

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590886

研究課題名（和文）心不全患者，虚血性心疾患患者に対する新たな診断マーカー

研究課題名（英文）The new biomarker to diagnose heart failure

研究代表者 長谷川 洋 (Hasegawa Hiroshi)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：50375656

研究成果の概要(和文)：心不全患者の血液サンプルを用いて，既知の血中因子や治療薬の心不全との関連，および，新規心不全関連血中因子の探索を目標とした。血中 P53 抗体は，本来変異 p53 に対するもので，循環器疾患患者において，優位な変化は認められなかったが，患者末梢血由来 mRNA の発現変化をみたところ，p53 および関連する因子に年齢および各種危険因子と相関する変化が認められた。一方，心不全において，心不全の進展に大きく関連している，各種のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, ARB) を投与している患者において，各種因子と内服している ARB の種類から，ARB の作用の薬剤間の違いについて検証を行ったところ，テルミサルタンはロサルタン内服患者に比較して，動脈硬化進展のサロゲートマーカーである内頸動脈壁厚 (IMT) の進展が有意に抑制されており，一方，やはり心血管疾患の予測因子である血中尿酸値は，ロサルタン内服患者で低い傾向にあることが示された。また，カンデサルタン内服患者では，家庭血圧測定において，心血管死と大きく関連する早朝高血圧が改善されていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the factors to detect the prognosis of the patients with heart failure, blood samples, clinical factors and medicine were screened. The anti-p53 antibody was not related to the severity of the heart failure. The prescription of telmisartan was related to the inhibitory effects on the progression of intima-media thickness of the carotid artery wall. The prescription of candesartan was related to the inhibitory effects on the morning hypertension, which was one of the risk factors of cardiovascular mortality.

交付決定額

(金額単位:円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2009 年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011 年度 | 100,000 | 30,000 | 130,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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:心不全, 虚血性心疾患, 心腎連関, 左室リモデリング

1. 研究開始当初の背景

心不全は心疾患の示す最終的な病態で，患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させるばかりではなく，生命を直接脅かす重篤な疾患である。近年の人口の高齢化によって患者数も増加の一途をたどっており，心不全の病態解明をその

発症予防，そして的確な診断方法，治療方法の開発が医学・医療の視点からだけでなく，社会的・経済的にも注目される課題となっている。

心不全の概念は研究の進歩と共に変化してきている。当初，心不全は心臓のポンプ機能障害による心拍出量の低下と，引き続き心室充満圧

の上昇から来る末梢血管抵抗の上昇、静脈の浮腫が病態と考えられていたが、その後、心不全患者においては交感神経系が亢進しており血中ノルエピネフリンが、また、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、エンドセリン系その他各種炎症性サイトカインの活性化が病態・予後と大きく関連していることが明らかとなり、心機能障害による心拍出量の低下に引き続いた代償性の神経液性因子活性化による心筋傷害、循環の破綻につながる悪循環がその病態の中心であり、診断・治療のターゲットたりうることが明らかとなってきた。アンジオテンシン受容体拮抗薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 受容体遮断薬は、すでに、心不全患者の生命予後改善効果に関して多くのエビデンスを有している。また、やはり心不全において心室・心房から分泌される心房性利尿ホルモン ANP・BNP は、診断にも治療薬としても臨床応用されている。

心不全に伴った血中液性因子の変化を捉えることは、診断のみならず、治療効果の判定や、治療薬の開発にもつながる重要な側面を有していることが明らかであるが、まだ明らかとなっていない、病態の本質に迫った因子の存在が示唆されている。一方、心不全には様々な原因疾患、修飾因子が関連しており、また、様々な因子が病態の進展を修飾しているが、それらを加味した研究も進んでいないのが現状であり、特に下記の問題点がクローズアップされている。

循環器疾患は、疾患人口も多いため疫学的な面が強調されて、大規模臨床試験の結果にもとづいた治療が推奨されている。しかし、我々のデータ (Mizukami M, Hasegawa H, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:S1-6.) においても、薬物の効果には、明らかに個人差があることは臨床によく経験することで、同一疾患に同じ薬剤を投与しても反応のよいヒト (responder) と効きの悪いヒト (non-responder) がいることが知られてきている。近年の大規模臨床試験に基づいた治療方法の選択は、言い方を変えると、個人差を無視した集団に対する統計学的情報を無理やり個人個人に適応させようとしているものである。個人差に基づいた病態の把握を行い、薬物の選択をすることによって、より高い治療効果が期待でき、結果として治療費抑制などの公衆衛生的な効果も期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、心不全患者の血液サンプルを用いて、既知の血中因子の心不全との関連、および、血新規心不全の探索を目標とし、分子が心不全進行そのものを反映するバイオマーカーにならないかを検証する。これらについて、病態や予後を含めて検証し、心不全の新たな血中マーカーの開発につなげるものとする。

3. 研究の方法

千葉大学附属病院および関連病院において

、症状、血液検査、胸部レントゲン、心電図、心臓超音波、胸部CTなどの検査の結果、心不全が疑われる患者様に、研究内容の説明・承諾書受諾の上、100名以上の様々な病態の心不全患者の急性期および慢性期の血液生化学スピッツ2本分(約20mL)の血液サンプルを採取し、遠心分離後得られた血清、血漿をそれぞれ -80°C に冷凍保存した。これらの心不全患者の原疾患、心不全重症度、既知の心不全マーカーとして知られているBNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド)、肝機能、腎機能、メタボリックシンドローム関連マーカー、各種炎症マーカーの測定を行い、各パラメーターを用いたデータベースを構築する。

4. 研究成果

血中 p53 抗体については、本来は癌組織における変異 p53 に対するもので、循環器疾患患者において、有意な変化は認められなかったが、患者末梢血由来 mRNA の発現変化をみたところ、p53 および関連する因子に年齢および各種危険因子と相関する変化が認められたことから、ひき続き、これらを解析し、各患者の短期予後 (1-2 年での、再入院、QOL、生存率)とも合わせて関連を解析している。

一方、心不全において、心不全の進展に大きく関連している、各種のアンジオテンシン II の受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, ARB) を投与している患者において、各種因子と ARB の種類から、ARB の作用の薬剤間の違いについて検証を行った。テルミサルタン内服患者とロサルタン内服患者について、前向きに一年間経過を追って比較したところ、動脈硬化進展のサロゲートマーカーであり心不全を含む心血管死の予測因子である内頸動脈壁厚 (IMT) の進展がテルミサルタン内服患者において有意に抑制されており、一方、やはり心血管疾患の予測因子である血中尿酸値は、ロサルタン内服患者で低い傾向にあることが確認された。テルミサルタンは peroxisome proliferator-activated receptor γ 作用を有し、脂質改善作用、アディポネクチン等メタボリック症候群関連因子改善作用を有する可能性が指摘されていたが、今回の結果ではそれらの因子に有意な違いは認められなかった (Hasegawa H, Takano H, Narumi H, Ohtsuka M, Mizuguchi T, Namiki T, Kobayashi Y, Komuro I. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res.* 34:1179-1184, 2011.)。また、カンデサルタン内服患者では、前向き二ヶ月間の追跡中央差によって、家庭血圧測定において、心血管死と大きく関連する早朝高血圧が、他の ARB と比較して有意に改善されていることを明らかにした (Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of

Switching from Telmisartan, Valsartan, Olmesartan, or Losartan to Candesartan on Morning Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 34, 86-91, 2012.)。

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 12 件)

英文論文 6 件(すべて査読あり)

1. Kameda Y, Hasegawa H, Kubota A, Tadokoro H, Kobayashi Y, Komuro I, Takano H. Effects of Pitavastatin on Pressure Overload-Induced Heart Failure in Mice. *Circ J.* 76: 1159-1168, 2012.

2. Uchiyama R, Hasegawa H, Kameda Y, Ueda K, Kobayashi Y, Komuro I, Takano H. Role of regulatory T cells in atheroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor. *J Mol Cell Cardiol* 52: 1038-1047, 2012.

3. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of Switching from Telmisartan, Valsartan, Olmesartan, or Losartan to Candesartan on Morning Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 34, 86-91, 2012.

4. Takano H, Hasegawa H, Narumi H, Shindo S, Mizuma H, Kuwabara Y, Kobayashi Y, Komuro I. Effects of valsartan and amlodipine on home blood pressure and cardiovascular events in Japanese hypertensive patients: a subanalysis of the VART. *J Hum Hypertens.* 1-8, 2011 (Epub ahead of print).

5. Hasegawa H, Takano H, Komuro I. Therapeutic Implications of PPARgamma in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res* 2010, 2010 (on line).

6. Ueda K, Takano H, Niitsuma Y, Hasegawa H, Uchiyama R, Oka T, Miyazaki M, Nakaya H, Komuro I. Sonic hedgehog is a critical mediator of erythropoietin-induced cardiac protection in mice. *J Clin Invest.* 120: 2016-2029, 2010.

和文論文 6 件(すべて査読なし)

7. 長谷川洋, 高野博之 PPAR *血管医学* 2012 (in press).

8. 長谷川洋, 小室一成 心不全の新しい発生機序と再生治療 *日本臨牀内科医会会誌* 24: 628-634, 2010.

9. 長谷川洋, 南野徹 細胞老化と炎症 *血管医学* 12: 31-39, 2010.

10. 長谷川洋, 小室一成. 虚血性心疾患に対する G-CSF 治療 *循環器科* 66: 417-423, 2009.

11. 長谷川洋, 小室一成 高血圧性, 弁膜症性心不全 *医学のあゆみ* 232:309-315, 2009.

12. 長谷川洋, 小室一成 拡張障害型心不全 *Medical Practice* 26:1924-1929, 2009.

[学会発表](計 9 件)

国内学会発表 5 件

1. 久保田 暁彦, 長谷川洋 The roles of regulatory T cells in the atheroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor 日本循環器学会総会, 2012 年 3 月 16 日, 福岡国際会議場

2. 長谷川洋 バルサルタンおよびアムロジンの家庭血圧および心血管イベントに対する効果の検討 (VART サブ解析) 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011 年 10 月 20 日, 栃木県総合文化センター

3. 長谷川洋 Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients -TALENT study- 日本心臓病学会総会, 2011 年 9 月 25 日, 神戸ポートピア ホテル

4. 長谷川洋, et al. テルミサルタンとロサルタンの心血管リモデリングに対する効果の比較 - TALENT 試験 - 第 33 回日本高血圧学会, 2010 年 10 月 15 日, 福岡

5. Hiroshi Hasegawa, Hiroyuki Takano, Issei Komuro. G-CSF therapy for acute myocardial infarction: Studies of animal experiments give valuable hints to clinical trials. The 26 th Annual Meeting of ISHR Japanese Section. 2009年12月5日, 北海道大学, 札幌

国際学会発表 4 件

6. Yoshihito Kameda, Hiroshi Hasegawa, Akihiko Kubota, Hiroyuki Tadokoro, Yoshio Kobayashi, Hiroyuki Takano, Effect of Pitavastatin on Pressure Overload-Induced Heart Failure in Mice *American College of*

Cardiology 2012, 2012年3月26日, 米国シカゴ

7. Hiroshi Hasegawa, Hiroyuki Takano, Raita Uchiyama, Kazutaka Ueda, Yoshihito Kameda, Yoshio Kobayashi, Issei Komuro
Role of Regulatory T Cells in Atheroprotective Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor. American Heart Association 2011, 2011年11月15日, 米国オーランド
8. H. Hasegawa, H. Takano, H. Narumi, S. Shindo, H. Mizuma, Y. Kuwabara, Y. Kobayashi, I. Komuro
Effects of valsartan and amlodipine on home blood pressure and cardiovascular events in Japanese hypertensive patients: a subanalysis of the VART
European Society of Cardiology 2011, 2011年8月30日, パリ フランス
9. Hiroshi Hasegawa, et al. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular remodeling in Japanese hypertensive patients.
European Society of Cardiology 2010年8月31日, Stockholm, Sweden

[図書](計1件)

1. 長谷川洋, 小室一成 拡張型心筋症 循環器疾患最新の治療 2010-2011, 2010年, 4/567. 南江堂
6. 研究組織
(1)研究代表者 長谷川 洋
(Hasegawa Hiroshi)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号:50375656