

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 4 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590828

研究課題名(和文) 血中フェチインA高値は、脳梗塞発症の危険因子であるかの縦断研究

研究課題名(英文) Prospective study of association between high plasma fetuin-A levels and incident ischemic stroke

研究代表者

足達 寿 (ADACHI, HISASHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：40212518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：血中フェチインA高値が、脳梗塞のリスク上昇に関係することが話題となっており、新しい動脈硬化の危険因子の可能性についての議論が盛んである。しかし、これは発症者の背景を後ろ向きに見た研究や、欧米諸国からの報告が殆どで、本邦からの報告は未だない。さらに、本邦での血中フェチインAの動脈硬化性疾患への関与を詳らかにするには、悉皆性の高い検診cohortを持つ前向き疫学研究の結果を待たねばならない。我々は住民検診において、血中フェチインAを測定し本検診地区で多い脳梗塞発症との関連を前向きに検討し、一般住民におけるフェチインAの危険因子としての意義を検討した。

研究成果の概要(英文)：Whatever the mechanisms are, elevations of fetuin-A were associated with metabolic syndrome and hypercholesterolemia, which are strong risk factors for cerebro-cardiovascular diseases. In fact, many clinical studies reported a high incidence of cerebro-cardiovascular diseases in subjects with high fetuin-A levels.

We prospectively investigated that higher fetuin-A levels are related to incident ischemic stroke in our cohort, and we also elucidated the significance of plasma fetuin-A as a risk factor of the stroke in a general Japanese cohort.

研究分野：社会医学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 フェチインA 脳卒中 メタボリック症候群 地域住民

1. 研究開始当初の背景

(1) フェチュイン A は、ほぼ肝臓のみから分泌される蛋白で齧歯動物ではインスリン抵抗性と無症候性炎症を誘発するという報告がある。Stefan N ら(Diabetes 57:2762-67, 2008)は case-control study で血中フェチュイン A 高値者が糖尿病を惹起しやすいことを報告し、そのメカニズムとしてフェチュイン A の高値がインスリンシグナルの低下と無症候性炎症を誘発し、膵臓の細胞の機能を低下させて、2型糖尿病を発症させることを提示した。

(2) Weikert C ら(Circulation 118:2555-62, 2008)は、中年の男女2万7千例を平均約8年間追跡し、その間に発症した心筋梗塞227例、脳梗塞を発症した168例と心血管イベントがなかった2,198例の血中フェチュイン A を比較した。年齢を調節後の血中フェチュイン A の最高五分位群は最低五分位群に比べて心筋梗塞、脳梗塞の相対リスクが有意($p < 0.001$)に高く、血中フェチュイン A が高値であることが、独立した危険因子であることが証明された。このように、発症者の数からも分かるように、欧米では心筋梗塞の発症者の方が多く、果たして血中フェチュイン A 高値は脳梗塞単独の危険因子になるか否かも明らかではない。さらに、フェチュイン A は、遺伝的な要因も多く関連する(Stenvinkel P et al. Kidney Int 67:2383-92, 2005)ことから、本邦におけるエビデンスの構築が必要である。

2. 研究の目的

我々はまず、2008年から2012年までに長崎県宇久町で行った住民検診で得られたデータを解析し、その平均値、男女差などを欧米のデータと比較する。これまで、本邦において、疫学レベルでこの魅力的な因子を測定した例はないため、まずは、横断研究を通じて他の古典的な危険因子との関連などを詳細に検討する。さらに、毎年、追

跡調査を行い、脳梗塞発症との検討を行っていく。

3. 研究の方法

これまで経年的に実施してきた宇久町住民検診を継続しながら、平成23年度には平成22年度に行った検診で得られた採血でフェチュイン A を測定し、約200名のフェチュイン A 測定データを検討し、さらにこれらの受診者の追跡調査を実施する。追跡調査の方法は、検診同様、行政機関の承諾を得て、会場には宇久保健福祉センターを借りて開催し、対象者に集まっていたり、直接、電話や訪問調査を行ったり、かかりつけ医療機関の協力を得たりして実施した。平成23年度に収集した調査結果をまとめ、平成24年度には、データの集積および解析・検討を主に施行した。さらに平成25年度は、研究成果を新たなエビデンスとして報告することとした。この3年間の研究過程に於いて、フェチュイン A の検体数は659名(男性253名、女性406名)に上った。

4. 研究成果

(1) 本研究の学術的な特徴は、まず、本邦に多人数を対象にしたフェチュイン A に関する疫学的なデータが皆無であることが挙げられた。従って、大規模な悉皆性の高い疫学調査を通して基礎的なデータの集積から始める必要がある。

(2) 次に本邦に最も多い動脈硬化性疾患で、本フィールドにも多い脳梗塞との関連を調査し、その検討を行うことにより、novel risk factor としてのフェチュイン A の意義を明らかにする必要がある。様々な報告からホモシステインに続く動脈硬化の危険因子としての存在意義があり得るため、本邦の疫学的、臨床的意義をいち早く解明し、その予防、治療にまで言及できるようなエビデンスを構築することが必要で

あると考えられた。我々が行う大規模な疫学調査の結果は必ずや今後のフェチュイン A の研究に一石を投じることとなることを確信するものである。

(3) 我々は、すでに宇久町検診で得られた 659 名の解析結果から、フェチュイン A に最も関連する因子は、メタボリック症候群の有無と高 LDL 血症であることを突き止めた。この両因子は、周知の通り、虚血性脳梗塞の危険因子であるというのが疫学的にも臨床的にも理解されており、フェチュイン A と虚血性脳梗塞は我々のフィールドでも強い関連を有するであろうと想像される。しかし、これまでのところ、初めてフェチュイン A を測定した年が 2008 年であることもあり、この 659 名中、虚血性脳梗塞の発症者が、10 名未満で分析に値する発症者ではない。そこで、我々は 2009 年に行った福岡県田主丸町での田主丸検診受診者、約 2000 人の凍結採血検体を解凍し、フェチュイン A を採血する予定であり、さらに大きな集団でベースライン時より 5 年間を経過したフィールドでの虚血性脳梗塞の関連因子に、果たしてフェチュイン A が関連しているのか否かを調べることを今後の検討課題としている。

(4) 論文として公表した成果のまとめ
フェチュイ A (Alpha-2-HS-glycoprotein : AHSG) は、肝臓で産生され血中へ分泌される糖タンパクであり、血清フェチュイン A 高値が、心筋梗塞や脳梗塞の発症と正相関があると報告され、注目されている新たな冠危険因子である。しかし、血清フェチュイン A 高値が、本邦の一般住民においてメタボリック症候群と関連するか否かについてはほとんど報告がない。そこで、2009 年～2012 年に長崎県宇久島の住民検診受診者 659 人(男 253 人、女 406 人)を対象にフェチュイン A を測定し、メタボリック症候群との関連を検討した。

血清フェチュイン A 値は、男性において BMI、ウエスト径、収縮期血圧及び拡張期血圧、インスリン、HOMA - IR、LDL コレステロール、中性脂肪、MetS ありと有意に正に関連していた。さらに、男性において、ステップワイズ法を用いた多変量解析で検討すると、メタボリック症候群ありと LDL コレステロールは独立して血清フェチュイン A 値と有意な関連を示した。

本論文の内容は、これまでの本邦で行われた住民検診では、初めての報告であり、650 例を超える症例数も最多の研究である。その点が評価され、糖尿病の専門誌、Diabetes Research and Clinical Practice にこの程受理され、近々、掲載予定である。

(下記、主な発表論文欄、参照のこと)

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 1 件)

Obuchi A, Adachi H, et al. High plasma fetuin-A levels are associated with metabolic syndrome among males but not females in a Japanese general population. Diab Res Clin Pract 査読有、2014 (in press)

[学会発表](計 2 件)

大淵 綾、足達 寿他：血清フェチュイン A とインスリン抵抗性との関連、一般住民における疫学的検討、第 49 回日本循環器病予防学会、2013 年 6 月 14 日、金沢市

Obuchi A, Adachi H, et al. Plasma fetuin-A levels are associated with insulin resistance in a general population in Uku-town. 第 79 回日本循環器学会総会学術集会、2014 年、3 月 22 日、東京都

[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

足達 寿 (ADACHI, HISASHI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：40212518

(2) 研究分担者

平井 祐治 (HIRAI, YUJI)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：70309780

(3) 連携研究者

なし