

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17387

研究課題名(和文)新規バイオマーカーとしてのMR-proADMを用いた慢性炎症、慢性臓器障害の検出

研究課題名(英文)MR-proADM is a novel biomarker for chronic inflammation and chronic organ dysfunction

研究代表者

小山 晃英 (Koyama, Teruhide)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40711362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：時間分解蛍光増幅測定法を用いて、2,000名以上のMid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM)を測定した。循環代謝疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドローム)の有病者や肥満者(BMI25以上)は、コントロール群に比べるとMR-proADMが高値となった。また年齢や生活習慣などを調整してもMR-proADMは血管ステイフネスと関係することが認められた。一方、炎症マーカーである高感度CRPは、血管ステイフネスとの関係を認めなかった。MR-proADMは、生活習慣病を主因とする慢性炎症や動脈硬化に対するバイオマーカーとなり得ることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADMは多彩な生理作用を持つことから、国内でも、いくつかの治験が進んでいる状況であり、臨床応用が期待される。一方、病態と関連して血中濃度が上昇することから、バイオマーカーとしても期待されるが、血中半減期が短く、利用には限界がある。血中半減期が長く、ルーチン検査としても測定できるADMの前駆物質であるMid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM)の日本人2,000名を超えるデータは、本研究が初めてとなる。今後研究が進めば、MR-proADMが循環代謝疾患や動脈硬化に対する新規のバイオマーカーとしての利用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the potential of mid regional pro adrenomedullin (MR proADM) for use as a novel biomarker for arterial stiffness and cardiometabolic disease (obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes, and metabolic syndrome) compared with high sensitivity C reactive protein (hsCRP). Overall, 2169 individuals (702 men and 1467 women) were enrolled. MR proADM was significantly higher in participants with cardiometabolic disease, than in control groups. Independent of cardiovascular risk factors (age, drinking, smoking, body mass index, systolic blood pressure, lipid and glycol metabolism), MR proADM was significantly associated with baPWV, and MR proADM showed higher areas under the curve of baPWV than hsCRP showed. MR proADM is more suitable for the diagnosis of higher arterial stiffness as the criterion for vascular failure than hsCRP. MR proADM may be useful as a novel biomarker on routine blood examination.

研究分野：疫学、循環器内科学、病態検査学

キーワード：Adrenomedullin MR-proADM 血管不全 心血管代謝内分泌 ペプチド バイオマーカー 生理活性物質 前駆物質 慢性炎症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン(adrenomedullin:ADM)は、多彩な作用を有する生理活性物質であり、今までに3000本を超える論文が報告されている。これまでの基礎研究から、ADMは治療標的としての活用のみならず、バイオマーカーとして用いられることが期待されている。一方、ADMは血中半減期が短く、ルーチンの血液検査に応用するには限界があった。そこで、血中半減期の長いADMの前駆物質であるMid-regional pro-ADM(MR-proADM)に着目し、時間分解蛍光増幅測定法を測定原理とした機器(KRYPTOR)を導入して、日本国内で安定してMR-proADMの血中濃度を測定できる方法を確立した。

これまでに血中ADM濃度と、心血管疾患や炎症を主体とする急性期の病態に関連する論文はいくつか報告されている。一方、MR-proADMに関する論文は限られた疾患における検討のみである。また日本人を対象としたMR-proADMのデータはほとんど報告されていない。MR-proADMが生活習慣病を主因とする慢性炎症や慢性臓器障害の病態を反映する結果が得られれば、ADMより血中安定性が高いMR-proADMは、新規血中バイオマーカーとしてルーチンの血液検査として取り入れることが可能となる。

2. 研究の目的

生活習慣病を主因とする慢性炎症及び慢性臓器障害の新規血中バイオマーカーとしてのMR-proADMの可能性を検討する。

3. 研究の方法

研究フィールドは、平成20年度からを京都府下で実施している日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)を用いる。

<慢性炎症、慢性臓器障害の指標>

生活習慣等に関する自記式質問紙、身体情報に関する計測、採血、採尿、各生理検査の測定を実施している。評価として、下記3領域の項目を用いる。

(1) 心血管障害(末梢血圧、中心血圧、血管スティフネスとして脈波伝播速度:baPWV)

(2) 代謝障害(血糖/HbA1c、血中脂質、BMI、体脂肪率、骨格筋率、腹部の皮下脂肪および内蔵脂肪面積)

(3) 炎症の血中マーカー(高感度CRP)

<解析方法>

MR-proADMと心血管障害・代謝障害・炎症との関連を横断的に検討する。

MR-proADMを測定する検体は、コホート研究参加者2,169名分を測定。慢性炎症及び慢性臓器障害の主因となる循環代謝疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム)、動脈硬化などが認められた参加者をケースとし、コントロールは、参加者の中で異常値が認められない同性、同年代の検体を用いて血中MR-proADM濃度を測定する。動脈硬化は、血管スティフネス:baPWVのカットオフ値1400cm/sと1800cm/sの二つを用いる。クラシカルな循環器のバイオマーカーである高感度CRP(hsCRP)とMR-proADMの循環代謝疾患や動脈硬化に対するROC曲線を作成し、スクリーニング検査としての有用性を検討する。

4. 研究成果

1. 性別ごとの参加者の背景 (Table 1)

MR-proADMの測定数は男性(平均年齢59.8歳)702検体、女性1,467検体(平均年齢57.3歳)である。MR-proADM値は、男女差が認められ、男性(平均0.468nmol/L)の方が女性(平均0.412nmol/L)に比べて高値となった。性差があるため、男女に分けて解析していくこととする。

Table 1. Participant characteristics at baseline according to sex			
	Men (n = 702)	Women (n = 1,467)	p-value
	Mean ± SD (%)	Mean ± SD (%)	
Age (years)	59.8 ± 10.3	57.3 ± 9.89	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 2.99	21.6 ± 3.15	<0.001
SBP (mmHg)	135 ± 17.3	125 ± 19.3	<0.001
DBP (mmHg)	82.3 ± 10.5	76.4 ± 11.1	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	124 ± 86.7	90.3 ± 63.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	204 ± 32.0	222 ± 37.4	<0.001
LDL-C (mg/dl)	121 ± 29.5	127 ± 31.7	<0.001
HDL-C (mg/dl)	60.1 ± 14.4	73.9 ± 16.5	<0.001
Blood Sugar (mg/dl)	94.9 ± 15.9	88.8 ± 12.8	<0.001
HbA1c	5.66 ± 0.55	5.59 ± 0.40	<0.001
WC (cm)	85.1 ± 8.20	78.8 ± 8.91	<0.001
baPWV (cm/s)	1496 ± 334	1359 ± 316	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	0.468 ± 0.100	0.412 ± 0.082	<0.001
hsCRP	0.055 ± 0.069	0.044 ± 0.064	<0.001
Alcohol drinking			
Current	524 (74.6)	745 (50.8)	
Former	11 (1.6)	18 (1.2)	<0.001
Never	167 (23.8)	704 (48.0)	
Smoking			
Current	125 (17.8)	68 (4.6)	<0.001
Former	338 (48.1)	184 (12.5)	
Never	239 (34.0)	1215 (82.8)	
Drug treatment	n	%	
Hypertension	181 (25.8)	174 (11.9)	<0.001
Dyslipidemia	118 (16.8)	227 (15.5)	0.231
Diabetes	51 (7.3)	26 (1.8)	<0.001

2. MR-proADM の肥満者(BMI25 以上)、高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドローム(MS)、動脈硬化の有病者との比較 (Table 2)

男女ともに、肥満者、高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドロームの有病者のいずれにおいても、非肥満者や非有病者に比べると MR-proADM は高値となることが認められた。また動脈硬化として設定した血管スティフネス高値の群でも、MR-proADM は高値となることが認められた。

		Men			Women	
		Mean ± SD	p-value		Mean ± SD	p-value
BMI < 25	n = 500	0.460 ± 0.096	0.001	n = 1,263	0.404 ± 0.077	<0.001
BMI ≥ 25	n = 202	0.487 ± 0.106		n = 204	0.466 ± 0.093	
Hypertension (-)	n = 342	0.438 ± 0.077	<0.001	n = 1,038	0.396 ± 0.072	<0.001
Hypertension (+)	n = 360	0.496 ± 0.110		n = 429	0.451 ± 0.093	
Dyslipidemia (-)	n = 387	0.459 ± 0.099	0.007	n = 803	0.400 ± 0.080	0.001
Dyslipidemia (+)	n = 315	0.479 ± 0.099		n = 664	0.428 ± 0.082	
Diabetes (-)	n = 619	0.463 ± 0.097	0.001	n = 1,413	0.411 ± 0.081	<0.001
Diabetes (+)	n = 83	0.502 ± 0.110		n = 54	0.464 ± 0.109	
MS (-)	n = 485	0.456 ± 0.093	<0.001	n = 1,360	0.406 ± 0.078	<0.001
MS (+)	n = 217	0.497 ± 0.108		n = 107	0.489 ± 0.098	
baPWV < 1400	n = 331	0.431 ± 0.082	<0.001	n = 908	0.394 ± 0.073	<0.001
baPWV ≥ 1400	n = 370	0.501 ± 0.103		n = 559	0.443 ± 0.088	
baPWV < 1800	n = 581	0.457 ± 0.096	<0.001	n = 1,338	0.407 ± 0.077	<0.001
baPWV ≥ 1800	n = 121	0.517 ± 0.104		n = 129	0.470 ± 0.108	

3. MR-proADM、hsCRP と血管スティフネスとの関連の検討 (Table 3)

MR-proADM および広く炎症指標として使われている hsCRP と血管スティフネス : baPWV の関係を重回帰分析を用いて検討した。調整因子としては、年齢、飲酒・喫煙習慣、BMI、収縮期血圧 : SBP、中性脂肪 : TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c とした。hsCRP と baPWV の関係に統計的有意差は認められないが、MR-proADM は男女ともに、baPWV と正の関係を持つことが示された。

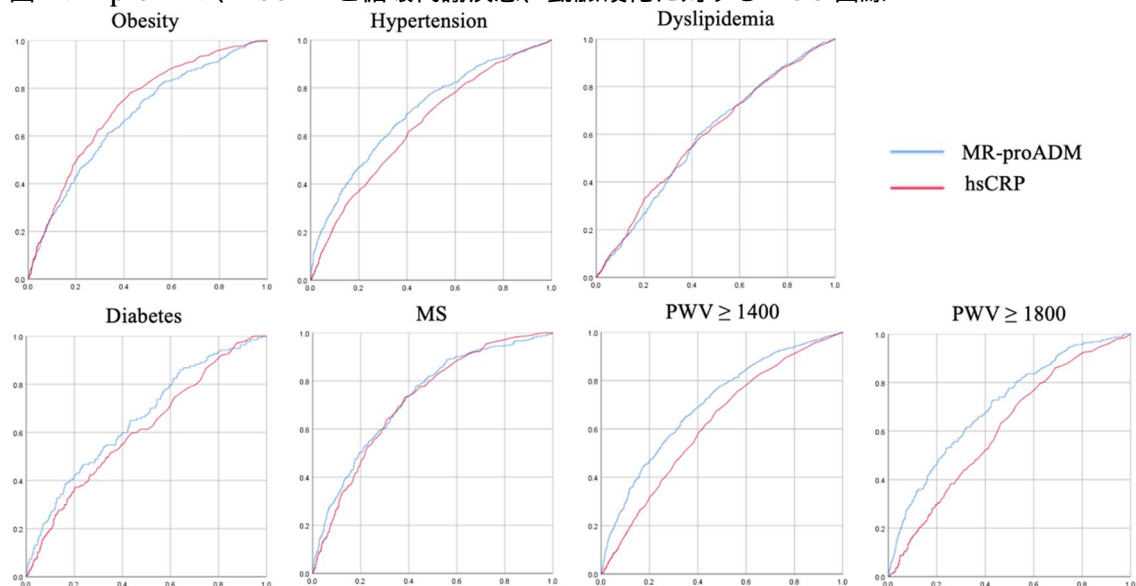
	Men			Women		
	beta	p-value	R	beta	p-value	R
MR-proADM	0.113	<0.001	0.759	0.080	<0.001	0.792
hsCRP	0.031	0.246	0.753	0.027	0.108	0.790

Adjusted for age, drinking and smoking status, BMI, SBP, TG, HDL-C, LDL-C, HbA1c

4. MR-proADM、hsCRP と循環代謝疾患、動脈硬化に対するバイオマーカーとしての臨床性能試験 (図)

hsCRP と比較して、MR-proADM の方が、高血圧、動脈硬化に対して AUC が大きいことが図から認められる。

図. MR-proADM、hsCRP と循環代謝疾患、動脈硬化に対する ROC 曲線



これらの結果から、MR-proADM は循環代謝疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム）、動脈硬化を有する群で高値となり、血管スティフネスとも正の関係を示すことが明らかとなった。また炎症マーカーである hsCRP と比較しても、MR-proADM の方が、慢性炎症、慢性臓器障害を表現する動脈硬化の進行度を反映していた。MR-proADM は、生活習慣病を主因とする慢性炎症及び慢性臓器障害の新規血中バイオマーカーとなる可能性を示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Koyama T, Kuriyama N, Suzuki Y, Saito S, Tanaka R, Iwao M, Tanaka M, Maki T, Itoh H, Ihara M, Shindo T, Uehara R.	4. 巻 11
2. 論文標題 Mid-regional pro-adrenomedullin is a novel biomarker for arterial stiffness as the criterion for vascular failure in a cross-sectional study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-79525-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Koyama T, Kuriyama N, Uehara R.	4. 巻 17
2. 論文標題 Midregional Proadrenomedullin Can Reflect the Accumulation of Visceral Adipose Tissue-A Key to Explaining the Obesity Paradox.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph17113968.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小山晃英、栗山長門、上原里程
2. 発表標題 血管不全進行度を検出する新規血中バイオマーカーMR-proADM
3. 学会等名 第4回日本血管不全学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山晃英、栗山長門、尾崎悦子、松井大輔、渡邊功、渡邊能行
2. 発表標題 Mid-regional pro-adrenomedullinと肥満、高血圧症、脂質異常症、糖尿病の関係
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山晃英、栗山長門、上原里程
2. 発表標題 Mid-regional pro- adrenomedullin as a novel biomarker for vascular failure and its risk factors
3. 学会等名 CVMW2019 心血管代謝週間
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山晃英
2. 発表標題 新規血中バイオマーカーMR-proADMによる血管不全の検出
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山晃英、栗山長門、渡邊能行
2. 発表標題 生理活性ペプチド前駆物質を用いた血管障害の検出
3. 学会等名 第48回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山晃英、栗山長門、齊藤聡、眞木崇州、猪原匡史、渡邊能行
2. 発表標題 脳梗塞既往者および脳梗塞リスク因子保有者の Mid-regional pro-adrenomedullin 濃度の検討
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------