

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11302

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19886

研究課題名(和文)大学生を対象とした早期血管老化の実態調査

研究課題名(英文)Cross-sectional Survey of Early Vascular Aging in University Students

研究代表者

橋本 潤一郎 (Hashimoto, Junichiro)

宮城教育大学・保健管理センター・教授

研究者番号：50333795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：青年期学生を対象として血圧・血流脈波を非侵襲的に記録し、大動脈脈波伝播速度(PWV)と大動脈血圧を測定し、早期臓器障害の程度を調査した。血管老化の指標であるPWVが6m/s以上を示す対象者の割合は女性10%、男性20%であった。また、大動脈の脈圧が増加するほど、推定糸球体濾過量が減少することが明らかとなった。上記の結果より、本邦においても早期血管老化の傾向を有する青年期若年者が存在し、早期血管老化と関連する大動脈血圧の上昇が、初期の潜在的腎機能低下をもたらす可能性があることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化は心臓・脳・腎臓疾患の最大の原因であり、その予防は健康維持において極めて重要である。近年、急速に動脈硬化が進む早期血管老化(early vascular aging)現象が、将来の心血管病を引き起こすリスクとして注目されている。本研究は、青年期であっても初期の血管老化が出現し、大動脈血圧の上昇を介して腎障害を惹起する可能性があることを示唆した。将来の疾病予防を目指す健康管理において、若年時より動脈硬化を評価し、早期に予防を行うことが肝要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This cross-sectional study investigated pulsatile blood pressure and flow waveforms in adolescent subjects (university students) to measure aortic pulse wave velocity (PWV) and noninvasively estimate aortic blood pressure. PWV was higher in men than in women. PWV exceeded 6m/s in 10% of women and 20% of men. As aortic pulse pressure increased, estimated glomerular filtration rate was reduced accordingly. These results indicate 1) the actual existence of some university students with disproportionately advanced vascular age even in Japan, and 2) the possibility that aortic pressure elevation resulting from early vascular ageing can cause subclinical renal dysfunction.

研究分野：循環器内科学

キーワード：動脈硬化 老化 血流 血圧 血行動態 脈波分析 臓器障害 大学生

1. 研究開始当初の背景

(1) 動脈硬化は、心臓、脳、腎疾患を含む循環器系疾患発症の最大の原因であり、死亡率や disability を規定する重大な要因である。これまで動脈硬化は、中壮年期より生じ始め、比較的高齢となつてから心血管病を惹起すると考えられてきた。しかしながら、最近の研究によれば、動脈硬化は青年期や小児期からすでに始まっていることが推測される。動脈壁の変性(硬化)は一般に不可逆的で、いったん生じれば加速度的に進行する(引用文献)。近年、加齢に伴う通常の動脈硬化(normal vascular aging)に対して、動脈硬化が急速に進む現象を早期血管老化(early vascular aging: EVA)と呼び、早期の心血管疾患を誘発する潜在的病態として警鐘が鳴らされてきた()。

(2) しかしながら、早期血管老化の実際の頻度については、世界的にみてもほとんど検討がなされていない。海外の唯一の報告によれば、30歳未満の若年者において高率(26%)に早期血管老化を認めるといふ(Cunha PG et al. *J Hypertens* 2015,)。もし若年期から動脈硬化が予防されれば、心血管予後は顕著に改善するため、その有病状況を調べ、早期からの予防法を検討することは、特に本邦において急務と考えられる。

2. 研究の目的

(1) これまで、動脈硬化の評価には、主に形態学的方法(ブラーク計測など)や脈波伝播速度(PWV)などが用いられてきた。一方、本研究者は近年、新たな動脈硬化評価法として双方向性血流脈波分析法(逆流検出法)を独自に開発してきた(Hashimoto J et al. *Hypertension* 2010, 2011, 2013 および 2015)。そこで本研究では、これらの非侵襲的方法を活用し、血管老化の極初期段階と考えられる青年期の大学生等を対象とし、早期血管老化の頻度を含む実態を調査することを主な目的とした。

(2) さらに、早期血管老化の規定因子ならびに臓器障害との関連を横断的に検討し、運動や食事などに基づく早期血管老化の予防法について模索するための前向き追跡データベースの基盤作りを行うことを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 大学生および大学院生を含む見かけ上の健常者(apparently healthy subjects)を対象とした。非侵襲的な血圧脈波記録装置(applanation tonometry)を用いて、頸動脈・大腿動脈間PWV(cfPWV)、頸動脈・橈骨動脈間PWV、および中心大動脈ないし末梢動脈の血圧波形を記録した。また、超音波ドップラ法により、大動脈・頸動脈・四肢動脈上の血流波形を体表面から記録し、本研究者独自の分析法により定量化した。血圧波形を数理的に処理し、駆出波および反射波に分離し、動脈特性インピーダンスやコンプライアンスの計測を試みた()。

(2) 一部の対象者において、早期心障害(心エコー、心電図等)、早期腎障害(尿アルブミン、糸球体濾過量等)を評価した。運動・食事等の生活習慣情報について調査した。

(3) 上記の早期血管老化の有病度や、臓器障害・危険因子との関連について検討した。また、本横断研究対象を将来の前向き調査のためのコホートとして位置付け、データベースを構築して、早期血管老化の進展について追跡調査するための基盤作りを行った。

4. 研究成果

(1) 今回用いた非侵襲的測定は、青年期の学生に広く適用可能であることが確認された。特に、ドップラー血流測定に基づく血流波形分析から求められる指標は、青年期学生において安定した再現性の高いデータを得ることができることが実証できた。

(2) 血圧波形データ、血流波形データ、および関連データ(基本情報、生化学データ、臓器障害指標)を順調に蓄積し、横断的データベースを構築することができた。また、これらの横断的調査を経年的に継続することにより、年次的変化に関する検討が可能となった。また、データの集積によって、今後の前向き追跡調査の基盤となるデータベースを作成することができた。

(3) 早期血管老化の指標であるcfPWVの計測により、大学生・大学院生の平均cfPWVは男性が 5.4 ± 0.7 m/s、女性が 4.9 ± 0.7 m/sであり、男性がより高い値を示すことが明らかとなった。また、cfPWV >6 m/sを示す対象者の割合は男性で20%、女性で10%であり、見かけ上の健康者でも早期血管老化の傾向を呈する対象者が存在することが示された。

(4) 記録した橈骨動脈波形を、伝達関数により大動脈血圧波形に変換し、さらに上腕血圧で補正して中心大動脈血圧を推定した。その結果、大動脈の脈圧が増加するほど推定糸球体濾過量(eGFR)が有意に減少することが明らかとなった()。

(5) 上記の結果より、本邦においても、早期血管老化の傾向を有する青年期学生が存在する可能性があること、また血管老化と密接に関連する大動脈血圧の上昇が、早期(初期)の無症候性腎臓機能低下をもたらす場合がありうる事が推測された()。

(6) 血流波形分析から、青年期学生において高齢者とは異なる特徴的波形が認められることが確認された。今後、血流波形と早期血管老化に関する関連について更なる分析を予定している。

<引用文献>

Hashimoto J, et al. Physical factors in arterial ageing. Oxford Textbook of Geriatric Medicine (3rd edition), Oxford University Press, 2017.

Kotsis V, et al. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens* 2011;29:1847-1853.

Cunha PG, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: From arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens* 2015;33:1438-1445.

Hashimoto J, et al. Pulse pressure amplification, arterial stiffness, and peripheral wave reflection determine pulsatile flow waveform of the femoral artery. *Hypertension* 2010;56:926-933.

Hashimoto J, et al. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011;58:839-846.

Hashimoto J, et al. Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: Potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension. *Hypertension* 2013;62:542-549.

Hashimoto J, et al. Aortic blood flow reversal determines renal function: potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension* 2015;66:61-67.

Hashimoto J, et al. Carotid flow augmentation, arterial aging, and cerebral white matter hyperintensities: Comparison with pressure augmentation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2018;38:2843-2853.

橋本 潤一郎 . 第 21 回フィジカルヘルスフォーラム 2019 (山形) .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Junichiro Hashimoto, Berend E. Westerhof, Sadayoshi Ito	4. 巻 38
2. 論文標題 Carotid flow augmentation, arterial aging, and cerebral white matter hyperintensities: Comparison with pressure augmentation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 2843-2853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311873	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
1. 著者名 Takeshi Fujiwara, Yuichiro Yano, Satoshi Hoshide, Hiroshi Kanegae, Junichiro Hashimoto, Kazuomi Kario	4. 巻 31
2. 論文標題 Association between change in central nocturnal blood pressure with change in urine albumin-creatinine ratio by a valsartan/amlodipine combination: a CEPT study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hypertens	6. 最初と最後の頁 995-1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy078	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 -
1. 著者名 Junichiro Hashimoto	4. 巻 24
2. 論文標題 Central hemodynamics for management of arteriosclerotic diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 765-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.40717	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 Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito	4. 巻 35
2. 論文標題 Central diastolic pressure decay mediates the relationship between aortic stiffness and myocardial viability: potential implications for atherosclerosis-induced myocardial ischemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hypertens	6. 最初と最後の頁 2034-2043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001436	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 -

1. 著者名 Eikan Mishima, Takehiro Suzuki, Kazumasa Seiji, Yasutoshi Akiyama, Hideki Ota, Junichiro Hashimoto, Kei Takase, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito	4. 巻 19
2. 論文標題 Selective embolization therapy for intrarenal artery stenosis causing renovascular hypertension: Efficacy and follow-up renal imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Hypertens	6. 最初と最後の頁 1028-1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.13040	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 Eikan Mishima, Takehiro Suzuki, Junichiro Hashimoto, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito	4. 巻 18
2. 論文標題 'Lead pipe'-like stiff aorta with grossly widened pulse pressure in burned-out Takayasu arteritis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jex047	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 -

1. 著者名 Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke	4. 巻 30
2. 論文標題 Inflammation and arterial stiffness in chronic kidney disease: Cause or consequence?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Hypertens	6. 最初と最後の頁 350-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpx007	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 Eikan Mishima, Shu Umezawa, Takehiro Suzuki, Miki Fujimura, Michiaki Abe, Junichiro Hashimoto, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito	4. 巻 22
2. 論文標題 Low frequency of cervicocranial artery involvement in Japanese with renal artery fibromuscular dysplasia compared with that of Caucasians	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 1294-1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1575-1	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 -

1. 著者名 Kazuo Eguchi, Hiroshi Miyashita, Tsuneo Takenaka, Yasuharu Tabara, Hirofumi Tomiyama, Yasuaki Dohi, Junichiro Hashimoto, Takayoshi Ohkubo, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada	4. 巻 41
2. 論文標題 High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 947-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0075-8	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 -

1. 著者名 橋本 潤一郎	4. 巻 76
2. 論文標題 新規バイオマーカー：脈波	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1402-1408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	4. 巻 25
2. 論文標題 Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 846-984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.GL2017	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 橋本 潤一郎
2. 発表標題 中心血行動態評価に基づく高血圧性臓器障害の予測
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 潤一郎
2. 発表標題 再考「中心血圧」～高血圧診療の新たな指標
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Hashimoto
2. 発表標題 Aortic stiffness and hemodynamics in chronic kidney disease
3. 学会等名 Pulse of Asia 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junichiro Hashimoto, Berend E. Westerhof, Sadayoshi Ito
2. 発表標題 Differential characteristics of aortic blood pressure and carotid blood flow augmentation: Associations with aortic stiffness and implications for microvascular brain damage
3. 学会等名 28th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Prevention（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 潤一郎
2. 発表標題 脳腎連関の血行動態機序と大動脈硬化の影響
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junichiro Hashimoto, Berend Westerhof, Sadayoshi Ito
2. 発表標題 Differential characteristics between aortic blood pressure augmentation and carotid blood flow augmentation: clinical implications for cerebral white matter hyperintensities
3. 学会等名 Artery 18 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 潤一郎
2. 発表標題 Vascular Healthと腎臓
3. 学会等名 第21回フィジカルヘルスフォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Hashimoto
2. 発表標題 Carotid blood flow augmentation has differential characteristics from aortic pressure augmentation: Clinical implications for cerebral white matter hyperintensities with advancing age
3. 学会等名 第83回日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 潤一郎
2. 発表標題 中心大動脈の血圧と腎臓
3. 学会等名 第60回日本腎臓病学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三島 英換、鈴木 健弘、橋本 潤一郎、阿部 高明、伊藤 貞嘉
2. 発表標題 著明な脈圧増大を伴う鉛管様大動脈と多発動脈狭窄を呈する陳旧性高安動脈炎の1例
3. 学会等名 第6回日本臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 1357
3. 書名 Oxford Textbook of Geriatric Medicine (3rd edition): Physical factors in arterial ageing.	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 頸動脈血流の波形分析に基づく疾患の評価	発明者 橋本 潤一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-13832	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----