

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( 松本 隆太郎 ) 印

## Association between skeletal muscle mass and serum concentrations of lipoprotein lipase, GPIHBP1, and hepatic triglyceride lipase in young Japanese men

(日本人若年男性における骨格筋量と血清リポ蛋白リパーゼ、GPIHBP1および肝性トリグリセリドリパーゼ濃度との関連性)

【背景と目的】骨格筋は全身のエネルギー代謝における主要器官である。近年、高齢化に伴う骨格筋量の低下によるサルコペニアの症例の増加が問題となっているが、サルコペニアによる代謝障害の機序は不明な点が多い。脂質代謝において、リポ蛋白リパーゼ (LPL) と肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) が重要である。LPLは主に脂肪細胞や骨格筋細胞で合成され、血中のトリグリセリド (TG) を分解し、脂肪細胞における脂肪の蓄積、骨格筋細胞におけるエネルギー消費に作用する。LPLの血中TG分解において、血管内皮におけるLPLのアンカー蛋白であるglycosylphosphatidylinositol anchored high-density lipoprotein (HDL) binding protein 1 (GPIHBP1) が重要な役割を果たし、最近GPIHBP1の遺伝子変異や自己抗体による高TG血症が報告されている。またHTGLは肝臓で合成され、レムナントリポ蛋白をlow density lipoprotein (LDL) に分解するなどの作用を有する。近年、高感度モノクローナル抗体の利用により、ヘパリン投与を行わずに血中LPL、HTGL濃度の測定が可能となり、またGPIHBP1濃度の測定も可能となっている。これらの測定により、血清LPL、HTGL、GPIHBP1濃度と動脈硬化との関連が検討されてきた。

一方で、血中LPL、GPIHBP1、HTGL濃度と骨格筋量との関連は不明である。それらの関連性を明らかにすることはサルコペニアによる代謝障害の詳細の解明につながることを期待される。今回、日本人若年男性における骨格筋量と血中LPL、GPIHBP1、HTGL濃度との関連性を検討した。

【方法】本研究は群馬大学大学院医学系研究科における倫理審査の承認（承認番号13-36）を得て、すべての対象者から同意を得て行われた。対象は投薬を受けていない日本人若年男性111名であり、レスリング選手70名をアスリート群、運動習慣のない大学生41名を対照群とした。試合に向けた食事制限や強いトレーニングの影響を受けない時期の早朝空腹時に、対象者から体組成測定、静脈採血を行った。体組成として、BIA測定計 (InBody 430) により体重、脂肪量、骨格筋量を測定し、それぞれ身長<sup>2</sup>を除いてBMI、脂肪Index (FMI)、骨格筋Index (SMI) を算出した。また、血清を用いて、リポ蛋白、甲状腺機能、血清LPL、GPIHBP1、HTGL濃度を測定した。血清LPL濃度はラテックス凝集法、血清GPIHBP1濃度、HTGL濃度はELISA法により測定した。

【結果】対照群と比較し、アスリート群は体重、BMI、SMIが有意に高値を示し、FMIは有意に低値を示した。また、アスリート群は血清HDL-C、LPL、GPIHBP1濃度が有意に高値を示したのに対し、HTGL濃度や甲状腺機能は対照群と有意差を認めなかった。全111例をSMIの四分位で分類した群における多重比較では、SMIの高い群ではLPL濃度、GPIHBP1濃度が有意に高値を示した。さらに、全例を対象としたSpearmanの相関解析では、SMIは血清LPL、GPIHBP1濃度と有

意な正の相関を示したが、HTGL濃度とは相関を認めなかった。また、LPL濃度とGPIHBP1濃度は有意な正の相関を示し、それぞれTG濃度と有意な負の相関を示した。一方で、HTGL濃度は、総コレステロール、LDL-C、遊離トリヨードサイロニン（FT<sub>3</sub>）と有意な正の相関を認めた。

【考察】骨格筋と脂質代謝に関するこれまでの研究では、運動は骨格筋におけるLPL活性、mRNA発現を増加させ、また血中LPL活性およびLPL濃度を増加させることで、血中TG濃度を低下させることが明らかとなっている。今回の研究において骨格筋量は血清LPL濃度のみならず、GPIHBP1濃度とも正に相関することが明らかになり、骨格筋における脂質代謝の新たな機序の解明につながると考えられる。また、最近の研究においてHTGL濃度は、動脈硬化関連リポ蛋白であるsmall dense LDL-C（sdLDL-C）およびレムナントリポ蛋白コレステロール（RLP-C）と正の相関を認める一方で、LDL-Cとの相関は認められなかった。この結果はスタチン等の薬剤による影響が推測されるのに対し、今回の研究では、疾患や薬剤による影響のない若年者を対象としておりHTGL濃度と、LDL-Cとの間に正の相関が認められたと考えられる。甲状腺ホルモンは脂質代謝に重要な役割を果たすが、甲状腺機能低下症例に対する補充治療はHTGL活性の増加を介してRLP-Cを低下させることが報告されている。今回の検討ではHTGL濃度とFT<sub>3</sub>との間に正の相関を認めており、甲状腺機能とHTGLとの関連については、これまでの報告と矛盾しない結果が得られたものとする。

【結語】骨格筋量の多い対象者では血清LPLおよびGPIHBP1濃度が有意に高く、骨格筋量と血清LPL、GPIHBP1濃度との間に有意な正の相関を認めた。この結果から、骨格筋量の増加は循環血中のLPLおよびGPIHBP1濃度の上昇を介してTG分解を促進し、全身のエネルギー消費を改善する可能性が示唆された。一方で、血清HTGL濃度は骨格筋量と相関せず、血清FT<sub>3</sub>濃度の上昇と関連し、LDL-C合成を促進させる可能性が示唆された。