

【7】

氏 名	岩 松 浩 一 <small>い わ ま つ こう いち</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第686号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	Which has the stronger impact on coronary artery disease, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid? (EPAおよびDHA摂取はどちらが急性冠症候群に有用か?)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 平 田 幸 一 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

魚や魚油の摂取が心血管イベントを予防する可能性があることは長い間指摘されてきた。1980年代から世界中のさまざまな疫学研究によって、魚油に含まれているエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) などのn-3多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids : PUFA) が心血管イベントを予防することが示されてきた。Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study (JELIS試験) は、スタチンに加えて高純度EPA製剤の投与が心血管イベントの発生率を低下させることを実証した。

EPAとDHAは生化学的効果および機能が異なり、どちらが心血管イベントを予防するためにより有効であるかどうかは不明であるが、n-6 PUFAと比較してn-3 PUFAの摂取量を反映するEPA / AA比およびDHA / AA比は、様々な従来のリスクマーカーに加えて心血管イベントの新しいリスクマーカーとして注目されている。

【目 的】

本研究の目的は、冠動脈疾患患者におけるEPA / AA比とDHA / AA比の臨床的意義を明らかにすることである。

【対象と方法】

我々は、獨協医科大学倫理委員会の承認を受け、冠動脈造影を受けた冠動脈疾患の疑いのある患者のうち、インフォームドコンセントを得られた369人（285人の男性、84人の女性）を急性冠動脈症候

群 (acute coronary syndrome : ACS)、陳旧性心筋梗塞 (old myocardial infarction : OMI)、安定狭心症 (stable angina pectoris : SAP)、冠攣縮性狭心症 (coronary spastic angina : CSA)、胸痛症候群の各群に分類した。EPAまたはDHAを摂取している患者は除外した。これらの369例の患者から冠動脈造影前に採取した、静脈血中のEPA、DHAおよびAAの血清濃度を測定し、EPA / AAおよびDHA / AA比を算出した。冠動脈危険因子の従来バイオマーカーとして、血清クレアチニン、ヘモグロビンA1c、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリドおよび尿酸の値も測定した。

統計的分析データは、2つの群を連続変数についてStudent's unpaired t-testを用いて比較した。一元配置分散分析、その後Fisher's least significant difference testを用いて複数群の比較を行った。冠動脈リスクの様々なバイオマーカーを使用して、SAP、OMI、CSAおよび胸痛症候群などの慢性冠動脈疾患 (coronary artery disease : CAD) からのACSの識別のために、複数のロジスティック回帰分析を行った。統計的有意性は $p < 0.05$ の値によって定義した。

【結 果】

EPA/AA比およびDHA/AA比はいずれも、若年患者 (60歳未満) では高齢患者 (60歳以上) より低かった。EPA/AA比は女性が男性よりも低かったが、DHA/AA比では性差は認められなかった。ACS、SAP、OMI、CSAおよび胸痛症候群の疾患比較では、EPA/AA比は、SAP、CSAおよび胸痛症候群よりも、ACS群で有意に低値であった。ACS群のDHA/AA比は、SAP群よりも有意に低値であった。

ACS患者と他群の患者 (SAP、OMI、CSA、および胸痛症候群) との間で、EPA/AA比およびDHA/AA比を含む、種々の冠動脈リスクのバイオマーカーを比較した。ACS患者では、EPA/AA比が有意に低く、DHA/AA比も他の患者より低かった。総コレステロールおよび高密度リポタンパク質コレステロール値は有意に低く、ACS患者では他よりもヘモグロビンA1c値が高い傾向があった。

多重ロジスティック回帰分析により、EPA/AA比は有意な独立したACSの予測因子であったがDHA/AA比は予測因子とはならなかった。

【考 察】

多くの疫学研究は、魚や魚油の消費が心血管イベントの早期発症を予防することを見出しているが、魚油がアテローム発生を抑制するメカニズムは立証されていない。

日本のJELIS試験では、高純度EPA剤の投与がCADの発症を阻止することが実証されている。特に、データのサブ分析によって示されたACSの発症に対するEPA剤の阻止効果は注目に値する。ACSは、炎症性のプラーク不安定化、プラーク破裂およびプラーク浸食によって特徴付けられると病理学的に仮定される。したがってEPAの抗炎症作用および抗酸化作用が、ACS発症の予防に対していくらか寄与する可能性が考えられる。しかしながら、ACS発症に対するDHAの予防効果の証拠は示されていない。Domeiらは、経皮的冠動脈インターベンション後の心血管イベントを発症するリスクは、EPA/AA比低値に関連して増加するが、DHA/AA比とは無関係であると報告している。Leeらは、DHA/AA比低値ではなく、EPA/AA比低値が、ACS患者における総心血管死を予測する

と報告している。赤血球中のDHAではなく赤血球中のEPA濃度が、ACS発症後の院内死亡を予測することも報告されている。以上のように、DHA/AA比ではなくEPA/AA比がCAD患者のACSと強く関連していることは過去の研究でも示されている。我々の結果からも、EPA製剤による介入やサプリメントによるEPA摂取がDHAよりもCADハイリスク患者におけるACS発症を予防するためのプラーク安定化により大きなメリットを有すると考えられた。

【結 論】

EPA/AA比は、DHA/AA比よりもACS発症と密接に関連している可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

1980年代から世界中のさまざまな疫学研究によって、魚油に含まれているエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) などのn-3多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids : PUFA) が心血管イベント発症を予防することが示されてきたが、EPAとDHAは生化学的効果および機能が異なり、どちらが心血管イベント予防により有効かは不明である。

申請論文では冠動脈造影を受けた冠動脈疾患の疑いのある患者369人（男性285人、女性84人）において冠動脈造影前にEPA、DHAおよびアラキドン酸 (arachidonic acid : AA) の血中濃度を測定し、EPA/AA比およびDHA/AA比を算出した。EPA/AA比、DHA/AA比を比較することでEPA、DHAのどちらが心血管イベントに関与するかを検討している。結果、多重ロジスティック回帰分析により、EPA/AA比は有意な独立した急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) の予測因子であったがDHA/AA比は予測因子とはならなかったと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、冠動脈疾患とEPAおよびDHAとの関連性を比較検討した研究である。本研究は特に被験者に負担なく行い、得られた検査結果を客観的に統計解析しており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、DHA/AA比ではなくEPA/AA比が急性冠症候群の有意な予測因子になり得るという結果を得た。EPAの心血管イベント抑制効果を裏付ける独創性に優れた結果であるといえる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、EPAおよびDHAと冠動脈疾患の関係を位置付けている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、EPA/AA比およびDHA/AA比とその他の危険因子を独立変数とする多変量解析を行い、心血管イベントを発症する予測マーカーとしてEPA/AA比の測定が有益なものとなる可能性

を示した。これは今後の脂肪酸代謝領域の研究の進歩にも役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Hypertension Research

39 : 272-275, 2016