

like oxidized low density lipoprotein receptor-1 gene through GC box motif. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323: 1116-1123, 2004

2. 学会発表,

- 1) Noriaki Kume, Kazutaka Hayashida, Toru Kita: Oxidized LDL receptors in atherosclerotic vascular diseases. 第68回日本循環器学会シンポジウム、Molecular mechanism of atherosclerosis. 2004年3月28日、東京
- 2) Noriaki Kume, Toru Kita: Oxidized LDL receptors and atherogenesis. 13th International Vascular Biology Meeting, Workshop. 2004年6月1日、トロント、カナダ
- 3) 久米典昭、北 徹: 酸化LDL受容体LOX-1と粥状動脈硬化、第46回日本脂質生化学会、シンポジウム、2004年6月19日、熊本
- 4) Noriaki Kume, Toru Kita: Pathophysiology of LOX-1 and its relation to atherosclerotic plaque rupture. 第36回日本動脈硬化学会、Forum 2, Plaque instability: From molecular mechanisms to clinical applications. 2004年7月24日、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

本態性高血圧症例における血中アディポネクチン濃度と心肥大との関連

分担研究者 松澤佑次 財団法人住友病院 院長
研究協力者 有田幸生 財団法人住友病院 循環器科
平岡久豊 財団法人住友病院 循環器科

研究要旨

【目的】 心血管病の独立した危険因子である心肥大に対する内臓脂肪蓄積およびアディポサイトカインの一つであるアディポネクチン血中濃度の意義を検討する。【方法および結果】 内臓脂肪面積を測定した症例において心エコーにて左室心筋重量係数(LVMI)を測定し、アディポネクチン血中濃度(log-AN)およびRLP-cを含む脂質代謝異常について検討した。Log-ANは内臓脂肪面積(VFA)と有意に逆相関を認めた。LVMIはBMI、VFAや拡張期血圧と有意な正相関を認め、log-ANと逆相関を認めた。【総括】 血中AN濃度は独立した左室肥大予測因子と考えられた。

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積はマルチプルリスクファクター症候群、つまりメタボリックシンドロームの基盤となっている。一方、心肥大は心血管病発症の独立した危険因子であり、疫学的に肥満との関連が報告されている。ANは脂肪組織特異的に分泌される抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用を有する血漿蛋白で、最近心肥大抑制作用を有することが報告された。今回心肥大に対する内臓脂肪蓄積、AN血中濃度との関連について検討した。

B. 研究方法

66例の本態性高血圧症例を対象とし、冠動脈疾患、心筋症、弁膜症、腎不全、糖尿病症例は除外した。心エコーにて左室心筋重量係数を測定し、腹部CTにて内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)を測定し、血中AN濃度はELISAにて測定した。

C. 研究結果

log ANはBMI、VFA、TG、RLP-c、LVMIと有意な負の相関を認め、HDL-cと正の相関を認めた。一方LVMIもBMI、VFAや拡張期血圧と有意な正相関を認めたが、SFAとは相関を認めなかった。多変量解析にてlog ANは単独でLVMIと独立した相関を認めた。

D. 考察

これまでの報告同様、左室心筋重量係数はBMI、拡張期血圧と相関を認め、さらにVFAと相関を認めた。血中アディポネクチン濃度は左室心筋重量係数と強い逆相関を認めた。メタボリックシンドロームにおいてアディポネクチン血中濃度低下より心肥大が引き起こされる可能性が示唆された。

E. 結論

内臓脂肪蓄積を基盤としたメタボリックシンドロームは心肥大と関連し、血中アディポネクチン濃度が診断マーカーとして有用であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 第69回 日本循環器学会総会 Association of Hypoadiponectinemia with Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension

H. 知的財産権の出願

なし

研究要旨

動脈硬化の進展はリスクファクターが重積することにより促進することが知られている。近年、これまで考えられていた個々の危険因子のレベルと比較して、軽度の各代謝異常が重なることにより冠動脈疾患のハイリスクな病態が存在することが明らかになった(メタボリックシンドローム、MS)。しかしながら、本病態における脂質代謝異常と動脈硬化の進展の関係は明らかになっていない。本研究は、MSにおける動脈硬化の進展と動脈硬化惹起性リポ蛋白の関与を明らかにする。一般住民対象対象にMS 52名における血中酸化LDL、小粒子高密度LDLと頸動脈内膜中膜肥厚度(IMT)の関連を検討した。MSでは、年齢、性別を一致させた対照に比べてIMTが有意に高値だった。血中酸化LDL、小粒子高密度LDLともに高値であり、これらの異常リポ蛋白の増加が動脈硬化を進展させる一因である可能性がある。

A. 研究目的

虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は複数のリスクファクターにより引き起こされる。脂質代謝異常においてはLDLコレステロールに加え、トリグリセリドやHDLコレステロール、レムナント等の動脈硬化惹起性リポ蛋白が関与することが知られている。このように動脈硬化の進展は各々の危険因子の程度によって画一的でなく、危険因子の重積に着目する必要がある。本研究の目的は、動脈硬化の進展とリスクファクターの重積の関与を明らかにするために、軽度のリスクファクターを重積する病態であるMSに着目し、一般住民より同定したMSの動脈硬化の進展と本病態における脂質代謝異常の意義を明らかにする。

B. 研究方法

住民健診受診者620名の中からMSと診断した52名（抽出率8.3%）および年齢、性別を一致させた対照46名を対象に、動脈硬化の進展程度の指標として、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を超音波法により計測した。MSは、NCEP-ATP III（2001）およびウエスト径は日本肥満学会における内臓肥満のスクリーニング値を用いて診断した。血圧、血清総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセリド値、マロンジアルデヒド化（MDA-）LDL値、LDL粒子サイズを測定した。これらの危険因子とIMTについて統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

本研究の過程において個人名は特定されないようにコード化した。

C&D. 研究結果と考察

住民健診受診者の中からMSと診断した52名および年齢、性別を一致させた対照46名の間で、喫煙率、糖尿病の合併率は差異を認めなかった。

各指標を検討すると、平均年齢は、 63 ± 11 才および 63 ± 9 才であり、MSにおいて、最高血圧（ 136 ± 21 mmHg vs 122 ± 16 mmHg, $P < 0.05$ ）、空腹時血糖値（ 124 ± 19 mg/dl vs 110 ± 16 mg/dl, $P < 0.05$ ）が対照に比べ有意に高値だった。LDL-C値は有意な差はみられず、HDLコレステロール値、トリグリセリド値はMSで低値および高値の傾向がみられた。ウエスト径は、MSで有意に高値だった。

IMTは、MSおよび対照で、 0.97 ± 0.09 mmおよび 0.85 ± 0.05 mmと有意にMSが高値であった（ $P < 0.01$ ）。血中酸化LDL（MDA-LDL）値は、MSで有意に高値だった（ 135 ± 17 IU vs 102 ± 19 IU, $P < 0.05$ ）

（図1）。LDL粒子径は、MSで 24.8 ± 0.8 nm、対照で 25.8 ± 0.8 nmとMSで有意に低値だった（ $P < 0.05$ ）（図2）。

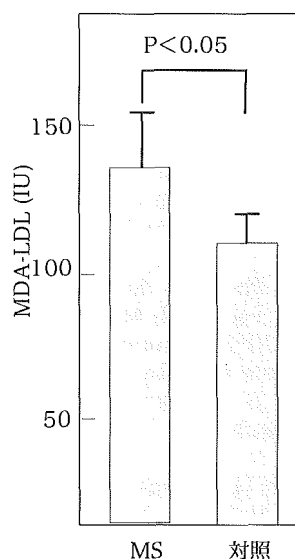


図1 酸化LDL濃度の比較

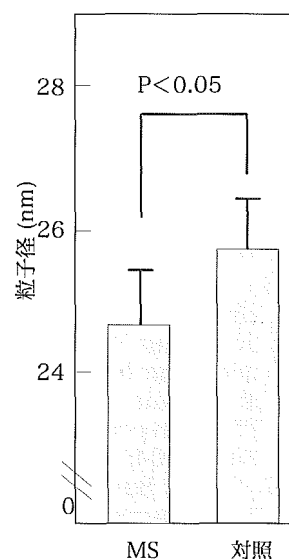


図2 LDL粒子径の比較

E. 研究結果と考察

今回の一般住民の未治療のMSにおける解析から、MSでは同一年齢に比べて頸動脈内膜中膜肥厚度が増大し、動脈硬化が進展していることが示唆された。その病態として、脂質代謝異常を検討した結果、血中酸化LDL濃度の増加およびLDL粒子径の低下が認められた。これらの結果は、MSにおける動脈硬化の進展に、LDL-Cは差異がないにもかかわらず、動脈硬化惹起性リポ蛋白が増加し、このことが動脈硬化の進展に関与する可能性を示した。今後、症例数を増加させるとともに、各々のリスクファクターの重積度と動脈硬化の進展、さらにその病態について検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1: Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. The roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Dec 21; [Epub ahead of print]
- 2: Seki N, Bujo H, Jiang M, Shibasaki M, Takahashi K, Hashimoto N, Saito Y. A potent activator of PPARalpha and gamma reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*. 2005;178:1-7.
- 3: Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Ishikawa K, Yagui K, Hashimoto N, Noda K, Nakamura T, Yano S, Saito Y. Impaired glucose tolerance is accompanied by decreased insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. *Diabetologia*. 2004;47:1847-53.
- 4: Shibasaki M, Bujo H, Kobayashi H, Takahashi K, Saito Y. Statins as a possible distribution modulator of bone marrow-derived smooth muscle cells in plaques? *Atherosclerosis*. 2004;176:427-8.
- 5: Yoshida Y, Hashimoto N, Tokuyama Y, Kitagawa H, Takahashi K, Yagui K, Kanatsuka A, Bujo H, Higurashi M, Miyazawa S, Yoshida S, Saito Y. Effects of weight loss in obese subjects with normal fasting plasma glucose or impaired glucose tolerance on insulin release and insulin resistance according to a minimal model analysis. *Metabolism*. 2004;53:1095-100.
- 6: Tanaga K, Bujo H, Zhu Y, Kanaki T, Hirayama S, Takahashi K, Inoue M, Mikami K, Schneider WJ, Saito Y. LRP1B attenuates the migration of smooth muscle cells by reducing membrane localization of urokinase and PDGF receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1422-8
- 7: Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Ohwaki K, Jiang M, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, Takahashi K, Schneider WJ, Saito Y. LR11, an LDL Receptor Gene Family Member, Is a Novel Regulator of Smooth Muscle Cell Migration. *Circ Res*. 2004; 94:752-8

8: Yamazaki K, Bujo H, Taira K, Ito N, Shibasaki M, Takahashi K, Saito Y. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL in the patients with familial combined hyperlipidemia and its relation with the hepatic lipase activity. *Atherosclerosis*. 2004;172:181-7.

9: Fujita Y, Ezura Y, Emi M, Sato K, Takada D, Iino Y, Katayama Y, Takahashi K, Kamimura K, Bujo H, Saito Y. Hypercholesterolemia associated with splice-junction variation of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) gene. *J Hum Genet*. 2004;49:24-8.

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

メタボリックシンドロームにおける高レムナント蛋白血症の意義

分担研究者 今泉 勉 久留米大学第三内科 主任教授
研究協力者 足達 寿 久留米大学第三内科 助教授
古木久美子 久留米大学第三内科 助手

研究要旨

【目的】 多人数の一般住民検診においてレムナントリポ蛋白を測定し、メタボリックシンドロームとの関連について検討する。【方法】 1999年より福岡県田主丸町で施行した約1,500人の住民を対象に、レムナントリポ蛋白を測定し、メタボリックシンドロームの各々のコンポーネントとその重積におけるレムナントリポ蛋白の値を検討した。【結果】 レムナントリポ蛋白は内臓肥満、高血圧、高中性脂肪血症、糖代謝異常と密接に関連しており、その背後にインスリン抵抗性の存在が示唆された。【総括】 メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性は同一ではないが、本研究はレムナントリポ蛋白とメタボリックシンドロームの関連を示した最初の報告である。

A. 研究目的

レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-c) は、動脈硬化性疾患を惹起するコレステロールとして知られ、冠動脈疾患、脳梗塞、末梢動脈硬化において有意に高値であるとの報告がみられる。しかし、我が国における疫学的なエビデンスは乏しく、欧米の成績もフラミンガム研究など一部の研究で認められるに過ぎない。一方、近年、メタボリックシンドロームという概念が提唱され、これまでインスリン抵抗性症候群と言われてきた病態を踏まえ、さらに簡便かつ軽度な異常値の設定で、これまで見逃されてきた多くのハイリスク患者を拾い上げることが可能になった。RLP-cは、糖尿病患者で上昇することが知られており、また、高脂血症薬の影響を受けるため、それらを除外した集団で、メタボリックシンドロームとの関連を検討することが必要である。従って、我々はいわゆるnon-diabeticsにおいて、メタボリックシンドロームの各々のコンポーネントとその重積におけるレムナントリポ蛋白の値を評価し、RLP-cのメタボリックシンドロームにおける位置付けについて検討を試みた。

B. 研究方法

1999年5月より福岡県浮羽郡田主丸町で住民検診を行い、同年7月までに検診を受けた1,492名のうち、早朝空腹時に採血可能であった1,465名にRLP-cを測定した。さらにこの中から空腹時血糖が126mg/dl以上のもの、またはヘモグロビンA1cが6.0%以上のもの（合計122人）、さらに糖尿病薬服用者やインスリン注射中のもの（合計40人）、高脂血症薬服用中の者（71人）を除いた1,261名を分析対象者とし、メタボリックシンドロームの各々のコンポーネント（waist径、血圧、HDL-c、中性脂肪、血糖値）との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、久留米大学での倫理委員会で承認

されており、また、受診者本人からは署名によるinformed consentを得ている。

C. 研究結果

RLP-cと有意な関連を示した因子は、単変量解析の結果、waist径($p<0.001$)、収縮期血圧($p<0.05$)、HDL-c($p<0.001$, inversely)、中性脂肪($p<0.001$)、血糖値($p<0.05$)であり、血糖値とインスリン値から計算可能なインスリン抵抗性の指標であるHOMA指数も有意($p<0.001$)な関連を示した。また、メタボリックシンドロームのコンポーネント以外では、総コレステロール($p<0.001$)、喫煙習慣($p<0.05$)もRLP-cと有意な関連を示した。

一方、メタボリックシンドロームのコンポーネントの数によって層化し、年齢、性、降圧薬治療の有無で補正したRLP-cの補正平均値は、コンポーネント数が3つ以上の群で、急激にRLP-c値(7.9mg/dl)が上昇($p<0.001$ for trend)することが示された。

D. 考察

RLP-cは、冠動脈疾患の新しい危険因子として、注目されるようになってきた。RLP-cは、測定法が開発されて10数年しか経過しておらず、未だに明らかにされていない点が多い。疫学データでは、本邦からは大西ら(Atherosclerosis, 2002)が、472名の検診受診者を対象にRLP-cとインスリン抵抗性の密接な正の関連を報告している。

今回の我々の研究では、約1,500名の検診受診者から、1,465名という多人数に対してRLP-cを測定した。本研究では前述の大西らの報告を基にRLP-cと最近のトピックスであるメタボリックシンドロームとの関連を検討した。メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性症候群と同一ではないが、インスリン抵抗性がその源流となるものであり、我々の結果でもインスリン抵抗性の指標として疫学的にも頻用されて

いるHOMA指数はRLP-cと有意に強い正の関連を認めた。

RLP-cが高値とされる7.5mg/dl以上の異常者は男性65名、女性75名の合計140名（全体の約10%）であるが、いわゆるメタボリックシンドロームであると言われるコンポーネントが3つ以上ある群では、年齢、性、降圧薬治療の有無で補正したRLP-cの補正平均が7.9mg/dlであり、コンポーネントが0の群(2.7mg/dl)、1の群(3.6mg/dl)、2つの群(4.7mg/dl)に比べて、極めて高値であることが示された。従って、臨床的な意義としてRLP-cが7.9mg/dl以上である場合は、その背景にメタボリックシンドロームが存在することが示唆された。

さらに、RLP-cは総コレステロールや喫煙習慣とも有意に関連することから、久木山らの報告(Circulation 99: 2858-2860, 1999)のように、冠疾患イベントを予知する最も強い因子である可能性が示唆された。

E. 結論

本研究を通じて、RLP-cはメタボリックシンドロームのコンポーネントと強い関連を有し、そのコンポーネントの重積数から見た考察では、RLP-cが7.9mg/dl以上である場合は、その背景にメタボリックシンドロームが存在し、冠疾患発症を警戒すべき危険域であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

学会発表など

1. Adachi H, Tsuruta M, Imaizumi T. Association of plasma remnant-like particle cholesterol with insulin resistance in a Japanese general population. The American Heart Association's 73th Scientific Sessions, New Orleans, USA, 2000
2. 鶴田 真、足達 寿、今泉 勉：地域集団におけるレムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C) とインスリン抵抗性の関連性. 第64回日本循環器学会総会. 大阪、2000
3. Satoh A, Adachi H, Hiratsuka A, Enomoto M, Hirai Y, Imaizumi T: Association of plasma remnant-like particle cholesterol with insulin resistance in a Japanese general population. The 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sao Paulo, Brazil, 2004
4. 足達 寿、竹内智宏、今泉 勉：高レムナント血症. 薬物療法の適応とそのタイミング. 山田信博編、メジカルビュー社、東京：101-105, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

血管内皮リパーゼが脂質代謝および冠動脈疾患へ及ぼす影響に関する研究

分担研究者 横山光宏 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学 教授
研究協力者 平田健一 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学 講師
藤岡由夫 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学 講師

研究要旨

【目的】トリグリセリドリパーゼファミリーに属する新規リパーゼである血管内皮リパーゼ (endothelial lipase:EL) がヒトにおける脂質代謝や心筋梗塞発症に及ぼす影響を検討する。【方法】ヒトELに対するモノクローナル抗体を作成し、血漿中のELを測定するELISAを開発し、EL蛋白量の測定法を作成する。またELの遺伝子多型と高脂血症、心筋梗塞発症との関連性を検討する。【結果】モノクローナル抗体を3種類作成し、サンドイッチELISAの系を作成した。584C/T遺伝子多型においてT allele frequencyは急性心筋梗塞群で優位に低かった。【総括】ELは脂質代謝や心筋梗塞発症の成因に関連する可能性がある。

A. 研究目的

血管内皮リパーゼ (endothelial lipase:EL) はトリグリセリドリパーゼファミリーに属する新規のリパーゼであり、高比重リポ蛋白質 (high density lipoprotein: HDL) の代謝を制御している。また、ノックアウトマウスを用いた研究からELが動脈硬化や炎症の制御に関与していることが明らかとなっている。しかし、ヒトにおいてELが脂質代謝や動脈硬化に関与しているかどうかは不明である。私達はヒトにおいてELの血中濃度およびEL遺伝子の polymorphism を調べ、高脂血症や虚血性心疾患との関与を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) ヒト血中EL蛋白量の測定法の開発

ヒトELに対する異なったエピトープを認識する少なくとも2種類のモノクローナル抗体を作成し、血漿中のELを測定するELISAを開発し、EL蛋白量の測定法を作成する。まず、日本人におけるELの正常値を決定する。そして、高脂血症、心筋梗塞などの動脈硬化疾患のEL濃度を測定し、高脂血症、虚血性心疾患とELの関連性について検討する。

(2) EL遺伝子の多型性と高脂血症、虚血性心疾患の関連性の検討

DeLemosらの報告によるとEL遺伝子に17個の遺伝子多型が存在し、そのうち4つはアミノ酸の変異を認め(Gly26Ser, Thr111Ile, Thr298Ser, Asn396Ser)、2つはプロモーター領域(-410C/G, -303A/C) に位置していたことから機能的に意味があると考えられている。584C/Tをはじめとしていくつかの遺伝子多型性が報告されている。私達は高脂血症患者および虚血性心疾患患者のgenomic DNAを用いてELの遺伝子多型、特に584C/Tと高脂血症、虚血性心疾患との関連性を検討する。

C. 研究結果

(1) ヒト血中EL蛋白量の測定法の開発

ヒトELに対するモノクローナル抗体を3種類作成し、これらの抗体を用いてサンドイッチELISAの系を作成した。これらの3種類のいずれの組み合わせでもELISAの測定系は可能であり、ELはヒト血中では2量体として存在すると考えられた。

(2) EL遺伝子の多型性と高脂血症、急性心筋梗塞の関連性の検討

584C/T遺伝子多型を検討したところT allele frequencyは急性心筋梗塞群で優位に低く、T alleleはHDLとは関係なく急性心筋梗塞の発症を抑制すると考えられた。

D. 考察

ELはヒトにおいても脂質代謝や急性心筋梗塞の成因に関連する可能性があり、今後症例を重ねて検討していく意義があると考えられる。

E. 結論

ELは脂質代謝や心筋梗塞発症の成因に関連する可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishida T, Choi SY, Kundu RK, Spin J, Yamashita T, Hirata KI, Kojima Y, Yokoyama M, Cooper AD, Quertermous T. Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *J Biol Chem* 279: 45085-92, 2004
2. Kojima Y, Hirata K, Ishida T, Shimokawa Y, Inoue N, Kawashima S, Quertermous T, Yokoyama M. Endothelial lipase modulates monocyte adhesion to the vessel wall; A potential role in inflammation. *J Biol Chem* 2004 Dec 24;279(52):54032-8

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

メタボリック症候群と冠動脈疾患：有病率と脂質代謝異常の特徴

分担研究者 代田浩之 順天堂大学循環器内科 教授
研究協力者 大村寛敏 順天堂大学循環器内科
宮崎哲朗 順天堂大学循環器内科
久米淳美 順天堂大学循環器内科

研究要旨

【目的】近年、メタボリック症候群（MS）が動脈硬化発症および進展のリスクとして注目されている。MSの病態には複数の危険因子が関与しているが、今回我々は、脂質代謝異常の観点からその特徴を検討する。【方法】冠動脈造影を実施した患者を対象として、有意冠動脈狭窄の有無により冠動脈疾患（CAD）群と非CAD群に分けた。MSはNCEP ATP-IIIの診断基準を改変してもちいて診断し、CAD合併の有無によるMS有病率やMSにおける脂質代謝異常を検討する。【結果】CAD群におけるMS有病率は非CAD群に比べ有意に高率で、MSの脂質代謝異常の特徴としてsmall, dense LDLの存在が確認された。MS因子を持ち合わせる毎にLDL粒子は小型化し、その被酸化性も亢進していくことが確認された。このことから、MSが本邦においてもCADリスクになりうる可能性が示唆され、脂質代謝異常の結果、LDLは小型化するとともに酸化変性を起こし易い状態にあり、酸化LDL生成の亢進が動脈硬化発症や進展に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、メタボリック症候群（MS）が動脈硬化発症および進展において、LDL-Cに次ぐリスクとして注目を浴びている。MSの病態には遺伝的因子以外に生活習慣が重要で、内臓脂肪やインスリン抵抗性を基盤とした代謝異常・高血圧が相互に関与している。その診断基準が確立されていないこともあり、MSに関する本邦のデータの集積は少ない。今回の我々の研究の目的は、臨床的に冠動脈疾患（CAD）におけるMSの有病率を確認し、またMSにおける脂質代謝異常の特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は1996年1月から1997年2月までに当院において冠動脈造影検査を施行した連続症例で、慢性肝炎や肝硬変、血液透析患者、高脂血症治療薬および抗酸化作用を有する薬剤内服患者を除外した102例。少なくとも主要冠動脈の1枝に有意狭窄病変を認める症例をCADと定義した。MSはNCEP ATP-IIIが提唱するMSの診断基準に準じたが、腹部肥満を男女ともにBMI 25Kg/m²で定義してもちいた。また各症例は研究参加に対して同意を得た。血清脂質の測定は早朝空腹時に行なった。LDLの被酸化性は以下の2つの方法で測定；①血漿およびLDL分画中の過酸化脂質濃度（TBARS）、②Esterbauerらの方法に従い5μMの硫酸銅触媒下での酸化反応中に生成する共役ジエンを吸光度計で観察しlag time（分）を算出。LDL粒子径はKraussらの方法に基づいて電気泳動法で主要粒子径をLDL-PPDとして計測し、LDL分画中構成脂質成分は酵素法を用いて測定し、一粒子当たりで比較するためにLowry法で測定したLDL蛋白量で除したもの（wt/wt）を用いて比較検討した。

統計学的検定は2群の平均値の差はun-paired Student's t 検定、割合はχ²検定を用いて行なった。2変数間の単相関はPearsonの相関係数を用いて検定し、多変数における独立性の検討をStepwise-regressionを用いて検定を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究の過程において個人名が特定されないようにコード化した。

C. 研究結果

1. MSの有病率：全症例におけるMS有病率は34%であったが、CADの有無別に検討すると、CAD患者のMS有病率は45%と非CAD患者の18%に比べて有意に高かった(p=0.0041)。
2. MSの特徴：年齢は2群間に差がなかった。MS群においてBMIが有意に高値(25.1±3.7 vs. 22.4±2.9; p=0.0001)を示し、高血圧や糖尿病の罹病率も高かった。血清脂質ではMS群において有意にTGは高値(189±71 vs. 114±52 mg/dL; p<0.0001)かつHDL-Cは低値(37±10 vs. 51±15; mg/dL p<0.0001)を示したが、TCおよびLDL-Cレベルには2群間で差は認めなかった。LDL粒子径は有意にMS群で小型化(25.2±0.6 vs. 25.6±0.6; p=0.019)し、血清のTBARSも高値傾向(2.2±1.3 vs. 1.8±0.9 nmol MDA/ml; p=NS)を示した。MS群のlag timeは42.8±5.1分で非MS群の46.6±8.7分に比べて有意に短縮(p=0.018)していた。
3. MSとLDL粒子サイズ：前述のごとくMSにおいてはLDLが小型化していることが確認されたが、さらにMS因子の保有数と粒子径とのあいだには負の相関関係(R=-0.34, p<0.0001)を認め、MS因子が増える毎にLDL粒子は小型していくことが確認された。また、LDL粒子径はlag timeと正相関(R=0.32, p<0.005)を示すことから、

MSにおける脂質代謝異常の結果、LDL粒子は小型化するとともに酸化変性を起こし易く、酸化LDLの生成が亢進している可能性が示唆される。

D. 考察

CAD患者におけるMS有病率が45%と高率であることは、本邦においてもMSがCAD発症もしくは進展のリスクである可能性が示唆される。MSにおける脂質代謝異常の特徴としてsmall, dense LDLの生成が確認され、LDL粒子の小型化と被酸化性の亢進により、動脈硬化惹起性の酸化LDLが過剰生成されることが、MSの動脈硬化の病態生理の一因であると考えられる。

E. 結論

MSは本邦においても冠動脈疾患のリスクと成りうると考えられ、その病態の一因として、small, dense LDL形成および過剰な酸化LDL生成が考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. 大村寛敏, 代田浩之他 冠動脈疾患におけるLDLの被酸化性とその粒子径の関連およびLDL分画中構成脂質成分についての検討. 動脈硬化 4・5: 147-155; 1998
2. Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al. Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. Atherosclerosis 142: 179-184; 1999
3. Satoshi Sunayama, Yoshiro Watanabe, Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al. Effects of troglitazone on atherogenic lipoprotein phenotype in coronary patients with insulin resistance. Atherosclerosis 146: 187-193; 1999
4. Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al. Lipid compositional differences of small, dense Low-density lipoprotein particle influence its oxidative susceptibility: possible implication of
5. increased risk of coronary artery disease in subjects with phenotypeB. Metabolism 51: 1081-1087; 2002
6. Tetsuro Miyazaki, Kazunori Shimada, Osamu Sato, Kazuo Kotani, Atsumi Kume, Katushiko Sumiyoshi, Yayoi Sato, Hirotohi Ohmura, Yoshiro Watanabe, Hiroshi Mokuno and Hiroyuki Daida. Circulating malondi-aldehyde-modified LDL and atherogenic lipoprotein profiles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis in press.
7. 大村寛敏, 代田浩之: 高コレステロール血症診療の意義とEBM. 動脈硬化予防2: 26-36; 2003
8. 大村寛敏: スタチンとフィブラート-大規模臨床試験. Medico 35: 45-49; 2004

9. 大村寛敏: メタボリックシンドローム診療の実際; 虚血性心疾患におけるメタボリックシンドロームのEBM. 臨床医 30: 1768-1772; 2004

学会発表

1. 大村寛敏, 代田浩之: 冠動脈疾患における75g OGTTの有用性について. 第50回日本心臓病学会学術集会. 2002. 9. 名古屋
2. 大村寛敏, 代田浩之: 冠動脈疾患を合併したメタボリック症候群の特徴. 第52回日本心臓病学会学術集会. 2004. 9. 京都
3. 大村寛敏, 代田浩之: メタボリック症候群における冠動脈硬化と酸化ストレス. 第52回日本心臓病学会学術集会. 2004. 9. 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

各種血清脂質低下薬の血清レムナントリポ蛋白濃度に及ぼす影響

分担研究者 多田紀夫 東京慈恵会医科大学内科学 教授
附属柏病院総合診療部 部長

研究要旨

【目的】本試験の一環として糖尿病患者を対象とした経口脂質負荷に呼応する血清レムナントリポ蛋白の変化を検討した。【方法】経口脂質負荷に用いた食用油は一般のTG油ならびに同様の脂肪酸組成をもつDAG油とした。対象は年齢46-70歳の非インスリン療法中の糖尿病患者6名（女5名、男1名）であり、採血は負荷前、負荷後2時間、4時間、6時間後に行い、血清脂質および脂質関連項目を測定した。【結果】DAG油負荷ではTAG油負荷に比べ、食後血清TGおよびレムナントの上昇抑制効果が認められたことにより、高脂血症を併発している糖尿病患者へのDAG油を用いた食事療法の有用性が示された。

A. 研究目的

糖尿病は強い動脈硬化性疾患危険因子であることが近年の多くの疫学的成績により明らかとなっている。糖尿病患者における動脈硬化初期病変の形成には食後TGリッチリポ蛋白の異化障害によるレムナントリポ蛋白の増加が深く関与していると考えられる[1-2]。ジアシルグリセロール(DAG)油は消化吸收後、小腸細胞においてトリアシルグリセロール(TAG)に再合成されにくく、特徴の1つとして食後の血清TGおよびRLP(remnant-like particle)上昇抑制効果が認められている[3-5]。本研究では、糖尿病患者における食後血清脂質に及ぼすTAG油もしくはDAG油摂取の影響を検討した。

B. 研究方法

DAG油はDAG純度が約80%で、1,3-DAG：1,2-DAGが約7:3の比率からなり、用いたTG油とほぼ同様の脂肪酸組成に調製した。対象は年齢46-70歳の非インスリン療法中でHbA1cが8%未満の軽症糖尿病患者6名(女4名、男1名)であり、informed consent取得後、体表面1m²当り30gのDAGもしくはTAG油を経口負荷した。採血は負荷前、負荷後2時間、4時間、6時間後に行い、血清脂質および脂質関連項目を測定した。

(倫理面への配慮)

この臨床試験において、DAGならびにTAG負荷、ならびに採血を含む総ての手技は、試験開始前において文書によるインフォームドコンセント取得のうえ行われた。

C. 研究結果

試験は2週間のwash out期間を設けたクロスオーバー試験としたが、各脂質負荷前の血清脂質濃度に相異は認めなかった。血糖コントロールが比較的良好に保たれているHbA1c <8%の対象者において血清TG、RLP-TGおよびRLP-CはDAG負荷群でTAG負荷群と比較して、有意な負荷後の増加抑制が認められ、脂肪負荷後の曲線下面積(AUC)においてもDAG負荷群ではそれ

ぞれ18.2%、28.2%、37.3%の低下が得られた。

しかし、血清遊離脂肪酸、ケトン体およびインスリン値はDAGとTAGに有意差を認めなかった。

D. 考察

以前、我々は健常者においてDAG油摂取がTAG油摂取に比較して食後の血清トリグリセリド(TG)値ならびにRLP-C値の上昇を抑制することを報告した[3]。今回の成績は対象人数は少ないものの、血糖コントロールが比較的良好に保たれている糖尿病患者においても同様な結果を示している。

これまで、耐糖能異常症例あるいは糖尿病患者で空腹時血清RLP-C濃度の増加が指摘されている[6]。一方、Aiらは糖尿病患者では正常者に比較して食後のTGならびにRLP分画の脂質が有意に高値を示すことが報告されている[6]。Framingham調査でも、近年、糖尿病患者でRLP-CやRLP-TAG値が高値であり、このことが冠動脈疾患のリスクとなるという結果報告がなされている[7]。さらにMeroらは2型糖尿病患者において食後のレムナントの増加が冠動脈疾患の重症度と関連性を持つことを報告している[8]。これらの成績は、食後のレムナントの増加を抑制することが糖尿病患者の冠動脈疾患の発症を軽減する可能性を示唆している。

今回の我々の成績で得られたDAG油の食後高脂血症を抑制するメカニズムについては、現在のところ十分に解明されているとは言い難い。しかし、DAG油のTAG油と異なる物理化学的性質がここに関与している可能性がある。その主たる点はDAG油では小腸細胞に吸収されたのちに2-MAG経路ではなく、ターンオーバーが劣性である α グリセロリン酸経路にて小腸でのTAG再合成が行われることにあると思われる[4]。今回の試験のもう一つの目的はDAG摂取におけるケトン産生増加などの有害事象の発生の有無を観察することであった。食後増加する血清TG値が抑制されることは、TGの原料となる脂肪酸

が β 酸化を受けエネルギーとして使われる可能性を示している。このことは、一方では糖尿病患者においてはケトン体増加の可能性を意味する。今回の試験で、倫理的配慮からコントロールのよくない糖尿病患者を対象としなかった理由はそこにある。結果として血清遊離脂肪酸、ケトン体およびインスリン値はDAG油とTAG油摂取による有意な差は認められなかった。

E. 結論

食事療法や薬物療法によって血糖コントロールが比較的保たれている糖尿病患者においてDAGの食後血清TGおよびレムナントの上昇抑制効果が認められたことにより、高脂血症を併発している糖尿病患者へのDAG油を用いた食事療法の有用性が示された。

今回の成績はClin Chim Actaに投稿し、採択されたことを付記する[9]。

F. 健康危険情報

これら2種の脂肪負荷に起因する有害事象の発現は負荷後の試験期間を通してみられなかった。

G. 研究発表ならびに索引

- 1) Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al: Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 97: 2519-26, 1998.
- 2) 多田紀夫: 高レムナントリポ蛋白血症. *日本臨床*59 (Supple 3): 112-18, 2001.
- 3) Tada N, Watanabe H, Matsuo N, et al: Dynamics of postprandial remnant-like lipoprotein particles in serum after loading of diacylglycerols. *Clin Chim Acta* 311(2):109-17, 2001.
- 4) Tada N, Yoshida H.: Diacylglycerol on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 14(1): 29-33, 2003.
- 5) Tada N: Physiological actions of diacylglycerol outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 145-149, 2004.
- 6) Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 12: 647-656, 1992.
- 7) Ai M, Tanaka A, Ogita K, et al. Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 38: 1628-1632, 2001.
- 8) Mero N, Malmstrom R, Steiner G, Taskinen MR, Syvanne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000; 150:167-77.
- 9) Tada N, Shoji K, Takeshita M, et al: Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes. *Clin Chim Acta* 353(1-2):87-94, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきものなし。

研究要旨

【目的】食用油Diacylglycerol (DAG) はTriacylglycerol (TAG) に比較して食後高脂血症抑制効果が大きいことが示されている。耐糖能、インスリン抵抗性とDAGの食後高脂血症抑制効果との関連を検討する。【方法】対象は健常11例および耐糖能障害 (IGT) 14例の男性である。DAGおよびTAGによる経口負荷試験をそれぞれ1週間間隔で2重盲検法、クロスオーバーで実施、負荷後のレムナントリポ蛋白の増加を比較した。【結果】健常例では負荷後のレムナントリポ蛋白の増加にDAGとTAGで差を認めなかったが、IGT例では両者に有意差を認めた。TAGに対するDAGの食後レムナントリポ蛋白増加抑制効果はインスリン抵抗性の程度と関連を認めた。

A. 研究目的

食用油として使用されるDiacylglycerol (DAG) はTriacylglycerol (TAG) に比べて食後高脂血症抑制効果が大きいことが示されている。また、これまでの我々の検討から、食後高脂血症には耐糖能やインスリン抵抗性が大きく関与することが明らかにされた。本研究では、Diacylglycerol (DAG) の食後高脂血症抑制効果と耐糖能やインスリン抵抗性との関連性を検討する。

B. 研究方法

対象は健常ボランティア11例と検診で糖代謝異常を指摘され、ブドウ糖負荷試験を行い耐糖能障害 (IGT) と診断された14例である。全員男性で、インフォームドコンセントが得られた。ボランティア11例についてもブドウ糖負荷試験を行い耐糖能正常であることを確認した。

方法はDAGおよびTAGによる経口脂肪負荷試験をそれぞれ、1週間間隔で二重盲検法、クロスオーバーにて実施した。経口脂肪負荷試験は体表面積あたり脂肪量で17gを負荷、負荷前、負荷後2、4時間に採血し、血清トリグリセリド (TG)、レムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C)、レムナントリポ蛋白トリグリセリド (RLP-TG) を含む脂質項目を測定した。DAGとTAGの脂肪酸組成は同じになるように調整した。

C. 研究結果

正常例およびIGT例の年齢はそれぞれ、 26 ± 1 (平均 \pm SE)、 44 ± 2 歳、BMIは 21.6 ± 0.4 、 24.0 ± 1.0 、血糖値は 83 ± 2 、 110 ± 4 mg/dl、インスリン値は 6 ± 1 、 9 ± 1 μ U/ml、HOMA-Rは 1.1 ± 0.1 、 2.5 ± 0.3 、HbA1c値は 1.3 ± 0.1 、 5.6 ± 0.1 、RLP-C値は 3.3 ± 0.4 、 6.9 ± 1.2 %、総コレステロール (TC) 値は 161 ± 5 、 205 ± 8 mg/dl、HDLコレステロール (HDL-C) 値は 61 ± 4 、 59 ± 3 mg/dlであった。

正常例およびIGT例においてDAGおよびTAG負荷後のTG、RLP-CおよびRLP-TG値の増加量

を比較した。正常例ではDAGおよびTAG負荷で、負荷後のTG、RLP-CおよびRLP-TG値の増加量に有意差を認めないが、IGT例ではDAG負荷はTAG負荷よりも負荷後のTG、RLP-CおよびRLP-TG値の増加量が有意低値であった。

IGT例において、ブドウ糖負荷試験時の Σ インスリン値 (Σ IRI) と負荷後のTGおよびRLP-C増加量 ($\Delta 2$ および $\Delta 4$ 時間値の和) とはTAG負荷では両者とも有意正相関を示したが、DAG負荷では両者とも相関関係を認めなかった。

IGT例において、ブドウ糖負荷試験時の Σ 血統値 (Σ G) と負荷後のTGおよびRLP-C増加量 ($\Delta 2$ および $\Delta 4$ 時間値の和) とはTAG負荷、DAG負荷ともに、両者とも相関関係を認めなかった。

IGT例において、DAG負荷およびTAG負荷によるTGおよびRLP-C上昇量の差 (TAG負荷による Δ TG-DAG負荷による Δ TGおよびTAG負荷による Δ RLP-C-DAG負荷による Δ RLP-C: DAGの負荷後高脂血症抑制効果) を従属変数に、年齢、BMI、TC、LDL-C、HDL-C、TG、RLP-C、RLP-TG、アポA-I、アポA-II、アポB、アポC-II、アポC-III、アポE、血糖値、インスリン値、HbA1c値、HOMA-R、 Σ IRI、 Σ Gを説明変数にして、重回帰分析を行った結果、TGおよびRLP-CのDAG負荷による抑制効果は説明変数のうち Σ IRIのみが有意に選択された。また、TGおよびRLP-CのDAG負荷による抑制効果は、両者ともに Σ IRIと有意正相関を認めた。

D. 考察

IGT例において、 Σ IRIと負荷後のTGおよびRLP-C増加量 ($\Delta 2$ および $\Delta 4$ 時間値の和) とはTAG負荷では両者とも有意正相関を示したが、DAG負荷では両者とも相関関係を認めなかった。また、

Σ Gと負荷後のTGおよびRLP-C増加量 ($\Delta 2$ および $\Delta 4$ 時間値の和) とはTAG負荷、DAG負荷ともに、両者とも相関関係を認めなかった。この結果は、食後高脂血症は耐糖能よりもインスリン抵抗性が要因として強いことを示すと考えられる。

IGT例において、DAGの負荷後高脂血症抑制効果を従属変数にして重回帰分析を行った結果ΣIRIのみが有意に選択された。また、TGおよびRLP-CのDAG負荷による抑制効果は、両者ともにΣIRIと有意正相関を認めた。この結果はインスリン抵抗性の強い例ほどDAGの食後高脂血症抑制効果が増加することを示すと考えられる。

今回、正常例ではDAGおよびTAG負荷で、負荷後のTG、RLP-CおよびRLP-TG値の増加量に有意差を認めないが、IGT例ではDAG負荷はTAG負荷よりも負荷後のTG、RLP-CおよびRLP-TG値の増加量が有意低値であった。これは、正常例では血中脂質の異化能力が正常であり、TAG負荷でも対応できるが、IGT例ではインスリン抵抗性のために血中脂質の異化能力が低下しており、DAG負荷による軽度の脂質増加には対応できるが、TAG負荷による大量の脂質増加には対応できなかつたためと考えられる。

E. 結論

DAGの食後高脂血症抑制効果はインスリン抵抗性が進展する程増加することが確認された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Kato T, Tanaka A : Impact of postprandial Remnant lipoproteins on coronary artery disease. *Vascular Disease Prevention* 1 : 65-68, 2004
2. Kawakami A, tani M, Chiba T, Yui K, Shinozaki S, Nakajima K, Tanaka A, Shimokado K, Yoshida M: Pitavastatin inhibits Remnant Lipoprotein-Induced macrophage Foam Cell Formation Through Apo B48 Receptor-dependent Mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1-6, 2005
3. 田中明、加藤徹、石橋俊、及川眞一、大荷満生、小沼富男、白井厚治、多田紀夫、寺本民生、平野勉、木庭新治、武城英明、山田信博、芳野原：食後高脂血症に及ぼす抗高脂血症薬の影響—脂肪負荷試験を用いた多施設による検討—*Prog Med* 24 : 1293-1302, 2004

学会発表

1. Kawakami A, Nagai M, Tanaka A, Nakajima k, Shimokado K, Yoshida M : Sphingosine 1-phosphate induced monocyte-endothelial interaction involves PKC and Rho A dependent mechanism. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 27-29, 2004, Tokyo. P277, *Circulation Journal* 68 Suppl. I, 2004
2. Kawakami A, Nagai M, Tanaka A, Nakajima k, Shimokado K, Yoshida M : Pitavastatin inhibits remnant lipoprotein-induced macrophage foam cell formation via apo B48 receptor-dependent mechanism. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 27-29, 2004, Tokyo. P441, *Circulation Journal* 68 Suppl. I, 2004

3. 藍真澄、田中 明、荻田恭子、由井克昌、金子英司、中山徹、下門顕太郎、ナテグリニドの食後高脂血症に対する効果、*糖尿病*47、Suppl: S-223、第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京
4. 中山 徹、工藤秀機、田中 明、下門顕太郎、真野喜洋、手指からの無痛採血法、*糖尿病*47、Suppl: S-169、第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京
5. 藍 真澄、田中 明、荻田恭子、下門顕太郎、小治健太郎、長谷 正、時光一郎、耐糖能障害におけるDiacylglycerolによる食後高脂血症予防効果の検討、第36回日本動脈硬化学会学術総会、福岡
6. 由井克昌、田中 明、下門顕太郎、末梢血リンパ球におけるアポB48受容体の検討、第36回日本動脈硬化学会学術総会、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

レムナント代謝異常及び虚血性心疾患の合併の指標としての
空腹時Apo B-48濃度測定の意義の検討

分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 助教授
研究協力者 酒井尚彦 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 助手
杉本泰造 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 非常勤講師

研究要旨

【目的】Apo B-48のELISA系を用いて空腹時血清Apo B-48濃度を測定し、レムナント代謝異常の評価を行う。また、虚血性心疾患との関連を検討する。【対象】健常成人10名において高脂肪食を負荷し、各種パラメーターを0、1、2、3、4、5、6、8時間後に測定した。また冠動脈造影を行った連続137名においても別に検討を行った。【結果】空腹時血清Apo B-48濃度は高脂肪食負荷後の中性脂肪（TG）曲線下面積の増加分と強い相関を示し、冠動脈に有意狭窄を有する群において高値を示した。空腹時Apo B-48濃度はレムナント代謝異常の、また虚血性心疾患の危険因子としてよい指標になることが示唆された。

A. 研究目的

レムナントリポ蛋白は小腸及び肝臓で産生されるリポ蛋白の中間代謝産物でその動脈硬化惹起性が問題となっている。近年動脈硬化性疾患との関係が注目されている食後高脂血症においてはこのレムナントリポ蛋白の蓄積が重要な役割を果たしているものと考えられるがこれまでその判定は脂肪食の負荷を要するなど煩雑であった。一方、最近我々は小腸由来のリポ蛋白のカイロミクロンの主な構成アポ蛋白であるApo B-48のELISA系を開発し、これによってカイロミクロンレムナントの代謝の簡便な評価が可能となった。今回、この新しいApo B-48のELISA系を用いて、空腹時におけるApo B-48の測定が食後高脂血症や虚血性心疾患の危険因子の指標になりうるかを検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：

<検討1>インフォームドコンセントの得られた正脂血症の健常男性10名（年齢 24 ± 3 歳、BMI 21.3 ± 1.6 ）。

<検討2>

平成14年1月～平成15年12月までに大阪大学付属病院で冠動脈造影検査を受けた連続137名の患者（男94名、女43名）

方法：

検討1：高脂肪食（1045 kcal, 63g fat）を負荷し、血清脂質、Apo B-48、Apo B-100、RLP-C、RLP-TGを0.1.2.3.4.5.6.8時間後に測定した。

検討2：血清脂質、Apo B-48、糖代謝パラメーターを測定し、冠動脈造影で冠動脈主要3分枝の少なくとも1枝に75%以上の狭窄を認めたものを虚血性心疾患（+）とした。

C. 研究結果

空腹時において血清Apo B-48、RLP-C、RLP-TG濃度は中性脂肪(TG)濃度と有意な相関

を示した。脂肪食負荷後Apo B-48、TG、RLP-C、RLP-TGは3～4時間後に空腹時の約3倍に上昇したが、apo B-100、総コレステロールは有意な上昇を示さなかった。TG曲線下面積の増加分とはTG（ $r=0.950$ 、 $p<0.0001$ ）、RLP-C（ $r=0.811$ 、 $p<0.01$ ）、RLP-TG（ $r=0.926$ 、 $p<0.001$ ）、Apo B-48（ $r=0.775$ 、 $p<0.01$ ）のそれぞれにおいて5時間後の値が最も強く相関したが、空腹時ではApo B-48のみが有意に相関した（ $r=0.809$ 、 $p<0.01$ ）。空腹時血清Apo B-48濃度は虚血性心疾患（+）群（ $n=88$ ）において虚血性心疾患（-）群（ $n=49$ ）よりも有意に高値を示した（ $5.8 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ vs $4.1 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ $p<0.01$ ）。

D. 考察

以上より空腹時B-48濃度の上昇は食後高脂血症の存在を示唆することが明らかになった。空腹時とは言葉を換えれば10時間以上の食後であるから、その時点でのB-48濃度の上昇は食事由来のリポ蛋白であるカイロミクロンの代謝遅延即ち食後高脂血症の存在を反映するものと思われる。また虚血性心疾患合併例において空腹時B-48濃度が上昇していることが明らかとなった。現在空腹時Apo B-48濃度の基準値は未だ決まっていないが、今後症例を蓄積し、基準値の設定、また高値の場合の治療薬の検討が必要と思われる。

E. 結論

空腹時のApo B-48濃度は脂肪負荷後のTG曲線下面積の増加分と有意に相関し、虚血性心疾患合併例で有意に高値を示した。以上から空腹時B-48濃度の測定は食後高脂血症の、また冠動脈疾患の危険因子としてよい指標になりうることを示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

N.Sakai, T.Sugimoto, K.Tsujii,H.Hiraoka, T.Nakamura, S.Yamashita, Y.Masuda,A.Ikeda, T.Okuno, and Y.Uchida: Fasting serum apolipoprotein (apo) B-48 levels measured by novel ELISA are a simple and useful marker for postprandial hyperlipidemia and predict coronary heart disease (CHD). Circulation 110(17,Supple.3):183,2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の
前向き追跡ランダム化比較試験

分担研究者 池脇克則 東京慈恵会医科大学循環器内科 講師

研究要旨

【目的】シンバスタチンとフェノフィブレードのレムナント改善効果を検討する。【方法】高脂血症患者にシンバスタチン(S)20mg/日あるいはフェノフィブレード(F)200mg/日を4週間投与してリポ蛋白亜分画に及ぼす影響を核磁気共鳴法を用いて検討した。さらに、炎症性マーカーとして高感度CRP、インターロイキン6(IL6)、monocyte chemotactic factor (MCP)1も測定した。【結果】S投与群では、IDL分画は約37%低下した。LDL亜分画では小粒子LDL(LDL1)で最も低下率が大きく、LDL粒子径は有意に増加し、LDL粒子数は41%と著明に減少した。一方、F投与群ではIDL分画は63%と著明に減少した。LDL亜分画では、大型LDLは増加し、小型LDLが減少した。LDL粒子径は有意に増加し、LDL粒子数は不変であった。HDL分画では、やや大型HDL(HDL4)と小型HDL(HDL1、2)が有意に増加した結果、HDL粒子径と粒子数は有意に増加した。

A. 研究目的

レムナントリポ蛋白血中濃度の測定方法が開発されて以来、高レムナントリポ蛋白血症が虚血性心疾患の発症・病態に深く関わっていることが明らかにされつつあるが、今までの疫学的研究は小規模であり高レムナント血症の危険因子としての意義が確立されていない。高レムナント血症に対する代表的な脂質低下剤であるフィブレード系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン剤）のレモ蛋白亜分画分布に及ぼす影響を核磁気共鳴法（NMR）を使って検討した。

B. 研究方法

高脂血症患者31名に対してシンバスタチン(S)20mg/日あるいはフェノフィブレード(F)200mg/日を4週間投与した。投与前後でリポ蛋白亜分画濃度、LDL、HDLの粒子数と平均粒子径をNMR法で計測した。NMR測定は、-80Cに凍結した血漿を米国LipoScience社(Raleigh, NC)に発送し測定した。NMR法では、脂質のメチル基の陽子由来の信号パターンがリポ蛋白粒子径によって異なることを利用してVLDL6分画(VLDL6 150 ± 70 nm、VLDL5 70 ± 10 nm、VLDL4 50 ± 10 nm、VLDL3 38 ± 3 nm、VLDL2 33 ± 2 nm、VLDL1 29 ± 2 nm)の中性脂肪(TG)濃度、IDL(IDL 25 ± 2 nm)、LDL3分画(LDL3 22 ± 0.7 nm、LDL2 20.5 ± 0.7 nm、LDL1 19 ± 0.7 nm)、HDL5分画(HDL5 11.5 ± 1.5 nm、HDL4 9.4 ± 0.6 nm、HDL3 8.5 ± 0.3 nm、HDL2 8.0 ± 0.2 nm、HDL1 7.5 ± 0.2 nm)のコレステロール濃度、LDL、HDLの平均粒子径、さらにはLDL、HDLの粒子数が算出される。また、酸化LDL（MDA-LDL）、炎症性マーカー（高感度CRP、インターロイキン6、MCP-1）も併せて測定した。

C. 研究結果

シンバスタチン投与群

ベースラインの脂質プロフィールは、総コレステロール(C)値が平均で278mg/dl、LDL-Cが185mg/dlと中等度の高コレステロール血症患者であった。S投与によってLDL-Cは46%と著明に低下した。リポ蛋白亜分画分布では、VLDL2分画が84%低下、IDLは有意ではないが37%低下した。LDL亜分画ではいずれの分画も減少したが特に小粒子LDL(LDL1)で最も低下率が大きかった。LDL粒子径は有意に増加し、粒子数は41%と著明に減少した。HDL分画については有意な変化を認めなかった。炎症性マーカーでは、LDL-Cの変化と類似して、MDA-LDLは53%と著明に低下した。高感度CRP、IL-6、MCP-1は17-27%低下したが有意ではなかった。

フェノフィブレード投与群

対象者の治療前の総C、LDL-C、HDL-C、TGはそれぞれ232、99、41、480mg/dlと中等から高度の高TG血症患者であった。F投与によってTGは58%、RLP-Cは75%と著明に低下した。VLDL亜分画ではVLDL3、4、5、6といった大粒子VLDLが著明に低下した。IDL分画も63%と著明に減少した。LDL亜分画では、大型LDLは増加し、小型LDLが減少した。LDL粒子径は有意に増加し、LDL粒子数は不変であった。LDLパターンBの頻度は、治療前80%から治療後55%と低下傾向を示した(p=0.088)。HDL-Cは18%と有意に増加した。NMR法によるHDL分画では、やや大型HDL(HDL4)と小型HDL(HDL1、2)が有意に増加し、大粒子のHDL5が有意に低下した結果、HDL粒子径と粒子数は有意に増加した。炎症性マーカーでは、MDA-LDL、MCP-1は不変であったが、高感度CRP、IL-6はそれぞれ42%、19%低下し前者の低下率は有意水準に達した。

D. 考察

核磁気共鳴法という新しい検査法を用いてシンバスタチンとフェノフィブレードの脂質代謝に及ぼす影響を検討した結果、両剤間で脂質代謝に対する効果が異なることが明らかとなった。具体的には、シンバスタチンは、LDLに対して強力な低下作用を発揮する一方、VLDL、レムナント、HDLに対する効果はほとんど認めなかった。一方、フェノフィブレードは、VLDL、IDL、HDL分画に対する作用が主体であった。中性脂肪に富むリポ蛋白分画では、中間型から大型のVLDLとIDL（レムナント）に対する著明な脂質低下作用が認められた。LDLでは大型LDLが増加し小型LDLが減少した結果、LDL粒子径は有意に増加した。LDLパターンB頻度も有意ではないが80%から55%に減少した。したがって、LDL-C濃度は不変であったが粒子数は軽度減少(11%)した。HDLについては大型よりも小型から中間型HDLが増加した。したがって、HDL-Cの18%の増加に比べて粒子数は27%とより大きな増加率を示した。炎症性マーカーに及ぼす影響については、フェノフィブレードで高感度CRPが42%減少した以外有意の変化を認めなかった。

以上から、シンバスタチンとフェノフィブレードのレムナントを含むリポ蛋白代謝に及ぼす影響が異なることが明らかになった。現在進行中の前向きランダム化比較臨床試験では、アトルバスタチンとベザフィブレードと、今回検討した薬剤の同系統の薬剤が使用されている。本研究のシンバスタチン群の対象者は、高TG血症、高レムナント血症でないもので、そこから得られた知見をそのまま適用することには慎重でなければいけないが、両剤間でのレムナントのみならず、VLDL、LDL、HDLに対する効果の差がありこれらの要因が心血管イベントに影響してくることが予想される。

E. 結論

NMR法を使った研究から、シンバスタチンとフェノフィブレードのリポ蛋白代謝改善作用について詳細な知見が得られた。今後、この知見を生かして、レムナント改善効果によって心血管イベントを抑制されるかという前向きランダム化比較臨床試験の仮説の検証が実現されることが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S.: A novel two nucleotides deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthoma, and precocious coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 172: 39-45.

2. Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S: Abnormal high density lipoprotein apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients - a stable isotope study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1008-1015.

3. Ikewaki K, Cain W, Thomas F, Shamburek R, Zech LA, Usher D, Brewer, HB Jr., Rader DJ: Abnormal in vivo metabolism of apoB - containing lipoproteins in human apoE deficiency. *J Lipid Res.* 2004; 45: 1302-1311.

4. 池脇克則、中田佳延、遠山潤一郎、脇川友宏、貴堂としみ、望月正武: 高用量シンバスタチンの脂質改善効果の検討 - プラバスタチンとの比較 *Progress in Medicine.* 2004; 24(7): 1743-9.

5. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, Wakikawa T, Kido T, Mochizuki S: Fenofibrate effectively reduces remnants, small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis* 11:278-285, 2004

2. 学会発表

1. 池脇克則、遠山潤一郎、貴堂としみ、望月正武: 高用量シンバスタチンの脂質改善効果の検討-プラバスタチンとの比較 第38回日本成人病学会 東京 2004年1月10日

2. Katsunori Ikewaki; Jun-ichiro Tohyama, Toshimi Kido, Seibu Mochizuki: Abnormal in vivo metabolism of apoB-100 and HDL apolipoproteins in type III hyperlipidemia. The 68th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo March 27, 2004.

3. 遠山潤一郎、中田佳延、貴堂としみ、望月正武、池脇克則: 高度の冠動脈病変によって発見されたシトステロール血症の1症例 平成16年度日本動脈硬化学会総会(第36回) 福岡 2004年7月23日

4. 池脇克則、遠山潤一郎、中田佳延、貴堂としみ、望月正武: アトロバスタチンの高脂血症改善効果—核磁気共鳴(NMR)を使った解析 平成16年度日本動脈硬化学会総会(第36回) 福岡 2004年7月23日

5. 脇川友宏、貴堂としみ、望月正武、池脇克則: フェノフィブレードのリポ蛋白分画と炎症性マーカーに及ぼす影響—核磁気共鳴法を用いた検討 第51回日本臨床検査学会総会、第44回日本臨床化学会 東京 2004年9月3日

6. 池脇克則、ギェム グェット トウ: 安定同位体を使ったトリプルトレーサー実験の確立 第25回日本臨床栄養学会総会、第26回日本臨床栄養学会総会 大阪 2004年10月1日

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

虚血性脳血管障害と血中レムナントリポ蛋白

分担研究者 橋本洋一郎 熊本市立熊本市市民病院神経内科 部長
研究協力者 米村公伸 熊本市立熊本市市民病院脳卒中診療科

研究要旨

【目的】虚血性脳血管障害患者における血中レムナントリポ蛋白値を明らかにするとともに、脳梗塞の臨床病型間における血中レムナントリポ蛋白値の違いの有無について検証する。【方法】横断的研究。2004年2月17日から同年12月27日までの期間中、熊本市立熊本市市民病院の神経内科と脳卒中診療科に通院もしくは入院した虚血性脳血管障害患者98例を対象に、臨床病型、血中RLP値を登録し、全体の血中レムナントリポ蛋白の平均値を算出した後、臨床病型毎に同値を比較した。【結果】虚血性脳血管障害患者における血中レムナントリポ蛋白値（平均 7.5 ± 8.2 mg/dl）は高い傾向にあったが、脳梗塞の臨床病型間におけるそれに有意差はなかった。

A. 研究目的

高脂血症は、脳梗塞の主要危険因子のひとつとして広く認知されている。最近行われた大規模臨床試験においても、プラバスタチン投与により脳卒中の発症頻度を有意に低下させることが証明され、いまやスタチンによる脂質低下療法が脳卒中の予防の重要な戦略の一つに位置づけられている。

今回は、新たな動脈硬化起因性リポ蛋白として注目されているレムナントリポ蛋白(RLP)と虚血性脳血管障害の関連に焦点をあて、虚血性脳血管障害患者における血中RLP値を明らかにするとともに、脳梗塞の臨床病型間における違いの有無について検証した。

B. 研究方法

2004年2月17日から同年12月27日までの期間中、当院の神経内科と脳卒中診療科に通院もしくは入院中の虚血性脳血管障害患者98例(男性70例、女性28例、平均 68.6 ± 11.7 歳)を対象とした。臨床病型、血中RLP値の他、高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、心房細動、冠動脈疾患、末梢動脈疾患の有無について調査した。臨床病型は、臨床症候、頭部X線CT、MRI、神経超音波検査、心電図(12誘導、24時間)、心エコー(経胸壁、経食道)などにより、米国 National Institute of Neurological Disorders and Strokeの脳血管疾患分類第Ⅲ版に準じ、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞、一過性脳虚血発作に分類した。対象患者全体の血中RLPの平均値を算出した後、臨床病型毎に同値を比較した。統計解析には、Kruskal-Wallis検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の過程において個人名は特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

臨床病型の内訳は、アテローム血栓性脳梗塞19例、ラクナ梗塞19例、心原性脳塞栓症39例、

その他の脳梗塞14例、一過性脳虚血発作7例であった。その他の項目については、高血圧56例(57%)、糖尿病26例(27%)、喫煙30例(31%)、肥満9例(9%)、心房細動32例(33%)、冠動脈疾患6例(6%)、末梢動脈疾患2例(2%)の頻度であった。対象患者全体の血中RLPの平均値は 7.5 ± 8.2 mg/dl、中央値は5.4mg/dlであった。臨床病型別の血中RLPの平均値(中央値)は各々、アテローム血栓性脳梗塞 5.6 ± 2.7 (5.6)mg/dl、ラクナ梗塞 8.5 ± 10.4 (5.4)mg/dl、心原性脳塞栓症 7.2 ± 6.5 (5.1)mg/dl、その他の脳梗塞 10.4 ± 14.0 (6.1)mg/dl、一過性脳虚血発作 6.0 ± 2.4 (5.5)mg/dlであったが、統計学的に有意差を認めなかった。

D. 考察

対象患者全体の血中RLPの平均値は、正常上限かそれをやや超える値であり、血中RLPが虚血性脳血管障害に関与していることが示唆された。一方、臨床病型別では、高脂血症は脳梗塞の臨床病型の中でも動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞の発症に強く関与していることから、血中RLP値も他の病型に比して上記2病型で高値を示すことが予想されたが、統計学的には有意差を認めなかった。しかしながら、この結果から直接的に結論を導くのは以下の点から早計である。①症例数が少ない。②対象が非連続例である。③既に脂質低下療法の介入を有する症例が含まれている。これらの問題点が結果に影響を及ぼしている事は否めない。

E. 結論

虚血性脳血管障害患者における血中RLP値は高い傾向にあり、RLPが虚血性脳血管障害の危険因子である可能性はあり得る。しかしながら、脳梗塞の臨床病型間における血中RLP値に有意差はなかった。今後、大規模な前向き調査に期待する。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
特記事項なし。