

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

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

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＞急性心筋梗塞(AMI)後の心不全の独立した危険因子である左室リモデリングに対するアディポネクチン(AN)血中濃度の意義を検討する。＜方法および結果＞発症 6 時間以内に当院に救急搬送された AMI 症例のうち、緊急カテーテル検査および経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行した症例を対象とした。発症 1 週間以内(early)と発症 6 カ月後(chronic)に安静 99mTc-tetrofosmin 心筋シンチを施行し、quantitative-gated single photon emission tomography (QGS)にて左室拡張末期容量(EDV)および左室駆出率(EF)を計測し、発症 6 カ月後 AN 血中濃度(log-AN)を測定した。Log-AN は chronic / early EDV ratio と有意な逆相関を認めた。多変量解析においても Log-AN は独立して chronic / early EDV ratio と相関を認めた。＜総括＞血中 AN 濃度は急性心筋梗塞症例において独立した左室リモデリング予測因子と考えられた。

A. 研究目的

肥満特に内臓脂肪蓄積は急性心筋梗塞(AMI)等の虚血性心疾患の発症基盤となっている。AN は脂肪組織特異的に分泌される抗動脈硬化作用を有する血漿蛋白で、疫学的に低 AN 血症は AMI 発症のリスクであることが報告されている。最近 AN が虚血再灌流時に心筋保護作用を有していることが報告された。今回 AMI 症例において再灌流成功症例において左室リモデリングに及ぼす血中 AN 濃度の影響に

ついて検討した。

B. 研究方法

発症 6 時間以内に当院に救急搬送された AMI 症例で緊急カテーテル検査および経皮的冠動脈形成術を施行し、TIMI III が得られた症例 50 例を対象とした。また心筋症、弁膜症、腎不全症例は除外した。発症 1 週間以内(early)と発症 6 カ月後(chronic)に安静 99mTc-tetrofosmin シンチを施行し、QGS にて左室拡張末期容量(EDV)および左室駆出率(EF)を計測した。

腹部 CT にて内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)を測定し、発症 6 ヶ月後の血中 AN 濃度は ELISA にて測定した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に関する記録、個人情報、担当医師と研究の管理者以外の目にふれることがないように行った。

#### C. 研究結果

AMI 症例において Log AN は BMI、VFA および SFA と相関を認めなかった。chronic / early EDV ratio と Log AN は有意な逆相関を、peak CK は有意な正相関を認めた。多変量解析にて Log AN は単独で chronic / early EDV ratio と独立した相関を認めた。

#### D. 考察

慢性期血中アディポネクチン濃度は心筋梗塞後の左室リモデリングの独立した予測因子と考えられた。

#### E. 結論

血中アディポネクチン濃度は急性心筋梗塞後の左室リモデリング予測因子で、心筋梗塞後に血中アディポネクチン濃度をあげることが、治療につながる可能性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuzawa Y, White adipose tissue and cardiovascular disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19(4):637-47.

2. Matsuzawa Y, Therapy Insight

adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006; 3(1):35-42.

3. Matsuzawa Y, Metabolic syndrome definition and diagnostic criteria in Japan. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):301.

#### 2. 学会発表

1. 第 70 回 日本循環器学会総会 Impact of hypoadiponectinemia on left ventricular remodeling after successful primary coronary intervention for acute myocardial infarction

#### H. 知的財産権の出願

なし

動脈硬化の進展とリスクファクターに関する研究

分担研究者 齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院 教授

**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自体が冠動脈疾患のハイリスクな病態となることが明らかになった。本研究は、医療機関で現在治療を受けていない軽度の動脈硬化を有する一般住民を対象にして、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜肥厚度の進展への従来の動脈硬化の危険因子の関与を明らかにすることを目的とした。

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。一般住民における HDL-C 値と冠動脈硬化および脳動脈硬化との関係、また他の脂質異常との関連を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患はさまざまな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、HDL コレステロールが重要なリスクファクターであ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重複の程度によって多様であり画一的でない。本研究の目的は、冠動脈疾患等を発症する以前の軽度と考えられる動脈硬化におけるリスクファクターの関与を明らかにする目的で、一般住民における頸動脈硬化の進展度と主に血圧と脂質異常を中心としたリスクファクターの関与を検討した。

B. 研究方法

住民健診受診者中から脂質代謝異常を有する 550 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。最高血圧、最低血圧、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。血清脂質値は、2000 年の日

本人の血清脂質調査の結果から年齢、性別を 40 才男性における数値に補正して解析に用いた。

（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にコード化した。

C. 研究結果

高脂血症を有する一般住民 537 名における臨床的指標は、男女比 3 : 7、年齢  $61 \pm 10$  才、喫煙者 11%、総コレステロール値  $249 \pm 37$  mg/dl、中性脂肪値  $129 \pm 77$  mg/dl、HDL コレステロール値  $53 \pm 18$  mg/dl だった。高血圧は 12% にみられ、糖尿病の既往は除かれた。

年齢、BMI、最高血圧、最低血圧、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値と IMT の相関を検討した（図 1-7）。IMT は、年齢（ $R=0.27$ 、 $P<0.001$ ）、最高血圧（ $R=0.23$ 、 $P<0.001$ ）、最低血圧（ $R=0.19$ 、 $P<0.01$ ）と有意な正の相関を示した。一方、年齢により補正した HDL コレステロール値（ $R=-0.19$ 、 $P<0.001$ ）と有意な負の相関を示した。LDL コレステロール値は年齢により補正すると有意な相関を示さなかった。さらに、動脈硬化惹起

性 LDL としてマロンジアルデヒド化 (MDA) -LDL および小粒子高密度 LDL を検討したところ、IMT と明らかな相関を示さなかった。

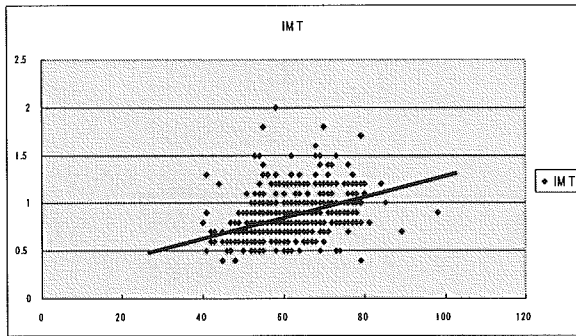


図1 一般住民における年齢と IMT の関係

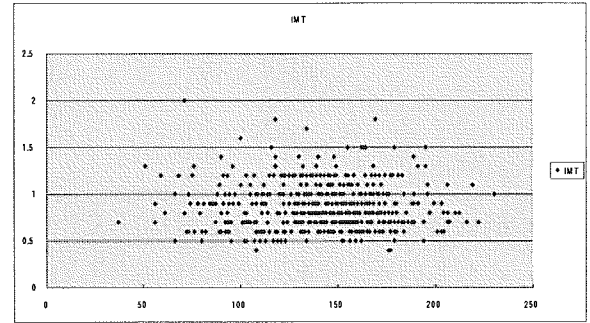


図5 一般住民における血清 LDL-C と IMT の関係

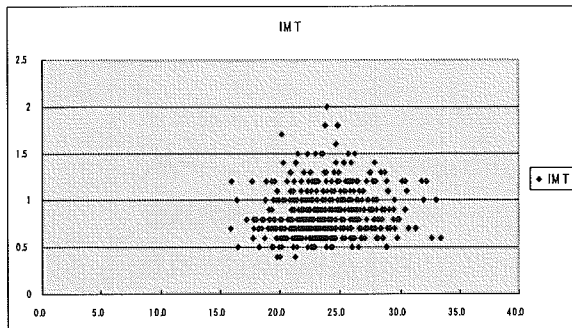


図2 一般住民における BMI と IMT の関係

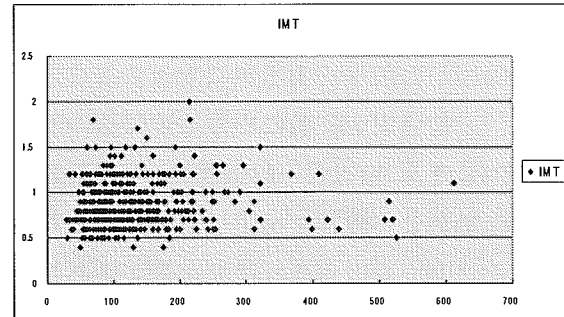


図6 一般住民における血清中性脂肪値と IMT の関係

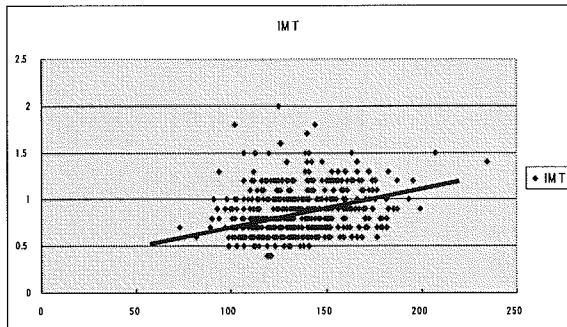


図3 一般住民における最高血圧と IMT の関係

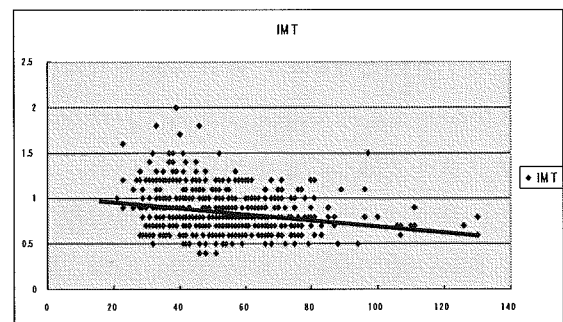


図7 一般住民における血清中性脂肪値と IMT の関係

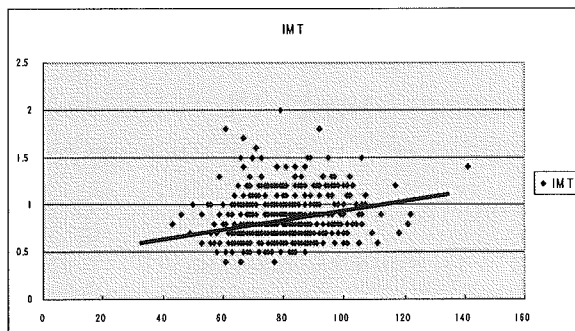


図4 一般住民における最低血圧と IMT の関係

#### D & E. 考察および結論

一般住民で未治療の脂質代謝異常を有する対象における解析から、IMT は年齢、血圧、年齢と性別を補正した HDL-C と有意に相関した。このことは、HDL-C が加齢とともに変化すること以上に、動脈硬化のリスクとして重要であることを示した。加齢にともなう血圧、LDL-C、中性脂肪値の変動に比べて、HDL-C は、一般住民における軽度の動脈硬化の進展に寄与する可能性がある。今後、一

般住民における動脈硬化症が進展する過程において、HDL-Cレベルが重要な評価項目であり、治療の介入対象として有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1: Yamaguchi M, Matsumoto F, Bujo H, Shibasaki M, Takahashi K, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Revascularization determines volume retention and gene expression by fat grafts in mice. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005 Nov;230(10):742-8.

2: Ito M, Bujo H, Takahashi K, Arai T, Tanaka I, Saito Y. Implantation of primary cultured adipocytes that secrete insulin modifies blood glucose levels in diabetic mice. *Diabetologia*. 2005 Aug;48(8):1614-20. Epub 2005 Jun 30.

3: Seki N, Bujo H, Jiang M, Tanaga K, Takahashi K, Yagui K, Hashimoto N, Schneider WJ, Saito Y. LRP1B is a negative modulator of increased migration activity of intimal smooth muscle cells from rabbit aortic plaques. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jun 17;331(4):964-70.

4: Fujita Y, Ezura Y, Bujo H, Nakajima T, Takahashi K, Kamimura K, Iino Y, Katayama Y, Saito Y, Emi M. Association of nucleotide variations in the apolipoprotein B48 receptor gene (APOB48R) with hypercholesterolemia. *J Hum Genet*. 2005;50(4):203-9. Epub 2005 Apr 14.

5: Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. Roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jun;288(6):E1128-36. Epub 2004 Dec 21.

6: 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 Jan;178(1):1-7.

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

メタボリック症候群とレムナントリポ蛋白コレステロールの関連性

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  
佐藤 晃 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ことを目的とした。【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、その値は極めて軽微な異常値であった。【総括】 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密接な関連を示した最初の報告であり、メタボリックシンドロームの各々のコンポーネントの軽微な異常値の重積がレムナントリポ蛋白高値に関連していた。

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、さらに簡便かつ軽微な異常値の設定で、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A<sub>1c</sub>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、特に 5.1mg/dl を示す場合は累積死亡率が高値を示す。

#### 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たが、その異常値は何れも軽微なものであった。コンポーネントの重積数から見た場合、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, São 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
  5. 佐藤 晃、足達 寿、平井祐治、榎本美佳、古木久美子、日野明日香、今泉 勉：メタボリック症候群では、レムナントリポ蛋白は高値を示す. 第28回日本高血圧学会学術集会. 旭川、2005
  6. Satoh A, Adachi H, Tsuruta M, Hirai Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Furuki K, Hirano A, Takeuchi T, Imaizumi T. High plasma level of remnant-like particle cholesterol in the metabolic syndrome. Diabetes Care 2005; 28:2514-2518
- #### 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。



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

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

研究要旨

冠動脈疾患患者における食事由来脂質の意義を明らかにするため、冠動脈疾患患者を対象に空腹時血清脂質とアポ蛋白の測定を行ない、アポ蛋白 B-48 とトリグリセリド、アポ蛋白 CIII の有意な相関を認めた。

A. 研究目的

従来から冠疾患の最も強力な危険因子として高コレステロール血症が認識されているが、コレステロールだけで急性心筋梗塞の成因を語ることはできず、コレステロールとは別に、耐糖能異常や高トリグリセリド血症、低 high-density lipoproteins (HDL)コレステロール血症、高血圧症、肥満などの集積するメタボリックシンドロームの概念が生まれ、診断基準も発表されている。そのなかで高トリグリセリド血症の評価で困難な点は、食事由来のカイロミクロンおよびカイロミクロンレムナントと肝臓由来の VLDL および VLDL レムナントのいずれが上昇しているのか区別が出来ないことであったが、これまで電気泳動のみ可能であったアポ蛋白 B-48 において、その血清濃度の自動計測が可能となり、食事由来脂質の分析が出来るようになっ

た。冠動脈疾患患者における食事由来脂質の意義を明らかにするため、冠動脈疾患患者の食事由来脂質とアポ蛋白との関連を検討する。

B. 研究方法

2005 年に神戸大学附属病院循環器内科に入院し、冠動脈造影検査にて有意狭窄所見を得た冠動脈疾患（心筋梗塞・不安定狭心症・安定狭心症・異型狭心症）患者 30 名を対象に空腹時血清脂質とアポ蛋白の測定を行った。

C. 研究結果

アポ蛋白 B-48 と血清脂質の関係において、総コレステロール ( $r=0.22$ ,  $p=0.24$ )、low-density lipoprotein コレステロール ( $r=0.11$ ,  $p=0.56$ )、HDL コレステロール ( $r=0.25$ ,  $p=0.19$ )、トリグリセリド ( $r=0.67$ ,  $p<0.0001$ ) と、TG のみ極め

て強い有意な相関が得られた。  
他のアポ蛋白とはアポ AI( $r=0.02$ ,  $p=0.92$ )、  
アポ AII( $r=0.24$ ,  $p=0.20$ )、アポ B( $r=0.20$ ,  
 $p=0.29$ )、アポ CII ( $r=0.23$ ,  $p=0.22$ )、ア  
ポ CIII( $r=0.59$ ,  $p=0.0006$ )、アポ E( $r=0.114$ ,  
 $p=0.55$ ) と、アポ蛋白 CIII のみ相関を認  
めた。

#### D. 考察

空腹時においてカイロミクロンレムナン  
トの上昇を意味する B-48 の増加は、食事  
由来のレムナントリポ蛋白の血中の停滞  
であり、代謝遅延を意味する。今回、ト  
リグリセリドおよびアポ蛋白 CIII の相関  
が有意であったことは、レムナントがト  
リグリセリドに富むリポ蛋白であること、  
CIII はレムナント表面のアポ蛋白 E と  
LDL 受容体との結合を阻害する作用を持  
つという背景があることと矛盾しない。  
今回開発された測定法を用いて、今後多  
数例において、他の危険因子や病変の程  
度や進展度との関係を検討してゆく方針  
である。

#### E. 結論

本研究においてアポ蛋白 B-48 の測定  
の結果、トリグリセリドおよびアポ蛋白  
CIII と有意な相関が得られた。

#### 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. Yuko Takahashi, Yoshio Fujioka,  
Tomosaburo Takahashi, Koji Domoto,  
Akihiro Takahashi, Takahiro  
Taniguchi, Yuichi Ishikawa, Mitsuhiro  
Yokoyama. Chylomicron remnants  
regulate early growth response factor-1 in  
vascular smooth muscle cells. Life Sci.  
2005 Jun 24;77(6):670-82.
2. Kohei Kamemura, Yoshio Fujioka, Hiroshi  
Takaishi, Akihiro Takahashi, Takahiro  
Taniguchi, Yuichi Ishikawa, Mitsuhiro  
Yokoyama. Chylomicron remnant  
upregulate CD40 expression via the ER  
pathway and a redox-sensitive mechanism  
in THP-1 cells. Atherosclerosis 2005 Dec  
12; Epub ahead of print.
3. Takahiro Okumura, Yoshio Fujioka,  
Shinji Morimoto, Miho Masai, Tsuyoshi  
Sakoda, Takeshi Tsujino, Shin-ichiro  
Kashiwamura, Haruki Okamura,  
Mitsumasa Ohyanagi. Chylomicron  
remnants stimulate release of  
interleukin-1? by THP-1 cells. J  
Atheroscler Thromb. 2006;13:in press.

#### 学会発表

1. 藤岡由夫：食後高脂血症と動脈硬化。レ  
ムナントリポ蛋白の動脈硬化発症機  
第 37 回日本動脈硬化学会総会。シンポ  
ジウム 6。2005.7.東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含む）

特許取得

なし。

実用新案登録

なし。

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

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

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 助手  
宮崎哲朗 順天堂大学循環器内科 助手  
久米淳美 順天堂大学循環器内科 大学院

**研究要旨** 【目的】フェノフィブラートの CETP 活性や詳細なりポプロテイン分画に対する影響を検討すること。【方法】当院で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 法によりリポプロテイン分画を測定した。【結果】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。フェノフィブラートは CETP 活性の抑制を介し、抗動脈硬化的なりポプロテイン分画である LDL 粒子サイズの上昇を引き起こすと同時に、HDL 粒子サイズの減少を伴う HDL-C の上昇という、フィブラート特有のリポプロテイン分画の変化を引き起こす可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、動脈硬化症の発症進展において small, dense LDL の増加等のリポプロテイン分画の異常が重要な役割を果たしていることが認識されている。Cholesterol ester transfer protein (CETP) は、VLDL、LDL といったアポ B 含有リポプロテインと HDL の間のコレステロールと中性脂肪の交換

を行なう、コレステロール逆転送系の中で中心的な役割を担っている酵素である。また、フェノフィブラートは LPL 活性を介した中性脂肪低下作用、PPAR- $\alpha$  活性を介した HDL コレステロール上昇作用を有するなど脂質代謝に影響し、動脈硬化性疾患の発症進展を抑制する事が知られている。しかし、フェノフィブラートの

CETP 活性や詳細なリポ蛋白質分画に対する影響は十分検討されていない。今回の我々の研究の目的は、冠動脈硬化症患者におけるフェノフィブラートの CETP 活性及びリポ蛋白質分画に対する影響を検討することである。

## B. 研究方法

対象は当院で待機的冠動脈形成術を施行した連続症例で、腎機能低下 (Cre>1.5mg/dL)、悪性腫瘍合併例を除外した 63 例 (男性 49 例、平均年齢 65±8 歳)。各患者には研究参加に対して文書で同意を得た。

待機的冠動脈形成術施行前に、対象患者を最小化法により無作為に F 群(フェノフィブラート 300mg/day 投与群、n=32)、C 群(コントロール (食事運動療法) 群、n=31)の二群に割り当てた。試験期間中の内服薬の変更は原則として禁止とした。両群の投与前、投与 6 ヶ月後に早朝空腹時採血を施行、CETP 活性を CETP 活性測定キット(Bio Vision)、リポ蛋白質分画を HPLC 法にて測定した。リポ蛋白質分画は粒子サイズにより、LDL は large, medium, small, very-small の 4 分画、HDL は very-large, large, medium, small, very-small の 5 分画に分けそれぞれのコレステロール含量を検討した。

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  $\chi^2$  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

F 群において喫煙者が有意に多い点 ( $p=0.02$ )を除けば、試験開始前の両群の臨床背景および脂質プロファイルに有意な差は認めなかった。F 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。フェノフィブラート投与前後で LDL 粒子サイズは有意に上昇(25.7 vs. 26.1nm,  $p<0.0001$ )し、HDL 粒子サイズは有意な低下(10.9 vs. 10.7nm)を認めたが、C 群では有意な変化を認めなかった。フェノフィブラート投与前後における LDL リポ蛋白質分画の検討では、large LDL では有意な変化を認めなかったが、medium、small、very-small LDL 分画それぞれのコレステロール含量の有意な低下(28.7 vs.24.3mg/dl,  $p=0.001$ , 21.3 vs. 16.6mg/dl,  $p<0.0001$ , 16.3 vs. 12.6mg/dl,  $p<0.0001$ )を認めた。C 群では LDL 分画のコレステロール含量に有意な変化は認められなかった。HDL リポ蛋白質分画の検討では very-large、large HDL では有意な変化を認めなかったが、medium、small、very-small HDL 分画それぞれのコレステロール含量の増加(12.9 vs.15.9mg/dl,  $p<0.0001$ , 9.7 vs. 11.8mg/dl,  $p<0.0001$ , 7.5 vs. 8.6mg/dl,  $p=0.0006$ )を認めた。C 群では very-large, large HDL 分画においてコレステロール含量の増加(3.7 vs. 4.1mg/dl,  $p=0.05$ , 6.5 vs. 7.7mg/dl,

p=0.009)を認めた。F群において CETP 活性は40%の低下(93.6 vs. 56.9pmol / $\mu$ l / h, p=0.0005)を認めたのに対し、C群においては有意な変化を認めなかった。F群では CETP 活性の低下に伴い有意な LDL 粒子サイズの増加(r=-0.40, p=0.001)を認め、特に CETP 活性の低下は small, very-small LDL 分画のコレステロール含量低下と相関(r=0.31, p=0.01, r=0.36, p=0.006)を認めた。CETP 活性の変化と HDL 粒子サイズ、HDL 分画のコレステロールとの間には有意な相関を認めなかった。

#### B. 考察

フェノフィブラート投与により LDL 粒子サイズの有意な増加が認められた。リポプロテイン分画の検討から、LDL 粒子サイズの増加は小粒子 LDL の低下に起因する可能性が考えられた。またフェノフィブラート投与群に認められた CETP 活性低下は小粒子 LDL の低下に関連しており、LDL 粒子サイズの上昇に関わっている可能性が示唆された。

フェノフィブラート投与により HDL-C の増加が認められたにもかかわらず HDL 粒子サイズは減少を認めた。この変化をリポプロテイン分画から検討すると、小粒子 HDL 分画の増加がコレステロール含量の増加と相対的な平均 HDL 粒子径の減少を引き起こしたと考えられる。本研究のコントロール群や、スタチンを用いた他の研究報告によると、HDL-C の増加は大粒子 HDL の増加に起因することが多く、このような変化はフィブラート特有

のものである可能性が高いと思われる。

#### C. 結論

フェノフィブラートは直接、もしくは間接的な CETP 活性抑制効果を介した、動脈硬化抑制てきなりポプロテインプロファイルである LDL 粒子サイズ上昇効果を持つ可能性が示唆された。またフェノフィブラートには特有のリポプロテイン分画変化を伴った HDL-C 上昇効果が認められた。

#### D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### E. 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. Hirotoshi 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, Hirotoshi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al. Effects of troglitazone on atherogenic lipoprotein phenotype in coronary patients with insulin resistance. Atherosclerosis 146: 187-193; 1999
- Hirotoshi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al.

1. Lipid compositional differences of small, dense Low-density lipoprotein particle influence its oxidative susceptibility: possible implication of increased risk of coronary artery disease in subjects with phenotype B. *Metabolism* 51: 1081-1087; 2002
2. Tetsuro Miyazaki, Kazunori Shimada, Osamu Sato, Kazuo Kotani, Atsumi Kume, Katushiko Sumiyoshi, Yayoi Sato, Hirotohi Ohmura, Yoshiro Watanabe, Hiroshi Mokuno and Hiroyuki Daida. Circulating malondialdehyde-modified LDL and atherogenic lipoprotein profiles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 179:139-45, 2005
3. 大村寛敏、代田浩之：特集『最新の高脂血症治療とエビデンス』高脂血症治療と冠動脈疾患. *最新医学* 60 (11) : 2378-2388; 2005
4. 宮崎哲朗、代田浩之 メタボリックシンドロームと虚血性心疾患. *アディポサイエンス* 第5号, Vol.2, No.1, 45-49, 2005
5. 宮崎哲朗、代田浩之 虚血性心疾患におけるメタボリックシンドロームの意義とEBM. *最新医学* 739 巻, 74-78, 2005
6. 宮崎哲朗、代田浩之 メタボリックシンドロームにおける虚血性心疾患. *医学のあゆみ* 213 巻, 6 号, 567-570, 2005
7. 久米淳美、宮崎哲朗、代田浩之 IGTを伴う虚血性心疾患の治療. *日本臨床耐等能障害* 63巻, 増刊号2, 543-547 2005
8. 久米淳美、宮崎哲朗、代田浩之 内臓脂肪蓄積型肥満と虚血性心疾患. *総合臨床* Vol.54, No.4, 1360-1364, 2005  
学会発表
  1. 久米淳美、宮崎哲朗、代田浩之：Effect of fenofibrate on the expression of inflammatory cytokine measured by protein array system in patients with CAD. 第69回日本循環器学会総会・学術集会. 2005. 3. 横浜
  2. 宮崎哲朗、代田浩之：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. 第53回日本心臓病学会学術集会. 2005. 9. 大坂
- B. 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

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）

分担研究者 多田紀夫 東京慈恵会医科大学附属柏病院 内科総合診療部 教授  
研究協力者 吉田 博 東京慈恵会医科大学附属柏病院 内科総合診療部 講師

研究要旨

【目的】 DISCOVER 試験の一環として、2型糖尿病(DM)患者における高脂血症において、レムナントリポ蛋白(RLP)を含むトリグリセリド(TG)リッチリポ蛋白とアディポネクチン(AN)の関連性について検討した。【方法】 56名のDM患者を対象とした。ここには、正常の血清脂質を呈するDM（正脂血症DM）15名と高脂血症のDM41名が含まれていた。空腹時血清を一般生化学および新規HPLCリポ蛋白定量法にて血清脂質を測定し、血清AN値はELISA法にて定量した。【結果】 血清AN値はⅡb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、体格指数(BMI)、年齢、性別を説明因子として血清AN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AN値と関連しており、VLDLコレステロールが高いほど血清AN値が低いことが明らかとなった。

A 研究目的

血清アディポネクチン(AN)は2型糖尿病(DM)で低値であるが、併存する高脂血症の影響については明らかではない。レムナントリポ蛋白(RLP)とともに、各リポ蛋白[ (カイロミクロン(CM)、超低比重リポ蛋白(VLDL)、中間比重リポ蛋白(IDL)、低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)) のコレステロール値および血清トリグリセリド(TG)と血清ANレベルとの関連性について解析した。高 RLP 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を実施するにあたり、並行試験としてDM患者におけるTGリッチリポ蛋白の病態について、メタボリックシンドロームの観点から主

にアディポネクチンに着目して検討した。

B 研究方法

対象は東京慈恵会医科大学病院附属柏病院の外来に受診した2型糖尿病(DM)の患者であり、インスリン治療、チアゾリジン誘導体の薬物治療、スタチンおよびフィブラートを服用している患者は除外した。正脂血症のDM (DM-NL)15名、Ⅳ型高脂血症のDM(DM-T4HL)13名、Ⅱa型高脂血症のDM (DM-T2aHL) 15名、Ⅱb型高脂血症のDM(DM-T2bHL)13名、計56名から空腹時採血サンプルを取得し、血清脂質およびアディポネクチンを測定した。上記4群間にて、年齢・性別には有意差はなかったが、体格指数(BMI)はDM-T4HLおよびDM-T2bHLで高値



であった。喫煙、DM 治療薬の状況、DM 管理状況(HbA1c、空腹時血糖)、併用する降圧薬の状況にはとくに偏りはなかった。本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会から承認されている。血清脂質については RLP も含め従来の定法による測定に加え、我々が開発した陰イオン交換カラム高速液体クロマトグラフィ(HPLC 法)を用いて、CM、VLDL、IDL、LDL、HDL のコレステロールが測定された。

### C 研究結果

DM-T4HL と DM-T2bHL では、CM、VLDL、RLP コレステロールが高く、HDL コレステロールが低い結果であり、LDL コレステロールは DM-T2aHL と DM-T2bHL で高く、HPLC 法による各リポ蛋白コレステロールのデータは予想どおりの結果であった。血清 AN は DM-T2bHL 群で有意に低い結果であった。LDL コレステロールとともに TG リッチリポ蛋白も高値である II b 型高脂血症において、顕著に AN が低値となることが認められた。

次に、HPLC 測定の各リポ蛋白(CM、VLDL、IDL、LDL、HDL)コレステロール、RLP コレステロール、TG、空腹時血糖、HbA1c、年齢、BMI、性別などを説明変数として、血清 AN 値との関連性について多変量回帰分析を行い、VLDL コレステロールが独立した有意な因子として認められた( $r = -0.367$ ,  $F = 7.399$ ,  $p = 0.005$ )。

### D 考察

AN は脂肪細胞から合成分泌されるサイトカインであり、レプチンとともにインスリン抵抗性を是正し、動脈硬化抑制的に機能することが知られている。AN の受容体が血管壁にも発現していることから、AN は直接的に動脈硬化を抑制するかもしれない。肥満や 2

型 DM では血清 AN 値が低いことが知られているが、メタボリックシンドロームの存在によるリスク増大の観点から、インスリン抵抗性による糖代謝異常とともに併存する脂質代謝異常が AN とどのように関わるかは興味深い。本研究では 2 型 DM を対象として、II b 型高脂血症を呈する場合に血清 AN 値が顕著に低いことが明らかとなった。また、血清 AN 値は VLDL コレステロールと顕著に負の相関を示していた。RLP コレステロールについては、VLDL コレステロールの次に強い相関がみられたが、多変量回帰の結果、独立した関連因子には採択されなかった。本研究に併せて、ヘパリン負荷なしのリポ蛋白リパーゼ(pre-heparin LPL)を別途測定したが、血清 AN 値と pre-heparin LPL には正相関の傾向が見られており、過去の報告においても同様の関連性がみられることから、一つには血清 AN 値の低下は LPL の減少を招き、TG リッチリポ蛋白が高値となると考えられる。AN は PPAR- $\alpha$  および AMPK の活性を介して脂肪燃焼を亢進し、TG の低下さらにはインスリン抵抗性の改善へと導くと考えられている。しかしながら、II b 型高脂血症とは異なり、IV 型高脂血症では比較的低いことについては疑問が残る。AN は高 TG 血症だけでなく、高 LDL コレステロール血症とも関連があると報告されており、AN が TG リッチリポ蛋白だけでなく LDL の代謝にも何らかの影響を及ぼしている可能性があるが、これについては今後の課題である。

また、日本人は欧米人と比較してスタチンによる脂質低下効果が明らかであり、我々の検討では、20mg のシンバスタチン(4週間投与)による LDL 低下率が 40%を超えており、欧米人における 40mg 以上の投与によ

スタチンでは、TG 低下率が約 25% に及び、とくにベースラインの HDL が低い群における TG の低下あるいは HDL の上昇が顕著であった。

#### E 結論

本研究から、2 型 DM では AN が脂質代謝に影響を及ぼしており、インスリン抵抗性を有する症例に薬物治療の介入を行う際には、そのデータ解析（クリニカルエンドポイント、血清脂質の変化など）には層別解析を行うなどの工夫が必要であると考えられた。また、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認められ、日本人における 2 型 DM やメタボリックシンドロームを有する症例においても、スタチンの有用性が期待される。

#### F 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G 研究発表

##### 論文発表

1. Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Tada N. Implications of decreased serum adiponectin for type IIb hyperlipidaemia and increased cholesterol levels of very-low-density lipoprotein in type II diabetic patients. *Clin Sci* 2005; 109: 297-302.
2. Yoshida H, Sasaki K, Namiki Y, Sato N, Tada N. Edaravone, a novel radical scavenger, inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) and reverses oxidized LDL-mediated reduction in the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* 2005; 179: 97-102.
3. Yoshida H, Yanai H, Shoda T, Furutani N, Sato N, Tada N. Effects of Simvastatin 20 mg/d on Serum Lipid Profiles in Japanese Hyperlipidemic Patients: A Prospective, Open-Label Pilot Study. *Curr Ther Res* 2005; 66: 613-629.
4. Tada N, Shoji K, Takeshita M, Watanabe H, Yoshida H, Hase T, Matsuo N, Tokimitsu I: Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 87-94.
5. Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, Kolansky DM, Barrett HR, Budreck EC, Boston RC, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ: Complete Deficiency of the Low-Density Lipoprotein Receptor Is Associated With Increased Apolipoprotein B-100 Production. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol* 2005; 25:560-565.
6. 多田紀夫, 吉田 博, 寺本民生, 及川眞一, 斎藤 康, 山田信博, 白井厚治, ほか. わが国における高 LDL コレステロール血症ならびに低 HDL コレステロール血症が有する危険因子と高脂血症治療の実態調査 Lipid Management Program (LiMAP) in . *成人病と生活習慣病* 2005; 35: 1187-97.
7. 多田紀夫: 初めての日本人での高脂血症大規模比較研究—MEGA study によって明らかにされると予想される事実とは? 一. *循環器科* 2005, 57(1): 58-65.
8. 多田紀夫: スタチンの選択と問題点 今月の治療 2005;13(6.7): 641-649.
9. 多田紀夫: 薬剤介入による血栓症の一次予防—フィブラート 血栓と循環 2005; 13(3): 59(297)-64(302).
10. 多田紀夫: 日本人の心血管病の現状と問題点. *Prog Med* 2005, 25(12):2957-2962.

1. 多田紀夫: 積極的脂質低下療法で注意することは。「糖尿病患者の大血管障害予防ガイドンス」山田信博編 MEDICAL VIEW 社, 東京, 2005 10 10 発行, pp213-215.
  2. 多田紀夫: 薬物相互作用で気をつけるべきことは。「糖尿病患者の大血管障害予防ガイドンス」山田信博編 MEDICAL VIEW 社, 東京, 2005 10 10 発行, pp222-225.
  3. Yanai H, Yoshida H, Fujiwara H, Yoshida S, Fuda H, Hui S-P, Nagasaka H, Tada N, Chiba H. Oxidized low-density lipoprotein upregulates GM2 activator protein gene expression. *Am J Biochem Biotechnol* 2005; 1: 90-94.
  4. Hirowatari Y, Yoshida H, Ogura Y, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Characteristics of lipoprotein peak x eluted from a column with the eluent of high-magnesium ion concentration in lipoprotein analysis using the cation-exchange chromatography. *Am J Biochem Biotechnol* 2005; 1: 154-160.
  5. 夫, 広渡祐史. 2型糖尿病の高脂血症診療におけるVLDLコレステロール測定の有用性. 第36回日本動脈硬化学会, 福岡, 7月, 2004.
  6. 吉田 博: 血液サラサラと食物繊維. 日本食物繊維学会 第9回公開講演会, 松戸, 2月, 2005.
  7. 吉田 博, 多田紀夫. シンポジウム3「脂質代謝異常症 — その臨床的アプローチ」: 食後高脂血症の臨床的アプローチ. 第37回日本動脈硬化学会, 東京, 7月, 2005.
  8. 吉田 博, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 中嶋孝之, 小倉 豊, 廣渡祐史, 柳内秀勝, 多田紀夫, 小林正之. HDLおよびLDLコレステロール測定におけるHPLC法と直接法の比較検討. 第52回日本臨床検査医学会, 福岡, 11月, 2005.
  9. 吉田 博. 薬物治療ワークショップ: メタボリックシンドロームの薬物治療. 第26回日本臨床薬理学会, 大分, 12月, 2005.
  10. Yoshida H, Yanai H, Tada N. Comparison between HPLC method and homogenous assay with regard to the accuracy of lipoprotein cholesterol measurement. 第70回記念 日本循環器学会総会, 名古屋, 3月, 2006.
- 学会発表
1. Yoshida H, Sato N, Tada N. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors enhance HDL-mediated cholesterol efflux from macrophages in part through ABCA1 pathway. XV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Venice (Italy), October, 2004.
  2. 吉田 博. シンポジウム8「薬物有害反応の最新情報」: 糖尿病治療薬・高脂血症治療薬. 第25回日本臨床薬理学会, 静岡, 9月, 2004.
  3. 吉田 博, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 多田紀夫, 広渡祐史. 2型糖尿病の高脂血症診療におけるVLDLコレステロール測定の有用性. 第36回日本動脈硬化学会, 福岡, 7月, 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  
特記すべきことなし。

下記の論文には謝辞に入れました。

Yoshida H, Yanai H, Shoda T, Furutani N, Sato N, Tada N. Effects of Simvastatin 20 mg/d on Serum Lipid Profiles in Japanese Hyperlipidemic Patients: A Prospective, Open-Label Pilot Study. *Curr Ther Res* 2005; 66: 613-629.