

Review article

Anti-aging effects for arteriosclerosis by exercise and nutrition.

Shumpei Fujie^{1,2,3)}, Motoyuki Iemitsu³⁾

1) Faculty of Sport and Health Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

2) Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan

3) Faculty of Sport and Health Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, Shiga, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (4): 219-226

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

運動と栄養による動脈硬化のアンチエイジング

藤江隼平^{1),2),3)}、家光素行³⁾

1) 筑波大学 体育系

2) 日本学術振興会

3) 立命館大学 スポーツ健康科学部

抄録

国内・外の年間死亡原因に、心血管疾患は上位にある。心血管疾患のリスクである動脈硬化度は加齢にともない増大する。高齢期における継続的な有酸素性運動（ジョギングや自転車運動）は、加齢によって低下した動脈の血管内皮機能を改善させ、血管拡張作用を介して動脈硬化度を低下させることが知られている。また、有酸素性運動だけでなく、日常生活における身体活動の増加や身体不活動の低下によって動脈硬化度を低下させる効果も認められている。さらに、近年では、ストレッチ運動によっても動脈硬化度を低下させる可能性も報告されている。加えて、近年では運動だけでなく、栄養摂取との併用効果によって動脈硬化度をさらに効果的に低下させる併用療法が検討されている。今後、さらに科学的根拠に基づく運動や栄養摂取による高齢者の動脈硬化度を低下改善させる効果が明らかになることが期待される。

KEY WORDS: 動脈硬化（スティフネス）、加齢、身体運動、栄養

1. 背景

現在、高齢化社会が進む中、国内の年間死亡原因の約25%程度が心疾患（死因の第2位）および脳血管疾患（死因の第4位）であり、世界的にも心疾患による死亡原因は上位にある。「ヒトは血管とともに老いる（ウィリアム・オスラー）」といわれるように、中高齢期から心血管疾患のリスクである動脈硬化度が増加する。さらに近年の生活習慣病の急増が、動脈硬化のリスクファクターを増大させている。そのため、高齢者の動脈硬化度の増加の予防・改善は重要な課題である。これまでの研究結果から、高齢者の継続的な有酸素性運動は、加齢によって低下した動脈の血管内皮機能を改善させ、平滑筋のトーンや増殖を抑制することで血管拡張を介して、動脈硬化を低下させる効果が明らかとなっている。近年、高齢者における有酸素性運動を用いたトレーニング介入だけでなく、低強度で行えるストレッチ運動や身体活動量の増加、身体不活動の低下が動脈硬化度に及ぼす影響についても検討されてきている。加えて、運動だけでなく、栄養摂取による動脈硬化度の改善や運動との併用効果に関する併用療法についても検討されてきている。そこで本項では、運動や栄養摂取による高齢者の動脈硬化度を低下させるアンチエイジング効果について最新の知見を含めて概説する。

2. 加齢による動脈硬化リスクの変化

加齢に伴う動脈硬化度の増大は、大動脈のような弾性動脈血管の硬化と血管内皮機能の低下が主な要因である。

動脈血管は、心臓から駆出された血液を一時的に貯留するための急激な血圧上昇を緩衝する役割と、駆出後の拡張した動脈血管の弾性によって内圧を維持する役割を有する。このような作用をウインドケッセル効果と呼ばれ、左心室の後負荷の軽減や末梢血管の保護に貢献している。ウインドケッセル機能の低下は、収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下から脈圧を増大させる。中心動脈のウインドケッセル機能は、動脈壁の構成成分であるエラスチン、コラーゲン、およびカルシウムなどとともに血管平滑筋のトーンによって影響を受ける。加齢に伴い血管内皮機能の低下を介した血管拡張の低下とともにエラスチンの低下とコラーゲンの増加などの動脈血管構造の変化が認められ、血管壁の硬化や血管壁の肥厚といった機能的・形質的な変化が動脈硬化を引き起こす要因となっている。そのため、動脈内皮機能と動脈伸展性の維持・向上が加齢に伴う動脈硬化の発症リスクの軽減につながる。

動脈硬化度の指標として、動脈のスティフネスを評価する、頸動脈-大腿動脈間の脈波伝播速度 (carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV) や上腕-足首間の脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)、頸動脈 β -stiffness がある。また、動脈の伸展性を評価する頸動脈コンプライアンスといった評価方法がある。動脈スティフネスは心血管系疾患罹患の独立した危険因子であり、動脈スティフネスの増加や動脈コンプライアンスの低下は心血管系イベントの発症増大に影響する。加齢によりこれらの指標は変動し、cfPWV や頸動脈 β -stiffness は加齢とともに増大し、動脈コンプライアンスは加齢とともに低下することが報告されている (Fig. 1)¹⁻³。

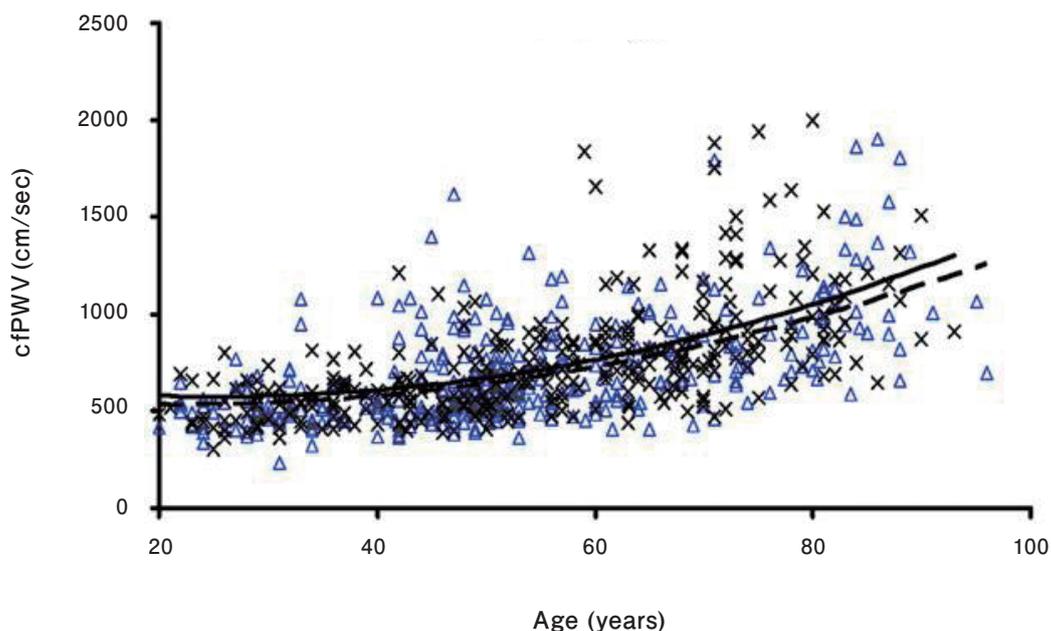


Fig. 1. Aging and arterial stiffness.

cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity. The figure is quoted from Reference 1).

3. 有酸素性トレーニングの運動効果

ジョギングやウォーキング、自転車運動などの中強度の運動強度で長時間運動する有酸素性トレーニングは、動脈硬化を低下させることが明らかとなっている⁴⁾。加齢による頸動脈 β -stiffnessの増大および動脈コンプライアンスの低下に対して、週5日以上の有酸素性トレーニングを実施している高齢者はこれら加齢変化が軽減されていることを報告している³⁾。さらに、運動習慣のない高齢者に週4-6日、1日40-45分、70-75%最大心拍数の運動強度で12週間の有酸素性トレーニングを実施した結果、頸動脈 β -stiffnessは低下し、動脈コンプライアンスが増加した³⁾。また、著者らは、運動習慣のない中高齢者に週3日、1日45分、60-70%最高酸素摂取量の運動強度で8週間の有酸素性トレーニングにより、頸動脈 β -stiffnessやcfPWV、baPWVが低下することを報告している⁵⁻⁷⁾。さらに、動脈硬化に対する運動効果を経時的に検討した結果、運動開始後から徐々に動脈硬化度が低下しており、統計学的に有意に低下したのは6週目以降であることも明らかになった(**Fig. 2**)⁸⁾。このように、先行研究の結果を考慮すると、1日30分、週3日以上の有酸素性トレーニングを8週間程度の実施により、加齢に伴う動脈硬化度の増大を予防・改善できると考えられる。

4. ストレッチ運動と動脈硬化

加齢に伴い、体力要素の1つである柔軟性は低下する。著者らは、柔軟性と動脈硬化の関連性を検討し、柔軟性に優れている者と優れていない者に分けたところ、柔軟性に

優れていない高齢者のbaPWVやcfPWVは、柔軟性に優れている高齢者と比較して増加していることを報告した⁹⁾。この結果は、高齢者において柔軟性の低下は、動脈硬化度を増大させる可能性を示している。一方、中高齢男女に、1回30-45分、週3日の全身ストレッチ運動を13週間実施した結果、頸動脈コンプライアンスが有意に増加したことが報告されている¹⁰⁾。さらに、中年男性に対する4週間のストレッチ運動(1回30分、週5日の全身ストレッチ運動)や中年女性に対する6ヶ月間のストレッチ運動(1回15分、週7日の全身ストレッチ運動)においてもストレッチ運動介入によりbaPWVが有意に低下することが報告されている(**Fig. 3**)^{11,12)}。これらの結果から、有酸素性トレーニングだけでなく、柔軟性を高めるようなストレッチ運動においても、加齢に伴う動脈硬化度の増加を減弱させる効果が認められることから、高齢者などの低体力者に対する運動導入時には、ストレッチ運動を取り入れることは有効であるかもしれない。

著者らは、若年者を対象に、単回の全身性ストレッチ運動(1回40分)を実施した結果、運動前と比較して運動後15分および30分後において、baPWVおよび大腿動脈-足首間の脈波伝播速度(femoral-ankle pulse wave velocity: faPWV)が有意に低下したことを報告している¹³⁾。また、片脚の下腿三頭筋に対するストレッチ運動(1回30秒のストレッチ運動を、休息10秒を挟んで6セット)では、ストレッチ運動を実施した脚のfaPWVのみが、運動前と比較して運動直後および15分後に低下した(**Fig. 4**)¹⁴⁾。このことから、ストレッチ運動による動脈硬化度の低下効果はストレッチ運動を実施した部位でのみ生じる可能性が示されており、動脈硬化度の低下を目的としたストレッチ運動の導入においては注意が必要かもしれない。

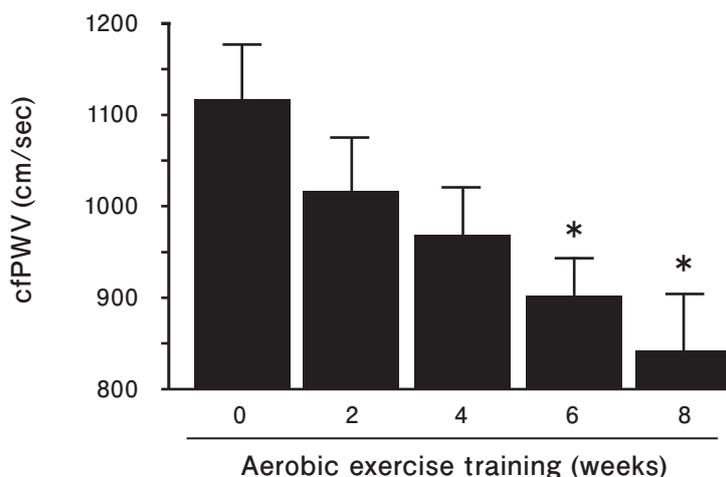


Fig. 2. Time course of change in cfPWV during eight-week exercise intervention.

Results are expressed as means \pm SE, n = 16, *p < 0.01 vs. zero week. cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; SE, standard error. The figure is quoted from Reference 8).

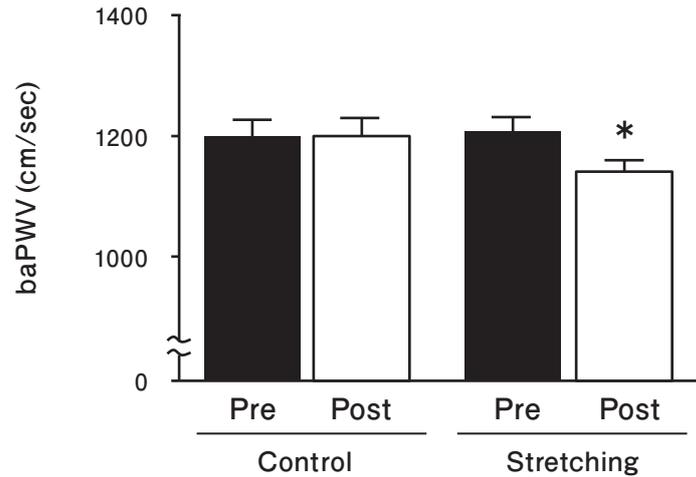


Fig. 3. Effect of regular stretching on baPWV.

Results are expressed as means \pm SE, $n = 16$, $*p < 0.05$ vs. Pre in Stretching. Control, sedentary-control group, $n = 8$; Stretching, regular stretching group, $n = 8$. baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; SE, standard error. The figure is quoted from Reference 11).

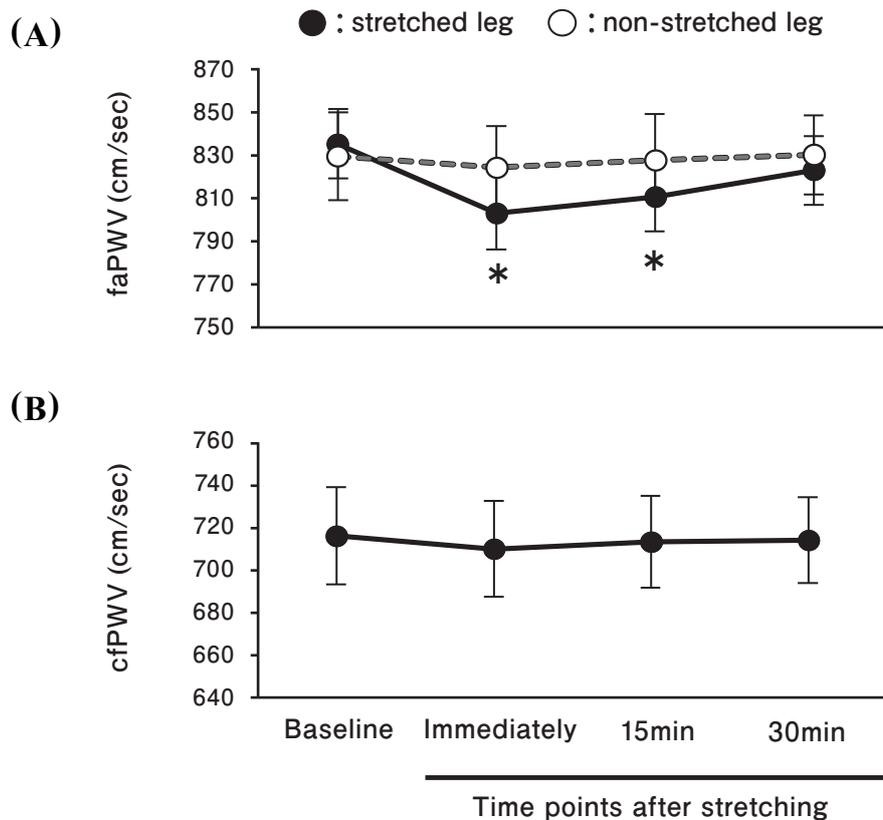


Fig. 4. Arterial stiffness (faPWV, baPWV) before and after passive one-legged static stretching.

A, faPWV; **B**, baPWV. Results are expressed as means \pm SE, $*p < 0.01$ vs. Baseline. Control, sedentary-control group, $n = 25$; Stretching, regular stretching group, $n = 25$; faPWV, femoral-ankle pulse wave velocity; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; SE, standard error. The figure is quoted from Reference 14).

5. レジスタンストレーニングと動脈硬化

レジスタンストレーニングは、加齢に伴い低下する筋量や筋力を改善する上では有効な運動であり、介護予防の観点からも必要なトレーニングである。Miyachiら¹⁵⁾は、加齢とともに動脈コンプライアンスは低下するが、2年以上の高強度のレジスタンストレーニングを実施している高齢者は加齢に伴う低下をさらに促進させるという結果を報告している (Fig. 5)。しかしながら、高齢男性を対象に、12週間の膝伸展・屈曲の中強度レジスタンストレーニング (1日3セット、週2回) を実施した場合には、動脈硬化度への影響はないという結果が報告されている¹⁶⁾。このように、動脈硬化度に対するレジスタンストレーニングの効果は、運動強度によって効果が異なるが、高強度のレジスタ

ンストレーニングは好ましい影響を及ぼさないと考えられる。しかしながら、高強度レジスタンストレーニング後に有酸素性トレーニングを組み合わせるコンバインドトレーニングでは、レジスタンストレーニングによる影響を消失させること¹⁷⁾や、高強度レジスタンストレーニング後に、低強度レジスタンストレーニングを実施した場合でも動脈硬化度の増大を予防できるということ¹⁸⁾が報告されている。ただし、これらの結果は、若年者での検討であり、中高齢者において同じ効果があるかは今後の検討課題である。

さらに、低強度レジスタンス運動を含む脚運動やレクリエーションを週2日、90分程度を12週間実施すればbaPWVが低下するという結果 (Fig. 6)¹⁹⁾も報告されていることから、レジスタンストレーニングだけでなく、他の運動との組み合わせや強度の配慮が必要であると考えられる。

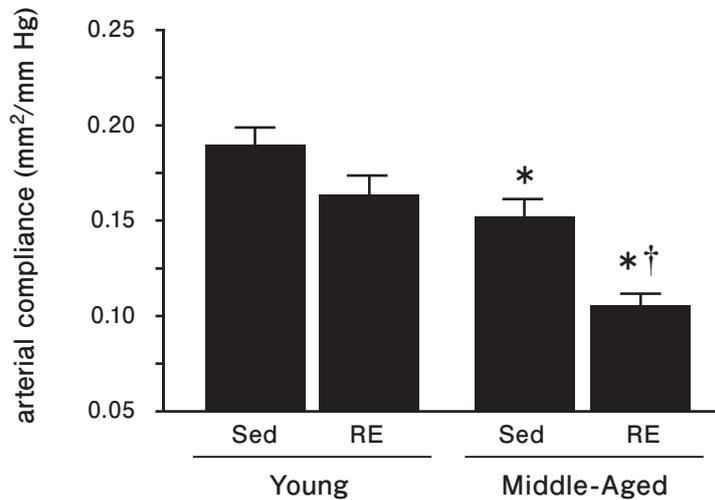


Fig. 5. Carotid arterial compliance of sedentary and resistance-trained men.

Results are expressed as means \pm SE, * $p < 0.05$ vs young of same activity group, † $p < 0.01$ vs sedentary of same age group. Young-Sed, young sedentary-control group, $n = 17$; Young-RE, young resistance-trained group, $n = 16$; Middle-aged-Sed, middle-aged sedentary-control group, $n = 15$; Middle-aged-RE, middle-aged resistance-trained group $n = 14$; SE, standard error. The figure is quoted from Reference 15).

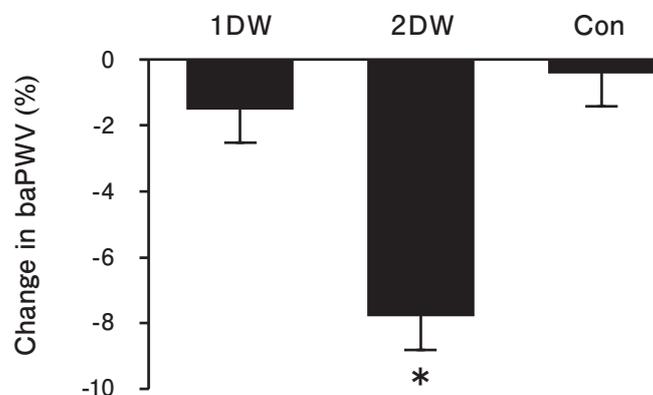


Fig. 6. Effect of low intensity resistance-training on baPWV.

Results are expressed as means \pm SD, * $p < 0.05$ vs Con and 1DW groups; 1DW, low intensity resistance-trained one day per week group, $n = 29$; 2DW, low intensity resistance-trained two days per week group, $n = 25$; Con, sedentary-control group, $n = 23$; SD, standard deviation. The figure is quoted from Reference 19).

6. 身体活動量と動脈硬化

身体活動量は、日常の生活活動と運動の両方が含まれており、身体活動量の増加は生活習慣病リスクの改善につながると考えられている。著者らは、中高齢者を対象に身体活動量を計測し、身体活動量が多い者と少ない者に分けたところ、1日に186–216キロカロリー以上の身体活動量を有する者は、1日に186–216キロカロリー以下の者と比べて、baPWVが低値を示すことを報告している (Fig. 7)^{20,21}。また、高齢者において、1.1–2.9 Metsの低強度身体活動時間や3.0–5.9 Metsの中強度身体活動時間とcfPWVとの間には負の相関関係が認められ、身体不活動時間とcfPWVの間には正の相関関係が認められたが、若年者にはこれらの関連性は認められなかったという結

果が報告されている²²。これらの結果から、高齢者に対しては、低強度および中強度の身体活動時間を増やし、身体不活動時間を減らすことで加齢に伴う動脈硬化度の増大を予防・改善させることができると考えられる。また、35–75歳までの男女を対象に1日の歩行時間を増やすように指導したところ、1日の歩行時間が1.6時間から2時間に増えた結果、1年後にcfPWVは有意に低下したという報告がある²³。つまり、有酸素性運動やストレッチ運動といった運動様式だけでなく、日常の生活活動を増やすことによっても動脈硬化度の増大を軽減できることが期待できる。特別な施設がない、運動時間がないといった場合においても身体活動時間を増やす、身体不活動時間を減らすといった指導でも効果は期待できるかもしれない。

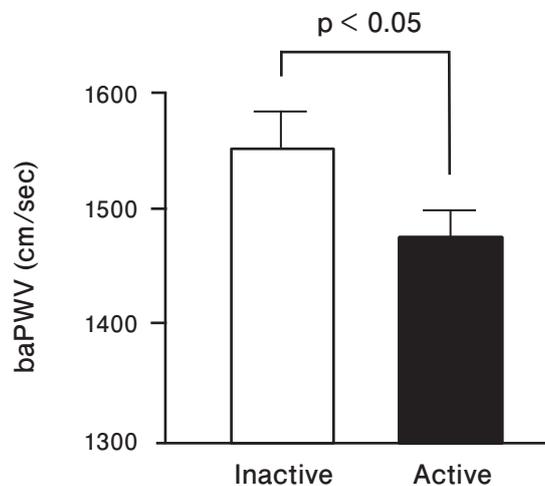


Fig. 7. Effects of physical activity and physical inactivity on baPWV.

Results are expressed as means \pm SE. Inactive: Physical inactive group, n = 87; Active: Physical active group, n = 104; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; SE, standard error. The figure is quoted from Reference 21).

7. 栄養摂取および運動と動脈硬化

近年では運動だけでなく、栄養摂取との併用効果によって動脈硬化度をさらに効果的に低下させることも報告されてきている。ラクトリペプチドは2種の乳由来トリペプチド（バリニープロリン-プロリン、イソロイシン-プロリン-プロリン）として分離・同定された総称であり、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の阻害活性を有することが確認され²⁴、現在、サプリメントとして開発されている。閉経後女性を対象に実施した研究において、8週間の有酸素性トレーニング（週3–5日、1日30–45分、70–75%最大心拍数の運動強度）およびラクトリペプチド（バリニープロリン-プロリン 2.4 mg およびイソロイシン-プロリン-プロリン 4.3 mg を含む 2.8g のカゼイン加水分解粉末）摂取の併用はそれぞれの単独よりも動脈コンプライア

ンスを増加することが報告されている (Fig. 8)²⁵。このように、運動に加えて、栄養摂取を併用することにより効果的に動脈硬化度を低下させる可能性も認められていることから、今後、異なる栄養との併用効果の成果が期待される。

8. まとめ

現在までのエビデンスをまとめると、加齢による動脈硬化度の増大を予防・改善するには、①有酸素性トレーニングの場合、1日30分、週3日以上の中強度の有酸素性運動を8週間程度の実施、②ストレッチ運動の場合、1日30–45分、週3日以上全身のストレッチ運動を4週間以上の実施、③レジスタンストレーニングの場合：中強度

や低強度での実施もしくは有酸素性運動との併用の実施が望ましい、④身体活動の場合：低強度から中強度までの身体活動時間の増加と身体不活動時間の減少の実施、⑤運動および栄養摂取（ラクトリペプチドなど）の単独よりも併用の実施、といった療法が効果的であると考えられる。このように、加齢による動脈硬化度の増大に関して、より効果的で継続できる運動・栄養摂取プログラムについて、今後さらに科学的根拠に基づく効果検証が必要であろう。

利益相反申告

研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究は文部科学省研究助成（#17H02182）によって実施された。本研究の概略は第17回糖化ストレス研究会（2019年5月24日、東京）にて発表した。

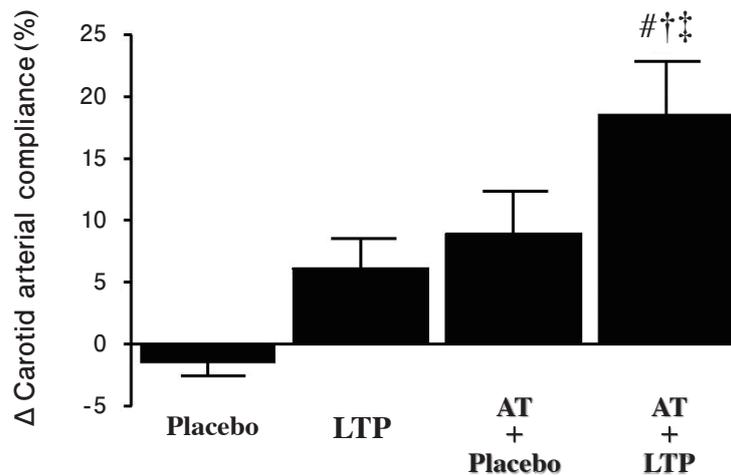


Fig. 8. Effects of exercise and/or LTP intake interventions on arterial compliance.

Results are expressed as means \pm SE, # $p < 0.01$ vs. Placebo, † $p < 0.05$ vs. LTP, ‡ $p < 0.05$ vs. AT + Placebo. Placebo, Placebo intake group, $n = 13$; LTP, lactotriptides intake group, $n = 15$; AT + Placebo, Placebo intake with aerobic exercise training group, $n = 15$; LTP + Placebo, lactotriptides intake with aerobic exercise training group, $n = 12$. The figure is quoted from Reference 25).

参考文献

- 1) Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: Is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005; 46: 454-462.
- 2) Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*. 1993; 73: 413-467.
- 3) Tanaka H, Dinenna FA, Monahan KD, et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-1275.
- 4) Ashor AW, Lara J, Siervo M, et al. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9: e110034.
- 5) Fujie S, Hasegawa N, Sato K, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015 309: H1642-1647.
- 6) Hasegawa N, Fujie S, Kurihara T, et al. Effects of habitual aerobic exercise on the relationship between intramyocellular or extramyocellular lipid content and arterial stiffness. *J Hum Hypertens*. 2016; 30: 606-612.
- 7) Hasegawa N, Fujie S, Horii N, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 314: R94-101.
- 8) Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K, et al. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *J Hum Hypertens*. 2016; 30: 521-526.
- 9) Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, et al. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009; 297: H1314-1318.

- 10) Cortez-Cooper MY, Anton MM, Devan AE, et al. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15: 149-155.
- 11) Nishiwaki M, Yonemura H, Kurobe K, et al. Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men. *Springerplus.* 2015; 4: 555.
- 12) Shinno H, Kurose S, Yamanaka Y, et al. Evaluation of a static stretching intervention on vascular endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Sport Sci.* 2017; 17: 586-592.
- 13) Yamato Y, Hasegawa N, Sato K, et al. Acute effect of static stretching exercise on arterial stiffness in healthy young adults. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95: 764-770.
- 14) Yamato Y, Hasegawa N, Fujie S, et al. Acute effect of stretching one leg on regional arterial stiffness in young men. *Eur J Appl Physiol.* 2017; 117: 1227-1232.
- 15) Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension.* 2003; 41: 130-135.
- 16) Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. *Br J Sports Med.* 2006; 40: 867-869.
- 17) Kawano H, Tanaka H, Miyachi M. et al. Resistance training and arterial compliance: Keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens.* 2006; 24: 1753-1759.
- 18) Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Low-intensity resistance training after high-intensity resistance training can prevent the increase of central arterial stiffness. *Int J Sports Med.* 2013; 34: 385-390.
- 19) Miura H, Nakagawa E, Takahashi Y, et al. Influence of group training frequency on arterial stiffness in elderly women. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 104: 1039-1044.
- 20) Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic Peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens Res.* 2008; 31: 767-774.
- 21) Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Polymorphism in endothelin-related genes limits exercise-induced decreases in arterial stiffness in older subjects. *Hypertension.* 2006; 47: 928-936.
- 22) Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010; 56: 540-546.
- 23) Havlik RJ, Phillips CL, Brock DB, et al. Walking may be related to less vascular stiffness in the Activity Counseling Trial (ACT). *Am Heart J.* 2005; 150: 270-275.
- 24) Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, et al. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci.* 1995, 78: 777-783.
- 25) Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, et al. Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009, 297: H1899-1903.