

令和元年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等—一般-003）」2019年度分担研究報告書

1 3. Small Dense LDL コレステロールと Remnant-Like Particle コレステロールの炎症に  
与える複合効果—JMS コホート研究—

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター教授  
研究協力者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学部門教授  
研究協力者 泉田俊秀 南砺市上平診療所

要旨

JMS コホート研究は、1990年から開始となっている第1コホートに引き続き、第2コホートとして2010年から地域住民6,436人の男女を対象に心筋梗塞および脳卒中の発症について追跡調査を行っている。今回ベースラインデータを用いて、5,305人を対象に small-dense LDL コレステロール (sdLDL-C) と RLP コレステロール (RLP-C) の高感度 CRP (hs-CRP) との関係性を検討した。SdLDL-C を4分位に分け、sdLDL-C と hs-CRP との関係性を調べたところ、sdLDL-C の最も高値群で hs-CRP は最も高値となり、調整後も同様の結果となった(幾何平均, 0.44 mg/L (95%信頼区間, 0.42-0.47 mg/L))。RLP-C も同様であった。SdLDL-C と RLP-C を4分位に分け sdLDL-C と RLP-C が共に最も高値群で hs-CRP は最も高値となった(幾何平均 0.52 mg/L (95%信頼区間, 0.48-0.57 mg/L))。また RLP-C の最も低値群においては、sdLDL-C が上昇するに従い hs-CRP が低下する傾向を認めた。SdLDL-C と RLP-C はお互いに独立して hs-CRP 上昇に関与しており、sdLDL-C は RLP-C と心血管疾患の発症に関与する独立して潜在的な新規マーカーとなる可能性を支持した。

A. 目的

心血管疾患の発症予防には、LDL コレステロール (LDL-C) を含めた管理が重要である[1]。しかし LDL-C を十分に管理した症例でさえ心血管疾患が発症する[2,3,4,5]。Small-dense LDL コレステロール (sdLDL-C) や RLP コレステロール (RLP-C) は LDL-C より優れた新規リスクマーカーとなる可能性が報告されており

[5,6,7,8,9,10,11]、2型糖尿病やメタボリック症候群(MetS)で sdLDL-C や RLP-C が上昇することが報告されている[12,13,14,15]。SdLDL-C は、粒子径が小さいため動脈壁の通過性が高く、LDL 受容体の親和性が低いことも動脈硬化が進行する原因とされている[16,17,18]。一方で RLP-C は、上皮細胞の機能障害を誘導することも動脈硬化の進行の原因と考えられ

ている[7,19,20]. またそれぞれが独立した炎症惹起機序を有しており, 動脈硬化の進行と関与していることも報告されている[21,22,23,24,25,26]. 多くの研究は, sdLDL-CやRPL-C自体の炎症機序に注目されているが, 一般集団におけるsdLDL-CとRPL-Cの炎症との関係性についてはよく知られていない. そこで本研究でsdLDL-CとRPL-Cの高感度CRP(hs-CRP)の関係を調べた.

## B. 研究方法

### 対象者

Jichi Medical School (JMS) -II コホート研究は, 2010年より開始された全国13地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である. 研究の参加者は6,436人. Sd-LDL, RLP-Cデータ欠損, hs-CRP 10mg/L以上, 悪性疾患の既往歴のある者を除外した5,305人(男性2,439人, 女性2,866人)のデータを用いて検討を行った.

### 測定方法

全ての地域で統一のプロトコールを用いて検討を行った. 血圧は座位5分安静後に自動血圧計(Omron HEM-759P, オムロンヘルスケア)を用いて測定した. Body mass index (BMI) は体重(kg)を身長(m)の二乗で割ったものと定義した. 血液検査は空腹時に行い, 総コレステロール濃度, 中性脂肪, LDL-C, HDL-コレステロール, 血糖, インスリン, hs-CRP, RLP-C, sdLDL-Cを測定した. HOMA-IRは, 空腹時インスリンと血糖を掛け, 405で割ったものと定義した[27].

年齢, 病歴, 生活習慣は自記式質問票を用

いた. MetSの基準はAdult Treatment Panel IIIを用いた[28]. 腹囲は, 日本肥満学会の基準を用いた[29]. 血圧基準は収縮期血圧130 mmHg  $\geq$  and/or 拡張期血圧85 mmHg  $\geq$ , 脂質異常は中性脂肪  $\geq$  150mg/dL and/or HDL コレステロール 男性は $<$ 40mg/dL, 女性は $<$ 50mg/dL, 高血糖は空腹時血糖  $\geq$ 110mg/dLの5項目のうち3項目該当でMetSとした. 肥満の定義に関しては, 肥満学会のBMI  $\geq$ 25を用いた[29]. 糖尿病は, 空腹時血糖126mg/dL  $\geq$  and/or 治療中とした.

### 統計解析

sdLDL-C, RLP-C, hs-CRP, 中性脂肪, HOMA-IRは自然対数に変換して解析を行った. SdLDL-CとRPL-Cは4分位に分け, Jonckheere-Terpstra test および logistic regression analysis で検定を行った. SdLDL-C, RLP-Cとhs-CRPとの関係は, logistic regression analysisでbasic model (model1)として年齢, 性別, 喫煙を, model2でmodel1に加えHOMA-IR, 脂質異常症の治療, 糖尿病の治療, model3でmodel2に加えRPL-C or sdLDL-Cを用いて調整を行った. SdLDL-CとRPL-Cの関係性は, Pearson's linear regression analysisを用いた検討を行った. 全ての統計解析はIBM SPSS version 24.0 for windowsを使用した. 統計学的有意水準は $P<0.05$ とした.

## C. 研究結果

SdLDL-CとRPL-Cを4分位に分けて検討を行った. ベースラインデータを用いて, sdLDL-C, RLP-Cとその他の動脈硬化リスクファクターとの関係性について調べた.

SdLDL-C は、BMI、腹囲、血圧、血清脂質、血糖、HOMA-IR、糖尿病の割合、喫煙歴の割合と正の相関があり、また RLP-C も同様の関係を認めた。

Table1, Table2 に示したように、sdLDL-C、RLP-C と hs-CRP との関係を調べたところ、sdLDL-C が上昇するにつれ hs-CRP も高値となり、調整後(model3)も同様の結果となった(幾何平均, 0.44 mg/L (95%信頼区間, 0.42-0.47 mg/L)). RLP-C も同様の結果となった。

また Table3 に示したように、sdLDL-C と RLP-C の最も高値群で hs-CRP は最も高値となった(幾何平均 0.52 mg/L (95%信頼区間, 0.48-0.57 mg/L)). RLP-C の最も低値群においては、sdLDL-C が上昇するに従い hs-CRP が低下した。この点については、Figure1 に示すようにサブグループ解析を行うと 65 歳前後で傾向が異なり、65 歳未満では sdLDL-C が上昇するに従い hs-CRP は上昇し、65 歳以上では sdLDL-C が減少するに従い hs-CRP は上昇した。SdLDL-C は RLP-C と正の相関があったが (Pearson's  $r=0.443$ ,  $P < 0.001$ ), sdLDL-C と RLP-C の hs-CRP の相互効果は観察されなかった ( $P=0.754$ )。

#### D. 考察

SdLDL-C と RLP-C は、炎症 (hs-CRP) と有意な正の相関がみられた。また本研究は、一般集団において sdLDL-C と RLP-C が独立して hs-CRP と関係があることを初めて示した。我々の研究結果は、sdLDL-C と RLP-C が炎症発症に異なる機序で関与しているという仮説を支持する結果となった

[5,7,8,9,30]。ただ sdLDL-C や RLP-C の調整機序はかなり複雑であり、さらなる研究によってこの事象を確認する必要がある。

また炎症は心血管疾患発症と強く関係があることが複数の先行研究から報告されている [31,32,33]。全身の炎症を反映する hs-CRP は死亡リスクや心血管イベント発症と強く関連があり、久山研究の hs-CRP と心血管疾患発症の縦断研究結果を用いると、本研究の sdLDL-C と RLP-C 共に最大群は最小群と比較して約 1.6 倍心血管疾患発症が高いことが推測された [34,35]。

また Table3 に示すように、RLP-C の最も低値群においては、sdLDL-C が上昇するに従い hs-CRP が低下する傾向を認めた。年齢によるサブグループ解析を行うと 65 歳前後で異なる傾向がみられたがこれは、何らかの制御できないバイアス (未診断の炎症性疾患) の関与も原因と考えられた [36]。

今回の研究の限界は、1) 横断研究であり sdLDL-C、RLP-C の hs-CRP の因果関係を言及できない。2) sdLDL-C や RLP-C の心血管疾患発症との真の関係は不明である。

#### E. 結論

SdLDL-C と RLP-C は互いに独立して hs-CRP の上昇と関係があることが示された。SdLDL-C は RLP-C と独立した心血管疾患発症に関与する潜在的な新規マーカーとなる可能性を支持した。今回の関連性を検証するにはさらなる研究が必要と考える。

#### 参考文献

1) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR,

- Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
- 2) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018;1–120.
- 3) Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of LDL-Related Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:196–206.
- 4) Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, CHAPMAN MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- 5) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:195-203.
- 6) Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM, Mora S. Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Events in Relation to Reductions in Very - Low - Density Lipoproteins. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.
- 7) Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128:1298-1309.
- 8) Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V, Coresh J, Guild CS, Boerwinkle E, Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:156–169.
- 9) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, Couper D, Virani SS, Kathiresan S, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1069–1077.
- 10) St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR,

- Mauriège P, Bernard P-M, Després J-P, Lamarche B. Low-Density Lipoprotein Subfractions and the Long-Term Risk of Ischemic Heart Disease in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:553–559.
- 11)Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis Progression and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2133-2135.
- 12)Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J-I, Yoshino G. Clinical Significance of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Determined by the Simple Precipitation Method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:558–563.
- 13)Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased Small Low-Density Lipoprotein Particle Number. *Circulation.* 2006;113:20–29.
- 14)Satoh A, Adachi H, Tsuruta M, Hirai Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Furuki K, Hino A, Takeuchi T, Imaizumi T. High plasma level of remnant-like particle cholesterol in the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005;28:2514-2518.
- 15)Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J.* 2007;71:26-31.
- 16)Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:1-10.
- 17)Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL Cholesterol is a More Superior Predictor of Small-Dense LDL Cholesterol than LDL Cholesterol in Japanese Subjects with TG Levels < 400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:1126-1137.
- 18)Hayashi T, Koba S, Ito Y, Hirano T. Method for estimating high sdLDL-C by measuring triglyceride and apolipoprotein B levels. *Lipids in Health and Disease.* 2017;16:21.
- 19)Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res.* 2001;42:17-21.
- 20)Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated Remnant-Like Particle Cholesterol Concentration. *Circulation.* 2004;109:1918–1925.
- 21)Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis, *Circulation research* 2016;118:668-678.
- 22)Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery

- Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
- 23) Tani M, Kawakami A, Mizuno Y, Imase R, Ito Y, Kondo K, Ishii H, Yoshida M. Small Dense LDL Enhances THP-1 Macrophage Foam Cell Formation. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:698-704.
- 24) Boullier A, Li Y, Quehenberger O, Palinski W, Tabas I, Witztum JL, Miller YI. Minimally oxidized LDL offsets the apoptotic effects of extensively oxidized LDL and free cholesterol in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1169-1176.
- 25) Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Atorvastatin Attenuates Remnant Lipoprotein-Induced Monocyte Adhesion to Vascular Endothelium Under Flow Conditions. *Circulation Research.* 2002;91:263-71.
- 26) 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;102:670-676.
- 27) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- 28) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- 29) Takahashi H, Mori M. Characteristics and significance of criteria for obesity disease in Japan 2011. *Nihon Rinsho.* 2013;71:257-261. [Article in Japanese]
- 30) Hsu SH-J, Jang M-H, Torng P-L, Su T-C. Positive Association Between Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Biomarkers of Inflammation, Thrombosis, and Prediabetes in Non-Diabetic Adults. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:000-000.
- 31) Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045-2051.
- 32) Jain MK, Ridker PM. Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:977-987.
- 33) Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in a General Population of Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1385-1391.
- 34) Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF,

Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355:2631-2639.

35) Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, Cylwik B, Gruszewska E, Flisiak R. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. *Clin Exp Med.* 2014;14:417-421.

F. 健康危機情報  
特になし。

G. 研究発表  
*J Atheroscler Thromb.*に投稿し、acceptされた。

H. 知的所有権の取得状況  
特になし。

Table 1: Geometric Mean Values and Adjusted Differences (95% CI) in High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) across Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) Quartiles

	Quartiles of sdLDL-C, mg/dL				P for trend
	≤24.2 N=1323	>24.2 and ≤32.6 N=1317	>32.6 and ≤44.2 N=1337	>44.2 N=1328	
<b>SdLDL-C, mg/dL</b>	<b>18.6</b>	<b>28.2</b>	<b>37.7</b>	<b>56.0</b>	P<0.001
<b>Hs-CRP, mg/L</b>	<b>0.322</b>	<b>0.355</b>	<b>0.407</b>	<b>0.505</b>	P<0.001
model 1	0.331 (0.312-0.351)	0.359 (0.300-0.381)	0.404 (0.381-0.428)	0.490 (0.462-0.519)	P<0.001
model 2	0.349 (0.329-0.371)	0.365 (0.344-0.387)	0.397 (0.374-0.421)	0.463 (0.436-0.492)	P<0.001
model 3	0.361 (0.340-0.384)	0.371 (0.350-0.394)	0.395 (0.372-0.418)	0.444 (0.417-0.472)	P<0.001

Data are expressed as geometric mean. Data (95% CI) in tables are estimated from linear regression models with adjustments for age, sex, and smoking status (model 1), as well as additionally for HOMA-IR (log-transformed), antidyslipidemic medication use, and antihyperglycemic medication use (model 2), and additionally for remnant-like particle cholesterol (RLP-C) (log-transformed) (model 3).

Table 2: Geometric Mean Values and Adjusted Differences (95% CI) in High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) across Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) Quartiles

	Quartiles of RLP-C, mg/dL				P for trend
	≤3.4 N=1329	>3.4 and ≤4.9 N=1304	>4.9 and ≤7.7 N=1375	>7.7 N=1297	
<b>RLP-C, mg/dL</b>	<b>2.6</b>	<b>4.1</b>	<b>6.0</b>	<b>13.8</b>	P<0.001
<b>Hs-CRP, mg/L</b>	<b>0.315</b>	<b>0.392</b>	<b>0.406</b>	<b>0.470</b>	P<0.001
model 1	0.314 (0.296-0.333)	0.397 (0.373-0.421)	0.409 (0.386-0.434)	0.463 (0.436-0.491)	P<0.001
model 2	0.330 (0.311-0.350)	0.401 (0.378-0.425)	0.405 (0.383-0.429)	0.440 (0.414-0.467)	P<0.001
model 3	0.345 (0.325-0.367)	0.404 (0.381-0.428)	0.399 (0.376-0.422)	0.423 (0.398-0.450)	P<0.001

Data are expressed as geometric mean. Data (95% CI) in tables are estimated from linear regression models with adjustments for age, sex, and smoking status (model 1), as well as additionally for HOMA-IR (log-transformed), antidyslipidemic medication use, and antihyperglycemic medication use (model 2), and additionally for small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) (log-transformed) (model 3).



Table 3: Geometric Mean Values and Adjusted Differences (95% CI) of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) by Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) Quartiles

RLP-C, mg/dL	SdLDL-C, mg/dL			
	Q 4	Q 3	Q 2	Q 1
<b>Q4</b>				
subjects	605	319	223	149
Hs-CRP, mg/L (95% CI)	0.521 (0.478-0.569)	0.481 (0.427-0.542)	0.375 (0.324-0.432)	0.364 (0.305-0.433)
<b>Q3</b>				
subjects	441	396	276	261
Hs-CRP, mg/L (95% CI)	0.511 (0.462-0.567)	0.392 (0.352-0.437)	0.381 (0.335-0.434)	0.321 (0.281-0.366)
<b>Q2</b>				
Subjects	218	380	381	323
Hs-CRP, mg/L (95% CI)	0.442 (0.382-0.510)	0.419 (0.375-0.467)	0.363 (0.326-0.406)	0.381 (0.339-0.430)
<b>Q1</b>				
Subjects	63	242	435	589
Hs-CRP, mg/L (95% CI)	0.282 (0.215-0.369)	0.318 (0.277-0.365)	0.334 (0.301-0.370)	0.302 (0.277-0.330)

Data are expressed as geometric mean. Data (95% CI) in tables are estimated from linear regression models with adjustments for age, sex, and smoking status.

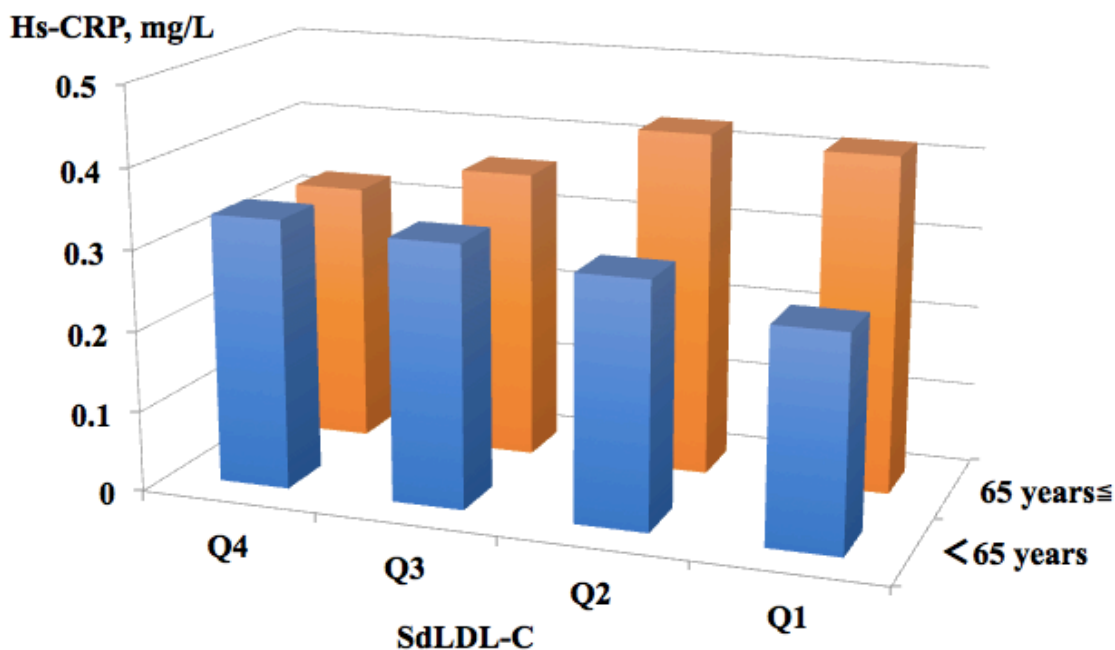


Figure 1. Geometric Mean Values of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) by Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) Quartiles in Subjects with The Lowest Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) by Age Group and Adjusting for Age, Sex, and Smoking Status.

## JMS コホート研究

今年度は、いわゆる第 2 コホートの追跡調査を行い、2017 年末までの死亡データについてベースラインデータとのデータを連結した。発表した論文としては、第 2 コホートのデータを用いて横断研究の論文 1 本と、第 1 コホートの追跡結果を用いた縦断研究について論文 5 本を発表した。今年度の代表となる論文の要約は以下の通りである。

### 論文タイトル：

Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation. *J Atheroscler Thromb.* 2019. doi: 10.5551/jat.49528.

Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, Ishikawa S.

### 研究要約：

JMS コホート研究は、1990 年から開始となっている第 1 コホートに引き続き、第 2 コホートとして 2010 年から 地域住民 6, 436 人の男女を対象に心筋梗塞および脳卒中の発症について追跡調査を行っている。今回ベースラインデータを用いて、残余リスク評価の新規マーカーとして注目される small-dense LDL コレステロール (sdLDL-C) と RLP コレステロール (RLP-C) の高感度 CRP の関係性を、5,305 人を対象に検討を行った。SdLDL-C と高感度 CRP との関係性については、sdLDL-C を 4 分位に分けたところ、最も高値群で高感度 CRP は高値となり、調整後も同様の結果となった (幾何平均, 0.44 mg/L (95%信頼区間, 0.42-0.47 mg/L)). RLP-C も同様の傾向を認めた。次に sdLDL-C と RLP-C を 4 分位にわけ高感度 CRP との関係調べたところ、sdLDL-C と RLP-C の最も高値群で高感度 CRP は最も高値(幾何平均 0.52 mg/L (95%信頼区間, 0.48-0.57 mg/L))となった。SdLDL-C と RLP-C は高感度 CRP と独立した関係があり、sdLDL-C は RLP-C と独立した炎症誘発の機序を介して CVD 発症に関与する新規マーカーとなる可能性を支持した。

**Table 5.** Geometric Mean Values and Adjusted Differences (95% CI) of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) by Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) Quartiles

RLP-C, mg/dL	SdLDL-C, mg/dL			
	Q4	Q3	Q2	Q1
Q4				
subjects	605	319	223	149
Hs-CRP, mg/L	0.521	0.481	0.375	0.364
(95%CI)	(0.478-0.569)	(0.427-0.542)	(0.324-0.432)	(0.305-0.433)
Q3				
subjects	441	396	276	261
Hs-CRP, mg/L	0.511	0.392	0.381	0.321
(95%CI)	(0.462-0.567)	(0.352-0.437)	(0.335-0.434)	(0.281-0.366)
Q2				
Subjects	218	380	381	323
Hs-CRP, mg/L	0.442	0.419	0.363	0.381
(95%CI)	(0.382-0.510)	(0.375-0.467)	(0.326-0.406)	(0.339-0.430)
Q1				
Subjects	63	242	435	589
Hs-CRP, mg/L	0.282	0.318	0.334	0.302
(95%CI)	(0.215-0.369)	(0.277-0.365)	(0.301-0.370)	(0.277-0.330)

Data are expressed as geometric mean. Data (95% CI) in tables are estimated from linear regression models with adjustments for age, sex, and smoking status.