

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座	氏 名	鈴木俊成
主論文の題名			
Correlation of Circulating Dehydroepiandrosterone with Activated Protein C Generation and Carotid Intima-Media Thickness in Male Patients with Type 2 Diabetes			
主論文の要旨			
<p>副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone、以下DHEA) の血漿中濃度が心血管イベントの頻度や虚血性心疾患による死亡率と関連することが、複数の臨床試験で示されている。また、培養細胞及び動物実験で、DHEAは抗酸化作用・抗炎症作用を有することが報告されている。一方、活性化プロテインC (Activated protein C、以下APC) は抗凝固因子の一つで、血管内皮細胞上のトロンビン-トロンボモジュリン複合体によってプロテインCが活性化されることによって産生される。APCは抗凝固作用だけでなく抗炎症作用、抗アポトーシス作用、細胞外基質蓄積抑制作用を有し、糖尿病性腎症では保護的に作用する。</p> <p>我々は、2型糖尿病患者において血漿中のAPC濃度と頸動脈硬化の程度が有意な逆相関を示すことを報告してきた。この機序としては、慢性の高血糖により血管内皮機能が障害され、トロンボモジュリンの発現が低下することによりAPCの産生が低下すると推測され、APCの低下と動脈硬化の病態との関係を示唆している。DHEAは血管内皮細胞機能を改善すると報告されているが、DHEAとAPCとの関係については未だ明らかになっていない。今回の研究の目的は、男性2型糖尿病患者における血漿DHEA濃度と血漿APC濃度、頸動脈硬化との関係を明らかにすることである。</p> <p>62名の男性2型糖尿病患者と40名の健常男性を対象とした。各群の平均年齢はそれぞれ58.1 ± 11.1歳、54.5 ± 10.2歳、HbA1c (国際標準値) は9.0 ± 1.9%、5.3 ± 0.5%であった。APC産生の指標は、血漿APC-プロテインCインヒビター複合体 (APC-protein C inhibitor complex、以下APC-PCI) 濃度で評価した。血漿DHEA濃度は酵素免疫法で測定した。炎症マーカーとして高感度CRP、単球走化性タンパク質-1 (monocyte chemoattractant protein-1、以下MCP-1) を測定した。また、超音波検査により両側頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度 (Intima-media thickness、以下IMT) の平均値を測定した。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。

血漿DHEA濃度は、健常群と比較して糖尿病群で有意に低値であった(5.15 ± 2.81 vs. 3.76 ± 2.16 ng/ml ; p<0.005)。血漿APC-PCI濃度は、健常群と比較して糖尿病群で有意に低値であった(1.90 ± 1.07 vs. 1.02 ± 0.51 ng/ml ; p<0.001)。また、単変量解析では、糖尿病群において、血漿DHEA濃度は血漿APC-PCI濃度 (r=0.48, p<0.001)とは有意な正の相関、高感度CRP (r=-0.30, p<0.05)、および平均IMT (r=-0.28, p<0.05)と有意な負の相関を認めた。重回帰分析(ステップワイズ法)では、DHEAは、APC-PCI (F=18.06)、高感度CRP (F=4.94)と有意な相関を認めた。DHEAとMCP-1の間に相関は認められなかった。

既報と同様に、平均IMTと血漿DHEA濃度との間に有意な逆相関が認められ、DHEAの早期の動脈硬化性変化への関与が示唆された。DHEAが糖尿病患者の動脈硬化に保護的に作用する機序としては、酸化ストレスの軽減、終末糖化産物(AGEs)形成や炎症性サイトカインの抑制、一酸化窒素合成酵素の活性化などが考えられているが、凝固線溶系への関与については報告がない。

健常群と比較して糖尿病群で血漿APC-PCI濃度が低下し、単変量解析、多変量解析でDHEAとAPC-PCIの間に有意な正の相関が認められた。慢性的な高血糖状態により血管内皮細胞でのNF-κB活性の亢進が起り、トロンボモジュリンの発現が低下し、APCの産生が低下することが考えられる。一方、培養内皮細胞において、NF-κB活性はDHEAにより抑制される。従って、DHEAはNF-κBの活性を抑制し、高血糖による血管内皮細胞のトロンボモジュリンの発現低下を抑制することにより、プロテインCの活性化を上昇させたと推測される。以上の機序が、DHEAとAPC-PCIとの相関に関与していると考えられる。

糖尿病患者において血漿CRP濃度と血漿DHEA濃度が有意な負の相関を示した。動脈硬化が進行した患者ではCRPは高値となる。DHEAの抗動脈硬化作用と抗炎症作用によりCRPが低下すると推測される。しかし、MCP-1とDHEAの間には有意な相関が認められなかった。MCP-1は内皮細胞、単球、脂肪細胞など様々な細胞から分泌されるため、DHEA以外の因子の影響があったと推測される。

結論として、男性2型糖尿病患者において、血漿DHEA濃度の低下が、APCの産生低下や動脈硬化の病態と関連していることが示唆された。

