

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790544

研究課題名（和文） 一般住民における脳性ナトリウム利尿ペプチド測定の有用性と遺伝的素因の影響の探究

研究課題名（英文） The association between BNP level, NPPB genotype and CVD risk in general Japanese population.

研究代表者

高嶋 直敬（TAKASHIMA NAOYUKI）

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：80435883

研究成果の概要（和文）：

脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は早期の心不全の臨床マーカーである。一般地域住民からなる本調査集団において、血漿BNP濃度は心電図上左室肥大と有意な関連を示したが、心電図左室肥大と血漿BNP濃度に影響を与えるNPPB遺伝子多型(rs632793)とは有意な関連を認めなかった。さらにこの遺伝子多型と将来の循環器疾患発症との間にも有意な関連を示さなかった。今後、NPPB遺伝子多型と予後との関係についてはさらなる検討が必要であると思われる。

研究成果の概要（英文）：

Brain natriuretic peptide (BNP) is a clinical useful marker for heart failure. In the present study, we observed the significant association between plasma BNP levels and electrocardiographic left ventricular hypertrophy. However, we did not find the significant association between electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the NPPB genotype. Furthermore, we did not find any significant association between the NPPB genotype and future cardiovascular disease risk. Therefore, it is needed for further research to examine the association between CVD risk and the NPPB genotype.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：NPPB 遺伝子多型、脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室肥大、循環器疾患発症

## 1. 研究開始当初の背景

脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心不全、特に左心機能の早期の鋭敏な臨床マーカーであることが知られている。さらにBNPは体液利用の調整等を通じて心保護作用があることなどが報告されている。

またBNPをコードする遺伝子であるnatriuretic peptide precursor type B (NPPB)の遺伝子多型との関連は断面研究においてプロモーター領域に存在する一塩基多型(SNP)rs198389 (T-381 C)が腎動脈狭窄性高血圧や二型糖尿病との関係することが報告されている。一方で血漿BNP濃度及び血中ANP濃度に影響を与えることが知られているrs198358、rs5068及びrs632793と将来の腎障害について一般住民において関連を認めなかった報告もある。

しかし血漿BNP濃度に影響を与えるNPPB遺伝子多型と循環器疾患との関連について横断研究はもとより縦断研究でも十分な検討がなされているとはいえない。また血漿BNP濃度に影響を与える遺伝的素因が血漿BNP濃度と将来の発症との関連を修飾するかについてよくわかっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、臨床的に心不全のマーカーであり心保護作用が知られている血漿BNP濃度と心不全の危険因子との関連がNPPB遺伝子多型によって影響を受けるかについて一般住民のコホート集団において検討をすることを目的とした。さらに循環器疾患発症及び総死亡などの将来のリスクと血漿BNP濃度の関連が及びこれらの関係がNPPB遺伝子多型によって影響を受けるかについて検討を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では地域住民を対象としたコホート調査研究の調査協力者を対象とした。左室肥大はSokolow-Lyonクライテリアに従って定義した。心電図によって定義した左室肥大と、血漿BNP濃度、NPPB遺伝子多型(rs632793)との関連について検討した。また循環器疾患危険因子である血圧、上腕一足首間脈波伝播速度(baPWV)、推算糸球体濾過量(eGFR)、HbA1cと血漿BNP濃度、NPPB遺伝子多型との関連について検討を行った。

さらに、総死亡及び将来の循環器疾患リスクとNPPB遺伝子多型との関連についてロジック検討を用いて検討した。さらにCox比例ハザードモデルを用いて性別、年齢、調査地域を調整した検討を行った。血漿BNP濃度と循環器疾患発症との関連についてNPPB遺伝子多型を調整したモデル及びNPPB遺伝子多型で層別(人数が少ないためWild typeのみで検討)しCox比例ハザードモデルを用いて検討した。血漿BNP濃度は基準値18.4pg/ml以下をリファレンスとし、軽度上昇群(18.5~39pg/ml)、中等度上昇群(40~99pg/ml)、高度上昇群(100pg/ml以上)の4群に分けて検討した。

## 4. 研究成果

遺伝子解析対象者は1626名(内男性が37.6%)、平均年齢は59.7±14.2歳であった。血漿BNP濃度は23±34pg/mlで中等度以上の上昇している者の割合は13.4%であった。NPPB遺伝子多型(rs632793)と血漿BNP濃度は有意な関連を認めた(p<0.0001)。

左室肥大(LVH)をSokolow-Lyonクライテリアに従って定義し、LVHとの関連につい

て解析を行った。本集団でLVHありは23.4%であった。またLVHあり群となし群に層別しても、NPPB遺伝子多型と血漿BNP濃度の間には相関がみられた( $P=0.04$ 、 $<0.001$ )。NPPB遺伝子多型とLVHとの間に有意な関連は認めなかった( $P=0.65$ )。

BNPが基準値以内の者の割合はLVHなし群でWild typeは68%、Hetero typeは53%に対してMinor homozygote群では26%であった。軽度上昇群を合わせてもMinor homozygote群では65%であった(Wild typeは85%)。LVHあり群ではWild typeは49%、Hetero typeは40%に対してMinor homozygote群では30%であった。軽度上昇群を合わせてもMinor homozygote群は40%であった(Wild typeは84%)

さらに血漿BNP濃度、NPPB遺伝子多型と循環器疾患危険因子との関連についても検討した。対数変換した血漿BNP濃度は収縮期血圧、baPWV、eGFRと有意な関連を認めたがHbA1cとは有意な関連は認めなかった。しかしNPPB遺伝子多型は収縮期血圧、baPWVと有意な関連を認めなかったがeGFR、HbA1cとは有意な関係が認められた( $P=0.03$ 、 $0.007$ )。

すでにNPPB遺伝子多型であるrs198389で腎動脈狭窄性高血圧や二型糖尿病との関連が報告されており、この調査集団においてもNPPB遺伝子多型が腎障害や二型糖尿病と関連を認めたことから、何らかの関係がある可能性を示唆するものである。

続いて血漿BNP濃度及びNPPB遺伝子多型と将来の疾患発症や死亡との関連について検討を行った。平均追跡期間は生死については9.8年で、死亡は123例、発症については7.5年で循環器疾患発症は32例であった。ログランク検定ではNPPB遺伝子多型と総死亡との間に有意な関連は認めなかった( $P=0.7$ )。さらに性別・年齢・調査地域を調

整したCox比例ハザードモデルを用いて検討したがNPPB遺伝子多型と総死亡との間に有意な関連は認めなかった( $P=0.7$ )。

続いて循環器疾患発症との関連について検討した。ログランク検定ではNPPB遺伝子多型と循環器疾患発症との間に有意な関連は認めなかった( $P=0.5$ )。さらに性別・年齢・調査地域を調整したCox比例ハザードモデルを用いて検討したがNPPB遺伝子多型と循環器疾患発症との間に有意な関連は認めなかった( $P=0.4$ )。

対数変換した血漿BNP濃度は性別・年齢・調査地域を調整したCox比例ハザードモデルでは循環器疾患発症と有意な関連は認めなかったが、血漿BNP濃度が基準値以下(18.4pg/ml以下)の群をリファレンスとして高値群(40~99pg/ml)の循環器疾患発症のハザード比は約2倍( $P=0.1$ )、100pg/ml以上の群で約4倍( $P=0.04$ )であった。100pg/ml以上の高値群で有意な関連を認めた( $P$  for trend=0.1)。NPPB遺伝型を調整したモデルでも同様の結果であった。しかし、NPPB遺伝型と循環器疾患発症はBNPカテゴリを調整したモデルにおいても有意な関連は認めなかった。

NPPB遺伝子多型で層別したベースライン時に血漿BNP濃度は基準値以内(18.4pg/ml以下)の者の割合は循環器疾患非発症群のWild typeで64%に対してMutant typeでは50%であった。一方、循環器疾患発症群のWild typeでは33%に対してMutant typeでは50%であった。軽度上昇群を合わせた場合は循環器非発症のWild typeでは90%を占めたが、循環器疾患発症のWild typeでは58%であった。

次にNPPB遺伝子多型のWild typeのみで血漿BNP濃度と将来の循環器疾患発症との関係について検討した。対数変換した血漿BNP濃度は性別・年齢・調査地域を調整した

Cox 比例ハザードモデルでは循環器疾患発症と有意な関連を認めた( $P=0.02$ )。さらに血漿 BNP 濃度が基準値以下の群をリファレンスとした場合、中等度上昇群の循環器疾患発症のハザード比は約 4 倍( $P=0.01$ )、高度上昇群(100pg/ml 以上の群)で約 8 倍( $P=0.004$ )であった。中等度上昇群(40~99pg/ml)、高度上昇群で有意なハザード比の上昇を認めた( $P$  for trend = 0.006)。

本検討では比較的 BNP 値が低い一般住民を対象とした BNP 値によるリスク層別化では BNP 高値を示す NPPB の Mutant type の存在が特に BNP の中等度上昇群(40~99pg/ml)において予後予測能を低下させる可能が示唆された。

今後、心疾患や冠動脈疾患に着目して同様の可能性があるかについて検討する必要があると思われる。

また本検討では NPPB 遺伝子多型は予後との関連を認めなかったが、BNP は心不全の鋭敏なマーカーであることが知られており、心不全に限った NPPB 遺伝子多型と予後との関係についても検討が必要であろう。

## 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)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高嶋 直敬 (TAKASHIMA NAOYUKI)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：80435883

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：