

つくば高血圧マウスにおける自発走運動負荷とその影響

林 あつみ, 木元 幸一

(平成13年10月4日受理)

The Effects of Voluntary Running Exercise on Tukuba Hypertensive Mice

Atsumi HAYASHI and Koichi KIMOTO

(Received on October 4, 2001)

キーワード：自発走運動, つくば高血圧マウス, 血圧, 血漿レニン活性

Key words: voluntary running exercise, Tukuba hypertensive mice, blood pressure, plasma renin activity

緒言

運動は、生活習慣病の発症予防に深く関わっていることは周知の事実である。生活習慣病の原因は過食と運動不足が原因であるとも言える。

一方、高血圧は主要死因の上位を占めている脳卒中や心不全などを引き起こす。そのため、高齢化が著しい我が国において高血圧をいかに抑制するかが重要な課題となる。高血圧の治療において、非薬物療法すなわち生活習慣(ライフスタイル)の改善は降圧療法の基本である。運動療法は食事療法とともに非薬物療法の根幹をなすものである。

そこで我々は、運動による血圧変動およびその変動におけるレニン-アンギオテンシン(RA)系の関与を追跡してきた。そして、高血圧自然発症ラット(SHR)に自発走運動を負荷することにより血圧と血漿レニン活性に変化を認め、運動による降圧効果にRA系が関与している可能性のあることを報告した¹⁾。

今回はさらに、ヒトレニンおよびヒトアンギオテンシンノーゲンの両遺伝子を導入した高血圧モデル動物であるつくば高血圧マウス (THM)²⁾を用いて自発走運動の影響を検討した。

このモデル動物は、その昇圧機序がレニン-アンギオテンシン系の亢進という単一因子であり、通常のマウスに比べ約5倍の血中アンギオテンシンII濃度の上昇と約30mmHg程度の収縮期血圧上昇を伴うことが知られて

いる。

SHRにおいて自発走運動による血圧上昇抑制にRA系の関与が示唆された¹⁾ことより、ヒトRA系の亢進したTHMに対して自発走運動がどのような影響を与えるかについて検討を試みた。

実験方法

1. 実験動物及び飼育方法

自家繁殖した7週齢の雄性つくば高血圧マウス (Tukuba hypertensive mice: THM) 15匹を実験に使用した。1群は運動群とし、直径20センチメートルの水車式回転ケージに入れて自由走行させ、毎日定時に運動量(走行距離)を測定した。残る1群は、非運動群(対照群)とした。運動群、非運動群ともに飼料は、オリエンタル酵母社製繁殖用飼料NMFを与え、飲料水は水道水を用いそれぞれ自由摂取とした。実験期間中は、温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ そして、12時間明暗周期(明期8:00~20:00)に保持した動物室で飼育した。摂食量、飲水量、体重は毎日測定した。

2. 血圧測定

実験期間中、血圧は週に1回測定した。血圧測定は、無麻酔下、非観血法でラット尾動脈圧測定装置(ソフトロンBP-98A)を用いて測定を行った。

3. 尿中アルブミン排泄量の測定

15週齢における運動終了後、代謝ケージに入れ尿を採取した。尿中アルブミン排泄量の測定は、アルブミンB-

テストワコー (BCG法) を用いた。

4. 解剖及び採血

実験の最終日に12時間絶食後、ネンブータル麻酔下解剖した。腹部大静脈より採血した後、臓器を摘出し重量を測定した。血液については、EDTAで処理した後、血漿を分離し、レニン活性およびコレステロール測定用試料とした。

5. 血漿レニン活性 (Plasma renin activity : PRA)

および血中コレステロールの測定

コレステロールの測定には、コレステロールCII - テストワコー (酵素法) を用いた。レニン活性は、Suzukiらの方法 (ELISA法)³⁾ に従って測定した。

6. 統計処理

測定値は、平均値±標準偏差で表し、有意差検定はF-testにより等分散性を検定後、Studentのt-testあるいはWelchのt-testにより行い、危険率5%を有意とした。

結果

1. 走行距離

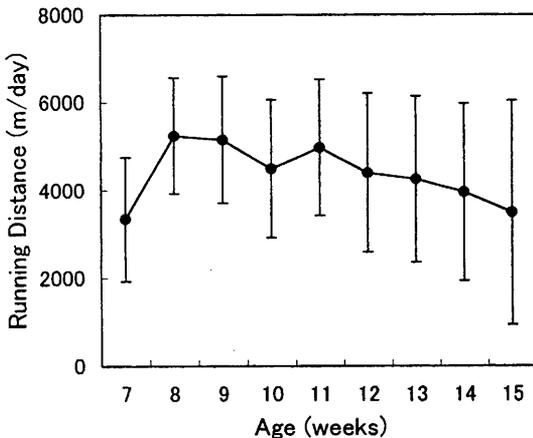


Fig.1 Daily running distance of exercised group in Tukuba hypertensive mice. The values are expressed as mean±SD.

Fig. 1に実験期間中の運動群の走行距離を示した。8週齢で5,247m/dayを記録した後、徐々に減少し15週齢においては3,489m/dayとなった。

2. 摂食量, 飲水量の変化

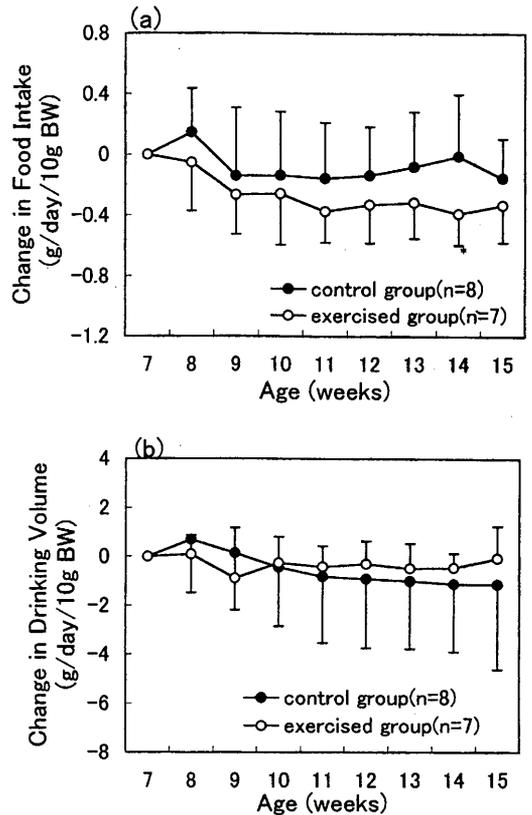


Fig.2 Change in food intake and drinking volume of exercised group and control group in THM. (a); Change in food intake, (b); Change in drinking volume. ●; control group, ○; exercised group. The values are expressed as mean ±SD. *p<0.05, compared with the control group.

Fig. 2は両群の摂食量と飲水量の変化を示したものである。摂食量について、非運動群は実験期間を通して変化が見られなかったが、運動群においては減少傾向にあり、また非運動群と比較して低い傾向が観察された。飲水量は、実験期間中両群共に変化は見られなかった。

3. 体重増加量の変化

Fig. 3に体重増加量の変化を示した。両群間に差は認められなかった。

4. 収縮期血圧の変化

収縮期血圧については、両群間に大きな変動は観察されなかった (Fig. 4)。

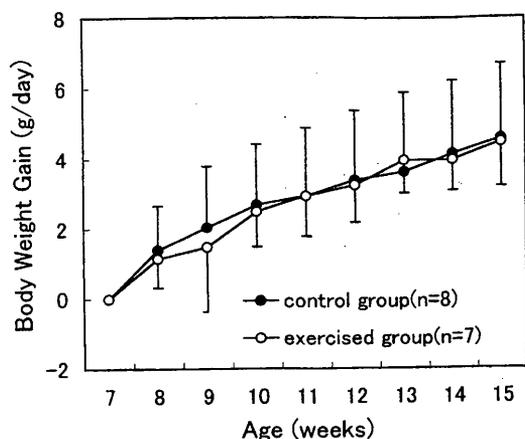


Fig.3 Effect of exercise on the body weight gain of THM. ●; control group, ○; exercised group. The values are expressed as the mean ± SD.

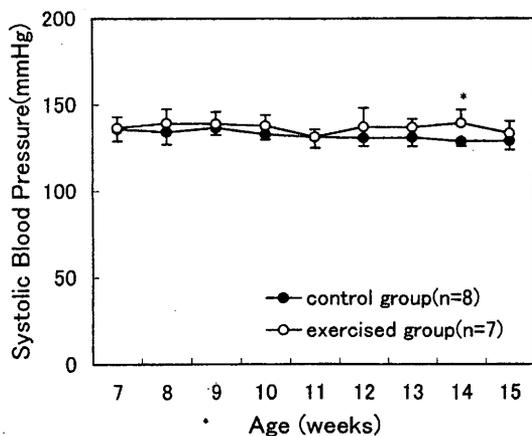


Fig.4 Effects of exercise on blood pressure of THM. ●; control group, ○; exercised group. The values are expressed as mean ± SD. *p<0.05, compared with the control group.

5. レニン活性 (PRA) の変化

Table 1 Plasma renin activity, total cholesterol and urinary albumin excretion of control and exercised groups in THM

	control group(n=8)	exercised group(n=7)
Plasma renin activity(ng/ml/hr)	1300.78±422.578	1026.23±587.951
Total cholesterol(mg/dl)	89.86±20.525	91.25±15.783
Urinary albumin excretion(mg/day/100 BW)	7.91±2.012	8.79±4.104

Table 1 にレニン活性の結果を示した。非運動群と比較して、運動群において有意ではないものの低下傾向が観察された。

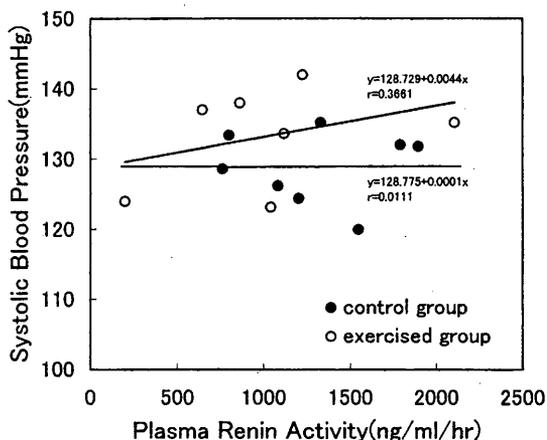


Fig.5 Correlation between plasma renin activity and systolic blood pressure in THM. ●; control group, ○; exercised group.

さらに、PRAと収縮期血圧の相関について検討を行った。非運動群において相関はなかったが、運動後やや正の相関に変化する傾向が認められた (Fig. 5)。

6. 血中コレステロールおよび尿中アルブミン排泄量の測定

いずれの結果についても両群間に有意な差は認められなかった (Table 1)。

7. 臓器重量

Table 2 Organ weights of control and exercised groups at the 15th week

(g/100g Body weight)	control group(n=8)	exercised group(n=7)
Heart	0.813±0.0778	0.731±0.1836
Liver	5.103±0.7790	5.716±1.1588
Kidney	1.216±0.1642	1.148±0.1863
Stomach	0.760±0.0951	0.653±0.1302*
Heart-to-body weight ratio(%)	0.813±0.0778	0.751±0.1634

*p<0.05

Table 2 に臓器重量の結果を示した。運動群において胃重量が有意に減少し、また心臓および腎臓重量におい

て低い傾向が観察された。心体重比については、有意ではないものの運動群が低い傾向を示した。

考 察

高血圧に対する治療の目的は、心血管系疾患の発症や悪化を予防することにある。降圧作用の点では薬物療法に比較して非薬物療法の効果は不十分である。さらに、非薬物療法は患者の努力、忍耐が必要である。しかし、軽症高血圧では非薬物療法のみで治療できることが多い。また、薬物療法においては患者の Quality of life の低下が指摘されている。そして、いくつかの高血圧治療のガイドラインにおいて、その基礎に非薬物療法による降圧を推奨している。

運動は生活習慣病の発症予防に深く関わっている。運動不足が、生活習慣病のみならず生命に直接関係する心血管障害発症とも関連していることが報告されている⁴⁾。

我々は、SHRの運動による降圧作用にRA系が関与している可能性のあることを報告した¹⁾。RA系の動態異常が、ヒトの本態性高血圧症の発症に深く関連しているということは明らかになってきている。

そこで今回、ヒトレニン遺伝子を導入したマウスとヒトアンギオテンシノーゲンを導入したマウスを交配することにより作製されたヒトレニン遺伝子およびヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子の両方を併せ持つ、つまりヒトのRA系亢進による高血圧モデル動物であるつくば高血圧マウスを用いることにより、自発走運動による影響を検討した。

その結果、自発走運動による摂食量の変動については、先に行った高血圧自然発症ラット (SHR) および Wistar-Kyoto ラット (WKY) において、運動群が非運動群と比較して有意に高い結果を示した。しかし今回の THM の摂食量においては両者に有意な差は観察されず、むしろ運動群において非運動群より低い傾向にあった。さらに体重変化については SHR の運動群において増加傾向を示したが、THM では両群間に有意な差は認められなかった。長期飼育した THM の摂食量についての報告は未だないため今回の結果との比較は出来ないが、THM の運動群と非運動群におけるエネルギー収支はほとんど差がないものと思われた。その理由については今後検討していく予定である。

また、SHR の結果では、自発走運動により収縮期血圧およびレニン活性が有意に抑制され、レニン活性の低

下が SHR の収縮期血圧の上昇抑制につながったことが示唆された。さらに収縮期血圧とレニン活性との間には運動前に負の相関であったものが、自発走運動後に正の相関に変化したことが明らかとなった。そのことより、RA系のフィードバック機構が運動によりなんらかの変化を受けたことを裏付ける結果が得られたものと考えた。

今回の THM においては、自発走運動により収縮期血圧に変化はみられず、しかしレニン活性の低下傾向が観察された。また、収縮期血圧とレニン活性の相関において、運動前には相関性がなかったものが、運動後に有意ではないものの弱い正の相関を示す傾向が観察された。収縮期血圧とレニン活性の相関関係の変化については、SHRと同様の傾向を示したと考えられる。

ヒトレニンおよびヒトアンギオテンシノーゲンを導入したヒトRA系亢進型マウスであるTHMは、著明な心肥大や腎糸球体硬化を引き起こすことが知られている⁵⁾。また、ACE阻害薬である lisinopril の投与により血圧は低下しないにも関わらず尿量、飲水量、尿中アルブミン排泄量、心体重比および腎糸球体硬化率のすべての指標において有意な改善が見られたことが報告されている⁶⁾。今回の自発走運動においても、収縮期血圧の抑制は認められなかったものの、レニン活性については変化しつつある傾向が観察された。さらに、臓器重量について心臓および腎臓重量そして心体重比が運動群において低い傾向を示した。ヒトRA系の亢進により心肥大、腎硬化が進行している心臓、腎臓が自発走運動により、何らかの改善が見られた可能性のあることが示唆された。今後さらに個体数を増やすと明確な結果が得られるかもしれない。また、THMに自発走運動を負荷するのは初めての試みであるため、血中脂質に及ぼす影響そして腎機能の改善効果について検討した。それらの指標として、血中総コレステロールそして尿中アルブミンの測定を行った。その結果いずれにおいても有意な差は認められなかった。

THMは若齢期より高血圧の病態を示し、生後1年を超える頃より血圧はさらに上昇傾向を示す。これに伴い、多様な高血圧性臓器変化を発症することがわかってきており、しかもそれは導入したヒトの遺伝子の活性化により病態が誘発されていることが明らかとなっている⁷⁾。

今後さらに腎臓負荷への条件などを変えて、またRA系亢進による高血圧性臓器変化などについても検討を行いたい。

文 献

- 1) A. Hayashi, A. Kobayashi, R. Takahashi, F. Suzuki, T. Nakagawa and K. Kimoto : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **46**, 165 (2000)
- 2) A. Fukamizu, K. Sugiyama, E. Takimoto, F. Sugiyama, M-S. Seo, S. Takahashi, T. Hatae, N. Kajiwara, K. Yagami and K. Murakami: *J. Biol. Chem.* **268**, 11617 (1993)
- 3) F. Suzuki, S. Yamashita, A. Takahashi, M. Ito, S. Miyazaki, Y. Nagata and Y. Nakamura : *Clin. Exper. Hypertens.* **A12**, 83 (1990)
- 4) SG. Wannamethee, AG. Shaper and M. Walker : *Lancet* **351**, 1603 (1998)
- 5) T. Kai, S. Shimada, A. Kurokawa, T. Takenaka and K. Ishikawa : *Blood Press* **7**, 61 (1988)
- 6) 甲斐達也, 木野博文, 杉村圭一, 島田誠二郎, 黒岡京浩, 赤松幹一郎, 竹中俊彦, 石川欽司 : *薬理と臨床* **7**, 889 (1997)

Abstract

The effects of a voluntary running exercise on Tukuba hypertensive mice (THM) were studied. THM are transgenic mice carried both human renin and angiotensinogen genes, and over expressing human renin angiotensin system. THM was assigned to either voluntary running exercise or sedentary control groups at 7 weeks of age. The running distances in the exercised group increased from the 7th to the 8th week, to 5,247m/day and then declined to 3,489m/day by the 15th week. There was no effect of voluntary running exercise on food intake and fluid intake. The systolic blood pressure was not different between the exercised group and the control group. However, plasma renin activity (PRA) was tended to decrease in the exercised group. Further, in the exercised group, a weak positive correlation was observed between PRA and systolic blood pressure. The heart and kidney weight in the exercised group were tended to decrease than the control group. These results suggested that voluntary running exercise might be influenced in vital function of THM.