

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25702045

研究課題名(和文) 動脈硬化の加齢変化の個人差を生むメカニズムの解明 - 10年間の追跡に基づく検討 -

研究課題名(英文) Underlying Mechanisms of Individual Difference in Age-related Arterial Stiffening

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・人間情報研究部門・主任研究員

研究者番号：00357261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化度の加齢変化の個人差に対する遺伝的要因と身体活動水準の影響を検討した。2003-05年に動脈ステイフネス計測を行った成人90名(うち女性39名)を対象に、2013-15年に再度動脈ステイフネス計測を行うとともに、身体活動量を調査した。初回参加時の年齢は 52 ± 14 歳、フォローアップ期間は 10 ± 0.9 年であった。動脈ステイフネスは10年後に平均12%増大したが、15METs/週以上実施していた者では著明に低値(+5.4%)であった。有酸素性運動を習慣的实施が加齢に伴う動脈ステイフネス増大を抑制し得ることが明らかとなった。今後、遺伝子多型と日常の身体活動状況との相乗効果の検証を進める。

研究成果の概要(英文)：Arterial stiffness increases with age and becomes a strong risk for future cardiovascular disease. We determined underlying mechanisms of individual difference in age-related arterial stiffening from the view of genotype (e.g., polymorphism) and regular physical activity. We re-performed arterial stiffness measurement in 90 individuals (39 women, baseline age: 53 ± 15 yrs) who engaged other experiments conducted in our laboratory approximately 10 years ago. Arterial stiffness increased by 12% in average, but individuals who had <15 METs/wk of regular aerobic exercise exhibited substantially smaller magnitude of age-related increase in arterial stiffness (+5.4%). This longitudinal investigation confirms the favorable effect of regular physical activity on age-related arterial stiffening. We are investigating the effect of interaction between genotype and regular physical activity.

研究分野：循環生理学

キーワード：動脈硬化 心血管疾患リスク 加齢 身体活動 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

大動脈や頸動脈などの心臓の近くに位置する動脈は伸展性に富み、心臓からの血液駆出によって生じる拍動性の血圧変動を緩和する。しかしながら、加齢に伴う動脈壁の組成変化と血管平滑筋の緊張性増大によりこの機能は低下する(動脈硬化)。動脈硬化の増大は、収縮期高血圧症および心臓や脳などの循環器疾患の発症リスクになることが明らかとなっている(Laurent et al. Stroke 2003; Vlachopoulos et al. J Am Coll Cardiol 2010)。一方で、同じ年代であっても動脈硬化度に大きなばらつきがあり、動脈硬化の加齢変化の個人差の存在が示唆される。この背景には、先天的因子(遺伝的要因)と後天的因子(生活習慣等)の関与が想定される。

遺伝的要因については、2000年以降のヒトゲノム解析の結果、遺伝子領域中の塩基配列の多様性(遺伝子多型)の関与など、その詳細が明らかとなりつつある。ヒト塩基多型(SNP)はゲノム上に100万-1,000万個程度存在し、その型や型の組み合わせが個々の特性に大きく影響する。申請者の研究グループでは、血管平滑筋の緊張性調節に関連する2種類の遺伝子多型に関して、望ましい組み合わせのタイプの中高年者に比して、そうでない組み合わせのタイプの中高年者では高血圧症の発症リスクが7倍以上も高いことを報告した(Misono et al. J Hypertens 2009)。動脈硬化は血圧と密接な関係にあることから、血圧と同様に動脈硬化の加齢変化が著しい遺伝子パターンが存在する可能性は高い。身体活動の影響に関しては、習慣的な身体活動の実施によって中高齢者の動脈硬化を改善し得ることを、申請者を含む複数の研究グループが報告している(Sugawara et al. Am J Hypertens 2006)。さらに、日常の身体活動や運動トレーニングによる動脈硬化の改善効果の個人差に関連する遺伝子多型の存在についても、申請者の研究グループを含め複数の報告がある(Iemitsu et al. Hypertens 2006; Hayashi et al. Med Sports Sci Exer 2008)。しかしながら、これらの検討は断面的研究、もしくは比較的短期間の縦断的検討にとどまっており、厳密な意味で加齢に伴う個体内での変化を十分フォローしているとは言い難い。さらに、トレーニング効果が小さい遺伝子特性を有する者に対しても対応策についても十分検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では10年間の長期観察に基づき、動脈硬化度の加齢変化の個人差に対する遺伝的要因と後天的要因(身体活動水準)の影響を検討する。

3. 研究の方法

1) 対象

2003-2005年に申請者が循環器系指標および日常身体活動量の測定を行った成人(約

450名)に研究への協力を募り、承諾が得られた者を対象に、10年経過後のデータとして血圧、動脈硬化度、身体活動量を測定することとした。また唾液を採取し、遺伝子多型解析を行うこととした。しかし、プロジェクト開始後、実験協力者の確保がなかなか進まなかったため、新規の実験協力者を追加募集し、横断的検討を並行して進めることとした。

2) 測定項目

循環機能指標：動脈硬化度の指標として動脈脈波伝播速度(Pulse wave velocity: PWV)および頸動脈コンプライアンスを測定する(オムロン・コーリン社製 FormPWV/ABI および超音波エコー装置を使用)。安静時血圧および心拍数も併せて測定する。大動脈圧は、一般的伝達関数を用いたソフトウェア(SphygmoCor: AtCor社製)を使用し、橈骨動脈もしくは頸動脈の血圧波形から推定した。PWVは、頸動脈-大腿動脈間(carotid-femoral PWV: cfPWV)、上腕-足首間PWV(brachial-ankle PWV: baPWV)、心臓-上腕間PWV(heart-brachial PWV: hbPWV)、頸動脈-上腕動脈間PWV(carotid-brachial PWV: cbPWV)、大腿-足首間PWV(femoral-ankle PWV: faPWV)を計測した。

身体活動量：質問紙により過去10年間の身体活動状況を調査した。

遺伝子多型：唾液を採取し、我々が既に報告している血圧および動脈硬化に対する加齢ならびに運動トレーニング効果に関連する遺伝子(β 2-アドレナリン受容体、一酸化窒素合成酵素3、エンドセリンAおよびB受容体、エンドセリン変換酵素1、心房性ナトリウム利尿ペプチド、エストロゲン受容体 α)の一塩基配列変異多型(SNP: single nucleotide polymorphisms)をTaqman assay法などのPCRベースの方法にて解析した。

4. 研究成果

1) 習慣的身体活動の影響

2003~2005年に動脈スティフネス計測を行った成人90名(男性51名、女性39名)を対象に、2013~2015年に再度動脈スティフネス計測を行うとともに、身体活動量を質問紙およびヒアリングにて調査した。被験者全員の初回参加時の年齢は 52 ± 14 歳(mean \pm SD)。フォローアップ期間は平均 10 ± 0.9 年であった。動脈スティフネスの指標であるbaPWVは10年後に平均12%増大した(13.4 ± 2.6 vs. 14.9 ± 3.1 m/s, $P < 0.0001$)。有酸素性運動の実施状況に着目すると、15METs/週以上実施していた群のbaPWVの変化率は $+5.4 \pm 9.9\%$ にとどまっており、5METs/週末満および5~15METs/週の有酸素性運動実施群の変化率よりも著明に低値であった(それぞれ $+13.2 \pm 10.6\%$ 、 $+13.7 \pm 11.3\%$ 、図1)。有酸素性運動を習慣的に実施し続けることで、加齢に伴う動脈スティフネスの増大を抑制し得ることが、10年間の縦断的検討により明らかと

なった。

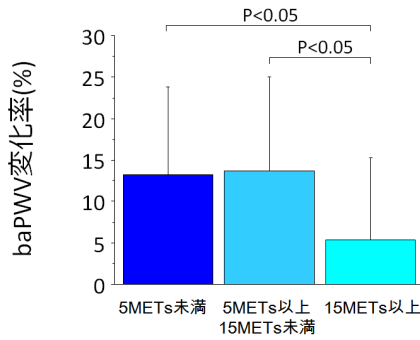


図1. 10年間のbaPWVの変化量：1週間の身体活動量の違いによる比較

2) 遺伝子多型の影響

遺伝子多型の関与については、現在、解析を進めている。今後、遺伝子多型と日常の身体活動状況との相乗効果の検証を進める予定である。

3) 加齢に伴う動脈硬化度増大の部位特性*

中心動脈のウインドケッセル機能低下は心血管および末梢臓器疾患を誘因する。ウインドケッセル機能に関しては、内径が大きく、かつ弾性に富む近位大動脈（上行大動脈、大動脈弓）の寄与が大きいと考えられるが、現在普及しているcfPWVやbaPWVは近位大動脈を含んでいない。本研究では、近位大動脈を含むhbPWVに着目し、加齢変化特性および中心血圧との関連について、他のPWV指標と比較した。190名（18-79歳）を対象に、cfPWV、baPWV、hbPWVを計測した。加えて、筋性動脈主体のPWVであるcbPWVとfaPWVも計測し、加齢変化特性および大動脈循環指標との関連性を検討した。

全てのPWV指標は年齢と相関した（ $r=0.47-0.79$ 、図2）が、加齢に伴う変化率はhbPWVが最も大きく（12.1%/decade）、cbPWVとfaPWVで低値となった（4.2-4.9%/decade、図3）。大動脈収縮期血圧との相関はbaPWVが他のPWV指標よりも高かったが、上腕収縮期血圧で補正した場合にはhbPWVが最高値を示した（ $r=0.414$ ）。さらに、身長からの推定動脈長を用いた場合にも同様の結果が得られた。

hbPWVは近位大動脈の著明な加齢変化を反映し、かつ心血管疾患発症リスクである中心血圧との関連性も強いことが明らかとなった。これらの結果より、近位大動脈のステイフネス評価の重要性を示唆することが示唆され。

*本研究成果は、当初の研究目的にはなかった加齢単独の影響を検証したものである。脳血管疾患の発症リスクとの関連を示唆する、臨床医学的に非常に有用な知見であるといえる。

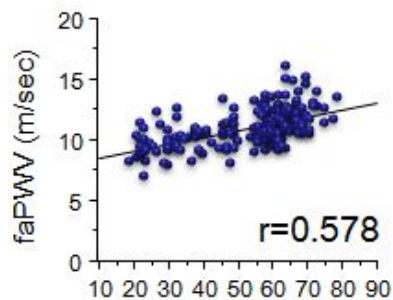
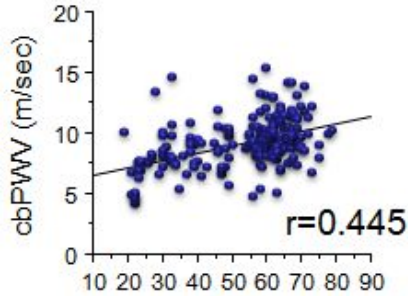
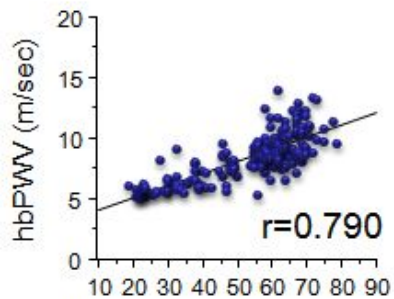
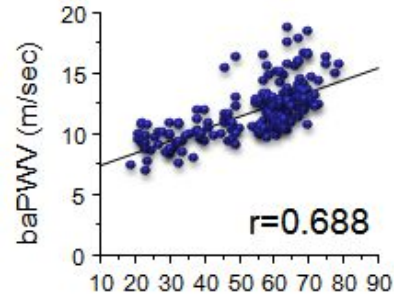
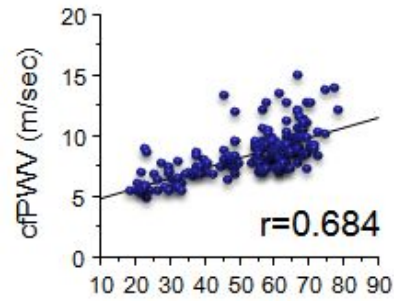


図2. PWVの加齢変化：部位による違い

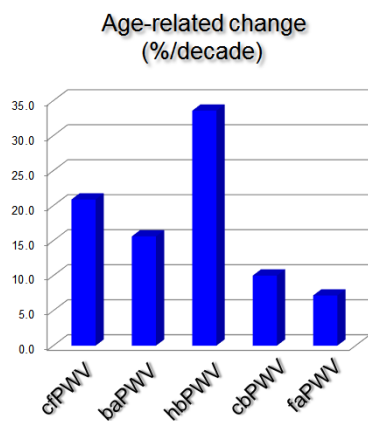
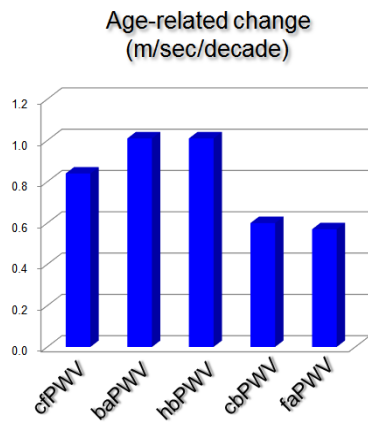


図3 . PWV の 10 年間の変化量
(上 : 絶対変化量、下 : 相対変化量)

参考文献

Laurent et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6

Vlachopoulos et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27.

Misono et al. Combination of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor and nitric oxide synthase 3 genes increases the risk for hypertension. *J Hypertens*. 2009 Jul;27(7):1377-83.

Sugawara et al. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2006 Oct;19(10):1032-6.

Hayashi et al. Estrogen receptor-alpha genotype affects exercise-related reduction of arterial stiffness. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Feb;40(2):252-7.

Iemitsu et al. Polymorphism in endothelin-related genes limits exercise-induced decreases in arterial stiffness in older subjects. *Hypertension*. 2006 May;47(5):928-36.

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)

1. Sugawara J, Hayashi K, Tanaka H. Arterial Path Length for Arterial Stiffness: Methodological Consideration. *Am J Hypertens* 29(11): 1237-1244, 2016
2. Tomoto T, Maeda S, Sugawara J. Influence of blood flow velocity on arterial distensibility of carotid artery in healthy men. *J Physiol Sci* 67(1):191-196, 2017
3. Tomoto T, Maeda S, Sugawara J. Relation between Arterial Stiffness and Aerobic Capacity: Importance of Proximal Aortic Stiffness. *Eur J Sport Sci* 17(5):571-575, 2017

[学会発表](計5件)

[一般発表]

1. Sugawara J, Tomoto T, Maeda S. Influence of Blood Flow Velocity on Arterial Distensibility of Carotid Artery in Healthy Men , Experimental Biology 2016 , San Diego, 2016/04/05
2. 菅原 隼, 東本 翼. 動脈スティフネスの加齢変化に対する習慣的な有酸素性運動の効果—10年間のフォローアップ研究— . 第4回日本介護福祉健康づくり学会 . 柏の葉キャンパス、2016/11/04
3. 菅原 隼, 東本 翼, 田中博文. 近位大動脈スティフネスの臨床医学的意義 ,第16回臨床血圧脈波研究会 ,東京 ,2016/06/04

[招待講演]

1. 菅原 隼. 動脈スティフネスを評価する. 第30回呼吸研究会・運動と循環合同研究会,和歌山市, 2015/09/17
2. Sugawara J. Influence of Regular Physical Activity on Vascular Aging. Annual Convention & Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology , Taipei, 2016/05/15

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 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・

人間情報研究部門・主任研究員

研究者番号：00357261

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

前田 清司 (MAEDA, Seiji)

筑波大学体育系・教授