

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：84404
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17K09547
研究課題名（和文）PCSK9測定による家族性高コレステロール血症診断法・心リスク層別化法確立研究

研究課題名（英文）Diagnosis and Risk Stratification of FH by circulating PCSK9 measurement

研究代表者
片岡 有（Kataoka, Yu）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：70463271
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：FH診断におけるPCSK9サブタイプの意義を検証した。mature型PCSK9はFHの存在に寄与する独立した因子であった。PCSK9サブタイプと動脈硬化症の関係についても解析を行なった。Mature PCSK9は、プラーク容積率と有意に正の相関を示した（ $r=0.68$, $p=0.009$ ）。また、furin-cleaved PCSK9も、プラーク内脂質成分と関係していた（ $r=0.92$, $p<0.01$ ）。最後に、PCSK9サブタイプによる心血管イベント予測能を調査した。Furin-cleaved PCSK9高値は、冠動脈イベント発生を予測しえた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
家族性高コレステロール血症症例において、コレステロール代謝に関係したプロテアーゼ PCSK9を測定することにより、FH診断に有用であること、心臓病の原因となる動脈硬化症形成に関係すること、将来の心事故予測が可能であることを確認しえた。

研究成果の概要（英文）：The authors identified 1. feasibility of PCSK9 measurement to diagnose FH, 2. the predictive ability of PCSK9 subtypes in cardiovascular outcomes and atherosclerosis.

研究分野：動脈硬化

キーワード：脂質代謝 家族性高コレステロール血症 PCSK9

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

家族性高コレステロール血症 (FH)は、著明な高 LDL-C 血症ならびに皮膚黄色腫を特徴とし、若年期から冠動脈硬化症を発症しうる病態である。ゆえに、FH 症例を速やかに同定し、脂質介入治療の開始が重要である。しかしながら、FH の診断は容易ではなく、心血管イベントリスクの高い FH の同定法も確立されていない。

2. 研究の目的

このような背景を踏まえ、本研究は、FH の診断向上ならびに高リスク FH 群の選定法を確立することを目的とする。具体的には、FH の LDL 代謝に寄与する血液中の proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)のサブタイプに着目し、PCSK9 サブタイプ測定による FH 診断法・心血管リスク層別化法確立を目指す。

3. 研究の方法

研究計画 1: 血液中の PCSK9 サブタイプ値を基にした FH 診断法の確立研究

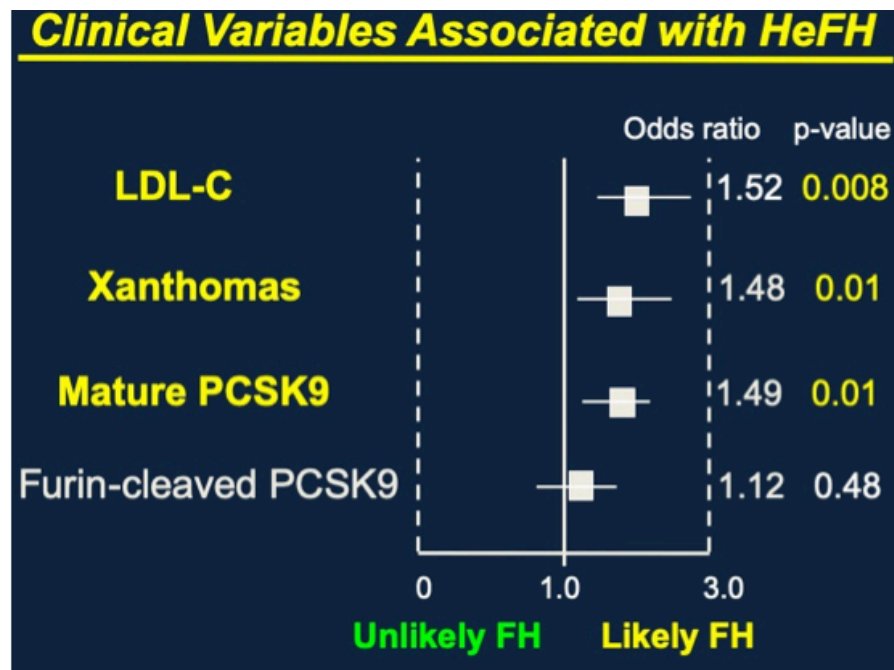
研究計画 2: 血液中の PCSK9 サブタイプ値と冠動脈硬化症の関係解明

研究計画 3: 血液中の PCSK9 サブタイプ値を用いた心血管イベント予測リスク評価

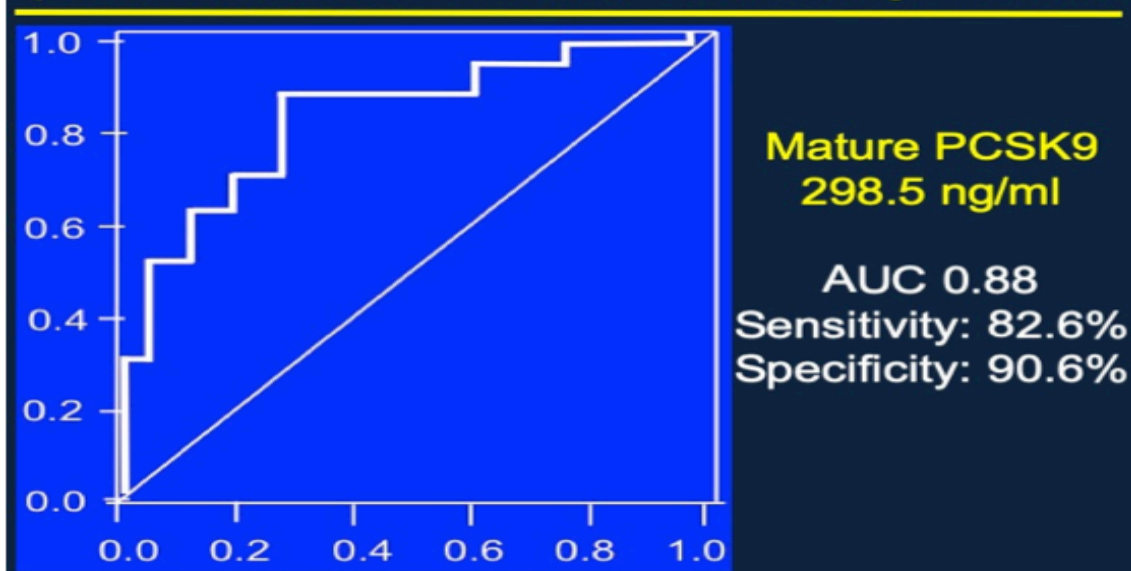
4. 研究成果

研究計画 1: 血液中の PCSK9 サブタイプ値を基にした FH 診断法の確立研究

FH 症例ならびに非 FH 症例、計 200 例を登録し、PCSK9 サブタイプ測定を行なった。FH 群は、非 FH 群に比して有意に PCSK9 サブタイプ値が高値であった。特に、高用量スタチン投与症例についての解析でも、同様の結果であった。多変量解析では、mature 型 PCSK9 は FH の存在に寄与する独立した因子であった。ROC 曲線解析では、FH を診断しうる mature PCSK9 のカットオフ値は 298.5 ng/ml であった。これらの結果から、mature PCSK9 の測定は、FH 診断に有用である可能性が示唆された。



Optimal Cut-off Value of Mature PCSK9 to Diagnose HeFH



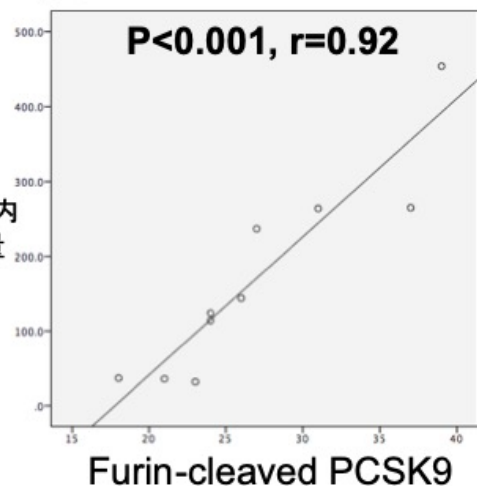
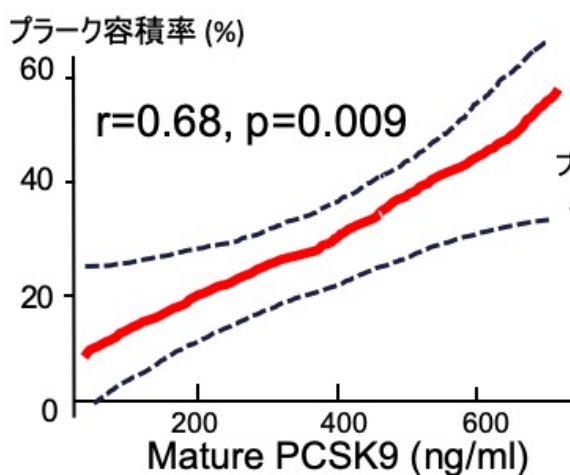
研究計画 2: 血液中の PCSK9 サブタイプ値と冠動脈硬化症の関係解明

冠動脈インターベンションを施行した FH 症例 158 例を前向きに登録。冠動脈イメージング装置を用いてプラーク容積ならびに脂質成分量を評価した。PCSK9 サブタイプ濃度も測定し、プラーク指標との相関を解析した。Mature PCSK9 は、プラーク容積率と有意に正の相関を示した ($r=0.68, p=0.009$)。また、furin-cleaved PCSK9 も、プラーク内脂質成分と関係していた ($r=0.92, p<0.01$)。これらの結果から、PCSK9 サブタイプは、冠動脈硬化症の形成・不安定化に寄与しているものと考えられた。

PCSK9 サブタイプとプラーク形成・不安定化

PCSK9 サブタイプ高値は、プラーク量・不安定性と相関する

家族性高コレステロール血症: $n=158$



研究計画 3: 血液中の PCSK9 サブタイプ値を用いた

心血管イベント予測リスク評価

1485 症例における PCSK9 値を測定し、冠動脈イベントならびに脳イベント発生との関連性を検証した。約 13.6 年の観察期間において、furin-cleaved PCSK9 高値の症例は、冠動脈イベントの発生が有意に高率であった。背景因子を調整しても、この関係は依然として有意であった。一方、脳イベント発生とは関連性を認めなかった。Mature PCSK9 値は、冠動脈イベント・脳イベントいずれとも関連性を認めなかった。Furin-cleaved PCSK9 が心血管イベントリスク予測に有用である可能性が考えられた。

PCSK9 サブタイプと 心血管疾患発症の関係解析結果

Furin-cleaved PCSK9は、冠動脈発症を予測した。

Furin-cleaved PCSK9	Tertile 1 (reference)	Tertile 2	Tertile 3
Coronary events (adjusted*)	1	2.58 (0.69-9.60)	4.01 (1.07-15.04)
p-value vs. tertile 1	-	0.16	0.04
Mature PCSK9	Tertile 1 (reference)	Tertile 2	Tertile 3
Coronary events (adjusted*)	1	1.35 (0.50-3.64)	0.61 (0.19-1.91)
p-value vs. tertile 1	-	0.55	0.39

高感度CRPとPCSK9サブタイプの相関を認めた:

Furin-cleaved: $r=0.28$, $p<0.001$, Mature PCSK9: $r=0.10$, $p=0.49$

【今後の研究予定】

今後は、以下に示す計画を予定している。

新しいプロテアーゼ PCSK7 と FH の病態、動脈硬化症との関連の検証

PCSK7 は、PCSK family の 7 番目に同定されたプロテアーゼである。PCSK9 と同様に脂質代謝ならびに糖代謝に関与する。FH や動脈硬化症における PCSK7 の意義、PCSK9 との関係について臨床研究を行う予定である。尚、すでにこの研究プロジェクトは 2020 年度 基盤研究 C に採択されている。

【御礼】

本研究の遂行において、科学研究費助成事業により支援いただいたことを、厚く御礼申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yu Kataoka
2. 発表標題 The Association of Furin-cleaved and Mature PCSK9 with Their Pro- inflammatory Property and Coronary/Cerebrovascular Events: Insights from the Suita Study
3. 学会等名 Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小倉 正恒 (Ogura Masatsune) (30532486)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	