

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02528

研究課題名(和文) 一般日本人女性における潜在性動脈硬化と脳萎縮の実態解明

研究課題名(英文) Subclinical atherosclerosis and brain atrophy in the general Japanese women

研究代表者

三浦 克之 (Miura, Katsuyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90257452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、高齢化が進行している日本人一般女性集団を対象とし、潜在性動脈硬化、脳萎縮、認知機能障害の実態と関連要因を明らかとし、その予防法を解明することを目的とする。当初より基盤A研究2期分で目標対象者数800名に対して調査を実施する予定であり、平成27-29年度は第1期にあたる。第1期では、草津市住民基本台帳より60-85歳の女性を無作為抽出し、同意を得た266名に対して、胸腹部CT、頭部MRI、頸部超音波、認知機能検査、身体機能評価、血圧、心電図、血液・尿検査、など多岐にわたる調査を実施した。平成30-33年度も、第2期として、さらに約500名に対して調査を実施する予定である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to investigate the prevalence of subclinical atherosclerosis and the brain atrophy in the general population of Japanese women, and to clarify the relevant factors. Our target number of subjects of this study was 800. In 2015-2017, we have successfully conducted survey on 266 women, who were randomly sampled from local residents in Kusatsu city, Shiga. We have performed chest and abdominal computed tomography, head magnetic resonance imaging, carotid artery ultrasound, cognitive function test, physical function tests, blood pressure, blood and urine test, and electrocardiogram to the subjects. We will continue the survey on approximately 500 women additionally in 2018-2021.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：認知症 動脈硬化 女性 疫学

### 1. 研究開始当初の背景

背景 . 滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA) の経過と実績: 申請者らの研究グループはこれまで、滋賀県草津市在住の一般地域住民を対象として、潜在性動脈硬化およびその関連要因に関する詳細かつ厳密な疫学研究を実施してきた。すなわち 2001-2004 年に 40-49 歳の 300 人を対象として実施した潜在性動脈硬化の日米比較研究 ERA-JUMP、それに引き続き 2005-2008 年に 40-79 歳の 1200 人を対象として実施した滋賀動脈硬化疫学研究 (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis, SESSA) であり、国際的に標準化された方法で胸部 CT 検査による冠動脈石灰化、超音波による頸動脈硬化の評価等を行った。冠動脈石灰化は確立された潜在性動脈硬化の評価として欧米の地域一般住民を対象とした疫学研究 (米国の MESA、CARDIA、オランダの Rotterdam Study) で用いられているが、わが国では我々の研究が唯一のものであり、その日米比較において、現在も日本人では石灰化が少ないこと、ハワイ日系人では米国白人以上に進行していること、日米差は若い世代ほど縮まっていること、など貴重な知見を報告してきた。国際比較は Pittsburgh 大学や米国 MESA の研究者と共同で実施した。また、これら動脈硬化の関連要因として胸腹部 CT による内臓脂肪等の異所性脂肪、NMR によるリポ蛋白粒子サイズ、 $-3$  系脂肪酸をはじめとする血中脂肪酸など多様な要因を測定し、潜在性動脈硬化との関連を報告してきた。対象者においては約 5 年後の追跡調査も行い、動脈硬化進展の要因についても検討している。しかし、これまで計 1500 人の対象者の 9 割以上が男性であり、日本人女性における潜在性動脈硬化の実態および関連要因が不明のままとなっており、研究開始が喫緊の課題となっていた。

背景 . 頭部 MRI による無症候性脳血管障害・脳萎縮の定量的評価: SESSA 対象者においては 2011-2014 年の追跡調査に参加した 40-79 歳男性 800 人において頭部核磁気共鳴画像 (MRI) 検査を実施し、無症候性脳血管障害および脳萎縮の評価も実施した。海馬傍回萎縮は早期アルツハイマー病のリスク評価において重要であり、対象者では認知機能検査も実施している。また、近年、脳血管病変を有するアルツハイマー病や混合型認知症の存在も明らかとなり、動脈硬化と認知症との関連が指摘されている。しかしながら、わが国の一般女性を対象とした詳細な検討はほとんどない。高齢化が急速に進む中、女性における認知症の実態や予防に関する研究は急務であり、SESSA の経験を生かした女性対象の研究が必要であると考えられた。

### 2. 研究の目的

前述のように、申請者らの研究グループでは、これまで約 1500 人の一般地域住民ランダム

サンプルを対象に潜在性動脈硬化および脳萎縮の実態解明と関連要因に関する疫学研究を実施し、国際比較を含む多くの成果を上げてきた。しかしその対象者のほとんどが男性であり、日本人女性における知見集積が喫緊の課題であった。本研究では、世界で最も高齢化が進行しているわが国の一般女性集団を対象として、潜在性動脈硬化 (胸部 CT による冠動脈硬化、頭部 MRI による脳動脈硬化、超音波検査による頸動脈硬化) の実態と関連要因、脳萎縮 (頭部 MRI で評価) の実態と関連要因、体脂肪蓄積状態 (胸腹部 CT で評価) を明らかにし、日本人女性における動脈硬化性疾患および認知症の予防方法を解明することを目的とする。当初より 6 年計画 (3 年 2 期) で 60 - 85 歳女性 800 人を対象とした研究を行う予定であり、本申請は第 1 期 3 年間にあたる。

### 3. 研究の方法

住民基本台帳法に則り、滋賀県草津市一般住民から閉経後の 60 歳から 85 歳の一般住民女性約 800 名を無作為に、5 歳年齢階級毎の対象者数がほぼ均等になるように抽出した。また、本研究代表者・分担研究者らが過去に実施した、同地域から無作為抽出した一般住民男性における疫学研究では、応諾率は約 50%であったため、これを考慮し対象者の抽出を行った。無作為抽出された対象者には郵便及び電話で研究への参加を依頼した。最終的には 800 人の対象者数を目標とするが、本申請は第 1 期 3 年間にあたり、400 名を目標としていた。

調査は、滋賀医科大学病院に隣接する滋賀医科大学アジア疫学研究センター内の疫学研究専用クリニックで行った。対象者には、研究者から研究内容の説明を行い、書面にて研究参加の同意を得た。対象者に対して、胸腹部 CT、頭部 MRI、頸部超音波、認知機能検査、身体機能評価、血圧、心電図、血液・尿検査、生活習慣質問調査など多岐にわたる調査を実施した。調査および分析プロトコールは、本研究代表者・分担研究者らが同地域一般住民男性において既に実施した、または実施中である疫学研究の際に用いた、標準化されたプロトコールを改訂し、さらにテストランを行い、その問題点について検討し、確立した。

撮影された胸腹部 CT 画像、頭部 MRI 画像、頸部超音波画像等については、順次、精度管理を行いつつ研究者により、無症候性脳血管障害評価 (ラクナ梗塞、大脳白質病変、微小出血、脳動脈狭窄)、脳体積測定、冠動脈・大動脈石灰化評価、内臓脂肪など異所性脂肪測定、頸動脈硬化評価の測定を国際比較に耐えうる方法で行った。血清脂質、血糖値等、主要な血液検査項目については十分な精度管理の下、順次測定を行った。将来、遺伝子、新興バイオマーカー、メタボローム等を測定

するために、血液検体・尿検体はアジア疫学研究センター内の超低温フリーザーにて長期保存を行っている。

画像診断結果、血液検査結果等については、医師が最終判定を行い、コメントと共に対象者に返却した。

定量化された無症候性脳血管障害、冠動脈・大動脈石灰化指数、脳体積、内臓脂肪面積、採血・尿検査等、調査により得られた情報は、適宜データクリーニングを行い、データベース化を行っている。

#### 4. 研究成果

本申請(平成 27-29 年度:第 1 期)では、266 名に対して調査を完了した。調査回数は 61 回であった。

対象者は平均年齢  $76 \pm 6$  歳、平均 BMI  $22.8 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>、現在および過去に喫煙習慣があったものは 18 名(6.8%)であり、飲酒習慣は 112 名(42.1%)に認められた。診察室血圧は平均収縮期血圧  $133 \pm 18$ mmHg、平均拡張期血圧は  $73 \pm 10$ mmHg であった。

画像診断結果、血液検査結果などは、医師が最終判定を行い、コメントと共に対象者に返却した。結果、161 件の検査異常が認められ、各科に紹介状を作成し対応した。内訳は下記の通りである。

- CT 検査 6 件
- 12 誘導心電図検査 2 件
- 認知機能検査 3 件
- 頸動脈エコー検査 14 件
- 呼吸機能検査 19 件
- 24 時間心電図検査 17 件
- 24 時間酸素飽和度測定検査 44 件
- 頭部 MRI 検査 49 件
- その他、総合所見 7 件

平成 30 年度以降も、引き続き第 2 期調査として、平成 33 年度までの 4 年間で約 500 名に対して調査を実施し、当初からの目標である計 800 名(第 1 期、第 2 期合わせて)に対して調査を終了し、データ解析を行う。また、学会・論文発表による研究成果の報告を行っていく。

#### 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 8 件)

- 1) Maryam Zaid, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Robert Abbott, Katsuyuki Miura. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification. *J Atheroscler Thromb.*

2017 Mar 1; 24(3): 227-239. DOI: 10.5551/jat.RV16005.

- 2) Ruriko Seto-Yukimura, Emiko Ogawa, Takashi Hisamatsu, Sayuki Torii, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Yasutaka Nakano, Hirotsugu Ueshima, on behalf of the SESSA Research Group. Reduced lung function and cerebral small vessel disease in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb.* 2018 Feb 16. DOI: 10.5551/jat.42127
- 3) Tai Pham, Akira Fujiyoshi, Hisatomi Arima, Sachiko Tanaka-Mizuno, Takahashi Hisamatsu, Sayaka Kadowaki, Aya Kadota, Maryam Zaid, Akira Sekikawa, Takashi Yamamoto, Minoru Horie, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, for the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. Association of Coronary Artery Calcification with Estimated Coronary Heart Disease Risk from Prediction Models in a Community-Based Sample of Japanese Men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb.* 2017 Dec 5. DOI: 10.5551/jat.42416. [Epub ahead of print]
- 4) Sentaro Suzuki, Hisatomi Arima, Soichiro Miyazaki, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Naoyuki Takashima, Takashi Hisamatsu, Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Sayuki Torii, Minoru Horie, Kiyoshi Murata, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima; SESSA Research Group. Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Feb 1; 25(2): 186-198. DOI:10.5551/jat.40527
- 5) Masaki Sumi, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Naoko Miyagawa, Keiko Kondo, Sayaka Kadowaki, Sentaro Suzuki, Sayuki Torii, Maryam Zaid, Atsushi Sato, Hisatomi Arima, Tomohiro Terada, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima. Association of alcohol consumption with fat deposition in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Epidemiol.* 2018 May 31. doi:

10.2188/jea.JE20170191.(in press)

- 6) Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Naoko Miyagawa, Atsushi Satoh, Maryam Zaid, Takashi Yamamoto, Minoru Horie, Hirotsugu Ueshima; SESSA Research Group. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis*. 2018 Jun; 273:145-152. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.035. Epub 2018 Mar 22. (in press)
- 7) Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Hisatomi Arima, Akira Fujiyoshi, Atsushi Satoh, Aya Kadota, Maryam Zaid, Naoyuki Takashima, Seiko Ohno, Minoru Horie, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Home Blood Pressure Variability and Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds: A Population-Based Study. *J Hypertens*. 2018. (in press)
- 8) Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Hisatomi Arima, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Naoko Miyagawa, Atsushi Satoh, Ayako Kunitamura, Minoru Horie, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: A prospective, population-based study. *Int J Cardiol* 2018. (in press)

[学会発表](計 11 件)

- 1) Satoshi Shitara, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Hisatomi Arima, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima. Intracranial artery stenosis and the association with conventional risk factors of cardiovascular disease in general population of Japanese: SESSA study. *AHA Epi/Lifestyle* 2017 2017 年
- 2) J. Jeffrey Carr, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Akira Sekikawa. Coronary Artery Structural Remodeling by Computed Tomography and Cardiovascular Disease; the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *AHA*

Epi/Lifestyle 2017 2017 年

- 3) 炭 昌樹, 久松隆史, 藤吉 朗, 門田 文, 宮川尚子, 近藤慶子, 門脇紗也佳, Zaid Maryam, 佐藤 敦, 有馬久富, 三浦克之, 上島弘嗣, for the SESSA Research Group. 飲酒習慣と腹部脂肪分布(内臓脂肪・皮下脂肪)との関連の検討. 第 53 回日本循環器病予防学会 2017 年
- 4) Keiko Kondo, Hisatomi Arima, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Akira Sekikawa, Sayuki Torii, Sentarō Suzuki, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Naoko Miyagawa, Hiroshi Maegawa, Kiyoshi Murata, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with silent cerebral vascular lesions in a Japanese male population. 21st International Epidemiological Association (国際学会) 2017 年
- 5) Maryam Zaid, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Aya Kadota, Sakaya Kadowaki, Atsushi Satoh, Akira Sekikawa, Minoru Horie, Katsuyuki Miura, and Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. The relationship of carotid intima-media thickness measurements with coronary artery calcification in a Japanese general population: SESSA. 21st International Epidemiological Association (国際学会) 2017 年
- 6) 門脇紗也佳, 門脇崇, 寶澤篤, 藤吉朗, 久松隆史, 佐藤敦, 田中佐智子, 岡村智教, 大久保孝義, 三浦克之, 上島弘嗣, SESSA 研究グループ. Difference between home and office blood pressure measurements, and determinants for the difference in a randomly selected Japanese male population. 21st International Epidemiological Association (国際学会) 2017 年
- 7) Tai Pham, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Aya Kadota, Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Minoru Horie, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Smoking associates with higher incidence and progression of coronary atherosclerosis in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 第 52 回日本アルコールアディクション医学会学術総会 2017 年

- 8) Ali T. Siddiquee, Aya Kadota, Akira Fujiyoshi, Naoko Miyagawa, Keiko Kondo, Hiromi Yamauchi, Takahiro Ito, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Drinking status and cognitive function among cognitively intact elderly Japanese men. 第52回日本アルコールアディクション医学会学術総会 2017年
- 9) Tomonori Okamura, Tatsuya Sawamura, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Naoko Miyagawa, Kazuyo Kuwabara, Naomi Miyamastu, Hirotsugu Ueshima, and SESSA Research Group. The effect of alcohol drinking and smoking on modified atherogenic high density lipoprotein cholesterol levels in a Japanese general population. European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA) Congress (国際学会) 2017年
- 10) Md Maruf Haque Khan, Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takashi Hisamatsu, Sayuki Torii, Sentaro Suzuki, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Takayoshi Ohkubo, Ayako Kunimura, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. The Association Between Coronary Artery Calcium And The Cerebral Small Vessel Disease: A Community Based Cross Sectional Study. American Heart Association International Stroke Conference (国際学会) 2018年
- 11) 宮川尚子、大久保孝義、藤吉 朗、齋藤祥乃、久松隆史、門田 文、関川 暁、三浦克之、上島弘嗣。日本人男性一般集団における野菜の摂取頻度と認知機能低下: SESSA 研究。第60回日本老年医学会学術集会 2018.6.15 (予定)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕該当なし

出願状況(計0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0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〕  
 ホームページ等  
 アジア疫学研究センター  
<https://cera.shiga-med.ac.jp/>

動脈硬化と認知症に関する疫学研究 滋賀  
 動脈硬化疫学研究 SESSA セッサ  
<https://hs-web.shiga-med.ac.jp/sessa/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)  
 滋賀医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：90257452

##### (2) 研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA, Hirotsugu)  
 滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任教授  
 研究者番号：70144483

村田 喜代史 (MURATA, Kiyoshi)  
 滋賀医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：20127038

野崎 和彦 (NOZAKI, kazuhiko)  
 滋賀医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：90252452

椎野 顯彦 (SHIINO, Akihiko)  
 滋賀医科大学・神経難病研究センター・准教授  
 研究者番号：50215935

藤吉 朗 (FUJIYOSHI, Akira)  
 滋賀医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：10567077

門田 文 (KADOTA, Aya)  
 滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任准教授  
 研究者番号：60546068

久松 隆史 (HISAMATSU, Takashi)  
 島根大学 学術研究院医学・看護学系・准教授  
 研究者番号：60710449  
 (海外留学のため平成28年度まで)

有馬 久富 (ARIMA, Hisatomi)

福岡大学・医学部・教授  
研究者番号：20437784

ABBOTT ROBERT  
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特  
任教授  
研究者番号：20722416

高嶋 直敬 (TAKASHIMA, Naoyuki)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80435883

(3)連携研究者  
堀江 稔 (HORIE, Minoru)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90183938

遠山 育夫 (TOOYAMA, Ikuo)  
滋賀医科大学・神経難病研究センター・教授  
研究者番号：20207533

前川 聡 (MAEGAWA, Hiroshi)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00209363

関川 暁 (SEKIKAWA, Akira)  
滋賀医科大学・医学部・客員准教授  
研究者番号：10216525

岡村 智教 (OKAMURA, Tomonori)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号：00324567

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)  
帝京大学・医学部・教授  
研究者番号：60344652

田原 康玄 (TABARA, Yasuharu)  
京都大学・ゲノム医学センター・准教授  
研究者番号：00268749

大野 聖子 (OHNO, Seiko)  
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特  
任講師  
研究者番号：20610025

門脇 紗也佳 (KADOWAKI, Sayaka)  
滋賀医科大学・医学部・客員助教  
研究者番号：60510344

宮川 尚子 (MIYAGAWA, Naoko)  
滋賀医科大学・医学部・特任助教  
研究者番号：20388169

(4)研究協力者 なし