

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 田 あ や
論文審査担当者	主 査	衛生学公衆衛生学	岡 村 智 教	
	内科学 伊 藤 裕	衛生学公衆衛生学	武 林 亨	
	内科学 福 田 恵 一			
学力確認担当者：			審査委員長：伊藤 裕	
			試問日：平成30年11月16日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study (全国9コホート43,407名の統合解析による超高値HDL-Cと動脈硬化性心血管疾患との関連：The EPOCH-JAPAN study)				
<p>High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) は脳・心血管疾患に対して予防的に働くと考えられてきたが、超高値HDL-Cの脳・心血管疾患への影響についての見解は一致していなかった。本研究では複数のコホート研究を統合して50万人年のデータを解析し、HDL-C 90mg/dL以上では動脈硬化性心血管疾患死亡リスクが有意に上昇することを明らかにした。</p> <p>審査では統合解析研究の長所・短所について質問された。長所としては単独コホートでは解析できなかったレベル (HDL-C 90mg/dl以上、全体の1.5%) の超高値HDL-C群のサンプルサイズを確保できたこと、短所としては層化コックスモデルなど解析方法を慎重に検討したものの、複数のコホートを統合したことによる異質性の影響が完全に回避できていない点が回答された。また死因の確認方法の違いについて問われ、すべての研究で最低限死亡小票の確認は行っておりその点の共通性は担保されていること、しかしさらに剖検やカルテ調査も行っている研究もあるため細かく見るとコホート間の死亡診断にも異質性が生じている可能性があることが回答された。また観察された結果のメカニズムを問われた。高HDL-C血症を伴う遺伝性のCETP (コレステリルエステル転送蛋白) 欠損症では、末梢から引き抜いたコレステロールをため込んだ機能不全のHDL-Cが増加し、肝臓へのコレステロールの逆転送が阻害されるため、結果として動脈硬化が生じるが、本研究の高HDL-C血症でも同様の状態がおこっている可能性が高いことが回答された。過去のCETP阻害薬の臨床試験ではHDL-Cが上昇したにも関わらず同時に血圧も上昇し心血管疾患リスクの増加にも寄与したと解釈されたが、本研究ではどう考えるかと問われた。また超高値HDL-Cの集団特性についても問われた。本研究でも超高値HDL-Cで高血圧の頻度がやや高い傾向があること、また運動など生活習慣の改善によって上昇するHDL-Cの上昇とは異なり、超高値HDL-C群はCETP欠損などの遺伝素因などを有する特殊な集団であるかもしれないと回答された。動脈硬化性疾患以外との関連について問われ、その他の疾患との関連はなかったと回答された。海外の同様のコホート研究の結果について問われた。報告されている三つの研究すべてが最近数年以内の報告であること、本研究よりもサンプルサイズが大きいアジア人集団での検討はないこと、主要な結果はほぼ本研究と同様であることが回答された。</p> <p>以上、超高値HDL-Cを有する集団の特性についてさらに検討していく必要はあるものの、大規模集団の長期追跡によってアジア人集団で初めて超高値HDL-Cが動脈硬化性心血管疾患死亡のリスクとなる可能性を示唆した有意義な研究であると評価された。</p>				