

機関番号：37140

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790591

研究課題名（和文） 熱ショック蛋白と動脈硬化の関連を疫学的に解明する

研究課題名（英文） **The association between heat shock protein 27 and atherosclerosis :  
Epidemiological study in a Japanese general population**

研究代表者

村山 恭子（MURAYAMA KYOKO）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30536834

研究成果の概要（和文）：

Heat Shock Protein (HSP)は、幅広い生物種で高度に保たれた分子シャペロンであり、HSP27は急性冠症候群、炎症性疾患との関連性が報告されている。喫煙は動脈硬化危険因子の一つであり、酸化ストレスとの関連性が知られているが、これまでに HSP27 と喫煙などの動脈硬化危険因子との関連については明らかにされていない。我々は、2008年、2009年に長崎県宇久町の一般住民検診において健常な男女住民に対し Heat Shock Protein (HSP)27 を測定し、動脈硬化危険因子との関連を検討した。対象者は40歳以上の男女で総数451人（男性167人、女性284人）、平均年齢65.7歳であった。HSP27に対する単変量解析の結果、収縮期血圧、拡張期血圧、喫煙歴、尿酸、血清クレアチニン濃度、e-GFR、冠動脈疾患の既往が有意に相関した。これは HSP27 と喫煙や腎機能障害などの動脈硬化危険因子との関連を認めた初めての大規模疫学研究である。今後、動脈硬化危険因子を有する患者において、HSP27 が動脈硬化性疾患に対するバイオマーカーとなることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Heat shock proteins (HSP) works as “chaperons” to affect protein folding of newly synthesized or denatured proteins. HSP 27 can be expressed during ischemic heart disease as the results of oxidative stress. Habitual smoking is well known to be associated with oxidative stress. However, no large epidemiological study has assessed HSP27 levels in apparently healthy subjects with habitual smoking and other atherogenic risk factors. We investigated whether atherogenic risk factors are associated with HSP 27 in a Japanese general population. A total of 451 residents (167 men and 284 women, mean age  $65.7 \pm 9.4$  years) underwent a complete history and physical examination, determination of blood chemistries, including plasma levels of HSP 27. HSP 27 levels were measured by ELISA. HSP 27 levels were elevated according to the amount of cigarettes they smoked and e-GFR invertedly. The present study demonstrated that plasma levels of HSP 27 shows strong and dose-response association with habitual smoking and e-GFR in an apparently healthy population.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2010年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

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：社会医学、循環器・高血圧、動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

Heat Shock Protein (HSP)は、幅広い生物種で高度に保存された分子シャペロンで、その分子量によって、低分子量 HSP(HSP25, HSP27, HSP28)、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90、HSP110 のファミリーに分類されている。中でもタンパク質機能に影響を及ぼすストレスに応答して発現する HSP27,60,70 は、タンパク質の恒常性維持の中樞を担うとともに、近年、血管障害の新しいマーカーとして注目されている。HSP ファミリーは、低酸素、再還流、抗酸化ストレスにより分泌されると考えられ、冠動脈疾患のような血管障害において出現すると言われているが、未だ十分な検討がなされていない。また、動脈硬化プラークや冠動脈危険因子との関連も検討されているが詳細は不明である。

## 2. 研究の目的

現在、HSP27 と急性冠症候群、炎症性疾患及び悪性疾患との関連性が報告されているが健常者に対する報告例はない。

今回、総数 451 人の一般住民検診受診者において、HSP27 と動脈硬化危険因子との関連を検討することとした。

## 3. 研究の方法

### 3-1) 対象者

2008 年、2009 年に長崎県宇久町の一般住民検診において健常な男女住民に対し Heat Shock Protein (HSP)27 を測定した。対象者は 40 歳以上の男女で総数 451 人（男性 167 人、女性 284 人）、平均年齢 65.7 歳であった。

|   | Men(n=167) | Women(n=284) | Total(n=451) |
|---|------------|--------------|--------------|
| Age(years)                                | 66.6±8.6   | 65.1±9.9     | 65.7±9.4     |
| Systolic blood pressure(mmHg)             | 134.7±17.0 | 136.2±17.8   | 135.7±17.5   |
| Diastolic blood pressure(mmHg)            | 81.7±10.7  | 79.4±9.7     | 80.3±10.1    |
| Total cholesterol(mg/dl)                  | 193.6±31.4 | 206.8±33.9   | 201.9±33.6   |
| HDL-cholesterol(mg/dl)                    | 54.8±13.9  | 61.9±14.0    | 59.3±14.4    |
| LDL-cholesterol(mg/dl)                    | 115.4±29.7 | 125.9±32.0   | 122.0±31.5   |
| Triglycerides(mg/dl)                      | 108.0±17.7 | 90.0±47.1    | 96.6±58.0    |
| Blood urea nitrogen(mg/dl)                | 18.8±5.1   | 17.4±4.9     | 17.9±5.0     |
| Creatinine(mg/dl)                         | 0.86±0.17  | 0.67±0.14    | 0.74±0.18    |
| Estimated GFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 72.2±15.6  | 71.1±16.3    | 71.5±16.0    |
| Hemoglobin A <sup>1c</sup> (%)            | 5.2±0.6    | 5.1±0.5      | 5.2±0.6      |
| High sensitive C reactive protein(mg/dl)  | 0.090±0.12 | 0.076±0.22   | 0.081±0.19   |
| Heat shock protein27(μg/l)                | 72.0±44.0  | 72.8±72.3    | 72.5±63.6    |
| Smoking status(%)                         | 18.7       | 2.9          | 8.7          |
| Alcohol intake(%)                         | 68.7       | 19.9         | 38.0         |
| Hypertensive medication(%)                | 58.4       | 50.0         | 53.1         |
| Diabetic medication(%)                    | 12.0       | 3.2          | 6.4          |
| Hyperlipidemic medication(%)              | 29.3       | 38.2         | 34.9         |
| Coronary artery disease(%)                | 9.2        | 8.2          | 8.6          |

### 3-2) 調査方法

これまでの治療歴や喫煙・飲酒の習慣をアンケート調査で行った。血圧は座位にて 3 分間の間隔をあけて 2 回測定し、2 回目の血圧を採用した。尚、血圧測定の際には、少なくとも 30 分前の激しい運動や喫煙は禁止した。拡張期血圧は、第 5 点の値を解析に使用した。血液は上腕静脈から採取し、その後 1 時間以内に遠心分離を行った。HSP27 は凍結血清により ELISA 法を用いて測定を行った。また、腎機能評価の指標となる e-GFR (糸球体濾過量) は、 $194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287} \times *0.739$  (\*女性の場合)(Cr:酵素法で測定した血清クレアチニン) で算出した。

### 3-3) 解析

HSP27 は対数変換を行い解析に用いた。anti-log 後の値を表に示した。結果は、means ±SD にて表示した。高血圧、脂質異常症、糖尿病、冠動脈疾患の治療歴は、ダミー変数化した。単変量解析により、HSP27 濃度を目的変数にして、各パラメーターとの関連の検討を行った。喫煙の有無と GFR 値をそれぞれ横・縦軸にして、それぞれの群での

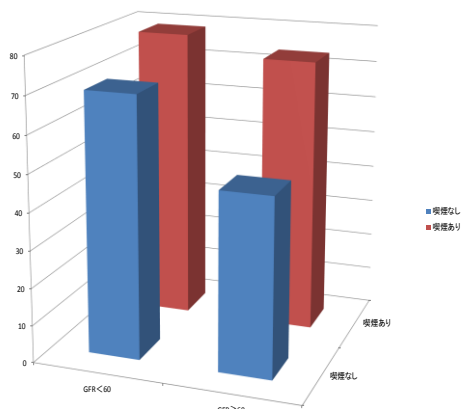
HSP27 濃度の比較を年齢・性別で補正した共分散分析の結果を用いて hierarchical model を作った。統計的な有意性は、 $p < 0.05$  とした。すべての解析は、SAS システムで行った。

#### 4. 研究成果

生活習慣病に関して、高血圧治療者は、男性 58.4%、女性 50.0%、全体 53.1% と有病率は高く、脂質異常症や糖尿病治療者はそれぞれ 34.9%、6.4% であった。糖尿病治療者は他と比べ低かった。血清 HSP27 濃度は、非対称分布していた。男性  $72.0 \pm 44.0$ 、女性  $72.8 \pm 72.3$  ( $\mu\text{g/L}$ ) であり、男女差は認めなかった。

HSP27 に対する単変量解析の結果、収縮期血圧 ( $p=0.0409$ )、拡張期血圧 ( $p=0.0123$ )、喫煙歴 ( $p=0.0116$ )、尿酸 ( $p=0.0003$ )、血清クレアチニン濃度 ( $p=0.0005$ )、e-GFR ( $p=0.0036$ )、冠動脈疾患の既往 ( $p=0.0028$ ) が HSP27 と有意に相関したが、炎症マーカーとしての高感度 CRP や動脈硬化の指標の一つである脂質系との相関は見られなかった。 ( $\beta \pm \text{SE}$ , NS)

喫煙の有無と e-GFR 値の 2 群をそれぞれ縦・横軸にして、それぞれの群での血清 HSP27 濃度の比較を年齢・性別で補正した共分散分析を用いて hierarchical model を作った。



この研究において、HSP27 と動脈硬化性疾患の危険因子である喫煙や腎機能障害との関連が示された。これは、HSP27 に関する初めての大規模疫学研究である。今後、動脈硬化危険因子を有する患者において、HSP27 は新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 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 0 件)

[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

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

村山 恭子 (MURAYAMA KYOKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30536834

(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：