

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07000

研究課題名(和文) 動脈硬化性疾患における色素上皮由来因子(PEDF)の役割

研究課題名(英文) Circulating Level of Pigment Epithelium-derived Factor Is Associated with Vascular Function and Structure

研究代表者

梶川 正人(Kajikawa, Masato)

広島大学・病院(医)・助教

研究者番号：80777293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：色素上皮由来因子(PEDF)は抗酸化、抗炎症などの抗動脈硬化作用を有すると考えられている。しかし、ヒトの研究で血清PEDF値は、動脈硬化危険因子と正相関していることが報告されており、PEDFの役割は未だ明らかでない。広島大学を受診した連続150例を対象に、血清PEDF値と血管機能を測定し、その関連を比較、検討した。結果、血清PEDF値は血管機能障害を抑制する役割を有すること、血清PEDF値は血管内皮機能の予測マーカーとして有用であることを報告した。

研究成果の概要(英文)：The role of PEDF in cardiovascular disease is still controversial. The purpose of this study was to evaluate the associations between serum levels of PEDF and vascular function and structure. We measured serum levels of PEDF, assessed vascular function by measurements of FMD and nitroglycerine-induced vasodilation in the brachial artery, and measured brachial artery IMT in 150 subjects who underwent health examinations. Univariate regression analysis revealed that serum level of PEDF was significantly correlated with body mass index, high-density lipoprotein cholesterol, glucose, FMD, nitroglycerine-induced vasodilation, and brachial artery IMT. Multivariate analysis revealed that serum levels of PEDF remained an independent predictor of nitroglycerine-induced vasodilation and brachial artery IMT after adjustment of cardiovascular risk factors, while serum level of PEDF was not associated with FMD. The serum level of PEDF may be a new biochemical marker of atherosclerosis.

研究分野：動脈硬化

キーワード：色素上皮由来因子 血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、脳血管障害などの大きな要因である動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症する。現在、血管内皮機能を測定する方法として FMD (内皮依存性血管拡張反応) が最も汎用されている。また、FMD 検査では、血管平滑筋機能を反映した NMD (内皮非依存性血管拡張反応) や、局所的な動脈硬化の定量的評価法である上腕動脈の IMT (血管内膜中膜複合体) を評価することができる。血管機能障害や IMT の肥厚は心血管疾患発症の規定因子として、あるいは心血管合併症の独立した予測因子であることが確認されている。

慢性的な高血糖状態により、血液や組織に終末糖化産物 (AGEs) が蓄積される。AGEs はその受容体 (RAGE) に結合し、酸化ストレスや炎症反応を惹起させ、動脈硬化性疾患の発症・進展に関与すると考えられている。色素上皮由来因子 (pigment epithelium-derived factor : PEDF) は、AGE-RAGE や高血糖による細胞内酸化ストレスの産生を抑え、周皮細胞のアポトーシスを抑制することが報告されている。内皮細胞において、PEDF は酸化ストレスや NF- κ B の活性化を抑える事、肥満2型糖尿病モデル動物のOLETFラットに PEDF を投与することにより、AGE/RAGE 系が阻害され脂肪組織の炎症反応と酸化ストレスの産生が抑制されることが報告されている。これまでの基礎研究により PEDF は抗酸化、抗 AGE-RAGE、抗炎症などの抗動脈硬化作用を有すると考えられている。しかし、ヒトの研究で血清 PEDF 値は、動脈硬化危険因子と正相関していることが報告されており、PEDF の役割は未だ明らかでない。

2. 研究の目的

色素上皮由来因子 (PEDF) は、基礎研究において AGE-RAGE を介した動脈硬化を抑制すると考えられているが、ヒトにおいて PEDF と動脈硬化に関する研究は少ない。本研究は、動脈硬化と PEDF との関係を明らかにすることを目的としている。本研究の成

果により、ヒトにおける PEDF の役割が明らかとなり、動脈硬化に対する治療応用につながる可能性がある。さらに、血清 PEDF 値が、ヒトにおいて心血管障害の治療マーカーとして有用であるかの検討も行う。

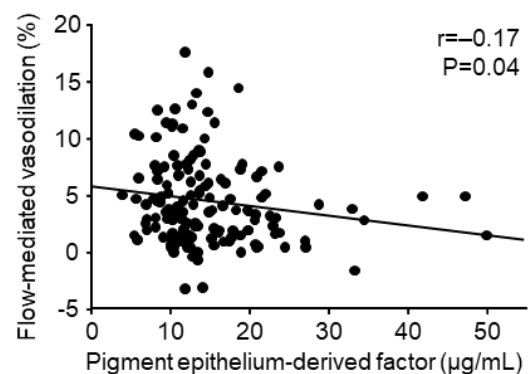
3. 研究の方法

本研究は、血管内皮機能を定量的に評価する方法として確立されている FMD を用いて、血管機能や上腕動脈 IMT と血清 PEDF 値との関係を明らかにすることを目的としている。本研究の成果により、ヒトにおける PEDF の役割が明らかとなり、動脈硬化に対する治療応用につながる可能性がある。さらに、血清 PEDF 値が、ヒトにおいて心血管障害の治療マーカーとして有用であるかの検討も行う。具体的には、以下の研究を行う。

- ① 血清 PEDF 値を測定し、動脈硬化リスクファクター、血管機能、上腕動脈 IMT との関連についての検討を行う。
- ② 血清 PEDF 値の再現性や生活習慣の是正、薬剤介入による変化を評価し、動脈硬化バイオマーカーとしての有用性について検討する。

4. 研究成果

血清 PEDF 値と血管機能を測定し、その関連を比較、検討した。結果、血清 PEDF 値は血管機能障害を抑制する役割を有すること、血清 PEDF 値は血管内皮機能の予測マーカーとして有用であることが示唆された。



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 20 件)

1. Kajikawa M, Maruhashi T, Hidaka T, Nakano Y, Kurisu S, Matsumoto T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Yusoff FM, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Watanabe T, Tone H, Hibi M, Osaki N, Katsuragi Y, Higashi Y. Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. *Eur J Nutr*. 2018 (in press). 査読あり
2. Iwamoto Y, Maruhashi T, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Chronic kidney disease is associated with vascular smooth muscle dysfunction but not with endothelial dysfunction. *Int J Cardiol*. 2018; 254: 284-290. 査読あり
3. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. *Atherosclerosis*. 2018; 268 :92-98. 査読あり
4. Ishino T, Ragaee MA, Maruhashi T, Kajikawa M, Higashi Y, Sonoyama T, Takeno S, Hirakawa K. Effects of Cerebral Blood Flow and Vessel Conditions on Speech Recognition in Patients With Postlingual Adult Cochlear Implant: Predictable Factors for the Efficacy of Cochlear Implant. *Ear Hear*. 2018; 39: 540-547. 査読あり
5. Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Hida E, Higashi Y. Interrelationships Among Flow-Mediated Vasodilation, Nitroglycerine-Induced Vasodilation, Baseline Brachial Artery Diameter, Hyperemic Shear Stress, and Cardiovascular Risk Factors. *J Am Heart Assoc*. 2017; 7(1): e006797. 査読あり
6. Matsui S, Kajikawa M, Hida E, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Yusoff FBM, Noma K, Higashi Y. Optimal Target Level of Low-density Lipoprotein Cholesterol for Vascular Function in Statin Naïve Individuals. *Sci Rep*. 2017; 7: 8422. 査読あり
7. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FBM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y,

- Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level: FMD-J Study (Flow-Mediated Dilation Japan). *Hypertension*. 2017; 70: 790-797. 査読あり
8. Oda N, Maruhashi T, Kishimoto S, Kajikawa M, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Hirano H, Higashi Y. Relation of the Bilateral Earlobe Crease to Endothelial Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 1983-1988. 査読あり
 9. Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Taguchi A, Higashi Y. Decreased frequency and duration of tooth brushing is a risk factor for endothelial dysfunction. *Int J Cardiol*. 2017; 241: 30-34. 査読あり
 10. Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsui S, Aibara Y, Mohamad Yusoff FB, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Taguchi A, Higashi Y. Increasing Risk of Osteoporotic Fracture Is Associated With Vascular Dysfunction and Abnormal Vascular Structure in Both Men and Women. *Circ J*. 2017; 81: 862-869. 査読あり
 11. Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, Oda N, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 181-187. 査読あり
 12. Oda N, Kajikawa M (equally contributed), Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial function is impaired in relation to alcohol intake even in the case of light alcohol consumption in Asian men; Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) Study. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 523-528. 査読あり
 13. Kajikawa M, Hida E, Kihara Y, Yamagishi SI, Higashi Y. Response to "circulating level of pigment epithelium-derived factor is associated with vascular function and structure: Methodological issues". (letter) *Int J Cardiol*. 2017; 229: 121. 査読なし
 14. Morimoto H, Kajikawa M (equally contributed), Oda N, Idei N, Hirano H, Hida E, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Ukawa T, Tsuji T, Higashi Y. Endothelial Function Assessed by Automatic Measurement of Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation Using an Oscillometric Method Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(12): e004385. 査読あり
 15. Iwamoto A, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Aibara Y, Nakashima A, Higashi Y. Vascular Function and Intima-media Thickness of a Leg Artery in Peripheral Artery Disease: A Comparison of Buerger Disease and Atherosclerotic Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23: 1261-1269.

査読あり

16. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Matsui T, Yamagishi SI, Higashi Y. Circulating level of pigment epithelium-derived factor is associated with vascular function and structure: A cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 91-95. 査読あり
17. Maruhashi T, Kajikawa M, Nakashima A, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Higaki T, Shimonaga T, Watanabe N, Ikenaga H, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Noma K, Higashi Y. Nitroglycerine-induced vasodilation in coronary and brachial arteries in patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 312-316. 査読あり
18. Hirano H, Katsumata R, Futagawa M, Tsuji T, Kishimoto S, Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T, Higashi Y. Development of an earlobe crease identification system to support diagnosis of arteriosclerosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016; 2374-2377. 査読あり
19. Kajikawa M, Maruhashi T, Matsumoto T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large community-based study. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 70-75. 査読あり
20. Kajikawa M, Maruhashi T, Hida E, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y,

Nakashima A, Noma K, Higashi Y. A Combination of FMD and Nitroglycerine-induced Vasodilation Is More Effective for Prediction of Cardiovascular Events. *Hypertension.* 2016; 67: 1045-1052. 査読あり

[学会発表] (計 35 件)

1. Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Yukiko Nakano, Satoshi Kurisu, Takeshi Matsumoto, Yumiko Iwamoto, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Farina Binti Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Takuya Watanabe, Hiroshi Tone, Masanobu Hibi, Noriko Osaki, Yoshihisa Katsuragi, Yukihiro Higashi. Effect of Coffee with a High Content of Chlorogenic Acids and Low Content of Hydroxyhydroquinone on Postprandial Endothelial Dysfunction. 90th Scientific Sessions, American Heart Association, November 12, 2017. Anaheim, California.
2. Masato Kajikawa, Yukihiro Higashi, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Farina Mohamad Yusoff, Takayuki Hidaka, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Takanori Matsui, Sho-ichi Yamagishi, Yasuki Kihara. Vascular function is impaired in subjects with decreased circulating level of pigment epithelium-derived factor. 90th Scientific Sessions, American Heart Association, November 12, 2017. Anaheim, California.
3. Masato Kajikawa, Haruka Morimoto, Nozomu Oda, Naomi Idei, Harutoyo Hirano, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara,

- Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Teiji Ukawa, Toshio Tsuji, Yukihiro Higashi. Endothelial function measured by enclosed zone flow-mediated vasodilation predicts cardiovascular events. 90th Scientific Sessions, American Heart Association, November 12, 2017. Anaheim, California.
4. Masato Kajikawa, Satoshi Kurisu, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Yumiko Iwamoto, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Matsushita Akiko, Hirofumi Tomiyama, Shinichiro Ueda, Yukihiro Higashi. Short Term Colchicine Treatment Improves Endothelial Function in Patients with Cardiovascular Disease. 90th Scientific Sessions, American Heart Association, November 14, 2017. Anaheim, California.
5. 梶川正人、丸橋達也、松井翔吾、小田望、岸本真治、野間玄督、木原康樹、富山博史、高瀬凡平、山科章、東幸仁 高血圧症における血管内皮機能障害：FMD-Japan Study 第2回日本血管不全学会学術集会 東京 2017年4月16日
6. Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Nozomu Oda, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Takayuki Hidaka, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Hirofumi Tomiyama, Bonpei Takase, Akira Yamashina, Yukihiro Higashi. Impact of Triglycerides as Residual Risk for Cardiovascular Events on Endothelial Function: FMD-Japan Registry. The Pulse of Asia 2016, September 25, 2016. Seoul, Korea
7. 梶川正人、丸橋達也、岩本明倫、小田望、岸本真治、野間玄督、木原康樹、東幸仁 ABI値が境界値(0.91以上0.99以下)の症例は血管内皮機能が障害されている

第1回日本血管不全学会学術集会 東京
2016年4月17日

8. Masato Kajikawa, Yukihiro Higashi, Tatsuya Maruhashi, Yumiko Iwamoto, Akimichi Iwamoto, Nozomu Oda, Shinji Kishimoto, Takayuki Hidaka, Ayumu Nakashima, Kensuke Noma, Hirofumi Tomiyama, Bonpei Takase, Akira Yamashina, Yasuki Kihara Endothelial Function is impaired in Subjects with Increased Serum Triglyceride Levels 第80回日本循環器学会総会 仙台 2016年3月19日

6. 研究組織

(1)研究代表者

梶川 正人 (KAJIKAWA MASATO)

広島大学・病院 助教

研究者番号：80777293