

未来社会創造事業 探索加速型  
「世界一の安全・安心社会の実現」領域  
年次報告書(探索研究期間)

令和3年度 研究開発年次報告書
--------------------

令和2年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：澤田 泰宏]

[国立循環器病研究センター研究所細胞生物学部・客員部長]

[研究開発課題名：運動の健康維持・増進効果の分子機序解明]

実施期間：令和3年4月1日～令和4年3月31日

## §1. 研究開発実施体制

### (1)「澤田」グループ(国立循環器病研究センター研究所)

- ① 研究開発代表者:澤田 泰宏 (国立循環器病研究センター研究所細胞生物学部、客員部長)
- ② 研究項目
  - ・実験動物受動的頭部上下動効果の検討(篠原グループとの共同)
  - ・分子・細胞実験(篠原グループ・吉野グループとの共同)

### (2)「吉野」グループ(東京農工大)

- ① 主たる共同研究者:吉野 大輔 (東京農工大学工学系研究院、准教授)
- ② 研究項目
  - ・培養細胞メカニカルストレス実験のシステムの製作と提供
  - ・脳内メカニカルストレス計測システムの構築

### (3)「篠原」グループ(国立障害者リハビリテーションセンター研究所)

- ③ 主たる共同研究者:篠原 正浩 (国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部、室長)
- ④ 研究項目
  - ・実験動物受動的頭部上下動効果の検討(澤田グループとの共同)
  - ・培養細胞メカニカルストレス実験(澤田グループとの共同)
  - ・脳内メカニカルストレス実測実験(動物実験)

## §2. 研究開発成果の概要

「適度な運動」が身体に良いことは、医療関係者のみならず広く一般に認識されている。しかし、何をもち「適度な」とするのかどころか、そもそも何をもち「運動」とするのか、言い換えれば、「運動」の本体と本質がわかっていない。

分子・細胞から個体に至るまで、生命現象の各レベルにおいて力学的刺激(メカニカルストレス)の影響を研究してきた研究開発代表者は、全ての身体運動で生体にメカニカルストレスが生じることに着目し、運動の個体機能維持効果(健康増進・維持効果)の少なくとも重要な一部が細胞へのメカニカルストレスを介するという着想に至った。本研究開発では、運動の健康維持・増進効果のメカニズムにおけるメカニカルストレスの関与の普遍性を追究している。

本研究開発開始後、高血圧モデルラットの頭部へのメカニカルストレス、具体的には受動的頭部上下動による高血圧改善効果の背景となるメカニズムを解明すべく、様々な実験を行った。今年度新たに得られた知見は以下のようにまとめられる。

- ラットの適度な速度でのトレッドミル走行時に頭部に加わる衝撃(加速度)である強度 1 G・頻

度 2 Hz を再現する受動的頭部上下動のみならず、上下方向の強度 1G・頻度 0.5 Hz、強度 0.5G・頻度 2 G、前後方向の強度 1 G・頻度 2 Hz にても同程度の高血圧改善が認められた。しかし、上下方向の強度 1 G・頻度 0.2 Hz、強度 1 G・頻度 0.2 G、左右方向の強度 1 G・頻度 2 Hz にては、高血圧改善効果が認められなかった。

- 受動的頭部運動の開始前から開始直後の移行期の血圧・心拍間隔(心拍数)を心拍ごとに計測したところ、受動的頭部上下動開始の前後で変化は認められなかった。また、受動的頭部上下動開始の前後で大動脈減圧神経の活性にも変化が認められなかった。以上の結果から、ラット受動的頭部運動による高血圧改善効果は頸部に存在する圧受容体の反射を介していないと結論できる。
- これらの実験結果は、ジョギング・ウォーキングのみならず水泳や自転車漕ぎ(エアロバイクを含む)による高血圧改善効果にも頭部への物理的刺激が関与している可能性を示唆する。

#### 【代表的な原著論文情報】

- 1 Murase S, Sakitani N, Maekawa N, Yoshino D, Takano K, Konno Y, Hirai H, Saito T, Tanaka S, Shinohara K, Kishi T, Yoshikawa Y, Sakai T, Ayaori M, Inanami H, Tomiyasu K, Takashima A, Ogata T, Tsuchimochi H, Sato S, Saito S, Yoshino K, Matsuura Y, Funamoto K, Ochi H, Shinohara M, Nagao M, Sawada Y, Antihypertensive effect of brain-targeted mechanical intervention with passive head motion (in revision; preprint available at [bioRxiv 10.1101/2020.09.21.305706](https://doi.org/10.1101/2020.09.21.305706))
- 2 Ryu Y, Maekawa T, Yoshino D, Sakitani N, Takashima A, Inoue T, Suzurikawa J, Toyohara J, Tago T, Makuuchi M, Fujita N, Sawada K, Murase S, Watanabe M, Hirai H, Sakai T, Yoshikawa Y, Ogata T, Shinohara M, Nagao M, Sawada Y. Mechanical regulation underlies effects of exercise on serotonin-induced signaling in the prefrontal cortex neurons. *iScience*. 23: 100874, 2020 (doi: 10.1016/j.isci.2020.100874)
- 3 Miyazaki T, Zhao Z, Ichihara Y, Yoshino D, Imamura T, Sawada K, Hayano S, Kamioka H, Mori S, Hirata H, Araki K, Kawauchi K, Shigemoto K, Tanaka S, Bonewald LF, Honda H, Shinohara M, Nagao M, Ogata T, Harada I, Sawada Y. Mechanical regulation of bone homeostasis through p130Cas-mediated alleviation of NF- $\kappa$ B activity. *Sci Adv*. 5: eaau7802, 2019 (doi: 10.1126/sciadv.aau7802)