

Plasma xanthine oxidoreductase activity is associated with a high risk of cardiovascular disease in a general Japanese population

血漿中キサンチン酸化還元酵素活性は日本人一般集団における心血管疾患の高リスクと関連している

Yuka Kotozaki¹, Mamoru Satoh^{1,2*}, Kozo Tanno^{1,3}, Hideki Ohmomo¹, Ryo Otomo¹, Fumitaka Tanaka^{1,4}, Takahito Nasu^{1,2,5}, Satoru Taguchi⁵, Hiroto Kikuchi⁵, Takamasa Kobayashi⁵, Atsushi Shimizu^{1,2}, Kiyomi Sakata^{1,3}, Jiro Hitomi^{1,6}, Kenji Sobue⁷, Makoto Sasaki^{1,8}

事崎由佳¹, 佐藤衛^{1,2*}, 丹野高三^{1,3}, 大桃秀樹¹, 大友亮¹, 田中文隆^{1,4}, 那須崇人^{1,2,5}, 田口智⁵, 菊池熙人⁵, 小林敬正⁵, 清水厚志^{1,2}, 坂田清美^{1,3}, 人見次郎^{1,6}, 祖父江憲治⁷, 佐々木真理^{1,8}

- 1 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 2 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3 岩手医科大学 衛生学公衆衛生学講座
- 4 岩手医科大学 内科学講座 腎・高血圧内科分野
- 5 岩手医科大学 内科学講座 循環器内科分野
- 6 岩手医科大学 解剖学講座 人体発生学分野
- 7 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 神経科学研究部門
- 8 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門

*Corresponding author

【研究のポイント】

- 一般住民（1,631人）の血漿中キサンチン酸化還元酵素（XOR）活性を測定し研究を実施しました。
- XOR活性は、尿酸代謝だけでなく、冠動脈疾患の発症リスク因子（BMI、糖尿病、脂質異常症）と関連していること、冠動脈疾患発症予測スコア（フラミンガムリスクスコア）と関連していることを明らかとしました。

本研究成果は 2月16日に国際学術雑誌 *International Journal of Environmental Research and Public Health* 誌に掲載されました。URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1894>

【概要】

血漿^{しょう}中キサンチン酸化還元酵素（XOR）は、カラダのエネルギー源であるプリン体の処理過程において2段階で影響を与え、キサンチンと尿酸を生み出す唯一の酵素です。さらにその過程で活性酸素類を発生させ、過剰な活性酸素類による酸化ストレス^{*1}を導きます。XORは、代謝障害^{*2}や心不全などの様々な疾患の発症に関係していることが報告されています（図1）。近年、血漿^{しょう}中XOR活性の測定方法などが確立されたばかりで、その動態についてはまだ十分に検討されていないバイオマーカー^{*3}です。

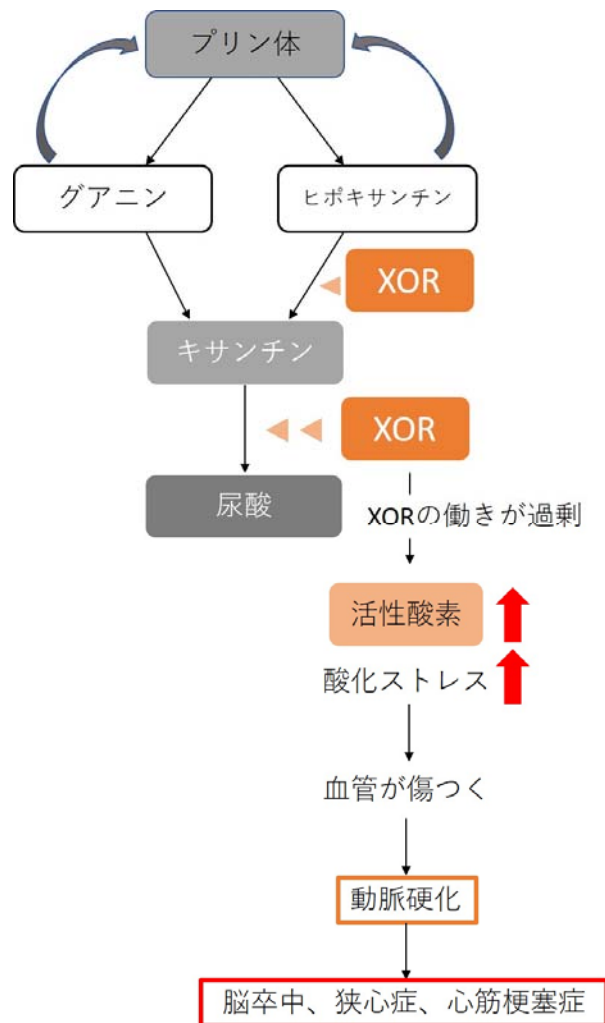


図1 XORのはたらき

XORの働きが過剰になると、身体の細胞や組織を酸化させて機能を衰えさせる活性酸素が増え、酸化ストレスも増えることで血管が傷つきやすくなり、血管が硬くなることで血液の通り道が狭くなる動脈硬化が進み、脳卒中、狭心症、心筋梗塞症などが起こりやすくなります。

これまで、一般住民1,000人以上を対象とした血漿中XORの活性に関する研究報告は無く、心血管疾患発症リスクとの関連も明らかではありませんでした。そこで、本研究では、日本の一般住民を対象とした血漿中XOR活性と他の検査データとの関連、および心血管疾患発症予測リスクスコアとの関連を検討しました。

東北メディカル・メガバンク計画に参加した岩手県の一般住民の血漿中XOR活性を測定し、そのうち、これまでに心血管疾患やガンなどに罹患したことがある方々を除いた1,631人の解析を行いました。

その結果、血漿中XOR活性は、BMI、糖尿病、脂質異常症、尿酸と独立して関連していません。

また、血漿中XOR活性値を四分位数^{*4}により4群に分け、心血管疾患10年発症リスクを予測するフラミンガムリスクスコア（Framingham Risk Score, FRS）^{*5}15点以上を心血管疾患発症高リスクと定義し、血漿中XOR活性と心血管疾患発症リスクとの関連を検討したところ、血漿中XOR活性が低い群（Q1）を1とした時、血漿中XOR活性が高い群（Q4）の心血管疾患発症高リスクのオッズ比^{*6}は2.93倍でした（有意確率^{*7}：p=0.023、図2参照）。このことから、血漿中XOR活性が高いと心血管疾患が起こりやすいのではないかと考えることができます。

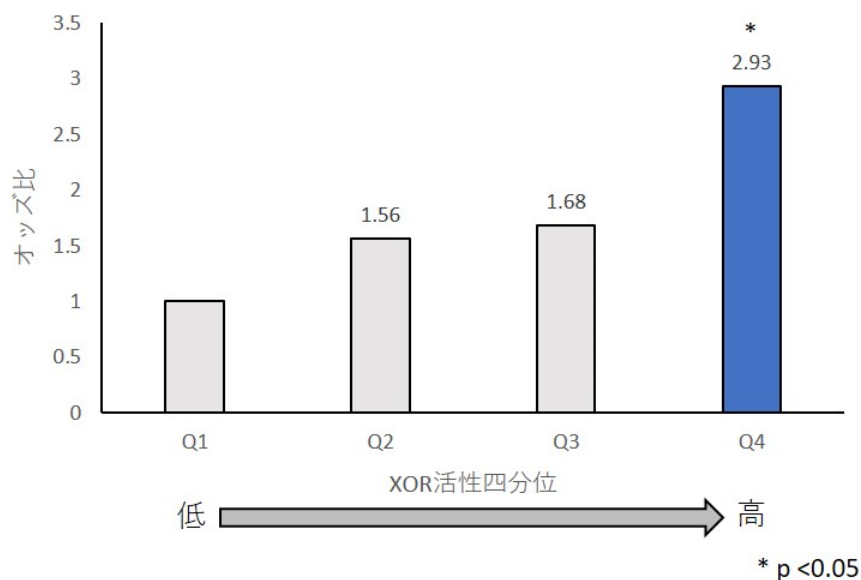


図2 XOR活性四分位と心血管疾患発症高リスク（FRS ≥ 15）との関連

Q1: XOR活性値 < 20.8 pmol/h/mL plasma (n=411)

Q2: 20.81 から 34.80 pmol/h/mL plasma (n=405)

Q3: 34.81 から 62.70 pmol/h/mL plasma (n=408)

Q4: 62.71 ≥ pmol/h/mL plasma (n=407)

【まとめと展望】

本研究では、一般住民における血漿中XOR活性と検査データとの関連、および心血管疾患発症予測リスクスコアとの関連を検討しました。その結果、血漿中XOR活性は、尿酸だけでなく、心血管疾患の発症リスク因子（BMI、糖尿病、脂質異常症）と関連していること、また、血漿中XOR活性値の高さと心血管疾患発症予測リスクスコアが関連していることがわかりました。

以上のことから、血漿中XOR活性は、心血管疾患の危険因子による潜在的な細胞の損傷を反映している可能性、心血管疾患の危険予測に有用なバイオマーカーである可能性が示されました。

【支援】

本研究は、AMED の課題番号 JP20km0105003j0009 の支援を受けて実施されました。

【用語解説】

*1 酸化ストレス

活性酸素が蓄積することによって細胞が傷つく作用です。

*2 代謝障害

栄養素を摂り入れ、体内で必要な脂質、糖質、タンパク質などを作る、あるいはこれらを燃やし、活動するためのエネルギーとなる一連の流れのどこかがうまく働いていないことを指します。

*3 バイオマーカー

血液や尿などの体液や組織に含まれるタンパク質や遺伝子などの物質を用いてヒトの身体症状を客観的に測定・評価するための指標のことです。

*4 四分位数

全てのデータを小さい順に並べて四つに等しく分けたときの三つの区切りの値を表した数です。小さい方から第1四分位数 (Q1)、第2四分位数 (Q2)、第3四分位数 (Q3) といいます。なお、第2四分位数は中央値のことをいいます。

*5 フラミンガムリスクスコア

米国マサチューセッツ州フラミンガム地区で実施された、NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USAに基づくもので、年齢、性別、総コレステロール、HDL (善玉) コレステロール、収縮期血圧、喫煙の有無からリスクスコア合計を求め、相当する心血管疾患発症10年リスクを評価するものです。

*6 オッズ比

ある事象が起こる確率 (p) を、その事象が起こらない確率 ($1-p$) で割ったものをオッズといいます。起こる確率と起こらない確率が同じときにオッズの値は1となり、1よりも大きいと事象が起こりやすい、小さいと起こりにくいことを表します。

オッズ比とは、ある条件におけるオッズと別の条件におけるオッズの比であり、ある事象の起こりやすさを2つの群で比較して示すときの指標のことです。

*7 有意確率

データの偏りが偶然生じる確率のことです。

通常、統計学的に意味のある違いがあるかどうかを判断する値として5% (0.05) という値 (有意水準) が設定され、0.05よりも小さいと「統計学的に意味のある違いがある」と判断されます。