

論 文 内 容 要 旨

題目 Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors

(血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド濃度は心血管リスクを有する患者の頸動脈硬化と関連する)

著者 Takeshi Kondo, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Yukiyo Onishi, Bingzi Dong, Yukari Ohguro, Kiyoe Kurahashi, Sumiko Yoshida, Yuichi Fujinaka, Akio Kuroda, Munehide Matsuhisa, Seiji Fukumoto, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe

平成 28 年発行 Endocrine Journal に掲載予定

内容要旨

I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen ; ICTP) は、マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase ; MMP) 依存性に産生される骨代謝マーカーの一つで、臨床上、悪性腫瘍の骨転移のバイオマーカーとして広く使用されている。その一方で、動脈硬化の進行した血管壁には I 型コラーゲン並びに MMP を産生するマクロファージが豊富に存在していることが知られており、我々のこれまでの研究で、血清 ICTP 濃度が冠動脈不安定プラークの指標となる necrotic core 面積の独立した規定因子であることを示した (Kato S, et al. Atherosclerosis 229:182-185, 2013)。これらの背景より、全身の動脈硬化進行の指標として血清 ICTP 濃度が有用かどうかを明らかにすることを目的として検討を行った。

2008 年 3 月から 2013 年 4 月に徳島大学病院で施行された生活習慣病検診で、血清 ICTP 濃度に影響を与えることが知られている腎障害、代謝性骨疾患、甲状腺機能異常、悪性腫瘍患者を除外し、同意のとれた高血圧症、脂質異常症、糖尿病、現在の喫煙など少なくとも一つ以上の心血管リスクを有する患者 117 名 (男性 52 名、女性 65 名、平均年齢 62.8 歳) を対象とした。午前空腹時採血にて、血清 ICTP 濃度とともに HbA1c、TG (中性脂肪)、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、Lp (a)、クレアチニン (Cr)、高感度 CRP などの動脈硬化リスク因子を測定した。全身の動脈硬化の評価として頸動脈エコーによる最大中内膜複合体厚 (max intima-media thickness ; max IMT) および上腕-足首間脈波伝播速

様式 (8)

度 (brachial-ankle pulse wave velocity ; baPWV)、血管内皮機能検査として血流依存性血管拡張反応 (flow mediated dilation ; FMD) 検査を施行した。頸動脈エコーはバイアスの影響を除外するために全例、同一の検者においてなされた。

心血管リスクの指標とされる max IMT が 1.1mm 以上の症例においては、それ未満の群と比較して血清 ICTP 濃度は有意に高値であった (3.33 ± 0.97 vs 2.82 ± 0.65 ng/mL, $p < 0.05$)。Max IMT との関連が認められたのは、年齢 ($p < 0.001$)、男性 ($p < 0.05$)、高血圧 ($p < 0.01$)、収縮期血圧 ($p < 0.05$)、HDL-C ($p < 0.05$)、Lp (a) ($p < 0.05$)、Cr ($p < 0.01$)、高感度 CRP ($p < 0.05$)、ICTP ($p < 0.001$) であり、血清 ICTP 濃度は max IMT と相関性の高い独立した正の規定因子であった。また、baPWV と関連が認められたのは、年齢 ($p < 0.001$)、高血圧 ($p < 0.01$)、収縮期血圧 ($p < 0.01$)、拡張期血圧 ($p < 0.05$)、脈圧 ($p < 0.01$)、高感度 CRP ($p < 0.01$)、ICTP ($p < 0.05$) であり、血清 ICTP 濃度は収縮期血圧で補正後も baPWV の正の規定因子であった ($p < 0.05$)。FMD は高血圧 ($p < 0.01$) との関連を認めたが、その値は高血圧による影響を受け、血清 ICTP 濃度との関連は示せなかった。

以上より、血清 ICTP 濃度は、簡便な全身の動脈硬化のバイオマーカーになると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1278号	氏名	近藤 剛史
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 赤池 雅史 副査 島袋 充生		

題目 Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors
(血清I型コラーゲンC末端テロペプチド濃度は心血管リスクを有する患者の頸動脈硬化と関連する)

著者 Takeshi Kondo, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Yukiyo Ohnishi, Bingzi Dong, Yukari Ohguro, Kiyoe Kurahashi, Sumiko Yoshida, Yuichi Fujinaka, Akio Kuroda, Munehide Matsuhisa, Seiji Fukumoto, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
平成 28 年発行 Endocrine Journal に掲載予定
(主任教授 安倍 正博)

要旨 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (carboxy-terminal telopeptide of type I collagen ; ICTP) は、マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase ; MMP) 依存性に産生される骨代謝マーカーの一つで、悪性腫瘍の骨転移のバイオマーカーとして広く使用されている。その一方で、I 型コラーゲンは血管壁にも存在し、動脈硬化病変部には MMP を産生するマクロファージが豊富に浸潤している。そこで、全身の動脈硬化進行の指標として血清 ICTP 濃度が有用かどうかを明らかにすることを目的として、高血圧症、脂質異常症など 1 つ以上の動脈硬化リスクを有する患者 117 名 (男性 52 名、女性 65 名、平均年齢 62.8 歳) を対象に、頸動脈最大内膜中膜複合体厚 (max IMT) および上腕-足首間

脈波伝播速度 (baPWV) を測定し、血清 ICTP 濃度や既知の動脈硬化リスク因子との相関を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 心血管リスクが高いとされる max IMT が 1.1mm 以上の症例は、それ未満の症例と比較し血清 ICTP 濃度が有意に高値であった ($p < 0.05$)。
2. Max IMT と関連する因子として、単変量解析にて血清 ICTP、HDL-コレステロール、リポ蛋白(a)、血清クレアチニン、高感度 CRP、年齢、男性、高血圧および収縮期血圧が抽出された。さらに、多変量解析にて血清 ICTP 濃度は max IMT の独立した正の規定因子であった。
3. 収縮期血圧は baPWV の強い規定因子であるが、血清 ICTP 濃度は収縮期血圧で補正後も baPWV の正の規定因子であった。

以上の結果から、血清 ICTP 濃度は、動脈硬化リスクを有する患者における全身の動脈硬化のバイオマーカーとして有用であると考えられた。本研究は、非侵襲的な動脈硬化マーカーとしての血清 ICTP 濃度の有用性を示したものであり、動脈硬化の病態の解析のみならず臨床的にも意義が大きく学位授与に値すると判定した。