

氏名	藤原 裕季
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第11号
学位授与年月日	令和2年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	先進医療科学専攻
学位論文題名	Remnant Lipoproteins Are Residual Risk Factor for Future Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease and On-Statins Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels <70mg/dL (レムナントリポ蛋白はスタチン投与下で LDL コレステロールが 70mg/dL 以下に下げられた安定した冠動脈疾患を有する患者の将来の心血管イベントを予測する因子である)
論文審査委員	委員長 教授 範 江林 委員 教授 鈴木 章司 委員 講師 高野 勝弘

学位論文内容の要旨

(研究の目的) ヨーロッパやAHA/ACCのガイドラインでは心血管疾患の高リスク患者において、心血管イベントの予防のためにLDLコレステロール(LDL-C)を70mg/dL以下に下げることが推奨されている。スタチン等を用いることでLDL-Cを大きく下げることが可能であるが、LDL-C<70 mg/dLを達成しても心血管イベント発生の残余リスクが存在する。この残余リスクとしてトリグリセリド(TG)を豊富に含んだリポ蛋白(TGLs)が寄与していると考えられている。TGLsにはカイロミクロン、VLDLやその分解産物となるレムナントリポ蛋白(RLP)が含まれる。RLPは動脈壁の深部に侵入し、マクロファージに貪食され泡沫細胞化し動脈硬化が惹起されると考えられている。しかしRLPを正確に測定することは困難であり、臨床的には免疫吸着カラムを用いてApoB100とApoA-Iに対するモノクローナル抗体に吸着されないApoE-richなリポ蛋白を分離し、レムナント様リポタンパクコレステロール(remnant-like particles-cholesterol:RLP-C)と呼ばれるこの分離リポ蛋白が血中RLP量を反映するとされる。現時点でスタチン投与下でLDL-C<70mg/dLを達成した患者において、RLPが残余リスクとしてどのように関与しているかはまだ確立されていない。今回スタチン投与下でLDL-C<70mgを達成した冠動脈疾患を有する患者において、血中RLP-Cレベルが将来の心血管イベントの発生を予測する因子となり得るかを目的とし研究を行った。

(方法) スタチン投与下でLDL-C<70mgを達成した冠動脈疾患を有する患者247名の血中RLP-Cを測定し、すべての患者を心血管イベントの発生まで、あるいは最長60ヶ月まで経過を追った。心血管イベントは心臓死、非致死性心筋梗塞、冠血行再建術を必要とする不安定狭心症、心不全の増悪、末梢動脈疾

患、外科的治療や血管内治療を必要とする大動脈解離や大動脈瘤などの大動脈イベント、脳梗塞とした。

(結果) 平均観察期間は 38 ± 21 ヶ月であり、33 人の患者で心血管イベントが発生した。ROC 曲線を作成し RLP-C のカットオフ値を 3.9mg/dL と同定し、患者を 2 群に分け心血管イベントについて Kaplan-Meier 曲線を作成すると RLP-C $> 3.9 \text{mg/dL}$ 群で有意に高いイベント発生率が確認された。単変量解析では RLP-C を始め複数の項目がイベント予測因子として有意であったが、それらを抽出して多変量解析を行うと、RLP-C と喫煙のみが有意であった。また、従来より心血管イベントのリスク因子といわれる高齢、男性、高血圧、喫煙、糖尿病、高 LDL-C 血症、低 HDL-C 血症といった項目に高 RLP-C 血症を加えることで心血管イベントの発症予測としての精度が増すかどうかを検討するため、上記従来リスク因子を含んだ baseline モデルにより得られた ROC 曲線下の面積(AUC)と baseline モデルに RLP-C を加えたモデルによる AUC を比較すると、RLP-C を加えることで有意に AUC が上昇した (baseline モデル, 0.68 vs baseline モデル+RLP-C, 0.77, $P=0.02$)。さらに従来リスク因子に RLP-C、ApoB、Non-HDL-C、TG をそれぞれ、あるいは複数追加することでイベント予測効果が上昇するかを評価するために net reclassification improvement (NRI)、integrated discrimination improvement (IDI) といった項目について評価した。それぞれ単独で追加した場合はすべての項目で有意に NRI、IDI ともに上昇したが、複数項目を追加した場合において RLP-C のみが NRI、IDI ともに有意に上昇させた。

(考察) 今回の研究によりスタチンで LDL-C $< 70 \text{mg/dL}$ を達成した冠動脈疾患を有する患者において、RLP-C が心血管イベントの発生の独立した予測因子であることが分かった。この研究では心血管イベントの従来リスク項目に RLP-C を加えることでイベント予測精度がさらに増すことも分かった。すなわち RLP-C がスタチン投与下で LDL-C $< 70 \text{mg/dL}$ となった安定した冠動脈疾患を有する患者の将来の心血管イベントにおける残余リスクにおいて重要な役割を担っていると言える。

スタチンは LDL-C を大きく低下させ、比較的緩やかに VLDL や RLP を含む TGLs を低下させる。以前の *in vitro* での研究で RLP が LDL や他の TGLs と比べ動脈硬化促進分子の発現や血管内皮機能障害を数倍惹起しやすいことが示されている。RLP は他の TGLs より動脈硬化を惹起させやすいため、スタチン治療により RLP-C が低下したにも関わらず心血管イベントの予測因子として残った可能性がある。

(結論) RLP はスタチン投与下で LDL コレステロールが 70mg/dL 以下に下げられた安定した冠動脈疾患を有する患者の将来の心血管イベントを予測する因子である。

論文審査結果の要旨

令和 2 年 1 月 15 日の学位論文公開発表会において、本学位論文について審査が行われた。

「学位論文研究テーマの学術的意義」

心血管イベントの予防のために、血中 LDL コレステロール値を 70mg/dL 以下に下げることが推奨されている。しかし、スタチンなどの lipid-lowering 薬剤を用いることで、 70mg/dL 以下の LDL-C 値を達成しても心血管イベントの発生を防ぐことができない患者が存在しているので、他の残余リスクファクターの存在が示唆されている。今回の研究は、スタチン投与により LDL-C 値が 70mg/dL 以下にな

った冠動脈疾患を有する患者 247 名の血中レムナントリポ蛋白-C を測定し、心血管イベント発症との関係を検討した。

「学位論文及び研究の争点，問題点，疑問点，新しい視点」

1. 国際的なガイドラインで示された LDL-C<70mg/dL 以外の残余危険因子として，論文の中では lipid-related と non-lipid related があると述べている。今回の研究は前者だと思うが，non-lipid related の因子としてはどのようなものがあるのか。
2. 今回の研究は RLP-C に着目している。従来の危険因子との関係において，RLP-C は TG の分解産物なので TG と関連することは当然かと思うが，RLP-C と DM との関係はどうか。
3. RLP-C のデータにより，スタチン投与下で LDL-C<70mg/dL であっても冠動脈疾患の high risk の患者群であることが示されたことになる。今回の研究結果を踏まえると，そのような患者群に対しては，スタチンに加えてどのような治療が推奨されるのか。そうした研究があれば説明しなさい。
4. 本研究で LDL-C を下げても RLP-C が高いと心血管イベント発症リスクが高いことが示されたが，そのような患者群に対してはどのような臨床的介入を考えているか？
5. このような臨床研究では，患者数は最低どれくらい必要なのか。
6. RLP-C カットオフ値 3.9mg/dL を設定する根拠は？このカットオフ値は国際的にコンセンサスが得られているのか。
7. CAD 患者に限定して行った研究として，Cardiac event を検討すべきで，CVE が広すぎるのでは。HF と動脈硬化とは直接的に関係がないのでは？

その他：

論文の Supplemental data を添付する必要があるので，博士論文の再提出を求めた。

「実験及びデータの信頼性」

特に問題はない。

「論文の改善点」

1. 全審査委員の意見を踏まえて，本人による書面回答と論文の Revise を提出することとした。