



Title	Vascular endothelial dysfunction resulting from L-arginine deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance
Author(s)	鎌田, 佳宏
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/2966">https://hdl.handle.net/11094/2966</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	鎌 田 佳 宏
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 6 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Vascular endothelial dysfunction resulting from L-arginine deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance (L-アルギニン欠乏状態における血管内皮機能異常～リジン尿性蛋白不耐症患者における検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 谷口 直之 教 授 荻原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

Nitric oxide (NO) は様々な生理活性を有しているがその生体内における作用については明らかではない。アルギニンは NO 合成酵素 (NOS) の唯一の基質であり、その欠乏は NO 産生低下をもたらすと考えられる。しかしアルギニンは非必須アミノ酸であり、体内で合成されるため欠乏状態をつくることは極めて困難である。リジン尿性蛋白不耐症 (lysinuric protein intolerance ; LPI) は二塩基性アミノ酸トランスポーターの異常によりおこる常染色体劣性遺伝疾患である。本症では吸収不全と尿中排泄の亢進により体内のアルギニンが著しく欠乏しており、アルギニン欠乏状態の生体内における作用を明らかとするために LPI 症例の病態を研究することは有用であると考えられる。本研究では LPI 症例の病態を解析することによりアルギニン欠乏状態の生体内における作用を明らかにすることが目的である。

#### 【方法ならびに成績】

LPI の診断は血中二塩基性アミノ酸であるアルギニン、リジン、オルニチンの血中濃度低値と尿中排泄増加でなされる。近年本症の原因遺伝子 SLC7A7 が同定され遺伝子診断も可能となっている。検討対象にした LPI 患者において血中二塩基性アミノ酸が低下し、尿中排泄が亢進していた。RT-PCR、PCR、direct sequence にて本患者の SLC7A7 遺伝子を調べたところ父方アレルに IVS3+1G→A、母方アレルに 5.3-kbp *Alu* 配列関連遺伝子欠損のコンパウンドヘテロの遺伝子異常を認め本症と確定診断した。

本患者は日頃より胸痛の訴えがありトレッドミルテストを行った結果Ⅱ、Ⅲ、aVf、V4、V5、V6 誘導に horizontal type の ST 低下を認め陽性であったが、心臓カテーテル検査では有意な冠動脈の狭窄や動脈硬化病変の存在を認めなかった。

アルギニン欠乏の血管内皮機能におよぼす影響を明らかにする目的で本患者と正常例 10 例で血中アルギニン値、血中 NO 値、血管内皮依存性血管拡張能 (endothelium dependent vasodilation (EDV) につき検討を行った。検討は空腹時に安静状態で、アルギニン点滴前と点滴 30 分後で行った。EDV は阻血後の反応性血流増大に対する右前腕

動脈内径の増大率をドップラーエコーにて測定し比較検討した。また血管内皮非依存性血管拡張能 (endothelium independent vasodilation (EIV)) を調べるためにニトログリセリン舌下 4 分後の右前腕動脈内径の増大率を比較検討した。患者では同一の検査を 3 回ずつ、正常例では各 1 回ずつ行った。血中アルギニン値は患者で正常例に比べ約 5 分の 1 に低下していた ( $21.1 \pm 4.3$  vs.  $98.2 \pm 9.8$  nmol/ml) が点滴 30 分後ではほぼ同等であった ( $260.3 \pm 54.0$  vs.  $298.1 \pm 82.3$  nmol/ml)。血中 NO 値を chemiluminescence 法にて測定したところ患者で正常例の約 3 分の 1 に低下していた ( $9.93 \pm 1.56$  vs.  $34.0 \pm 4.47$   $\mu$ M)。アルギニン点滴後の血中 NO 値は正常例では点滴前と変化なかった ( $36.5 \pm 4.89$   $\mu$ M) が患者では著明に増加し、正常レベルとなった ( $29.37 \pm 0.85$   $\mu$ M)。EDV は点滴前では患者で正常例に比べ有意に低下していた ( $2.80 \pm 0.76$  vs.  $9.95 \pm 1.65\%$ )。アルギニン点滴後患者の EDV は改善し、正常例と同等となった ( $10.01 \pm 0.30$  vs.  $10.31 \pm 1.83\%$ )。EIV は患者と正常例で差がなかった ( $15.74 \pm 2.87$  vs.  $16.51 \pm 2.46\%$ )。

次に心筋血流および冠血流予備能を心臓  $^{13}\text{N}$ -ammonia positron emission tomography (PET) でアルギニン静注前と後において検討した。患者の安静時心筋血流は正常例に比べ低下を認めなかった ( $0.80$  vs.  $0.57 \pm 0.08$  ml/g/min) が、ATP 静注後は患者の心筋血流の低下を認めた ( $1.65$  vs.  $1.98 \pm 0.46$  ml/g/min)。また冠血流予備能も著明な低下を認めた ( $2.10$  vs.  $3.56 \pm 0.65$ )。アルギニン点滴後は ATP 静注後の心筋血流の著明な改善を認め ( $2.68$  ml/g/min)、冠血流予備能も改善した ( $4.33$ )。

#### 【総括】

アルギニン欠乏状態にあるリジン尿性蛋白不耐症患者で血中 NO 値、血管内皮機能を検討した。本研究により生体内でのアルギニン欠乏状態では血中 NO 値の低下を介して血管内皮依存性血管拡張能が低下することが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

リジン尿性蛋白不耐症患者ではアルギニントランスポーターの異常から著しいアルギニン欠乏状態にある。アルギニンは Nitric Oxide (NO) 合成酵素の唯一の基質であり、生体内における NO の作用を明らかにするために本症例の病態を解析することは極めて有用であると考えられる。本論文は胸痛を主訴としたアルギニントランスポーター異常症例においてアルギニントランスポーターをコードする SLC7A7 遺伝子を解析し、新しい遺伝子変異を見いだした。さらに生体内でのアルギニン欠乏状態により血中 NO 値が低下し、血管内皮機能障害を来すこと、そしてこれらの異常がアルギニン投与により改善することを明らかにした。生体内におけるアルギニンが血管内皮機能に極めて重要であることを明らかにした世界で最初の論文であり、その意義は高い。よって本論文は博士 (医学) の学位授与に値すると思われる。