

11. 2型糖尿病患者における PPAR α activator の血清オステオポンチンへの影響

越谷病院 内科 (内分泌代謝・血液・神経)
寺沢智子, 中町隆史, 小野 立, 鎌田昌和,
原 健二, 中野智紀, 末次麻理子, 松本幸子,
犬飼良尚, 竹林晃三, 麻生好正, 犬飼敏彦

【目的】オステオポンチンは単球の走化性, 細胞を媒介し免疫調節に関与するなど新しい前炎症性サイトカインとして注目されている. 更に, オステオポンチンノックアウトマウスでは動脈硬化の進展が抑制されることが知られている. また PPAR α 賦活化作用を有するフィブレート剤は日常臨床においてハイリスクの心血管疾患を有する高脂血症患者に幅広く用いられており, 動物レベルでは動脈硬化を抑制することがわかっている. 今回我々の研究では PPAR α リガンドが2型糖尿病患者において血中オステオポンチン値をどのように調節するかを検討した.

【対象と方法】インフォームドコンセントを得られた2型糖尿病患者 (10名) に短期間 (28日間) ベザフィブレート投与し, 前後で血清オステオポンチンならびに各種マーカーを測定した.

【結果】ベザフィブレート投与前後で血清 TG の低下に加え, 有意に血清オステオポンチンレベルの低下を認めた (250.9 ± 28.6 , 187.9 ± 11.8 ng/ml, $p < 0.05$). 一方, human THP-1 macrophage を用いた in vitro でも PPAR α ligand であるベザフィブレート, WY14643 はオステオポンチンの mRNA や蛋白の発現が有意に抑制された. さらに一過性トランスフェクションにおいても PPAR α 賦活剤によりオステオポンチンプロモーターの活性を抑制することが明らかになった. また PPAR α ligands がオステオポンチンの転写を抑制する作用に activator protein-1 (AP-1) 共通配列が initiation site に関連し影響を及ぼしており, さらに c-Fos と phospho-c-Jun 蛋白の発現がベザフィブレート及び WY14643 によって抑制される. c-Fos と c-Jun の over-expression では逆にオステオポンチンのプロモーター活性におけるベザフィブレートの抑制効果に対し反作用を呈す.

【結論】これらの結果により, PPAR α 賦活剤はオステオポンチンの AP-1 に依存した負のトランス活性化を介し, オステオポンチンの発現を抑制するものと考えられた. 以上より本研究は PPAR α 賦活剤が脂質代謝改善作用だけではなく, 炎症反応や動脈硬化に影響を与えるかもしれないという新しいメカニズムを実証した.

12. 幼児期 BMI リバンドと small dense LDL 出現との関係について

とちぎ子ども医療センター・小児科
山崎 弦, 市川 剛, 尾股普子, 小嶋恵美,
志村直人, 有阪 治

【はじめに】幼児期の BMI rebound が早いほど将来, 肥満やメタボリックシンドローム (MS) を発症しやすいとされている. 小型高密度 LDL 粒子 (small dense LDL: SLDL) は, MS に伴うインスリン抵抗性状態を背景として産生される動脈硬化形成性のリポ蛋白であり, 同時に MS の生化学的指標でもある. 今回幼児期の BMI リバンドの時期が12歳の時点の SLDL をはじめとした脂質代謝の指標といかに関係しているかを検討した.

【対象と方法】対象は栃木県内の出生コホートで, 生後4か月および1歳以降12歳まで連続して合計13回の身体測定の全てを受けた小児215名 (男子114名, 女子101名). BMI rebound の時期 (連続13回測定した BMI 値が最低値となった年齢) を, 1群 (BMI rebound が4歳以前に起こった), 2群 (5歳), 3群 (6歳), 4群 (7歳), 5群 (8歳以降) の5グループに分け, 12歳で採血して測定した各種脂質値 (TC, LDL-C, HDL-C, TG, APoA1, ApoB) および LDL 粒子径との関係を解析した. LDL 粒子径は密度勾配電気泳動法で測定した. 粒子 25.5nm 以下を SLDL と判定した.

【結果】1) BMI rebound の時期は, 1群60名, 2群74名, 3群36名, 4群26名, 5群19名であった. 2) BMI rebound の時期が早いほど12歳での BMI/肥満度が高値であった (p value for trend < 0.01). 3) BMI rebound 時期が早いほど, 12歳での TG (trend $p < 0.05$), ApoB (trend $p < 0.01$) が高値であった. 4) SLDL の出現は215名中14名 (6.9%) であったが, BMI rebound が一番早期に起こる1群で9名 (15.0%), 2群で6名 (8.1%), 3群で1名であり, BMI rebound が遅い3,4,5群での SLDL の出現を認めなかった.

【まとめ】

今回の215名の検討において, BMI rebound が早いほど12歳での BMI 高値, TG 高値, ApoB 高値の傾向があり, SLDL の出現は BMI rebound が早期に起こるほど高率に認められた. 幼児期での BMI の早期増加が学童期での肥満や MS 形成に影響していることが示された.