

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：37104
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790714
 研究課題名（和文） Endothelin-1（ET-1）高値は腎不全悪化の予知因子である。
 研究課題名（英文） Plasma Endothelin-1 Level Is a Predictor of 10-Year Mortality in a General Population
 研究代表者
 横井 加奈子（YOKOI KANAKO）
 久留米大学・医学部・助教
 研究者番号：80569385

研究成果の概要（和文）：血漿エンドセリン-1（ET-1）は強力な血管収縮物質である。血漿 ET-1 の上昇は心血管疾患及び悪性腫瘍患者の予後マーカーである。しかし、これまでに住民検診の場で対多数に対して ET-1 を測定した報告はなく、本研究は 10 年に及ぶ予後調査の結果から、世界において初めて血漿 ET-1 の上昇が健常者において死亡の予知因子であることを立証した極めて意義深い研究である。しかし 10 年の追跡調査において血漿 ET-1 上昇は総死亡と有意な関連を認めなかったものの、死亡原因として多い、脳・心血管死および癌死との関連は得られず、さらに追跡調査を行うことにより臨床的エビデンスが得られると考えられる。今後、死因別に血漿 ET-1 がどのように関連しているのかを分析し、予防法や治療法にまで言及することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Plasma ET-1 level is a predictor of mortality in patients with several types of cancers. However, all previous mortality data have been derived from patients with existing pathological cardiovascular disease and malignancies. Accordingly, we examined whether the plasma ET-1 level would predict 10-year cardiovascular, cancer and all-cause deaths in a general population. This is the first report demonstrating that the plasma ET-1 level is a predictor of 10-year mortality in subjects without apparent cardiovascular disease or malignancies in the general population.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：循環器疫学

科研費の分科・細目：医歯薬学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、エンドセリン、死亡率、追跡理

1. 研究開始当初の背景

血漿エンドセリン-1（ET-1）は強力な血管収縮物質である。血漿 ET-1 の上昇は心血管疾患及び悪性腫瘍患者の予後マーカーである。

2. 研究の目的

我々は、血漿 ET-1 レベルの上昇はベースライン時に明らかな心血管疾患や悪性腫瘍が

なくても被験者の予後マーカーかもしれないという仮説を立てた。

3. 研究の方法

健常の 40 歳以上の 1440 人（男性：580 人、女性：860 人）の ET-1 レベルを測定した。10 年間にわたり追跡調査を施行し、追跡率は 96.8%であった。

4. 研究成果

ベースラインの血漿 ET-1 のレベルを四分位に分類した。ベースラインの血漿 ET-1 濃度は年齢、血圧、HDL-C、コレステロール、腎機能、尿酸および全死因死亡では関連があったが、心血管死や癌死では関連はなかった。

10 年後の生死別に見た各変数の平均値及び頻度の差では年齢、性別、収縮期血圧、尿酸、空腹時血糖、HbA1c、喫煙歴、高血圧治療歴及び血漿 ET-1 は生存者と比較して有意に上昇し、BMI、総コレステロール、eGFR は生存者と比較して有意に低下していた。

| | Survival | Death | P value |
|---|-----------------|---------------|---------|
| n (%) | 1,265 (87.8) | 175 (12.2) | |
| Endothelin-1 (pg/ml) | 4.8±1.6 | 5.8±1.4 | <0.001 |
| Age (years) | 61.3±10.0 | 72.4±9.4 | <0.0001 |
| Sex (%male) | 462 (37.9) | 105 (60.0) | <0.0001 |
| BMI (kg/m ²) | 23.2±3.1 | 22.5±3.3 | 0.008 |
| Systolic BP (mmHg) | 132.1±19.9 | 143.7±23.7 | <0.0001 |
| Diastolic BP (mmHg) | 78.8±11.4 | 80.3±11.9 | 0.002 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 202±35 | 190±33 | <0.0001 |
| HDL-C (mg/dl) | 56±14 | 55±14 | 0.832 |
| TG (mg/dl) [range] | 98.0 [28-1,284] | 95.8 [30-419] | 0.587 |
| eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²) | 62.3±10.6 | 56.3±10.9 | <0.0001 |
| UA (mg/dl) | 4.8±1.3 | 5.4±1.5 | <0.0001 |
| FPG (mg/dl) | 96.9±15.3 | 104.2±36.3 | 0.001 |
| HbA _{1c} (%) | 5.5±0.7 | 5.7±1.1 | 0.001 |
| Alcohol intake (%yes) | 252 (20.7) | 42 (24.0) | 0.322 |
| Current smoking (%yes) | 174 (14.3) | 48 (27.4) | <0.0001 |
| Medications | | | |
| HT (%yes) | 221 (17.9) | 47 (26.9) | 0.007 |
| Hyperlipidemia (%yes) | 56 (4.6) | 11 (6.3) | 0.343 |
| Diabetes (%yes) | 29 (2.4) | 7 (4.0) | 0.203 |

Data are mean ± standard deviation, geometric mean, range, or percent.
*Variables represented in the original scale after analysis using log (natural) transformed values.
Abbreviations as in Table 1.

Kaplan-Meier 法の曲線は、全死因死亡率が最も低い四分位数よりも ET-1 の最高四分位で有意に高かった。

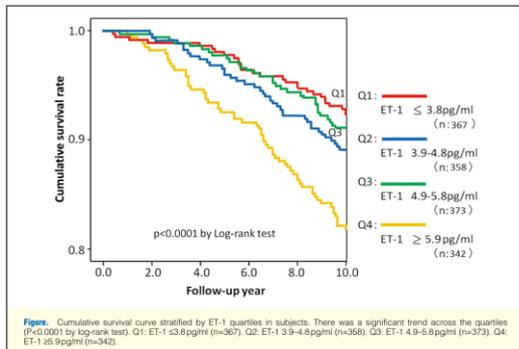


Figure. Cumulative survival curve stratified by ET-1 quartiles in subjects. There was a significant trend across the quartiles (P<0.0001) by log-rank test. Q1: ET-1 ≤ 3.8 pg/ml (n=367); Q2: ET-1 3.9-4.8 pg/ml (n=358); Q3: ET-1 4.9-5.8 pg/ml (n=373); Q4: ET-1 ≥ 5.9 pg/ml (n=342).

Cox 比例ハザード回帰分析では、ET-1 は全死因死亡の独立した予測因子であった (ハザード比: 1.11, 95%信頼区間 1.01-1.23)。

交絡因子調整後の最低四分位数に対する血漿 ET-1 の最高四分位数における全死因死亡のハザード比は 1.54 であった。(95%信頼区間 1.09-2.20)

| Parameter | β | SE | HR (95% CI) | P value |
|---|--------|-------|------------------|---------|
| Age (years) | 0.116 | 0.013 | 1.12 (1.09-1.15) | <0.0001 |
| Current smoking (no=0, yes=1) | 0.939 | 0.257 | 2.56 (1.54-4.24) | <0.0001 |
| Total cholesterol (mg/dl) | -0.008 | 0.003 | 0.99 (0.98-0.99) | 0.013 |
| Systolic BP (mmHg) | 0.012 | 0.005 | 1.01 (1.00-1.02) | 0.014 |
| Endothelin-1 (pg/ml) | 0.104 | 0.051 | 1.11 (1.01-1.23) | 0.039 |
| HbA _{1c} (%) | 0.254 | 0.165 | 1.29 (0.93-1.78) | 0.124 |
| eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²) | -0.013 | 0.010 | 0.99 (0.97-1.01) | 0.200 |
| BMI (kg/m ²) | -0.041 | 0.033 | 0.96 (0.90-1.02) | 0.209 |
| UA (mg/dl) | 0.097 | 0.078 | 1.10 (0.95-1.28) | 0.213 |
| Medication for HT (no=0, yes=1) | -0.231 | 0.233 | 0.73 (0.50-1.25) | 0.322 |
| FPG (mg/dl) | 0.004 | 0.007 | 1.00 (0.99-1.02) | 0.509 |
| Sex (male=0, female=1) | -0.262 | 0.247 | 0.77 (0.47-1.25) | 0.769 |

R²=0.33. CI, confidence interval; HR, hazard ratio. Other abbreviations as in Table 1.

| Characteristics | ET-1 (pg/ml) | | | | P for trend |
|---|--------------|----------------|---------------|-------------|-------------|
| | Q1 (≤3.8) | Q2 (3.9-4.8) | Q3 (4.9-5.8) | Q4 (≥5.9) | |
| Total n | 367 | 358 | 373 | 342 | |
| ET-1 (pg/ml) | 2.95±0.69 | 4.39±0.29 | 5.32±0.28 | 7.11±0.31 | <0.0001 |
| No. of all-cause deaths (%) | 31 (8.4) | 37 (10.3) | 40 (10.7) | 57 (19.6) | <0.0001 |
| No. of cardiovascular deaths (%) | 6 (1.6) | 7 (1.9) | 11 (2.9) | 11 (3.2) | 0.351 |
| No. of cancer deaths (%) | 12 (3.3) | 17 (4.7) | 12 (3.2) | 18 (5.3) | 0.387 |
| Age (years) | 60.9±10.2 | 60.1±10.2 | 63.4±10.4 | 66.4±10.5 | <0.0001 |
| Sex (%male) | 146 (39.8) | 151 (42.2) | 139 (37.3) | 144 (42.1) | 0.483 |
| BMI (kg/m ²) | 23.2±3.1 | 23.4±2.9 | 23.0±3.2 | 22.7±3.2 | 0.120 |
| Systolic BP (mmHg) | 132±19 | 132±20 | 133±21 | 137±22 | 0.003 |
| Diastolic BP (mmHg) | 78±11 | 79±12 | 80±12 | 79±12 | 0.214 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 200±34 | 196±34 | 203±35 | 202±35 | 0.123 |
| HDL-C (mg/dl) | 55±13 | 55±13 | 57±14 | 56±15 | <0.001 |
| TG (mg/dl) [range] | 101 [30-475] | 100 [28-1,284] | 94 [29-1,194] | 95 [28-462] | 0.052 |
| eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²) | 63.2±11.4 | 62.8±10.4 | 61.8±10.0 | 58.7±11.5 | <0.001 |
| UA (mg/dl) | 4.7±1.3 | 4.9±1.4 | 4.7±1.4 | 5.2±1.5 | <0.001 |
| FPG (mg/dl) | 97.2±4 | 98±2 | 98±19 | 99±15 | 0.698 |
| HbA _{1c} (%) | 5.5±0.9 | 5.5±0.7 | 5.6±0.8 | 5.6±0.7 | 0.116 |
| Alcohol intake (%yes) | 85 (23.2) | 88 (24.6) | 60 (16.1) | 68 (19.9) | 0.224 |
| Current smoking (%yes) | 45 (12.3) | 62 (17.3) | 59 (15.8) | 64 (18.7) | 0.104 |
| Medications | | | | | |
| HT (%yes) | 67 (18.3) | 55 (15.4) | 68 (18.2) | 84 (24.5) | 0.018 |
| Hyperlipidemia (%yes) | 9 (2.5) | 23 (6.4) | 16 (4.3) | 21 (6.1) | 0.176 |
| Diabetes (%yes) | 7 (1.9) | 8 (2.2) | 9 (2.4) | 14 (4.1) | 0.278 |

Data are mean ± standard deviation, geometric mean, range, or percent.
*Variables represented in the original scale after analysis using log (natural) transformed values.
BMI, body mass index; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ET-1, endothelin-1; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; TG, triglycerides; UA, uric acid.

| All-cause | Quartile of plasma ET-1 | | | | |
|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|--------------------|------|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | |
| ET-1 (pg/ml) | ≤3.8 | 3.9-4.8 | 4.9-5.8 | ≥5.9 | |
| Total, n | 367 | 358 | 373 | 342 | |
| No. of all-cause deaths | 31 | 37 | 40 | 57 | |
| Crude | 1.00 | 1.27 (0.78-2.04) | 1.22 (0.76-1.95) | 2.32 (1.51-3.56)** | |
| Model 1* | 1.00 | 1.54 (0.95-2.47) | 1.03 (0.64-1.66) | 1.70 (1.27-2.32)** | |
| Model 2* | 1.00 | 1.50 (0.93-2.42) | 0.99 (0.61-1.59) | 1.67 (1.22-2.25)** | |
| Model 3* | 1.00 | 1.47 (0.91-2.38) | 0.99 (0.61-1.60) | 1.54 (1.09-2.20)** | |
| Cancer | ET-1 (pg/ml) | ≤3.8 | 3.9-4.8 | 4.9-5.8 | ≥5.9 |
| Total, n | 367 | 358 | 373 | 342 | |
| No. of cancer deaths | 12 | 17 | 12 | 18 | |
| Crude | 1.00 | 1.49 (0.71-3.13) | 1.02 (0.46-2.26) | 1.72 (0.83-3.57) | |
| Model 1* | 1.00 | 1.70 (0.81-3.56) | 0.88 (0.40-1.97) | 1.21 (0.58-2.53) | |
| Model 2* | 1.00 | 1.69 (0.80-3.55) | 0.88 (0.39-1.97) | 1.21 (0.58-2.56) | |
| Model 3* | 1.00 | 1.70 (0.81-3.59) | 0.87 (0.39-1.96) | 1.28 (0.60-2.71) | |
| CVD | ET-1 (pg/ml) | ≤3.8 | 3.9-4.8 | 4.9-5.8 | ≥5.9 |
| Total, n | 367 | 358 | 373 | 342 | |
| No. of CVD deaths | 6 | 7 | 11 | 11 | |
| Crude | 1.00 | 1.23 (0.41-3.67) | 1.86 (0.69-5.03) | 2.12 (0.79-5.75) | |
| Model 1* | 1.00 | 1.49 (0.50-4.47) | 1.56 (0.57-4.22) | 1.67 (0.50-3.78) | |
| Model 2* | 1.00 | 1.40 (0.47-4.18) | 1.38 (0.50-3.78) | 1.25 (0.45-3.44) | |
| Model 3* | 1.00 | 1.39 (0.46-4.18) | 1.37 (0.50-3.78) | 1.23 (0.44-3.41) | |

*P<0.05 vs. Q1. **P<0.001 vs. Q1.

*Adjusted for age and sex at baseline; *adjusted for age, sex, systolic BP and HDL-C at baseline; *adjusted for age, sex, systolic BP, HDL-C, eGFR, UA, and medication for HT at baseline.
CVD, cerebrovascular. Other abbreviations as in Tables 1,3.

血漿 ET-1 レベルは健康な集団における全死因死亡の予測因子である可能性がある。

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 8 件)

(1) Ogata K, Miyamoto T, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yokoi K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yoshimura A, Obuchi A, Nakamura S, Imaizumi T. New computer model for prediction of individual 10-year

mortality on the basis of conventional atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2013;227:159-164
DOI:10.1016/j.atherosclerosis. (査読有)

(2)Yoshikawa K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Yokoi K, Okina N, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High serum N-acetyl- β -d-glucosaminidase activity is predictor of 28-year mortality in a population of community-dwelling Japanese - the Tanushimaru study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(3):467-468
DOI:10.1111/jgs.12083.

(査読有)

(3) Kasahara A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High level of plasma remnant-like particle cholesterol may predispose to development of hypertension in normotensive subjects. *Am J Hypertens*. 2013 Jun;26(6):793-798.
DOI:10.1093/ajh/hpt011

(査読有)

(4) Yokoi K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Imaizumi T. Plasma Endothelin-1 Level Is a Predictor of 10-Year Mortality in a General Population- The Tanushimaru Study - *Circulation Journal*. 2012;76(12):2779-84
DOI:10.1253/circj.CJ-12-0469

(査読有)

(5) Tsukagawa E, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Kasahara A, Yokoi K, Imaizumi T. Independent association of elevated serum hepatocyte growth factor levels with development of insulin resistance in a 10-year prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul 12.
DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04496.x.

(査読有)

(6) Otsuka M, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Ohbu K, Imaizumi T. Serum hepatocyte growth factor and cancer mortality in an apparently healthy Japanese population. *J Epidemiol*. 2012 Sep 5;22(5):395-401.

(査読有)

(7)Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension*. 2011;58(6):1043-1048.

DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180521.

(査読有)

(8)Enomoto M, Adachi H, Hirai Y, Fukami A, Satoh A, Otsuka M, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yokoi K, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. LDL-C/HDL-C ratio predicts carotid intima-media thickness progression better than HDL-C or LDL-C alone. *J Lipids*. 2011;2011:549137.
DOI:10.1155/2011/549137.

(査読有)

[学会発表] (計 2 件)

①横井 加奈子 High Level of Plasma Endothelin-1 is a Predictor of 10-Year Mortality in a General Population: The Tanushimaru Study
The American Heart Association 84th Scientific Sessions Orlando, USA, November 12-16, 2011

②横井 加奈子 High Level of Plasma Endothelin-1 is a Predictor of 10-Year Mortality in a Japanese General Population
21th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, MILAN, ITALY, JUNE 17-20, 2011

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横井 加奈子 (YOKOI KANAKO)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：80569385

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：