

令和 3 年 5 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09553

研究課題名(和文)新規HDL機能評価法を用いた糖代謝異常患者に対する急性冠症候群発症阻止の戦略

研究課題名(英文) Assessment of HDL functionality for the prevention of acute coronary syndrome in patients with coronary artery disease

研究代表者

新家 俊郎 (Shinke, Toshiro)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：60379419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈疾患予防には、低比重リポ蛋白(LDL)低下のみでは不十分であり、残余リスクとして高比重リポ蛋白(HDL)特異的コレステロール取込み能(Cholesterol uptake capacity: CUC)の意義を検証した。冠動脈疾患患者において、光干渉断層映像法(OCT)でみた脆弱性プラークとCUCに逆相関が認められ、冠動脈ステント留置後の患者では、新生内膜内新規動脈硬化病変の形成にCUCが有意に関連していることが示された。高強度スタチンとEPA製剤を用いた介入により、動脈硬化病変の進展を抑制することが判明した。本法を用いて、冠動脈疾患に対する新規の治療戦略を開発することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈疾患の一次予防、二次予防において、脂質低下療法はその根幹をなすが、低比重リポ蛋白(LDL)低下のみでは不十分であり、精度高く残余リスクをコントロールすることが重要である。今回の研究から、高比重リポ蛋白(HDL)特異的コレステロール取込み能(Cholesterol uptake capacity: CUC)が、LDLとは独立して冠動脈プラークの脆弱化やステント内新規動脈硬化の進展に関与することが証明され、至適な治療戦略を立てる上で重要な指標となることが示された。

研究成果の概要(英文)：Cholesterol efflux from atherosclerotic lesion is a key function of high-density lipoprotein (HDL). We evaluated the clinical implication of HDL Cholesterol uptake capacity (CUC) in patients treated with coronary artery disease. CUC has shown to be correlated with plaque vulnerability and in-stent neoatherosclerosis assessed by optical coherence tomography. This study demonstrated intensive lipid-lowering therapy using statin and eicosapentaenoic acid has enabled to stabilize vulnerable plaques and suppress the progression of neoatherosclerosis.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化 低比重リポ蛋白 高比重リポ蛋白特異的コレステロール取込み能 光干渉断層映像法

1. 研究開始当初の背景

糖代謝異常は病初期から冠動脈疾患発症のリスクとなるにも関わらず、リスク層別化が困難で介入手法が確立していない。多くの疫学研究において、糖尿病 (diabetes mellitus: DM) 患者、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance: IGT) 患者ではともに正常耐糖能患者 (normal glucose tolerance: NGT) に比して累積生存率が低いことが示されているが、糖代謝への薬物介入が予後を改善するエビデンスは乏しい。脂質低下療法を受け血清 LDL-C 低値を示すにも関わらず、冠動脈疾患を発症した患者では、86% に糖代謝異常を認め、持続血糖測定 (continuous glucose monitoring: CGM) システムを用いて測定した血糖変動の指標 (mean amplitude of glucose excursion: MAGE) が血管内超音波で評価したプラークの脆弱性の独立した危険因子であった。

多くの観察・疫学的研究によって、血清 HDL-C 値は、肥満や糖尿病、喫煙などに伴って低下し、心血管疾患の負の危険因子となることが証明されてきた。しかし、HDL の量的指標として用いられてきた HDL-C は、HDL 重量の 20~30% を占めるコレステロール量を示すに過ぎず、コレステロール逆転送系における HDL 機能を反映しているわけではない。従来の HDL 機能測定技術は細胞および放射性同位体を用いる必要があり、臨床応用の制限となっていた。我々は、(株) シスメックス (神戸市) と共同で、培養細胞やアイソトープを使用せず、超遠心法による HDL 分離を必要とせず、短時間に多検体を処理できる HDL 特異的なコレステロール取込みアッセイを開発した。このアッセイにより非放射性、無細胞性、High-throughput な HDL 機能評価が実用化できる。

これまで多くの冠動脈イメージングを用いた臨床研究において、近い将来 ACS を発症するリスクの高い脆弱性プラークを同定する試みが行われてきた。我々は、血糖変動の指標である MAGE が、プラーク脆弱化とともに冠動脈疾患の再発に関連することを見出した。近年、プラークの脆弱性と単球サブセットとの関連が報告されている。イメージングによるプラーク性状評価に局所炎症を加味して病態評価を行うことの意義は大きい。

2. 研究の目的

冠動脈疾患予防には、低比重リポ蛋白 (LDL) 低下療法のみでは不十分であり、残余リスクとして糖代謝異常、血糖変動が重要視されるが、プラークの進展、脆弱化機序は不明確である。本研究は、糖代謝異常が疑われる患者群において血糖変動を横断的に調査し層別化を行い、脂質プロファイルならびに高比重リポ蛋白 (HDL) 特異的コレステロール取込み能 (Cholesterol uptake capacity: 以下 CUC) との関連を調査することを目的とした。また、冠動脈疾患において、血糖変動がプラーク脆弱性、新規病変の発症、再発に関連するメカニズムを HDL の質的異常、局所炎症の観点から調査することを併行して行った。

3. 研究の方法

持続血糖測定 (continuous glucose monitoring: CGM) システムを用いた血糖変動の指標 (mean amplitude of glucose excursion: MAGE) などの測定を行った。待機的経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行患者の PCI 施行部位以外の粥腫病変冠動脈プラークについて光干渉断層法 (OCT) により経時的に性状を評価し冠動脈病変の脆弱性・進展・退縮との関連について検討した。末梢血に対しフローサイトメトリー法により単球サブセットを解析し、OCT による冠動脈病変のリスクとの関連を評価した。

正常耐糖能、糖代謝異常患者における、脂質プロファイル HDL 特異的コレステロール取込み能 (CUC) 測定を行った。正常耐糖能、糖代謝異常患者における、脂質プロファイル HDL 特異的コレステロール取込み能 (CUC) 測定を行った。冠動脈疾患例、非冠動脈疾患例の血液検体を用い、CUC を測定し、他の脂質マーカー (HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、各種アポ蛋白などの脂質プロファイル) との関連を検討した。また、HDL 代謝・機能に関与する既知分子の血清濃度との相関を検討する糖尿病、耐糖能異常における測定値の分布状況を調べた。

4. 研究成果

MAGE が OCT で評価したプラークの脆弱性、新規病変の発症に関与していることが明らかとなった (Journal of Diabetes Investigation 2020;-) (BMC Cardiovascular Disorders 2021;21:-) 示された。冠動脈疾患患者において、CUC の意義を検証したところ、大きく二つの重要な知見が得られた。OCT で評価した脆弱性プラークと CUC に逆相関が認められ、これは血中 LDL-C 値、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、各種アポ蛋白など他の脂質マーカーと独立していた (Clinica Chimica Acta 2020; 503: 136~144.)。そのメカニズムの一つとして、炎症惹起性の高い単球サブセットの増加と関連していることが示された (Data Brief. 2018 Mar 10;18:172-175.)。一方、冠動脈ステント留置後の患者では、新生内膜内新規動脈硬化病変の形成に CUC が有意に関連していることが示され、これらの他の脂質マーカーと独立していた (J Am Heart Assoc. 2019;8:e011975)。介入治療においては、高強度スタチンと EPA 製剤を用いた介入により、通常

の脂質低下療法と比較して、動脈硬化病変の進展を抑制すること、冠動脈ステント留置後患者においては、ステント内新規動脈硬化の進展を抑制することが判明した (EuroIntervention 2019 20;15:e1099-e1106.)。

冠動脈疾患の一次予防、二次予防において、脂質低下療法はその根幹をなすが、低比重リポ蛋白 (LDL) 低下のみでは不十分であり、精度高く残余リスクをコントロールすることが重要である。今回の研究から、高比重リポ蛋白 (HDL) 特異的コレステロール取込み能 (Cholesterol uptake capacity: CUC) が、LDL とは独立して冠動脈プラークの脆弱化やステント内新規動脈硬化の進展に関与することが証明され、至適な治療戦略を立てる上で重要な指標となることが示された。今後、CUC を LDL とは独立したリスク指標として活用し、冠動脈疾患に対する新規の治療戦略を開発することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nagano Y, Otake H, Toba T, Kuroda K, Shinke T, Hirata KI, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Impaired Cholesterol Uptake Capacity of HDL Might Promote Target Lesion Revascularization by Inducing Neoatherosclerosis After Stent Implantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e011975
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.011975	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kuroda K, Otake H, Shinohara M, Kuroda M, Tsuda S, Toba T, Nagano Y, Toh R, Ishida T, Shinke T, Hirata KI.	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoatherosclerosis: the LINK-IT Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 e1099 ~ e1106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4244/EIJ-D-18-01073	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Oshita T, Toh R, Nagano Y, Kuroda K, Nagasawa Y, Harada A, Murakami K, Kiriyama M, Yoshikawa K, Miwa K, Kubo T, Iino T, Nagao M, Irino Y, Hara T, Shinohara M, Otake H, Shinke T, Nakajima K, Ishida T, Hirata KI.	4. 巻 503
2. 論文標題 Association of cholesterol uptake capacity, a novel indicator for HDL functionality, and coronary plaque properties: An optical coherence tomography-based observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 136 ~ 144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2020.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto H, Yoshida N, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Sakaguchi K, Hirota Y, Toba T, Takahashi H, Terashita D, Uzu K, Tahara N, Shinkura Y, Kuroda K, Nagasawa Y, Nagano Y, Tsukiyama Y, Yanaka KI, Emoto T, Sasaki N, Yamashita T, Ogawa W, Hirata KI	4. 巻 18
2. 論文標題 Data on impact of monocytes and glucose fluctuation on plaque vulnerability in patients with coronary artery disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data Brief.	6. 最初と最後の頁 172-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dib.2018.03.022	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Yamamoto H, Yoshida N, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Sakaguchi K, Hirota Y, Toba T, Takahashi H, Terashita D, Uzu K, Tahara N, Shinkura Y, Kuroda K, Nagasawa Y, Nagano Y, Tsukiyama Y, Yanaka KI, Emoto T, Sasaki N, Yamashita T, Ogawa W, Hirata KI.	4. 巻 269
2. 論文標題 Impact of CD14++CD16+ monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 245-251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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	石田 達郎 (Ishida Tatsuro) (00379413)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	

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