

(様式4)

学位論文の内容の要旨

吉川 浩二 印

(学位論文のタイトル)

Small dense LDL cholesterol measured by homogeneous assay in Japanese healthy controls, metabolic syndrome and diabetes patients with or without a fatty liver

(メタボリックシンドローム、糖尿病ならびに脂肪肝患者を対象としたホモジニアス測定法による small dense LDL コレステロールの解析)

(学位論文の要旨)

【緒言】

メタボリック症候群や糖代謝異常を有する患者では中性脂肪やアポリポ蛋白Bのほか small dense LDL-C (sdLDL-C) の比率が高く、HDL-Cが低いことが報告されている。sdLDL-CはLDLレセプターに対する親和性が低く、血中半減期が長いことが知られ、小型のため動脈壁に侵入しやすく、容易に酸化するという性質がある。sdLDL-Cは動脈硬化惹起性リポ蛋白と考えられており、高値になると冠動脈疾患のリスクが高まり、LDL-Cよりも優れたリスク予測因子であるとされている。これまで、sdLDL-Cの測定にあたっては測定時間に長時間を要する超遠心法が用いられており、多数例における検討は困難であった。今回我々は、新たに開発されたsdLDL-Cホモジニアス測定法を用いて、多数例の健常者、メタボリック症候群、糖尿病ならびに脂肪肝患者を対象としてsdLDL-Cを測定し、その臨床的意義を検討した。

【方法】

5,255症例（男性3,199例、女性2,056例）の健診受診者を対象に、年齢、身長、体重、BMI、腹囲および血圧測定、空腹時採血および腹部超音波検査の実施ならびに投薬治療等の問診を行った。ホモジニアス測定法による血清sdLDL-C、その他の脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）、肝機能等の臨床化学検査および血糖値、HbA1cの測定を行った。脂質代謝に影響を及ぼす脂質異常症治療薬を服用している受診者を除外して4,388例を抽出し、sdLDL-Cと他の脂質との関係を解析した。また、投薬治療を受けていない受診者の中で、血圧・糖代謝・脂質代謝・甲状腺機能・脂肪肝の有無の観点から厳密に健常者群を抽出して、sdLDL-Cの基準範囲の検討を行った。さらに、sdLDL-Cの臨床的意義を検討するために受診者を層別化して統計解析を行った。

【成績】

sdLDL-Cについては、その濃度の他、LDL-CからsdLDL-C分画を除いたlargeLDL-CならびにsdLDL-Cの比率を算出して解析した。sdLDL-Cの濃度および比率は、健常群に比べてメタボリックシンドローム群ならびに糖尿病群において有意に高値を認め、健常群から疾患群に病態が進むにつれてより高値を示した。LDL-Cにおいては、これらの群間でこのような傾向を認めなかった。脂肪肝を有する場合、全てのグループにおいてTG、LDL-C濃度とsdLDL-C濃度および比率は高値を示した。脂肪肝のない健常群を対象として検討した結果、sdLDL-Cは年齢が高くなるにつれて高値となり、男性が女性に比較して高値を示した。sdLDL-Cのカットオフ値は、男性で27.5mg/dl、女性で23.3mg/dlとなった。多変量回帰分析では、脂肪肝がsdLDL-Cの独立した決定因子であることが明らかとなった。

【結語】

今回の検討により、メタボリック症候群や糖尿病では、sdLDL-Cがこれらの疾患の前段階からすでに健常者に比べて有意に高値を示すことが明らかとなった。また、脂肪肝の存在によりsdLDL-Cの濃度および比率が有意に高くなったことから、脂肪肝が内臓脂肪とは独立して、LDLの粒子サイズに影響を及ぼしている可能性が考えられ、多変量解析の結果から脂肪肝がsdLDL-Cを増加させる因子として重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

VLDL粒子径を支配するとされるLXR-SREBP-1cの経路が脂肪肝に重要な役割を果たしていることが報告されているが、脂肪肝はVLDL産生に影響を及ぼし、ひいてはsdLDL-Cの生成促進に影響を及ぼすものと考えられる。さらに、コレステロールエステル転送蛋白（CETP）、リポ蛋白リパーゼ（LPL）、肝性TGリパーゼがLDL粒子の代謝経路に関与することが知られており、脂肪肝では肝臓に集まるマクロファージ数を増加させて、CETPの産生を促進するとの報告もみられる。以上より、脂肪肝はLPLの低下やCETPの増加とともに、sdLDL-Cの生合成を促進する可能性が考えられる。

ホモジニアス法によるsdLDL-C測定は多数の検体処理に適した大規模調査に用いることができる検査法であり、メタボリック症候群、糖尿病ならびに脂肪肝患者における冠動脈疾患のリスクを評価するマーカーとして有用である可能性が示唆された。