

【目的】有酸素性トレーニングによる動脈硬化度の低下効果のメカニズムに血管内皮由来の血管拡張物質である一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) が関与する。骨格筋から分泌される生理活性物質・マイオカインは自己作用だけでなく、血液を介して脂肪細胞や骨細胞といった他臓器にも作用する可能性が報告されている。最近では、マイオカインが動脈血管にも作用して、動脈機能に影響する可能性が報告されている。しかしながら、習慣的な運動刺激によって誘発されるマイオカインが動脈硬化の低下効果に関与するか否かの検討は国内外を見ても明らかとなっていない。そこで、本研究では、これまでの我々のヒト研究の成果を基盤として、動物実験を用いて、習慣的な有酸素性運動によるマイオカイン分泌の変動が血液を介して動脈硬化度を低下させるか否か検討することを目的とした。本報告書では、検証を試みた複数のマイオカインのうち、最も解析の進んだ **apelin** に着目して報告することとした。**apelin** は動脈血管の内皮型 NO 合成酵素 (endothelial NO synthase : eNOS) を増加調節し、動脈血管の NO 産生の調節に関与することが報告されている。我々は、これまでに、中高齢者における 8 週間の有酸素性トレーニングが血中 **apelin** 濃度を増大させ、その増大は動脈硬化度の低下効果と相関関係があることを明らかにしてきた。

【方法】本研究では、老化促進モデルマウスである 38 週齢の雄 SAMP1 マウスを老齢モデルマウスとして、12 週間の有酸素性トレーニング (回転車輪を用いた自発走) を行う老齢運動 (Aged-AT) 群と同期間安静飼育する老齢安静 (Aged-Con) 群の 2 群に分割した。さらに、加齢の影響を検討するために 13 週齢の雄 SAMP1 マウスを若齢マウスとし、若齢 (Young) 群として、12 週間安静飼育した。動脈血管の内皮機能は、等容性ミオグラフを用いて、動脈血管に対して血管内皮依存性血管弛緩作用を有するアセチルコリン (ACh) を添加することで評価した。骨格筋 **apelin** タンパク発現や動脈血管 Akt および eNOS リン酸化は Western blot 法、血中 **apelin** 濃度は ELISA 法、動脈血管の nitrate/nitrite (NOx : NO の代謝産物) 濃度は Griess 法で測定した。

【結果】血管標本に対して血管内皮依存性血管弛緩作用を有する ACh を $10^{-9}M \sim 10^{-4}M$ まで濃度依存的に添加した結果、すべての群において有意な血管拡張作用は認められ、Young 群よりも Aged-Con 群の同量の ACh 添加に対する血管拡張率は有意に低値を示していたが、Aged-AT 群の同量の ACh 添加に対する血管拡張率は Aged-Con 群よりも有意に高値を示した ($P < 0.05$)。Aged-Con 群の動脈血管の Akt リン酸化、eNOS リン酸化、NOx 濃度は、Young 群と比較して有意に低値を示したが、Aged-AT 群の Akt リン酸化は Aged-Con 群と比較して有意に高値を示した ($P < 0.05$)。加えて、Aged-Con 群の血中 **apelin** 濃度および骨格筋 **apelin** タンパク発現は、Young 群と比較して有意に低値を示したが、Aged-AT 群の血中 **apelin** 濃度は Aged-Con 群と比較して有意に高値を示した ($P < 0.05$)。さらに、血中 **apelin** 濃度と骨格筋 **apelin** タンパク発現 ($r = 0.526, P < 0.05$)、動脈血管の eNOS リン酸化 ($r = 0.562, P < 0.05$) および動脈血管の NOx 濃度 ($r = 0.553, P < 0.01$) とは有意に正の相関関係が認められた。

血中 **apelin** 濃度および大腿四頭筋 **apelin** タンパク発現の群間比較

