

令和元年6月12日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19395

研究課題名(和文)循環器疾患におけるSDF-1のバイオマーカーとしての臨床的有用性の検討

研究課題名(英文)Study of clinical usefulness as a biomarker of SDF-1 α in cardiovascular diseases

研究代表者

植松 学 (UEMATSU, Manabu)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：00622151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) は炎症性ケモカインの一つで、心血管病の病態に深くかかわっていることが報告されている。本研究は循環器疾患におけるSDF-1の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。その結果、末梢血のSDF-1値は心筋梗塞後の二次心血管イベントの予測因子になること、アンギオテンシン受容体拮抗薬は心筋からのSDF-1の産生を抑制すること、腎不全進行の予測因子になることがわかった。SDF-1は心血管病の臨床病態に深くかかわっており、新しいバイオマーカーになりうる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管病の病態には、炎症の持続が深くかかわっていることが知られているが、これまで炎症マーカーの一つであるSDF-1の臨床的意義についてほとんど明らかになっていなかった。今回の研究でSDF-1が心疾患のみならず、腎不全とも関連していることが明らかになったことで、SDF-1が心腎連関を含めた心血管病全体の病態に深く関わっていることが示唆された。そのためSDF-1は循環器疾患の新しいバイオマーカーになりうる可能性があることがわかった。今後さらに大規模な研究で検討を行ったり、他の多くのバイオマーカーとの関連を検討していくことで、心血管病の病態の解明や予後改善につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) is an inflammatory chemokine that has been reported to be deeply involved in the pathogenesis of cardiovascular disease. This study aimed to exam the clinical significance of SDF-1 in cardiovascular disease. As a result, we clarified (1) high levels of SDF-1 in the peripheral blood predict secondary cardiovascular events in patients with a history of myocardial infarction, (2) Angiotensin receptor antagonists suppress the production of SDF-1 from the myocardium, (3) high levels of SDF-1 predict short-term progression of renal dysfunction. SDF-1 is deeply involved in cardiovascular diseases and may be one of the new biomarkers

研究分野：循環器内科学

キーワード：SDF-1 バイオマーカー 慢性冠動脈疾患 腎機能障害 アンギオテンシン受容体拮抗薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患の病態解明、治療の進歩にも関わらず、未だ予後不良となる症例が存在する。動脈硬化進行や心機能低下の一因として炎症の持続があり、炎症に関わる鋭敏なマーカーを探ることが重要である。これまで多くの炎症マーカーが報告されているが、その一つとして Stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) / CXCL12 がある。SDF-1 α は心臓を含めた全身臓器の炎症により産生され、組織修復の過程で中心的な役割を果たすケモカインの一つである(図 1)。基礎実験において SDF-1 α についての解明が進み、臓器保護作用を有する一方で、催炎症作用も併せ持つことがわかっている。SDF-1 α は多様な作用を有するため、結果として循環器疾患において保護に働くのか有害なのかは不明である。また臨床的な SDF-1 α の役割について詳細はほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

臨床症例の SDF-1 α と臨床パラメーターとの関連を調べ、心血管病における SDF-1 α のバイオマーカーとしての臨床的有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 循環器疾患で山梨大学医学部附属病院循環器内科に入院した患者から経時的に採血を行い、SDF-1 α を含めたバイオマーカーの測定を行う。経時変化や臨床パラメーターとの関連を調べる。

(2) 末梢血のみならず一部の患者で心筋の分泌能評価に有用な前室間静脈(Anterior interventricular vein; AIV)と大動脈(Aorta; Ao)から採血を行う。AIV - AO 値を当該血管灌流組織産生に相応すると仮定し心筋からの分泌を評価する。末梢血での測定と比較し関連性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) SDF-1 α 高値は、陳旧性心筋梗塞患者における将来の二次心血管イベントの予測因子である(図 2)

陳旧性心筋梗塞患者 192 名の末梢血血漿サンプルを用いて、ELISA 法で SDF-1 α 値を測定した。心血管イベント(心臓死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症)が起きるまで最大 90 か月フォローした。その結果 30 人の心血管イベントが発生した。多変量コックス比例ハザード解析において、SDF-1 α 高値群(>2162pg/mL)は既存のリスク因子とは独立した危険因子であることが分かった(HR: 1.98; 95% CI: 1.38-2.85; $p < 0.001$)(図 2)。また BNP を含んだ従来のリスクファクターに SDF-1 α を追加することで、心血管イベントの予測能が上昇した。以上より、陳旧性心筋梗塞患者における末梢血液中 SDF-1 α が将来の二次心血管イベントの予測因子になることが明らかになった。

図1: 循環器疾患におけるSDF-1 α の働きと本研究の目的

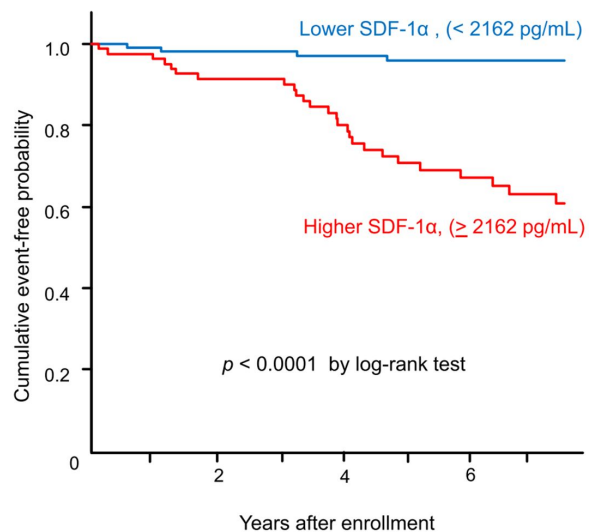
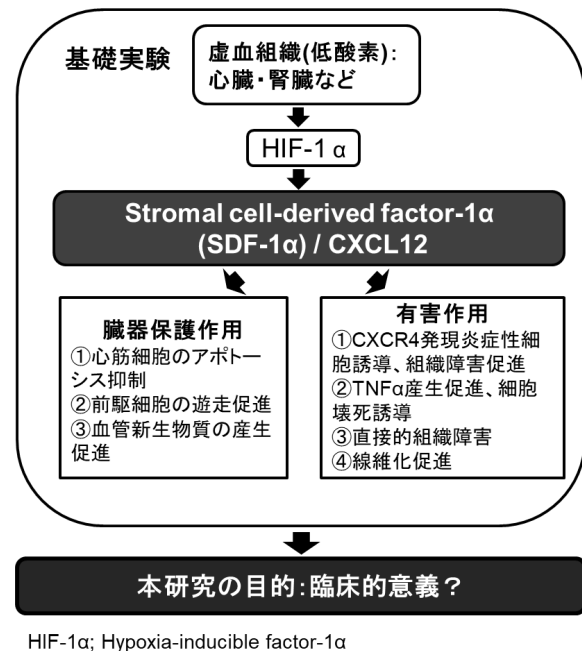


図2 SDF-1 α 高値群は、低値群より高率に二次心血管イベントが発生した。

(2)アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)投与により、急性心筋梗塞患者において梗塞心筋からのSDF-1 α の産生が抑制される(図3)

急性前壁心筋梗塞(AMI)患者 50人において、大動脈(AO)、前室間静脈(AIV)から血漿サンプルを採取し、ELISA法でSDF-1 α 値を測定した。SDF-1 α 値のAIV-AO勾配は、梗塞心筋からのSDF-1 α の産生を表す。心筋梗塞発症後早期(約14日目)と、慢性期(6か月目)にSDF-1 α 値測定と左室造影を行った。患者はARB投与の有無により2群に分けた。

ARB投与患者では、早期から慢性期にかけて梗塞心筋からのSDF-1 α の産生が減少していた(図3)。一方、ARB非投与群ではSDF-1 α の産生は抑制されなかった。慢性期のSDF-1 α 値のAIV-AO勾配は、左室駆出率の変化率と逆相関し、左室拡張末期容量係数、収縮末期容量係数の変化率と正の相関を示した。以上から、ARB投与は梗塞心筋からのSDF-1 α の産生を抑制し、AMI患者における左心機能低下と左室リモデリングの進行の改善に関連していることがわかった。

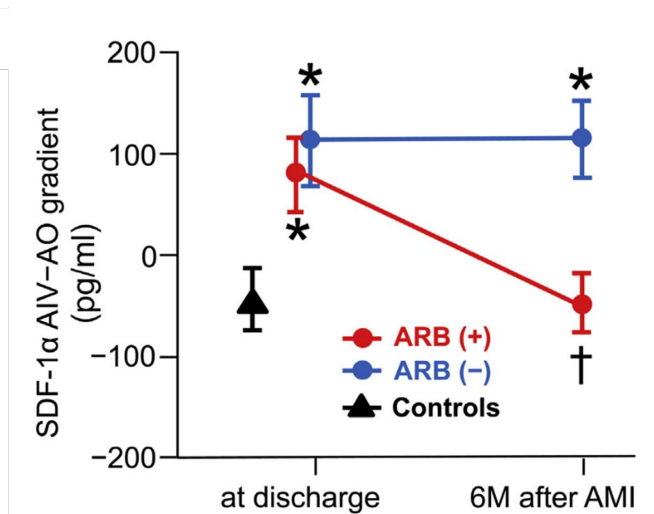


図3 アンジオテンシン受容体拮抗薬投与により、梗塞心筋からのSDF-1 α の産生が抑制された。

(3)末梢血 SDF-1 α の高値は、冠動脈疾患患者における、腎不全進行を予測する(図4)

慢性冠動脈疾患患者 344人の末梢血SDF-1 α 値と腎機能を測定した。ベースラインの推算糸球体濾過量(eGFR)から25%以上の低下を腎機能障害の進行と定義し、最大24か月間フォローアップを行った。フォローアップ期間中、36人の腎機能が悪化した。多変量ロジスティック解析において、末梢血SDF-1 α 値は腎不全の進行と独立して関わっていた(OR 1.65; 95%CI 1.07-2.35, p=0.03)。また従来の腎不全の進行予測モデルにSDF-1 α 値を追加することで、予測能の改善を認めた。以上から末梢血SDF-1 α 高値は、短期間の腎不全の進行と関連し、将来の腎障害を予測することがわかった。

SDF-1 α と心疾患の関連のみならず、腎不全との関連が明らかになったことで、SDF-1 α が心腎連関において重要な役割をしていることが示唆された。

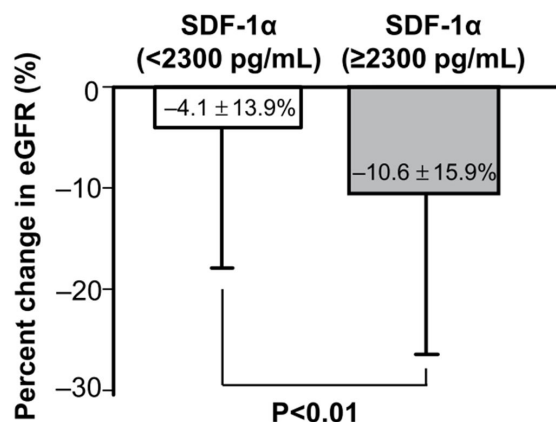


図4 SDF-1 α 高値群は低値群に比べて、2年間の推算糸球体濾過量(eGFR)の低下率が大きい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

(1) Uematsu M, Nakamura T, Yoshizaki T, Watanabe Y, Deyama J, Watanabe K, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Nakamura K, Kawabata K, Obata JE, Kugiyama K. High levels of stromal cell-derived factor-1 α predict short-term progression of renal dysfunction in patients with coronary artery disease. Clin Exp Nephrol. 2019 Mar 4. [Epub ahead of print] (査読あり) doi: 10.1007/s10157-019-01722-9.

(2) Yoshizaki T, Uematsu M, Obata JE, Nakamura T, Fujioka D, Watanabe K, Nakamura K, Kugiyama K. Angiotensin II receptor blockers suppress the release of stromal cell-derived factor-1 α from infarcted myocardium in patients with acute myocardial infarction. J Cardiol. 2018;71:367-374. (査読あり) doi: 10.1016/j.jjcc.2017.10.002.

(3) Matsuoka S, Uematsu M, Nakamura T, Shimizu T, Futamata M, Obata JE, Fujioka D, Nakamura K, Yoshizaki T, Kugiyama K. High levels of stromal cell-derived factor-1 α predict secondary cardiac events in stable patients with a history of myocardial infarction. J. Cardiol. 2017;69:320-325. (査読あり) doi: 10.1016/j.jjcc.2016.06.011.

(他 3 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) Yoshizaki T, Uematsu M, Obata J, Nakamura T, Fujioka D, Watanabe K, Nakamura K, and Kugiyama K. Angiotensin II Receptor Blockers Suppress the Release of Stromal Cell-Derived Factor-1 Alpha From Infarcted Myocardium in Survivors of Acute Myocardial Infarction
2018 年 11 月、米国心臓病学会、シカゴ、アメリカ

(2) Uematsu M, Nakamura T, Yoshizaki T, Iizuka C, Futamata M, Watanabe Y, Deyama J, Watanabe K, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Nakamura K, Kawabata K, Obata J, Kugiyama K. Stromal Cell-derived Factor-1 α is Associated with Future Renal Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease.
2017 年 11 月、米国心臓病学会、アナハイム、アメリカ

(3) Matsuoka S, Uematsu M, Nakamura T, Shimizu T, Futamata M, Obata J, Fujioka D, Nakamura K, Yoshizaki T, Kugiyama K. High Levels of Stromal Cell-derived Factor-1 α Predict Secondary Cardiac Events in Stable Patients With a History of Myocardial Infarction
2016 年 11 月、米国心臓病学会、ニューオリンズ、アメリカ

(他 2 件)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。