

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07329

研究課題名（和文）睡眠時無呼吸症血管イベント抑制に寄与する新規動脈硬化性疾患マーカーの探求

研究課題名（英文）Exploration of new clinical markers for arteriosclerosis that contribute the inhibition of vascular events induced by obstructive sleep apnea

研究代表者

長谷川 勝彦（Hasegawa, Katsuhiko）

日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授

研究者番号：60328870

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠時無呼吸症（OSA）はメタボリック症候群（MS）や脂肪肝（NAFLD）と密接な関係があり、心血管イベントのリスクを上昇させる。申請者らはこれまでOSA患者コホートにおいて持続陽圧呼吸の成否が肝酵素値の改善と密接に関係することを報告した。今回申請者らは高脂肪食を与えた脂肪肝マウスの肝において発現の上昇している動脈硬化因子をスクリーニングした結果CCL5（RANTES）が検出され、Real Time RT-PCRでその発現の有意な上昇が確認された。OSAのコホート患者の血清でCCL5の値をELISAで検討したところCPAPのコンプライアンスの良好な患者ではCCL5の値は有意に低下していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠時無呼吸症（OSA）はメタボリック症候群（MS）と密接な関係があり、心血管イベントのリスクを上昇させる。また脂肪肝を合併していることが多い。しかしながら、OSA、脂肪肝、MSの3者をつなぐ動脈硬化ケモカインを検索した報告は少ない。今回申請者らは脂肪肝において特異的に発現の上昇しているCCL5（RANTES）が、OSA患者で効果的にCPAPがなされた時に低下していることを見出した。これまでCCL5がNAFLDにおいて発現が上昇していることは知られていたが、CPAPによる夜間低酸素の改善によって血中のCCL5が低下していることは、それがNAFLDからNASHへの進展予防に寄与する可能性を示す。

研究成果の概要（英文）：Obstructive Sleep Apnea(OSA) is closely associated with metabolic syndrome and increase the risk of cardiovascular events. We previously reported that liver enzyme values were significantly decreased in the patients of OSA after the successful CPAP treatment. We screened arteriosclerotic chemokines in mouse fatty liver and found that CCL5(RANTES) protein was significantly up-regulated. This up-regulation was confirmed by real-time RT-PCR analysis. Serum levels of CCL5 were significantly decreased in the patients of OSA treated with CPAP with good compliance. These results showed that serum CCL5 may be a good candidate that can predict the risk of cardiovascular events in OSA with NAFLD patients.

研究分野：肝臓病学

キーワード：CCL5 脂肪肝 睡眠時無呼吸症 動脈硬化 活性血小板 トランスレーショナル研究

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症 (SAS) が脳血管障害や冠動脈疾患に繋がる恐ろしい病態であることは、まだ社会に広く知られていない。本研究の意義は、SAS に潜む動脈硬化の重大性について血管内皮を取り巻く炎症のサイエンスを基盤として SAS が血管イベントの高危険因子であることを社会に発信し、国民が積極的に予防に努めることにより、メタボリックシンドローム (MetS) にかかる総医療費の抑制に貢献することである。SAS は、日中の眠気や睡眠中のいびきを契機に発見され、軽症を含めると有病率は 30 歳以上の男性の 24%、女性の 9% にも達する。SAS を放置すると高血圧になり、冠動脈疾患や脳血管障害に繋がる。近年、日本人の生活は欧米化し、内臓脂肪蓄積型肥満による MetS の増加が深刻な問題となっている。MetS と SAS を合併する症例数は多く、動脈硬化を惹起するストレスと関連のある疾患として一体である。MetS は、肥満によりインスリン抵抗性が惹起され、高血圧症、糖尿病、脂質異常症を発症し、放置すれば重篤な脳・心血管イベントの原因となる。SAS を動脈硬化症に繋がる慢性炎症性疾患と捉えることで、効率的に治療介入すべき高危険因子群を発見できる可能性がある。SAS の治療については、SAS に持続陽圧呼吸治療 (CPAP) を行うことで、睡眠中の間欠的低酸素ストレスを改善することが出来る。SAS を早期発見し、CPAP を早期開始することが重篤な脳・心血管イベントの抑制に繋がるため、SAS への積極的介入は国民の総医療費抑制のためにも極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は (1) 将来の血管イベントを予測する動脈硬化リスクスコアを SAS に適応し、積極的に治療介入すべき群を早期発見すること (2) SAS に高頻度に合併する脂肪肝 (NAFLD) に着目し、間欠的低酸素 (OSA) 脂肪肝マウスモデルより得られた動脈硬化因子の探求を行い、それが実際の SAS のコホート研究において、SAS と NAFLD と MetS を繋ぐ新たな動脈硬化因子になるかについて検証することである。研究の意義は、SAS に潜む動脈硬化の重大性について血管内皮を取り巻く炎症のサイエンスを基盤として SAS が血管イベントの高危険因子であることを社会に発信することである。

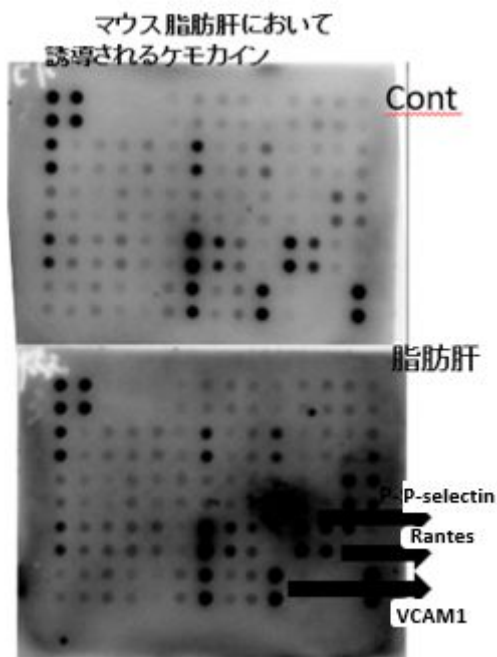
3. 研究の方法

(1) マウスに 20 週間の高脂肪食を投与し脂肪肝を作成する。肝組織より蛋白を抽出し脂肪肝で特異的に上昇するケモカインを同定する。

(2) 申請者らが行っている OSA のヒトコホート研究の血清材料 (n=212, R6 1 月時点、倫理承認 ECNG-R-458、*Hirono et al. World J Clin Cases 9, 5112-15, 2021*) を用いて、上記脂肪肝の研究で同定されたサイトカインなどの因子が、OSA 患者の動脈硬化リスク因子として有用であるか検証する。更に CPAP による夜間低酸素の改善が実際に動脈硬化の悪化を抑制する効果があるか否かについての新規前向きコホート研究の計画に着手する。

4. 研究成果

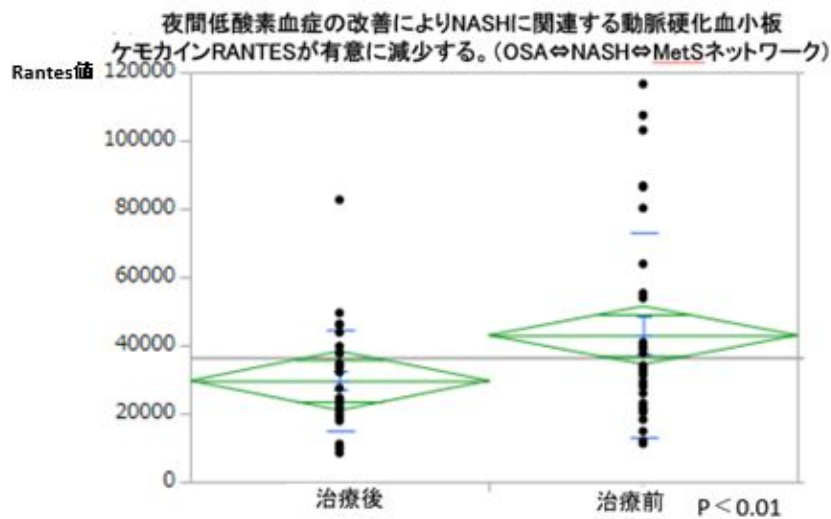
(1) ケモカイン包括的アッセイではアッセイした 23 個の動脈硬化因子の中で



RANTES(CCL5) が脂肪肝に特異的に上昇するケモカインとして同定された。また VCAM-1, P-Selectin が、脂肪肝とそれに加わる動脈硬化因子として抽出されてきている(左図)。

(2) 申請者らが行っている OSA のヒトコホート研究の血清材料を用いて、上記のケモカインが、OSA 患者の動脈硬化リスク因子として有用であるか検証した。

結果、実際に CPAP 治療を受け、夜間低酸素が改善した OSA 患者において治療前後において血小板ケモカイン RANTES 値を比較すると CPAP 後に RANTES 値は有意に低下していた(下図)。



つまり RANTES は OSA 脂肪肝 動脈硬化をつなぐ1つのケモカインとして同定された。この結果より更に脂肪肝によって上昇している可能性のある血小板ケモカインについて夜間低酸素の改善、動脈硬化の改善につながるか今後検証を行う予定である。

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 Hirono Haruka, Watanabe Kazuhiko, Hasegawa Katsuhiko, Kohno Masaki, Terai Shuji, Ohkoshi Shogo	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of continuous positive airway pressure therapy for nonalcoholic fatty liver disease in patients with obstructive sleep apnea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Cases	6. 最初と最後の頁 5112 ~ 5125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12998/wjcc.v9.i19.5112	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0件

〔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	大越 章吾 (Ohkoshi Shogo) (70231199)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授 (32667)	
研究分担者	渡邊 和彦 (Watanabe Kazuhiko) (70742758)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・講師 (32667)	
研究分担者	廣野 玄 (Hirono Haruka) (80386268)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授 (32667)	

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
---------	---------