

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04120

研究課題名(和文) 血中低比重リポ蛋白の性質と生活習慣・代謝異常・動脈硬化に関する地域疫学研究

研究課題名(英文) A community-based epidemiological study on the links between characteristics of low-density lipoprotein and lifestyles/metabolic disorders/arteriosclerosis.

研究代表者

中村 幸志 (Nakamura, Koshi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80422898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：地域在住の一般集団における血中の低比重リポタンパク(low-density lipoprotein, LDL)のさまざまな性質を考慮した血清LDLコレステロール濃度と動脈硬化度の関連を明らかにする疫学研究を実施した。取り扱った動脈硬化度は心臓足首血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)及び足関節上腕血圧比(ankle brachial pressure index, ABI)であった。LDLの諸性質(粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ)の中央値で対象集団を層別化したところ、各層にて血清LDLコレステロール濃度とCAVI及びABIの間には関連がみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化、特に粥状硬化の形成には、血清LDLコレステロール濃度の上昇のみならず、LDLの粒径が重要である。LDLの粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さの大小にかかわらず、血清LDLコレステロール濃度とCAVI及びABIには関連がみられなかったという本研究結果から、CAVI及びABIは血清LDLコレステロールの関与が強い粥状硬化の指標としての意義は乏しいことが示唆された。一方、動脈硬化との関連はなかったものの、ある種のLDLの特性は性別や生活習慣と関連があることがわかり、これを踏まえて、今後、LDLの特性と他の健康指標について探究する研究展開には学術的意義がありそうだ。

研究成果の概要(英文)：A community-based epidemiological study was conducted to examine the association between serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration and arteriosclerosis in the general population, with consideration of characteristics of LDL. Indices of arteriosclerosis of interest were cardio ankle vascular index (CAVI) and ankle brachial pressure index (ABI). When the study population was stratified by the median values of LDL characteristics (i.e., particle size, zeta-potential, hardness, and height), there were no associations between serum LDL cholesterol concentration and CAVI/ABI in each stratum.

研究分野：公衆衛生学、疫学

キーワード：低比重リポ蛋白 粒径 ゼータ電位 硬さ 高さ 動脈硬化

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血中の低比重リポタンパク (low-density lipoprotein, LDL) に含まれるコレステロール濃度の上昇は虚血性心疾患発症リスクを上昇させるが、LDL の粒径が動脈硬化の形成に重要であることが明らかになってきた。さらに、LDL は、粒径以外の性質 (ゼータ電位 (表面電荷量)、硬さなど) に着目した多様性が知られている。このような血中 LDL のさまざまな性質は動脈硬化の進展に影響しうると考えられるが、一般集団における血中 LDL のさまざまな性質の分布、それらと動脈硬化度の関連については未だ明らかではない。

2. 研究の目的

地域在住の一般集団における血中 LDL のさまざまな性質 (血中 LDL の粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ (形状)) の分布、それらと動脈硬化度の関連を明らかにする疫学研究を実施した。

3. 研究の方法

本研究は、北海道寿都町の3歳以上の全住民約3300名のうちの2100名が参加した地域疫学研究 (DOSANCO Health Study) を基盤にし、質問紙調査による生活習慣のデータに加え、追加の身体測定 (動脈硬化度を含む) や血液生化学検査などによる各種生体指標のデータを収集し、さらに血清を冷凍保存 (-80℃) していた35~79歳の545名を対象とした (当該年齢の住民1686名の32.3%)。冷凍保存血清を用いて、血中 LDL の粒径、ゼータ電位、硬さ及び押し付け距離に基づく高さ (形状) を測定した。LDL の粒径とゼータ電位については、545名のうち、循環器疾患 (心筋梗塞、脳卒中) の既往なく、かつ、高コレステロール血症の薬剤の服用なしの433名を対象とし、さらにデータ欠損を除いた413名 (但し、ゼータ電位は410名) を最終解析対象とした。また、硬さと高さについては、次の3つ条件 (50~69歳男性、循環器疾患 (心筋梗塞、脳卒中) の既往なし、高コレステロール血症、高血圧及び糖尿病の薬剤の服用なし) に合致する75名の中から無作為抽出した60名のみを対象に測定し、さらにデータ欠損を除いた54名を最終解析対象とした。

血中 LDL の粒径及びゼータ電位 (n=545) をゼータサイザーナノ ZS (本学理学研究院に設置) を用いて測定し付属ソフトにより解析した。さらに、血中 LDL の硬さ及び高さを原子間力顕微鏡 NanoWizard3 (本学オープンファシリティーに設置) のフォースカーブ機能などを用いて溶液中で測定した。硬さはフォースカーブから付属のソフトを用いて求めた。また、フォースカーブ解析で LDL に接したところから基板に到達するまでの距離から、LDL の高さ情報を得た。これらの測定は、研究分担者 (恵、武田、櫻井) が北海道大学大学院保健科学研究院にて実施した。

動脈硬化度の指標は、血圧脈波検査装置 (VS-3000TN、フクダ電子 (株)) を用いて測定した心臓足首血管指数 (cardio ankle vascular index, CAVI) 及び足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index, ABI) を取り上げた。CAVI は、(大動脈を含む) 心臓から足首までの動脈の硬さを反映する指標で、動脈硬化が進行するほど高い値となる。CAVI 9.0 で、動脈硬化を疑う。

ABI は、下肢動脈の狭窄・閉塞を評価する指標であり、低値では末梢動脈疾患の疑いがある (が、高値では足首の血圧が高いことを意味する)。ABI < 0.9 で、下肢動脈の閉塞または狭窄の可能性がある。

年齢、性別、既往歴、服薬歴及び喫煙習慣は自記式質問票で評価され、身長、体重、血圧、血清 LDL コレステロール及び糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c) は標準的な方法にて測定された。

2018年9月6日の北海道胆振東部地震に伴う北海道大学内に停電が生じ、それ以前に測定済みの202検体を除いた未測定の343検体 (特殊特性測定のための無作為抽出の60検体を含む) が程度は不明ながら融解した可能性があった。

まず、対象集団及び特性 (性別、年齢、喫煙習慣及び body mass index [BMI]) で層別化した、LDL の諸性質 (粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ) の分布を記述した。次いで、対象集団における血清 LDL コレステロールと CAVI 及び ABI の関連をみるため、Pearson の相関係数を算出した。続いて、LDL の諸性質 (粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ) の中央値で対象集団を層別化し、各層で同様に血清 LDL コレステロールと CAVI 及び ABI の関連をみるため、Pearson の相関係数を算出した。さらに、注目する関連の交絡因子の考慮のため、線形回帰モデルを用いて標準化係数を算出した。粒径及びゼータ電位に関する線形回帰モデルに投入した共変量は、性別、年齢、BMI、喫煙習慣、高血圧 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または薬の使用) の有無、糖尿病 (HbA1c $\geq 6.5\%$ または薬の使用) の有無、停電状況 (但し、非停電検体では投入なし) 当該 LDL 性質であった。一部の検体のみで測定した硬さ及び高さに関する電位線形回帰モデルに投入した共変量は、年齢、当該 LDL 性質のみであった。

本研究は、北海道大学医学研究院医の倫理委員会 (医 17-008) 及び琉球大学人対象医学系倫理審査委員会 (1645) にて承認された。

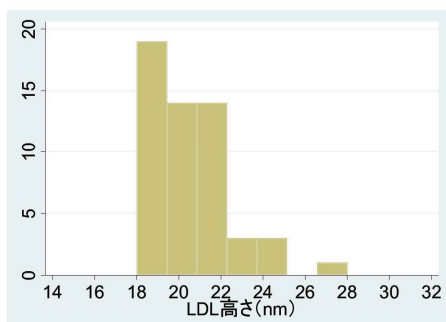
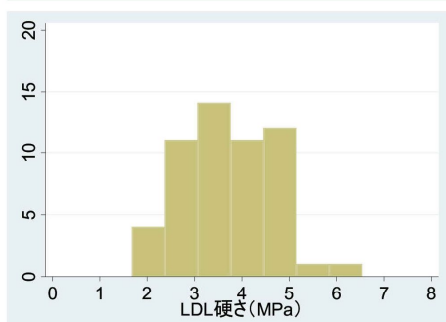
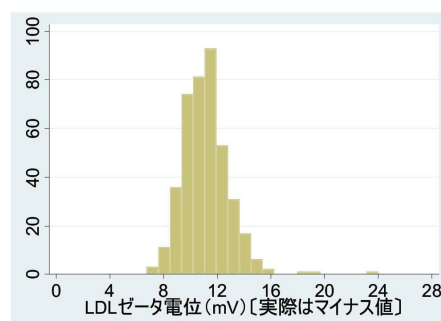
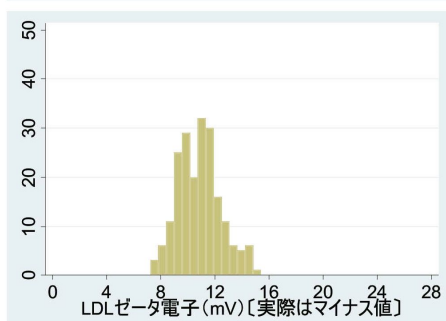
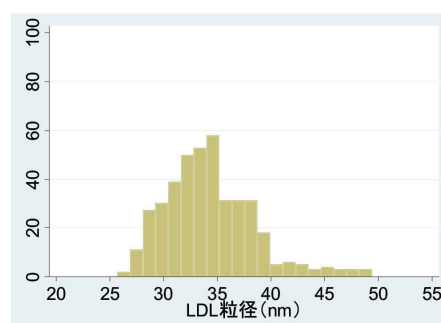
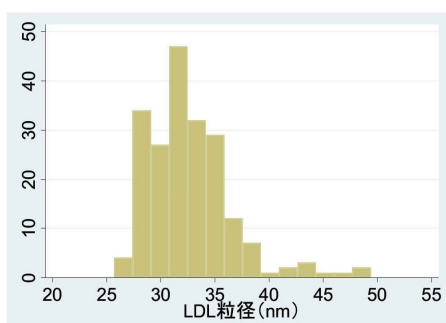
4. 研究成果

(1) 対象集団における LDL の諸性質 (粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ) の分布

LDL の諸性質 (粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ) の分布を以下に示す (但し、停電検体の

粒径及びゼータ電位のヒストグラムは提示せず。

		最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
LDL 粒径 (nm) 非停電 vs 停電 p<0.001	非停電 (n=202)	25.7	29.98	31.95	34.4	49.4
	停電 (n=211)	29.53	33.37	35.29	38.06	48.32
	全体 (n=413)	25.7	31.5	33.83	36.88	49.4
LDL ゼータ電位 (mV) 非停電 vs 停電 p=0.002	非停電 (n=201)	7.24	9.62	10.9	11.8	15.4
	停電 (n=209)	6.75	10.4	11.2	12.3	24
	全体 (n=410)	6.75	9.95	11.05	12.1	24
LDL 硬さ (MPa)	一部抽出 (停電)(n=54)	1.68	2.98	3.62	4.463	6.54
LDL 高さ (nm)	一部抽出 (停電)(n=54)	18	19	20	21	28



特性（性別、年齢、喫煙習慣及びBMI）で層別化した、LDLの諸性質（粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ）の分布を以下に示す（但し、停電検体の粒径及びゼータ電位の結果は提示せず）。

			n	中央値 (25%値 - 75%値)	p 値
LDL 粒径 (nm)	非停電 (n=202)	男性	70	31.95 (30.18 - 34.76)	0.32
		女性	132	31.95 (29.755 - 34.335)	
		35-59 歳	113	31.9 (29.98 - 34.26)	0.62
		60-79 歳	89	32 (30.07 - 34.76)	
		喫煙なし	95	31.8 (30.15 - 34.31)	0.41
		喫煙あり	107	32 (29.9 - 34.81)	
		BMI<25	139	31.8 (29.58 - 34.36)	0.19
		BMI≥25	63	32.2 (30.39 - 34.9)	
	全体 (n=413)	男性	195	34.26 (31.8 - 37.09)	0.01
		女性	218	33.37 (30.9 - 36)	
		35-59 歳	226	33.695 (31.46 - 36.89)	0.37
		60-79 歳	187	34.22 (31.6 - 36.88)	
		喫煙なし	178	33.64 (31.4 - 36.3)	0.29
		喫煙あり	235	34 (31.59 - 36.99)	
BMI<25		277	33.87 (31.4 - 36.82)	0.38	
BMI≥25		136	33.795 (31.65 - 37.09)		
LDL ゼータ電位 (mV)	非停電 (n=201)	男性	70	11 (9.97 - 11.8)	0.20
		女性	131	10.7 (9.54 - 11.9)	
		35-59 歳	112	10.85 (9.5 - 11.8)	0.43
		60-79 歳	89	10.9 (9.8 - 11.9)	
		喫煙なし	95	10.6 (9.5 - 11.6)	0.07
		喫煙あり	106	11.1 (9.8 - 11.9)	
		BMI<25	138	10.85 (9.64 - 11.7)	0.74
		BMI≥25	63	10.9 (9.55 - 12.1)	
	全体 (n=410)	男性	193	11.3 (10.5 - 12.4)	<0.001
		女性	217	10.7 (9.69 - 11.8)	
		35-59 歳	223	11 (9.8 - 12)	0.24
		60-79 歳	187	11.2 (10.1 - 12.2)	
		喫煙なし	178	10.65 (9.69 - 11.4)	<0.001
		喫煙あり	232	11.4 (10.3 - 12.45)	
BMI<25		275	11 (10 - 12)	0.56	
BMI≥25		135	11.2 (9.76 - 12.4)		
LDL 硬さ (MPa)	一部抽出 (停電)(n=54)	50-59 歳	23	3.792 (2.98 - 4.67)	0.71
		60-69 歳	31	3.56 (2.89 - 4.07)	
		喫煙なし	9	3.46 (3.28 - 3.87)	0.54
		喫煙あり	45	3.711 (2.89 - 4.659)	
		BMI<25	33	3.835 (3.176 - 4.463)	0.43
		BMI≥25	21	3.36 (2.88 - 4.07)	
LDL 高さ (nm)	一部抽出 (停電)(n=54)	50-59 歳	23	20 (19 - 21)	0.19
		60-69 歳	31	20 (19 - 21)	
		喫煙なし	9	19 (19 - 21)	0.31
		喫煙あり	45	20 (19 - 21)	
		BMI<25	33	20 (19 - 21)	0.64
		BMI≥25	21	20 (19 - 21)	

p 値 : Mann-Whitney U 検定

(2) 対象集団における血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI

血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI

i) 非停電検体 (n=202) における血清 LDL コレステロールと CAVI の関連は Pearson の相関係数 = - 0.0825 (p=0.2433) であり、血清 LDL コレステロールと ABI の関連は Pearson の相関係数 = - 0.0794 (p=0.2615) であった。

ii) 全検体 (n=413) における血清 LDL コレステロールと CAVI の関連は Pearson の相関係数 = - 0.0393 (p=0.4258) であり、血清 LDL コレステロールと ABI の関連は Pearson の相関係数 = - 0.0106 (p=0.8301) であった。

LDL 粒径の大小で層別化した、血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI

i) 非停電検体

・ LDL 粒径が小さい (≤中央値 31.95nm)

LDLC と CAVI (n=101): r=0.0160 (p=0.8736) 標準化 β 係数(調整) = - 0.0979 (p=0.248)

- LDLC と ABI (n=101): r= - 0.0439 (p=0.6629) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0062 (p=0.419)
- LDL 粒径が大きい (>中央値 31.95nm)
 - LDLC と CAVI (n=101): r= - 0.1866 (p=0.0617) 標準化 β 係数(調整)= - 0.1049 (p=0.131)
 - LDLC と ABI (n=101): r= - 0.0481 (p=0.6327) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0040 (p=0.457)
- ii) 全検体 (非停電+停電)
- LDL 粒径が小さい (\leq 中央値 33.83nm)
 - LDLC と CAVI (n=207): r= - 0.0427 (p=0.5413) 標準化 β 係数(調整)= - 0.1623 (p=0.015)
 - LDLC と ABI (n=207): r= - 0.1380 (p=0.0473) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0104 (p=0.034)
 - LDL 粒径が大きい (>中央値 33.83nm)
 - LDLC と CAVI (n=206): r= - 0.0590 (p=0.400) 標準化 β 係数(調整)=0.0286 (p=0.622)
 - LDLC と ABI (n=206): r=0.0863 (p=0.2176) 標準化 β 係数(調整)=0.0051 (p=0.280)
- LDL ゼータ電位 (絶対値) の大小で層別化した、血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI
- i) 非停電検体
- LDL ゼータ電位が小さい (\leq 中央値 10.9mV [実際は - 10.9mV])
 - LDLC と CAVI (n=104): r= - 0.1330 (p=0.1782) 標準化 β 係数(調整)= - 0.1274 (p=0.081)
 - LDLC と ABI (n=104): r= - 0.0533 (p=0.5912) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0074 (p=0.227)
 - LDL ゼータ電位が大きい (>中央値 10.9mV [実際は - 10.9mV])
 - LDLC と CAVI (n=97): r= - 0.0499 (p=0.6276) 標準化 β 係数(調整)= - 0.1240 (p=0.146)
 - LDLC と ABI (n=97): r= - 0.1402 (p=0.1708) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0042 (p=0.553)
- ii) 全検体 (非停電+停電)
- LDL ゼータ電位が小さい (\leq 中央値 11.05mV [実際は - 11.05mV])
 - LDLC と CAVI (n=205): r= - 0.0675 (p=0.3360) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0243 (p=0.665)
 - LDLC と ABI (n=205): r= - 0.0078 (p=0.9121) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0046 (p=0.326)
 - LDL ゼータ電位が大きい (>中央値 11.05mV [実際は - 11.05mV])
 - LDLC と CAVI (n=205): r=0.0115 (p=0.8705) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0688 (p=0.319)
 - LDLC と ABI (n=205): r=0.0104 (p=0.8828) 標準化 β 係数(調整)=0.0033 (p=0.520)
- LDL 硬さの大小で層別化した、血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI
- 一部抽出検体 (停電)
- LDL 硬さが小さい (\leq 中央値 3.62MPa)
 - LDLC と CAVI (n=27): r= - 0.2460 (p=0.2160) 標準化 β 係数(調整)= - 0.1963 (p=0.507)
 - LDLC と ABI (n=27): r= 0.2800 (p=0.1572) 標準化 β 係数(調整)=0.0213 (p=0.214)
 - LDL 硬さが大きい (>中央値 3.62MPa)
 - LDLC と CAVI (n=27): r= 0.0890 (p=0.6589) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0038 (p=0.989)
 - LDLC と ABI (n=27): r= - 0.0484 (p=0.8104) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0092 (p=0.624)
- LDL 高さの大小で層別化した、血清 LDL コレステロールと CAVI / ABI
- 一部抽出検体 (停電)
- LDL 高さが小さい (\leq 中央値 20nm)
 - LDLC と CAVI (n=32): r= - 0.0447 (p=0.8082) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0859 (p=0.702)
 - LDLC と ABI (n=32): r= 0.1843 (p=0.3127) 標準化 β 係数(調整)=0.0169 (p=0.297)
 - LDL 高さが大きい (>中央値 20nm)
 - LDLC と CAVI (n=22): r= - 0.2246 (p=0.3151) 標準化 β 係数(調整)= - 0.2318 (p=0.517)
 - LDLC と ABI (n=22): r= 0.0146 (p=0.9486) 標準化 β 係数(調整)= - 0.0119 (p=0.472)

<成果総括> LDL の諸性質 (粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さ) の分布は概ね注目した特性 (性別、年齢、喫煙習慣、BMI) で層別化してもほぼ同等であったものの、LDL 粒径は女性と比べて男性のほうで大きい傾向であり、LDL ゼータ電位は女性と比べて男性、非喫煙者と比べて喫煙者のほうで大きい傾向であった (但し、いずれも全体のみ)。先行研究と同様に、本研究で注目した動脈硬化の指標である CAVI 及び ABI は、一般集団にて血清 LDL コレステロール濃度との関連が乏しかった。本研究は、LDL の粒径、ゼータ電位、硬さ及び高さに注目し、その諸性質を考慮すると血清 LDL コレステロール濃度と CAVI 及び ABI の間に関連がみられるか否かを調べたが、いずれの性質の大小にかかわらず、血清 LDL コレステロール濃度と CAVI 及び ABI の間には関連がみられなかった。動脈硬化、特に粥状硬化の形成には、血清 LDL コレステロール濃度の上昇のみならず、LDL の粒径が重要である。しかし、LDL の諸性質の大小にかかわらず、両者には関連がみられなかったという本研究結果から、CAVI 及び ABI は血清 LDL コレステロールの関与が強い粥状硬化の指標としての意義は乏しいことが示唆された。一方、動脈硬化との関連はなかったものの、ある種の LDL の特性は性別や生活習慣と関連があることがわかり、これを踏まえて、今後、LDL の特性と他の健康指標について探究する研究展開には学術的意義がありうると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	惠 淑萍 (Hui Shu-Ping) (90337030)	北海道大学・保健科学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	武田 晴治 (Takeda Seiji) (80374726)	北海道科学大学・薬学部・教授 (30108)	
研究分担者	櫻井 俊宏 (Sakurai Toshihiro) (60707602)	北海道大学・保健科学研究院・講師 (10101)	

	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
連携研究者	玉腰 暁子 (Tamakoshi Akiko) (90236737)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
連携研究者	鶴川 重和 (Ukawa Shigekazu) (40706751)	大阪市立大学・生活科学研究科・准教授 (24402)	
連携研究者	岡田 恵美子 (Okada Emiko) (00766537)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所・室長 (84420)	

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