

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590765

研究課題名(和文)メチルアルギニン誘導体とメタボリック症候群発症リスクに関する職域疫学研究

研究課題名(英文)Worksite-based epidemiological study on the relationship between methylarginine derivatives and the risk of metabolic syndrome.

研究代表者

大塚 俊昭(Otsuka, Toshiaki)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80339374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：某企業の定期健康診断を受診した男性社員を対象に内因性NO合成酵素阻害物質である「非対称性ジメチルアルギニン」(ADMA)血中濃度を測定したところ、ADMAは年齢、血圧、脂質指標などの各種生活習慣病や脳卒中発症リスクと関連した。しかしながら、将来のメタボリック症候群発症予測因子とはならなかった。さらに高コレステロール血症患者にコレステロール低下薬を投与すると、将来の血圧上昇が抑制される可能性があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We measured serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in male workers who underwent annual health examination. The ADMA levels were associated with age and several lifestyle-related diseases such as blood pressure and lipid profiles, as well as the predicted risk of stroke. However, the ADMA levels did not predict the future onset of the metabolic syndrome. The administration of cholesterol-lowering drug reduced the risk of incident hypertension in patients with hypercholesterolemia.

研究分野：予防医学

キーワード：非対称性ジメチルアルギニン メタボリック症候群 疫学研究 脳卒中 高血圧 高コレステロール血症

1. 研究開始当初の背景

本邦ではライフスタイルの西洋化により、肥満および高血圧、脂質異常、耐糖能異常といった生活習慣病の集積であるメタボリック症候群(MetS)の頻度が増加している(1)。MetSは心血管疾患など動脈硬化性疾患の危険因子であるため、本邦における動脈硬化性疾患の発症予防および更なる健康増進のためには、MetSの治療のみならずその予防対策が優先的課題となる。そして、これら早期段階での予防的アプローチを実践するにあたっては、ハイリスクアプローチの視点から、健常者における将来のMetS発症リスクの推測および発症高リスク者の識別が必要となる。

血管拡張などの循環調節に重要な役割を果たす一酸化窒素(NO)は、生活習慣病やMetS症例においてその活性が低下していると考えられている(2)。一方、近年、NOはインスリン抵抗性改善作用やAMP活性化プロテインキナーゼなどの脂肪酸酸化・解糖系亢進に働く酵素を活性化させる作用を有することが報告されており(3,4)、さらにNO生成基質であるL-アルギニンの投与により内臓脂肪量、中性脂肪、血糖値や血圧値が低下することが動物実験や臨床研究において報告されている(5,6)。これらの知見は、NOがMetS構成因子およびMetS発症に対し抑制的に作用する可能性を示唆する。NOはNO合成酵素により主に血管内皮細胞で生成されるが、体内における半減期は約3~6秒と非常に短いため直接の血中濃度測定は極めて難しい。また、Giess法による血中NO代謝物(NOx)測定値がNO活性指標として用いられることもあるが、測定感度が低いため十分には普及していない。そこで、臨床においてはメチルアルギニン誘導体の一種であり内因性NO合成酵素阻害物質である「非対称性ジメチルアルギニン」(ADMA)が、生体におけるNO活性低下の指標として広く用いられている。現在まで、各種生活習慣病やMetS症例における血中ADMAの上昇(7)、更にはADMAの心血管疾患予後を含めた予後判定指標としての有用性(8,9,10)などが報告されている。しかしながら、ADMA高値がMetS発症リスク上昇と関連するか否かについての報告は、少なくとも当方の検索の範囲では認めない。

2. 研究の目的

(1) 職域健康診断受診集団を対象に、まず横断研究によって、血中ADMAとMetS構成因子の関連性について検討する。

(2) 同集団を対象に、縦断研究によっておける血中ADMAの測定が、将来におけるMetSの発症リスクを予測しうるか否かを明らかにする。

(3) 研究途中において新たな検討項目が生じ

た場合、随時検討する。

3. 研究の方法

(1) 2005年の某職域定期健康診断を受診した40-63才の男性769人を対象とした。心血管疾患や悪性腫瘍の現病および既往を有するものは除外した。健康診断に必要な血清検査項目を行った後の余剰血清を利用し、血清ADMA濃度をHPLC法にて測定した。測定は外部業者(株式会社エスアールエル)へ委託した。定期健康診断にて測定した項目から、MetS関連因子(肥満、血圧、脂質代謝、糖代謝)およびその他の生活習慣病および生活習慣とADMAとの関連性を検討した。合わせて、わが国の全国規模疫学研究であるJPHC研究から発表された日本人の脳卒中発症リスクスコア(11)を計算し、脳卒中リスクとADMAとの関連性も検討した。

(2) 2005年の某職域定期健康診断を受診した35-63才の男性848人を対象とした。2005年時点で心血管疾患や悪性腫瘍の現病および既往歴を有するもの、すでにMetSと診断されたものは除外した。2006年から2009年までの定期健康診断を最大4年追跡し、新規のMetS発症を調査した。MetSの診断基準は2009年IDFのMetS統一基準を用いた。2005年のADMA値がその後のMetS新規発症に対する予測因子となるかについて検討した。

(3) ここまでの検討の結果、ADMAは血圧値や脂質指標と有意な関連性を認めることが明らかにされた。一方、我々はこれまでの研究で、脂質異常症の患者において血中コレステロール低下薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)がADMAを低下させることを報告した(12)。そこで追加検討として、わが国におけるプラバスタチンの心血管疾患発症一次予防効果を明らかにした大規模臨床試験であるMEGA研究(13)のデータベースを利用し、高コレステロール患者においてスタチンの使用が血圧上昇抑制に与える影響を検討した。本検討では、研究エントリ時に高血圧を認めなかった患者3421人(プラバスタチン群1687人、食事療法群1734人)を対象に、高血圧の新規発症をアウトカムとして最大5年の追跡を行った。

4. 研究成果

(1) 対象者の血清ADMA濃度の平均は $0.45 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$ だった。血清ADMA濃度は年齢($r=0.14$, $p<0.001$)、BMI($r=0.15$, $p<0.001$)、拡張期血圧($r=0.12$, $p=0.001$)、総コレステロール($r=0.07$, $p=0.042$)、LDLコレステロール($r=0.09$, $p=0.013$)、HDLコレステロール($r=-0.10$, $p=0.008$)、中性脂肪($r=0.13$, $p<0.001$)と有意な相関を認めた。また、高血圧、脂質異常症、喫煙習慣を有する者においてADMAは有意な高値を示した。

脳卒中発症リスクスコアと血中 ADMA との関連性を引き続き検討したところ、脳卒中リスク分類が低、中、高と上昇につれ ADMA 値は上昇し(p<0.001 for trend)。さらに、複数の交絡因子で調整した多重ロジスティック回帰分析では、ADMA4 分位最高分位における脳卒中ハイリスクに対するオッズ比は 2.47(p=0.049)と有意な高値を示した。

以上から、血清 ADMA は MetS の診断を構成する各生活習慣病と有意に関連し、さらに脳卒中発症リスクとも有意に関連する可能性が示唆された。

(2) 追跡期間中、100 人に新規 MetS の発症を認めた。単変量コックス比例ハザードモデルで、ADMA 高値は MetS 発症に対する有意な予測因子となった (ハザード比(HR) 1.58、95%信頼区間(CI) 1.06-2.36)。しかしながら、CRP を含めた複数の因子を含めた多変量モデルでは、ADMA 高値は有意な予測因子とはならず (HR 1.23、95%CI 0.81-1.87)。一方で CRP 高値は MetS 発症に対する有意な予測因子となった (HR 1.75、95%CI 1.12-2.74)。以上から、ADMA は CRP などを含めたその他の因子と独立した MetS 発症に対する予測因子とはならなかった。一方で、CRP は MetS 発症に対する有意な予測因子であることが確認された。

(3) 食事療法群では 834 人 (48.4%) に、プラバスタチン群では 741 人 (44.2%) に高血圧の新規発症を認めた (打ち切りのないカイ二乗検定 p=0.014)。離散ハザードモデルにおいて、プラバスタチン群の高血圧発症に対する HR は 0.90 (95%CI 0.81-0.99) と有意なリスクの低下を認めた。サブグループ解析では、男性、糖尿病あり、年齢 60 才以上、慢性腎臓病あり、および BMI24 以上の群においてプラバスタチンの有意なリスク減少効果を認めた。以上から、スタチン製剤は血圧上昇を抑制する可能性が示唆された。本機序における ADMA の関与については、更なる検討によって明らかにしたい。

<引用文献>

1. 門田ら.日本臨床 2011; 69 Suppl 1: 35-39.
2. Cannon RO 3rd. Clin Chem 1998; 44: 1809-19.
3. Rizzo NO et al. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2010; 30: 758-65.
4. Fisslthaler B et al. Circ Res 2007; 100: e12-21.
5. Fu WJ et al. J Nutr 2005; 135: 714-721.
6. Lucotti P et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E906-12.
7. Palomo I et al. Nitric Oxide 2011; 24: 224-8.
8. Schnabel R et al. Circ Res 2005; 97:

e53-9.

9. Worthmann H et al. J Atheroscler Thromb 2011; 18: 753-61.
10. Böger RH et al. Circulation 2009; 119: 1592-1600.
11. Yatsuya H, et al. Stroke 2013; 44: 1295-302.
12. Nishiyama Y et al. J Atheroscler Thromb 2011; 18: 131-7.
13. Nakamura H, et al. Lancet 2006; 368: 1155-63.

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 2 件)

1. Nishiyama Y, Otsuka T, Ueda M, Inagaki H, Muraga K, Abe A, Kawada T, Katayama Y. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men. J Neurol Sci 2014; 338: 87-91.
2. Otsuka T, Nishiyama Y, Kachi Y, Kato K, Inagaki H, Kawada T. Predictive value of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein for the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men. IJC Metabolic & Endocrine 2014; 5: 42-47.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 西山康裕、上田雅之、大塚俊昭、阿部新、村賀香名子、桂研一郎、片山泰朗。日本人中年男性における血中 asymmetric dimethylarginine (ADMA) の脳卒中リスクスコアとの関連について。第 39 回日本脳卒中学会、シンポジウム 1 脳卒中の新しい危険因子 (大阪) Mar, 2014.
2. 大塚俊昭、水野杏一、中村治雄、篠崎智大。プラバスタチンによる高血圧発症予防効果の検討 - MEGA Study サブ解析 - 第 37 回日本高血圧学会総会 Late-Breaking Clinical Trials (横浜) Oct, 2014.
3. Nishiyama Y, Otsuka T, Ueda M, Kimura K. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men. International Stroke Conference (Nashville, TN, USA), Feb, 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 俊昭 (OTSUKA, Toshiaki)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80339374

(2) 研究分担者

西山 康裕 (NISHIYAMA, Yasuhiro)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：20350077

稲垣 弘文 (INAGAKI, Hirofumi)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：50213111

川田 智之 (KAWADA, Tomoyuki)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00224791

(3) 連携研究者

なし