

Title	Chylomicron Remnants Are Increased in the Postprandial State in CD36 Deficiency
Author(s)	増田, 大作
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49829
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

【34】

氏 名	増 田 大 作
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 5 8 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 2 月 1 9 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	Chylomicron Remnants Are Increased in the Postprandial State in CD36 Deficiency (CD36 欠損状態においては、食後カイロミクロンレムナントが増加して いる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 金倉 謙 教 授 楽木 宏実

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

動脈硬化のリスクファクターとして高中性脂肪血症、耐糖能異常、高血圧などが認められているが、これらのリスクファクターはいかに軽症であっても、単一の個人に重複することにより動脈硬化は重症化する。内臓脂肪蓄積を基盤としこれらの

リスクファクターが蓄積した状態をメタボリックシンドロームと呼び、動脈硬化性疾患発症の高リスク状態であることが確認されている。

スカベンジャーレセプターのひとつであるCD36は、酸化LDL受容体としての機能のみならず長鎖脂肪酸(LCFA)のトランスポーターとしての機能も有し、血小板、単球/マクロファージ、心筋細胞、小腸上皮細胞などで発現が確認されている。このCD36を欠損するヒトCD36欠損症は本邦において0.3%と比較的高率に認められる遺伝性疾患であり、臨床表現型としてはインスリン抵抗性・空腹時及び食後高脂血症・高血圧が高率に認められ、それらの表現形は単一の個人に集積する傾向がある。このCD36欠損症には肥満や内臓脂肪の蓄積が認められないことからメタボリックシンドロームのmonogenic formであると考えられるが、その臨床表現形の発症機序に関してはいまだ不明である。本研究では、CD36欠損状態における脂質代謝異常、特に食後高脂血症のメカニズムを解明すべく、ヒトCD36欠損症およびCD36K0マウスを用いて検討した。

〔方法ならびに成績〕

まず、CD36欠損症患者4名と年齢、性別、Body Mass Indexを一致させた正常対象12名に書面による本研究へのインフォームドコンセントを得た。終夜絶食ののち、体表面積1m²あたり30gの脂肪を経口負荷し、空腹時および負荷後に採血を行い脂質解析およびHPLCによるリポタンパク解析を行った。結果、空腹時のTG、apoB-48、FFA、グリセロール、レムナントコレステロール(ReML-C)値は患者群で有意に高値であり、それらのパラメーターは脂肪負荷により患者群でより有意に増加した。さらに、HPLCによる解析では、患者群の脂肪負荷後血清においてカイロミクロンよりも小さなサイズのリポタンパクのTG濃度が高く、同分画のapoB-48濃度も有意に増加していたことから、脂肪負荷後にはCD36欠損症患者においてカイロミクロンレムナントが増加していることが確認された(また、動脈硬化惹起性の高いsmall dense LDL粒子の増加も認められた)。レムナントの増加には、小腸からのカイロミクロンの分泌増加かLPLの活性低下が原因として考えられるが、測定したLPL、HL活性には患者群と正常群で差がみられなかった。

そこで、遺伝子操作によりCD36を欠くCD36ノックアウト(CD36-KO)マウスと、そのバックグラウンドであるC57BL/6Jマウス(いずれも通常食飼育、8-12週齢オス)を用い検討を行った。脂肪負荷試験として、16時間絶食の後、olive oil(17 μl/g body weight)を経口投与したところ、CD36K0マウス血漿で著明な高TG血症および高FFA血症を認めた。空腹時および脂肪負荷時にLPL活性阻害剤であるtriton WR-1339を静注し、空腹時においてCD36K0およびC57BL/6JでTG値増加に差はなかったことから肝臓からのVLDL産生には差がないと考えられた。また静注後に脂肪負荷を行ったところCD36K0マウス血漿で著明な血漿TG濃度の増加がみられ、血漿中のapoB-48濃度も増加していた。さらに、脂肪負荷前後の小腸上皮をoil red O染色し経時的に観察すると、CD36K0マウスの小腸においてより早期からより豊富な脂肪滴が観察された。これらのことから、CD36K0マウスの食後高脂血症には小腸でのカイロミクロン産生亢進が関与すると考えられたため、脂肪負荷後の小腸由来リンパ液を直接採取した。この結果、CD36K0マウスで高いリンパ液TG濃度に加え、高いFFA濃度が認められた。さらにHPLCにより解析するとCD36K0マウス由来リンパ液において、カイロミクロンよりも小さなサイズのリポタンパクの増加を認め、同分画のapoB-48含有量も増加していた。以上のことから、小腸からの小さなサイズのカイロミクロンと脂肪酸の分泌増加が確認された。このカイロミクロン及び脂肪酸の分泌亢進のメカニズムを検討すべくマウス小腸上皮の遺伝子発現を

RT-PCRにより評価したところ、CD36K0マウス小腸上皮において、空腹時及び脂肪負荷時に脂肪酸生成に関与するfatty acid synthase(FAS)およびstearoyl-CoA desaturase 1(SCD-1)、さらに脂肪酸の細胞内運搬にかかわる蛋白であるfatty acid binding protein-1(FABP-1)の著明な増加を認めた。これらの遺伝子の増加は、小腸上皮における脂肪酸のde novo合成が亢進していることを示唆しており、この結果カイロミクロンの合成増加を来している可能性が示唆された。

〔総括〕

CD36欠損状態における食後高脂血症の原因として、小腸での脂肪酸および小さなサイズのカイロミクロンの産生亢進に伴う血中のカイロミクロンレムナントの蓄積が考えられた。脂肪酸やレムナント、さらにsmall dense LDL粒子の増加は動脈硬化惹起性状態と考えられていることから、CD36欠損状態における動脈硬化性疾患の発症につながっていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

小腸上皮において長鎖脂肪酸トランスポーターとして働くCD36を遺伝的に欠損する患者では、脂質代謝異常・インスリン抵抗性・高血圧が重複し、動脈硬化惹起性状態となっている。今回、筆者らはCD36欠損状態における食後高脂血症の原因について検討している。ヒトCD36欠損症患者では脂肪負荷後高TG/apoB-48血症に加え、遊離脂肪酸およびカイロミクロンレムナントが高値となった。さらにCD36ノックアウトマウスでは、脂肪負荷後小腸由来リンパ液中への小粒子カイロミクロン及び遊離脂肪酸の産生亢進が認められ、小腸上皮における脂肪酸生成系の遺伝子発現が亢進していた。このことから、脂肪酸の生合成亢進に伴う小粒子カイロミクロンの産生増加がCD36欠損状態の食後高脂血症の原因と考えられた。以上の発見は、今後の動脈硬化研究においてその一因として考えられている食後高脂血症の原因を検討するにあたり示唆に富むものであり、学位に値すると考える。