

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08439

研究課題名(和文) 低HDL血症に対する冠動脈疾患克服の新戦略：家族性高コレステロール血症での検討

研究課題名(英文) Development of a new strategy for low HDL in homogyous FH patients

研究代表者

池脇 克則 (Ikewaki, Katsunori)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・教授)

研究者番号：40287199

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)：家族性高コレステロール血症ホモ接合体(FH-homo)は極めて動脈硬化リスクの高い遺伝疾患である。FH-homoの動脈硬化リスクを付加的に増加させるのが低HDL血症であるが、本研究では低HDL血症の原因を明らかにすることを目的として、7名のFH-homo患者を対象として安定同位体を使った代謝検査を実施した。その結果、HDLの主要構成アポ蛋白であるA-I、A-IIともに約50%の異化亢進を認めこれが低HDL血症の原因であった。今後、CETP阻害薬のようなHDL異化速度を低下させる薬剤によって低HDL血症を改善させることが、FHホモ接合体の新規動脈硬化治療戦略として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FH homozygotes needs early and effective treatment. The present study discovered that increased catabolic rate caused low HDL-C, another additive atheroscleritic risk. Based on our findings, we may develop a new therapy to normalize catabolism to reduce the risk in FH homozygotes.

研究成果の概要(英文)：FH homozygote is considered to be very high risk for atherosclerosis. Low HDL-C contribute in part for the increased atherosclerosis risk. Therefore, we aimed to elucidate kinetic pathophysiology for low HDL. We performed in vivo kinetic studies using endogenously-labeled stable isotope in 7 FH homozygotes. Kinetic studies revealed that fractional catabolic rates of apoA-I and apoA-II, major constituents of HDL, were markedly increased by about 50% as compared with control subjects with relatively unchanged synthetic rates. Therefore, low HDL levels was primarily due to increased catabolism in FH homozygotes. These findings may imply that therapy such as CETP inhibitors can normalized increased catabolic rates, thereby normalizing HDL-C in FH homozygotes. This may be a novel therapeutic strategy for treatment-resistant homozygous FH patients.

研究分野：lipid metabolism

キーワード：FH HDL apoA-I apoA-II stable isotope catabolism

## 1. 研究の背景と目的

低 HDL 血症は、残存リスクを構成する脂質代謝異常である。低 HDL 血症には様々な病態があり、家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia, FH)でも低 HDL 血症を呈するが知られている。FH の病態の主体は LDL 代謝障害であるが、低 HDL 血症の合併がさらに冠動脈硬化症(CAD)のリスクを高める。また FH では、HDL 機能の一部が障害されているとの報告もある。現在まで、FH における低 HDL 血症のトレーサーを使った体内代謝動態の報告は極めて限定的で、また HDL 機能についても全容解明には程遠いのが現状である。研究代表者はトレーサー研究と HDL 機能研究に豊富な実績を有しており、本研究では、FH ホモ接合体(HoFH)患者を対象に安定同位体を使ったトレーサー研究を実施して HDL 代謝動態を解明する。

## 2. 研究方法

### 1) 対象

ホモ接合体(Ho) FH 患者 7 名、健常者 4 名

### 2) アポ蛋白代謝実験 2H3-leucine(Cambridge Isotope) 10mg/kg

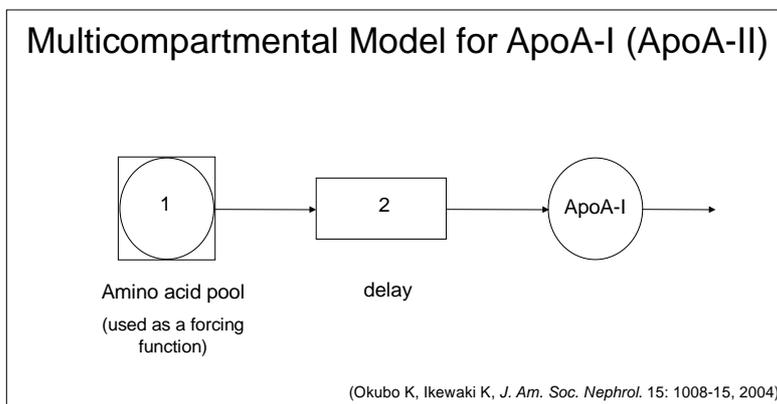
採血スケジュール: 前、10、30、60min、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48、72、96hour

### 3) サンプル処理

血清分離後、超遠心法にて HDL を分画する。加水分解、アミノ酸修飾を行ない、ガスクロマトグラム質量分析計(H5975, アジレント・テクノロジー、現有機器)に注入し、tracer/tracee (T/T) ratio を測定する。血清 0.3ml を陰イオン交換樹脂にかけてアミノ酸を抽出する。アミノ酸修飾は、N-heptafluorobutyl isobutyl ester 法で行ない GC-MS で T/T ratio を測定した。

### 4) HDL 代謝モデルを使った代謝パラメーターの算出

通常はモデリング専門家が行う作業であるが、研究代表者は NIH 留学中に SAMMII を使ったマルチコンパートメントモデル構築技術を習得した。今回は、透析患者の HDL 代謝研究で使用したモデル(右記)を使用した。

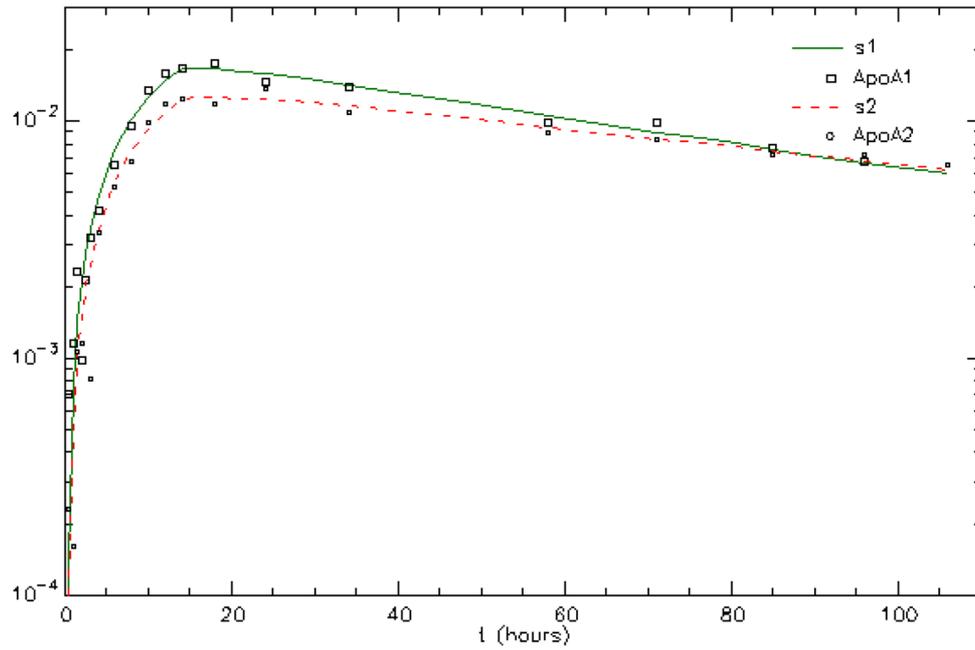


## 2. 研究結果

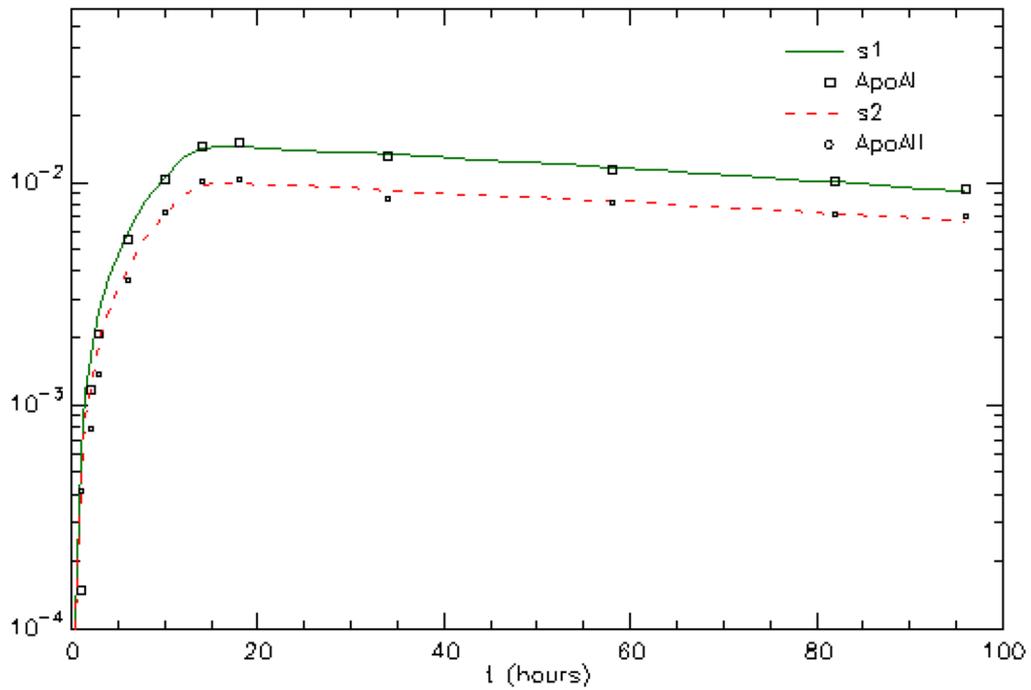
### 1) アポ蛋白 A-I&A-II の tracer/trace curve

点は GC-MS で測定した T/T ratio で、実線/破線は SAAMII で fitting した曲線である。

Ho-FH の 1 例



健常者の 1 例



### HoFHと健常者の fitting curves の比較

HoFH のピークの T/T ratio がアポ A-I(緑)、A-II(赤)ともに高値であり、ピークを迎える時間も早い。ピーク後の curves の傾きも HoFH が健常者に比較して大きい。すなわち、HoFH ではアポ A-I、A-II の異化が亢進していることを示している。

### 2) アポ蛋白 A-I、A-II の代謝パラメーター

	ApoA-I			ApoA-II		
	濃度	異化	産生	濃度	異化	産生
HoFH						
1	79	0.297	9.376	17.300	0.296	2.049
2	56	0.473	10.602	27.800	0.352	3.912
3	69	0.415	11.454	14.500	0.362	2.098
4	88	0.453	15.946	10.700	0.446	1.908
5	49	0.491	9.624	14.500	0.436	2.531
6	79	0.424	13.383	16.300	0.422	2.750
7	83	0.485	16.105			
健常者						0.000
1	118	0.251	11.833	25.500	0.224	2.285
2	71	0.376	10.684	29.300	0.248	2.902
3	93	0.257	9.546	30.400	0.166	2.023
4	105	0.255	10.706	30.000	0.367	4.399
HoFH						
平均	71.857	0.434	12.356	16.850	0.386	2.541
標準偏差	13.463	0.062	2.625	5.312	0.054	0.678
健常者比較	-26%	53%	16%	-42%	53%	-12%
健常者						
平均	96.750	0.285	10.692	28.800	0.251	2.902
標準偏差	17.297	0.053	0.809	1.946	0.073	0.921
t-test	0.040	0.005	0.293	0.005	0.017	0.542

アポ蛋白 A-I、A-II ともに異化速度(FCR)が健常者に比較して 53%増加した。一方、産生速度(PR)には有意の差を認めなかった。以上より、HoFH での低 HDL 血症の原因は、HDL の異化亢進であることが明らかになった。

### 3. まとめ

先行研究では、主任研究者らが1名の FH ホモ接合体を対象にした代謝実験のみであった。今回7名の FH ホモ接合体患者を対象として、最新の代謝実験手技を使った点では世界初の FH ホモ接合体患者の HDL 代謝と言える。主たる新知見は、著明な HDL アポ蛋白の異化亢進であるが、7名中6名の患者で観察された点から、信憑性

が極めて高いと考える。異化亢進による低 HDL 血症が HoFH の付加的なリスク増加要因であり、CETP 阻害薬のような異化亢進を是正する薬剤によって、低 HDL 血症を正常化することによって HoFH のリスク軽減につながる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kuroda M, Bujo H, Yokote K, Murano T, Yamaguchi T, Ogura M, Ikewaki K, Koseki M, Takeuchi Y, Nakatsuka A, Hori M, Matsuki K, Miida T, Yokoyama S, Wada J, Harada-Shiba M	4. 巻 28
2. 論文標題 Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 679-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17051	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, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, Tsukamoto K, Dobashi K, Nakamura K, Hori M, Matsuki K, Yamashita S, Yokoyama S, Kawashiri MA, Harada-Shiba M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 791-801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17052	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 Komatsu T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Hayashi K, Tamura K, Sato H, Sasaki M, Nishida T, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ikewaki K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Atorvastatin Reduces Circulating S100A12 Levels in Patients with Carotid Atherosclerotic Plaques - A Link with Plaque Inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 775-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.61630	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 Umezawa A, Maruyama C, Endo Y, Suenaga Y, Shijo Y, Kameyama N, Sato A, Nishitani A, Ayaori M, Waki M, Teramoto T, Ikewaki K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of Dietary Education Program for the Japan Diet on Cholesterol Efflux Capacity: A Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62832	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 Ogura M, Toyoda Y, Sakiyama M, Kawamura Y, Nakayama A, Yamanashi Y, Takada T, Shimizu S, Higashino T, Nakajima M, Naito M, Hishida A, Kawai S, Okada R, Sasaki M, Ayaori M, Suzuki H, Takata K, Ikwaki K, Harada-Shiba M, Shinomiya N, Matsuo H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Increase of serum uric acid levels associated with APOE 2 haplotype: a clinico-genetic investigation and in vivo approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 1727-1733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00609-w.	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 Hisauchi I, Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Koshikawa Y, Ukaji T, Nakamura H, Mizutani Y, Taguchi I, Nakajima T, Mutoh M, Ikwaki K.	4. 巻 27
2. 論文標題 High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity as a Novel Prognostic Surrogate for Coronary Artery Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 0-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.59279	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 Chizuko Maruyama, Yuri Shijo, Noriko Kameyama, Ariko Umezawa, Aisa Sato, Ai Nishitani, Makoto Ayaori, Katsunori Ikwaki, Masako Waki, Tamio Teramoto	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of nutrition education program for the Japan Diet on serum LDL-cholesterol in patients with dyslipidemia: a randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 0-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.60376	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 佐々木誠、江崎裕敬、綾織誠人、政木隆博、越智小枝、三宅隆之、谷脇正哲、荒川純子、末永由美子、遠藤康弘、桜田真己、松浦知和、池脇克則
2. 発表標題 コレステロール搬出反応(CEC)の冠動脈疾患予測因子としての意義 - 新規糖尿病関連マーカーを加えた解析から -
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤康弘、佐々木誠、寺本麻菜美、末永由美子、綾織誠人、中山秀章、井上雄一、池脇克則
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群患者におけるコレステロール引き抜き能とoxLp(a)との関連性についての検討
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅澤愛理子、丸山千寿子、四條裕里、亀山詞子、佐藤愛紗、西谷藍、池脇克則、綾織誠人脇昌子、寺本民生
2. 発表標題 脂質異常症患者における食物摂取頻度と血中LDL-C濃度の関連（簡易式食物摂取頻度調査票を用いた検討）
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki M, Ezaki H, Ayaori M, Takahiro M, Ochi S, Arakawa J, Suenaga Y, Endo Y, Teramoto M, Sakurada M, Matsuura T, Ikewaki K
2. 発表標題 Cholesterol efflux capacity (CEC) as a negative predictor of coronary artery disease -From the analysis with newly discovered glycometabolic parameters-
3. 学会等名 ISA2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Endo Y, Sasaki M, Teramoto M, Arakawa J, Suenaga Y, Ayaori M, Nakayama H, Inoue Y, Ikewaki K
2. 発表標題 Impaired HDL Functions and Increased Inflammation in Patients with Sleep Apnea Syndrome
3. 学会等名 ISA2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Umezawa A, Maruyama C, Yuri S, Kameyama N, Aisa S, Nishitani A, Ikewaki K, Ayaori M, Waki M, Teramoto T
2. 発表標題 Negative (or Unfavorable) Impacts of Ready-made And Dining Out Types Dishes On Metabolic Parameters In Japanese Patients With Dyslipidemia
3. 学会等名 ISA2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maruyama C, Shijo Y, Kameyama N, Umezawa A, Sato A, Nishitani A, Ayaori M, Ikewaki K, Waki M, Teramoto T
2. 発表標題 Effects of nutrition education program for the Japan Diet on serum lipids concentrations in patients with dyslipidemia: a randomized controlled trial
3. 学会等名 ISA2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木誠、江崎裕敬、綾織誠人、政木隆博、越智小枝、三宅隆之、谷脇正哲、荒川純子、末永由美子、遠藤康弘、桜田真己、松浦知和、池脇克則
2. 発表標題 冠動脈疾患患者におけるコレステロール搬出反応(CEC)と血中アンシポイエチン様因子2(ANGPTL2)濃度
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Endo, Makoto Sasaki, Junko Arakawa, Yumiko Suenaga, Hideaki Nakayama, Yuichi Inoue, Katsunori Ikewaki
2. 発表標題 Sleep Apnea Syndrome Attenuates HDL function
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒川純子、綾織誠人、佐々木誠、遠藤康弘、末永由美子、寺本麻菜美、池脇克則
2. 発表標題 肝臓特異的NPC2過剰発現は低HDL血症を惹起しコレステロール逆転送系を抑制する
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅澤愛理子、丸山千寿子、四條裕里、亀山詞子、佐藤愛紗、遠藤康弘、末永由美子、西谷藍、綾織誠人、脇昌子、寺本民生、池脇克則
2. 発表標題 日本食」摂取を推奨する栄養指導がHDL Cholesterol Efflux Capacity(CEC)と血中抗酸化物質及び抗酸化能に及ぼす影響
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀山詞子、丸山千寿子、四條裕里、梅澤愛理子、佐藤愛紗、綾織誠人、池脇克則、脇昌子、寺本民生
2. 発表標題 脂質異常症患者における糖・脂質代謝指標に関連する食品群の横断的検討
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池脇克則、佐々木誠、川尻剛照、多田隼人
2. 発表標題 シトステロール血症の治療標的
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makoto Sasaki, Hiroataka Ezaki, Makoto Ayaori, Masaki Takahiro, Sae Ochi, Junko Arakawa, Yumiko Suenaga, Yasuhiro Endo, Manami Teramoto, Masami Sakurada, Tomokazu Matsuura, Katsunori Ikewaki
2. 発表標題 Lack of association of high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity (CEC) with glycometabolic parameters in patients with ischemic heart disease
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junko Arakawa, Makoto Sasaki, Yasuhiro Endo, Manami Teramoto, Yumiko Suenaga, Makoto Ayaori, Katsunori Ikewaki
2. 発表標題 Hepatic NPC2 Overexpression Impairs Reverse Cholesterol Transport by Modulating Production of Bile Acids and HDL Metabolism
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Endo, Makoto Sasaki, Manami Teramoto, Junko Arakawa, Yumiko Suenaga, Makoto Ayaori, Hideaki Nakayama, Yuichi Inoue, Katsunori Ikewaki
2. 発表標題 Patients With Sleep Apnea Syndrome have HDL Dysfunction Which Was Not Rescued By Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021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	小倉 正恒  (Ogura Masatune)  (30532486)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長    (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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	末永 由美子  (Suenaga Yumiko)  (30815337)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・助教   (82406)	
研究分担者	佐々木 誠  (Sasaki Makoto)  (60837251)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・助教   (82406)	

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