

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870702

研究課題名(和文) 筋肉・脂肪組織由来の新規生理活性物質からみた心疾患患者に対する運動療法の効果

研究課題名(英文) Effect of exercise and physical activity on blood myokine and adipokines concentration in elderly with heart diseases

研究代表者

沼尾 成晴 (Numao, Shigeharu)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90454074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高齢慢性期心疾患患者を対象に、運動療法や身体活動が血中マイオカイン、アディポカイン濃度と生理的機能(心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子)に及ぼす影響を横断的および縦断的に検討した。運動療法への参加の有無による血中マイオカイン、アディポカイン濃度、および生理的機能の縦断的变化に違いは見られなかったが、日常身体活動量、特に中高強度の身体活動時間が生理的機能の優劣と関係することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was to determine the effects of exercise therapy and physical activity on blood myokine, adipokines, and physiological functions (cardiovascular function and cardiovascular diseases risk factors in elderly with heart diseases using cross-sectional and longitudinal design. Despite presence or absence of exercise therapy participation, change in blood myokine, adipokines, and physiological functions did not differ for 3 year. However, daily physical activity, especially spent-time of moderate-vigorous physical activity was associated with brain natriuretic peptide and high density lipoprotein cholesterol.

研究分野：健康科学

キーワード：アディポネクチン イリシン 脳性ナトリウム利尿ペプチド 高密度リポタンパク質コレステロール
高齢心疾患患者

1. 研究開始当初の背景

心疾患患者に対する運動療法の効果は、個人のQOLの向上、社会生活への復帰、および再発防止に向けて広く実施されている。心疾患患者に対する運動療法の効果は多岐にわたり、冠動脈や血管機能の改善、運動耐容能の改善、心臓血管系疾患危険因子の是正、予後の改善などがあげられる。このような心疾患患者に対する運動療法の効果は様々なメカニズムにより生じることが知られているが、近年の知見により従来とは異なる新たなメカニズムが推察されている。

運動療法の効果を生み出すその新たなメカニズムのひとつとして、筋肉組織や脂肪組織から分泌される生理活性物質（マイオカイン、アディポカイン）の関与が挙げられている。近年、筋肉組織から分泌される生理活性物質（マイオカイン）の一つであるイリシンが同定された。イリシンは白色細胞を褐色細胞化させることが知られており、イリシンの増加はエネルギー代謝を改善させ、代謝性疾患の予防・改善が期待されている。また、イリシンは筋肉収縮により分泌が亢進し、運動の効果を反映する指標となりえることが指摘されている。実際、ヒトにおいても運動がイリシン濃度を増加させ、その結果、運動の生理的機能改善効果が生じる可能性が想定されている。また、脂肪組織から分泌される生理活性物質（アディポカイン）はこれまでに数多く同定されており、それぞれが生理的機能に影響を及ぼすことが明らかにされている。しかしながら、心疾患患者が運動することでイリシンやアディポカイン動態が変化するのか、そしてその変化が運動による生理機能改善と関連するのことは不明である。

それらの関連が明らかとなれば、心疾患患者の生理的機能を反映する血液バイオマーカーの開発につながり、将来的に心疾患患者の臨床的な治療・処置を進める上で有用な情報の提供に寄与する可能性がある。また、心疾患患者の運動療法の効果を客観的に評価できる血液バイオマーカーの開発にも活用できる可能性が高く、患者に対して客観的かつ定量的に運動療法の効果を明示することが可能となるかもしれない。

2. 研究の目的

本研究は、高齢慢性心疾患患者を対象に運動療法および身体活動の生理的効果に対する血中マイオカインおよびアディポカイン濃度の影響を明らかにすることを目的とし、以下の課題を設定した。

課題1

慢性期心疾患患者を対象に、日常身体活動量が血中イリシン、アディポカイン濃度と生理的機能（心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子）に及ぼす影響を横断的に検討した。

課題2

慢性期心疾患患者を対象に運動療法が血中イリシン、アディポカイン濃度と生理的機能（心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子）の変化との関連について縦断的に明らかにした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

地域で開催されている運動教室に登録している高齢慢性期心疾患患者40名（平均年齢：76.2±6.5歳）であった。うち19名が2年目もしくは3年目の測定に参加した。そのうちデータの欠如があった1名を除外し、18名を運動教室参加群（11名）および非参加群（7名）に分類した。

対象者には研究実施前に研究の目的、方法、研究による利益や危険性を十分に説明した上で、研究参加の同意を得た。

(2) 研究期間

2015年2月～2018年3月で、以下に記載する測定を実施した。

(3) 測定項目

身体計測

身長、体重を計測した。計測した身長および体重から体格指数(BMI)を算出した。

血液検査

対象者の前腕から静脈血を採取した。採取した血液から以下の項目を分析した。分析はすべて臨床検査会社に外部委託した。

心機能関連

・脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

脂質代謝関連

・マロンジアルデヒド修飾低密度リポタンパク質
・高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)
・低密度リポタンパク質コレステロール
・中性脂肪

糖代謝関連

・グルコース
・ヘモグロビン A1c

マイオカイン

・イリシン

アディポカイン

・アディポネクチン
・レプチン
・腫瘍壊死因子 α
・インターロイキン 6

心臓・血管機能検査

仰臥位にて血圧脈波検査装置 (BP-203RPE、オムロンコーリン社製) を用いて、血圧 (収縮期血圧および拡張期血圧) および脈波伝播速度 (baPWV) を測定した。

日常身体活動量調査

活動量計 (HJA-750C Active Style Pro、オムロン社製) を用いて、対象者の日常身体活動量を調査した。身体活動量の指標として歩数および身体活動強度別身体活動時間を用いた。身体活動強度は、Metabolic equivalent (Mets) を基に、低強度身体活動と中高強度身体活動に分け、それらの時間を算出した。活動調査期間は10日間とし、装着時間、平日・休日を考慮して、採用日を決定し、それらを平均して1日の身体活動量とした。

服薬状況調査

調査票を用いて、測定時に服用している薬剤を調査した。

4. 研究成果

研究の主な成果

課題1

日常身体活動と血中イリシンおよびアディポカイン濃度と心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子との関連

(1) 歩数との関連

歩数と血中イリシン、アディポカイン濃度、心臓・血管機能、および心臓血管系疾患危険因子との関係を検討する際、年齢と薬剤の影響を考慮するために、年齢と服薬薬剤数を制御変数とした偏相関係数を算出した。歩数と血中イリシン、アディポカイン濃度との間に有意な偏相関係数は得られなかった。一方、歩数とBNPとの間に有意な負の偏相関、HDLCとの間に有意な正の偏相関係数が得られた。その他の生理的機能の項目については、歩数との有意な偏相関係数は得られなかった。これらのことから、高齢慢性心疾患患者において日常身体活動の多寡が、生理的機能の優劣に関与することが示唆された。一方、日常身体活動は、血中イリシンやアディポカイン濃度に及ぼす影響は小さいことが推察された。

(2) 活動強度別身体活動時間との関連

上記と同様、年齢と薬剤数を制御変数とし、活動強度別身体活動時間と血中イリシン、アディポカイン濃度、心臓・血管機能、および心臓血管系疾患危険因子との関係を検討した。低強度活動時間と血中イリシンおよびアディポカイン濃度と心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子との間に有意な偏相関係数は得られなかった。また、中高強度活動

時間と血中イリシンおよびアディポカイン濃度との間には有意な偏相関係数は得られなかった。一方、中高強度活動時間とBNPとの間に有意な負の偏相関 (図1)、HDLCとの間に有意な正の偏相関係数 (図2) が得られた。その他の生理的機能の項目については、中高強度活動時間との有意な偏相関係数は得られなかった。これらのことは、高齢慢性心疾患患者において日常身体活動の中でも低強度身体活動よりも中高強度身体活動量の多寡が、生理的機能に影響を及ぼすことを示唆している。一方、低強度身体活動や中高強度身体活動量の多寡は血中イリシン、アディポカイン濃度に及ぼす影響は小さいと考えられる。

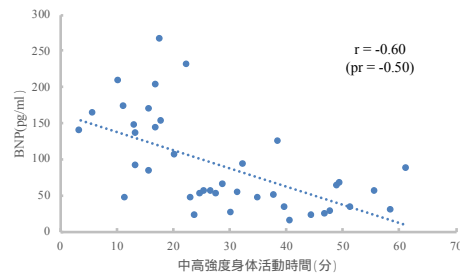


図1 中高強度身体活動時間とBNPの関係

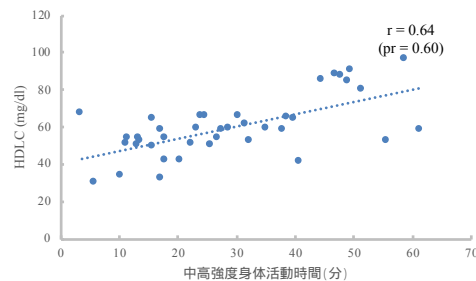


図2 中高強度身体活動時間とHDL-Cとの関係

課題2

運動教室参加群および非参加群の血中イリシン、アディポカイン濃度、心臓・血管機能、および心臓血管系疾患危険因子の縦断的变化

(1) 運動教室参加群および非参加群の3年間の変化の違い

血中イリシン、アディポカイン濃度の3年間の変化は、運動教室参加群と非参加群で有意な違いはなかった。また心臓・血管機能、および心臓血管系疾患危険因子の3年間の変化について、運動教室参加群および非参加群で有意な差は得られなかった。このことから、高齢慢性心疾患患者において運動教室で実施された運動が血中イリシン、アディポカイン濃度、心臓・血管機能、および心臓血管系疾患危険因子に及ぼす影響は小さいと考えられる。

(2) 血中イリシン、アディポカイン濃度変化と心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子の変化との関連

血中イリシン濃度の変化と心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子の変化との間に有意な相関係数は得られなかった。血中アディポネクチン濃度の変化と HDLC 濃度の変化との間に有意な正の相関係数が得られた(図3)。また、レプチン濃度の変化と BNP 濃度の変化との間に正の相関係数が得られた。これらのことから、高齢慢性期心疾患患者において血中イリシン濃度の変化は、心臓・血管機能、心臓血管系疾患危険因子の変化への影響は小さく、血中アディポカイン濃度の変化は心臓機能および心臓血管系疾患危険因子の変化に影響を及ぼすことが明らかとなった。

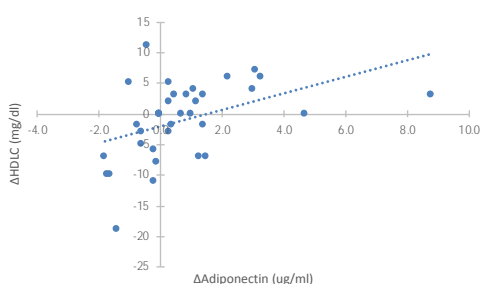


図3 アディポネクチン濃度の変化と HDLC の変化との関係

得られた成果の国内外における位置づけ

本研究の結果は、高齢慢性心疾患患者を対象として、運動療法や身体活動の生理的効果と血中マイオカインおよびアディポカイン濃度との関連を横断的および縦断的に検討した数少ない研究である。血中マイオカイン、アディポカイン濃度および生理的機能に対する運動療法の縦断的効果は認められなかったが、高齢慢性期心疾患患者において生理的機能改善に対する日常の身体活動の重要性、特に中高強度身体活動の重要性を示唆する結果が得られた。また、高齢慢性期心疾患患者においてアディポカインの一つであるアディポネクチンやレプチンが生理的改善に関与する可能性を明らかにした。これらの結果は、高齢慢性心疾患患者の予後を改善するための運動の役割の再考やそのメカニズムを明らかにする一助となる。

今後の展望

運動療法や身体活動による血中マイオカイン、アディポカインと生理的機能の変化との関連を明確化するためには、介入研究を進めていく必要がある。また、新たな生理的機能指標や血中マーカーなどを測定項目に加えることも必要である。これらの検討を進めるためには、今後、医療機関な

どと共同で研究を進めていくことが必要である。以上を踏まえ、介入研究を進めることで、運動療法の新たな生理的機能の改善効果の解明や生理的機能を改善させる新たなメカニズムを明らかにできると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計3件)

- (1)白井杏奈, **沼尾成晴**, 長澤吉則. 運動教室参加高齢患者における身体活動量および座位時間が ADL に及ぼす影響. 日本心臓リハビリテーション学会 第1回近畿地方会、京都、2016.
- (2)**沼尾 成晴**, 長澤 吉則、五郎丸 直美、田巻 俊一. 慢性期心疾患患者におけるアディポカイン、マイオカインと動脈硬化性疾患因子との関連. 第19回日本健康支援学会年次学術集会、京都、2018.
- (3)**沼尾成晴**, 長澤吉則、五郎丸直美、田巻俊一. 維持期心疾患患者の日常の中高強度身体活動時間は脳性ナトリウムペプチド濃度に影響を及ぼす. 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、神奈川、2018.

6. 研究組織

(1)研究代表者

沼尾 成晴 (NUMAO, Shigeharu)
京都薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：90454074