

機関番号：32604

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500622

研究課題名(和文) 動脈硬化の早期リスク評価を目的とした運動負荷後血管機能検査法の開発

研究課題名(英文) Development of the new method for evaluation of vascular function after exercise as a risk assessment for early phase atherosclerosis

研究代表者

高波 嘉一 (TAKANAMI YOSHIKAZU)

大妻女子大学・家政学部・教授

研究者番号：40206777

研究成果の概要(和文)：

本研究では動脈硬化の前兆とされる動脈拡張不全を、運動負荷を用いて的確に把握する方法を確立することを目的とした。血管機能評価には動脈の硬さの指標を用いた。ステップ運動で軽く息がはずむ程度の運動を10分間実施することで、一過性の動脈柔軟性の向上が観察された。この変化には個人差があり、また急性に血管機能障害をもたらす高脂肪食摂取後には、運動後の動脈柔軟性向上が認められなかった。本研究により、10分間ステップ運動後の血管機能検査を用いて、動脈硬化の前兆を早期に的確に評価しうるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：

The purpose of this study was to establish the method to evaluate an insufficiency of vasodilation after exercise which is considered to be a symptom of an early phase atherosclerosis. Arterial stiffness was used as a marker of vascular function. A transient decrease in arterial stiffness was observed after a medium intensity step exercise. There was an individual difference in this change and this decrease in arterial stiffness was not observed after high fat meal which is considered to impair vascular function. In conclusion, the measurement of arterial stiffness after ten minutes step exercise at medium intensity may be useful to evaluate a symptom of early phase atherosclerosis

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	2,000,000	600,000	2,600,000
平成21年度	600,000	180,000	780,000
平成22年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：応用生化学、健康スポーツ医学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：生活習慣病、運動負荷、血管機能検査、動脈硬化、血管トーン

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

(1) メタボリックシンドロームの基盤にある内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性には、生活習慣が密接にかかわっていることが明らかにされている。好ましくない生活習慣に起因する代謝障害やメタボリックシンドロームが引き金となり、粥状硬化が形成される過程において、まず血管内皮機能障害が先行して現れることが指摘されている。現在臨床で実施されている血管内皮機能検査は、血管内皮由来の一酸化窒素 (NO) の産生障害や作用不全に起因する血管拡張不全を評価するものである。これまで、反応性充血時の血流依存性血管拡張反応で評価した血管内皮機能が、虚血性心疾患患者で低下しており、高脂血症治療薬、インスリン抵抗性改善薬などによる治療で改善することが数多く報告されている。このように、血管内皮機能障害をもたらす動脈拡張不全は、臨床病態ともよく関連することが知られている。

(2) 近年、内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性が、血管内皮機能障害を惹起する機序が明らかにされつつある。一方、末梢動脈の拡張不全は末梢組織における血流障害をもたらし、末梢で消費されるべき糖や脂質の代謝遅延につながることから、高血糖、高脂血症の増悪や、内臓脂肪の蓄積をひきおこす。この悪循環の結果、粥状硬化の形成過程が急速に進行することになる。このように、血管拡張不全はメタボリックシンドロームの結果でもあり、また原因ともなる現象で、いずれにしても動脈硬化形成過程が開始する出発点と位置づけられる。

(3) 動脈硬化性疾患発症を予防するための生活習慣病対策を進めていく上で、早期のリスクを的確に評価し、これをもとに適切な対策を講じた後、その効果を判定するための評価指標を確立することが極めて重要である。従来、臨床で用いられている種々のマーカーが予防医学においても利用されてきたが、顕在しない早期のリスクを評価するという観点からは、予防に適した独自の検査、評価法を用いることがより効果的と考えられる

2. 研究の目的

動脈硬化性疾患発症を予防するための生活習慣上の対策を進めていく上で、発症のリスクを早期に的確に評価し、何らかの改善策を講じた後、その効果を判定するための評価指標を確立することが重要と考えられる。これまで健康科学領域では、動脈硬化のリスク評価や生活習慣改善の介入効果を判定する

ためのマーカーとして、臨床上用いられている既存の各種検査を実施し、その検査結果を利用している。しかし、健常者と疾患患者との差で診断に利用されるマーカーや、明らかな異常値を呈する患者を治療した際の治療効果を推測するマーカーなどは、疾患の診断・治療上は有用であるが、予防医療を進める上での手がかりとしては必ずしも十分ではない。効率の高い予防を進めるためには、顕在化しない軽微な早期リスクを的確に把握することが重要と考える。このような観点から予防に適した独自の検査、評価法を用いることがより効果的と考える。早期で顕在化しない異常は、運動負荷心電図検査の例で明らかのように、運動という負荷を加えることで顕在化する可能性がある。そこで本研究では、安静時では顕在化しえない軽微な血管機能障害を、運動負荷を加えることで顕在化させ、動脈硬化性疾患の予防対策を進める上で鍵となる早期の動脈拡張不全状態を的確に評価する方法を開発し、予防医療に資する可能性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 運動負荷が血管機能に及ぼす影響についての基礎検討

① 階段昇降負荷が動脈スティフネスに及ぼす影響：

運動負荷は血流量を増大させることから、全身の血管に対し shear stress を増大させるので、血管内皮依存的に動脈中膜平滑筋の弛緩をもたらし、動脈スティフネスを低下させることが考えられる。そこで、運動負荷により動脈スティフネスが低下するかどうかを確認するための予備実験として、階段昇降負荷前後の動脈脈波伝播速度 (baPWV) の変化について検討した。

被験者は健常女性 1 名 (21 歳) で、校舎の 1 階から 3 階までを 10 分間で 15 往復昇り降りした。このような運動の前と直後、さらに運動後 10 分おきに 60 分後まで血圧、心拍数、augmentation index (AI)、baPWV を測定した。血圧・AI の測定には HEM-9000AI (オムロン)、baPWV の測定には formPWV/ABI (オムロン) を使用した。

② 全身振動トレーニングが動脈スティフネスに及ぼす影響：

全身振動トレーニング (Whole Body Vibration : WBV) は、周波数 25~50 Hz、振幅 $\pm 2\sim 5$ mm で振動するプレート上で特定の姿勢 (スクワット姿勢等) を保持したり、軽運動 (負荷を使用しないスクワット等) を行ったりするトレーニングである。WBV 時には心拍数および酸素摂取量が増大することが報告されており、WBV 時には血管内皮細胞

にかかる shear stress が増大するものと考えられる。この WBV は動脈に対する生理的な shear stress 負荷方法として、被験者への負担度が低く比較的安全であることから、WBV が動脈スティフネスに及ぼす影響について詳細に検討した。WBV 負荷装置として、Power Plate (プロテア・ジャパン) を用いた。

健常男性 10 名 (平均年齢 27.3 歳) を被験者とした。20 分以上の安静後に baPWV を測定し、WBV ([26 Hz, ±4 mm、1 分間、膝関節を 60° 屈曲させたスクワット姿勢] ×10 セット、セット間の休息 1 分) を行った。

WBV 時には、酸素摂取量、心拍数および自覚的運動強度を測定した (AE-300S, ミナト医科学; HR-40, 日本精密測器)。WBV 終了 20 分後、40 分後および 60 分後にも baPWV を測定し、WBV 前の値と比較した。さらに、コントロール試行として、WBV を負荷せずに上述と同様の測定を行った。

(2) ステップ運動が動脈スティフネスに及ぼす影響

① 基礎検討：

健常女性 2 名 (平均年齢 21 歳) を被験者として、比較的手軽な中等度の運動負荷となるステップ運動が AI、baPWV に及ぼす影響について検討した。ステップ高 20 cm、120bpm で 5 分間あるいは 10 分間ステップ運動を行った。運動前の安静時 baPWV、AI、血圧を測定後、ステップ昇降を開始し、運動直後から 10 分おきに 1 時間後まで baPWV、AI、血圧の経時変化を測定した。なお、ステップ運動中 1 分ごとに Pulse rate monitor を用いて心拍を記録した。

② ステップ運動負荷後の血管機能評価に用いる指標の比較検討 (AI vs. baPWV)：

本研究において、動脈スティフネスの指標として AI と baPWV を用いてきたが、このどちらの方が有用であるか比較検討した。被験者は 20~46 歳の健常男女 13 名であった。ステップ高 25 cm (男)、20 cm (女)、120bpm で 10 分間のステップエクササイズを行った。運動前後の各種測定は、基礎検討の際と同様のプロトコールで行った。

③ ステップ運動負荷後の baPWV は血管内皮機能を反映したものか？：

血管内皮機能との関係を証明するためには、L-NMMA などの NOS 阻害剤を用いて比較する必要があるが、この方法ば侵襲的であるため、それに代わる手段として、血管内皮機能を障害することが知られている高脂肪食摂取の影響について検討した。

健常女性 2 名 (平均年齢 21 歳) を被験者として、測定は午前 9 時から開始した。高脂肪食の内容は、日本マクドナルド社のソーセージエッグマフィン 1 個、ホットケーキ 1 個、ハッシュポテト 2 個 (総エネルギー 979kcal、

脂質 52.1g) とし、以上の食事をコップ一杯の水と共に 20 分間で摂取した。高脂肪食摂取後 3 時間経過後、ステップ運動を開始した (ステップ高 20 cm、120bpm で 10 分間)。運動負荷前の安静時 baPWV を測定後、ステップ運動を開始し、運動直後から 10 分おきに 40 分間 baPWV の経時変化を測定した。また、高脂肪食摂取によって酸化ストレスが高まったことを確認するために、高脂肪食摂取前と運動負荷前 (摂取後 3 時間) に採血を行い、血液検査項目として亜硝酸/硝酸イオン・白血球数・トリグリセリドの変化を比較検討した。別の日に、2 回目の高脂肪食負荷を行った。その際は採血を行わず、ステップエクササイズ後は baPWV のみの経時変化を観察した。測定時間や設定は 1 回目と同様の方法で行った。対照として、高脂肪食を摂取しなかった場合のステップ運動前後の baPWV 経時変化を同じ被験者で観察し比較した。

4. 研究成果

(1) 運動負荷が血管機能に及ぼす影響についての基礎検討

① 階段昇降負荷が動脈スティフネスに及ぼす影響：

結果を図 1 に示す。階段昇降負荷直後に最高血圧、最低血圧、心拍数は上昇し、AI は急激に低下した。baPWV は、運動直後には変化が見られない。これは、運動直後の急激な血圧上昇が関与していると考えられる。baPWV は血圧の影響を受けやすく、血圧が上昇すると baPWV も上昇する。よって、運動直後の baPWV の結果を除いて考えると、10 分後以降に baPWV が急激に低下していることは、階段昇降運動負荷が血管内皮の shear stress 増大をもたらし、動脈スティフネス低下につながった可能性を示唆するものである。

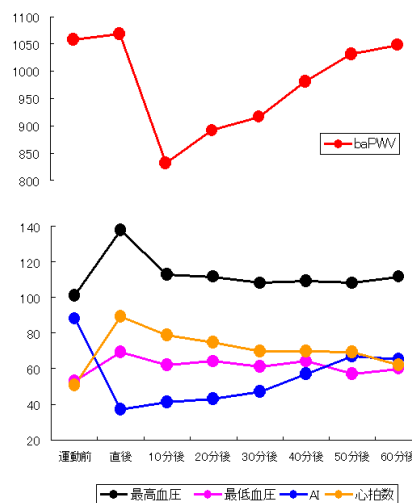


図 1. 階段昇降負荷前後の血圧、心拍数、動脈波指標の変化

この結果より、運動負荷により動脈スティフネスが低下することが確認できた。しかし、階段昇降のような激しい運動は被験者にとって負担が極めて大きく、また体内での内分泌反応や乳酸やアデノシンなどの代謝産物が血管機能検査結果を修飾する可能性がある。したがって、より軽度で手軽な運動負荷を本検査では応用すべきである。

② 全身振動トレーニングが動脈スティフネスに及ぼす影響：

・WBV の自覚的運動強度 (RPE)

本研究で用いた WBV プロトコルを実施した際の RPE を図 2 に示した。WBV 実施中の RPE は 13(ややきつい)から 15(きつい)に相当するものであった。

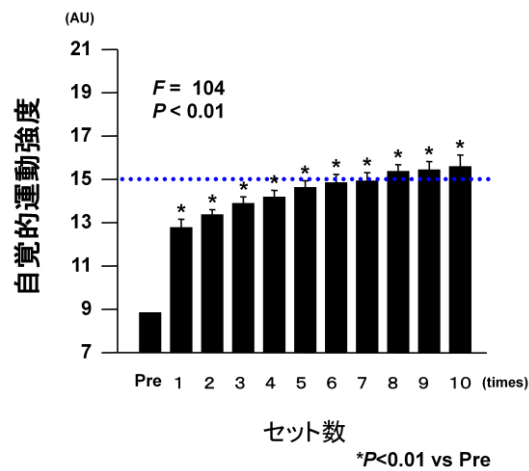


図 2. WBV 時の自覚的運動強度 (RPE) の推移

・WBV 前後の血圧、心拍数の変化

図 3 に示す通り、WBV 前後で血圧および心拍数に有意な変動は認められなかった。

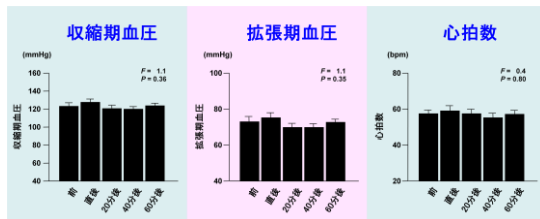


図 3. WBV 前後の血圧、心拍数の変化

・WBV 前後の baPWV の変化

図 4 に示す通り、WBV により baPWV は 20 分後から 60 分後にかけて有意に低下し、動脈スティフネスが急性に低下することが示唆された。

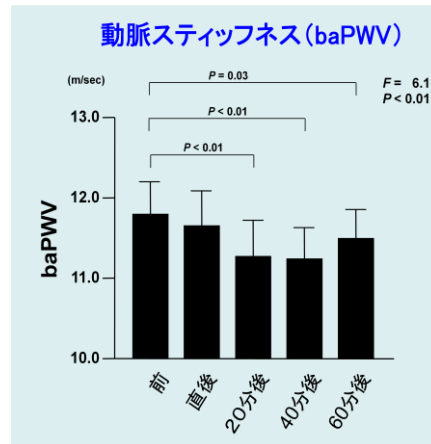


図 4. WBV 前後の baPWV の変化の推移

・WBV 時の酸素摂取量および代謝等量 (METs)

図 5 に示す通り、WBV 時には酸素摂取量が增大しており、心拍出量の増大に伴う動脈への shear stress の増大が示唆された。

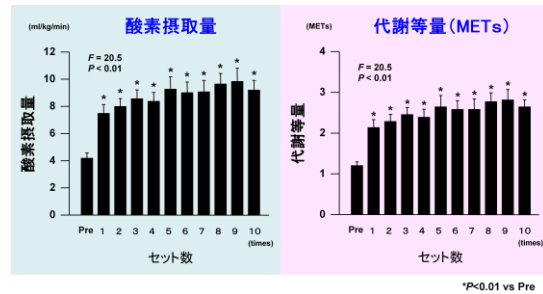


図 5. WBV 時の酸素摂取量および代謝等量の推移

・WBV 時の心拍数および酸素脈

図 6 に示す通り、WBV 時には心拍数と酸素脈が増大しており、酸素摂取量 (=心拍出量) の増大には、心収縮力の増大と、静脈環流量の増大等による左室 1 回拍出量の増大が関与する可能性が考えられた。

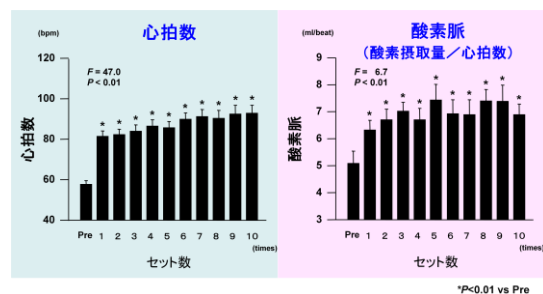


図 6. WBV 時の心拍数および酸素脈の推移

これらの結果を総合し、図 7 のような機序で、WBV により動脈スティフネスが急性に低下するものと考えられた。

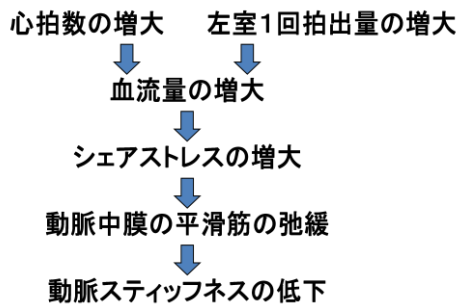


図7. 推定されるWBVによる動脈スティッフネス低下の機序

本研究により、WBVによるbaPWV変化のパターンを評価することで、動脈硬化の初期病変形成につながる動脈拡張不全状態を早期に的確に把握できる可能性が推察された。しかし、そのプロトコルの煩雑さやWBV装置が高価であることから、現状では一般の予防医療に資するような汎用検査法にはしがたいと言える。今後プロトコルの簡略化や機器の低価格化などが進めば、将来非常にユニークな検査法となる可能性はあると考える。

(2) ステップ運動が動脈スティッフネスに及ぼす影響

① 基礎検討：

・10分間のステップ運動が動脈スティッフネスに及ぼす急性効果

図8に示す通り、動脈スティッフネスの指標となるAI、baPWVともにステップ運動後に一過性の低下を示した。AIは心拍数、baPWVは血圧の影響を受けるが、いずれもその影響の逆方向の変化を示した。したがって、ステップ運動により動脈スティッフネスが低下したものと考えられた。

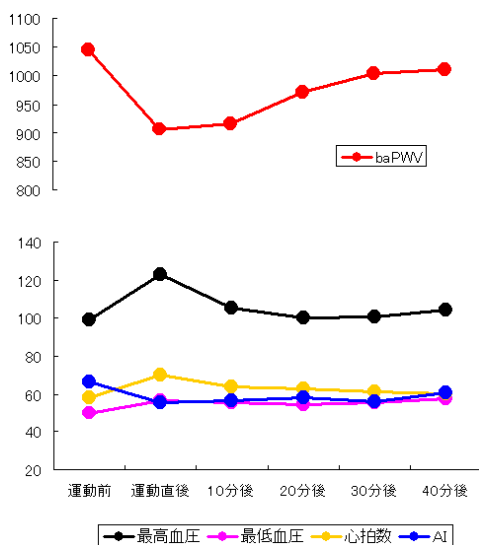


図8. ステップ運動前後の血圧、心拍数、AI、baPWVの変化の推移

・ステップ運動の運動時間に関する検討
ステップ運動を5分間あるいは10分間とした場合のbaPWVの変化の推移を比較検討した。図9に示す通り、運動時間が5分間ではbaPWVの変化が明瞭でなく、10分間の運動後に明らかなbaPWVの低下が認められた。したがって、検査に適用する場合には、運動時間は10分間とすることが望ましいものと考えられた。

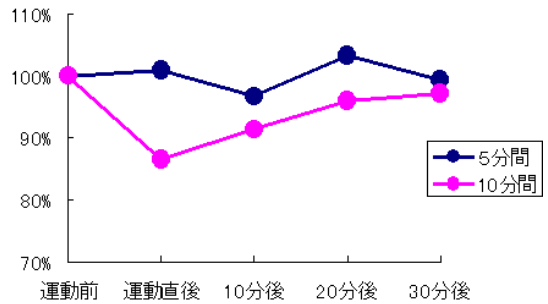


図9. ステップ運動5分間と10分間実施前後のbaPWV変化の比較

② ステップ運動負荷後の血管機能評価に用いる指標の比較検討 (AI vs. baPWV)：

AIとbaPWVのどちらの方が本研究の目的とする評価法として妥当なものかを検討した。13名の男女を対象に10分間ステップ運動後のAI、baPWV変化の推移を、図10に示した。

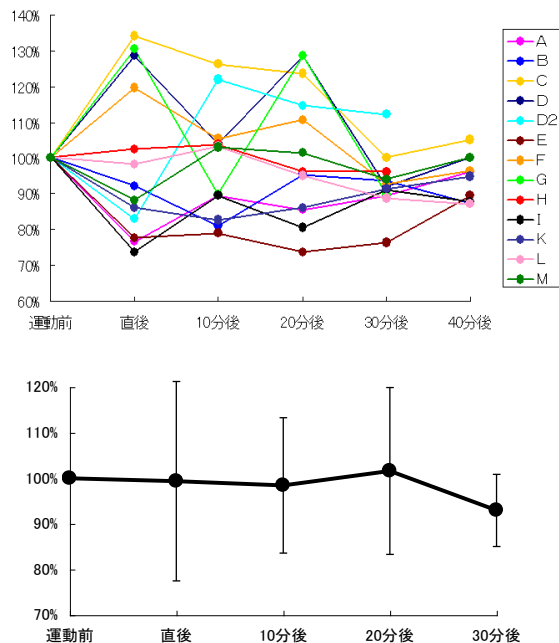


図10-1. ステップ運動前後のAIの変化の推移 (上：個人の推移、下：平均値の推移)

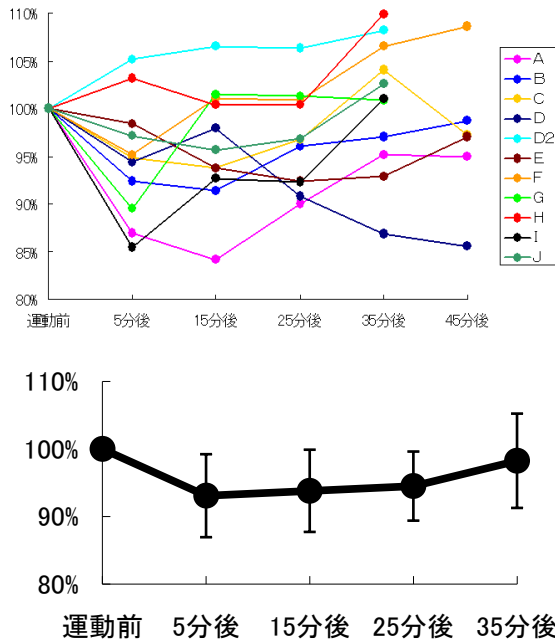


図 10-2. ステップ運動前後の baPWV の変化の推移 (上: 個人の推移、下: 平均値の推移)

いずれの指標も個人差はあるものの、平均値で運動後に明らかな低下を示したのは baPWV であり、baPWV の場合非喫煙者では全員が運動後に低下を示した。この結果は、喫煙者では運動負荷後の動脈スティフネス低下が見られないということの意味し、ある種のリスクを運動負荷後 baPWV で評価し得たのではないかと考えられた。したがって、本研究で採用する動脈スティフネス指標としては、baPWV の方が妥当であると考えられた。

③ ステップ運動負荷後の baPWV は血管内皮機能を反映したものか？

一過性の血管内皮機能障害を惹起することが知られている高脂肪食摂取を用いて、本研究で開発した運動負荷後 baPWV に及ぼす影響について検討した結果を、図 11 に示した。

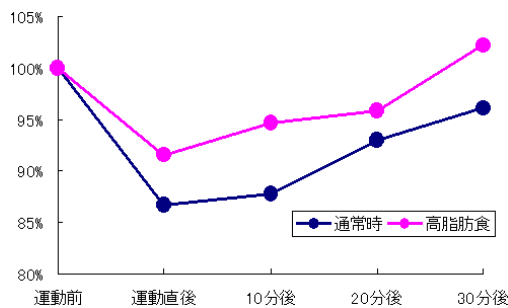


図 11. 運動負荷後 baPWV の変化に及ぼす高脂肪食摂取の影響

高脂肪食を摂取しなかった場合 (通常時) の運動負荷後 baPWV の低下に比べ、高脂肪食摂取後の運動負荷後 baPWV の低下率は少なくなっていた。このことより、本研究で開発したステップ運動負荷後の baPWV 低下の一部は血管内皮機能を反映したものであることが示唆された。

以上より、本研究で開発した、ステップ運動負荷前後の baPWV 測定による動脈硬化早期リスク評価方法は、安全かつ汎用性があり、妥当性が高いものと推察された。今後は本検査方法をさらにブラッシュアップし、縦断的研究によりその妥当性を確立した上で、予防医療の現場で応用され、医療費上昇の抑制に少しでも貢献することを期待したい。

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. Otsuki T, Takanami Y et al.: Arterial stiffness acutely decreases after whole-body vibration in humans. *Acta Physiol* (査読有) 194:189-194, 2008.

2. 高波嘉一: メタボリックシンドロームと運動療法. *Angiology Frontier* (査読無) 8: 274-282, 2009.

3. 高波嘉一, 川合ゆかり, 下光輝一: 動脈硬化と運動. *成人病と生活習慣病* (査読無) 41 (3):296-303, 2011.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 1 件)

1. 高波嘉一, 川合ゆかり, 下光輝一 日本臨床社 日本臨床増刊号「身体活動・運動と生活習慣病」. 560-569, 2009.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高波 嘉一 (TAKANAMI YOSHIKAZU)

大妻女子大学・家政学部・教授

研究者番号: 40206777