

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02186

研究課題名(和文) 近位大動脈ウインドケッセル機能-脳循環動態連関の解明：脳疾患発症予防の基礎研究

研究課題名(英文) Interaction between Windkessel Function of the Proximal Aorta and Cerebral Hemodynamics

研究代表者

菅原 順 (Sugawara, Jun)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究グループ長

研究者番号：00357261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,000,000円

研究成果の概要(和文)：脈波伝播速度法により近位大動脈ウインドケッセル機能を簡便に評価するための動脈推定式を作成した。これを用いて算出した指標(hbPWV)が脳循環動態の拍動性と相関することも示された。また、脳循環に対する姿勢の影響と近位大動脈機能の関与を検証し、立位から仰臥位への急激な姿勢変化が心臓一回拍出量を増大させ、脳の拍動性血流変動を引き起こすと考えられるが、持久性鍛錬者では、近位大動脈のウインドケッセル機能の向上により、脳循環動態が適正に調整されている可能性が示された。脳血管疾患の発症のリスク評価技術、並びに、リスク軽減につながる運動トレーニング介入に関して、有用な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管疾患は要介護の主要原因であり、その発症リスクが加齢とともに高まる。それゆえ、超高齢社会を迎えた本邦が取り組むべき火急的課題といえる。これを踏まえ本研究では、「発症のリスク評価」ならびに睡眠と身体活動のフォーカスを当てた「ライフスタイル・モディフィケーションによるリスクマネジメント」という観点から、脳血管疾患の発症予防に資する知見の集積を目指した。本研究で得られた成果は、脳血管疾患発症における近位大動脈のウインドケッセル機能の臨床医学的意義を明らかにするとともに、発症予防に資する知見を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Aortic stiffening augments cerebral hemodynamic pulsatility, a risk of cerebrovascular disease. We provided a simple formula to estimate the arterial path length for heart-brachial pulse wave velocity (hbPWV), a novel measure of proximal aortic stiffness. In addition, we found that hbPWV is a potential marker of proximal aortic stiffening. Besides, we examined the contribution of aortic compliance (an inverse index of stiffness) to the response of cerebral blood flow fluctuation to dynamic orthostatic challenge. A dynamic orthostatic challenge may evoke substantial cardiac and cerebral pulsatile fluctuation. Regarding this, we found that the lower aortic stiffness (higher compliance) in the endurance athletes accommodates the cardiac ejection and buffers the potential increase in pulsatility at end-organs such as the brain.

研究分野：循環生理学

キーワード：脳血管疾患 動脈スティフネス 加齢 運動

## 1. 研究開始当初の背景

伸展性に富む大動脈や頸動脈は、心臓から断続的に駆出される血流を平滑化し、絶え間なく末梢臓器へ運搬することで、虚血や拍動性血流変動といった物理的ストレスから脳を保護している(ウインドケッセル機能)。しかし、加齢等で動脈壁の硬化が進むと、ウインドケッセル機能は低下し、脳は物理的ストレスに慢性的に曝されることになる。これに関して、遠位大動脈及び頸動脈の伸展性低下が脳卒中の発症リスクとなることが示唆されている。ただし、動脈系で最も弾性に富み、心臓からの血液駆出を直接受ける近位大動脈のウインドケッセル機能と上記の脳血管疾患発症リスクとの関連は明らかになっていない。さらに、脳循環に対する姿勢の影響と近位大動脈ウインドケッセル機能の関与、ならびに、運動トレーニングによる近位大動脈のウインドケッセル機能の改善が脳循環に与える影響も不明である。

## 2. 研究の目的

脳血管疾患の発症予防に資する知見の集積を目指し、①近位大動脈ウインドケッセル機能評価法の開発、②近位大動脈ウインドケッセル機能と脳血管疾患リスクとの関係の検証、③脳循環に対する姿勢の影響と近位大動脈ウインドケッセル機能の関与の解明、④運動トレーニングによる近位大動脈のウインドケッセル機能の改善が脳循環に与える影響の解明、に取り組むこととした。

## 3. 研究の方法

### ①近位大動脈ウインドケッセル機能評価法の開発

大動脈起始部から上腕までの動脈脈波伝播速度(hbPWV)は、上行大動脈を含むため、近位大動脈ウインドケッセル機能を反映する可能性がある。しかし、湾曲を伴うことから、動脈長の計測が困難である。そこで、hbPWV計測のための動脈長推定式の開発を試みた。19~79歳の成人190名を対象に、MRIを用いて大動脈及び上腕動脈の3次元動脈画像を構築し、動脈長を実測した。重回帰分析と5-fold cross validation法を用いて、この動脈長の推定に有用な年齢、性別、身長などの生理学指標を同定した。さらに、作成した動脈長推定式を用いて計測したhbPWVの測定精度を検証した。

### ②近位大動脈ウインドケッセル機能と脳血管疾患リスクとの関係の検証

55-80歳の成人85名を対象に、近位大動脈ウインドケッセル機能の指標としてhbPWVを計測した。さらに、超音波ドップラー血流計を用いて、左右内頸動脈及び左右椎骨動脈血流速度を計測し、脳血管疾患リスク指標として拍動性指数を算定した。上記のすべての指標が取得できた68名を対象に相関分析を行い、各指標間の関係性を調べた。

### ③脳循環に対する姿勢の影響と近位大動脈ウインドケッセル機能の関与の解明

成人男性29名に、仰臥位姿勢で下半身陰圧負荷(-30mmHg)を付加し、軽度の起立負荷を模擬的に加えた時の脳循環動態を仰臥位安静状態と比較した。動脈波形から心臓一回拍出量(SV)を推定するとともに、経頭蓋ドップラー法にて中大脳動脈の血流速度を記録し、拍動性指数を算定した。

### ④急激な体位変化が脳循環に与える影響及び近位大動脈のウインドケッセル機能との関連

急激な体位変化(立位→仰臥位)でSVが増加した際に、脳循環動態がどう変化するかに関し、近位大動脈ウインドケッセル機能の関与ならびに習慣的持久性運動トレーニングとの関連を検討した。健康な若年者で習慣的に持久性トレーニングを行っているもの10名(ET群)と運動習慣のない者10名(SED群)に、下半身陰圧負荷(-30mmHg)を付加し、4分後に陰圧負荷の急速開放を行った。その際のSV、近位大動脈のウインドケッセル機能、及び脳循環動態をET群とSED群で比較した。近位大動脈のウインドケッセル機能はSVを大動脈脈圧(AoPP)で除した大動脈コンプライアンス(SV/AoPP)にて評価した。脳循環動態は、経頭蓋ドップラー法にて中大脳動脈の血流速度を記録し、拍動性指数と脳血管抵抗指数を算定した。

## 4. 研究成果

### ①近位大動脈ウインドケッセル機能評価法の開発

MRIから求めた動脈長で計算されたhbPWVの比較において、性及び身長から推定される動脈長から計算したhbPWVは強い相関関係( $r = 0.969$ )を示し、平均推定誤差は $-0.05 \pm 0.54$ m/sであった(図1)。推定式の変数に年齢を加えると、さらに相関係数は上がり、推定誤差も小さくなった( $r = 0.976$ ,  $0.00 \pm 0.43$ m/s)。一方、体表面で計測した胸骨-上腕部の直線距離を用いてhbPWVを計算した場合、MRIから求めた動脈長で計算されたhbPWVとの誤差は $2.64 \pm 0.94$ m/sとなった。以上の結果、被検者の年齢、性、身長を用いることにより、hbPWV計測に必要な動脈長を非常に精度よく推定できる可能性が示唆された。

## ②近位大動脈ウインドケッセル機能と脳血管疾患リスクとの関係の検証

近位及び遠位大動脈ウインドケッセル機能の指標として、hbPWV 及び頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV) を計測した。これらと左右内頸動脈及び左右椎骨動脈血流速度から算定した拍動性指数 (PI) との相関関係を調べたところ、hbPWV は左右の内頸動脈及び椎骨動脈 PI と有意な正の相関関係を示した ( $r = 0.261 - 0.447$ )。さらに、右内頸動脈 PI 及び左右の椎骨動脈 PI との相関係数は cfPWV よりも hbPWV で高値であった (右内頸  $r=0.400$  vs.  $r=0.383$ ; 右椎骨:  $r=0.325$  vs.  $r=0.310$ ; 左椎骨:  $r=0.447$  vs.  $r=0.176$ )。以上の結果は、近位大動脈ウインドケッセル機能の低下と脳循環動態の拍動性の増大とが関連する可能性を示唆する。

## ③脳循環に対する姿勢の影響と近位大動脈ウインドケッセル機能の関与の解明

SV、中大脳動脈最高速度及び拍動性指数は仰臥位安静時に比べ、LBNP 刺激中に有意に低下した。一方、平均動脈圧と中大脳動脈平均血流速度に有意な変化は認められなかった。LBNP 刺激に伴う SV の変化量は中大脳動脈最高速度と強い有意な相関関係を示した ( $r=0.617$ ,  $P<0.001$ )。以上の結果は、脳における拍動性変動は立位姿勢中に減弱され、それは SV の変化によるものであることが示唆された。

## ④急激な体位変化が脳循環に与える影響及び近位大動脈のウインドケッセル機能との関連

ベースラインの SV/AoPP は ET 群で有意に高値を示した。LBNP 解放により SV は増大したが、その程度は SED 群が  $14\pm 7\%$  (平均値 $\pm$ SD) だったのに対し、ET 群ではその倍の  $30\pm 15\%$  に及んだ (図 2 上)。また、SV/AoPP も LBNP 解放後に有意に増大し、その程度は SED 群に比し ET 群で有意に高値であった (図 2 下)。さらに、その変化量はベースラインの SV/AoPP と有意に相関した ( $r=0.636$ ,  $P<0.01$ )。しかしながら、中大脳動脈の最高血流速度及び拍動性血流速度の変化に群間差は認められなかった。これらの結果は、大動脈コンプライアンスが SV の増大を緩衝することで、脳等の末梢臓器に対するメカニカルストレスを減弱化するウインドケッセル効果が、持久性鍛錬者で高まっている可能性が示唆された。

本研究で得られた成果は、脳血管疾患発症における近位大動脈のウインドケッセル機能の臨床医学的意義を明らかにするとともに、発症予防に資する知見を提供するものである。

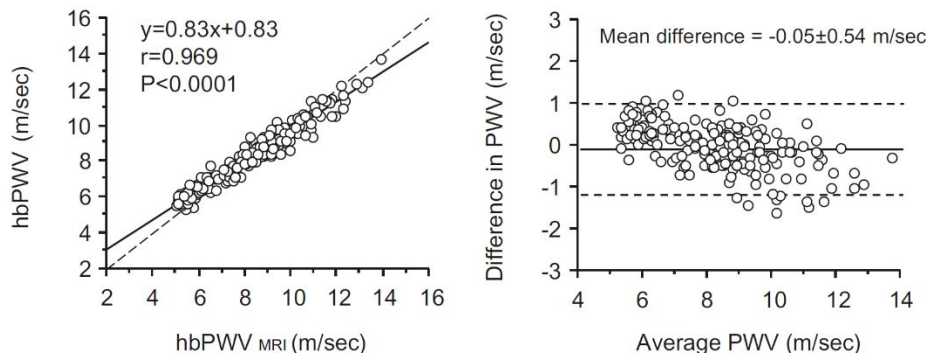


図 1 . MRI により計測した動脈長を用いて算出した心臓 上腕間動脈脈波伝播速度 (hbPWV) と今回提案した推定式で算出した hbPWV との相関関係 (左) 及び Brand-Altman's plot

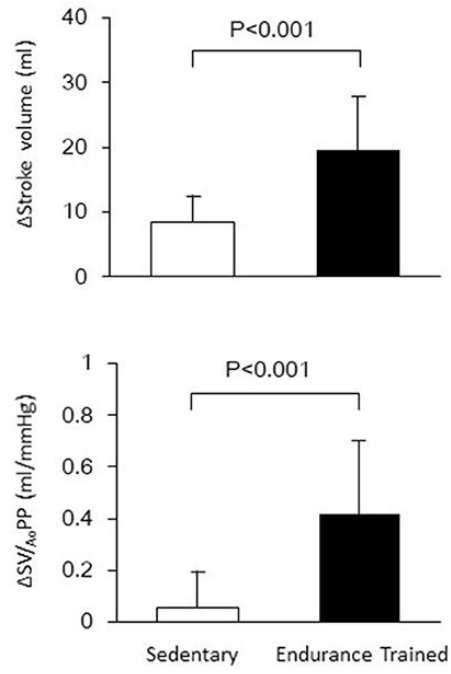


図2 . LBNP 解放に伴う心臓一回拍出量 (SV) 及び大動脈コンプライアンス指標 (SV/ $\Delta$ oPP) の変化量の比較 (運動習慣のない者 [Sedentary] vs. 持久性鍛錬者 [Endurance Trained])

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ninomiya Yuka, Tomoto Tsubasa, Ogoh Shigehiko, Imai Tomoko, Takahashi Koki, Sugawara Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Mild Orthostatic Stimulation on Cerebral Pulsatile Hemodynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2019.00230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Jun, Tomoto Tsubasa, Tanaka Hirofumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Arterial path length estimation for heart-to-brachium pulse wave velocity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 444 ~ 450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-018-0019-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugawara Jun, Tomoto Tsubasa, Tanaka Hirofumi	4. 巻 32
2. 論文標題 Heart-to-Brachium Pulse Wave Velocity as a Measure of Proximal Aortic Stiffness: MRI and Longitudinal Studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 146 ~ 154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajh/hpy166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Tomoto T, Sugawara J, Tarumi T, Chiles C, Curtis B, Pasha E, Zhang R.
2. 発表標題 CAROTID ARTERIAL STIFFNESS AND CEREBRAL BLOOD FLOW PULSATILITY IN PATIENTS WITH AMNESTIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樽味孝、東本翼、菅原順
2. 発表標題 周波数解析による頸動脈プロファイリング：加齢と身体活動量の影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugawara J, Tomoto T, Tarumi T
2. 発表標題 Impact of Aging on the Windkessel Function of Carotid Artery
3. 学会等名 Experimental Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugawara J, Tarumi T, Xing CY, Liu J, Tomoto T, Pasha E, Zhang R.
2. 発表標題 Cerebrovascular Impedance across the Adult Life Span
3. 学会等名 Experimental Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ninomiya Yuka, Tomoto Tsubasa, Ogoh Shigehiko, Imai Tomoko, Takahashi Koki, Sugawara Jun
2. 発表標題 Effects of Mild Orthostatic Stimulation on Cerebral Pulsatile Hemodynamics
3. 学会等名 American College of Sports Medicine Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	前田 清司  (Maeda Seiji)  (30282346)	筑波大学・体育系・教授   (12102)	
研究 分担者	樽味 孝  (Tarumi Takashi)  (40825858)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員   (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------