

機関番号：14202

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790578

研究課題名（和文）：慢性腎臓病の指標としての ADMA と冠動脈石灰化進展に関する長期追跡研究

研究課題名（英文）：Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to 7-year incidence of coronary artery calcification in Japanese

研究代表者

長澤 晋哉（NAGASAWA SHIN-YA）

滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・特任助教

研究者番号：30510341

研究成果の概要（和文）：

近年、新しい動脈硬化の危険因子として ADMA (asymmetrical dimethylarginine) が注目されている。しかし、血中 ADMA 値と動脈硬化の関連を示す追跡研究は少なく、冠動脈石灰化 (CAC) 進展との関連については未だ報告がない。今回、滋賀県草津市在住の一般 40 歳代男性約 300 名の約 7 年間に及ぶ追跡研究を行った結果、高濃度 ADMA が将来の CAC 発現の独立した危険因子であることを示し、動脈硬化の新しい予測因子となる可能性を開いた。

研究成果の概要（英文）：

Findings on the relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) to atherosclerosis have been scarce. And the finding about relationship to the future incidence of coronary artery calcification (CAC) has been lack.

We attempted to evaluate the association in a 7-year follow-up of population-based samples in Japan.

Higher level of ADMA was independently associated with the future incidence of CAC in Japanese men. ADMA may be a new important predictor for progression of atherosclerosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：成人保健、心腎連関

## 1. 研究開始当初の背景

近年、新しい動脈硬化の危険因子として ADMA が注目されている。ADMA は当初、慢性腎不全患者の血中で高濃度であり、慢性

腎臓病 (CKD) の指標とされていたが、その後、その代謝経路は主に腎以外であることが分かった。ADMA は、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase) :

eNOS)の基質であるL-アルギニンと競合することによって一酸化窒素(nitric oxide: NO)産生を抑制し、血管内皮細胞機能の低下さらに動脈硬化および循環器疾患を引き起こすとされる。しかし、血中ADMA値と動脈硬化との関連を示す追跡研究は少なく、CAC進展との関連については未だ報告がない。

## 2. 研究の目的

血中ADMAが動脈硬化を及ぼす可能性について、約7年間に及ぶ追跡研究から、CAC進展を評価することによって明らかにする。

## 3. 研究の方法

- 1) 当研究はその本体研究の追加的研究だが、本体研究は滋賀県草津市在住の40歳代男性から無作為抽出した313名を対象とし、2001年度から2004年度にかけて初回調査を行った。そして2008年度より追跡調査が実施され、2010年度に終了した。
- 2) 当研究として、初回調査時に採取し、 $-70^{\circ}\text{C}$ に保存した血漿を使い、ADMA濃度を測定した。
- 3) その血漿ADMA値と、初回および追跡調査で得られたCAC進展(発現)との関連について統計解析を行った。

## 4. 研究成果

- 1) 初回調査を受けた313名のうち、253名(81.7%)が追跡調査およびCAC測定を受けた。今回の解析としては、その中で、初回時に循環器疾患既往がなく、CACを認めなかった175名を対象とし、そして追跡調査時にCACを認めた者をCAC発現と定義したが、合計24名(13.7%)がCACを発現した。
- 2) 平均血漿ADMA濃度は $0.39\mu\text{mol/L}$ (標準偏差: $0.06\mu\text{mol/L}$ )であった。
- 3) ADMA濃度を三分位で分けると、CAC発現割合は、低濃度から順に、9.5%、10.3%、22.2%であった。
- 4) 調整因子を、年齢、Body mass index、収縮期血圧、血清LDLコレステロール値、血清HDLコレステロール値、空腹時血糖、喫煙、飲酒、推定糸球体濾過量とし、多変量解析をロジスティック回帰モデルによって行った結果、CAC発現リスクは、三分位の最高群が最低群に比べ2.98倍(95%信頼区間: 0.87-9.68倍)、ADMA濃度 $0.1\mu\text{mol/L}$ 上昇当たりで2.31倍(95%信頼区間: 1.02-5.22倍)であった。
- 5) 高濃度ADMAが、日本人男性において、

将来のCAC発現の独立した危険因子であることが示唆され、今後、動脈硬化の新しい重要な予測因子となる可能性を示せた。

## 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)

[学会発表](計2件)

- ① Shin-ya Nagasawa. Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to 7-year incidence of coronary artery calcification in Japanese: the ERA-JUMP Study. Nutrition, Physical Activity and Metabolism / Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention 2011 Scientific Sessions (American Heart Association). 2011.3.25. Atlanta (USA)
- ② 長澤晋哉、Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to 7-year incidence of coronary artery calcification in Japanese: the ERA-JUMP Study、日本循環器学会総会、2011年3月19日(ただし東日本大震災のため8月に延期)、横浜。

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

長澤 晋哉 (NAGASAWA SHIN-YA)  
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・  
特任助教  
研究者番号: 30510341