

論 文 内 容 要 旨

Association of extremely high levels of high-density
lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction
in men

(男性における非常に高い HDL-C レベルと内皮機能
障害との関係)

Journal of Clinical Lipidology, 13, 664-672, 2019.

主指導教員：中野 由紀子教授

(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：栗栖 智准教授

(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

高永甲 有司

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

1. 背景

これまでの研究で High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) は、コレステロール逆輸送を担うだけでなく endothelial nitric oxide synthase (eNOS) の活性化作用、抗酸化作用、抗炎症作用を有し、動脈硬化に対しては保護的な作用があることが報告されている。しかしながら、最近のコホート研究では HDL-C が非常に高い群において、心血管病がむしろ多いことが報告されている。さらに HDL-C を上昇させる作用のある cholesteryl ester transfer protein inhibitor (CETP 阻害薬)を用いた研究では心血管病を抑制することができなかった。

動脈硬化は心血管病を発症する前から少しずつ進行していくが、血管内皮の機能障害は、動脈硬化の最初に起こると考えられている。Flow-mediated vasodilation (FMD) は内皮機能を非侵襲的に評価する方法として確立しており、心血管病発症の独立した予測因子であると報告されている。

非常に高い HDL-C を有する人は、血管内皮機能が良いのか、あるいは障害されているのかは、これまで報告されていない。

2. 目的

そこで我々は HDL-C (特に非常に高い血中レベル) と FMD によって評価した内皮機能との関係を調べるために本研究を行った。

3. 方法

計 10247 人 (FMD-J study から 7385 人、広島大学病院で FMD 検査を行った 2862 人) を対象とした。HDL-C は男女で大きく値が異なるため、男女に分ける必要があった (女性の結果は参考論文に記載した)。10247 人の内、男性は 7682 人で、この内から HDL-C の値が不明な人 (431 人)、スタチンなどの脂質降下薬を服用している人 (1404 人)、FMD が正確に測定できなかった人 (5 人) を除外し残りの 5842 人を対象とした。対象者を HDL-C の値によって以下の 4 群に分類した : low HDL-C (<40 mg/dL), moderate HDL-C (40-59 mg/dL), high HDL-C (60-79 mg/dL), and extremely high HDL-C (≥80 mg/dL)。それぞれの群の患者背景と FMD を比較し、さらに、FMD が全体の lower quartile である 3.9%未満となるオッズ比を分析し、年齢、Body mass index、高血圧、糖尿病、喫煙者の割合、収縮期血圧、LDL-C、血糖値を調整して多変量解析を行った。

4. 結果

5842 人の内、2473 人 (42.3%) が高血圧、2560 人 (43.8%) が脂質異常症、486 人 (8.3%) が糖尿病で、259 人 (4.4%) に心血管病の既往があり、平均年齢は 50.2 ± 11 歳であった。FMD の値はそれぞれ $5.6 \pm 3.1\%$ (low group)、 $6.0 \pm 3.0\%$ (moderate group)、 $6.2 \pm 3.2\%$ (high group)、 $5.7 \pm 3.0\%$ (extremely high group) であり、low group と extremely high group が high group と比較して有意に低値であった (それぞれ $P=0.001$ と $P=0.016$)。

FMD が全体の lower quartile である 3.9%未満となるオッズ比を分析した多変量解析では、リスク因子を調節後も **extremely high group** のオッズ比が有意に高かった (オッズ比 : 1.39, 95%信頼区間 : 1.09-1.77; P=0.009)。さらに、**extremely high group** と **high group** において、プロペンシティスコアマッチングにて患者背景を一致させた場合も、FMD の値は **high group** の方が、**extremely high group** よりも有意に高かった (P<0.001)。

5. 考察

本研究では、HDL-C が低い群だけでなく非常に高い群でも内皮機能が障害されていることを初めて示した。さらに、動脈硬化リスク因子を調節して解析しても HDL-C が非常に高い群は、内皮機能障害を起こしている可能性があることを示した。

いくつかの研究において、HDL-C の内皮に対する作用は非常に多様性があり、2型糖尿病やメタボリックシンドローム、心血管病、慢性心不全の患者においてその抗動脈硬化作用が障害されていることが報告されている。

血中の HDL-C レベルには肥満や喫煙、アルコール、食事、活動量などの環境因子も影響を与えるが、HDL-C レベルの遺伝性は 40-60%と推測されている。HDL-C の代謝に影響する **genetic variant** がいくつか報告されており、*LIPG*, *SCARB1*, *CETP* 遺伝子の活性低下をもたらす変異は HDL-C が非常に高くなる原因となる。この内、*CETP* 遺伝子の変異は日本人における HDL-C 高値の主な原因の一つと報告されている。これまで *CETP* 遺伝子の変異が冠動脈疾患のリスク因子であったとする報告があり、さらに、*CETP deficiency* の保因者から分離された HDL-C は eNOS の活性化作用が障害されていたという報告がある。機能不全の HDL-C が多くなったことで、eNOS/NO 経路が障害され内皮機能障害につながった可能性がある。HDL-C の動脈硬化への影響を考える際は HDL-C の量だけでなく質にも注目すべきなのかもしれない。今後、酸化ストレスや炎症性マーカーと一緒に測定したり、HDL の機能を調べたりすることで HDL-C と内皮機能の関係についてより具体的な結論が下せる可能性がある。

6. 結論

本研究では、男性において HDL-C が非常に高い場合、FMD が有意に低いことが示された。HDL-C が非常に高い男性は HDL の機能が障害され内皮機能に悪影響を与えている可能性が示唆された。