

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：32686

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659310

研究課題名(和文)高密度リポタンパク質の粒子形態の多様性と脂質代謝異常リスク関連

研究課題名(英文)Relationship between high-density lipoprotein particles and dyslipidemia risk

研究代表者

田淵 眞理 (TABUCHI, Mari)

立教大学・理学部・准教授

研究者番号：60380086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、動脈硬化症、心筋梗塞、糖尿病、高脂血症等の患者が急増し、医療や救急現場では脂質異常を従来以上に精度よく診断できる技術が求められている。本研究では、健康診断項目の1つにもなっている高密度リポタンパク質(HDL)の粒子形態と生活習慣との相関を調べることにより、脂質異常のリスクを予測できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The increasing number of patients with coronary heart disease and cerebral infarctions has become a critical global problem. This study in normolipidemic subjects included extensive morphological and biochemical analyses to investigate the relationship between the size of HDL and dyslipidemia risk.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：リポタンパク質 脂質異常 生活習慣 動脈硬化症

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体内でコレステロールの輸送を司るリポタンパク質は、心筋梗塞・動脈硬化症・糖尿病等の日本人の主要な死因原因を占める疾病と重大な因果関係をもつことから、リポタンパク質の精度の高い計測は、健康診断で欠かせない。リポタンパク質は、密度により大きく分けて、低密度リポタンパク質LDLと高密度リポタンパク質HDLに分類され、健康診断項目にもなっている。LDLは一般に動脈硬化症と正の、HDLは動脈硬化症と負の相関をもつとされているが、近年 CETP 欠損症の報告 (*Atherosclerosis* 58,175(1985)) により、HDLの量が高くても必ずしも高脂血症のリスクが低いとは限らないことがわかり、この20~30年ほどの間、HDLに関する研究が国内外で盛んに行われている。HDLはさらにいくつかの亜画分に分類される。その量比や粒子サイズの変化と疾病との相関は様々研究されているが、HDL粒子の形態と脂質代謝異常との相関についての報告はこれまでにない。

(2) HDLは一般に密度が高いほど、粒子サイズが小さいと考えられてきた。しかし、我々は、脂質代謝異常の患者のHDLにおいて、偶然にも密度が高くても、必ずしも粒子サイズが小さくないことを見出した。フィブラート系薬剤による治療過程でHDL亜画分に従来と異なる形態変化が認められたものである。さらには、健常者においても異常形態が認められた。このことは少なからず、HDLの形態の詳細な研究によって疾病の診断や治療に有用な情報が得られる可能性が高い。

2. 研究の目的

(1) このように、動脈硬化症、心筋梗塞、糖尿病、高脂血症等の脂質異常を従来以上に精度よく診断できる技術が求められており、HDLの粒子形態は、その1つの候補になることが期待される。そこで本研究では、ベース

となる健常者のHDLの形態の多様性を調べ、HDLの粒子形態と脂質代謝異常のリスクとの相関を明らかにすることを目的とした。

(2) 具体的には、HDLの粒子形態の性別や年齢などによる多様性を調べ、喫煙や食生活などの生活習慣の因子とHDLの粒子形態との相関を明らかにし、HDLの形態観察によって、脂質代謝異常のリスクを予測できるか否かを調べることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、健常者100例を対象とし、HDLの形態の多様性を調べた。検体は、各研究機関の倫理委員会の承認後、予め書面による同意を得た健常者ボランティアを対象とし、採血、生活習慣のアンケートにより得た。各血液からは、HDL粒子および生化学検査値を得た。HDLは超遠心により、HH(高密度HDL画分)とHL(低密度HDL画分)に分画精製した。HDLの粒子形態は、走査プローブ顕微鏡を用いて、各検体より最低100個のHDL粒子の画像をとりこみ、粒子解析ソフトにより、粒子サイズを計算した。粒子サイズの結果を生化学検査値や生活習慣のアンケート結果と対比し、相関を調べた。

4. 研究成果

(1) 各検体のHDLのサイズの平均値は、HH、HLとも直径2~15nmの範囲内であるが、個体によってサイズの傾向に大きな違いがあることがわかった。HH、HLともに2nm程度の小さいもの、いずれも十数nmで大きいもの、両者の差が大きいもの等が認められた。また大きくわけて2つのパターンが存在した。HH>HLのタイプとHH<HLのタイプである。粒子サイズやタイプと年齢、性別等との明確な相関は認められなかった。一般的にはHDLの密度とサイズは逆相関、つまり密度が高いほどHDLのサイズは小さい; HH<HLと考えられているが、健常

者にもHH > HLという逆転タイプが約半数(100例中49例)存在することが明らかになった。先に我々は脂質異常患者において、逆転タイプが存在することを見出しているが、今回、健常者にも存在することが明らかになった。このことは、逆転タイプは、脂質異常予備群と関連があるのではないかと考えられた。

(2)そこで、生化学検査値と比較した。一般に動脈硬化の指標の1つとして使われている、LDLとHDLの比とHDLのサイズとの相関を調べた。動脈硬化指数は一般に加齢とともに増加傾向にある。そこで、年齢ごとに調べた。その結果、HLのサイズが大きいほど動脈硬化指数は小さく、HHのサイズが大きいほど動脈硬化指数は高い値を示した。つまり、逆転タイプは動脈硬化指数が高値であった。このことから、逆転タイプは脂質異常と関連があることが示唆された。

(3)一般に、脂質異常は生活習慣と密接な関連がある。間食や外食の回数が多く、乱れた食習慣では、動脈硬化指数が増加する。また、ジョギング・ウォーキング等の適度な運動習慣は、動脈硬化指数を低下させることが知られている。そこで、これら生活習慣とHDLサイズとの相関を調べた。その結果、逆転タイプでは、食生活の乱れが多く、ほとんど運動習慣がないことがわかった。つまり、生活習慣の質の低下は、本来小さいサイズであるはずのHHのサイズを大きくし、本来大きいサイズであるはずのHLのサイズを小さくすることがわかった。また、喫煙や飲酒は、HDLの粒子サイズを全体的に小さくすることがわかった。その上で、食生活の乱れは、HHのサイズを大きくするが、運動習慣があれば、HLのサイズを大きくしていることがわかった。このことから、逆転タイプは生活習慣の質の低下を、正常タイプは生活習慣が良好であることを意味することがわかった。先に、HDLの粒子サイズには固体差による

多様性があり、両者とも極端に小さなサイズのHDL粒子のものが存在したが、小さな粒子は喫煙や飲酒に関係していることがわかった。また、粒子サイズの多様性は、生活習慣と密接に相関していることがわかった。

(4)以上のことから、HDLのサイズと脂質異常と密接な関係があり、HDLの形態観察によって脂質異常の予測ができることが本研究で明らかになった。さらには、HDLはこれまで善玉コレステロールとよばれ、動脈硬化症とは負の相関にあることが知られていたが、本研究の結果により、HDL粒子内にも必ずしも良い粒子とは限らない粒子が存在しており、それは、特にHHのサイズが大きく、HLのサイズが小さい、つまり一般と逆になる際に生じていることが明らかになった。これは乱れた生活習慣により生じることがわかった。このことは、これまではHDLの量のみの議論がされてきたが、HDL粒子の質的な変化が生じていることが示唆された。

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 2 件)

Mari Tabuchi, Makoto Seo, Takayuki Inoue, Takeshi Ikeda, Akinori Kogure, Ikuo Inoue, Shigehiro Katayama, Toshiyuki Matsunaga, Akira Hara, and Tsugikazu Komoda, Geometrical Separation Method for Lipoproteins Using Bioformulated-Fiber Matrix Electrophoresis: Size of High-Density Lipoprotein Does Not Reflect Its Density Anal. Chem. 2011, 83, 1131-1136.
doi.org/10.1021/ac102402c

[学会発表](計 1 件)

Seo M, Inoue I, Katayama S, Awata T, Murakoshi T, "Simvastatin induces human PPAR α /gamma expression and activation

in HepG2 cells.”「第44回日本動脈硬化学
会総会・学術集会」2012.7.20,福岡

〔図書〕(計 1 件)

Mari Tabuchi, Tsugikazu Komoda, HDL
handbook second edition, academic Press,
Editor Tsugikazu Komoda 2013、pp1-8.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

田淵 眞理 (TABUCHI Mari)

立教大学・理学部化学科・准教授

研究者番号：60380086

(2)研究分担者

瀬尾 誠 (SEO Makoto)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：10406473

(3)連携研究者

松永 俊之 (MATSUNAGA Toshiyuki)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80306274