

令和元年6月6日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09045

研究課題名(和文) エイコサペンタエン酸のHDLコレステロール代謝改善による冠動脈疾患予防効果

研究課題名(英文) Association of Improvement of HDL Metabolism and Eicosapentaenoic Acid with Prevention of Coronary Artery Disease

研究代表者

谷 樹昌 (TANI, Shigemasa)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：30451347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：1) 観察研究：冠動脈疾患の危険因子を有する症例640例を対象にHDL粒子径の指標をHDL-C/apoA-1比とし、血清EPAとDHA濃度との関係を検討した。DHA濃度はHDL粒子の独立した負の規定因子であった。更に6ヶ月後に追跡可能であった476例においてDHA濃度の増加はHDL粒子の小型化の独立した予測因子であった。EPA濃度には上記の現象は認められなかった。

2) 介入試験：安定冠動脈疾患患者にEPAを投与し小型HDL粒子の減少と大型HDL粒子の増加を示した。よってEPAのみならず、n-3系多価不飽和脂肪酸はHDL代謝改善による抗動脈硬化作用で冠動脈疾患を予防する効果が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EPAの抗動脈硬化作用として臨床的にHDL-C代謝に焦点を当てた報告は少ない。近年HDL-Cを増加させる創薬(CETP阻害薬)の有効性を検証する試みが相次いだ。冠動脈疾患発症抑制効果は認められなかった。その要因として血清HDL-C値を増加させるだけではHDL-Cの主なる抗動脈硬化作用であるコレステロール逆転送系の活性化、すなわちHDL-Cの機能改善には結びつかなかったことにある。本研究は魚摂取量の多い日本の食文化がHDL-Cの機能を向上させることによって冠動脈疾患の抑制に大きく寄与していることの一端を示した。そして健康医学上、魚摂取の重要性の啓蒙に大きく貢献していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The following research results were obtained to demonstrate the beneficial effect of EPA on HDL metabolism. 1) Observational study: The index of HDL particle diameter was taken as the HDL-C / apoA-1 ratio in 640 cases with risk factors of coronary artery disease (CAD), and the relationship between serum EPA and DHA levels was examined. The HDL-C / apoA-1 ratio was an independent negative indicator of DHA level. Further examination of the 479 cases that could be followed after 6 months showed that the increase in DHA level was an independent predictor of HDL particle miniaturization. However, the above phenomenon was not observed in EPA.

2) Randomized study: EPA was administered to patients with stable CAD, and a decrease in small HDL particles and an increase in large HDL particles was observed. Therefore, we demonstrated that not only EPA but also n-3 polyunsaturated fatty acids improve HDL metabolism and have a preventive effect on CAD.

研究分野：予防医学

キーワード：エイコサペンタエン酸 多価不飽和脂肪酸 冠動脈疾患 HDLコレステロール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の冠動脈疾患の罹患率は欧米諸国に比し低率で、発症病理は欧米人とは異なる可能性が示唆されている。申請者は日本人の脂質低下療法による冠動脈硬化進展抑制効果は欧米人に比べて良好であり、HDL コレステロール (HDL-C) の代謝改善が大きく関与していることを報告してきた。多くの疫学的研究から血清 HDL-C 値と冠動脈疾患の罹患率が逆相関することから、血清 HDL-C 値を上昇させると冠動脈疾患リスクが軽減されるという「HDL-C 仮説」が長年信じられてきた。近年、それを否定する血清 HDL-C 値の増加と冠動脈疾患の発症抑制を検証する臨床試験の結果が相次いだ。更に HDL-C の動脈硬化巣に存在するコレステロールの引き抜き能力が強いほど冠動脈疾患事故が少ないことが示され、HDL-C の機能の重要性が認識されつつある。一方、日本人は世界でも有数の高い魚摂取率であり、冠動脈疾患の罹患の抑制に関与している事が示唆されている。しかしながら、魚摂取由来の n-3 多価不飽和脂肪酸 (エイコサペンタエン酸 [EPA]) が HDL-C の機能に及ぼす効果に関しては不明な点が多い。申請者は科学研究費：基盤研究 (C) (一般) 平成 23 年~25 年で EPA の LDL-C の機能改善効果を明らかにし、更に横断研究で血清 EPA 濃度の高い群では冠動脈疾患の罹患率が低率で、血清 EPA 濃度と HDL-C の主なる機能を司る担体タンパクであるアポリポタンパク A-1 の血清濃度が正の相関関係を示すことを報告している。

2. 研究の目的

本研究の目的は 1) HDL-C は量的変化よりも質 (機能) の向上が抗動脈硬化作用に関与することが示されている。2) 魚類に含有される EPA は動脈硬化性疾患の発症抑制に関与している。以上を研究背景とし 2 つの研究手法 (縦断試験、無作為割付試験) を用いて EPA の HDL-C の機能に及ぼす効果を明らかにし、EPA の冠動脈疾患の予防効果を検討することである。

3. 研究の方法

申請者は日本人の冠動脈硬化に対する治療効果は欧米人に比較して良好で、HDL-C が大きく関与していることを国内外で報告してきた。本研究計画は魚類摂取から得られる EPA が HDL-C 代謝を改善しているとの仮説に基づいている。以下の 2 つの研究を並行して行うことを基本指針としている。1) 既存のデータベースをもとに、血清 EPA 濃度と HDL-C 代謝と冠動脈疾患事故との関係を検討する。2) 脂質プロファイルが比較的安定した冠動脈疾患患者を対象に EPA 投与による HDL-C 代謝を検討する (無作為割付介入試験)。

4. 研究成果

(1) 観察研究: 本研究はタンパク含有の少ない HDL、すなわち、HDL-C/apoA-1 比が小さいほど、抗動脈硬化作用が大きいという報告に基づいて本研究は行われた。冠動脈疾患の危険因子を最低 1 つ以上有する対象 640 例での血清 EPA 濃度と HDL 代謝との関係を横断的研究手法で検討した。その結果、血清 EPA 濃度と HDL の粒子サイズ (HDL サイズの指標として HDL-C/apoA-1 を用いた) には相関関係が認められなかったが、同じ n-3 多価不飽和脂肪酸である血清 DHA 濃度と HDL-C/apoA-1 には負の相関関係があることを示した。また年齢、性別、及び冠危険因子で補正した多変量解析でも血清 DHA 濃度は HDL-C/apoA-1 の独立した負の規定因子であった。更にベースラインから 6 か月後に追跡可能であった 476 例を対象に縦断的研究手法を用いて解析したところ、血清 DHA 濃度の変化量は独立した HDL-C/apoA-1 変化量の負の予測因子であることが示された。観察期間に心血管事故の発生は認められなかった。よって血清 DHA 濃度の増加は HDL 粒子サイズを規定する負の予測因子であることが示唆された。しかしながら血清 EPA 濃度は上記の現象は認められなかった。

(2) 無作為割付介入試験: スタチンが既に投与されている比較的脂質プロファイルが安定している安定冠動脈疾患患者を対象にした EPA 投与により介入試験では投与 6 か月に EPA 投与群では HDL サブクラスの HDL3 の有意な低下が認められ、HDL 代謝の動的指標である HDL2/HDL3 比は有意に増加した。また EPA 投与後の EPA/AA は HDL2/HDL3 比の独立した正の予測因子であった。更に HPL ゲルろ過法を用いたリポタンパク粒子の詳細な検討 (リポタンパク 20 分画) を行い、EPA 投与により小粒子の small HDL 粒子径の減少と Large HDL 粒子の増加を認めた。以上より EPA を含めた n-3 系多価不飽和脂肪酸は HDL 粒子径を変化させることによって何らかの形でコレステロール逆転層系に関与していることが示唆された。

上記の 2 つの研究手法 (観察研究・介入試験) を用いたことによって EPA を初め n-3 系不飽和脂肪酸の冠動脈疾患の予防硬化を HDL 代謝に焦点を当てて検討を行なった。両者の研究結果の解釈には一致しない部分もあるが、少なくとも n-3 系不飽和脂肪酸は HDL 代謝に影響を与えることを実証したと考える。今後は動脈硬化抑制に関する詳細な検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Shigemasa Tani, Rei Matsuo, Atsushi Hirayama: Does administration of eicosapentaenoic acid increase soluble thrombomodulin level in statin-treated patients with stable coronary artery disease?. Heart and Vessels 34: 368-374, 2019.
DOI: 10.1007/s00380-018-1240-3

Shigemasa Tani, Rei Matsuo, Naoya Matsumoto: A longitudinal study of the association of the eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio derived from fish consumption with the serum lipid levels: a pilot study. Heart and Vessels 査読有 34: 189-196, 2019. DOI: 10.1007/s00380-018-1226-1

Tani S, Nagao K, Kawauchi K, Yagi T, Atsumi W, Matsuo R, Hirayama A: The Ratio of Eicosapentaenoic Acid (EPA) to Arachidonic Acid may be a Residual Risk Marker in Stable Coronary Artery Disease Patients Receiving Treatment with Statin Following EPA Therapy. American Journal of Cardiovascular Drugs 査読有 17: 409-420, 2017. DOI: 10.1007/s40256-017-0238-z

Tani S: Association of a Low Serum Eicosapentaenoic Acid/Arachidonic Acid Ratio with the Risk of Acute Venous Thromboembolism. Editorial. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 査読有 24: 1011-1013, 2017. DOI: 10.5551/jat.ED079

Tani S, Nagao K, Yagi T, Atsumi W, Hirayama A: Impact of Adding Eicosapentaenoic Acid to Statin Therapy on Plasma Pentraxin X3 Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Six-month, Randomized Controlled Study. American Journal of Cardiovascular Drugs 査読有 17:49-59, 2017. DOI: 10.1007/s40256-016-0195-y

〔学会発表〕(計4件)

谷 樹昌, 松尾 礼, 渥美 涉, 松本 直也, 平山 篤志: Administration of Eicosapentaenoic Acid (EPA) may Alter High-density Lipoprotein Heterogeneity in Statin-treated Patients with Coronary Artery Disease. 第82回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018.

S. Tani, A. Atsumi, R. Matsuo, T. Ashida, A. Hirayama: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with high-density lipoprotein particle size: a pilot cross-sectional study. European Society of Cardiology Congress 2017, Barcelona, Spain, 2017.

松尾 礼, 谷 樹昌, 高橋 宏, 河内 謙次, 渥美 涉, 松本 直也, 平山 篤志: Association of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids with High-density Lipoprotein Particle Size: A Cross-sectional Study. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017.

谷 樹昌: 血清 n3 多価不飽和脂肪酸 (エイコサペンタエン酸 [EPA]、ドコサヘキサエン酸 [DHA]) の抗動脈硬化作用: HDL 粒子径による検討 (他学会共催シンポジウム シンポジウム 1: 加齢リスクとサプリメント). 日本総合健診医学会第45回大会, 千葉, 2017.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況 (0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：平山 篤志

ローマ字氏名：HIRAYAMA Atsushi

所属研究機関名： 日本大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：50459880

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、研究者個人に帰属されます。