The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency
Author(s)	岡田, 健志
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69396
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		岡田　健志	
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	下村伊一郎
	副　査	大阪大学教授	桑木共之

論文審査の結果の要旨

コレステリルエステル転送蛋白（CETP）欠損症では、著明な高HDL-C血症、更に低LDL-C血症という一見好ましい脂質プロファイルを示すにも関わらず、必ずしも動脈硬化は抑制されていない。本研究では、CETP欠損症においてHDLやLDL等のリポ蛋白が質的、量的異常を来たしているとの仮説を立て、ゲル濾過HPLC法を用いてCETP欠損症における詳細分画でのリポ蛋白の粒子サイズ、組成、粒子数を解析した。球状粒子モデルを用いて、VLDL3分画（大、中、小）、LDL4分画（大、中、小、極小）、HDL5分画（極大、大、中、小、極小）におけるリポ蛋白の粒子数を算出したところ、LDL分画において、CETP欠損症では健常者に比し、大、中LDLの粒子数は少なかったが、動脈硬化惹起的であるとされる極小LDLの粒子数は有意に多かった。HDL分画では、CETP欠損症において極大、大HDLの粒子数は著明に多い一方で、抗動脈硬化作用が強いとされる小、極小HDLの粒子数は有意に少なかった。本研究はCETP欠損症におけるリポ蛋白の動脈硬化惹起的な特性を示す、意義ある研究であり、学位に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	岡田　健志
論文題名 Title	Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency （ゲルろ過HPLC法を用いたCETP欠損症におけるリポ蛋白粒子数の解析）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

血清中の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値は心血管イベントと正の相関を、また高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）値は負の相関を示す。コレステリルエステル転送蛋白（CETP）は、成熟HDL中のコレステロールを超低比重リポ蛋白（VLDL）やLDLなどのアポB含有リポ蛋白へ転送する蛋白である。CETP欠損症では、著明な高HDL-C血症、更に低LDL-C血症という一見好ましい脂質プロファイルを示すにも関わらず、必ずしも動脈硬化は抑制されていないことを我々は報告してきた。その原因としてCETP欠損症ではHDLやLDLといったリポ蛋白の質的、量的異常を来たしているとの仮説を立て、CETP欠損症における詳細分画でのリポ蛋白の組成や粒子数の定量的解析を行うことを本研究の目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

CETP欠損症患者（血清CETP蛋白<0.1μg/mL）9人と年齢・性別をマッチさせた健常者コントロール9人を対象とした。空腹時採血を行い、遠心分離により血清を採取した。CETP欠損症群では、血清HDL-C値の著明な上昇（162.2±44.9mg/dL）、血清LDL-C値の有意な低下（51.4±11.8mg/dL）を認めた。

次にゲルろ過HPLC法（LipoSEARCH®）を用いて、リポ蛋白の粒子サイズで分類した詳細20分画に含まれるコレステロール、トリグリセリド量の定量を行った。更にこれらのデータを元に『球状粒子モデル』を用いて、VLDL3分画（large、medium、small）、LDL4分画（large、medium、small、very small）、HDL5分画（very large、large、medium、small、very small）におけるリポ蛋白粒子数を算出した。CETP欠損症群においてのみ認められる、very large HDL分画より更に大きいHDL（very very large HDL）の粒子数の算出は、血清アポB濃度からアポB含有蛋白の粒子数を求めることにより行った。

VLDL分画においては、3分画いずれも2群間で粒子数の有意な差を認めなかった。LDL分画においては、CETP欠損症群では健常者群に比し、large LDL、medium LDLの粒子数はそれぞれ少なかった（0.66倍、0.63倍；$p<0.001$）が、動脈硬化惹起的であるとされるvery small LDL（small dense LDL）の粒子数は有意に多かった（1.36倍；$p=0.016$）。HDL分画では、CETP欠損症群においてvery large HDL、large HDLの粒子数は著明に多かった（19.9倍、4.5倍；$p<0.001$）。しかし抗動脈硬化作用が強いとされるsmall HDL、very small HDLの粒子数は、CETP欠損症群において有意に少なかった（0.76倍、0.61倍；$p<0.001$）。

〔総　括(Conclusion)〕

ゲルろ過HPLC法、球状粒子モデルを用いて、CETP欠損症における詳細な分画でのリポ蛋白の粒子数の解析を行った。これにより血清HDL-C、LDL-C値だけでは反映できない、CETP欠損症におけるリポ蛋白の動脈硬化惹起的な特性が示された。