

24. 動脈硬化抑制因子血清パラオキシナーゼに関する研究

—臨床から基礎へ、そして臨床へ—

池田幸雄¹、末廣 正¹、井上眞理¹、有井 薫¹、公文義雄²、橋本浩三¹

¹高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学、²高知大学医学部病態情報診断学

【目的】動脈硬化症の進展には種々の因子が関与するが、血管壁における LDL の酸化とマクロファージによる貪食・泡沫化の過程が重要視されている。血清パラオキシナーゼ (PON1) は肝臓で合成され、血中では HDL 粒子上に存在し、HDL の抗酸化作用を担う分子と考えられる。われわれの研究グループでは、PON1 の病態的意義と発現調節機構の研究に取り組んできたので、これまでの研究成果を報告する。

【方法】(1) **臨床的検討 (A) 横断研究**：酸化ストレスが増加し血管障害の合併が問題となる糖尿病患者や慢性腎不全患者における PON1 酵素活性や遺伝子多型と血管合併症の関係を検討した。また、独自に PON1 の EIA 法を確立し、蛋白濃度と血管障害の関係についても検討した。(B) **縦断研究**：対象は 1996 年 6 月に当院で治療を受けていた 2 型糖尿病患者 108 名と、1998 年 2 月に高知県下の 3 医療機関で維持血液透析を受けていた慢性腎不全患者 96 名。各々 10 年間、6 年間の臨床経過を調査し、ベースラインでの PON1 濃度、酵素活性、遺伝子多型と心血管予後の関連を検討した。

(2) **基礎的検討**：培養肝細胞 (HepG2、HuH7、正常ヒト肝実質細胞) を用いて PON1 の発現調節機構を検討し、PON1 発現を増強する薬剤をスクリーニングした。

【成果】(1) **臨床的検討**：糖尿病患者や腎不全患者においては PON1 の酵素活性が有意に低く、血管合併症を持つ患者ではさらに低値であることを示した。また、糖尿病における活性低下にはグリケーションなど酵素活性の特異的低下が関与し、腎不全のそれには蛋白濃度の減少が関係していることを解明した。Kaplan-Meier 解析により、糖尿病、血液透析患者いずれにおいても、心血管イベントや死亡の累積発生率は PON1 低値群で有意に高いことを示した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、PON1 の低下がこれらの患者群における独立した予後予知因子であることを明らかにした。

(2) **基礎的検討**：PON1 遺伝子転写調節領域の検索により、転写因子 Sp1 結合配列中に位置する新たな遺伝子多型-108C/T を発見し、PON1 の転写や血清 PON1 濃度に影響することを世界に先駆けて示した。さらに、この-108C/T 多型が糖尿病患者における血中酸化 LDL 濃度や人工膵島で評価したインスリン感受性指標に関係することを明らかにした。培養ヒト肝細胞を用いた系により、PON1 遺伝子の発現調節にプロテインキナーゼ C を介する Sp1 の活性化が重要であることや、各種薬剤の中から高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) がメバロン酸代謝経路を介して Sp1 を活性化し、PON1 の転写を促進することを明らかにした。

【まとめ】糖尿病および血液透析患者における PON1 と長期予後の関係を初めて明らかにした。PON1 は各種病態においてその抗酸化作用により血管障害の進展抑止に働くことが推定される。したがって、これら患者群における PON1 の低下は、抗酸化能の減弱をもたらすことで心血管予後を悪化させている可能性が考えられる。スタチンが PON1 合成を増加させることが *in vivo* において証明されれば、心血管イベントのリスクが高く、血中 PON1 レベルの低い個人においては、高脂血症の有無にかかわらずスタチンが心血管病変の発症・進展抑止に有効である可能性が高い。臨床応用につなげるために、現在、臨床データを集積中である。