

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09106

研究課題名(和文) 心筋症症例における血清FGF23・ -Klothoと心リモデリングの関連について

研究課題名(英文) Relationship between FGF23/a-Klotho axis and Cardiac Remodeling in Patients with Cardiomyopathy.

研究代表者

森田 英晃 (MORITA, Hideaki)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：80445981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：循環器内科に入院した患者885例を対象に血清FGF23・ -Klothoの測定を行った。心筋症症例は49例で、FGF23は有意に上昇していた。特定の心筋症で血清FGF23の有意な増加は認めず、心筋症の種類によるFGF23上昇に差異はないと考えられた。急性心筋梗塞患者では、FGF23値は第1-3病日には来院時に比べ有意に低下し、第5-7病日には有意に上昇していることが判明した。心筋梗塞急性期のFGF23上昇率と慢性期における左室駆出率とは有意な負の相関が認められ、FGF23が心臓リモデリングの指標になる可能性が示唆された。今後の心臓リモデリング予防の治療ターゲットになることを期待する。

研究成果の概要(英文)：Serum FGF23 and -Klotho were measured in 885 patients who admitted to cardiovascular department. FGF23 was significantly elevated in 49 cases of cardiomyopathy. There was no significant increase in serum FGF23 in specific cardiomyopathy and it seemed that there was no difference in FGF23 elevation depending on the type of cardiomyopathy. In patients with acute myocardial infarction, it was found that the FGF23 decreased significantly at the 1-3 th day compared to the time of admission and significantly increased at the 5-7 th day. A significant negative correlation was found between the rate of increase in FGF23 in the acute phase of myocardial infarction and the left ventricular ejection fraction in the chronic phase, suggesting that FGF23 may be a predictor of cardiac remodeling. We hope that the FGF/ -Klotho system will become a therapeutic target for prevention of cardiac remodeling in the future.

研究分野：循環器内科

キーワード：FGF23 -Klotho 急性心筋梗塞 心筋症 心不全 心臓リモデリング

1. 研究開始当初の背景

Fibroblast growth factor-23(FGF23)は、抗老化因子として発見された Klotho を共受容体として FGF 受容体に結合し、腎近位尿細管でナトリウム-リン共輸送体の発現抑制によりリン再吸収を低下させる事が判明している。

FGF23 と心肥大の関連については、CKD 症例では血中 FGF23 濃度が高いと心肥大の頻度が高いことが報告され、我々の検討でも、FGF23 値と -Klotho 値は負の相関があること、また、その関連は、eGFR 低下の有無で大きくは影響されないこと、FGF23 は左室駆出率と正の相関、左室心筋重量係数と負の相関が認められた。また、早期の慢性腎臓病の段階から FGF23 上昇を認め、心機能へ影響があることを報告してきた。FGF23 上昇が心臓リモデリング、腎機能低下に関与していると考えられているが、心臓リモデリングを来している心筋症症例での FGF23 値の検討した報告はない。また、疾患の進行による FGF23 の推移が心臓リモデリングに与える影響を検討した報告もない。FGF23/ -Klotho 系の心血管疾患への関連を明らかにする事により、新たな治療ターゲットとしての可能性を探索する。

2. 研究の目的

心筋症症例における左室重量・左室駆出率・拡張能と FGF23 値との関連を心筋症のタイプ(拡張型、肥大型、サルコイドーシスなどの二次性心筋症)によって FGF 値に差があるかを検討した報告はない。そこで、本研究では、心筋症の症例において、血清 FGF23、-Klotho と心臓リモデリング・心機能との関連について検討することを主目的とした。

また、FGF23/ -Klotho は心不全の重症度とともに変化するかどうかについて、心筋症あるいはその他の心機能障害の症例で、入院治療後の経過を前向きに追跡調査し、心不全症状の改善(あるいは増悪)の前後における、FGF23/ -Klotho 値の推移について検討することとした。

3. 研究の方法

対象は、本研究についての説明に同意し、本臨床研究参加に承諾がいただけた循環器内科の入院症例を対象とした。

検討項目は、心筋障害の背景疾患(特発性・二次性心筋症、虚血性、高血圧性、弁膜症、不整脈など)の背景疾患により、FGF23・-Klotho 値に相違があるかを詳細な臨床的指標を検討項目とし検討した。また、急性心筋梗塞患者における FGF23 値を経時的に測定し、その患者の慢性期にお

ける心臓リモデリングパラメーターと比較した。

血清 FGF23・-Klotho は、ELISA 法で測定した。

心肥大および左室駆出率は、日常診療で得られた心エコーの情報を用いた。

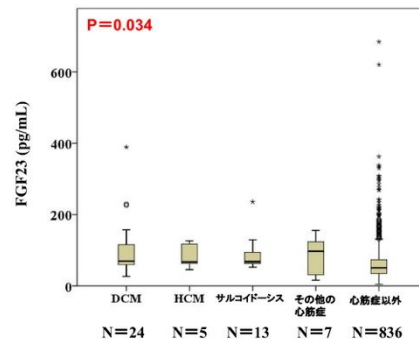
また、特発性については、拡張型(DCM)、肥大型(HCM)、二次性については、心サ症、心ファブリ病、心アミロイドーシス、虚血、高血圧性などに分けての解析も行う。

統計的解析は、SPSS Statistics 21(IBM)、STATA 12 (StataCorp)を用いて行った。

4. 研究成果

(1)大阪医科大学循環器内科へ入院となった症例データベースから、本研究への参加同意取得、血清サンプル保存の同意が得られた 885 症例を解析対象とし、FGF23 および -Klotho 測定を行った。心筋症症例は 49 症例であり、うち拡張型心筋症 24 例、肥大型心筋症 5 例、心サルコイドーシス 13 例、心アミロイドーシス 2 例、拘束型心筋症 1 例不整脈源性右室心筋症 1 例、その他 2 例であった。

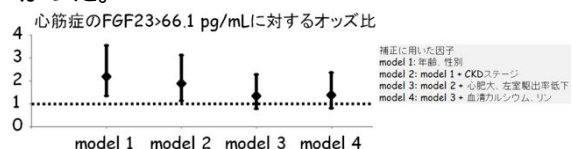
心筋症症例と非心筋症症例の FGF23 値を比較したが、特定的心筋症における FGF23 の有意な増加は認められなかった。



心筋症の有病率は FGF23 の 3 分位のうち、FGF23 の最大の 3 分位 (FGF23 >66.1 pg/mL) で最も高かった。

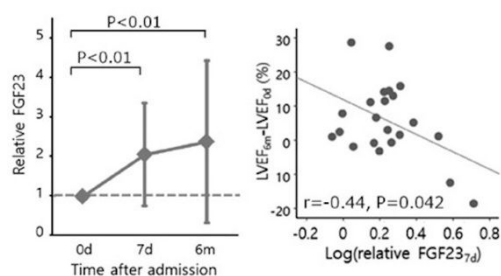
FGF23 の最大の 3 分位では、慢性腎臓病あり、左室収縮能低下あり、左室肥大ありの比率が 3 分位のうちで最も高かった。FGF23 の最大の 3 分位を独立変数として、心筋症のオッズ比について検討したところ、年齢、性別、腎機能低下、カルシウム、リン、左室肥大、左室駆出率低下を考慮したモデルで有意なオッズ比の上昇を認めた。

FGF23 の最大 3 分位で心筋症、慢性腎臓病、左室駆出率低下、左室肥大の頻度が最も高かった。



(2) 本学附属病院へ緊急入院となり、緊急冠動脈血行再建術が行われた急性心筋梗塞

(AMI)44 症例を対象に、血清 FGF23 値の急性期経時的変化および、6 ヶ月後の左室リモデリングの検討を行った。
経皮的冠動脈形成術前の FGF23 値は腎機能と負の相関を認め、心筋逸脱酵素との関連は認めなかった。FGF23 値は 1 日目には来院時に比有意に低下し、5 日目には有意に上昇、7 日目には来院時の約 2 倍に上昇していること、この上昇は、発症 6 か月後においても持続していることが明らかになった。



急性心筋梗塞(AMI)発症後の血清FGF23と6ヶ月後の心機能
(左) AMI発症7日目でFGF23は来院時の約2倍と上昇しており、6ヶ月後もその値が維持されている。
(右) AMI発症後7日目のFGF23値の上昇率の大きい症例では、6ヶ月後のフォローアップ時に、来院時と比較して、左室駆出率の低下がより顕著であった。

非心筋梗塞患者を対象にプロペンシティスコアマッチングを行い、心筋梗塞患者急性期には FGF23 値が減少する可能性を示した。発症 1 週間で血清 FGF23 が著明に上昇する一方、血清リン値および eGFR には、この期間に有意な変化を認めていない。急性期の FGF23 上昇率と慢性期における左室駆出率とは有な負の相関が認められる事が明らかになった。(Takahashi H, Morita H. Circ J, 2018 Feb;82(3):767-74.)

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 10 件)

Takahashi H, Ozeki M, Fujisaka T, Morita H, Fujita SI, Takeda Y, Shibata K, Sohmiya K, Hoshiga M, Tamaki J, Ishizaka N. Changes in Serum Fibroblast Growth Factor 23 in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2018 Feb;82(3):767-74.
doi: 10.1253/circj.CJ-17-0826. 査読有.

Ichihara N, Miyamura M, Maeda D, Fujisaka T, Fujita SI, Morita H, Takeda Y, Ito T, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N. Association between serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and atrial fibrillation. J Arrhythm. 2017 Oct;33(5):469-74.

doi:10.1016/j.joa.2017.05.003. 査読有.

Fujisaka T, Fujita SI, Maeda D, Shibata K, Takahashi H, Morita H, Takeda Y, Ito T, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N. Association between suPAR and cardiac diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. Heart Vessels. 2017 Nov;32(11):1327-36.
doi:10.1007/s00380-017-1002-7. 査読有.

Morita H, Fujisaka T, Fujita SI, Ishizaka N. Serum inorganic phosphate level is associated with fibroblast growth factor 23 among cardiac patients with preserved renal function. Hypertens Res. 2017 Jul;40(7):717-9.
doi:10.1038/hr.2017.20. 査読有.

Tanaka S, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N. Association between FGF23, -Klotho, and Cardiac Abnormalities among Patients with Various Chronic Kidney Disease Stages. PLoS One. 2016 Jul 11;11(7):e0156860.
doi:10.1371/journal.pone.0156860. 査読有.

Morita H, Takeda Y, Fujita S, Okamoto Y, Sakane K, Teramoto K, Ozeki M, Tasaki R, Kizawa S, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N. Gender Specific Association between Serum Fibroblast Growth Factor 23/ -Klotho and Coronary Artery and Aortic Valve Calcification. J Atheroscler Thromb. 2015 Dec;22(12):1338-46.
doi: 10.5551/jat.30635. 査読有.

[学会発表] (計 12 件)

森田 英晃、武田 義弘、大関 道薫、藤田 修二、藤阪 智弘、宗宮 浩一、星賀 正明、石坂 信和。
アルブミン/グロブリン比低値は大動脈壁プラークのリスクファクターである～320 列冠動脈 CT での検討。第 65 回日本心臓病学会学術集会。2017 年

Tanaka S, Morita H, Takeda Y, Fujita S, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N. Serum FGF23 Level is Associated With Cardiac Abnormality Among Patients Without Chronic Kidney Disease Stages. AHA2016、2016 年

Morita H, Takeda Y, Fujita S,
Tanigawa J, Suzuki S, Sohmiya K,
Hoshiga M, Ishizaka N.
Serum FGF23 is Increased and -Klotho
is Decreased in Patients with Enhanced
Coronary Calcification Analysis of
Computed CT Images. 第 79 回日本循環器
学会学術集会. 2015 年.

〔図書〕（計 0 件）

〔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

森田 英晃 (MORITA, Hideaki)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：80445981

(2) 研究分担者

石坂 信和 (ISHIZAKA, Nobukazu)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：20270879

星賀 正明 (HOSHIGA, Masaaki)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：90309154

伊藤 隆英 (ITO, Takahide)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：00319550

藤田 修一 (FUJITA, Shuichi)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：80722628