

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591077

研究課題名(和文)心血管バイオマーカー・リンケージ解析と心血管疾患予防のための包括的治療戦略の構築

研究課題名(英文) Linkage analysis of novel biomarkers for the construction of preventive and therapeutic strategies in cardiovascular diseases

研究代表者

清野 精彦 (SEINO, Yoshihiko)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：10163073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ステージB安定冠動脈疾患において、睡眠時無呼吸と冠動脈粥状硬化重症度、Hs-TnT、BNP、sLOX-1の上昇(潜在性心筋傷害MMI、かくれ不安定プラーク)が密接に関連することを明らかにした。sLOX-1上昇はthin-cap fibroatheroma破裂で特徴付けられ、強力スタチン治療によりHs-TnT低下(MMI抑止)、冠動脈カテーテル治療周術心筋傷害が予防された。ステージB心不全におけるMMIに関し、血中コレステロール値および単球cytokine産生能とのクロストーク(負の相関)を明らかにした。ステージ毎にサロゲートマーカーを設定した包括的治療構築が重要である。

研究成果の概要(英文)：To construct preventive and therapeutic strategy in cardiovascular diseases, we have applied linkage analyses in novel cardiovascular biomarkers in stage A or B and C patients. Even in patients with stable coronary artery disease, severity of SAS (AHI) significantly correlated with elevation of Hs-TnT, BNP, and sLOX-1 (detection of minor myocardial injury : MMI and silent vulnerable plaque). Elevation of sLOX-1 was characterized by ruptured thin-cap fibroatheroma. Strong statin therapy lowered Hs-TnT (deterrent of MMI) and attenuated periprocedural myocardial injury following PCI. Concerning the MMI in chronic heart failure, we revealed cross-talk between MMI and serum cholesterol levels and production of monocyte pro-inflammatory cytokines. It is important to select and set the high-precision surrogate biomarkers according to the heart failure stages and construct the comprehensive therapeutic strategies.

研究分野：循環器内科学

キーワード：バイオマーカー 心不全 潜在性心筋傷害 不安定プラーク 睡眠時無呼吸 高感度トロポニン sLOX-1 MMP-9

1. 研究開始当初の背景

最新の慢性心不全診療ガイドラインでは、ステージ A~D が提示され、心不全発症以前からの対策の重要性が提示されている。しかし、ステージ A、B に対する治療、特に心血管血液生化学バイオマーカーに基づいた包括的治療に関する研究はなされていない。1993 年、我々は世界に先駆けて慢性心不全症例においてトロポニン T (TnT) および心臓型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の測定により潜在性心筋傷害 (MMI) が検出され、BNP とともに独立した予後規定因子であることを報告し、現在、国内外のガイドラインに引用されている。さらに、高血圧症例でも約 20% の症例で MMI が検出され、予備的検討により、心肥大、インスリン抵抗性、BNP 高値、腎障害などが MMI の発現に関連していること、高血圧症例でも長期予後規定因子として重要であることを考察している。また、急性冠症候群のみならず安定冠動脈疾患症例でも不安定プラークが潜在していることを、冠動脈先端画像解析 (血管内超音波、血管内視鏡、光干渉断層法) により観察しており、新規不安定プラークマーカーの測定によりかくれ不安定プラークを検出し、予防治療の指標とすることが期待される。心血管疾患発症前・準備状態からのリスク精緻化と、バイオマーカーをサロゲートとする包括的治療戦略を構築する。

2. 研究の目的

慢性心不全や高血圧症例において、血中高感度トロポニン T (Hs-TnT)、H-FABP などの測定により MMI が検出され、この病態は、心肥大、心筋代謝障害、神経内分泌因子亢進、炎症・免疫機序、ミトコンドリア機能障害などに起因しているとする仮説について検証する。さらに安定冠動脈疾患症例でも既に不安定プラークが潜在していることを報告しており、この点について、血中 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、soluble Lectin-like Oxidized LDL Receptor-1 (sLOX-1) など不安定プラークマーカーと Hs-TnT、H-FABP など心筋傷害マーカーを測定・分析することにより、それらの病態進展について分析する。また、メタボ・肥満症例における睡眠時無呼吸症候群 SAS に注目し、心血管バイオマーカー、脂質異常症、糖代謝異常、動脈硬化指標とを対比分析し、リスク精緻化と治療介入を試みる。

3. 研究の方法

Stage A (メタボ、高血圧、糖尿病) または Stage B で SAS が疑われる症例、Stage B (安定冠動脈疾患) で心臓カテーテル検査を受ける症例、Stage C (急性冠症候群、心不全増悪入院) 症例を対象に、心筋傷害マーカー、新規不安定プラークマーカー、心筋ストレスマーカーなどを測定し、心血管疾患リスク精緻化と心血管バイオマーカーを指標とする包括的治療戦略を構築する。

4. 研究成果

安定冠動脈疾患において、SAS 重症度 (AHI) と CAG 粥状硬化重症度 Gensini score、Hs-TnT、BNP、sLOX-1 の上昇 (MMI とかくれ不安定プラーク検出) が密接に関連することを明らかにした。また pre-DM stage から DM 発症群と同様に黄色プラークで特徴付けられる不安定プラークが検出されることを示した。光干渉断層法により sLOX-1 上昇は thin-cap fibroatheroma の破裂で特徴付けられ、強力スタチン治療により Hs-TnT 低下 (MMI 抑止)、冠動脈カテーテル治療周術心筋傷害が予防されることを発表した。さらに remote ischemic preconditioning でも周術心筋傷害が抑止されることを示した。慢性心不全における MMI に関して、血中コレステロール値および循環血中単球の cytokine 産生能とのクロストーク (負の相関) を明らかにした。さらに Stage A や pre Stage A (検診集団) であっても Hs-TnT や BNP の軽微な上昇 (微細な MMI) が古典的リスクファクターとは独立した予後予測マーカーであることを提示した。Stage ごとに、精度の高い心血管バイオマーカーをサロゲートとして設定することにより、包括的治療基盤を構築することが重要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

Kitamura M, Hata N, Takayama T, Hirayama A, Ogawa M, Yamashina A, Mera H, Yoshino H, Nakamura F, Seino Y, Different Characteristics of Cardiac Biomarkers to Decide and Predict the Culprit Lesions in Patients with Suspicious Acute Coronary Syndrome, Heart and Vessels, 査読有, in press
Inami T, Seino Y, Shimura T, Kurihara O, Murakami D, Munakata R, Takano M, Ohba T, Shimizu W, Linkage of sleep disordered breathing and acute aortic

dissection with patent false lumen, Heart and Vessels, 査読有, in press

Momomura S, Seino Y, Kihara Y, Adachi H, Yasumura Y, Yokoyama H, Wada H, Ise T, Tanaka K, Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study., Circulation Journal, 査読有, 79 巻, 2015 年, 981-990
DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0221

Kurihara O, Takano M, Seino Y, Shimizu W, Mizuno K, Coronary atherosclerosis is already ongoing in pre-diabetic status: Insight from intravascular imaging modalities, World Journal of Diabetes, 査読有, 6 巻, 2015 年, 184-191
DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.184

Seino Y, Otsuka T, Expanding the role of cardiac biomarkers—natriuretic peptides and troponins—further in pre-Stage A, Hypertension Research, 査読有, 38 巻, 2015 年, 11-12
DOI:10.1038/hr.2014.145

Nakagomi A, Seino Y, Noma S, Kohashi K, Kosugi M, Kato K, Kusama Y, Atarashi H, Shimizu W, Relationships between the Serum Cholesterol Levels, Production of Monocyte Proinflammatory Cytokines and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure, Internal Medicine, 査読有, 53 巻, 2014 年, 2415-2424
DOI:10.2169/internalmedicine.53.2672

Setsuta K, Seino Y, Mizuno K, Heart-type fatty acid-binding protein is a novel prognostic marker in patients with essential hypertension, International Journal of Cardiology, 査読有, 176 巻, 2014 年, 1323-1325
DOI:10.1016/j.ijcard.2014.07.150

Otsuka T, Kato K, Kachi Y, Ibuki C, Seino Y, Kodani E, Kawada T, Serum Cystatin C, Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate, and the Risk of Incident Hypertension in Middle-Aged Men, American Journal of Hypertension, 査読有, 27 巻, 2014 年, 596-602
DOI: 10.1093/ajh/hpt164

Kurihara O, Takano M, Yamamoto M, Shirakabe A, Kimata N, Inami T,

Kobayashi N, Munakata R, Murakami D, Inami S, Okamatsu K, Ohba T, Ibuki C, Hata N, Seino Y, Impact of Prediabetic Status on Coronary Atherosclerosis: A multivessel angioscopic study, Diabetes Care, 査読有, 36 巻, 2013 年, 729-733
DOI: 10.2337/dc12-1635

Kitamura M, Hata N, Takayama T, Hirayama A, Ogawa M, Yamashina A, Mera H, Yoshino H, Nakamura F, Seino Y, High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test-Comparison between cardiac markers, Journal of Cardiology, 査読有, 62 巻, 2013 年, 336-342,
DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.06.005

Kobayashi N, Takano M, Hata N, Kume N, Yamamoto M, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Shirakabe A, Otsuka T, Seino Y, Mizuno K, Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a valuable diagnostic marker for rupture of thin-cap fibroatheroma: Verification by optical coherence tomography, International Journal of Cardiology, 査読有, 168 巻, 2013 年, 3217-3223
DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.110

Yamamoto M, Seino Y, Otsuka T, Kurihara O, Negishi K, Murakami D, Takano M, Mizuno K, Identification of high-risk plaques associated with peri-procedural myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention: Assessment by high-sensitivity troponin-T measurements and optical coherence tomography, International Journal of Cardiology, 査読有, 168 巻, 2013 年, 2860-2862
DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.134

Kobayashi N, Hata N, Kume N, Yokoyama S, Takano M, Shinada T, Tomita K, Shirakabe A, Inami T, Seino Y, Mizuno K, Detection of acute aortic dissection by extremely high soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) and low troponin T levels in blood, International Journal of Cardiology, 査読有, 165 巻, 2013 年, 557-559

DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.001
Otsuka T, Munakata R, Kato K, Kodani E, Ibuki C, Kusama Y, Seino Y, Kawada T, Oscillometric measurement of brachial artery cross-sectional area and its relationship with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in a middle-aged male population, Hypertension Research, 査読有, 36 巻, 2013 年, 910-915

DOI: 10.1038/hr.2013.56

Inami T, Seino Y, Otsuka T, Yamamoto M, Kimata N, Murakami D, Takano M, Ohba T, Ibuki C, Mizuno K, Links between sleep disordered breathing, coronary atherosclerotic burden, and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease, Journal of Cardiology, 査読有, 60 巻, 2012 年, 180-186

DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.03.003

Tajika K, Okamatsu K, Takano M, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Kobayashi N, Ohba T, Hata N, Seino Y, Mizuno K, Malondialdehyde-modified low-density Lipoprotein is a Useful Marker to Identify Patients With Vulnerable Plaque., Circulation Journal, 査読有, 76 巻, 2012 年, 2211-2217

DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0183

Ibuki C, Seino Y, Otsuka T, Kimata N, Inami T, Munakata R, Mizuno K, Switching to Pitavastatin in Statin-Treated Low HDL-C Patients Further Improves the Lipid Profile and Attenuates Minute Myocardial Damage, Journal of Clinical Medicine Research, 査読有, 4 巻, 2012 年, 385-392

DOI: 10.4021/jocmr1108w

[学会発表](計 27 件)

Seino Y, Inami T, Munakata R, Shimura T, Uchiyama S, Maruyama M, Takano M, Ohba T, Shimizu W, SAS-CHSARC Network: The Chiba-Hokusoh Sleep Apnea Regional Collaborative (CHSARC) Network for the Earlier Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea Syndrome, 日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日, リーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)
Munakata R, Yamamoto T, Shirakabe A,

Inami T, Hosokawa Y, Akutsu K, Sato N, Hata N, Seino Y, Tanaka K, Troponin T as a predictor for the responsiveness to the conventional therapy during a short-term prognostic factor in acute decompensated heart failure patients associated with severe aortic stenosis, Acute Cardiac Care 2013, 2013 年 10 月 12 日, マドリード(スペイン)
Seino Y, Early diagnostic and prognostic value of cTnT hs and NT-proBNP in cardiac emergency rooms, Agenda proCardio Symposium, 2013 年 8 月 29 日, アムステルダム(オランダ)

[図書](計 1 件)

清野 精彦, 南江堂, 循環器疾患最新の治療 2014-2015, 39-44

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清野 精彦 (SEINO, Yoshihiko)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10163073

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

高野 雅充 (TAKANO, Masamichi)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 40287719

小林 宣明 (KOBAYASHI, Nobuaki)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80366674

稲見 徹 (INAMI, Toru)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00468753

栗原 理 (KURIHARA, Osamu)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00614794

北村 光信 (KITAMURA, Mitsunobu)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90557464

大塚 俊昭 (OTSUKA, Toshiaki)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80339374