

氏 名	三木 崇史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6032号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study (血清酸化HDLの低下は冠動脈石灰化の進行抑制に関与する: 多施設共同前向き試験のサブ解析)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 笠原真悟 准教授 四方賢一

### 学位論文内容の要旨

High-density lipoprotein (HDL)は抗動脈硬化作用を有しているが、薬剤によって血中 HDL を増加させても心血管イベントは減少しないことが報告され、近年は HDL の量よりもその質に注目が集まっている。HDL には末梢組織からのコレステロール引き抜き作用や抗炎症作用があるが、酸化されるとその機能を喪失し、動脈硬化促進的に働くようになる。今回我々は、酸化 HDL の変化と冠動脈硬化のサロゲートマーカーである冠動脈石灰化の進行の関係について検討した。当院の関連病院で行った冠動脈石灰化スコアの年次変化をみた多施設共同試験の対象患者において、ベースラインと 1 年後の採血で血清酸化 HDL 濃度を測定できた 140 人の患者を対象とし、解析を行った。結果、酸化 HDL の低下は冠動脈石灰化の進行抑制に関連していることがわかり、酸化 HDL が動脈硬化予防の新たな治療ターゲットになる可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

HDL の抗動脈硬化作用はよく知られているが、CETP 阻害薬で血中 HDL コレステロールを上昇させても心血管イベントが減少せず、HDL の量の測定よりも、コレステロールの引き抜き能など質の測定法の確立が望まれている。

本研究では酸化 HDL に着目し、冠動脈疾患の確立したサロゲートマーカーであるアガストンスコアと酸化 HDL の変化を比較して、酸化 HDL の低下が冠動脈石灰化の進行抑制に関連していることを明らかにした。

委員からは他の酸化ストレスマーカーと有用性を比較したかどうかと指摘があった。本研究者は、酸化ストレスを軽減するパラオキソナーゼの測定を行ったが、冠動脈石灰化の進行には関連はなく、本研究で検討したなかでは酸化 HDL のみが冠動脈石灰化の進行に関連していたことを回答し、酸化 HDL の有用性について言及した。

本研究は酸化 HDL の低下と冠動脈石灰化の進行抑制の関連について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。