

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Relationships of oxidized HDL with blood coagulation and fibrinolysis in patients with type 2 diabetes mellitus

( 2 型糖尿病における血液凝固・線溶系と酸化 HDL との関連性 )

環境予防医学 ( 指導教授又は研究科紹介教授 若林 一郎 )

氏 名 江原 重幸

(注：「学位論文要約」を 1000 字程度に 1 枚にまとめる)

糖尿病患者では血中脂質および血液凝固線溶能の異常がしばしば合併する。我々は HDL コレステロール(HDL-C)と酸化 HDL(ox-HDL)がそれぞれ独立して D-ダイマーと負の相関を示すことを報告した。D-ダイマーは血液凝固、線溶のいずれをも反映するマーカーである。本研究では、血液凝固能のマーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)と線溶能のマーカーであるプラスミン- $\alpha$ 2プラスミンインヒビター複合体(PIC)を用いて、血液凝固および線溶能と脂質との関係をそれぞれ検討した。

対象者は 2 型糖尿病患者 163 名(男性 108 名、女性 55 名)である。HDL-C、ox-HDL および他のさまざまな血中脂質関連変数(総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール [LDL-C]、酸化 LDL [ox-LDL], LDL-C/HDL-C 比、ox-LDL/ox-HDL 比)と TAT または PIC との関係を検討した。

これらの脂質関連変数の中で、ox-HDL のみが TAT、PIC、フィブリノーゲンのすべてとそれぞれ有意な負の相関を示した。ox-HDL 値により対象者を三分位群に分けて検討すると、高値の三分位群ほど、高 TAT、高 PIC、高フィブリノーゲンを示すものの割合は低かった。ロジスティック回帰分析による検討では、最高三分位群の最低三分位群に対するオッズ比は、高 TAT、高 PIC では有意に低かった。さらに ox-HDL の三分位群で TAT、PIC の中央値を比較すると、高値の三分位群ほど TAT、PIC は低い傾向を示した。一方、HDL-C は TAT、PIC とは有意な相関を示さなかった。

以上の結果から、2 型糖尿病患者では、ox-HDL は凝固および線溶のいずれとも関連することが明らかになった。血中 TAT、PIC、D-ダイマーの高値は、易血栓形成傾向を反映することから、低 ox-HDL は血栓症のリスク上昇と関連すると考えられる。糖尿病患者では酸化的ストレスが増加しており、その結果 ox-LDL が増加し、動脈硬化の進展が促進される。本研究では ox-HDL が低値であるほど血栓症のリスクが上昇する可能性が示唆された。その理由として、HDL-C は LDL-C よりも酸化されやすく、HDL-C がより多く酸化されることにより、ox-LDL の生成が減少し、動脈硬化の進展が抑制され、血管壁での凝固線溶活性が低下する可能性が考えられた。