

## 【19】

氏 名	渡部 弥栄子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第679号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Estimation of LDL particle size using lipid indices : A population-based study of 1,578 school children (一般的な脂質値を用いたLDL粒子径の推定：小児1578人の集団研究)
論文審査委員	(主査) 教授 菱 沼 昭 (副査) 教授 杉 本 博 之 教授 麻 生 好 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein : LDL) は直径が22~27nm、比重1.019~1.063g/mlの不均一な粒子であり、インスリン抵抗性下で小型化され、小型高密度LDL (small dense LDL : sdLDL) が形成される。粒子径が25.5nm以下であるsdLDLは血中停滞時間が長く、酸化されやすいために、血管内皮細胞に浸透し動脈硬化を惹起しやすい。そのためsdLDLは冠動脈疾患のリスク因子である。心血管系疾患のリスク因子は、小児期から成人期にかけてトラッキングするため、小児期におけるsdLDLの存在は成人期での冠動脈疾患発症につながる。また、sdLDLはメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性と関連する生活習慣病の代謝マーカーとされている。

LDL粒子径の標準的な測定法は濃度勾配電気泳動であるが、操作が煩雑なため日常的には測定できない。そこで、LDL粒子径を予測する代用マーカーとして、測定が容易な脂質値を組み合わせたLDL-cholesterol (LDL-C) /Apolipoprotein B (Apo-B)、Atherogenic index (AI) [(TC-HDL-C) / HDL-C]、Total cholesterol (TC) / High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)、Triglycerides (TG) / HDL-C、non-HDL-C [TC-HDL-C] などの脂質パラメーターが成人では用いられているが、小児での報告、とくに多数例での検討はない。

#### 【目 的】

今回、我々は小児におけるLDL粒子径を推測するため、一般的に測定される脂質値とLDL粒子径

の関連性を検討し、LDL粒子径との相関が高い簡便な代用マーカーを明らかにすることを研究の目的とした。

#### 【対象と方法】

対象は、栃木県F町の10歳（小学4年生）と12歳（中学1年生）の1,578人の学童（男児820人、女児758人）。身長、体重、血圧の測定後に空腹時採血を実施し、TC、LDL-C、HDL-C、TG、Apo-Bを測定した。LDL粒子径は2.5～16%ゲルのポリアクリルアミド濃度勾配電気泳動法で測定し、Kraussの基準に基づき直径25.5nm以下をsdLDLとした。

BMI (body mass index) は体重/(身長)<sup>2</sup>により求めた。LDL粒子径と血圧、BMI、各脂質値、脂質パラメーター (AI、TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、LDL-C/Apo-B、non-HDL-C) との相関を分析した。統計解析はWindows SPSS15.0を使用し t 検定を行い各種の脂質パラメーターを比較した。LDL粒子径との相関はパラメトリック検定を行いピアソン相関係数として報告した。p<0.05を統計学的に有意差があるとした。

空腹時血液検体を採取するにあたり保護者に書面にてインフォームドコンセントを行った。本研究は獨協医科大学の倫理委員会において承認されている。

#### 【結 果】

LDL粒子径は、男児 $26.64 \pm 0.48$  (SD) nm (n = 820)、女児 $26.66 \pm 0.49$ nm (n = 758) であり、男女差はなかった。sdLDLの出現率は1.3% (20人/1578人) であり、男児0.6% (5/820)、女児2% (15/758) であった。

LDL粒子径と脂質値および脂質パラメーターとの関係では、LDL粒子径とAI、TG/HDL-C、TC/HDL-Cとの間には中等度の相関( $r=0.35 \sim 0.38$ )が認められたが、HDL-C単独との間にも同程度( $r=0.37$ )の相関が認められた。一方、LDL粒子径とLDL-C/HDL-CおよびLDL/Apo-Bとの相関性は低かった( $r=0.18 \sim 0.31$ )。よって、血中LDL粒子径を推定するうえで、各種の脂質パラメーターは、HDL-C単独の測定に比べて優れているとはいえなかった。また、すべての脂質パラメーターの中で、non-HDL-CはLDL粒子径との相関性が最も低かった ( $r=0.18$ )。

#### 【考 察】

本研究では、1578人という多数の学童小児において、保護者、学校の協力を得て空腹時採血を実施し、食後のTGやインスリンの上昇の影響を受けない状態で、小児におけるLDL粒子径と血清脂質との関係の検討を行うことができた。

sdLDLはインスリン抵抗性を背景とした脂質・リポ蛋白代謝異常を集約した代謝マーカーとしての意義をもつとされる。インスリン抵抗性下の脂質代謝異常の特徴は、高TG血症と低HDL-C血症であり、これらは内臓肥満に伴うインスリン抵抗性増大によるリポ蛋白リパーゼの作用不全を反映している。また、インスリン抵抗性下ではコレステロールエステル転送蛋白 (cholesterol ester transfer protein) 活性が高まり、リポ蛋白粒子間でのTGとコレステロールエステルの相互交換が促進され、その結果TGを多く含んだリポ蛋白粒子が肝性リパーゼ作用による加水分解を受けて、LDL粒子は小型化し、動脈硬化形成性の強いsdLDLが形成される。

本研究において学童のsdLDLの出現率は1.3%であったが、学童肥満（有病率約10%）の10%がメタボリックシンドロームを合併しているとされることから、今回得られた学童集団におけるsdLDLの出現率は妥当と考えられた。小児期に血中に存在するsdLDLが成人期までトラッキングすることにより、心血管系疾患発症のリスクが高まることが懸念される。

LDL粒子径と脂質パラメーターであるAI、TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、LDL-C、LDL-C/Apo-B、non-HDL-Cとの相関性は成人での報告とは異なり、小児ではHDL-C単独より優れているものはなかった。理由は明らかでないが、小児と成人の脂質代謝の違いによるものと考えられた。

また、最近、空腹時採血を必要としないnon-HDL-Cがメタボリックシンドロームの良い代謝マーカーであるとされているが、今回の検討では、non-HDL-CとLDL粒子径との相関性はすべての脂質パラメーターの中でもっとも低く、小児ではnon-HDL-Cはメタボリックシンドロームの代謝マーカーにはならないと考えられた。

#### 【結 論】

小児においては、インスリン抵抗性を反映するLDL粒子径を推定する各種の脂質パラメーターの中でHDL-Cが簡便で有用であり、一方、non-HDL-CはLDL粒子径を推定する脂質パラメーターにはならなかった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein：LDL）は、インスリン抵抗性下で小型化され、小型高密度LDL（small dense LDL：sdLDL）が形成される。sdLDLは血中停滞時間が長く、動脈硬化を惹起しやすいため、冠動脈疾患のリスク因子である。小児期におけるsdLDLの存在は成人期での冠動脈疾患発症につながり、また、sdLDLはメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性と関連する生活習慣病の代謝マーカーとされている。しかし、LDL粒子径の測定は、操作が煩雑なため日常的には測定できない。申請論文は、小児におけるLDL粒子径を推測するために、一般的に測定される脂質値とLDL粒子径の関連性を検討し、LDL粒子径との相関が高い簡便な代用マーカーを明らかにすることを研究の目的としている。

1,578人の学童において、LDL粒子径と脂質値および脂質パラメーターとの関係を検討した結果は、1) sdLDLの出現率は1.3%、2) LDL粒子径と脂質パラメーターとの相関は、atherogenic index (AI) (TC-HDL-C/HDL-C)、triglycerides (TG) /high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)、total cholesterol (TC) /HDL-Cは $r=0.35\sim 0.38$ であり、HDL-C単独との間にも同程度 ( $r=0.37$ ) の相関が認められ、3) non-HDL-Cとの相関性はすべての脂質パラメーターの中で最も低かった ( $r=0.18$ )。これらの結果から、小児においては、インスリン抵抗性を反映するLDL粒子径を推定する各種の脂質パラメーターの中でHDL-Cが簡便で有用であること、また、成人とは異なり、non-HDL-CはLDL粒子径を推定する脂質パラメーターにはならないと結論づけている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、小・中学校から集められた検体を用いて、LDL粒子径の標準的な測定法である濃度勾配電気泳動によりLDL粒子径を測定し、様々な脂質パラメーターとの相関を解析している。適切な統計解析を行っており、本研究は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

成人においては、LDL粒子径を予測する代用マーカーとして、測定が容易な脂質値を組み合わせた脂質パラメーターが用いられているが、小児での報告、とくに多数例での検討はない。申請論文では、10歳、12歳の多数の学童を用いて、LDL粒子径と脂質パラメーターの相関を解析することで、LDL粒子径を推定する各種の脂質パラメーターの中でHDL-Cが簡便で有用であることを明らかにするとともに、近年メタボリックシンドロームの代用マーカーであるとされているnon-HDL-Cは、小児においてはメタボリックシンドロームのマーカーにはならないと結論づけている。この点において本研究の結果には新奇性があると評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、多数の小児例において確立された実験手技と統計解析を用いて、LDL粒子径と脂質パラメーターの相関関係を検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、内分泌学、公衆衛生学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

### 【当該分野における位置付け】

申請論文では、成人期での冠動脈疾患発症につながり、また、メタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性と関連する生活習慣病の代謝マーカーとされるsdLDLの簡便な代用脂質マーカーを明らかにしようと試み、その結果、HDL-Cが簡便で有用であることを明らかにしている。これは、小児期から将来のメタボリックシンドロームや冠動脈疾患の予防対策を考えるうえで有意義な研究成果と評価できる。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、実験計画を立案し、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は、当該領域の国際専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は小児期からの予防医学に寄与する貴重な研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Metabolic Syndrome and Related Disorders

13 : 465-469, 2015