

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07872

研究課題名(和文)新規指標を含む複数の酸化HDL種の測定に基づく脂質マネジメントの検討

研究課題名(英文)Lipid management based on multiple assays of oxidized HDL including its new marker

研究代表者

小谷 和彦 (KOTANI, KAZUHIKO)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：60335510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールは抗動脈硬化指標とされるが、HDLの質や機能の面を評価する必要性が議論されている。酸化HDLはその一つになり得る。ただし、酸化HDLには複数種の測定指標が見られており、その異同について検証した。酸化HDL種間では必ずしも一致した相関性を示すとは言えなかった。また、動脈硬化関連病態や疾患において特定の酸化HDLが差を示しやすいことも分かった。今回の結果は生体内の酸化HDLの多面的理解、また脂質・リポ蛋白管理における各種指標の測定意義に関して示唆を与える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールは抗動脈硬化指標として、酸化(ストレス)は動脈硬化指標として有名である。酸化変性修飾を受けたHDL、酸化HDLが測定できるようになり、酸化HDLの意味するところについての研究が求められている。酸化HDLの測定にはいくつかの方法があり、その異同を検証したところ、その測定結果は必ずしも同様の挙動をしないことが判明した。今回の結果は、生体内酸化HDLの多様性の認識、また病態解析や疾病管理に適用する際の酸化HDL種の考慮を促す点で意義深い。

研究成果の概要(英文)：A high level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the blood is widely accepted as an anti-atherosclerotic marker; however, recent studies indicate that the HDL quality as expressed by oxidized HDL (oxHDL) can be more important atherosclerotic marker than the HDL-cholesterol levels. When we compared several oxHDL markers in healthy subjects and patients with atherosclerotic diseases, there found to be a similarity and difference in the results observed among the markers. This suggests a variation of in vivo oxHDL status and a need of proper application of oxHDL markers to the clinical setting.

研究分野：動脈硬化学、脂質検査学、リポ蛋白代謝学

キーワード：HDL 酸化ストレスマーカー 活性酸素 心疾患 心血管病 臨床検査 病態解析 地域疫学

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心血管疾患を含む動脈硬化性疾患は、罹患者数の多い地域好発疾患の一つに挙げられる。同疾患は、死因の上位を占め、また療養に際して生活の質の低下要因になり得る。ゆえに、予防を含めての対策は課題であり、多数の研究が行われている。

動脈硬化性疾患の原因の一つとして脂質異常症は有名で、動脈硬化対策に向けてリポ蛋白に着目した研究も見られてきた。一般的に、血中の低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein : LDL) コレステロールの高値は動脈硬化指標とされ、この LDL に対して高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein : HDL) コレステロール (cholesterol : HDL-C) の高値は抗動脈硬化指標とみなされている。しかし、この HDL の抗動脈硬化性については、最近の研究から、HDL-C 値のみならず、HDL の質や機能の面から評価したほうが良い可能性が提唱されはじめた。

我々は、血中の HDL の酸化変性修飾をその質的指標と捉えて研究を進めている。ただし、この酸化 HDL については、検出の方法や原理に依拠して、複数種の指標が見られている。現時点で、それぞれの測定意義については十分に検証されていない。

2. 研究の目的

動脈硬化を来す病態や疾患において、酸化 HDL の multiple assays を実施し、酸化 HDL 種間の異同を観察する。もって諸病態・諸疾患での測定についての知見を蓄積し、酸化 HDL 種に対する理解を深め、その測定意義や同測定による脂質・リポ蛋白管理に言及することを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

予防医学や一般診療の現場において同意を得た対象者から、臨床情報および血液を得た。同一検体に対して、多酸化物反応型酸化 HDL、比較的多酸化物反応型酸化 HDL、特定の酸化物反応型酸化 HDL (マロンジアルデヒド-HDL、カルボキシメチルリジン-HDL、ヒドロキシノネナール-HDL) を免疫学的測定法で検出した。HDL 脂質膜の酸化度を過酸化脂質で測定する HDL 主座型酸化 HDL も化学的測定法で検出した。

得られたデータをもとに、病態や疾患の群間差については t 検定、2 検定、Wilcoxon 検定を用いて分析した。相関性についてはピアソン相関係数の検定で分析し、必要に合わせて調整因子を考慮した多変量解析を実施した。

研究の実施に際しては自治医科大学ならびに関連施設の倫理審査委員会の承認を受けた。対象者にはインフォームドコンセントを行って研究を実施した。

4. 研究成果

いくつかの検討を行ったが、そのうちの主たる成果を列記する。なお、検体量の不足があって全種の測定に及ばない場合も見られたが、可能な限りの測定に努めた。

(1) 酸化 HDL 種の相関性の検討

健常集団 (27 人、平均年齢 = 46 歳、男性 = 37%、平均 HDL-C = 61 mg/dL) を対象にした。6 種の同時測定では、各測定値間の相関係数は 0.01 ~ 0.81 と幅を認めた。なお、多酸化物反応型酸化 HDL は他の酸化 HDL 種と正相関する印象にあった。

(2) 喫煙での検討

非喫煙者集団 (64 人、平均年齢 = 55 歳、平均 HDL-C = 59 mg/dL) と喫煙者集団 (26 人、56 歳、HDL-C = 47 mg/dL) とで同時測定を実施した。酸化 HDL 種のいずれもが喫煙者群で高くなる傾向はあったが、特に多酸化物反応型酸化 HDL について、非喫煙者群に比べて喫煙者群で有意な高値がみられた (中央値 = 164 対 215 U/mL、 $p < 0.05$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

(3) 内臓肥満での検討

内臓脂肪型肥満の男性集団 (68 人、平均年齢 = 49 歳、平均 HDL-C = 49 mg/dL) とその対照集団 (58 人、49 歳、HDL-C = 59 mg/dL) とで同時測定を実施した。酸化 HDL 種のうちで、特に HDL 主座型酸化 HDL については、肥満群で有意な高値を示した (平均値 = 40 対 37 mOD/min、 $p < 0.05$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

(4) 脂肪肝での検討

脂肪肝の男性集団 (37 人、平均年齢 = 48 歳、平均 HDL-C = 56 mg/dL) とその対照集団 (22 人、平均年齢 = 48 歳) とで同時測定を実施した。特に多酸化物反応型酸化 HDL 種において、対照群に比べて脂肪肝群で有意に高値が見られた (平均値 = 35 対 107 U/mL、 $p < 0.01$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

(5) 心疾患での検討

非心疾患集団 (110 人、平均年齢 = 68 歳、平均 HDL-C = 57 mg/dL) と心疾患集団 (46 人、67 歳、HDL-C = 51 mg/dL) とで同時測定を実施した。非心疾患群に比べて、心疾患群では、多酸化物反

応型酸化 HDL 種 (平均値 = 179 対 220 U/mL、 $p < 0.05$) と比較的多酸化物反応型酸化 HDL とが有意な高値を示した (平均値 = 1.0 対 2.5 U/mL、 $p < 0.05$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

(6) サルコペニアでの検討

サルコペニアの軽度集団 (55 人、平均年齢 = 76 歳、平均 HDL-C = 65 mg/dL) と重度集団 (9 人、83 歳、HDL-C = 65 mg/dL) とで同時測定を行った。酸化 HDL 種の中で、特に多酸化物反応型の酸化 HDL は重度群で有意に高値を示した (中央値 = 187 対 150 U/mL、 $p < 0.05$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

(7) 睡眠時無呼吸症候群での検討

治療介入での前後比較試験についての検討も行った。睡眠時無呼吸症候群患者集団 (37 人、平均年齢 = 56 歳、平均 HDL-C = 50 mg/dL) における持続陽圧呼吸療法前後で比べると、多酸化物反応型酸化 HDL は有意に低下した (中央値 = 450 対 328 U/mL、 $p < 0.05$)。この差は HDL-C 値を調整しても有意であった。

総括

本研究から、酸化 HDL は、HDL-C と独立して病態や疾患に関係しており、HDL の酸化変性修飾を測定することで動脈硬化を来し得る対象者を抽出できる可能性が示された。すなわち、従来の HDL-C 値のみでの脂質管理に酸化 HDL を加味することが考慮され得る。同時に、酸化 HDL 種間の相関性を見ると、HDL の酸化変性修飾の測定と言っても一様ではなく、すなわちバリエーションに富むと言えた。実際に、本研究では、全般的に多酸化物反応型酸化 HDL が病態や疾患をより反映する傾向にあった。おそらく、その測定系のエピトープが酸化物を広く捉える特質に因ると思われる。他方で、HDL 主要型酸化酸化 HDL は比較的鋭敏に内臓肥満を捉えた。これは、特定の病態や疾患を観察したり管理したりするためには、測定すべき酸化 HDL 種を選定する必要性があることを示唆している。おそらく、今後も酸化 HDL に関する指標は開発されていくと考えられるが、その異同には注意を払う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miura K, Arai N, Goka R, Morimoto N, Watanabe S, Isoda N, Yamamoto H, Kotani K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Oxidized high-density lipoprotein shows a stepwise increase as fibrosis progresses in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 e239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10020239	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 Kotani K, Miura K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Smoking and oxidised high-density lipoprotein: a preliminary report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Med Sci Atheroscler Dis	6. 最初と最後の頁 e28-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/amsad.2021.105253	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 Kotani K, Miura K	4. 巻 5
2. 論文標題 Gamma-glutamyl transferase and oxidised high-density lipoprotein: a pilot study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch Med Sci Atheroscler Dis	6. 最初と最後の頁 e43-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/amsad.2020.95380	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 Suruga K, Miyoshi T, Kotani K, Ichikawa K, Miki T, Osawa K, Ejiri K, Toda H, Nakamura K, Morita H, Ito H.	4. 巻 324
2. 論文標題 Higher oxidized high-density lipoprotein to apolipoprotein A-I ratio is associated with high-risk coronary plaque characteristics determined by CT angiography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 193-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.09.060.	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 Saitsu, Kotani K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Oxidised high-density lipoprotein in sarcopenia: A pilot study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Med Sci Atheroscler Dis	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梅田啓, 島田尚登, 山根建樹, 松田謙, 北嘉昭, 大平善之, 持田淳美, 宮川和也, 武田弘志, 加藤徹, 岡田泰昌, 小谷和彦.
2. 発表標題 バレニクリンを用いた禁煙治療が血中の酸化High Density Lipoprotein濃度に及ぼす効果
3. 学会等名 第14回日本禁煙学会学術総会
4. 発表年 2022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
---------	---------