

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 8 月 22 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590601

研究課題名（和文）新しいバイオマーカーのアテローム血栓症発症予測能評価に関する研究

研究課題名（英文）Study on the evaluation of new biomarker's predictability of the onset of atherothrombosis

研究代表者

坂田 清美（SAKATA KIYOMI）

岩手医科大学・医学部衛生学公衆衛生学講座・教授

研究者番号：50225794

研究成果の概要（和文）：追跡開始後6年以上経過したコホート研究の保存血清468例のS100A12 蛋白と補体成分C3a分解産物の濃度を測定し、ベースライン調査との比較を行った。

S100A12 と C3a 分解産物の血清濃度の Spearman の相関係数は 0.504 で、P 値は 0.0001 未満であった。S100A12 濃度と中性脂肪、白血球数と有意な相関が認められた。C3a 分解産物は HDL コレステロール、白血球数、血糖値、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、Body Mass Index と有意な相関を認めた。

既往疾患および脳卒中罹患とは何れも有意な関連は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Utilizing 468 preserved serums used for cohort studies whose initial follow-up was more than 6 years ago, serum levels of S100A12 protein and breakdown product of complement component C3a were measured, and comparison with their baseline results was made.

Spearman's coefficient of correlation of the serum concentration between S100A12 and C3a was 0.504 with p-value  $\leq 0.0001$ . The correlation coefficients of S100A12 concentration with the level of triglyceride and that with leukocyte counts were significant. The correlation coefficients of the concentration of the breakdown product of C3a with HDL cholesterol level, leukocyte counts, blood sugar level, HbA1c, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and Body Mass Index were also significant.

Neither existing condition nor incident stroke had significant association with S100A12 or C3a.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学

キーワード：バイオマーカー・アテローム血栓症

### 1. 研究開始当初の背景

アテローム性動脈硬化症は、脳卒中や心筋梗塞の原因となるアテローム血栓症の原因母地となる。これらの疾患の予防のために、動脈硬化症の程度を把握できる診断薬の開発が期待されている。海外では虚血性心疾患患者においてS100A9 蛋白がCK、トロポニン、ミオグロビンが上昇する前に上昇することが明らかになっているが、脳血管疾患に繋がるアテローム性動脈硬化症の診断薬は未だ確立していない。分担研究者の人見らは、アテローム性動脈硬化症の新たなバイオマーカーとしてS100A12 蛋白、フィブリノーゲン $\alpha$ 断片、補体成分C3a 分解産物の3種類の分子を見出した。S100A12 蛋白については、頸動脈硬化巣に強い局在を認めることから、ELISA 法を構築し、54 検体のヒト血清で臨床試験を実施し、頸動脈狭窄患者と健常人を有意に区別できることを明らかにした。同時に頸動脈狭窄症の患者の血液細胞で健常群に比して、S100A12 蛋白とその関連蛋白の遺伝子発現が上昇していることが検証された。また、患者群血清のプロテオーム解析によりフィブリノーゲン $\alpha$ 断片 5335 と補体成分 C3a 分解産物をバイオマーカーとして同定し、特に補体成分 C3a 分解産物と S100A12 蛋白に強い相関を認めた。

### 2. 研究の目的

本研究では、発症前の血清を用いて、S100A12 蛋白、補体成分 C3a 分解産物を測定し、これらの指標がアテローム性動脈硬化症のリスク要因である血圧、喫煙、糖尿病、低HDL コレステロール血症、高トリグリセライ

ド血症、冠動脈疾患家族歴、加齢等の要因とどのような関連があるのかを明らかにする。また、追跡により把握された脳卒中、心筋梗塞の発症との関連を調査し、発症の予測能についても明らかにしようとするものである。

### 3. 研究の方法

アテローム性動脈硬化症の有力なバイオマーカー候補である S100A12 蛋白、補体成分 C3a 分解産物について、追跡開始後 6 年以上経過したコホート研究の保存血清を用いて測定し、脳卒中の発症例、危険因子との関連を明らかにする。S100A12 蛋白については既に ELISA 法による測定系が確立しているが、補体成分 C3a 分解産物については ELISA 法を確立し、測定を開始する。これらの指標を用いて、既往疾患との関連、危険因子との関連、脳卒中発症との関連を明らかにする。

### 4. 研究成果

測定し、レコードリンケージが可能であった 468 例の S100A12 の平均値と中央値はそれぞれ、195( $\pm$ 143) ng/ml、166 ng/ml で、最高値は 1468 ng/ml であった。また、補体成分 C3a 分解産物の平均値と中央値はそれぞれ、2742 $\pm$ 1700 ng/ml、2223 ng/ml で、最高値は 9448 ng/ml であった。S100A12 と C3a 分解産物の血清濃度の Spearman の相関係数は 0.504 で、P 値は 0.0001 未満であった。コホート研究のベースライン調査で実施された生化学検査結果（総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪、白血球数、血糖値、HbA1c）との相関を解析したところ、S100A12 濃度と中性脂肪との相関係数は 0.112

( $P=0.016$ )、白血球数は  $0.381$  ( $P<0.0001$ ) であった。同様に C3a 分解産物と HDL コレステロールとの相関係数は  $-0.95$  ( $P=0.041$ )、白血球数は  $0.163$  ( $P<0.0001$ )、血糖値は  $0.175$  ( $P<0.0001$ )、HbA1c は  $0.111$  ( $P<0.0001$ ) であった。また、C3a 分解産物の血清濃度は、収縮期血圧との相関係数は  $0.091$  ( $P=0.048$ )、拡張期血圧は  $0.124$  ( $P=0.007$ )、Body Mass Index は  $0.170$  ( $P<0.0001$ ) と有意な相関を認めた。

既往疾患および脳卒中罹患とは何れも有意な関連は認められなかった。

S100A12 と C3a 分解産物の血清濃度はリスクの集積の指標として有用なマーカーとなることが示唆された。一方で疾患の罹患を予測することには限界があると考えられた。

#### 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 13 件)

- ①Shinichi Omama, Yoshida Y, Ogasawara K, Ogawa A, Ishibashi Y, Nakamura M, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K. Influence of the Great East Japan Earthquake and Tsunami 2011 on Occurrence of Cerebrovascular Diseases in Iwate, Japan. *Stroke* 2013;44(6):1518-1524 (査読有)
- ②Narumi S, Sakaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y. Prediction of Carotid Plaque characteristics using non-gated MR imaging: correlation with endoarterectomy specimens. *Am J Neuroradiol* 2013;34(1):191-197 (査読有)
- ③Makita S, Onoda T, Ohsawa M, Tanaka F, Segawa T, Takahashi T, Satoh K, Itai K, Tanno K, Sakata K, Omama S, Yoshida

- YIshibashi Y, Koyama T, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M. Influence of mild-to-moderate alcohol consumption on cardiovascular diseases in men from the general population. *Atherosclerosis* 2012;224:222-227 (査読有)
- ④Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Tanaka F, Makita S, Nakamura M, Omama S, Ogasawara K, Ogawa A, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Koyama T, Okayama A. Poor self-rated health is significantly associated with elevated C-reactive protein levels in women, but not in men, in the Japanese general population. *Journal of Psychosomatic Research* 2012;73:225-231 (査読有)
  - ⑤Nakamura M, Tanaka F, Nakajima S, Honma M, Sakai T, Kawakami M, Endo H, Onodera M, Niiyama M, Komatsu T, Sakamaki K, Onoda T, Sakata K, Morino Y, Takahashi T, Makita S. Comparison of the Incidence of Acute Decompensated Heart Failure Before and After the Major Tsunami in Northeast Japan. *Am J Cardiol* 2012;110:1856-1860 (査読有)
  - ⑥Onodera M, Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisone T, Ishibashi Y, Itai K, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Sakamaki K, Okayama A. Plasma B-Type Natriuretic Peptide is Useful for Cardiovascular Risk Assessment in Community-Based Diabetes Subjects - Comparison with Albuminuria. *International Heart Journal* 2012;53:176-181 (査読有)
  - ⑦Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Narumi S, Ohba H, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y. Carotid plaque signal

differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study. *Neuroradiology* 2012;54(11):1187-1194 (査読有)

⑧Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisone T, Onodera M, Ishibashi Y, Itai K, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Okayama A. Sex-specific threshold levels of plasma B-type natriuretic Peptide for prediction of cardiovascular event risk in a Japanese population initially free of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1564-1569 (査読有)

⑨Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K, Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A, Okayama A. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011;18(2):89-98 (査読有)

⑩Ohsawa M, Kato K, Tanno K, Itai K, Fujishima Y, Okayama A, Turin TC, Onoda T, Suzuki K, Nakamura M, Kawamura K, Akiba T, Sakata K, Fujioka T. Seropositivity for Anti-HCV Core Antigen is Independently Associated With Increased All-Cause, Cardiovascular, and Liver Disease-Related Mortality in Hemodialysis Patients. *J Epidemiol* 2011;21(6):491-499 (査読有)

⑪Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Nakamura N, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol

concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010;411(21-22):1774-1780 (査読有)

⑫Guo Z, Miura K, Turin TC, Hozawa A, Okuda N, Okamura T, Saitoh S, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Yoshita K, Kadowaki T, Choudry SR, Nakamura Y, Rodriguez BL, Curb DJ, Elliot P, Stamler J, Ueshima H. Relationship of the polyunsaturated to saturated fatty acid ratio to cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Japanese: the INTERLIPID Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(8):777-784 (査読有)

⑬Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Ono A, Terayama Y. Altered carotid plaque signal among different repetition times on T1-weighted magnetic resonance plaque imaging with self-navigated radial-scan technique. *Neuroradiology* 2010;52(4):285-290 (査読有)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂田 清美 (SAKATA KIYOMI)  
研究者番号: 50225794

### (2) 研究分担者

人見 次郎 (HITOMI JIRO)  
研究者番号: 00218728