

自発運動によるアディポネクチン分泌制御を介した 脳卒中予防効果の解明

近畿大学 田 渕 正 樹
(共同研究者) 徳島大学大学院 阪 上 浩
近畿大学 大 島 佳 奈

Effects of Voluntary Exercise on Adiponectin and Cerebrovascular Lesion in a Rat Spontaneous Stroke Model

by

Masaki Tabuchi, Kana Ooshima
Kinki University School of Medicine
Hiroshi Sakaue
Institute of Health Biosciences,
the University of Tokushima Graduate School

ABSTRACT

Several clinical studies show that plasma adiponectin levels were lower in subjects with ischemic stroke than in the controls. However, the involvement of adiponectin in cerebrovascular disease has not been clarified experimentally. In this study, we examined the effect of voluntary exercise on plasma adiponectin concentration and that of the administration of adiponectin on the progression of stroke in rats with spontaneous stroke. Five-week-old male malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats (M-SHRSP) were housed individually for 7 weeks in standard cages with or without a running wheel. The plasma adiponectin levels at post-stroke were significantly lower than that at pre-stroke in sedentary animals. Voluntary exercise delayed stroke-onset and maintained concentration of plasma adiponectin at the pre-stroke level. On the other hand, the administration of recombinant adiponectin did not affect the progression of stroke in post-

stroke animals. Adiponectin may have the preventive effect on the onset of stroke, but it does not have the therapeutic effect on the progression of stroke.

要 旨

脳卒中患者において、血中アディポネクチン濃度が低下するとの報告がある。しかし、脳血管疾患とアディポネクチンの関連は明らかにされていない。本研究では、ヒト脳卒中のモデル動物である悪性脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (M-SHRSP) を用いて、自発的運動が脳卒中発症及び血漿アディポネクチン動態に及ぼす影響を明らかにするとともに、脳卒中発症後の M-SHRSP にアディポネクチンを投与したときの脳卒中病態への影響について検討を行った。5週齢の雄性 M-SHRSP を回転カゴ付きケージに収容し、自発的に運動ができる環境で飼育し、通常ケージで飼育した非運動対照群との比較を行った。その結果、自発運動群は非運動対照群に比べ、脳卒中発症日の遅延及び著明な生存日数の延長が観察された。非運動対照群では、血漿アディポネクチンの低下が観察されたが、自発運動群ではこの血漿アディポネクチンの低下が部分的に改善されていた。一方、脳卒中発症後のアディポネクチン投与は脳卒中病態の進展にほとんど影響を与えなかった。運動習慣は、脳卒中発症時期における血中アディポネクチン濃度の低下を部分的に改善することで脳卒中発症の予防に働く可能性が考えられた。

緒 言

医療の進歩により脳卒中を死因とする死亡率は減少しているものの、脳卒中の患者数は増加の一途をたどっている。脳卒中は社会的影響のきわめて大きい疾患であることから、その予防あるいは脳卒中発症後の脳障害の軽減は非常に重要な課題である。

ヒトの本態性高血圧症や脳卒中の研究に用いられるモデル動物として、1974年に脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (Stroke-prone spontaneously hypertensive rats: SHRSP) が作出され¹⁾、現在もヒト本態性高血圧症や脳卒中の予防・治療研究ならびに医薬品の開発に利用されている。さらに、1985年には SHRSP の選抜交配により、悪性 SHRSP (Malignant SHRSP: M-SHRSP) が開発された²⁾。M-SHRSP は、早期から高血圧を示し、生後 11 週齢で収縮期血圧は 250mmHg に達し³⁾、生後 13 週齢でほとんどのラットが脳卒中を発症するという性質を持つ⁴⁾。SHRSP 及び M-SHRSP の脳病変は、ヒトにおける高血圧性脳血管障害に極めて類似性が高く⁵⁻⁷⁾、運動及び食習慣等の環境因子による脳卒中予防効果を評価する上で有用なモデルであると考えられる。

運動習慣が脳卒中発症の予防に有効であることは、疫学研究により数多く示されている。Lee らは、1966～2002年までに報告された 23 の疫学研究についてメタ解析を行い、身体活動量が多いほど脳卒中の発症あるいは脳卒中による死亡のリスクが軽減されることを示している⁸⁾。しかし、脳卒中の発症に対して運動が予防的に作用する機序に関する研究は進んでいない。

現在、脂肪細胞から分泌される種々の情報伝達分子 “アディポサイトカイン” の発現・分泌の異常が、生活習慣病の発症に関与することを示す知見が集積されつつある⁹⁾。その中において、脂肪細胞特異的な分泌蛋白質であるアディポネクチンは、2型糖尿病の改善作用、脂肪酸燃焼の促進作用、抗動脈硬化作用など、生体にとって好ましい生理活性を有している^{10, 11)}。アディポネクチンの発現・分泌は、脂肪細胞の肥大化、すなわち

肥満傾向により減少することが報告されており、血中アディポネクチンレベルの低下（低アディポネクチン血症）が、肥満症の合併症である2型糖尿病、高血圧症、虚血性心疾患の発症と密接に関係していることが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。最近の臨床研究では、初めて脳卒中を発症した患者において、脳卒中発症時の血中アディポネクチン濃度が高いほど5年後の生存率が高いこと¹³⁾、脳梗塞患者において低アディポネクチン血症が生じていること^{14, 15)}が報告されており、アディポネクチンと脳卒中病態との関連が注目されている。しかし、アディポネクチンがどのような機序で脳卒中病態に作用しているかは、未だに明らかではない。

そこで、本研究では、脳卒中モデルラットM-SHRSPに自発的運動をさせたときの、脳卒中に対する影響と血中アディポネクチン動態との関連について明らかにすることを目的に検討を行った。