

〈一般研究課題〉 心血管病予防に有効な紫外線照射装置の開発

助成研究者 中部大学 野田 明子



心血管病予防に有効な紫外線照射装置の開発

野田 明子
(中部大学)

Effective ultraviolet irradiation device development for cardiovascular disease prevention

Akiko Noda
(Chubu University)

Abstract :

With the emergence of an ultra-aging society, the incidence of heart failure and dementia is rapidly increasing, making the prevention of these conditions a critical priority for extending healthy life expectancy. Hypertension is considered the most important contributor for cardiovascular disease (CVD), and it causes heart failure and dementia.

Ultraviolet (UV) radiation that we are exposed to in daily life is classified into three types based on its wavelength: UVC (200–280nm), UVB (280–320nm), and UVA (320–400nm). UVA causes photoaging, such as wrinkles and sagging, while UVB is considered a cause of skin cancer. In contrast, UV exposure activates nitric oxide synthase, leading to the production of nitric oxide, a vascular endothelial-derived relaxation factor, indicating the important regulatory role of UV radiation related to the cardiovascular system. We recently discovered that UV exposure could suppress hypertension progression in model animals.

In this study, we aimed to develop a unique UV irradiation device effective for hypertension management and CVD prevention without skin damage induction as well as to contribute to achieving a healthy ultra-aging society.

We examined systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV). The SBP and baPWV were lower after UV irradiation. UV exposure suppressed early morning BP increase. Our findings suggest that the UV could play

important roles in regulating BP.

1. はじめに

超高齢化の到来により、心不全と認知症の発症数は急速に増加しており、健康寿命の延伸のためにそれらの予防は喫緊の課題である。高血圧は心血管病の最大の危険因子とされ、心不全や認知症の原因の1つである。わが国の高血圧患者数は約4300万人と推定されており、3100万人がコントロール不良となっている。高血圧は生活習慣病の一つであり、心・脳血管系への影響は大きく、脳梗塞、脳出血、高血圧性心肥大、心不全、心筋梗塞及び狭心症の発症に関与し、さらには腎障害や肝障害と関連する。特に高血圧性心肥大は心筋虚血及び心室性不整脈のリスクを増加させ、突然死の危険因子であると報告されている。高血圧は、心臓への圧負荷増大に加え、レニン-アンギオテンシン系や交感神経系などの過剰興奮を介して、心肥大・心筋線維化などの心筋リモデリングをきたし、器質的心疾患を有するステージを経て、心不全を引き起こす。

紫外線(Ultraviolet: UV)にはUVA、UVB及びUVCの3種類があり、それぞれの波長は320～380nm、280～320nm、180～280nmで構成されている。太陽光に含まれるUVCは成層圏を通過し地表には届かないため、地球上で観測される太陽光は主にUVA及びUVBである。

UVによる皮膚がんなど人体への健康被害が明らかにされている。一方、UV暴露量が少ない地域では、高血圧・心血管病死亡率が増加し、血圧はUV暴露量と密接に関係することが示されている。また、UVB照射により、一酸化窒素合成酵素(Nitric Oxide Synthase: NOS)を活性化し、血管内皮由来弛緩因子の一酸化窒素(Nitric oxide: NO)の産生や血流促進をもたらすことが報告されている。さらに、UVはビタミンDの生成に関与し、骨の細胞の活性化、免疫力コントロール及び性ホルモン分泌など様々な効果を有する。しかし、心血管系に効果的なUV照射の設定条件について十分検討されていない。最近、マウスを用い、UVAB照射が肥満と動脈硬化を改善した研究成果も報告された。そのため、UV照射は、心臓への負荷を軽減し、降圧、左室肥大の抑制、心不全・認知症及びフレイルの予防に役立つことが期待される。

本研究では、心血管病、認知症及びフレイルを予防して、健康な超高齢化社会を実現するため、皮膚障害をもたらさず、心・脳・血管機能に効果的なUV照射装置を開発することを目的とする。高血圧の予防・管理は医療経済的にも大いに価値が高いと考えられる。

2. 方法

2.1 紫外線照射装置試作・改良

従来研究の動物実験の結果に基づき、装置試作・改良を行い、降圧・心血管病に有効なかつ安全なUV照射条件を検討した。

2.2 紫外線照射装置の効果判定

1) 対象

若年から中高年(20歳から79歳)42例を対象とした。本研究は中部大学倫理審査委員会の承認後、対象者に同意を得て実施した。

2) 生活習慣調査

身長・体重、既往歴、服薬歴及び運動・飲酒・喫煙・睡眠習慣、UV(日光)に関する情報について調査した。

3) 血圧測定

安静座位の状態にて収縮期血圧(systolic blood pressure:SBP)と拡張期血圧(diastolic blood pressure:DBP)を測定し、安定した2回以上の測定を行った。

4) 脈波検査

上腕―足首間脈波速度(brachial-ankle pulse wave velocity:baPWV)測定装置を用い、仰臥位にて、baPWV、SBP及びDBPを測定した。

5) 24時間血圧検査

自動血圧計を装着し、自由行動下の血圧を測定し、日常生活におけるSBPとDBPの血圧概日リズムを評価した。血圧概日リズムが正常であれば、夜間血圧は昼間の覚醒時に比較して、10-20%低下し、このタイプをDipper型、夜間の血圧下降度0-10%の場合、Non-dipper型と定義される。Non-dipper型では心血管病のリスクが高い。今回、夜間の降圧により、対象をDipper型とNon-Dipper型に分類し、基本情報と睡眠指標を2群で比較した。さらに、UV照射による血圧概日リズムへの影響を検討した。

6) 尿検査

Na/K及び微量アルブミンを測定し、血圧との関係を検討した。

7) 心電図および心機能検査

標準12誘導心電図、24時間心電図及び心エコー法を用い、ベースライン時の不整脈、虚血性心疾患の有無、心血管機能を評価した。

8) UV照射方法

動物実験において検討した高血圧進行過程に効果的なUV照射条件に基づき、UVAB照射の心血管系への効果を検討した。動物実験で安全性と効果を実証して試作・改良したUVAB照射装置を用い、UVの安全基準に従い、UVAB照射を行った。

UVAB照射前、UVAB照射後10分から30分後、120分後まで血圧を測定した。

また、24時間血圧を用い、UVAB照射の有無による血圧概日リズム、脈波速度及び左心機能への影響も検討した。周期共分散分析を用い、UVAB照射介入前後の血圧概日リズムを評価した。

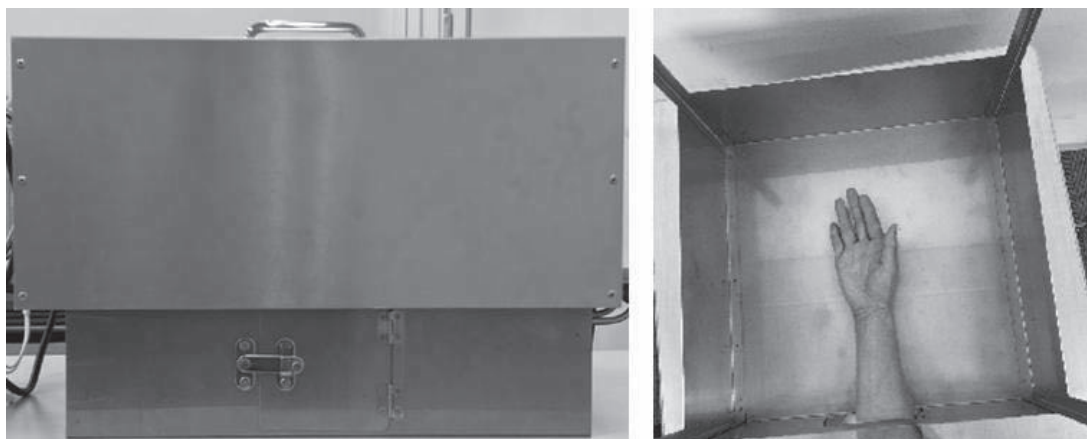


図1 UV照射装置試作機

3. 実験結果

3.1 血圧

SBP及びbaPWVはUVAB照射後10-30分後に低下傾向を示した。一方、DBPはUVAB照射前後で有意な差を示さなかった。

UVAB照射によるbaPWV、SBP及びDBの変化は、年齢、睡眠障害、高血圧及び脂質異常症など基礎疾患の有無により異なった。

3.2 血圧概日リズム

24時間血圧Non-dipper型は35.5%であった。Dipper型に比しNon-dipper型では、睡眠潜時が有意に延長した。年齢、肥満度、睡眠及び睡眠効率、Dipper型とNon-dipper型の両群間において有意差を示さなかった。

UVAB照射により、早朝の血圧上昇の抑制が認められた(図2)。

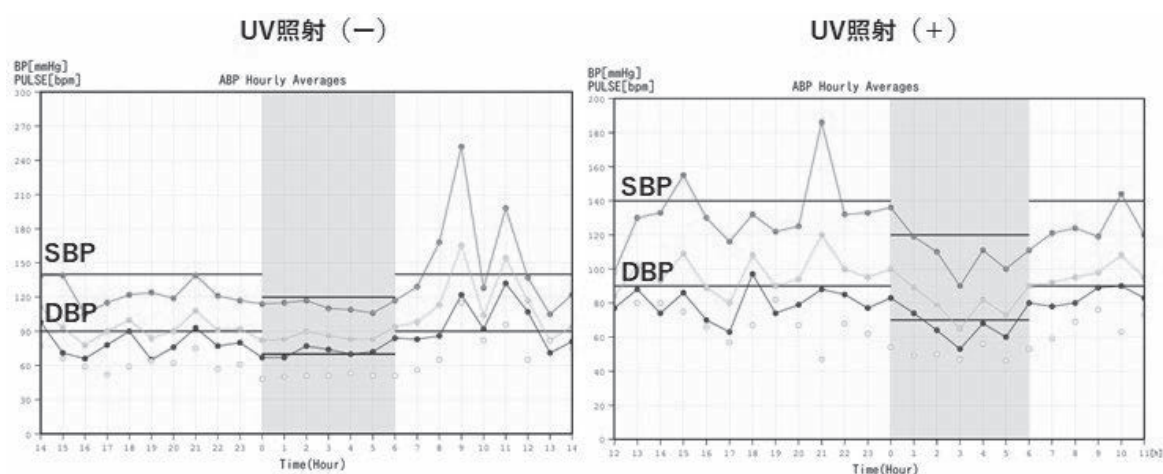


図2 UVAB照射による24時間血圧への影響

対象11例においてUVAB照射前後で周期回帰式を比較した結果、24時間周期成分では位相が異なり、12時間周期成分では振幅が異なった。群別周期回帰式の重寄与率は82%と高く、周期回帰式の適合度は良好であった。24時間周期成分について、UVAB照射後、位相時間は遅れたが、12時間周期成分の位相時間はUVAB照射有無で有意な差を示さなかった(図3)。

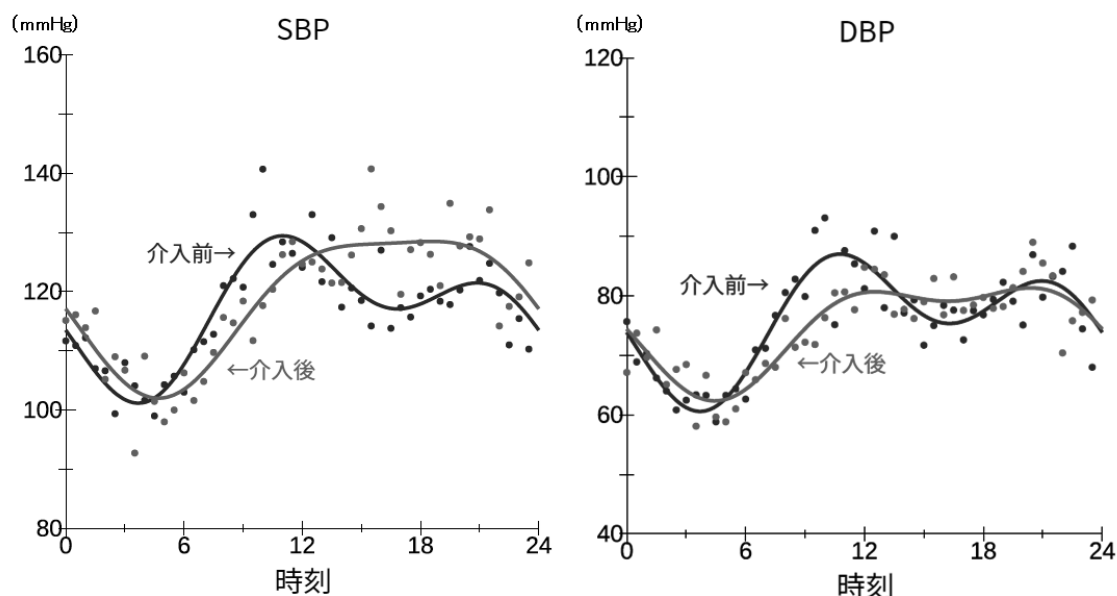


図3 周期共分散分析によるUV照射による血圧概日リズムへの影響

4. まとめ

UVAB照射装置を試作・改良し、UVAB照射による血圧降圧及びbaPWV低下への効果を確認した。さらに、UVAB照射による早朝血圧上昇の抑制を認めた。Liuらは、24人の若年健常人を対象とし、20Jcm⁻²の20分のUVA照射により、血管が拡張し、血圧が有意に低下することを明らかにした。この機序として、UVによるNO産生の関与が示唆されている。今回、UVAB照射は、朝方の急峻な血圧上昇するモーニングサージにも影響した。モーニングサージは脳・心臓・腎臓など、すべての心血管病のリスクと有意に関連しており、UVAB照射の心血管病予防効果が期待される。

血圧概日リズムは睡眠潜時とも関係した。UV照射は血圧降下や血管壁硬化を反映するbaPWVの改善に効果的であるが、睡眠障害、高血圧及び脂質異常症など基礎疾患の有無により、その効果が異なる可能性が考えられた。高血圧予防として、従来の運動・減塩・睡眠に加え、UV照射も考慮した生活習慣指導は高血圧の管理に役立つと思われる。

今後、皮膚へ悪影響をもたらさず、安全でより効果的なUV照射条件をさらに検討し、高血圧及び心血管病予防に向け、習慣的に使用できる小型・軽量・携帯用のUV照射装置の開発を目指す。

参考文献

1. Zhou, B., Carrillo-Larco, R. M., Danaei, G., Riley, L. M., Paciorek, C. J., Stevens, G. A., ... & Breckenkamp, J. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 398(10304), 957-980.

2. 平和伸仁, & 梅村敏. (2020). 高血圧治療ガイドライン 2019. 日本内科学会雑誌, 109(4), 778-783.
3. 日本高血圧学会編. (2019). 血圧診療ステップアップ—高血圧治療ガイドラインを極める. 東京: 診療と治療社.
4. Shapiro, L. M., & Sugden, P. H. (1996). Left ventricular hypertrophy. *Diseases of the Heart*, 2.
5. Takahashi, H., Yoshika, M., Komiyama, Y., & Nishimura, M. (2011). The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res*, 34(11), 1147-1160.
6. Ku, H. C., & Su, M. J. (2014). DPP4 deficiency preserved cardiac function in abdominal aortic banding rats. *PLoS One*, 9(1), e85634.
7. Francis, G. S., & Chu, C. (1994). Compensatory and maladaptive responses to cardiac dysfunction. *Curr Opin Cardiol*, 9(3), 280-288.
8. Opländer, C., Volkmar, C. M., Paunel-Görgülü, A., van Faassen, E. E., Heiss, C., Kelm, M., ... & Suschek, C. V. (2009). Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Cir Res*, 105(10), 1031-1040.
9. Lamas, S., Marsden, P. A., Li, G. K., Tempst, P., & Michel, T. (1992). Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Nat Acad Sci*, 89(14), 6348-6352.
10. Wu, S., Wang, L., Jacoby, A. M., Jasinski, K., Kubant, R., & Malinski, T. (2010). Ultraviolet B Light-induced Nitric Oxide/Peroxynitrite Imbalance in Keratinocytes—Implications for apoptosis and necrosis. *Photochem Photobiol*, 86(2), 389-396.
11. Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524-526.
12. Christopherson, K. S., & Bredt, D. S. (1997). Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *J Clin Invest*, 100(10), 2424-2429.
13. Prabhu, S. D. (2004). Nitric oxide protects against pathological ventricular remodeling: reconsideration of the role of NO in the failing heart. *Cir Res*, 94(9), 1155-1157.
14. Liu, D., Fernandez, B.O., Hamilton, A., Lang, N.N.N., Gallagher, J.M.C., Newby, D.E., et al.(2014). UVA Irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase. *J Invest Dermatol*, 134(7):1839-1846.