

Effects of cholesterol-lowering treatments on oxidative modification of plasma intermediate density lipoprotein plus low density lipoprotein fraction in type 2 diabetic patients

著者	原田 夏樹
発行年	1999-09-29
その他の言語のタイトル	2型糖尿病患者における、血漿中の中間型リポ蛋白および低比重リポ蛋白を含む分画中の酸化的修飾に及ぼすコレステロール低下療法の効果 2ガタ トウニョウビョウ カンジャ ニ オケル ケツ ショウチュウ ノ チュウカンガタ リポ タンパク オヨビ テイヒジュウ リポ タンパク ヲ フクム ブンカクチュウ ノ サンカテキ シュウショク ニ オヨボス コレステロール テイカ リョウホウ ノ コウカ
URL	http://hdl.handle.net/10422/2615

氏名・(本籍) 原田 夏 樹 (大阪府)
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 博士 (論) 第256号
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日 平成11年9月29日
学位論文題目 Effects of cholesterol-lowering treatments on oxidative modification of plasma intermediate density lipoprotein plus low density lipoprotein fraction in Type 2 diabetic patients

(2型糖尿病患者における、血漿中の中間型リポ蛋白および低比重リポ蛋白を含む分画中の酸化的修飾に及ぼすコレステロール低下療法の効果)

審査委員 主査 教授 佐伯 行 一
副査 教授 堀池 喜八郎
副査 教授 吉川 隆 一

論文内容の要旨

【目 的】

高コレステロール血症や糖尿病の患者において、リポ蛋白の酸化的修飾が増加し動脈硬化発症の重要な危険因子となっている。本研究では、高コレステロール血症を有する2型糖尿病患者の血漿リポ蛋白の酸化的修飾を検討し、コレステロール低下薬治療に伴うその変動を、リポ蛋白酸化的修飾の指標である lysophosphatidylcholine (LPC)、及び lipid peroxide (LPO) を測定して検討した。

【方 法】

24名の2型糖尿病患者を、12名のプラバスタチン投与群 (10mg/日、8週間) 12名のプロブコール投与群 (500mg/日、8週間) に、無作為に分別した。両群間で、年齢、性、BMI、喫煙、糖尿病治療法、血糖コントロール状態に有意差はなかった。治療前後において、LPC、LPO の変化を検討した。超遠心法によりリポタンパクを分離し、LDL+IDL 分画を用いて各測定を行い、LPC の測定は、Bligh Dyer 等の方法で脂質抽出、TLC (Thin Layer Chromatography) を用いて、各リン脂質を展開し分画した。各リン脂質の同定は標準資料を用い、リン脂質量は Bartlett 法を用い、無機リン量を測定した。LPO の定量は、LDL+IDL 分画より酢酸エチルで過酸化脂質を抽出し、2価の鉄の存在のもとに、キシレノールオレンジを用いる FOX2 法にて測定した。空腹時血糖、血清中性脂肪、コレステロール、HDL コレステロールは酵素法。アポ B は RIA 法。HbA1c は、HPLC を用いて測定した。

【結 果】

- 1) 24名の2型糖尿病患者のリポ蛋白分画中の LPC、LPO 量は、非糖尿病対照者より有意に高値 (各々 $P < 0.025$ 、 $P < 0.05$) であった。
- 2) プラバスタチン、プロブコール投与により、血清コレステロール値は各々低下 ($P < 0.0001$ 、 $P < 0.025$) した。しかし HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c 値の変化はなかった。更に、プラバスタチン投与群では、血清 LDL コレステロール及びリン脂質が共に低下 ($P < 0.05$) したが、プロブコール投与群では有意な低下を示さなかった。
- 3) プロブコール投与群では、リポ蛋白分画中 LPC、LPO の量は、対照群の値にまで低下 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$) したが、プラバスタチン投与群では、LPC 量は対照群の値にまで低下 ($P < 0.025$) したが、LPO は低下傾向を示すのみであった。
- 4) リポ蛋白中 LPC の量と LPO の量の間には、両薬剤投与前では正相関 ($r = 0.41$ 、 $P < 0.05$) したが、投与後ではプロブコール投与群のみ正相関 ($r = 0.61$ 、 $P < 0.05$) した。
- 5) 両薬剤投与前では、リポ蛋白中 LPC、LPO の量は、HbA1c と正相関 ($r = 0.43$ $P < 0.01$ 、 $r = 0.41$ $p < 0.05$) した。

【考 察】

高コレステロール血症を有する2型糖尿病患者のIDL+LDL分画中のLPCとLPOは、酸化修飾リポ蛋白の指標であり、非糖尿病対照群に比較して増加していた。この増加は、HbA1c値と正相関し、リポ蛋白の酸化修飾と高血糖の関連が示された。本研究では、血清コレステロール低下剤によるリポ蛋白の酸化修飾の改善を、直接的な抗酸化作用を有するプロブコールと、有さないプラバスタチンを用いて検討した。プロブコール投与群では、リポ蛋白中のLPC、LPO値は共に対照群の値に低下し、プラバスタチン投与群でもLPC値は有意に低下し、LPO値も低下傾向を示した。本研究は、高コレステロール血症を有する2型糖尿病患者における上昇したリポ蛋白中の酸化修飾が、コレステロール低下治療のみで改善することを示した最初の報告である。

プラバスタチン投与により、リポ蛋白の粒子数が減少したが、プロブコール投与では、粒子数には変化無く、総コレステロールのみ減少した。LPO量の変化について、プロブコールは、プラバスタチン治療より、より効果的であり、ラジカル補足能を有するという事実より説明される。一方、大原等の報告によると、高コレステロール血症により、血管内皮でxanthine oxidaseが誘導され、活性酸素の産生が増加するとされている。すなわち、プラバスタチンは血漿コレステロール濃度を下げることにより、ラジカル産生を抑制することが示唆された。更にGiroux等は、コレステロール低下作用以外にマクロファージの活性化を抑制することによる可能性について報告している。このように二種のコレステロール低下薬には、異なるメカニズムが考えられる。

【結 論】

- 1) 2型糖尿病患者のIDL+LDL分画中のLPC、LPO量は、非糖尿病対照者より有意に高値であった。
- 2) コレステロール低下薬治療は、リポ蛋白中の酸化修飾を正常化した。
- 3) リポ蛋白酸化修飾の指標の変動に、血漿コレステロールレベルの減少が、主要な働きをしていることが示唆された。
- 4) リポ蛋白酸化修飾の指標の変動に関して、プラバスタチン、プロブコールの異なるメカニズムの存在が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、コレステロール低下作用を有するプラバスタチンならびにプロブコールを高コレステロール血症を有する2型糖尿病患者に投与し、中間密度及び低密度リポタンパク質を含む血漿分画について、リポタンパク質酸化修飾の指標であるリゾフォスファチジルコリンと脂質過酸化物の分析を行ったものである。

その結果、糖尿病患者における動脈硬化発症の危険因子の一つであるリポタンパク質の酸化修飾がコレステロール低下薬のみの投与で改善されることから、血漿コレステロールレベルがリポタンパク質の酸化修飾に深く関わっていることを初めて明らかにした。また、プラバスタチンとプロブコールでは作用機序が異なることをも指摘している。

これらの成果は、糖尿病患者における動脈硬化症の発症予防を検討するうえで、コレステロール低下療法の重要性を示唆する優れたものであり、博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成11年8月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。