

200936220A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の

病態把握のための疫学研究

平成21年度総括・分担研究報告書

平成22年（2010年）3月

研究代表者

平野賢一

目次

I. 総括研究報告

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態把握のための疫学研究
平野賢一

(資料) 班名簿

秋田県大仙市広報誌 “だいせん日和”

大仙市高HDL検診問診票

開設ホームページ概要

II. 分担研究報告

1. 地域住民のHDLコレステロールの分布と虚血性心血管疾患への関与
磯 博康

2. 高HDLコレステロール血症および血清 CETP 値と循環器疾患の
関連についての疫学研究
岡村智教

3. 高HDLコレステロール血症におけるコレステロールエステル転送
蛋白遺伝子異常の頻度および臨床的特徴
高田耕基

4. コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態把握のための疫学研究
本症の分子遺伝学的解析
戸田達史

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態把握のための疫学研究

研究代表者 平野 賢一 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学 助教

研究要旨

【背景及び目的】コレステリルエステル転送蛋白(Cholesteryl ester transfer protein, CETP)欠損症は、常染色体優性遺伝形式をとる我が国固有のリポ蛋白代謝異常症であり、血清 HDL-コレステロールの著明な上昇（高 HDL 血症）を来す。本症の病態については、長寿症候群説、全く逆に動脈硬化惹起性とする説などあり明らかでない。一方、最近、欧米において CETP 阻害剤による治験が失敗したことも記憶に新しい。そこで、本研究は、CETP 欠損症の病態を明らかにすることを目的とした。【方法】本症に関して異なる意見を持つ研究者、異なる職域の研究者により全国規模の研究組織を構築し、高 HDL 血症の登録システムを作成した。分担研究者の担当地区において、高 HDL 血症の追跡予後調査、断面調査、コホート研究を行い、HDL 値と心疾患、脳卒中などとの関連について検討した。【結果】CETP 欠損症集積地域を含む秋田県大仙市を対象とした調査では、CETP 欠損に起因する高 HDL 血症例において、CETP 欠損に起因しない高 HDL 血症例より、心疾患、脳卒中の有病率が高いと考えられた。一方、中国地方における検討においては、心血管病を発症している CETP 欠損症ホモ接合体は、存在しなかった。CETP 欠損症が比較的少ない地域におけるコホート研究では、血清 HDL-コレステロール値と心血管疾患の発症に逆相関関係を認めたが、著明な高 HDL 血症は症例数が少なく統計的解析が困難であった。【結論】以上より、CETP 欠損症の病態は多様であり、本症の病態を解明、結論を導くためには、さらに多数の症例を登録して観察する前向き研究が必要であろうと考える。

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座公衆衛生学 教授
岡村 智教 国立循環器病センター 予防検診部 部長
高田 耕基 中国労災病院 勤労者予防医療センター 部長
戸田 達史 神戸大学 神経内科・分子脳科学 教授
研究協力者 新井 康通 慶應義塾大学 医学部老年内科 助教
池田 芳信 池田医院 院長
池脇 克則 防衛医科大学 老年科 教授
太田 孝男 琉球大学 小児科 教授
加地 正伸 日本航空インターナショナル 健康管理室 部長

北村 明彦 大阪府立健康科学センター 健康開発部 部長
朔 啓二郎 福岡大学医学部心臓・血管内科学 教授
道勇 学 愛知医科大学 神経内科 教授
長坂 博範 千葉県こども病院 内分泌代謝内科 医長
中島 規道 中島内科医院 院長
福井 敏樹 NTT 西日本高松診療所予防医療センター 所長
室原 豊明 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授

A. 研究目的

高比重リポ蛋白(HDL)は、善玉コレステロールとしてよく知られている。1970年代に低HDL血症が、高LDL血症に次ぐ動脈硬化惹起状態であることが明らかとなり、HDLを増加させる治療法の開発が強く望まれてきた。一方、HDLが著明に増加した状態、高HDL血症は、我が国一般人口中に1,000人に1人程度存在する。そのうちの半数は、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症でこれは我が国固有である。CETP欠損症は、発見から20年以上経過した今もその解釈について、「長寿症候群である。」「全く逆に動脈硬化が起こり易い。」とする2説あり、結論を得ていない(国内問題)。CETP欠損症がほとんどいない欧米では、10数年前からHDL増加治療法の一つと期待されて、CETP阻害剤の開発が始まった。トラセトラピブという化合物を用いた治験がPhase IIIまで進んだ段階で投与例において、HDLが増加したにも関わらず、期待に反して死亡症例が増加したため治験は中断され世界的問題となった。しかし、“CETP阻害の概念そのものには問題ない。”との判断で、別の化合物を用いた治験が欧米ではすでに始まっている(国外問題)。本研究は、このような国内外の問題を解決に導くため、CETP欠損症の病態を明らかにすることをその目的とした。

B. 研究方法

1. 研究班組織の構築

CETP欠損症の病態に関しては、20年来の論争があることを考慮し、本症に関して異なる意見を持つ研究者、異なる職域の研究者に全国から御参画頂き、研究班組織を構築した(前述)。

2. 高HDL血症登録用ホームページの開発

日本全国から高HDL血症、CETP欠損症の情報を得るため登録システムを構築した(www.j-cetpd.org)。HP内で、CETPの機能についても概説した。

同HP内では、医療関係者のみならず高HDL血症を持つ一般の方々にも理解されるよう一般向けのページも作成した。

3. CETP欠損症集積地域を含む地方における高HDL血症の追跡予後調査並びに断面調査

研究班長らは、1990年頃から秋田県旧大曲市において、高HDL血症、CETP欠損症が集積していることを報告している(Hirano K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997)。今回は、旧大曲市を含め7市町村が合併してできた大仙市において、同市健康増進センター、開業医などの協力を得て、以下の研究を行った。

1) 平成5年当時、リストアップした高HDL血症の追跡調査

同市健康増進センターの協力を得て、平成5年当時、把握した高HDL血症例250名を追跡調査し、予後を検討した。

2) 平成5年の住民基本検診および平成19年—21年の特定検診において、高HDL血症を来した症例に対する高HDL検診の実施(大仙市 高HDL検診)

大仙市の健康に関する広報誌“だいせん日和”上で、本研究に関して、オプトアウトしたのち同市の400名余の高HDL血症例に研究協力を要請するダイレクトメールを送った結果、181名の住民の方の協力を得て、高HDL検診を大仙市内7か所で行った。検診内容は、問診票に記入のあと、内科診察、採血を行った。心疾患、脳卒中、がんなどの有病率は、診察医が理学的所見、問診、主治医からの情報、お薬手帳など情報から総合的に判断した。CETP欠損症の診断は、CETP蛋白定量、CETP遺伝子イントロン14スプライス異常、エクソン15のミスセンス変異の有無を検討することにより行った。

分担研究者の高田らは、中国地方、広島周辺で高HDL血症例について追跡調査している。高HDL血症112例(平均年齢52才)のCETP蛋白定量、遺伝子変異、心疾患、脳卒中などの有病率を検討した。

4. 我が国各地におけるコホート研究によるHDL・コレステロールと虚血性心疾患との関連

分担研究者の磯らは、秋田県、高知県、大阪府八尾市で、岡村らは、大阪府吹田市で、コホート研究している。各コホートにおいて、血清HDL・コレステロール値と虚血性心疾患などの発症について、検討した。

5. 血清CETP値と冠動脈石灰化の関連について、日米で比較検討した(岡村)

滋賀県と米国ペンシルバニア州の地域住民を対象として行った。

(倫理面の配慮)

本研究は、大阪大学ヒトゲノム委員会、大阪大学医学部附属病院倫理委員会はじめ各分担研究者所属機関の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1. 大仙市高HDL検診

協力の得られた住民181名中(平均年齢: 男性71才、女性61才)、CETP欠損症は71名、非CETP欠損症は、110名であった。2群間に男女比、平均年齢の差を認めなかった。参加住民全体の心疾患、脳卒中の有病率は、それぞれ6.6%(12例)、5.5%(9例)であった。CETP欠損症、非CETP欠損症の2群に分けて検討すると、CETP欠損症では、心疾患、脳卒中の有病率は、それぞれ11.3%、7.0%、非CETP欠損症では、それぞれ、3.6%、3.6%であり、心疾患、脳卒中のいずれもCETP欠損症で、非CETP欠損症より有病率が高かった。2群間における動脈硬化危険因子(高血圧、喫煙、糖尿病など)の程度には、差を認めなかった。LDL-C値は、CETP欠損症群で低値の傾向を示した。

このCETP欠損症と非CETP欠損症の心血管病の有病率の差は、男女に分けて検討すると、女性において特に顕著であり、女性CETP欠損症の心疾患、脳卒中の有病率は、それぞれ11.6%、9.3%であるのに対して、女性非CETP欠損症のそれは、それぞれ0.9%、3.6%であった。

高HDL検診参加住民全体における心疾患の種類及び症例数は、心筋梗塞 2 例、狭心症 6 例、入院を要した心不全 1 例、投薬を要する不整脈 3 例である。また、脳卒中の種類及び症例数は、脳出血が 1 例、脳梗塞が 8 例であった。

また、秋田県はがんによる粗死亡率が 10 年以上連続して全国ワースト 1 であること、欧米における CETP 阻害剤を用いた治験では、がんによる死亡も増加していたことから、高 HDL 血症におけるがんの有病率（既往歴プラス現病歴）も検討した。参加住民全体では、27 例（14.9%）であった。CETP 欠損症、非 CETP 欠損症の 2 群に分けて検討するとがんの有病率（既往歴プラス現病歴）は、それぞれ 11.3%（8 例）、17.2%（19 例）であり、がんの有病率は、心疾患、脳卒中の場合とは逆に、非 CETP 欠損症で高値を示した。

いずれの群でも、がんの罹患臓器は、胃（各群でそれぞれ 5 例、9 例）と子宮、卵巣（各群でそれぞれ 5 例、2 例）が高頻度であった。

2. 秋田県旧大曲市における高 HDL 血症例の追跡調査

研究班長らは、過去に旧大曲市において、高 HDL 血症例、CETP 欠損症例の頻度が高いことを報告している。今回、平成 5 年当時に把握した高 HDL 血症 250 名の追跡調査を行った。結果は、死亡が 50 例、生存が 100 例、残りの症例は不明であった。平成 11 年に行われた市町村合併などの影響もあり、不明者が多い結果になっている。残念ながら研究班長らが、平成 5 年当時に把握した CETP 欠損症ホモ接合体 7 例の予後は、いずれも不明であった。

3. 広島における高 HDL 血症の検討

検討した 112 例高 HDL 症例中、49 例が CETP 欠損症であった。CETP 遺伝子変異としては、イントロン 14 スプライス異常、エクソン 15 ミスセンス変異、エクソン 6 のナンセンス変異が見出された。

CETP の完全欠損例 10 例（平均年齢 53 才）において、虚血性心疾患、脳梗塞の発症は、認められなかった。また、これらの症例では、高血圧、糖尿病の合併は、各 18.2%、0%であった。

4. 日本各地におけるコホート研究

CETP 欠損症非集積地域（秋田県井川町、大阪府吹田市、八尾市、高知県野市町）における各コホート研究では、血清 HDL・コレステロール値と虚血性心疾患の間に、負の相関関係を認めた。血清 HDL・コレステロール 40 mg/dL 未満の発症率を 1 とすると 40-59 mg/dL、60-79 mg/dL 群のリスクは有意に低い値を示した。しかしながら、HDL・コレステロールが、100 mg/dL 以上の群になると症例数が極端に少ないため統計学的解析が困難であった。

5. CETP 値と冠動脈石灰化の関連の日米比較

日本人集団では、CETP 値が高いほど冠動脈石灰化が高くなる傾向を示したが米国白人集団では、CETP 蛋白量と冠動脈石灰化には関連を認めなかった。

D. 考察

1. CETP 欠損症ホモ接合体と心血管病との関連について

CETP 欠損症ホモ接合体で冠動脈疾患の合併については、Nagano らが岩手県出身の 54 才女性の例を報告している（Circ J. 2005）。

研究班長らは、頸動脈硬化が著明で脳梗塞を発症した症例を1例経験している。一方、分担研究者の高田らの症例(平均年齢53才)からは、今までのところ心血管病の発症を見ていない。今後、我が国の他の研究者からの情報も収集して、症例数を増やし、観察していく必要があると考えられる。

2. CETP 欠損症ヘテロ接合体と心血管病との関連について

研究班長らは、過去に大阪周辺で情報を得た高 HDL 血症例の心血管病の頻度について、男性で9%、女性で2%と報告している(Hirano K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995)。今回の大仙市の高 HDL 血症例における心臓病、脳卒中の頻度は、ほぼ同等であると考えられる。以上から、血清 HDL・コレステロールが、100mg/dL 以上の高 HDL 血症例を見た場合は、心血管病の存在も十分、考慮に入れて診療する必要があると考えられる。

3. 大仙市における高 HDL 血症の分子基盤について

研究班長らは、過去に旧、大曲市において CETP 欠損症が高頻度であることを報告している(Hirano K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997)。今回は、過去の調査より広い領域(大仙市)を調査した。結果、大仙市においては、CETP 欠損に起因しない高 HDL 血症が多く存在することも今回の調査で明らかになった。さらに、この群では、CETP 欠損症に起因する高 HDL 血症群よりがんの有病率が高値を示したので、今後、調査を継続、住民の協力を得て、その分子基盤なども同定していきたいと考えている。

E. 結論

CETP 欠損症は、我が国固有の脂質代謝異常症であり、その病態を解明し、その取扱いについてガイドラインなどを設けることは、重要である。また、本症の病態に一定の結論を導くことは、国内外で行われている CETP 阻害剤開発、HDL 増加剤開発の方向性にも大きな影響を与えられられる。今回の研究で、高 HDL 血症の登録システム、研究組織が構築できたので、多様な CETP 欠損症の病態の解明のためにさらに症例をリストアップして、前向き研究を実施していくことが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当せず

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし。

I. 謝辞

本研究に際して、ご協力を頂きました秋田県大仙市健康増進センターの皆様、大仙市協和の豊島慶弥先生に深謝いたします。

難治性疾患克服研究事業 コレステリルエステル転送蛋白欠損症 研究班

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	助教
研究分担者	磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座公衆衛生学	教授
	岡村 智教	国立循環器病センター 予防検診部	部長
	高田 耕基	中国労災病院 勤労者予防医療センター	部長
	戸田 達史	神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学	教授
研究協力者	新井 康通	慶應義塾大学医学部老年内科	助教
	池田 芳信	池田医院	院長
	池脇 克則	防衛医科大学 老年科	教授
	太田 孝男	琉球大学 小児科	教授
	加地 正伸	日本航空インターナショナル 健康管理室	部長
	北村 明彦	大阪府立健康科学センター 健康開発部	部長
	朔 啓二郎	福岡大学医学部心臓・血管内科学	教授
	道勇 学	愛知医科大学 神経内科	教授
	長坂 博範	千葉県こども病院 内分泌代謝内科	医長
	中島 規道	中島内科医院	院長
	福井 敏樹	N T T 西日本高松診療所予防医療センター	所長
	室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学	教授



健康通信

【問い合わせ】

健康増進センター ☎ 0187-62-9301

健康増進センター各分室

大曲分室 ☎ 0187-62-1015

協和分室 ☎ 018-892-2003

神岡分室 ☎ 0187-72-4606

南外分室 ☎ 0187-74-3007

西仙北分室 ☎ 0187-75-0476

仙北分室 ☎ 0187-69-3800

中仙分室 ☎ 0187-56-7211

太田分室 ☎ 0187-88-1313



無料接種期間は3月31日まで

麻しん風しんの定期予防接種

麻しん風しんの定期予防接種の対象で2期から4期までの方の無料接種期間は3月31日までです。

不測の発熱等で期限までに接種ができない場合もありますので、母子手帳を確認の上、早めに接種を済ませましょう。

なお、転入等で通知の届かない方は、健康増進センター各分室まで、連絡してください。

接種対象者／

【1期】 生後12カ月～24カ月未満児

※1期は1歳の誕生日が過ぎたら受けましょう。

【2期】 平成15年4月2日～16年4月1日生まれ

【3期】 8年4月2日～9年4月1日生まれ

【4期】 3年4月2日～4年4月1日生まれ

※無料接種期限／

【2期・3期・4期】 3月31日（水）

※期限を過ぎると有料になります。



接種は各地域保健センターで

ポリオ集団接種日程

地域	対象	期日	受け付け時間
大曲	①平成21年6月生	3月5日 (金)	午後0時45分 ～1時15分
	②平成20年12月生		

※対象の①は接種1回目、②は接種2回目



積極的な接種をお願いします

3月1日から7日までは「子ども予防接種週間」

3月1日から7日までは「子ども予防接種週間」です。賛同医療機関の協力で、通常接種を行っていない日でも接種を受けることができます。土曜日、日曜日でも受けることができる医療機関もあります。母子手帳の定期の予防接種の記録欄を確認

の上、この機会に積極的な接種をお願いします。

◎対象となる定期予防接種／

BCG ワクチン、3種混合ワクチン、麻しん・風しん混合ワクチン (MR)

◎申し込み方法／賛同医療機関へ事前に電話で予約

賛同医療機関	電話番号	3/1 (月)	3/2 (火)	3/3 (水)	3/4 (木)	3/5 (金)	3/6 (土)	3/7 (日)
池田医院	0187-63-3338	○	○	○	○	○	○	×
石井内科胃腸科医院	0187-56-7300	○	○	午前	○	○	午前	×
生和堂医院	0187-75-0318	○	○	○	○	○	午前	午前
伊藤医院	0187-74-2211	○	○	○	○	○	午前	×
小山田医院	0187-63-1133	○	○	午前	○	○	午前	×
木村内科医院	0187-63-2070	○	○	○	○	○	○	×
協和病院	018-892-2881	○	○	×	×	○	×	×
後藤内科医院	0187-62-1113	○	○	午前	○	○	午前	×
佐藤内科クリニック	018-895-2730	○	○	×	○	○	午前	×
豊島医院	018-892-2211	○	○	○	午前	○	午前	×
仲村内科胃腸科医院	0187-63-2225	○	○	○	○	○	午前	×
滑川医院	0187-56-3121	○	○	午前	○	○	午前	×
藤本医院	0187-75-2221	○	○	×	○	○	午前	×
柳田医院	0187-69-2101	○	○	○	○	○	午後3時 まで	×
吉方内科医院	0187-86-0800	○	○	○	○	○	午前	×
吉村クリニック	0187-86-0566	○	○	○	○	○	○	午後1時 ～3時
中島内科医院	0187-63-2211	○	○	○	○	○	○	×
佐々木内科医院	0187-63-1410	○	○	○	○	○	×	×
神岡診療所	0187-72-3001	○	○	午前	○	○	×	×

血液中のコレステロールの中で、HDLは「善玉コレステロール」として良く知られています。色々な健康診断や人間ドッグの項目に入っています。

大曲市では、このHDLが極端に高くなっている方が人口の100人に1人と大変多い割合になっております。この体質、HDLが極端に高いことが、健康に良い状態（長寿）なのか、逆に病気になるやすい状態なのかということが、まだはっきり分かっていません。

そこで、健康増進センター、地域の開業医の方々と連携して、住民のみならず、

HDLコレステロールとは
大阪大学循環器内科
平野賢一さんからの説明








この調査をさせていただきますことになりました。調査の対象は、これまでの市の健診でHDLコレステロールが100ミリグラム以上（正常値は約50グラム）の方になります。3月10日以降に、今回の調査に関する詳しい連絡を対象となる方に個別通知いたします。調査は簡単な診察や採血検査などで、費用はかかりません。ご協力をお願いします。



大阪大学循環器内科 医師 平野賢一さん

ご協力をお願いします
HDLコレステロール値が
高い方を対象とした健康調査

これまで市の健診を受診された方の中から、HDLコレステロール値が高い方を対象に大阪大学循環器内科の平野賢一さんが健康調査を実施します。厚生労働省の事業の一つとして、市が調査地域に該当し、協力することになりました。詳細は健康増進センターまで問い合わせください。

 HOME 研究の目的 班構成メンバー HDLを介する
コレステロール逆転送 HDLを介するコレステロール
逆転送(一般の方向け) プレスリリース 症例登録について 症例登録の流れ お問い合わせ 研究の目的 症例登録参加申込はこちら

はじめに

一般に“善玉コレステロール”として知られる高比重リポ蛋白(HDL)が著明に増加した状態、高HDL血症(HDL-コレステロールが、100mg/dL以上)は我が国の一般人口中に、1000人に1人程度存在します。

高HDL血症の原因として、日本では約半数の方が、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症であると考えられます。この体質(遺伝子異常)は、1980年代に我が国において発見され、外国ではほとんど見られません。これまでの研究からCETP欠損症の方は、健康な方、動脈硬化性疾患を持つ方さまざまです。専門家の意見も長寿症候群という考えから動脈硬化リスク群という考えまであり、この状態が、実際に動脈硬化になりにくいのか、或いは全く逆に動脈硬化になりにくいのかについては、未だ統一された見解がありません。

そこで、全国から広く高HDL血症、CETP欠損症の方の情報を集め、この体質と寿命や心血管病、脳卒中などとの関わりを明らかにするため、平成21年度厚生労働省から研究費(難治性疾患克服研究事業)を得て、今回の研究が計画されました。

大学や専門施設の先生方、産業医や開業医の先生方など広く全国から情報を収集したいと考えております。

また、人間ドックなどで血清HDLが異常高値を指摘された一般の方々からも情報提供をお願いしたいと考えております。










どうぞよろしくお願い申し上げます。

平成22年3月
コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症研究グループ

新着情報

2010.03.09 ホームページを開設しました。

2010.03.31 症例登録参加申込を開始しました。

-  HOME
 -  研究の目的
 -  班構成メンバー
 -  HDLを介するコレステロール逆転送
 -  HDLを介するコレステロール逆転送(一般の方向け)
 -  プレスリリース
 -  症例登録について
 -  症例登録の流れ
 -  お問い合わせ
- 研究の目的
- 症例登録参加申込はこちら

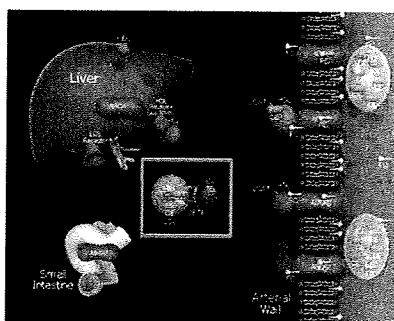
HDLを介するコレステロール逆転送

Glomset らによって提唱された説で、HDLを介する動脈硬化防御機構として、多くの研究者によって、支持されている。HDLは、血管壁の泡沫細胞からコレステロールを引き抜き、血清中の種々のリポ蛋白や酵素と相互作用しながら、最終的に肝臓へと輸送する。肝臓へ輸送されたコレステロールは、異化されて、胆汁中へ排出される。

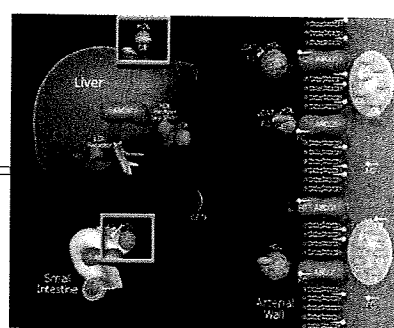
ヒトでは、マウスやラットとは異なり、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)が存在し、HDL中のコレステロールをLDLに転送する。コレステロールを受け取ったLDLは、肝臓のLDL受容体を介して取り込まれる。

【HDLを介するコレステロール逆転送】

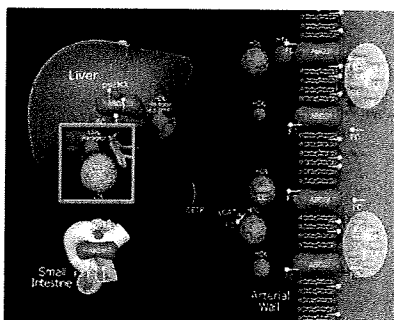
画像をクリックすると拡大画像を見ることができます。



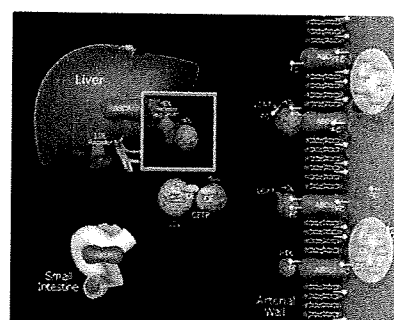
「CETPの機能」



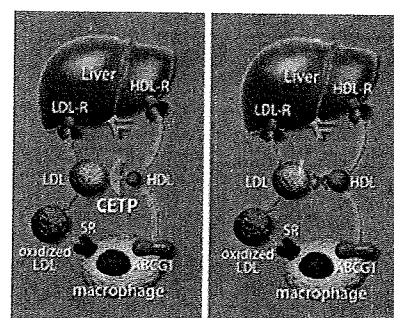
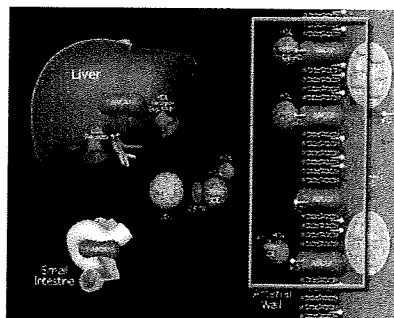
「肝臓と小腸におけるHDL産生」



「肝臓におけるLDLの取り込み」



「肝臓におけるHDLの取り込み」



地域住民の HDL コレステロールの分布と虚血性心血管疾患への関与

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

わが国の血清 HDL コレステロールと虚血性心血管疾患の発症との関連を調べるため、秋田、高知、大阪の 3 地域住民 5,284 人を対象として、平均追跡期間約 22 年のコホート研究を行った。血清 HDL コレステロール高値を示した者の割合は、70mg/dL 以上が男性 20.0%、女性 18.0%、100mg/dL 以上がそれぞれ 1.4%、0.5%であった。その結果、血清 HDL コレステロール値 40mg/dL 未満の群に対する虚血性心疾患および脳梗塞発症の多変量調整ハザード比は、男性および男女全体において、40-59mg/dL 群、60-69mg/dL 群、70mg/dL 以上の群いずれにおいても、0.3~0.6 と低かった。それらの関連は、男性における現在飲酒習慣の有無別にみても、ほぼ同様に認められた。女性では血清 HDL コレステロール値と虚血性心血管疾患発症との間に明らかな関連は認められなかった。

A. 研究目的

わが国の地域住民を対象とした血清 HDL コレステロールと虚血性心血管疾患発症との関連を調べた疫学研究は少ない。そこで、3 地域住民を対象として、血清 HDL コレステロールと虚血性心疾患および脳梗塞発症との関連をコホート研究により調べた。また、血清 HDL コレステロール値は飲酒により上昇することが知られていることから、飲酒習慣の有無別に両者の関連を併せて検討した。

B. 研究方法

対象集団は、CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study; 大阪大学と大阪府立成人病センター集団検診第 I 部〔現・大阪府立健康科学センター〕が主体となって実施している 5 地域コホートの疫学研究の総称) における、井川町 (秋田県秋田市の北方に位置する人口約 6 千人の平地農村)、野市町 (高知県高知市の東に位置する人口約 1.5 万人の平地農村)、八尾市南高安地区 (大阪市の東に位置する人口約 2.3 万人の都市近郊) の 3 地域

住民である。そのうち 40-69 歳男女住民で、血清 HDL コレステロール値が得られた 5,284 人 (男性 2,035 人、女性 3,249 人) を分析対象とした。1975 年から 1980 年 (八尾市は 1984 年まで) の期間における最初の検査成績をベースラインとし、虚血性心疾患および脳梗塞の発症をエンドポイントとして、2003 年末まで追跡した。なお、脳卒中および虚血性心疾患の既往者は解析から除外した。

血清 HDL コレステロールの測定は、国内唯一の CRMLN の血清脂質標準化認定機関である脂質基準分析室を有する大阪府立成人病センター集団検診第 I 部において、Liebermann-Burchard 直接法 (LB 直接法) で測定した。併せて、血清中の総コレステロール (LB 直接法)、トリグリセライド (蛍光法)、血糖 (ネオカプロイン Cu 法) の測定、および身長、体重、水銀血圧計を用いた聴診法による血圧の測定を行い、心電計により心房細動の有無を調べた。また、既往歴、飲酒習慣および喫煙習慣に関する問診を実施した。

まず、男女別、地域別に、血清 HDL コレ

ステロール値の平均値および分布を調べた。男性については、現在飲酒習慣の有無別に層別化した場合についても調べた。次に、血清HDLコレステロール値を40mg/dL未満、40-59mg/dL、60-69mg/dL、70mg/dL以上に4区分し、40mg/dL未満群に対する各群の虚血性心疾患発症および脳梗塞発症の年齢調整および多変量調整ハザード比とそれらの95%信頼区間を、Coxの比例ハザードモデルを用いて男女別および全体について算出した。

調整変数としては、年齢、性別（男女別のみ）、地域、総コレステロール値、高血圧区分（正常血圧；収縮期血圧値SBP<140mmHgかつ拡張期血圧値DBP<90mmHg、軽症高血圧；SBP140-159mmHgまたはDBP90-99mmHg、中等症および重症高血圧；SBP≥160mmHgまたはDBP100mmHgまたは降圧剤服薬中）、糖尿病区分（正常；空腹時血糖値FBS110mg/dL未満または随時血糖値CBS140mg/dL未満、境界型；FBS110-125mg/dLまたはCBS140-199mg/dL、糖尿病；FBS126mg/dL以上またはCBS200mg/dL以上または糖尿病薬物治療中）、body mass index（BMI=体重[kg]/身長²[m²]）、トリグリ

セライド、心房細動の有無、飲酒習慣（非飲酒、過去飲酒、現在飲酒1合/日未満、現在飲酒1合/日以上2合/日未満、現在飲酒2合/日以上3合/日未満、現在飲酒3合/日以上）、喫煙習慣（非喫煙、過去喫煙、現在喫煙20本/日以下、現在喫煙21本/日以上）、食後時間（1時間未満、1時間以上2時間未満、2時間以上3時間未満、3時間以上8時間未満、8時間以上）を用いた。さらに、男性については、現在飲酒習慣の有無別に層別化し、上記同様の解析を行った（その際は調整因子から飲酒習慣は除いた）。統計解析には、SAS ver.9.1.3 (SAS Institute Inc.)を用いた。

C. 研究結果

表1に血清HDLコレステロール値の平均値と分布を示した。平均値は、男性は井川町が61.0mg/dLで最も高く、次いで八尾市、野市町の順であった。女性は八尾市が60.5mg/dLで最も高く、次いで井川町、野市町の順であった。男女差については、井川町では男性が女性より約5mg/dL高く、八尾では逆に女性が男性より約5mg/dL高かった。野市町での男女差は他の2地域より少なく、

表1. 血清HDLコレステロール値の平均値と分布 -CIRCS 3地域 40-69歳男女-

	n	mean(SD)	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	≥100
男性											
井川	809	61.0(16.4)	4 (0.5)	52 (6.4)	158 (19.5)	195 (24.1)	173 (21.4)	110 (13.6)	74 (9.2)	25 (3.1)	18 (2.2)
野市	500	53.1(13.7)	4 (0.8)	77 (15.4)	149 (29.8)	129 (25.8)	82 (16.4)	36 (7.2)	12 (2.4)	7 (1.4)	4 (0.8)
八尾	726	55.9(14.4)	5 (0.7)	69 (9.5)	197 (27.1)	207 (28.5)	127 (17.5)	69 (9.5)	39 (5.4)	6 (0.8)	7 (1.0)
計	2035	57.2(15.4)	13 (0.6)	198 (9.7)	504 (24.8)	531 (26.1)	382 (18.8)	215 (10.6)	125 (6.1)	38 (1.9)	29 (1.4)
女性											
井川	1079	56.5(12.6)	3 (0.3)	72 (6.7)	273 (25.3)	332 (30.8)	240 (22.2)	109 (10.1)	41 (3.8)	3 (0.3)	6 (0.6)
野市	852	54.3(12.8)	9 (1.1)	90 (10.6)	228 (26.8)	248 (29.1)	177 (20.8)	73 (8.6)	17 (2.0)	9 (1.1)	1 (0.1)
八尾	1318	60.5(13.3)	0 (0.0)	61 (4.6)	219 (16.6)	371 (28.2)	342 (26.0)	206 (15.6)	86 (6.5)	25 (1.9)	8 (0.6)
計	3249	57.6(13.2)	12 (0.4)	223 (6.9)	720 (22.2)	951 (29.3)	759 (23.4)	388 (11.9)	144 (4.4)	37 (1.1)	15 (0.5)

血清HDLコレステロール値の単位はmg/dL。分布の実数は人数を、括弧内は構成割合(%)を表す。

女性が男性より約 1mg/dL 高い程度であった。分布については、男女ほぼ全ての地域において、30mg/dL 未満から 100mg/dL 以上まで幅広く、50-59mg/dL をほぼピークとする一峰性を示し、60~78%が 40-69mg/dL の範囲内であった。男性では井川町が最も高値寄りに分布し、野市町が最も低値寄りに分布していた。女性では八尾市が最も高値寄りに分布し、井川町と野市町とはほぼ同様の分布を示した。3 地域合計で血清 HDL コレステロール高値者の割合をみると、70mg/dL 以上は男性 20.0%、女性 18.0%、100mg/dL 以上はそれぞれ 1.4%、0.5%であった。

表 2 に、男性における現在飲酒習慣の有無別にみた血清 HDL コレステロール値の平均値と分布を示した。現在飲酒習慣有り群（飲酒者）は、現在飲酒習慣無し群（非飲酒者）に比べて、血清 HDL コレステロール値の平均値が各地域とも約 7mg/dL 高かった。現在飲酒習慣の有無に関わりなく、血清 HDL コレステロール値の平均値は、井川町、八尾市、野市町の順に高かった。分布については、飲

酒者は、井川町が 50-69mg/dL、野市町と八尾市が 50-59 mg/dL にピークを示したのに対し、非飲酒者は、それより低値寄りであり、井川町が 50-59 mg/dL、野市町と八尾市が 40-49mg/dL にピークを示した。男性 3 地域合計で血清 HDL コレステロール高値者の割合をみると、70mg/dL 以上は飲酒者 24.7%、非飲酒者 9.0%、100mg/dL 以上はそれぞれ 1.9%、0%であった。

表 3 に、血清 HDL コレステロール値区分別にみた虚血性心疾患発症のハザード比を示した。追跡期間中の発症者は、男性 75 人、女性 35 人であった。男性では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群では、年齢調整および多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.3~0.4、0.4~0.5 とほぼ全ての群で有意に低く、血清 HDL コレステロール値の高低による明らかな差は認められなかった。一方、女性では、血清 HDL コレステロールと虚血性心疾患発症との間に明らかな関連は認められなかった。男女全体では、一部の群において有意ではなかったが、

表 2. 現在飲酒習慣の有無別にみた血清 HDL コレステロール値の平均値と分布 - CIRCS 3 地域 40-69 歳男性 -

		n	mean (SD)	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	≥100
飲酒者												
井川	614	63.5(16.7)	2 (0.3)	35 (5.7)	90 (14.7)	141 (23.0)	140 (22.8)	98 (16.0)	67 (10.9)	24 (3.9)	17 (2.8)	
野市	317	54.4(14.2)	1 (0.3)	45 (14.2)	86 (27.1)	89 (28.1)	49 (15.5)	28 (8.8)	10 (3.2)	6 (1.9)	3 (1.0)	
八尾	493	58.1(14.8)	5 (1.0)	27 (5.5)	120 (24.3)	140 (28.4)	102 (20.7)	56 (11.4)	30 (6.1)	6 (1.2)	7 (1.4)	
計	1424	59.6(15.9)	8 (0.6)	107 (7.5)	296 (20.8)	370 (26.0)	291 (20.4)	182 (12.8)	107 (7.5)	36 (2.5)	27 (1.9)	
非飲酒者												
井川	50	56.4(12.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	13 (26.0)	15 (30.0)	11 (22.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
野市	44	47.7(10.9)	0 (0.0)	10 (23.7)	19 (43.2)	11 (25.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	
八尾	116	50.9(12.3)	0 (0.0)	20 (17.2)	43 (37.1)	30 (25.9)	13 (11.2)	6 (5.2)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
計	210	51.5(12.4)	0 (0.0)	33 (15.7)	75 (35.7)	56 (26.7)	27 (12.9)	10 (4.8)	8 (3.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	

血清 HDL コレステロール値の単位は mg/dL. 分布の実数は人数を、括弧内は構成割合 (%) を表す。

男の全対象者 2035 人から飲酒習慣不明の 401 人 (19.7%) を除いた。

非飲酒者の内訳は、過去飲酒習慣無し 134 人、過去飲酒習慣有り 76 人。

男性での結果同様、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群では、年齢調整および多変量調整ハザード比が、それぞれ 0.4~0.5、0.5~0.6 と低く、血清 HDL コレステロール値の高低による明らかな差は認められなかった。

表 4 に、血清 HDL コレステロール値区分

別にみた脳梗塞発症のハザード比を示した。追跡期間中の発症者は、男性 132 人、女性 109 人であった。男性では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群では、年齢調整および多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.4~0.5、0.3~0.5 とほぼ全ての群で有意に低く、血清 HDL コレ

表3. 血清HDLコレステロール区分別の虚血性心疾患発症のハザード比 - CIRCS 3地域 40-69歳男女 -

		<40	40-59	60-69	≥70
男性	人年	4267	22354	8288	9010
	発症数	16	36	13	10
	年齢調整HR	1.0	0.4(0.2-0.7)†	0.4(0.2-0.8)*	0.3(0.1-0.6)†
	多変量調整HR	1.0	0.5(0.3-0.9)*	0.5(0.2-1.1)	0.4(0.1-0.9)*
	女性	人年	5392	38370	17672
	発症数	3	17	8	7
	年齢調整HR	1.0	1.0(0.3-3.3)	1.1(0.3-4.3)	1.4(0.4-5.3)
	多変量調整HR	1.0	0.9(0.2-3.1)	1.1(0.3-4.6)	1.3(0.3-5.8)
男女	人年	9658	60723	25960	22390
	発症数	19	53	21	17
	年齢調整HR	1.0	0.5(0.3-0.8)†	0.5(0.3-0.9)*	0.4(0.2-0.8)†
	多変量調整HR	1.0	0.5(0.3-1.0)*	0.6(0.3-1.2)	0.5(0.3-1.1)

多変量調整変数: 年齢、性別(男女計のみ)、地域、総コレステロール値、高血圧区分、糖尿病区分、BMI、トリグリセライド、心房細動の有無、飲酒習慣、喫煙習慣、食後時間。*: p<0.05, †: p<0.01.

表4. 血清HDLコレステロール区分別の脳梗塞発症のハザード比 - CIRCS 3地域 40-69歳男女 -

		<40	40-59	60-69	≥70
男性	人年	4234	22130	8143	8934
	発症数	24	66	22	20
	年齢調整HR	1.0	0.5(0.3-0.8)†	0.4(0.2-0.7)†	0.4(0.2-0.6)‡
	多変量調整HR	1.0	0.5(0.3-0.9)*	0.4(0.2-0.8)*	0.3(0.2-0.7)†
	女性	人年	5330	37982	17523
	発症数	12	60	19	18
	年齢調整HR	1.0	0.8(0.4-1.5)	0.6(0.3-1.3)	0.8(0.4-1.7)
	多変量調整HR	1.0	0.9(0.5-1.8)	0.8(0.4-1.8)	1.3(0.6-2.9)
男女	人年	9563	60113	25666	22178
	発症数	36	126	41	38
	年齢調整HR	1.0	0.6(0.4-0.8)†	0.4(0.3-0.7)‡	0.5(0.3-0.8)†
	多変量調整HR	1.0	0.6(0.4-1.0)*	0.5(0.3-0.9)*	0.6(0.3-1.0)*

多変量調整変数: 年齢、性別(男女計のみ)、地域、総コレステロール値、高血圧区分、糖尿病区分、BMI、トリグリセライド、心房細動の有無、飲酒習慣、喫煙習慣、食後時間。*: p<0.05, †: p<0.01, ‡: p<0.001.

ステロール値が高い群ほど多変量調整ハザード比が低い傾向がみられた。一方、女性では、血清 HDL コレステロールと脳梗塞発症との間に明らかな関連は認められなかった。男女全体では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群では、年齢調整および多変量調整ハザード比が、それぞれ 0.4~0.6、0.5~0.6 と低く、血清 HDL コレステロール値の高低による明らかな差は認められなかった。表 5 に、男性における現在習慣の有無別・血清 HDL コレステロール値区別にみた虚血性心疾患発症のハザード比を示した。なお、飲酒習慣不明の 401 人(19.7%)は解析から除外した。追跡期間中の

発症者は、飲酒者 50 人、非飲酒者 12 人であった。飲酒者では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群で、年齢調整および多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.3~0.5、0.4~0.6 と低く、70mg/dL 以上群における年齢調整ハザード比は 0.3 で有意であった。一方、非飲酒者では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、40-59mg/dL 群で年齢調整および多変量調整ハザード比が、有意ではないがそれぞれ 0.4、0.3 と低かった。60mg/dL 以上の群では、発症者数が 0 人であった。

表 6 に、男性における現在飲酒習慣の有無別・血清 HDL コレステロール値区別にみた

表 5. 現在飲酒習慣の有無別にみた血清 HDL コレステロール区別の虚血性心疾患発症のハザード比
—CIRCS 3地域 40-69 歳男性—

		<40	40-59	60-69	≥70
飲酒者					
人年		2322	14314	6308	7816
発症数		7	22	12	9
年齢調整HR		1.0	0.5(0.2-1.1)	0.6(0.2-1.5)	0.3(0.1-0.9)*
多変量調整HR		1.0	0.5(0.2-1.3)	0.6(0.2-1.8)	0.4(0.1-1.2)
非飲酒者					
人年		584	2354	524	366
発症数		4	8	0	0
年齢調整HR		1.0	0.4(0.1-1.3)	—	—
多変量調整HR		1.0	0.3(0.1-1.8)	—	—

多変量調整変数; 年齢、性別(男女計のみ)、地域、総コレステロール値、高血圧区分、糖尿病区分、BMI、トリグリセライド、心房細動の有無、喫煙習慣、食後時間。*: p<0.05.

表 6. 現在飲酒習慣の有無別にみた血清 HDL コレステロール区別の脳梗塞発症のハザード比
—CIRCS 3地域 40-69 歳男性—

		<40	40-59	60-69	≥70
飲酒者					
人年		2286	14130	6167	7757
発症数		14	56	17	19
年齢調整HR		1.0	0.6(0.3-1.0)	0.4(0.2-0.8)†	0.3(0.2-0.7)†
多変量調整HR		1.0	0.7(0.4-1.4)	0.5(0.2-1.2)	0.5(0.2-1.1)
非飲酒者					
人年		595	2352	523	360
発症数		3	1	1	0
年齢調整HR		1.0	—	—	—
多変量調整HR		1.0	—	—	—

多変量調整変数; 年齢、性別(男女計のみ)、地域、総コレステロール値、高血圧区分、糖尿病区分、BMI、トリグリセライド、心房細動の有無、喫煙習慣、食後時間。*: p<0.05, †: p<0.01.

脳梗塞発症のハザード比を示した。追跡期間中の発症者は、飲酒者 106 人、非飲酒者 5 人であった。飲酒者では、血清 HDL コレステロール 40mg/dL 未満の群と比較して、それ以上の群で、年齢調整および多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.3~0.6、0.5~0.7 と低く、60-69 mg/dL 群および 70mg/dL 以上群における年齢調整ハザード比はそれぞれ 0.4、0.3 で有意であった。非飲酒者では、血清 HDL コレステロール値の各区分の発症者数が 0~3 人と少なく、信頼に足るハザード比の算出は行えなかった。

D. 考察

1970 年代後半から 1980 年にかけての期間をベースラインにしたわが国の 3 地域の 40-69 歳男女 5,284 人における平均追跡期間約 22 年間のコホート研究の結果、血清 HDL コレステロールは、男性あるいは男女全体において、虚血性心疾患および脳梗塞発症と負の関連を認めた。血清 HDL コレステロールは、欧米の多くの研究により虚血性心疾患発症または死亡と負の関連が示されているが、わが国でも、大阪の 40-59 歳男性勤務者約 6,300 人の 7.7 年間のコホート研究により、血清 HDL コレステロール値の下位 4 分の 1 群 (48mg/dL 未満群) は、上位 4 分の 1 群 (64mg/dL 以上) と比較して、虚血性心疾患および心筋梗塞の発症率が 3~4 倍であったと報告されている (Kitamura A, et al. Circulation 1994)。

一方、血清 HDL コレステロールと脳梗塞との関連については、虚血性心疾患ほど明らかではないが、わが国の小矢部市在住の 35-79 歳男女約 5,000 人における約 10 年間のコホート研究の結果、血清 HDL コレステロール値 30mg/dL 未満群は、60mg/dL 以上群に比べて、全脳卒中および脳梗塞発症の相対危険度がいずれも約 3 倍であることが示されている (Soyama Y, et al. Stroke 2003)。また、NIPPON DATA90 では、血清 HDL コレステロールと脳卒

中死亡とは有意な負の関連を示し、血清 HDL コレステロール値 40-59mg/dL と比較して、35mg/dL 未満群の相対危険度は 1.5 倍、70mg/dL 以上では 0.4 倍と報告されている (Okamura T, et al. Atherosclerosis 2006)。

今回の結果では、女性における血清 HDL コレステロールと虚血性心疾患および脳梗塞発症との関連はいずれも明らかでなかったことから、血清 HDL コレステロールの虚血性心血管疾患発症に対する影響には性差が存在する可能性が考えられた。今後、追跡年数を延長して確かめる必要がある。

また、血清 HDL コレステロール値は飲酒により上昇することが知られていることから、男性における現在飲酒習慣の有無別に層別化して、血清 HDL コレステロールと虚血性心疾患および脳梗塞発症との関連を同様に解析した結果、飲酒習慣の有無に関わらず、両者の間に負の関連が認められた。ただし、非飲酒者が 210 人で、発症者数が虚血性心疾患 12 人、脳梗塞 5 人と少なく、十分な解析が出来なかったことから、追跡年数の延長や他のより大規模なコホート研究での検討が必要と考えられる。

E. 結論

1975-84年をベースラインにした3地域在住の40-69歳男女5284人における平均追跡期間約22年間のコホート研究の結果、男性あるいは男女全体において、血清HDLコレステロールと虚血性心疾患および脳梗塞発症との間に負の関連が認められた。

F. 健康危険情報

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
なし

I. 研究協力者
今野弘規 大阪大学大学院医学系研究科

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究者報告書

高 HDL コレステロール血症および血清 CETP 値と循環器疾患の関連についての疫学研究

研究分担者 岡村 智教 国立循環器病センター予防検診部 部長

研究要旨

HDL コレステロール (HDLC) の上昇は、通常、循環器疾患の防御因子と考えられているが、高過ぎる血清 HDL コレステロールやその原因となる CETP (Cholesteryl ester transfer protein) 活性の低下や欠損が動脈硬化促進的なのか防御的なのか不明である。理想的には、CETP と循環器疾患の関連を検討する場合には、HDLC や CETP 遺伝子変異の存在を考慮する必要があるが、一般集団を対象としたコホート研究で遺伝子多型まで踏み込んでデータ収集された例はない。そのため次善の方法としては、HDLC そのものを独立変数とし、遺伝的な CETP 欠損症の影響が強い 80 以上、100 以上の高 HDLC 血症の循環器疾患発症リスクを評価するという手法が考えられる。吹田研究の 5098 人の 11.9 年間の追跡において、Cox の比例ハザードモデルで性、年齢を調整して HDLC 区分と循環器疾患との関連をみた。HDLC 40 未満の発症率を 1 とすると、40-59、60-79、80-99 群のリスクはそれぞれ 0.77、0.59、0.73 となり、60-79 群では有意差があった。しかし 100 以上群は 13 人しかおらず統計学的な検討は困難であった。一方、日米の地域住民の血清 CETP と冠動脈石灰化との関連を検討したところ、日本人集団では血清 CETP 値が高いほど冠動脈石灰化の有病率が高くなる傾向を示したが、米国白人集団では CETP と石灰化に関連を認めなかった。もともと米国人集団では、石灰化の有病率が日本人の 2～3 倍と高く、日米の有病率の差に CETP 濃度などのコレステロール逆転送系が関与している可能性もある。本研究において、少なくとも日本人集団では、高 HDLC 血症および低 CETP 値は循環器病のリスクではなく、むしろ防御要因である可能性が高いと考えられた。しかしながらより大きなサンプルサイズでさらなる検証が必要である。

A. 研究目的

HDL (high density lipoprotein) コレステロール (HDLC) の低値は、冠動脈性心疾患の危険因子である。HDLC の代謝は様々な酵素で制御されているが、Cholesteryl ester transfer protein (CETP) は、HDL 中のコレステロールエステルを、LDL (Low-density lipoprotein) や VLDL (very low density lipoprotein) のトリグリセリド (TG) と交換して LDL 受容体

を介して肝臓へ搬送するコレステロール逆転送系において重要な役割を果たしている。一般的に CETP 活性が低下すると、HDL のコレステロールエステルが LDL 系に転送されにくくなるため、HDLC は高く、LDL コレステロール (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) は低くなる。

CETP の活性低下は、飲酒などによって引き起こされることが知られており、多量飲酒者