

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2007 年～2008 年度
課題番号：19790432
研究課題名(和文) レムナントリポ蛋白コレステロールと頸動脈硬化進展の前向き疫学研究
研究課題名(英文) Epidemiological studies between remnant-like particle cholesterol and progression of carotid artery Arteriosclerosis

研究代表者

佐藤 晃(Satoh Akira)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号:80389246

研究成果の概要：

Z住民検診で得られた1261名分の頸動脈内膜中膜厚(IMT)およびレムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)の測定値をもとに、追跡調査と解析を行った。IMTの変化率(follow up IMT/baseline IMT×100)がどのような身体変量と相関があるか、多変量解析にて検討を行った結果、年齢、性で補正したbaseline IMTはRLP-Cと正の相関が認められた(P=0.0121)。しかし年齢、性、baseline IMTで補正したIMT変化率は、RLP-Cと有意な正の相関は認められなかった(P=0.7497)が、LDL-C/HDL-C比と有意な正の相関(P=0.0163)が認められた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：社会医学

キーワード：社会医学、脂質、循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

(1). いくつかの小規模な報告により、レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-cholesterol) は、動脈硬化性疾患を惹起する脂質として知られ、冠動脈疾患 (Kugiyama K, et al. Circulation 1999)、脳梗塞、末梢動脈硬化において有意に高値であるとの報告がみられる他、最近では突然死の原因ではないかと考えられるようになった (Takeichi S, et al. Atherosclerosis 1999)。

(2). 日本抗体研究所の中島克行博士が simple rapid assay 法による測定法を確立されてから、未だ 10 数年しか経過していないために (Nakajima K, et al. J Clin Ligand Assay 1996)、RLP-cholesterol に関するエビデンスは乏しく、疫学的な大規模研究も少ないのが現状である。

(3). 米国に於いても、有名な Framingham study で約 2000 人規模の疫学研究が行われている (McNamara JR, et al. Clin Chem 1998) のみで、本邦での 1000 人を越えるような多人数の一般住民の検討は皆無である。

(4). RLP-cholesterol に関するエビデンスは乏しく、疫学的な大規模研究も少ないのが現状であり、RLP-cholesterol に関するエビデンス、測定意義の早期の確立が必要である。

2. 研究の目的

(1). RLP-cholesterol に関するエビデンスは乏しく、疫学的な大規模研究も少ないのが現状である。このため、まずは一般住民検診をもとに、多人数の RLP-cholesterol を測定し、メタボリックシンドロームの構成成分であるそれぞれのコンポーネントとの関連およびその重積毎の RLP-cholesterol の値から、どのレベル以上で危険域とするかを検討することを目的とした。

(2). 同時に前向き疫学研究を行うことにより、冠動脈疾患や突然死の危険因子となり得るかも併せて検討することも目的とした。

(3). さらに、RLP-cholesterol の高血圧進展への関与の可能性、頸動脈硬化への進展の可能性を探り、新しい高血圧および動脈硬化の危険因子としての RLP-cholesterol の位置付けを明確にし、RLP-cholesterol の測定意義を確立し、最終的には、疾病予防や創薬につなげてことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1). 本研究を進めていく上で、まずは一般住民検診の再検診および発症調査が不可欠である。我々は世界7カ国共同研究の我が国における original cohort ある福岡県田主丸町において定期的に一般住民検診を行ってきた (Adachi H, et al. J Epidemiol 2005)。田主丸研究は、循環器疫学研究の草分けであり、数多くの成果を挙げてきた。近年では、1999年に 1920 名の大規模検診を行い、RLP-cholesterol やホモシステインなどの新しい動脈硬化の危険因子に対する本邦におけるエビデンスを構築してきた。即ち、1000人を越える RLP-cholesterol のデータを用い、メタボリック症候群のコンポーネントの重積との関連を調べ、3つ以上のコンポーネントを持つ群での RLP-cholesterol の平均値はおよそ、7.9mg/dlであることを示した。(Sato A, et al. Diabetes Care 2005) 前述のように、欧米での RLP-cholesterol についての大規模住民検診における報告は、RLP-cholesterol の平均値や他の脂質値との関連について述べた Framingham Study のみであり、日本では約 500 名を対象にした端野、壮警研究 (Ohnishi H, et al. Atherosclerosis 2002) の横断研究があるに過ぎない。また、大規模住民検診における、前向き疫学調査も Framingham Study のみであり、本邦では皆無である。

(2). そこで我々はさらに、RLP-cholesterol の測定件数を増やすと共に、すでに測定した住民の follow-up を行い、発症調査を行うことで、患者ではなく健康な一般住民の中で RLP-cholesterol が高値の人からどの程度の

脳・心血管疾患発症者がいるかを検討する。この事は、今後の RLP-cholesterol の臨床的価値を高めるための大きなステップになると考えられる。

(3). このためには検診に対する理解、同意を得て、検診への準備、協力体制の樹立が必要である。すなわち、実際に検診を受診頂く地域住民の検診への理解はもちろんであるが、地元医師会、田主丸町総合支所、対象地区の区長など、様々な研究協力者がおられ、その方々の献身的なご協力の下に成り立っている。我々は、田主丸町総合支所の地域振興課に出向き、再検診の内容、意義の説明、検診場所の確保などの交渉を行う。次に各区長の集まりである区長会に出席し、同様に再検診の内容、意義の説明し、検診日程の確認や検診への呼びかけをお願いし、一人でも多くの住民に足を運んで頂けるよう、最大限の努力を行う。

(3). 2000名を超える多人数を対象、目標として、RLP-cholesterol の測定を行い、同時に各種身体変数やメタボリックシンドロームを構成する各コンポーネントの測定を行う。得られたデータを入力、分析し、我が国における RLP-cholesterol の分布、男女差、他の冠危険因子との関連、特に糖代謝異常やインシュリン抵抗性を基盤としたメタボリックシンドロームとの関連性を再検討する。

(4). これらの横断研究で得られた結果を基に、発症調査、予後調査を行っていき、RLP-cholesterol が脳、心血管系疾患にどのように影響するかの検証を行う。

(5). さらに我々は、典型的な漁村である長崎県宇久町においても2002年より一般住民検診を毎年行っている。田主丸検診と同様に我が国におけるoriginal cohortとして確立していく上で、再検診および発掘調査は不可欠であり、平成19年度、20年度も長崎県宇久町で年一回の住民検診を行った。40歳以上の男女218名に、身体測定、栄養調査、血圧測定、血液検査（血計・一般生化学検査のほか糖・

脂質代謝、高感度CRP、fibrinogen、Plasminogen activator inhibitor-1[PAI-1]、RLP-cholesterolなど）、心電図、心・頸動脈エコーなどの検査を施行した。今後、全てのデータの入力、解析を行い、両群間のデータの比較検討を行う。

4. 研究成果

我々が1999年に福岡田主丸町において行なった住民検診で、1261名分のIMTおよび RLP-Cの測定結果が得られており、その8年後の追跡調査を行った。IMTの変化率(follow up IMT/baseline IMT×100)がどのような身体変数と相関があるか、多変量解析を行った。結果として、年齢、性で補正したbaseline IMTはRLP-Cと正の相関が認められた(P=0.0121)。しかし年齢、性、baseline IMTで補正したIMT変化率は、RLP-Cと有意な正の相関は認められなかった(P=0.7497)。しかしながら、補正後のIMT変化率は、LDL-C/HDL-C比と有意な正の相関が認められ(P=0.0163)、非常に興味深い結果であった。なお、この結果は我々の研究室より第31回日本高血圧学会総会および第73回日本循環器学会総会にて報告を行った。

RLP-Cに関しては、頸動脈硬化進展との有意な関連は認められなかったが、1999年の田主丸町検診の再検診を平成21年度に2000人以上の一般住民を対象として、大規模に行い更なる検討を重ねていく予定である。また、平成21年度にも長崎県宇久町で年一回の住民検診を行い、データの蓄積を重ねた上で、今後併せて田主丸データとの比較検討を行う予定である。

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 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

(1)榎本 美佳

LDL-C/HDL-C比は動脈硬化進展の精密な予知因子である
第31回日本高血圧学会総会
2008年10月11日
札幌

(2)榎本 美佳

LDL-C/HDL-C ratio predicts IMT progression more than HDL-C or LDL-C alone
8-year follow-up study in a general population
第73回日本循環器学会総会
2009年3月21日
大阪

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 晃(SATO AKIRA)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号:80389246

(2)研究分担者

(3)連携研究者