

令和 4 年 8 月 30 日現在

機関番号： 8 2 6 2 6
 研究種目： 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
 研究期間： 2017～2021
 課題番号： 1 6 K K 0 0 1 1
 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-（国際共同研究強化）
 研究課題名（英文）Underlying mechanism for individual difference in age-related arterial stiffening(Fostering Joint International Research)
 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： 0 0 3 5 7 2 6 1
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,800,000円
 渡航期間： 12ヶ月

研究成果の概要（和文）：近位大動脈スティフネスの加齢変化特性の解明を試みた。さらに、近位大動脈の拍動緩衝機能と脳の構造や機能、さらには脳血管疾患や認知症の発症リスクや重症度との関係性を明らかにすることを目的とした。近位大動脈の加齢変化が、遠位部に比べ著しいことを明らかにした（遠位大動脈が10年間で+10%程度に対し、近位大動脈では+14%以上）。また、脳血管機能に対する加齢及び習慣的身体活動の影響、並びに認知症の発症リスクとの関係性を検討し、脳血管インピーダンスは加齢とともに増大すること、軽度認知症患者では同年代の健常者よりも高いこと、習慣的有酸素性運動によって低下すること、を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症及び脳血管疾患は要介護の主要因であるが、この発症リスクは加齢に伴い増大する。すなわち、超高齢社会を迎えた本邦において、当該疾患の発症予防は健康の保持・増進、QOLの向上、さらには高騰する医療費・介護費の抑制に直結する火急的課題といえる。本研究を通して、近位大動脈スティフネスにおける加齢変化は著明であることが明らかとなった。これは、ヘルスケアの一環としてモニタすべき指標である可能性を示唆する。また、脳血管インピーダンスが認知症の発症リスクマーカーになる可能性も示唆された。これらの成果は、上記疾病の発症予防策の構築に資する重要な知見を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：I tried to characterize the age-related change in proximal aortic stiffness. Furthermore, we aimed to clarify the relationship between the Windkessel function of the proximal aorta and the brain structure and function, as well as the risk and severity of cerebrovascular disease and dementia. We found that with advancing age, the proximal aortic stiffness increased markedly more than in the distal aorta (+14%/decade vs. +10%/decade). I also elucidated the effects of aging and habitual physical activity on cerebrovascular function and its relationship to the risk of developing dementia were also examined, and it was confirmed that cerebrovascular impedance 1) increases with aging, 2) is higher in patients with mild dementia than in age-matched normal subjects, and 3) is reduced by habitual endurance exercise.

研究分野：循環生理学

キーワード：動脈スティフネス 加齢 身体活動

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う動脈壁硬化度(動脈スティフネス)の増大は心臓血管疾患及び脳卒中の強力な発症リスクとなるが、近年、認知症発症リスクとしても注目されている。この背景には、大動脈や頸動脈といった弾性動脈が果たす、伸展した壁の復元力も加えた拍動緩衝機能(Windkessel function)の関与が推察される。すなわち、動脈壁の伸展と復元により、心臓から断続的に駆出される血流とそれによって生じる血圧の拍動性成分を緩衝する作用である。この拍動性変動が大きい場合、脳や腎臓などの脆弱な臓器へ甚大なダメージを与えるが、動脈がこれを適切に緩衝することで臓器を保護している。この機能に関しては、心臓と直結し心臓からの血流駆出をダイレクトに受け止める近位大動脈が極めて重要な働きを果たしていると考えられるが、現在、研究や臨床現場で普及している評価法は、腹部を中心とする遠位大動脈のスティフネスを評価したものである。近位大動脈に特化した機能評価法は、侵襲法やMRIなどの特殊な装置に限られており、汎用性は低く、評価法が十分普及していない。もし、近位大動脈の拍動緩衝機能を適切かつ簡便に評価することができれば、認知症や脳血管疾患の発症リスクの早期発見につながる可能性は高い。そこで、簡便なプロセスで近位大動脈スティフネスを評価し得る指標として、心-上腕脈波伝播速度(heart-brachial pulse wave velocity: hbPWV)に注目した。

また、研究代表者は、H26~27年度に実施した挑戦的萌芽研究「脳血管疾患発症予測のための中心動脈循環特性プロファイリング」において、心臓から脳へといった血流および脈波の動的变化(伝達特性)から近位大動脈の拍動緩衝機能を定量評価する手法を開発し、生理学的意義の解明を進めた。この周波数解析を用いた動的循環特性の解析も、認知症リスク評価において有用な示唆を与えるものと考えられる。

2. 研究の目的

本申請課題では、上記の背景を踏まえ、近位大動脈スティフネスを簡便に評価する方法の開発を進めること、また、中心動脈の脈波と脳の血流の動的变化の関連性(伝達特性)に関し、加齢、性別、習慣的身体活動、及び認知症リスクの影響を検討することを目的とした。これらの目的達成のために、以下の5課題を実施した。

- hbPWV 計測のための動脈経路長推定法の開発(研究1)
- hbPWV の加齢変化特性の解明(研究2)
- 脳血管インピーダンスに対する加齢及び性別の影響の解明(研究3)
- 中高年者の脳血管インピーダンスに対する運動習慣の影響の解明(研究4)
- 軽度認知障害
- 患者の脳血管インピーダンス及び運動トレーニングの影響の解明(研究5)

3. 研究の方法

研究1: 大動脈近位部の硬さの新しい指標である hbPWV の測定精度向上を目的とし、hbPWV の動脈経路長(Lhb)を推定する簡単な式を提案し検証を行った。19-79歳の190人の患者において、基準となるLhbを三次元MRIで測定した。重回帰分析と5重クロスバリデーションにより、年齢、性別、身長から推定式を作成し、Lhbを第2心音から上腕血圧波上のdicrotic notchまでの時間間隔で割ることによりhbPWVを計算した。

研究2: 横断研究(190人、19-79歳)および10年間の追跡調査(84人、ベースライン時53歳)を用いて、hbPWVを様々な動脈セグメントのPWVと比較し評価した。動脈経路長は、MRIの3次元動脈トレースにより測定した。

研究3: 脳血管インピーダンスの加齢変化特性を明らかにするため、健康成人148名(21~79歳、女性62%)を対象に、頸動脈圧(CAP、アプラネーショントノメリ法にて計測)および中大脳動脈血流速(CBFV、経頭蓋ドップラー法にて計測)を測定し、周波数解析により、脳血管インピーダンスを計測した(図1)

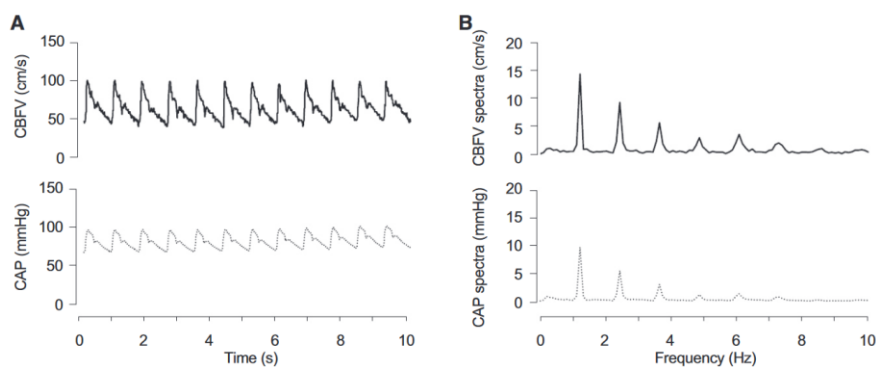


図1. 脳血管インピーダンス計測に用いる脳血流速(CBFV)と頸動脈圧(CAP)の時系列データ(A)、CBFVとCAPのスペクトル(B)を示す代表的なデータセット。

研究4: 習慣的な運動トレーニング実施が脳血管インピーダンスに与える影響を明らかにするため、横断実験を実施した。10年以上持久力トレーニングとレースに参加している中高年マスターズアスリート21名(MA, 53±4年)と同年代の運動習慣のない者21名(MS, 53±5年)及び運動習慣のない若年者21名(YS, 29±6年)で脳血管インピーダンスを比較した。

研究5: 軽度認知障害(MCI)患者の脳血管インピーダンスを健常者と比較する(横断研究)とともに習慣的な運動トレーニングの効果の検証(トレーニング介入研究)を行った。横断研究では、MCI患者(67±7歳)58人と健常対照者(65±6歳)25人を対象にした。トレーニング介入研究では、無作為に割り付けられた37名のMCI患者が1年間の持久運動(n=17)またはストレッチ運動(n=20)を行い、完了した時点で、脳血管インピーダンスを評価した。

4. 研究成果

研究1: MRIで計測した動脈長から算定したhbPWVの比較では、性と身長を使った推定式(eq1)から求めたhbPWVに強い相関と正確性が認められ($r = 0.969$, 平均誤差 -0.05 ± 0.54 m/s)、年齢、性、身長を使った推定式(eq2)を用いた場合には、さらに高い相関と正確性が認められた($r = 0.976$, 平均誤差 0.05 ± 0.54 m/s)(図2)。本研究の結果、性、身長、年齢を用いた推定式でhbPWVを妥当に評価できる可能性が示された。

研究2: 横断的研究では、hbPWVは、他の部位のPWVと比較して、年齢による増加が最も大きく、年齢との強い相関($r = 0.790$)していることが示された(図3)。さらに、hbPWVは上腕収縮期血圧をコントロールした後、大動脈収縮期血圧および増大係数と相関があった(それぞれ $r = 0.380$ および 0.433)。これらの結果は、84人(ベースライン時53歳)を含む10年間の追跡調査でも確認された。hbPWVの10年間の変化は、いくつかの大動脈血行動態変数(例えば、大動脈収縮期血圧、増大圧、増大指数)の対応する変化と有意に相関していた($r = 0.240-0.349$)。今回の所見は、hbPWVが加齢による変化と大動脈血行動態を反映する近位大動脈硬化の潜在的なマーカーであることを示すものであった。

研究3: 脳CBFVとCAPの変化のコヒーレンスは0.78-2.73Hzの周波数領域で0.90以上であり、これら2つの変数の間に線形力学的関係があることが示唆された。主に心拍数を反映するCBFVとCAPの振動の第一高調波(0.78-1.56Hz)におけるインピーダンス係数(Z_1)は、若年者(45歳未満)に比べて高齢者(64歳以上、 $P = 0.002$)において20%、中高年者(45-64歳、 $P = 0.08$)において13%高いことが示された(図4)。さらに、 Z_1 は女性よりも男性で24%高かった($P < 0.001$)。重回帰分析により、年齢、性別、肥満度(BMI)を調整した後、 Z_1 は収縮期($\beta = -0.470$)、拡張期($\beta = -0.418$)、拍動期($\beta = -0.374$)、平均CBFV($\beta = -0.473$; すべて $P < 0.001$)と負の関連があることが示された。これらの結果より、高齢と男性性が若年者より高い脳血管インピーダンスと関連し、脳灌流低下の一因となる可能性が示唆された。

研究4: 0.78-3.12Hzの周波数範囲において、CAPとCBFVの変化のコヒーレンスは全群で0.90以上であった。 Z_1 は、MA群ではMS群より有意に低く(0.88 ± 0.24 vs. 1.15 ± 0.29 mmHg-s/cm, $P = 0.011$)、YS群と同等であった(0.92 ± 0.30 mmHg-s/cm)(図4)。中高年者では、インピーダンス係数が高いほど、平均CBFV($r = -0.776$, $P < 0.001$)およびMRIで評価した大脳皮質灌流($r = -0.371$, $P = 0.015$)が低いことが相関していた。これらの結果から、中高年の持久系競技者は脳血管インピーダンスの係数が有意に低く、CBFVや大脳皮質灌流が高いことが示唆された。

研究5: 年齢と性別の調整後、MCI患者は健常対照者よりも Z_1 が有意に高値であった。(1.18±0.34 vs 1.01±0.35 mmHg/cm/s、 $P=0.037$)(図6)。 Z_1 と平均CBFVの間には逆相関があった($r=-0.673$, $P<0.0001$)。運動トレーニングの線形混合モデル解析では、1年間の運動介入後に Z_1 が有意に減少した(時間効果: $P=0.031$ 、時間と運動モードの交互作用: $P=0.939$ 、図7)。これらの結果、MCIは認知的に正常な高齢者と比較して脳血管インピーダンスが高く、定期的な運動はMCI患者の脳血管インピーダンスを改善する可能性が示唆された。

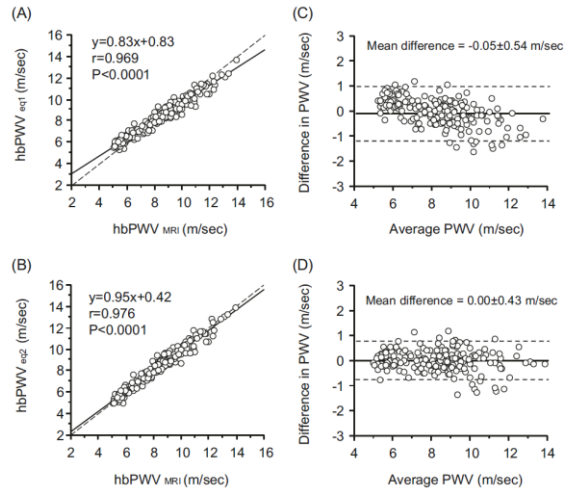


図 2. hbPWV の散布図(a,c)とブランドアルトマンプロット(b, d)。MRI で計測した動脈長で算定した PWV(hbPWV_{MRI})と 2 つの推定式を用いて算定した PWV(hbPWV_{eq1} 及び hbPWV_{eq2})。

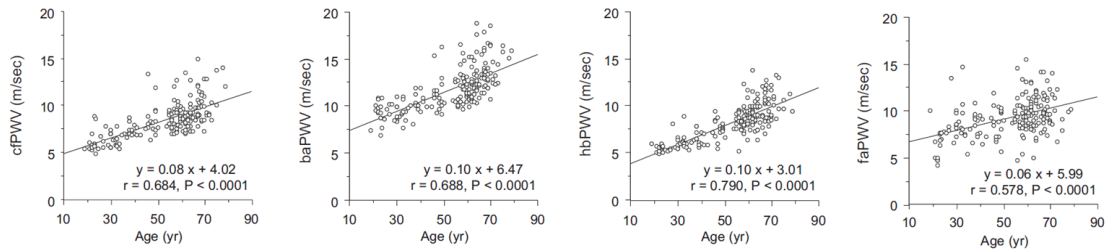


図 3. 年齢と各動脈セグメントの脈波伝播速度(PWV)の散布図。cfPWV:頸動脈-大腿動脈間 PWV、baPWV:上腕-足首間 PWV、hbPWV:心臓-上腕間 PWV、faPWV:大腿動脈-足首間 PWV。

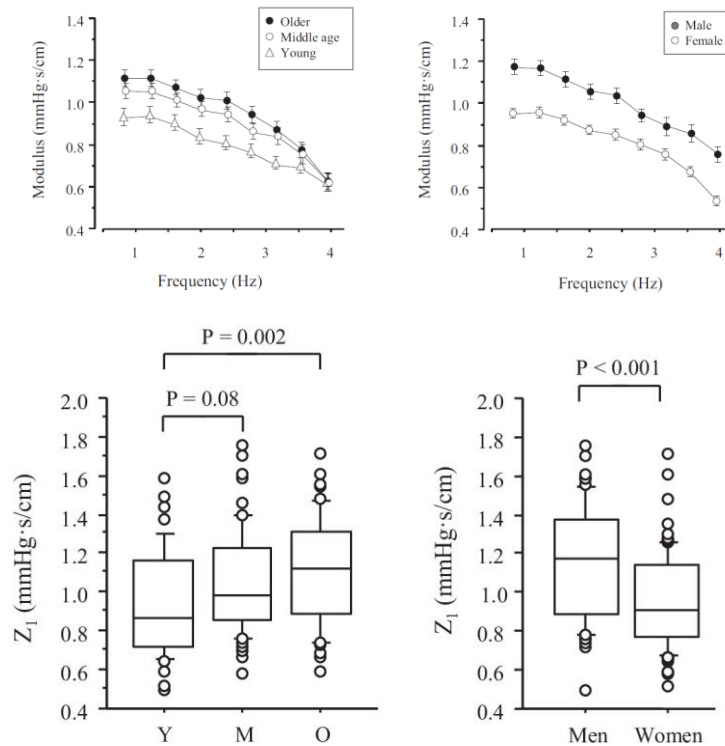


図 4. 脳血管インピーダンス。上段は 4Hz までの周波数帯域における年代間(左)、及び男女間(右)比較。下段は、第一高調波(0.78-1.56Hz)におけるインピーダンスの年代間(左)、及び男女間(右)比較。グループ平均の周波数プロット。データは平均値±SE。

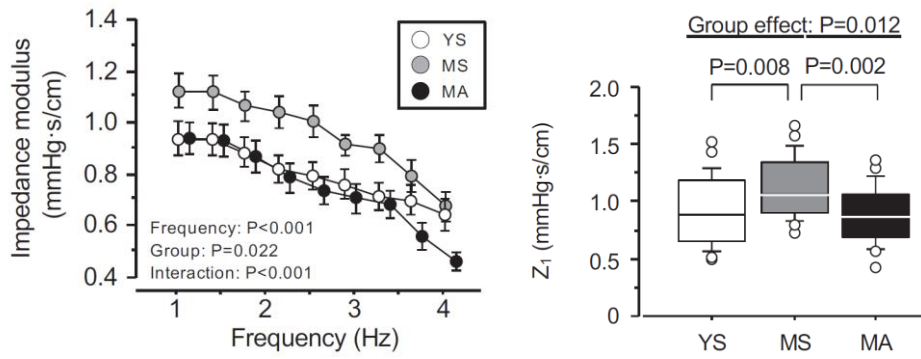


図5. 脳血管インピーダンスの比較。YS、MS、MAはそれぞれ、若年定住者(男性10名、女性11名)、中年定住者(男性11名、女性10名)、マスターズアスリート(男性11名、女性10名)を示す。左は4Hzまでの周波数帯域における比較。右は第一高調波(0.78-1.56Hz)におけるインピーダンス係数(Z_1)の比較。データは平均値±SE。

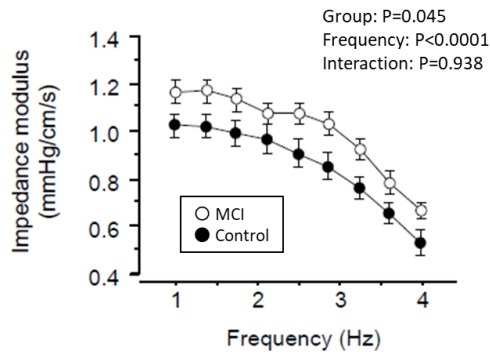


図6. 軽度認知症(MCI)患者と健常者(Control)との脳血管インピーダンス比較

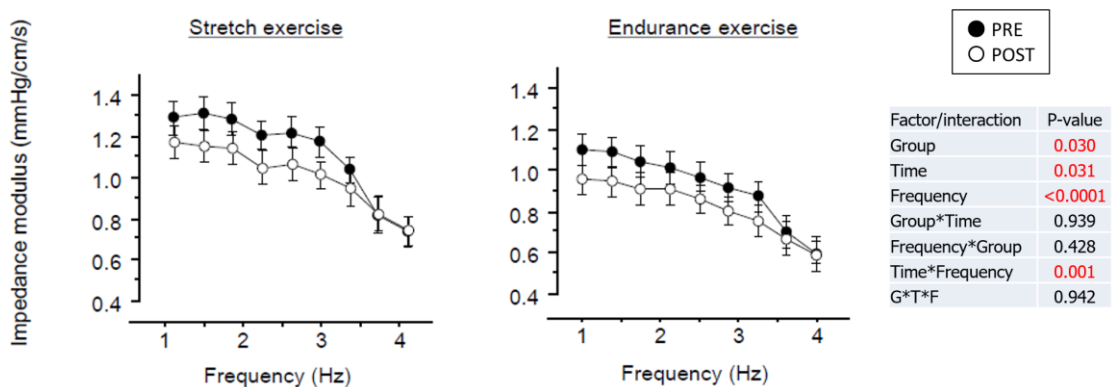


図7. 1年間の運動トレーニング介入に伴う脳血管インピーダンスの変化。左がストレッチ群の変化、右が持久性運動の変化。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sugawara Jun, Tomoto Tsubasa, Repshas Justin, Zhang Rong, Tarumi Takashi	4. 巻 129
2. 論文標題 Middle-aged endurance athletes exhibit lower cerebrovascular impedance than sedentary peers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00239.2020	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 Tomoto Tsubasa, Sugawara Jun, Tarumi Takashi, Chiles Collin, Curtis Bryon, Pasha Evan P., Cullum C. Munro, Zhang Rong	4. 巻 17
2. 論文標題 Carotid Arterial Stiffness and Cerebral Blood Flow in Amnestic Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Alzheimer Research	6. 最初と最後の頁 1115 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1567205018666210113155646	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, Tarumi Takashi, Xing Changyang, Liu Jie, Tomoto Tsubasa, Pasha Evan P., Zhang Rong	4. 巻 130
2. 論文標題 Older age and male sex are associated with higher cerebrovascular impedance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00396.2020	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 J, Tomoto T, Tanaka H.	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 2019年
3. 雑誌名 Am J Hypertens.	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

1. 著者名 Sugawara Jun, Tomoto Tsubasa, Lin Hsin-Fu, Chen Chen-Huan, Tanaka Hirofumi	4. 巻 125
2. 論文標題 Aortic reservoir function of Japanese female pearl divers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1901 ~ 1905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00466.2018	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, Noda Naohiro, Matsukura Satoko, Tsukagoshi Kazuya, Hayashi Koichiro, Hieda Mutsuko, Maeda Seiji	4. 巻 124
2. 論文標題 Effects of endothelin-related gene polymorphisms and aerobic exercise habit on age-related arterial stiffening: a 10-yr longitudinal study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 312 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00697.2017	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 Sugawara J, Tomoto T, Tanaka H	4. 巻 Epub ahead of print
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 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 Mar 18
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

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Jun Sugawara, Takashi Tarumi, Tsubasa Tomoto, Evan Pasha, Rong Zhang
2. 発表標題 Effect of Exercise Training on Cerebrovascular Impedance in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients
3. 学会等名 2020 Annual meeting of American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sugawara J, Tarumi T, Xing CY, Jie Liu J, Tomoto T, Pasha EP, 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 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
2. 発表標題 Simple Evaluation of the Proximal Aortic Stiffness: Potential of Heart-brachial Pulse Wave Velocity
3. 学会等名 2nd International Conference on Cardiology & Heart Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原順、東本翼、樽味孝
2. 発表標題 頸動脈ウインドケッセル機能に対する加齢の影響
3. 学会等名 日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1.Sugawara J, Tomoto T, Noda N, Matsukura S, Tsukagoshi K, and Maeda S
2. 発表標題 Effects Of Aerobic Exercise Habit On Age-related Arterial Stiffening: A 10-year Longitudinal Study.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine. Minneapolis, MN (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 4.Sugawara J, Tomoto T, Noda N, Matsukura S, Tsukagoshi K, Maeda S
2. 発表標題 Effect of Endothelin-Related Gene Polymorphisms on Age-Related Arterial Stiffening: A 10-year Longitudinal Study
3. 学会等名 Experimental Biology 2018, San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugawara J.
2. 発表標題 Comparisons of Proximal Aortic Pulse Wave Velocity Measurements: Carotid-Femoral vs. Heart-Brachial PWV
3. 学会等名 Experimental Biology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugawara J.
2. 発表標題 Influence of Regular Physical Activity on Vascular Aging
3. 学会等名 The Department of Kinesiology Seminar, University of Wisconsin-Madison (招待講演)
4. 発表年 2017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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	Zhang Rong (Zhang Rong)	テキサスヘルス・プレスビテリアン病院・Institute for Exercise and Environmental Medicine・Director	

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		
	米国	Texas Health Presbyterian Hospital	University of Texas at Austin