

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19185

研究課題名(和文) MR-proADMによる生活習慣病を主因とする慢性臓器障害の検出

研究課題名(英文) Detection of the chronic organ dysfunction due to life-style related diseases by MR-proADM

研究代表者

小山 晃英 (Koyama, Teruhime)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40711362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アドレノメデュリン(adrenomedullin:ADM)は、種々の病態において、その重症度に応じて上昇することが報告されている。一方、ADMは血中半減期が短い、ADMの前駆物質である、MR-proADMが安定して血中濃度を測定できることが報告された。本研究では、ヒトの血中MR-proADM濃度測定の確立と生活習慣病を主因とする慢性臓器障害との関連を検討する。男女共に、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有病者、肥満者のいずれにおいても、非有病者や非肥満者に比べるとMR-proADMは高値となる。これらのことから、MR-proADMは生活習慣病との関連が認められることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Adrenomedullin (ADM) is now known to be secreted from various organs and serves numerous physiological functions. These cover the use of ADM in diagnosis and as a biomarker for prognosis. However, reliable measurement of ADM is challenging due to its short half-life. The increased stability of its precursor molecule, midregional proADM (MR-proADM), allows it to be reliably measured as a surrogate biomarker for the ADM. We established two methods of measurement MR-proADM; time-resolved amplified cryptate emission and an enzyme immunoassay. This study was designed to explore the predictive value of the MR-proADM in assessing the lifestyle-related disease. Among these 1298 participants, the mean MR-proADM of the included 431 men was 0.469 nmol/l, compared to 0.414 nmol/l for the 867 women. Men and women showed hypertension, dyslipidemia, obesity and diabetes were higher MR-proADM than control. These results suggest that MR-proADM could a novel biomarker for the lifestyle-related disease.

研究分野：疫学、循環病態学、内分泌代謝学

キーワード：Adrenomedullin MR-proADM 生活習慣病 慢性炎症 疫学 高血圧症 脂質異常症 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン (adrenomedullin:ADM)は、心血管系をはじめ全身の組織で広く産生され、血管拡張作用を有するペプチド因子として同定された。ADMは当初、循環調節因子として捉えられていたが、その後の研究から、血管拡張作用や降圧作用以外にも、抗酸化作用、抗炎症作用、抗アポトーシス作用、ホルモン分泌調節など多彩な生理作用を持つ生理活性物質であることが明らかとなってきた。現在、ADMの研究は多領域に広がり、治療応用に向けて注目度の高い生理活性物質である。

また血中ADM濃度は、高血圧・動脈硬化症性疾患、心不全、腎不全、慢性炎症疾患などの病態において、その重症度に応じて上昇することが報告されており、各々の病態への関与が示唆され (Cheung BM, Tang F, *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2012) 診断学的意義があるものと考えられる。一方、ADMは血中半減期が短く、一般の血液検査項目として応用するには限界がある。近年、ADMの前駆物質である、Mid-regional pro-ADM(MR-proADM)が安定して血中濃度を測定できることが報告された。MR-proADMがADM同様に臓器障害と関連するのであれば、血液検査に応用できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトの血中MR-proADM濃度測定の確立と生活習慣病を主因とする慢性臓器障害との関連の有無を解析し、MR-proADMの新規血中バイオマーカーとしての有用性を検討する。

3. 研究の方法

研究フィールドは、申請者の研究協力者である渡辺能行らが、平成20年度から文部科学省科研費特定領域研究(平成18-21年度)および文部科学研究費補助金(平成22-27年度)による新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」および文部科学省科学研究費新学術領域研究のコホート・生体試料支援プラットフォーム(平成28年度-)の「日本多施設共同コホート研究:J-MICC Study」(研究分担者: 渡辺能行)を実施しており、参加者の基礎情報、生活習慣等の情報が研究目的で使用可能である。本研究は平成24年度にベースライン調査が終了し、5年後の追跡調査が行われている。平成27-29年度には、5年間の追跡調査として約4000人の参加者が見込まれる。その追跡調査参加者を対象として、心血管障害(末梢血圧)、腎障害(eGFR)、代謝障害(血糖/HbA1c、血中脂質)に関わる検査の実施と、臓器障害の主因となる炎症の血中マーカー(高感度CRP)を測定する。MR-proADMと心血管障害・腎障害・代謝障害・炎症との相関を横断的に検討する。

4. 研究成果

本研究は、平成20年度より前向き調査として継続追跡しているコホート集団を対象として、MR-proADMと生活習慣病を主因とする慢性臓器障害との関連の有無を横断的および縦断的に解析し、新規血中バイオマーカーとしてMR-proADMの有用性を検討する。2015年度には、5年前にベースライン調査を実施した344名の、2016年度には1326名、2017年度には1820名の二次調査を実施した。臓器障害の指標となる炎症マーカーの測定、心血管障害(末梢血圧)、腎障害(eGFR)、代謝障害(血糖/HbA1c、血中脂質)に関する測定は、順調に行われた。

MR-proADMの測定は、TRACE;Time-Resolved Amplified Cryptate Emission(時間分解蛍光増幅測定)法を用いて1298検体の測定した。また、プレート作成後に基質反応を連続作業工程する2抗体を用いた固相法を用いて、192検体のMR-proADM測定を行った。2つの測定方法では、それぞれ安定したMR-proADM測定データを得ることが可能であり、解析には、測定n数が多く、測定時間が短いTRACE法を用いて測定したデータを用いた。

(1)男女別MR-proADM

MR-proADMの測定数は男性431検体、女性867検体である。MR-proADM値は、男女差が認められ、男性(平均0.469nmol/l)の方が女性(平均0.414nmol/l)に比べて高値となった。

(2)男女別年齢とMR-proADMの相関

男性(相関係数0.523、 $p<0.001$)
女性(相関係数0.409、 $p<0.001$)

(3)男女別BMIとMR-proADMの相関

男性(相関係数0.118、 $p=0.015$)
女性(相関係数0.327、 $p<0.001$)

(4)男女別SBPとMR-proADMの相関

男性(相関係数0.213、 $p<0.001$)
女性(相関係数0.331、 $p<0.001$)

(5)男女別中性脂肪とMR-proADMの相関

男性(相関係数0.240、 $p<0.001$)
女性(相関係数0.248、 $p<0.001$)

(6)男女別尿酸とMR-proADMの相関

男性(相関係数0.191、 $p<0.001$)
女性(相関係数0.359、 $p<0.001$)

(7)男女別sGFRとMR-proADMの相関

男性(相関係数-0.485、 $p<0.001$)
女性(相関係数-0.343、 $p<0.001$)

(8)男女別HbA1cとMR-proADMの相関

男性(相関係数0.167、 $p<0.001$)
女性(相関係数0.180、 $p<0.001$)

(9)男女別血糖とMR-proADMの相関

男性 (相関係数 0.101、 p=0.037)
女性 (相関係数 0.166、 p<0.001)

(10)男女別 HDL と MR-proADM の相関
男性 (相関係数-0.037、 p=0.448)
女性 (相関係数-0.103、 p=0.002)

(11)男女別 LDL と MR-proADM の相関
男性 (相関係数-0.038、 p=0.429)
女性 (相関係数 0.113、 p=0.001)

(12)男女別 hsCRP と MR-proADM の相関
男性 (相関係数 0.281、 p<0.001)
女性 (相関係数 0.315、 p<0.001)

(13) 男女別 MR-proADM と肥満の関係
BMI=25 を超えた人を肥満とし、男女別に肥満者と非肥満者で MR-proADM の 2 群間比較を行うと、男女共に、肥満者が高値であった。
男性肥満(n=117) MR-proADM 平均値 0.489
男性非肥満(n=314) MR-proADM 平均値 0.461
女性肥満(n=113) MR-proADM 平均値 0.465
女性非肥満(n=754) MR-proADM 平均値 0.406

(14) 男女別 MR-proADM と高血圧の関係
男女共に、高血圧症有病者が高値であった。
男性高血圧(n=204) MR-proADM 平均値 0.501
男性非高血圧(n=227) MR-proADM 平均値 0.440
女性高血圧(n=203) MR-proADM 平均値 0.450
女性非高血圧(n=664) MR-proADM 平均値 0.403

(15) 男女別 MR-proADM と脂質異常症の関係
男女共に、脂質異常症有病者が高値であった。
男性脂質異常症(n=195) MR-proADM 平均値 0.479
男性非脂質異常症(n=236) MR-proADM 平均値 0.460
女性脂質異常症(n=384) MR-proADM 平均値 0.426
女性非脂質異常症(n=483) MR-proADM 平均値 0.404

(16) 男女別 MR-proADM と糖尿病の関係
男女共に、糖尿病有病者が高値であった。
男性糖尿病(n=49) MR-proADM 平均値 0.517
男性非糖尿病(n=382) MR-proADM 平均値 0.469
女性糖尿病(n=27) MR-proADM 平均値 0.443
女性非糖尿病(n=840) MR-proADM 平均値 0.413

男女共に、肥満者 (BMI 25 以上)、高血圧症、脂質異常症、糖尿病の有病者のいずれにおいても、非有病者や非肥満者に比べると MR-proADM は高値となる。単相関においても、MR-proADM は BMI、SBP、中性脂肪、尿酸、eGFR、血糖/HbA1c などの生活習慣病と関わる項目や、広く炎症指標として使われている hsCRP

と正の相関を示した。これらのことから、MR-proADM は生活習慣病との関連が認められることが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 System in Vascular Endothelial Cells. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 査読有 2015 (22);647-53, doi: 10.5551/jat.29967.

Tanaka M, Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Owa S, Yamauchi A, Igarashi K, Taniguchi S, Shindo T. The endothelial adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular integrity and suppresses tumour metastasis. *Cardiovasc Res*. 査読有 2016 Sep;111(4): 398-409. doi: 10.1093/cvr/cvw166.

Kuriyama N, Ihara M, Mizuno T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, Watanabe Y. Association between Mid-Regional Proadrenomedullin Levels and Progression of Deep White Matter Lesions in the Brain Accompanying Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis*. 査読有 2017;56(4): 1253-1262. doi: 10.3233/JAD-160901.

Xian X, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Tanaka M, Koyama T, Kawate H, Yang L, Liu T, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T. Vasoprotective Activities of the Adrenomedullin-RAMP2 System in Endothelial Cells. *Endocrinology*. 査読有 2017 May 1;158(5): 1359-1372. doi: 10.1210/en.2016-1531.

田中愛、小山晃英他、
アドレノメデュリン-RAMP2 系は転移前土壌形成を抑制し、癌転移を抑制する
査読有、2017、血管 40 巻 3 号、p121-127

〔学会発表〕(計 3 件)
招待講演

小山晃英 コホート研究から考えるホスピタリティ・マネジメント - ゲノムから社会環境におよぶビッグデータの還元 -

第 25 回 日本ホスピタリティ・マネジメント
学会, 2016

学会発表

小山晃英 心血管生理活性物質を用いた
生活習慣病を主因とする慢性臓器障害の検
出

TOBIRA 第 5 回研究交流フォーラム, 2016

Xian X, Sakurai T, Kamiyoshi A,
Ichikawa-Shindo Y, Tanaka M, Koyama T,
Kawate H, Yang L, Liu T, Imai A, Zhai L,
Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T,
Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T.
Vasoprotective Activities of the
Adrenomedullin-RAMP2 System in
Endothelial Cells

第 81 回日本循環器学会学術集会抄録集, 2017

〔図書〕(計 2 件)

新藤隆行, 桜井敬之, 神吉昭子, 新藤優佳,
田中 愛, 小山晃英,
細胞工学 抗腫瘍血管新生療法の新展開、学
研メディカル秀潤社、2016、p33-38

小山晃英、渡邊能行、栗山長門
科学評論社、神経内科、2016、84(6) : 550-556

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小山 晃英 (KOYAMA, Teruhide)

京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研
究院), 助教

研究者番号 : 40711362

(2)研究協力者:

渡辺 能行 (WATANABE, Yoshiyuki)

京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究
院), 教授

研究者番号 : 00191809