

## 横浜市南部地区 摂食・嚥下相談窓口一覧

地域	病院・施設等名称	〒 住所	連絡先 電話番号(代表) FAX番号	最寄駅 交通	担当部署 氏名	VF 外来 入院	VE 外来 訪問 入院	リハビリ				訪問診療	訪問栄養指	透析 外来 入院	ホームページ 受診に当たっての注意事項
								外来	入院	施設 入所 通所	訪問				
				急性期 回復期 療養型 併設のみ											
横浜市 西区	訪問看護 リハビリステーション			横浜駅 徒歩8分	訪問看護課	○	○	○	○	○	○	○	○	○	※言語聴覚士による訪問リハビリ 主治医からの指示書が必要、担 当ケアマネジャーにご相談くださ い
横浜市 中区	横浜市立			横浜駅 市営バス 30分	リハ科	○	○	○	○	○	○	○	○	○	初めて外来受診をされる方は、電 話予約の上、紹介状持参でご来 院ください
横浜市 南区	耳鼻咽喉科 歯科			上大岡 駅 徒歩10 分 京浜急 行光明 寺駅 徒歩6分	耳鼻咽喉科 歯科医師	○	○	○	○	○	○	○	○	○	電話予約の上、主治医からの紹介 状持参で朝8時にお越しください。 手術療法あり、入院中の患者さん でも来院されれば対応します
横浜市 磯子区	医療センター 病院			根岸線 根岸駅 京急 黄金町駅 市営地下 市営弘明寺 駅 徒歩0分	リハ科	○	○	○	○	○	○	○	○	○	リハ科外来で評価・訓練の適応を 判断させていただきまます。主治医 からの紹介状をお持ちになって受 診してください。
				京急 屏風ヶ浦駅 徒歩0分	リハ科	△	△	△	△	△	△	△	△	△	入院及び透析による嚥下リハご希 望の場合は医療相談室まで、 外来嚥下リハをご希望の場合 リハ科までご連絡ください

神奈川摂食・嚥下リハビリテーション研究会(代表:若林秀隆)ホームページ掲載資料(病院名、住所、電話番号等の個人情報は削除)

## 施設入所の場合

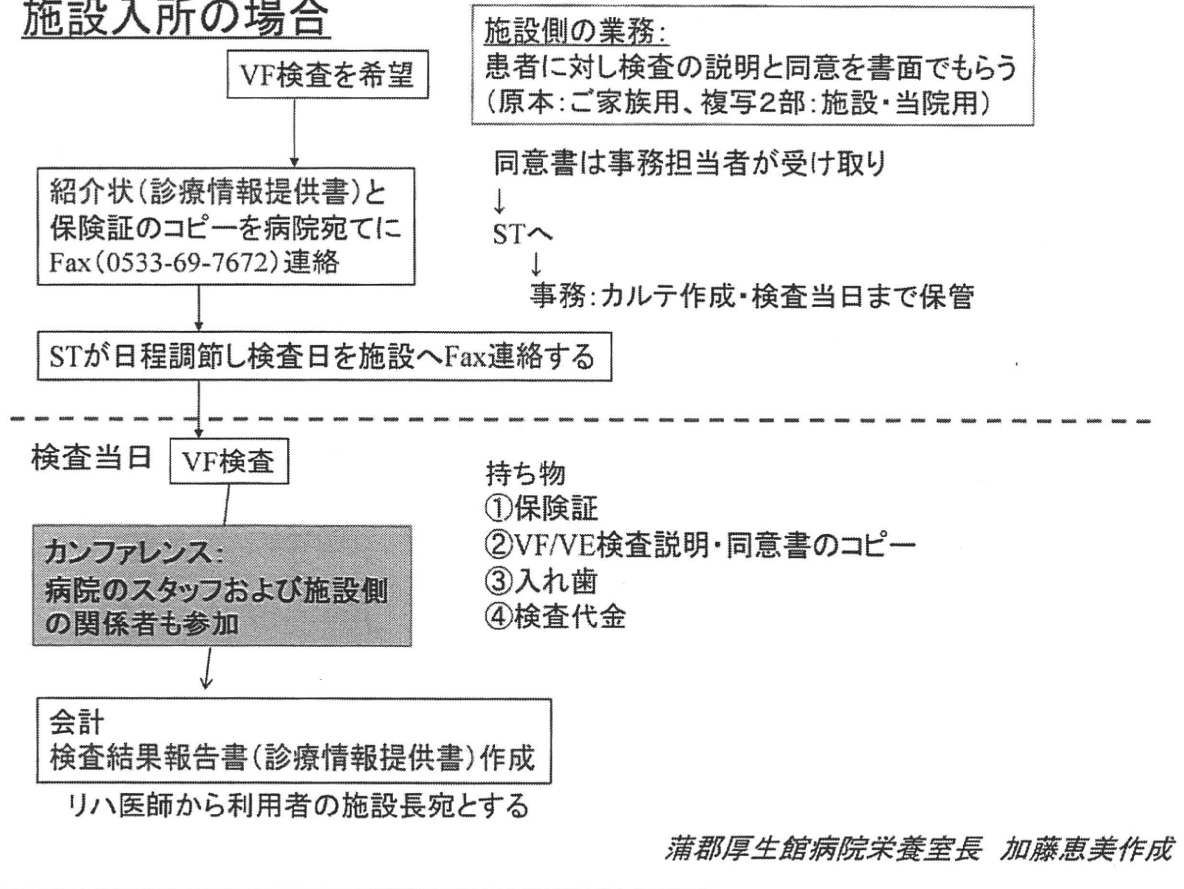


図1-1 嚥下造影検査の予約から結果報告までの流れ(施設入所の場合)

## 外来患者の場合

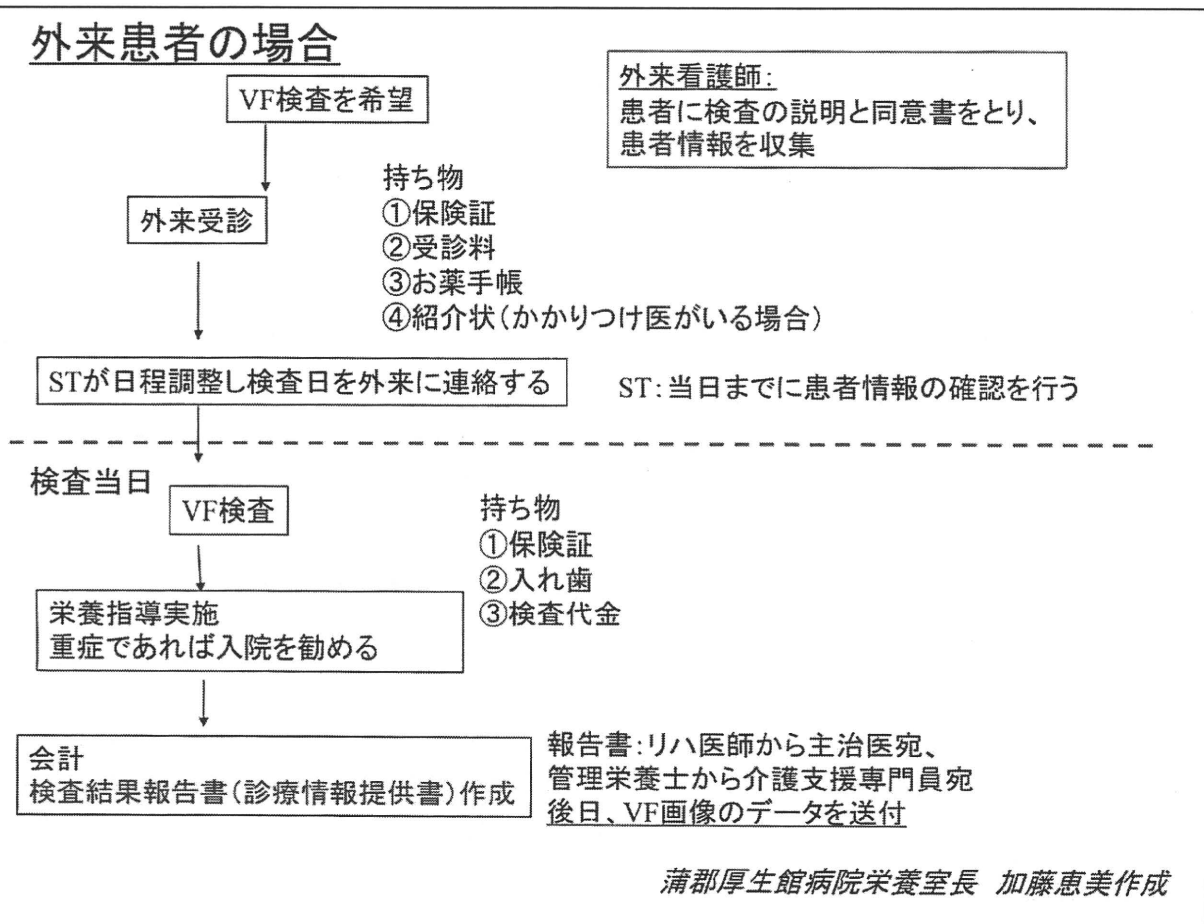


図1-2 嚥下造影検査の予約から結果報告までの流れ(外来患者の場合)

2010年12月1日発行

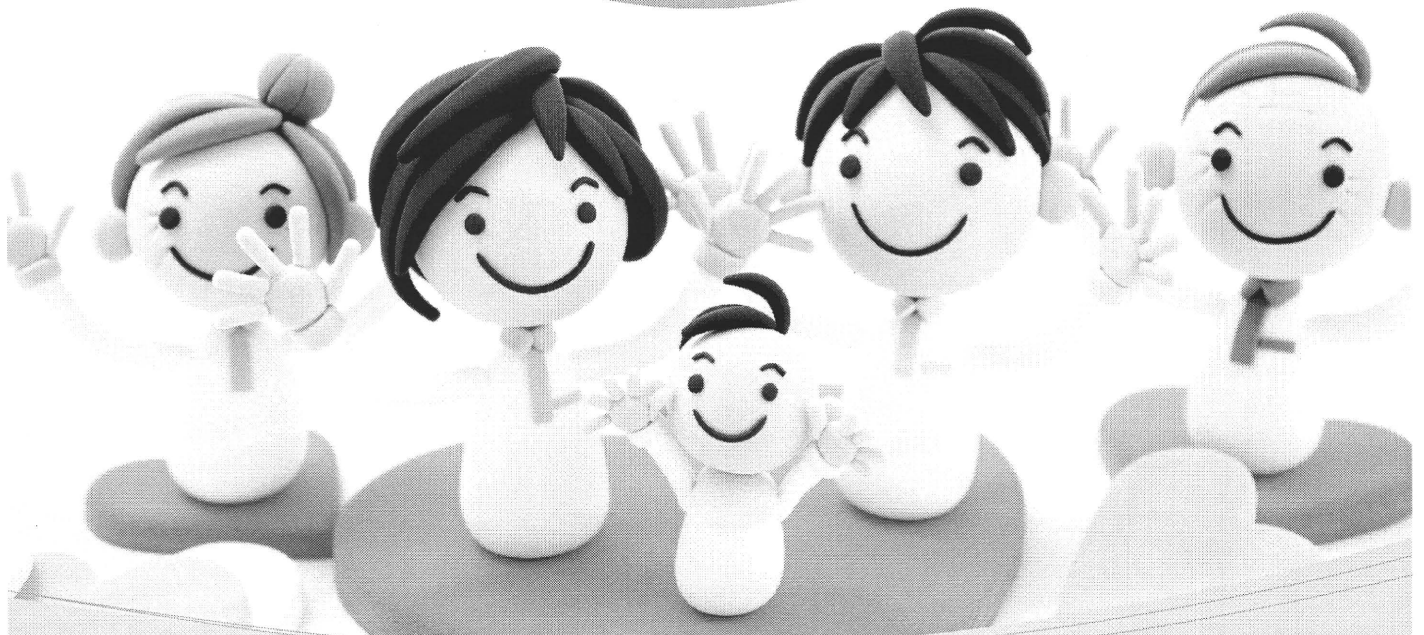
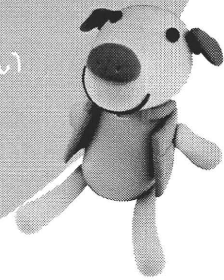
安全で豊かな  
食生活を  
守るために

# 利用者の ご家族の皆様へ ～摂食・嚥下障害～

## 摂食・嚥下障害とは？

食物などを口から胃まで運ぶ、つまり「飲み込み」のことを「嚥下（えんげ）」といいます。高齢や病気のために、この飲み込みがうまくできない方がいます。まずは、飲み込みの仕組みと、うまく飲み込めない状態について知っておきましょう。

平成22年度「厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
「高齢者の経口摂取の維持ならびに  
栄養ケア・マネジメントの活用に関する研究」研究班



## 摂食・嚥下<sup>えんげ</sup>障害とは？

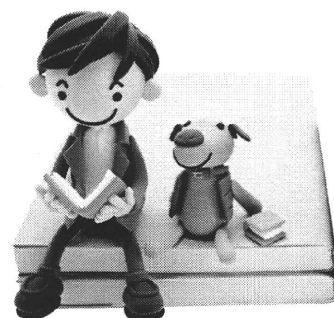
口に入った食物が胃に到達するまでを

「摂食・嚥下(せつしょく・えんげ)」といいます。

下記の①から⑥までの1か所でも障害が起きた状態を

「摂食・嚥下障害(せつしょく・えんげしょうがい)」

といい、口から自力で食事がとれなくなります。



### 摂食・嚥下<sup>えんげ</sup>の流れ

#### ① 先行期

食物を認知する

#### ② 準備期

食物を口に取り込む

#### ③ 口腔準備期<sup>こうくうじゅんびき</sup>

食物を咀嚼し飲み込みやすい食塊にする

#### ④ 口腔期<sup>こうくうき</sup>

食塊を喉に送り込む

#### ⑤ 咽頭期<sup>いんとうき</sup>

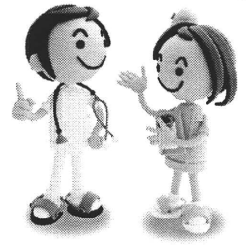
ごっくんと飲み込み食道に送り込む

#### ⑥ 食道期

食道に入った食塊を胃に送り込む



# 摂食・嚥下障害になると、 どんなことが問題になるのか？



1

## 誤嚥性肺炎

誤嚥とは、食道に入るはずの食べ物や唾液が気管や肺に入ってしまうことを言い、肺炎の原因となり、高齢者では命に関わります。歯周病がある場合や唾液量が減少して口の中が湿っている場合は病原性の細菌が繁殖しやすい状態で特に注意が必要です。経管栄養で栄養補給している場合も、誤嚥性肺炎のリスクになります。

2

## 低栄養と浮腫

摂食・嚥下障害から、栄養量が不足し、体重減少や浮腫（むくみ）が起きることがあります。低栄養になると、高齢者では、入院や死亡のリスクが高くなることが報告されています。

3

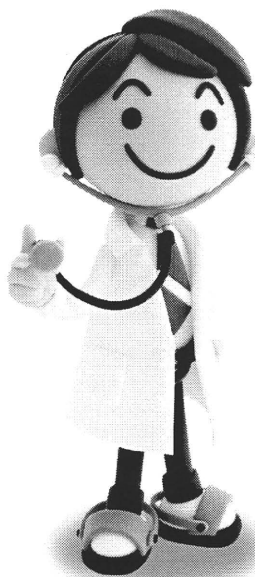
## 脱水

水分はむせやすいので、水分摂取を制限したために、体の中の水分量が不足している状態を脱水と言います。皮膚の乾燥、倦怠感（けんたいかん）、痙攣（けいれん）、めまい、頭痛、吐き気などの症状が起きます。

4

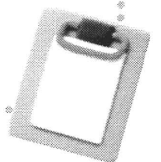
## 窒息

誤嚥によって食べ物が気道に入り気道をふさぐと、呼吸困難になり窒息を起こします。高齢者では、誤嚥による窒息は、死亡の原因となっています。

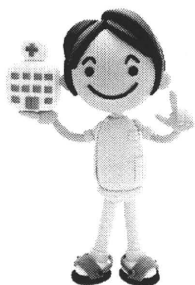


観察してみてください！  
こんな症状はありませんか??

- 肺炎で何度も入院している。
- 食事中や薬を飲むときによくむせる。
- 咳、痰がよくでる。
- 長い時間かかって食事をしている。
- いつまでも口の中に食物をためている。
- 急に痩せてきた。
- 口臭やひどい歯石がある。



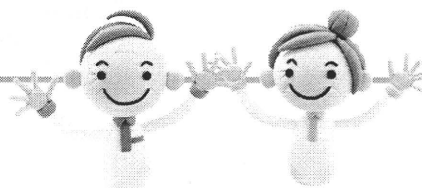
# 摂食・<sup>えん</sup><sup>げ</sup>嚥下障害を予防するには？



誤嚥性肺炎(ごえんせいはいえん)は、一度発症すると繰り返すことが多く、予防することと早期に発見することが重要です。まずは、摂食・嚥下障害の可能性のある利用者さんは病院で「嚥下造影検査(えんげぞうえいけんさ)」を行うことをお勧めします。「嚥下造影検査」を行うことにより、摂食・嚥下障害のタイプや重症度を判定することができます。

## 嚥下造影検査(えんげぞうえいけんさ)

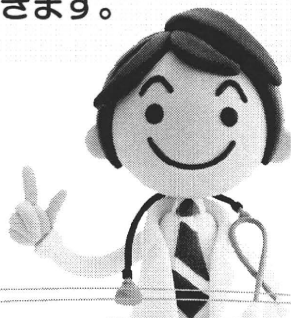
食べ物が気管に入っていないかどうか?安全に飲み込みが出来るかどうか?について、レントゲンの透視検査を利用して、外からはわからない誤嚥を観察し評価することができる検査です。



## 摂食・<sup>えん</sup><sup>げ</sup>嚥下障害の可能性が認められたら？

まずは、専門の病院を受診することをお勧めします。

「嚥下造影検査」で摂食・嚥下障害の可能性があると判断された利用者の方には、治療やケアの方針を決定し、利用者さん個々の状態に合わせ、医師からの指示により、言語聴覚士による嚥下訓練、管理栄養士による摂食条件や栄養補給量や方法の決定、口腔ケアの指導をしてきます。多職種で治療を進めていきます。



2010年12月1日発行

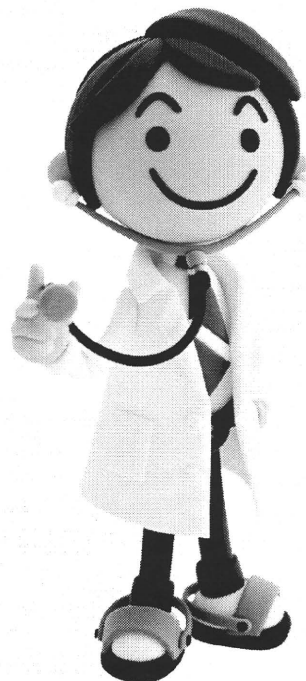
# 安全で豊かな食生活を守るために 摂食・嚥下障害で お困りの方をサポート

摂食・嚥下障害についてのデータから正しい知識を身につけ、  
それに伴ったリスクやテスト方法などを理解し、  
摂食・嚥下障害でお困りの方をサポートしましょう。

## 摂食・嚥下障害とは？

食物などを口から胃まで運ぶ、  
つまり「飲み込み」のことを「嚥下(えんげ)」と  
いいますが、高齢や病気のために、  
この飲み込みがうまくできない方がいます。

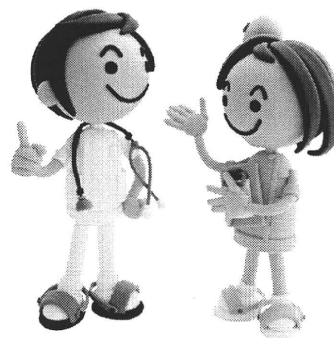
まずは、飲み込みの仕組みと、  
うまく飲み込めない状態について  
知っておきましょう。



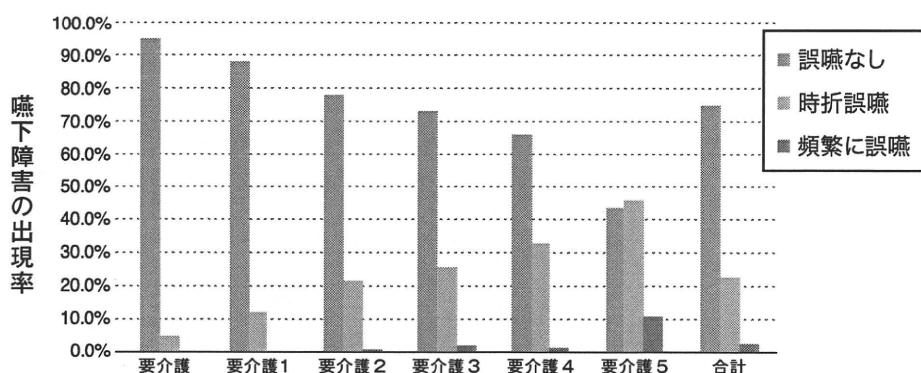
平成22年度 厚生労働省科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)  
「高齢者の経口摂取の維持ならびに栄養ケア・マネジメントの活用に関する研究」研究班

# 摂食・嚥下障害の重要性とその評価法

高齢者では食事中や飲水時にムセたり、食べ物などが肺に入ってしまい肺炎（誤嚥性肺炎）になる場合がめずらしくありません。また食べ物だけではなく、唾液などを誤嚥してしまうこともあります。

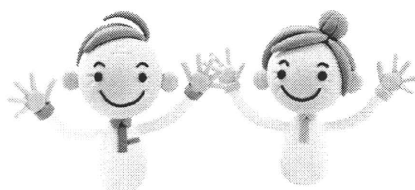


## 要介護度ごとの嚥下障害（誤嚥）の程度



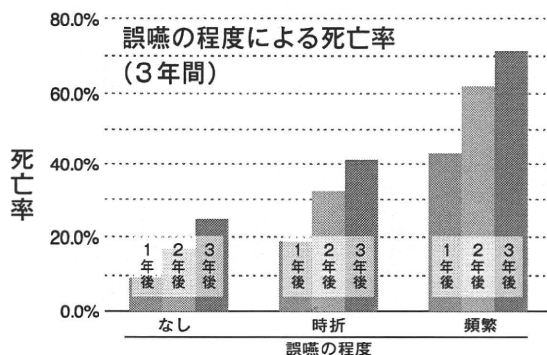
上の図は地域在住の要介護高齢者(計1,867名)の要介護度ごとの嚥下障害(誤嚥)の程度をケアマネジャー・訪問看護師の評価をもとにグラフにしたものです。要介護度が悪くなるにつれ、時折誤嚥する方、頻繁に誤嚥する方(言い方を変えると、よくムセ込む方)が多くなっていきます。(葛谷ら, 未発表)

また、介護施設での調査で、経口摂取できる方のうち、嚥下に何らかの問題を抱える方々は特別養護老人ホームでは 26.8%、老人保健施設では 16.8% おられました。(杉山ら, 未発表)

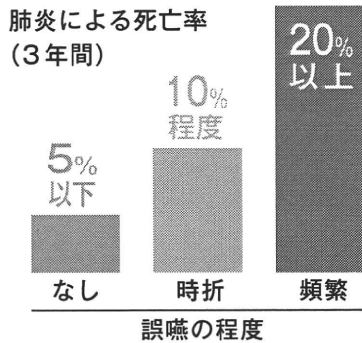


## 誤嚥の経過とそのリスク

誤嚥をしやすきことは死亡の大きな危険因子となります。上の 1,867 名の要介護高齢者を 3 年間経過観察した結果、右の図でわかるように誤嚥の程度がひどくなるほど 1 年後、2 年後、3 年後とも死亡率が増加して行きます。(葛谷ら, 未発表)

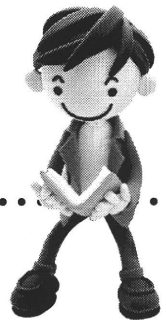






## 誤嚥の程度と肺炎による死亡の危険度

左の図に表されているように、肺炎による死亡は誤嚥（ムセ）がひどくなるにつれ急激に増加していきます。



厚生労働省人口動態統計によると毎年家庭内事故による死亡者は65歳以上の高齢者では24,195人に及び、このうち窒息による死亡者数をもっとも多く、6,881名となっています。

このように嚥下に問題がある高齢者は誤嚥性肺炎を繰り返したり、窒息を起こしたりする危険が極めて高いだけでなく、食事の摂食量が減り栄養障害に至ったり、水分摂取が不十分で脱水になったりすることが多くあります。高齢者の死亡原因でも常に上位にある肺炎の多くは嚥下障害に関連する誤嚥性肺炎です。

このように口から食べ物を上手に摂取できなくなるということは、その人の生命も終末期に近づいている、といっても過言ではありません。しかし、嚥下障害・誤嚥に早く気がつき、嚥下のリハビリや、食事摂取指導を行うことにより、誤嚥性肺炎を予防したり、経口摂取ができる期間を延長したりすることができます。

## 【嚥下障害・誤嚥リスク高齢者の評価】

1. まずは対象となる患者さん・入所者さんに表1のような嚥下障害を疑う症候がないかどうかを、食事中に観察するか、ご本人またはご家族からの情報を得ることが重要です。
2. 嚥下障害を疑う症候があるようなら、嚥下能力を判定するスクリーニング検査を実施します。次頁に2種類の方法を挙げます。どちらか1種類でよいので実施してみてください。

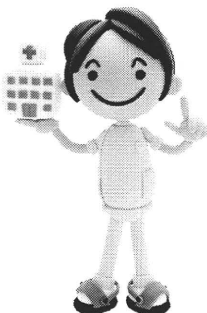


表1. 嚥下障害を疑う兆候

むせ、咳、痰が出る
肺炎の反復、窒息の経験
食後または飲水後、湿性嘔声になる
咽頭に違和感がある
食事時間が1時間以上
急激な体重の減少

## テスト方法

### A) 反復唾液嚥下テスト (repetitive saliva swallowing test, RSST)

被検者の喉頭挙上を触診で観察するものであり、30秒間に何回嚥下が行われるか（唾液を連続して嚥下するように指示します「つばをごっくんしてください」。）診査し、3回以上できれば正常とします（表2を参照）。（残念ながらコミュニケーションが取れない、指示が入らない高齢者にはできません。）

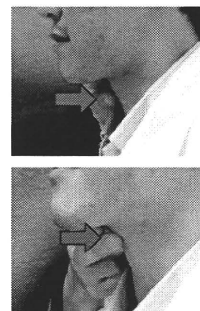


表 2. 反復唾液嚥下テスト

1. 頸部をやや前屈させた座位姿勢（リクライニングでも可）をとってもらう
2. 喉頭隆起および舌骨部に指腹をあて、唾液を連続して嚥下するように指示する
3. 喉頭隆起および舌骨は、嚥下運動に伴い指腹を乗り越え上前方に移動し元の位置に戻る
4. この運動を 30 秒間観察して、触診で確認できた嚥下回数を観察値とする

**判定** 30 秒間に3回できれば正常、2 回以下で異常

### B) 改訂水飲みテスト

3mlの冷水を口腔内に入れて嚥下してもらい、嚥下反射誘発の有無、むせ、呼吸の変化を評価する。3ml冷水の嚥下が可能な場合には、更に2回の嚥下運動を追加して評価します。（表3を参照）

表 3. 改訂水飲みテスト

1. 冷水3mlを口腔底に注ぎ嚥下するよう指示する
2. もし可能なら、追加して2回嚥下運動をさせる（「つばだけごっくんしてください」）
3. 最も悪い嚥下活動を評価する
4. 評価基準 4 点以上なら最大2試行（合計3試行）を繰り返し、最も悪い場合を評点とする

**判定基準** 4 点以上で問題なし

- 1 点：嚥下なし、むせまたは呼吸変化を伴う
- 2 点：嚥下あり、呼吸変化を伴う
- 3 点：嚥下あり、呼吸変化はないが、むせあるいは湿性嚙声を伴う
- 4 点：嚥下あり、呼吸変化なし、むせ、湿性嚙声なし
- 5 点：4 点に加え、追加嚥下運動（空嚥下）が 30 秒以内に 2 回以上可能

※判定不能：口から出す、無反応



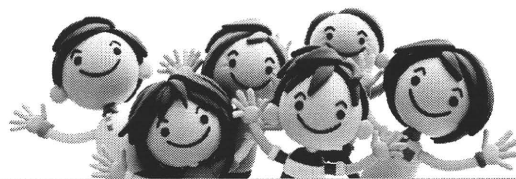
もし、これらのテストで異常と判定された場合、またはそこまで評価できなくても表1のような症状がある場合、放置しておくこと誤嚥性肺炎や窒息、または栄養障害になる可能性が高いと思われます。今後さらに詳しい検査（嚥下造影や嚥下内視鏡検査）を実施し、さらには必要なら嚥下リハビリ、食事形態の調整などが必要になります。

このような高齢者を放置せず、ムセ出した時に「年のせい」で済ませず、上記の検査やリハビリ指導、食事指導ができる施設に紹介することが重要です。

www.miraia.or.jp

医療法人 北辰会

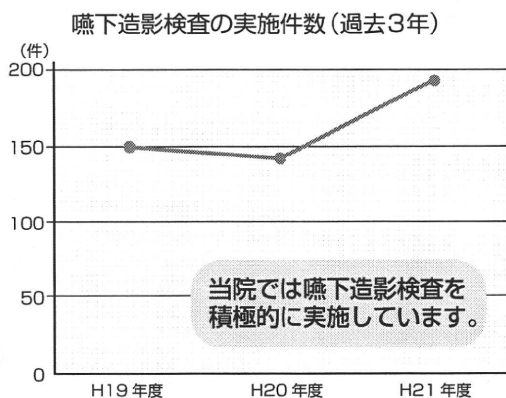
みらいあグループ



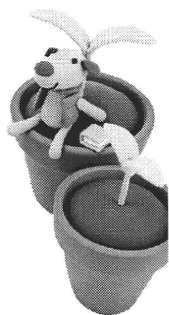
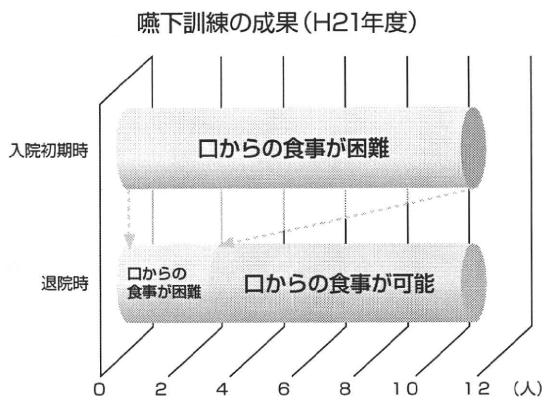
# 「みらいあグループ」では、 リハビリテーション医療を中心に、 二つのことを目標にします。

1. トイレをベッドの上やおむつでしたいと思う人はいません。トイレは、いくつになっても、男でも、女でも誰にも見られたくない行為です。病気や高齢のため、本当に仕方なく、泣く泣くベッドやおむつで用を足すことを少しでも減らしたいと思っています。単に、歩行できることが、リハビリテーションの目的ではありません。トイレまで歩き、下着を降ろし、用を足し、下着を上げ、歩いてもとの場所に戻る、この一連の動作ができてはじめて、リハビリテーションの目的が達成されたことになります。
2. 健康な人にとって口から食べることは当たり前です。当たり前過ぎて、食べられない、食物を飲み込むことができない状態を想像することさえできません。しかし、病気や高齢のために、人間の一番の欲求である「食べる喜び」をかなえることができない方が大勢みえます。たとえ、胃ろうや点滴から栄養を取っている方でも、口から食べる喜びをあきらめないで欲しい、流動食の人は少しでも普段食べなれた食事をして欲しい。こうした願いをかなえるため、私たちは努力を惜じみません。

えんげ ぞうえいけんさ  
蒲郡厚生館病院の嚥下造影検査の実施件数

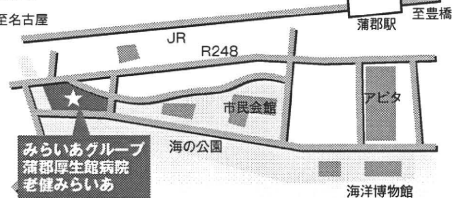


えんげ  
重度嚥下障害者に対する治療成績



● MAP

至名古屋



みらいあグループ  
蒲郡厚生館病院  
老健みらいあ

JR 東海道線または名鉄蒲郡線、  
蒲郡駅から徒歩 10分、タクシー 3分

● お問い合わせはこちらまで



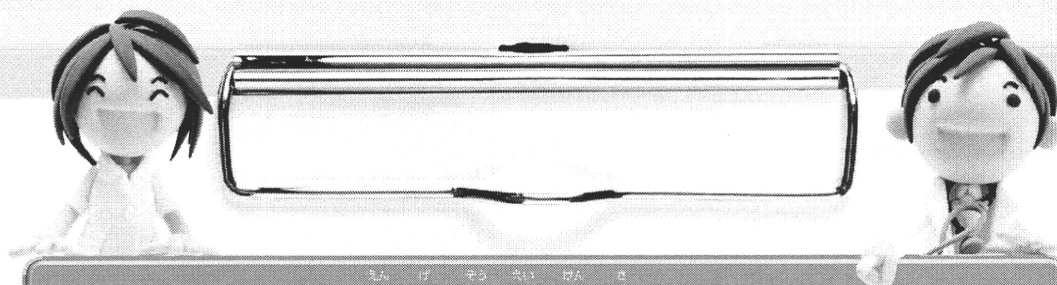
医療法人 北辰会

蒲郡厚生館病院

〒443-0035 愛知県蒲郡市栄町 11 番 13 号

TEL : 0533-69-3251

FAX : 0533-69-7672



## 嚥下造影検査流れ



### 当日

- 朝食・昼食は通常通り食べて下さい。
- 連絡された時間に病院の受付に行きます。
- 持ち物

① 保険証

保険証

② 入れ歯

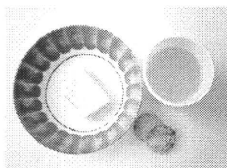


③ 検査代金



### 検査開始 (嚥下造影検査)

- 検査食を食べて、安全に飲み込めているか評価します。
- 痛みはありません。
- 検査の時間は20～30分程度です。



検査食



嚥下造影検査

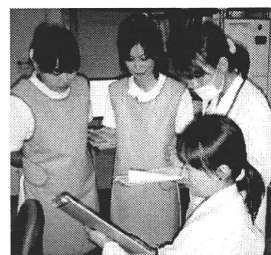


検査



### 話し合い・指導

- 検査で分かった事・安全に食べる事ができる方法を話し合い指導を行います。
- 本人や家族の他に、医師・管理栄養士・言語聴覚士・看護師などが参加します。



### その後

- 再評価も実施しているため、継続した評価をすることが可能です。みらいあグループは、安全に口から食べる為の評価を支援しています。



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, Song H, Hu L, Inoue A, Nakamura K, Di Q, Sasaki T, Tsuzuki M, Shi GP, Okumura K, Murohara T	Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent hypoxia-induced factor-1 alpha reactivation in mice of advanced age.	Circulation	122	707-716	2010
Kimura K, Cheng XW, Nakamura K, Inoue A, Hu L, Song H, Okumura K, Iguchi A, Murohara T, Kuzuya M	Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) Regulates the Expression of Tissue Inhibitor of MMP-2 (TIMP-2).	Clin Exp Pharmacol Physiol.	37	1096-1101	2010
Izawa S, Hasegawa J, Enoki H, Iguchi A, Kuzuya M	Depressive symptoms of informal caregivers are associated with those of community-dwelling dependent care recipients.	Int Psychogeriatr	22	1310-7	2010
Nishizawa T, Cheng XW, Jin Z, Obata K, Nagata K, Hirashiki A, Sasaki T, Noda A, Takeshita K, Izawa H, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T.	Ca <sup>2+</sup> channel blocker benidipine promotes coronary angiogenesis and reduces both left ventricular diastolic stiffness and mortality in hypertensive rats.	J Hypertens.	28	1515-1526	2010
Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Hayashi T, Song H, Hu L, Okumura K, Murohara T, Iguchi A, Sato K.	AT1 Blockade Attenuates Atherosclerotic Plaque Destabilization Accompanied by the Suppression of Cathepsin S Activity in ApoE-Deficient Mice.	Atherosclerosis	210	430-437	2010
Kuzuya M, Hasegawa J, Hirakawa Y, Enoki H, Izawa S, Hirose T, Iguchi A.	Impact of informal care levels on discontinuation of living at home in community-dwelling dependent elderly using various community-based services.	Arch Gerontol Geriatr.	52	127-132	2011
Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, Hasegawa J, Yusuke S, Iguchi A.	Factors associated with nonadherence to medication of community-dwelling disabled elderly in Japan.	J Am Geriatr Soc.	58	1007-1009	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura S, Kuzuya M, Funaki Y, Matsui W, Ishiguro N.	Factors influencing death at home in terminally ill cancer patients.	Geriatr Gerontol Int	10	154-160	2010
葛谷雅文、長谷川潤、 榎裕美、井澤幸子、 平川仁尚、広瀬貴久、 井口昭久	在宅療養要介護高齢者の介護環 境ならびに生命予後、入院、介 護施設入所リスクの性差	日本老年医学 会誌	47	461-467	2010
葛谷雅文	嚥下困難	日本老年医学 会誌	47	390-392	2010
葛谷雅文	高齢者低栄養の評価とその対策	日本老年医学 会誌	47	430-432	2010
葛谷雅文	高齢者の低栄養—実態と対策の 国際比較—	Geriatric Medicine	48	895-899	2010
葛谷雅文	高齢者における生活習慣指導の ポイントと注意点	Geriatric Medicine	48	1189-1191	2010
小長谷陽子、 渡邊智之、太田壽城、 高田和子	地域在住高齢者の Quality of life (QOL)と慢性疾患およびそ の発症との関連性—4年間の縦 断調査から—	日老医誌	47	308-314	2010
川瀬順子、菊谷 武、 高橋賢晃、福井智子、 西脇恵子、田村文誉	要介護高齢者における原始反射 の再出現と摂食機能および予後 との関連	老年歯学	25(2)	179	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋賢晃, 町田麗子, 川瀬順子, 田村文誉, 菊谷 武	要介護高齢者における原始反射 の再出現が予後に与える影響	日摂食嚥下リ ハ会誌	14(3)	322	2010
Takeshi Kikutani, Junko Kawase, Noriaki Takahashi, Masahiro Hirabayashi, Haruki Tashiro, Tomoko Fukui, Fumiyo Tamura	Relationship between primitive reflexes and malnutrition of the elderlies under long-term care.	Journal of Disability and Oral Health: 20th International Congress for Disability and Oral Health		108	2010
Noriaki Takahashi, Takeshi Kikutani, Takashi Tohara, Fumiyo Tamura	Prediction of dysphagia outcome in elderly patients receiving long-term care using videoendoscopic evaluation of swallowing.	ournal of Disability and Oral Health: 20th International Congress for Disability and Oral Health		109	2010



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# Exercise Training Stimulates Ischemia-Induced Neovascularization via Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Hypoxia-Induced Factor-1 $\alpha$ Reactivation in Mice of Advanced Age

Xian Wu Cheng, MD, PhD; Masafumi Kuzuya, MD, PhD; Weon Kim, MD, PhD; Haizhen Song, MD; Lina Hu, MD; Aiko Inoue, MS; Kae Nakamura, PhD; Qun Di, MD; Takeshi Sasaki, PhD; Michitaka Tsuzuki, MD, PhD; Guo-Ping Shi, DSc; Kenji Okumura, MD, PhD; Toyoaki Murohara, MD, PhD

**Background**—Exercise stimulates the vascular response in pathological conditions, including ischemia; however, the molecular mechanisms by which exercise improves the impaired hypoxia-induced factor (HIF)-1 $\alpha$ -mediated response to hypoxia associated with aging are poorly understood. Here, we report that swimming training (ST) modulates the vascular response to ischemia in aged (24-month-old) mice.

**Methods and Results**—Aged wild-type mice (MMP-2<sup>+/+</sup>) that maintained ST (swimming 1 h/d) from day 1 after surgery were randomly assigned to 4 groups that were treated with either vehicle, LY294002, or deferoxamine for 14 days. Mice that were maintained in a sedentary condition served as controls. ST increased blood flow, capillary density, and levels of p-Akt, HIF-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, Fit-1, and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in MMP-2<sup>+/+</sup> mice. ST also increased the numbers of circulating endothelial progenitor cells and their function associated with activation of HIF-1 $\alpha$ . All of these effects were diminished by LY294002, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase; enhanced by deferoxamine, an HIF-1 $\alpha$  stabilizer; and impaired by knockout of MMP-2. Finally, bone marrow transplantation confirmed that ST enhanced endothelial progenitor cell homing to ischemic sites in aged mice.

**Conclusions**—ST can improve neovascularization in response to hypoxia via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism that is mediated by the HIF-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor/MMP-2 pathway in advanced age. (*Circulation*. 2010;122:707-716.)

**Key Words:** exercise ■ angiogenesis, physiological ■ phosphatidylinositol 3-kinase ■ hypoxia-inducible factor 1,  $\alpha$  subunit ■ aging ■ neovascularization, physiological

Aging is associated with a decreased ability to form new blood vessels in response to ischemia, which results in higher rates of cardiovascular complications and diminished capacity for tissue regeneration.<sup>1</sup> There is therefore considerable interest in understanding the mechanisms of angiogenesis in advanced age. Accumulating evidence suggests that the process of new blood vessel formation is associated with extracellular matrix remodeling, mainly involving the matrix metalloproteinase (MMP) family.<sup>2,3</sup> In particular, aging reduces MMP-2 expression in vitro and in vivo.<sup>4,5</sup> Genetic and pharmacological intervention studies have demonstrated in several animal models that MMP-2 plays an important role in angiogenesis and vasculogenesis.<sup>5,6</sup> Recently, a few studies

have shown that knee-extension exercise activates MMP expression in human skeletal muscle.<sup>7</sup> On the basis of these findings and past reports that exercise increases coronary vascularization by promoting vascular growth and remodeling in response to stress,<sup>8</sup> we hypothesize that the activation of MMP-2 might represent a crucial mediator by which exercise triggers protective vascular action.

## Clinical Perspective on p 716

Administration of bone marrow (BM)-derived or peripheral blood-derived endothelial progenitor cells (EPCs) has improved postischemic neovascularization in various experimental and clinical trials<sup>9,10</sup>; however, several recent randomized clinical

Received September 17, 2009; accepted June 14, 2010.

From the Departments of Cardiovascular Research Medicine (X.W.C., H.S., K.O.), Cardiology (W.K., M.T., T.M.), and Geriatrics (M.K., L.H., A.I., K.N., Q.D., T.S.), Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; Department of Internal Medicine (X.W.C., W.K.), Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea; Department of Geriatrics (Q.D.), First Affiliated Hospital of Nanjing University, Nanjing, China; Department of Cardiovascular Medicine (G.-P.S.), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass; and Department of Cardiology (X.W.C.), Yanbian University Hospital, Yanji, Jilin, China.

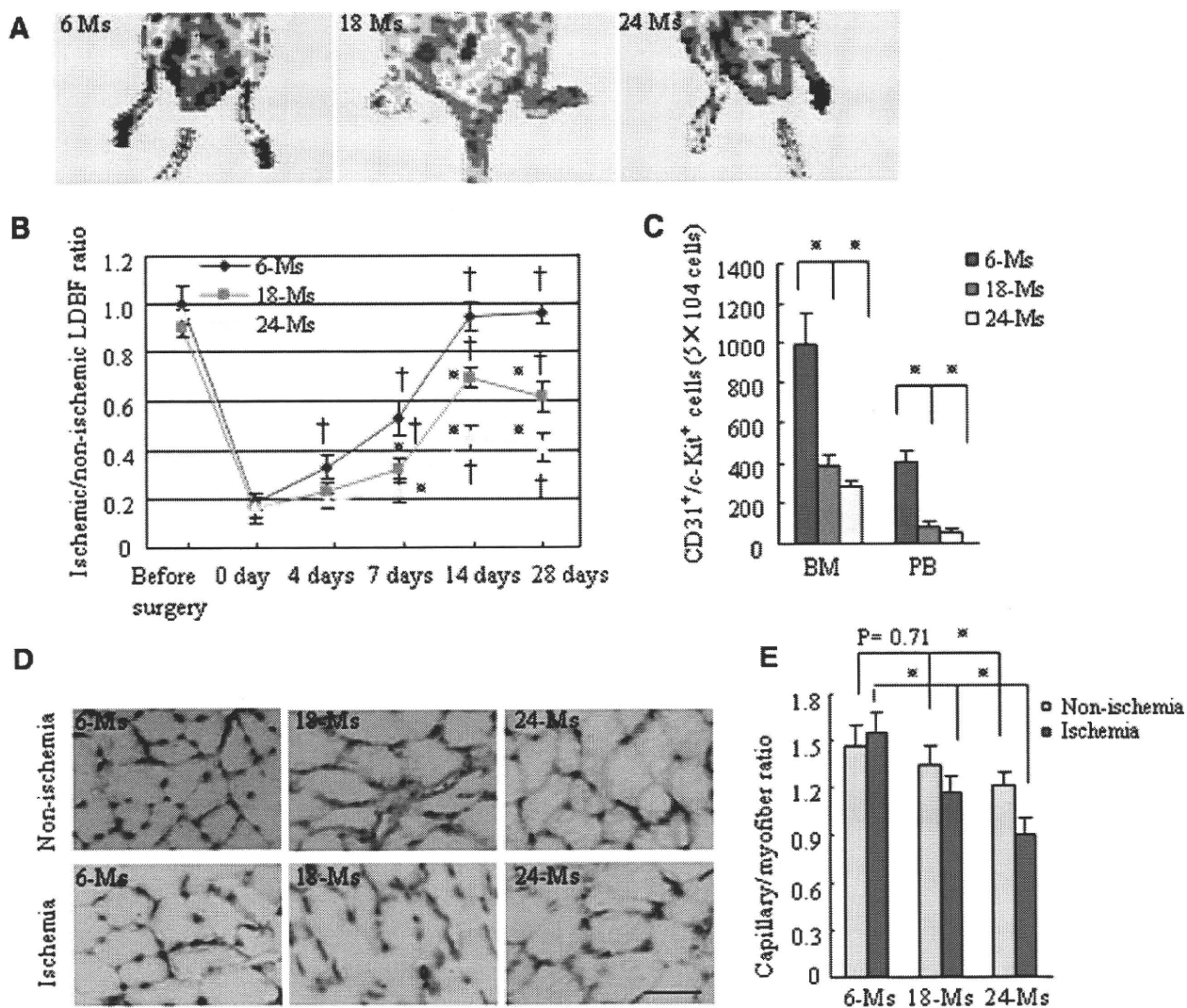
The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.109.909218/DC1>.

Correspondence to Xian Wu Cheng, MD, PhD (main communicator and reprint requests), Department of Cardiovascular Research Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, E-mail [chengxw0908@yahoo.com.cn](mailto:chengxw0908@yahoo.com.cn) or Toyoaki Murohara, MD, PhD, Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan, E-mail [murohara@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:murohara@med.nagoya-u.ac.jp)

© 2010 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909218



**Figure 1.** Aging reduces vessel density and blood flow in ischemic tissues of MMP-2<sup>+/+</sup> mice. **A**, A low perfusion signal (dark blue) was observed in the ischemic hindlimbs of aged MMP-2<sup>+/+</sup> mice (18 and 24 months old) with laser Doppler perfusion imaging, whereas a high signal (red) was detected in young (6-month-old) MMP-2<sup>+/+</sup> mice. **B**, The ratio of ischemic-to-normal laser Doppler blood flow (LDBF) in aged MMP-2<sup>+/+</sup> mice (n=10 per group; †P<0.05 vs each group at day 0, \*P<0.05 vs the corresponding 6-month-old mice at days 7 to 28 after ischemia; 2-way repeated-measures ANOVA and Bonferroni post hoc tests). **C**, Quantitative analysis of the numbers of EPCs in BM and peripheral blood (PB) of WT mice (n=10 per group; \*P<0.05, Tukey post hoc test). **D**, Immunohistochemistry showed the capillaries in the thigh adductor muscle at postoperative day 28. Scale bar=100  $\mu$ m. **E**, Quantitative analysis of capillary density in 3 groups of mice (n=8 per group; \*P<0.05, paired Student *t* test). Ms indicates months.

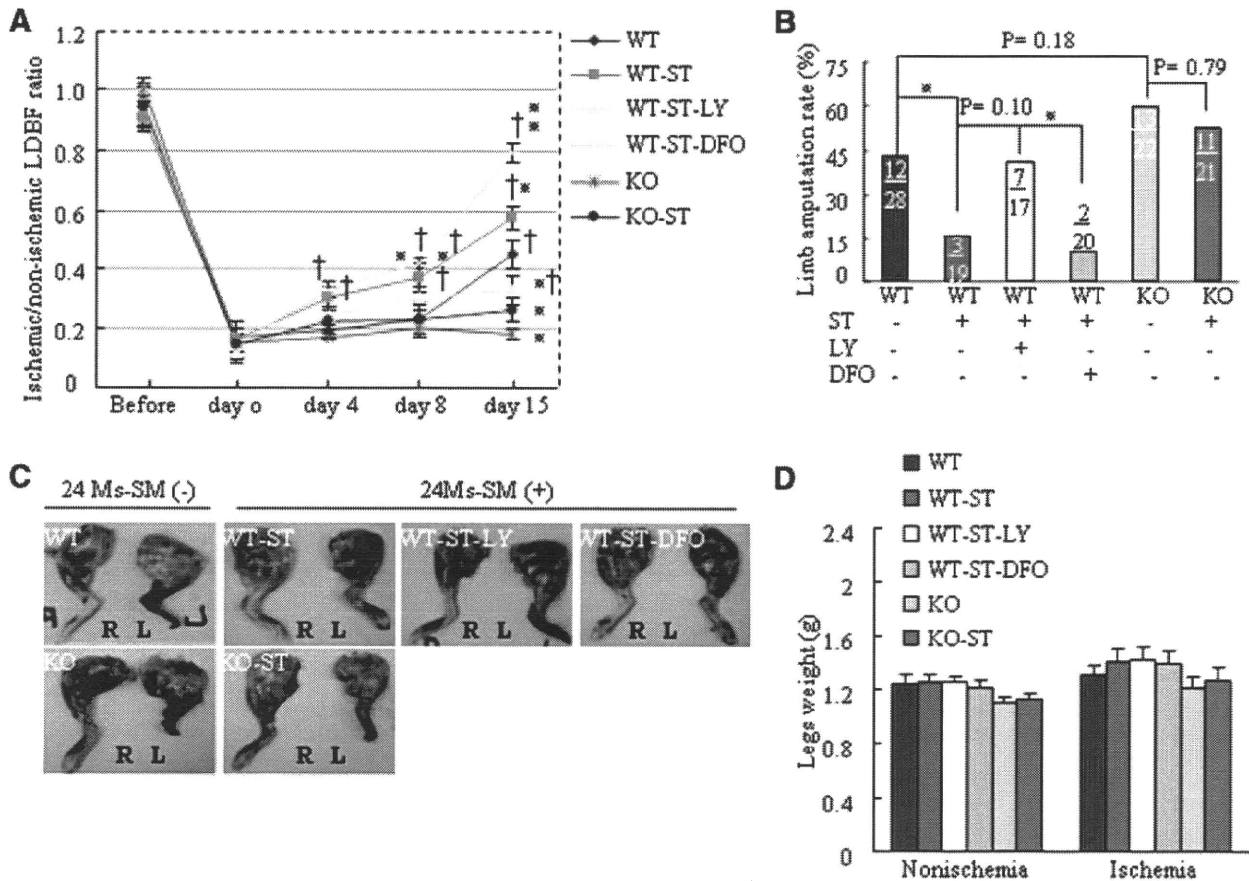
trials of stem and progenitor cell treatment for ischemic diseases have been disappointing in subjects of advanced age.<sup>11</sup> Impaired angiogenesis in advanced age might be due to an intrinsic decline in the regenerative capacity of vascular progenitors or a decline in a proregenerative niche.<sup>12</sup> On the other hand, physical training increases circulating EPCs in patients with ischemic syndromes.<sup>13</sup> Further work is necessary to determine whether exercise improves EPC mobilization and function in individuals of advanced age, as well as to determine the mechanisms underlying these processes.

Exercise promotes ischemic angiogenesis by increasing vascular endothelial growth factor (VEGF) in plasma or ischemic tissue in humans and animals<sup>14,15</sup>; however, angiogenic growth factors and related transcriptional factor hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) activity decreased in aged cell lines and animals.<sup>16,17</sup> In the present study, we investigate the effects of

swimming training (ST) on angiogenic mechanisms and HIF-1 $\alpha$  function in a mouse model of limb ischemia at advanced age. We evaluated whether ST was able (1) to enhance HIF-1 $\alpha$  transcriptional activity through activation of the insulin-like growth factor (IGF)-1-mediated phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway and attenuation of the prolyl hydroxylases (PHDs) degradation system, (2) to stimulate reactivation of VEGF and MMP-2 expression in ischemic tissue and BM-derived EPCs, (3) to improve EPC mobilization and homing to the vasculature, and (4) to enhance neovascularization in response to hypoxia.

## Methods

An expanded Methods section is available in the online-only Data Supplement.



**Figure 2.** ST restores ischemic revascularization in angiogenesis-defective 24-month-old mice by postoperative day 15. **A**, The ratio of ischemic-to-normal laser Doppler blood flow (LDBF) in aged  $MMP-2^{+/+}$  mice ( $n=8$  per group; † $P<0.05$  vs corresponding day 0, \* $P<0.05$  vs corresponding  $MMP-2^{+/+}$  mice during ischemia; 2-way repeated-measures ANOVA and Bonferroni post hoc tests). **B**, Quantitative analysis of foot amputation in 6 groups (\* $P<0.05$ ,  $\chi^2$  test). Upper number indicates number of amputations; lower number, number of animals. **C**, Photographs of typical hindlimbs of the 6 groups of mice. R indicates right (nonischemic); L, left (ischemic). **D**, Weights of ischemic and nonischemic legs of mice (paired Student *t* test). Ms indicates months.

**Mouse Model of Revascularization Without or With Exercise**

Studies of wild-type (WT;  $MMP-2^{+/+}$ ; Chubu Kagaku Shizai Co., Ltd. Nagoya, Japan) and  $MMP-2$  knockout (KO,  $MMP-2^{-/-}$ , gifted by S. Itohara RIKEN Brain Science, Institute, Wako, Saitama, Japan)<sup>5</sup> mice in a C57/BL6 background were approved by the Animal Studies Committee of Nagoya University. Male young (6 months) and aged (18 and 24 months) mice of both genotypes were subjected to unilateral hindlimb ischemic surgery and ST programs.

**Statistical Analysis**

Data are expressed as mean±standard error of the mean (SEM). Student *t* tests (for comparison between 2 groups) or 1-way ANOVA (for comparison of 3 or more groups) followed by Tukey post hoc tests were used for statistical analyses. The nonparametric Kruskal-Wallis test (Tukey-type multiple comparison) was used ANOVA for the gene expression data. Blood flow data were subjected to 2-way repeated-measures ANOVA and Bonferroni post hoc tests. The comparative incidence of limb amputation was evaluated by the  $\chi^2$  test. SPSS software version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) was used. A value of  $P<0.05$  was considered statistically significant.

**Results**

**Aging Reduces HIF-1 $\alpha$ -Induced Growth Factors and Impairs Neovascularization in Response to Hypoxia**

Serial laser Doppler blood flow measurements showed that aged WT mice (18 to 24 months old) had lower ratios of

ischemic-to-nonischemic blood flow (Figure 1A and 1B) than young (6-month-old) WT mice. The ratio decreased further from 18 to 24 months of age. The numbers of CD31<sup>+</sup>/c-Kit<sup>+</sup> progenitor cells in both BM and peripheral blood also decreased markedly in an age-dependent manner (Figure 1C), which suggests a vasculogenesis-specific impairment with age. The capillary density of nonischemic and ischemic muscle also correlated with age (Figure 1D and 1E).

**ST Restores Ischemic Neovascularization in Mice of Advanced Age (24 Months)**

On day 15 after the induction of ischemia, aged WT mice exposed to ST (WT-ST mice) had markedly higher blood perfusion than WT mice (Figure 2A), which suggests that ST stimulated neovascularization in response to hypoxia. This was further supported by data from longer-term ST (29 days; online-only Data Supplement Figure I). ST also increased capillary density (Figure 3A). HIF-1 $\alpha$ , which is regulated by the PI3K signaling pathway, is less stable and active in aged animals during ischemia.<sup>18,19</sup> We hypothesized that ST protects against HIF-1 $\alpha$  destabilization by activating the PI3K signaling pathway; the increased stability of HIF-1 $\alpha$  would then increase ischemic neovascularization. We tested this hypothesis by treating aged WT mice with LY2940029 (LY), an inhibitor of PI3K,