

学位論文審査結果の要旨

氏名	山下 泰治
審査委員	主査 今井 祐記 副査 檜垣 實男 副査 茂木 正樹 副査 古川 慎哉 副査 櫃本 真聿

論文名 筋肉量、脂肪量と血中BNP濃度の関係

審査結果の要旨

【背景】BNP (B-type/Brain natriuretic peptide) は心血管疾患のBiomarkerであり、血中濃度はBody mass index(BMI)と逆相関することが報告されている。BMIは身長と体重からのみ算出されるため脂肪量や筋肉量などの体組成構成情報は加味されないが、BNP濃度は脂肪量特に内臓脂肪と逆相関することが報告されている。また、加齢に伴ってBNP濃度は上昇するが、脂肪量は増加し、筋肉量は減少する。しかしながら、このような筋肉量を含めた体組成の変化とBNP濃度との関連については未だ不明であるため、その関連について検討した。

【方法】愛媛大学医学部附属病院抗加齢ドックを受診した連続1698名のうち、同意が得られかつ心血管疾患がない1490名を抽出し、そのうち、血中BNP濃度が潜在的な心血管疾患を疑う100 pg/mlを超えていた59名を除外した1431名を対象に解析を行った。本研究は愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。大腿部筋肉横断面積は、大腿中央部のCT横断面積を用いて、大腿筋肉量は脂肪を除いたものとして計測し、サルコペニアは母集団の50歳未満の筋肉量から-1SD未満とした。内臓脂肪は臍部にCT横断面を用いて計測し、内臓肥満は男女ともに内臓脂肪量が100 cm²を超えるものと定義した。動脈硬化の指標としてBaPWV (brachial-ankle pulse wave velocity)、中心血圧の指標としてPP2 (橈骨動脈収縮期第2成分における脈圧)、血液検査にて脂質、インスリン、グルコース、高感度CRP、レプチン、アディポネクチン、BNP、HOMA-IRを測定した。生活様式、既往症、

内服薬、日常生活での身体活動度は質問紙法で評価した。BNP 濃度で三分位により 3 群に分け、ANOVA による検定および多変量解析を行った。

【結果】年齢、性別、身長、体重、平均血圧、心拍数で補正後も血中 BNP 濃度は、内臓脂肪面積 ($r=-0.13$, $p<0.0001$) および大腿筋横断面積 ($r=-0.25$, $p<0.0001$) と有意な負の相関を示した。内臓脂肪面積や大腿筋横断面積で補正後には、BMI と BNP との関連は消失した。年齢、性別、身長、体重、平均血圧、心拍数、アディポネクチン濃度、レプチン濃度、BaPWV、PP2 を含む交絡因子で補正後、内臓脂肪面積と BNP 濃度との関連は消失したが、大腿筋横断面積は BNP 濃度と有意な負の相関 ($\beta=-0.27$, $p<0.0001$) を示した。血中 BNP 濃度は、正常群に比してサルコペニア群では有意に高値を示し、内臓肥満群では有意に低値を示した。

【考察】血中 BNP 濃度は脂肪量の増加にともなって低値を示した、脂肪量と BNP 濃度が性の相関を示す機序として、BNP が脂肪分解作用をもつことが報告されており、血中 BNP 濃度の低下によって脂肪分解が減少し、内臓肥満の増加をもたらす可能性がある。また機序は不明であるが BNP 濃度は皮下脂肪と正の相関を、内臓脂肪と負の相関を示すことが報告されており、BNP には内臓脂肪に有意な部位特異的脂肪分解活性を持つ可能性が考えられる。また、血中 BNP 濃度は、大腿筋横断面積の減少に伴って高値を示すことを本研究で見出した。この機序として、申請者らは過去に動脈硬化と筋肉量の減少が関連すること、中心脈圧と筋肉量の減少が関連することを報告していることから、加齢に伴う血行動態に BNP と筋肉量は影響を受けていることが可能性として考えられる。加えて、BNP は虚血後の骨間筋細胞のミトコンドリア機能不全および酸化ストレスを減少させることが報告されている。これらの報告から、BNP は筋肉量の減少によって二次的に上昇して骨格筋障害を予防している可能性も示唆される。本研究の制限事項として、筋肉量の指標として大腿筋横断面積を使用した点、全身の筋肉量を直接測定した結果ではない点、横断研究であるため身体組成の経時変化と BNP 濃度の変化の関連については解析できておらず両者の因果関係には言及できない点、健常高齢者を対象としているため心血管疾患や重度肥満などの病態においては適応できない点などが挙げられる。

本論文は、脂肪量や筋肉量などの近年着目されている筋肉減少症を含めた疾患に関する体組成と血中 BNP 濃度が相関していることを、1431 名の規模で統計学的に示された論文である。申請者は、明確な研究結果に加え、本研究が横断的研究であることなどの本研究の限界と今後の研究への展望などを含め研究発表を行った。本研究の公開審査会は平成 27 年 1 月 13 日に開催された。申請者は研究内容を明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対する的確に回答した。1) ANP などの他の利尿ペプチドと筋肉量との相関について、2) 本研究により見出された BNP と筋肉量との相関関係の臨床応用について、3) BNP 濃度と筋肉量との相関についてのメカニズムについて、4) 相関の強い要因についての統計学的処理について、5) より若年者における BNP と筋肉量との相関について、などの質問が各審査委員から出された。

本研究は、血中 BNP 濃度が脂肪量のみならず筋肉量とも相関することを見言い出した臨床研究であるが、さらなる研究内容の発展が期待された。審査員は全員一致して本論文が学位論文に値すると判定した。