

授与番号	甲第 1892 号
------	-----------

論文内容の要旨

Association between total type I collagen N-terminal propeptide and coronary artery disease risk score in the general Japanese population

(日本人の一般集団における I 型コラーゲン総 N 末端プロペプチドと冠動脈疾患のリスクスコアとの関連性)

(菊池 熙人, 那須 崇人, 佐藤 衛, 事崎 由香, 丹野 高三, 旭 浩一, 大桃 秀樹, 小林 敬正, 田口 智, 森野 禎浩, 清水 厚志, 祖父江 憲治, 佐々木 真理)

(International Journal of Cardiology Heart & Vasculature 41 巻, 令和 4 年 8 月掲載)

I. 研究目的

近年, 血中の骨代謝マーカーは心血管疾患の発症や生命予後に関する新たなバイオマーカーとして注目されている. 本研究では骨粗鬆症と慢性腎臓病を除いた日本の一般住民を対象に, 骨代謝マーカーと心血管疾患発症リスクの関連について解析した.

II. 研究対象ならび方法

岩手メディカルメガバンク (IMM) 機構の参加に同意した 20 歳以上の一般住民を対象とし, 20,958 人が登録された. 骨粗鬆症, 慢性腎臓病 (CKD), 全ての悪性腫瘍, 原発性消耗性疾患, データ欠損を除外基準とした. 骨粗鬆症は Young Adult Mean (YAM) <80%, 骨折歴, 骨粗鬆症の治療歴と定義した. CKD は eGFR <60ml/min/1.73m², 蛋白尿陽性と定義した. その結果, 5,095 人の参加者が分析対象となった. 試料を遠心分離し血清上層を採取した後, 測定前に -80°C で凍結した. 参加者の血清サンプルは, TP1NP (total N-terminal propeptide of type I collagen), BAP (bone-type alkaline phosphatase), NTX (cross-linked N-telopeptide of type 1 collagen), PTH int (intact Parathyroid hormone) の測定に使用された. 冠動脈疾患の発症リスクは吹田スコアを用いて算出した. 合計が 56 点以上の場合, 10 年後の冠動脈疾患の予測確率が 9% 以上であり高リスク群と定義した. 動脈硬化は上腕動脈足首動脈間脈波伝播速度 (baPWV) を用いて評価し, カットオフ値は 1,400cm/s とした. 二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) を用いて YAM を測定した. 2 変数の相関は Pearson の相関係数を用いて評価した. 二項ロジスティック回帰分析を行い, 吹田スコア高リスク群 (≥56 点) と各骨代謝マーカーの関連を明らかにした. 骨代謝マーカーの分布は四分位に分類した. 正規分布では分散分析 (ANOVA), 非正規分布では Kruskal-Wallis 検定を用いて 4 群間の各項目を比較した. 各群間差はカイ二乗検定を用いた. TP1NP, BAP, PTH int の四分位と吹田スコア高リスク群 (≥56 点) 及び高 baPWV 群 (>1,400cm/s) の関連を明らかにするためにロジスティック回帰分析を行った. p < 0.05 の差は統計的に有意であるとみなした.

III. 研究結果

1. 本研究では吹田スコアの中央値は 42 点, baPWV の中央値は 1,429cm/s であった.
2. 吹田スコア高リスク群と TP1NP, BAP, NTX, PTH int の関係を解析した. TP1NP は吹田スコア高リスク群と負の相関があった (OR=0.77, 95%CI=0.69-0.82, $p<0.001$).
3. TP1NP の四分位は Q1<33.3ng/mL, Q2:33.3-43.8ng/mL, Q3:43.9-58.1ng/mL, Q4>58.1ng/mL であった. TP1NP の各四分位群に分散分析を行った. 年齢, 性別, 喫煙歴, 糖尿病歴, 冠動脈疾患歴, Body Mass Index (BMI), 収縮期血圧, 拡張期血圧, baPWV, 吹田スコア, 総コレステロール, 中性脂肪, high-density lipoprotein (HDL) コレステロール値, low-density lipoprotein (LDL) コレステロール値, クレアチニン, 尿酸, 補正カルシウム, リン, ヘモグロビン (Hb), ヘモグロビン A1c (HbA1c), ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) で有意差がみられた. BAP の四分位は Q1<9.7 μ g/L, Q2:9.7-12.0 μ g/L, Q3:12.1-15.2 μ g/L, Q4>15.2 μ g/L であった. BAP の各四分位群に分散分析を行った. 年齢, 性別, 喫煙歴, 脂質異常症歴, 高血圧歴, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, baPWV, 吹田スコア, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, LDL コレステロール, クレアチニン, eGFR, 尿酸, 補正カルシウム, リン, Hb, HbA1c で有意差がみられた. PTH int の四分位は Q1<38.0pg/mL, Q2:38.0-46.9pg/mL, Q3:47.0-57.0pg/mL, Q4>57.0pg/mL であった. PTH int の各四分位群に分散分析を行った. 年齢, 性別, 喫煙歴, 糖尿病歴, 高血圧歴, 冠動脈疾患歴, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 吹田スコア, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, LDL コレステロール, クレアチニン, 尿酸, 補正カルシウム, リン, Hb, HbA1c で有意差がみられた.
4. 単変量ロジスティック回帰分析において, 吹田スコア高リスク群及び高 baPWV 群は TP1NP の第一四分位と相関した. さらに, 年齢, 性別, 喫煙歴, 冠動脈疾患歴, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, LDL コレステロール, クレアチニン, 尿酸, Hb, HbA1c で調整しても TP1NP の第一四分位と吹田スコア高リスク群及び高 baPWV 群の相関を認めた (吹田スコア高リスク群 :Q1vsQ4:OR=5.00, 95%CI=3.83-6.54, $p<0.05$; 高 baPWV:Q1vsQ4:OR=1.33, 95%CI=1.05-1.67, $p=0.016$). さらに, PTH int では第一四分位と吹田スコア高リスク群の相関を認めた (Q1vsQ4:OR=1.87, 95%CI=1.50-2.33, $p<0.05$). 一方, BAP と吹田スコア高リスク群, 高 baPWV 群との間に有意な差はなかった.

IV. 結 語

本研究では, 冠動脈疾患発症の予測マーカーとして吹田スコアを用い, 骨代謝マーカーとの関連を解析した. ロジスティック回帰分析の結果, 骨代謝マーカーのうち TP1NP は吹田スコア高リスク群および高 baPWV 群と負の相関を示した. TP1NP の低下は, 日本の一般住民における将来の冠動脈疾患の発症リスクおよび動脈硬化の進行を反映する可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 金 一 (心臓血管外科学講座)
副査 特任准教授 房崎 哲也 (内科学講座：循環器内科分野)
副査 准教授 田代 敦 (臨床検査医学講座)

近年、血中の骨代謝マーカーは心血管疾患の発症や生命予後に関する新たなバイオマーカーとして注目されている。本論文は岩手メディカルメガバンク (IMM) 機構のコホートデータを用いて、骨粗鬆症と慢性腎臓病を除いた日本の一般住民を対象に骨代謝マーカーと冠動脈疾患の発症リスク及び動脈硬化の進行について検証している。冠動脈疾患発症リスクは吹田スコアを用い、動脈硬化は上腕動脈足首動脈間脈波伝播速度 (baPWV) によって評価された。骨代謝マーカーの内、TP1NP (total N-terminal propeptide of type I collagen) が吹田スコア高リスク群及び baPWV 高値群と負の相関関係であることを示した。本論文から、TP1NP の低下は日本の一般住民における将来の冠動脈疾患の発症リスクおよび動脈硬化の進行を反映する可能性が示唆された。

本論文は骨粗鬆症と慢性腎臓病を除いた日本の一般住民における骨代謝マーカーと心血管疾患の発症リスクを解析した初の研究である。将来的な疾患発症予測の一助となる有益な知見を示した研究と言える。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

最終試験では、TP1NP と性別・年齢との関係性、TP1NP 以外の骨代謝マーカーの解析結果、骨代謝と動脈硬化におけるスクレロチンの見解、今後の研究の発展及び臨床応用について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) A genome-wide association study for highly sensitive cardiac troponin T levels identified a novel genetic variation near a RBAK-ZNF890P locus in the Japanese general population
(日本人一般集団におけるゲノムワイド関連解析を用いた高感度心筋トロポニン T 値の RBAK-ZNF890P 遺伝子座近傍の新規遺伝子変異の同定) (那須 崇人, 他 14 名と共著)
International Journal of Cardiology, 329 巻, (2021).
- 2) Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity is Associated with a High Risk of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population
(日本人一般集団における血漿中キサンチン酸化還元酵素活性と心血管疾患高リスク群の関連性) (事崎 由佳, 他 14 名と共著)
International Journal of Environmental Research and Public Health, 18 巻, 4 号(2021): p1-11.