

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790789

研究課題名(和文) HDL機能解析・測定法の確立と臨床応用

研究課題名(英文) Establishment of analysis method of HDL function and its clinical application

研究代表者

今泉 聡 (IMAZUMI, Satoshi)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：60609478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈疾患を有しステントを留置された患者の解析により、HDLの機能のうち抗酸化能はステント内再狭窄と関連がないが、コレステロール引き抜き能が再狭窄の予測因子と成り得る事を発見した。さらには、喫煙者における禁煙前後のHDL機能の解析を行い、禁煙によりApoA-I値やHDLコレステロール値、キャピラリー等速度電気泳動法で解析したHDL亜分画の変化とは関係なく、HDLの機能(コレステロール引き抜き能、抗酸化能)の改善がもたらされることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The major findings of our study are that the cholesterol efflux capacity but not anti-oxidative capacity of HDL was significantly associated with in-stent late loss after stent implantation, and that compared with patients with the higher efflux capacity, patients with the lower efflux capacity demonstrated increased risk of higher in-stent late loss.

We also found that smoking cessation leads to the improvement of HDL functionality (cholesterol efflux capacity and anti-oxidative capacity) without changing HDL-C, apoA-I levels and HDL subfractions.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：HDL機能 コレステロール引き抜き能 抗酸化能

1. 研究開始当初の背景

心・血管疾患の予防・治療として、LDL(低比重リポ蛋白)コレステロールの低下療法は確立している。積極的な LDL コレステロール低下療法により心血管イベント発症を抑制できるが、そのリスク低下は 30%程度ではない。動脈硬化の促進因子として働く LDL に対し、抑制因子としては HDL (高比重リポ蛋白)が大きな役割を果たしている。HDL の主な働きは末梢組織からのコレステロール引き抜き作用であるが、その他にも抗炎症作用、抗酸化作用、血管弛緩作用といった多面的効果があることが分かっている。一方、近年になり個々の患者における HDL の機能に差があることが分かってきており、それが動脈硬化の形成・進展または退縮に関係している可能性が報告されている (Imaizumi, Cir J. 2011)。つまり、HDL 機能が動脈硬化性疾患の新たなサロゲートマーカーや治療のターゲットとなる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、新たな HDL 機能の測定法の確立と、冠動脈疾患患者の HDL 機能を測定することにより、HDL 機能と動脈硬化性疾患との関連性を明らかにする。また、糖尿病、喫煙など既存の危険因子と臨床パラメーターを多変量解析し、HDL 機能の規定因子を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 人から採取した HDL の機能を、コレステロール引き抜き能の測定、キャピラリー等速度電気泳動法、サイトカイン分泌抑制能の測定および 2',7'-dichlorofluorescin-diacetate (DCFH-DA)と dihydrorhodamine 123 (DHR)を使用した 2 種類の抗酸化能測定法で測定した。また、動脈硬化性疾患の患者・危険因子重積患者の血液生化学データおよび患者背景と HDL 機能測定結果との関連を解析し、HDL 機能に關与する因子、有用な HDL 機能の測定法の検討を行った。

(2) スtent内再狭窄の新たな予測因子としての HDL 機能の可能性の検討。HDL の機能(コレステロール引き抜き能、抗酸化能)が Stent内再狭窄の予測因子・抑制因子と成り得るかを検討した。当院で薬剤溶出性 Stent (DES) もしくはベアメタル Stent を留置された 48 症例を対象とした。HDL のコレステロール引き抜き能は J774 マクロファージとトリチウムでラベルされたコレステロールを使用し測定した。HDL の抗酸化能は DCFH-DA と DHR を使った 2 種類の方法により測定した。Stent 留置時と follow up 時に定量的冠動脈造影法 (QCA) を行い、Stent 留置部狭窄度 (%DS) と Stent 内径狭窄率 (in-stent late loss) を評価した。

(3) 禁煙の HDL 機能に対する効果の検討。禁煙による HDL 機能への影響を検討するため、当施設禁煙外来通院者を対象に禁煙前後での HDL 機能の評価を行った。32 名が登録され、無作為にバレニクリンもしくはニコチンパッチによる禁煙介入が施行された。主な評価項目は脂質プロファイル、apoA-I、HDL 亜分画、マロンジアルデヒド、HDL のコレステロール引き抜き能および、HDL 抗酸化能を示す HDL inflammatory index (HII)とし、禁煙前後での検討、および禁煙成功群と不成功群の比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) HDL のコレステロール引き抜き能は HbA1c (図 1) や LDL コレステロールの値と逆相関し、糖尿病の患者で健常者と比較し有意に低下していた (図 2)。DHR で測定した HDL の抗酸化能は血中の MCP-1 や Pentraxin3 などの炎症マーカーと負の相関を示した。血圧が高いほど HDL の抗酸化能は低下していた (図 3、DHR で測定した値が高いほど HDL の抗酸化能は低い)。高齢、喫煙者、脂質異常症を有する患者では HDL の抗酸化能が低下していた。

図 1

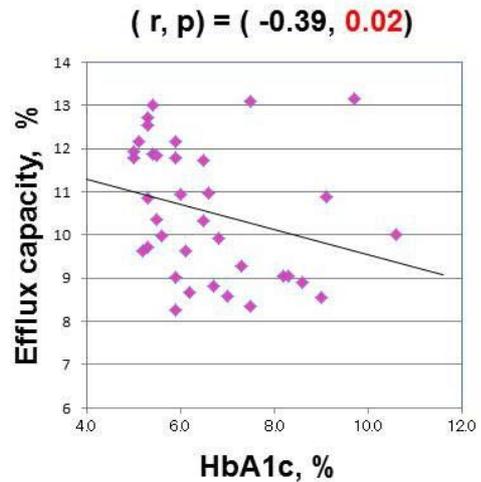


図 2

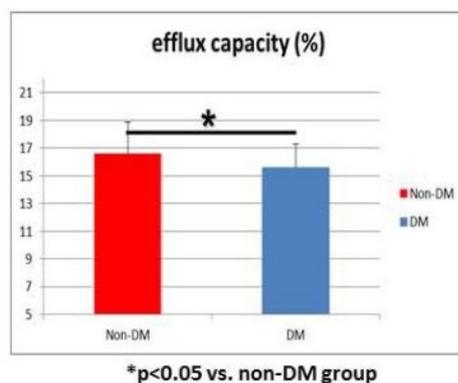
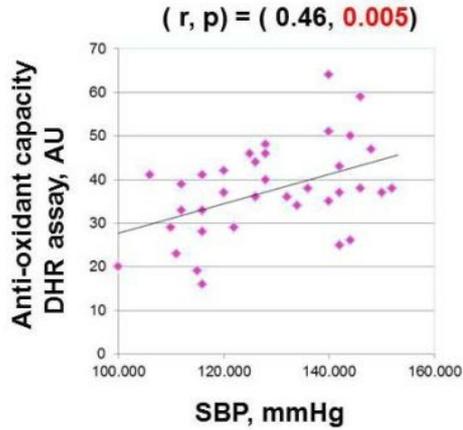


図 3



( 2 ) HDL コレステロール値と HDL のコレステロール引き抜き能の間には弱い相関を認めた。ステント留置時のコレステロール引き抜き能は %DS (follow up の%DS - ステント留置時の%DS) 及びステント内径狭窄率 (in-stent late loss) と有意な相関を認めた (図 4)。follow up のコレステロール引き抜き能もまた、ステント内径狭窄率と有意に相関していた (図 5)。また、症例をコレステロール引き抜き能で 3 群に分けた場合、DES を留置された症例で follow up のコレステロール引き抜き能が低い群は、高い群よりステント内径狭窄率が高かった (図 6)。一方、患者の脂質プロファイルと HDL の抗酸化能の %DS やステント内径狭窄率との関連は認められなかった (図 7)。HDL のコレステロール引き抜き能はステント留置後のステント内再狭窄に対する新しい予測因子・抑制因子となる可能性がある事が分かった。

図 4

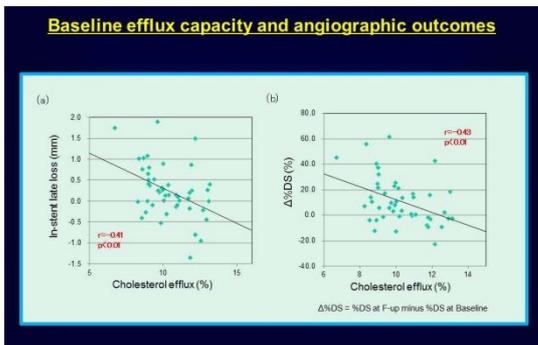


図 5

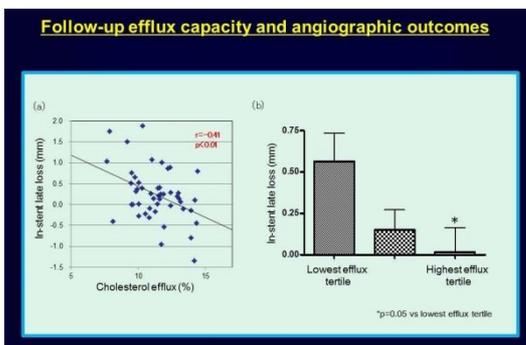


図 6

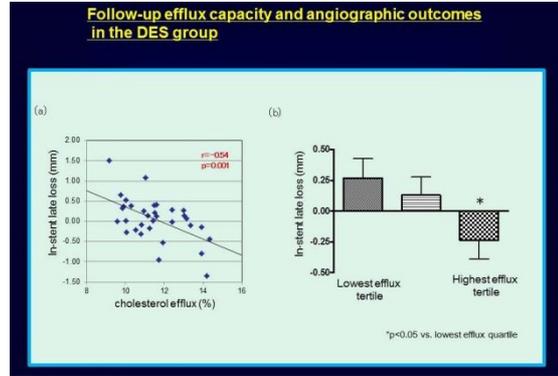
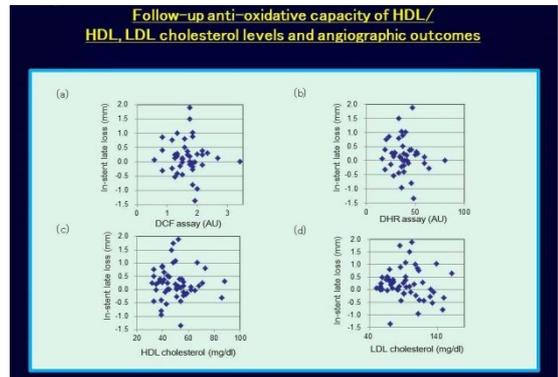


図 7



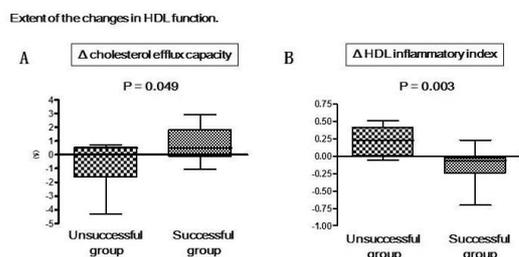
( 3 ) 禁煙達成率は 75% であった。禁煙前におけるコレステロール引抜き能は、apoA-1 値および HDL-C 値と正に相関し、BMI と負に相関していた。禁煙成功群では、禁煙前後で apoA-1 値、HDL-C 値および HDL 亜分画には有意な変化を認めなかったにも関わらず、コレステロール引抜き能と HII は有意な改善を認めた (表 1)。さらに禁煙成功群は不成功群と比べて、有意にこれらの HDL 機能の改善を認めた (図 8)。一方で、禁煙前後での変化量では、コレステロール引抜き能の変化は呼気中 CO 濃度の変化と、HII の変化は HDL 中のマロンジアルデヒドの変化と有意な相関関係を認めた。禁煙により apoA-1 値、HDL-C 値や HDL 亜分画とは関係なく、HDL 機能の改善がもたらされることが明らかとなった。禁煙に伴う HDL 機能の改善は、禁煙による冠動脈疾患罹患リスク減少に対して関与している可能性があると考えられた。

表 1

MDA-related parameters and HDL functions.

	Overall (n=28)		Successful group (n=21)		Unsuccessful group (n=7)		
	Baseline	After smoking cessation	Baseline	After smoking cessation	Baseline	After 12 weeks	
Plasma MDA, $\mu\text{M}$	1.88 $\pm$ 1.00	1.73 $\pm$ 0.58	1.57 $\pm$ 0.50	0.03	2.35 $\pm$ 1.75	2.02 $\pm$ 0.43	0.63
MDA in HDL, $\mu\text{M}$	0.55 $\pm$ 0.11	0.53 $\pm$ 0.08	0.47 $\pm$ 0.09	0.003	0.60 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.07	0.30
Cholesterol efflux capacity, %	13.89 $\pm$ 2.53	14.15 $\pm$ 2.46	14.83 $\pm$ 2.35	0.01	13.09 $\pm$ 2.74	12.56 $\pm$ 1.97	0.48
HDL inflammatory index, HII	1.15 $\pm$ 0.59	1.13 $\pm$ 0.31	0.98 $\pm$ 0.18	0.01	1.20 $\pm$ 1.12	0.98 $\pm$ 0.18	0.63

図 8



## 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)

[学会発表](計 10 件)

高田 耕平、今泉 聡、川内 絵未、末松 保憲、張 波、塚原 ひとみ、野田 慶太、八尋 英二、上原 吉就、三浦 伸一郎、朔 啓二郎 . Impact of Cigarette Smoking Cessation on HDL Functionality. 第 10 回西日本血管・機能研究会、2014 年 8 月 9 日(予定) 福岡

Imaizumi S, Miura S, Takata K, Zhang B, Uehara Y, Saku K. Impact of Cigarette Smoking Cessation on HDL Functionality. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2014.3.21-23, Tokyo.

今泉 聡、三浦 伸一郎、高田 耕平、岩田 敦、朔 啓二郎. 冠動脈病変と HDL 機能との関連. 第 8 回高血圧と冠動脈疾患研究会、2013 年 12 月 21 日

Takata K, Imaizumi S, Miura S, Takamiya Y, Fukuda Y, Kawamura A, Zhang B, Iwata A, Nishikawa H, Matsuo K, Shirai K, Uehara Y, Reddy ST, Saku K. Relation between HDL Function and Inflammatory/Metabolic Markers in Patients with Coronary Artery Disease (CAD). The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2013.3.15-17, Yokohama.

Suematsu Y, Iwata S, Takata K, Imaizumi S, Miura S, Saku K. High-Density Lipoprotein Functionality Could Be a Novel Marker for Predicting Coronary Artery Remodeling. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2013.3.15-17, Yokohama.

Iwata S, Imaizumi S, Miura S, Saku K. High-Density Lipoprotein Functionality Could Be a Novel Marker for Predicting Coronary Artery Remodeling. American College of Cardiology (ACC) 2013 Scientific Sessions. 2013.3.9-11, San Francisco, California.

Satoshi Imaizumi, Shin-Ichiro Miura, Yosuke Takamiya, Akira Kawamura, Bo Zhang, Atsushi Iwata, Hiroaki Nishikawa,

Kunihiro Matsuo, Kazuyuki Shirai, Yoshinari Uehara, Keijiro Saku. Association between HDL functionality and coronary restenosis after stent implantation. 第 7 回 Cardio-Diabetes 研究会. 2013 年 2 月 23 日、東京

今泉 聡、三浦 伸一郎、朔 啓二郎. ステント内再狭窄の新たな予測因子としての HDL 機能の可能性. 第 113 回日本循環器学会九州地方会、2012 年 12 月 8 日、熊本

Imaizumi S, Miura S, Takamiya Y, Uehara Y, Reddy ST, Saku K. HDL Functionality Could Be a Novel Marker for Predicting Restenosis after Stent Implantation. ISHR (International Society for Heart Research) 2012.10.26-27, Yokohama.

Satoshi Imaizumi, Shin-Ichiro Miura, Yosuke Takamiya, Akira Kawamura, Bo Zhang, Atsushi Iwata, Hiroaki Nishikawa, Kunihiro Matsuo, Kazuyuki Shirai, Yoshinari Uehara, Srinivasa T. Reddy, Keijiro Saku. HDL Functionality could be a Novel Marker for Predicting Restenosis after Stent Implantation. American Heart Association Scientific Sessions 2012, November 3-7, Los Angeles, California.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

今泉 聡 (IMAIZUMI, Satoshi)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：60609478