

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月17日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究（C）（一般）

研究期間：2010～2012年度

課題番号：22500609

研究課題名（和文）高血圧と糖尿病の運動療法：交感神経抑制を介したストレスへの交叉適応の関与について

研究課題名（英文）Exercise therapy for hypertension and diabetes mellitus: involvement of cross-adaptation to stress via inhibition of sympathetic nervous system

研究代表者

三好 美智夫 (MIYOSHI MICHIO)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：20093627

研究成果の概要（和文）：

私たちは新奇なストレス（固定ストレス）による血圧・カテコールアミン濃度増加に及ぼす4週間の走行トレーニングの効果を自然発症高血圧ラット（SHR）で検討した。投与されたノルエピネフリン（NE）に対する血圧の感受性も検討した。今回の結果より、固定ストレスによる交感神経の活動増加と、NEに対する個体の感受性が両方とも4週間の走行トレーニング後に減少して、新奇のストレスによる血圧反応が減少したものと推察される。

研究成果の概要（英文）：

We investigated effects of 4-weeks' running training on the increases in blood pressure (BP) and catecholamine levels induced by a novel stress (immobilization stress) in spontaneously hypertensive rats (SHR). The rats' sensitivity to exogenously infused norepinephrine (NE) was investigated too. The present results suggest that the stress-induced activation of the sympathetic nervous system and the sensitivity to NE were each attenuated after 4-weeks' running training, with a consequent reduction in the BP response to a novel stress.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

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：運動とトレーニング

1. 研究開始当初の背景

一般に、高血圧や糖尿病の運動療法の治癒効果が認められている。実際、慢性的な運動を高血圧ラットや糖尿病ラットに負荷するとそれぞれ高血圧と糖尿病が改善する。しかし、

1回の運動では交感神経活動が上昇し、逆に血圧と血糖値が上がる。研究分担者の渡邊は、1回の運動によるラットの視床下部・下垂体・副腎（HPA）系の活性化が運動を慢性的に行なうことにより抑制されることを示している。その際、慢性運動ラットに別のストレスを負

荷するとそのストレスによるHPA系の活性化も抑制される（交叉適応）。慢性運動が高血圧と糖尿病に治癒効果がある要因として、交感神経活動減少の関与が想定されている。したがって、慢性運動後の運動時の交感神経活動減少の機構が他のストレスによる交感神経活動亢進を抑制して（交叉適応）、高血圧や糖尿病などの成人病の治癒に貢献する可能性が考えられる。しかし、未だこの可能性については検討がなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性運動ラットの交感神経活動抑制を介した交叉適応が運動療法の治癒効果に貢献するかどうかの解明である。

3. 研究の方法

(1) 高血圧ラットの生理学的異常値に及ぼす慢性運動の効果

(ストレスによる血圧上昇反応への交叉適応の有無の検討)

① 実験には、高血圧ラットとして自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた。

② トレッドミル走行 (20m/min) による慢性運動 (1日 60分) をラットに4週間負荷した。慢性運動負荷終了後に、固定ストレス (90分) 時の血圧・心拍数を tail-cuff 法で測定した。

(2) SHRの交感神経活動に及ぼす慢性運動の効果

(ストレスによる交感神経反応への交叉適応の有無の検討)

① SHRにトレッドミル走行 (20m/min) による慢性運動 (1日 60分) を4週間負荷した。慢性運動負荷終了後に、ラットの静脈内にカニューレを挿入する手術を行った。手術3日後に固定ストレス (15分) を負荷した。ストレス前後で採血して、血漿ノルエピネフリンとエピネフリン濃度を ELISA 法で測定した。

(3) SHRのノルエピネフリン投与に対する感受性

① SHRにトレッドミル走行 (20m/min) による慢性運動 (1日 60分) を4週間負荷した。慢性運動負荷終了後に、ラットの静脈内にカニューレを挿入する手術を行った。手

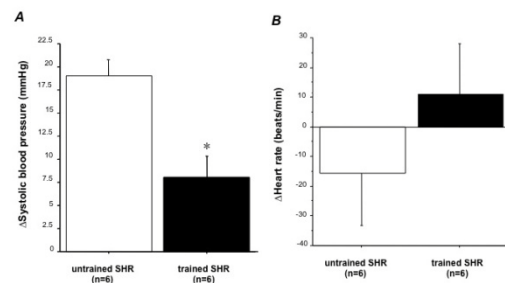
術3日後にノルエピネフリンの静脈内投与 (infusion) を行った。具体的には、最初の15分間、ノルエピネフリン溶液を $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で注入した。連続してさらに15分間、 $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度でノルエピネフリンを投与した。血圧・心拍数を tail-cuff 法で測定した。

(4) トレーニング (トレッドミル走行) をしないコントロール群についても (1)、(2)、(3) の実験を行った。

4. 研究成果

(1) SHRの生理学的異常値に及ぼす慢性運動の効果 (ストレスによる血圧上昇反応への交叉適応の有無の検討)

ストレス中の血圧・心拍数の安静時からの変動を Fig. 1 に示す。Fig. 1A に示すように SHR のトレーニング群でも非トレーニング群でもストレスにより血圧は著明に増加した。しかし、増加の程度は、トレーニング群の方が有意に小さかった (t 検定)。一方、心拍数の変動については2群の間に差はなかった。すなわち、トレーニングをすると、新発のストレスに対する昇圧反応に交叉適応が起こるものと考えられる。

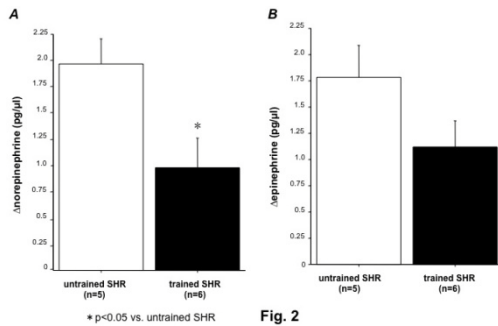


* $p < 0.05$ vs. untrained SHR Fig. 1

(2) SHRの交感神経活動に及ぼす慢性運動の効果 (ストレスによる交感神経反応への交叉適応の有無の検討)

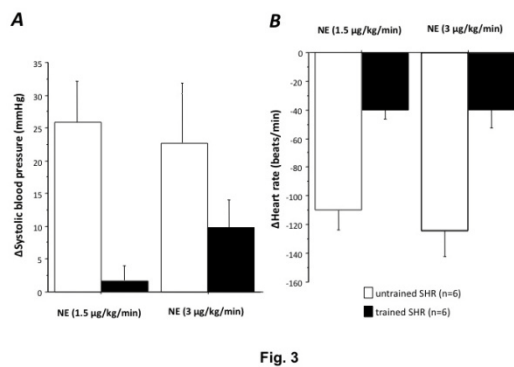
Fig. 2は15分の固定ストレス終了直後の血漿ノルエピネフリン濃度 (A) とエピネフリン濃度 (B) の安静時からの変動を示している。非トレーニング SHR 群で観察された血漿ノルエピネフリン濃度の増加は、トレーニング群で有意に減弱した (t 検定)。エピネフリン濃度は両群ともストレス負荷により増加したが、群間に有意の差は認められなかった。

すなわち、ストレスによる交感神経の活動上昇はトレーニングにより減弱するものと考えられる。



(3) SHR のノルエピネフリン投与に対する感受性

ノルエピネフリン投与による昇圧反応と心拍数減少反応は、トレーニング SHR 群の方が非トレーニング SHR 群より有意に小さかった (Fig. 3: repeated measures ANOVA により検定)。すなわち、SHR では、トレーニングによりノルエピネフリンに対する感受性 (交感神経に対する感受性) が低下するものと考えられる。



(4) 結語

以上の結果より、固定ストレスによる交感神経の活動増加 (血漿ノルエピネフリン濃度の増加) と、ノルエピネフリンに対する個体の感受性 (ノルエピネフリン投与による血圧増加) が両方とも 4 週間の走行トレーニング後に減少して、新奇のストレスによる血圧反応が SHR で減少したものと推察される。

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 8 件)

① Koba, S., Watanabe, R., Kano, N.

and Watanabe, T.

Oxidative stress exaggerates skeletal muscle contraction-evoked reflex sympathoexcitation in rats with hypertension induced by angiotensin II. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 304:H142-H153, 2013 (査読有り).

DOI:10.1152/ajpheart.00423.2012

② Koba, S., Yoshinaga, K., Fujita, S., Miyoshi, M. and Watanabe, T.

Exercise pressor reflex function in female rats fluctuates with the estrous cycle. *Journal of Applied Physiology* 113(5):719-726, 2012 (査読有り). DOI:10.1152/jappphysiol.00396.2012

③ Fukada, M., Kano, E., Miyoshi, M., Komaki, R. and Watanabe, T.

Effect of "rose essential oil" inhalation on stress-induced skin-barrier disruption in rats and humans. *Chemical Senses* 37(4):347-356, 2012 (査読有り). DOI:10.1093/chemse/bjr108

④ Watanabe, T., Fujihara, M., Murakami, E., Miyoshi, M., Tanaka, Y., Koba, S. and Tachibana, H.

Green odor and depressive-like state in rats: Toward an evidence-based alternative medicine? *Behavioural Brain Research* 224(2):290-296, 2011 (査読有り).

DOI:10.1016/j.bbr.2011.06.001.

⑤ Wang, Z., Hasegawa, J., Wang, X., Matsuda, A., Tokuda, T., Miura, N. and Watanabe, T.

Protective effects of ginger against aspirin-induced gastric ulcers in rats. *Yonago Acta medica* 54:11-19, 2011 (査読有り).

http://lib.med.tottori-u.ac.jp/yam/yam54-1/54_011-0

⑥ Okamoto, A., Miyoshi, M., Imoto, T., Ryoike, K., and Watanabe, T.

Chronic restraint stress in rats suppresses sweet and umami taste responses and lingual expression of T1R3 mRNA. *Neuroscience Letters* 486(3):211-214, 2010 (査読有り).

DOI:10.1016/j.neulet.2010.09.055.

- ⑦ Fujita, S., Ueki, S., Miyoshi, M., and Watanabe, T.
"Green odor" inhalation by stressed rat dams reduces behavioral and neuroendocrine signs of prenatal stress in the offspring. *Hormones and Behavior* 58(2):264-272, 2010 (査読有り).
DOI:10.1016/j.yhbeh.2010.03.007.

- ⑧ Miyoshi, M. and Watanabe, T.
Role of anterior hypothalamic natriuretic peptide in lipopolysaccharide-induced fever in rats. *European Journal of Applied Physiology* 109(1):49-57, 2010 (査読有り).
DOI:10.1007/s00421-009-1157-8.

[学会発表] (計9件)

- ① 弓岡 英里、深田 美香、渡邊達生
バラの香りを吸入するとストレスによる皮膚バリア障害が抑制される ～ラットとヒトを用いた検討～
第89回日本生理学会大会
2013.3.27. 東京
- ② 木場 智史
活動筋反射：運動骨格筋による交感神経刺激のメカニズム
第89回日本生理学会大会
2013.3.28. 東京
- ③ 木場 智史、井上 裕美子、久留 一郎、渡邊 達生
心筋梗塞ラットの運動トレーニングは中枢性交感神経賦活応答を抑制する
第64回日本生理学会中国四国地方会
2012.10.28. 高知
- ④ 渡邊達生
うつ病に対する緑の香りの予防・治療効果について ～ラットを用いた検討～
第89回日本生理学会大会
2012.3.29. 松本
- ⑤ 橘広人、渡邊達生
緑の香りはラットのうつ病様状態を緩和する第50回日本生気象学会大会
2011.11.5. 京都
- ⑥ 木場智史、渡辺亮介、狩野尚香、渡邊達生

アンジオテンシンII由来高血圧ラットの活動筋反射は活性酸素によって増強される
第63回日本生理学会中国四国地方会
2011.10.23. 広島

- ⑦ 木場智史、吉永健嗣、藤田小矢香、渡邊達生
性周期は活動筋反射に影響する
第62回日本生理学会中国四国地方会
2010.11.20. 出雲

- ⑧ 渡邊達生
発熱とアンジオテンシンII ～炎症性サイトカイン産生促進作用について～
日本麻酔学会中国・四国支部第47回学術集会
2010.9.11. 米子

- ⑨ 藤田小矢香、上木史織、三好美智夫、渡邊達生
妊娠ラットの香料吸入で胎生期ストレスによる仔の内分泌・行動異常を抑制できるか？
第87回日本生理学会大会
2010.5.20. 盛岡

[その他]

ホームページ等
<http://www.med.tottori-u.ac.jp/intgphys/6005.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
三好 美智夫 (MIYOSHI MICHIO)
鳥取大学・医学部・助教
研究者番号：20093627
- (2) 研究分担者
渡邊 達生 (WATANABE TATSUO)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：60182929
- (3) 研究分担者
木場 智史 (KOBAYASHI SATOSHI)
鳥取大学・医学部・講師
研究者番号：40565743