

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2007年度～2008年度
課題番号：19790433
研究課題名(和文) 動脈硬化の指標としての肝細胞増殖因子の有用性に関する疫学的研究
研究課題名(英文) Epidemiological study in a utility of hepatocyte growth factor as a indicator of atherosclerosis.
研究代表者 大塚 麻樹 (OTSUKA MAKI) 久留米大学・医学部・助教 研究者番号：90389255

研究成果の概要：肝細胞増殖因子(HGF:hepatocyte growth factor)が動脈硬化の指標として有用であるか否かについて一般住民検診により検討した。1999年福岡県田主丸町での検診で我々は1474人もの健康な一般住民より HGF 濃度を測定していた。今回はその1474人の追跡調査を行い、動脈硬化性疾患(脳心血管疾患)の発症・死亡の有無について検討した。1474人中死亡者は117人であった。動脈硬化性疾患死と HGF 濃度との有意な関連性は証明できなかったが全死亡と HGF 濃度の関連性が示唆される結果であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：肝細胞増殖因子、動脈硬化、癌

1. 研究開始当初の背景

肝細胞増殖因子(HGF)は1984年に中村らによりラット初代培養肝細胞のDNA合成を促進する因子として部分肝細胞の血清より見出された。その後HGFは肝細胞のみならず腎臓、脾臓、肺、胸腺にてその産生が認められた。

特に近年では血管内皮および平滑筋細胞においてもHGF受容体が発現していることが

報告され、血管内皮傷害より始まる動脈硬化とHGFとの関連性が示唆されている。

培養血管内皮細胞においてHGFが内皮細胞を増殖させることはすでに報告されている。1996年中村らが41人を対象として血清HGF濃度と収縮期血圧が正に関連することを報告している(Hypertension,28(3),1996:409-412)。また林らは24時間血圧計を用いて47人を対象に血清HGF濃度と夜間の収縮

期血圧および拡張期血圧との間の相関があることを報告している(Hypertensions Res 2002,25:661-7)。以上のとおり生体内における動脈硬化と HGF との関連性を検討した報告は散見されるものの非常に乏しい。またそのいずれの報告も小規模で横断研究に限られている。従って血清 HGF 濃度の測定が動脈硬化性病変発展の指標として有用かどうかという意味での臨床的意義は明らかではない。

2. 研究の目的

我々は1958年より約50年間にわたり福岡県田主丸町にて経年的に検診を行ってきた。1999年には1474人も健康な一般住民から血清 HGF 濃度を測定している。

10年前にこれほど大規模に血清 HGF 濃度を測定している集団はおそらく皆無である。そこで今回その1474人の追跡調査を行い、動脈硬化性疾患の発症や死亡との関連性を検討した。

現在、動脈硬化の有無を判定する指標として、頸動脈エコーや CAVI(Cardio Ankle Vascular Index)、PWV(Pulse Wave Velocity)などが簡易な検査として汎用されている。

しかしいずれも明らかな動脈硬化を反映するものでそれらの検査が異常値を示す場合すでに臓器傷害は始まっていると推察される。様々な疾患の予防という観点からいえばもっと早期に動脈硬化を反映する指標の確立が急務である。

もし血清 HGF 濃度が10年後の動脈硬化性疾患の発症や死亡と関連があることが証明できれば、将来の動脈硬化進展の指標として血清 HGF 濃度が有用であることが示唆される。今や動脈硬化性疾患死(脳心血管死)は我が国の死因の3割を占めている。将来の動脈硬化進展の指標としての血清 HGF 濃度の有用性の検討が我々の今回の目的である。

3. 研究の方法

1999年に HGF 濃度を測定した1474人に追跡調査への協力を依頼した。田主丸町の公民館をお借りして再検診を行った。

再検診では現在の血圧測定などのほかに現在加療中の疾患また1999年以降に発症した疾患などについて調査した。

脳心血管疾患のほかに高血圧症や脂質異常症、糖尿病、がんなどについてその内服歴、治療歴も含め詳細に聴取した。

検診にお越しいただけない方については個別に自宅訪問を実施した。また死亡者についてはその家族にきき死亡時期、死亡原因を特定した。また家族の同意を得た上でかかりつ

け病院でのカルテや死亡診断書の閲覧を依頼し、その死亡原因の特定は慎重に行った。

4. 研究成果

繰り返しになるが今回の対象者は1999年の我々の検診を受診した40歳以上の健康な一般住民1474人(男性597人 平均年齢63.8±10.6歳、女性877人 平均年齢62.0±10.5歳)である。まず1474人の血清 HGF 濃度の分布を示す。

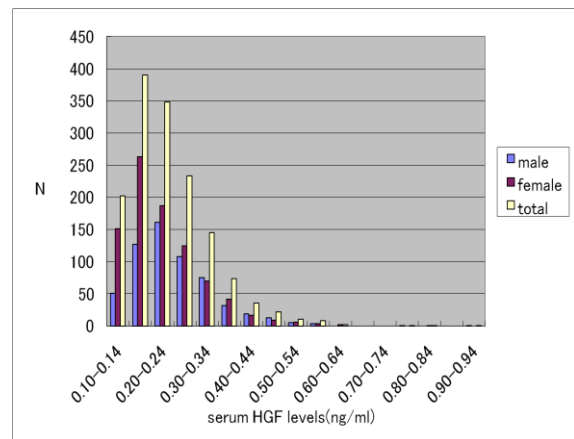


図1 対象者の血清 HGF 濃度の分布

図1に示すとおり男女ともにその分布は正規分布を示した。男性の血清 HGF 濃度の平均値は0.23±0.09ng/mlであり、女性の平均値は0.21±0.09ng/mlであった。

次にベースライン時の血清 HGF 濃度で対象者を4分割し背景との関連を検討した。結果を図2に示す。

HGF濃度4分割別のcharacteristicsの比較

Characteristics Range	Q1 (0.1-0.16)	Q2 (0.17-0.21)	Q3 (0.22-0.27)	Q4 (0.28-0.94)	P for trend
N	350	395	341	378	
Age (yr)	61±10	62±10	63±10	62±10	0.350
Sex (%male)	93(27)	155(39)	155(45)	194(51)	<0.001
BMI(kg/m ²)	22±2.7	23±3.1	23±3.2	24±3.2	<0.0001
Waist-to-hip ratio	0.83±0.07	0.84±0.07	0.85±0.07	0.86±0.06	<0.0001
Systolic BP (mmHg)	131±21	132±20	136±21	136±21	0.001
Diastolic BP (mmHg)	78±11	78±11	80±12	80±12	0.032
HbA1c(%)	5.2±0.7	5.2±0.7	5.3±0.7	5.2±0.9	0.106
IRI (μmol/l)	5.32±5.76	5.27±4.78	6.14±5.70	6.83±7.70	0.0008
BUN (mg/dl)	16.3±4.2	15.9±3.8	16.4±4.2	16.2±4.2	0.312
Creatinine (mg/dl)	0.82±0.17	0.84±0.16	0.87±0.22	0.88±0.19	<0.0001
Uric Acid (mg/dl)	4.5±1.2	4.9±1.4	5.1±1.5	5.1±1.4	<0.0001

CRP (mg/dl)	0.20 ± 0.27	0.21 ± 0.27	0.22 ± 0.28	0.38 ± 0.85	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	204 ± 34	200 ± 33	203 ± 38	194 ± 35	0.0002
HDL-cholesterol (mg/dl)	59 ± 14	57 ± 13	56 ± 14	53 ± 14	<0.0001
Triglycerides (mg/dl)	99 ± 58	111 ± 82	116 ± 86	125 ± 95	0.0004
GOT (units/l)	27 ± 4	28 ± 4	28 ± 6	29 ± 6	0.009
GPT (units/l)	26 ± 3	26 ± 3	26 ± 3	27 ± 4	0.046
γGTP (units/l)	20 ± 21	24 ± 25	33 ± 67	34 ± 41	<0.0001
Smoking (%yes)	30(9)	53(13)	69(20)	88(23)	<0.001
Alcohol (%yes)	61(17)	90(23)	74(22)	85(22)	0.293
Hypertensive medication (%yes)	51(15)	72(18)	71(21)	89(23)	0.022
Hyperlipidemia medication (%yes)	18(5)	21(5)	19(6)	14(4)	0.628
Diabetes medication (%yes)	6(2)	11(3)	8(2)	15(4)	0.313

図2 HGF 濃度 4 分割別の characteristics の比較

血清 HGF 濃度と線形性をもって有意に関連していたのは、性別(男性) ($p < 0.001$)、BMI ($p < 0.0001$)、ウエストヒップ比 ($p < 0.0001$)、収縮期血圧 ($p = 0.001$)、拡張期血圧 ($p = 0.032$)、IRI ($p = 0.0008$)、クレアチニン ($p < 0.0001$)、尿酸 ($p < 0.0001$)、CRP ($p < 0.0001$)、総コレステロール ($p = 0.0002$)、HDL コレステロール ($p < 0.0001$)、中性脂肪 ($p = 0.0004$)、GOT ($p = 0.009$)、GPT ($p = 0.046$)、 γ GTP ($p < 0.0001$)、喫煙 ($p < 0.001$) であった。

このことからいわゆる動脈硬化のリスクファクターといわれている様々な身体変数あるいは生化学データと血清 HGF 濃度との関連が示唆された。メタボリックシンドロームの構成因子との関連も示唆され興味深い結果であった。

次に我々の 2 年間にもおよび追跡調査の結果を示す。1474 人中 1464 人の予後を確認した。我々の追跡によれば対象者 1474 人中 1347 人が生存(男性 521 人、女性 826 人)しており、117 人が死亡(男性 72 人女性 45 人)していた。117 人の死亡者については家族からの病歴の聴取とカルテ・死亡診断書の閲覧により死因を特定した。

死因の詳細であるが悪性腫瘍が 43 人(36.8%)と最も多く、脳心血管疾患が 22 人(18.8%)と 2 番目に多かった。次いで感染症 19 人(16.2%)、その他 14 人(12.0%)、不明 10 人(8.5%)、事故死 9 人(7.7%)であった。血清 HGF 濃度を生存者と死亡者との 2 群に分けて比較したところ死亡者の HGF 濃度は有意に上昇していた ($p < 0.001$)。

Cox の比例ハザードモデルを用いて全死亡と血清 HGF 濃度との関連を検討したところ、年齢と性で補正しても血清 HGF 濃度は全死

亡と強い関連を示すことがわかった。(Hazard 比:31.863;95%CI: 5.942-170.859, $p < 0.0001$)

更に我々はその死因別に血清 HGF 濃度との関連を検討したが残念ながら現時点では脳心血管疾患死と血清 HGF 濃度との有意な関連はなかった。

しかし今回の追跡調査はベースライン時から 8~10 年後の調査のため死亡者は少なくまた脳心血管疾患死に限れば 22 人と少数であったため有意な結果としてでなかった可能性がある。

動脈硬化の促進に HGF が関わっていることは *in vitro* ではすでに証明されている。今回我々の研究でも肥満(BMI やウエストヒップ比)や血圧、尿酸、コレステロールといった動脈硬化との関連がすでに証明されているリスクファクターと血清 HGF 濃度との関連は明らかにすることができた。このことは今後の循環器病の予防医学に多少とも寄与することができるのではないかと考えている。今回心血管疾患死をエンドポイントとした動脈硬化の予測因子としての HGF 濃度測定の意義について明らかにすることはできなかった。

今後も長期的に縦断研究を継続することで新たに動脈硬化と HGF 濃度との疫学的知見が得られる可能性は十分にあり、我々は引き続き研究を継続する予定である。

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)
第 73 回日本循環器病学会
2009 年 3 月 20 日 大阪
大塚 麻樹

「Elevated hepatocyte growth factor levels are strong predictor of 10-year mortality in a Japanese general population.」

[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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 麻樹 (OTSUKA MAKI)
久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90389255

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし