

学位論文題名

家族性高コレステロール血症患者の冠動脈内皮機能におよぼす単回
low density lipoprotein (LDL) アフェレシス、および
angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子多型の影響に関する研究

学位論文内容の要旨

家族性高コレステロール血症は虚血性心疾患の強い危険因子として知られる一方で、同疾患患者における冠動脈硬化には個人間の較差が大きいことも知られている。

家族性高コレステロール血症患者に対してより有効な治療法を確立し、それを効率よく提供するために心血管事故のハイリスク群を明らかにする目的で以下の研究を行った。

研究 1. 家族性高コレステロール血症患者における単回 LDL アフェレシス治療による内皮依存性冠動脈拡張の改善

血清脂質は血管内皮機能に関与し、コレステロール低下薬による血清 low density lipoprotein (LDL) コレステロール値の長期的な低下は冠動脈の内皮機能を改善させることが報告されている。本研究は単回の LDL アフェレシスによる短期的な血清 LDL 値の低下が高コレステロール血症患者の内皮依存性冠動脈拡張を改善させうるかどうかを明らかにすることを目的とした。15人の家族性高コレステロール血症患者を対象に単回の LDL アフェレシス施行前および直後の冠動脈内腔径を定量的冠動脈造影により測定した。さらに血管内ドップラー法により求めた冠動脈血流速度と冠動脈内腔径から冠血流量を算出し (“冠動脈血流量 = $\pi \times [\text{冠血管径}]^2 \times [\text{平均ピーク速度}] \times 0.125$ ”)、この変化率を冠抵抗血管拡張反応の指標として用いた。内皮依存性血管拡張はアセチルコリン (1, 10, 50 μ g/min)、内皮非依存性血管拡張は硝酸イソソルバイド (isosorbide dinitrate (ISDN), 2.5mg) またはパパベリン (10mg) の冠動脈内注入に対する反応性によって評価した。3時間の単回 LDL アフェレシスにより血清 LDL コレステロール値は平均 $86.6 \pm 1.7\%$ 減少し、これに伴い 50 μ g/min のアセチルコリン注入に対する冠動脈径の縮小率はアフェレシス前 ($-19.7 \pm 4.8\%$) に比較しアフェレシス後 ($-2.9 \pm 3.0\%$) では有意に減少した ($p < 0.01$)。さらに冠動脈血流量の増加率もアフェレシス前に比べアフェレシス後は有意に高値となり ($80.7 \pm 27.6\% \rightarrow 155.3 \pm 23.5\%$, $P < 0.01$)、これはそれぞれ心外膜冠動脈および冠抵抗血管の内皮機能の改善を示唆した。一方、ISDN またはパパベリンによる内皮非依存性の血管

拡張反応はLDL アフェレシス前後で変化しなかった。以上より、血清LDL コレステロールレベルを著明に低下させる一回のLDL アフェレシスが家族性高コレステロール血症患者の冠動脈の内皮機能を改善させることが示された。

研究2 : Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) の I/D 遺伝子多型と家族性高コレステロール血症患者の冠動脈内皮機能に関する研究

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型のうち DD genotype では冠動脈内皮機能が低下し、かつ同 genotype は心筋梗塞の危険因子にもなることが知られている。一方、家族性高コレステロール血症は虚血性心疾患の強い危険因子として知られるが、ACE genotype が家族性高コレステロール血症症例の冠動脈内皮機能に与える影響はまだ検討されていない。この影響を明らかにするために本研究では家族性高コレステロール血症患者 20 例を対象に、以下の検討を行った。方法は ACE genotyping を行ったのち、研究 1 に準じた方法でアセチルコリン負荷試験を行った。アセチルコリンは 10^{-7}M 、 10^{-6}M 、 10^{-5}M の段階的負荷を行い、負荷前と負荷後に冠動脈径と冠動脈内平均最大血流速を同時測定した。ACE genotyping の結果は II が 6 例、ID が 7 例、DD が 7 例であり、3 群間に年齢や脂質プロファイルの差はなかった。アセチルコリンによる心外膜冠動脈の内腔径の変化は II 群では冠動脈内腔径の狭小化は 10% 以内にとどまったのに対し、DD 群では 10^{-5} の用量で 40% 以上に達し ($p < 0.05$)、これは DD 群での心外膜冠動脈の内皮機能の低下を示唆した。冠血流量も II 群ではいずれの用量でも 2 倍以上に増加したのに対し、DD 群ではほとんど増加せず逆に平均値では僅かながら減少傾向を認めた。統計学的にも II 群 vs DD 群、および II 群 vs ID 群の間で有意差を認め、冠抵抗血管においても DD 群で内皮機能が低下していることが示された。本研究では家族性高コレステロール血症症例において血清LDL およびHDL コレステロールなどの脂質プロファイルが同様でも、ACE 遺伝子の D allele が中枢および末梢の冠動脈内皮機能の低下に関与していることが示された。

結語

現在、血管内皮障害は動脈硬化形成過程の最初の段階と考えられている。研究2の結果は冠動脈疾患のハイリスク群であるFH患者において特にD alleleが内皮機能障害を介して冠血管事故を引き起こす可能性を示唆した。研究1において示された単回LDL アフェレシスが冠動脈の内皮機能を改善させる事実と組み合わせると、FH症例に対して治療法と症例選択の点で、より効率的な治療戦略をたてうることを示唆した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 吉 岡 充 宏

副 査 教 授 西 村 正 治

学 位 論 文 題 名

家族性高コレステロール血症患者の冠動脈内皮機能におよぼす単回
low density lipoprotein (LDL) アフェレーシス、および
angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子多型の影響に関する研究

家族性高コレステロール血症患者に対してより有効な治療法を確立し、それを効率よく提供するために心血管事故のハイリスク群を明らかにする目的で以下の研究を行った。

血清脂質は血管内皮機能に関与し、コレステロール低下薬による血清 low density lipoprotein (LDL) コレステロール値の長期的な低下は冠動脈の内皮機能を改善させることが報告されている。研究 1 は単回の LDL アフェレーシスによる短期的な血清 LDL 値の低下が高コレステロール血症患者の内皮依存性冠動脈拡張を改善させうるかどうかを明らかにすることを目的とした。15 人の家族性高コレステロール血症患者を対象に単回の LDL アフェレーシス施行前および直後の冠動脈内腔径を定量的冠動脈造影により測定した。さらに血管内ドップラー法により求めた冠動脈血流速度と冠動脈内腔径から冠血流量を算出し、この変化率を冠抵抗血管拡張反応の指標として用いた。内皮依存性血管拡張はアセチルコリンの冠動脈内注入に対する反応性によって評価した。単回 LDL アフェレーシスにより血清 LDL コレステロール値は平均 $86.6 \pm 1.7\%$ 減少し、アセチルコリン注入に対する冠動脈径の縮小率はアフェレーシス前に比較しアフェレーシス後では有意に減少した ($p < 0.01$)。さらに冠動脈血流量の増加率もアフェレーシス前に比べアフェレーシス後は有意に高値となり ($P < 0.01$)、これはそれぞれ心外膜冠動脈および冠抵抗血管の内皮機能の改善を示唆した。以上より、血清 LDL コレステロールレベルを著明に低下させる一回の LDL アフェレーシスが家族性高コレステロール血症患者の冠動脈の内皮機能を改善させることが示された。

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) 遺伝子多型のうち DD genotype では冠動脈内皮機能が低下し、かつ同 genotype は心筋梗塞の危険因子にもなることが知られている。一方、家族性高コレステロール血症は虚血性心疾患の強い危険因子として知られるが、ACE

genotype が家族性高コレステロール血症症例の冠動脈内皮機能に与える影響はまだ検討されていない。この影響を明らかにするために研究 2 では家族性高コレステロール血症患者 20 例を対象に、ACE genotyping を行ったのち、研究 1 に準じた方法でアセチルコリン負荷試験を行った。ACE genotyping の結果は II が 6 例、ID が 7 例、DD が 7 例であり、3 群間に年齢や脂質プロファイルの差はなかった。アセチルコリンによる心外膜冠動脈と冠抵抗血管の血管内皮機能はともに DD 群で II 群に比較して有意に低下していることが示された ($p < 0.05$)。本研究では家族性高コレステロール血症症例において血清 LDL および HDL コレステロールなどの脂質プロファイルが同様でも、ACE 遺伝子の D allele が中枢および末梢の冠動脈内皮機能の低下に関与していることが示された。

現在、血管内皮障害は動脈硬化形成過程の最初の段階と考えられている。研究 2 の結果は冠動脈疾患のハイリスク群である FH 患者において特に D allele が内皮機能障害を介して冠血管事故を引き起こす可能性を示唆した。研究 1 において示された単回 LDL アフェレシスが冠動脈の内皮機能を改善させる事実と組み合わせると、FH 症例に対して治療法と症例選択の点で、より効率的な治療戦略をたてうることを示唆した。

審査にあたり、副査吉岡教授から 1) アンジオテンシン II が LDL を取り込み促進させる機序、2) DD 型で内皮機能が低下している機序、3) アセチルコリンの病態との関係についての質問があった。また主査筒井教授から 1) 検査の実際の時間経過、2) I/D 多型別の内皮機能の改善度についての質問があった。次いで、副査西村教授から 1) 内皮機能改善の主体となった脂質成分、2) 定量的冠動脈造影の測定の客観性について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自験データと文献を引用して概ね適切に解答した。

審査員一同は、この研究が一回の LDL アフェレシスが家族性高コレステロール血症患者の冠動脈の内皮機能を改善させることを世界ではじめて示した点で高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。