

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11441

研究課題名(和文) 日常身体活動が血中ナトリウム利尿ペプチドに及ぼす効果に関する研究

研究課題名(英文) Effect of habitual physical activity on circulating natriuretic peptide levels

研究代表者

西田 裕一郎(Nishida, Yuichiro)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：50530185

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)：血中NT-proBNP濃度の高値は、死亡リスクの増加と関連する。佐賀J-MICCスタディの参加者を対象として、加速度計で評価した身体活動と血中NT-proBNP濃度の横断的解析を行った結果、男性では座位行動60分から中高強度活動60分への置き換えにより、NT-proBNPが23%低下するとの結果が得られた。また、飲酒がない/少ない男性よりも多い(23 g/日以上)男性で、その置き換え効果がより明確に認められた。結論として、男性では座位行動から中高強度活動への置き換えにより、血中NT-proBNPが低下する可能性が示唆された。また、その置き換え効果が飲酒状況により修飾される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、男性において、座位行動(座っている時間)を中高強度活動(歩行レベル以上)に置き換えることにより、血中NT-proBNP濃度が減少する可能性が明らかになった。この負の関連は、歩行レベル未満の低強度活動では見られておらず、中高強度活動の重要性が示唆された。また、飲酒量の多い男性において、血中NT-proBNP濃度を低下させる座位行動から中高強度活動への置き換え効果がより明確に認められた。この結果より、血中NT-proBNP濃度を減少させる中高強度活動のベネフィットが、様々な疾患の発症リスクを上昇させる飲酒習慣がある男性において特に大きい可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that higher circulating NT-proBNP is associated with an increased risk of mortality. A cross-sectional analysis of accelerometer-assessed physical activity and blood NT-proBNP in the participants of the Saga J-MICC Study (1,824 men and 2,789 women) showed that the replacement of 60 minutes of sedentary behavior with 60 minutes of moderate-to-vigorous intensity activity resulted in a 23% reduction in the circulating NT-proBNP in men. The replacement effect was more clearly seen in men who drank more (>23 g/day) than men who drank less or no alcohol. In conclusion, the present results suggest that the replacement of sedentary behavior with moderate-to-vigorous intensity activity may reduce the circulating NT-proBNP levels in men. The present results also suggest that the replacement effect of sedentary behavior with moderate-to-vigorous intensity activity may be modified by alcohol drinking status in men.

研究分野：分子疫学

キーワード：身体活動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide [BNP]、以下 BNP) は、心室から分泌されるナトリウム利尿ペプチドであり、利尿や血管拡張などの心血管調節の機能を担うことが知られている。BNP は、心室において proBNP (108 アミノ酸残基) として合成され、血液中に分泌されると同時に BNP (32 アミノ酸残基) と N terminal (NT)-proBNP (76 アミノ酸残基) の 2 つに切断される。本研究では、後者の NT-proBNP を研究の対象とした。NT-proBNP は、それ自体は生理活性をもたないが、BNP と比べて大幅に血中濃度の半減期が長く、安定した測定結果が得られるという利点がある。NT-proBNP は、BNP と全く同じ量 (1:1 のモル比で) 心室から血液中に分泌されるので、心臓からの BNP 分泌の優れた指標とされている。また、NT-proBNP は、心不全の診療に有用なバイオマーカーとして広く用いられている。

多くの疫学研究により、血中 NT-proBNP 濃度の高値が心血管疾患死亡リスクおよび全死因死亡リスクの増加と強く関連することが報告されている。たとえば、日本人の一般集団において、血中 NT-proBNP 濃度の増加が心血管疾患 (冠動脈疾患、および脳卒中) 発症の強力な危険因子であることが明らかにされている (Doi et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2011)。一方、身体活動が心血管疾患死亡リスクおよび全死因死亡リスクを低下させる事もまたよく知られている。しかし、身体活動と血中 NT-proBNP 濃度の関連については、未だよく分かっていない。たとえば、どんな強度の身体活動をどれだけ行えば、どれくらい血中 NT-proBNP 濃度を減少させることができるのか、これまでに殆ど報告がない。また、身体活動とその他の要因 (年齢、飲酒、喫煙、BMI など、心血管疾患死亡および全死因死亡のリスク要因) の交互作用 (相互作用) についても全くの未知である。研究代表者らは、「身体活動 (低強度活動、および中高強度活動) が血中 NT-proBNP 濃度を減少させ、そのことにより、心血管疾患死亡リスクおよび全死因死亡リスクが低下する」との仮説を立て、この仮説の前半部分「身体活動が血中 NT-proBNP 濃度を減少させる」を検証するために、本研究を実施した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、身体活動と血中 NT-proBNP の横断的な関連、および身体活動とその他の要因 (年齢、飲酒、喫煙、BMI) の交互作用 (相互作用) を明らかにすることである。上述したように、本研究では、身体活動と血中 NT-proBNP 濃度の間に負の関連がある (すなわち、身体活動が高い者のほうが血中 NT-proBNP 濃度レベルが低い) との仮説を検証した。

3. 研究の方法

本研究の対象者は、佐賀 J-MICC スタディのベースライン調査 (2005-2007) の参加者 12,068 人のうち、血中 NT-proBNP 濃度の測定 (この後に説明する) を行った 5,569 人である。この中から、以下の条件に当てはまる者 (加速度計による身体活動量データがない者、加速度計装着 8 時間以上/日が 3 日以下の者、喫煙データのない者、飲酒データのない者、BMI データのない者、心筋梗塞・狭心症をもつ者、脳卒中をもつ者、糖尿病をもつ者) を除外した 4,613 人 (男性 1,824 人、女性 2,789 人; 平均年齢 55.1 才 (範囲 40-69 才) を統計解析の対象とした。

加速度計 (ライフコーダ EX [スズケン社製]) を用いて、身体活動と座位行動 (座っている時間) を客観的に計測した。対象者は、ライフコーダ EX を 10 日間装着し、その後郵送で返却。記録されたデータは、USB ケーブルを介してコンピュータに吸い上げた。座位行動と身体活動 (低強度活動、および中高強度活動) は、最初の 3 日間を除いた残りの 7 日間のデータで評価した。

血中 NT-proBNP 濃度の測定に関しては、血清 (非空腹時サンプルを含む) を使用して、AlphaLISA (アルファライザ) 法を用いて二重測定を行った (マルチラベルカウンター EnVision [パーキンエルマー社] を使用)。通常、ナトリウム利尿ペプチドのようなホルモンの血中濃度は ELISA 法を用いて測定されることが多いが、本研究で用いた AlphaLISA 法には ELISA 法と比較して、抗原抗体反応にかかる時間が短い、測定プレートを繰り返し洗浄する必要がない、測定に必要な血清量が少ない、測定にかかる費用が少ないなどの利点がある。標準曲線の作成とそれに基づく濃度データの算出は、EnVision に内蔵されている解析ソフトを用いて行った。

統計解析は、ある行動から同じ時間の別の行動への置き換え効果の推定を可能とする「Isotemporal Substitution (IS) モデル」(Mekary et al., *Am J Epidemiol*, 2009) という解析手法を用いて、身体活動と血中 NT-proBNP 濃度の横断的な関連を検討した (統計解析ソフト SAS Version 9.3 を使用)。人が 1 日に使える時間は有限であり、たとえば、研究活動に費やす時間を 1 時間増やせば、遊ぶ時間や家庭で過ごす時間などの他の行動に使う時間を必ず同じ 1 時間減らさざるを得ない。すなわち、1 日の各行動には「相互依存性」があるが、IS モデルを使うことでこの相互依存性を考慮した解析を行うことが出来る。本研究では、IS モデルを用いて、座位行動 (60 分/日) から同じ時間 (60 分間) の低強度活動、または中高強度活動に置き換えたときの「置き換え効果」を推定した。独立変数を座位行動、低強度活動、または中高強度活動、従属変数を自然対数変換した血中 NT-proBNP (log NT-proBNP)、共変数を加速度計装着時間、年齢、喫煙、飲酒 (モデル 1) として関連解析を行った。モデル 1 に BMI を加えたモデルをモデル 2 とした。血中 NT-proBNP の%差異 (% difference) を次の式により算出した [$\exp () - 1$] $\times 100$ 。

モデル 2 に交互作用項を加えたモデルにより、身体活動とその他の変数（年齢、飲酒、喫煙、BMI）の交互作用（相互作用）を検討した。

4. 研究成果

座位行動から中高強度活動への置き換え効果を推定する IS モデルを用いた解析の結果、性別による交互作用が認められたので（交互作用 $P=0.04$ ）その結果を男女別に示した。男性において、座位行動 60 分から中高強度活動 60 分への置き換えにより、血中 NT-proBNP 濃度が 23% 低値を示した（表 1、モデル 2）。一方、女性においては、そのような負の関連は見られなかった。身体活動とその他の変数（年齢、飲酒、喫煙、BMI）の交互作用を検討した結果、男性において、座位行動から中高強度活動への置き換えと飲酒状況の間に有意な交互作用が認められた（表 2）。飲酒状況別の層別解析の結果、飲酒がない/比較的少ない男性よりも多い（23 g/日以上）男性において、座位行動から中高強度活動への置き換え効果がより明確に認められた。

表1. 血中NT-proBNP濃度（対数変換値）に対する座位行動から低強度活動、または中高強度活動への置き換え効果

アウトカム (log NT-proBNP)	モデル1						モデル2					
	座位行動（60分）から 低強度活動（60分）			座位行動（60分）から 中高強度活動（60分）			座位行動（60分）から 低強度活動（60分）			座位行動（60分）から 中高強度活動（60分）		
	%差異 ^a	95%信頼 区間	<i>P</i>	%差異 ^a	95%信頼 区間	<i>P</i>	%差異 ^a	95%信頼 区間	<i>P</i>	%差異 ^a	95%信頼 区間	<i>P</i>
男性 (n = 1,824)	13	-0.1 , 27	0.052	-22	-35 , -8	0.005	10.2	-2.3 , 24.2	0.115	-23.0	-35.2 , -8.4	0.003
女性 (n = 2,789)	-7	-17 , 3	0.164	1	-15 , 20	0.879	-8.1	-17.3 , 2.0	0.113	0.3	-15.3 , 18.7	0.975

NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

^a%差異は、次の式 $[\exp()-1] \times 100$ により算出

モデル1: 加速度計装着時間、年齢、喫煙、飲酒で調整

モデル2: モデル1に加えてBMIで調整

表2. 座位行動から中高強度活動への置き換えと飲酒状況のNT-proBNP濃度に対する交互作用

飲酒状況	座位行動（60分）から中高強度活動（60分）				
	n	%差異 ^a	95%信頼 区間	<i>P</i>	交互作用 の <i>P</i> 値
飲まない、または やめた	337	-21	-47 , 20	0.274	0.021
飲む (0.1-22.9 g/d)	694	14	-15 , 52	0.370	
飲む (23.0+ g/d)	793	-42	-55 , -26	<0.0001	

NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

^a%差異は、次の式 $[\exp()-1] \times 100$ により算出

モデル2を使用: 加速度計装着時間、年齢、喫煙、飲酒、BMIで調整

当初の仮説「身体活動の増加が、血中 NT-proBNP 濃度を低下させる」は、男性においては、本研究の結果により支持された。この負の関連は、低強度活動（歩行レベル未満）では見られておらず、歩行レベル以上の中高強度活動の重要性が示唆された。男性でみられた関連が女性では見られなかった理由や、この関連の背景にある（男性で身体活動が血中 NT-proBNP 濃度を低下させる）生物学的メカニズムの詳細は現時点では未知であり、今後の研究課題である。身体活動とその他のリスク要因の交互作用の解析により、飲酒量の多い男性において、血中 NT-proBNP を低下させる座位行動から中高強度活動への置き換え効果がより明確に認められた。この結果より、血中 NT-proBNP を減少させる中高強度活動のベネフィットが、様々な疾患の発症リスクを上昇させる飲酒習慣がある男性において特に大きい可能性が示唆された。

結論として、本研究の結果より、男性において、座位行動から中高強度活動への置き換えにより血中 NT-proBNP が低下する可能性が示唆された。一方、女性においては、そのような置き換え効果は認められなかった。また、男性にみられた座位行動から中高強度活動への置き換え効果は、飲酒状況により修飾される可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西田裕一郎、原めぐみ、田口尚人、島ノ江千里、堀田美加子、檜垣靖樹、田中恵太郎
2. 発表標題 加速度計で測定した身体活動と血清NT-proBNPの 横断的関連 : J-MICC study 佐賀地区
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	田中 恵太郎 (Tanaka Keitaro) (50217022)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
研究分担者	原 めぐみ (Hara Megumi) (90336115)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	

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
---------	---------