

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08431

研究課題名(和文) 高血圧患者における新規リスク層別化指標の開発：血管内皮機能とマイクロRNA

研究課題名(英文) Development of novel risk stratification index in hypertensive patients: endothelial function and microRNA

研究代表者

廣岡 良隆 (Hirooka, Yoshitaka)

国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授

研究者番号：90284497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では実地臨床で未治療高血圧患者を対象として高血圧で低下する血管内皮機能と血中マイクロRNA(miRNA)を高血圧の病態としての新たなリスク層別化指標の探索を行った。

地域基幹病院(高木病院)を受診した未治療高血圧患者について血流依存性血管拡張反応(FMD)検査による血管内皮機能と動脈硬化・心不全指標の関係を調べた。高血圧患者のFMD値は加齢、男性、血圧値、心拡張機能低下と相関して低下していた。また、miRNA21、miRNA126、miRNA155などを測定し一部内皮機能との相関が認められた。高血圧患者の内皮機能とmiRNAが心拡張機能や糖代謝異常などの病態との関与を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧患者における血圧管理・治療は多くの有効な薬剤が開発されているにも関わらず未だ不十分であり、超高齢化社会を迎え患者数・脳心血管病による死亡数は増加している。多くの高血圧患者は無症状であるがゆえに患者側、医師側の血圧管理の重要性に対する認識を高める指標が必要である。そこで既に血管不全の検査として臨床検査として可能である内皮機能検査としてのFMDと新規血中バイオマーカーとして注目されているmiRNAの測定により病態との関連を示す候補を探索し得た。これらを組み合わせた新たなリスク層別化を行い医師・患者相互が認識し精度の高い個別化治療へ結びつけることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated vascular endothelial function and circulating microRNA (miRNA) in untreated patients with hypertension as novel risk stratification. Flow-mediated vasodilation (FMD) examination was performed in visited patients with untreated hypertension. Atherosclerotic and heart failure index were also examined in these patients. In patients with hypertension, endothelial function was attenuated correlated with aging, male, blood pressure levels, and cardiac diastolic function. In addition, we measured miRNA21, miRNA126, and miRNA155 and found that there was partially correlation with endothelial function and some other index. These results suggest that endothelial function and miRNAs changes contribute to pathophysiology such as cardiac diastolic function and glucose metabolism in hypertensive patients.

研究分野：循環器内科

キーワード：高血圧 血管内皮機能 心不全 マイクロRNA

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 血管内皮が障害されるとシアストレスによって分泌される一酸化窒素 (NO) 産生が低下し、酸化ストレス増大、炎症反応惹起などが生じ、動脈硬化進展による脳心血管病発症につながる。高血圧は血管内皮機能障害を来す主要危険因子である。申請者は臨床での内皮機能評価や NO・酸化ストレスの役割について研究してきた。現在、内皮機能検査のゴールドスタンダードは、血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation: FMD) 検査である。本邦大規模コホートにおける FMD 検査の有用性と危険因子について高血圧は重要な位置づけであることが報告された。

(2) 新たな疾患バイオマーカーへの応用が期待されているのがマイクロ RNA (miRNA) である。ゲノムから転写される蛋白質のコードをもたないノンコーディング RNA のうち 19-23 塩基長小さい RNA を miRNA といい、mRNA の分解や転写後の翻訳レベルでの抑制を行う。また、miRNA は細胞から放出されるエクソソームという小胞に含まれて血中を循環する。血中 miRNA は他の細胞に取り込まれ機能することが解明されつつあり、心血管病の病態への関与が注目されている。miRNA は内皮細胞、炎症細胞、心筋細胞などから分泌され、内皮機能異常、炎症性シグナル伝達、動脈硬化性変化への関与が知られており研究が進んでいる。高血圧では主に基礎研究において多くの候補が示唆・着目されている ( 、 、 )。

## 2. 研究の目的

(1) 高血圧患者における血圧管理・治療は未だ不十分であり、超高齢化社会を迎え、患者数・脳心血管病による死亡数は増加している。無症状であることに加え、個々の患者が抱える病態やリスクは多様であり、適切に管理・治療が行われているかについての評価は困難である。

(2) 本研究では、実地臨床での高血圧患者における血管内皮機能低下レベルとバイオマーカーとなり得る miRNA を探索し、これらの指標と患者背景・個々の病態・臓器障害、管理・治療との関連を明らかにする。増加している高血圧を基盤とする心不全を視野に入れた解析も行う。現在、血圧レベルに加え危険因子によるリスクの層別化が示されているが、本研究の結果をもとに新たなリスクの層別化の指標を提唱し、精度の高い個別化治療へ繋げることを目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 福岡県大川市の国際医療福祉大学に隣接する大学教育連携病院である高木病院、高血圧・心不全センター専門外来の受診患者の中で、日常診療による FMD 検査を実施した患者を対象とする。地域性的特徴もあり、未治療高血圧患者、紹介治療抵抗性高血圧患者、さらに高血圧を基盤とする高齢高血圧患者が数多く受診している。

(2) FMD 測定方法は、最新機器 (ユネスク EF18VG) を導入し、日常診療臨床生理検査として実施しており、検査技師は検査法に習熟している。自動トラッキングを行うことができる機器であり、精度は高い。

(3) 血清 miRNA は基礎研究で候補とされている複数の miRNA を定量的 PCR によって測定した。臨床像や年齢、性別、診察室血圧値、糖・脂質代謝検査値、BNP、心エコーによる左室駆出率、拡張機能の指標などとの相関を検討した。

#### 4 . 研究成果

(1) 地域中核基幹病院である高木病院、高血圧・心不全センターを受診した未治療高血圧患者(115名)について血流依存性血管拡張反応(FMD)検査による血管内皮機能と心不全指標の関係を調べた。FMD値は60歳未満男性において収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、60歳未満女性において脈圧、HbA1cとFMD値に負の相関がみられた。また、60歳未満の男女ともにEFは保たれていてもFMD値が低下しているとE/Aが低下しているという相関を認めた。以上の成績は、若年・中年期から高血圧患者では血管内皮機能が低下していること、心不全の前段階として血圧・血糖管理を行っていく必要があることを示唆する。

(2) 血液検査としてのmiRNA測定については高血圧との関連が示唆されている候補であるmiRNA-21, miRNA-126, miRNA-155など数種類のmiRNAの測定を行った。高血圧患者(112名)では健常者(23名)に比べmiRNA-126, miRNA-155は低下していたが、miRNA-21は健常者と差は認められなかった。

(3) 高血圧患者においてmiRNA-21の平均値で高値群と低値群に2分すると、高値群で収縮期血圧および血漿BNP値が上昇していた。また、低値群では年齢、血管内皮機能、eGFRとの相関が認められ、miRNA-21低値群では加齢、血管内皮機能低下、eGFRが低下していた。つまり、miRNA-21は年齢、腎機能、血管内皮機能との相関が認められ、増加から減少に転ずる可能性が示唆された。したがって、miRNA-21は高血圧による心室への圧負荷により初期には上昇し、その後病態の進行に伴い低下する可能性が考えられる。

#### <引用文献>

Gangwar R, Rajagopalan S, Natarajan R, Deuliis JA. Noncoding RNAs in cardiovascular disease: pathological relevance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Am J Hypertens* 31: 150-165, 2018.

Tan PPS, Hall D, Chilian WM, et al. Exosomal microRNAs in the development of essential hypertension and its potential as biomarkers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 320: H1486-H1497, 2021.

Li X, Wei Y, Wang Z. microRNA-21 and hypertension. *Hypertens Res* 41: 649-661, 2018.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakashima Fumiaki, Watanabe Tsukasa, Tomiyoshi Yoshiyuki, Ejima Kazuhisa, Ootsuka Takateru, Nojiri Junichi, Fujimoto Kazuma, Hirooka Yoshitaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Importance of Awareness and Careful Follow-Up of Suspected IgG4-Related Periaortitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 109 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-470	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 -
1. 著者名 Kawaura Futoshi, Kishi Takuya, Yamamoto Tadashi, Nakayama Shiki, Goto Taku, Tsurusawa Reimi, Katagiri Toshio, Yamanouchi Kohei, Matsuo Ayako, Kobayashi-Watanabe Naomi, Imamura Tomohiro, Hirooka Yoshitaka, Takagi Kuniyasu, Umemura Tsukuru, Fujimoto Kazuma, Hayashi Shinichiro, Takamori Ayako	4. 巻 17
2. 論文標題 Age distribution and disease severity of COVID-19 patients continued to change in a time-dependent manner from May 2021 to April 2022 in the regional core hospital in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 60 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2022.01111	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 -
1. 著者名 Kitajima Akira, Kishi Takuya, Yamanouchi Kohei, Hirooka Yoshitaka, Toda Shuji, Takamori Ayako, Fujimoto Kazuma, Kishi Chie, Tomiyoshi Yoshiyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 A Retrospective Analysis of Risk Factors for Mortality during Hemodialysis at a General Hospital That Treats Comprehensive Diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1117 ~ 1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0040-22	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 Maeda-Ogata Shoko, Tahara Nobuhiro, Bekki Munehisa, Tahara Atsuko, Sugiyama Yoichi, Honda Akihiro, Igata Sachiyo, Abe Toshi, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio, Hirooka Yoshitaka, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Carpal tunnel syndrome as an early red-flag sign of ATTRwt amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 3562 ~ 3563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-021-02584-z	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 Shibata Risa, Shinohara Keisuke, Ikeda Shota, Lyonaga Takeshi, Matsuura Taku, Kashihara Soichiro, Ito Koji, Kishi Takuya, Hirooka Yoshitaka, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Transient receptor potential vanilloid 1-expressing cardiac afferent nerves may contribute to cardiac hypertrophy in accompany with an increased expression of brain-derived neurotrophic factor within nucleus tractus solitarius in a pressure overload model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Hypertension	6. 最初と最後の頁 249 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641963.2022.2029470	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 Yoshikawa Tomoko, Hata Jun, Sakata Satoko, Nagata Takuya, Hirakawa Yoichiro, Hirooka Yoshitaka, Tsutsui Hiroyuki, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 85
2. 論文標題 Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Development of Atrial Fibrillation in a General Japanese Population The Hisayama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1365 ~ 1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0751	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 Hamachi Nozomi, Oka Shinichiro, Morita Masaharu, Hirooka Yoshitaka	4. 巻 36
2. 論文標題 Relationships between Vascular Endothelial Function and Physical Activity/Diastolic Blood Pressure in Male University Students	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rigakuryoho Kagaku	6. 最初と最後の頁 227 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/rika.36.227	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 濱地 望、岡 真一郎、森田 正治、廣岡 良隆	4. 巻 49
2. 論文標題 男子大学生の強度別身体活動量、血圧および体脂肪率が血管内皮機能に及ぼす影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 理学療法学	6. 最初と最後の頁 124 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15063/rigaku.12199	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 Hirooka Yoshitaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 914 ~ 926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpaa074	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 Iyonaga Takeshi, Shinohara Keisuke, Mastuura Taku, Hirooka Yoshitaka, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 43
2. 論文標題 Brain perivascular macrophages contribute to the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats via sympathetic activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 99 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0333-4	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 廣岡 良隆	4. 巻 78
2. 論文標題 高血圧の成因	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 197 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yoshitaka Hirooka
2. 発表標題 Role of the sympathetic nervous system in hypertension: focused on the central nervous system.
3. 学会等名 International Society of Hypertension 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshitaka Hirooka
2. 発表標題 Role of the sympathetic nervous system in hypertension: focused on the central nervous system.
3. 学会等名 The 20th International SHR Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西之園菜、安田 聖子、廣岡良隆
2. 発表標題 高血圧患者におけるmicroRNAと心不全関連指標との関連.
3. 学会等名 第44回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西之園菜、安田 聖子、廣岡良隆
2. 発表標題 高血圧患者におけるmiRNA-21と心不全指標との関連.
3. 学会等名 第26回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱地望, 廣岡良隆
2. 発表標題 将来的な心不全パロメーターである血管内皮機能検査を実施した若年男性の特徴.
3. 学会等名 第26回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西之園 菜、安田 聖子、廣岡 良隆.
2. 発表標題 地域未治療高血圧患者における血管内皮機能からみた心不全予防の可能性. 地域未治療高血圧患者における血管内皮機能からみた心不全予防の可能性.
3. 学会等名 第25回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱地 望, 岡 真一郎, 森田 正治, 廣岡 良隆.
2. 発表標題 心不全バロメーターとしての血管内皮機能に対する身体活動要因の影響: 若年健常男性での検討.
3. 学会等名 第25回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西之園菜、安田聖子、廣岡 良隆.
2. 発表標題 高血圧患者における血管内皮機能への影響因子: 年齢・性別で区別した評価.
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西之園菜, 廣岡 良隆
2. 発表標題 地域未治療高血圧患者における内皮機能異常と心不全指標との関係に関する観察研究.
3. 学会等名 第24回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣岡 良隆、安田聖子、梅村創
2. 発表標題 高血圧患者における新規リスク層別化開発：内皮機能・マイクロRNA探索。
3. 学会等名 第10回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅村創、高田勇吉、洪田樹、廣岡良隆
2. 発表標題 循環細胞外小胞のアレイ解析の疾患バイオマーカーへの応用。
3. 学会等名 第10回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 廣岡 良隆	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 817
3. 書名 腎疾患治療薬 update	

〔産業財産権〕

〔その他〕

第133回日本循環器学会九州地方会 学会長
-----------------------

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
研究分担者	梅村 創  (Umemura Tsukuru)  (90136432)	国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・教授    (32206)	
研究分担者	安田 聖子  (Yasuda Seiko)  (70747097)	国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・講師    (32206)	
研究分担者	篠原 啓介  (Shinohara Keisuke)  (30784491)	九州大学・大学病院・医員    (17102)	

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