

令和 5 年 7 月 28 日現在

機関番号：37111

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23306

研究課題名（和文）腎臓への負担を最小限に抑える最適な運動時間の探索 - 腎血行動態に着目して -

研究課題名（英文）The clarification of optimal exercise duration to minimize burden on kidneys

研究代表者

川上 翔太郎（Kawakami, Shotaro）

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：30881304

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、慢性腎臓病患者への運動に関する考え方が「運動制限から運動療法へ」とシフトしつつあるが、安全で効果的な運動条件は十分に整備されていない。本研究では単回の中強度の持続運動が腎血行動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。単回の中強度の持続運動は腎血流量の低下をもたらさなかった。また、本研究で測定した全ての腎損傷および腎障害マーカーは中強度の持続運動直後に有意な増加を示さず、回復期においても有意な変化を示さなかった。これらの結果から、単回の中強度の持続運動が腎血流量を維持し、腎損傷および腎障害を誘発しない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

今日、慢性腎臓病患者に対する最適な運動トレーニングプログラムは未だに確立されておらず、腎臓への負担を最小限に抑える安全で効果的な運動条件も十分に整備されていない。慢性腎臓病患者に対する安全で効果的な運動条件の解明は透析導入や医療費増大の抑制に向けた喫緊の課題である。本研究で我々は中強度の持続運動が腎血流量を維持し、いかなる腎損傷および障害を誘発しないことを明らかにした。本研究成果は腎機能低下予防のための効果的な運動プログラムを作成するための重要なデータとなり、社会的意義が高いと思われる。

研究成果の概要（英文）：Recently, the attitudes regarding exercise for patients with chronic kidney disease are shifting from exercise restriction to exercise therapy. Exercise prescription is needed to ensure safe and effective exercise for patients with chronic kidney disease to obtain the beneficial effects from habitual exercise. The purpose of this study is to examine the influence of moderate-intensity continuous exercise on renal hemodynamics. A single bout of moderate-intensity continuous exercise did not induce the decrease in renal blood flow. There were no significant changes in kidney damage and injury parameters before and after exercise, in the recovery phase. Our findings demonstrate that a single bout of moderate-intensity continuous exercise maintained renal blood flow and did not induce kidney damage and injury.

研究分野：運動生理学

キーワード：腎血行動態 中強度持続運動 腎損傷・腎障害

1. 研究開始当初の背景

運動は腎臓への血液流入量の低下を伴うため、慢性腎臓病の増悪因子の一つとして考えられ、腎機能低下者が運動制限を強いられた時代もあった。そのため、慢性腎臓病の重症化予防に安全でかつ効果的な運動条件は十分に議論されていない。しかし、申請者は以前に短時間の中強度運動が腎血流量を低下させないことを初めて明らかにした。その上で、実臨床を踏まえると腎血流量低下を最小限に抑える最適な運動時間を探索する必要がある。

本研究では超音波エコーを用いて非侵襲的に長時間の運動実施に伴う腎血流量の変化を評価する。さらに、運動前後および回復期に採血および採尿を実施することで、腎血流量調節を担うメカニズムおよび腎臓への負担度を解明する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腎血流量低下を最小限に抑える最適な運動時間を探索することとした。

3. 研究の方法

心臓疾患や脳血管疾患、人工透析の既往なく、軽度腎機能低下 (eGFR が 60ml/min/1.73m² 以上かつ 90ml/min/1.73m² 未満) がある男性を本研究の対象者とした。本研究では、我々の先行研究の結果 [Clin Exp Nephrol 2018, 2019] に基づいて、腎血流量低下が生じにくい LT 強度を中強度と定義した。事前に漸増運動負荷試験を実施し、耳朶からの採血にて運動中の血中乳酸値を測定した。5 人の熟練者が運動負荷試験中の乳酸値対負荷量のグラフプロットの目視から血中乳酸値の急増点を評価し、5 つのうち最大値と最小値を除いた 3 つの値の平均値を LT 強度として採用した。

本研究では自転車エルゴメーターを用いて乳酸閾値 (LT) 強度による 30 分間の持続運動を実施し、運動前後および回復期での腎血流量の変動を評価した。本研究の測定項目に関して、運動前と運動直後、運動終了 30 分、60 分後に腎血流量測定、肘正中静脈からの採血を実施した。採尿は運動前と運動直後、運動終了 60 分に実施した。本研究では超音波エコーを用いて非侵襲的に長時間の運動実施に伴う腎血流量の変化を評価した。さらに、腎血流量調節を担うメカニズムおよび腎臓への負担度を解明するために、運動前後および回復期に採血および採尿を実施した。採血および採尿は 8 時間以上の絶食の後の早朝に実施した。血液サンプルはクレアチニン、シスタチン C を測定するために採取し、腎機能や腎血行動態の指標として血清クレアチンおよびシスタチン C による推算式 (eGFR_{cre}, eGFR_{cys}) や濾過率を算出した。尿サンプルはクレアチニン、アルブミン、β2 ミクログロブリン (β2MG)、L 型脂肪酸結合タンパク (L-FABP)、N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) を測定するために採取した。運動に対する腎損傷を評価するために、尿中腎障害分子 (KIM-1) をサンドイッチ ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ; 酵素免疫測定法) にて測定した。

4. 研究成果

4.(1). Renal hemodynamics following continuous exercise.

LT 強度の持続運動直後の腎血流量は、運動前と比較して有意な変化を認めなかった (319 ± 102 vs. 308 ± 79 ml/min, p = 0.976)。さらに、運動終了後の回復期においても、腎血流量は運動前と比較して有意な変化を示さなかった (図 1A)。腎血流量の構成因子である血流速度も腎血流量と同様にどの時点においても運動前と比較して有意な変動を示さなかった (図 1B)。一方、血管断面積は運動前と比較して運動 30 分後でのみ有意な低値を示した (31.9 ± 7.9 vs. 27.8 ± 6.1 mm², p = 0.032) (図 1C)。さらに、運動前後及び回復期における他の腎血行動態パラメーターの経時的変化について、収縮期最大血流速度及び拡張末期血流速度はどの時点においても運動前と比較して有意な変動を示さなかった (図 2A、B)。運動前と比較して、拍動係数 (rPI : 末梢血管抵抗の指標) は運動直後に有意な変化 (0.98 ± 0.15 vs. 0.88 ± 0.16, p = 0.329) を示さなかったが、運動終了 30 分後には統計学的に有意な低下 (0.98 ± 0.15 vs. 0.80 ± 0.11, p = 0.039) を示した (図 2C)。さらに、抵抗係数 (rRI : 末梢血管抵抗の指標) も運動直後に有意な変化 (0.56 ± 0.06 vs. 0.51 ± 0.05, p = 0.104) を示さなかったが、運動終了 30 分後には統計学的に有意な低下 (0.56 ± 0.06 vs. 0.47 ± 0.07, p = 0.025) を示した (図 2D)。また、収縮期最大血流速度/拡張末期血流速度比 (S/D) は運動前と比

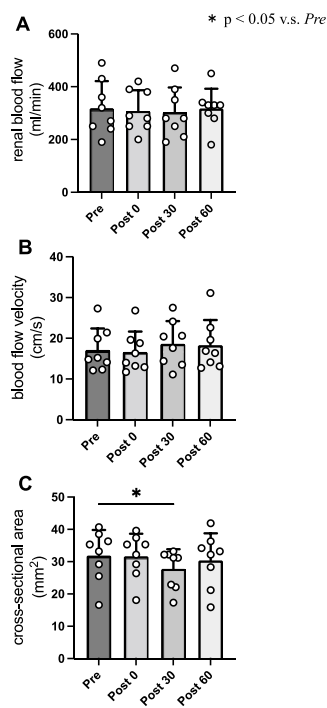
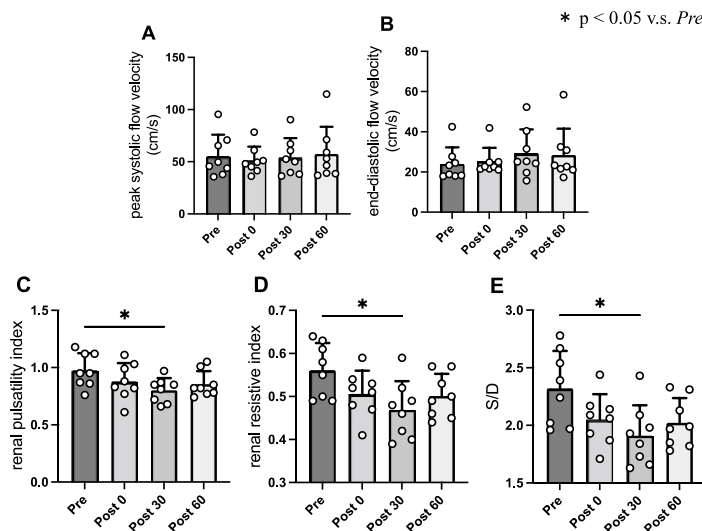


図1 持続運動前後、回復期での腎血行動態パラメーターの推移

較して、運動直後に統計学的に有意な変化 (2.32 ± 0.32 vs. 2.05 ± 0.22 , $p = 0.111$) を示さず、運動終了 30 分後には有意な低下 (2.32 ± 0.32 vs. 1.91 ± 0.26 , $p = 0.024$) を示した (図 2E)。



Data are the mean \pm standard deviation.

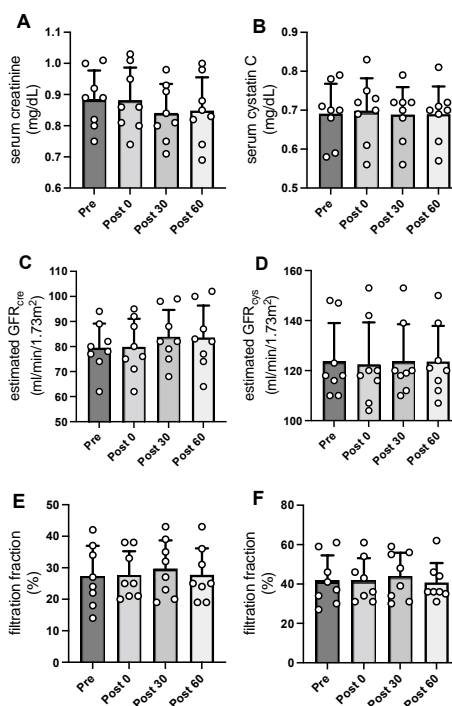
Pre 運動前, Post 0 運動直後, Post 30 運動終了30分, Post 60 運動終了60分

図2 持続運動前後、回復期での他の腎血行動態パラメーターの推移

4.(2). Renal-function and -injury.

中強度の持続運動実施に伴う腎機能パラメーターについて、血清クレアチニンおよびシスタチン C はどの時点においても有意な変化を示さなかった (図 3A, B)。さらに、eGFR_{cre} および eGFR_{cys} は一貫して運動前後および回復期で有意な変化を示さなかった (図 3C, D)。また、LT 強度の持続運動は濾過率に対して影響を及ぼさなかった (図 3E, F)。

さらに、図 4 は持続運動に対する尿中クレアチニン、アルブミン、 β 2MG、NAG、L-FABP、KIM-1 の応答を示している。運動前と比較して、尿中クレアチニンは運動直後及び運動終了 60 分後において統計学的に有意な低下を示した ($p = 0.019$, $p = 0.035$, 図 4A)。また、 β 2MG ($p = 0.026$) 及び L-FABP ($p = 0.012$) は運動終了 60 分後において有意な低下を示した (図 4B, C)。中強度の持続運動実施に伴うその他の腎障害パラメーターについて、アルブミン ($p = 0.745$)、NAG ($p = 0.137$)、KIM-1 ($p = 0.745$) に持続運動前後で統計学的な変化を認めなかった (図 4D-F)。加えて、運動 60 分後においてもそれら全てのパラメーターに有意な変化を認めなかった。さらに、尿の濃度に応じたレベルにこれらのパラメーターを調整するために、これらのパラメーターを尿中クレアチニン濃度で補正した。尿中クレアチニン濃度で補正後、アルブミン ($p = 0.999$)、 β 2MG ($p = 0.234$)、NAG ($p = 0.325$)、L-FABP ($p = 0.668$)、KIM-1 ($p = 0.447$) は運動前後で統計学的に有意な変化を示さず、運動終了 60 分後においても有意な変化を示さなかった (図 4G-K)。



Data are the mean \pm standard deviation.

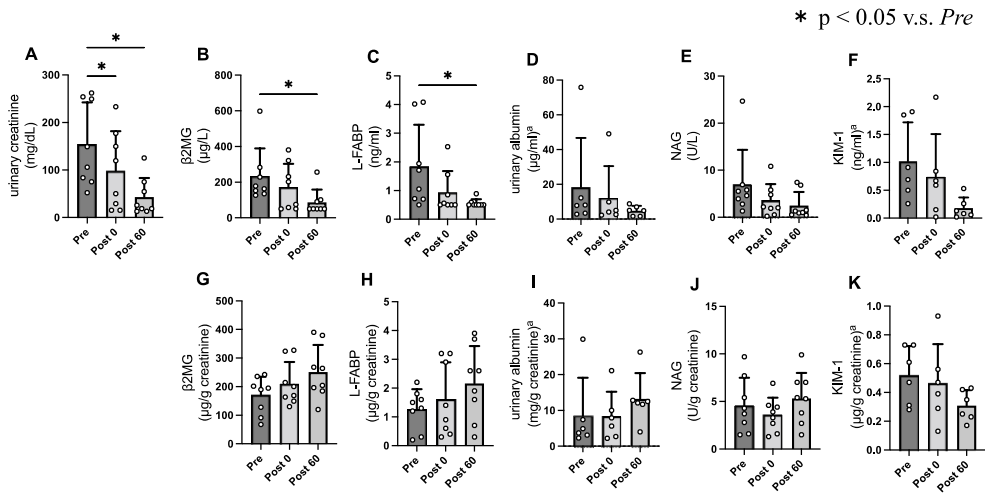
Pre 運動前, Post 0 運動直後, Post 30 運動終了30分, Post 60 運動終了60分

図3 持続運動前後、回復期での腎機能パラメーターの推移

4.(3). Biochemical parameters associated with regulation of renal hemodynamics.

図 5 は運動前後及び回復期における腎血行動態の調節に関与する生化学パラメーターの推移を示している。ノルアドレナリン値は運動直後に有意な増加 (194 ± 57 vs. 550 ± 221 pg/mL, $p = 0.009$) を示し、運動終了 60 分後においても有意に高値 (194 ± 57 vs. 404 ± 99 pg/mL, $p = 0.009$) を示した (図 5A)。しかしながら、アドレナリン、血漿レニン活性、アンジオテンシン 2、アルドステロンはどの時点においても運動前と比較して有意な変動を示さなかった (図 5B-E)。

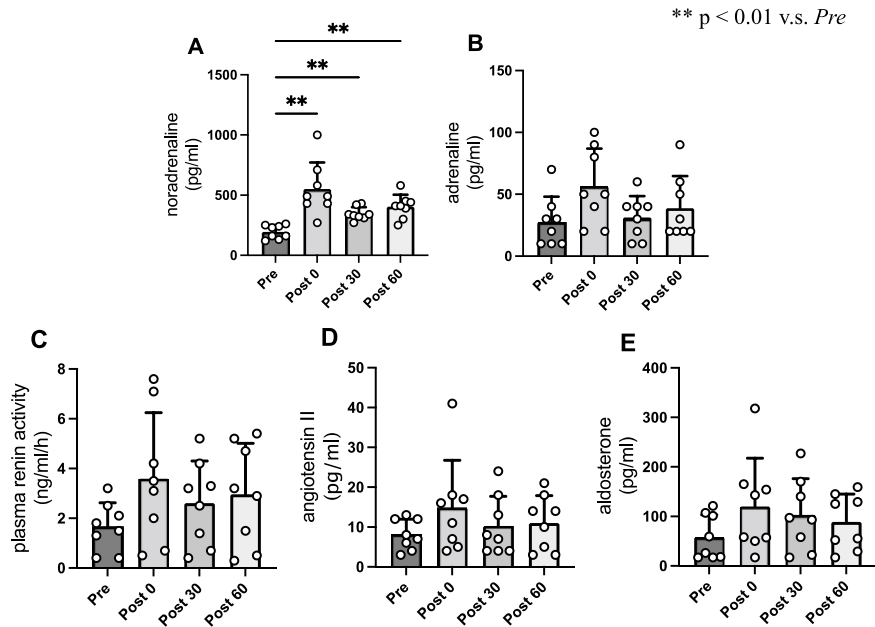
以上の結果から、単回の中強度持続運動は腎血流量を維持し、いかなる腎損傷や腎障害を誘発しない可能性が示された。



Data are the mean \pm standard deviation.

Pre 運動前, *Post 0* 運動直後, *Post 30* 運動終了30分, *Post 60* 運動終了60分

図4 持続運動前後、回復期での腎障害パラメーターの推移



Data are the mean \pm standard deviation.

Pre 運動前, *Post 0* 運動直後, *Post 30* 運動終了30分, *Post 60* 運動終了60分

図5 持続運動前後、回復期での腎血行動態調節に関わるパラメーターの推移

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawakami Shotaro, Yasuno Tetsuhiko, Kawakami Saki, Ito Ai, Fujimi Kanta, Matsuda Takuro, Nakashima Shihoko, Masutani Kosuke, Uehara Yoshinari, Higaki Yasuki, Michishita Ryoma	4. 巻 10
2. 論文標題 The moderate intensity continuous exercise maintains renal blood flow and does not impair the renal function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15420	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 川上翔太郎、安野哲彦、川上咲紀、伊藤愛、藤見幹太、松田拓朗、中島志穂子、升谷耕介、上原吉就、檜垣靖樹、道下竜馬
2. 発表標題 一過性の中強度の持続運動は腎血流量を低下させない
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川上翔太郎、安野哲彦、川上咲紀、伊藤愛、藤見幹太、松田拓朗、中島志穂子、升谷耕介、上原吉就、檜垣靖樹、道下竜馬
2. 発表標題 持続的な中強度運動は糸球体及び尿細管損傷を誘発しない
3. 学会等名 第13回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2023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
---------	---------