

## 自己評価報告書

平成23年 4月28日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20590846

研究課題名 (和文)

血中S100A12タンパク質の動脈硬化および心血管イベントへの関与に関する研究

研究課題名 (英文)

Association of plasma S100A12 level with cardiovascular diseases.

研究代表者

小崎 篤志 (KOSAKI ATSUSHI)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：40330188

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：動脈硬化、心血管イベント、慢性腎臓病、S100A12

## 1. 研究計画の概要

**(1) RAGE のリガンドである S100A12 タンパク質の血管障害への関与を明らかにする。**

本研究の目的は、各種の血管障害を認める糖尿病および慢性腎臓病症例等における血中 S100A12 タンパク質濃度を測定し臨床的パラメーターとともにデータベースを作成し、横断的研究 (cross-sectional study)、後向き研究 (retrospective study) および前向き研究 (prospective study) をそれぞれ行い、S100A12 タンパク質の動脈硬化および心血管イベントへの関与の有無を明らかにする事である。

申請者らは平成16年に慢性腎不全による維持透析症例で血漿 S100A12 タンパク質濃度の2倍以上の上昇を認め、その中でも糖尿病性腎症症例においてさらに高値を示すことを報告している (Kosaki A, Diabetes, 53 (Suppl. 2):A201, 2004)。したがって、まず糖尿病性を含む慢性腎臓病の透析期症例において動脈硬化の指標である頸動脈内中膜複合体肥厚度 (IMT: intima-media thickness of carotid artery) や脈波伝播速度 (PWV: pulse wave velocity) 等を測定して血漿 S100A12 タンパク質濃度との関連性を明らかにしてゆく。測定する他の臨床パラメーターとしては BMI (body mass index)、血圧、LDL-C、HDL-C、TG、過酸化脂質、HbA1c、intactPTH を含む一般生化学検査以外に高感度 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1、アディポネクチンなどを測定しデータベースを作成してゆく予定である。

統計学的に血中 S100A12 タンパク質濃度と頸動脈内中膜複合体肥厚度 (IMT) の間に因果関係を認めた場合には、引き続き血中 S100A12 タンパク質濃度が血管障害イベントに実際に寄与しているか否かを、横断的研究 (cross-sectional study) および後向き研究

(retrospective study) を行ってゆく予定である。これらの研究で血中 S100A12 タンパク質濃度が血管障害イベントに寄与している可能性があれば、次に前向き研究 (prospective study) を中規模コホート研究にて行う。具体的には糖尿病性腎症透析期を含む維持透析症例の血中 S100A12 タンパク質濃度を 500-600 名規模で測定し、その臨床データベースを作成する。その後には血管障害イベント (脳血管障害、心血管障害、四肢虚血疾患など) の発生および死亡をエンドポイントとして前向きコホート研究を最低3年間行うこととする。収集されたデータベースと事象発生数より Kaplan-Meier 法、ロジスティック回帰分析や Cox 比例ハザードモデルを用いて解析する。

**(2) 血管障害の治療標的としての S100A12-RAGE 系の可能性を検討する。**

前述の S100A12 タンパク質の血中濃度と血管障害の因果関係が明らかとなった場合、その転写、発現の抑制因子となりうる薬剤、または S100A12 タンパク質と RAGE 結合を阻止する薬剤などの投与により血中 S100A12 タンパク質濃度ひいては各種血管障害が抑制されるかを検討する。具体的な候補としては、S100A12 遺伝子発現に抑制的に作用するピオグリタゾンやベザフィブラートなどの PPAR リガンド類、ビッグアニド系、スタチン系やアンギオテンシン受容体拮抗薬などを予定し、内服の前後で血中 S100A12 タンパク質濃度を測定しその有効性を検討する。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 申請者らはこれまで、および平成20年度に慢性腎不全による維持透析症例で血漿 S100A12 タンパク質濃度が2倍以上の上昇を認め、その中でも糖尿病性腎症症例においてさらに高値を示すことを発見しました。また糖尿病性

腎症透析期を含む維持血液透析施行症例においては血漿 S100A12 タンパク質濃度と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT: intima-media thickness of carotid artery) の間に有意な正の相関を認め、動脈硬化の増悪寄与因子としての血漿 S100A12 タンパク質の役割を新たに発見し報告いたしました (Mori Y 等 Am J Nephrol 29:18-24, 2009)。

したがって、冠動脈・脳・四肢末梢などの血管障害を合併しやすい糖尿病および慢性腎臓病 (CKD) 症例における血中 S100A12 タンパク質濃度を測定し、血管合併症との関係をまず横断的研究 (cross-sectional study)、後ろ向き研究 (retrospective study) で検討し、次に冠動脈症候群などの心血管障害イベント発生への前向き研究 (prospective study) を行い、血中 S100A12 タンパク質の血管障害イベントへの関与の有無を明らかにする事を目的に臨床パラメーターとともにデータベース作成を行い、平成 22 年度までに目標の 800 例以上に達し終了いたしました。

また、この内平成 21 年度登録までの 550 症例において横断的解析を行い、CVD 合併の独立寄与因子をロジスティック回帰分析で検討すると、血中 S100A12 濃度の上昇、糖尿病の合併、高感度 CRP の上昇が有意な独立寄与因子であることを明らかとし報告いたしました (Shiotsu 等 Am J Nephrol 29:18-24, 2011)。

また、非糖尿病患者群 348 名においても血中 S100A12 濃度の上昇は有意な独立寄与因子でした。以上より維持透析症例において血中 S100A12 が血管障害の危険因子である事が示唆され報告いたしました。

(2) これまでに我々が報告した S100A12 遺伝子発現に抑制的に作用する PPAR リガンドであるピオグリタゾン (Hasegawa T, Atherosclerosis 171:211-218, 2003) 内服の前後で血中 S100A12 タンパク質濃度測定を糖尿病患者約 30 症例にパイロットスタディーをおこなったが、有意な増減は認めなかった。

### 3. 現在までの達成度

(1) ② おおむね順調に進展している。当初の計画通りに症例の登録を行い、横断的解析を行っている。

(2) ② おおむね順調に進展している。S100A12 タンパク質の血中濃度と血管障害の因果関係が明らかとなったため、まず S100A12 遺伝子発現に抑制的に作用するピオグリタゾンの内服の前後で血中 S100A12 タンパク質濃度を測定し検討している。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1) これまでに終了した登録症例に関して、前向き研究 (prospective study) を行い、血中 S100A12 タンパク質の血管障害イベントの新規発症の危険因子となるかどうかを検討してゆく予

定である。

(2) 今後、S100A12 の転写、発現の抑制因子となりうる薬剤、または S100A12 タンパク質と RAGE 結合を阻止する薬剤などの投与により血中 S100A12 タンパク質濃度ひいては各種血管障害が抑制されるかを検討してゆく予定である。

### 5. 代表的な研究成果

(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 2 件)

① Shiotsu Y, Mori Y, Nishimura M, Sakoda C, Tokoro T, Hatta T, Maki N, Iida K, Iwamoto N, Ono T, Matsuoka E, Kishimoto N, Tamagaki K, Matsubara H, Kosaki A Plasma S100A12 level is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients.

Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 6:718-723, 2011 査読有

② Mori Y, Kosaki A, Kishimoto N, Kimura T, Iida K, Fukui M, Nakajima F, Nagahara M, Urakami M, Iwasaka T, Matsubara H Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis.

Am. J. Nephrol. 29:18-24, 2009 査読有

[学会発表] (計 3 件)

① Mori Y, Shiotsu Y, Kosaki A Increased plasma S100A12 level is associated with cardiovascular diseases in non-diabetic hemodialysis patients. ASN's Annual Renal Week Meeting 2010 2010 年 11 月 19 日 Denver, Co. USA

② 小崎篤志, 森泰清

血中 S100A12 タンパク質の動脈硬化性血管障害イベントへの関与に関する研究 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010 年 5 月 29 日 岡山コンベンションセンター

③ Mori Y, Shiotsu Y, Nishimura M, Hatta T, Maki N, Iida K, Matsubara H, Kosaki A Increased plasma S100A12 level is associated with cardiovascular diseases in hemodialysis patients.

ASN's Annual Renal Week Meeting 2009 2009 年 10 月 30 日 San Diego, CA, USA