

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19888

研究課題名（和文）腎臓リハビリテーションにおける運動療法の生物学的性差とその機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of biological differences and their mechanisms in exercise therapy for chronic kidney disease

研究代表者

小川 佳子 (Ogawa, Yoshiko)

帝京大学・医療技術学部・准教授

研究者番号：90733791

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：食塩感受性高血圧モデルであるDahl食塩感受性(Dahl salt-sensitive; Dahl-S)ラットの雌を用いて長期的運動の腎保護作用の生物学的性差について検討した。雌性Dahl-Sラットを通常食塩食群、高食塩食群、高食塩食+長期的運動群の3群に分け、高食塩食群には8%NaCl含有の高食塩食を与え、長期的運動群では中等度強度のトレッドミル走を8週間実施した。高食塩食により血圧、尿中タンパク排泄量、腎内の酸化ストレスは有意に増加したが、雄性ラットよりも程度は軽く、長期的運動によるこれらの抑制はみられなかった。以上より、長期的運動の腎保護作用には生物学的性差があ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

慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)において長期的運動が腎保護的に働くことがCKD動物モデルを用いた研究によって明らかになっている。しかし、これらの研究のほとんどが雄性ラットを用いており、長期的運動の腎保護作用に生物学的性差があるかどうかは不明であった。本研究により、雌性ラットでは雄性ラットよりも食塩負荷により引き起こされる高血圧や腎障害の程度が軽度であり、長期的運動の腎保護作用があらわれにくいことが明らかとなった。本研究の成果はCKD患者においても運動療法の効果に性差がある可能性があることを示しており、運動療法プログラムを開発していく上での重要な知見となる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to determine whether exercise training could delay the progression of renal disorders in a female animal model for salt-sensitive hypertension. Female Dahl salt-sensitive rats were divided into a normal-salt (0.6% NaCl) diet, a high-salt (8% NaCl) diet, and a high-salt diet with exercise training groups. Treadmill running was performed for eight weeks in the high-salt diet with an exercise training group. The high-salt diet induced milder hypertension, proteinuria, and renal oxidative stress in a female animal model for salt-sensitive hypertension than in a male same-animal model. Exercise training did neither attenuate nor exacerbate these high-salt diet-induced changes in females, unlike in males. These results suggest that there are sex differences in the renoprotective effects of exercise training in salt-sensitive hypertension.

研究分野：リハビリテーション学

キーワード：慢性腎臓病 腎臓リハビリテーション 運動療法 生物学的性差

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は腎障害が慢性的に続いている状態のことをいい、進行すると末期腎不全に至り透析療法や腎移植術が必要となる。わが国のCKD患者数は約1,330万人(成人の約8人に1人)と推計されており、CKDの重症化をいかに防ぐかということが喫緊の課題となっている。

運動療法は、高血圧、糖尿病、心血管疾患といった慢性疾患においてはすでに標準的治療となっている。一方、運動中は腎への血流配分が減少するため、運動により腎障害が増悪するかもしれないという懸念があり、CKD、とくに透析導入以前の保存期CKD患者においては、長い間運動療法よりも安静が重要視されてきた。しかし、実際には、運動が腎障害を増悪するという根拠はなく、むしろ運動を継続して行うことにより腎障害の進展が抑制されることが、応募者らの研究グループを中心とした種々の腎障害モデルラットを用いた基礎研究により明らかになっている。また、この運動の腎保護作用には、腎臓における一酸化窒素(nitric oxide: NO)の増加や糖化ストレスの軽減が関与しているなど、その機序も徐々に解明されつつある。

一方、運動療法の効果には腎疾患の種類や年齢などさまざまな因子が影響を及ぼす可能性がある。腎障害の進行度には生物学的性差があり、女性は男性よりも腎障害が進行しにくいことから、運動療法の効果に性差が存在する可能性は十分に考えられる。しかし、これまでにCKDに対する運動療法の効果についての性差研究はほとんど行われていない。また、CKDに対する長期的運動の効果を検証した動物実験の多くは雄性動物を用いており、運動の腎保護作用に生物学的性差があるかどうかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、長期的運動の腎保護作用に生物学的性差があるかどうかを明らかにすることを目的とした。また、長期的運動の腎保護作用に生物学的性差があれば、エストロゲン等の性ホルモンの影響について明らかに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モデルであるDahl食塩感受性(Dahl salt-sensitive: Dahl-S)ラットを用いた。Dahl-Sラットは高食塩食を与えることにより著明な高血圧とそれに伴う腎障害を生じる。5週齢の雌性Dahl-Sラットを通常食塩食群(n=5)、高食塩食群(n=5)、高食塩食+長期的運動群(n=5)の3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、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週間実施した。長期的運動は高食塩食の開始と同時に開始した。体重測定は毎週、血圧測定は隔週をおこなった。8週間の介入後に代謝ケージを用いて24時間蓄尿をおこなった。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、尿中の酸化ストレスマーカーと一酸化窒素(nitric oxide: NO)代謝物の測定をおこなった。

4. 研究成果

(1) 体重と収縮血圧

体重の増加は3群間で有意な違いはなかった。血圧に関しては、高食塩食負荷とともに収縮期血圧の有意な上昇が認められたが、長期的運動による血圧上昇抑制はみられなかった(図1)。

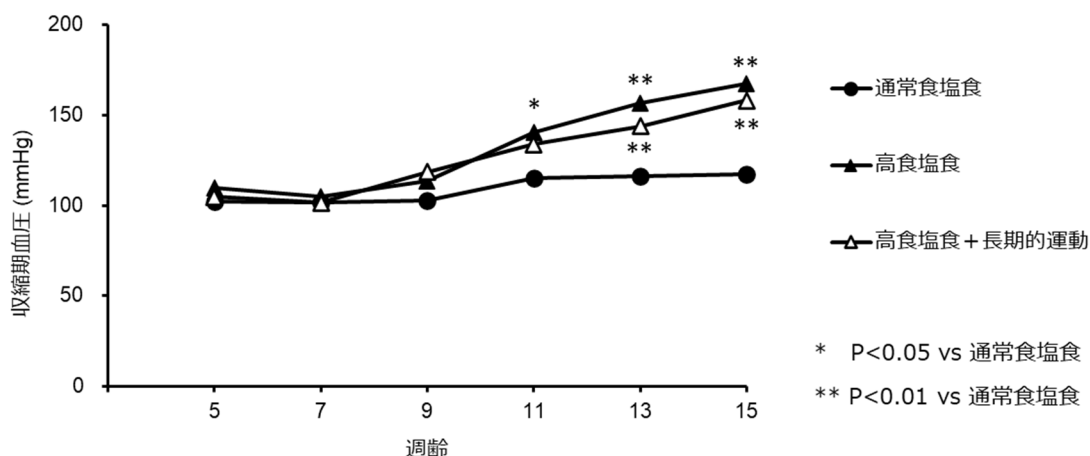


図1. 収縮血圧の推移

(2) 血液データ

通常食塩食群に比して高食塩食群ではクレアチニン値が有意に低く、トリグリセライド値が有意に高かった。高食塩食 + 長期的運動群では、通常食塩食群に比して尿素窒素値が有意に高く、アルブミン値が有意に低かった。また、高食塩食 + 長期的運動群では高食塩食群に比して総コレステロール値が有意に低かった。

(3) 尿データ

高食塩食負荷とともに尿中タンパク排泄量は有意に上昇したが、長期的運動による尿蛋白抑制はみられなかった(図2)。クレアチニンクリアランスは通常食塩食群に比して高食塩食群で有意に高値であった。尿細管障害のマーカーである L-FABP は通常食塩食群に比して高食塩食群、高食塩食 + 長期的運動群で有意に高く、高食塩食群と長期的運動群の間に有意差はなかった。

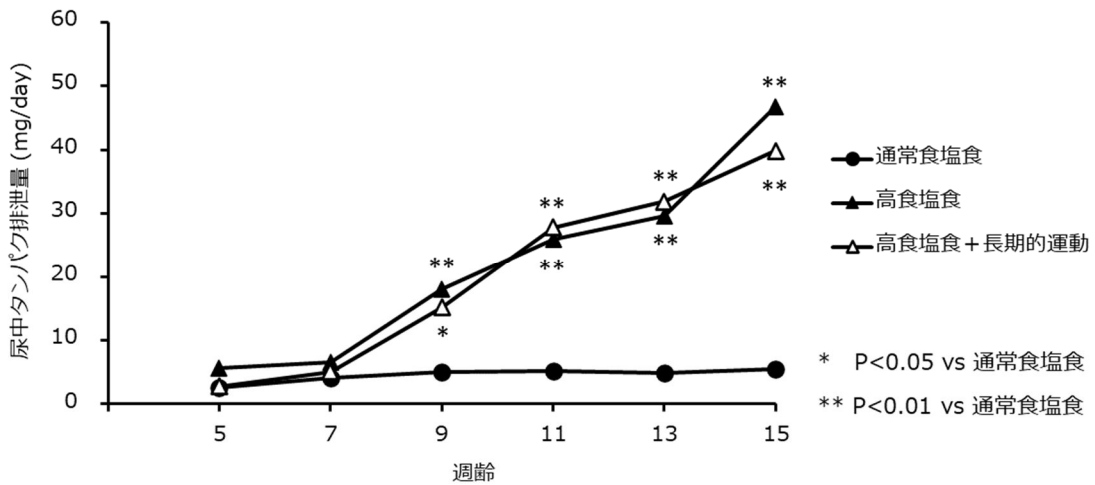


図2. 尿中タンパク排泄量の推移

(4) 腎組織学的データ

腎糸球体の典型的な periodic acid-Schiff 's 染色像を図3に示す。高食塩食負荷によりごくわずかな糸球体硬化が生じていたが、糸球体硬化指数には3群間で有意差はなかった。

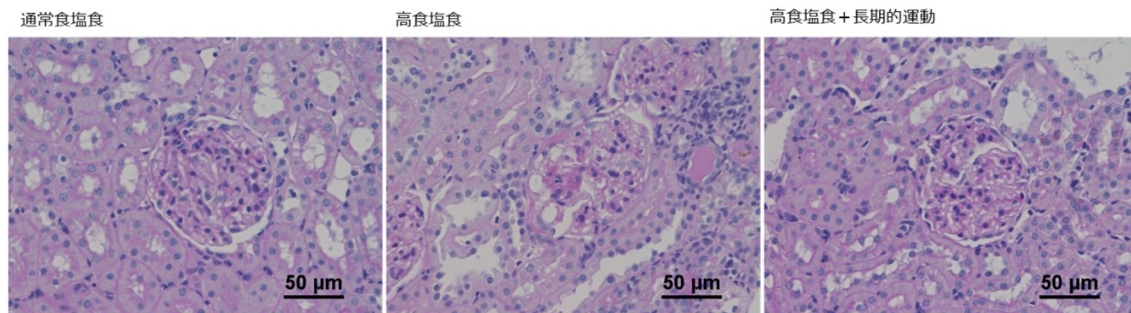


図3. 典型的な腎組織像 (periodic acid-Schiff染色、200倍)

(5) 尿中 H₂O₂、TBARS、NOx 排泄量

腎臓内の酸化ストレスの指標である尿中 H₂O₂ および TBARS 排泄量は通常食塩食群に比して高食塩食群において有意に高値であった。高食塩食 + 長期的運動群では、通常食塩食群に比して尿中 H₂O₂ 排泄量は有意に高値であり、TBARS 排泄量は高い傾向があった。また、腎臓内の NO 産生の指標である尿中 NOx 排泄量は、通常食塩食群に比して高食塩食群、高食塩食 + 長期的運動群いずれも有意に高値であった。

(6) まとめと研究の意義

長期的運動は雄性 Dahl-S ラットにおいて高食塩食負荷による腎障害の進行を有意に抑制した (Ogawa Y, 2020 / Sakuyama A, 2022 / Namai-Takahashi A, 2023) が、雌性 Dahl-S ラットにおいては高食塩食により生じた腎障害を改善することも悪化させることもなかった。雄性ラットに比べると雌性 Dahl-S ラットにおける高食塩食誘発性の血圧上昇の程度は軽度であり、腎障害の程度も有意に軽かった。雌性 Dahl-S ラットにおいて長期的運動の腎保護作用が得られなかつ

た要因として、雄性 Dahl-S ラットよりも腎障害が軽度であったことが考えられる。また、雄性 Dahl-S ラットにおいては、長期的運動は高食塩食により生じた腎内の酸化ストレスを軽減させ、この腎内の酸化ストレス軽減が長期的運動の腎保護作用の機序のひとつとして考えられている。しかし、雌性ラットでは高食塩食負荷による腎内の酸化ストレス増加はみられたが、長期的運動による酸化ストレスの軽減はみられなかった。雌性 Dahl-S ラットでは、通常食塩食を与えた場合においても雄性 Dahl-S ラットより尿中 H₂O₂ や TBARS 排泄量は低く、高食塩食負荷による増加の程度も雄性ラットよりもかなり小さかった。本研究では、腎障害や長期的運動に対する性ホルモンの影響を検証することができなかったが、エストロゲンは腎保護作用を有しているため、エストロゲン影響下では長期的運動の腎保護作用はあらわれにくい可能性が考えられる。動物モデルを用いた研究結果をヒトにそのままあてはめることはできないが、CKD 患者に対する運動療法においても性別により効果の出現に差がある可能性が考えられ、運動療法を処方する際には生物学性差を意識する必要があることを示している。女性、とくに閉経前の CKD 患者においてどのような運動が適しているのかについてはさらなる研究が必要であるが、本研究により長期的運動の腎保護作用には生物学的性差が存在する可能性が示されたことは、今後 CKD に対してより効果的な運動療法プログラムを開発し提供していくうえでの重要な知見となりうると考える。

<引用文献>

1. Ogawa Y, Takahashi J, Sakuyama A, Xu L, Miura T, Muroya Y, et al. Exercise training delays renal disorders with decreasing oxidative stress and increasing production of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2020;38(7):1336-1346.
2. Sakuyama A, Ogawa Y, Xu L, Komatsu M, Miura T, Namai-Takahashi A, et al. Effects of Exercise Training on the Renin-Angiotensin System in the Kidneys of Dahl Salt-Sensitive Rats. *Med Sci Sports Exerc* 2022;54(7):1105-1113.
3. Namai-Takahashi A, Takahashi J, Ogawa Y, Sakuyama A, XU L, Miura T, et al. Effects of Exercise Training on Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation in the Kidneys of Dahl Salt-Sensitive Rats. *Int J Mol Sci* 2023;24(21),15601.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakuyama Akihiro, Ogawa Yoshiko, Xu Lusi, Komatsu Miwa, Miura Takahiro, Namai-Takahashi Asako, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 54
2. 論文標題 Effects of exercise training on the renin-angiotensin system in the kidneys of Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine and Science in Sports and Exercise	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1249/MSS.0000000000002901	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 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 Namai-Takahashi Asako, Takahashi Junta, Ogawa Yoshiko, Sakuyama Akihiro, Xu Lusi, Miura Takahiro, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Effects of exercise training on mitochondrial fatty acid β -oxidation in the kidneys of Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15601 ~ 15601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms242115601	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小川佳子、作山晃裕、徐ろ思、小松美和、三浦平寛、高橋麻子、上月正博、伊藤修
2. 発表標題 Dahl食塩感受性ラットにおける運動の腎保護作用への腎レニン-アンジオテンシン系の関与の可能性
3. 学会等名 第34回腎と脂質研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川佳子
2. 発表標題 CKD重症化に対するリハビリテーション診療戦略：保存期CKDの運動療法
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------