

(118)

氏名(生年月日) ツル 鶴 見 由 起 夫
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第1743号
 学位授与の日付 平成9年3月21日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 **Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine**
 (血漿リポ蛋白(a)の冠動脈内皮依存性血管運動反応に対する影響)
 論文審査委員 (主査)教授 細田 瑛一
 (副査)教授 大森 安恵, 石井 哲夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

リポ蛋白(a) [以下Lp(a)]は、LDL(低比重リポ蛋白)の変異種と推定されるリポ蛋白で、近年の疫学的研究により、動脈硬化性疾患の独立した危険因子の1つと認識されるようになった。動脈硬化性疾患の危険因子の多くは、動脈硬化巢の形成以前より、血管内皮機能に異常をもたらすことが示されているが、Lp(a)が内皮機能に与える影響は、現在までのところ明らかでない。本研究の目的は、血漿Lp(a)濃度と内皮依存性血管作動薬に対する冠動脈の反応性との相関を検討し、Lp(a)が冠動脈内皮機能に与える影響を明らかにすることである。

〔対象および方法〕

冠動脈造影上明らかな動脈硬化病変を認めない30人を対象とした。血漿Lp(a)を特異的抗体を用いたELISA法で測定した。冠動脈の血管運動反応性を、内皮依存性血管拡張薬アセチルコリン、および非依存性血管拡張薬、硝酸イソソルビドそれぞれに対する血管径の変化率として定量的冠動脈造影法により評価し、血漿Lp(a)濃度との相関を検討した。

〔結果〕

アセチルコリン(50 μ g)の冠動脈内投与による左冠動脈前下行枝各部の径の変化率は、近位部で+13(拡張)~-47(収縮)%, 中間部で+23~-53%, 遠位部で+13~-56%であった。単相関解析によると、血漿Lp(a)濃度はアセチルコリンによる冠動脈径の変化率

と有意な負の相関を示した(近位部 $r=-0.47$, $p<0.01$; 中間部 $r=-0.61$, $p<0.001$; 遠位部 $r=-0.52$, $p<0.01$)。多変量多段階解析による各種冠危険因子と内皮依存性血管運動反応性との相関においても、Lp(a)濃度は有意な負の相関を持つ独立した因子であった($p<0.01$)。一方、内皮非依存性血管拡張薬である硝酸イソソルビドによる冠動脈径の変化率は、Lp(a)と有意な相関はなかった。

〔考察〕

アセチルコリンは内皮に作用して一酸化窒素の放出を促し、血管平滑筋の弛緩拡張をもたらす。本研究において、アセチルコリンに対する血管反応性がLp(a)濃度に依存して阻害されていたことより、高Lp(a)血症においては、内皮からの一酸化窒素の放出が障害されている可能性が示唆された。内皮由来の一酸化窒素は、単に血管運動性の制御だけでなく、血小板凝集抑制、単球の血管壁への接着抑制、中膜平滑筋の内膜への遊走抑制など広範な抗動脈硬化作用を有しており、一酸化窒素の放出機構の障害は、動脈硬化の形成進展に深く関与していると考えられる。

〔結論〕

Lp(a)は冠動脈の内皮依存性血管拡張を障害することが臨床的に示された。血漿Lp(a)濃度の上昇は、動脈硬化巢出現以前より、血管内皮機能の異常をもたらすと考えられ、動脈硬化の病因に重要な意義を有することが示唆された。

論文審査の要旨

本研究の目的は、動脈硬化性疾患の独立した危険因子の一つと認識されている血漿 Lp (a) 濃度が、内皮依存性血管作動薬に対する冠動脈の反応性にどう影響するかを明らかにすることである。

冠動脈造影上明らかな動脈硬化病変を認める30人を対象とし、血漿 Lp(a) を特異的抗体を用いた ELISA 法で測定し、冠動脈の血管運動反応性を内皮依存性血管拡張薬アセチルコリンと内皮非依存性血管拡張薬、硝酸イソソルビドとを冠動脈内投与して血管径の変化率を定量的に評価し、血漿 Lp (a) 濃度との相関を検討した。血漿 Lp (a) 濃度はアセチルコリンによる冠動脈径の変化率と有意な負の相関を示し、多変量多段階解析でも血漿 Lp(a) 濃度は有意な負の相関を持つ独立した因子であった。硝酸イソソルビドによる拡張は血漿 Lp(a) 濃度と有意な相関を示さなかった。

以上から、血漿 Lp (a) 濃度は冠動脈の内皮依存性血管拡張を障害することが示され動脈硬化の病因に重要な意義を有することを示唆した価値ある論文である。

主論文公表誌

Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine (血漿リポ蛋白(a)の冠動脈内皮依存性血管運動反応に対する影響)

Journal of American College of Cardiology
Vol 26 No 5, 1242-1250頁 (1995年11月1日発行)
Yukio Tsurumi, Hirotaka Nagashima,
Ken-ichiro Ichikawa, Tetsuya Sumiyoshi,
Saichi Hosoda

副論文公表誌

- 1) Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion (血管内皮増殖因子 DNA の骨格筋内直接遺伝子導入法による側副血行の発達と組織灌流の改善). *Circulation* 94(12): 3281-3290 (1996) Tsurumi Y, Takeshita S, Chen D, 他 6 名
- 2) Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function following phVEGF165 gene transfer (血管内皮増殖因子遺伝子導入による血管障害部の再内皮化および内皮依存性機能改善の促進). *Circulation* 94(12):

3291-3302 (1996) Asahara T, Chen D, Tsurumi Y, 他 5 名

- 3) The in vivo bioactivity of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is independent of N-linked glycosylation (血管内皮増殖因子/血管透過性因子の生物活性における N-linked glycosylation の非依存性). *Lab Invest* 74(2): 546-556 (1996) Walter DH, Hink U, Asahara T, Belle EV, Horowitz J, Tsurumi Y, 他 6 名
- 4) 新しい冠動脈形成術の方法. *カレントセラピー* 11(10): 65-72 (1993) 鶴見由起夫, 住吉徹哉
- 5) 低左心機能を伴う冠動脈バイパス術後の不安定狭心症に対して、経皮的心肺補助(PCPS)を用いた supported PTCA に成功した 1 例. *日インターベンション会誌* 8(4): 447-452(1993) 鶴見由起夫, 市川健一郎, 三枝広文, 長嶋浩貴, 他 8 名
- 6) 両側総腸骨動脈狭窄を合併した梗塞後狭心症に対して directional peripheral atherectomy (DPA) と directional coronary atherectomy (DCA) を一期的に施行した 1 例. *日インターベンション会誌* 9(2): 237-242(1994) 鶴見由起夫, 住吉徹哉, 河口正雄, 孫崎信久, 他 4 名