

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23240084

研究課題名(和文)腎臓リハビリテーション：有効性の機序解明と臨床応用

研究課題名(英文)Renal rehabilitation: clarification of mechanism of effectiveness and clinical application

研究代表者

上月 正博(KOHZUKI, Masahiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70234698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,900,000円、(間接経費) 11,370,000円

研究成果の概要(和文)：長期的運動の腎保護相加・相乗作用およびその機序をラットで検討し、運動療法を腎不全患者に適用して、それらの臨床的有効性を検証した。慢性腎不全ラットにおいて、長期的運動とアンジオテンシン受容体拮抗薬の併用療法は腎保護効果を示し、カルボニルストレス軽減の関与が示唆された。食塩感受性ラットにおいても長期的運動は腎保護作用を示し、酸化ストレスとNO産生系の改善の関与が示唆された。透析中の運動療法に使用できる、安価・軽量で、負荷量を調整できるエルゴメータを開発・試用し、透析中の血圧過降圧の頻度の減少、身体機能やQOLの向上を認めた。

研究成果の概要(英文)：Effect of exercise training on renal protection was examined, and mechanism was clarified in rats with renal disease. Clinical benefits of exercise training were examined in hemodialysis patients. In rats with chronic renal failure, a combination therapy with exercise training and angiotensin II receptor blocker had renal protective effects, and an alleviation of carbonyl stress might mediate the renal protective effects. In Dahl salt-sensitive rats, exercise training had renal protective effects with an independent manner of systemic blood pressure, and improvement of oxidative stress and nitric oxide system might mediate the renal protective effects. We developed a low-priced, light weight, work load-controllable bicycle ergometer for exercise training in the hemodialysis period, and recognize beneficial effects of physical functions and QOL in hemodialysis patients.

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション 循環器・高血圧 腎臓 医療・福祉 細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、これまでに種々の腎障害動物モデルを用いて進行性腎障害の進展機序の解明、運動や各種薬剤による腎障害進展抑制効果、その作用機序に関する一連の研究を行っており、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)との併用でさらに腎保護効果が増強することを世界で初めて明らかにした。また、慢性透析患者にはり八の中核をなす運動療法が薦められるが、在宅の非監視下運動療法や週3回の血液透析に加えての非透析日の施設での監視下運動療法は、普及がなかなか進んでいない。

2. 研究の目的

(1)長期的運動とアンジオテンシン受容体拮抗薬の腎保護相加・相乗作用およびその機序を検討する

(2)これまでの基礎研究の結果を踏まえ、運動療法を腎不全患者に適用して、それらの臨床的有效性を検証する。

3. 研究の方法

(1)雄性 Wistar-Kyoto ラットを用いて、5/6腎摘除慢性腎不全モデルを作成し、12週間の長期的運動と olmesartan の単独もしくは併用時の糸球体硬化を検討した。雄性 Dahl 食塩感受性ラットを 0.5%通常食塩食摂取+非運動群(NS群)、通常食塩食摂取+運動群(NE群)、8%高食塩食摂取+非運動群(HS群)、高食塩食摂取+運動群(HE群)の4群に分け、運動群にはトレッドミル運動を8週間実施した。

(2)慢性腎不全透析患者を、対象群と透析中運動療法群に分け、12週間の介入を実施する。透析中運動療法は、電動アシスト付エルゴメータを用いた下肢運動やゴムバンドを用いたレジスタンス運動を透析開始2時間以内に開始し、60分間施行する。

4. 研究成果

(1)5/6腎摘除慢性腎不全ラットの糸球体硬化は長期的運動の単独投与により軽減したが、olmesartanとの併用はさらに軽減した。また血漿MGO濃度は腎障害指標である糸球体硬化指数、尿蛋白排泄量、及び血清クリアチニン値との間にそれぞれ有意な相関を認めた。以上の結果から、慢性腎不全モデルラットにおいて、長期的運動とARBの併用療法は、腎保護効果を発揮しながら運動耐容能を改善させる可能性があり、その腎保護効果にカルボニルストレスの減少を介した機序の関与が示唆された。食塩感受性ラットにおいても長期的運動は尿蛋白、糸球体濾過量低下、糸球体硬化を軽減し、腎保護作用を有することが明らかとなった。長期的運動による血圧低下を認めなかったことから、その腎保護作用の機序は血圧とは独立したものであり、運動による腎内の酸化ストレスの軽減、NO産生系の改善による関与が示唆された。

(2)透析中の運動療法に関して、電動補助(アシスト)つきエルゴメータは運動負荷としては軽すぎる場合が多いため、安価・軽量で、患者の体力に合わせて軽度～中程度の負荷量を調整できるエルゴメータの開発の必要性を感じ、昭和電機が開発・制作を引き受け、「てらすエルゴ」が完成した。研究代表者は試作品の段階からその監修に携わった。「てらすエルゴ」を使用しながら透析中の運動療法を行ったところ、透析中の血圧過降圧の頻度の減少、身体機能やQOLの向上、趣味活動や外出機会が増えるなど活動範囲も拡大することが明らかになり、普及に務めている。

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. Ito D, Ito O, Mori N, Suda C, Hao K, Cao P, Muroya Y, Takashima K, Shimokawa H, Kohzuki M. Exercise training upregulates nitric oxide synthases in the kidney of rats with chronic heart failure. Clin Exp Pharma Physiol 40: 617-625, 2013, doi: 10.1111/1440-1681.12130. (査読有)
2. Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda T, Muroya Y, Takashima K, Ito S, Kohzuki M. Effects of exercise training on nitric oxide synthase in the kidney of spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharma Physiol 40: 74-82, 2013, doi: 10.1111/1440-1681.12040. (査読有)
3. Kohzuki M, Sakata Y, Kawamura T, Ebihara S, Ito O. A paradigm shift in rehabilitation Medicine: From “adding life to years” to “adding life to years and years to life”. Asian Journal of Human Services 2: 1-7, 2012 (査読有)
4. Muroya Y, Ito O, Rong R, Takashima K, Ito D, Cao P, Nakamura Y, Joh K, Kohzuki M. Disorders of fatty acid metabolism in the kidney of puromycin aminonucleoside-induced nephrotic rats. Am J Physiol Renal Physiol 303: F1070-F1079, 2012, doi: 10.1152/ajprenal.00365.2011. (査読有)
5. 室谷嘉一, 伊藤 修, 戎 栄, 高島健太, 曹 鵬宇, 伊藤大亮, 上月正博. PAN ネフローゼラットにおける腎内脂肪酸代謝異常に対する clofibrate と valsartan の治療効果. Therapeutic Research 33: 170-172, 2012 (査読有)
6. Rong R, Ito O, Mori N, Cao P, Kohzuki M. Exercise training decreases the enhanced expression of soluble (pro)renin receptor in the kidney of spontaneously hypertensive rats. Proceedings of the 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine: 40-41, 2011 (査読無)

7. Sakuyama A, Ito O, Cao P, Ron R, Ito D, Kohzuki M. Effects of exercise training on the expression of angiotensin-converting enzyme in the kidney of spontaneously hypertensive rats. Proceedings of the 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine: 143-144, 2011 (査読無)
 8. 須田千尋, 金澤雅之, 姚 強, 高島健太, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森 信芳, 長坂誠, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動と G-CSF の併用療法による腎保護効果. 運動療法と物理療法 22: 78-84, 2011 (査読有)
- [学会発表](計44件)
1. 上月正博. 重複障害時代における腎臓リハビリテーションの位置づけ. 第4回日本腎臓リハビリテーション学会, 2014.3.29, 福岡
 2. 伊藤 修, 上月正博. 腎不全への運動療法: 基礎的な検討から. 第4回日本腎臓リハビリテーション学会, 2014.3.29, 福岡
 3. 坂田佳子, 伊藤 修, 作山晃裕, 戎 栄, 伊藤大亮, 須田千尋, 室谷嘉一, 上月正博. Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護作用 - 酸化ストレスと NO の観点から. 第4回日本腎臓リハビリテーション学会, 2014.3.29, 福岡
 4. 伊藤 修, 曹 鵬宇, 作山晃裕, 伊藤大亮, 坂田佳子, 上月正博. 高血圧自然発症ラットの大動脈と腎における長期的運動による NO 合成酵素の発現誘導に対する apocynin と allopurinol の影響. 第36回日本高血圧学会, 2013.10.25, 大阪
 5. 坂田佳子, 伊藤 修, 作山晃裕, 戎 栄, 須田千尋, 室谷嘉一, 上月正博. 食塩感受性 Dahl ラットの腎機能に対する長期的運動の効果. 第36回日本高血圧学会, 2013.10.25, 大阪
 6. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Rong R, Ito D, Mori N, Kohzuki M. Renoprotective effects of exercise training in Dahl salt sensitive-rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2013 Scientific Sessions, 2013.9.12, New Orleans, USA
 7. Cao P, Ito O, Ito D, Rong R, Muroya Y, Sakuyama A, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. SOD mimetic tempol enhances exercise training-induced nitric oxide synthases in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013.6.16, Beijing, China
 8. Cao P, Ito O, Sakuyama A, Ito D, Rong R, Muroya Y, Mori N, Kohzuki M. Impacts of apocynin and allopurinol on exercise training-upregulated nitric oxide synthases in spontaneously hypertensive rats. 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013.6.16, Beijing, China
 9. Sakuyama A, Ito O, Tan L, Sakata Y, Rong R, Ito D, Kohzuki M. Effects of exercise training and statin on triglyceride content and xanthine oxidoreductase in the liver of obese Zucker rats. 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013.6.16, Beijing, China
 10. Kohzuki M, Ito O. Renal rehabilitation in Japan. 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2013.6.19, Beijing, China
 11. 伊藤 修, 伊藤大亮, 坂田佳子, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 長期的運動による NO 合成酵素への影響(その8)-心筋梗塞後心不全ラットにおける検討. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13, 東京
 12. 森 信芳, 須田千尋, 長坂 誠, 坂田佳子, 鈴木文歌, 高橋珠緒, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 5/6 腎摘腎不全ラットの血圧降下作用と NO 排泄. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13, 東京
 13. 上月正博. 腎臓リハビリテーション. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13, 東京
 14. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Rong R, Kohzuki M. Effects of chronic exercise on the cytochrome P-450 4A metabolism of arachidonic acid in the kidney of Dahl salt-sensitive rats. WCN 2013 Satellite Symposium: Kidney and Lipids, 2013.6.6, Fukuoka
 15. Sakuyama A, Ito O, Tan L, Sakata Y, Rong R, Kohzuki M. Effects of atorvastatin and exercise on xanthine oxidase in the kidney and liver of Zucker fatty rats. WCN 2013 Satellite Symposium: Kidney and Lipids, 2013.6.6, Fukuoka
 16. Cao P, Ito O, Sakuyama A, Ito D, Rong R, Sakata Y, Muroya Y, Mori N, Kohzuki M. Impact of apocynin and allopurinol on exercise training-induced nitric oxide synthases in the kidney of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. 7th World Congress of Nephrology 2013.6.1, Hong Kong, China
 17. 伊藤 修, 曹 鵬宇, 伊藤大亮, 室谷嘉一, 上月正博. 高血圧自然発症ラットの NO 合成酵素への長期的運動と tempol の併用効果. 第56回日本腎臓学会, 2013.5.11, 東京
 18. 伊藤 修, 上月正博. 腎疾患・高血圧モデルラットにおける長期的運動の効果.

- 第3回日本腎臓リハビリテーション学会, 2013.3.23, 宇都宮
19. 作山晃裕, 曹 鵬宇, 伊藤大亮, 坂田佳子, 伊藤 修, 上月正博. 長期的運動による腎 nitric oxide 合成酵素の発現誘導に対する apocynin と allopurinol の影響. 第3回日本腎臓リハビリテーション学会, 2013.3.24, 宇都宮
 20. 金 鍾宇, 森 信芳, 田村由馬, 中村貴裕, 徐 斌, 山越聖子, 伊藤 修, 上月正博. 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットでの降圧と NO 産生に対する長期的運動効果の検討. 第3回日本腎臓リハビリテーション学会, 2013.3.24, 宇都宮
 21. 伊藤大亮, 伊藤 修, 森 信芳, 羽尾清貴, 下川宏明, 上月正博. 慢性心不全モデルラットにおける長期的運動の心・腎一酸化窒素合成酵素に対する影響. 第16回日本心不全学会, 2012.11.30, 仙台
 22. Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda T, Muroya Y, Takashima K, Ito S, Kohzuki M. Effects of exercise training on nitric oxide synthases expression and phosphorylation in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 24th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2012.10.1, Sydney, Australia
 23. Cao P, Ito O, Ito D, Rong R, Muroya Y, Sakuyama A, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. SOD mimetic tempol enhances exercise training-induced nitric oxide synthases in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 24th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2012.10.1, Sydney, Australia
 24. Cao P, Ito O, Ito D, Sakuyama A, Rong R, Muroya Y, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. Impact of apocynin and allopurinol on exercise training-increased nitric oxide synthase activity and expression in the kidney of SHR and WKY. American Heart Association High Blood Pressure Research 2012 Scientific Sessions, 2012.9.20, Washington DC, USA
 25. 伊藤大亮, 伊藤 修, 森 信芳, 須田千尋, 羽尾清貴, 曹 鵬宇, 戎 栄, 下川宏明, 上月正博. 長期的運動が慢性心不全モデルラットの心・腎一酸化窒素合成酵素に及ぼす影響. 第18回日本心臓リハビリテーション学会, 2012.7.14, さいたま
 26. 上月正博. CKD における運動の効用～これまでのエビデンスと可能性～. 日本透析医学会, 2012.6.22, 札幌
 27. 伊藤 修, 伊藤大亮, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 長期的運動による NO 合成酵素への影響(その6)-NADPH oxidase 阻害薬との併用効果. 第49回日本リハビリテーション医学会, 2012.6.1, 福岡
 28. 伊藤 修, 伊藤大亮, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 長期的運動による NO 合成酵素への影響(その7)-xanthine oxidase 阻害薬との併用効果. 第49回日本リハビリテーション医学会, 2012.6.1, 福岡
 29. 伊藤大亮, 伊藤 修, 曹 鵬宇, 森 信芳, 須田千尋, 室谷嘉一, 高島健太, 上月正博. 腎一酸化窒素系に対する長期的運動の影響. 第2回日本腎臓リハビリテーション学会, 2012.1.20, 仙台
 30. 曹 鵬宇, 伊藤 修, 伊藤大亮, 室谷嘉一, 戎 栄, 上月正博. 高血圧自然発症ラット腎における長期的運動の NO 産生と酸化ストレスへの効果. 第2回日本腎臓リハビリテーション学会, 2012.1.20, 仙台
 31. 須田千尋, 金澤雅之, 高島健太, 田村由馬, 坂田佳子, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける、長期的運動と G-CSF の併用療法が及ぼす腎保護効果. 第2回日本腎臓リハビリテーション学会, 2012.1.20, 仙台
 32. 戎 栄, 伊藤 修, 森 信芳, 作山晃裕, 坂田佳子, 戸恒和人, 高橋和広, 上月正博. 高血圧自然発症ラットの腎におけるプロレニン受容体発現への長期的運動の効果. 第2回日本腎臓リハビリテーション学会, 2012.1.20, 仙台
 33. Cao P, Ito O, Sakuyama A, Ito D, Rong R, Muroya Y, Mori N, Kohzuki M. Impacts of apocynin and allopurinole on exercise training-induced nitric oxide synthases in the kidney of SHRs and WKYs. 13th China-Japan Joint Symposium on Hypertension, 2011.11.4, Beijing, China
 34. Rong R, Ito O, Mori N, Cao P, Totsune K, Takahashi K, Kohzuki M. Exercise training decreases the enhanced soluble (pro)renin receptor in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 13th China-Japan Joint Symposium on Hypertension, 2011.11.4, Beijing, China
 35. 伊藤 修, 伊藤大亮, 須田千尋, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 長期的運動による NO 合成酵素への影響(その5)-superoxide dismutase 類似薬の併用効果. 第48回日本リハビリテーション医学会, 2011.11.2, 幕張
 36. 伊藤 修, 曹 鵬宇, 伊藤大亮, 室谷嘉一, 上月正博. SHR の血圧と NO 合成酵素に対する長期的運動と tempol の併用効果. 第34回日本高血圧学会, 2011.10.21, 宇都宮
 37. 須田千尋, 金澤雅之, 姚 強, 高島健太, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにお

- ける長期的運動と G-CSF の併用療法による腎保護効果. 第 34 回日本高血圧学会, 2011.10.21, 宇都宮
38. Ito D, Ito O, Mori N, Suda C, Hao K, Cao P, Rong R, Muroya Y, Takashima K, Shimokawa H, Kohzuki M. Exercise training increases nitric oxide synthases in the kidney of rats with chronic heart failure. 65th Annual Fall Conference and Scientific Session of the Council for High Blood Pressure Research, 2011.9.22, Orland, USA
39. Cao P, Ito O, Ito D, Rong R, Muroya Y, Sakuyama A, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. SOD mimetic tempol enhances exercise training-induced nitric oxide synthases in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 65th Annual Fall Conference and Scientific Session of the Council for High Blood Pressure Research, 2011.9.22, Orland, USA
40. 伊藤 修, 曹 鵬宇, 伊藤大亮, 須田千尋, 作山晃裕, 坂田佳子, 三浦美佐, 上月正博. 高血圧自然発症ラットにおける長期的運動による腎・脈管 NO 産生系の活性化: 活性酸素生成系の関与 第 36 回日本運動療法学会, 2011.6.26, 横浜
41. Cao P, Ito O, Ito D, Muroya Y, Rong R, Sakuyama A, Kohzuki M. Effects of exercise training on hydrogen peroxide and NO production. 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2011.6.13, San Juan, Puerto Rico
42. Suda T, Kanazawa M, Yao Q, Takashima K, Sakata Y, Muroya Y, Mori N, Nagasaka M, Ebihara S, Ito O, Kohzuki M. Combination of chronic exercise and G-CSF protects renal function in chronic renal failure (CRF) rats. 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2011.6.13, San Juan, Puerto Rico
43. Rong R, Ito O, Mori N, Cao P, Kohzuki M. Exercise training decreases the enhanced expression of soluble (pro)renin receptor in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2011.6.13, San Juan, Puerto Rico
44. Sakuyama A, Ito O, Cao P, Rong R, Ito D, Kohzuki M. Effects of exercise training on the expression of angiotensin-converting enzyme in the kidney of spontaneously hypertensive rats. 6th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2011.6.13, San Juan, Puerto Rico

〔図書〕(計 6 件)

1. 上月正博. 腎疾患. 今日のリハビリテーション指針. 医学書院: 291-294, 2013
2. 上月正博. 心臓リハビリテーション. 医

歯薬出版: 1-490, 2013

3. 上月正博, 長坂 誠. 腎臓リハビリテーションの有効性とその機序. Annual Review 腎臓 2013. 中外医学社: 247-253, 2013
4. 上月正博, 海老原覚. 包括的呼吸リハビリテーション ポケットマニュアル. 診断と治療社: 1-252, 2013
5. 上月正博. 腎臓リハビリテーション. 医歯薬出版: 1-491, 2012

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上月 正博 (KOHZUKI MASAHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 7 0 2 3 4 6 9 8

(2) 研究分担者

伊藤 修 (ITO OSAMU)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 0 0 3 6 1 0 7 2

森 信芳 (MORI NOBUYOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 5 0 4 6 3 7 9 0

伊藤 貞嘉 (ITO SADAYOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 4 0 2 7 1 6 1 3

斉藤 喬雄 (SAITO TAKAO)
福岡大学・医学研究科・教授
研究者番号: 1 0 1 2 5 5 5 2

(3) 連携研究者

()

研究者番号：