

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19447

研究課題名(和文) 一般住民における血中PCSK9濃度測定は心血管イベントの予知因子となるか

研究課題名(英文) PCSK9 is Independently Associated with Insulin Resistance, Triglycerides, Lipoprotein(a) Levels, but not Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels in a General Population

研究代表者

濱村 仁士 (Hamamura, Hitoshi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：00811085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：長崎県佐世保市宇久町での一般住民を対象としてPCSK-9濃度と、Lipoprotein(a)濃度との関連について研究を行った。当初の予想に反しPCSK-9濃度は一般住民においてLDL-Cとは関連を認めなかったが、Lipoprotein(a)、中性脂肪、耐糖能異常などに関連を認めた。2020年度はCOVID-19感染症の蔓延に伴い離島での検診は行えなかったが過去(2017-2019年)のデータを纏めることでJournal of Atherosclerosis and Thrombosisに受理され論文化され、令和2年度第84回日本循環器学会学術集会で学会発表も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心疾患は日本人の死因で悪性新生物について2番目に多く、その中には動脈硬化が原因となる虚血性心疾患も多く含まれている。LDL-Cを上昇させる作用のあるPCSK-9の生理的役割については未だ解明されていないことも多い。また血清PCSK-9値が臨床的にどのような意味を持つのかはわかっておらず臨床応用されていない。そこで我々は「一般住民における血中PCSK-9濃度測定は心血管イベントの予知因子となるか」をテーマに研究を行いPCSK-9の生理的役割および、動脈効果との関連の解明の一助となり動脈硬化疾患の予防の幅が広がる可能性があると考え研究を行った。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study on the relationship between PCSK-9 concentration and Lipoprotein(a) concentration in the general population in Ukushima, Sasebo City, Nagasaki Prefecture. Contrary to expectations, PCSK-9 levels in the general population were not associated with LDL-C, but were associated with Lipoprotein(a), triglycerides, and impaired glucose tolerance. In 2020, due to the spread of COVID-19 infectious disease, screening on remote islands could not be performed. However, by compiling past data, it was accepted by the "Journal of Atherosclerosis and Thrombosis" and made into a paper, and was presented at the 84th Annual Meeting of the Japanese Circulation Society in 2020.

研究分野：脂質代謝

キーワード：脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

PCSK9 は生理的には LDL 受容体を分解し血中 LDL-C を上昇させる物質として知られているが、健常者の PCSK9 濃度測定の意義についてははっきりしていない。

また PCSK9 阻害薬には動脈硬化疾患の独立した危険因子とされる Lipoprotein (a) を低下させる作用があり、PCSK9 と Lipoprotein (a) の関連が疑われるが詳しい機序については不明である。Lipoprotein (a) は LDL-C と組成が類似しているが、LDL-C とは独立した心血管疾患の危険因子とされている。しかし Lipoprotein (a) はスタチン系などの脂質異常治療薬は無効であることから、スタチンによる LDL-C 低下後の残存心血管リスクとされる。他の薬剤で Lipoprotein (a) を低下させたとの報告はあるものの、その有効性については証明されておらず、Lipoprotein (a) の効果薬については臨床応用されることはなかった。PCSK9 が Lipoprotein (a) を下げることによる動脈硬化予防が証明できれば、現在の脂質治療に一石を投じることができると考えられる。

疫学研究を主体としている我々は福岡県久留米市田主丸町で約 2000 人規模の住民検診を行っており、血清 PCSK9 について検討し毎年長崎県佐世保市宇久町で行っている検診との比較も行い、血中 PCSK9 濃度が心血管イベントの予測因子となり得るかを縦断的研究にて証明したいと考える。

2. 研究の目的

本研究では一般住民における血清 PCSK9 について統計学的に観察し疫学的検討を行うが、2017 年に行った宇久町検診の結果では、生理的機序から最も関連が疑われた LDL-C とは相関が認められないという極めて興味深い結果を得ている。しかし中性脂肪、Lipoprotein(a)、HOMA-IR など動脈硬化のリスク因子との相関が認められた。

宇久町検診は対象者が 200 人強の規模であり、さらに脂質治療薬の内服者が半数近くにも及んでおり、人数を増やしてさらに解析をすることで脂質治療薬の影響を除外したり、脂質治療薬の影響による変化について考察する。さらに 2018 年に行う予定の 2000 人規模の田主丸町、大規模一般検診で疫学的調査を行うことでも、血中の血清 PCSK9 が心血管イベントの予測因子となり得るか否かを明らかにし、特に一般住民における血清 PCSK9 と LDL-C、Lipoprotein(a) との関係性について詳細に考察したいと考えている。

これらの結果、一般住民における血清 PCSK9 値の測定が将来の動脈硬化予防に繋がる可能性について検討し、動脈硬化疾患の予防に役立つことに期待している。

3. 研究の方法

我々は 2002 年から毎年行っている宇久町検診(222 人)で 2017 年に身体測定、血圧測定、早朝空腹時採血検査、心電図検査、心エコー検査、頸動脈エコー検査などを行った。その結果、一般住民における血清 PCSK9 値は中性脂肪、Lipoprotein(a)、HOMA-IR などの心血管イベント危険因子との関連があるが血清 LDL-C とは関連がないことをすでに明らかにした。

しかし、脂質治療薬の内服者が多く、その影響を除外する観点から人数を増やす必要があり、他年度に行った検診の保存血清からも PCSK9、Lipoprotein(a) を測定することにした。さらに今後も宇久町検診を継続して追跡調査を行い、心血管イベントの予測因子となり得るか否かについて検討する。また、1958 年から続く田主丸町検診で 40 歳以上の一般住民 1300 人以上を対象に一般住民検診を行っており、PCSK9 の測定は行っていないが費用が捻出できれば保存血清から PCSK9、Lipoprotein(a) を追加で測定する方針である。

我々は、田主丸町および宇久町での検診を催行するにあたり、事前に両町長と面会し検診・検診内容の承諾を得て役場担当課の協力を依頼している。検診者には事前に文書で承諾を得ており、検診当日にも採血等に関する検診内容の説明することでインフォームド・コンセントを得ている。さらに、予後調査を行う目的で病院調査を行うことも了解を得ている。

4．研究成果

心疾患は日本人の死因で悪性新生物について 2 番目に多く、その中には虚血性心疾患も多く含まれている。虚血性心疾患を含む動脈硬化疾患の予防は心疾患による死亡や、近年増加傾向にある心不全を減少させることができると考えられる。

すでに本邦でも発売されている PCSK-9 阻害薬は著明に LDL-C を低下させる効果があり、近年家族性高コレステロール血症の治療や、虚血性心疾患の予防として臨床でも使われている。しかし PCSK-9 の生理的役割については未だ解明されていないことも多い。さらに現在 PCSK-9 濃度を測定することは可能であるが、PCSK-9 値が臨床的にどのような意味を持つのかはわかっておらず臨床応用されていない。

そこで我々は「一般住民における血中 PCSK-9 濃度測定は心血管イベントの予知因子となるか」をテーマに研究を行い PCSK-9 の生理的役割および、動脈効果との関連の解明の一助となり動脈硬化疾患の予防の幅が広がる可能性があると考えた。またその一環で動脈硬化との関連があることは知られているが、今までほとんど臨床応用されていない Lipoprotein(a) が PCSK-9 阻害薬の使用により低下するとの報告があり、一般住民の PCSK-9 濃度と、Lipoprotein(a) 濃度との関連についても調べることにした。当研究室で毎年行っている長崎県佐世保市宇久町での一般住民を対象とした宇久町検診の結果を用いて解析を行った。

この研究の強みとしては比較的大規模なサンプルサイズであること、本研究は PCSK9 と中性脂肪、Lipoprotein (a)、スタチン使用の関連性の観点から臨床研究に役立つ可能性があること、PCSK9 阻害薬使用の指標として今後の研究とともに役立つ可能性があるなどである。

2020 年度は COVID-19 感染症の蔓延に伴い離島での一般住民に対する検診は行えなかったが過去(2017-2019 年)のデータを纏めることで「Serum Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type9(PCSK9) is Independently Associated with Insulin Resistance, Triglycerides, Lipoprotein(a) Levels, but not Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels in a General Population」という題名で論文投稿を行い、「Journal of Atherosclerosis and Thrombosis」に受理され論文化された。学会発表については令和 2 年度の第 84 回日本循環器学会学術集会に応募し採用されたが、こちらも COVID-19 感染症に伴いオンライン開催となった。概ね当初の計画通りである。今後の研究の方針としては当研修室で行っている農業が主要産業である田主丸地区を対象とした疫学研究を解析することにより、漁業の盛んな宇久町との比較で新たな知見を得たいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Hamamura Hitoshi, Adachi Hisashi, Enomoto Mika, Fukami Ako, Nakamura Sachiko, Nohara Yume, Morikawa Nagisa, Sakaue Akiko, Toyomasu Kenta, Yamamoto Maki, Fukumoto Yoshihiro | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) is Independently Associated with Insulin Resistance, Triglycerides, Lipoprotein(a) Levels but not Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in a General Population | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis | 6. 最初と最後の頁 329 ~ 337 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.56390 | 査読の有無 無 |
| 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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 濱村 仁士 |
| 2. 発表標題 Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 is Independently Associated with Insulin Resistance Triglycerides Levels and Lipoprotein(a) in a General Population |
| 3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 濱村 仁士 |
| 2. 発表標題 一般住民における血中 PCSK9濃度はインスリン抵抗性、中性脂肪、リポプロテイン（a）に関連していた |
| 3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 濱村 仁士 |
| 2. 発表標題 40歳以上の一般住民を対象とした血清PCSK9値および血清Lp(a)値の男女別検討 |
| 3. 学会等名 第13回日本性差医学・医療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 濱村 仁士 |
| 2. 発表標題 PCSK9 is Independently Associated with Insulin Resistance and Triglycerides Levels but not LDL-C and Lipoprotein(a) in a General Population |
| 3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|