

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10503

研究課題名（和文）地域住民における心房細動発症のバイオマーカーと遺伝要因：久山町研究

研究課題名（英文）Biomarkers and genetic factors for the development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study

研究代表者

秦 淳（Hata, Jun）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：00448432

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）：(1) 福岡県久山町の追跡調査の成績を用いて、心房細動発症のリスク予測モデルを作成した。このモデルには年齢、性別、収縮期血圧、腰囲、eGFR、病的心雑音、心電図上のR波増高、心房細動以外の不整脈が含まれている。(2) 久山町の追跡調査の成績を用いて、慢性炎症の指標である高感度C反応蛋白（hs-CRP）や、心筋障害の指標であるB型ナトリウム利用ペプチド前駆体N末端（NT-proBNP）の上昇が、心房細動発症の危険因子であることを明らかにした。(3) 久山町の追跡調査の成績を用いて、欧米の研究で心房細動との関連が報告された遺伝子多型のうちの1つが、心房細動発症と関連することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発された心房細動発症のリスク予測モデルや、本研究で同定された心房細動発症のバイオマーカーを活用することにより、心房細動の発症リスクの高い者を抽出し、高リスク者に対してより頻繁に心電図検査を行う、あるいは脈拍を自己触診する習慣をつけるよう促す、スマートウォッチなどの腕時計型脈拍計を活用するなどして早期に不整脈を検出し、心房細動の早期発見、早期治療介入を通じて脳塞栓症の一次予防に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：(1) We developed a risk prediction model for the incident atrial fibrillation (AF) using the prospective data from the Hisayama Study. This model included age, sex, systolic blood pressure, waist circumference, estimated glomerular filtration rate, abnormal cardiac murmur, high R-wave amplitude on electrocardiogram, and arrhythmia other than AF. (2) We reported that higher levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were risk factors for the incident AF using the data from the Hisayama Study. (3) We confirmed that a single nucleotide polymorphism which was reported to be a candidate gene of AF in a Western study was associated with the risk of incident AF using the data from the Hisayama Study.

研究分野：循環器疾患・脳血管疾患の疫学研究

キーワード：心房細動 高感度CRP NT-proBNP リスク予測モデル リスクスコア バイオマーカー 脂肪酸 一塩基多型

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は高齢者に多く脳梗塞・心不全など重篤な疾患を引き起こす原因となるため、超高齢社会を迎えたわが国において極めて重要な疾患である。過去の臨床研究・疫学研究によって加齢高血圧、メタボリックシンドロームなどいくつかの心房細動の危険因子が知られている。また、慢性炎症や心機能低下などの生体変化が心房細動と関連することが報告されているが、わが国における疫学的なエビデンスは十分でない。さらに、主に欧米で行われたゲノムワイド関連解析 (GWAS) などにより、心房細動と関連する遺伝子多型がこれまでに 26 か所程度同定されているが、遺伝的背景の異なる日本人の心房細動発症との関連については未だ不明である。そこで本研究では、福岡県久山町における疫学調査の成績を用いて、慢性炎症や心機能低下など生体変化を反映するバイオマーカーや、これまでに報告された遺伝子多型に注目し、心房細動発症の危険因子としての意義について検討する。

## 2. 研究の目的

福岡県久山町の前向き追跡研究 (コホート研究) の成績を用いて、種々の生体変化を反映するバイオマーカーやこれまでに報告された心房細動感受性遺伝子多型と心房細動発症との関連を検証することにより、心房細動の発症予防に有用なエビデンスを構築する。

## 3. 研究の方法

### (1) 心房細動発症のリスク予測モデルの開発

1988年に久山町の住民健診を受診した心房細動の既往のない40歳以上の男女2,442名を2012年まで追跡した成績を用いて、心房細動発症のリスク予測モデルを開発した。心房細動の危険因子の候補として年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、血清HDLコレステロール値、血清non-HDLコレステロール値、血清中性脂肪値、body mass index (BMI)、腹囲、推算糸球体濾過率 (eGFR)、冠動脈疾患の既往歴、病的心雑音、心電図上のR波増高、心房細動以外の不整脈、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣の18項目を検討した。各項目についてCox比例ハザードモデルを用いて心房細動発症との関係を検討し、後方選択法を用いた変数選択により心房細動発症のリスク予測モデルを作成した。モデルの検証はHarrellのC統計量およびGreenwood-Nam-D'Agostinoのカイ2乗検定を用いた。

### (2) 心房細動発症のバイオマーカーの検討

#### 高感度C反応蛋白 (hs-CRP)

1988年に久山町の住民健診を受診した心房細動の既往のない40歳以上の男女3,510名を2012年まで追跡した成績を用いて、健診時の保存血清を用いて測定したhs-CRP値と心房細動発症との関連を、他の危険因子の影響を多変量調整したCox比例ハザードモデルを用いて検討した。1988年時点の血清hs-CRP値は男女別の4分位点を用いて、Q1群 (男性0.23 mg/L以下、女性0.19 mg/L以下)、Q2群 (男性0.24-0.54 mg/L、女性0.20-0.39 mg/L)、Q3群 (男性0.55-1.25 mg/L、女性0.40-0.91 mg/L)、Q4群 (男性1.26 mg/L以上、女性0.92 mg/L以上)の4群に分け、調整因子には年齢、性別、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、血清HDLコレステロール値、BMI、慢性腎臓病、冠動脈疾患の既往歴、病的心雑音、心電図上のR波増高またはST低下、房室ブロック、QRS幅増大、QT延長、心拍数、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を用いた。心房細動発症リスクを判別するための血清hs-CRP値のカットオフ値の決定には、感度特異度曲線を用いた。

さらに、追跡期間中の2002年の保存血清を用いてhs-CRP値を再度測定した1,688名を対象としたサブ解析では、1988年と2002年の血清hs-CRP値をカットオフ値を用いてそれぞれ低値群と高値群に分割し、血清hs-CRPの低値持続群 (1988年、2002年ともに低値群)、上昇群 (1988年低値群、2002年高値群)、低下群 (1988年高値群、2002年低値群)、高値持続群 (1988年、2002年ともに高値群)の4群を定義した。2002年から2012年までの10年間の心房細動発症リスクを、この4群間で比較した。

#### B型ナトリウム利用ペプチド前駆体N末端 (NT-proBNP)

2002年に久山町の住民健診を受診した心房細動の既往のない40歳以上の男女3,126名を2012年まで追跡した成績を用いて、健診時の保存血清を用いて測定したNT-proBNP値と心房細動発症との関連を、他の危険因子の影響を多変量調整したCox比例ハザードモデルを用いて検討した。血清NT-proBNP値は既報の研究および診療ガイドラインに従い54 pg/mL以下、55-124 pg/mL、125-299 pg/mL、300 pg/mL以上の4群に分け、調整因子には年齢、性別、収縮期血圧、降圧薬、

糖尿病、血清総コレステロール値、血清 HDL コレステロール値、BMI、eGFR、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、血清 hs-CRP 値、冠動脈疾患の既往歴、病的心雑音、心電図上の R 波増高、心房細動以外の不整脈を用いた。血清 NT-proBNP 値の情報を既存の心房細動危険因子に追加することによる予測能改善効果は、Harrell の C 統計量、net reclassification improvement( NRI )、integrated discrimination improvement ( IDI ) を用いて評価した。

### その他のバイオマーカー

と同様、2002 年のコホートを 2012 年まで追跡した成績を用いて、グラム陰性桿菌由来の内毒素と結合する炎症反応性蛋白である lipopolysaccharide binding protein ( LBP ) や、 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 ( EPA )、ドコサヘキサエン酸 ( DHA ) と  $\omega$ -6 不飽和脂肪酸であるアラキドン酸 ( AA ) について、心房細動発症との関連を検討した。

### (3) 心房細動関連遺伝子多型の検討

主に欧米で行われた GWAS などにより、心房細動と関連する遺伝子多型がこれまでに 26 か所同定されている。2002 年に久山町の住民健診を受診した心房細動の既往のない 40 歳以上の男女 3,089 名を 2017 年まで追跡した成績を用いて、これらの既知の遺伝子多型と心房細動発症との関連を検討した。

## 心房細動の関連遺伝子多型 (既報)

座位	遺伝子	遺伝子多型	座位	遺伝子	遺伝子多型
4q25	PITX2 <sup>1)</sup>	rs2200733	1q24	METTL11B-KIFAP3 <sup>6)</sup>	rs72700118
16q22	ZFH3 <sup>2)</sup>	rs2106261	2p13	ANXA4-GMCL1 <sup>6)</sup>	rs3771537
1q21	KCNN3 <sup>3)</sup>	rs13376333	2p14	CEP68 <sup>6)</sup>	rs2540949
1q24	PRRX1 <sup>4)</sup>	rs3903239	2q31	TTN-TTN-AS1 <sup>6)</sup>	rs2288327
7q31	CAV1 <sup>4)</sup>	rs3807989	5q22	KCNN2 <sup>6)</sup>	rs337711
9q22	C9orf3 <sup>4)</sup>	rs10821415	5q31	KLHL3-WNT8A-FAM13B <sup>6)</sup>	rs2967791
10q22	SYNPO2L <sup>4)</sup>	rs10824026	6q22	SLC35F1-PLN <sup>6)</sup>	rs4946333
14q23	SYNE2 <sup>4)</sup>	rs1152591	8p22	ASAH1-PCM1 <sup>6)</sup>	rs7508
15q24	HCN4 <sup>4)</sup>	rs7164883	10q24	SH3PXD2A <sup>6)</sup>	rs35176054
10q24	NEURL <sup>5)</sup>	rs12415501	11q24	KCNJ5 <sup>6)</sup>	rs75190942
12q24	TBX5 <sup>5)</sup>	rs10507248	3p22	SCN10A <sup>6)</sup>	rs6800541
3p25	CAND2 <sup>5)</sup>	rs4642101	12p12	SOX5 <sup>6)</sup>	rs11047543
6q22	GJA1 <sup>5)</sup>	rs13216675			
12q24	CUX2 <sup>5)</sup>	rs6490029			

1. Gudbjartsson, et al. *Nature* 2007;448:353

3. Ellinor, et al. *Nat Genet* 2010;42:240

5. Sinner, et al. *Circulation* 2014;130:1225

2. Benjamin, et al. *Nat Genet* 2009;41:879

4. Ellinor, et al. *Nat Genet* 2012;44:670

6. Christophersen, et al. *Nat Genet* 2017;49:946

## 4. 研究成果

### (1) 心房細動発症のリスク予測モデルの開発

1988 年コホートの 24 年間の追跡期間中に 230 名において新規の心房細動を発症した。後方選択法を用いた変数選択の結果、年齢、性別、収縮期血圧、腹囲、eGFR、病的心雑音、心電図上の R 波増高、心房細動以外の不整脈の 8 項目からなる心房細動発症のリスク予測モデルを作成した。このモデルは、心房細動発症リスクの予測において良好な判別能を有しており ( Harrell の C 統計量 : 0.785 )、10 年間の心房細動発症の絶対リスクの予測値と実測値の一致性も良好であった ( Greenwood-Nam-D'Agostino のカイ 2 乗検定における P 値=0.87 )。このモデルをもとに、日常診療で簡便に心房細動発症の 10 年リスクを予測するための簡易リスクスコアを作成した。

今後はこのリスクスコアを用いて心房細動の発症リスクの高い者を抽出し、高リスク者に対してより頻繁に心電図検査を行う、あるいは脈拍を自己触診する習慣をつけるよう促す、スマートウォッチなどの腕時計型脈拍計を活用するなどして早期に不整脈を検出し、心房細動の早期発見、早期治療介入を通じて脳塞栓症の一次予防に貢献することが期待される。

この研究成果は、査読付き英文誌にて公開された ( 文献 1 )

## 心房細動発症の簡易リスクスコア(10年間の発症確率)

福岡県久山町、40歳以上男女、2,442名、1988~2012年

点数		点数		得点 確率(%)		得点 確率(%)		得点 確率(%)	
年齢		腹囲(男性/女性)		0	0.319	14	3.138	28	27.235
40~49歳	0	<85 cm/90 cm	0	1	0.376	15	3.688	29	31.249
50~59歳	4	≥85 cm/90 cm	2	2	0.443	16	4.332	30	35.698
60~69歳	8	eGFR		3	0.522	17	5.086	31	40.572
70~79	14	≥60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	0	4	0.615	18	5.966	32	45.844
≥80歳	14	45~59 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	2	5	0.724	19	6.993	33	51.460
性別		<45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	7	6	0.853	20	8.189	34	57.336
女性	0	心雑音		7	1.005	21	9.578	35	63.355
男性	3	なし	0	8	1.183	22	11.189	36	69.367
収縮期血圧		あり	4	9	1.393	23	13.051	37	75.199
<120 mmHg	0	左室肥大		10	1.639	24	15.195	38	80.664
120~129 mmHg	1	なし	0	11	1.929	25	17.653	39	85.580
130~139 mmHg	2	あり	2	12	2.270	26	20.460	40	89.795
140~159 mmHg	2	心房細動以外の不整脈		13	2.669	27	23.645	41	93.210
160~179 mmHg	4	なし	0						
≥180 mmHg	5	あり	4						

Hata J, et al. Circ J 2021; 85: 1373-1382

### (2) 心房細動発症のバイオマーカーの検討

#### 高感度 C 反応蛋白 (hs-CRP)

1988年コホートの24年間の追跡期間中に234名において新規の心房細動発症を認めた。血清hs-CRP値の上昇にともない心房細動発症リスクは直線的に増大し、Q1群を基準とした多変量調整後のハザード比(95%信頼区間)は、Q2群1.26(0.83-1.92)、Q3群1.77(1.18-2.66)、Q4群1.89(1.24-2.86)であった(傾向性P値<0.001)。感度特異度曲線を用いた解析により、心房細動の発症予測に対して適切な血清hs-CRPのカットオフ値は、男性0.88 mg/L、女性0.83 mg/Lと算出された。サブ解析においては、1988年から2002年にかけての血清hs-CRP低値持続群と比べて上昇群および高値持続群では、2002年から2012年までの10年間の心房細動の発症リスクが有意に高かった(ハザード比[95%信頼区間]: 増加群1.75[1.09-2.79]、高値持続群2.11[1.26-3.53])。一方、血清hs-CRP低下群では心房細動発症の有意なリスク上昇はなかった(ハザード比[95%信頼区間]: 0.96[0.49-1.91])。

#### B型ナトリウム利用ペプチド前駆体N末端(NT-proBNP)

2002年コホートの約10年間の追跡期間中に153名において新規の心房細動発症を認めた。血清NT-proBNP値の上昇にともない心房細動発症リスクは直線的に増大し、54 pg/mL以下の群を基準とした多変量調整後のハザード比(95%信頼区間)は、55-124 pg/mL、125-299 pg/mL、300 pg/mL以上の群の順に1.72(1.00-2.97)、3.95(2.23-6.98)、8.51(4.48-16.17)であった(傾向性P値<0.001)。さらに、既存の心房細動危険因子に血清NT-proBNP値の情報を加えることにより、HarrellのC統計量は0.828から0.844へと有意に上昇し(P値=0.01)、continuous NRIおよびIDIを用いた評価においても良好な予測能改善効果を認めた(いずれもP値<0.001)。

以上の成績より、心筋障害のバイオマーカーである血清NT-proBNPや、慢性炎症のバイオマーカーである血清hs-CRPは、心房細動発症の新規の危険因子であることが示唆された。今後、これらのバイオマーカーが心房細動発症の高リスク者の同定や早期発見に臨床応用されることが期待される。

これらの研究成果は、査読付き英文誌にて公開された(文献2および文献3)

#### その他のバイオマーカー

2002年コホートの約10年間の追跡データを用いて、血清LBP値、血清EPA/AA比、血清DHA/AA比と心房細動発症との関連を検討したが、いずれも明らかな関連はなかった。

脂肪酸と循環器疾患の関連を検討する国際共同メタ解析研究FORCEに久山町研究は参加している。FORCEからの依頼を受け、久山町研究における各種脂肪酸と心房細動発症との関連におけるハザード比などの統計量を、FORCE事務局に提出した。

### (3) 心房細動関連遺伝子多型の検討

2002年コホートの約15年間の追跡期間中に233名において新規の心房細動を発症した。既報の関連遺伝子多型のうち、遺伝子Xの一塩基多型(G/A)は心房細動発症との間に有意な関連を認めた。Aアリルの保有数の増加にともない多変量調整後の心房細動発症リスクは有意に増加した(GG群を基準としたハザード比[95%信頼区間]: GA群1.40[1.05-1.87]、AA群1.85[1.24-

2.77 ↓ 傾向性 P 値 = 0.001 ↓

< 引用文献 >

1. Hata J, Nagata T, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Hirakawa Y, Honda T, Yoshida D, Kitazono T, Ninomiya T. Risk prediction model for incident atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J.* 2021;85:1373-1382. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0794.
2. Yoshikawa T, Hata J, Sakata S, Nagata T, Hirakawa Y, Hirooka Y, Tsutsui H, Kitazono T, Ninomiya T. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and the development of atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J.* 2021;85:1365-1372. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0751.
3. Nagata T, Hata J, Sakata S, Oishi E, Honda T, Furuta Y, Ohara T, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Ide T, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T. Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor for future development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study. *Int J Cardiol.* 2020;320:90-96. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagata Takuya, Hata Jun, Sakata Satoko, Oishi Emi, Honda Takanori, Furuta Yoshihiko, Ohara Tomoyuki, Yoshida Daigo, Hirakawa Yoichiro, Shibata Mao, Ide Tomomi, Kitazono Takanari, Tsutsui Hiroyuki, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 320
2. 論文標題 Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor for future development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 90～96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2020.06.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Tomoko, Hata Jun, Sakata Satoko, Nagata Takuya, Hirakawa Yoichiro, Hirooka Yoshitaka, Tsutsui Hiroyuki, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Development of Atrial Fibrillation in a General Japanese Population The Hisayama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hata Jun, Nagata Takuya, Sakata Satoko, Oishi Emi, Furuta Yoshihiko, Hirakawa Yoichiro, Honda Takanori, Yoshida Daigo, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk Prediction Model for Incident Atrial Fibrillation in a General Japanese Population The Hisayama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0794	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Jun Hata, Takuya Nagata, Satoko Sakata, Emi Oishi, Yoshihiko Furuta, Yoichiro Hirakawa, Takanori Honda, Daigo Yoshida, Takanari Kitazono, Toshiharu Ninomiya
2. 発表標題 Risk prediction model for incident atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秦 淳、二宮 利治
2. 発表標題 日本人地域住民における動脈硬化性疾患とその危険因子の推移：久山町研究
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秦 淳、二宮 利治
2. 発表標題 脳卒中発症の危険因子としてのバイオマーカー：久山町研究
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

久山町研究 <a href="https://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/">https://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/</a>
--

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	二宮 利治  (Ninomiya Toshiharu)  (30571765)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	

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			
米国	University of Southern California			