

平成 21 年 5 月 2 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790426
 研究課題名 (和文) 喫煙が動脈硬化を増悪させる機序—喫煙は低比重リポ蛋白粒子サイズを小さくする—
 研究課題名 (英文) The mechanism that smoking induces atherosclerotic changes in major arteries.
 研究代表者
 浦浜 憲永 (URAHAMA NORINAGA)
 神戸大学・大学院保健学研究科・保健学研究員
 研究者番号：40403208

研究成果の概要： 私たちは、喫煙が動脈硬化を惹起する一因を解明するために、「喫煙によって低比重リポ蛋白 (LDL) サイズが小さくなる」という仮説を立て、アンケート調査と血液検査を行った。喫煙者集団と非喫煙者集団との間には小粒子 LDL を増加させる因子には差がなかったにも関わらず、驚くべきことに、その結果は予想とは逆で、若年者集団においては、短期間の喫煙によって小粒子 LDL が減少する傾向があることが示された。

喫煙習慣が心血管系に悪影響を及ぼすことは明らかであり、本研究の結果は喫煙を勧めるものでは決してないことを付記する。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	500,000	0	500,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,100,000	180,000	1,280,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード： 健康管理・たばこ・喫煙・小粒子低比重リポ蛋白・LDL

1. 研究開始当初の背景

喫煙の害が広く報じられて久しいが、これまでの様々な報告で、喫煙によって種々の病気（喫煙関連疾患）による死亡率が高くなることが示されている。喉頭がんや肺がんをはじめとする各部位のがんによる死亡のみならず、虚血性心疾患、肺気腫などのがん以外の疾患による死亡率も上昇することが広く知られてきている。

欧米先進国では、我が国に比べて早くから国家的にタバコ対策を推進してきたため、現在では、1人当たりのタバコの消費量が低下し、その結果として、上述した喫煙関連疾患も減少傾向になってきている。それに比して我が国では、喫煙が流行し始めたのが1970年代からであり、タバコ対策の取り組みの遅れもあり、1人当たりの年間喫煙本数は我が国がアメリカを凌駕しており、今後の喫煙関連疾患による健康被害が顕著になることが予想されている。喫煙による健康被害は、喫煙の流行から約30年遅れて現れてくると言われており、人口の高齢化と合わせて、さらに健康被害が拡大することが憂慮されている。

我が国における喫煙関連疾患による年間死亡者数は、1995年において約10万人（交通事故による年間死亡者数の約10倍）であり、我が国における最近30年間のタバコ消費量が横ばい状態であることから、喫煙関連疾患による年間死亡者数の上昇傾向は続いており、それを低下させるためのみならず、喫煙関連疾患による医療費の上昇を抑制するためにも、積極的な国家的タバコ対策が必要とされてきている。

我が国では、2003年5月に健康増進法が施行され、2004年5月には「タバコの規制に関する世界保健機関枠組条約（タバコ規制枠組条約）」が締結される（2005年2月発効）など、国家的にタバコ対策に取り組みつつあり、厚

生労働省の「健康日本21」でも、タバコ対策は大きな焦点の一つとなっている。さらに、2006年4月には禁煙治療が保険適応になり、「禁煙ガイドライン」や「禁煙治療のための標準手順書」が作成されるなど、実際の禁煙支援も充実しつつある。

タバコは「毒物の缶詰」と言われており、ニコチン、一酸化炭素、タール、カドミウム、ヒ素、シアン化水素、ダイオキシン等わかっているだけで、200種類以上の有害物質が含まれている。タールには数十種類もの発癌物質が含まれ、ダイオキシンとともに多くのがんを引き起こしているとされており、動脈硬化性病変とともに、喫煙関連疾患の双壁をなしている。喫煙によりがんが惹起されることは多くの一般の人が理解していることであるが、喫煙が動脈硬化性病変（狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、脳梗塞など）の一因となっていることは、がん程には知られていないようである。

動脈硬化性病変の危険因子としては、高血圧症、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙、加齢、家族歴が挙げられ、管理目標が設定されている。喫煙によって、一酸化炭素やニコチンが動脈壁を障害したり、動脈を収縮させたりして高血圧を惹起させ、インスリン抵抗性を増大させて糖尿病を増悪させるという機序が示されているが、喫煙が動脈硬化を生じさせる機序は未だ解明されていない点が多い。喫煙と脂質代謝との関連については、喫煙はその酸化ストレスにより低比重リポ蛋白（LDL）を酸化させ、動脈壁に取り込ませやすくとされている程度の報告しかない。

近年、LDLの中でも特に小さいサイズのLDL（small dense LDL: sd LDL）が通常サイズのLDLよりも動脈硬化を増悪させる因子（超悪玉コレステロール）として注目されている。現在までの報告によると、sd LDLを増加させ

る因子として、血清高比重リポ蛋白 (HDL) 値の低下、血清中性脂肪値の上昇、高血圧症、肥満が挙げられているが、喫煙との関連は指摘されていない。

大学の保健管理センターでは、その性質上、喫煙以外に動脈硬化性疾患の危険因子を有しない、いわゆる若年健常者を多く扱っており、彼らを対象にした臨床研究では、喫煙という単一因子が脂質代謝に及ぼす影響（喫煙により sd LDL が増加するかどうか）を解析することができると考えられる。

2. 研究の目的

前述したように、大学の保健管理センターでは、喫煙以外に動脈硬化性疾患の危険因子を有しない、いわゆる若年健常者を多く扱っており、さらに健康診断目的で採血を行う機会がある。その機会を利用し、喫煙者および非喫煙者において、LDL、ApoB をはじめとする種々の脂質代謝に関する項目を検査する。その際に個々の学生に対して生活習慣（現病歴、身長、体重、食生活、運動習慣、飲酒歴、家族歴、喫煙の有無、喫煙本数、喫煙年数など）についての詳細なアンケートを実施し、喫煙状況以外の背景も調査する。喫煙者と非喫煙者の採血データを比較する時には、このアンケート結果を用いて喫煙状況以外の生活習慣背景を一致させる。

メタボリックシンドロームが話題になる中、喫煙の有害性と心血管系リスクは国や文化の境界を越えており、タバコの使用はいかなる形式であっても心筋梗塞のリスクを増大させるとの最新の報告をふまえて、脂質代謝および動脈硬化に対する喫煙の影響の一端を解明することが本研究の目的であるが、具体的には、喫煙によって LDL サイズが低下することを証明し、喫煙が動脈硬化を増悪さ

せる病態の一つを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

健常若年学生の中で、喫煙者、非喫煙者それぞれ十数名ずつから採血をし、両群間で総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、ApoB 値、LDL/ApoB、LDL 相対的移動度 (LDL サイズを測定する簡便で安価な検査法) をはじめとする脂質関連項目や血糖値、インスリン値、肝機能、腎機能などを測定、比較し、有意差を検定する。喫煙以外の因子の脂質代謝への影響を排除する、あるいは最小限にするために、喫煙者と非喫煙者の、喫煙状況以外の背景や生活習慣を一致させることが重要である。両者ともに同じ大学の学生であるということだけでも、一般医療機関で実施する時と比較してかなり背景が一致していると想像されるが、採血と同時に生活習慣（現病歴、身長、体重、食生活、運動習慣、飲酒歴、家族歴、喫煙の有無、喫煙本数、喫煙年数など）についての詳細なアンケートを実施し、喫煙状況以外の背景や生活習慣を一致させた上で、喫煙者・非喫煙者両群間の比較検討を行うこと予定にしている。

4. 研究成果

本研究では、喫煙者集団と非喫煙者集団との違いは喫煙習慣の有無だけであり、前述の小粒子 LDL 増加因子には差がなかったにも関わらず、LDL 相対的移動度が異なる傾向が見られた。しかし、驚くべきことに、その傾向は私たちが予想していたものとは逆の傾向であり、非喫煙者集団に比べて喫煙者集団のほうが LDL 相対的移動度が小さく、かつ、喫煙者集団においては、Brinkman 指数 (1 日の喫煙本数 x 喫煙年数) が大きい者ほど LDL

相対的移動度が小さくなる傾向が見られた。
この結果は、対象とした若年者集団においては、短期間の喫煙によって小粒子 LDL が減少する、つまり短期間の喫煙が超悪玉コレステロールを少なくする傾向があるということを示している。

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 1 件)

- ① Urahama N, Iguchi G, Shimizu M, Fujihira K, Kobayashi S, Baba H. Smoking and small, dense low-density lipoprotein particles: cross-sectional study. Nicotine Tob Res (10): 1391-1395. 2008 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦浜 憲永 (URAHAMA NORINAGA)

神戸大学・大学院保健学研究科・保健学研究員

研究者番号：40403208

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし