

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700825

研究課題名(和文) 身体非活動と石灰化：心臓・血管における石灰化病変の運動による予防確立と機序解明

研究課題名(英文) Physical inactivity and calcification

研究代表者

松本 泰治 (Matsumoto, Yasuharu)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90600528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：当院において既に心疾患の登録観察研究を行っている20歳以上の患者を登録し身体活動量と大動脈硬化・石灰化との相関関係、身体活動量と心血管イベントとの相関関係などを検討している。また、身体活動・運動が一旦形成された血管の石灰化病変を退縮させるか否かについて、小動物(マウス)を用いた基礎的研究を行った。運動療法はマウスにおける形成された大動脈の石灰化に対して、退縮効果を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：We enrolled cardiac adult patients to investigate the relationship between physical activity and cardiovascular calcification and events. We also basically investigated the effect of exercise training on the retardation of calcification. The results were that exercise training did not reduce the extent of aortic calcification in mice.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：石灰化 心臓病 加齢

1. 研究開始当初の背景

近年日本および欧米諸国では、超高齢化に伴い心筋梗塞・脳梗塞などの石灰化をきたす動脈硬化性疾患や石灰化大動脈弁硬化・狭窄症(Aortic Stenosis: AS)などの加齢性心臓弁膜症が顕著に増加(65才以上の高齢者の約25%)しているため、心臓・血管における石灰化の予防法の確立が急がれている。実際に、我々は加齢によりヒト大動脈弁に石灰化を呈することを報告した(Matsumoto et al, Eur Heart J 2009)。AS患者は病気が進行すると、左心室と大動脈の境界に位置する大動脈弁の開放が高度な石灰化のために制限されるため、左心室(心臓)から大動脈(全身)への血流流出が高度に阻止され、心不全や突然死に至る。現在、臨床的に確立されたASの予防法は一切無く、自己の心臓弁を人工弁に置換する高額な外科的手術しか治療法はない。一方、わが国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリック症候群を始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病(メタボリック症候群など)は、加齢性心臓弁膜症(AS)に至る重要な危険因子であることが多数報告されており、ASに対する早期からの予防介入の重要性が指摘されている。申請者らは、メタボリック症候群などの生活習慣病の予防に重要な役割を担う運動療法が実験的動物モデルにおいてASへの進展を予防することを報告した(Matsumoto et al, Circulation 2010)。

しかし、石灰化をきたす動脈硬化性疾患や加齢性弁膜症の予防のための運動基準および運動療法の石灰化予防や退縮効果については不明である。

2. 研究の目的

近年日本および欧米諸国では、超高齢化に伴い石灰化大動脈弁狭窄症(AS)が顕著に増加しているため、予防法の確立が急がれている。一方、わが国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリック症候群を始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病(メタボリック症候群など)は、ASに至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。本研究の目的は、

(1) 石灰化心臓弁膜症(特にAS)や血管石灰化の予防に必要な運動基準を策定するため、心臓疾患コホート集団を登録すること

(2) 運動療法による石灰化予防の可能性や機序を検討すること

である。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究：全体

対象患者：当院循環器内科において既に心疾患の登録観察研究を行っている20歳以上の生活習慣病患者。

評価項目：

年齢、性別、身長、体重、腹囲
生活習慣病の合併の程度：メタボリックシンドローム

(中性脂肪、HDLコレステロール、
血圧、空腹時血糖)

高血圧、糖尿病、高脂血症

合併症疾患の有無：心疾患

(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)

脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
症状の重症度 (NYHA 分類、ACC/AHA
の心不全分類)

心エコー: 左室駆出率、石灰化大動脈
弁硬化・狭窄の評価

胸部 CT: 大動脈弁および冠動脈
calcium score の評価

治療内容

(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイ
パス術など)の有無)

身体活動能力 (Specific Activity
Score; SAS)

身体活動量評価 (図 3、健康づくり
の運動指針 2006 より)

この評価では、「身体活動」「運動」
「生活活動」を身体活動の強さの単
位である「メッツ」に身体活動の
実施時間を掛けた「エクササイズ
(Ex)」「(=メッツ・時)を用いて評価
する。

Cystatin-C 血中濃度

- (2) 基礎研究: 小動物 (高脂血症マウス)
に月齢 2-5 ヶ月で心臓弁および大動
脈の石灰化病変を確認する。月齢 6 ヶ
月の時点で、運動療法群 (トレッドミ
ル 15m/分、60分/日、5日/週) と非
運動療法群の 2 群に無作為に分ける。
月齢 4-9 ヶ月で von Kossa 染色による
石灰化病変の程度の比較を上記の 2
群で行い、有意差が認められれば、病
変部位における石灰化促進因子
(BMP-2) などの分子発現や血中の

cystatin-C 濃度の 2 群比較を検討する。

4. 研究成果

- (1) 臨床研究においては、患者登録を終え
た。身体活動量と大動脈弁硬化・狭
窄・石灰との相関関係は認められな
かった。身体活動量と冠動脈石灰化
との相関関係は冠動脈 CT 実施症例が少
なく、相関は認めなかった。石灰
化と cystatin-c 血中濃度との相関関係
を認めた。身体活動量と心血管イ
ベントについては、現時点でのフォロ
ーでは有意差がみられないが、今後フ
ォローしていきたい。

(2) 基礎研究

身体活動・運動が一旦形成された血管
の石灰化病変を退縮させるか否かにつ
いて、小動物 (マウス) を用いた基礎的
研究を行った。運動療法はマウスにおける
形成された大動脈や大動脈弁の石灰化
に対して、退縮効果を認めなかった。い
ったん BMP-2 などの石灰化シグナル活性
が上がると、その時点で運動療法を開始
しても、石灰化を予防できないことが示
唆された。しかし、運動療法の強度・方
法やさらなる長期間の運動療法により
改善効果がみられる可能性があり、さら
なる検討を要する。また、石灰化は骨と
の関連もあり、今後、骨も着目してみ
ていきたい。

総括

一旦形成された石灰化病変は、運動療法に

より退縮は期待できない可能性がある。臨床研究では、監視型の運動療法、適切な強度や持続期間の運動療法により、石灰化を改善できる可能性はあり、今後の検討を要する。

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)

- (1) 松本泰治 下川宏明
運動療法の Pleiotropic effect: 分子生物学的機序 Heart View Vol.18 No.5, 2014 メジカルビュー社 P 70-74
査読無
- (2) 松本泰治, Volker Adams, 下川宏明
定期的運動は実験的大動脈瘤マウスモデルにおいて腹部大動脈瘤形成を抑制する 心臓リハビリテーション第 17 巻 第 1 号 2012 年 p151-154 査読無
- (3) 松本泰治, Volker Adams, 下川宏明
心臓リハビリテーション・運動療法の新たな有効性と分子細胞学的機序の解明 心臓 44(3): 255 -260, 2012 査読無
- (4) Sholotter F, Matsumoto Y, Mangner N, Schuler G, Linke A. Adams V .
Regular exercise or changing diet does not influence aortic valve disease progression in LDLR-deficient mice. PLoSOne. 2012;7(5):e37298. 査読あり

[学会発表](計4件)

- (1) 第 7 8 回日本循環器学会総会 東京

(2014.03.23.) 松本泰治、下川宏明
シンポジウム：心臓リハビリテーションの新たな評価指標をいかに活用するか
演題名「動脈硬化の指標に対する運動療法の効果」

- (2) 第 16 回日本心不全学会 仙台
2012 年 12 月 2 日 松本泰治 下川宏明
シンポジウム 13 重要性を増す心臓リハビリテーション
演題名：心不全の一次予防：運動療法の潜在的重要性

- (3) 日本心臓病学会 金沢
2012 年 9 月 15 日 松本泰治, 下川宏明
シンポジウム 心臓リハビリテーションの展望と課題
演題名：心血管病における運動療法の新たな有効性とその分子機序：一次予防を焦点に

- (4) 欧州心臓病学会 ドイツ・ミュンヘン
2012 年 8 月 25 日 Yasuharu Matsumoto
Symposium: Exercise training - the magic bullet for disease treatment
Title: Aortic valve disease

[その他]

ホームページ等

東北大学循環器内科

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

松本泰治 (Matsumoto, Yasuharu)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90600528

研究協力者

高橋 貴久代 (Takahashi, Kikuyo)

東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

金澤 正範 (Kanazawa, Masanori)

東北大学・大学院医学系研究科・大学院生