

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 9 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461112

研究課題名(和文)血栓症における血漿トロンビン切断型オステオポンチン測定の有用性

研究課題名(英文)Usefulness of plasma thrombin-cleaved osteopontin (N-half OPN) level on diagnosis of thrombotic disease

研究代表者

檜垣 實男(Higaki, Jitsuo)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70189744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Thrombin-cleaved osteopontin (N-half OPN) がアテローム血栓性脳梗塞(ATI)の血中バイオマーカーとして有効か検討した。脳梗塞患者60名を、ATIおよび非ATI群に分類した。N-half OPNとMMP-9は、非ATIよりATI群で有意に高かった。多変量解析で高血圧、糖尿病と脂質異常血症の有病率を調整の後、N-half OPN > 5.47 pmol/LとMMP-9 > 605.5 ng/mLは、ATIの独立した予知因子で、脳梗発症から3時間以内ではN-half OPNだけが、その予知因子であった。N-half OPNはATIの早期診断マーカーとして有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether thrombin-cleaved osteopontin (N-half OPN) is useful as a biomarker of acute atherothrombotic stroke. They were divided into the atherothrombotic and non-atherothrombotic groups. N-half OPN, MMP-9 were measured at admission. After excluding patients who met the exclusion criteria, 60 of the 100 patients enrolled in this study. The ischemic stroke subtypes were atherothrombotic (n=28.4%), cardioembolic (n=19.3%) and lacunar (n=13.2%). N-half OPN and MMP-9 levels were significantly higher in the atherothrombotic than in the non-atherothrombotic group. After adjustment for the prevalence of hypertension, diabetes and dyslipidemia, N-half OPN levels of 5.47 pmol/l and MMP-9 levels of >605.5 ng/ml were identified as independent predictors of atherothrombosis. Within 3 hours from stroke onset, only N-half OPN independently predicted atherothrombotic stroke, suggesting usefulness of N-half OPN for diagnosis of the early evaluation of ischemic stroke.

研究分野：高血圧

キーワード：オステオポンチン アテローム血栓性脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

細胞外マトリックス蛋白である Osteopontin (OPN) は血管内皮細胞やマクロファージなど様々な細胞から分泌され、炎症や組織の線維化を誘導する。OPN は血中および組織においてトロンビンによって切断され、N 末端のトロンビン切断型 OPN(N-half OPN)に変換される。トロンビンは、各種血栓症で血中および組織で活性化される。したがって血栓形成により、活性化されたトロンビンによって OPN が切断され、N-half OPN が生成されることが考えられる。急性脳梗塞は、各種画像検査によって確定診断が行われる。しかしながら、その早期のスクリーニング検査として、血液検査でその病型が判断できれば極めて有用である。現在、血栓症の血液診断として、S100B や matrix metalloproteinase protein-9 やトロンビンによりフィブリノゲンがフィブリンに転換される過程で産生される可溶性フィブリンやフィブリンがプラスミンによって分解されることによって発生する D ダイマーなどが利用されている。

2. 研究の目的

本研究では各種血栓症において、凝固系の亢進により活性化されたトロンビンによって生成される N-half OPN が急性アテローム血栓性脳梗塞の血中バイオマーカーとして有効かどうか検討した。

3. 研究の方法

急性虚血性脳梗塞患者を対象に、頭部 MRI 所見、心臓評価から急性脳梗塞の診断分類を行なった。そして、急性虚血性脳梗塞患者はアテローム血栓性および非アテローム血栓性群に分類した。N-half OPN、全長 OPN、MMP-9、S100B、C-reactive protein(CRP) および D-dimer を入院時に測定した。100 例の患者のうちの原因のはっきりしない脳梗塞患者を除外し、60 名の患者で検討した。

4. 研究成果

急性虚血性脳梗塞の分類はアテローム血栓性 28 名 (28.4%)、心原性塞栓性が 19 名 (19.3%)、ラクナ梗塞が 13 名 (13.2%) であった。N-half OPN と MMP-9 レベルは、非アテローム血栓性群よりアテローム血栓性群で有意に高かった。その他 S100B、CRP および D-dimer は 2 群間で差を認めなかった。多変量解析で高血圧、糖尿病と脂質異常血症の有病率を調整の後、N-half OPN > 5.47pmol/L と MMP-9 > 605.5ng/ml は、アテローム血栓性脳梗塞の独立した予知因子であった。脳梗発症から 3 時間以内では、

N-half OPN だけが、その予測因子であった。以上より N-half OPN はアテローム血栓性脳梗塞の早期診断マーカーとして有用と考えられた。

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 4 件)

Saya Ozaki, Mie Kurata, Yoshiaki

Kumon, Shirabe Matsumoto, Masahiko Tagawa, Hideaki Watanabe, Shiro Ohue, Jitsuo Higaki, Takanori Ohnishi

Plasma thrombin-cleaved osteopontin as a potential biomarker of acute atherothrombotic ischemic stroke
Hypertens Res 40 : 61-66, 2017

DOI: 10.1038/hr.2016.110. (査読あり)

Zouwei Pei, Takafumi Okura,

Tomoaki Nagao, Daijiro Enomoto, Masayoshi Kukida, Akiko Tanino, Ken-ichi Miyoshi, Jitsuo Higaki.
Osteopontin deficiency reduces kidney damage from hypercholesterolemia in Apolipoprotein E-deficient mice.
Sci Rep 6: 28882, 2016

DOI: 10.1038/srep28882 (査読あり)

Tanino Akiko, Takafumi Okura,

Tomoaki Nagao, Masayoshi Kukida, Zouwei Pei, Daijiro Enomoto, Ken-ichi Miyoshi, Haruki Okamura, Jitsuo Higaki

Interleukin-18 deficiency protects against renal interstitial fibrosis.

Clin Sci 130: 1717-1739, 2016

DOI: 10.1042/CS20160183 (査読あり)

Masayoshi Kukida, Masaki Mogi,

Kousei Ohshima, Hiroto Nakaoka, Jun Iwanami, Harumi Kanno, Kana

Tsukuda, Toshiyuki Chisaka, Li-Juan Min, Xiao-Li Wang, Hui-Yu Bai, Bao-Shuai Shan, Akinori Higaki, Toshifumi Yamauchi, Takafumi Okura, Jitsuo Higaki, and Masatsugu Horiuchi
Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular intimal proliferation with activation of PPAR γ
Am J Hypertens 29: 727-736, 2016
DOI: 10.1093/ajh/hpv168 (査読あり)

〔学会発表〕(計 5件)

1) American Heart Association Scientific Sessions (2016年11月12-16日, ニューオーリンズ, USA)

Tomoki Sakaue, Jun Suzuki, Chika Suehiro, Teruyoshi Uetani, Jun Aono, Takafumi Okura, Jitsuo Higaki, Shuntaro Ikeda
Deletion of angiotensin II type 1a receptor in perivascular adipose tissue attenuates abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E^{-/-} mice

2) 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (2016年9月24-29日, ソウル, 韓国)

Akiko Tanino, Teruyoshi Uetani, Masayoshi Kukida, Tomoaki Nagao, Ken-ichi Miyoshi, Shuntaro Ikeda, Takafumi Okura, Jitsuo Higaki
Osteopontin levels are associated with coronary plaque calcification in angina pectoris patients

Masayoshi Kukida, Masaki Mogi, Jun Iwanami, Hiroto Nakaoka, Li-Juan Min, Akinori Higaki, Takafumi Okura, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi

AT2 receptor stimulation inhibits phosphate-induced vascular calcification

3) HYPERTENSION SUMMIT 2016 (2016年5月31日, ホテルグランヴィア京都, 京都府, 京都市)

Akiko Tanino, Takafumi Okura, Tomoaki Nagao, Satoru Shichijo, Yunpeng Cheng, Masayoshi Kukida, Daijiro Enomoto, Ken-ichi Miyoshi, Jitsuo Higaki

IL18 deficiency protects against renal interstitial fibrosis in aldosterone-salt treated mice

Masayoshi Kukida, Masaki Mogi, Kousei Ohshima, Hiroto Nakaoka, Jun Iwanami, Harumi Kanno, Kana Tsukuda, Toshiyuki Chisaka, Li-Juan Min, Xiao-Li Wang, Hui-Yu Bai, Bao-Shuai Shan, Akinori Higaki, Toshifumi Yamauchi, Takafumi Okura, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi
Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular intimal proliferation with activation of PPAR γ

〔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

檜垣 實男 (Higaki, Jitsuo)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70189744

(2) 研究分担者

大蔵 隆文 (Okura, Takafumi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40260385

(3) 連携研究者

三好 賢一 (Miyoshi, Kenichi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：50423439

入田 純 (Irita, Jun)
愛媛大学医学部附属病院・講師
研究者番号：00423442

長尾知明 (Nagao, Tomoaki)
愛媛大学医学部附属病院・医員
研究者番号：20512164