

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790452
 研究課題名 (和文) エンドセリン-1 と高血圧・腎不全・及び動脈硬化発症・進展との関与に関する疫学研究
 研究課題名 (英文) High level of plasma ET-1 predicts the development of hypertension after seven years
 研究代表者
 熊谷 俊一 (KUMAGAE SHUN-ICHI)
 久留米大学・医学部・助教
 研究者番号：20412504

研究成果の概要 (和文)：1,261 人の追跡を行った結果、1999 年のベースライン時における正常血圧者 814 人のうち、222 人が高血圧症に進展していた (血圧 \geq 140/90 mmHg かつ/または降圧薬内服中であつた場合を高血圧と規定)。血漿エンドセリン (ET)-1 濃度別に 4 群に分け (Q1: 0.3-3.7, Q2: 3.8-4.7, Q3: 4.8-5.6, Q4: 5.7-18.7 pg/ml) 解析を行った結果、最高値群において 8 年後に有意な高血圧への進展を認めた (オッズ比=1.57 ;95% CI, 1.09-2.27)。さらにその他の関連因子で補正を重ねても、高いオッズ比が得られた (1.87, 95%CI: 1.24-2.81)。高濃度 ET-1 は高血圧進展と関連があることより、高血圧との関連の深い脳血管疾患と ET-1 との関連も予測され、今後解析を重ねていく方針である。

研究成果の概要 (英文)：Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor derived from the endothelium. The present study was designed to determine whether high plasma ET-1 levels predict the development of hypertension. 1,492 subjects received a health examination in 1999. Eight years later, 1,261 subjects were re-examined. Of 814 normotensives at baseline, 222 subjects developed hypertension. We divided the baseline plasma ET-1 levels into quartiles. The odds ratio for the development of hypertension after 8 years was 1.79 (95% CI, 1.08-2.96) in the highest quartile vs. the lowest quartile of ET-1 level after adjustment for confounding factors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：エンドセリン、高血圧症、コホート研究、動脈硬化、解析・評価

1. 研究開始当初の背景

エンドセリンとは、1988年 Yanagisawa らにより発見された 21 個のアミノ酸塩基よりなるポリペプチドで、エンドセリン-1 (ET-1) とは、その遺伝子の異なる 3 つのファミリーのうちの一つである [1]。これまでその血管収縮作用・血管平滑筋等の細胞増殖作用等が知られており、ET-1 は血管内皮のみならず、血管平滑筋や心筋細胞においても生理活性を有することが解明されている [2-4]。

しかし、これらの見解の殆どは、動物において外因的な ET-1 の効果に関するものであり [5, 6]、体内を循環する ET-1 は様々な動態を示し、いまだ解明されていない点が多く残されている [7]。数人の研究者は、少数の高血圧者を対象とした研究において ET-1 は高レベルを呈すると報告しているが [8-10]、他方否定的な報告もある。しかしながら、多数の一般住民を対象とした疫学研究はこれまで類を見ない。

2. 研究の目的

我々は 1958 年より久留米市田主丸町の同一地区で経年的に行っている疫学調査の一環として、1999 年福岡県田主丸町の一般住民を対象とし、検診を実施し、血圧・BMI 測定、また ET-1 を含む血液生化学検査を行った。その結果、血漿 ET-1 レベルと高血圧症の間に有意な関連は見られなかった [11]。この報告は、血漿 ET-1 と高血圧の関係に焦点をあてた初めての大規模横断研究のひとつである。

そこで我々は 8 年後に追跡調査を行うこ

とにより、血漿 ET-1 レベルが将来の高血圧進展の予知因子となるかを検証することとした。

3. 研究の方法

我々は 1958 年以来、世界 7 カ国共同研究 (The Seven Country Study) の一環として、久留米市近郊の一農村 (旧浮羽郡田主丸町、現久留米市田主丸町) で定期的に住民検診を行ってきた。

本検診は約 2,000 人規模となるため、前年度より綿密かつ周到な準備を行い、町長および町役場との打ち合わせ、各地区の区長への説明会などを行った。

1999 年の田主丸検診では、40 歳以上の男女、合計 1,920 人が受診した。我々は身体計測、血圧測定、血液検査、心電図検査、頸動脈エコー、栄養調査を実施。受診者のうち、最終的に 1,450 人より空腹時血漿 ET-1 測定が可能であった。その 1,450 人を対象とし、我々は 7 年後に追跡調査を実施した。1999 年の検診受診者に対し個別に文書、電話にて召集し、病歴聴取や血圧測定、頸動脈エコー検査等を行った。会場に来場不可能な対象者に対しては自宅訪問も行い追跡率の向上に努めた。解析には統計ソフト SAS を用いて分析を行った。

4. 研究成果

1,261 人 (男性 494 人、女性 767 人) の追跡を完遂した (追跡率 87%)。その 1,261 人中、1999 年のベースライン時における正常血圧者 814 人のうち、222 人が 7 年後高血圧症に進展しており (血圧 $\geq 140/90$ mmHg かつ/また

は降圧薬内服中であった場合を高血圧と規定)、血漿 ET-1 レベルと高血圧進展との間には弱い関連傾向 ($p=0.074$) を認めた。そこで我々は、対象者を血漿 ET-1 レベル別に四分分割し、再解析を行った。その結果、ET-1 レベルの低い三群間では、高血圧進展リスクの明らかな差は認められなかったことから、その ET-1 レベルの低い三群 (Q1-3) を一群に統合し、ET-1 最高値群 (Q4) と比較した。その結果、年齢・性で補正した ET-1 低値群に対する最高値群の高血圧進展へのオッズ比=1.57 (95% CI, 1.09-2.27) であった。さらにその他の関連因子 (年齢、性、血清クレアチニン、BMI、空腹時血糖、空腹時インスリン) で補正を重ねても、高いオッズ比が得られた (1.87, 95% CI: 1.24-2.81)。

以上より、より高い血漿 ET-1 レベルは将来の高血圧進展の予知因子となると考えられる。

【考察】

我々は高レベル血症 ET-1 が高血圧進展の予知因子となるであろうとの仮説を立てた。この研究は、日本の一般住民において高レベル血漿 ET-1 と高血圧進展との因果関係を初めて実証するものである。

これまで動物モデルで ET-1 に起因する高血圧に関する報告や、少人数を対象とした研究で本態性高血圧患者において ET-1 が増加するという報告はある [8-10]。大規模横断研究において [11, 15]、血漿 ET-1 レベルは高血圧と有意な関連はないと報告された。The Rancho Bernardo Study において Kanaya らは [15] ET-1 レベルと収縮期血圧との間には男性において有意な関連はあるが女性においては関連がなく、また拡張期血圧は男性・女性双方において関連はないと報告した。我々もまた [11]、ET-1 は高血圧と関連はないと報

告した。一方、重症高血圧患者 [11, 18-20] およびアフリカ系アメリカ人 [21] を除いて、高血圧者において ET-1 は上昇しないことが広く知られている [16, 17]。このように、これまでの報告から、循環する血漿 ET-1 と将来の高血圧進展との関連は十分に理解されてはならず、そのメカニズムの検討も未だ不十分である。

しかしながら、いくつかの推測上のメカニズムは存在する。ET-1 は本態性高血圧の進展に影響を与える強力な血管収縮ペプチドとされる。加えて、Dong らは [22]、高血圧進展における ET-1 遺伝子の相違による性特異的な保護効果を示している。

腎機能も ET-1 と高血圧の関連に影響を与えるであろうとされる。我々の以前の研究 [11] やその他の研究において [25, 26]、腎機能低下により血漿 ET-1 レベルは上昇するとしている。慢性腎臓病 (CKD) 患者における ET-1 上昇は生物学的活性によるものか、それとも単純に免疫学的にそれ相応の力価を発揮するペプチドであるのか、いまだ不明な点が残っている。しかしながら、臨床前のデータは CKD において選択的 ET-1 type A (ET_A) 受容体拮抗薬が優先的にその受容体をブロックすることを示唆している [27]。腎機能と ET-1 の間に有意なトレンドは認められないが、この研究ではクレアチニンレベルは ET-1 最高値群においてより高く、またより高いクレアチニンレベルは高血圧進展の明らかな決定因子であることが示された (Table 3)。そこで、われわれは血清クレアチニン値を補正因子に加え、データを再解析した。各因子で補正後の高血圧進展のオッズ比は、ET-1 四群間中の最高値群は、残る三群を統合した群に比しより高値となった。

【今後の展望】

本研究の臨床的意義は、ヒトに於いても、ET-1拮抗作用が高血圧者に対して貢献する研究の開発に寄与する可能性を示す点である。事実エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンは高血圧ラットにおいて腎機能を正常化させ [28]、尿毒症ラットの腎不全の進行を抑制した [27]。Krumらは [20]、ボセンタンは本態性高血圧患者の血圧を優位に低下させることをすでに示唆しており、つまりそのような患者において ET-1 が血圧の上昇に寄与しているであろうことを示している。我々の研究は ET-1 レベルが著明に高い患者に対する薬剤の開発をさらに発展させる臨床的エビデンスのひとつとなりうるであろう。

結論として、この研究は血漿 ET-1 レベルは高血圧進展と明確な関連があることを実証した。この研究は日本の一般住民において血漿 ET-1 と高血圧進展との因果関係を初めて実証したものである。

【文献】

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332: 411-415.
2. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med*. 1995; 333: 356-363.
3. Schiffrin EL. Endothelin and endothelin antagonists in hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16: 1891-1895.
4. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14: 83S-89S.
5. Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest*. 1989;83: 1762-1767.
6. Pollock DM, Opgenorth TJ. Evidence for endothelin-induced renal vasoconstriction independent of ET_A receptor activation. *Am J Physiol*. 1993; 264: R222-226.
7. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation*. 1991; 84: 1457-1468.
8. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Eng J Med*. 1990; 322: 205.
9. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Horio T, Fukui T, Takeda T. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med*. 1990; 88: 614-618.
10. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Shirakami G, Itoh H, Yamada T, Arai H, Hosoda K, Suga SI, Jougasaki M, Ogawa Y, Nakajima S, Ueda M, Imura H. Application of monoclonal antibodies for endothelin to hypertensive research. *Hypertension*. 1990; 15: 734-738.
11. Hirai Y, Adachi H, Fujiura Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Imaizumi T. Plasma endothelin-1 level is related to renal function and smoking status but not to blood pressure: an epidemiological study. *J Hypertens*. 2004; 22:713-718.
12. Hino A, Adachi H, Toyomasu K, Yoshida N, Enomoto M, Hiratsuka A, Hirai Y, Satoh A, Imaizumi T. Very long chain N-3 fatty acids intake and carotid

- atherosclerosis: An epidemiological study evaluated by ultrasonography. *Atherosclerosis*. 2004; 176:145-149.
13. Ando K, Hirata Y, Shichiri M, Emori T, Marumo F. Presence of immunoreactive endothelin in human plasma. *FEBS Lett*. 1989; 245: 164-166.
 14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
 15. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Wassel Fyr CL. Endothelin-1 and prevalent coronary heart disease in older men and women (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2007; 99: 486-490.
 16. Davenport AP, Ashby MJ, Easton P, Easton P, Ella S, Bedford J, Dickerson C, Nunez DJ, Capper SJ, Brown MJ. A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects. *Clin Sci*. 1990; 78: 261-264.
 17. Miyauchi T, Yanagisawa M, Iida K, Ajisaka K, Suzuki N, Fujino M, Goto K, Masaki T, Sugishita Y. Age- and sex-related variation of plasma endothelin-1 concentration in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J*. 1992; 123: 1092-1093.
 18. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 303-308.
 19. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon III RO, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 753-758.
 20. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigation. *N Eng J Med*. 1998; 338: 784-790.
 21. Grubbs AL, Ergul A. A review of endothelin and hypertension in African-American individuals. *Ethn Dis*. 2001; 11: 741-748.
 22. Dong Y, Wang X, Zhu H, Treiber FA, Snieder H. Endothelin-1 gene and progression of blood pressure and left ventricular mass: Logitudinal findings in youth. *Hypertension*. 2004; 44: 884-890.
 23. Oishi S, Sasaki M, Sato T. Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*. 1994; 7: 717-722.
 24. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension*. 2008; 52: 452-459.
 25. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S, Ogura M, Inoue A, Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*. 1990; 15: 493-496.

26. Ottosson-Seeberger A, Ahlberg G, Hensen A, Lundberg JM, Alvestrand A. Hemodynamic effects of endothelin-1 and big endothelin-1 in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1037-1044.
27. Brochu E, Lacasse-M S, Moreau C, Lebel M, Kingma I, Grose JH, Lariviere R. Endothelin ET_A receptor blockade prevents the progression of renal failure and hypertension in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 1881-1888.
28. Karam H, Heudes D, Bruneval P, Gonzales MF, Löffler BM, Clozel M, Clozel JP. Endothelin antagonism in end-organ damage of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1996; 28: 379-385.

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

1. Kumagae, High Level of Plasma Endothelin-1 predicts Development of Hypertension in Normotensive Subjects, American Heart Association congress 2009, Nov. 16, 2009 in Orlando
2. 熊谷俊一 血漿エンドセリン-1は高血圧進展の予知因子となりうるか? ~8年間の疫学的追跡調査の結果より~, 2008年日本高血圧学会総会, 2008年10月, 札幌市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :

種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷 俊一 (KUMAGAE SHUN-ICHI)
 久留米大学・医学部・助教
 研究者番号 : 20412504

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号 :