

**(論文博士) (様式 4)**

## 学位論文の内容の要旨

八木 秀樹 印

## 主論文

Biological Antioxidant Potential Negatively Correlates with Carotid Artery Intima-Media Thickness

(Biological Antioxidant Potentialは頸動脈内膜中膜複合体厚と負の相関がある)

## 副論文

Impaired blood rheology is associated with endothelial dysfunction in patients with coronary risk factors

(冠危険因子を有する患者において血液レオロジー低下は血管内皮機能低下と相関する)

## 主論文の要旨

**【緒言】**

酸化力が抗酸化力よりも優位となった酸化ストレス亢進状態は、動脈硬化の発症や進展を促進する。チオバルビツール酸反応物質、8-イソプロスタニン、酸化低比重リポ蛋白 (oxLDL)、ミエロペルオキシダーゼなどの酸化度マーカーは、冠動脈疾患の予測因子である。一方、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、total antioxidant status (TAS)などの抗酸化度マーカーは、冠動脈疾患では低下している。最近、上記マーカーの測定法に比べ、迅速性ならびに正確性の点で優る derivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) 及び biological antioxidant potential (BAP) が、それぞれ酸化度及び抗酸化度マーカーとして使用されている。頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) は頸動脈硬化症の代用マーカーと考えられている。これまでに d-ROMs 及び BAP と頸動脈 IMT との関連を検討した報告はない。今回我々は、健常希望者における d-ROMs 及び BAP と頸動脈 IMT との関連を検討した。

**【方法】**

同意の得られた非投薬・非喫煙の95例の健診希望者(平均49.5±13.8歳、男/女:41例/54例)(健常者42例、糖尿病8例、高血圧症23例、脂質異常症44例)を対象とし、早朝空腹時に採血し、身体、血圧及び頸動脈IMTを測定した。採血により血漿血糖(FPG)、HbA1c、血清インスリン、総コレステロール(TC)、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、トリグリセライド(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)、C反応性蛋白(CRP)、d-ROMs、BAPを測定した。d-ROMs及びBAPはフリーラジカル解析装置を用いて測定した。頸動脈IMTは右総頸動脈の最大値、その中枢側及び末梢側1 cmの部位の3ポイントの計測、左側も同様に計測し、計6ポイントの平均値を採用した。d-ROMs及びBAPを含めた因子と頸動脈IMTとの関係を回帰分析にて解析した。

**【成績】**

頸動脈IMTは単回帰分析により年齢、収縮期・拡張期血圧、FPG、HbA1c、TC、TG、

LDL-Cとそれぞれ有意な正の相関(全て $p < 0.05$ )を示し、HDL-C、BAPとはそれぞれ有意な負の相関(全て $p < 0.05$ )を示し、d-ROMsやその他の因子との相関はなかった。重回帰分析により頸動脈IMTは年齢、収縮期血圧、TC、BAPと有意な相関を維持した。一方、BAPは単回帰分析によりHDL-Cと有意な正の相関( $p < 0.05$ )を示し、年齢、body mass index (BMI)、収縮期・拡張期血圧、FBS、TC、TG、LDL-C、頸動脈IMTとそれぞれ有意な負の相関(全て $p < 0.05$ )を示したが、その他の因子とは相関しなかった。重回帰分析によりBAPはBMI、頸動脈IMTと有意な相関を維持した。

#### 【結語】

今回の検討により、健診希望者において頸動脈IMTはBAPと強い負の相関があることが初めて明らかとなった。この結果は、透析患者におけるカタラーゼ活性と頸動脈IMTは負の相関がある報告、2型糖尿病患者におけるSOD活性及びカタラーゼ活性はそれぞれ頸動脈IMTと負の相関がある報告、水銀蒸気に曝されている労働者におけるTASと頸動脈IMTは負の相関がある報告と矛盾しないものと考えられる。

BAPと頸動脈IMTが関連する機序は、GPx及びSODトランスジェニックマウスにおけるGPx及びSODの過剰発現により心筋虚血後のフリーラジカルによる心筋の再灌流障害が抑制される報告、ラットへのSODやカタラーゼの投与により血管内皮細胞への白血球の接着が抑制される報告、培養したラットの血管平滑筋細胞へのSOD投与によりoxLDLによって誘導された血管平滑筋の増殖が抑制される報告などがあり、抗酸化力のある物質は動脈硬化を抑制するため、BAPと頸動脈IMTとの負の相関が認められたものと考えられる。

以上より、BAPは頸動脈IMTと強い相関を示したことから、BAPは頸動脈硬化症の有用な代用マーカーとなりうる可能性が示唆された。

### 副論文の要旨

#### 【緒言】

高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの冠危険因子は血管内皮機能の低下及び血液レオロジーの低下をもたらすが、双方の低下が関連するか否かは不明である。今回我々は、健常ボランティア及び冠危険因子を有する患者において血管内皮機能低下と血液レオロジー低下が関連するか否かを検討した。

#### 【方法】

同意の得られた37例の健常ボランティア群(健常群)及び95例の高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙の冠危険因子を有する患者群(冠危険因子群)(高血圧症46例、脂質異常症75例、糖尿病13例、喫煙28例)において早朝空腹時に採血し、身体、血圧、血管内皮機能を測定した。採血により血液レオロジー測定及び血液・凝固・糖・脂質検査を行った。血液レオロジーは、毛細血管のモデルとなる微小流路のレイを組み込んだ装置(MC-FAN)により全血通過時間(BPT)を用いて測定した。血管内皮機能は、超音波により血流依存性血管拡張反応(FMD)を用いて測定した。BPT、FMD、その他の因子との関係を回帰分析にて解析した。

#### 【成績】

健常群における重回帰分析によりBPTはbody mass index、フィブリノーゲンと有意な相関を示したが、FMDとの相関はなかった。冠危険因子群における重回帰分

析によりBPTは FMD、ヘマトクリットと有意な相関を示した。

**【結語】**

今回の検討により、冠危険因子を有する患者における血液レオロジー低下は血管内皮機能低下と相関することが初めて明らかとなった。よって、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙の冠危険因子を有する患者においてMC-FANを用いた血液レオロジーの測定は、血管内皮機能の評価に有用である可能性が示唆された。