

学位授与番号	甲第1554号
学位授与年月日	平成14年12月31日
氏名	黄 志 平
学位論文題目	Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia (CETP 抑制剤 [JTT-705] による重症高コレステロール血症日本白色家兎の大動脈硬化進展に関する研究)
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 順 二 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 澤 武 紀 雄

内容の要旨及び審査の結果の要旨

コレステリルエステル転送蛋白(CETP)はリポタンパク間のコレステリルエステル(CE)とトリグリセリド(TG)の交換、転送反応を担う糖タンパクである。遺伝的CETP欠損症では血清HDLコレステロール(HDL-C)が上昇することからCETPはヒトの血清HDL-C値をコントロールする重要な決定因子であると考えられる。CETP抑制による抗動脈硬化作用は血清HDL-C値によるものだけではなくLDLやVLDLに対する低下効果も考えられる。本研究では高コレステロール負荷日本白色家兎モデルを使って、CETPの化学抑制剤であるJTT-705(S-(2-((1-(2-ethylbutyl)cyclohexane)-carbonylamino)phenyl)2-methylpropanethioate)による抗動脈硬化作用を検討した。材料と方法：JTT-705はチオール構造を加水分解後に生じ、CETPの第13システイン残基に結合することで非極性脂質結合が阻害される。体重1.5-1.9kgの日本白色家兎に0.25%のコレステロールをRC4原末に添加した餌を4週間飼育した後、100mg/Kg(低用量)又は300mg/Kg(高用量)のJTT-705を投与した。観察期間は12週間であった。4週ごとに空腹時に耳静脈から採血を行い、血清脂質、HDL-C、CETP活性を測定した。12週時点でペントバルビタル注射(100mg/Kg)により屠殺し、弓部大動脈硬化巣病変面積をSudan III+IV脂質染色により定量した。結果：CETP活性はJTT-705投与群で有意に減少した(-69%)。non-HDL-Cは高用量群とコントロール群においてそれぞれ551±72と730±156mg/dLであり、有意差を認めなかった。血清HDL-CはJTT-705投与群、特に高用量群で有意に増加した(前21±3後50±7mg/dL[平均±標準誤差, P<0.0001])がコントロールにおいて著変はなかった(前21±2後27±2mg/dL)。一方、TGは高用量群で有意に増加した(最大182mg/dL、+112%)。動脈硬化病変面積は高用量群とコントロール群において各々60±9%と58±9%であった。相関分析により、非HDL-CとTG値が大動脈硬化の形成に直接関与することが示された。結論：重症高コレステロール血症の家兎モデルにおいてCETPの抑制剤であるJTT-705の抗動脈硬化作用は認められなかった。JTT-705臨床応用では重症高コレステロール血症(例えば家族性高コレステロール血症)の患者において、HDL-C増加療法は非HDL-C低下療法より効果が弱いと考えられる。本研究は新しい動脈硬化治療薬の可能性を示唆するものであり、リポ蛋白代謝と動脈硬化研究に貢献する価値ある研究と評価された。