

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007 ~ 2008  
 課題番号：19790434  
 研究課題名 (和文) 血清 NAG 活性高値は脳・心血管病の有力な予測因子であるか？—長期前向き研究より—  
 研究課題名 (英文) Serum N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity in predicting cerebro-cardiovascular disease: follow-up study in a general population  
 研究代表者  
 榎本 美佳 (ENOMOTO MIKA)  
 久留米大学・医学部・助教  
 研究者番号：10360281

研究成果の概要：N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG)とは、リゾチーム中に含まれる加水分解酵素の非還元性 glucosidase の一種で、体内組織に広く分布するが、血管内皮にも分布している。分子量が比較的大きいため、血清中の NAG は尿中にほとんど排泄されず、腎尿細管や糸球体障害で尿中に出現する。そのため、尿中 NAG 活性は腎病変の早期発見に有用な指標として広く臨床で使用され、知られている。Belfiore らは動脈硬化性疾患に血清 NAG 活性が高いことを報告 (*Am J Med Sci.* 268;235-239, 1972) しており、わが国における脳血管疾患の有病率・死亡率は高いため、脳・心血管病に焦点を絞り血清 NAG 活性との関連を研究・解明する。血清 NAG 活性を測定することで今後の医療現場で脳・心血管病の発症予防に寄与する—尿中 NAG 活性の臨床的意義に負けない—基礎資料を得ることを目的とする。横断研究の結果、昭和 57 年に田主丸住民検診を受診した 1080 名に血清 NAG 活性を測定しており、この分布に性差を認めなかったが、年齢とともに増加し、血圧 ( $p < 0.001$ ) 総コレステロール ( $p < 0.001$ )、尿酸 ( $p < 0.001$ )、肥満 ( $p < 0.05$ ) と正に関連することを認めた。また、7 年間の追跡研究の結果、血清 NAG 活性が高値を示した正常血圧者は、将来高血圧に進展する頻度が高いことを我々の研究で報告している (*Hypertension.* 25:1311-1314, 1995)。わが国では人口の高齢化、食生活の欧米化、運動の減少に伴い、生活習慣病は急速に深刻化している。血清 NAG 活性はこの生活習慣病：脳・心血管病と密接な関連を有することが考えられる。この検診地区は脳・心血管病死がガン死に比べて少ないため、今回有意な結果は得られなかったが、追跡年数を延ばし、研究解析を継続して行い血清 NAG 活性と脳・心血管病発症との関係を解明する予定である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	390,000	3,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：健康管理

## 1. 研究開始当初の背景

NAGとはN-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidaseの略で、リゾソーム中に含まれる加水分解酵素の非還元性のglucosidaseの一種である。NAGは体内組織に広く分布し、血管内皮などにも分布している。NAGの分子量が推定11.2~12.6万と比較的大きいため、血清中のNAGは通常尿中にはほとんど排泄されず、腎尿細管や糸球体障害で尿中に出現する。そのため、尿中NAG活性は腎病変の早期発見に有用なマーカーとして広く臨床で使用され、知られている。Belfiore Fらにより動脈硬化性疾患に血清NAG活性が高いことが報告(*Am J Med Sci.* 268;235-239, 1972)されており、このことに着目し、昭和57年(1982年)に田主丸住民検診を施行した際、1080名に対して血清NAG活性を測定した。その横断研究の結果、血清NAG活性値の分布に性差を認めなかったが、年齢とともに増加し、血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、尿酸、肥満、ヘマトクリット値と正に関連することを報告した。また、追跡研究の結果、血清NAG活性が高値を示した正常血圧者は、将来高血圧に進展する頻度が高いことも明らかにした(Hashimoto R, et al. *Hypertension.* 25;1311-1314, 1995)。

血清NAG活性が高値で合併症のない高血圧患者を治療すると、血清NAG活性値は正常に戻るという報告(Schmieder RE, et al. *Am J Kidney Dis.* 6;638-648, 1991)もあり、これらの報告から血清NAG活性の高値は初期の血管障害を意味するのではないかと推測できる。尿中NAG活性の臨床的意義に比較して、血清NAG活性の疫学的研究は上記に記した報告に留まり、明らかに立ち遅れている。そこで、私どもは、血清NAG活性の25年にもおよぶ長期前向き疫学的研究に着目した。

## 2. 研究の目的

わが国の脳・心血管疾患のうち、特に脳血管疾患の有病率・死亡率は高く、この疾患に焦点を絞り血清NAG活性との関連を研究・解明する。血清NAG活性を測定することで今後の医療現場で脳・心血管疾患の発症予防に寄与する尿中NAG活性の臨床的意義に負けない基礎資料を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 予後調査

昭和57年の田主丸検診において血清NAG活性を測定した1080名に対し現在の健康状態および脳・心血管疾患の発症をチェックする手紙を送付し、返信された手紙をもとにかかった病院・医院でのカルテの閲覧・死亡診

断書の閲覧を行った。返信されなかった場



合は直接電話や訪問による調査を行った。

### (2) 住民検診

平成19・20年7月下旬に長崎県宇久町で年一回の住民検診を行う。40歳以上の男女を対象として約200名の住民が受診し、検診の内容としては身体測定、栄養調査、血圧測定、血液検査(血計・肝腎機能の一般生化学検査のほか空腹時血糖値・空腹時インスリン値・HbA1c、脂質代謝、高感度CRP、フィブリノーゲン、PAI-1、NAGなど)、心電図検査、心エコー図、頸動脈エコーなどの検査を施行した。

### (3) 報告

検診受診者に各個人の結果および今後の方針について(生活習慣の改善点や専門医受診の必要性など)を報告し、郵送した。

### (4) 解析

縦断研究に関しては、予後調査から血清NAG活性値と脳・心血管疾患の発症との関連を検討する。経時的な血圧・心電図や糖・脂質代謝の変化および進展などを解析した。Kaplan-Meier法による生存曲線を用いて血清NAG活性値ごとの生命分析を行う。また、脳・心疾患死を目的変数としてCoxの比例ハザードモデルを用い、多変量解析を行った。横断研究に関しては宇久町検診のデータを用い、肥満度・血圧といった身体変数、糖代謝、脂質代謝、高感度CRP・フィブリノーゲン・PAI-1といった血管内皮機能障害を示すマーカーと血清NAG活性値との関連を解析する。

## 4. 研究成果

予後調査の結果、1982年の検診受診者1080名中、505名が高血圧の治療歴がなかった。血清NAG活性の平均値は $12.2 \pm 3.3$  IU/Lであった。下記表に示したように、血圧が高くなるにしたがい有意に血清NAG活性の平均値は上昇を認めた( $p < 0.001$ )。

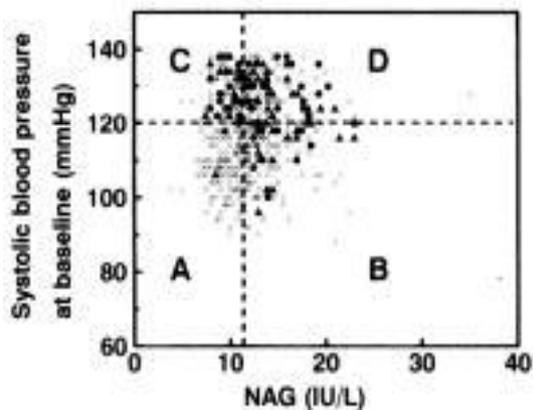
	正常血圧	高血圧
血圧	<140/90	≥140/90
人数、名	394	111
血清 NAG、IU/L	11.8±3.2	13.3±3.5**
年齢、歳	50.4±10.9	57.7±11.5**
肥満度、kg/m <sup>2</sup>	22.4±2.8	23.3±3.2*
収縮期血圧、mmHg	115.9±11.1	125.5±9.1**
拡張期血圧、mmHg	71.1±8.2	77.1±6.4**

\*p<0.05、\*\*p<0.001

高血圧の進展を目的変数とし、年齢と性で補正後のロジスティック回帰分析の結果、血清 NAG 活性上昇と高血圧の進展とに有意な関連を認めた (p<0.005)。また、ベースライン時の収縮期および拡張期血圧は高血圧進展と最も有意に関連をしていた (p<0.0001)。

ベースライン時の血圧は高血圧進展と最も関連していたため、ベースライン時の収縮期血圧と血清 NAG 活性値との関係をグラフ化したものが上記図である。

血清 NAG 活性の平均値が 12.2±3.3IU/L で



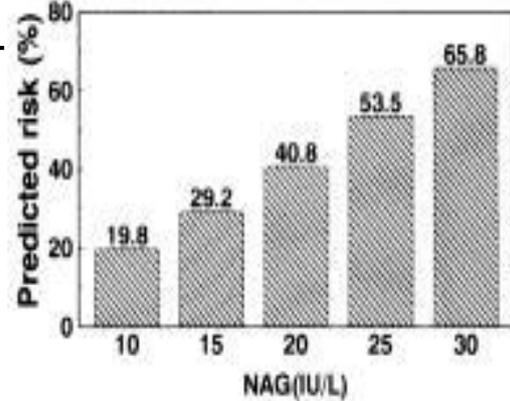
あったため、血清 NAG 活性値が 12IU/L 以上で収縮期血圧 120mmHg 以上の被験者を黒丸 (●) の被験者は高血圧に進展する率が高かった。

高血圧に進展する危険度を右上図に示した。血清 NAG 活性が上昇するごとに高血圧に先天する危険度が高くなっていった。

以上の結果から、血清 NAG 活性が高値を示した正常血圧者は、将来高血圧に進展する頻度が高いことを認めた。

高血圧は心血管疾患・脳血管疾患の危険因子であることは周知のことである。また、食生活の欧米化、車社会による運動不足により、我が国日本の死因は生活習慣からもたらされる悪性腫瘍、脳血管疾患、心血管疾患による死がほとんどである。我々の結果から、

血清 NAG 活性を測定することにより、高血圧の進展を予防し、生活習慣病の改善が可能になると考えられる。今後も、追跡調査を行い、脳・心血管疾患の発症、悪性腫瘍の発症と血清 NAG 活性が関連するか検討を行う予定である。



#### 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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

[その他]  
 ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

榎本 美佳 (ENOMOTO MIKA)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10360281

(2)研究分担者

なし ( )

研究者番号：

(3)連携研究者

なし ( )

研究者番号：