

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24621005

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸患者の血管内皮障害及び早期腎障害マーカーとしてのNgalの確立

研究課題名(英文) Establishment of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level as a biomarker in endothelial dysfunction and renal dysfunction in the early stage in patients with obstructive sleep apnea

研究代表者

吉村 力 (Yoshimura, Chikara)

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：20511885

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)：102人の閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者で血中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)濃度を測定し、OSA重症度との関連を検討した。持続的気道様圧(CPAP)治療症例では治療3か月後に血中NGAL濃度を再測定した。血中NGAL濃度はOSA重症度と有意な正相関を示した。年齢、体重などの交絡因子を考慮した多変量解析においても酸素飽和度低下指数は独立したNGAL濃度の決定因子であった。25例にCPAP治療を行ったが、治療後のNGAL濃度には変化は見られなかった。OSAは血中NGAL濃度上昇因子であるが、その寄与度は小さく、OSA特有のバイオマーカーとして用いるのは困難と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Obstructive sleep apnea (OSA) and a novel lipocalin, neutrophil gelatinase associated lipocalin (Ngal), have been reported to be closely linked with cardiovascular disease and loss of kidney function through chronic inflammation. However, the relationship between OSA and Ngal has never been investigated. In 102 patients, plasma Ngal levels were measured. Ngal levels were reevaluated after three months of treatment in 25 patients. The Ngal level correlated significantly with OSA severity as determined by the apnea hypopnea index and 4% oxygen desaturation index (ODI). Multiple regression analysis showed that the Ngal level was associated with 4%ODI independently of other clinical variables. The Ngal levels were not significantly changed after CPAP. Plasma Ngal levels were positively associated with the severity of OSA. However, it does not seem reasonable to use the Ngal level as a specific biomarker of OSA in clinical practice.

研究分野：睡眠学

キーワード：睡眠時無呼吸 Ngal 腎障害 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA)は血管内皮障害を起こし、心血管障害を誘導すると考えられている。また、最近では OSA と腎障害の関連も注目されている。血中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin: NGAL)は腎障害のバイオマーカーとして注目され、血管内皮障害時にも変動すると報告されている。しかしながら、OSA 患者の血中 NGAL を測定した報告はみられていない。

2. 研究の目的

OSA と NGAL を持続陽圧(CPAP)治療前後の OSA 患者において測定し、NGAL が OSA 患者の重症度と治療効果判定のバイオマーカーになり得るかを検討することを研究目的とした。

3. 研究の方法

102 人の閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA)患者で血中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)濃度を測定し、OSA 重症度との関連を検討した。持続的気道陽圧(CPAP)治療症例では治療 3 か月後に血中 NGAL 濃度を再測定した。

4. 研究成果

血中 NGAL 濃度は OSA 重症度と有意な正相関を示した。年齢、体重などの交絡因子を考慮した多変量解析においても酸素飽和度低下指数は独立した NGAL 濃度の決定因子であった。25 例に CPAP 治療を行ったが、治療後の NGAL 濃度には変化は見られなかった。

OSA は血中 NGAL 濃度上昇因子であるが、その寄与度は小さく、OSA 特有のバイオマーカーとして用いるのは困難と考えられた。

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)

[雑誌論文](計 2 件)

1. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between endothelial Function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 2015; 79:1381-1389.
<http://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1303>
2. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. *PLoS One* 2013; 8:e54184.
DOI:10.1371/journal.pone.0054184

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Oga T, Tanizawa K, Inouchi M, Toyama Y, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Mishima M, Chin K: Endothelial dysfunction evaluated by reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT) in obstructive sleep apnea patients. American Thoracic Society International Conference 2014. San Diego, U.S.A. 2014.5.18.
2. Yoshimura C, Oga T, Murase K, Moritsuchi Y, Hitomi T, Watanabe K, Inoue H, Mishima M, Tsuda T, Chin K. Comparison of the effects of different antihypertensive drugs in patients with obstructive sleep apnea and hypertension following CPAP therapy. American Thoracic Society International Conference 2013. Philadelphia, U.S.A. 2013.5.20.
3. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. American Thoracic Society International Conference 2013. Philadelphia,

U.S.A. 2013.5.20.

4. 吉村力、小賀徹、村瀬公彦、森槌康貴、人見健文、渡辺憲太郎、井上博雅、三嶋理晃、津田徹、陳和夫: CPAP 治療中の高血圧残存閉塞型睡眠時無呼吸に対する降圧薬のランダム化比較試験 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013 年 4 月 21 日
5. 村瀬公彦、森潔、吉村力、相原顕作、荻原雄一、東正徳、原田有香、外山善朗、谷澤公伸、半田知宏、人見健文、小賀徹、三嶋理晃、陳和夫: 閉塞性睡眠時無呼吸患者における血中好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン (NGAL) 濃度の検討 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013 年 4 月 19 日

〔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 :
出願年月日 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
なし

6．研究組織

(1)研究代表者

吉村 力 (YOSHIMURA Chikara)
九州大学・大学病院・学術研究員
研究者番号：20511885

(2)研究分担者

森 潔 (MORI Kiyoshi)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：60343232

陳 和夫 (CHIN Kazuo)
京都大学・大学院医学研究科・特定教授
研究者番号：90197640