

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22700549

研究課題名(和文) 虚血性心不全モデルラットの心筋リモデリングの改善に運動療法は寄与するか？

研究課題名(英文) The influence of the spontaneous physical activity on ventricular remodeling in heart failure

研究代表者

小倉 彩 (Ogura, Misao)

北里大学・医療衛生学部・助教

研究者番号：10337991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：心不全モデルラットを用いて、自発的行動量が心筋形態と機能に及ぼす影響を検討した。心不全誘発処置を行った動物を、自発的行動量の増加を誘発する環境のケージで飼育した行動群と、通常の飼育ケージで飼育した非行動群とに分けて飼育した。心不全誘発処置後2-4週後に行動群と非行動群の心筋の形態変化を比較したが、行動量と心筋形態変化に係り性は認められず、本研究において、自発的行動量が心不全に及ぼす影響は明らかにならなかった。今後、心不全の誘発方法の変更や観察期間などを再検討し、自発的行動量と心不全との関連について検証する必要があると考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the influence of the spontaneous physical activity on cardiac remodeling in heart failure. The two types of rearing environment, special cage with wheel-cage to promote spontaneous physical activity and normal cage were used. No differences were observed in the changes of cardiac structure and functions of heart failure rats between rearing environments. In this study, the influence of spontaneous physical activity on cardiac remodeling in heart failure was not revealed. It is necessary to further studies with modified heart failure model or rearing period.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：心不全 心筋リモデリング 運動療法 行動量

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全はあらゆる心疾患の終末像であり、その予後は極めて不良である。また、長期の入院を繰り返すことから、患者のQOL (Quality of Life: 生活の質) を低下させ、医療費も高額となるため医療経済的にも問題となる。本邦でも高齢人口の増加と心疾患の急性期救命率の向上によって、同様の推移が見込まれ、慢性心不全の予防と治療の発展は急務であると考えられる。

心不全の病態は、低下した心機能を代償する機構が働き、結果的に心筋は過負荷となり、心筋リモデリングをおこし、心筋の収縮・拡張能が低下する悪循環に陥る。近年、薬物療法によってリモデリングが改善する、リバースリモデリングが起こることが報告されている。

米国心臓学会/米国心臓協会の心不全の治療ガイドラインでは、薬物療法と並んで運動療法の実施が推奨されている。心室リモデリングに対して運動療法は「悪影響は無い」という位置づけとなっているが、近年、運動療法がリバースリモデリングの効果を有するとの報告も散見される。その機序については血管内皮機能や神経体液性因子の関与が示唆されているが、いまだ一定の見解は無く、十分に解明されているとは言い難い。

運動療法の効果の検証を行う際には、運動療法の実施のみならず、日常生活上における身体活動量の影響が少なくないことが示されている。しかし、心不全モデル動物の活動量が心筋リモデリングに及ぼす影響を詳細に検討した研究は極めて少ない。

2. 研究の目的

本研究では、運動療法の効果の検討に先立って、運動療法として一般的に行われる強制的な運動ではなく、自発的な活動量の変化を誘発し、それが心不全の病態、特に心室リモデリングに及ぼす影響を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

Wistar 系雄ラットを用いた。

(2) 活動量および循環動態測定システム

活動量および循環動態測定にはテレメトリーシステムを用いた。対象動物に対し、活動量、心拍数および体温計測用の埋込み型送信機電極を麻酔下にて腹腔内に装着した。

送信機埋込み術後は、活動量の増加を誘発する環境のケージで飼育した行動群と、通常のケージで飼育した非行動群とに分けた。行動群に用いたケージには、自発的な活動量を

増加させる環境として回転ケージを設置した。一般に用いられるラット飼育ケージと同等の飼育スペースを設け、回転ケージとの間を自由に移動できるように作成した。水、餌は自由摂取とし、ケージ内に給水びんとえさ箱を設置した。活動量は、飼育スペース内の移動量と回転ケージの回転数で評価した。循環動態と合わせて24時間連続してモニタリングし、パーソナルコンピューターに記録した。(図1)

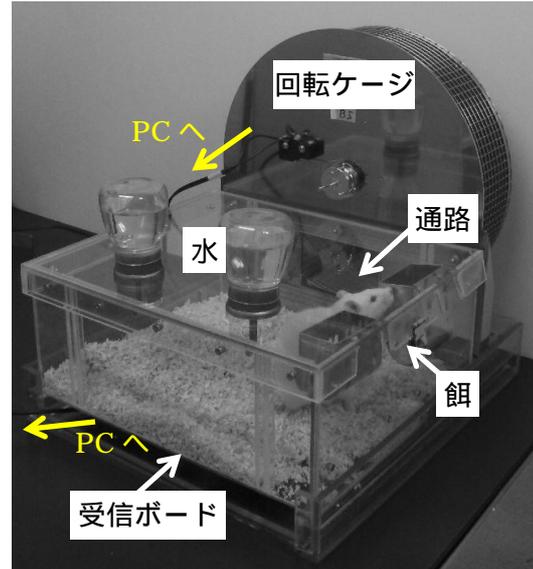


図1 活動量測定システム

(3) 心不全誘発処置

送信機埋込み処置の回復を待って心不全誘発処置を行った。

当初、心不全モデルは、心不全の基礎疾患のうち3割を占め、他の基礎疾患より予後が不良である心筋虚血モデルを用いて検討を進めたが、長期間飼育およびデータ計測に難渋し十分な検討が行えなかった。そのため、やむをえず、心不全誘発処置方法をモノクロタリン投与に変更し、また、飼育・測定期間を短縮して実験を継続した。モノクロタリン投与によって誘発される心不全は、肺高血圧を惹起することによる右心不全モデルであるが、心筋虚血処置より侵襲が低いと考えて選択した。

なお、偽処置群にはモノクロタリン溶液と同量の生理食塩水の投与を行った。

心不全誘発処置後は再び処置前の飼育環境において、心拍数、体温とともに活動量を連続モニタリングした。

心不全誘発処置後2-4週後に行動群と非行動群の心筋の形態変化を比較した。

4. 研究成果

(1) 飼育環境と活動量の関係について

行動群と非行動群のいずれの飼育環境においても、心不全誘発処置を行った動物と偽

処置を行った動物の自発的行動量は、同程度であったことが確認できた。

(2) 飼育環境および自発的行動量が心不全に及ぼす影響について

モノクローリン投与処置後動物において、行動群と非行動群の心筋の形態的变化に差は認められなかった。

従って、本研究において、自発的な行動量の変化が心不全に及ぼす影響を明確にすることはできなかった。

しかしながら、テレメトリーを用いた行動量測定システムの改良を重ねたことで、自発的行動量を変化させる環境において、行動量ならびに循環動態を長期間にわたり連続モニタリングする手法を確立することができた。

今後、心不全の誘発方法の変更や観察期間延長などを再検討し、自発的行動量と心不全との関連について検証する必要があると考える。

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)

Ogura MN, Kamekawa D, Kamiya K, Shimizu R, Akiyama A, Kamada Y, Tanaka S, Masuda T: Functional arterial stiffness assessed by changes in pulse wave velocity after exercise reflects the severity of atherosclerosis in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Kitasato Medical Journal* (in press).

Masuda T, Ogura MN, Moriya T, Takahira N, Matsumoto T, Kutsuna T, Hara M, Aiba N, Noda C, Izumi T: Beneficial effects of L- and N- type calcium channel blocker on glucose and lipid metabolism and renal function in Patients with Hypertension and Type II Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Therapeutics* 29(1):46-53, 2011.

亀川大輔, 鈴木秀俊, 山本壱弥, 石井 玲, 松本卓哉, 堀田一樹, 原 美弥子, 清水良祐, 小倉 彩, 高平尚伸, 松永篤彦, 増田卓: 動脈硬化を有する生活習慣病患者の Non-HDL コレステロール/HDL コレステロールは機能的動脈硬化度を反映する。臨床理学療法研究 27: 61-65, 2010.

[学会発表](計31件)

Akiyama A, Hotta K, Kamekawa D, Shimizu R, Kamiya K, Ogura MN, Yokoyama M, Noda

C, Yamaoka-Tojo M, Masuda T. The yogic exercise enhanced the parasympathetic nervous activity without the elevation of sympathetic nervous activity in the patients with acute myocardial infarction. EuroPrevent 2013, 2013.4.20, Palazzo dei Congressi, Rome, Italy.

田畑 稔, 堀田一樹, 横山美佐子, 小倉 彩, 清水良祐, 亀川大輔, 加藤倫卓, 神谷健太郎, 秋山綾子, 松永篤彦, 増田 卓: 慢性心不全患者の退院時における6分間歩行距離は心不全による再入院を予測する指標となる。第77回日本循環器学会学術集会, 2013.3.16, パシフィコ横浜, 横浜. 神谷健太郎, Alessandro Mezzani, 増田卓, 見井田和正, 河野真理, 倉島真紀, 蛭名由加里, 堀田一樹, 清水良祐, 亀川大輔, 加藤倫卓, 田畑 稔, 横山美佐子, 小倉 彩, 秋山綾子, 鎌田裕実, 野田千春, 大堀克彦, 松永篤彦, Pantaleo Giannuzzi: 左室補助人工心臓装着患者に対する神経筋電気刺激の短期効果 症例報告。第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2012.7.15, ソニック大宮シティ, 埼玉. 田畑 稔, 増田 卓, 饗庭尚子, 堀田一樹, 横山美佐子, 小倉 彩, 清水良祐, 亀川大輔, 加藤倫卓, 神谷健太郎, 松永篤彦, 和泉 徹: 慢性心不全患者における退院時の6分間歩行距離は心不全による再入院の予測指標となる。第76回日本循環器学会学術集会, 2012.3.16-18, 福岡国際会議場他, 福岡.

Kamada Y, Kamekawa D, Akiyama A, Ogura MN, Kamiya K, Kato M, Shimizu R, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T: Effects of serum eicosapentaenoic acid on vascular inflammation and endothelial dysfunction in Japanese hemodialysis patients. American AHA Scientific Sessions 2011, 2011.11.12-16, Orange County Convention Center, Orlando, USA.

Tabata M, Masuda T, Aiba N, Hotta K, Yokoyama M, Ogura MN, Shimizu R, Kamekawa D, Kato M, Kamiya K, Matsunaga A, and Izumi T: Six-minute walk distance is an independent predictor for rehospitalization in patients with chronic heart failure. AHA Scientific Sessions 2011, 2011.11.12-16, Orange County Convention Center, Orlando, USA.

田畑 稔, 増田 卓, 饗庭尚子, 堀田一樹, 横山美佐子, 小倉 彩, 清水良祐, 亀川大輔, 松永篤彦, 和泉 徹: 6分間歩行距離は初回入院の慢性心不全患者における再

入院の予測指標となる．第 15 回日本心不全学会，2011.10.13-15，かごしま県民交流センター，鹿児島．

Kamiya K, Masuda T, Miida K, Matsunaga A, Ogura MN, Kimura M, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Izumi T: Quadriceps strength and balance function necessary to accomplish at least 300 meters in a six-minute walk distance in patients with ischemic heart disease. ESC Congress 2011, 2011.8.27-31, Parc des Expositions de Paris-Nord-Villepinte, Paris, France.

Ogura MN, Kamekawa D, Kamiya K, Mastunaga A, Kimura M, Shimizu R, Ogura T, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Masuda T: Functional arterial stiffness predicts a thickening of carotid intima-media one year later in patients with lifestyle-related disease. ESC Congress 2011, 2011.8.27-31, Parc des Expositions de Paris-Nord-Villepinte, Paris, France.

神谷健太郎，増田 卓，見井田和正，河野真理，倉島真紀，高橋由美，木村雅彦，小倉 彩，野田千春，松永篤彦，和泉 徹：300m 以上の 6 分間歩行距離を達成する上で必要な運動機能水準．第 75 回日本循環器学会学術集会，2011.8.3-4，パシフィコ横浜，横浜．

神谷健太郎，増田 卓，見井田和正，河野真理，高橋由美，倉島真紀，小倉 彩，木村雅彦，野田千春，東條美奈子，猪又孝元，松永篤彦，和泉 徹：左室拡張障害による心不全患者の運動機能は左室収縮能の低下による心不全患者と同等に低下する．第 17 回日本心臓リハビリテーション学会，2011.7.16-17，大阪国際会議場，大阪．

Nemoto S, Yamaoka-Tojo M, Wakaume K, Yamamoto S, Kimura M, Ogura MN, Kato M, Aiba N, Kameda R, Machida Y, Yoshida Y, Matsunaga A, Masuda T, and Tohru Izumi: Regular physical activity prevents atherosclerosis in high-risk patients with cardiovascular disease. American College of Sports and Medicine's 58th Annual Meeting, 2011.5.31-6.4, Colorado Convention Center, Denver, USA.

Kamiya K, Masuda T, Matsunaga A, Miida K, Ogura NM, Kimura M, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Inomata T, Izumi T: Decreased Strength of Quadriceps Increases the Risk of Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. AHA Scientific Sessions 2010, 2010.11.13-17, McCormick Place,

Chicago.

Hotta K, Masuda T, Ishii A, Matsumoto T, Hara M, Aiba N, Shimizu R, Ogura M, Matsunaga A, Izumi T: Stretching exercise improves vascular endothelial function and peripheral circulation in patients with ischemic heart disease. ESC Congress 2010, 2010.8.28-9.1, Stockholmsmässan, Stockholm, Sweden.

小倉 彩，山本亮弥，鈴木秀俊，亀川大輔，小倉太一，原 美弥子，野田千春，東條美奈子，増田 卓，和泉 徹：糖尿病患者における運動負荷後の動脈伸展性は頸動脈中膜内膜複合体肥厚の長期的変化を反映する．第 15 回日本心臓リハビリテーション学会，優秀演題候補，2010.7.17-18，かごしま県民交流センター，鹿児島．

神谷健太郎，増田 卓，猪又孝元，見井田和正，河野真理，高橋由美，倉島真紀，小倉 彩，木村雅彦，小杉理恵，野田千春，松永篤彦，和泉 徹：神経筋電気刺激を行い筋力およびバランス機能の向上が得られたカテコラミン依存性心不全の一症例．第 15 回日本心臓リハビリテーション学会，2010.7.17-18，かごしま県民交流センター，鹿児島．

見井田和正，増田 卓，神谷健太郎，河野真理，倉島真紀，高橋由美，小倉 彩，木村雅彦，松永篤彦，野田千春，和泉 徹：慢性心不全患者における脳性ナトリウム利尿ペプチドと歩行制限は退院早期の健康関連 QOL に影響する．第 15 回日本心臓リハビリテーション学会，2010.7.17-18，かごしま県民交流センター，鹿児島．

〔図書〕(計 3 件)

小倉 彩 (分担執筆): 循環器系の解剖と生理．15 レクチャーシリーズ理学療法テキスト，内部障害理学療法学，循環・代謝，木村雅彦，石川 朗編，中山書店，東京，p.11-20，2010.

小倉 彩 (分担執筆): 循環・代謝機能障害患者に対する教育．15 レクチャーシリーズ理学療法テキスト，内部障害理学療法学，循環・代謝，木村雅彦，石川 朗編，中山書店，東京，p.143-152，2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小倉 彩 (Ogura, Misao)
北里大学・医療衛生学部・助教
研究者番号：10337991

(2) 研究分担者

なし

(3)連携研究者
なし