

200500315 A

**厚生労働科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業**

**高レムナトリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および
脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究**

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 久木山 清貴

山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

平成18 (2006) 年3月

目次

I. 総括研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患 および脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究	1
主任研究者 久木山 清貴	
参考資料1 「脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査」に おける登録症例プロフィール	8
参考資料2 「高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化 比較試験」における登録症例プロフィール	10
参考資料3 メタボリックシンドローム症例における高レムナントリポ蛋白血症と将来の脳梗塞発症との関連性	14

II. 分担研究報告書

1. 虚血性心疾患における血中可溶性LOX-1濃度測定の意義	17
分担研究者 北 徹	
2. 急性心筋梗塞症例における血中アディポネクチン濃度と左室リモデリングとの関連	20
分担研究者 松澤 佑次	
3. 動脈硬化の進展とリスクファクターに関する研究	22
分担研究者 齋藤 康	
4. メタボリック症候群とレムナントリポ蛋白コレステロールの関連性	25
分担研究者 今泉 勉	
5. 冠動脈疾患患者における食事由来脂質の意義に関する研究	28
分担研究者 横山 光宏	
6. 冠動脈硬化症患者におけるフェノフィブラートのCETP活性抑制効果とリポプロテイン プロファイルの関連	31
分担研究者 代田 浩之	
7. レムナントリポ蛋白(RLP)を含むトリグリセリドリッチリポ蛋白とアディポネクチンの関連性 (2型糖尿病を対象に)	35
分担研究者 多田 紀夫	
8. 内臓脂肪蓄積量が食後血清脂質に与える影響と脂質レス食品の有用性	40
分担研究者 田中 明	
9. 空腹時血清アポ蛋白B-48濃度測定の意義 -虚血性心疾患の新たな危険因子として-	45
分担研究者 山下 静也	
10. 冠動脈疾患患者におけるレムナントの意義	48
分担研究者 池脇 克則	
11. 虚血性脳血管障害と血中レムナントリポ蛋白	50
分担研究者 橋本 洋一郎	
12. 虚血性脳血管障害と血中レムナントリポ蛋白	52
分担研究者 米原 敏郎	
13. 医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管理に関する考察	55
分担研究者 比江島 欣慎	
14. マイクロ流体デバイスを用いた血液検査システムの開発	57
分担研究者 寺田 信幸	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	60
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	61
-----------------	----

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の
予防・治療法確立のための大規模臨床研究

主任研究者 久木山清貴 山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

研究要旨

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の予防・治療法確立のため以下の2つの疫学的研究を平成15年度からスタートしており、研究計画最終年度の平成17年度に下記の成果を得た。(1) 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査を熊本県下で進めている。平成17年2月末までに342例の脳梗塞例の登録を行った。登録症例の解析の結果、高レムナントリポ蛋白血症の合併率が脳梗塞例で高いことが明らかとなった。(2) 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験を進めている。平成17年2月末までに全国71施設において試験参加・症例登録のための各施設内倫理委員会の認可を受け、計221名の医師が本研究協力医師として登録されている。現在276例の症例が登録されフォローアップ中であり、その内107例において登録後6ヶ月経過している。登録症例のプロフィール解析にて、無作為振り分けが適正に行なわれていること、薬剤効果が予想どおりであることを確認することができた。平行して行なわれた臨床的検討にて、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームに合併する心血管病の強い独立したリスクであることが明らかとなり、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームにおける治療標的であることが判明した。よって、高レムナントリポ蛋白血症の治療法の確立を目的とする国内外で唯一の本研究を完遂することで、国民健康増進に大きく貢献することが期待される。

分担研究者

京都大学大学院医学研究科循環病態学
教授 北 徹

住友病院 院長、大阪大学
名誉教授 松澤 佑次

千葉大学大学院医学研究科細胞治療学
教授 齊藤 康

久留米大学医学部内科学第三
教授 今泉 勉

神戸大学大学院医学研究科循環呼吸器病態学
教授 横山 光宏

東京慈恵会医科大学附属柏病院・総合診療部
教授 多田 紀夫

関東学院大学人間環境学部健康栄養学科
教授 田中 明

順天堂大学医学部循環器内科
教授 代田 浩之

大阪大学大学院分子制御内科学
助教授 山下 静也

東京慈恵会医科大学循環器内科
講師 池脇 克則

熊本市民病院 神経内科
部長 橋本 洋一郎

済生会熊本病院 神経内科
医長 米原 敏郎

山梨大学総合分析実験センター
助教授 比江島 欣慎

山梨大学総合分析実験センター
助教授 寺田 信幸

A. 研究目的

高齢者においては、虚血性心疾患と脳血管障害が重要な死因であり、これらの発症および再発を予防することが高齢化社会の活力を保つために重要である。そのためには動脈硬化の最大要因である高脂血症の治療が必要である。高コレステロール血症の動脈硬化性心血管病における病的意義およびその治療方法は既に確立している。一方、高コレステロール血症以外の脂質代謝異常も動脈硬化性心血管病の発症・病態に関与していることが小規模の臨床研究にて明らかにされている。特に本

以来、高レムナントリポ蛋白血症が稀な高脂血症ではなく虚血性心疾患の約30%に合併し、虚血性心疾患発症のリスクに関して高コレステロール血症とほぼ同程度かそれ以上であることが明らかとなっている。しかしながら高コレステロール血症と同様に、高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常を是正することで動脈硬化性心血管病の発症を予防できるのか、そして最適な脂質低下薬は何かという検討は未だなされていない。よって、大規模多施設臨床的治験に基づいたエビデンスを収集し、本邦における動脈硬化性心血管病のリスクとしての高脂血症パターンを特に高レムナントリポ蛋白血症を中心に解析し、これらの高脂血症に合併する心血管病に対する適正な予防・治療手段を確立することが、本研究の目的である。

B. 研究方法

1、脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査（平成15~17年度、久木山、橋本、米原、今泉）。

本邦における死因において、動脈硬化性血管病の中で虚血性心疾患と同等に重要な脳梗塞における高レムナントリポ蛋白血症の病因的重要性を明らかにする。脳梗塞の既往を有する300例以上の症例を対象として登録し、レムナントリポ蛋白血中濃度値を含むリスクを評価した後2年間前向きに調査し脳梗塞の再発率および再発した脳梗塞の病型を調べ、高レムナントリポ蛋白血症が将来の脳梗塞再発の独立した危険因子であるかどうかを検討する。分担研究者の橋本、米原は熊本県下多診療施設間での脳卒中ネットワークを既に組織し年間約1000以上の脳梗塞発症例を有しており、本研究はこのネットワークを利用して症例を登録する。平成15~17年度：対象例の登録を行う。平成16年度末：試験開始後の評価と中間解析を行う。平成17年度末：最終解析を行う。平成17年度末の最終解析の結果から判断して、試験の目的を達成する為に必要で

あればそのまま試験を1~2年間延長する。

2-1、高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験（平成15~17年度、久木山、北、松澤、斎藤、今泉、横山、多田、田中、代田、山下、池脇、比江島、寺田）。

高レムナントリポ蛋白血症に合併する心血管病に対し、代表的な脂質低下剤であるHMGCoA還元酵素阻害剤とフィブрат剤投与を含めどの治療法が最も有効であるかに関して大規模臨床試験にて検討する。高レムナントリポ蛋白血症を有する虚血性心疾患症例を対象とし、HMGCoA還元酵素阻害剤とフィブрат剤を用いた2治療群（各群約500例）から成り立つ前向きランダム化比較臨床試験で最低2年間追跡調査する。血清脂質値および将来の心血管イベントに対する治療効果の差を比較検討する。平成15~17年度：参加施設を組織し、対象例の登録を行う。平成16年度末：試験開始後の評価と中間解析を行う。平成17年度末：最終解析を行う。

2-2、コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明（平成17年度、久木山、北、松澤、斎藤、今泉、横山、多田、田中、代田、山下）。

高コレステロール血症以外の高レムナントリポ蛋白血症を中心とする脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病の病態との関連性を臨床的に明らかにし、それに対する治療方法を開発する。

倫理面への配慮

本研究は山梨大学医学部臨床研究倫理委員会にて既に承認されている。GCPおよび「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて行われ、モニタリング委員会が試験の安全性・有効性につき定期的に評価し、継続または中止、計画変更等を検討する。文書による同意が得られた症例のみを対象とし、全参加施設の倫理委員会の承認も得る。個人特定情報と診療情報

する。脳梗塞の2年間での再発率は20~30%であるので現在の登録症例数でも充分解析可能である。参考資料1に登録された脳梗塞例の臨床プロフィールを示す。血中レムナトリポ蛋白濃度が脳梗塞例で高いことが明らかとなった。これらの中間解析から、現時点で登録された症例をさらに約2年間前向きに調査することにより、高レムナトリポ蛋白血症が将来の脳梗塞再発の予知因子であることも明らかにされると判断される。

2-1、高レムナトリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験。

平成17年2月末までに全国71施設において試験参加・症例登録のための各施設内倫理委員会の認可を受け、計221名の医師が本研究協力医師として登録されている。現在276例の症例が登録されフォローアップ中であり、その内107例において登録後6ヶ月経過している。参考資料2に登録症例のプロフィールを示す。2つの治療群間において、治療前の動脈硬化危険因子の有意な差はなく、無作為振り分けが適正に行なわれていることを確認できた。治療開始から6ヶ月後の血中レムナトリポ蛋白値の低下度はベザフィブラート投与群の方がメバロチン投与群よりも予想どおりに大きかった。この薬剤群間での血中レムナトリポ蛋白値の低下度の差が、将来の心血管病発症の頻度に影響を与えるかどうかを前向き調査にて検討する予定であった。しかしながら、登録症例数を各群2000例としていた当初の予定数を大幅に下回ることとなった（平成17年度末までの登録症例数が280例弱の見込み）。登録締め切り期日の延長によっても予定症例数の達成は困難と判断される。本職員からなるモニター委員による検討の結果、当初の予定どおり平成17年度末を症例登録の締め切りとした。その結果、登録症例数が少ないために将来の心血管イベント数も全体として大幅に小さくなり、そのために両薬剤間での将来の心血管イベント数の比較が統計的に不可能となった。既に登録されている症例

に関しては当初の目的が達成できなくなったために倫理的な問題から試験からはずし最も適切な脂質低下薬を主治医の判断で速やかに投与すべきとの考えもあった。しかしながら、本研究の趣旨をご理解しご協力していただいた登録患者様のお気持ちに答えるためにも、高レムナトリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する今後の診療に少しでも役に立つようなデータを得る必要があると考えられる。よって以下の如く研究計画を変更した。即ち、既に登録されている症例に関して、倫理的な面を考慮しフォローアップ期間を当初の5年間から1年間として、RLP-Cを含む脂質、アディポネクチン、その他血中のサイトカイン値等へのプラバスタチン、ベザフィブラートの治療効果を、6ヵ月後、1年後のポイントで比較検討する。

2-2、コレステロール以外の高レムナトリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明。

メタボリックシンドロームは腹部肥満およびインスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の1つで心血管病リスクが高く、本邦においても国民の20~30%が罹患していることが知られている。メタボリックシンドロームの詳細な病態および適切な治療手段はまだ明らかとなっていない。久木山らは、前向き調査によって様々なサイトカインや成長因子とともに高レムナトリポ蛋白血症がメタボリックシンドローム症例における冠動脈疾患の独立した危険因子であることを既に報告している^{7,8}。さらに高レムナトリポ蛋白血症が将来の脳梗塞発症の独立した予知因子であることを明らかにした（資料3）。またメタボリックシンドロームの病態に重要な役割を有するアディポネクチン受容体が心臓に発現し心筋梗塞に伴う心筋リモデリングに関与することを明らかにした¹⁰。また、今泉らの研究によって、高レムナトリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームの病態に深く関与していることが明らかとなった。このことより、高レムナトリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームの

いて、空腹時の Apo B-48 濃度は特に耐糖能異常者において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りうることを示した。横山らも同じ Apo B-48 の ELISA 系を用いて空腹時の B-48 血中濃度がトリグリセリドおよびアポ蛋白 CIII 値と有意に相関することを示した。多田らは 2 型糖尿病患者における高脂血症において、レムナントリポ蛋白を含むトリグリセリドリッチリポ蛋白とアディポネクチンの関連性について検討した。血清アディポネクチン値は II b 型高脂血症にて有意に低く、各リポ蛋白コレステロール、RLP-コレステロール、TG、HbA1c、BMI、年齢、性別を説明因子として血清アディポネクチン値との多変量回帰分析を行った結果、VLDL-コレステロールが独立して有意に血清アディポネクチン値と関連していることを示した。さらにスタチンによる脂質改善作用は LDL コレステロールのみならず、TG リッチリポ蛋白の低下も生じることを示した。田中らは内臓脂肪型肥満が食後血清脂質に及ぼす影響および食後血清脂質に対する脂質レス食品の有用性について二重盲検単回摂取クロスオーバー法により検討した。その結果内臓脂肪量の増加は食後高脂血症を増悪させた。脂質レス食品は食後高脂血症抑制効果を示しマヨネーズの脂質含有量の減少により内臓脂肪蓄積の食後高脂血症に及ぼす影響を減少させる可能性が示した。池脇らは高脂血症患者にプラバスタチンあるいはベザフィブレードを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。その結果プラバスタチンは LDL に対して強力な低下作用を認め、一方、ベザフィブレードでは、VLDL、IDL、HDL 分画に対する改善効果が主体であることを明らかにした。齋藤らは一般住民 550 名における頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) と動脈硬化危険因子の関連を検討した。IMT は、年齢に加えて、最高血圧、最低血圧と有意な正の相関を示した。一方、年齢および性別で補正した HDL-C と有意な負の相関を示した。一般住民における頸動脈硬化に HDL-C は重要な危険

因子であることが示唆された。代田らは待機的冠動脈形成術を施行した 63 例を、フェノフィブラート投与群、コントロール群に振り分け、投与前、投与 6 ヶ月後における CETP 活性及び、HPLC 法によりリポ蛋白分画を測定した。フェノフィブラート投与群では有意な TG の低下、HDL-C の上昇を認め、TC、LDL-C は両群とも有意な低下を認めた。またフェノフィブラート群では、有意な小型 LDL 分画の減少を伴う LDL 粒子径の上昇、有意な小型 HDL 分画の増加を伴う HDL 粒子径の低下を認めた。さらにフェノフィブラート投与群では CETP 活性の低下を認め、CETP 活性低下と LDL 粒子サイズの変化との間には負の相関を認めた。寺田らは診察室やベッドサイド、在宅などで行える小型、軽量で、取り扱いが簡単で、経費が安価な装置の開発を目指し、血液検査用マイクロ流体デバイスを開発した。本計測法を応用してメタボリックシンドロームに対する治療薬の効果を迅速かつ簡易に測定できる可能性があることを示した。比江島らは、医療施設で用いられる医療情報システムについての現状を検討し、治験を含む各種臨床研究に参加する医師などの関係者による研究データの収集・管理に関して、医療情報システムの開発・利用およびそれらに携わる人材育成を検討した。医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管臨床試験におけるデータ品質管理に関してネットワークを利用したデータ収集を行う場合に、品質確保のための方策を複数考案するとともに、地域住民への情報サービスとしてのインターネットサービスを構築した。以上の研究により、本邦においては欧米人と異なりコレステロール以外の脂質代謝異常が動脈硬化性心血管病の病態に深く関わっていること、そしてそれらに対して有用な治療手段が見出された。

D. 考察

レムナントリポ蛋白は強力な動脈硬化性因子であることが知られていたが、その血中濃度

ことが既に明らかとなっているが、実際に高レムナントリポ蛋白血症を治療することで、将来の心血管病の発症を抑制することができるのか、そして治療薬として何が最も有用であるのかは未だ不明であり、本研究でこれらを明らかにする予定である。

我々は高レムナントリポ蛋白血症が頸動脈の不安定粥腫のリスクであることを報告した⁶。しかしながら、これらは疫学的研究としては小規模であり、レムナントリポ蛋白血症中濃度測定の際の脳梗塞における臨床的重要性は未だ確立していない。今回の研究にて遂行中の脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査によって、これらの仮説が確立されることが期待される。今まで、高脂血症は脳梗塞の発症および病態には影響を与えないという考えが一般的であったが、これらの以前の研究においては高脂血症でも主に高コレステロール血症との関連性を検討したものであった。今回の研究により高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞の予知因子であることが示される可能性が高く、国内外でも最初に高脂血症と脳梗塞との関連性が明らかにされることが期待される。脳梗塞予防のための高レムナントリポ蛋白血症の治療薬として何が適切かに関しては、同時に行なわれている介入試験の結果が参考になると期待される。本研究から得られるこれらの結果を脳梗塞予防のガイドライン作成へのデータとして供することが可能である。

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験に関しては、薬剤の効果を検討する介入試験を行なう場合にプラシーボ群を設けることは倫理的な観点からできない。そのために本研究では、同じ脂質低下薬であるが血中レムナントリポ蛋白値を低下させる作用の強いベザフィブラートと比較的に弱いプラバスタチンの2剤を用いて治療を行ない、両薬剤間で生じるレムナントリポ蛋白値の差が将来の心血管病の発生頻度

の差と関連するかどうかを調査することとした。しかしながら、当初の予測に反して登録症例数が大幅に伸び悩んだ。この理由として、試験開始後から、国内における臨床試験を行うための倫理委員会での認可がかなり厳しくなったこと、冠動脈疾患例を対象とする場合にスタチン剤投与が必須であるとのエビデンスが次々と報告されたこと等が挙げられる。このような理由のために試験協力医師が症例登録に消極的になったと考えられる。現在の登録症例数では5年間フォローしても心血管病発症率に対する効果の検討は不可能であると判断される。既に登録された症例に関しては、倫理的な面を最重視すれば速やかにプロトコルからはずし、主治医の判断で最適な脂質低下薬を投与すべきであるという考えもある。ただ、本研究の趣旨をご理解しご協力していただいた登録患者様のお気持ちに応えるためにも、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今後の診療に少しでも役に立つようなデータを得る必要があると考える。よって、既に登録されている症例に関して、倫理的な面を考慮しフォローアップ期間を当初の5年間から1年間として、RLP-Cを含む脂質、アディポネクチン、その他血中のサイトカイン値等へのプラバスタチン、ベザフィブラートの治療効果を、6ヵ月後、1年後のポイントで比較検討することとした。

分担研究者らの研究によって、本邦においては欧米人と異なりコレステロール以外の脂質代謝異常が動脈硬化性心血管病の病態に深く関わっていることが明らかとなった。特にメタボリックシンドロームは国民の約3割が既に罹患している極めて高頻度の疾患である。しかもメタボリックシンドロームにおける心血管病のリスクは2~3倍となる。メタボリックシンドロームにおける心血管病合併の詳細な病態は不明であり、メタボリックシンドロームにおいて心血管病予防のための治療法も確立されていない。今回、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドローム

トリポ蛋白血症の虚血性心疾患および脳梗塞における臨床的意義および適切な治療方法が明らかになるとともに、これらの動脈硬化性血管病の予防・治療に関するマニュアルおよびガイドラインの作成時に必要なエビデンスとなり、厚生労働行政上の観点からも重要なデータベースとなる。国民の保健・医療・福祉の向上のみならず医療費の節約にもつながることが期待される。

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. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Nakagawa O, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Nakano T, Nakajima K, Yasue H.

Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries.

Circulation. 1998;97:2519-26.

2. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, Tsunoda R, Sakamoto T, Nakano T, Nakajima K, Ogawa H, Sugiyama S, Yoshimura M, Yasue H.

Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease.

Circulation. 1999;99:2858-60.

3. Fukushima H, Kugiyama K, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Yoshimura M, Sakamoto T, Ogawa H.

Comparison of remnant-like lipoprotein particles in postmenopausal women with and without coronary artery disease and in men with coronary artery disease.

Am J Cardiol. 2001;88:1370-3.

4. Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, MD, Nakamura S, MD, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H, Fujioka D, Kiyotaka Kugiyama K.

Prognostic value of remnant-like lipoprotein particles levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus

J Am Coll Cardiol 2004;43:2219-24

5. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H.

Remnant lipoproteins induce

proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism.

Circulation. 2000;102:670-6.

6. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai H, Soejima H, Kawano H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H.

Echolucent Carotid Plaques Predict Presence of Complex Coronary Plaques and Future Coronary Events in Patients with Coronary Artery Disease

J Am Coll Cardiol 2004;43:1177-84.

7. Nakamura T, Takano H, Umetani, K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Yoshihide Ichigi Y, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K.

Remnant Lipoproteinemia is a Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction and Coronary Artery Disease in Metabolic Syndrome.

Atherosclerosis. 2005;181:321-7.

8. Nakamura T, Kugiyama K.

Triglycerides and remnant particles as risk factors for coronary artery disease.

Curr Atheroscler Rep. 2006;8:107-10.

9. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Watanabe K, Sakamoto T, Yoshimura M, Jinnouchi H, Ogawa H.

Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1622-30.

2、学会発表

第70回日本循環器学会総会、名古屋、2006

1. Fujioka D, Kawabata K, Saitoh Y, Kobayashi T, Iwaoka M, Nakamura T, Abe M, Mende A, Kodama Y, Kitta Y, Obata J, Takano H, Umetani K, Kugiyama K

Role of Adiponectin Receptors in Endothelin-induced Cellular Hypertrophy in Cultured Cardiomyocytes and Their Expression in Infarcted Heart.

2. Kodama Y, Takano H, Nakamura T, Umetani K, Kitta Y, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K

Suppression of Interleukin-8 Levels in Coronary Circulation after Atorvastatin is Associated with Improvement of Ventricular Function after Acute Myocardial Infarction.

3. Takano H, Kodama Y, Kitta Y, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Abe M, Iwaoka M, Kugiyama K

Low Transcardiac Uptake of Adiponectin is an Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Human Large and Resistance Coronary Arteries.

4. Mende A, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Umetani K, Fujioka D, Kobayashi T, Saitoh Y, Abe M, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kugiyama K

Decrease in Transcardiac Gradient of Plasma VEGF Levels is Associated with an Impaired Coronary Blood Flow Response in Humans.

5. Mizuno Y, Yasue H, Harada E, Itoh T, Hirai N, Yosimura M, Ogawa H, Kugiyama K

Low-grade Inflammation in Smokers and Effects of Smoking Cessation.

6. Nakamura T, Kitta Y, Takano H, Umetani K, Kodama Y, Kawabata K, Obata J, Mende A, Kugiyama K

High Serum Levels of Remnant Lipoproteins Predict Ischemic Stroke in Metabolic Syndrome.

7. Kitta Y, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K

Low Adiponectin Levels Predict In-stent Restenosis after Stenting in Native Coronary Arteries.

8. Umetani K, Nakamura T, Kitta Y, Mende A, Takano H, Kawabata K, Obata J, Kodama Y, Abe M, Iwaoka M, Kugiyama K

High Prevalence of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Metabolic Syndrome.

American Heart Association Scientific Sessions 2004.11.13-16, Dallas

9. Nakamura T, Kitta Y, Takano H, Umetani K, Kodama Y, Kawabata K, Obata J, Mende A, Kugiyama K

High Serum Levels of Remnant Lipoproteins Predict Ischemic Stroke in Metabolic Syndrome.

10. Takano H, Kodama Y, Kitta Y, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K

Low Transcardiac Uptake of Adiponectin is an Independent Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction in Human Large and Resistance Coronary Arteries.

11. Kitta Y, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K

Low Adiponectin Levels Predict Late In-Stent Restenosis after Stenting in Native Coronary Arteries.

12. Fujioka D, Saitoh Y, Kawabata K, Kobayashi T, Kugiyama K

Expression of Adiponectin Receptors in Normal and Infarcted Hearts and Their Role in Suppressive Effect of Adiponectin on Endothelin-induced Cellular Hypertrophy in Cultured Cardiomyocytes.

13. Sahara M, Nakamura K, Sata M

Bone Marrow-Derived Cells Do Not Contribute Appreciable to the Pulmonary Arterial Remodeling Associated with Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats.

14. Iwata H, Nakamura K, Sakai Y, Takamoto S, Sata S

Local Delivery of Slow-releasing Synthetic Prostaglandin I₂ Agonist Augments Collateral Growth in Swine Chronic Cardiac Ischemia Model.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

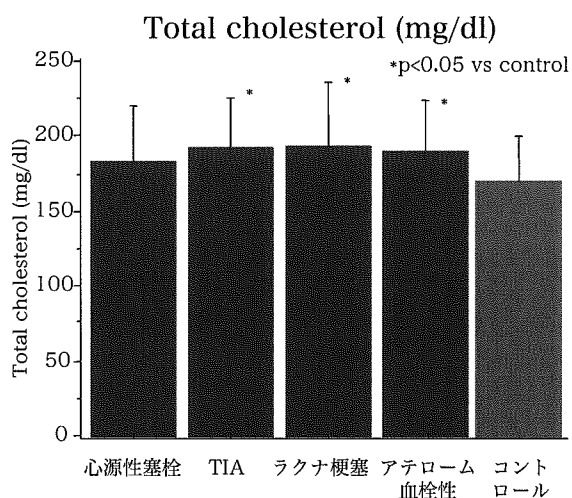
参考資料 1

「脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査」における登録症例プロフィール

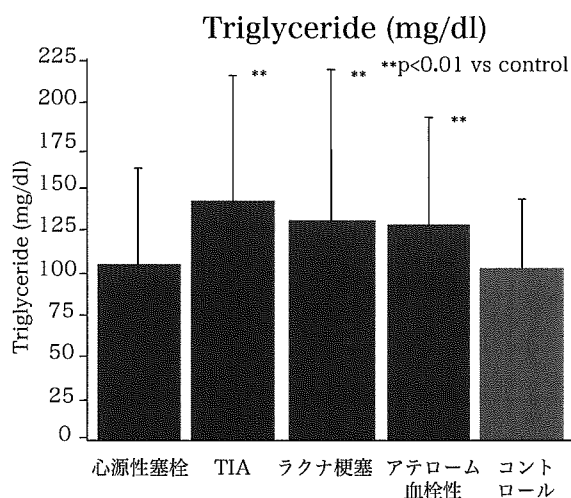
脳卒中患者データ

	脳卒中(n=342)	対照群 (n=262)	p-value
年齢(歳)	69 ± 12	70 ± 10	NS
性別 男性 (%)	61	63	NS
Total cholesterol (mg/dl)	190 ± 36	184 ± 32	p<0.01
Triglyceride (mg/dl)	132 ± 72	101 ± 42	p<0.01
HDL-C (mg/dl)	49 ± 15	47 ± 14	NS
RLP-C (mg/dl)	5.5 ± 4.1	3.8 ± 1.7	p<0.01
Glucose (mg/dl)	130 ± 54	103 ± 30	p<0.01
HbA1c (%)	6.4 ± 4.2	5.6 ± 1.0	p<0.01
hsCRP (mg/dl)	0.10 ± 0.3	0.12 ± 0.2	NS

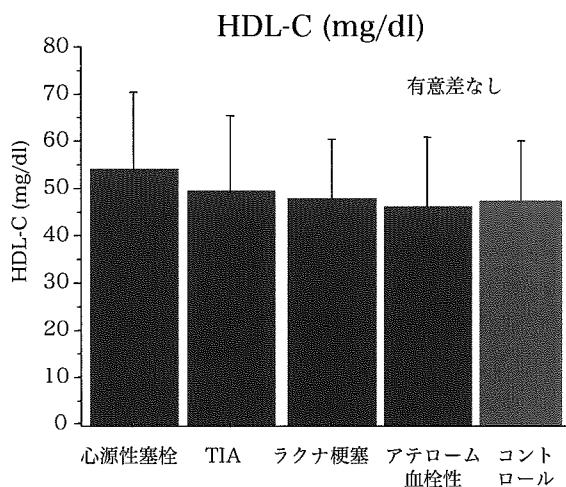
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (1)



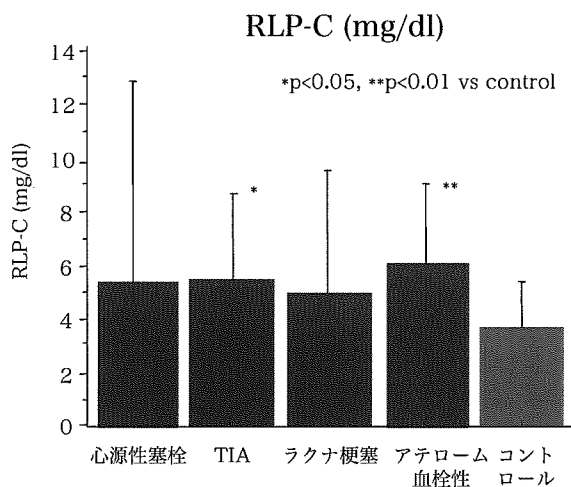
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (2)



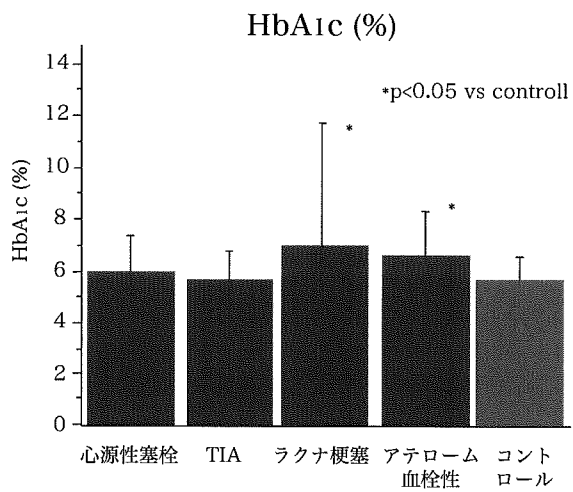
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (3)



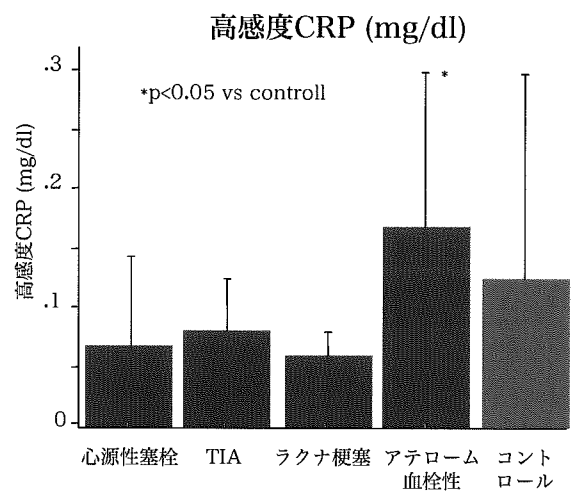
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (4)



脳卒中類型別のプロフィールの比較 (5)



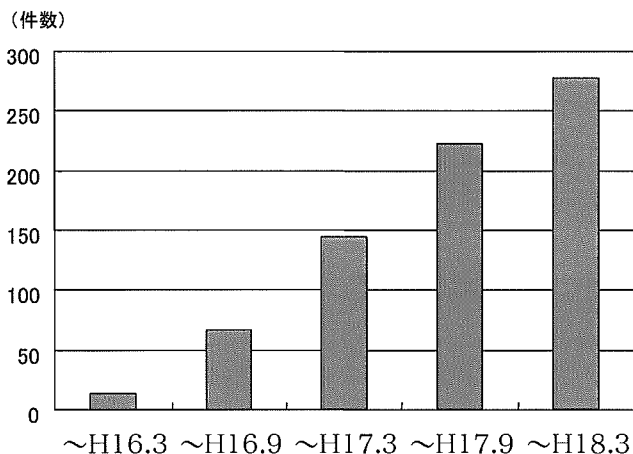
脳卒中類型別のプロフィールの比較 (6)



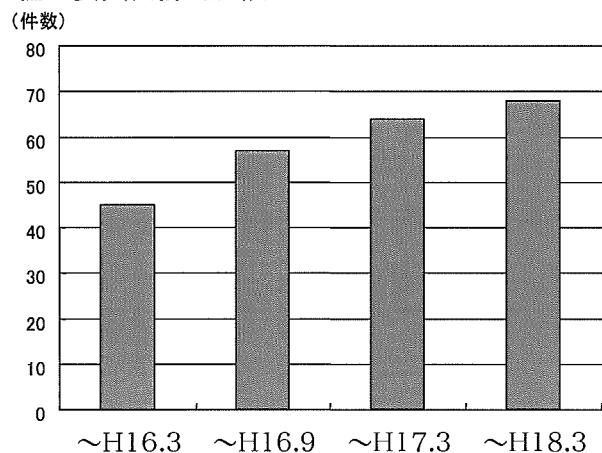
参考資料2

「高レムナトリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験」における登録症例プロフィール

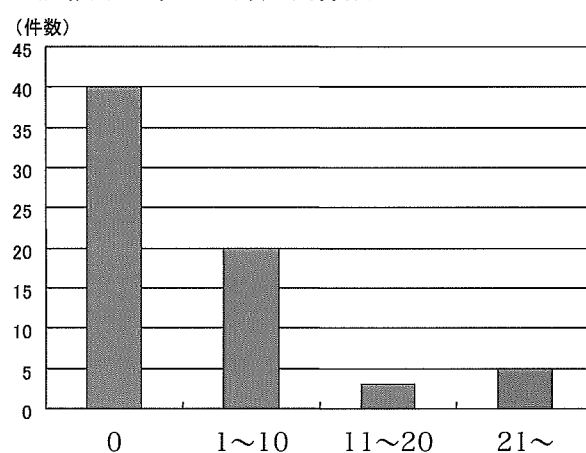
登録症例件数



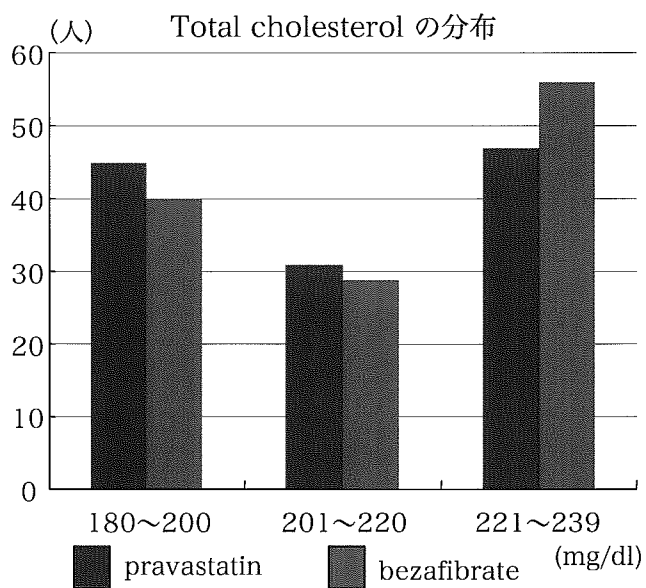
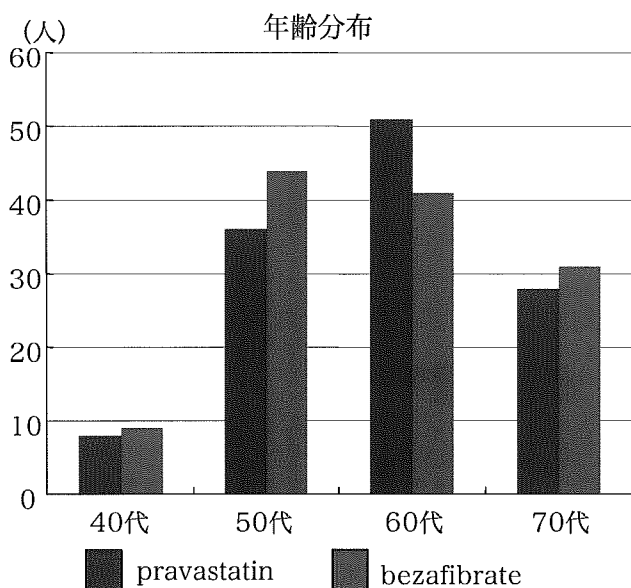
倫理委員会許可施設



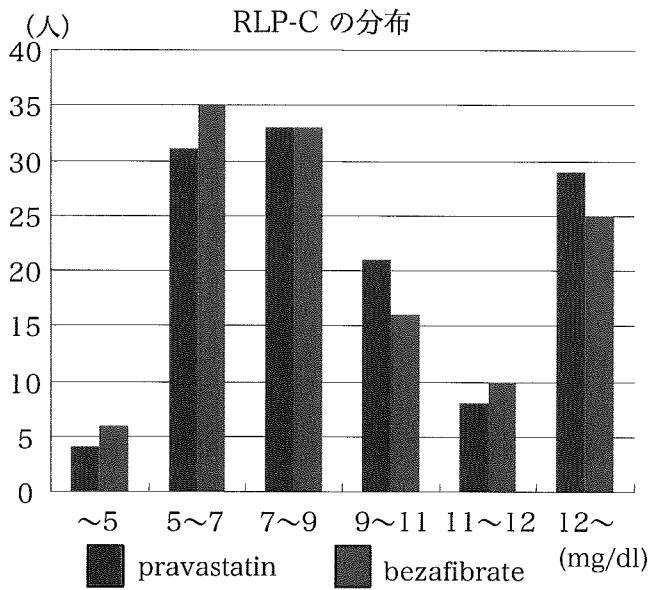
一施設あたりの登録症例件数



登録患者プロフィール



登録患者プロフィール



各投与群の臨床背景の比較 (1)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
年齢 (歳)	62 ± 9	63 ± 9	NS
性別 男性 (%)	90	89	NS
喫煙			
過去喫煙 (%)	50	48	NS
現在喫煙 (%)	14	20	NS
糖尿病 (%)	35	33	NS
高血圧 (%)	65	70	NS
家族歴 (%)	16	13	NS

各投与群の臨床背景の比較 (2)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
病変数 (%)			
1枝	38	14	NS
2枝	23	38	NS
3枝	21	35	NS
LMT	6.4	4.9	NS
左室駆出率			
40%以上 (%)	90	89	NS
40%以下 (%)	10	11	NS
PCI 既往 (%)	80	79	NS
CABG 既往 (%)	10	12	NS

各投与群の臨床背景の比較 (3)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
NYHA分類 (%)			
I°	93	89	NS
II°	7	11	NS
III°	0	0	NS
IV°	0	0	NS
脳血管障害 既往 (%)	6	7	NS
ASO 既往 (%)	2.4	1.6	NS
大動脈瘤 既往 (%)	2	2	NS

各投与群の臨床背景の比較 (4)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
BMI (kg/m ²)	25 ± 3	25 ± 3	NS
Total cholesterol (mg/dl)	213 ± 28	210 ± 28	NS
Triglyceride (mg/dl)	204 ± 59	218 ± 70	NS
HDL-C (mg/dl)	43 ± 9	43 ± 11	NS
RLP-C (mg/dl)	9.4 ± 4.3	9.8 ± 4.8	NS
HbA1c (g/dl)	6.1 ± 1.3	6.1 ± 1.1	NS
Glucose (mg/dl)	117 ± 44	118 ± 35	NS
IRI (IU/ml)	10 ± 7	11 ± 10	NS
CRP (mg/dl)*	0.16 ± 0.2	0.17 ± 0.19	NS
Creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	NS

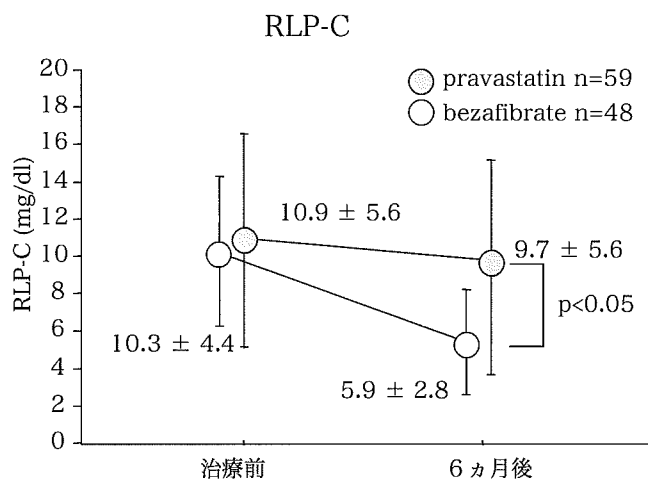
各投与群の臨床背景の比較 (5)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
併用薬			
Ca拮抗薬	41	43	NS
β遮断薬	42	39	NS
ACE阻害薬	22	22	NS
ARB	44	44	NS
抗血小板剤			
アスピリン	94	94	NS
チクロピジン	28	26	NS
シロスタゾール	5	6	NS

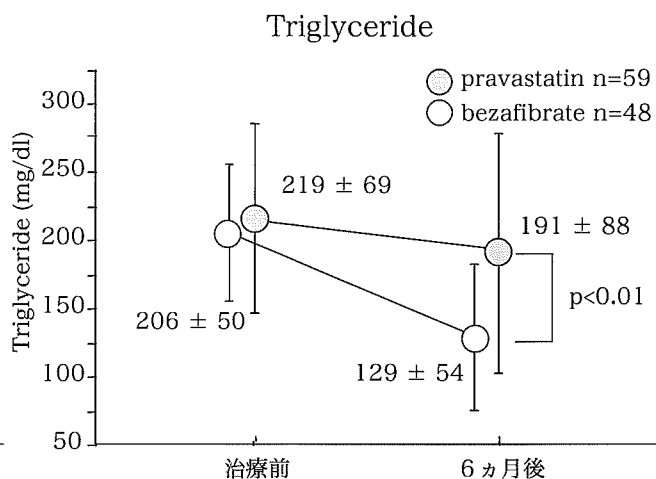
各投与群の臨床背景の比較 (6)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
糖尿病薬			
SU剤	18	11	NS
αGI	10	7	NS
ビグアナイド系	2	2	NS
インスリン	2	7	NS

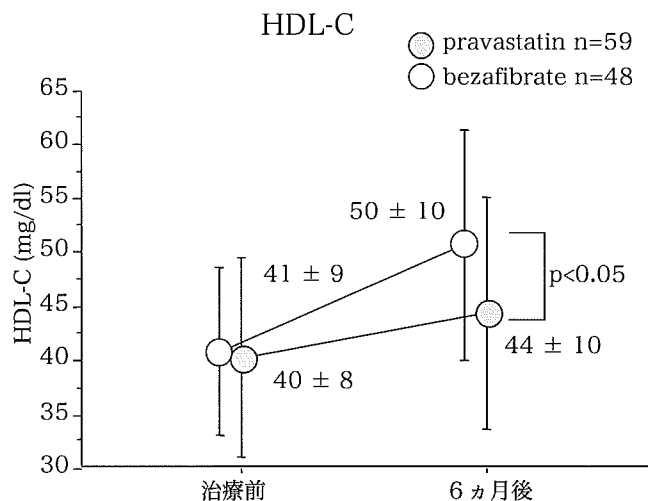
脂質プロファイルの経過 (1)



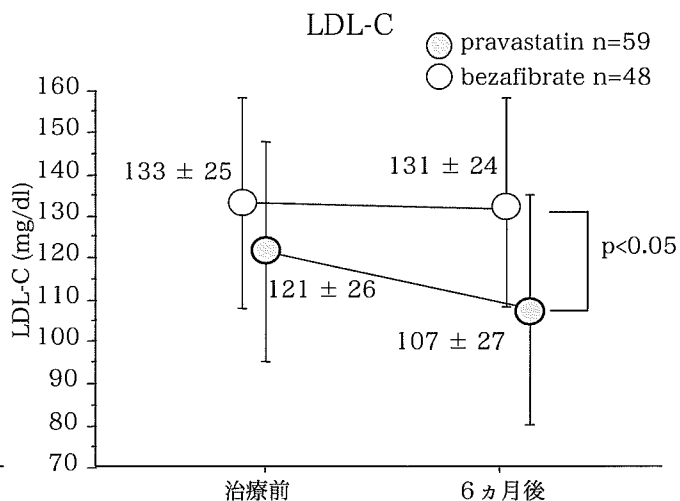
脂質プロファイルの経過 (2)



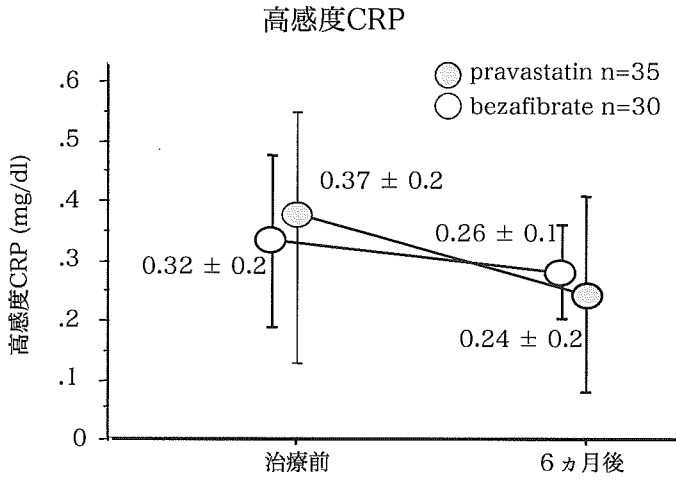
脂質プロファイルの経過 (3)



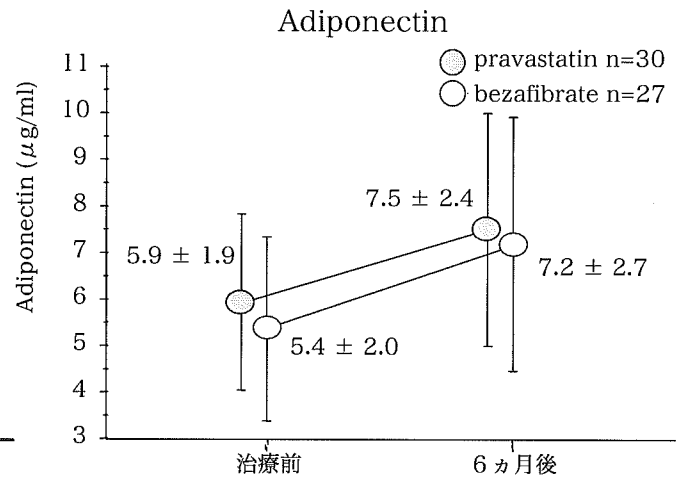
脂質プロファイルの経過 (4)



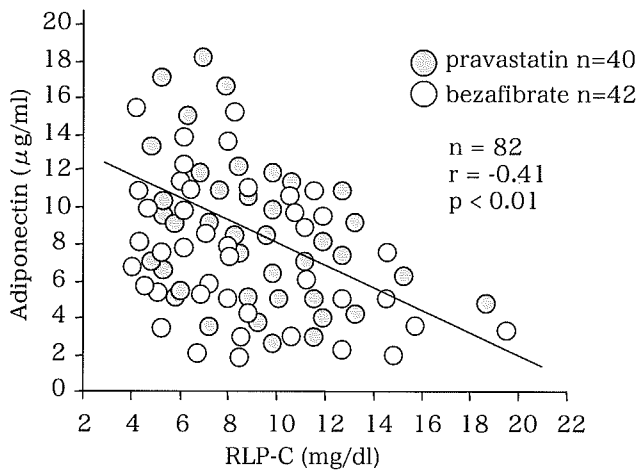
高感度CRPの経過



血清Adiponectinの経過



登録時データ (Adiponectin vs RLP-C)



参考資料3

メタボリックシンドローム症例における高レムナントリポ蛋白血症と将来の脳梗塞発症との関連性

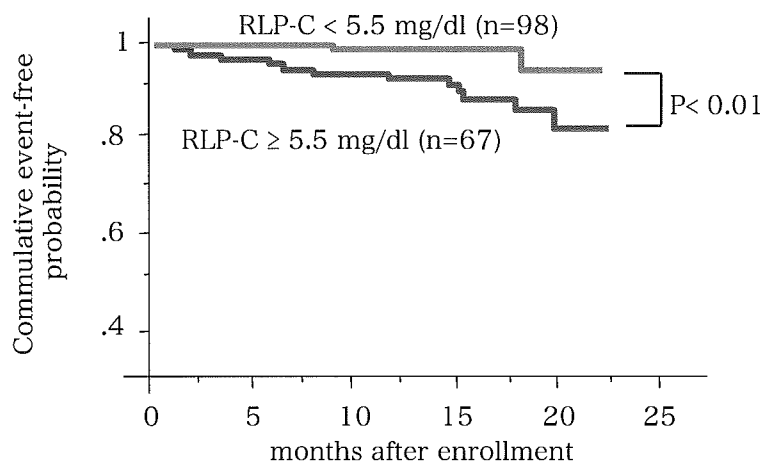


Figure 1 RLP-C高値例(>5.5 mg/dl)は将来の脳梗塞発症率が高い。

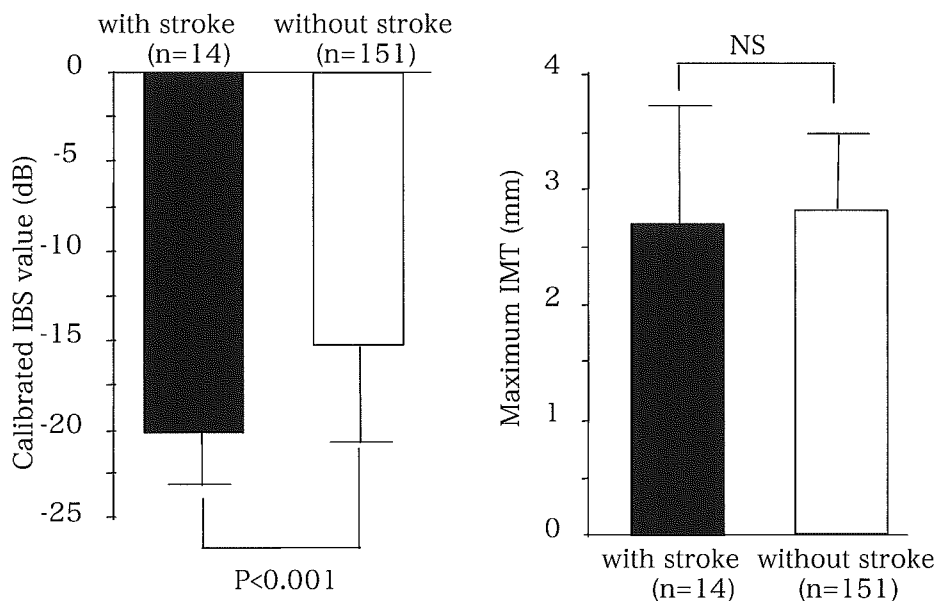


Figure 2 脳梗塞発症例は頸動脈プラークのechogenicity (integrated backscatter)が低く破綻しやすいソフトプラークであった。頸動脈内膜肥厚 (IMT)は脳梗塞非発症例と同じ程度であった。プラークは大きさよりもむしろその性状が脳梗塞発症と関連していることが推測される。

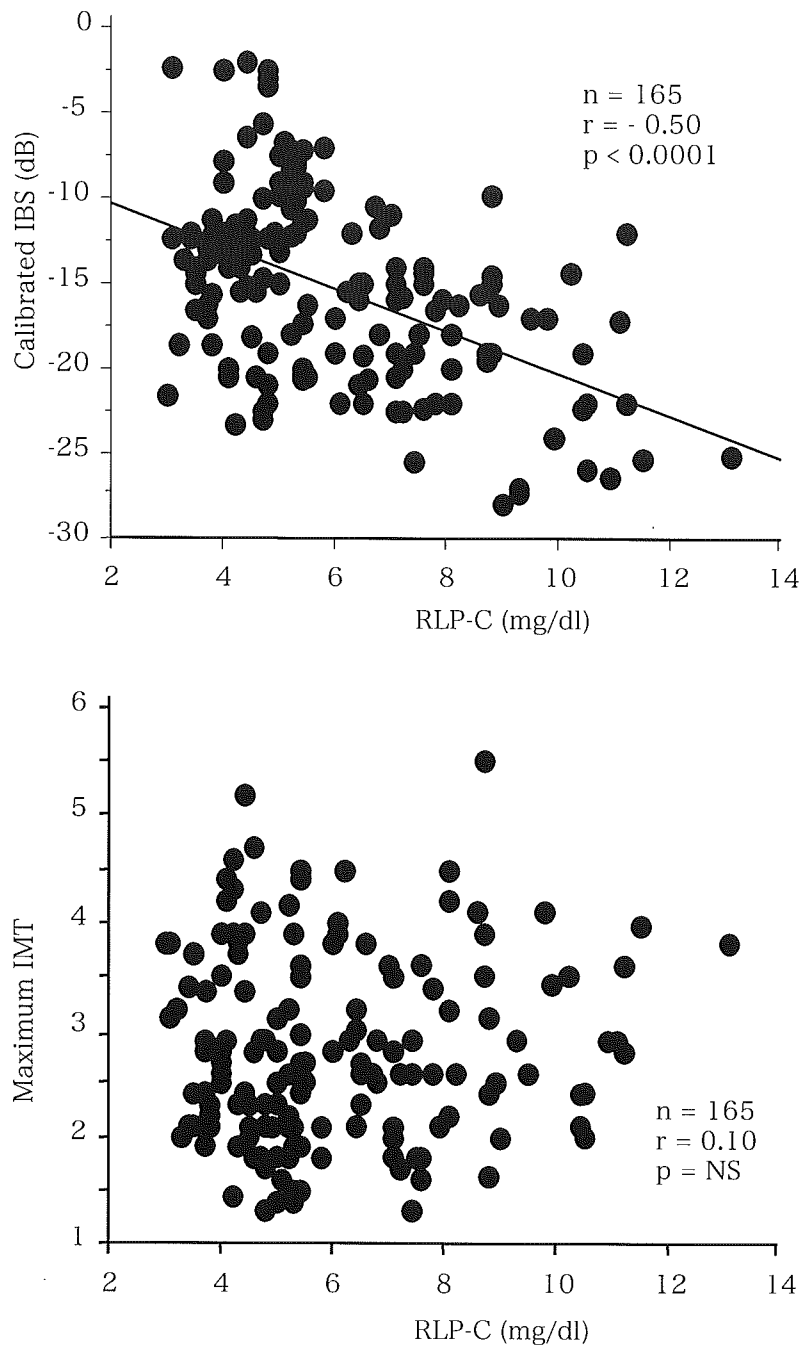


Figure 3 高RLP-C値は頸動脈のソフトプラーク（低IBS値）を伴う。一方頸動脈内膜肥厚とは相関しなかった。RLP-C値はプラークの大きさよりもむしろその性状と関連していることがわかる。

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

虚血性心疾患における血中可溶性 LOX-1 濃度測定の意義

分担研究者 北 徹 京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 教授
研究協力者 久米典昭 京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 講師

研究要旨 「目的」 LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出される。可溶性 LOX-1 の血中濃度が急性冠症候群の急性期に有意に高値をとることが示されている。昨年度の研究で、臨床の現場で用いられているトロポニン T や心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)と比較しても可溶性 LOX-1 が感度・特異度のよい急性冠症候群のマーカーとなることを明らかにした。しかしながら、急性冠症候群の急性期以外ではほとんどの症例が現行の測定法では測定感度以下になることから、急性期以外での発症予測には、特異性を保ちながらさらに感度の良好な測定法が望まれる。「方法」ヒト LOX-1 に対する2つの異なるモノクローナル抗体を新たに開発し、その一方を標識し、サンドイッチ法による免疫測定法を確立した。感度を上げるため化学発光法を採用した。「結果」新たに開発した測定法では可溶性 LOX-1 を 10pg/ml 程度の低濃度から検出した（従来法では 500pg/ml 程度）。また、従来法で測定した血清 119 検体を新法で再測定したところ、従来と同様に急性冠症候群のみで有意に高い値となり、従来法とは相関係数で有意に相関した。「総括」新法による高感度な血中可溶性 LOX-1 濃度測定の意義が明らかになった。

A. 研究目的

LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その発現は催炎症性の刺激により誘導されるとともに、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出されることが示されている。可溶性 LOX-1 の血中濃度が急性冠症候群の急性期に上昇することを示し、さらに昨年度はその診断感度・特異度が従来からのマーカーであるトロポニン T および心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)と比較しても優れていることを明らかにした。しかしながら、急性冠症候群の急性期以

外では、ほとんどの症例で可溶性 LOX-1 の血中濃度は従来の方法で測定感度 (0.5ng/ml)以下となるため、急性期以外での発症予測には特異性を保ちながらさらに高感度な測定法が望まれる。そこで、新たなモノクローナル抗体を用いた測定法を開発し、その測定結果を従来法と比較した。

B. 研究方法

新たな血中可溶性 LOX-1 濃度測定法を開発するために、2種類の特異的なモノクローナル抗体を開発し、その一方を標識し化学発光にて測定するサンドイッチ

CLEIA 法を確立した。CLEIA 法での測定が信頼できるものであることを確認するため、昨年度までの研究で従来の ELISA により測定された血清検体を新法で再測定した。冠動脈造影検査を受けた症例中でインフォームドコンセントの得られた急性冠症候群（急性心筋梗塞あるいは不安定狭心症）急性期 29 例、非急性冠症候群（安定狭心症および正常冠動脈症例）90 例が対象となった。

（倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会に申請し、承認を受けた。文書を用いて患者に説明し、インフォームドコンセントの得られた症例のみを対象とした。

C. 研究結果

新たに開発した CLEIA 法では可溶性 LOX-1 を 10pg/ml 程度の低濃度から検出した（従来法では 500pg/ml 程度）。また、従来法で測定した血清 119 検体を新法で再測定したところ、従来法の ELISA 法と同様に急性冠症候群のみで有意に高い値となり ($p < 0.0001$)、従来法による測定結果とも有意に相関した（相関係数 $r = 0.854$, $p < 0.0001$)。

D. 考察

新たな CLEIA 法による可溶性 LOX-1 の測定でも急性冠症候群の診断感度・特異度の優れたマーカーとなることが再現された。また、急性期以外の測定により、その予後予測における有用性を今後評価するための有用な測定法になることが示された。

E. 結論

新たな CLEIA 法を用いた前向き試験による検討により、可溶性 LOX-1 値の変動

が、急性冠症候群の発症リスクなるか、発症を予知しうるマーカーとなるかが検討され、さらに高レムナントリポ蛋白血症との関連が解析される予定である。

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) Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T: Serum soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome. A novel marker for early diagnosis. *Circulation* 112: 812-818, 2005

2. 学会発表,

1) Kume N, Inui-Hayashida A, Lin S, Hayashida K, Toyohara M, Mukai E, Kita T: Soluble oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) in acute coronary syndrome-enhanced shedding by thrombin and metalloproteinases 北米血管生物学会(NABVO)ミニシンポジウム、2005年6月16-19日、シカゴ、米国

2) Kume N, Kita T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) in atherosclerotic plaque rupture. 日韓合同血管生物学シンポジウム 2005年8月11-12日、春川、韓国

3) Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T: Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) is a more sensitive and specific marker for acute coronary syndrome than troponin T and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP). 米国心臓学会 (AHA)、

2005年11月11-13日、ダラス、米国

4) Aramaki Y, Kume N, Mitsuoka H, Mukai E, Toyohara M, Inagaki N, Kita T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) as a novel receptor for remnant-like lipoprotein particles (RLPs) in vascular smooth muscle cells. 米国心臓病学会 (ACC)、2006年3月11-13日、アトランタ、米国