

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16533

研究課題名(和文) ミオシン重鎖11の動脈硬化の早期診断マーカーとしての有用性の検証

研究課題名(英文) The applicability of plasma levels of myosin heavy chain-11 for the assessment of atherosclerotic vascular damage

研究代表者

高橋 梨紗 (Takahashi, Lisa)

東京医科大学・医学部・臨床助教

研究者番号：50867413

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)：健常群、動脈硬化性疾患群(虚血性心疾患は否定的)、虚血性心疾患群の3群間で血清ミオシン重鎖11を比較したところ、健常群では最も低値で、虚血性心疾患群では最も高値であり、3群間で有意差を認めた。一方、高感度CRP(現在最も動脈硬化を最も反映すると言われるバイオマーカー)は3群間で有意差を認めなかった。虚血性心疾患は時に致死性であるが、その前段階の高血圧症などは無症状であることが多い。今回のように虚血性心疾患に進展する前の動脈硬化性疾患群においても健常群と比較してミオシン重鎖11が上昇していたことより、動脈硬化の進展の程度を推測できるバイオマーカーになりえると予想できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、動脈硬化性疾患に罹患する患者は上昇傾向である。動脈硬化性疾患は採血で診断ができる脂質異常症や耐糖能障害の他に、日常での血圧の推移で診断される高血圧症がある。本邦では約4300万人が高血圧症に罹患していると言われており、この中で適切にコントロールされているのは30%程度で、残りは自らが高血圧症であることを認識していなかったり、コントロール不良であると言われている。血清ミオシン重鎖11の値を測定することで虚血性心疾患などの致死性疾患になる前の段階で動脈硬化性疾患の存在を検知することが可能と予想される。また、適切に治療介入を行うことで動脈硬化性疾患による死亡者数の減少につながると考える。

研究成果の概要(英文)：Recently the number of the patients with atherosclerotic diseases has been increasing. Atherosclerotic diseases include dyslipidemia, diabetes mellitus and hypertension. In Japan, about 43 million subjects have been suffering from hypertension. However, only about 30% of them have been well controlled. Currently, performing carotid artery ultrasound and measuring PWV or ABI are gold standard examinations for the classification of atherosclerosis, however, the results from carotid artery ultrasound might sometimes mismatch if the examiners are different. Measuring myosin heavy chain 11 could detect the critical atherosclerotic diseases, including ischemic heart disease, and atherosclerotic disease. Detecting high levels of myosin heavy chain 11 may provide the opportunity to begin the treatment for atherosclerotic diseases at the proper time. It would help to decrease the number of the patients who suffer from the atherosclerotic diseases and the medical cost in future.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化 ミオシン重鎖11 高血圧症

1. 研究開始当初の背景

近年、高血圧症や脂質異常症などに起因する動脈硬化性疾患に罹患する患者数が増大傾向である。それに伴い急性心筋梗塞や脳卒中の患者も増加し、国民の健康に及ぼす影響は多大であり医療費も増大している。急性心不全や急性心筋梗塞などの致命的病態で入院した場合、患者のADLも低下し、1回の入院で医療費は100万円を超えることも多い。

急性心筋梗塞や脳卒中を発症する前段階の無症状の時期に患者の動脈硬化の程度を層別化することができれば、患者に応じた治療介入が可能となると考えられる。潜在的脳心血管疾患の早期発見は重要であるが、こうした動脈硬化性疾患を検出するための簡便なバイオマーカーは存在していなかった。我々は以前、血管動脈平滑筋の特異的に発現しているミオシン重鎖 11 タンパクが健常者と比較して腹部大動脈瘤を有する患者で血中で有意に増加していたことを報告した。腹部大動脈瘤は動脈硬化の進展に伴って併発する疾患の一つであることより、ミオシン重鎖 11 が動脈硬化性血管障害を反映する指標になる可能性があるのではないかと予想した。現在、動脈硬化との関連が報告された血中タンパクは多数あるが、いずれも動脈硬化性疾患に特異的ではない。今回の研究において、ミオシン重鎖 11 が動脈硬化性血管障害の指標として有用かを検証して疾患との関連が見いだせれば、今後の予防医学に貢献できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は血中ミオシン重鎖 11 が動脈硬化性血管障害を反映するバイオマーカーになりえるかを検証するものである。我々の先行研究では血中のミオシン重鎖 11 が腹部大動脈瘤を有する患者で健常群と比較して上昇することを示した。腹部大動脈瘤は動脈硬化性血管病変をもとに発症する疾患の一つである。動脈硬化性血管障害には腹部大動脈瘤の他に急性心筋梗塞や脳卒中などの致命的疾患も含められており、患者の予後や医療費に多大な影響を与えてしまう。本研究ではミオシン重鎖 11 と高血圧症や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患との相関性を明らかにすることを目的とした。致命的な動脈硬化性疾患を発症する前段階において、例えば健康診断などの血液検査で血清ミオシン重鎖 11 が正常よりも高値であれば、動脈硬化が進展していると予想することができる。特に自覚症状がない場合は適切なタイミングでさらなる検査と必要な治療を介入できる機会を提供できる。

3. 研究の方法

本研究では高血圧症、脂質異常症、耐糖能障害などの一般外来でも遭遇する可能性の高い動脈硬化性疾患ハイリスク(ただし虚血性心疾患や腹部大動脈瘤、脳卒中の既往なし)の患者群、虚血性心疾患の患者群(急性冠症候群は除く)を対象に血清ミオシン重鎖 11 と高感度 CRP を測定した。動脈硬化性疾患や虚血性心疾患を有する東京医科大学病院に通院・入院している患者を対象とした。また、対照群として動脈硬化性疾患を有さない健常群も同様にミオシン重鎖 11 と高感度 CRP を測定した。すべての対象者に書面と口頭で同意を得て、東京医科大学の倫理規定に基づき承認を得て研究を遂行した。現在、動脈硬化の程度を反映する検査として行われている頸動脈エコー、ABI/PWV 測定を動脈硬化性疾患群と虚血性心疾患群の患者に対して施行した。また、ミオシン重鎖 11 の他に血糖値、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、クレアチニンも測定した。収縮期血圧・拡張期血圧・脈圧・平均血圧、身長、体重、BMI、血液指標、既往歴、内服歴、喫煙歴などのデータを収集した。

東京医科大学病院にて採取されたミオシン重鎖 11 の検体は臨床検査室にて全血より分離され、東京医科大学細胞生理学分野にてマイナス 80 で冷凍保存した。検体は独自に作製したミオシン重鎖 11 に対する抗体を用いてサンドイッチ ELISA により測定を行った。

これらの解析は東京医科大学細胞生理学分野にて行い、検体や臨床データを解析する際には患者の氏名や生年月日、ID 番号などの個人情報患者本人を特定できないように研究用識別コードを記載して管理した。高感度 CRP は東京医科大学病院臨床検査室にて測定した。

4. 研究成果

(1)健常群、動脈硬化疾患ハイリスク群(虚血性心疾患や脳血管障害の合併は除く)、虚血性心疾患群の3群を対象とした。各群のエントリー数は各々31名、73名、46名であった。3群間で性別、年齢、腎機能に有意差はなかった。

(2)これら3群間でミオシン重鎖 11 と高感度 CRP の血清値を比較したところ、高感度 CRP は3群間で有意差を認めることはできなかったが($p=0.609$)、ミオシン重鎖 11 は3群間でそれぞれ有意差を認めることができた(健常群 vs. 動脈硬化疾患群 $p<0.001$ 、健常群 vs. 虚血性心疾患群 $p<0.001$ 、動脈硬化疾患群 vs. 虚血性心疾患群 $p=0.008$)。(Figure 1)また、ミオシン重鎖 11 と高感度 CRP の間には相関はなかった。(Figure 2)

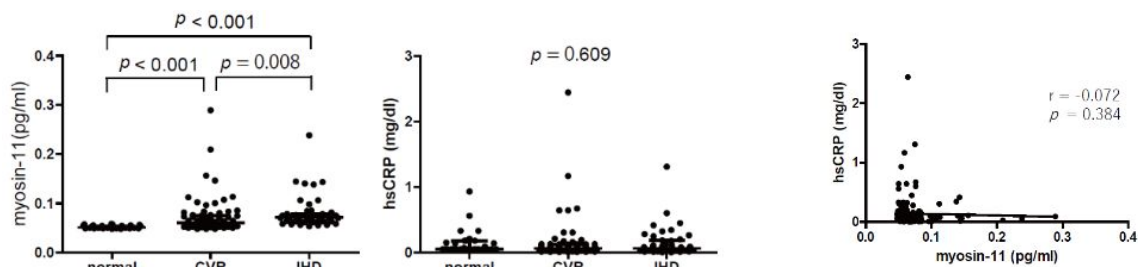


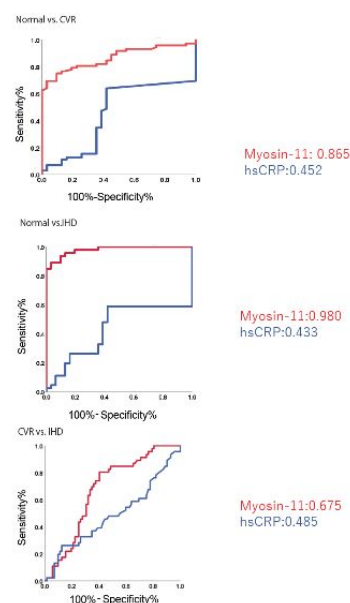
Figure 1.左:ミオシン重鎖 11 の

3 群比較、右:高感度 CRP の 3 群比較
(normal:健常群、CVR:動脈硬化疾患群、IHD:虚血性心疾患群)

Figure 2. ミオシン重鎖 11 と高感度 CRP の相関図

(3)健常群、動脈硬化疾患群、虚血性心疾患群において 2 群間 (健常群 vs. 動脈硬化疾患群、健常群 vs. 虚血性心疾患群、動脈硬化疾患群 vs. 虚血性心疾患群)でミオシン重鎖 11 と高感度 CRP が各々を鑑別できるかを調べるために ROC 曲線を求めた。健常群 vs. 動脈硬化疾患群において Area under the Curve (AUC)はミオシン重鎖 11:0.865、高感度 CRP:0.452 であった。健常群 vs. 虚血性心疾患群において AUC はミオシン重鎖 11:0.980、高感度 CRP:0.433 であった。動脈硬化疾患群 vs. 虚血性心疾患群において AUC はミオシン重鎖 11:0.675、高感度 CRP:0.485 であった。(Figure 3)

Figure 3 ROC 曲線(上段: 健常群 vs. 動脈硬化疾患群、中段: 健常群 vs. 虚血性心疾患群、下段: 動脈硬化疾患群 vs. 虚血性心疾患群)グラフ横の数値はミオシン重鎖 11 と高感度 CRP の AUC である。



<引用文献>

Yokoyama, U. et al. Proteomic analysis of aortic smooth muscle cell secretions reveals an association of myosin heavy chain 11 with abdominal aortic aneurysm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2018**, *315*, H1012-h1018, doi:10.1152/ajpheart.00329.2018.

Hoefler, I.E.; Steffens, S.; Ala-Korpela, M.; Bäck, M.; Badimon, L.; Bochaton-Piallat, M.-L.; Boulanger, C.M.; Caligiuri, G.; Dimmeler, S.; Egado, J. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European heart journal* **2015**, *36*, 2635-2642.

Shah, P. Biomarkers of plaque instability. *Current cardiology reports* **2014**, *16*, 1-8.

Viswanathan, V.; Jamthikar, A.; Gupta, D.; Shanu, N.; Puvvula, A.; Khanna, N.N.; Saba, L.; Omerzum, T.; Viskovic, K.; Mavrogeni, S. Low-cost preventive screening using carotid ultrasound in patients with diabetes. *Frontiers in Bioscience-Landmark* **2020**, *25*, 1132-1171.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Lisa, Ishigami Tomoaki, Tomiyama Hirofumi, Kato Yuko, Kikuchi Hiroyuki, Tasaki Koichiro, Yamashita Jun, Inoue Shigeru, Taguri Masataka, Nagao Toshitaka, Chikamori Taishiro, Ishikawa Yoshihiro, Yokoyama Utako	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased Plasma Levels of Myosin Heavy Chain 11 Is Associated with Atherosclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3155 ~ 3155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10143155	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋梨紗
2. 発表標題 Increased Plasma Levels of Myosin Heavy Chain 11 is Associated with Atherosclerosis
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 本態性高血圧症を検出するためのバイオマーカー、それをを用いた検出方法及び検出試薬	発明者 横山詩子、近森大志郎、富山博史、高橋梨紗、石川義弘、小	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-167955	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	横山 詩子 (Yokoyama Utako) (70404994)	東京医科大学・細胞生理学分野・主任教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	近森 大志郎 (Chikamori Taishiro) (80197607)	東京医科大学・循環器内科学分野・主任教授 (32645)	
研究協力者	富山 博史 (Tomiyama Hirofumi) (90266289)	東京医科大学・循環器内科学分野・教授 (32645)	
研究協力者	石川 義弘 (Ishikawa Yoshihiro) (40305470)	横浜市立大学・医学部循環制御医学・教授 (22701)	

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