

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590757

研究課題名(和文)n-3系不飽和脂肪酸の虚血性心疾患予防効果：LDLコレステロール機能による検討

研究課題名(英文)Effects of n-3 unsaturated fatty acid on ischemic heart disease: evaluation of LDL cholesterol function

研究代表者

谷 樹昌(Tani, Shigemasa)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：30451347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：高中性脂肪血症患者をEPA投与群とコントロール群(各72症例)に無作為割り付けをした。EPA群ではLDL-CとHDL-C値は変化を認めなかったが、有意なLDL粒子径の増加とTG-rich lipoproteins(TRLs)の減少を認めた。更にEPA/アラキドン酸(AA)比はLDL粒子径増加の独立した因子であった。TRLsとLDL粒子径の変化率は負相関を認めた。EPA投与はTG代謝を改善することによってLDL粒子径を増加させる。649例の外来患者を対象の横断研究ではDHA、EPAが高濃度の集団ではと冠動脈疾患罹患率が低値でかつ、抗動脈硬化作用を有するapoA-1が高値であった。

研究成果の概要(英文)：Hypertriglyceridemic subjects were randomly assigned to a control group or an EPA group. In the EPA group, the serum LDL-C and HDL-C levels remained unchanged, but there was a significant increase in LDL size and a significant decrease in TG-rich lipoproteins (TRLs) levels. Elevation of EPA/AA was an independent variable associated with the increase in LDL size. Negative correlations were found between TRLs and LDL particle size. EPA administration increases LDL size by improving TG metabolism, and EPA/AA may be useful markers of increased LDL size. The cross-sectional study suggested that higher serum levels of EPA and DHA derived from fish consumption are associated with lower coronary artery disease prevalence even in an urban environment in Japan. Higher EPA and DHA levels were independent variables of a higher apoA-1 level.

研究分野：社会医学

科研費の分科・細目：疫学・予防医学

キーワード：エイコサペンタエン酸 ドコサヘキサエン酸 冠動脈疾患 血清脂質

1. 研究開始当初の背景

戦後、食生活の欧米化により冠動脈(CAD)の原因である LDL-C 値は米国人と同程度になった。しかしながら日本人の CAD 罹患率は先進諸国と比較して極めて低い。このように日本人の動脈硬化の発症病理、進展度は欧米諸国の人々とは異なる可能性が示唆される。申請者らも近年、日本人は脂質低下療法による冠動脈硬化進展抑制の効果は欧米人に比べて良好であることを報告してきている。

一方、疫学的研究で魚類摂取率と CAD 罹患率は負の相関関係があることが示されている。動脈硬化進展に大きく関与している LDL-C を構成しているリポタンパクである LDL は粒子径が異なる不均一な分子の集合体であり、その粒子径によって動脈壁に及ぼす効果が大きく異なることが指摘されており、小粒子の LDL がより動脈硬化惹起に作用する。

日本人は高い魚類摂取率を示しており、それによって獲得される n-3 系不飽和脂肪酸が LDL の粒子サイズの変化に影響を及ぼしている可能性が一部示唆されている。

本研究計画は n-3 系不飽和脂肪酸のまだ解明されていない LDL-C の機能を大きく司る LDL 粒子径へ及ぼすメカニズムを明らかにし、新たな臨床応用へ展開するための基盤研究を行う。計画を進めていくうえで、申請者は次のような予備的研究結果を得ている。

- (1) 日本人の冠動脈硬化進展抑制は欧米人を対象にしたものより低容量のスタチン、あるいは低い LDL-C の低下率でも認められる(Tani, et al, Am J Cardiol 2003, 2005, Tani et al. Circ J 2010)
- (2) スタチンの冠動脈硬化進展抑制は LDL-C の低下よりは apoB/apoA-1 の低下率が重要である (Tani, et al, Am J Cardiol 2010)
- (3) CAD 患者ではスタチンを用いて同程度

に LDL-C を低下させても非 CAD 患者に比較して LDL 粒子径は小さい(谷、第 74 回日本循環器学会学術総会 2010)。

- (4) パイロット研究：EPA 製剤の投与により LDL の粒子径の増加を認め、EPA の抗動脈硬化作用の一端が示唆された(第 75 回日本循環器学会学術総会 2011 抄録提出)
- (5) パイロット研究：700 例を対象にした検討では EPA、DHA 上位 4 分位が CAD 罹患抑制に関与する独立因子であることが示された(オッズ比：0.56, 95%CI：0.32-0.99, P<0.05、オッズ比：0.48 95%CI：0.27-0.85, P<0.05)(第 75 回日本循環器学会学術総会 2011 抄録提出)

2. 研究の目的

日本人の CAD の低罹患率の要因として魚類摂取によって得られる n-3 系不飽和脂肪酸が関与しているとい仮説のもと、以下の研究を行う。

- (1) 横断的研究：駿河台日本大学コホート研究の登録者をもとに血中 n-3 系不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸：EPA、ドキシヘキサエン酸：DHA)濃度と LDL コレステロール(LDL-C)の機能の指標である LDL 粒子径、及び CAD 罹患率との関係の検討。
- (2) 前向き介入試験：EPA 製剤投与による LDL-C 粒子サイズ、CAD 関連マーカーの変化、及び頸動脈硬化進展に及ぼす効果の検討。

3. 研究の方法

- (1) 血清 n-3 系不飽和脂肪酸(EPA、DHA)濃度と LDL 粒子径、CAD 関連物質マーカーと CAD 罹患率の関係を検討する(横断研究)
- (2) EPA 製剤投与による LDL 粒子径の変化の評価、および頸動脈硬化進展抑制効果

の検討(介入試験)の2つの研究を並行して行う。

- (3) 申請者はこれまで良好な日本人の動脈硬化に対する治療効果を見出しており、これは日本人の魚類摂取から得られる n-3 系不飽和脂肪酸が関与しているとの仮説を立てている。CAD の予防効果のメカニズムを n-3 系不飽和脂肪酸が LDL-C の機能に及ぼす効果に焦点を当てて解明を試みる

4. 研究成果

(1) 高中性脂肪血症を有する症例を対象に EPA 投与 (n=72) とコントロール群(n=72)に無作為に割り付けした。EPA 投与群では中性脂肪代謝の改善とそれに伴い LDL 粒子径の増加を認めていた。LDL 粒子径の独立した予測因子は EPA 関連マーカー(投与 6 ヶ月後の EPA と EPA/AA、EPA と EPA/AA の変化率)であった。更に中性脂肪代謝改善に伴って低下した中性脂肪代謝関連因子(TRLs)は LDL 粒子径とは負の相関関係を認めており、中性脂肪代謝改善が LDL 粒子径の増加に関与していることが示唆された。EPA 投与後の EPA 値と EPA/AA は LDL 粒子径の有用な指標になる可能性がある(発表論文 1)。

(2) 駿河台日本大学病院の循環器外来に定期受診している連続 700 例の横断試験である。血清 EPA 値と DHA 濃度と CAD 罹患率と血清脂質マーカーについて検討を行った。EPA,DHA 濃度を 4 分位にしたところいずれも上位 4 分位は 1 分位に比較して CAD 罹患率が有意に低率であった。更に EPA,DHA 値と抗動脈硬化作用を有するアポリポ蛋白 A1 は正相関を示しており。EPA,DHA 値の高い集団の低 CAD 罹患率と血清アポリポ蛋白 A1 の高値には関連があることが示唆された(発表論文 2)。

(3) 可溶性トロンボモジュリン(sTM)は血管内皮障害のマーカーとして有用であり、n3-系不飽和脂肪酸との関係は不明である。冠危険因子で補正した多変量解析では、DHA ($\beta=-0.218$, $p<0.05$)は sTM 値の独立した負の予測因子であったが、EPA は予測因子とはなり得なかった。よって EPA と DHA の心血管保護効果の相違に関しては不明な点が多いが、DHA は血管内皮障害の抑制効果を有する可能性がある(発表論文 1)。

(4) 駿河台日本大学病院の循環器外来に定期受診している連続 700 例の横断試験である。EPA と DHA の CAD 罹患率の相違を AA(アラキドン酸)で補正して比較検討を行った。すなわち EPA/AA と DHA/AA を 5 分位で CAD 罹患率を比較したところ、EPA/AA の上位 5 分位は 1 分位に比較して有意に CAD 罹患率が低率であったが、DHA/AA では CAD 罹患率に差を認めなかった。詳細なメカニズムに関しては今後の検討課題であるが EPA と DHA の作用の相違を示した有意義な検討である(現在論文投稿中)。

(5) 本研究も目的は CAD 既往でスタチン製剤が投与されている症例に対する EPA の LDL 及び HDL の機能に及ぼす効果に関する検討である。CAD 既往例を対象に EPA 投与群(n=60)、コントロール群(n=60)に無作為割り付けを行った。1 次エンドポイントは LDL 機能の指標である sd-LDL, apoB, LDL 粒子径の変化、及び HDL 機能の指標である HDL subclass, CETP, apoA1 の変化である。現在データ解析中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Kawauchi K, Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association of n-3 polyunsaturated fatty

acids with soluble thrombomodulin as a marker of endothelial damage: A cross-sectional pilot study. J Cardiol. 2014 doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.004 (査読有)
Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association of atherosclerosis-related markers and its relationship to n-3 polyunsaturated fatty acids levels with a prevalence of coronary artery disease in an urban area in Japan. Heart Vessels. 2013 Dec 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24309896. (査読有)
Tani S, Nagao K, Matsumoto M, Hirayama A. Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low-density lipoprotein particle size by improving triglyceridemetabolism in patients with hypertriglyceridemia. Circ J. 2013;77:2349-57. (査読有)

[学会発表] (計 6 件)

Tani, Nagao, Matsumoto, Onikura, Ashida, Kawauchi, Hirayama Highly purified eicosapentaenoic acid may increase the low-density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia European Society of Cardiology Congress, Amsterdam, Netherlands, 2013, 9/2

Kawauchi, Tani, Matsumoto, Onikura, Nagao, Ashida, Hirayama Potential preventive effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on vascular endothelial damage: evaluation with soluble thrombomodulin European Society of Cardiology Congress, Amsterdam, Netherlands, 2013, 9/2.

Tani, Nagao, Kawamata, Furuya, Takahashi, Iida, Matsumoto, Kobari, Washio, Hirayama: Highly Purified Eicosapentaenoic Acid May Increase the LDL-particle Size by Improving Triglyceride Metabolism in Patients with Hypertriglyceridemia. The 77th

Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 横浜, 2013.3/16
Tani, Nagao, Kawamata, Furuya, Takahashi, Iida, Matsumoto, Kobari, Washio, Kazato, Hirayama: Association of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Coronary Artery Disease Morbidity with Atherosclerosis-Related Markers. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 横浜, 2013.3/16
Tani, Nagao, Kawamata, Furuya, Takahashi, Iida, Matsumoto, Kobari, Washio, Kazato, Hirayama: Fish Consumption-derived High Eicosapentaenoic Acid / Arachidonic Acid Ratio May Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk: Implication of Atherosclerotic Cardiovascular Biomarker. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 横浜, 2013.3/17

谷, 長尾, 川俣, 古屋, 高橋, 飯田, 松本, 小張, 鷺尾, 風戸, 平山 内科パネルディスカッション2: 冠動脈イベントを予測できるか? 血清エイコサペンタエン酸 / アラキドンサン酸 (EPA/AA) 比は冠動脈疾患発症の予測バイオマーカーになるか 第26回日本冠疾患学会学術集会 2012 12/5 東京

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者氏名

谷 樹昌 (TANI, Shigemasa)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号: 30451347

(2) 連携研究者

長尾 建 (NAGAO Ken)

日本大学・医学部

研究所教授

研究者番号：90207978

平山 篤志 (HIRAYAMA Atsushi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：50459880