

令和元年6月9日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09091

研究課題名(和文) 地域一般集団と脳卒中症例の比較による終末糖化産物ペントシジンの医学的意義の検討

研究課題名(英文) Investigation of medical significance of pentosidine (advanced glycation end products) by comparing the general population and stroke patients in Japan

研究代表者

渡邊 至 (WATANABE, MAKOTO)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：40343446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：地域一般集団において、血中ペントシジン値(PENT値)の性差は明らかではなかったが、年齢とともに大きく上昇した。PENT値が上昇すると、高血圧、脂質異常症、糖尿病の治療割合も高くなり、頸動脈超音波検査の最大内膜中膜複合体厚も増加した。脳卒中集団と地域一般集団(性・年齢をマッチング)で、PENT値を比較すると、脳卒中集団で低値であった。一方、高血圧、脂質異常症、糖尿病の内服治療割合、喫煙率、心房細動の有病率はいずれも脳卒中集団で高く、動脈硬化の危険因子の有病率が高い脳卒中集団においてPENT値が低値である原因については解明できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模な都市部の地域一般住民集団(約1000人)を対象として、血中ペントシジンの基本特性を明らかにしており、ペントシジンをはじめとした終末糖化産物に関する今後の研究の基礎資料として公衆衛生学的な意義は大きい。また、動脈硬化の代表的な指標の一つである頸動脈超音波検査での最大内膜中膜複合体厚と血中ペントシジンとの正の関連も示されており、一般集団での動脈硬化のマーカーの一つとしての可能性が示された。

研究成果の概要(英文)： In the general population, serum pentosidine levels didn't clearly differ between sex, but they drastically increased with increase in age. The proportion of treatment (hypertension, dyslipidemia and diabetes) and intima media thickness in the carotid ultrasonography increased with elevation in pentosidine levels.

In comparing serum pentosidine levels between stroke patients and the general population (age and sex matching), pentosidine levels were lower in stroke patients. On the other hand, the proportion of treatment(hypertension, dyslipidemia and diabetes) and the prevalences of cigarette smoking and atrial fibrillation were higher in stroke patients. We couldn't elucidate the reason why serum pentosidine levels were lower in stroke patients with higher prevalences of atherosclerotic risk factors.

研究分野：epidemiology

キーワード：pentosidine general population stroke patients epidemiology atherosclerosis

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体内のタンパク質がグルコースなどの還元糖と非酵素的に結合することにより産生される終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products: AGEs) は、糖尿病血管障害をはじめとした多くの疾病と関連することが示唆されている。終末糖化産物は加齢によって生成される一方、高血糖が持続している糖尿病や酸化ストレス下で生成が促進され (Singh R, et al: Diabetologia 44:129-146, 2001)、AGEs, AGE 受容体 (receptor of AGE; RAGE) を介したシグナル経路は、糖尿病性血管障害や動脈硬化進展と関連することが知られている (Schmidt AM, et al: Circ Res 84:489-497, 1999) が、脳卒中を初めとした循環器疾患における臨床的意義・病態的意義については国内外を含め報告が少なく、十分わかっていないのが現状である。また、血清ペントシジン値 (以下、PENT 値) は新規性の高い血液検査指標で有り、地域一般住民集団で大規模に測定し、動脈硬化性疾患・循環器疾患との関連を検討した研究は国内外を含めほとんどなく、動脈硬化マーカーとしての意義はよくわかっていない。

2. 研究の目的

(第1段階: 地域一般住民集団における検討)

まず、吹田研究の対象者で 2013 年度に追跡のための健診を受診した者を対象に、凍結保存している血液検体 (血清) を用いて PENT 値を測定し、地域一般住民集団における性・年齢階級別 PENT 値や、PENT 値と生活習慣との関連など基本特性を明らかにするとともに、PENT 値と動脈硬化の危険因子・頸動脈エコー計測値 (内中膜複合体厚など) 等との関連を検討し、動脈硬化マーカーとしての意義を明らかにすることを目的とする。

(第2段階: 脳卒中症例集団と地域一般住民集団との比較研究)

次に、第1段階で測定した地域一般住民集団 (吹田研究対象者) の PENT 値と、連携研究者が測定した脳卒中症例集団の PENT 値を比較する事により、脳卒中 (脳梗塞・脳出血) における PENT 値の臨床的意義・病態的意義を明らかにする。都市部の脳卒中症例集団と都市部の地域一般住民集団で比較することにより、これまで十分に明らかにできなかった PENT 値の臨床的意義や病態的意義の解明に資することを目的とする。

3. 研究の方法

国立循環器病研究センター予防健診部では、1989 年に吹田市住民基本台帳から無作為抽出した 30~79 歳の地域一般住民集団 (男女 12200 人) を対象として循環器疾患発症に関するコホート研究 (吹田研究) を実施している。この吹田研究では経年的 (約 2 年に 1 回) に追跡のための健診や研究のための各種検査などを行っておりそのデータが集積されている。また、血液検体は対象者の同意を得た上で凍結保存されている。

・ **研究デザイン**: 横断研究を主体とした観察研究

・ **対象者**: 吹田研究の参加者で 2013 年度に健診を受診し、血液検体 (血清) が凍結保存されている者、および、2013 年~2015 年に当センターを受診した脳卒中症例で PENT 値を測定した者

・ **方法**: 凍結保存血液検体 (血清) を用いて PENT 値を測定後 (HPLC 法) 吹田研究で集積している既存データと結合したデータセットを作成し、解析を行なった。脳卒中症例のデータについては、当センターの連携協力者から提供をうけた。また、本研究は当センター倫理委員会の承認を得た上で実施した。

4. 研究成果

(第1段階：地域一般住民集団における検討)

・研究対象者数は1053人(男性465人 女性588人 平均年齢70歳)で、PENT 値 (pmol/ml)の中央値は101(25パーセンタイル:86、75パーセンタイル:121)であった(表1)。また、最小値は52、最大値は1340であった

表1：性別血清 PENT 値

	中央値	25パーセンタイル, 75パーセンタイル
全体 (N=1053)	101	86, 121
男性 (N=465)	104	87, 125
女性 (N=588)	99	85, 119

・PENT 値は年齢とともに上昇する傾向が認められたが、各年齢階級の男女間の差は明らかではなかった(表2)。

表2：性別・年齢階級別血清 PENT 値

	中央値	25パーセンタイル, 75パーセンタイル
全体		
50歳代以下 (N=160)	88	76, 100
60歳代 (N=342)	97	82, 113
70歳代 (N=379)	103	90, 125
80歳代以上 (N=172)	126	105, 152
男性		
50歳代以下 (N=57)	88	76, 99
60歳代 (N=142)	98	81, 114
70歳代 (N=173)	105	91, 127
80歳代以上 (N=93)	126	105, 147
女性		
50歳代以下 (N=103)	89	78, 100
60歳代 (N=200)	97	82, 112
70歳代 (N=206)	102	88, 122
80歳代以上 (N=79)	126	105, 159

・血中 PENT 値を3分位で3群に分けて比較すると、血中 PENT 値が上昇するにつれて、高血圧、脂質異常症、糖尿病で治療中の割合は高くなり、最大内膜中膜複合体厚も増加した(表3)。血中 PENT 値と最大内膜中膜複合体厚の相関係数は頸動脈全体で0.12 ($p < 0.001$)、総頸動脈に限定すると0.20 ($p < 0.001$)であった。一般集団での動脈硬化のマーカーの一つとしての可能性が示された。

表 3 : 血清 PENT 値 3 分位別の特徴

血清 PENT 値	第一分位	第二分位	第三分位
	5 1 - 9 0 (N = 3 5 2)	9 1 - 1 1 2 (N = 3 4 5)	1 1 3 - 1 3 4 0 (N = 3 5 6)
平均年齢	6 6 (9)	7 0 (9)	7 4 (9)
男性 (%)	4 1	4 5	4 7
喫煙歴 (%)	4 3	3 9	3 8
現在飲酒 (%)	4 7	4 5	4 0
高血圧 (%)	4 2	5 0	5 9
高血圧治療中 (%)	2 5	3 7	5 0
高 non-HDL コレステロール血症 (%)	4 0	4 8	4 1
脂質異常症治療中 (%)	2 0	2 6	3 0
糖尿病 (%)	1 0	1 4	2 1
糖尿病治療中 (%)	4	8	1 7
平均 MAX-IMT (mm)	1 . 9 1 (0 . 8 5)	2 . 0 0 (0 . 8 9)	2 . 2 2 (1 . 0 4)
平均 MAX-CIMT (mm)	1 . 2 2 (0 . 4 4)	1 . 2 8 (0 . 4 8)	1 . 3 5 (0 . 5 8)

・ () は標準偏差

・ 喫煙歴 : 現在喫煙 + 過去喫煙

・ MAX-IMT : 最大内膜中膜複合体厚

・ MAX-IMT : (総頸動脈に限定した) 最大内膜中膜複合体厚

・ 高血圧 : 治療薬内服中、または、収縮期血圧 1 4 0 mmHg 以上、または、拡張期血圧 9 0 mmHg 以上

・ 高 non-HDL コレステロール血症 : 治療薬内服中、または、non-HDL コレステロール 1 7 0 mg / dL 以上

・ 糖尿病 : 治療薬内服中、または、空腹血糖値 1 2 6 mg / dL 以上、または、HbA1c 6 . 5 % 以上、または、随時血糖値 2 0 0 mg / dL 以上

(第 2 段階 : 脳卒中症例集団と地域一般住民集団との比較研究)

当センターの連携研究者が脳卒中症例集団 (3 7 5 人 : 脳梗塞 2 7 2 人・脳出血 1 0 3 人 以下、脳卒中集団) において 2 0 1 3 年 ~ 2 0 1 5 年に測定した PENT 値と、地域一般住民集団 (吹田研究対象者 : 以下、地域集団) において性・年齢をマッチング (1 : 1) して 2 0 1 6 年度に測定した PENT 値とを比較した (3 7 5 人 : 男 1 3 8 人 女 2 3 7 人)

PENT 値の中央値 (p 値は Wilcoxon 符号付順位和検定により計算) は、脳卒中集団で 9 3、地域集団で 1 0 4 であり、脳卒中集団で有意に低値であった ($p < 0 . 0 0 1$)

病型別では、脳梗塞で 9 4、地域集団で 1 0 8、脳出血で 8 8、地域集団で 1 0 0 であり、いずれの病型でも地域集団と比べて、有意に低値であった (とともに $p < 0 . 0 0 1$)

性別では男性の脳卒中集団で 8 6、地域集団で 1 0 7、女性の脳卒中集団で 9 6、地域集団で 1 0 2 であり、男女とも脳卒中集団で低値であった (順に $p < 0 . 0 0 1$ $p = 0 . 0 5$)

脳卒中の危険因子について、脳卒中集団と一般集団の内服治療者の割合 (%) は、高血圧 (8 3 vs. 4 1)、脂質異常症 (4 8 vs. 2 8)、糖尿病 (2 8 vs. 9) で、いずれも脳卒中集団で

有意に高かった。また、現在喫煙率(1.8 vs. 9)、心房細動の有病率(2.2 vs. 3)も脳卒中集団で有意に高かった(いずれも $p < 0.001$: p値は McNemar 検定により計算)。

糖尿病をはじめとした動脈硬化の危険因子の保有割合がより高い脳卒中症例集団において、PENT 値が地域集団より低値であったことを合理的に説明できる要因について、今回の解析では解明できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：該当無し

6. 研究組織

(1)研究分担者 該当無し

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者 該当無し

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。