

令和 4 年 8 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17157

研究課題名（和文）骨サイトカインが心不全予後に及ぼす影響 骨心連関の可能性

研究課題名（英文）Effect of Bone Cytokines on Cardiac Prognosis of Heart Failure patients

研究代表者

阿部 諭史（ABE, SATOSHI）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30722508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：骨代謝関連ホルモンであるOsteoprotegerin(OPG)と心不全予後の関係はすでに報告されているが、本研究では、骨代謝マーカーであるTRACP-5bはOPGに正の相関があり、さらに心不全予後との関連も明らかとなった。心臓と腎臓との関連（心腎連関）は周知の事実であるが、今回の研究から心臓と骨代謝にも関連があること（骨心連関）が示唆された。以上の研究結果をアメリカ心臓病学会（AHA）や日本循環器学会学術集会で発表し、論文化したものをCJC Openに投稿しアクセプトされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常診療で骨代謝ホルモンであるOPGを測定することは現実的に困難である。OPGと心不全の予後ならびにTRACP-5bとの関連が明らかになったことで、日常診療で測定できるTRACP-5bが心不全の予後を規定する因子になりうる。また、心不全リスク層別化および管理の指標のひとつとして活用することができ、心不全診療の改善に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The relationship between Osteoprotegerin(OPG), a hormone related to bone metabolism, and prognosis of heart failure has already been reported. In this study, TRACP-5b, a bone metabolism marker, was positively correlated with OPG, and was associated with prognosis in heart failure patients. I presented the result of our study at the American Heart Association (AHA) and the Japanese Society of Cardiology scientific sessions, and a paper was submitted to CJC Open and accepted.

研究分野：循環器内科 心不全

キーワード：心不全 骨代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

50歳以上の女性の21%、男性の6%が骨粗鬆症といわれている。心不全は骨粗鬆症の原因であり、骨密度低下もまた心不全増悪のリスク因子でもある。

骨代謝において、receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) と OPG (osteoprotegerin) という二つの因子が重要な役割を担っている。RANKL は破骨細胞分化誘導因子で破骨細胞を活性化させるサイトカインであり、MMP を活性化し左室リモデリングを進行させる。一方、OPG は破骨細胞分化抑制因子で RANKL に対して抑制的に働くが、TNF- α を活性化し、動脈硬化や動脈石灰化を悪化させる。また、破骨細胞が活性期になると酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ骨型アイソザイム (TRACP-5b) が分泌され、骨芽細胞が増殖期になると型プロコラーゲン-N-ペプチド (P1NP) が生成される。

心不全患者では、血中の RANKL、OPG ともに上昇しており、OPG 高値の心不全患者は予後不良と報告されている。しかし、RANKL に関しては、抗ヒト RANKL 中和抗体が癌の骨転移や骨粗鬆症に対する治療薬として臨床応用されているものの、RANKL と心不全予後に関する報告はほとんどなされていない。また、RANKL や OPG と TRACP-5b および P1NP との関係も十分検討されていない。

2. 研究の目的

1) 骨代謝関連サイトカイン/ホルモンの血中濃度と心不全の予後との関連を臨床研究で明らかにする。2) 骨粗鬆症マウスにおいて心不全モデルを作成し、骨粗鬆症、特に RANKL が心機能に及ぼす影響を動物実験で明らかにする(骨心連関)。以上が本研究の目的であるが、日常診療で RANKL や OPG を測定することは現実的に困難である。そこで注目したのが骨代謝の過程で分泌、産生される TRACP-5b や P1NP である。RANKL をはじめとする骨代謝関連サイトカイン/ホルモンと心不全の予後ならびに TRACP-5b や P1NP との関連が明らかになれば、日常診療で測定できる TRACP-5b や P1NP が心不全の予後を規定する因子になりうると考えられる。

3. 研究の方法

i) 研究方法(臨床研究)

対象; 当院循環器内科に入院した55歳以上の心不全患者を対象とする。2年間で約200名の患者登録を想定している。

研究の説明と同意; 対象者は、本研究の目的、方法、各種検査の安全性、個人情報の取り扱い、途中での研究参加の取り下げが可能であることを十分に説明し、文書による同意が得られた者とする。

主要評価項目; 総死亡、心臓死および心血管イベント

観察方法; 一般的な血液検査に加え、骨代謝に関係するALP、ビタミンD、PTH、FGF-23、RANKL、OPG、TRACP-5bおよびtotal P1NPを測定する。TRACP-5bの測定は、EIA法を測定原理とするキット「オステオリクス「TRAP-5b」」(日東紡)を使用する。total P1NPの測定は、電気化学発光免疫測定法(ECLIA法)を測定原理とするキット「エクルーシス試薬 total P1NP」(ロシュ・ダイアグノスティックス)を使用する。骨粗鬆症の診断は、Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)法を用いてYoung Adult Mean (YAM) を測定し、YAM<70%を診断基準とする。また、心エコー図検査(左室駆出率、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔厚、左室後壁厚、収縮末期左房容積、右心機能評価、下大静脈径など)を入院時、退院

時、その後は1年ごとに実施し、各測定値の推移を評価する。退院後の心不全に関する予後調査を行い、総死亡、総心臓死、心血管イベントの有無に関して調査する。

ii) 研究方法 (動物モデル)

目的; RANKL の発現を抑えることで心機能の改善もしくは心機能悪化を抑制することができるかを動物実験で検証する。

1. 骨粗鬆症モデルマウスの作成

マウスに卵巣摘出術 (OVX) を施し骨粗鬆症モデルマウス (OVX マウス) を作成する。コントロールとして偽手術マウス (sham マウス) も作成する。

2. 骨粗鬆症モデルにおける心不全発症と進展

6 週後に OVX マウスと sham マウスそれぞれで血中の RANKL、OPG、MMP 活性、TRACP-5b、total P1NP を測定し心エコー図検査を施行する。その後、心不全モデル作成のため、それぞれのマウスに対し横行大動脈縮窄術 (TAC) と偽手術 (Sham) を施し、OVX マウスの TAC 群、Sham 群、Sham マウスの TAC 群、Sham 群の 4 群に分ける (図 2)。1 週後と 4 週後に再度血中の RANKL、OPG、MMP 活性、TRACP-5b、total P1NP を測定し心エコー図検査を施行する。また、4 週後には心筋重量測定、HE 染色ならびに Masson trichrome 染色で心臓の組織学的解析、骨における RANKL 蛋白の測定も施行する。

3. 骨粗鬆症心不全マウスに対する RANKL 阻害剤の効果

OVX マウスの TAC 群、Sham 群のそれぞれに対し、RANKL 阻害剤投与群、非投与群とさらに 4 群に分け、1 週後と 4 週後にそれぞれ心エコー図検査を施行し、各測定値を比較する。

4. 研究成果

骨代謝関連ホルモンである OPG と心不全予後の関係はすでに報告されているが、本研究では、骨代謝マーカーである TRACP-5b は OPG と正の相関があり、さらに心不全予後との関連も明らかとなった。心臓と腎臓との関連 (心腎関連) は周知の事実であるが、今回の研究から心臓と骨代謝にも関連があること (骨心関連) が示唆された。以上の研究結果をアメリカ心臓病学会 (AHA) や日本循環器学会学術集会で発表し、論文化したものを CJC Open に投稿しアクセプトされた。動物実験に関しては実行できなかった。また、RANKL や T1NP と心不全予後に関しては明らかな関連は見いだせなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Satoshi Abe, Akiomi Yoshihisa, Yasuhiro Ichijo, Yusuke Kimishima, Tetsuro Yokokawa, Tomofumi Misaka, Takamasa Sato, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Takashi Kaneshiro, Kazuhiko Nakazato, Yasuchika Takeishi	4. 巻 3
2. 論文標題 Serum TRACP5b, a marker of bone resorption, is associated with adverse cardiac prognosis in hospitalized patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CJC OPEN	6. 最初と最後の頁 470-478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 阿部諭史
2. 発表標題 TRACP-5b, a maker of osteoporosis, is associated with adverse cardiac events in hospitalized patients with heart failure
3. 学会等名 日本循環器学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------	---------