の有酸素性運動トレーニングは、中心動脈伸展性を増大させ、そのメカニズムに血管内皮機能の改善が関与する可能性が示唆された。これらの結果より、有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性を改善させるメカニズムに、血管内皮機能、特にエンドセリンの変化が関与している可能性が示唆された。本研究の成果は、学術的な新知見を提供するだけでなく、エビデンスベースの一次予防としての運動療法の確立にも大きく貢献するものと考えられる。

## 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4件）

- ① Asako Miyaki, Seiji Maeda, Mutsuko Yoshizawa, Maiko Misono, Yoko Saito, Hiroyuki Sasai, Maeng-Kyu Kim, Yoshio Nakata, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka. Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men. American Journal of Cardiology (in press) 2009. 査読有
- ② Seiji Maeda, Jun Sugawara, Mutsuko Yoshizawa, Takeshi Otsuki, Nobutake Shimojo, Subrina Jesmin, Ryuichi Ajisaka, Takashi Miyauchi, Hirofumi

Tanaka. Involvement of endothelin-1 in habitual exercise-induced increase in arterial compliance. *Acta Physiologica* 196: 223-229, 2009. 査読有

③ Jun Sugawara, Hidehiko Komine, Koichiro Hayashi, Mutsuko Yoshizawa, Takashi Yokoi, Takeshi Otsuki, Nobutake Shimojo, Takashi Miyauchi, Seiji Maeda, Hirofumi Tanaka. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on arterial stiffness in humans. *Hypertension Research* 30: 411-415, 2007. 査読有

④ Jun Sugawara, Hidehiko Komine, Koichiro Hayashi, Mutsuko Yoshizawa, Takeshi Otsuki, Nobutake Shimojo, Takashi Miyauchi, Takashi Yokoi, Seiji Maeda, Hirofumi Tanaka. Systemic  $\alpha$ -adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow: effects of endurance training in middle-aged and older adults. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 293: H1466-H1472, 2007. 査読有

[学会発表] (計4件)

① 宮木亜沙子, 前田清司, 吉澤睦子, 美園麻衣子, 斉藤陽子, 笹井浩行, 金孟奎, 中田由夫, 田中喜代次, 鯉坂隆一. 肥満男性における有酸素性運動による減量が動脈機能に及ぼす影響. 第8回臨床血圧脈波研究会. 2008年6月7日 東京

② Asako Miyaki, Seiji Maeda, Mutsuko Yoshizawa, Maiko Misono, Yoko Saito, Hiroyuki Sasai, Maeng-Kyu Kim, Yoshio Nakata, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka. Aerobic exercise training-induced weight loss improves arterial function

in overweight and obese men. *European College of Sports Science 13th Annual Congress*. July 10, 2008. Estoril, Portugal

③ 前田清司, 菅原順, 吉澤睦子, 大槻毅, 小峰秀彦, 林貢一郎, 家光素行, 横井孝志, 鯉坂隆一, 宮内卓. 運動トレーニングによる中心動脈伸展性の増大にエンドセリンが関与する. 第62回日本体力医学会大会. 2007年9月14日 秋田

④ Jun Sugawara, Hidehiko Komine, Koichiro Hayashi, Mutsuko Yoshizawa, Takeshi Otsuki, Nobutake Shimojo, Takashi Miyauchi, Takashi Yokoi, Seiji Maeda, Hirofumi Tanaka. Systemic alpha-adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow before and after endurance training in aging humans. *The 54th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine*. May 30, 2007. New Orleans, Louisiana, U. S. A.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 清司 (MAEDA SEIJI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号: 30282346

### (2) 研究分担者

久野 譜也 (KUNO SHINYA)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授

研究者番号: 70242021

鯉坂 隆一 (AJISAKA RYUICHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号: 70151058

### (3) 連携研究者

家光 素行 (IEMITSU MOTOYUKI)

環太平洋大学・体育学部・講師

研究者番号: 90375460

宮内 卓 (MIYAUCHI TAKASHI)  
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・  
教授  
研究者番号：60222329