

高齢マウスにおけるエクササイズによる血管機能改善の機序

ポイント

- 加齢に伴って発症する脳卒中、虚血性心疾患、動脈瘤、閉塞性動脈硬化症や腎動脈硬化症などの疾患の発症機構として、血管の加齢が主な要因の一つとして知られているが、これらの疾患の予防や治療にエクササイズが重要な役割を果たすことが科学的に証明された。
- その機序としては、転写調節因子である低酸素誘導因子 (hypoxia-induced factor-1 α : HIF-1 α) の発現は加齢とともに変化しており、エクササイズは、この HIF-1 α の発現の増加ならびに分解抑制をもたらす。このことにより、HIF-1 α 蛋白の組織及び細胞レベルでの増加が誘導され、その結果血管新生が惹起され、組織への血流増加につながることを明らかにした。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 祖父江元教授）循環器内科学の成憲武特任講師、室原豊明教授と老年科学葛谷雅文准教授らは、加齢に伴う虚血組織や骨髄内皮前駆細胞における低酸素誘導因子 (HIF)-1 α の発現及び安定化がエクササイズによって改善され、その結果、正常血管の増加と異常血管の減少が起こり、血流が改善されることを高齢マウス実験で突き止めた。この研究成果は、8月17日付けの米国医学専門誌 CIRCULATION に掲載された。

HIF-1 α は病的（虚血、腫瘍）あるいは生理的な血管新生において重要な役割を果たす転写因子であり、加齢による発現低下の報告があるものの、加齢による活性や代謝の変化は不明であった。一方従来より、エクササイズは、哺乳類において健康促進作用があることが知られている。また、エクササイズは加齢に伴って発症する脳卒中、狭心症、動脈瘤、下肢閉塞性動脈硬化症や腎動脈硬化症などの虚血性疾患に対する予防や治療効果が報告されているものの、その詳細な分子機構は不明であった。

同研究グループは、高齢マウスにヒト虚血性疾患に類似した下肢虚血モデルを作成し、これらのマウスに、スイミング・エクササイズを行ったところ、エクササイズしなかったマウスと比較して虚血領域の血流が著しく回復するとともに、足の壊死が著明に低下した。これらの機序には、エクササイズに伴う組織及び細胞レベルでの HIF-1 α の発現亢進や分解抑制が関与していた。実際エクササイズを施した高齢マウスの虚血組織や骨髄由来内皮前駆細胞において、HIF-1 α の発現が増加し、その分解酵素 (prolyhydroxylase) や抑制因子 (factor inhibiting of HIF-1 α) の発現が低下しており、エクササイズによる血管保護作用が、phosphatidylinositol-3-kinase

(PI3K)阻害剤の投与によりほぼ完全に抑えられ、合成 HIF-1 α 安定剤の投与により増強することを発見した。

研究グループらの発表から、加齢に伴うこれらの虚血疾患の予防や治療にあたって、エクササイズや体内の HIF-1 α の産生と再活性化が非常に重要であることが証明された。内科的・外科治療に加え、生活習慣指導や運動療法が人間の QOL の増進や健康社会づくりに重要であることが改めて示された形となった。

今後の展望

本研究の結果では、加齢に伴って発症する脳卒中、狭心症、動脈瘤、下肢閉塞性動脈硬化症や腎動脈硬化症などの虚血性疾患に対する予防や治療に対して、エクササイズや酸素センサーである HIF-1 α の加齢変化の改善が有効であることを初めて示している。このような疾患に対し、薬物療法や外科治療に加え、生活習慣指導や運動療法が人間の QOL の増進や健康社会づくりに重要であり、さらに医療費削減にも大きく寄与できることが改めて示された形となった。さらに、虚血性血管病治療において、HIF-1 α に対する安定剤や遺伝子治療法の開発の有用性を提唱した。