

Title	Hyperapobetalipoproteinemia With Compositional Abnormality of LDL and IDL, a Characteristic Lipoprotein Alteration in Essential Hypertension
Author(s)	良本, 佳代子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43263
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	良本佳代子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16426 号
学位授与年月日	平成13年5月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Hyperapobetalipoproteinemia With Compositional Abnormality of LDL and IDL, a Characteristic Lipoprotein Alteration in Essential Hypertension. (LDL および IDL の構造異常を伴う高アポBリポ蛋白血症について—高血圧症における特徴的リポ蛋白変化)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 松澤 佑次 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

【目的】

高血圧症患者における脂質代謝異常は、高 VLDL、高 LDL、低 HDL 血症で特徴づけられる。しかし、高血圧症は肥満、耐糖能異常および脂質代謝異常などと密接な関係があるため、肥満および耐糖能異常の影響を除く、血圧自体の脂質代謝に及ぼす影響は明らかでない。本研究は、非肥満、非糖尿病の高血圧症患者における血圧の脂質代謝に及ぼす影響を明らかにする目的で、アポB含有リポ蛋白である VLDL、IDL、LDL 量と組成について調べた。

【方法】

対象は収縮期血圧140mmHg または拡張期血圧90mmHg 以上の外来通院中の高血圧症患者23名（男性10名、女性13名）である（以下、高血圧群）。対象は空腹時血糖140mg/dl または HbA1c6.9%以下の非糖尿病および BMI26.4kg/m² 以下の非肥満患者で、降圧薬および高脂血症治療薬の内服をしているものおよび肝、腎、内分泌疾患患者は除外した。正常対象者（以下、正常群）は血圧正常で、血圧以外は高血圧群と同様の基準を有する41才から74才までの男性5名、女性12名である。脂質分画は、Hatch および Lee らによる卓上超遠心器を用いて VLDL、IDL、LDL および HDL に分画し、コレステロールおよび中性脂肪は酵素法を、アポB は高感度ラテックス凝集法を用いて測定した。IDL および LDL における粒子組成を検討するために、アポB に対するコレステロールおよび中性脂肪の比 (Chol/ApoB および TG/ApoB) を測定値より算出した。正常群5名および高血圧群18名に対し75g 経口糖負荷試験を行い、0、30、60、120分後の血糖およびインスリンを測定し、血糖面積 (AUC_{PG}) およびインスリン面積 (AUC_{IRI}) を算出した。血糖はヘキソキナーゼ法で、インスリンはラジオイムノアッセイ法で測定した。

【成績】

正常群および高血圧群の血圧（平均動脈圧）(m±SE) は123±3/74±2 (90±2) および158±2/88±2 (111±2) mmHg であった。正常群および高血圧群の平均年齢は58±3 および62±8 才、BMI は21.3±0.6 および22.5±0.5kg/m²、空腹時血糖は95±2 および97±3 mg/dl、空腹時インスリンは5.4±0.7 および6.2±0.7 μU/ml、120分後インスリンは40.0±7.6 および55.4±8.2 μU/ml、血糖面積は262.4±10.4 および308.1±14.0mg/dl・h、インスリン面積は88.0±4.1 および115.6±16.8 μU/ml・h で、いずれも両群で有意差はなかった。正常群および高血圧群におけるコレステロールは、血漿にて172.8±5.8 および194.7±7.5mg/dl* (*P<0.05)、VLDL にて10.7±1.0 および15.4±2.6、IDL にて13.1±2.0 および15.4±2.7、LDL にて77.8±3.8 および93.5±4.8*、HDL にて63.1±3.4 および52.8±3.0* であった。

中性脂肪は、血漿にて 75.1 ± 4.3 および $121.6 \pm 11.1^*$ 、VLDLにて 29.8 ± 3.4 および $61.0 \pm 7.9^*$ 、IDLにて 12.6 ± 1.5 および 13.9 ± 1.8 、LDLにて 14.2 ± 0.9 および 17.6 ± 1.7 、HDLにて 15.2 ± 1.2 および 15.0 ± 1.5 であった。アポBは、血漿にて 78.4 ± 4.4 および $106.1 \pm 5.4^*$ 、VLDLにて 3.5 ± 0.5 および $6.8 \pm 0.9^*$ 、IDLにて 5.1 ± 0.6 および $9.3 \pm 1.4^*$ 、LDLにて 53.4 ± 4.1 および $75.6 \pm 4.2^*$ であった。Chol/ApoBは、VLDLにて 4.3 ± 0.8 および 3.1 ± 0.7 、IDLにて 2.9 ± 0.4 および $1.6 \pm 0.2^*$ 、LDLにて 1.5 ± 0.1 および $1.3 \pm 0.1^*$ であった。TG/ApoBは、VLDLにて 9.9 ± 1.1 および 10.8 ± 1.3 、IDLにて 3.1 ± 0.7 および 1.8 ± 0.3 、LDLにて 0.3 ± 0.03 および 0.2 ± 0.02 でいずれも有意差はなかった。両群におけるLDLのChol/ApoBは、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および空腹時インスリン、VLDLの中性脂肪およびアポBと有意な負の相関を認め、HDLコレステロールとは正の相関を認めた。同様にIDLのChol/ApoBは収縮期血圧および平均動脈圧とVLDLおよびLDLのアポBと負の相関を認めた。

【総括】

非糖尿病・非肥満の高血圧症患者の脂質代謝異常の特徴として、VLDLの中性脂肪およびLDLのコレステロールの増加、HDLのコレステロールの低下と、アポB含有リポ蛋白であるVLDL、IDLおよびLDLのアポBの増加が認められた。LDLおよびIDLのChol/ApoBは中性脂肪の変化を伴わず低下しており、このLDLのChol/ApoBの低下は小粒子化LDLを示す。上記の脂質代謝の特徴は高アポBリポ蛋白血症の特徴である。高血圧患者におけるこれらの脂質代謝異常には、インスリン抵抗性が介在すると考えられる。そのメカニズムには、VLDLの肝臓における合成亢進と、リポ蛋白リパーゼの活性低下による異化の低下が考えられる。すなわち、インスリン抵抗性により増加した遊離脂肪酸が中性脂肪の合成を増加させ、これによりアポBの分泌が亢進する。また、インスリン抵抗性によるリポ蛋白リパーゼの活性低下により、循環するVLDLおよびIDLの中性脂肪の水解が低下し、HDLの合成が低下する。一方で、インスリンにはLDLレセプターへの直接作用も認めるため、インスリン抵抗性の存在によりLDL除去の低下がおり、アポB含有リポ蛋白が増加する。小粒子化LDLについては糖尿病や肥満において報告されているが、非糖尿病、非肥満の高血圧における小粒子化LDLについてはこの論文が初めての報告である。LDLのChol/ApoBが血圧、空腹時インスリンや中性脂肪と負の相関をし、HDLコレステロールと正相関することは、高血圧に伴うインスリン抵抗性によると考えられる。すなわち、インスリン抵抗性によるVLDL合成亢進がおり、コレステロール逆転送経路によるVLDLの中性脂肪とHDLコレステロールの変換、さらにHDLの中性脂肪とLDLのコレステロールの変換、肝性リパーゼによるLDLの中性脂肪の水解が小粒子化LDL形成したと考えられる。小粒子化LDLおよび高アポBリポ蛋白血症は早期の冠動脈疾患と関係し、今回報告した脂質異常は高血圧の動脈硬化の促進に重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

良本佳代子君は、本態性高血圧症におけるdyslipidemiaの特徴を明らかにする目的でリポ蛋白分画組成について検討した。非肥満、非糖尿病の本態性高血圧症患者を対象に、超遠心法により分画した各リポ蛋白分画中のコレステロール、中性脂肪、アポBを測定した。結果、IDLおよびLDLにおけるコレステロール/アポB比が高血圧群で有意に低値であった。また、LDLコレステロール/LDLアポBは空腹時インスリン値、血圧、VLDLコレステロール、VLDLアポBと有意な負の相関を認め、HDLコレステロールとは正相関を認めた。これらの結果より、本態性高血圧では、糖尿病および肥満と共通する高アポBリポ蛋白血症を特徴とするdyslipidemiaを認め、その機序としてインスリン抵抗性の関与を示唆した点、学位に値するものと認めた。