

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07484

研究課題名(和文)血清肝性リパーゼ測定法の臨床意義の確立とその臨床応用

研究課題名(英文) Establishment of clinical significance of serum hepatic lipase assay and its clinical application

研究代表者

小林 淳二 (Kobayashi, Junji)

東邦大学・医学部・客員教授

研究者番号：60302577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝性リパーゼ(HL)は脂質代謝酵素の一つでレムナントやHDL中のTGを水解する。動脈硬化症に対し促進的か防御的かは明らかではない。冠動脈疾患重症度を定量的に評価するSYNTAXスコアとHL蛋白量との関連性を検討した。対象は冠動脈造影検査を施行された100名(年齢 70.7 ± 11.5 歳、LDL-C 101 ± 32 mg/dl、男性87名)。HL蛋白量は独自に開発した方法で測定した。SYNTAXスコアと血清HL、ヘパリン後血漿中HL蛋白量との相関係数はそれぞれ $r=0.214$ (ns)、 $r=-0.178$ (ns)。以上から肝性リパーゼ蛋白量とSYNTAXスコアには有意な相関性がないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討からは冠動脈疾患重症度を定量的に評価するSYNTAXスコアと肝性リパーゼとの明らかな相関はみられなかった。一方で対象が100例と少なかったことも影響すると考える。肝性リパーゼを簡便に測定できる方法が確立しているので、今後は多数の対象で検討し、男女差、糖尿病の有無、腎臓病の有無などで層別化し検討を進めていく意義のあるテーマと考えている。

研究成果の概要(英文)：Hepatic lipase (HL) is a lipid metabolizing enzyme that hydrolyzes TG in remnants and HDL. It is not clear whether it is pro- or anti-atherosclerotic. We investigated the relationship between HL protein levels and the SYNTAX score, which quantitatively assesses the severity of coronary artery disease. The subjects were 100 patients (age 70.7 ± 11.5 years, LDL-C 101 ± 32 mg/dl, 87 males) who underwent coronary angiography, and HL protein levels were measured by a method developed by us. The correlation coefficients between SYNTAX score and serum HL and post-heparin plasma HL protein levels were $r = 0.214$ (ns) and $r = -0.178$ (ns), respectively. These results indicate that there is no significant correlation between hepatic lipase protein level and SYNTAX score.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：肝性リパーゼ SYNTAXスコア 冠動脈疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来、脂質代謝酵素肝性リパーゼ (HL) が動脈硬化性か、抗動脈硬化性かの議論がなされ、多くの研究者たちが、動物モデルを用いた実験系、あるいは、その解明を行ってきた。しかしながら、報告者によって結論が一定しない。また脂質代謝の役割においても HL は、レムナントや HDL2 の加水分解を主に担当しその欠損した病態では、高レムナント血症となると推定されているが臨床意義が不明な点が多い。

(2) 近年、冠動脈硬化を評価する方法も進歩し、冠動脈 CT でスクリーニング、心臓カテーテル検査においても冠動脈病変の形態と重症度について客観的にスコア化した SYNTAX スコアが用いられている。これは病変枝数や部位だけでなく、完全閉塞・分岐部・入口部・屈曲・石灰化病変などに応じて点数を付けるスコアである。

2. 研究の目的

(1) 冠動脈カテーテル検査で冠動脈硬化重症度を判定されている症例を対象に、我々が独自に確立した方法を用いて血清 HL 蛋白量を測定し、HL の脂質代謝での役割、動脈硬化への寄与度を中心とした臨床意義を明らかにする。

(2) 上記目的に加えて、研究期間中、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症を経験し、この疾患における血清 HL 蛋白の動向を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 冠動脈疾患を有し心臓カテーテル検査を施行された症例を対象として、冠動脈硬化の重症度 (SYNTAX score) と血清 HL との相関を明らかにした。

(2) ホモ接合型 LPL 欠損症の高齢女性 (73 歳) を対象とし、新規高脂血症治療剤であるペマフィブラート投与前後 (8 週間) の脂質、血清 HL 蛋白の詳細な分析を行った。

4. 研究成果

(1) 動脈硬化症を有し冠動脈造影検査を施行された 100 名 (年齢 70.7 ± 11.5 y 男性 87 名 BMI 23.6 ± 3.9 LDL-C 101 ± 32 mg/dl TG 113 ± 54 mg/dl HDL-C 47 ± 14 mg/dl)

において SYNTAX スコアと HL との関係を調べた。SYNTAX スコアは冠動脈疾患重症度を病変形態から定量的に評価するために考案されたスコアリングシステムである。

HL は血清及びヘパリン静注後血症 (PHP) を試料とし、私共が独自に開発した ELISA 法で測定した。血清 HL 蛋白と BMI, LDL-C, TG, HDL-C との相関はそれぞれ $r=0.213$ (ns), $r=0.210$ (ns), $r=0.111$ (ns), $r=-0.126$ (ns)。同様に PHP-HL 蛋白と BMI, LDL-C, TG, HDL-C との相関はそれぞれ $r=0.266$ ($p<0.05$), $r=0.139$ (ns), $r=0.275$ ($p<0.05$), $r=-0.190$ (ns) だった。SYNTAX スコアと BMI, LDL-C, TG, HDL-C との相関はそれぞれ $r=-0.270$ ($p<0.05$), $r=0.022$ (ns), $r=0.033$ (ns), $r=-0.146$ (ns) であった。SYNTAX スコアと血清 HL 蛋白量、PHP-HL 蛋白量との相関係数はそれぞれ $r=0.214$ (ns), $r=-0.178$ (ns) であった。

以上から血清及び PHP-HL 蛋白量と SYNTAX スコアとの有意な相関性がないことが明らかとなった。

(2) この患者は LPL 遺伝子にナンセンス変異 (ホモ) c.1277G> A (p.Trp409Ter) を有する患者であった。選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレーターであるペマフィブラートを 1 日 0.2mg、8 週間経口投与したところ、血清 TG 1329 mg/dl から 1202 mg/dl およびヘパリン投与後血漿 (PHP) 中 TG 1245 mg/dl から 1070 mg/dl に中程度の変化が見られた (表 1)。

表1 ペマフィブラート投与前後の血漿脂質およびリポ蛋白濃度の推移

	0週		8週	
	血清	ヘパリン後血漿	血清	ヘパリン後血漿
TC, mg/dl	171	164	185	168
TG, mg/dl	1329	1245	1202	1070
HDL-C, mg/dl	16	15	17	16
LDL-C, mg/dl	11	12	23	22

TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL, high density lipoprotein
LDL, low density lipoprotein

ペマフィブラート投与後 LDL-C は、血清と PHP の両方で増加していた。次に、本化合物が LPL、HL、血管内皮リパーゼ (EL)、Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1) などの脂肪分解酵素にどのような影響を与えるかを調べるために、ペマフィブラート投与前と投与 8 週間後にこれらの酵素の濃度と活性を測定した (表 2)。LPL 濃度および活性は、ペマフィブラート投与前後のいずれでもほとんど検出されなかった。一方、HL 蛋白は血清中、PHP ともにかなりの量が存在し、ペマフィブラート投与後に増加した。ま

表2 ペマフィブラート投与前と8週後の酵素濃度または活性

		試料	0週	8週	control (n=100)
LPL濃度, ng/mL		血清	23	15	53 ± 2
		ヘパリン後血漿	20	16	259 ± 12.7
LPL活性, U/L		ヘパリン後血漿	0	12	131 ± 9.2
		血清	66	76	61 ± 2.9
HL濃度, ng/mL		ヘパリン後血漿	660	1118	954 ± 71.6
		血清	253	369	248 ± 18.5
HL活性, U/L		ヘパリン後血漿	253	369	248 ± 18.5
		血清	55.6	74.1	93 ± 4.42 (n=50)
EL-C濃度, ng/mL		ヘパリン後血漿	51.2	67.5	104 ± 6.03 (n=50)
		血清	1384	1233	1790 ± 144.1
GPIHBP1濃度, pg/mL		ヘパリン後血漿	1606	1217	1658 ± 133.9

LPL, lipoprotein lipase; HL, hepatic lipase; EL, endothelial lipase

GPIHBP1, glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding

Controls are shown as mean ± SEM unless otherwise noted.

た、PHP の HL 活性はペマフィブラート投与後に増加した。血清中 EL 濃度は、ペマフィブラート投与後に上昇したが、血清中と PHP 中の EL 濃度にはほとんど差がなかった。また、ペマフィブラート投与により、血清 GPIHBP1 濃度および PHP GPIHBP1 濃度が低下した。本研究の結果、LPL 欠損症の症例において、ペマフィブラートを用いた血漿 TG の低下に HL が寄与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kobayashi J	4. 巻 26
2. 論文標題 Which is the Best Predictor for the Development of Atherosclerosis Among Circulating Lipoprotein Lipase, Hepatic Lipase, and Endothelial Lipase?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 758-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED108.	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 Meng X, Xin Guo X, Zhang J, Moriya J, Kobayashi J, Yamaguchi R, Yamada S	4. 巻 9
2. 論文標題 Acupuncture on ST36, CV4 and KI1 Suppresses the Progression of Methionine- and Choline-Deficient Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo9120299	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 Ashraf AP, Miyashita K, Nakajima K, Murakami M, Hegele RA, Ploug M, Fong LG, Young SG, Beigneux AP	4. 巻 14
2. 論文標題 Intermittent chylomicronemia caused by intermittent GPIHBP1 autoantibodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol	6. 最初と最後の頁 197-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2020.01.012	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 該当する
1. 著者名 Tada H, Nomura A, Yoshimura K, Itoh H, Komuro I, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 84
2. 論文標題 Fasting and Non-Fasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Diabetic Patients Under Statin Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 509-515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0981	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 Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 83
2. 論文標題 Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1917-1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0317.	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 Tada H, Nohara A, Kawashiri MA	4. 巻 30
2. 論文標題 Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Lipidol	6. 最初と最後の頁 300-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/QCO.0000000000000563	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 Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, Nohara A, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 38-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.49551.	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 小林淳二	4. 巻 148
2. 論文標題 動脈硬化と心血管疾患予防 フィブラート系薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 S243-245
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 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 -

1. 著者名 小林淳二、中嶋克行、村上正巳	4. 巻 67
2. 論文標題 我が国におけるリポ蛋白リパーゼ、肝性リパーゼ測定法の進展	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Byori	6. 最初と最後の頁 1130-1137
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 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 -

1. 著者名 小林淳二	4. 巻 2
2. 論文標題 Precision Medicine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脂質異常症	6. 最初と最後の頁 248-253
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 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 -

1. 著者名 小林淳二	4. 巻 13
2. 論文標題 LDL受容体とPCSK9阻害薬	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition Care	6. 最初と最後の頁 356-360
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 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 -

1. 著者名 Liu J, Yagi K, Nohara A, Chujo D, Ohbatake A, Fujimoto A, Miyamoto Y, Kobayashi J and Yamagishi M	4. 巻 12
2. 論文標題 High frequency of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Japanese subjects with the angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) R59W variant.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol	6. 最初と最後の頁 331-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.12.011	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 Nakajima K, Machida T, Imamura S, Kawase D, Miyashita K, Fukamachi I, Maeda M, Muraba Y, Koga T, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, Murakami M	4. 巻 487
2. 論文標題 An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 54-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.09.022	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 Kakuda H, Kobayashi J, Sakurai M, Takekoshi N	4. 巻 11
2. 論文標題 Residual Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Tofogliflozin on Body Weight after Washout in Japanese Men With Type 2 Diabetes -Difference in Its Effects on Body Composition between during Treatment and after Washout- A Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med Res	6. 最初と最後の頁 35-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr3650.	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 Kobayashi J, Uenishi H, Wagatsuma T	4. 巻 14
2. 論文標題 Correlations of Visceral Fat Area And Subcutaneous Fat Area Measured by Dual Impedance Method to ALT, Serum Triglycerides, HbA1c: a Cross-Sectional Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Society of Hospital General Medicine	6. 最初と最後の頁 549-555
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 -

1. 著者名 小林 淳二	4. 巻 147
2. 論文標題 高TG血症に対する治療の必要性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 994
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 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 -

1. 著者名 小林淳二	4. 巻 2
2. 論文標題 脂質異常と血栓症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床に直結する血栓止血学（改定2版）	6. 最初と最後の頁 479-484
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 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 -

1. 著者名 小林淳二	4. 巻 85
2. 論文標題 高トリグリセリド血症治療の意義と将来展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 409-419
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 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 -

1. 著者名 Minamizuka T, Kobayashi J, Tada H, Miyashita K, Koshizaka M, Maezawa Y, Ono H, Yokote K	4. 巻 510
2. 論文標題 Detailed analysis of lipolytic enzymes in a Japanese woman of familial lipoprotein lipase deficiency - Effects of pemafibrate treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta	6. 最初と最後の頁 216-219
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2020.07.031.	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 Tada H, Fujino N, Nomura A, Nakanishi C, Hayashi K, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 66
2. 論文標題 Personalized medicine for cardiovascular diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-020-0818-7.	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 Tada H, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 2020
2. 論文標題 What is the mechanism of genetic contributions to the development of atherosclerosis? Atherosclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 72-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.006.	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 Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 28
2. 論文標題 Challenges of Precision Medicine for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Based on Human Genome Information	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 305-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.60087	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 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 長澤 拓海、坂巻浩二、時田佳治、小林淳二、宮下かずや、深町勇、中嶋克行、中嶋清美、村上正巳
2. 発表標題 健康人における肝性リパーゼと甲状腺機能との検討
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林淳二
2. 発表標題 本邦のリポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症の脂質プロファイルの特徴 非LPL欠損症との比較
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角田 弘一、小林 淳二、櫻井 勝、竹越 襄
2. 発表標題 SGLT2阻害剤トログリフロジン休薬後の各パラメーターに及ぼす影響
3. 学会等名 第17回日本病院総合診療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林淳二
2. 発表標題 スタチン残余リスクとしての高TG血症の意義とその治療
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junji Kobayashi
2. 発表標題 Residual risk of coronary atherosclerosis especially from the standpoint of triglycerides
3. 学会等名 World Congress of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima K , Shiomi M, Kawase D, Maeda M , Imamura S , Muraba Y, Koga T , Kobayashi K, Machida T, Mujrakam M
2. 発表標題 An automated method for measuring human lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma of human and experimental animals
3. 学会等名 XVIII International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究 分担者	中嶋 克行 (Nakajima Katsuyuki) (10444051)	女子栄養大学・付置研究所・客員教授 (32625)	
研究 分担者	多田 隼人 (Tada Hayato) (90623653)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	

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