

Title	カイロミクロンレムナントの動脈硬化惹起性に関する臨床検討
Author(s)	川瀬, 都
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59691
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	川瀬 都
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25659 号
学位授与年月日	平成24年9月25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	カイロミクロンレムナントの動脈硬化惹起性に関する臨床検討
論文審査委員	(主査) 教授 小室 一成 (副査) 教授 下村 伊一郎 教授 金倉 謙

論文内容の要旨

〔目的〕

食事により吸収された脂質をもとに小腸においてカイロミクロン(CM)が産生され、血管壁に存在するLPLによる水解を受け、TGを組織に分配することで、小粒子化したカイロミクロンレムナント(CM-R)が形成される。近年の検討によって、CM-Rはさまざまな因子に関わることで動脈硬化プラークを進展させることが報告されているが、具体的な臨床的知見は得られていない。このことから、CM-Rの動脈硬化惹起性に関する2つの臨床試験を行った。

〔方法ならびに成績〕

- 食後高脂血症ではリポ蛋白の代謝障害により食後にCM-Rが蓄積する。遺伝的にCD36を欠損するCD36欠損症(CD36-D)患者においては、食後高脂血症・高CM-R血症が存在しており、高CM-R血症のモデル状態と考えられる。この患者群において動脈硬化性疾患の罹患率及び重症度の検討を行った。臨床的に蓄積されたCD36-D患者連続症例の検討では、冠動脈疾患(CAD)の罹患率が健常群と比較して有意に高値であり、また、CAD患者のCD36欠損率は非CAD患者群の3倍高値であった。されあに、それらCD36-D患者の動脈硬化性病変は重症であり、多岐にわたっていた。
- 我々は、CMおよびCM-Rに1粒子含有されているapoB-48濃度の測定系の開発に成功し、食後高脂血症の定量的評価が可能となった。遺伝的なアポ蛋白の異常によりCM-Rを含むレムナントが蓄積するIII型高脂血症は若年性動脈硬化を発症する重篤な病態であるが、高脂血症治療薬の早期介入により、既存のマーカーによる診断が困難となっていた。そこで我々はすでに薬物治療介入が行われている各種高脂血症患者のapoB-48をはじめとする各種脂質マーカーを測定、算出し検討を行った。結果、III型高脂血症患者群でのみ、CM-Rの蓄積を反映すると考えられるapoB48/TG比が有意に高値を示していた。このことから、apoB48/TG比が、同疾患の簡易スクリーニングに極めて有用であると考えられた。

〔総括〕

CM-Rの動脈硬化惹起性に関して2つの臨床試験を行い以下の知見を得た。(1)CM-Rが蓄積した遺伝的病態であるCD36-D患者では、臨床的に動脈硬化惹起性であった。(2)家族性III型高脂血症において認められるCM-Rの蓄積を反映するapoB-48/TG比は、治療介入後においても有意

に高値を示しており、同疾患における簡易スクリーニング指標として極めて有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、動脈硬化の高リスク群であることが報告されている食後高脂血症は、小粒子カイロミクロンレムナント(CM-R)の蓄積に起因することが提唱され、食後の高TG血症ならびに高CM-R血症が動脈硬化惹起性と関連することを示唆するデータが蓄積されつつあるが、このCM-Rの動脈硬化惹起性に関する臨床知見はいまだ十分ではない。本検討は、CM-Rの蓄積状態であるCD36欠損症(CD36-D)ならびに、家族性III型高脂血症といったモデルケースを用いて、その動脈硬化惹起性に関する検討を初めて行った貴重な臨床研究となっている。CD36-D患者では、動脈硬化惹起性を示すことを示した数少ない臨床研究となっている。また、このCM-Rの蓄積状態を評価するapoB-48/TG比高値を用いた、家族性III型高脂血症の簡易診断への有用性に関する報告は、薬物加療介入後の同疾患のスクリーニングとして初めて行われた検討であり、今後の臨床応用が期待される。以上のように、本論文が学位授与に値すると考える。