The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Serum Apolipoprotein B-48 Concentration Is Associated with a Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate and Increased Proteinuria
Author(s)	大久保, 学
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51910
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、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

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大久保　学
論文題名 Title	Serum Apolipoprotein B-48 Concentration Is Associated with a Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate and Increased Proteinuria (血清Apolipoprotein B-48濃度高値はeGFR低下と蛋白尿に相関する)

論文内容の要旨

〔目　的〕

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）はアテローム性動脈硬化性疾患の危険因子である。CKD患者における脂質代謝異常はトリグリセライド（triglycerides:TG)-richリポ蛋白の増加が中心であり、その代謝産物であり動脈硬化惹起性を有するレムナントリポ蛋白の増加が認められる。我々はこのレムナントのうち小腸由来のカイロミクロンレムナント1粒子につき1個含まれるapolipoproteinB-48（apoB-48）の測定系を開発し、日本腎臓学会の旧CKDステージ分類のステージ4群（estimated glomerular filtration rate（eGFR）:15-29 mL/min/1.73 m^2）とステージ5群（eGFR:<15-29 mL/min/1.73 m^2）のapoB-48濃度はステージ1群（eGFR:>90 mL/min/1.73 m^2）に比べ有意に高値であることを報告した。ガイドラインの改訂がなされ、CKD患者においてはeGFR低下のみならずアルブミン尿（蛋白尿）の存在もが将来的な心血管死亡のリスクとなることが示された。今回、CKD患者において動脈硬化リスクであるカイロミクロンレムナントの蓄積が認められるか、さらに蛋白尿の有無がカイロミクロンレムナントの蓄積と相関するかを評価するため、CKD患者におけるapoB-48濃度がeGFR低下および蛋白尿の量と相関するかを検討した。

〔方法〕

大阪大学医学部附属病院臨床検査部で、血清クレアチニン値と尿試験紙による尿蛋白を測定した18才以上の患者264例（脂質異常症治療薬服用者は除く）をeGFR低値と蛋白尿のリスクの重複が脂質代謝を含めたバイオマーカーに影響を与えるかを評価する為に4群に分類した；eGFR高値・尿蛋白なし群：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2以上かつ蛋白尿陰性（試験紙法－または±）(n=50)，eGFR高値・尿蛋白あり群：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2以上かつ尿蛋白陽性（試験紙法≧＋1）(n=75)，eGFR低値・尿蛋白なし群：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2以下かつ蛋白尿陰性（n=74)，eGFR低値・尿蛋白あり群：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2以下かつ蛋白尿陽性(n=65)。これらの患者において血清総コレステロール（total cholesterol: TC）濃度、high-density lipoprotein（HDL）cholesterol（HDL-C）濃度、血清TG濃度は酵素法、血清low-density lipoprotein（LDL）cholesterol（LDL-C)濃度は直接法、血清apoB-48濃度は化学発光酵素免疫測定法によって測定を実施した。これらの測定結果をこれらの４群において比較した。より小型で動脈硬化惹起性が高いカイロミクロンレムナントの蓄積を示唆するapoB-48/TG値も検討した。全例においてeGFR・尿蛋白と相関する因子の検討を行った。

〔結果〕

血清log-TG値、血清log-apoB-48値、血清log-apoB-48/TG値はいずれもeGFR高値・尿蛋白なし群に比べ、eGFR高値・尿蛋白あり群、eGFR低値・尿蛋白なし群、eGFR低値・尿蛋白あり群において有意に高値であった（p>0.001)。血清TC濃度、血清LDL-C濃度、血清HDL-C濃度、血清non-HDL-C濃度は各群間で有意差は認められなかった。eGFR・尿蛋白量と各因子との相関関係を検討した結果、eGFR値は年齢、血清non-HDL-C濃度、血清log-apoB-48値、および血清log-apoB-48/TG値と逆相関し、蛋白尿値は収縮期血圧、血清HDL-C濃度、血清log-TG値、および血清log-apoB-48値と正相関した。更に脂質項目を用いて重回帰分析を行った結果、eGFR値は血清log-apoB-48/TG値とのみ逆相関した。

以上の結果より、eGFR低値と尿蛋白の重複はTC濃度、LDL-C濃度、HDL-C濃度、non-HDL-C濃度とは関係が認められず、TG濃度、apoB-48濃度高値と関係しており、CKDにおける病態の進行はカイロミクロンレムナントの蓄積と相関している可能性が示唆された。

〔総　括〕

CKDの重症度を反映するeGFRの低下（60 mL/min/1.73 m^2以下）と蛋白尿陽性（試験紙法≧＋1）はapoB-48濃度高値と強く相関しており、CKDにおける動脈硬化惹起性の増加に他の脂質項目ではなく、カイロミクロンレムナントの蓄積が関与している可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）大久保　学

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	坂田泰史
	副　査	大阪大学教授	桑木宏実
	副　査	大阪大学教授	下村伊一郎

論文審査の結果の要旨

動脈硬化プラークを発症進展させるカイロミクロンレムナント（CM-R）は慢性腎臓病（CKD）患者の病期に伴い増加し動脈硬化リスクを増加させる。近年CKDの重症度評価にeGFR低下に加え蛋白尿が追加されており、eGFRおよび蛋白尿とCM-Rに含まれるアポリポ蛋白B-48（アポB-48）濃度に相関があるかを検討した。その結果、eGFR値によらず蛋白尿が存在するとアポB-48濃度が高値となり、eGFR低下のみならず蛋白尿もアポB-48濃度と相関し、eGFR低値と蛋白尿有りの組み合わせでアポB-48濃度が最も高値となることが判明した。以上の結果は、CKD患者におけるeGFRの低下や蛋白尿の出現がCM-Rの蓄積を来し動脈硬化惹起的となっている可能性を示唆するものであり、病態の解明やリスク状態のスクリーニングに役立つ重要な業績と考えられる。よって、本研究者は博士（医学）の学位に値すると考えられる。