

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11561

研究課題名(和文) 運動時の静脈血管応答に対する一酸化窒素の役割：野菜由来の硝酸塩摂取を利用した検討

研究課題名(英文) Role of nitric oxide in venous vascular response during exercise: The study using vegetable-derived nitrate intake

研究代表者

大上 安奈 (OUE, Anna)

東洋大学・健康スポーツ科学部・教授

研究者番号：00550104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、野菜由来の硝酸塩摂取による一酸化窒素(Nitric oxide: NO)活性上昇が、安静時および運動時における静脈血管応答の調節に関与するか否かを検討した。その結果、健康な若年者において、ビートルートジュース摂取によりNO活性は上昇するが、1)安静時の静脈血管伸展性、2)運動時の交感神経性静脈血管収縮、および3)骨格筋ポンプ作用に伴う下腿部静脈還流量には影響を及ぼさ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

本研究は、食品由来の成分を応用して運動時における静脈血管調節に対するNOの役割を解明するものであり、静脈血管の未解決な調節機序を運動と栄養・食品機能性の両側面からアプローチしようとしている点に学術的意義がある。また、野菜由来の硝酸塩摂取に伴うNO活性上昇には血圧を下げる効果もあることから、本研究を通して、NOが静脈血管に果たす役割と降圧効果の関連が明らかになれば、静脈血管調節の観点から新たな循環器系疾患予防や健康寿命延伸のための健康施策考案の一助となりうる点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether the enhanced nitric oxide (NO) activity with vegetable-derived nitrate intake influenced the control of venous vascular responses at rest and during exercise. The findings in our study were that the elevation of NO activity with intake of beetroot juice in healthy young adults does not alter 1) venous compliance at rest, 2) sympathetic venoconstriction during exercise and 3) calf venous return by skeletal muscle pump.

研究分野：運動生理学

キーワード：一酸化窒素活性 筋ポンプ作用 血圧調節 静脈還流 静脈血管収縮 静脈血管伸展性 ビートルートジュース

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヒトにおける循環システムは、心臓と血管系から構成されており、心臓のポンプ機能により送り出された血液は、動脈を通り全身の組織に運搬され、静脈を経て再び心臓に還る。心臓自体は血液を保持する能力はないため、全身に血液を送り出すためには、心臓が拍動するたびに静脈から適切に血液を還すことが必須となる。つまり、血液の循環には「静脈 - 心臓 - 動脈」の連関が必要不可欠であるが、動脈と比較して、静脈の血管・血流応答に関する情報は少ない。

静脈血管・血流応答を調節する仕組みのひとつとして、一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) による調節機構が考えられている。NO は体内で様々な生理活性を有する物質であり、血管に対しては平滑筋を弛緩させ血管を拡張させる働きを持っている。体内での NO 合成経路として、血管内皮細胞において、血流によるずり応力が加わり、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇すると、NO 合成酵素が L-アルギニンを酸化して L-シトルリンと NO に変換する経路が示されている (NO 合成の内因性経路)。この経路を介した NO 活性は、安静状態の静脈血管緊張度 (tone) を修飾することが報告されている。

近年、緑色の葉物野菜に多く含まれる硝酸塩 (Nitrate: NO_3^-) が、消化管に存在する細菌の働きにより、 NO_3^- 亜硝酸塩 (Nitrite: NO_2^-) NO の順に変換され、体内の NO 活性レベルを高めることが報告されている (NO 合成の外因性経路)。例えば、 NO_3^- を多く含むビートルートを原料とした飲料 (ビートルートジュース) を摂取した後、約 1.5~4 時間は、摂取前と比較して血漿中の NO_3^- 濃度と NO_2^- 濃度および cGMP (NO 活性の指標) が顕著に上昇する。このとき、動脈血管では、拡張能および伸展性が改善することが示されている。しかしながら、 NO_3^- NO_2^- NO 経路による NO 活性上昇が、安静時および運動時の静脈血管応答に及ぼす影響は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、野菜由来の NO_3^- 摂取による NO 活性上昇が安静時および運動時における静脈血管応答に關与するの否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 野菜由来の NO_3^- 摂取が安静時の静脈血管応答に及ぼす影響

野菜由来の NO_3^- 摂取条件 (ビートルートジュース摂取条件: 摂取量 140 mL/回, NO_3^- 含有量 ~ 8 mmol) とコントロール飲料摂取条件 (NO_3^- 含量が少ないプルーンジュース摂取: 摂取量 166 mL/回, NO_3^- 含有量 < 0.01 mmol) を設定した。被験者は健康な若年成人 20 名 (男性 12 名, 女性 8 名, 22.1 ± 1.4 歳, 167.2 ± 8.8 cm, 63.8 ± 14.0 kg) とした。本実験として、各飲料の 2 時間後に、仰臥位姿勢にて循環応答 (心拍数および血圧)、前腕部と下腿部の静脈血管容積、上腕-足首脈波伝播速度 (動脈血管硬化度の指標)、および血漿中の NO_3^- 濃度を測定した。静脈血管容積は、Halliwill らが開発した方法に準じて静脈閉塞プレチスモグラフィ法にて評価し、得られた値から静脈血管伸展性を算出した。また、血漿中の NO_3^- 濃度を測定するために、本実験とは別の日に各飲料摂取 2 時間後に採血を行った。なお、各測定は 1 週間以上のウォッシュアウト期間を設け、ランダム順で実施した。

(2) 野菜由来の NO_3^- 摂取が静的な運動時における非活動肢の静脈血管応答に及ぼす影響

(1)と同様に野菜由来の NO_3^- 摂取条件 (ビートルートジュース摂取条件) とコントロール飲料摂取条件 (NO_3^- 含量が少ないプルーンジュース摂取) を設定した。被験者は健康な若年成人 16 名 (男性 10 名, 女性 6 名, 22.3 ± 1.4 歳, 167.4 ± 9.3 cm, 64.7 ± 13.9 kg) とした。本実験として、各飲料摂取の 2 時間後に、最大随意筋力の 30% に相当する強度で 2 分間の握力運動を左手で実施した時の右前腕部と右下腿部の静脈血管容積変化 (血管収縮の指標) を測定した。また、血漿中の NO_3^- 濃度を測定するために、本実験とは別の日に各飲料摂取 2 時間後に採血を行った。なお、各測定は 1 週間以上のウォッシュアウト期間を設け、ランダム順で実施した。

(3) 野菜由来の NO₃⁻ 摂取が下肢運動時の下腿部静脈還流に及ぼす影響

(1)および(2)と同様に野菜由来の NO₃⁻ 摂取条件 (ビートルートジュース摂取条件) とコントロール飲料摂取条件 (NO₃⁻ 含量が少ないプルーンジュース摂取) を設定した。被験者は健康な若年成人 15 名 (男性 9 名, 女性 6 名, 22.1 ± 1.5 歳, 166.7 ± 9.5 cm, 65.8 ± 15.1 kg) とした。各飲料摂取 2 時間後に, 仰臥位から立位姿勢への姿勢変化時およびそれに引き続くつま先立ち運動時における右下腿部容積の変化を測定し, 姿勢変化時の右下腿部容積増加量 (下肢静脈血液貯留量) とつま先立ち運動時の右下腿部容積低下量 (静脈還流量) を算出した。また, 血漿中の NO₃⁻ 濃度を測定するために, 本実験とは別の日に各飲料摂取 2 時間後に採血を行った。なお, 各測定は 1 週間以上のウォッシュアウト期間を設け, ランダム順で実施した。

4. 研究成果

(1) 野菜由来の NO₃⁻ 摂取が安静時の静脈血管応答に及ぼす影響

ビートルートジュース摂取により血漿中の NO₃⁻ 濃度は上昇したが (摂取前 16 ± 6 μM, 摂取後 572 ± 116 μM, $P < 0.05$), コントロール飲料摂取では変化はなかった (摂取前 15 ± 7 μM, 摂取後 15 ± 7 μM, $P > 0.05$)。

収縮期血圧 (120 ± 15 mmHg vs. 122 ± 12 mmHg), 拡張期血圧 (73 ± 7 mmHg vs. 74 ± 6 mmHg), 平均動脈血圧 (92 ± 9 mmHg vs. 94 ± 9 mmHg), 心拍数 (64 ± 11 bpm vs. 65 ± 13 bpm) および脈波伝播速度 (1016.3 ± 121.4 cm/s vs. 1042.3 ± 134.4 cm/s) もビートルートジュース摂取条件とコントロール飲料摂取条件間で差はなかった ($P > 0.05$)。

カフ圧-静脈容積曲線およびカフ圧-静脈血管伸展性関係に対するビートルートジュース摂取の影響を図 1 に示した。前腕部および下腿部とも, 静脈血管容積と静脈血管伸展性は, ビートルートジュース摂取条件とコントロール飲料摂取条件間で差は認められなかった ($P > 0.05$)。

ビートルートジュース摂取による平均動脈血圧の変化と静脈血管伸展性の変化の関連性を図 2 に示した。平均動脈血圧の変化は, 前腕部静脈血管伸展性の変化との間に関連は見られなかったが (図 2-A), 下腿部静脈血管伸展性の変化との間には負の関連がみられる傾向にあった (図 2-B)。

以上の結果から, 健康な若年者において, NO₃⁻ を多量に含む野菜由来の飲料摂取により NO 活性は上昇するが, 安静時における体肢静脈血管容積および静脈血管伸展性は変化しないことが明らかとなった。一方で, 野菜由来の NO₃⁻ 摂取により下腿部静脈血管伸展性の増大が大きい者ほど, 平均動脈血圧がより低下する傾向が示された。加齢や運動不足による静脈血管硬化度上昇に伴う高血圧や心血管疾患を予防する手段として, 持続性運動と同様に, 野菜摂取もまた有意義な方法であるかもしれない。

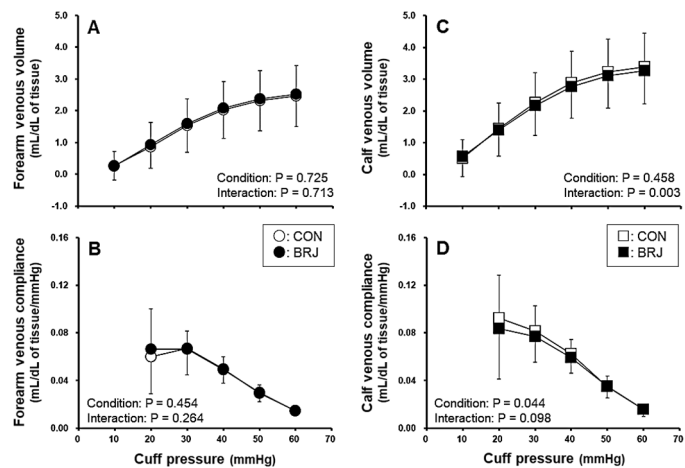


図 1 前腕部(A・B)および下腿部(C・D)のカフ圧-静脈容積曲線とカフ圧-静脈血管伸展性関係に対するビートルートジュース摂取の影響
CON: コントロール飲料摂取条件, BRJ: ビートルートジュース摂取条件

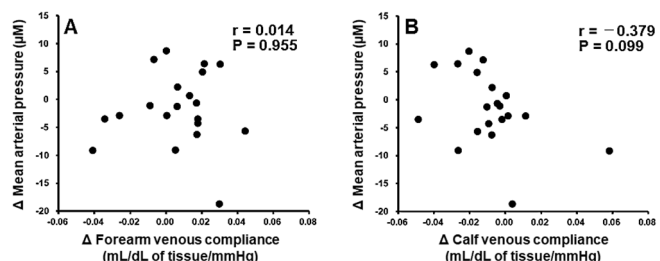


図 2 ビートルートジュース摂取に伴う平均動脈血圧の変化と前腕部(A)・下腿部(B)の静脈血管伸展性の変化の関連性

(2) 野菜由来の NO₃⁻ 摂取が静的掌握運動時における非活動肢の静脈血管応答に及ぼす影響

安静時の検討と同様に、ビートルートジュース摂取により血漿中の NO₃⁻ 濃度は上昇し、NO 活性が高まっていることが確認された (ビートルートジュース摂取前 15 ± 6 μM, 摂取後 574 ± 120 μM, $P < 0.05$; コントロール飲料摂取前 14 ± 3 μM, 摂取後 14 ± 3 μM, $P > 0.05$) .

表 1 に掌握運動に伴う循環応答と非活動肢の前腕部・下腿部の静脈容積の変化を示した。運動により収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均動脈血圧および心拍数は増大し ($P < 0.05$), 非活動肢の静脈血管容積は低下した ($P < 0.05$) . しかしながら, これらの変化程度はビートルート摂取条件とコントロール飲料摂取条件の間で有意な差は認められなかった ($P > 0.05$) .

運動に伴う昇圧応答の条件間の差 (ビートルートジュース摂取時の運動時 MAP とコントロール飲料時の運動時 MAP の差分) と運動に伴う下腿部静脈血管収縮の条件間の差 (ビートルートジュース摂取時の運動時の静脈容積低下量とコントロール飲料時の運動時の静脈容積低下量の差分) の関連性には有意な正の相関が認められた ($r = 0.650$, $P = 0.006$) .

以上の結果から, 健康な若年者において, NO₃⁻ を多量に含む野菜由来の飲料摂取により NO 活性は上昇するが, 運動時における交感神経性の静脈血管収縮応答や昇圧応答は変化しないことが明らかとなった。さらに, ビートルートジュース摂取により運動時の静脈血管収縮程度が減退する被験者において, その減退程度が大きい者ほど, 運動時の昇圧応答も抑えられることが示された。

(3) 野菜由来の NO₃⁻ 摂取が下肢運動時の下腿部静脈還流に及ぼす影響

表 2 につま先立ち運動前の安静時における仰臥位姿勢時と立位姿勢時の循環応答を示した。コントロール飲料摂取条件およびビートルートジュース摂取条件ともに, 仰臥位から立位への姿勢変化により収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均動脈血圧および心拍数は増大し ($P < 0.05$), 一回拍出量は低下した ($P < 0.05$) . しかしながら, これらの増減程度は条件間で有意な差は認められなかった ($P > 0.05$) . 心拍出量はいずれの姿勢においても差は見られなかった ($P > 0.05$) .

姿勢変化に伴う下肢静脈血液貯留量 (コントロール

表 1 静的掌握運動に伴う循環応答および非活動肢の静脈血管容積の変化

	Pre-exercise	During exercise at 2 min	ANOVA P
SBP, mmHg			
CON	126 ± 13	139 ± 15 *	Condition: 0.346 Time: 0.001 Condition × Time: 0.346
BRJ	123 ± 13	139 ± 15 *	
DBP, mmHg			
CON	75 ± 6	87 ± 7 *	Condition: 0.445 Time: 0.001 Condition × Time: 0.203
BRJ	73 ± 7	86 ± 11 *	
MAP, mmHg			
CON	95 ± 8	110 ± 11 *	Condition: 0.334 Time: 0.001 Condition × Time: 0.283
BRJ	93 ± 9	109 ± 14 *	
HR, bpm			
CON	65 ± 13	71 ± 12 *	Condition: 0.339 Time: 0.001 Condition × Time: 0.767
BRJ	64 ± 11	70 ± 12 *	
Forearm venous volume, mL/dL of tissue			
CON	1.63 ± 0.53	1.52 ± 0.54 *	Condition: 0.682 Time: 0.001 Condition × Time: 0.369
BRJ	1.69 ± 0.40	1.54 ± 0.40 *	
Calf venous volume, mL/dL of tissue			
CON	2.02 ± 0.76	1.90 ± 0.79 *	Condition: 0.502 Time: 0.001 Condition × Time: 0.607
BRJ	2.11 ± 0.70	2.01 ± 0.72 *	

値は平均値 ± 標準偏差。

CON: コントロール飲料摂取条件, BRJ: ビートルートジュース摂取条件。*: $P < 0.05$, 運動前と運動中の有意差。

表 2 つま先立ち運動前の安静時における仰臥位姿勢時と立位姿勢時における循環応答

	Supine		Upright		ANOVA P
	CON	BRJ	CON	BRJ	
SBP, mmHg	134 ± 15	130 ± 14	146 ± 20 *	141 ± 21 †	Condition: 0.182 Postural: 0.020 Interaction: 0.776
DBP, mmHg	79 ± 11	76 ± 8	103 ± 14 *	100 ± 14 †	
MAP, mmHg	101 ± 12	98 ± 8	122 ± 16 *	118 ± 17 †	Condition: 0.236 Postural: 0.001 Interaction: 0.881
HR, bpm	64 ± 14	61 ± 13	88 ± 15 *	88 ± 10 †	
SV, mL	86.4 ± 18.6	84.6 ± 18.2	58.3 ± 9.5 *	56.6 ± 8.4 †	Condition: 0.469 Postural: 0.001 Interaction: 0.961
CO, L/min	5.5 ± 1.6	5.2 ± 1.3	5.2 ± 1.0	5.1 ± 1.1	

値は平均値 ± 標準偏差。

CON: コントロール飲料摂取条件, BRJ: ビートルートジュース摂取条件。

*: $P < 0.05$, CON 条件における仰臥位姿勢と立位姿勢の間の有意差。

†: $P < 0.05$, BRJ 条件における仰臥位姿勢と立位姿勢の間の有意差。

飲料摂取条件: 3.91 ± 0.80 mL/dL of tissue; ビートルートジュース摂取条件: 4.04 ± 1.01 mL/dL of tissue, $P > 0.05$) およびつま先足立ち運動に伴う静脈還流量 (コントロール飲料摂取条件: 5.95 ± 1.18 mL/dL of tissue; ビートルートジュース摂取条件: 6.06 ± 1.36 mL/dL of tissue, $P > 0.05$) は条件間で差は認められなかった。

なお、この検討においても、ビートルートジュース摂取により血漿中の NO_3^- 濃度は上昇し、NO 活性が高まっていることが確認された (ビートルートジュース摂取前 16 ± 6 μM , 摂取後 572 ± 116 μM , $P < 0.05$; コントロール飲料摂取前 15 ± 7 μM , 摂取後 15 ± 7 μM , $P > 0.05$)。

以上の結果から、健康な若年者において、 NO_3^- を多量に含む野菜由来の飲料摂取による NO 活性上昇は、姿勢変化に伴う下肢静脈への血液貯留量およびそれに引き続く骨格筋ポンプ作用による静脈還流量を変化させないことが明らかとなった。

<引用文献>

Oue A, Imura Y, Shinagawa A, Miyakoshi Y, Ota M. Effect of acute dietary nitrate supplementation on the venous vascular response to static exercise in healthy young adults. *Nutrients* 14 (21): 4464, 2022.

Oue A, Imura Y, Shinagawa A, Miyakoshi Y, Ota M. Acute dietary nitrate supplementation does not change venous volume and compliance in healthy young adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 323 (3): R331-R339, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Lei Tze-Huan, Lin Chien, Amano Tatsuro, Ooue Anna, Mundel Toby, Cotter James David, Fujii Naoto, Nishiyasu Takeshi, Kondo Narihiko	4. 巻 119
2. 論文標題 Comparing thermoregulatory responses between short and long moderate intensity intermittent exercise protocols with the same duty cycle	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Thermal Biology	6. 最初と最後の頁 103750 ~ 103750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtherbio.2023.103750	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 Endo Masako Yamaoka, Kanda Masako, Fukuba Yoshiyuki, Kashima Hideaki, Oue Anna, Miura Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Calf Venous Compliance During Hypotension After an Acute bout of Aerobic Exercise in Humans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Science in Sport and Exercise	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s42978-023-00252-x	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 Oue Anna, Iimura Yasuhiro, Shinagawa Akiho, Miyakoshi Yuichi, Ota Masako	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of Acute Dietary Nitrate Supplementation on the Venous Vascular Response to Static Exercise in Healthy Young Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4464 ~ 4464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14214464	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 Oue Anna, Iimura Yasuhiro, Shinagawa Akiho, Miyakoshi Yuichi, Ota Masako	4. 巻 323
2. 論文標題 Acute dietary nitrate supplementation does not change venous volume and compliance in healthy young adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R331 ~ R339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00083.2022	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 Iimura Yasuhiro, Saito Michiko, Oue Anna	4. 巻 10
2. 論文標題 Venous volume and compliance in the calf and forearm does not change after acute endurance exercise performed at continuous or interval workloads	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15347	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 Kohei Miura, Hideaki Kashima, Saki Namura, Marina Morimoto, Masako Y. Endo, Anna Oue, Yoshiyuki Fukuba	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of cooling or warming of the distal upper limb on skin vascular conductance and brachial artery shear profiles during cycling exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research in Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 308 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15438627.2021.1872573	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 大上安奈、飯村泰弘、品川明穂、宮越雄一、太田昌子
2. 発表標題 ビートルートジュース摂取が静的な握運動時の静脈血管収縮応答に及ぼす影響
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 Anna Oue, Yasuhiro Iimura, Takahiro Yoshizaki, Masako Ota
2. 発表標題 Association between antioxidant vitamins and calf venous compliance in healthy young adults
3. 学会等名 The 26th annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Iimura, Anna Oue
2. 発表標題 Effect of increased calf venous compliance with wearing graduated compression stocking on venous return from calf and stroke volume during exercise
3. 学会等名 The 26th annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大上安奈, 飯村泰弘, 吉崎貴大, 太田昌子
2. 発表標題 若年者における静脈血管伸展性と抗酸化ビタミン摂取量の関連性
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯村泰弘, 大上安奈
2. 発表標題 下腿部静脈血管特性と運動時循環応答との関連性
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/abc1
--

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
---------	---------