

博士課程用 (甲)

(様式4)

学位論文の内容の要旨

白川 尚史 印

(学位論文のタイトル)

The role of circulating lipoprotein lipase and adiponectin on the particle size of remnant lipoproteins in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome

(糖尿病とメタボリック・シンドロームのレムナント・リポ蛋白粒子サイズにおけるリポプロテインリパーゼとアディポネクチンの役割)

Clinica Chimica Acta, 2014 (年), in press

Takashi Shirakawa, Katsuyuki Nakajima, Shin-ichi Yatsuzuka, Younosuke Shimomura, Junji Kobayashi, Tetsuo Machida, Hiroyuki Sumino, Masami Murakami

(学位論文の要旨)

現在、血清レムナント・リポ蛋白(以下レムナント)測定は、LDLコレステロール(LDL-C)測定と同じく動脈硬化の予防・治療を目的として日常診療に用いられている。特に食後高脂血症に関連する動脈硬化の危険因子として、その診断的意義が確立されている。冠動脈疾患患者では、健常人に比べて大粒子型レムナントが主体を占め、その動脈硬化の危険因子として大粒子サイズの重要性が報告されている。一方、糖尿病(DM)において、小粒子型のレムナントIntermediate-Density Lipoprotein(IDL)の存在が、古くから指摘されてきた。IDLは食後には増加せず、空腹時レムナントの一種と考えられているが、空腹時DM患者血清のレムナントの性状についての報告は少ない。我々はすでにレムナントの粒子サイズがリポプロテインリパーゼ(LPL)活性を反映し、LPL活性と粒子サイズが逆相関することを明らかにした(CCA 2014)。すなわちヘパリン投与後(ポスト・ヘパリン)のLPL活性とヘパリン未投与(プレ・ヘパリン)の血清中LPL濃度が、同様にレムナントの粒子サイズを反映することを見出した。今回、DM患者とメタボリックシンドローム(MetS)患者における空腹時血清レムナントの粒子サイズについてRPL-TG/RPL-C比を指標として検討した。また、レムナントの代謝調節因子と考えられるLPL、肝性リパーゼ(HTGL)ならびにadiponectin等との関連について検討した。人間ドックにおける男性受診者のうち、健常人、糖尿病患者(糖尿病+糖尿病型)(以下DM)、MetS患者の空腹時血清TC、TG、HDL-C、LDL-C、small dense LDL-C(sd-LDL-C)、RPL-C、RPL-TG、LPL(蛋白濃度)、HTGL(蛋白濃度)、adiponectin、apoCIII、血糖、HbA1c、肝酵素、甲状腺ホルモン等の測定を行った。レムナントの測定は、Immuno-separation method(JIMRO II、大塚製薬)により、RPL-C、RPL-TGの測定を行った。レムナントの粒子サイズは、RPL-TG/RPL-C比(Okazaki et al, CCA 2000; 296: 135)より求めた。LPLならびにHTGLの測定は、新たに中嶋らにより開発され高感度ELISA法を用いた。空腹時血清レムナントの濃度ならびに粒子サイズ(RPL-TG/RPL-C比)は、健常群に比較してDM群やMetS群において有意に高値であった。プレ・ヘパリン血清中LPL濃度と、TG、レムナントとの相関は、すでに報告したポスト・ヘパリンLPL活性の相関と同等な傾向が得られた。プレ・ヘパリンLPL濃度は粒子サイズと逆相関し、サイズの小さいレムナントほど高いLPL濃度を示した。Adiponectinは粒子サイズと逆相関を示し、プレ・ヘパリンLPL濃度と正の相関を示した。尚、従来からレムナントの代謝に関与するといわれているHTGLはプレ・ヘパリン血清では検出されなかった。今回の検討により、DM患者やMetS患者において、血清レムナントは冠動脈疾患の場合と同様に大粒子サイズが主体であることが明らかとなった。LPLはプレ・ヘパリン血清中において比較的高濃度に存在し、レムナント粒子サイズに対してポスト・ヘパリン血清LPL活性の場合と同等な傾向を示した。さらにレムナントの増加と逆相関することが知られているadiponectinは、LPL濃度と正の相関が認められたことから、LPLの作用に直接関与している可能性が示唆された。なおHTGLはプレ・ヘパリン血清中では検出されず、レムナントとの相関が認められないことから、従来の報告と異なり、レムナントの代謝に直接関与していない可能性が示唆された。