

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19462

研究課題名(和文) PIGFを用いた慢性腎臓病における心血管病，腎障害進展の新規予測法と治療法の確立

研究課題名(英文) Development of novel prediction and treatment with PIGF for cardiovascular diseases and progression of kidney damage in chronic kidney disease

研究代表者

松井 勝 (Masaru, Matsui)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70533727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：PIGFは慢性腎臓病における炎症や低栄養と相関し，腎機能低下の重症度と比例して増加した。また，慢性腎臓病患者でPIGF濃度は心血管疾患や総死亡の独立した予測因子になることが明らかになった。心血管疾患の2年間の発症予測モデルにおいて，PIGFの予測能は既知のバイオマーカーであるBNPと比べても遜色なく，またPIGFとBNPを併用することで予測能の向上が得られた。また，これらの研究結果は慢性腎臓病症例のみならず，血液透析や腹膜透析などの透析患者でも同等であることが確認された。これらの臨床データを基礎として，ヒト腎組織や腎不全マウスの血管病変とPIGFの関連性について検討し，現在解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：The serum level of PIGF are associated with inflammation and malnutrition due to CKD and its increment are directly correlated with decreasing renal function. PIGF independently predicts cardiovascular events and all-cause mortality in patients with CKD. In addition, the discriminant ability of PIGF shows almost similar with that of BNP in 2-yr cardiovascular events and its combination use with BNP results in a significant increase in predictive accuracy of 2-yr cardiovascular events. These data also confirmed in dialysis patients. On the basis of these clinical data, we are analysing and investigating the relation of PIGF with renal histological changes in human and CKD-model mice.

研究分野：腎臓

キーワード：心腎連関 PIGF 心血管疾患 慢性腎臓病 末期腎不全

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病患者は末期腎不全に進行し、透析や腎移植を要するだけでなく、心血管疾患を発症するリスクが非常に高いことが知られており、世界的に重要な健康問題であると認識されている。慢性腎臓病は心血管疾患の独立した危険因子と認識され、最近では心腎連関と呼ばれるようになった。しかし、慢性腎臓病患者における心血管疾患発症の予防に古典的な降圧治療や脂質改善薬の有効性が乏しいことから、慢性腎臓病患者では高血圧、脂質代謝異常などの古典的な動脈硬化の危険因子のみが心血管疾患の発症率が高いことに寄与しているとは考えにくい。慢性腎臓病症例に著明に高率の心血管疾患が合併することを説明する根拠としては腎機能障害と心血管疾患を直接的に結びつける分子機序の解明が望まれていた。

2. 研究の目的

申請者らは最近、動脈硬化進展作用を有する胎盤増殖因子(PIGF)に着目し、その発現の亢進が腎不全における動脈硬化疾患の発症あるいは進展に重要であることを明らかにしてきた(1,2)。本研究では慢性腎臓病患者で血中 PIGF 濃度が心血管疾患発症あるいは腎予後の予測因子として新たな臨床的診断法になることを検討すると同時に腎組織における細動脈の動脈硬化性変化を基礎とする腎硬化症の進展機序に PIGF が分子生物学的に関与していることを証明する。その上で最終的には PIGF を標的としたアンタゴニストの投与が心血管疾患かつ腎硬化症に対する新規治療法の開発に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

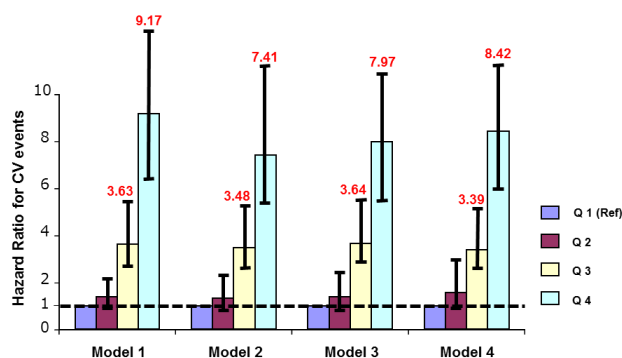
1) 申請者らの施設とその関連施設では前向き登録研究として心臓病、腎臓病患者の血清を保存している。その中で、慢性腎臓病患者を対象として血清 PIGF 値を測定し、PIGF に影響する患者因子を調査するとともに総死亡と心血管疾患の発症ならびに腎予後を追跡し、慢性腎臓病患者におけるそれらの予後予測因子としての血中 PIGF 濃度の有益性を明らかにする。

2) 上記で得られた臨床データを基礎にして、腎障害の進展における PIGF の関連性を調査する。具体的には、糖尿病性腎症や慢性腎炎症候群などのヒト腎生検組織や一側尿管結紮、糖尿病や 5/6 腎摘出を施行したマウスの

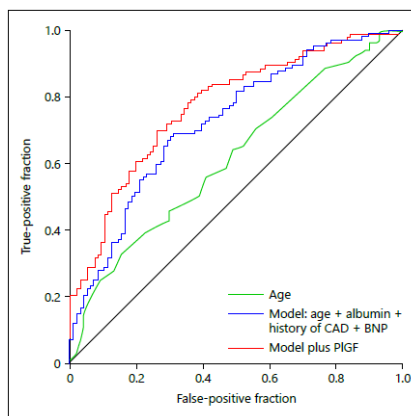
腎組織において PIGF との関連性を調査する。

4. 研究成果

1) 奈良県内 5 施設 1351 人の慢性腎臓病 (CKD) 症例に血中 PIGF 濃度を測定した。血中 PIGF 濃度の中位値は 14.5pg/mL であり、CRP 高値や低アルブミン血症と独立した相関が得られ、PIGF は CKD の炎症や低栄養と関連するものと考えられた。追跡期間内に総死亡は 199 名、心血管イベントは 383 名に認められた。血中 PIGF 濃度に応じて、患者群を 4 群 ( $\leq 10.1, 10.2-14.4, 14.5-19.5, 19.6 \leq$ ) に分類した。多変量 Cox ハザード比例解析において、PIGF 最低値を有する患者群に比して最上位を有する患者群では総死亡が 3.87 倍、心血管イベントの発症が 8.42 倍であった。また、これらの結果はサブグループ解析や感度解析も同等であり、研究成果の頑健性が確認された。また、2 年心血管疾患発症予測モデルでは、PIGF は BNP と同等の診断予測能を有しており、両者の併用はさらなる診断能の向上に繋がった。CKD において、PIGF は心血管疾患や総死亡の強い予測因子になることを証明した。一方で、血中 VEGF 濃度は総死亡や心血管疾患の予測因子とならなかった(3)。



2) 205 名の血液透析患者においても同様の調査を行ったところ、PIGF は心血管疾患や死亡などの転帰不良の予測因子になった。また、年齢、アルブミン、冠動脈疾患の既往に PIGF を加えたモデルでは AUC 0.795 と有用な予測モデルを作成することができた(4)。



3) 40名の腹膜透析患者ではPlGFは腹膜透析の離脱率と心血管疾患の発症に関連していた(5)。

4) 今までに得られた臨床データを基礎とし、PlGFと腎疾患について解析している。腎生検を施行した症例とPlGF濃度の関連性を調査したところ、腎組織の細動脈レベルの動脈硬化病変と血中PlGF濃度は有意な相関が得られた(論文投稿準備中)。また、腎不全モデルマウスを作製し、腎組織におけるPlGFの局在や発現量について解析中である。

#### 引用文献

1. Onoue K, Uemura S, Takeda Y, Somekawa S, Iwama H, Imagawa K, Nishida T, Morikawa Y, Takemoto Y, Asai O, Soeda T, Okayama S, Ishigami K, Nakatani K, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Akai Y, Iwano M, Saito Y. Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120:2470-7
2. Matsui M, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto T, Seno A, Onoue K, Tsushima H, Morimoto K, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Samejima K, Kawata H, Kawakami R, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85:393-403.
3. Matsui M, Uemura S, Takeda Y, Samejima K, Matsumoto T, Hasegawa A, Tsushima H, Hoshino E, Ueda T, Morimoto K, Okamoto K, Okada S, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Maruyama N, Akai Y, Iwano M, Shiiki H, Saito Y; NARA-CKD Investigators. Placental Growth Factor as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with CKD from the NARA-CKD Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2871-81.
4. Matsui M, Samejima K, Takeda Y, Tanabe K, Morimoto K, Okamoto K, Tagawa M, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Akai Y, Saito Y. Prognostic Impact of Placental Growth Factor on Mortality and Cardiovascular Events in Dialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2015;42:117-25.
5. Matsui M, Samejima K, Takeda Y, Morimoto K, Tagawa M, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Akai Y, Okura H, Saito Y. Angiogenic Factors and Risks of Technique

Failure and Cardiovascular Events in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:251-9.

#### 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3件)

①Matsui M, Samejima K, Takeda Y, Morimoto K, Tagawa M, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Akai Y, Okura H, Saito Y. Angiogenic Factors and Risks of Technique Failure and Cardiovascular Events in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:251-9.

②Matsui M, Uemura S, Takeda Y, Samejima K, Matsumoto T, Hasegawa A, Tsushima H, Hoshino E, Ueda T, Morimoto K, Okamoto K, Okada S, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Maruyama N, Akai Y, Iwano M, Shiiki H, Saito Y; NARA-CKD Investigators. Placental Growth Factor as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with CKD from the NARA-CKD Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2871-81.

③Matsui M, Samejima K, Takeda Y, Tanabe K, Morimoto K, Okamoto K, Tagawa M, Onoue K, Okayama S, Kawata H, Kawakami R, Akai Y, Saito Y. Prognostic Impact of Placental Growth Factor on Mortality and Cardiovascular Events in Dialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2015;42:117-25.

[学会発表] (計6件)

①Tsushima H, Matsui M, Tagawa M, Samejima K, Akai Y, Saito Y. Diagnostic utility of stored sFlt-1 for future renal deterioration. American Society of Nephrology, Kidney week 2016.

②Matsui M, Takeda Y, Morimoto K, Tagawa M, Samejima K, Akai Y, Saito Y. Placental Growth Factor (PLGF) Is the Novel Predictor of CKD Progression: The Results from NARA-CKD Study. American Society of Nephrology, Kidney Week 2015.

③松井 勝 上村史朗 竹田征治 長谷川礼子 田邊香 岡本恵介 森本勝彦 鮫島謙一 斎藤能彦: CKD 症例において胎盤増殖因子 (PlGF) は総死亡, 心血管イベントに対する独立した予測因子である (from NARA-CKD study), 日本内科学会 2015

④松井 勝 上村史朗 長谷川礼子 田邊香 岡本恵介 森本勝彦 鮫島謙一 赤井

靖宏 斎藤能彦：CKD 患者における心血管疾患発症の予測に対する PlGF を含む multimarker model の有用性 (from NARA-CKD study), 日本腎臓学会 2015

⑤Matsui M, Uemura S, Takeda Y, Morimoto K, Samejima K, Akai Y, Saito Y. Placental Growth Factor as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease from the Novel Assessment of Risk Management for Atherosclerotic Diseases in Chronic Kidney Disease (NARA-CKD) study. American Society of Nephrology, Kidney Week 2014.

⑥松井 勝 上村史朗 神吉智子 長谷川礼子 田邊香 岡本恵介 森本勝彦 鮫島謙一 赤井靖宏 斎藤能彦：  
CKD 症例において胎盤増殖因子 (Placental growth factor) は総死亡，心血管イベントに対する独立した予測因子である，日本腎臓学会 2014

〔図書〕 (計 2 件)

①松井 勝 斎藤能彦：心腎連関の新展開  
日本内科学会誌 2017

②松井 勝 腎機能障害の新たなバイオマーカーは Heart View メジカルビュー社  
2016

〔産業財産権〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松井 勝 (MATSUI, Masaru)  
奈良県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70533727