

Title	Lipoprotein Abnormalities in Human Genetic CD36 Deficiency Associated With Insulin Resistance and Abnormal Fatty Acid Metabolism
Author(s)	桑迫, 崇裕
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44635
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	桑 迫 崇 裕
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 1 4 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 9 月 30 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	Lipoprotein Abnormalities in Human Genetic CD36 Deficiency Associated With Insulin Resistance and Abnormal Fatty Acid Metabolism (CD36 欠損症のリポ蛋白代謝異常はインスリン抵抗性および脂肪酸代謝異常によっておこる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金 倉 謙 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

CD36 は、広い組織分布や、様々なリガンドを持ち、多機能な受容体であると推測されている膜 2 回貫通型の糖蛋白である。我々は 1990 年に CD36 欠損症を見出し、その遺伝子異常について報告してきた。その後の検討にて、CD36 欠損症患者は心臓への長鎖脂肪酸のアナログである BMIPP の取り込みが低下していること、さらに欠損症患者はインスリン抵抗性を合併することを見出した。この研究では、CD36 欠損症の脂質およびリポ蛋白代謝における解析、特に食後の反応について検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

7 例の CD36 欠損症患者を A 群：若年群（症例 1、2）、B 群：中高年群（症例 3－7）の二群に分けて解析を行った。最近我々は B 群のインスリン抵抗性の存在を報告したが、人工膵島を用いグルコースクランプ法にて求めた Mean whole body glucose uptake は A 群でも低下を認め、これより A 群にもインスリン抵抗性の存在が示された。脂質代謝における検討では、まず空腹時において A 群では異常を認めないも、B 群では全例にポリアクリルアミドデイスケル電気泳動にて midband が確認され、超遠心分析にて IDL-コレステロールの増加が認められ、これらより、レムナントリポ蛋白の蓄積が認められた。次に食後において、経口脂肪負荷試験：Oral fat loading test (OFLT) を用いて、脂質および外因性の小腸由来リポ蛋白であるアポリポ蛋白 B48 (apoB48) の 6 時間の推移を解析した。なお、apoB48 は我々が近年確立したイライザ法を用いて測定した。OFLT にて B 群では中性脂肪においてはピークの増加および遅延を認め、また、apoB48 においてもピークの増加および遅延を認め、食後高脂血症の存在が確認された。しかし A 群ではインスリン抵抗性を認めるものの OFLT にては異常を認めなかった。

〔 総 括 〕

CD36 欠損症患者は、空腹時及び食後におけるリポ蛋白代謝異常を認めた。CD36 の欠損によりインスリン抵抗性および脂肪酸代謝異常がおこることが原因の一つと考えられ、さらに、この代謝異常には加齢や食事などの環境因子も関与していると考えられた。CD36 欠損症は、metabolic syndrome の遺伝的背景に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は糖代謝、脂質代謝を中心とする CD36 欠損症の病態解析を行い、CD36 の欠損はリポ蛋白代謝異常、インスリン抵抗性、高血圧を合併し、metabolic syndrome の遺伝的背景に関与する可能性を報告したものである。

CD36 はスカベンジャー受容体クラス B に属し酸化 LDL や長鎖脂肪酸などの受容体として知られ、多機能な受容体であると推測されている糖蛋白である。本申請者らの教室では CD36 欠損症を発見しその遺伝子異常を報告、またマクロファージにおいて CD36 が酸化 LDL 受容体であること、CD36 欠損症患者は心臓への長鎖脂肪酸のアナログである BMIPP の取り込みが低下していることについて報告してきた。本研究では、本申請者はグルコースクランプ法にて CD36 欠損症患者にインスリン抵抗性が存在することを世界で初めて報告した。また脂質代謝における検討では、CD36 欠損症患者はレムナントリポ蛋白の蓄積を認め、経口脂肪負荷試験にて食後高脂血症が存在すること、そしてこの代謝異常には加齢や食事などの環境因子も関与していることを報告した。さらに本申請者らの教室にてこれまでに発見した CD36 欠損症患者 26 症例の臨床像では、CD36 欠損症患者は高脂血症、耐糖能異常、高血圧を伴いやすいことを報告した。本申請者の研究により CD36 欠損症は risk factor の集積を伴いやすく metabolic syndrome の遺伝的背景に関与する可能性も示唆された。本研究は動脈硬化の研究の上でも重要であり、博士（医学）の学位授与に値すると考える。