

氏名(本籍)	鈴木浩明(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,558号		
学位授与年月日	平成8年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	糖尿病および慢性腎不全血液透析における Lipoprotein(a)代謝異常に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	濱口秀夫
副査	筑波大学教授	医学博士	小山哲夫
副査	筑波大学併任教授	薬学博士	嵯峨井 勝
副査	筑波大学教授	理学博士	坂内四郎
副査	筑波大学助教授	理学博士	原田勝二

論文の要旨

(目的)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) は動脈硬化症のリスクファクターとして注目されている。血漿 Lp(a)濃度の個体差は健康人では大部分、Lp(a)の構成成分である apolipoprotein(a) (apo(a)) の遺伝子座の対立遺伝子によって遺伝的に規定されているが、糖尿病では濃度が上昇するという報告とそうでないという報告がある。また、慢性腎不全では Lp(a)濃度が上昇するが、その原因は不明である。本研究は、1) 糖尿病で Lp(a)濃度が上昇するかどうか、上昇する場合はどのような機序によるのか、2) 慢性腎不全ではどのような機序で血漿 Lp(a)濃度が上昇するのか、を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

目的1) のために、糖尿病患者312名と健常者274名について、apo(a)の表現型と血清 Lp(a)濃度を分析した。また、糖尿病患者の一日尿中 C ペプチド排泄量を測定した。さらに apo(a)遺伝子プロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子に結合したプラスミドをヒト肝細胞由来細胞株 HepG 2 に導入し、インスリン等の存在下で転写活性を分析した。次に目的2) のために、慢性腎不全血液透析患者108名、健常人83名の血清 Lp(a)濃度と IL-6濃度を分析した。さらに上記の実験系を使って、IL-6等の存在下で apo(a)遺伝子プロモーター活性を測定した。

(結果と考察)

糖尿病患者では健常者にくらべて血清 Lp(a)濃度が有意に上昇していた。また、血清 Lp(a)濃度と一日尿中 C ペプチド排泄量の間に逆相関関係が存在した。さらにインスリンは apo(a)遺伝子プロモーター活性を容量依存的に抑制し、この抑制作用はワートマニンとラバマイシンによって阻害されることが観察された。また、高ブドウ糖濃度も apo(a)遺伝子プロモーター活性を上昇させた。このことから、糖尿病ではインスリン作用の不足と高血糖が血漿 Lp(a)濃度の上昇をもたらすことが示唆された。一方、血液透析患者群では、血清 Lp(a)濃度と IL-6濃度が有意に上昇していた。さらに、IL-6が apo(a)遺伝子プロモーターの転写活性を上昇させ、TGF- β 1 と TNF- α はこの転写活性を抑制することが観察された。このことから慢性腎不全では、IL-6濃度の上昇が Lp(a)濃度の上昇

に關与していることが示唆された。

審 査 の 要 旨

in vivo 及び *in vitro* の研究計画をたてて実験を行い、糖尿病ではインスリン作用の不足と高血糖が原因で血漿 Lp(a)濃度が上昇し、慢性腎不全では IL-6濃度の上昇が原因で Lp(a)濃度が上昇することを示唆する実験結果を得たことが、評価できる。なお本論文では、図20枚、表26枚にわたってデータが記載されているが、データをもう少し整理して論文をまとめていけば、もっとすぐれた論文に仕上がったと思われる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める