

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( 村場 祐司 ) 印

(学位論文のタイトル)

The role of plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase and GPIHBP1 in the metabolism of remnant lipoproteins and small dense LDL in patients with coronary artery disease

(冠動脈疾患患者でのレムナントリポ蛋白とsmall dense LDLの代謝における血漿リポ蛋白リパーゼ、肝性リパーゼ、GPIHBP1の役割)

Clinica Chimica Acta 476: 146-153, 2018

Yuji Muraba, Takafumi Koga, Yohnosuke Shimomura, Yasuki Ito, Yuko Hirao,  
Junji Kobayashi, Takao Kimura, Katsuyuki Nakajima, Masami Murakami

(学位論文の要旨)

**【背景と目的】** リポ蛋白リパーゼ (LPL) と肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) はレムナントリポ蛋白 (RLP) やsmall dense LDL (sdLDL) の代謝を制御している。LPLはカイロミクロン (CM) や超低比重リポ蛋白 (VLDL) を加水分解し、TG-richリポ蛋白の代謝において中心的役割を担っており、抗動脈硬化作用を有すると考えられている。HTGLはレムナントが加水分解されLDLに変換される過程での触媒作用やHDLの代謝における役割を有するとされるが、その役割については不明な点が多い。この理由としてHTGLの測定にはヘパリン投与が必要であったことが挙げられる。ヘパリン投与は身体にとって非生理的かつ、脂質代謝に大きな影響を与えるため、HTGLの役割を明らかにするにはより生理的なヘパリン非投与下での検討が必要であった。今回我々はプレヘパリン血漿でのHTGLの測定法を開発し、ヘパリン非投与下でのHTGL濃度を測定した。

本研究では、ヘパリン投与を必須とする心臓カテーテル検査を受ける患者を対象としてヘパリン投与前後のLPL、HTGL、リポ蛋白の濃度を測定し、その変化について検討した。同時に、冠動脈疾患 (CAD) 患者でのRLPとsdLDLの代謝におけるLPL、HTGLの相互関係、LPL活性に関係しているGPIHBP1についてRLPとsdLDLの代謝におけるその役割について検討した。

**【方法】** 心臓カテーテル検査を受ける患者100症例を対象として、12時間以上の絶食後、ヘパリン投与前、投与15分後、4時間後、24時間後に採血を行った。ヘパリンの投与量は30U/kgとした。LPLはラテックス凝集法、HTGLとGPIHBP1はELISA法、sdLDL-CとRLP-Cはホモジーニアス法を用いて測定した。

**【結果】** ヘパリン投与による変化について検討した結果、ヘパリン投与前と比較して投与15分後にRLP-CとsdLDL-Cが有意に減少し、LPLとHTGLの濃度は有意に増加した。ヘパリン投与4時間後にこれらの濃度はもとのレベルに戻っていた。また、ヘパリン投与前後で比較すると、LPL濃度、HTGL濃度はそれぞれ強い正の相関関係を認め、ヘパリン投与

前後のリパーゼの相関が認められた。

またLPLは、中性脂肪（TG）、RLP-Cと有意な負の相関、HDL-Cと有意な正の相関を認めた。HTGLは、TGやHDL-Cとは相関を認めなかったが、RLP-C、sdLDL-Cと有意な正の相関を認めた。GPIHBP1は、LPLと有意な正の相関を認めたが、HTGLとは相関関係を認めず、RLP-CとsdLDL-Cとは有意な負の相関を認めた。

心臓カテーテル検査の結果、67症例がCADと診断された。CAD群は非CAD群と比較してsdLDL-C/LDL-C比が有意に高値を示した。対象症例から糖尿病、維持透析症例を除いた53症例で検討した結果、ヘパリン投与前後のHTGL濃度比（post/pre-heparin ratio）がCAD群で有意に高値を示した。LPL濃度比は、2群間で有意差を認めなかった。

【考察】HTGL濃度とCADの関連については、HTGL濃度の増加、減少ともにCADと関連するという報告が散見される。この相違は、HTGL濃度の測定には出血等のリスクを伴うヘパリン投与が必要であり、このリスクのために十分な症例数を対象とした研究が困難であったことに起因すると考える。本研究では、ヘパリン投与前と投与後のHTGL濃度を測定し、その比を比較することでヘパリン投与後のHTGL濃度の増加がCADと関連していることが確認された。

LPL、HTGLとRLP-C、sdLDL-Cとの相互関係から、HTGLとLPLはRLP-C、sdLDL-Cの代謝において相反する関係にあることが示唆されたが、元来LPLとHTGLはリポ蛋白の代謝においては協同的な関係にあるとされている。この相違の原因として、CAD症例ではLPLやHTGLによるリポ蛋白やレムナントの代謝機構が破綻している可能性が考えられた。しかしながら、本研究にはスタチンや降圧薬を服用している症例や維持透析中の症例が含まれており、これらの治療が脂質代謝に与える影響は無視できない。本研究でヘパリン投与前後のリパーゼの相関性を確認できたことから、ヘパリン非投与下の検討が有用と考えられ、今後はヘパリン非投与下で多数の未治療CAD症例を対象とした検討が望まれる。

【結論】HTGLは動脈硬化惹起作用を有するRLP-C、sdLDL-Cと正の相関を認め、LPLはRLP-C、sdLDL-Cと負の相関を認めた。また、非CAD症例と比較してCAD症例ではヘパリン投与後のHTGL濃度上昇が顕著であった。以上から、HTGLの抑制によりRLP-C、sdLDL-Cを低下させることがCAD抑制につながる可能性が示唆された。