

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10675

研究課題名(和文) 血清Thrombospondin-2の多面的作用を疫学的に解明する

研究課題名(英文) I will clarify the pleiotropic effect of serum thrombospondin-2 epidemiologically.

研究代表者

足達 寿 (Adachi, Hisashi)

久留米大学・付置研究所・客員教授

研究者番号：40212518

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)：血清Thrombospondin-2(TSP-2)の多面的作用を疫学的に解明するために、2019年に長崎県宇久町で行った一般住民検診で224名にTSP-2を測定した。我々はTSP-2はインスリン抵抗性と有意な関連を示し、心房細動などの不整脈者において上昇することを示した。さらに、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)やアポリポ蛋白(Apo A, B, C3, E)を測定し、脂質異常症との関連を調べることとした。その結果、TSP-2値は、RLP-Cなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白と有意な正の関連が示された。しかし、その後はコロナ禍で測定数を増やせず、住民検診による疫学的な限界も感じた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清Thrombospondin-2(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。これまで我々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。TSP-2が持つ多面的作用を疫学的に解明することは、予防医学の面からも極めて学術的意義が高く、昨今、「心不全パンデミック」という用語が使われる中、TSP-2が上昇している個々人をどのように対応するのかを詳細に検討することは、社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To clarify the pleiotropic effect of serum thrombospondin-2 epidemiologically, we performed the health check-up examination in Uku town, Nagasaki prefecture in 2019, and measured TSP-2 levels in 224 participants. We have clarified that TSP-2 levels are significantly elevated in subjects with insulin resistance and atrial fibrillation. Further, we investigated the relationship between TSP-2 and dyslipidemia such as elevated RLP-C and apo-lipoprotein (Apo A, B, C3, and E). Although our study is dealing with small samples, TSP-2 levels are significantly and positively associated with atherogenic lipoprotein such as RLP-C. However, we could not increase the sample size of TSP-2 because of COVID-19 crisis, and we felt the limitation of an epidemiologic study through the health check-up examination in this crisis.

研究分野：循環器疫学

キーワード：Thrombospondin-2 疫学研究 インスリン抵抗性 脂質異常症

1. 研究開始当初の背景

血清 Thrombospondin-2(TSP-2)とは、細胞間基質の中に存在する糖蛋白の一種であり、創傷や炎症・腫瘍などに対し発現が増加し、血管新生の抑制因子として機能することが知られている。TSP family は 1-5 まで存在するが、TSP-2 に関しては、心筋アポトーシスの抑制や線維化抑制に関与することが証明されている(Mustonen E, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2013;112:4-12.)。最近では血清 TSP-2 を測定した臨床研究が本邦で行われている。Hanatani らは左心機能の低下した心不全患者 101 名において、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、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、有意に累積生存率が低いことを報告した(Hanatani S, et al. Circ J 2014;78:903-10)。このメカニズムに関して詳細は未だ不明であるが、心筋保護作用をもつ TSP-2 が代償的に上昇していることが推測されている。

しかし、一般住民における血清 TSP-2 の臨床研究は我々が知る限り皆無である。そこで我々は 2002 年から開始した長崎県宇久町での一般住民検診の過程で、2013 年、2014 年の 2 年間に亘り、合計 446 名の住民に対し TSP-2 を測定し、様々な心・血管系因子との関連を検討した。その結果、血清 TSP-2 はインスリン抵抗性を示す HOMA-IR と独立して有意に関連しているだけでなく、冠動脈疾患の既往、NT-pro BNP および炎症反応のマーカーである、高感度 CRP とも独立して有意な関連を示していた(Morikawa N, Adachi H, et al. Int Heart J, 2019)。これまでに TSP-2 が糖代謝と関連した報告は、糖尿病マウスにおいて糖尿病による酸化ストレスが TSP-2 発現を増加させたことを証明したものだけである(Bae ON, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33(8):1920-1927.)。疫学研究では我々の解析結果が初めての報告である。この結果が示すことは、血清 TSP-2 は一般住民ではインスリン抵抗性と関連し、心不全患者では心不全の予後不良を予測するということである。

2. 研究の目的

インスリン抵抗性が要因となり、心機能低下や心不全発症につながるという Cardio-metabolic syndrome のメカニズムに関しては解明されつつある(von Bibra H, et al. Curr Heart Fail Rep;2016.)が、詳細はまだ明らかではない。インスリンシグナルが心機能に影響を与えている pathway のうち(Aroor AR, et al. Heart Fail Clin 2012;8:609-17.)、その1つの Akt pathway は TSP-2 発現と関連する報告もある(Bancroft T, et al. J Biol Chem 2015; 290 :409-22.)。

本邦は現在、超高齢社会によって医療費の増大は社会的重要な課題の一つと考えられる。また加齢に伴い、心不全罹患率は上昇し、今後心不全患者が急増する「心不全パンデミック」の状態が懸念されている。これまでも心不全に関する様々な疫学研究がされているが、心不全発症の予測・予防に関して未だ研究中である。左室収縮能の保たれた心不全(HFpEF)に代表されるように、心不全発症には心機能障害のみでなく、多様な全身の因子が関係しているためである

古典的心不全マーカーであるBNPに関しては、心臓の圧負荷など心臓特異的に反応し上昇する。一方で、血清TSP-2は過去の文献より心不全患者のみでなく、大動脈瘤の患者や脳梗塞患者、不整脈、膠原病・妊娠高血圧などとの関連も報告されている(Gollidge J, et al. Am J Cardiol 2013;111(12):1800-1804.)。そして今回初めて、我々は一般住民におけるインスリン抵抗性との関連性を明らかにした。このように、心疾患だけにとどまらないTSP-2の臨床的意義

を解明することにより、結果的には心不全発症のメカニズムの一つを解明することにつながるのかもしれない。さらにメカニズム解明は、今後の治療標的にも関連し、心不全治療・予防に大きく貢献できることも期待できる。

3．研究の方法

まず、すでにデータが揃っている、長崎県宇久町の住民検診受診者 446 名を前向きに調査(5-year follow-up study)し、将来のインスリン抵抗性発症、糖尿病の新規発症に対して、TSP-2 が関与しているか否かを検討する。これに加えて、2020 年、2021 年の同町での一般住民検診において、TSP-2 の測定を増やし、約 1000 検体の TSP-2 のサンプルを集める。

さらに大きな集団、即ち、我々が行っている世界 7 カ国共同研究(Seven Countries Study)の本邦でのコホートの一つである福岡県久留米市田主丸町での住民検診(2018 年 5 月より開始)において、TSP-2 を約 1,500 名に測定し、これをベースライン時のデータとして、定期的な追跡調査を行いながら、TSP-2 とインスリン抵抗性、TSP-2 と心不全発症との関連、TSP-2 と不整脈、特に心房細動発症との関連を検討し、TSP-2 が持つ多面的な影響力を総合的に明らかにする。

4．研究成果

血清 Trombospondin-2(TSP-2)の多面的な作用を疫学的に解明するため、2019 年 7 月に行った長崎県宇久町での住民検診において、新たに 224 名に対して、TSP-2 を測定した。我々のこれまでの研究結果から、TSP-2 は、インスリン抵抗性と有意な関連を示し、心房細動などの不整脈者において上昇することが明らかになった。さらに、今回の検診において、TSP-2 の他に、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、アポリポ蛋白(Apo A, B, C3, E)を測定し、TSP-2 との関連を見た。その結果、血清 TSP-2 は、年齢、性で補正後もインスリン抵抗性の指標である HOMA 指数と有意に関連し、さらに、脂質異常症(高中性脂肪血症、高 RLP-C 血症、高 Apo C3,E)と有意に関連するという結果となり、動脈硬化惹起性リポ蛋白との強い関連が示された。

最近の研究から、動脈硬化は炎症に関連していることが、疫学的にも証明されてきており、これに基づき高感度 CRP などの炎症マーカーとの関連を見てみると、やはり強い正の関連が示された。今回の本研究結果は、これまでに報告されたことがなく極めて新規性が高いと考えられた。我々は、さらに TSP-2 が多面的な作用を有することを証明すべく、測定人数を増やして検討することを目指していたが、コロナ禍のために、2020 年の住民検診は中止となり、2021 年は極めて受診者人数を減らしての検診にせざるを得ずに、最終的な結論を公表できないままの実績報告となった。我々は、今回、住民検診をベースにした疫学研究の限界を痛感させられる結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morikawa N, Adachi H, et al.	4. 巻 60(2)
2. 論文標題 Thrombospondin-2 as a potential risk factor in a general population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 310-317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.18-246. Epub 2019 Feb 8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森川 渚、足達 寿、他
2. 発表標題 血清トロンボスポンジン2値とNT-proBNP、インスリン抵抗性との関連は血清トロンボスポンジン2の病理学的範囲でより強くなる
3. 学会等名 第128回日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Morikawa N, Jacobs DR, Adachi H, et al.
2. 発表標題 The relationships of serum thrombospondin-2 with N-terminal pro-brain natriuretic peptide and insulin
3. 学会等名 92nd Scientific Session of The American Heart Association（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------