

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08717

研究課題名(和文) Thrombospondin-2は、一般住民において心機能低下の予知因子であるか

研究課題名(英文) Is serum thrombospondin-2 a predictor for cardiac dysfunction in a general population?

研究代表者

足達 寿 (Hisashi, Adachi)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：40212518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：宇久町研究において、2013年と2014年にthrombospondin(TSP)-2を446名に測定した。TSP-2は、空腹時血糖値、インスリン値、HOMA指数、eGFR(負)、高感度CRP、冠疾患の既往歴、NT-proBNPと有意に関連した。さらにHOMA指数、高感度CRP、冠疾患の既往歴およびNT-proBNPとは独立して有意に関連した。

TSP-2は健常人でもcardiovascular-related危険因子と有意に関連しており、この446名に対して予後調査を行っており「血清TSP-2が一般住民において心不全発症の予測因子になり得るか」を検討するため縦断研究を展開中である。

研究成果の概要(英文)：We measured thrombospondin (TSP)-2 for 446 subjects in Uku town in 2013 and 2014. TSP-2 is associated with FPG, insulin, HOMA index, eGFR (inversely), hs-CRP, past history of CHD and NT-proBNP. With the stepwise regression analysis, TSP-2 is independently associated with HOMA index, hs-CRP, past history of CHD and NT-proBNP. TSP-2 is strongly associated with cardiovascular-related risk factors even in healthy subjects. Using these 446 subjects, we are performing to follow-up them, and continue a prospective study to clarify our hypothesis "Is serum thrombospondin-2 a predictor for cardiac dysfunction in a general population?".

研究分野：循環器疾患の予防、疫学

キーワード：thrombospondin-2 coronary risk factor health check-up epidemiology

1. 研究当初の背景

トロンボスポンジン-2(TSP-2)は、人間の THBS2 gene によってコード化されるタンパク質であり、(Hirose Y, et al. *Am J Hum Genet* 82:1122-9, 2008)、この遺伝子によってコード化されるタンパク質はトロンボスポンジン族に属する。それは、細胞間でマトリックスに細胞インタラクションを調停するジスルフィドにリンクされたホモ三量体グリコプロテインである。このタンパク質は、腫瘍の成長と血管形成の強力な抑制剤として機能することが示されている。マウスに対応する物の研究は、このタンパク質が間葉細胞の細胞表面特性を調整する可能性もあり、細胞接着と migration に関係しているかも知れないことを示唆する。THBS type 1 は、MMP2 と相互作用することが示された。(Bein K, et al. *J. Biol. Chem.* 275:32167-73, 2000)

本邦でもヒトに関連する研究が最近次第に行われるようになり、Hanatani らは 101 人の左心機能が悪い心不全患者を対象に、古典的な心不全のマーカーである、brain natriuretic peptide (BNP) と組み合わせて、TSP-2 と BNP がともに高値のグループは、ともに低値のグループに比べて、明らかに累積生存率が低いことが示された(Hanatani S, et al. *Circ J* 78:903-10, 2014)。一方、同グループは、仮に心機能が保たれている(正常駆出率)心不全患者であっても、TSP-2 が高いレベルを示す場合は、生命予後が悪いことを示している (Kimura Y, et al. *Heart Vessels* 2016)。

心機能不全には、収縮能不全と拡張能不全があり、どちらも心不全の重要な病態である。心血管病および心筋障害の終末像として、その解明は必須であり、その予防や早期発見、

早期介入が叫ばれている。発展した現代医療において薬物的な介入は、比較的容易でかつ確実な手段ではあるが、その病態の解明には全力を尽くさなければならない。「将来の心機能障害をいち早く知らしめる予知因子はないか？」ということが本研究の最大の目標であり、現時点での心機能の状態を示す因子(BNP, NT-pro BNP など)とは、若干、異なる意義を持つ因子である。本研究、すなわち本邦における血清 TSP-2 の疫学的検討で得られる結果は、顕性的な心血管病のみならず潜在的な慢性心臓病の発症・進展予防に役立つことを示すものとなるであろう。それだけではなく農村地区や漁村地区における血清 TSP-2 の差異がもしあるならば、食事由来の栄養摂取内容の相違点や経年的な栄養摂取内容の違いが、TSP-2 の変化に及ぼす影響にまで言及できる極めて独創的なコホート研究になり得ると考えられる。

2. 研究の目的

最近の研究において、トロンボスポンジン-2(TSP-2)は、駆出率の低下した心不全の新規なマーカーであり、さらに brain natriuretic peptide (BNP) と組み合わせることによって、濃厚な治療をするべきか否かの指標になることが報告されている。TSP-2 は、THBS2 gene によってコード化されるタンパク質であり、腫瘍の成長と血管形成の強力な抑制剤として機能することが知られているが、一般の健全な住民における血行動態は明らかにされておらず、さらに、TSP-2 が冠動脈疾患死亡と有意な関連を持つという新たな報告もある。本研究の目的は、『TSP-2 が一般住民において、

心機能低下の予知因子であるか』を疫学的に証明することとした。

3. 研究の方法

申請者らは、昭和 33 年に開始された世界七か国共同研究のコホートである福岡県久留米市田主丸地区(農村地区)および平成 14 年より開始した長崎県佐世保市宇久島(漁村地区)での住民検診を経年的に実施している。(引用文献：5-7 参照)

住民検診の実施:

長崎県佐世保市宇久島(漁村地区)においての住民検診を実施している。40 歳以上の地域住民を対象に、主な検診の内容は、問診(既往歴、家族歴、内服歴、飲酒、喫煙、睡眠や生活活動量、栄養調査等の質問票を含む)や、血液検査(血計、一般生化学検査、空腹時血糖、インスリン値等の糖代謝、脂質代謝の検査項目、高感度 CRP、TSP-2 等)、検尿、血圧、心電図、頸動脈および心臓超音波検査、内科診察である。また平成 21 年度に実施した田主丸住民検診の保存血清約 2000 検体において、血清 TSP-2 を測定する。

追跡調査の実施:

平成 25 年度・26 年度に実施した宇久町住民検診の受診者約 445 名を対象に追跡調査を実施する。対象者には、主に問診(平成 25・26 年以降の既往歴、治療歴等)、血圧測定、血液検査、一般生化学検査、頸動脈エコー、心臓超音波検査等の検査項目を予定する。また、本人の同意のもと、かかりつけ医を訪問し、既往歴や検査歴、検査結果などの調査を行う。

4. 研究成果

住民検診の実施の成果

Thrombospondin(TSP)-2 は近年本邦で臨床報告された、心不全患者における新規の予後予測因子である。これまで申請者は、一般住民における横断研究で、血清 TSP-2 はインスリン抵抗性や心房細動と関連することを発表した。今までに同様の報告はなく、心不全発症や予後に関する縦断研究は今後の課題となっている。また、我々は、2004 年から開始された前向き疫学研究である「宇久町研究」において、2013 年と 2014 年に TSP-2 を合計 446 名に測定した。従って、「血清 TSP-2 が一般住民において心不全発症の予測因子になり得るか」を研究目的とした。446 名(男性 183 名、女性 263 名)での TSP-2 の測定結果(平均年齢 67 歳)では、平均値は $20.9 \pm 8.5 \text{ ng/ml}$ で、正規分布を示し性差を認めなかった。TSP-2 は、空腹時血糖値($p < 0.001$)、インスリン値($p < 0.01$)、HOMA 指数($p < 0.001$)、eGFR($p < 0.01$; inversely)、高感度 CRP($p < 0.001$)、冠疾患の既往歴($p < 0.001$)、NT-proBNP ($p < 0.001$)と有意に関連していた。さらに、これらの有意な変数を stepwise 法を用いて独立性の検討を行ったところ、HOMA 指数($p < 0.001$)、高感度 CRP ($p < 0.001$)、冠疾患の既往歴 ($p < 0.0001$) および NT-proBNP ($p < 0.001$)とは独立して有意に関連していることが示された。このことから、TSP-2 は、心不全患者だけでなく、一般住民においても、cardiovascular-related 危険因子と有意に関連していることが示された。

追跡調査の実施の成果

現在、この 446 名に対して、定期的に予後調査を行っており、研究目的である「血清 TSP-2 が一般住民において心不全発症の予測因子になり得るか」を検討するため縦断研究を展開中である。

<引用文献>

1. Hirose Y, et al. *Am J Hum Genet* 82:1122-9, 2008
2. Bein K, et al. *J. Biol. Chem.* 275:32167-73, 2000
3. Hanatani S, et al. *Circ J* 78:903-10, 2014
4. Kimura Y, et al. *Heart Vessels* 31:52-9. 2016
5. Esaki E, et al. *Atherosclerosis*, 233: 248-52, 2014..
6. Fukami A, et al. *Atherosclerosis* 239: 577-82, 2015.
7. Nakao E, et al. *Am J Hypertens* 30; 808-14, 2017.

5. 主な発表論文

[雑誌論文]

Morikawa N, Adachi H. Enomoto M, et al. Thrombospondin-2 as a potential risk factor in a general population. *Int Heart J* (2018) in press

[学会発表]

1. 森川 渚、足達 寿、他：Serum Thrombospondin-2 levels are strongly associated with the prevalence of atrial fibrillation in a general population 第 81 回日本循環器学会総会 学術集会 (2017)
2. 森川 渚、足達 寿、他：一般住民における血清 Thrombospondin-2 の臨床的意義 第 9 回福岡県医学会総会 (2017)
3. 森川 渚、足達 寿、他：一般住民において血清 Thrombospondin-2 は心房細動と

強く関連する一宇久町住民検診における疫学調査の結果よりー 第 59 回老年医学 談話会 (2017)

[図書]

なし

[産業財産権]

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

研究代表者：足達 寿 (ADACHI, Hisashi)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：40212518

研究分担者：堀 賢介 (HORI, Kensuke)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：50647815