

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06448

研究課題名(和文)生活水準低下に及ぼす血管リモデリングネットワークの多面的解明

研究課題名(英文)Clarify the mechanism that underlying the age-related decline of living standards

研究代表者

清水 悠路 (SHIMIZU, Yuji)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員准教授

研究者番号：40569068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：「高齢者における重大な生活水準低下要因の背景に存在する新たなネットワークの包括的解明」を目的に、2018年及び2019年に動脈硬化検診を受診した3477名の検診データ及び血液サンプルの採取、この血液サンプルに加え2017年受診者1062人分の血液サンプルを用いたアンギオポエチン-2測定や遺伝子検査を行った。更には、2014年-2016年までの動脈硬化検診受診者のデータを用いて多角的に検討を行った。これにより多くの筋力低下・高血圧・動脈硬化に関係する因子(生活習慣や身体的特徴、遺伝的要因)及びその関係が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により一部解明された、「高齢者における重大な生活水準低下要因の背景に存在する新たなネットワーク」は、効率的な生活水準低下予防戦略を立てる上で有用な新知見を提供することになり、医療経済学的効果や健康寿命延伸に大きく貢献する可能性を秘める。また、リスク評価機器の開発など新しい研究分野や産業分野の創設に繋がる可能性もあり意義深い。特に、造血能と血管修復能の関連に着目することで、日常診療で測定可能なヘモグロビン値などに新たな血管修復能予測因子としての役割を見出せる可能性があり、その社会的意義は大きく、今後の高齢化を迎える社会の問題解決に向けた汎用モデルに成り得る。

研究成果の概要(英文)：Clarify the mechanism that underlying the age-related decline of living standards is our main purpose of present study. To establish this main purpose, we performed a survey of atherosclerosis and took blood sample in 2018 and 2019. The number of participants was 3,477. We also have 1,062 stocks of blood sample who were participating our survey in 2017. By using those samples, we measured angiopoietin-2 and analyzed genetic status (SNP). In addition to those data, we also used past data of our survey. By using those data, we performed multi-faceted analysis that clarify the many associations among reduced muscle strength, hypertension, atherosclerosis, habitual status, physiological and genetic status.

研究分野：循環器疫学

キーワード：筋力低下 血管リモデリング 加齢性変化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化率が高い我が国においては、予防医学的にも医療経済的にも、高齢者の介護予防の重要性は増している。また我が国において、動脈硬化性疾患の有病率は高い。この動脈硬化性疾患は、主要な死因としてだけでなく、発症後には合併症・後遺症などが生活水準の低下を来す大きな原因となる。従って、動脈硬化性疾患の発症予防は、後期高齢者が要介護状態に陥ることを予防する意味で非常に重要な課題であり、その背景に存在しうるメカニズムの解明は、本邦にとって非常に有用な知見を得ることに繋がる。

動脈硬化は血管修復過程で出現してくる一つの病態である。近年、血管修復と骨髄機能との間には密接な関係が存在し[1]、骨髄機能低下は不十分な血管修復(血管修復不足)の原因となる事が判明してきた。その為、加齢に伴う骨髄機能低下は、重大な生活水準低下要因である。一方、骨髄機能低下の影響は少ないが、慢性炎症などで血管内皮障害が著しい場合、強力な血管修復(血管修復過剰)を来すことで、動脈硬化が形成される。従って血管修復において、修復不足の状態も、修復が過剰な状態も、高齢者における生活水準低下要因であり、血流障害要因である。また、加齢は慢性炎症惹起要因として知られている。すなわちこれらは、血管内皮障害とその再生(血管修復)、及び生活水準低下要因との間には複雑な関係(血管リモデリングネットワーク)が存在する事を意味している。

「高齢による衰弱」「転倒」も後期高齢者が要介護状態に陥る重要な要因として知られる。しかし、「高齢による衰弱」は低栄養との関連が強いが、動脈硬化性疾患は過栄養との関連が強く、栄養学的には全く逆の関連を認める。そこで我々は、検討を行った。我々は「高齢による衰弱」や「転倒」が、加齢に伴う筋力の減少と関連がある事に着目し、動脈硬化に関連する遺伝子多型が筋力低下に関係があること[2]、さらには高血圧性血管障害マーカーになり得ると考えられている肝細胞増殖因子(HGF)が筋力と負の関係にあることを報告した[3]。これらの研究により、低栄養と強い関連を有する「高齢による衰弱」や「転倒」に強く関係する筋力低下が、過栄養と強い関連を有する動脈硬化性疾患との間に共通のメカニズムが存在しうることが示唆された。

この共通メカニズムの存在は、高齢者における生活水準低下に強く関係する血管リモデリングネットワークの存在を示唆する。高血圧などで血管内皮が障害されると、血管修復が惹起されるが、加齢による骨髄機能低下は不十分な血管修復(血管修復不足)を引き起こす。この血管修復不足は破綻しやすい脆弱な血管の増加に加え、側副血行路の発達不足を来し、組織への血流が不十分になる事で、脳卒中リスクを上昇させるとともに筋肉量を減少させると想定される。また高齢者における貧血は、骨髄機能の加齢性減弱に伴うが、健康阻害因子であり、さらには貧血が脳卒中既往の有る者に多い事も報告されている[4]。これらの研究は、筋肉量減少および脳卒中発症リスク上昇の背景に血管リモデリングと骨髄機能が密接なネットワーク(血管リモデリングネットワーク)を構成している事を示唆しており、このネットワークの解明は効率的な後期高齢者の介護予防、すなわち加齢性筋肉量減少と脳卒中(動脈硬化疾患)発症の予防戦略をたてる上で有用な知見をもたらすと考えられる。

また、上記でも述べたように、血管内皮障害が強く、加齢による骨髄機能低下の影響が少ないと、強力な血管修復が惹起され(血管修復過剰)、動脈硬化の形成がもたらされる。この動脈硬化は、歯周病や関節リウマチなどの慢性炎症と関係していることが知られており、やはり生活水準の低下に影響を及ぼすと考えられる。さらに動脈硬化は、複数の遺伝子多型と関連があり、最近の研究で、特に強く関連する候補遺伝子が絞り込まれた[5]。

こうした背景から、本ネットワークの解明には、腎機能、慢性炎症、動脈硬化疾患(生活習慣病)、遺伝的要因等の多面的研究の統合が不可欠である。

### 2. 研究の目的

本研究では、老年医学と再生医学を融合させて新しい基本概念のもと、疫学的手法を用いた多角的解析によって、加齢の影響を考慮した血管内皮障害及び再生機能が構成する血管リモデリングネットワークの解明を目的としている。

これまで主に実験室レベルで論じられてきた知見を、一般住民を対象とする疫学研究へと拡大し、介護予防に向けた社会的応用を目指す。本研究では動脈硬化疾患や虚弱・転倒などの一般的な高齢者における生活水準低下の要因解明にとどまらず、歯周病や関節リウマチなどの慢性炎症や遺伝的背景がもたらす影響を含め、包括的な高齢者の生活水準低下要因の解明に繋がる可能性を有している。

また本研究は一般健診受診者を研究フィールドとしている為、経年的な追跡研究が可能であり予防医学への応用と社会実装に向けた多段階研究の基盤構築も目指す。

本研究により可能になると予想される高齢者における重大な生活水準低下要因の背景に存在する新たなネットワークの包括的解明は、効率的な生活水準低下予防戦略を立てる上で有用な

新知見を提供する事になる。

### 3. 研究の方法

長崎県五島市及び佐々町が毎年定期的実施している特定健診の受診者で文章による同意が得られた住民を対象にデータとサンプルの収集を行った。

2018年には五島市健診受診者 534 名、佐々町健診受診者 580 名を対象に、2019年には五島健診受診者 1,220 名、佐々町健診受診者 1,143 名を対象に動脈硬化検診を実施した。

五島市における動脈硬化検診では、血液サンプルを採取後、問診、血液検査、尿検査に加え、器質的な動脈硬化指標である CIMT (Carotid Intima-Media Thickness) と、機能的な動脈硬化指標である CAVI (Cardio-Ankle vascular Index) の測定を行った。さらには加齢性筋力低下の状況を把握する目的で、握力測定及び体成分分析を行い、また歯科検診も実施した。

2018 年度に採取した血液サンプルを用い HTLV-1 感染の有無の判定を行った。また、男性 60-89 歳に絞り、シスタチン C の測定、さらにはマルチサスペンションを用い肝細胞増殖因子(HGF)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)およびアンジオポイエチン 2 の測定を行った。これらのうち次年度(2019 年度)に測定できる項目は限られているので、サブ解析を行いアンジオポイエチン 2 が最も良い候補と考えられ次年度に備えた。

しかしながら検体保存状況や他の検査項目の検討から 2019 年度でなく 2017 年に採取した血液サンプルを使い 1,062 件分のアンジオポイエチン 2 の測定を行うことにした。

佐々町における動脈硬化検診では、器質的な動脈硬化指標である CIMT (Carotid Intima-Media Thickness) の測定を行い、さらには、甲状腺エコーにより甲状腺の状態(腫瘍、嚢胞、結節、萎縮や肥大)の判定も行った。

COVID-19 の影響から 2020 年には予定していた動脈硬化検診を実施する事が出来なくなったが、既に過去の動脈硬化検診で得ているデータにも着目しデータクリーニングを行うことで、より多くの情報を確保した。この過去に得られたデータと、新規に得たデータクリーニング後のデータを、長崎大学で専用に管理しているデータベースに入力を行い突合作業後、解析を行った。

### 4. 研究成果

本研究は得られたデータを用いて多角的に検討を行うことで、生活水準低下に及ぼす血管リモデリングネットワークを解明する事を目的としている。その為、多くの解析を実施し論文などで報告した。以下に、本研究で明らかになった関係に関して述べる。

#### (1) 器質的動脈硬化と機能的動脈硬化の関係

本研究では、加齢による血管修復不足の浄化作用下においては器質的な動脈硬化形成が妨げられると考える。そこで 60-69 歳の男性 249 人を対象に、器質的な動脈硬化指標である CIMT (Carotid Intima-Media Thickness) と、機能的な動脈硬化指標である CAVI (Cardio-Ankle vascular Index) の関係について血管修復能指標として末梢血造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) の数を用いて検討を行った。結果、CD34 陽性細胞の少ない群では、CD34 陽性細胞と機能的動脈硬化指標 (CAVI) との間には有意な負の関係を認めるが、CD34 陽性細胞が多い群ではそのような関係は認めなかった。また、CD34 陽性細胞が少ない群では、機能的動脈硬化指標 (CAVI) と器質的動脈硬化指標 (CIMT) の間には有意な関係は認めないが、CD34 陽性細胞が多い群では、有意な正の関係を認めた。CD34 陽性細胞は主に骨髄で産生される。従って、本研究において、器質的動脈硬化の進展には、骨髄機能が保たれていることが必要である。さらには CD34 陽性細胞が少ない群においては、CD34 陽性細胞が不足している為、器質的動脈硬化は進展しないが、機能的動脈硬化の進展を認め、高齢者における血管リモデリングネットワークの一部が解明された。

(Geriatr Gerontol Int. 2019;19(6):557-562)

#### (2) 網状赤血球と器質的動脈硬化及び高血圧との関係

高齢に伴う骨髄機能低下は、網状赤血球の産生能力の低下をおこし、結果として高齢者貧血を誘発することに着目し、血管リモデリングネットワークの主要構成因子である高血圧と動脈硬化(器質的)との関係に関し、検討を行った。60-89 歳の 2,098 人を研究対象とした。結果は、網状赤血球数は高血圧とは有意な正の関係を認めるが、動脈硬化とは有意な負の関係を認めることが判明した。これにより、高血圧が関係する血管内皮障害は、骨髄の活動性を高め、有意な正の関係を網状赤血球数と高血圧の間に認めるが、網状赤血球の有する抗酸化指標の作用が働いたため、動脈硬化の形成は抑えられているというメカニズムの存在が想定された【図 1】。

(Clin Interv Aging 2019;14:849-857)



【図1】

(3) CD34 陽性細胞の影響を考慮した  $\gamma$ -GTP と高血圧・動脈硬化の関係

60-69 歳の動脈硬化検診受診者を対象に検討を行った。結果は、高血圧は有意な正の関係を動脈硬化との間に認めること。CD34 陽性細胞が多い群において、 $\gamma$ -GTP の値は動脈硬化との間に有意な正の関係を認めるが、高血圧との間にはそのような関係は認めず、一方、CD34 陽性細胞が少ない群において、 $\gamma$ -GTP の値は動脈硬化との間に有意な関係を認めないが、高血圧の間には有意な関係を認めた。これにより酸化的ストレスに伴い動脈硬化を形成することで、高血圧リスクを抑えるメカニズムが示唆された【図2】。

(Environ Health Prev Med.2019;24(1):69)  
(Environ Health Prev Med.2021;26(1):19)



【図2】

(4) HTLV-1 感染と歯周病の関係

また我々は、わが国の九州地方に多く存在する、HTLV-1 感染の一般住民への生活水準低下への影響を考慮する事を目的に、60-99 歳の 822 人の検診受診者において、進行歯周病への影響を検討した。結果は、造血能が保たれていると考えられる網状赤血球数が多い群では、HTLV-1 感染と進行歯周病の間には有意な関係は認めないが、造血能が低下していると考えられる網状赤血球が少ない群では、HTLV-1 感染は有意な正の関係を進行歯周病との間に認めた。

(Environ Health Prev Med. 2019;24(1):42)  
我々は既に、網状赤血球数と動脈硬化の間に有意な負の関係があることを報告しているが (Clin Interv Aging. 2019), HTLV-1 感染と進行歯周病の関係においても、我々の想定する血管リモデリングネットワークのメカニズムが存在しているのであれば、HTLV-1 感染と進行歯周病の間における有意な正の関係は、動脈硬化を有する者にも認められることが想定される。そこで動脈硬化を評価した 60-99 歳の 907 人の検診受診者を対象に検討を行い、想定通りの結果を得、さらに我々の想定する血管リモデリングネットワークの存在を示唆した。  
(Environ Health Prev Med. 2019;24(1):81)

(5) インスリン様成長因子-1 (IGF-1) と筋力の関係

次に我々は、抗炎症作用を有し、動脈硬化プラークの進展を抑えることが報告されているインスリン様成長因子-1(IGF-1)(Front Horm Res. 2014)と筋力(舌圧)の関係に関して、60-89 歳の男性 410 人を対象に検討を行った。結果は動脈硬化を来していない者において IGF-1 は有意な負の関係を舌圧低下との間に認めたが、動脈硬化を来している者においては有意な正の関係を舌圧低下との間に認めた。これにより、積極的な血管修復が必要な状況下において動脈硬化の進展を抑制する因子は微小循環の維持には不利益であり、筋力低下をもたらすメカニズムが存在しうる可能性を示唆した。本研究においても、我々の想定する血管リモデリングネットワークを示唆する結果を得ることになった。  
(Dysphagia.2020;35(6):948-954)

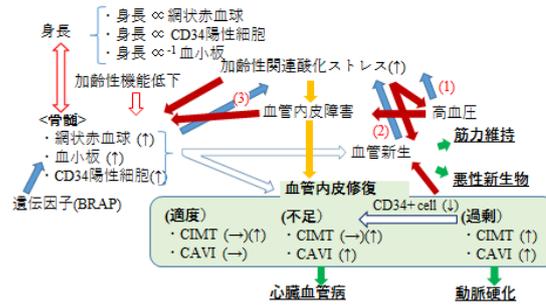
(6) CD34 陽性細胞の影響を考慮した血清ナトリウムと筋力の関係

また我々は、高齢者に広く電解質異常が認められることにも着目した。電解質異常は多くの疾患がその原因になり得ることが知られているが、特に明らかな疾患のない者においても加齢により電解質に変動を来すことが知られる。そこで正常範囲内において電解質(ナトリウム)は加齢性変化の指標に成り得ると考え 60-69 歳男性において検討を行った。そこで非高血圧者において、正常範囲内の血清ナトリウム値は、握力と有意な正の関係を、血管修復をつかさどる CD34 陽性細胞とは有意な負の関係を認めた。これにより、加齢性の筋力低下に血清ナトリウム値が関係を示し、その背景に CD34 陽性細胞が少ない事に起因する血管修復能低下の存在が示唆された。この結果も我々の研究目標である、血管内皮障害とその再生(血管修復)、及び生活水準低下要因の関係の解明に有用な知見を得ることに繋がったと言える。  
(Sci Rep. 2021;11(1):1088)

## (7) 新規メカニズムの提唱

これらの研究は、骨髄機能に着目し、血管修復能と生活水準低下要因との関係への加齢による影響を多角的に検討したものである。これにより背景に存在し得る新たなメカニズムを提唱することに繋がったので、総論として論文報告も行った【図3】。

(Environ Health Prev Med. 2021;26(1):19)



【図3】

## (8) アンジオポイエチン2と筋力の関係

本研究において測定したアンジオポイエチン2に関して、60-89歳の検診受診者(2,162人)を対象に握力低下(研究対象集団のうち男女別に3分位に分け、最も低い群を握力低下ありとした)との関係の検討を行った。結果は、アンジオポイエチン2は有意に握力低下と正の相関を有した。性・年齢調整モデルでアンジオポイエチン2の1標準偏差上昇あたりの握力低下のオッズ比並びに95%信頼区間は、1.21(1.10, 3.39)であった。アンジオポイエチン2は酸化ストレスなどで血中濃度が上昇することで知られる血管新生に関与する重要な因子である。この因子が高齢者における筋力低下と有意な相関を示した。従って、この結果も我々の提唱する生活水準低下要因の背景に存在するネットワークの一端を明らかにした。この結果に関して、現在、論文作成中である。

これらの結果は、本研究目的である「高齢者における重大な生活水準低下要因の背景に存在する新たなネットワークの包括的解明」の一部を担うと考えられた。これらは、効率的な生活水準低下予防戦略を立てる上で有用な新知見となり得る。本研究は定期的に行われている検診を基盤とした研究である。従って、本研究で測定した検査項目や得られた知見を追跡研究に発展させることで更なる新知見を得ることに繋がると考えられる。特に本研究にて得られた甲状腺機能の生活水準の低下への影響に関しては未だ不明な点も多い。今後は甲状腺機能にも着目した検討への拡大を進めることで、更なる研究の発展に繋がっていききたい。

### < 引用文献 >

1. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, et al. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. Cell. 2000;102(2):199-209.
2. Shimizu Y, Sato S, Noguchi Y, Koyamatsu J, Yamanashi H, Higashi M, et al. Impact of single nucleotide polymorphism on short stature and reduced tongue pressure among community-dwelling elderly Japanese participants: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2017;22:62.
3. Shimizu Y, Nakazato M, Sato S, Nagayoshi M, Kadota K, Noguchi Y, et al. Hepatocyte growth factor as an indicator of reduced handgrip strength among non-overweight hypertensive elderly men. Arch Inflamm 2016;1:3.
4. Bang SM, Lee JO, Kim YJ, Lee KW, Lim S, et al. Anemia and activity of daily living in the Korean urban elderly population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). Ann Hematol. 2013;92(1):59-65.
5. Vargas JD, Manichaikul A, Wang XQ, Rich SS, Rotter JI, et al. Common genetic variants and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2016;245:230-236.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Kawashiri Shin-Ya, Kiyoura Kairi, Koyamatsu Jun, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Nobusue Kenichi, Yamanashi Hiroto, Nagata Yasuhiro, Maeda Takahiro   | 4. 巻<br>10            |
| 2. 論文標題<br>Circulating CD34+ cells and active arterial wall thickening among elderly men: A prospective study  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-61475-4   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Higashi Miho, Fukui Shoichi, Kawashiri Shin-Ya, Arima Kazuhiko, Takamura Noboru, Maeda Takahiro.  | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and reduced tongue pressure in relation to atherosclerosis among community-dwelling elderly Japanese men: a cross-sectional study.   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Dysphagia  | 6. 最初と最後の頁<br>948-954 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00455-020-10096-0   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Kitamura Masayasu, Furugen Reiko, Iwasaki Takahiro, Fukuda Hideki, Hayashida Hideaki, Kawasaki Koji, Kiyoura Kairi, Kawashiri Shin-Ya, Saito Toshiyuki, Kawakami Atsushi, Maeda Takahiro | 4. 巻<br>24            |
| 2. 論文標題<br>Association between human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to atherosclerosis among elderly Japanese: a cross-sectional study                                     | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-019-0836-2  | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Nabeshima-Kimura Yuko, Kawashiri Shin-Ya, Noguchi Yuko, Nagata Yasuhiro, Maeda Takahiro, Hayashida Naomi   | 4. 巻<br>25            |
| 2. 論文標題<br>Anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid cysts among the general Japanese population: a cross-sectional study   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-020-00844-x   | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Kawashiri Shin-Ya, Kiyoura Kairi, Nobusue Kenichi, Yamanashi Hiroto, Nagata Yasuhiro, Maeda Takahiro   | 4. 巻<br>24      |
| 2. 論文標題<br>Gamma-glutamyl transpeptidase ( -GTP) has an ambivalent association with hypertension and atherosclerosis among elderly Japanese men: a cross-sectional study | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-019-0828-2  | 査読の有無<br>無      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Kitamura Masayasu, Furugen Reiko, Iwasaki Takahiro, Fukuda Hideki, Hayashida Hideaki, Kawasaki Koji, Kiyoura Kairi, Kawashiri Shin-Ya, Saito Toshiyuki, Kawakami Atsushi, Maeda Takahiro | 4. 巻<br>24      |
| 2. 論文標題<br>Association between human T cell leukemia virus 1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to hematopoietic activity among elderly participants: a cross-sectional study                               | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-019-0796-6  | 査読の有無<br>無      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Nagayoshi Mako, Kiyoura Kairi, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Kawashiri Shin-Ya, Arima Kazuhiko, Maeda Takahiro | 4. 巻<br>24      |
| 2. 論文標題<br>Short stature-related single-nucleotide polymorphism (SNP) activates endothelial repair activity in elderly Japanese  | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-019-0780-1  | 査読の有無<br>無      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Nagayoshi Mako, Kiyoura Kairi, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Kawashiri Shin-Ya, Kondo Hideaki, Maeda Takahiro          | 4. 巻<br>283           |
| 2. 論文標題<br>Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickness in relation to circulating CD34-positive cell count among community-dwelling elderly Japanese men | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Atherosclerosis  | 6. 最初と最後の頁<br>85 ~ 91 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.004  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Matsubara Hiroshi, Yamanashi Hiroto, Nagura Yuki, Kiyoura Kairi, Yoda Aya, Kondo Hideaki, Nakamichi Seiko, Maeda Takahiro, Shimizu Yuji.            | 4. 巻<br>62          |
| 2. 論文標題<br>Associations between alkaline phosphatase and hypertension in relation to circulating CD34-positive cell levels pertaining to elderly Japanese men | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Acta Medica Nagasakiensia   | 6. 最初と最後の頁<br>87-93 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Tezuka Kazuhide, Shimizu Yuji, Noguchi Yuko, Sato Shimpei, Koyamatsu Jun, Yamanashi Hiroto, Nagayoshi Mako, Kawashiri Shin-Ya, Nagata Yasuhiro, Maeda Takahiro. | 4. 巻<br>62         |
| 2. 論文標題<br>Single nucleotide polymorphism as an indicator of short stature and dyslipidemia in community-dwelling elderly Japanese subjects                               | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Acta Medica Nagasakiensia   | 6. 最初と最後の頁<br>7-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Torii Kazuhiro, Shimizu Yuji, Sato Shimpei, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Yamanashi Hiroto, Higashi Miho, Kawashiri Shin-Ya, Nakamichi Seiko, Takamura Noboru, Maeda Takahiro, Yanagihara Katsunori, Ozono Yoshiyuki | 4. 巻<br>62          |
| 2. 論文標題<br>Reduced tongue pressure and platelet count in relation to hypertension among community dwelling elderly Japanese subjects  | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Acta Medica Nagasakiensia   | 6. 最初と最後の頁<br>27-34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Nagayoshi Mako, Kiyoura Kairi, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Kawashiri Shin Ya, Kondo Hideaki, Maeda Takahiro | 4. 巻<br>19            |
| 2. 論文標題<br>Cardio ankle vascular index and circulating CD34 positive cell levels as indicators of endothelial repair activity in older Japanese men                               | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Geriatrics & Gerontology International  | 6. 最初と最後の頁<br>557-562 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/ggi.13657   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Yamanashi Hiroto, Noguchi Yuko, Koyamatsu Jun, Nagayoshi Mako, Kiyoura Kairi, Fukui Shoichi, Tamai Mami, Kawashiri Shin-Ya, Arima Kazuhiko, Maeda Takahiro        | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Association between height and circulating CD34-positive cells taken into account for the influence of enhanced production among elderly Japanese men: a cross-sectional study | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Aging   | 6. 最初と最後の頁<br>663 ~ 672 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.18632/aging.101768   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimizu Yuji, Kawashiri Shin-Ya, Yamanashi Hiroto, Koyamatsu Jun, Fukui Shoichi, Kondo Hideaki, Tamai Mami, Nakamichi Seiko, Maeda Takahiro | 4. 巻<br>Volume 14       |
| 2. 論文標題<br>Reticulocyte levels have an ambivalent association with hypertension and atherosclerosis in the elderly: a cross-sectional study           | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Interventions in Aging   | 6. 最初と最後の頁<br>849 ~ 857 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2147/CIA.S197982   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>清水悠路、有馬和彦、野口優子、小屋松淳、山梨啓友、川尻真也、前田隆浩 |
| 2. 発表標題<br>動脈硬化関連一塩基多型 (rs3782886) と低身長の関係    |
| 3. 学会等名<br>第80回日本生理人類学会                       |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>清水悠路、小屋松淳、山梨啓友、玉井慎美、有馬和彦、青柳潔、前田隆浩 |
| 2. 発表標題<br>造血能を考慮した動脈硬化と高血圧の関係               |
| 3. 学会等名<br>第78回日本公衆衛生学会総会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>清水悠路、小屋松淳、山梨啓友、福井翔一、近藤英明、前田隆浩 |
| 2. 発表標題<br>血管修復能を考慮した握力と高血圧の関係           |
| 3. 学会等名<br>第90回日本衛生学会総会                  |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shimizu Y, Kawashiri SY, Kiyoura K, Koyamatsu J, Fukui S, Tamai M, Nobusue K, Yamanashi H, Nagata Y, Maeda T. |
| 2. 発表標題<br>Preferred factional potential of atherosclerosis  |
| 3. 学会等名<br>14th International Congress of Physiological Anthropology (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>清水悠路、小屋松淳、山梨啓友、川尻真也、玉井慎美、前田隆浩 |
| 2. 発表標題<br>高齢日本人男性における血管リモデリングと身長の関係     |
| 3. 学会等名<br>第77回日本公衆衛生学会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>清水悠路、小屋松淳、山梨啓友、福井翔一、近藤英明、前田隆浩      |
| 2. 発表標題<br>高齢者における造血能の影響を考慮したエリスロポイエチンと歯周病の関係 |
| 3. 学会等名<br>第89回日本衛生学会                         |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                        | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 前田 隆浩<br><br>(MAEDA Takahiro)<br><br>(40284674)     | 長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授<br><br><br>(17301)    |    |
| 研究分担者 | 山梨 啓友<br><br>(YAMANASHI Hirotomo)<br><br>(60709864) | 長崎大学・病院(医学系)・講師<br><br><br>(17301)           |    |
| 研究分担者 | 小屋松 淳<br><br>(KOYAMATSU Jun)<br><br>(90714212)      | 長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員<br><br><br>(17301) |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|