

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17589

研究課題名(和文) 全身性動脈硬化疾患の発症とその予後における石灰化抑制因子の意義の研究

研究課題名(英文) Inhibitors of vascular calcification in the development and prognosis of polyvascular disease

研究代表者

千田 啓介 (Senda, Keisuke)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：00794413

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)：Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)、Osteoprotegerin (OPG)、Fetuin-Aと全身性動脈硬化疾患の関連を調査した。FGF-23は特に冠動脈石灰化や大動脈石灰化と有意に相関していた。OPGは初期の動脈硬化を示唆するマーカーの可能性が考えられた。また、腹部大動脈石灰化を単純X線写真で半定量的に解析することで非侵襲的に冠動脈石灰化の予測が可能であり、心血管疾患のスクリーニング検査として有用である可能性が示唆された。大動脈弁の石灰化は、血管石灰化や上記石灰化抑制因子との関連を認めず、石灰化機序の違いが疑われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、石灰化抑制因子の血中濃度と全身の動脈の石灰化の関連を調査するため、冠動脈疾患患者の全身の血管スクリーニングを行い、相関があるかどうかを検証した。結果、FGF-23が動脈硬化疾患存在の優れた予測因子であることがわかった。今後さらに経過を追い心血管イベントと関連するかを検証すれば、予後予測も可能となり得る。その場合、予防的な抗血小板薬やスタチン製剤の使用、PやCaの管理などの積極的介入の意義につき、科学的基盤が確立できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association of Fibroblast growth factor 23 (FGF-23), Osteoprotegerin (OPG), and Fetuin-A with polyvascular disease. FGF-23 was significantly correlated with coronary artery calcification and aortic calcification in particular, while OPG was a possible marker for early atherosclerosis. In addition, semiquantitative analysis of abdominal aortic calcification by radiographs could noninvasively predict coronary artery calcification, suggesting that it may be useful as a screening test for cardiovascular disease. Aortic valve calcification was not associated with vascular calcification or the above-mentioned calcification inhibitory factors, suggesting a different calcification mechanism.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：動脈硬化 血管石灰化 石灰化抑制因子 全身性動脈硬化疾患 FGF-23 Osteoprotegerin Fetuin-A

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患は、アテローム血栓症の一部分症であり、それぞれが合併した全身動脈硬化疾患（polyvascular disease）を呈することが多いことが報告されている。REACH レジストリーによると、例えば日本人の末梢動脈疾患患者では、そのうち 43.8%と高率に心臓や脳など他の血管にも問題があるとわかっている（Yamazaki T, et al. Circ J. 2007;71:995-1003）。しかし一方で、どのような患者が polyvascular に病変を呈しやすいかに関する検討は少ない。

動脈硬化の一つの形態として血管石灰化が挙げられるが、その成因として石灰化抑制機構の異常、石灰化抑制因子の欠乏が指摘されている。

これまででも、腎機能障害の患者、糖尿病の患者を対象として、石灰化抑制因子と血管石灰化の検討をされた研究はあるが、循環器内科側からの検討は少ない。また、いずれも単一血管の評価にとどまっており、全身血管の観点では検討されていない。また、前向きなハードイベントの発生についての評価もされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、石灰化抑制因子の血中濃度と各動脈の血管石灰化の関連を調査するため、冠動脈疾患の患者につき全身の血管スクリーニングを行い、相関があるかどうか、またその後の心血管イベントと関連するかどうかを検証する。これにより、石灰化抑制因子が動脈硬化疾患の予後予測因子となり得ることを証明することで、予防的な抗血小板薬やスタチン製剤使用、P や Ca の管理などの積極的介入の意義につき、科学的基盤を確立させることを目指す。

### 3. 研究の方法

当院において、2020年5月から2021年5月までの間に、冠動脈治療歴のない患者で、何らかの理由で冠動脈 CT が施行され、その後心カテによる冠動脈造影が施行された連続 70 名の患者につき、既に報告されている石灰化バイオマーカーである Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)、Fetuin-A、Osteoprotegerin (OPG) のほか各種ラボデータ、また画像による評価を行った。石灰化の指標として、冠動脈と大動脈弁はアガストンスコアによる計測を行った。大動脈弓部の石灰化は胸部単純 X 線写真により、4 段階に半定量的に評価、腹部大動脈は腹部単純 X 線写真の側面像で、第 1 腰椎から第 4 腰椎の各椎体に一致した高さの腹部大動脈壁を前側 3 分割、後側 3 分割として評価（全く石灰化がなければ 0 点、最大 24 点の半定量的評価）した。維持透析患者 2 名を除いた 68 名につき解析した。

### 4. 研究成果

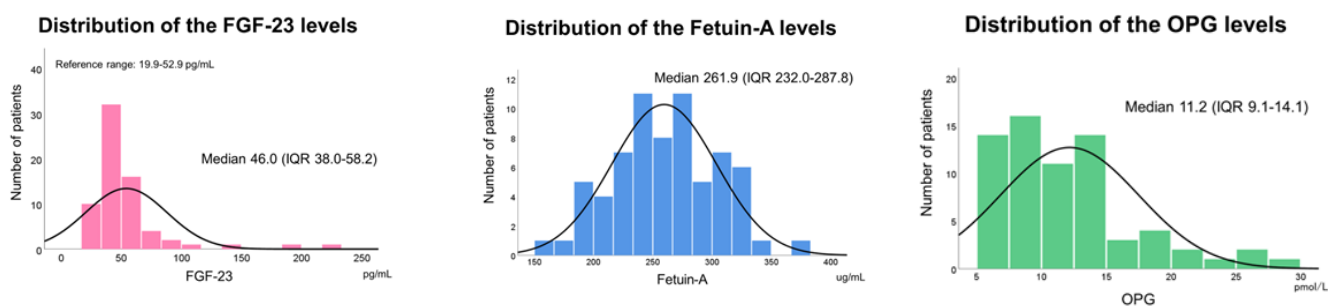
年齢の中央値は 72 歳で 73.5%が男性であった。BMI の中央値は 23.3 kg/m<sup>2</sup>であった。冠動脈 CT の対象患者であったため、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの冠動脈危険因子を有する患者が多くみられた。腎機能に関しては、透析患者を除いたため、eGFR の中央値は 67.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>であり、比較的良好に保たれている患者集団での解析となった。同様に心機能に関しても、NTproBNP 中央値 126 pg/mL、EF 中央値 66.9 %と、正常範囲の患者が多く含まれていた。

(表 1) 患者背景

Age (years)	72.0 (63.5-77.5)	Albumin (g/dL)	4.1 (3.8-4.3)
Male	50 (73.5%)	CK (IU/L)	83.0 (53.5-107.5)
Height (cm)	164.0 (158.0-169.0)	HDL-C (mg/dL)	47.0 (39.0-58.0)
Body weight (kg)	62.2 (54.5-69.0)	LDL-C (mg/dL)	100.0 (79.0-130.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 (21.4-25.9)	TG (mg/dL)	132.5 (80.5-196.0)
		eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	67.9 (58.0-77.0)
Myocardial infarction	5 (7.4%)	Corrected Ca (mg/dL)	9.2 (8.9-9.5)
Heart failure	11 (16.2%)	P (mg/dL)	3.3 (3.0-3.7)
Stroke	8 (11.8%)	HbA1c (%)	6.3 (5.8-6.9)
Atrial fibrillation	6 (8.8%)	Hb (g/dL)	14.1 (12.9-15.0)
COPD	4 (5.9%)	Plt (10 <sup>4</sup> /μL)	20.5 (17.0-23.4)
Malignancy	6 (8.8%)	CRP (mg/dL)	0.10 (0.04-0.28)
HT	47 (69.1%)	NTproBNP (pg/mL)	126.3 (61.4-380.5)
DM	33 (48.5%)	iPTH (pg/mL)	51.0 (38.5-66.0)
DLp	38 (55.9%)	FGF-23 (pg/mL)	46.0 (38.0-58.2)
Smoking (current/past)	7 (10.3%) / 27 (39.7%)	Coronary artery Agatston score	595.2 (166.1-1452.3)
		Aortic valve Agatston score	11.1 (0.0-68.6)
Statin	36 (52.9%)	Aortic arch calcium score	1.0 (0.0-1.0)
ACEi/ARB	34 (50.0%)	Abdominal aorta calcium score	5.0 (1.5-9.0)
β-blocker	15 (22.1%)	ABI	1.04 (0.97-1.11)
Aspirin	24 (35.3%)	EF	66.9 (62.0-70.4)
P2Y12 inhibitor	18 (26.5%)	LVMI	97.1 (77.0-116.0)
DOAC	6 (8.8%)	AV-PG(max)	7.1 (4.7-11.4)
Warfarin	1 (1.5%)	Significant Coronary Stenosis	45 (66.2%)

各石灰化バイオマーカーの分布を図 1 に示した。各石灰化バイオマーカーとの相関解析の結果、冠動脈石灰化スコアは FGF-23 と相関係数 0.379 で有意に相関していた。一方、Fetuin-A と OPG では有意な相関は認められなかった。さらに、FGF-23 は、LV mass index に加えて、大動脈弓部および腹部大動脈の石灰化とも有意な相関を示し、それぞれ相関係数は 0.284、0.311、0.425 であった (表 2)。

(図 1) 各石灰化バイオマーカーの分布



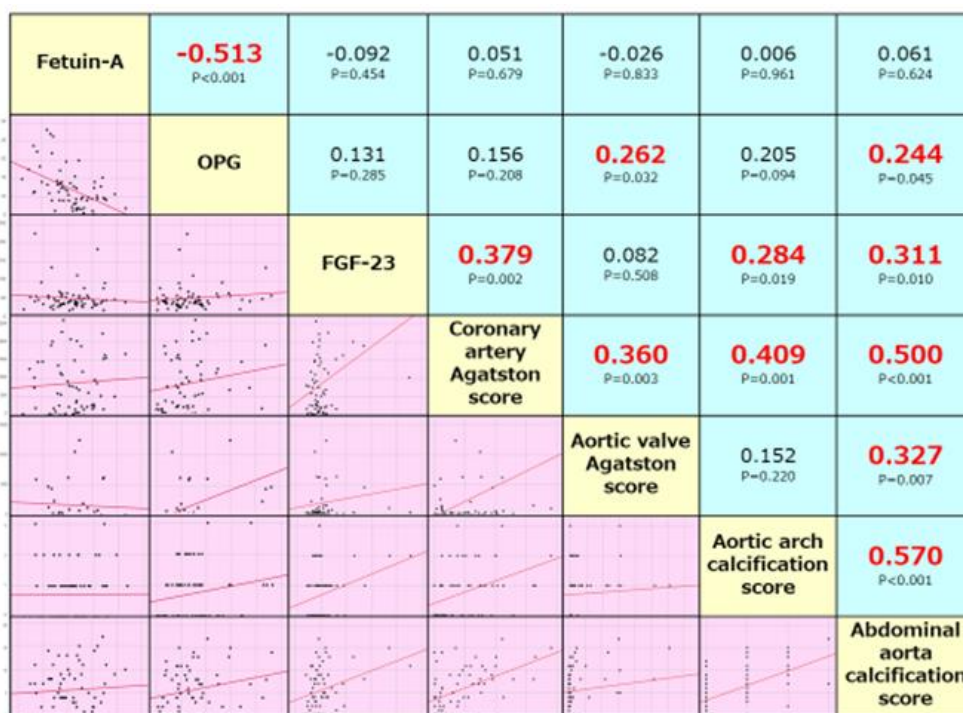
(表 2) 各石灰化バイオマーカーとの相関

	FGF-23		Fetuin-A		OPG	
	R	P	R	P	R	P
Age (years)	0.129	0.296	<b>0.286</b>	<b>0.018</b>	<b>0.515</b>	<b>&lt;0.001</b>
Male	0.123	0.317	0.233	0.056	<b>0.340</b>	<b>0.005</b>
Height	0.156	0.204	0.164	0.182	<b>0.464</b>	<b>&lt;0.001</b>
Body weight	<b>0.249</b>	<b>0.041</b>	<b>0.272</b>	<b>0.025</b>	<b>0.265</b>	<b>0.029</b>
BMI	<b>0.437</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.222	0.069	0.018	0.885
Alb	<b>0.297</b>	<b>0.014</b>	<b>0.356</b>	<b>0.003</b>	<b>0.400</b>	<b>0.001</b>
CK	0.049	0.744	0.079	0.598	0.284	0.053
HDL	0.144	0.242	0.218	0.074	<b>0.305</b>	<b>0.011</b>
LDL	0.114	0.354	0.132	0.282	0.094	0.447
TG	0.159	0.194	0.176	0.152	0.090	0.463
eGFR	<b>0.529</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.160	0.192	<b>0.286</b>	<b>0.018</b>
Corrected Ca	<b>0.252</b>	<b>0.038</b>	0.104	0.399	0.094	0.444
P	0.091	0.459	0.238	0.051	0.172	0.160
HbA1c	0.024	0.852	0.193	0.133	0.010	0.936
Hb	<b>0.338</b>	<b>0.005</b>	<b>0.361</b>	<b>0.002</b>	0.218	0.074
Plt	0.139	0.259	0.142	0.249	<b>0.325</b>	<b>0.007</b>
CRP	<b>0.267</b>	<b>0.031</b>	<b>0.256</b>	<b>0.039</b>	0.222	0.075
NTproBNP	<b>0.328</b>	<b>0.009</b>	0.111	0.387	<b>0.312</b>	<b>0.013</b>
iPTH	0.006	0.962	0.081	0.509	<b>0.263</b>	<b>0.030</b>

	FGF-23		Fetuin-A		OPG	
	R	P	R	P	R	P
Coronary artery Agatston score	<b>0.379</b>	<b>0.002</b>	0.051	0.679	0.156	0.208
Aortic valve Agatston score	0.082	0.508	0.026	0.833	<b>0.262</b>	<b>0.032</b>
Aortic arch calcium score	<b>0.284</b>	<b>0.019</b>	0.006	0.961	0.205	0.094
Abdominal aorta calcium score	<b>0.311</b>	<b>0.010</b>	0.061	0.624	<b>0.244</b>	<b>0.045</b>
ABI	0.081	0.509	<b>0.260</b>	<b>0.032</b>	0.083	0.502
EF	0.111	0.366	0.111	0.369	0.038	0.759
LV mass index	<b>0.425</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.030	0.811	0.069	0.578
AV-PG(max)	0.177	0.151	0.142	0.251	0.204	0.097

(図 2) 相関マトリックス



相関マトリックスとして図 2 に結果をまとめた。さらに、冠動脈石灰化スコアに関する ROC 解析では、OPG が  $\geq 400$  を予測する最も有用な石灰化バイオマーカーであり、Youden index で評価したカットオフ値は 9.47 と示された。

以上をまとめると、石灰化バイオマーカー (FGF-23、Fetuin-A、OPG) のうち、FGF-23 は CACS と高い相関を示したが、他のバイオマーカーは有意な相関を示さなかった。しかし、OPG の高値は、冠動脈石灰化スコア  $\geq 400$  の有意な予測因子であったため、これは動脈硬化の初期段階を示すマーカーである可能性がある。冠動脈や大動脈と比較して、大動脈弁の石灰化に対する石灰化バイオマーカーの関連性は低かった。石灰化機序が異なることが要因と考えられる。なお、血管石灰化に加え、FGF-23 は左室重量係数 (LVMI) とよく相関することから、心血管疾患全般における有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

現状では一度限りの定点測定による解析であるため、今後さらに経過を追い心血管イベントと関連するかを検証すれば、予後予測も可能となり得る。その場合、予防的な抗血小板薬やスタチン製剤の使用、P や Ca の管理などの積極的介入の意義につき、科学的基盤が確立できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Itagaki Tadashi, Ebisawa Soichiro, Otagiri Kyuhachi, Kato Tamon, Miura Takashi, Kanzaki Yusuke, Abe Naoyuki, Yokota Daisuke, Yanagisawa Takashi, Senda Keisuke, Okina Yoshiteru, Wakabayashi Tadamasu, Oyama Yushi, Machida Keisuke, Takeuchi Takahiro, Saigusa Tatsuya, Motoki Hirohiko, Kitabayashi Hiroshi, Kuwahara Koichiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Body composition and mortality in patients undergoing endovascular treatment for peripheral artery disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1830 ~ 1840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01883-2	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 -

1. 著者名 Nishikawa Ken, Ebisawa Soichiro, Miura Takashi, Kato Tamon, Yusuke Kanzaki, Abe Naoyuki, Yokota Daisuke, Senda Keisuke, Yui Hisanori, Maruyama Shusaku, Nagae Ayumu, Sakai Takahiro, Okina Yoshiteru, Nakazawa Shun, Tsukada Shunichi, Saigusa Tatsuya, Okada Ayako, Motoki Hirohiko, Kagoshima Mitsuru, Kuwahara Koichiro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Impact of Frailty and Age on Clinical Outcomes in Patients Who Underwent Endovascular Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Endovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15266028211067729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagae Ayumu, Ebisawa Soichiro, Saigusa Tatsuya, Nishikawa Ken, Fujimori Koki, Yui Hisanori, Maruyama Shusaku, Nakamura Chie, Kashiwagi Daisuke, Kobayashi Hideki, Sakai Takahiro, Senda Keisuke, Kato Tamon, Miura Takashi, Okada Ayako, Motoki Hirohiko, Kuwahara Koichiro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 The Impact of Hyperuricemia on Patients With Low Body Mass Index After Endovascular Treatments: Data From the I-PAD Registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiology	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00033197211072344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Senda Keisuke, Miura Takashi, Kato Tamon, Kanzaki Yusuke, Abe Naoyuki, Yokota Daisuke, Yanagisawa Takashi, Okina Yoshiteru, Wakabayashi Tadamasu, Oyama Yushi, Karube Kenichi, Itagaki Tadashi, Yoda Hidetsugu, Shoin Kyoko, Oguchi Yasutaka, Aizawa Katsuyuki, Suzuki Chihiro, Kuwahara Koichiro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Association of the Prognosis of Ankle-brachial Index Improvement One Year Following Endovascular Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: Data from the I-PAD NAGANO Registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6117-20	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 -

1. 著者名 Senda Keisuke, Yoda Hidetsugu, Shoin Kyoko, Oguchi Yasutaka, Aizawa Katsuyuki, Aso Shinichi, Shirai Erio, Kikuchi Niro, Ohtsu Yoshinori, Tsunemoto Hideo, Suzuki Chihiro	4. 巻 60
2. 論文標題 An Infected Popliteal Aneurysm after Plain Old Balloon Angioplasty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 73 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5250-20	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 -

1. 著者名 Miura Takashi, Ueki Yasushi, Senda Keisuke, Otagiri Kyuhachi, Tachibana Takahiro, Saigusa Tatsuya, Ebisawa Soichiro, Motoki Hirohiko, Ikeda Uichi, Kuwahara Koichiro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Early vascular response of ultra-thin bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents assessed by optical frequency domain imaging: the EVALUATION study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Intervention and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-020-00689-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okina Yoshiteru, Miura Takashi, Senda Keisuke, Taki Minami, Kobayashi Masanori, Kanai Masafumi, Okuma Yukari, Yanagisawa Takashi, Hashizume Naoto, Otagiri Kyuhachi, Shoin Kyoko, Watanabe Noboru, Ebisawa Soichiro, Karube Kenichi, Nakajima Hiroyuki, Saigusa Tatsuya, Miyashita Yusuke, Ikeda Uichi, Kuwahara Koichiro	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Prognostic ability of mid-term worsening renal function after percutaneous coronary intervention: findings from the SHINANO registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01837-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 千田啓介、依田英貢、増田一摩、正印恭子、小口泰尚、相澤克之、鈴木智裕、安河内聰、桑原宏一郎
2. 発表標題 全身動脈および大動脈弁の石灰化と Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) の関係
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千田啓介、依田英貢、増田一摩、正印恭子、小口泰尚、相澤克之、鈴木智裕、安河内聰、桑原宏一郎
2. 発表標題 単純X線写真における大動脈石灰化の半定量評価による 冠動脈石灰化スコアの予測
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Senda, Hidetsugu Yoda, Kazuma Masuda, Kyoko Shoin, Yasutaka Oguchi, Katsuyuki Aizawa, Chihiro Suzuki, Satoshi Yasukochi, Koichiro Kuwahara
2. 発表標題 Association between Calcification Biomarkers (Fibroblast Growth Factor 23, Osteoprotegerin, Fetuin-A) and Calcification of the Coronary Artery, Aorta, and Aortic Valve
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千田啓介、三浦崇、加藤太門、神崎佑介、阿部直之、横田大輔、柳澤聖、翁佳輝、若林禎正、小山由志、軽辺健一、板垣惟、正印恭子、小口泰尚、相澤克之、麻生真一、鈴木智裕
2. 発表標題 Association of the Prognosis of Ankle-brachial Index Improvement 1 Year after Endovascular Therapy: From the I-PAD Registry
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Keisuke Senda, Takashi Miura, Tamon Katoh, Yusuke Kanzaki, Naoyuki Abe, Daisuke Yokota, Takashi Yanagisawa, Yoshiteru Okina, Yushi Oyama, Kenichi Karube, Tadashi Itagaki, Kyoko Shouin, Yasutaka Oguchi, Katuyuki Aizawa, Shinichi Asoh, Chihiro Suzuki
2. 発表標題 Association of the Prognosis of Ankle-brachial Index Improvement 1 Year after Endovascular Therapy: From the I-PAD Registry
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keisuke Senda, Takashi Miura, Tamon Katoh, Yusuke Kanzaki, Naoyuki Abe, Daisuke Yokota, Takashi Yanagisawa, Yoshiteru Okina, Yushi Oyama, Kenichi Karube, Tadashi Itagaki, Kyoko Shouin, Yasutaka Oguchi, Katuyuki Aizawa, Shinichi Asoh, Chihiro Suzuki
2. 発表標題 Differences in the Efficacy of Cilostazol on Target Lesions Treated with Endovascular Therapy: From the I-PAD Registry
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------