

# 論文内容要旨

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)

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,

2014, in press.

主指導教員：河野 修興 教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：田妻 進 教授  
(病院 総合診療医学)

副指導教員：服部 登 准教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

久保田 益亘

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

背景：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2~3倍多く発症し、死因の30~40%を占める心血管疾患の原因となるため、生命予後を規定する重要な因子である。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胆汁中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、動脈硬化巣からのコレステロールの搬出を直接評価することであり、RCTの機能評価法として有用であるとされている。最近、血清でのcholesterol effluxは、HDLコレステロール値とは独立して、動脈硬化病変や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、動脈硬化巣マクロファージからのcholesterol effluxを検証した報告は未だ存在しない。そこで我々は、耐糖能異常においてはcholesterol effluxが低下し、血清の抗動脈硬化作用が減弱することが動脈硬化の一因になっているという仮説を立てた。その検証のため、遺伝的には日本人と同一だが、欧米化した生活習慣に曝され、日本人よりも動脈硬化が進展している日系米人における血清のcholesterol effluxを耐糖能別に検討した。

方法：2010年に医学調査を受検し、75-g OGTTを施行したロサンゼルス在住の日系米人の中から、糖尿病や脂質異常症の内服治療中の者を除いた439名(男性186名、女性253名、平均年齢 $59.2 \pm 14.7$ 歳)を対象とした。75-g OGTTの結果により、対象者を正常耐糖能(NGT)群と耐糖能異常(glucose intolerance)群に分類した。Cholesterol effluxはRI研究共同施設を利用してin vitro assay法で測定した。具体的には、THP-1細胞をマクロファージに分化させ、トリチウムでラベリングしたコレステロールをマクロファージに負荷した。0.5%に希釈した血清サンプルをコレステロールのアクセプターとして加えて培養した。その後、血清画分に取り込まれたトリチウムとマクロファージ画分に残ったトリチウムの放射活性を各々測定し、その割合からcholesterol effluxを求めた。受検者の耐糖能異常の有無別にcholesterol effluxを比較した。続いて、75-g OGTTにおける血糖値の時間曲線下面積(AUC)およびその増加分(Incremental AUC、IACU)とcholesterol effluxとの相関や、耐糖能異常とcholesterol effluxの関連を検討した。

結果：正常耐糖能群は330名、耐糖能異常群は109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における血糖

値の AUC および IACU は、共に cholesterol efflux と負の相関を認めた (AUC:  $r=-0.141$ ,  $P=0.025$ , IACU:  $r=-0.185$ ,  $P<0.001$ )。Cholesterol efflux と各パラメータとの関連を年齢および性で調整した回帰分析で検討したところ、血清の cholesterol efflux は、血清の総コレステロール ( $\beta=0.127$ ,  $P=0.012$ )、HDL コレステロール ( $\beta=0.107$ ,  $P=0.034$ ) およびアポリポ蛋白 AI 値 ( $\beta=0.102$ ,  $P=0.047$ ) と有意な正の関連を認め、CRP 値 ( $\beta=-0.129$ ,  $P=0.010$ ) および耐糖能異常 ( $\beta=-0.125$ ,  $P=0.012$ ) とは有意な負の関連を認めた。血清のインスリン濃度と cholesterol efflux には有意な関連を認めなかった。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。

考察：本研究では、新規に耐糖能異常と診断した集団において、RCT に重要である血清の cholesterol efflux が低下していた。さらに、耐糖能異常は cholesterol efflux の独立した負の関連因子であった。耐糖能異常患者において血清の cholesterol efflux が低下していた理由として、耐糖能異常群では HOMA-IR が高値であり、低 HDL コレステロール血症を認めていたことが考えられる。このことから、インスリン抵抗性によるリポ蛋白リパーゼの活性低下により中性脂肪の加水分解が遅れ、コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 活性が上昇することにより、血清中の主なコレステロールのアクセプターとなる HDL の粒子数が減少していると考えた。また、耐糖能異常では、炎症マーカーである CRP が高値であったことから、アディポサイトカインの分泌異常による慢性炎症が惹起されていると思われた。慢性炎症状態では dysfunctional となった HDL が血中に出現することが報告されており、そのことが血清のコレステロール搬出能を低下させると考えられた。本研究において、血清の cholesterol efflux は、総コレステロール値、HDL コレステロール値、アポリポ蛋白 AI 値および OGTT 後の血糖値と有意な関連を認めたが、血清インスリン値とは直接の関連を認めなかった。このことは、血清 cholesterol efflux は、インスリンそのものよりも、インスリン抵抗性に基づく血清中のリポ蛋白組成の変化に影響を受けることを示唆している。

結論：本研究から、耐糖能異常では血清の cholesterol efflux が低下し、コレステロール逆転送系の障害が起きていることが示唆された。耐糖能異常者の動脈硬化性疾患リスクを評価するためには、古典的な脂質代謝指標のみならず血清の抗動脈硬化作用である cholesterol efflux をも配慮する必要がある。