

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790744

研究課題名（和文）循環器系疾患の病態解析と循環器予防学の確立

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of cardiovascular disease and preventive cardiology

研究代表者

水野 由子（MIZUNO, YOSHIKO）

東京大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：80436477

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：近年、循環器疾患の罹患率上昇に伴い、動脈硬化性疾患予備群の増加が危惧されている。疾病の予防と早期発見を目指す予防医学に欠かせないのは疫学研究であり、健常人の集団から均質的な情報を引き出し包括的な臨床研究を行うことは重要である。申請者は、東京大学検診部のデータベース構築に携わり、横断・コホート研究を多面的に行ってきた。酸化ストレスに着目した研究では、生体内の酸化促進因子である慢性炎症や感染が動脈硬化に及ぼす影響に焦点をおき、鉄過剰状態が、動脈硬化を促進的することを見出した他、凍結保存血清の酸化促進因子を測定し影響を分析した。また、潜在的な甲状腺機能異常と循環器疾患の関りについても新たな知見を得た。

研究成果の概要（英文）：Cardiovascular disease is one of the main causes of death in Japan and the related medical expenses are bigger than those for cancer. Preventive cardiology, which was initiated by the Japanese medical society in 2000, is now regarded as a key solution to the problem. In light of the need for novel approaches, we sought to elucidate mechanisms of atherosclerosis by conducting comprehensive research in healthy subjects. Firstly, we built a database with information from medical check-up, thereafter conducted cross-sectional and prospective studies. One of our recent findings regarding oxidative stress suggests that excessive state of serum iron levels in healthy patients is associated with subclinical atherosclerosis. We also elucidated the impact of thyroid dysfunction on early atherosclerosis, along with measuring oxidative stress levels in stored blood samples.

研究分野：循環器内科学

キーワード：循環器疾患 動脈硬化 検診データ 疫学研究 酸化ストレス 甲状腺機能 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

心血管病、脳梗塞などの動脈硬化性疾患は我が国における死因の上位を占め、関連する医療費の割合は悪性新生物を抜き最大とされる。致死率の高い心血管疾患ではあるが、1980年代に米国から始まった循環予防医学(Preventive Cardiology)の概念は先進国において広く啓発され、これまでに一定の予防効果が得られている。日本でも2000年には、学会主導の循環予防医学への取り組みが始まり、心血管疾患の予防は今や我が国の医療における重要な課題といえる。疾病に関する一般市民への啓発にいち早く着眼したことが米国の優れた成果とすれば、疾病予防と早期発見を目的とする人間ドックなどの日本特有の医療サービスは世界に誇れるシステムである。実際、生活習慣病及び動脈硬化性疾患の予防を目的とする心血管ドックの認知度は高く、当研究機関の検診部においても2007年の発足以来、受診者の約20%が心血管ドックを受け、再受診率も高い。一方、循環予防医学で欠かせないのは疫学研究である。近年、本邦でも介入研究や登録研究などの前向き循環器大規模臨床試験が行われ、ガイドラインの作成をはじめエビデンスに基づく診療の推進に役立てられているが、健常人に焦点を置いた検診発の観察研究や後ろ向きコホート研究も予防医学に欠かせない。

## 2. 研究の目的

近年わが国において循環器疾患の罹患率は格段に上昇し、それに伴いメタボリックシンドローム等を含む動脈硬化性疾患予備群の増加が危惧されている。疾病の予防と早期発見を目指す循環予防医学に欠かせないのは疫学研究である。健常人の母集団から、臓器領域を越えた多くの均質的な情報を引き出し包括的な臨床研究を行うことは、新規の病態メカニズムの探索にも繋がる。東大学医学部附属病院検診部のデータベースを構築し、「検診の特殊性」を活かした横断研究を行い、動脈硬化性疾患の発症リスクや危険因子に関し古典的な生体指標にとどまらない知見を得ることが本研究の目的である。

### 1. 研究の方法

(1) 検診や人間ドックの浸透に伴い、健常人において無症候性の潜在性甲状腺機能低下症(subclinical hypothyroidism(SCH):甲状腺刺激ホルモン(TSH)> 4.31  $\mu$  IU/ml, サイロキシン(T4):正常)が散見されるが、甲状腺ホルモン補充治療の介入の是非は定まらない。一般に、顕在性の甲状腺機能低下症においては、肝臓のLDL(Low-density lipoprotein)レセプターの減少によりLDLコレステロールが著増する一方、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)低下により、HDL(High-density lipoprotein)コレステロールも増加する。これらの脂質異常は動脈硬化の進行を促し、その結果として甲状腺機能低下症における心血管疾患の危険性が増すため(Tseng FY. et al. J Am Coll Cardiol.60:730-737, 2012)、積極的な治療介入が推奨される(2007 Joint

statement of AACE, ATA and ES)。また、顕在性の甲状腺機能低下状態では脂質異常と異なる機序として、高血圧、炎症反応(C reactive protein: CRP)、高ホモシスチン血症などの心血管病危険因子の増強や、血管 nitric oxide(NO)の産生低下に起因する血管内皮機能障害、レニンアンジオテンシン系(Renin-Angiotensin system)/Angiotensin receptor 1(ATR1)への作用が存在し、動脈硬化に促進的に働くと考えられている。しかし、甲状腺機能低下が脂質異常と独立した形で動脈硬化を促進するかに関し不明な点が多い。本研究では、治療介入の是非が定まらない潜在的甲状腺機能低下症において頸部の早期動脈硬化が進行しているかにつき検討する。

(2) 動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、脳卒中)の危険因子として、炎症因子・感染が重要であることは以前から指摘され、生体内の酸化促進因子である炎症因子・感染と酸化抑制因子の組み合わせによる動脈硬化性疾患リスクへの影響も知られている。酸化ストレスはメタボリックシンドロームの基本病態であるインスリン抵抗性を惹起し、耐糖能異常の原因となるほか(Houstis N. et al.

Nature 440:944-948, 2006)、高血圧や動脈硬化の原因である。申請者らのこれまでの検討でも、酸化ストレス因子の1つであるlipid hydroperoxides (LOOH)が冠動脈疾患患者の予後予測因子であり(J Am Coll Cardiol. 25:51(12):1196-202, 2008)、また同患者群において喫煙と炎症関連因子ICAM-1(Intercellular adhesion molecule-1)が早期動脈硬化(頸動脈内膜中膜複合体厚)の進展に相補的に関わり、酸化ストレスと炎症が動脈硬化の進展にかかわることを示してきた。一方、血中フェリチンと鉄摂取量が男性の心筋梗塞発症に関連すると報告されて以来(Circulation. 86: 803-811,1992)、酸化ストレス指標である鉄と動脈硬化については広く検討され、頸部動脈硬化に関する大規模試験SHIP (the study of health in Pomerania) studyでは、血中フェリチン値の高い男性において頸動脈のプラークの出現率が高いことが示された。フェリチン上昇が動脈硬化に関与する背景としては、鉄過剰による酸化ストレスの増強が指摘される。鉄は遷移金属であり生体内の酸化還元反応に深くかわり、その過剰は酸化ストレスの原因となる。これについては、冠動脈疾患患者へのデフェロキサミン投与が血管内皮機能の改善につながることや(Duffy SJ. et al. Circulation.103:2799-2804, 2001)、ラットへのデキストラン投与が、全身及び血管内のReactive Oxygen Species(ROS)産生を上昇させ血栓形成が促進される(Day SM. et al. Circulation. 107:2601-2606, 2003)など、広く検証されている。本研究では、健常人における血清フェリチン値の上昇が潜在的な動脈硬化に関

連するかを、頸動脈超音波検査及び心臓足首血管指数(CAVI)の検査結果を用いて検討する。  
(3) 代謝異常を背景に生じる血管障害において酸化ストレスが果たす役割の重要性は、数多くの臨床試験データより明らかとなってきたものの、血液中の酸化ストレスを安定的に定量できる測定法は限られる。本研究では検診受診者の血中酸化蛋白・脂質も含めた酸化ストレスレベルを測定し、サブクリニカルな段階での酸化ストレスの影響を検討する。尚、解析結果は検診部データベースの臨床情報と照合することで疫学研究の幅を広げる。

#### 4. 研究成果

申請者は本研究期間初年度の平成24年に、東大学医学部附属病検診部のデータベースの構築を行い、幅広い受診者情報を網羅的に探索できる環境を整えた。

(1) 申請者はCCA(common carotid artery 総頸動脈)の最大頸動脈内膜中膜複合体厚(max IMT: maximum intra-media thickness)と潜在性甲状腺機能低下の関わりにつき、その他の指標も含めて解析した。甲状腺疾患の既往歴のない連続症例706名(平均値 $59 \pm 12$ 歳)から、潜在性甲状腺機能低下症(SCH)の57例を抽出した。同症例群に対し年齢と性別をマッチさせた甲状腺機能正常(euthyroid)171例をコントロール群とし、血圧、Body mass index (BMI)、脂質指標、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、Brain natriuretic peptide (BNP)、CRP (C-reactive protein)、早期動脈硬化指標 (max IMT) を計測した。単変量解析では、SCHにおいてHDLコレステロールが高値であったが、その他の脂質指標および、BMI、HbA1c、BNP、CRPについては両群間に差を認めなかった。一方、max IMTはSCHで1.89mm、コントロールで1.65mmとSCHで有意に高かった。max IMTを目的変数とした多変量解析では、TSHがHbA1cに次ぐ独立した規定因子であった。潜在性甲状腺機能低下症と早期動脈硬化の関連が認められ、サブクリニカルな甲状腺機能異常においても頸部の動脈硬化が進行していることが示唆された。

(2) 申請者は連続症例を対象に、心血管疾患、肝疾患、感染症を持たない女性患者225例(16-86歳、中央値63歳)と男性患者266例(24-87歳、中央値61歳)の早期動脈硬化指標(CAVI, max IMT)を計測し、血清鉄・血中フェリチン値、並びに喫煙との関連を解析した。血中フェリチン値の上昇は、女性において、早期動脈硬化の指標(CAVI, max IMT)と正相関を示したが、男性においては、統計学的に有意な関連は見出されなかった。一方、血清鉄と早期動脈硬化指標の間には相関はなく、またCAVIを目的変数とした

多変量解析では、女性においてフェリチンの関与が認められた。頸動脈超音波検査及び心臓足首血管指数を用いた本検討では、心血管疾患のない健常者におけるフェリチンの上昇が動脈硬化に関連していることが示され、またその寄与度は女性において高いことが示唆された。健常者の鉄過剰状態は動脈硬化の促進因子になりうると考える。

(3) 疫学研究から得られた知見に基づき、酸化ストレスが動脈硬化に関わることに着目し、凍結保存血清(血漿)中の酸化促進・抑制因子を測定した。脂質、蛋白質、糖、核酸などを酸化変性する活性酸素種(Reactive Oxygen Species:ROS)の過剰生成は、体内の酸化ストレスを増加させ、動脈硬化、心筋梗塞、糖尿病、癌などの生活習慣病を惹起する。従来、酸化ストレスの測定は、血中の過酸化脂質や酸化 LDL、または酸化ストレス由来の DNA 損傷を反映する血中・尿中8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)などが、汎用されてきたが、本研究では、より簡便で短時間の変化を反映しうる、画期的な diacron reactive oxygen metabolites (d-ROMs) テスト法 (Free Radical Analytical System 4(FRAS4); H&D srl, Parma, Italy) を用いた。尚、高血糖下では酸化ストレスが増加し、糖尿病合併症に深く関わることが知られている。グルコースによるタンパク質の非酵素的糖化反応、即ちメイラード (Maillard) 反応は AGEs (advanced glycation end products) の生成を増加させるが、本物質にも注目し測定・解析を行った。

#### 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 1 件)

水野由子、山崎力、小出大介、高梨幹生、小室一成：ヘリコバクター・ピロリ感染と口腔内病巣の関連に関する検討。日本人間ドック学会誌 29:484-489. 2014 (査読有)

〔学会発表〕(計 9 件)

Lee S, Daimon M, Kimura K, Hatano M, Inaba T, Kohro T, Iimuro S, Mizuno Y, Maki H, Koide D, Yao A, Kinugawa K, Yamazaki T, Komuro I, A Diagnostic Algorithm to Exclude Elevated Right Atrial Pressure Using Echocardiographic Measurements of Inferior Vena Cava. American Heart Association Scientific Sessions 2013 (Dallas 11/16-20, 2013)

Mizuno Y, Suzuki T, Takahide K, Yamazaki T, Nagai R. B-type Natriuretic Peptide and Subclinical Atherosclerosis in Healthy Population. American Heart Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles 11/3-7, 2012)

水野由子、山崎力、小出大介、小室一成、耐糖能異常が腫瘍マーカーに及ぼす影響について、第 112 回日本内科学会総会(2015 年 4 月 10 日、京都)

(3)連携研究者  
なし

水野由子、小出大介、山崎力、喫煙が腫瘍マーカーに及ぼす影響について、第 55 回日本人間ドック学会(2014 年 9 月 4 日、浜松)

水野由子、山崎力、小出大介、小室一成、潜在性甲状腺機能低下症が早期動脈硬化に与える影響、第 111 回日本内科学会総会(2014 年 4 月 11 日、東京)

Lumine Matsumoto, Atsushi Iwata, Satoshi Nishimura, Kazushi Suzuki, Yoshiko Mizuno, Yumiko Ohike, Atsuko Ozeki, Satoshi Ono, Mikio Takanashi, Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Shoji Tsuji, Tsutomu Yamazaki. Do atherosclerosis and its risk factors contribute to cognitive impairment? 第 55 回日本神経学会学術大会(2014 年 5 月 21 日、福岡)

Tomoko Nakao, Masao Daimon, Takayuki Kawata, Koichi Kimura, Atsuko Ohzeki, Daigo Sawaki, Yoshiko Mizuno, Toru Suzuki, Masafumi Watanabe, Issei Komuro, Tsutomu Yamazaki. Impact of Lifestyle on Left Ventricular Structure and Function in Healthy. 第 78 回日本循環器学会学術集会 (東京 3 月 21 日、2014 年)

水野由子、山崎力、興梠貴英、飯室聡、小出大介、小室一成、頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness)と鉄過剰、第 86 回日本超音波医学会(2013 年 5 月 24 日、大阪)

水野由子、山崎力、小出大介、小室一成、ヘリコバクターピロリ菌感染と口腔内病巣の関連、第 54 回日本人間ドック学会(2013 年 8 月 29 日、浜松)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

水野由子 (YOSHIKO MIZUNO)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号: 80436477

### (2)研究分担者

なし