

第 8 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	久保田 益亘
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・ 2 項該当		
論 文 題 目 Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans (日系米人における血清のコレステロール引き抜き能と耐糖能異常との関連)			
論文審査担当者 主 査 教 授 浅 野 知 一 郎 印 審査委員 教 授 末 田 泰 二 郎 審査委員 教 授 吉 栖 正 生			
〔論文審査の要旨〕 動脈硬化性疾患は、非糖尿病患者に比べ糖尿病患者において 2 から 3 倍多く発症し、さらにそのリスクは糖尿病の前段階である境界型糖尿病 (IGT) の段階から増加することが大規模臨床研究で明らかになっている。 生体のもつ抗動脈硬化作用の主要な機構として、末梢組織に過剰に蓄積したコレステロールが、主として血清中の高比重リポ蛋白 (HDL) により引き抜かれ (cholesterol efflux)、肝臓へ転送された後に腸管へ排泄されるコレステロール逆転送系 (RCT) がある。RCT の最初の段階である cholesterol efflux を評価することは、RCT の機能評価法として有用とされている。近年、マクロファージからの cholesterol efflux は HDL コレステロール値よりも心血管リスクと関連していることが報告された。しかし、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) で新規に診断された耐糖能異常において、cholesterol efflux を検証した報告は未だ存在しない。そこで著者らは、日本在住の日本人と比べライフスタイルの欧米化が進み、糖尿病やメタボリックシンドロームの有病率が高く、動脈硬化が進展している日系米人において、cholesterol efflux を新規に診断した耐糖能異常の有無別に検証した。 対象は、2010 年に医学調査を受検したロサンゼルス在住日系米人で、糖尿病治療中の者を除いた 439 名 (男性 186 名、女性 253 名、平均年齢 59.2±14.7 歳) とした。75-g OGTT の結果から、対象者を正常耐糖能群と耐糖能異常群に分類した。Cholesterol efflux は			

THP-1 マクロファージを用いた in vitro assay 法で測定した。耐糖能異常の有無別に cholesterol efflux を比較した。続いて、75-g OGTT 負荷後血糖値や耐糖能異常の有無と cholesterol efflux の関連を Spearman の順位相関解析や回帰分析を用い検討した。

正常耐糖能群は 330 名、耐糖能異常群は 109 名（IGT 群 71 名、DM 群 38 名）であった。Cholesterol efflux は正常耐糖能群では $33.2 \pm 6.1\%$ 、耐糖能異常群では $31.4 \pm 6.2\%$ であり、耐糖能異常群において有意に低値であった ($P = 0.012$)。また、75-g OGTT における負荷後 2 時間血糖値 (2-h SG)、血糖値の時間曲線下面積 (AUC) およびその増加分 (IACU) は、各々 cholesterol efflux と負の相関を認めた (2-h SG: $r = -0.118$, $P = 0.013$, AUC: $r = -0.141$, $P = 0.025$, IACU: $r = -0.185$, $P < 0.001$)。Cholesterol efflux と各代謝指標との関連を年齢、性で調整した回帰分析で検討したところ、cholesterol efflux は、総コレステロール ($\beta = 0.127$, $P = 0.012$)、HDL コレステロール ($\beta = 0.107$, $P = 0.034$) およびアポリポ蛋白 AI ($\beta = 0.102$, $P = 0.047$) と正の関連を認め、CRP ($\beta = -0.129$, $P = 0.010$) および耐糖能異常 ($\beta = -0.125$, $P = 0.012$) とは負の関連を認めた。さらに、cholesterol efflux を目的変数とし、年齢と性に加え、耐糖能異常および cholesterol efflux と有意な関連を認めた因子を説明因子とした重回帰分析の結果、耐糖能異常は cholesterol efflux の独立した負の説明因子であることが示された。

耐糖能異常で cholesterol efflux が低下する機序について、著者らは、耐糖能異常群においてはインスリン抵抗性指標である HOMA-IR や炎症マーカーの CRP が高値であったことを挙げ、インスリン抵抗性による HDL 粒子数の減少や慢性炎症による dysfunctional HDL の生成、終末糖化産物による HDL やその主要構成アポ蛋白の変性がマクロファージからのコレステロール搬出能低下の主因であると考察した。

以上の結果から、本論文は、新規に診断された比較的軽症の耐糖能異常者においても、cholesterol efflux が低下し、RCT の最初の段階の障害が起きていることを示した。耐糖能異常者においては、HDL コレステロール値で示される HDL の量的異常のみならず、cholesterol efflux で示される HDL の質的異常も生じていることが明らかとなり、耐糖能異常者における動脈硬化性疾患リスクの評価には、古典的な脂質代謝指標のみならず、抗動脈硬化作用である cholesterol efflux にも配慮する必要があることが示唆された。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。