

氏名	須川 聡		
学位の種類	博 士 （      学 術      ）		
学位記番号	博 甲 第 9 0 8 3 号		
学位授与年月日	平成31年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	A Combination Assay with B-type Natriuretic Peptide (BNP) and High Sensitive Troponin I (hsTnI) for the Detection of Potential Cardiovascular Diseases (BNPおよび高感度トロポニンIの組み合わせ検査による潜在的な心疾患の検出)		
主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士（農学）	谷本啓司
副査	筑波大学教授	博士（農学）	臼井健郎
副査	筑波大学准教授	博士（薬学）	木村圭志

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、心疾患の早期発見を目的として、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）と心筋トロポニンI（cTnI）の測定を組み合わせることによって、健診受診者に潜在する心疾患を検出する可能性について研究を行い、その内容を記述したものである。第1章では序論として、心疾患の指標となりえる13種類の候補バイオマーカーについて、疾患特異性・診断能・重症度判定能・治療効果判定能・予後予測能の5つの側面から評価し、BNPおよびcTnIが最も優れた2つのバイオマーカーであることを検証している。ここで検証されたBNPおよびcTnIは、それぞれ心不全と虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症など）の臨床検査に用いられているものであり、著者は上記疾患が心疾患死の7割以上を占めることに着目し、第2章および第3章において、健診受診者を対象としてBNPとcTnIの組合せ検査を行うことによって、多くの潜在的な心疾患を検出できる可能性について検証試験を行っている。

第2章において著者は、950例の健診受診者（男性511例、女性439例）を対象としてBNPとcTnIを測定し、心疾患のリスク因子との関連性を評価するとともに、BNPとcTnIが独立した心疾患リスク群を検出することを明らかにしている。具体的には、BNPとcTnIがフラミンガムリスクスコアと有意かつ独立的に相関していることを示し、心疾患の背景疾患である高血圧・高脂血症・糖尿病・慢性腎疾患・高尿酸血症との相関性については、高血圧ではBNP・cTnIともに正の相関性を示す一方、慢性腎疾患ではBNPのみが有意な正の相関を示し、高脂血症ではBNPが負、cTnIが正の相関性を示すという、異なるプロファイルを持つことを明らかにしている。さらに著者は、BNPが高値を示す群が慢性心不全、cTnIが高値を示す群が虚血性心疾患の患者特性に近似していることを明らかにしている。

第3章において著者は、共分散構造解析（複数の関連因子をパス図によって構造化し、各因子間の共分散を解析する統計解析手法）を利用して、2,001例の健診受診者（男性1,117例、女性884例）を対象に、BNPの低値領域においてはBNP値とcTnI値が負の相関性を示し、心筋傷害が発生しやすい傾向にあることを明らかにしている。

第4章において著者は、上記の研究結果を総括するとともに、疾患を誘発する「原因」としてのリスク因子と、ダメージを受けた「結果」としてのリスク因子という異なるリスク段階に属する因子を定義し、本研究において提唱するBNPとcTnIの組合せ測定は後者のリスク因子に属し、より発症に近接したものであるとの概念を提唱している。

## 審 査 の 要 旨

心疾患は悪性腫瘍に次ぐ第2位の死亡原因疾患であり、高齢化の進展に伴い更なる増加が危惧されている。フラミンガム研究に代表される多くのコホート研究により、心疾患はリスク因子を制御することによって将来の発症率を抑制できることが確認されている。しかしながら、実際にはリスク因子を制御するための生活改善や服薬が必ずしも遵守されていない現状がある。これは、「将来的なリスク」という概念が抽象的であり、発症が差し迫ったものであるという点を科学的に実感することが難しいことが大きな要因と考えられる。審査対象論文では、健診時に血液検査を行う際にBNPとcTnIを測定することによって、心不全および虚血性心疾患を含む広範な心疾患リスクを簡便に検出できる可能性を示したことは社会的にも大きな意義をもつ。

また著者は、従来、メカニズム面から独立性を持ったバイオマーカーとして認識されていたBNPとcTnIの間に、BNP低値におけるcTnIとの負の相関があることを見出し、BNP低値においては心筋傷害が発生しやすいことを明らかにしている。これは、BNPについては高値のみならず、低値にも病理学的意義があることを示すとともに、心疾患の発症メカニズムという観点からBNPとcTnIの間には直接的な関係があることを示唆するものであり、従来の概念を更新する成果であると考えられる。

さらに、著者は本研究で提唱したBNPとcTnIの組合せ検査を「ハート検診」と命名し、実用化に向けて医療機関や学会でのディスカッションなどを通じて実用化への推進活動も進めており、既に5箇所以上の施設においてハート健診を開始している。研究成果を社会貢献に結び付けている点も高く評価でき、今後展開される臨床研究の進展が期待される。

平成 31 年 1 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（ 学術 ）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。