

令和元年6月17日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00845

研究課題名(和文) 心血管疾患における心筋脂肪酸代謝異常を改善する食事プログラムの確立と臨床応用

研究課題名(英文) Establishment and clinical application of a diet program to improve myocardial fatty acid metabolism in cardiovascular disease

研究代表者

宮崎 哲朗 (MIYAZAKI, Tetsuro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30600473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心血管疾患患者に対する有効な食事プログラムは確立されていない。本研究では脂肪酸バランス、心筋内脂肪酸代謝、ミトコンドリア代謝関連栄養素に着目した食事プログラムの確立を目的としている。本研究により、心血管疾患患者、特に高齢の低栄養患者では、 ω -6系脂肪酸、カルニチン、コエンザイムQ10などのミトコンドリア代謝関連栄養素の不足が予後悪化に影響していることが明らかとなった。また ω -3系脂肪酸に関しては、これまで明らかであった虚血性心疾患抑制効果以外に、大動脈瘤・静脈血栓症発症進展抑制に効果がある可能性が示唆された。また1H-MRS法を用いた検討で、疾患特異的な心筋内脂肪酸代謝の違いが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最終的な目的は、心血管疾患発症・再発予防に有効な食事プログラムを開発することである。また脂肪酸摂取による介入の心筋内中性脂肪量への影響を基礎的・臨床的に検証し、心筋脂肪酸代謝に対する有効な介入法を確立することも目的としている。本研究で得られた成果から、脂肪酸を含むミトコンドリア代謝関連栄養素の重要性が改めて明らかとなった。また従来顧みられなかった ω -6系脂肪酸の重要性も明らかとなった。本結果を、心疾患に対する新たなかつ効果的な食事プログラム、治療法の開発に繋げることで、国民健康の維持増進、心筋脂肪酸代謝をターゲットとした創薬等の医療技術の向上にも貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：An effective diet program for cardiovascular disease patients has not been established. The purpose of this study is to establish a dietary program focusing on fatty acid balance, fatty acid metabolism in the myocardium and nutrients related to mitochondrial metabolism. The present study revealed that in cardiovascular disease patients, especially elderly malnourished patients, the shortage of mitochondrial metabolism related nutrients such as ω -6 fatty acid, carnitine, and coenzyme Q10 were associated with poor prognosis. With regard to ω -3 fatty acids, in addition to the beneficial effects on ischemic heart disease, it is suggested that it may be effective in suppressing the development of aortic aneurysm and venous thrombosis. Moreover, the examination using 1H-MRS method clarified the difference in the disease specific myocardial fatty acid metabolism.

研究分野：循環器内科学

キーワード：脂肪酸 微量栄養素 心筋内中性脂肪 心血管疾患 食事プログラム バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脂肪酸と心血管疾患の関連、ならびに介入研究の現状

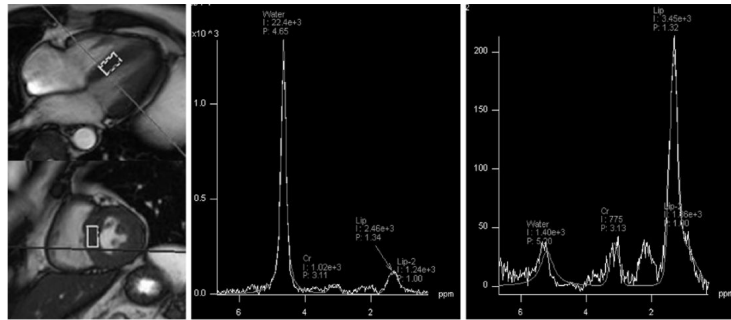
脂肪酸、特に EPA、DHA 等の ω -3 系多価不飽和脂肪酸の低下は心血管疾患と関連し (N Engl J Med 2002, Circulation 2006, Circ J 2012)。 ω -3 系脂肪酸には抗炎症作用、抗動脈硬化作用等があり (Thromb Haemost 2010)。EPA、DHA 投与は虚血性心疾患、心不全治療に有効である (Lancet 2001, Eur J Clin Nutr 2002, Lancet 2007)。また ω -3 系多価不飽和脂肪酸だけでなく ω -6 系多価不飽和脂肪酸、長鎖飽和脂肪酸も心血管疾患に関連する。我々は全血中の長鎖飽和脂肪酸が心血管疾患リスクと関連し (Diabetes Res Clin Pract 2008, Diabetes Res Clin Pract 2013)、冠動脈疾患で増加している事を初めて報告した (Atherosclerosis 2014)。

(2) 心筋内脂肪酸代謝と心疾患の関連

上記のように、特定の脂肪酸が心血管疾患発症進展に関与している事は報告されているが、血液検査で得られる脂肪酸バランスの異常が、心筋内の脂肪酸代謝にどのような影響を与えているかについては不明である。正常心筋細胞におけるエネルギー代謝は、ほぼ脂肪酸が担っている。一方、心疾患患者では心筋内エネルギー代謝が脂肪酸からグルコースに移行している。我々は心筋の ATP 産生能の指標である ^{123}I -betamethyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) を用いた核医学検査法により、心筋脂肪酸代謝低下が心不全患者の予後悪化と関連する事を報告している (Ann Nucl Med 2007)。しかしながら核医学検査には定量性、再現性、被曝の問題があり、より安全で定量性の高い心筋脂肪酸代謝の評価法が必要である。

(3) 心筋 ^1H -MRS 法の臨床的有用性

脂肪酸はグリセリンと結合し、TG として組織内に存在する。よって TG の蓄積は心筋脂肪酸代謝の障害を反映すると予想される。しかし非侵襲的に心筋内 TG 量を定量する手段はなかった。我々は、 ^1H -MRS 法を用いた心筋内 TG 量測定法を本邦で初めて確立した (PLoS One 2013, Intern Med 2014, 右図)。



この非侵襲的 ^1H -MRS 法を用い

て、様々な心血管疾患の病態と心筋内 TG 量との関連を検討する事により、心筋内エネルギー代謝の視点から心血管疾患に対する治療効果の判定が可能になると考えられる。これまで、脳、肝臓、骨格筋における ^1H -MRS 法の有用性は報告されている。海外では心筋 ^1H -MRS 法を用いた動物モデルの研究や (Circ Cardiovasc Imaging 2011)、心筋内の脂質蓄積と糖尿病、左室機能との関連が報告されている (Eur Heart J 2008, Nat Rev Cardiol 2009, Circulation 2010, Circulation 2013)。本邦では、健常人と比較してアスリートのスポーツ心臓では、心筋内 TG が有意に低値、かつ左室リモデリングと関連する事を、我々が初めて報告した (PLoS One 2013)。また我々は、健常者の心筋内 TG 量増加は肥満、運動耐用能の低下と関連する事を報告している (Intern Med 2014)。しかしながら心血管疾患における ^1H -MRS 法の測定意義、心筋内 TG 量と脂肪酸代謝との関連については明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、種々の心疾患患者における血中脂肪酸バランスと心筋脂肪酸代謝との関連を、新たな心筋内 TG 量測定法を用いて検討する。さらには、脂肪酸を含む心筋ミトコンドリア代謝関連微量栄養素および魚食を中心とした食事プログラム、種々の脂肪酸摂取による心筋内 TG 量への影響を評価し、心筋脂肪酸代謝に対する有効な介入法を検討、心疾患に対する新たな、かつ効果的な治療法の開発に繋げる事である。

3. 研究の方法

種々の心疾患患者 (虚血性心疾患、高血圧性心疾患、心筋症、弁膜症) 特に当院集中治療室に入室する心血管疾患患者を対象に、血中および赤血球膜中脂肪酸含量測定 (ガスクロマトグラフィ法)、心筋内 TG 量測定 (^1H -MRS 法)、心筋脂肪酸代謝 (BMIPP による核医学検査) を施行し、食事摂取調査 (質問紙法)、糖質・脂質関連指標、心機能 (MRI、心エコーによる心形態・収縮能、拡張能)、運動耐用能 (心肺運動負荷試験による AT、 $\text{VO}_{2\text{max}}$) との関連を横断的に解析する。また長鎖飽和脂肪酸蓄積モデルマウスを用いて、心筋内 TG 量、代謝関連指標、心機能との関連を基礎的に検証する。上記データベースで得られた脂肪酸、心筋内 TG 量を測定した心疾患患者群に対し、魚食を中心とした食生活指導、および EPA、DHA 摂取による介入を行い、脂肪酸プロファイル、心筋内 TG 量の変化と介入効果を検証する。またモデルマウスに対し EPA、DHA 投与による介入の効果を検証する。それまでに得られた脂肪酸プロファイル、心筋内 TG 量の評価に基づき、心筋脂肪酸代謝改善に対する有効性の高い介入法 (食事プログラム・脂肪酸摂取) を確立、心疾患患者に導入を試み中長期的な予後を検討する。

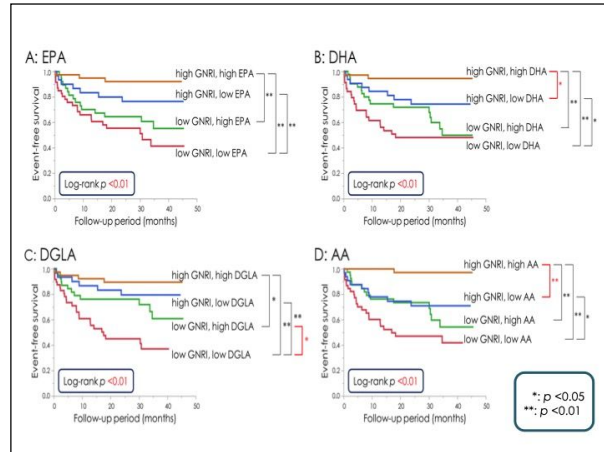
4. 研究成果

(1) 急性心血管患者における -6 系脂肪酸、ミトコンドリア代謝関連栄養素の臨床的意義

近年、高齢化に伴う心不全患者の増加が社会問題となっている。また高齢心疾患患者における低栄養状態、フレイル（脆弱性）が予後を悪化させることが報告されており、栄養指導・心臓リハビリテーションによる改善が期待されている。しかしながら、急性心不全患者の低栄養状態における微量栄養素、特に心筋代謝に関わる長鎖不飽和脂肪酸、コエンザイム Q10、カルニチン等の役割については十分解明されていない。本研究で作成したデータベースにて以下の新たな知見が得られた。

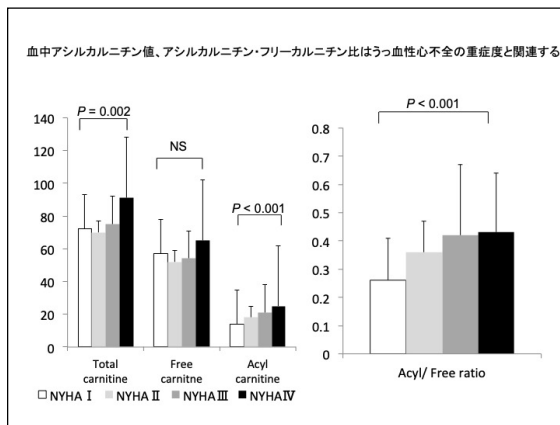
急性心不全患者における -6 系多価不飽和脂肪酸低値の臨床的意義

急性心不全患者において低栄養状態が予後不良因子であることが知られている。しかしながら、これまでの栄養指標はアルブミン、コレステロールのような蛋白代謝、脂質代謝の指標によってのみ表されており、心筋ミトコンドリア代謝の主要なエネルギー源である脂肪酸代謝を考慮した検討はなされていない。214 名の急性心不全患者に対し、入院 24 時間以内の血中脂肪酸濃度を測定し、長期予後との関連を検討した。平均 22 ヶ月の追跡期間で、-6 系多価不飽和脂肪酸であるジホモガンマリノレン酸(DGLA)、アラキドン酸(AA)低値は予後不良因子であった。特に DGLA は低栄養患者における予後不良因子であることが示唆された (Ouchi Nutrients 2017、上図)。また、退院時の脂肪酸測定では DGLA の改善はなく、通常的心不全食以外での介入の必要性が示唆された。



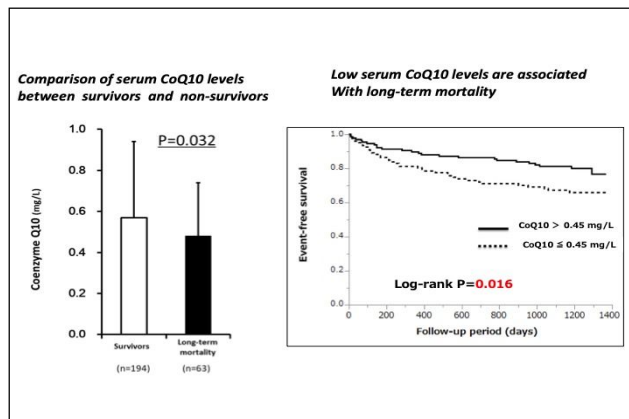
急性心不全患者におけるアシルカルニチン上昇の臨床的意義

カルニチンは、細胞のエネルギー源である脂肪酸をミトコンドリア内に輸送するために重要な役割を果たしている。我々は 375 名の急性心血管患者を対象に入院時に総カルニチン、アシルカルニチン、フリーカルニチンを測定、うっ血心不全の重症度とアシルカルニチン、アシル・フリーカルニチン比高値が関連することを見出した (宮崎 臨床生理学学会シンポジウムにて発表 2017、左図)。また急性心不全患者において、アシルカルニチン高値が予後不良因子であることを見出している。この結果は、心不全におけるミトコンドリア代謝の停滞を示唆するものと考えられ、現在、心不全患者に対するカルニチンの補充療法の検討を行っている。



急性新血管患者におけるコエンザイム Q10 低値の臨床的意義

コエンザイム Q10 はミトコンドリア代謝における補酵素としての役割が知られており、慢性心不全患者においてコエンザイム Q10 低値が予後不良因子であることが報告されている。しかしながら急性心血管疾患でのコエンザイム Q10 の臨床的意義については知られていない。我々は連続 257 例の急性心血管疾患において入院時のコエンザイム Q10 濃度を測定し短期、長期予後との関連を検討した。コエンザイム Q10 低値は院内死亡、長期予後と関連し、コエンザイム Q10 欠乏による脂肪酸代謝の停滞が予後不良に関連する可能性が示唆された (Shimizu Heart Vessels 2017、上図)。

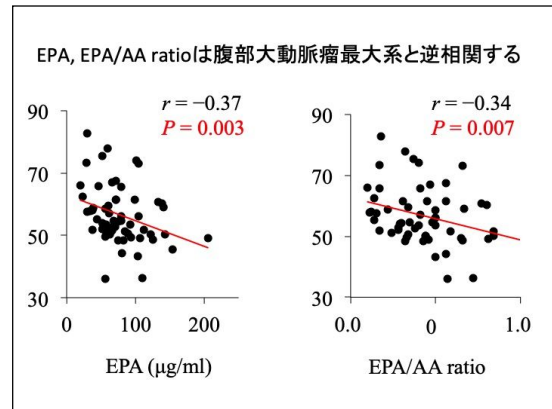


(2) -3系多価不飽和脂肪酸と種々の心血管疾患における新たな知見

-3系多価不飽和脂肪酸が虚血性心疾患の発症進展や、心不全の予後に関連していることはよく知られている。しかしながら、他の心血管疾患における位置付けや、その詳細な病理学的メカニズムに関しては十分解明されていない。本研究で作成したデータベースにて以下の新たな知見が得られた。

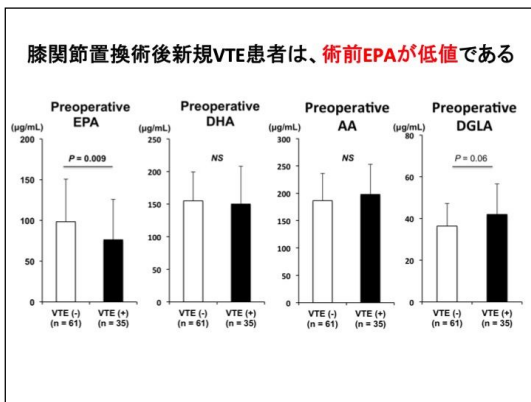
-3系多価不飽和脂肪酸低値と大動脈瘤発症進展

EPA・DHA といった -3系多価不飽和脂肪酸が虚血性心疾患の発症進展に関連することはよく知られているが、腹部大動脈瘤との関連は報告がない。我々は本研究のデータベースを用いて、待機的に大手術を受けた腹部大動脈瘤患者における血中脂肪酸濃度と腹部大動脈瘤の重症度、発症進展速度との関連を検討した。血中 EPA ならびに EPA/AA 比が低値である患者では有意に大動脈径が大きく、腹部大動脈径の増大速度も速い結果であった (Aikawa JAT 2017、右図)。この傾向は、冠動脈疾患の有無によらず認められ、いわゆる古典的な虚血性心疾患リスクとは独立して、-3系多価不飽和脂肪酸低値が腹部大動脈瘤の発症進展に寄与している可能性が示唆された。



-3系多価不飽和脂肪酸低値と静脈血栓症

静脈血栓症は血液凝固能更新、血管内皮機能低下、血流停滞の三要素で発症するとされている。-3系多価不飽和脂肪酸は凝固能を低下させ、血管内皮機能を改善することから静脈血栓症の発症を抑制すると考えられる。これまでに、血中 -3系多価不飽和脂肪酸が多いと考えられているアラスカのイヌイトでは、整形外科手術後の静脈血栓症発症が少ない等の報告はある。しかしながら、実際の脂肪酸濃度と静脈血栓症の発症についての検討は極めて少ない。



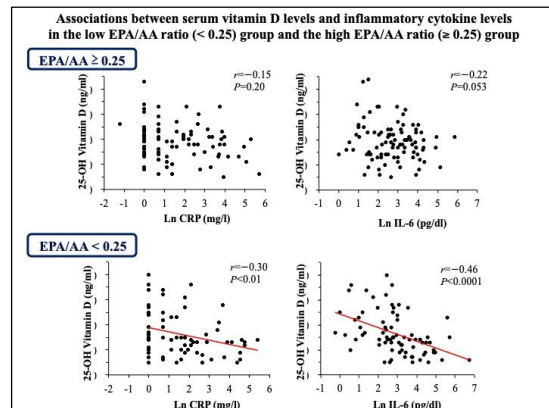
本研究のデータベースから、急性静脈血栓症患者連続 45 名では、年齢、性別、BMI を一致させた健常コントロールに比べ有意に EPA/AA 比が低いという新たな知見が得られた (Hiki JAT 2017)。また全人工膝関節置換術を予定されている変形性膝関節症患者 115 名の検討では、約 12% に無症候性の会静脈血栓症を認め、血栓症発症者では EPA、DHA の有意な低下を認めた。さらに術前に血栓症を認めなかった 108 例の検討では、術後 35 例に症候性もしくは無症候性の静脈血栓症を発症し、術前の EPA 低値静脈血栓症発症の有意な予測因子であった (Shimizu 2017 年 AHA で報告、左図)。以上の結果より、血中

-3系多価不飽和脂肪酸低値は、急性、慢性静脈血栓症発症に寄与する可能性が示唆された。現在、全人工膝関節置換術患者に対し -3系多価不飽和脂肪酸を術前から投与することによる、静脈血栓症予防効果の検討が開始されている。

心血管疾患における -3系多価不飽和脂肪酸低値とビタミン D 低値の相互作用

ビタミン D の欠乏が高血圧、糖尿病、還動脈硬化症、慢性心不全、心臓突然死などの種々の心血管疾患の危険因子であることが知られている。しかしながら急性心血管患者におけるビタミン D 低値と長期予後に関する報告は少ない。また、ビタミン D 欠乏は炎症惹起作用を持つが、

肥満患者において -3系多価不飽和脂肪酸投与がビタミン D 欠乏による炎症惹起作用を減弱することが報告されている。しかしながら急性心血管患者連続においてビタミン D と多価飽和脂肪酸の相互作用を検討した報告はない。本研究のデータベースを用いた検討では、急性心血管患者連続 170 例においてビタミン D 低値は、有意な予後不良因子であった。また、EPA/AA 比が低い集団においてはビタミン D 低値と炎症性サイトカインの血中濃度は有意な逆相関を示すが、EPA/AA 比高値群では相関が認められなかった (Aikawa 2018 年 ESC で報告、右図)。以上より、急性心血管疾患におけるビタミン D 欠乏、

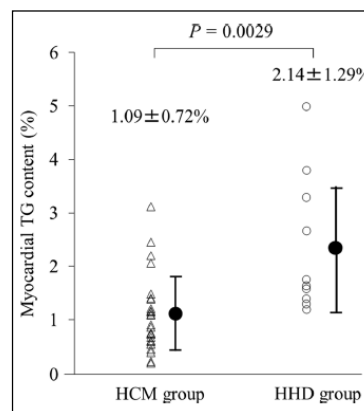


-3系多価不飽和脂肪酸欠

乏に対する介入試験の必要性が示唆された。

(3) 心筋¹H-MRS法による検討

本研究において、虚血性心疾患、大動脈弁狭窄症、肥大型心筋症、中性脂肪蓄積型心筋症といった種々の心血管疾患における心筋内中性脂肪量測定を継続的に行なっている。肥大型心筋症と高血圧性心臓病は、形態学的には共に心室中隔を含む左室心筋の肥大を呈するが、両疾患における心筋脂肪酸代謝は異なると予想される。我々は本研究データベースから、肥大型心筋症と高血圧性心臓病における心筋内中性脂肪蓄積量の差異について検討した。肥大型心筋症25例に対し、年齢、性別を一致させた高血圧性心臓病患者10例を比較、肥大型心筋症では有意に心筋内中性脂肪量の低下を認め、両者の心筋内脂肪酸代謝が異なる可能性が示唆された(Sai Heart Vessels 2017、右図)。



以上に示すように、本研究の結果から脂肪酸を含む種々の栄養素が心血管疾患に関連していること、一部の心血管疾患は心筋内脂肪酸代謝が通常と異なることが示された。引き続きと同様の検討を継続ならびに介入試験を遂行し、心血管疾患予防に必要な食事プログラムの確立を目指すものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計22件)

1. Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Hiki M, Sato S, Hamasaki N, Maruyama M, Morimoto R, Miyazaki T, Fujimoto S, Tamura Y, Aoki S, Watada H, Kawamori R, Daida H: Myocardial triglyceride content in patients with left ventricular hypertrophy: comparison between hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 32:166-174,2017
2. Aikawa T, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Shimizu M, Ouchi S, Kadoguchi T, Yokoyama Y, Shiozawa T, Hiki M, Takahashi S, Al Shahi H, Dohi S, Amano A, Daida H: Low serum levels of EPA are associated with the size and growth rate of abdominal aortic aneurysm. *J Atheroscler Thromb*. 24:912-920,2017
3. Ouchi S, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Shimizu M, Murata A, Kato T, Aikawa T, Suda S, Shiozawa T, Hiki M, Takahashi S, Iwata H, Kasai T, Miyauchi K, Daida H: Low docosahexaenoic acid, dihomo-gamma-linolenic acid, and arachidonic acid levels associated with long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure in different nutritional statuses. *Nutrients*. 9:956,2017
4. Ueno Y, Tanaka R, Yamashiro K, Miyamoto N, Hira K, Kurita N, Sakurai M, Urabe T, Shimada K, Miyazaki T, Daida H, Hattori N: Age stratification and impact of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratios in ischemic stroke patients. *J Atheroscler Thromb*. 25:593-605,2017
5. Sugita Y, Miyazaki T, Shimada K, Shimizu M, Kunimoto M, Ouchi S, Aikawa T, Kadoguchi T, Kawaguchi Y, Shiozawa T, Takasu K, Hiki M, Takahashi S, Sumiyoshi K, Iwata H, Daida H: Correlation of nutritional indices on admission to the coronary intensive care unit with the development of delirium. *Nutrients*. 10:E1712,2018

[学会発表](計60件)

1. Kadoguchi T, Shimada K, Shiozawa T, Takahashi S, Al Shahi H, Aikawa T, Ouchi S, Sugita Y, Miyazaki T, Akita K, Isoda K, Daida H: Inhibition of NAD(P)H oxidase 4 ameliorates angiotensin II-induced protein degradation via improving mitochondrial dysfunction in skeletal myocytes. *Circulation*. 134:A15468,2016
2. Shimizu M, Miyazaki T, Shiozawa J, Sugita Y, Aikawa T, Ouchi S, Hiki M, Kaneko H, Nagayama M, Ishijima M, Shimada K, Kaneko K, Daida H: Low preoperative eicosapentaenoic acid levels predict a new onset of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Circulation*. 136:A17144,2017
3. Aikawa T, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Shimizu M, Kato T, Ouchi S, Suda S, Hiki M, Takahashi S, Iwata H, Kasai T, Miyauchi K, Daida H: Low polyunsaturated fatty acids levels predict long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure independent of the Geriatric Nutritional Risk Index. *Circulation*. 136:A19531,2017
4. Aikawa T, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Kitamura K, Kunimoto M, Shimizu M, Ouchi S, Shiozawa T, Kadoguchi T, Hiki M, Takahashi S, Daida H: Low serum vitamin D levels are associated with polyunsaturated fatty acids, inflammation and long-term mortality in

patients with acute cardiovascular disease. European Heart Journal . 39,Suppl1:P5411,2018
104,2016

5. 宮崎哲朗, 島田和典, 大内祥平, 相川達郎, 清水めぐみ, 高橋秀平, 代田浩之: 急性心不全患者の予後における微量栄養素の重要性. 第 54 回 日本臨床生理学会総会 シンポジウム
4 : 循環器疫学から地域医療へ 47:84,2017

〔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)研究分担者

無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 藤本 進一郎

ローマ字氏名: (FUJIMOTO shinichiro)

研究協力者氏名: 相川 眞範

ローマ字氏名: (AIKAWA masanori)

研究協力者氏名: 比企 誠

ローマ字氏名: (HIKI makoto)

研究協力者氏名: 松森 理枝

ローマ字氏名: (MATSUMORI rie)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。