

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 社会医療総合医学教育研究分野 氏名 和田 尚子
(論文題目) Influence of atherosclerosis-related biomarkers on neutrophil basal reactive oxygen species production in the general population (動脈硬化関連因子が好中球の活性酸素種産生量に及ぼす影響)	
(内容の要旨) 【背景】 心筋梗塞、狭心症、脳卒中からなる心血管系疾患 (CVD) は世界最大の死因である。この CVD の原因となる病態が動脈硬化であり、動脈硬化は寿命及び QOL の最大のリスク因子と考えられ、この予防対策は重要課題である。 動脈硬化の主要なリスク病態 (疾患) は、肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧である。その主なメカニズムの一つとして酸化ストレスが挙げられているが、一般住民 (動脈硬化の low risk population) における検討は十分になされていない。そのため、動脈硬化に対する初期のヘルスケア対策については明らかでない状況がある。 一方、活性酸素種 (ROS、reactive oxygen species) はほぼ全ての細胞から産生されるが、積極的に産生している細胞は免疫細胞であり、なかでも好中球から大量の ROS が産生される。特に平常時 (非異物反応時) に持続的に産生する ROS は、人体が日常的な曝露を受けるため、全身的な酸化ストレスとなる。 しかし、これまで、一般住民 (動脈硬化の low risk population) において、脂質、血糖、血圧が好中球の平常時 ROS 産生量に及ぼす影響を調査した先行研究はみられない。本研究では、青森県弘前市の一般住民を対象に、肥満度、脂質、血糖、血圧と好中球の平常時 ROS 産生量の関係が動脈硬化及び関連項目に及ぼす影響を検討した。 【方法】 2011 年度岩木健康増進プロジェクトの健診に参加した 809 名を対象とした。このうち、糖尿病、悪性腫瘍、免疫疾患、虚血性心疾患、脳梗塞などの罹患患者および炎症・免疫・脂質・血糖に関する薬物使用者、データに欠損値のあるものは検討対象から除外し、脂質値および血糖値に異常値を示すものも同様に除外し、最終的に 378 名 (男性 142 名、女性 236 名) を解析対象者とした。 年齢、性別、生活習慣を自記式質問紙で調査し、肥満指標として BMI と臍周囲径を、動脈硬化の指標として血圧と baPWV(brachial-ankle pulse wave velocity)を測定した。また、早朝空腹時に採血を行い、血清脂質値 (総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール HDL コレステロール)、血糖値、HbA1c を測定した。好中球機能として、平常時 ROS 産生量をフローサイトメトリー法を用いて測定した。 統計手法として、男女別に各動脈硬化関連因子と好中球機能を重回帰分析で検討し、女性においては HDL コレステロール値を各区分に分類し、各群の好中球機能を共分散分析を用いて比較した。 【結果】 女性においては、総コレステロールおよび HDL コレステロール値と平常時の ROS 産	

生細胞数及び平常時 ROS 産生量のいずれにおいても正の相関関係が認められた（平常時の ROS 産生細胞数：総コレステロール $p=0.021$ 、HDL コレステロール $p=0.016$ ；平常時 ROS 産生量：総コレステロール $p=0.002$ 、HDL コレステロール $p=0.001$ ）。また、平常時 ROS 産生細胞数と空腹時血糖の間に正の相関関係が認められた（ $p=0.03$ ）。一方、男性においてそのような相関関係は認めなかった。

女性における各 HDL コレステロール区分での平常時 ROS 産生量の群間比較では、HDL コレステロール 40~54mg/dL、55~69mg/dL、70~84mg/dL の各群と比べて 100mg/dL 以上の群で有意に高値（HDL コレステロール 100 mg/dL 以上：40~54 mg/dL $p=0.001$, 55~69 mg/dL $p=0.008$, 70~84 mg/dL $P=0.02$ ）を示した。

【考察】

女性において HDL コレステロールおよび血糖の上昇は平常時の好中球 ROS 産生を亢進させ全身の酸化ストレスを増加させていることが示唆された。また、HDL コレステロール値は、100 mg/dL を超える場合には、平常時の好中球 ROS 産生量が有意に増加し、生体にとって不利に働く可能性が考えられた。通常 HDL コレステロールは抗動脈硬化的に作用することがよく知られているが、最近の研究では、構造変化し動脈硬化促進的に働く dysfunctional HDL の存在が示唆されている。HDL コレステロールが 100mg/dL を超える異常高値の場合、この dysfunctional HDL が増加している可能性が示唆された。一方、男性では、肥満度、血圧及び baPVV は平常時 ROS 産生量と相関関係が認められなかった。

以上の結果より、女性のヘルスケアのためには HDL コレステロールおよび血糖の管理が重要であり、HDL コレステロールの管理においては 100mg/dL を超える場合には注意が必要であると考えられた。