

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460824

研究課題名(和文)ニコチン酸及びその代謝関連酵素の血中濃度と循環器疾患リスクに関する地域疫学研究

研究課題名(英文)Nicotinic acid and related enzyme level and risk for cardiovascular disease in epidemiological study among general population

研究代表者

東山 綾(Higashiyama, Aya)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・室長

研究者番号：20533003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：40～64歳の兵庫県S市一般住民797名で、血清visfatin(Nampt)濃度を測定した。Namptは、冠動脈不安定プラークで発現し、脳卒中や外傷性脳傷害で血中濃度が上昇すること、糖尿病患者では血糖との関連も報告されているが、一般住民ではよく検討されていない。Namptと血糖、HbA1c、血圧、BMI、腹囲、中性脂肪は有意な正の関連、HDLコレステロールとは有意な負の関連を性・年齢調整済み重回帰分析で認めた。またNamptが高いほど、冠動脈疾患発症確率(吹田スコア)は有意に高かった。男性では現在喫煙者でNamptが最も高く、Nampt4分位とCAVI値に有意な負の関連を認めた。

研究成果の概要(英文)：We measured serum visfatin (Nampt) level in 797 community-dwellers aged 40-74 years in Hyogo Prefecture. Nampt has been reported to be high in unstable coronary plaque, and in patients with stroke, traumatic brain injury, and diabetes. However, few studies has investigated the relationship between Nampt level and lifestyle or measured variables in general population. In the multiple regression model after adjusting for sex and age, higher glucose, HbA1c, blood pressure, body mass index (BMI), waist circumference, triglyceride, and lower HDL-cholesterol level were significantly associated with higher Nampt. And higher Nampt was significantly associated with higher probability of 10-year coronary heart disease incidence estimated by Suita Score. In men, Nampt was the highest in current smokers, and the quartiles of Nampt was significantly negatively associated with cardio-ankle vascular index in ANCOVA after adjusting for age and systolic blood pressure.

研究分野：医学(公衆衛生学)

キーワード：ビスファチン メタボリック症候群 生活習慣 予防 冠動脈疾患発症確率

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) ニコチン酸と循環器疾患予防:

わが国では、循環器疾患が死亡総数における死因別割合の25%をしめ、国民の糖尿病有病率の増加や血中コレステロール値の上昇など、循環器疾患危険因子に関する課題も多い。循環器疾患対策では、その危険因子の改善を目的に、国民全体へ介入するポピュレーション戦略が重要であり、この戦略を実行する上で国民が自ら日常的に取り組める予防手段の開発が必要である。とくに食事は、全ての国民に関係し比較的容易に自ら取り組めるため、有用な介入手段となりうるが、ある食品や食品に関わる因子を国民全体への介入手段とするには、患者集団だけでなく一般住民集団でも予防効果を検証するなど、様々な集団での検討が必要である。

ニコチン酸は、糖質・脂質・蛋白質代謝における酸化還元酵素の補酵素で、サバなどの魚類や豆類に多い。ニコチン酸は水溶性ビタミンであるため過剰症の危険が少なく、脂質異常症患者でのHDL コレステロール上昇作用、LDL コレステロール・中性脂肪低下作用から、スタチン系薬剤と併用される脂質異常症治療薬である。従ってニコチン酸は循環器疾患を予防する可能性があり、複数のランダム化比較試験がその循環器疾患2次予防効果を検討中である。しかし、ニコチン酸やその代謝経路物質と循環器疾患や循環器疾患危険因子との関連を、一般住民で検討した研究はない。

### (2) ニコチン酸代謝経路の酵素 Namp1 とは:

Namp1 (ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ、visfatin) は、ニコチン酸の代謝経路内で、ニコチン酸アミドからニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) を生成する際の酵素である。NMN は、近年動物 (哺乳類) への投与実験で著明な血糖改善作用が報告され、新しい糖尿病治療薬やサプリメント

トになる可能性もあり創薬分野からの関心も高く、血糖コントロールを介し循環器疾患を予防する可能性もある。しかし申請時には、ヒトの NMN を測定する安定した方法はなかった。そこで NMN 生成の律速段階に關与する酵素でありヒト血漿での測定が可能な Namp1 を、NMN 規定因子と位置付け、まだ一般住民集団で検討がほとんどなされていなかった Namp1 と循環器疾患の危険因子や発症リスクとの関連を検討する研究を着想した。

## 2. 研究の目的

ニコチン酸は脂質異常症治療薬であり、その代謝物質であるNMNは血糖値を改善するため、両者は循環器疾患を予防すると考えられる。しかしニコチン酸やNMN と循環器疾患のリスクとの関連は、一般住民集団で検討されていない。

本研究では一般住民を対象に、ニコチン酸とNMNの規定因子として、ニコチン酸代謝経路で作用する酵素Namp1の血中濃度を測定し、メタボリック症候群構成因子をはじめとする循環器疾患危険因子や、潜在的動脈硬化症、循環器疾患危険因子を介する循環器疾患発症確率への影響など、多様な循環器疾患リスクとの関連を検討し、生活習慣改善や薬物による循環器疾患予防のための新しい知見を得ることを目的とした。以下にNamp1血中濃度と、循環器疾患リスクとの関連を一般住民集団で検討するための、具体的な循環器疾患リスク指標を示す。

### 1) Namp1と循環器疾患危険因子:

血糖をはじめとするメタボリック症候群日本基準の構成因子やLDL コレステロール値など。

### 2) Namp1と循環器疾患リスク:

CAVI (心臓足首血管指数。潜在性動脈硬化の指標)、日本人一般集団のデータをもとに作成されたリスクスコアから算出される、

10 年後の循環器疾患発症もしくは死亡の確率。

### 3. 研究の方法

平成26年度に兵庫県S市で40～64歳の国民健康保険加入者を対象にした特定健診を受診した一般住民を対象に、兵庫医科大学環境予防医学が実施する疫学研究への協力をよびかけ、808名（男性368名、女性440名）より研究への参加協力を得て、血清を取得し凍結保管した。すべての対象者で睡眠時間等、特定健診では聴取しない生活習慣問診を行い、一部の希望する対象者にはCAVIの測定も実施した。平成27年度に上記の凍結保管血清を使用し、Namp1をサンドイッチELISA法で測定し797名で有効な測定値を得た。兵庫医科大学の行う疫学研究方法に従い、平成26年度の特定健診、兵庫医科大学が実施した疫学調査のデータとNamp1測定値を突合し、下記に述べる解析方法により統計解析を実施した。

#### 1) Namp1と特定健診データ

Namp1は自然対数値とし、特定健診データのうち、正規分布をとる測定値については、 $\ln(\text{Namp1})$ との関係を、線形回帰分析や性・年齢を調整した重回帰分析を行った。また高血圧、糖尿病、脂質異常症などの治療状況を考慮し、血圧、血糖、脂質関連指標をカテゴリーに分け、Namp1の調整平均値を算出し共分散分析を行った。喫煙状況は特定健診問診票の結果を使用して、吸わない、禁煙した、現在吸う、の状況別にNamp1の年齢調整平均値を性別に検討した。

#### 2) Namp1と睡眠時間、CAVI

兵庫医科大学が実施している疫学調査の調査用問診や測定項目との関連について、 $\ln(\text{Namp1})$ との関係を共分散分析、ロジスティック回帰分析により検討した。

#### 3) Namp1と吹田リスクスコアによる冠動脈疾患10年発症確率

特定健診を8時間以上の空腹時間において受診した700名を対象に、吹田リスクスコアの総コレステロール版とLDLコレステロール版（Friedwald式による）を用いて、対象者個人の冠動脈疾患10年発症確率を算出した。同じ対象者を $\ln(\text{Namp1})$ 値の4分位に分け、 $\ln(\text{Namp1})$ 4分位と冠動脈疾患発症確率の関連をカイ2乗検定で検討した。

### 4. 研究成果

#### 1) Namp1と特定健診データ

腹囲、body mass index(BMI)、収縮期/拡張期血圧、以下は空腹時の血糖（自然対数）、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪（自然対数）とNamp1(自然対数)との関連について、年齢を調整した重回帰分析の結果を表1に示す。

表 1

	男性		女性	
	標準化係数	P値	標準化係数	P値
腹囲	0.222	<0.001	0.148	0.002
BMI	0.240	<0.001	0.139	0.004
収縮期血圧	0.150	0.005	0.190	<0.001
拡張期血圧	0.130	0.013	0.171	<0.001
<b>以下、空腹時採血者のみ</b>				
血糖(自然対数)	0.130	0.023	0.161	0.003
総コレステロール	-0.064	0.248	-0.025	0.631
HDLコレステロール	-0.226	<0.001	-0.151	0.003
LDLコレステロール(Friedwald式)	-0.035	0.523	-0.008	0.875
中性脂肪(自然対数)	0.188	0.001	0.169	0.001

すべて年齢を共変量とした。

腹囲、BMI、血圧、血糖、中性脂肪は、Namp1と有意な正の関連、HDLコレステロールとは有意な負の関連であったが、総コレステロールやLDLコレステロールとは有意な相関は認めなかった。従って、Namp1はメタボリック症候群日本基準のいずれの構成因子とも有意な相関を認めた。

血圧と血糖は治療状況や診療ガイドラインやメタボリック症候群の定義も考慮に入れてカテゴリー分類を行い、Namp1値を比較した(表2)。

表 2

	Namp1 年齢調整平均値	
	男性	女性
血压		
至適	0.91	0.68
正常	0.87	0.59
正常高値	0.96	0.80
高血圧（内服なし）	1.14	0.84
高血圧（内服あり）	1.17 p=0.035	0.96 p<0.001
血糖（空腹時採血者のみ）		
正常	0.93	0.70
血糖高値	1.01	0.98
糖尿病	1.15	0.91
糖尿病治療中	1.25 p=0.098	0.84 p=0.046
喫煙状況		
吸わない	0.86	0.73
やめた	0.96	0.74
吸う	1.25 p<0.001	0.94 N.S.
飲酒		
飲まない	0.99	0.73
やめた	0.98	0.79
飲む	1.01 p=0.425	0.74 p=0.934
現在飲酒者の中で1日平均エタノール摂取量4分位		
Q1	0.95	0.72
Q2	1.05	0.72
Q3	1.01	0.84
Q4	1.04 P=0.861	0.78 P=0.916
睡眠時間		
6時間未満	0.86	0.66
6時間以上7時間未満	1.05	0.72
7時間以上8時間未満	1.06	0.77
8時間以上	0.96 p=0.327	0.84 p=0.223

男性、女性の血圧、女性の血糖カテゴリーにおいて有意差が認められた。喫煙状況別には男性で、吸う、やめた、吸わないの順に有意に高く、女性は現在喫煙者で最も高いのは男性と同様であったが有意差はなかった。飲酒状況別には、飲む、やめた、飲まないの3群で男女ともに有意差はなく、また現在飲酒者のみで1日あたりに換算したエタノール摂取量の4分位でNamp1を比較したが、有意差はなかった。

2)Namp1と特定健診以外の測定項目

メタボリック症候群構成因子と関連する測定項目の中で、1,5-AGIはNamp1と有意な相関は認められなかった（表2）。

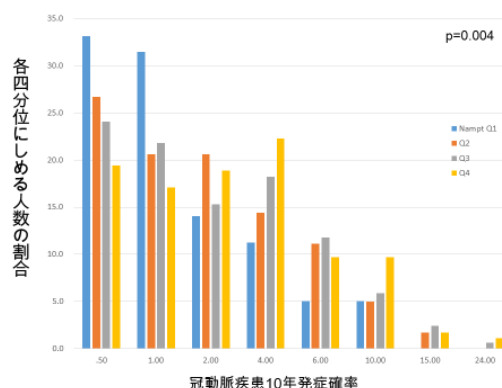
睡眠時間は6時間未満、6時間台、7時間台、8時間以上の4群でNamp1値を比較したところ、女性では睡眠時間が長くなるほどNamp1値が高くなる傾向がみられたが、有意差はなかった。男性では6時間未満で最もNamp1値は低かったが、一定の傾向はみられなかった。

3)Namp1と吹田スコアによる冠動脈発症10年確率

吹田リスクスコア：総コレステロール使用版

Namp1濃度が高くなるにつれて、発症確率が低い者の割合が減少し、発症確率が高くなる者の割合が増加した。ln(Namp1)4分位と発症確率カテゴリーの関連をカイ2乗検定で検討するとln(Namp1)4分位によって発症確率に有意な差が認められた（グラフ1）。

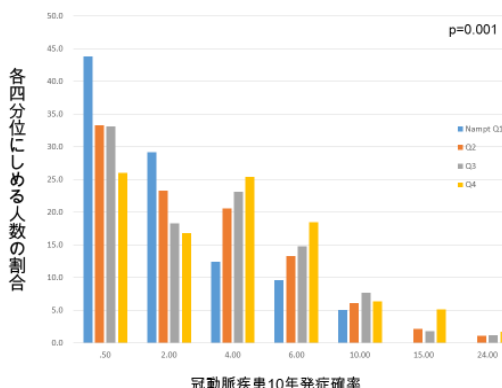
グラフ 1



吹田リスクスコア：LDLコレステロール (Friedwald式による)使用版

総コレステロール版を使用した時と同様に、Namp1濃度が高くなるにつれて、発症確率が低い者の割合が減少し、発症確率が高くなる者の割合が増加した。ln(Namp1)4分位と発症確率カテゴリーの関連をカイ2乗検定で検討するとln(Namp1)4分位によって発症確率に有意な差が認められた（グラフ2）。

グラフ 2



<引用文献>

Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the Suita study. J Atheroscler Thromb. 2014;21:784-98.

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)

Higashiyama A, Kubota Y, Marumo M, Konishi M, Yamashita Y, Nishimura K, Fukuda Y, Okamura T, Wakabayashi I. Association between serum long-chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profiles and glomerular filtration rate assessed by serum creatinine and cystatin C levels in Japanese community-dwellers. J Epidemiol. 査読有, 25巻、2015、303-11. DOI: 10.2188/jea.JE20140093.

Kubota Y, Higashiyama A, Imano H, Sugiyama D, Kawamura K, Kadota A, Nishimura K, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Serum Polyunsaturated Fatty Acid Composition and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Healthy Japanese Residents: The KOBE Study. J Nutr Health Aging. 査読有, 19:巻、2015、719-28. DOI:10.1007/s12603-015-0497-9.

[学会発表](計3件)

小西雅美、東山綾、久保田芳美、丸尾幹雄、山下好子、西村邦宏、福田能啓、岡村智教、若林一郎。血中 n-3/n-6 系多価不飽和脂肪酸指標と推定糸球体ろ過量の関係。第 73 回日

本公衆衛生学会総会。2014 年 11 月。宇都宮。

東山綾、渡邊至、小久保喜弘、中尾葉子、渡邊琢也、小林貴、岡山明、岡村智教、宮本恵宏。一般住民集団における飲酒状況と HDL コレステロール値の虚血性心疾患、脳卒中発症への影響 ~吹田研究~。第 47 回日本動脈硬化学会学術集会。2015 年 7 月仙台。

小西雅美、大上理恵、久保田芳美、東山綾、丸尾幹雄、山下好子、岡村智教、宮本恵宏、若林一郎。地域住民における喫煙状況別の動脈硬化・下肢動脈狭窄のスクリーニング：篠山研究。第 74 回日本公衆衛生学会総会。2015 年 11 月。長崎。

[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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

東山綾 (Higashiyama, Aya)

国立循環器病研究センター バイオバンク/  
予防医学・疫学情報部・室長

研究者番号：20533003

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

岡村智教 (Okamura, Tomonori)

慶應義塾大学医学部 衛生公衆衛生学  
・教授

研究者番号 : 00324567

若林 一郎 (Wakabayashi, Ichiro)

兵庫医科大学医学部 環境予防医学・教  
授

研究者番号 : 70220829