

【30】

氏 名	すず き たつ ひこ 鈴木 達彦
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第787号
学位授与の日付	平成31年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Association between angiotensin-like protein 2 and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 ligand containing apolipoprotein B in patients with type 2 diabetes (2型糖尿病患者における血中 angiotensin-like protein 2 と lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 ligand containing apolipoprotein Bとの関連性について)
論文審査委員	(主査) 教授 井上 晃 男 (副査) 教授 田口 功 教授 春木 宏 介

論文内容の要旨

【背景】

angiotensin-like protein 2 (以下ANGPTL2) は主として内臓脂肪組織より分泌され、脂肪組織や血管内皮において慢性的な炎症を引き起こすことが知られており、動脈硬化性疾患、糖尿病、癌等様々な疾患との関連性が示唆されている。特に2型糖尿病との関連については血中ANGPTL2濃度がその新規発症と関連することが既に報告されていたが (Doi Y et al. Diabetes Care 2013)、最近2型糖尿病患者の心血管イベントや死亡の予測因子ともなりうることが示され注目されている (Gellen B et al. Diabetologia 2016)。

【目的】

前述の背景を基に、当院で2型糖尿病患者における血中ANGPTL2濃度と炎症マーカー、動脈硬化検査値、及び関連が予想される各種パラメーターとの関連性について比較検討することを本研究の目的とした。

【対象と方法】

研究を行うにあたり当院の生命倫理委員会の承認を受けた上で、当院外来でフォロー中の血糖コントロールが不十分で入院治療を必要とした2型糖尿病患者の内、本研究の参加に関するインフォームドコンセントの得られた患者 (n=70) を対象に空腹時血中ANGPTL2濃度を測定し、その各種検査値

との関連性を調べた。また対照群として健常者 (n=9) についても血中ANGPTL2の測定を行った。ANGPTL2の測定はhuman ANGPTL2 assay kit-IBL (IBL, Japan) を用い、sandwich ELISA法により施行した。

【結 果】

ANGPTL2は健常者 (n=9) に比し、2型糖尿病患者で有意に上昇していた (3.5 ± 1.1 vs. 2.5 ± 0.4 ng/mL, $P < 0.0001$)。ANGPTL2はfast plasma glucose (FPG)、HbA1c及びBMIとは有意な相関を示さなかった (それぞれ $P=0.2335$, $P=0.1806$, $P=0.6056$) が、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRとは有意な正の相関を示した ($P=0.0419$)。ANGPTL2は動脈硬化関連検査値であるIMT, CAVI-index, LOX-lindexとは相関を示さなかった。一方でANGPTL2は変性LDLを反映すると考えられているLOX-1 containing ligand ApoB (以下LAB) と有意な正の相関を示した ($P=0.0147$)。更にANGPTL2は炎症マーカーであるhsCRP, フィブリノーゲン (Fib) とも有意な正の相関を示した (それぞれ $P=0.0457$, $P=0.0001$)。またANGPTL2はeGFRとは有意な負の相関を示したが ($P=0.0063$)、網膜症の程度とは関連しなかった。

【考 察】

血中ANGPTL2濃度は、Fib濃度やhsCRPと有意な正の相関を示したことにより、ANGPTL2が炎症と関連する可能性が示唆された。本研究で示された血中ANGPTL2とFib濃度の有意な関連性については、その理由の一つとして単球・マクロファージ・血管内皮細胞等に発現している接着因子である $\alpha 5 \beta 1$ にFibが結合することにより炎症反応が惹起され、その結果ANGPTL2の産生が促進される可能性が挙げられる。炎症により増加したANGPTL2自体も $\alpha 5 \beta 1$ を介した作用により炎症反応を惹起させ、恐らく炎症性サイトカインの作用を介してFibの産生を高めることも推測される。また本研究においてANGPTL2と変性LDLを反映すると考えられるLABとの間にも有意な正の相関が見られた。この詳細な理由は明らかではないが、LABは脂質の沈着や炎症と関連することが報告されているので、LABによって引き起こされた血管内皮等での炎症が同部位でのANGPTL2の産生を増強させる可能性がその理由の一つとして挙げられる。

【結 論】

健常者に比し2型糖尿病患者において血中ANGPTL2濃度は有意に上昇していた。ANGPTL2は血糖コントロールの指標であるHbA1cやFPG、及び肥満の程度を反映するBMIとは相関せず、動脈硬化の指標とも関連しなかったが、Fib濃度、hs-CRP等の炎症マーカーや変性LDL、及び腎機能と関連する可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Angiopoietin-like protein 2 (以下ANGPTL2) は主として内臓脂肪組織より分泌され、脂肪組織や血管内皮において慢性的な炎症を惹き起こすことが知られており、動脈硬化性疾患、糖尿病、癌等様々な疾患との関連性が示唆されている。申請論文では2型糖尿病患者における血中ANGPTL2濃度

と炎症マーカー、動脈硬化検査値、及び糖尿病関連の各種パラメーターとの関連性について比較検討することを目的として、血糖コントロールのため入院となった2型糖尿病患者70名の臨床像を調べている。ANGPTL2の測定はhuman ANGPTL2 assay kit-IBL (IBL, Japan) を用い、sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により施行した。その結果、1) ANGPTL2は健常者に比し、2型糖尿病患者で有意に上昇していたこと、2) インスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment insulin-resistance (HOMA-IR) とは有意な正の相関を示したこと、3) ANGPTL2は変性low density lipoprotein (LDL) を反映すると考えられているlectin-like oxidized LDL receptor I ligand containing apolipoprotein B (LAB) と有意な正の相関を示したこと、4) ANGPTL2は炎症マーカーであるhigh sensitivity C reactive protein (hsCRP)、フィブリノーゲン (Fib) と有意な正の相関を示したこと、5) ANGPTL2はestimated glomerular filtration rate (eGFR) とは有意な負の相関を示したが、網膜症の程度とは関連しなかったことを明らかにしている。これらの結果から、ANGPTL2はFib濃度、hs-CRP等の炎症マーカーや変性LDL及び腎機能低下と関連する臨床的に有用な血液マーカーとなり得ると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では予め統計学的に妥当と考えられる症例数を見積もり、2型糖尿病患者における血中ANGPTL2濃度の意義について詳細に検討している。ANGPTL2は標準的検査方法であるELISAを用い、1検体につき2回測定してその平均値を測定値として求めており、検査値としての信頼性に問題はないと考えられる。得られたデータに関して綿密な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

ANGPTL2は、脂肪組織や血管内皮において慢性的な炎症を惹き起こすことが知られているが糖尿病の病態との関連性については十分明らかではない。申請論文では、十分な2型糖尿病症例を用いて、特にANGPTL2がFib濃度や変性LDLと関連することを初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、統計学的に必要とされる対象群数の設定の下、確立された検査方法と適切な統計解析を用いて、ANGPTL2と各病態との関連性を実証している。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、糖尿病学、循環器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、糖尿病患者においてANGPTL2がFib濃度、hs-CRP等の炎症マーカーや変性LDL及び腎機能低下を反映する臨床的有用性のある血液マーカーであることを明らかにしている。これは、糖尿病研究の進歩にも大いに役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、糖尿病学や脂質代謝の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した

後、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誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い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）

Journal of International Medical Research

(46 : 4167-4180, 2018)