

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300196

研究課題名(和文) リハビリテーション運動療法の多面的効果における臓器連関の機序解明

研究課題名(英文) Mechanism of pleiotropic effects of exercise training in inter-organ communication

研究代表者

伊藤 修 (OSAMU, Ito)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00361072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：Wistar-Kyotoラット(WKY)と高血圧自然発症ラット(SHR)において、長期的な運動による大動脈のnitric oxide (NO)合成酵素(NOS)発現増強効果はNADPH oxidase依存性であり、腎のNOS発現増強効果はWKYではNADPH oxidase依存性、SHRではxanthine oxidase依存性であることを明らかにした。

食塩感受性高血圧ラットにおいても、長期的な運動は腎保護作用を有することを明らかにし、その作用機序は血圧とは独立したものであり、運動による酸化ストレスの軽減、NO産生系、腎アラキドン酸代謝の改善が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The impacts of inhibitors of NADPH oxidase and xanthine oxidase in the exercise training (Ex)-increased nitric oxide (NO) synthase (NOS) activity and expression were examined in spontaneously hypertensive rats (SHRs) and Wistar-Kyoto rats (WKYs). Ex-increased NOS activity and expression in aorta were mediated through NADPH oxidase in both SHRs and WKYs. The Ex-induced NOS activity and expression in kidney were mediated through NADPH oxidase in WKYs but through xanthine oxidase in SHRs.

In Dahl salt-sensitive rats, Ex improves high salt-induced renal damage in the blood pressure-independent manner with changes of oxidative stress, NO system, renin-angiotensin system, and arachidonic acid metabolism in the kidney.

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：リハビリテーション 臓器連関 腎臓 循環器・高血圧 酸化ストレス 組織・細胞 動物

1. 研究開始当初の背景

心臓機能障害・腎臓機能障害・呼吸器機能障害および脳血管障害は重複していることが多い。運動療法は各臓器障害への有効なリハビリテーションとして広く行われており、心機能・換気機能・末梢循環の改善、骨格筋の適応等によって運動耐容能を向上させるだけでなく、自律神経機能、炎症反応、糖・脂質代謝も改善することが既に知られている。しかしながら、何故、多臓器における障害が連鎖し、筋活動量の低下が臓器障害を進展させる一方で、運動療法が多臓器において効果をもたらすのかについては、未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的

臓器障害、筋活動量低下および運動療法の多面的効果における臓器連関の機序について、多臓器の nitric oxide(NO)系、レニン-アンジオテンシン(RA)系への骨格筋活動による影響を中心に解明する。

3. 研究の方法

(1) 高血圧自然発症ラット(SHR)とWistar-Kyotoラット(WKY)をそれぞれ対照群、EX群、薬物投与群、併用群に分け、EX群にはトレッドミル運動を8週間実施し、薬物投与群にはNADPH oxidase 阻害薬 apocynin および xanthine oxidase 阻害 allopurinol を飲水投与した。

(2) 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。

4. 研究成果

(1) 長期的運動による大動脈におけるNO合成酵素発現の増強効果は酸化ストレス、特にH₂O₂が介在しており、WKYとSHRで共にNADPH oxidase 依存性である一方、腎におけるNO合成酵素発現の増強効果は、WKYではNADPH oxidase 依存性であり、SHRではxanthine oxidase 依存性であることが明らかになった。

(2) 長期的運動は食塩感受性ラットにおいても期的運動は尿蛋白、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。また、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、RA系、アラキドン酸代謝の改善をみとめることから、それらが長期的運動による腎保護作用に関与している可能性が示唆された。

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 (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 (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 (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, Rong 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48件)

1. 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
2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. Rong R, Ito O, Muroya Y, Kohzuki M. Disorder of fatty acid oxidation in the kidney of rats with angiotensin II-induced hypertension. American Heart Association High Blood Pressure Research 2013 Scientific Sessions, 2013.9.12, New Orleans, USA
 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. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Rong R, Ito O, Mori N, Muroya Y, Tamura Y, Mori T, Ito S, Takahashi K, Totsune K, Kohzuki M. Expression of (pro)renin receptor and its upregulation by high salt intake in the rat nephron. International Symposium for Aldosterone and Related Substances in Hypertension, 2013.4.27, Sendai
 17. Tamura Y, Mori N, Ito O, Xu B, Rong R, Totsune K, Takahashi K, Kohzuki M. Eexpression of (pro)renin receptor by dehydration in the spontaneously hypertensive rat. International Symposium for Aldosterone and Related Substances in Hypertension, 2013.4.27, Sendai
 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 修. 心不全における心腎連関と心臓リハビリテーション. 第 16 回日本心不全学会, 2012.12.1, 仙台
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. Rong R, Ito O, Mori N, Tamura Y, Mori T, Ito S, Totsune K, Takahashi K, Kohzuki M. The expression of (pro)renin receptor is upregulated in the kidney by high salt diet and NO inhibition. American Heart Association High Blood Pressure Research 2012 Scientific Sessions, 2012.9.20, Washington DC, USA
 26. Muroya Y, Ito O, Rong R, Sakata Y, Takashima K, Ito D, Cao P, Kohzuki M. Effects of valsartan and clofibrate on oxidative stress and fatty acid metabolism in the kidney of puromycin-induced nephrotic rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2012 Scientific Sessions, 2012.9.20, Washington DC, USA
 27. Muroya Y, Ito O, Rong R, Sakata Y, Takashima K, Ito D, Cao P, Kohzuki M. Albuminuria causes disorder of cytochrome P450 metabolism of arachidonic acid in the kidney of nephrotic rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2012 Scientific Sessions, 2012.9.20, Washington DC, USA
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 伊藤 修. 心腎連関. 日本循環器看護学会, 2011.11.12, 仙台
 37. 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
 38. 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

39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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0件)

〔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

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: 00361072

(2) 研究分担者

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: 50463790

研究者番号:
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: 70234698

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

