

研究代表者

所属 島根大学医学部総合医療学講座

氏名 石橋 豊

1. 研究タイトル 吸収コレステロールの動脈硬化進展に及ぼす影響について

2. 研究者氏名：総合医療学講座医局員である

代表者 石橋 豊

共同研究者 高橋伸幸、山形真吾、木島庸貴

3. 研究概要

(背景および目的) 我々は、以前に健常者において合成および吸収コレステロールそれぞれのマーカと血管弾性および血管の形態変化との関連を検討し、吸収コレステロールと合成コレステロールの比率が血管弾性、頸動脈の形態変化と有意な関連があることを報告した（参考論文）。今回、この現象に介在する生物学的因子について検討することを目的として本研究を行なった。

(方法) 2011年4月から2018年3月の間にヘルスサイエンスセンター人間ドックを受検し、研究への紙面での参加同意を得た1063名を対象に研究を行なった。全員で通常の血液生化学検査に加えて合成コレステロール及び吸収コレステロールそれぞれの血中マーカ測定と血管検査を行なった。また、1063名中976名で動脈硬化関連生物学的因子の測定を同時に行なった。

- 1) 標準測定項目：身長、体重、血圧、脈拍
- 2) 生化学検査：血糖、脂質（総コレステロール：TCHO、HDLコレステロール（HD-C）、中性脂肪、LDLコレステロール（LDL-C）
- 3) 合成コレステロール、吸収コレステロールマーカ：合成コレステロール及び吸収コレステロールの血中マーカとしてそれぞれラソステロール、カンペステロールを測定した。
- 4) 血管検査：血管弾性（Cardio Ankle Vascular Index: CAVI）、及び頸動脈エコーでのプラークスコア測定を行う。CAVI測定は、フクダ電子社製 CAVI puls VS-1000 を用いて左右で測定し、左右で高い値を CAVI 値として採用。頸動脈エコーは GEヘルスケアジャパン社製 VividS5 または日立社製 Avius を使って検査を行い、頸動脈プラークスコア(CAPS)の算出は、左右頸動脈分岐部から内頸動脈中枢側1.5cm、頸動脈末梢側に1.5cm間隔で3分割それぞれにおいて最大内中膜厚(IMT)を測定し、1.1mm以上の最大IMTを求めこれら4か所のIMTの総和をプラークスコアとして算出した。左右頸動脈8箇所でのIMTのうち最も大きい値をMaxIMTとした。
- 5) 動脈硬化関連生物学的因子：高感度CRP、酸化LDL、small dense LDL、糖酸化物質（ペントシジン）、血管炎症マーカ（ペントラキシン）

(結果) 1063 例中、心血管疾患を有さず、また脂質、血圧、糖尿病の薬物を服用しない 657 例で検討を行なった。なお、657 例中、500 例で高感度 CRP、505 例で酸化 LDL、232 例で small dense LDL、503 例でペントシジン、360 例でペントラキシンの測定を行なった。

1) 吸収コレステロールおよび合成コレステロールと血管弾性、頸動脈プラークスコアとの関係

MaxIMT は弱いながらもカンペラソステロール比と有意な負の相関 ($r=-0.13.16$, $p=0.006$) を示した。一方で、CAVI, CAPS は、カンペラソステロール比と統計学的には有意ではなかったが負の相関傾向を示した。

2) 吸収コレステロールおよび合成コレステロールと動脈硬化関連生物学的因子との関係

高感度 CRP、酸化 LDL、small dense LDL、糖酸化物質 (ペントシジン)、血管炎症マーカー (ペントラキシンの) の因子中、カンペラソステロール比と有意な負の相関を示したのは、高感度 CRP($n=500$, $r=-.09$, $p=0.04$)、酸化 LDL ($n=505$, $r=-0.13$, $p=0.004$)、small dense LDL($n=232$, $r=-0.13$, $p=0.049$)であった。さらにこの有意な相関を示した 3 つの因子での多変量解析では、酸化 LDL が有意な因子として残った ($p=0.02$)。

(考察) 血中コレステロールの増加は、動脈硬化促進因子の 1 つであり、脂質異常の改善が推奨される中、食べ物としてのコレステロールの摂取の制限も栄養指導されている。しかし、今回の我々の研究データからは、吸収コレステロールは必ずしも制限されるものではなく、合成コレステロールとのバランスが動脈硬化抑制には重要であり、吸収コレステロールバランスの低下は、酸化 LDL を介在因子として動脈硬化促進に関与していることが明らかとなった。このことは、脂質代謝異常症を有する健常者の栄養指導においては、吸収コレステロール、合成コレステロール両者のバランスも考慮して指導する必要があることを示唆するものであり、通常脂質検査での吸収コレステロール、合成コレステロールそれぞれのマーカーが測定される重要性を伝えるものである。この結論をより強いものにするには、吸収コレステロールと合成コレステロールのバランスと動脈硬化性疾患の関連、さらにはイベント発生との関係を明らかにしていく必要がある。さらに研究を進める必要がある。

