

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07933

研究課題名（和文）dysfunctional HDL-Cの新規測定法による、冠動脈疾患リスク評価

研究課題名（英文）The risk assessment of coronary artery diseases by a novel method to measure dysfunctional HDL-C

研究代表者

青山 琢磨（Aoyama, Takuma）

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：60422713

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、dysfunctional HDL-C (dHDL)が冠動脈狭窄に関与するかどうかを検討を行った。冠動脈CTを用いてA群、B群の2群に分け、A群：冠動脈狭窄75%以上かつ機能的虚血あり、B群：A群以外とした。両群に対して、dHDL、血清脂質等の採血、及び、心エコー、心電図等を施行した。研究開始から、2023年までに収集できた症例のデータ解析を行った。54症例がエントリーしており、A群が31症例、B群が23症例であった。両群のdHDL値は442ng/mlと460ng/mlでP=0.25で有意差を認めず、dHDLの値は、冠動脈硬化症の重症度と相関関係は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血性心疾患のリスクファクターとして、LDL-Cは重要であるが、善玉コレステロールと信じられていたHDL-Cの抗動脈硬化作用に疑問が投げられるようになった。最近、健常人のdHDL値と冠動脈石灰化との相関関係が報告された。そのため、当研究室で開発したdHDL測定系を用い、dHDLと冠動脈狭窄の関係を検討した。本研究では、冠動脈高度狭窄を有する患者群のdHDL値は、有さない患者群と比し低値であり、有意な差はなかった。従って、dHDLは、LDL-Cのような強い動脈硬化リスクファクターではないことが明らかになった。一方、本測定系で、虚血性心疾患の患者血清より、その濃度を測定できることを確認できた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated whether dysfunctional HDL-C (dHDL) is involved in coronary artery stenosis. Using coronary artery CT, patients were divided into two groups, Group A and Group B. Group A: patients with severe coronary artery stenosis of 75% or more and functional ischemia, and Group B: patients other than Group A. Both groups were subjected to blood sampling for dHDL, serum lipids and so on, as well as echocardiography and electrocardiograms. Data analysis was performed on patients who participated in this study from the start of the study through 2023. 54 cases were enrolled, with 31 cases in Group A and 23 in Group B. The dHDL levels of the two groups were 442ng/ml (Group A) and 460ng/ml (Group B), respectively, with no significant difference at P=0.25. We could not find that correlation between the dHDL level and the severity of coronary artery sclerosis.

研究分野：脂質異常症

キーワード：変性HDLコレステロール 冠動脈硬化症 LOX-1

1. 研究開始当初の背景

日本では、心疾患、脳血管疾患が死亡原因の上位を占めており、その多くが動脈硬化に起因している。虚血性心疾患のリスクファクターには、高血圧、糖尿病、脂質異常症等が挙げられるが、GDMTを行っていても、冠動脈狭窄進展する事は珍しくなく、確実な虚血性心疾患の予防には繋がらない。最近、脂質代謝に関して、悪玉コレステロールである LDL-C のみならず、善玉コレステロールと信じられていた HDL-C の抗動脈硬化作用に疑問が投げられるようになった。1997 年に発見された LOX-1 は、血管内皮細胞の酸化 LDL-C 受容体 (*Nature* 1997; 386: 73-7)として働く一方、新たに、変性 HDL-C (dHDL)の受容体の機能をもつ事が明らかになった (*J Clin Invest.* 2011; 121:2693-708)。これを利用し LOX-1 の結合する dHDL の新規の測定法を確立した(*J Atheroscler Thromb.* 2019; 26: 947-958)。dHDL が、虚血性心疾患のリスクファクターかどうかの検討は未だ報告がなく、新規測定法を用い、これを明らかにする研究である。

2. 研究の目的

新規システムにて計測した dHDL が、如何に虚血性心疾患のリスク因子として作用するかを明らかにしていく事が目的であり、先駆的で独自の研究となる。dHDL と LOX-1 の結合を利用した独自の dHDL 測定系を用いて、虚血性心疾患精査にて来院した患者の血中 dHDL を中心とした脂質関連検査を行う。そして、LOX-1 によってプラークに取り込まれる dHDL が、GDMT に基づいた LDL-C 低下療法中でも、冠動脈狭窄を来してしまうという原因の可能性を探り、LDL-C 低下療法下でも生じる冠動脈硬化に対して、dHDL を低下させることにより虚血性心疾患発症を防ぐ新規治療の可能性を探る。

3. 研究の方法

320 列マルチスライス冠動脈 CT を用いて冠動脈狭窄度を評価した同意を得られた症例を A 群、B 群の 2 群に分ける。A 群: 冠動脈狭窄 75% かつ機能的虚血あり、B 群: A 群以外とした。両群に、dHDL、血清脂質等 及び 心エコー、心電図等を施行し、比較検討する。A 群には、冠動脈造影、血管内超音波装置にて、脂質成分のプラーク内の組織性状の定量解析を行う。適応症例では、方向性冠動脈粥腫切除術を施行し、採取プラークの免疫組織標本作製し、病理学的検討を加える。その後、両群は、GDMT に従い、LDL-C 値を 100mg/dl 未満に保ち、1 年後、2 年後に冠動脈 CT 評価を中心とした同様な評価を施行する。主要心イベント MACE (心臓死、心筋梗塞発症、対象病変の再 PCI、心臓バイパス術)の有無についても検討する。

4. 研究成果

本研究では、虚血性心疾患を疑った54名の冠動脈CT施行患者に対して検討を行なった。32名は男性、22名は女性であった。A群(冠動脈高度狭窄を認めた症例)、B群(高度狭窄を認めていない症例)での男女比に有意差はなかった。平均年齢はA群74歳B群69歳、BMIは、A群24.5、B群23.5と両群に有意差はなかった。その他、冠動脈リスクである高血圧、HbA1c、喫煙に関してもA群、B群で有意差はなく、心不全マーカーNT-proBNPも両群で有意差はなかった。一方、脂質関連のデータ解析ではTGに関しては、A群では116.9mg/dl、B群は、121.4mg/dlであり、両群で有意差は認めなかったが、LDL-Cに関しては、A群では88.6mg/dl、B群は、115.2mg/dlであり、 $p<0.05$ と有意差を認め、A群でスタチン投与等による適切な脂質コントロールへの介入がなされていたと考えられる。一方、HDL-Cは、A群46.6mg/dl、B群55.0mg/dlであり、LDL-Cと同様に、A群で低下しており、有意な低下を認めた($P<0.03$)。これは、動脈硬化促進因子であるLDL-C低値にコントロールされているA群において、善玉コレステロールであるHDL-Cが低値であり、冠動脈動脈硬化進展の要因であることが示唆され、従来からの報告に合致する結果であった。今回の研究において最も注視していたdHDL値は、冠動脈高度狭窄を認めたA群で442ng/ml、冠動脈高度狭窄を認めないB群で460ng/mlで $P=0.25$ で有意差を認めず、dHDLが動脈硬化促進因子であるという知見は得られなかった。しかしながら、これまで、新規dHDL測定系は、健常者検体のみの測定に限られていたが、冠動脈硬化を有する患者においてもdHDLの測定が可能であることが示された事は有意義であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	垣野 明美 (Kakino Akemi) (00534637)	信州大学・学術研究院医学系・助教 (13601)	
研究分担者	沢村 達也 (Sawamura Tatsuya) (30243033)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	川崎 雅規 (Kawasaki Masanori) (50214630)	岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師 (13701)	

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