

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590793

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームにおける血管老化予防の新戦略

研究課題名(英文)A New Strategy for the prevention of vascular aging in subjects with metabolic syndrome

研究代表者

江口 和男(EGUCHI, KAZUO)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：80364503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究でテロメア長は、(1)性別に関係なく、年齢と有意な負の相関関係を示す。(2)動脈硬化指標であるbaPWVや橈骨動脈AIとは相関しない。ただし、男性では頸動脈AIとの間に有意な負の相関がみられた。(3)血管内皮機能と関連が見られなかった。(4)血清Crとの間に有意な負の相関を認めたと、男女別の解析では女性でのみ認められた。白血球中テロメア長は、海外の疫学データで動脈硬化性疾患を反映するとされるが、循環器内科に通院する日本人患者では再現されなかった。確かにテロメア長は暦年齢とは有意な相関があるものの、血管の老化を反映しておらず、むしろ日本人においては腎臓の老化指標である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, leukocyte telomere length (LTL) was:
(1)Inversely associated with chronological age both in men and women.(2)Not associated with vascular stiffness markers such as baPWV and radial augmentation index (AI).(3)Not associated with endothelial function.
(4)Inversely associated with serum creatinine level. When analyzed by gender, it was significant only in women.
Although LTL has been reported to be associated with atherosclerotic diseases in epidemiological studies, that was not reproduced in our subjects with cardiovascular diseases. LTL was significantly associated with chronological age, LTL did not reflect the status of vascular aging. However, LTL could be a marker of kidney aging in out Japanese patients.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：循環器内科学・臨床心血管病態学

キーワード：テロメア長 生活習慣病 血管内皮機能 細胞老化

1. 研究開始当初の背景

肥満から高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、動脈硬化が連鎖的に起こり、最終的には心筋梗塞や脳梗塞のような脳・心血管系の病気の発症に至るまでの流れは血管の老化が原因である。メタボリックシンドロームのようなリスクの集積では個々の危険因子が確立する以前から動脈硬化が進みやすいため、特定健診ではメタボリックシンドロームの対象者において、リスクの程度に応じて情報提供、動機付け支援、積極的支援の3段階の特定保健指導を行っており、早期の生活習慣改善指導による介入を行っている。早期の積極的リスク管理を早期の血管老化のタイミングで行えば、正常の血管老化に近づけることができ、successful agingをもたらしうることが可能となる。したがって、危険因子が確立された後よりも、危険因子の“発症”早期の段階で血管老化が進行するため、この段階で適切なインターベンションを行うことが重要と考えられる。

しかし、対象者によっては保健指導のみでは限界があり、生活習慣の改善やリスクファクターの改善がうまく進まない場合もある。

2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、危険因子を1つ以上持つ生活習慣病の早期患者において、以下の5項目を検証することであった。

1) 生活習慣の改善指導と同時に高血圧、糖尿病、脂質異常症の各ガイドラインに基づいた薬物治療による早期かつ短期の介入を3ヶ月間行い、その際の危険因子、体重、自律神経機能、血管内皮機能、動脈硬化度、テロメア長を介入前と介入1年後に評価し、早期かつ短期の薬物療法が有効かどうかを検討する。

2) 生活習慣病早期の患者の血管老化は、どの項目の治療が有益かについて交感神経活性や血管内皮機能から評価し、従来どおりのアプローチと比較する。

3) これらの患者の予後を追跡し、保健指導プラス早期かつ短期薬物療法による介入療法が従来の保健指導のみに比べて有用かどうかを評価する。

4) 高血圧、糖尿病、脂質異常症の新規発症率を評価する。

5) 1年後における短期薬物療法終了後の薬物療法(再)導入率を評価する。

このように、本研究は当初、生活指導+早期薬物治療の介入群と非介入群の2群に分けてベースラインと1年後で各指標を比較するというプロトコルであったが、テロメア長の変化が1年間だと有意な変化をもたらすことが難しいということが判明したため、研究開始の時点で single arm の研究として症例数を増やし、

1) ベースライン(2009-2010年)におけるテロメア長と動脈硬化性指標や血管機能指標

との関連、2) ベースラインのテロメア長の予後との関連をみる研究に変更した。

3. 研究の方法

1) 動脈硬化度

橈骨動脈の augmentation index, 脈波伝播速度(baPWV)を測定した。

2) 血管内皮機能

Flow-mediated vasodilatation (FMD)による血管内皮機能評価。

3) 白血球中テロメア長

細胞老化のマーカである白血球中テロメア長を血液検体から測定した。

4) 腎機能、脂質代謝、糖質代謝、尿酸値も合わせて測定した。

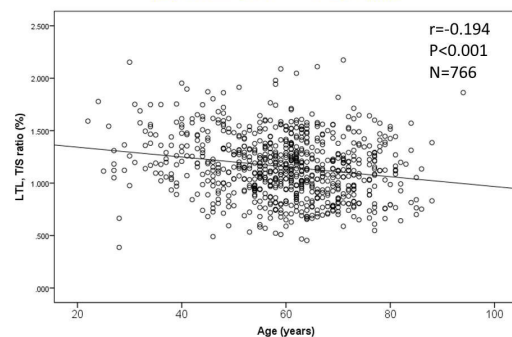
4. 研究成果

(1)本研究の解析対象者は合計 770 名で、平均年齢 59.5 ± 12.2 歳、男性 58%、平均 BMI 25.1 ± 4.6 kg/m²であった。

テロメア長(T/S ratio)は男性 $1.13 \pm 0.29\%$ 、女性 $1.20 \pm 0.31\%$ (P=0.002)と男性で有意に短かった。

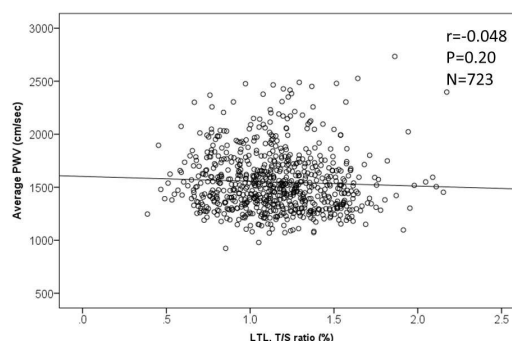
(2)まず、年齢とテロメア長の相関を全体でみたところ、下図のように有意な負の相関関係を認めた。

年齢と白血球中テロメア長の相関



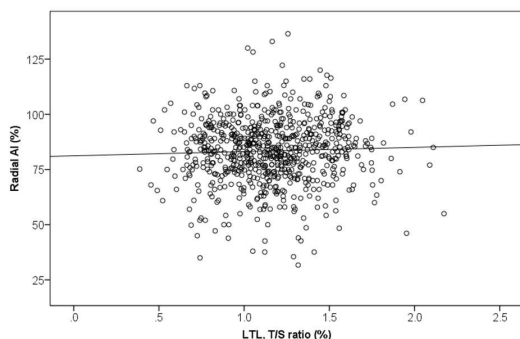
(3)テロメア長と動脈硬化性指標との関連
下図のように、テロメア長と脈波伝播速度(baPWV)の間に有意な相関関係を認めなかった。

白血球中テロメア長とPWVの相関



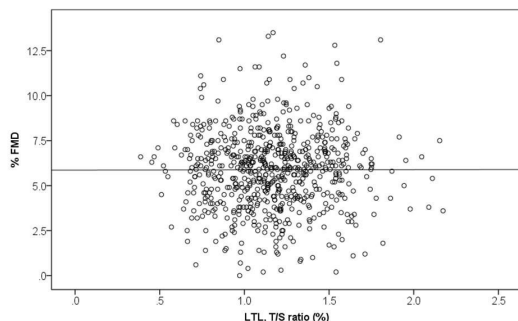
また、テロメア長と橈骨動脈 AI の間にも有意な相関関係を認めなかった。

白血球中テロメア長と橈骨動脈AIの相関



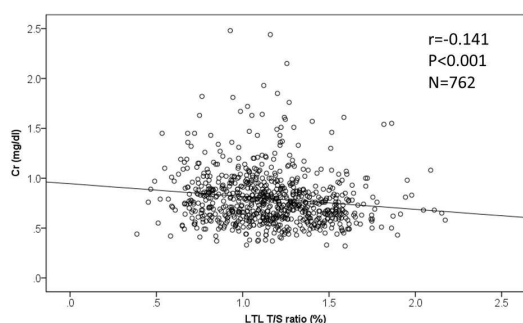
(5) 続いて、テロメア長と血管内皮障害指標である FMD の間にも有意な関係は認められなかった。

白血球中テロメア長と%FMDの相関



(6) 一方、テロメア長と血清 Cr 値の間に有意な逆相関を認めた。

白血球中テロメア長と血清Crの相関



(7) その他

男女別で解析したところ、男女ともに年齢とテロメア長は有意な負の相関関係を示した。女性では、テロメア長と BMI の間に有意な正相関 ($r=0.11$, $P=0.047$, $N=321$)、テロメア長と血清 Cr との間に負の相関関係 ($r=-0.15$, $P=0.009$, $N=321$) を示した。一方、男性ではこれらについて有意な相関関係を認めなかった。

一方男性では年齢以外では頸動脈の AI とのみ有意な負の相関が認められた ($r=-0.16$, $P=0.015$, $N=234$)。

【結果のまとめと考察】

今回の研究では、テロメア長のデータを包括的な biological aging の指標として心血管疾患のハイリスク患者を抽出するのに生かし、心血管合併症が起こる以前の段階から介入が必要な患者のマーカーとして使い、それを治療成功の指標にできないかどうかというものであった。今回得られた結果は

- (1) テロメア長は性別に関係なく、年齢と有意な負の相関関係を示す。
- (2) テロメア長と動脈硬化指標である baPWV、橈骨動脈 AI は相関しない。ただし、男性では頸動脈 AI とテロメア長の間にも有意な負の相関がみられた。
- (3) テロメア長とさらに早期の動脈硬化マーカーである血管内皮機能とも関連が見られなかった。
- (4) テロメア長と血清 Cr は有意な負の相関を認めたが、男女別の解析では女性でのみこの関係が認められた。
- (5) 女性ではテロメア長と BMI の間に有意な正相関を認めた。

これらの結果の解釈として、日本人においてテロメア長は加齢により有意に短縮しているため少なくともある程度の正常の加齢現象を反映していると考えられる。しかし、動脈硬化指標やそれ以前の血管内皮機能との相関がなかったことから、いわゆる血管の老化現象を反映するとは言えない。本研究はサンプルサイズが大きく、患者単位で臓器障害を評価しているため、信頼に足るデータと言える。

テロメア長と血清クレアチニンが関連していた点であるが、日本人、特に女性において、テロメア長が腎実質や腎血管の老化を反映するマーカーかもしれない。クレアチニンは筋肉量も反映するため加齢によるサルコペニアがこの結果に影響している可能性がある。しかし、本研究の対象者はすべて外来通院可能で ADL が保たれている患者であったため、その可能性は低く、腎機能を反映しているのかもしれない。また、女性においてテロメア長と BMI が正相関を示したことは、加齢の要素が交絡因子として関わっていることが考えられる。

【結論】

白血球中テロメア長は、海外の疫学データで動脈硬化性疾患を反映するとされているが、循環器内科に通院している日本人患者では再現されなかった。確かにテロメア長は暦年齢とは有意な相関があるものの、血管の老化を反映しておらず、むしろ日本人においては腎臓の老化指標である可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

Eguchi K, Murakami A, Horaguchi T, Kato M, Miyashita H, Kario K. Percutaneous transluminal angioplasty for peripheral artery disease confers cardiorenal protection. J Hum Hypertens. 2014 Jan;28(1):51-5. 査読有
doi: 10.1038/jhh.2013.37.

Eguchi K, Hoshide S, Shimada K, Kario K. How many clinic BP readings are needed to predict cardiovascular events as accurately as ambulatory BP monitoring? J Hum Hypertens. 2014 Feb 20. [Epub ahead of print]査読有
doi: 10.1038/jhh.2014.8.

Eguchi K, Kuruvilla S, Ishikawa J, Ogedegbe G, Gerin W, Schwartz JE, Pickering TG. Correlations between different measures of clinic, home, and ambulatory blood pressure in hypertensive patients. Blood Press Monit. 2011 Jun;16(3):142-8. 査読有
doi:10.1097/MBP.0b013e328346d66.

[学会発表](計 1件)

Eguchi K, Hoshide S, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Short Sleep Duration and Glycemic Control Have Synergic Effect on Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. American Heart Association:2013, November; Dallas

6. 研究組織

(1)研究代表者

江口 和男 (Eguchi, Kazuo)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：80364503

(2)研究分担者

苅尾 七臣 (Kario, Kazuomi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：60285773

甲谷 友幸 (Kabutoya, Tomoyuki)
自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：00458291

小森 孝洋 (Komori, Takahiro)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：80406107