

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500850

研究課題名(和文) 運動療法が高齢者の心筋保護効果を示すメカニズムについての研究

研究課題名(英文) Research about the mechanism by which physiological exercise indicates the myocardial protection of the senior citizen.

研究代表者

佐藤 重仁 (Sato, Shigehito)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：30143176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：前回行った高齢ラットの運動負荷モデルで、心筋梗塞面積に対する作用は明確にできなかったが体重減少効果は明らかであった。今後高齢ラットと運動負荷の研究を行う上で参考になるとと思われる。最終年度は20年以上運動を続けている高齢者(65歳以上)と、非高齢者(50歳以下)で運動を行う前後の心血管系の変化について比較調査を行った。運動前後の変化では、交感神経系の緊張度、最高血圧は両群とも運動後に減少した。また寒冷時期(12-1月)では運動前に測定できなかった組織灌流係数(TPI: tissue perfusion index)が運動負荷後には可能になるという興味ある事実が判った。

研究成果の概要(英文)：In retired rats, we could not find the effect of physical training on the cardiac function, and the area of infarction after ischemia/reperfusion injury. But we found the significant decrease in the body weight in trained group. Though we couldn't find the cardio protective effect of physical training, our results may be useful in researching the future study in this field. In the last year, we researched about the change of the cardiovascular system after exercise between the senior people (more than 65 years old) and non-senior people (less than 50 years old). We found the decrease in sympathetic nerve tone and systolic blood pressure after examination in both group. Moreover in cold period, we found the tissue perfusion index which couldn't be measured before examination became measurable after examination.

研究分野：基盤C 1403B

キーワード：一酸化窒素 NO代謝産物 心筋虚血 高齢ラット 運動負荷 高齢者の運動 自律神経系

1. 研究開始当初の背景

(1). 運動は心血管系疾患のリスク因子を軽減できるとされ、心臓のプレコンディショニングの研究で、急性の心筋保護作用は報告されてきた。運動負荷で内皮型一酸化窒素合成酵素 (e-NOS) が活性化され、一酸化窒素 (NO) が産生され、代謝産物の亜硝酸 (Nitrite: HNO_2)、ニトロソチオール (Nitrosothiol) が心筋内に蓄積される。この Nitrite, Nitrosothiol が虚血時に NO を心筋内に放出するためであるとされている。最近、交感神経 β 受容体が高血圧、急性心筋梗塞、心不全などの治療戦略として話題になっている一方、運動継続は β 受容体を刺激し、e-NOS を活性化することも判ってきた。

(2). 研究者はこれまで NO に関する研究の成果を総説としてまとめるとともに、ラット孤立心筋モデルを用いて心筋の虚血再還流障害 (ischemia/reperfusion: I/R) における NO の役割に関する研究を報告してきた。また、60 歳以上の高齢者と成人を比較し、運動負荷による自律神経系の反応が高齢者では鈍化することを報告し、高齢者ではより充分な準備運動や体調の管理が重要であることを報告してきた。これらを背景に運動療法が高齢者の心筋にどのようなメカニズムで保護効果を示すのかを検証する。

2. 研究の目的

なぜ運動療法が eNOS の活性を上昇させるかは未解明である。マウス (8-10 週齢) に運動療法を行うと交感神経受容体 (β) が刺激されて e-NOS を活性化し、結果として心筋に蓄積した NO 代謝産物が一定期間の心筋保護作用を示すことが判った。応募者はこれまで 60 歳以上の運動愛好家では自律神経系の反応が鈍化することを報告してきた。そこで、高齢ラット (あるいは生殖能を失った retired rat) ではどのような結果が得られるかを研究する。さらに長年運動を続けてきた

高齢者でも eNOS 活性上昇を示唆する NO 関連物質の増加がみられるかを調査する。対象群として交感神経受容体遮断薬を内服中の高血圧患者で、かつ非運動愛好家と比較研究することで、高齢者の運動療法が健康に与える具体的な機序解明につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

H24 年度: 高齢ラットで非運動負荷群

(Control: C 群), 運動負荷群 (Exercise: E 群), を作成し、回転運動器で 4 週間の運動負荷後に、I/R モデルを作成し、虚血による心筋梗塞層のサイズを比較する。虚血前後に NOx, Nitrosothiol, c-AMP, 乳酸を測定した。心筋障害の程度、心筋に蓄積されている NO 代謝産物の量、かん流液に排泄されてくる心筋障害のパラメータ (c-AMP, 乳酸値など) を明らかにした。ラット孤立心筋モデルによる生理学的パラメータを計測するランゲンドルフ装置 (WORKING L2, Primetech Corporation, Tokyo, Japan)、生体信号測定システム (PowerLab ML840, ADInstruments, Colorado Springs, CO)、NOx 測定装置 (エイコム社製) を用いた。灌流液の PO_2 , lactate および電解質測定装置は共通実験機器センターの器材 (ABL 800 FLEX, 日本ラジオメーター, 東京) を利用した。

H25 年度以降: 40 年以上運動を続けている高齢者 (65 歳以上) と、運動をしていない高齢者の比較調査を行った。生化学検査、一般血液検査で情報を集めたのち、運動を続けている高齢者では血中の NO 代謝産物 (NOx), Nitrosothiol, などが増加していることを明らかにする。また、心拍変動解析装置を使用して 2 群を比較し、交感神経系の障害程度を明らかにした。

4. 研究成果

運動負荷群の平均走行距離はそれぞれ、1 週未満で 591m, 2 週未満で 900m, 3 週以降は

1100mで頭打ちとなった。体重の変化は運動群で $10.8 \pm 30.9\text{g}$ (mean \pm SD)の減少する一方、対照群では $57.4 \pm 32.3\text{g}$ の増加を示した。虚血直前の運動群、非運動群の左室収縮期圧は $80.8 \pm 9.4\text{ mmHg}$ vs. $72.0 \pm 11.3\text{ mmHg}$,

dp/dt max は $2228 \pm 479\text{ mmHg/s}$ vs. $1951 \pm 287\text{ mmHg/s}$ であった。

再灌流終了時の左室収縮気圧、左室 dp/dt max に有意差はみられなかった。左心室心筋梗塞面積比は非運動群の $33.0 \pm 20.1\%$ に対し、運動群では $28.0 \pm 15.6\%$ と減少傾向にはあったが有意差はなかった。

今回行った低い強度の運動療法でも体重減少効果が明らかであった。しかし、虚血前の心機能や虚血後の心機能・心筋梗塞面積に対する運動負荷効果は明確にできなかった。しかし、体重減少というモデルを作成できたことは今後高齢ラットと運動負荷の研究を行う上で参考になると思われる。運動は心血管系疾患のリスク因子を軽減でき (Brown DA:J Appl Physiol 2003;95;2510-18) 急性の心筋保護作用は、心臓のプレコンディショニングの研究で、種々の因子が報告されてきた (heat shock protein, catalase, ATP など)。しかし、運動中止後9日目まで心筋保護効果があるため (Brown DA:J Physiol 2005;569;913-24) 運動継続による心筋保護の機序は現在でも明確でない。

高齢ラットを使用し、運動群と非運動群を作ることは独創的であった。体重減少効果は確認できたことから今後研究を再度練り直し、仮説どおりの結果が得られれば日本の高齢化社会における意義は大きい。

運動による心筋保護作用の機序に e-NOS 活性化と 受容体の関与が示唆されているが

(Calvert JW:Circ Res 2011;108;1448-58)

高齢者では降圧剤内服者が多く、高血圧患者が運動する際、交感神経遮断作用を持たない降圧剤の選択が望ましいことになる。

高齢者が運動を継続することで狭心発作を起こす可能性を軽減し、かつ発作を起こしてもその障害程度を軽くすることが推測されるわけであるが、高齢者の運動と健康(とくに心筋保護効果)との関連が解明できれば、高齢化社会における医療費削減にもつながると思われる。また、抗肥満作用に關与すると報告されている 3 レセプターとの関係も推測できることから、将来的に運動と肥満との関係を明らかにする研究へとつながる可能性も有する。

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 1件)

佐藤重仁: シニア世代を華麗に生きる。大塚薬報 2015年、7,8月増刊号 印刷中

[学会発表](計 1件)

佐藤重仁,加藤孝澄,川島信吾,成瀬智,望月利昭: 高齢ラットへの運動負荷が心筋梗塞層に与える効果についての検討. 第14回日本抗加齢医学会総会. 2014.06.06-08. 大阪市

[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:
出願年月日:
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

佐藤 重仁 (SATO, Shigehito)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号： 30143176

(2) 研究分担者

望月 利昭 (MOCHIZUKI, Toshiaki)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 40293641

(3) 連携研究者

()

研究者番号：