

Title	Effect of Probucol on Antioxidant Properties of HDL in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia
Author(s)	稲垣, 美和子
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58930">https://hdl.handle.net/11094/58930</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	稲垣美和子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第25091号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Effect of Probucool on Antioxidant Properties of HDL in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症 (FH: Familial Hypercholesterolemia) 患者における HDL の抗酸化作用に対するプロブコールの影響)
論文審査委員	(主査) 教授 小室 一成 (副査) 教授 楽木 宏実 教授 下村伊一郎

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

家族性高コレステロール血症は、LDL受容体遺伝子変異により高LDLコレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症をきたす常染色体優性遺伝疾患である。我々の研究室では、脂質低下剤プロブコールの黄色腫退縮と脂質蓄積防御作用、抗酸化作用に注目してきた。そしてこれまでに、プロブコール投与中に認められる低HDLコレステロール(HDL-C)血症は動脈硬化のリスクにならず、逆にHDLを介したコレステロール逆転送系を活性化することにより動脈硬化進展を抑制し、動脈硬化防御的な薬理作用をもつということを解明してきた。しかし、プロブコールのLDLに対する強力な抗酸化作用とHDLの機能との関係は明らかでない。そこで我々はHDLを介する抗酸化能にプロブコールが如何なる影響を及ぼしているのかを解明するために、プロブコール投与時のHDLの抗酸化能を検討するとともに、HDL粒子上に存在する抗酸化に関与する酵素(PON-1・PAF-AH)についても検討していくこととした。

## 〔 方法ならびに成績 〕

対象はFH患者を対象とし、プロブコール内服群(n=21)、非内服群(n=15)で比較検討した。抗酸化機能の評価についてはラジカル発生剤を用いて対照LDLを酸化させ、その酸化過程で生じるジエンを経時的に吸光度計を用いて測定(lag phase duration, maximum oxidation rate, conjugated dienes形成)することにより、同時に添加した患者HDLの抗酸化機能を評価した。また、HDL粒子上に存在する抗酸化酵素活性(PON1, PAF-AH)についても検討した。結果、血清脂質プロファイルはプロブコール投与群は非内服群と比較してHDL-C値とアポA-1値が低下しており、HPLC解析ではHDL粒子サイズの小型化がみとめられた。HDLのLDLに対する抗酸化能はプロブコール投与群のHDLは非投与群のHDLと比較してlag phase duration が12%延

長しており、maximum oxidation rateとconjugated dienes形成もともに有意に低下しておりLDLの酸化抑制が亢進していた。また抗酸化酵素活性においてはPAF-AHではなくPON1の活性がプロブコール投与群のHDLでは上昇し、またPON1活性とlag phase duration timeとはに正の相関関係を示し、maximum oxidation rateとconjugated dienesとは負の相関関係を示した。

〔 総 括 〕

結論、プロブコールによりHDLを介する抗酸化能が亢進することを発見し、そのメカニズムの一部として、HDL上に存在するPON-1活性の増強を介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、人の臨床検体から得られたHDL粒子の抗酸化機能を新たな測定手法により解析した研究である。近年HDLコレステロールの量だけでなく、その機能が動脈硬化抑制に重要であると世界的に認識されてきており、そのなかでプロブコールはHDLコレステロールを低下させるが抗動脈硬化作用を示す薬剤として注目されている。本研究はプロブコールがHDLの抗酸化作用を増強すること、および、それにはHDL上の抗酸化酵素であるPON1が関与していることを世界で初めて明らかにした。これは学術的に大変すばらしい発見であるとともに、この手法を用いて、種々の症例のHDL機能を解析することにより、臨床的に非常に有用な情報をもたらすことが今後期待される。

この抗酸化機能の測定法の原法は以前から知られていたが、単離したHDLで安定した結果をだした研究はなく、HDLでのこの測定手技を確立した本論文は、今後のHDL研究の発展のうえでも学位論文に値すると思われる。