



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1874号
学位記番号	論 第1646号
氏名	堂森 丈正
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Effects of Pitavastatin on Remnant-Like Lipoprotein Particle Cholesterol in Patients with Dyslipidemia : A Randomized Controlled Trial (ピタバスタチンの脂質異常症患者におけるレムナント様リポ蛋白コレステロ ールに対する効果：無作為化比較試験)  Jpn J Clin Pharmacol Ther Vol.43 No.6 p.375-380 Nov.2012
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 道川 誠, 大手 信之

## 論文内容の要旨

レムナント様リポ蛋白は、冠動脈疾患の独立した危険因子であり、レムナント様リポ蛋白を減らすことにより、冠動脈疾患イベントの発症が抑制されることが、数多くの試験で明らかとなっている。この研究は、ピタバスタチンを脂質異常症患者に投与し、レムナント様リポ蛋白コレステロール(以下 RLP-C)に対する低下効果、ならびに、その低下の機序を明らかにするために行われた無作為化並行群間比較試験である。

対象は、脂質異常症患者 30 例を、封筒法により無作為に割り付けし、ピタバスタチン群と食事療法のみを対照群に分け、割付け前および 4 週間後の RLP-C、アポ蛋白、ヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼ蛋白量 (以下 LPL mass)、血清脂質を 12 時間空腹時の採血にて測定した。

ピタバスタチン群の結果において、RLP-C は、他の血清脂質やアポ蛋白 (アポ B-100、アポ E、アポ C-II、アポ C-III) と同様に有意に減少したが(28.9%  $p < 0.01$ )、食事療法のみを対照群では有意な変化は見られなかった。一方、アポ蛋白のうちアポ B-48 と、VLDL やカイロミクロンの中性脂肪を加水分解する LPL mass に関しては、両群ともに有意な変化はみられなかった。

レムナント様リポ蛋白は、アポ B-100 を含むレムナント様 VLDL と、アポ B-48 を含むカイロミクロンレムナントの 2 つから成っている。ピタバスタチン群で、アポ B-100 の有意な低下がみられたにも関わらず、アポ B-48 に有意な変化は見られなかった。このことから、ピタバスタチンによる RLP-C の減少は、アポ B-100 を含むレムナント様 VLDL の減少によることが示唆された。冠動脈硬化疾患を有し突然死を起こした群とそうでない群とを比較した検討で、アポ B-48 を含むレムナント様リポ蛋白には両群間に有意差を認めなかった。それに対し、突然死を起こした群のアポ B-100 を含むレムナント様リポ蛋白は、対照群に比べ有意に増加していたと報告されている。そのことから、本研究で明らかにされたピタバスタチンの有するアポ B-100 を含むレムナント様リポ蛋白の低下作用は、突然死を含む冠動脈疾患の予防に有用であることが示唆された。また、本研究において、ピタバスタチン群で LPL mass の有意な変化は見られなかった。このことにより、RLP-C の減少は、LPL による VLDL やカイロミクロンの異化亢進によるものではないことが示された。

これらの結果から、ピタバスタチンによる RLP-C 減少のメカニズムは、レムナント様 VLDL の前駆物質である VLDL の合成低下や、LDL レセプター増加によるレムナント様 VLDL の肝臓への取り込み亢進が、その主な機序であることが示唆された。本研究は、ピタバスタチン投与による RLP-C の低下効果を見るだけでなく、その低下機序を初めて詳細に検討し、ピタバスタチンが脂質異常症を有する患者において、冠動脈疾患の危険因子である RLP-C を低下させるのに有用であることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

### 1. 論文発表の要旨

#### 【目的】

レムナント様リポ蛋白は、冠動脈疾患の独立した危険因子であり、レムナント様リポ蛋白を減らすことにより、冠動脈疾患イベントの発症が抑制されることが、数多くの試験で明らかとなっている。本研究は、ピタバスタチンを脂質異常症患者に投与し、レムナント様リポ蛋白コレステロール(以下 RLP-C)に対する低下効果、ならびに、その低下の機序を明らかにするために無作為化並行群間比較試験を施行した。

#### 【方法】

対象は、脂質異常症患者 30 例を、封筒法により無作為に割り付けし、ピタバスタチン群と食事療法のみでの対照群に分け、割付け前および4週間後の RLP-C、アポ蛋白、ヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼ蛋白量(以下 LPL mass)、血清脂質を12時間空腹後の採血にて測定した。

#### 【結果】

ピタバスタチン群の結果において、RLP-C は、他の血清脂質やアポ蛋白(アポ B-100、アポ E、アポ C-II、アポ C-III)と同様に有意に減少したが(28.9%  $p < 0.01$ )、食事療法のみでの対照群では有意な変化は見られなかった。一方、アポ蛋白のうちアポ B-48 と、VLDL やカイロミクロンの中性脂肪を加水分解する LPL mass に関しては、両群ともに有意な変化はみられなかった。これよりピタバスタチンによる RLP-C の減少は、アポ B-100 を含むレムナント様 VLDL の減少によることが示唆された。また、本研究において、ピタバスタチン群で LPL mass の有意な変化は見られなかった。このことにより、RLP-C の減少は、LPL による VLDL やカイロミクロンの異化亢進によるものではないことが示された。

#### 【結論】

本研究は、ピタバスタチン投与による RLP-C の低下効果を見るだけでなく、その低下機序を初めて詳細に検討し、ピタバスタチンが脂質異常症を有する患者において、冠動脈疾患の危険因子である RLP-C を低下させるのに有用であることを明らかにした。

### 2. 審査内容の要旨

上記の発表内容をもとに主査の城から 1) ピタバスタチンを選んだ理由、2) 投薬群とコントロール群の背景が一致しているか? 3) ピタバスタチンの作用機序等 8 項目の質問がなされた。第1副査の道川教授からは、1) レムナントの測定原理、2) アポ B-48 とアポ B-100 の動脈硬化惹起性の相違、3) ピタバスタチンでアポ E が低下する理由はなぜか? 等 8 項目の質問がなされ、第2副査の大手教授からは主科の質問として、1) 家族性高コレステロール血症の臨床像について、2) レムナント様 VLDL が増える III 型高脂血症の病態について等 3 項目の質問がなされた。学位申請者はこれらの質問に概ね満足のできる回答を行い、学位論文の趣旨を十分に理解し大学院修了者に相応しい学力を備えていると判断された。本研究は、脂質異常症を有する患者において、ピタバスタチン投与によるレムナント様コレステロールの低下効果を見るだけでなく、その低下機序を初めて詳細に検討して明らかにした。本研究の成果は、脂質異常症患者における今後の冠動脈疾患1次予防・2次予防に貢献することが期待される。よって申請者には博士(医学)の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。

論文審査担当者 主査 城 卓志 教授

副査 道川 誠教授・大手 信之 教授