

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	上林 宏次
<b>学位論文題目</b> 小児期におけるC-reactive proteinを指標とした微小な炎症の検討 —Gamma-glutamyltransferaseとBeta2-microglobulinの 動脈硬化性疾患マーカーとしての可能性—  共著者なし 未公表  <b>研究目的</b> 動脈硬化は、肥満・高血糖・高血圧・高脂血等と関連する生活習慣や遺伝因子を背景に持つが、その本態は血管内皮細胞の炎症としての要素が指摘されている。また、先進国では小児期の肥満など若年での生活習慣病発症リスクが増加しており、動脈硬化をより早期に発見し予防することが期待されている。 近年、高感度法で測定された血清中のC-reactive protein (CRP) 値が、動脈硬化による微小な炎症を反映する指標として用いられている <sup>1)</sup> 。また、肝機能の指標とされるGamma-glutamyltransferase (GGT)や、腎機能の指標とされるBeta2-microglobulin ( $\beta$ 2M)が、心血管疾患リスクの指標にもなる可能性が成人を対象にした研究で指摘されている <sup>2, 3)</sup> 。 しかし、これらの指標の小児への検討はなされていない。本研究の目的は、小児でも動脈硬化性疾患のマーカーとなる高感度CRPを指標として、健常な小児におけるGGTや $\beta$ 2Mとの関連を明らかにすることにより、GGT及び $\beta$ 2Mの新たな動脈硬化性疾患のマーカーとしての可能性を明らかにすることを目的としている。  <b>対象・方法</b> 10歳児男女計326人を対象に、血清中のCRPとGGT、 $\beta$ 2Mの関連を検討するため、重回帰分析を行った。偏った分布を示す数値は対数変換値を分析に用い、LogCRP値を従属変数とした重回帰式に、動脈硬化に関連すると考えられる項目を独立変数として投入し、CRPとの関連を検討した。			

独立変数に投入した項目は、児の性別、収縮期血圧 (SBP) , BMI, 以下の血清中濃度 [Alanine aminotransferase (ALT), GGT, 尿酸 (Uric acid) ,  $\beta$  2M, グリコアルブミン (Glycated albumin), High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ], 「両親どちらかの高血圧・高脂血症・糖尿病・心血管疾患・脳血管疾患の既往の有無」, 「両親どちらかの喫煙の有無」, 「児の週1回以上の運動習慣の有無」, 「児の週1回以上の朝食欠食の有無」, 「夜間睡眠時間」, 「出生時体重」, 以上の15項目である。

#### 成 績

解析の結果、上記の危険因子による補正後も、BMI ( $\beta=0.267$ ,  $p<0.001$ ), LogGGT ( $\beta=0.235$ ,  $p<0.001$ ), 及び $\beta$  2M ( $\beta=0.168$ ,  $p<0.01$ )は、CRPと有意な関連が認められた。

また、CRPに有意な関連を示した危険因子を調整後に、 $\beta$  2M値とGGT値を用いて四分位分割した各群のLogCRP値について共分散分析 (ANCOVA) を行った結果、 $\beta$  2Mを四分位分割した各群の調整LogCRP値は有意差を認め ( $p=0.012$ )、傾向性検定も有意であった (trend  $p<0.001$ )。さらに、GGTを四分位分割した各群に対して同様の分析においても、( $p=0.211$ , trend  $p=0.035$ ) の結果が得られた。

#### 考 案

本研究では、小児でも動脈硬化性疾患のマーカーとなる高感度CRPを指標として、健常な小児におけるGGTや $\beta$  2Mとの関連を明らかにすることにより、GGT及び $\beta$  2Mの新たな動脈硬化性疾患のマーカーとしての可能性を明らかにするために、健常な10歳児を対象にフィールド調査を行った。

その結果、一元配置分散分析 (ANOVA) により、血清中の $\beta$  2M値とGGT値が、高感度測定したCRP値の上昇に伴う有意な上昇を認め、さらに、重回帰分析及び共分散分析 (ANCOVA) を用いた多変量解析によって交絡因子を調整した後も同様の結果が得られた。

これらの変動について、 $\beta$  2M値の上昇は腎機能障害を介する機序、またGGT値の上昇は肝臓の炎症などを介する機序が考えられ、小児においても、 $\beta$  2MとGGTは、微小な炎症に独立して関連していることが示唆された。

#### 結 論

小児において、 $\beta$  2MとGGTは、動脈硬化の指標である高感度CRPに、他の危険因子や肝機能と独立して有意に関連しており健常な小児における微少炎症の背景を推測する指標として有用であると考えられた。




## 引 用 文 献

- 1) Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999 Jan 19;99(2):237-42.
- 2) Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, Kishi R. Relationship of beta2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2005 Jun;28(6):505-11.
- 3) Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, Kishi R. The relationship of gamma-glutamyltransferase to C-reactive protein and arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Mar;18(3):211-9. Epub 2007 Apr 6.

## 参 考 論 文

なし

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	上林 宏次
審査委員長 長谷部 直幸 			
審査委員 東 寛 			
審査委員 吉田 貴彦 			
学位論文題目			
小児期における C-reactive protein を指標とした微小な炎症の検討 -Gamma-glutamyltransferase と Beta2-microglobulin の動脈硬化性疾患 マーカーとしての可能性-			
<p>近年のメタボリック症候群の増加とともに、動脈硬化性心血管疾患の更なる増加が危惧されている。小児期においても、ごく早期から動脈硬化の過程は進行することが知られている。加えて、肥満をはじめとする生活習慣病発症リスクは益々増加しており、より早期に動脈硬化発現の兆候を捉えることが喫緊の臨床的課題である。</p> <p>申請者は、旭川在住の健常な小学4年生を対象とするフィールド疫学調査を通じて、小児期における動脈硬化性心血管疾患リスクの臨床的指標の意義を検討した。</p> <p>(次項につづく)</p>			

すなわち 10 歳の男女 326 人を対象に、詳細な対象背景の調査とともに、炎症マーカーの CRP を中心に、元来肝機能の指標でもある gamm-GTP、腎機能の指標でもある  $\beta$  2-microglobulin を心血管リスク指標としての観点から捉え、それぞれの関連を明らかにするために、重回帰分析、および共分散分析を用いた多変量解析を用いて検討した。その結果、動脈硬化進展に関わる各種因子で補正した後も、微小な炎症を反映するマーカーである CRP に対して、gamm-GTP および  $\beta$  2-microglobulin はそれぞれ独立して関連しつつ変動することを見出した。成人では、gamm-GTP および  $\beta$  2-microglobulin を、心血管リスク指標のひとつとするエビデンスが確立されているが、本研究によって、小児においてもこの連関が存在することが初めて明らかとなった。

疫学調査に基づく研究であり、臨床症例研究や動物実験とは異なり、見出された指標としての機序はあくまで推測にとどまるが、小児の健康保持への警鐘と、将来の動脈硬化性疾患発症予測につながる貴重な研究である。

本論文は、学位授与に相応しい価値ある内容を有しており、また審査過程において、論文提出者は、論文の内容、小児保険、動脈硬化性疾患など関連分野に関する諮問に対し、適切な解答を提示し、高い資質を有することを確認した。

以上より、当審査委員会は、本論文が医学博士の学位に値するものと判断した。