

## 論文内容要旨

- 題目 Circulating Apolipoprotein L1 is associated with insulin resistance-induced abnormal lipid metabolism  
(循環アポリポプロテイン L1 はインスリン抵抗性が引き起こす脂質代謝異常に関連する)
- 著者 Kenji Nishimura, Taichi Murakami, Toshihiro Sakurai, Masashi Miyoshi, Kiyoe Kurahashi, Seiji Kishi, Masanori Tamaki, Tatsuya Tominaga, Sumiko Yoshida, Kojiro Nagai, Hideharu Abe, Shu-Ping Hui, Kazuhiko Kotani, Toshio Doi  
令和元年 10 月 16 日発行 Scientific Reports 第 9 巻  
article number:14869 に発表済  
(主任教授 香美祥二)

### 内容要旨

ApolipoproteinL1 (ApoL1) 蛋白質は血中高密度リポタンパク質 (HDL) のアポ蛋白として同定された。過去の報告では血中 ApoL1 濃度は中性脂肪値と正の相関をすること、2 型糖尿病 (T2DM) 患者で高値を示すことが報告されているが、ApoL1 の発現制御や局在、機能は十分に解明されていない。

まず 20~60 歳の 126 名の非糖尿病ボランティアにおいて血中 ApoL1 濃度と相関する因子を検索した。血圧、身長、体重、腹囲測定とともに、早朝空腹時の血清、尿を採取し一般生化学検査、血中インスリン、アディポネクチン、ApoL1 濃度、尿中 8-OHdG を測定した。単変量解析では性別、腹囲、body mass index (BMI)、収縮期および拡張期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール (HDL-C)、中性脂肪、 $\gamma$  GTP、尿酸、空腹時血糖、インスリン、アディポネクチンが血中 ApoL1 濃度と有意に相関した。さらにこれらの因子で多変量解析を行ったところ血中 ApoL1 濃度は BMI および中性脂肪値と正相関、HDL-C 値と負相関することが判明した。肥満、高中性脂肪、低 HDL-C 血症は内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性を本態とするメタボリックシンドローム (Mets) の臨床的特徴であることから、ApoL1 が内臓肥満やインスリン抵抗性の病態と関連する可能性が考えられた。そこで 126 名非糖尿病ボランティアを International Diabetes Federation 基準に従い非肥満群 (N=90) (腹部肥満なし、代謝異常なし)、腹

## 様式(8)

部肥満群 (N=14) (腹部肥満あり、代謝異常なし)、Mets 群 (N=22) (腹部肥満あり、代謝異常あり) の 3 群に分け ApoL1 濃度を比較した。結果 Mets 群で有意に高値を示し、非肥満群と腹部肥満群間では有意差を認めなかった。また血中 ApoL1 濃度とインスリン抵抗性指標 HOMA-IR が有意に正相関していた。以上から ApoL1 は内臓肥満によるインスリン抵抗性を特徴とする Mets における脂質代謝異常に関連すると考えられた。

加えて、ゲル濾過法により血清リポ蛋白を分画し、非肥満群と Mets 群各 5 名において ApoL1 のリポ蛋白分画の局在比較解析を行った。ApoL1 は large HDL 分画に強い局在を認めた。さらに Mets 群では large LDL、small LDL での発現も非肥満群に比較して有意に増加することが判明した。Mets での HDL 代謝過程で ApoL1 局在変化がおこり、リポ蛋白代謝・機能へ影響する可能性が示唆された。

次に Mets 同様にインスリン抵抗性を基本病態とする 2 型糖尿病患者 (T2DM) 36 名において検討した。しかし、既報と異なり、前述の非糖尿病非肥満群 (N=90) と比較して T2DM 群で血中 ApoL1 濃度の有意な上昇は認めなかった。そこで T2DM を Mets 合併群 (N=28) と Mets 非合併群 (N=8) で比較したところ、両群で空腹時血糖に差は認めないが、Mets 非合併群では有意に空腹時血中 C ペプチドは低値であり、膵  $\beta$  細胞障害によるインスリン分泌低下が示唆された。加えて Mets 非合併群では血中 ApoL1 も有意に低値であった。以上より ApoL1 はインスリン刺激によって産生、分泌される可能性が示唆された。

血中 ApoL1 は肝臓から分泌されることが知られているため、培養肝細胞 HepG2 を用いてインスリン刺激したところ、ApoL1 の産生、分泌が有意に増加することが示された。

以上よりインスリン抵抗性を示す Mets での脂質代謝異常においてインスリンシグナルにより ApoL1 発現が制御され、局在が変化し、脂質代謝に関連する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1444</b> 号	氏名	西村 賢二
審査委員	主査 安倍 正博 副査 金山 博臣 副査 松久 宗英		

題目           Circulating Apolipoprotein L1 is associated with insulin resistance-induced abnormal lipid metabolism

(循環アポリポプロテインL1はインスリン抵抗性が引き起こす脂質代謝異常に関連する)

著者           Kenji Nishimura, Taichi Murakami, Toshihiro Sakurai, Masashi Miyoshi, Kiyoe Kurahashi, Seiji Kishi, Masanori Tamaki, Tatsuya Tominaga, Sumiko Yoshida, Kojiro Nagai, Hideharu Abe, Shu-Ping Hui, Kazuhiko Kotani, Toshio Doi  
 令和元年10月16日発行 Scientific Reports 第9巻  
 article number:14869 に発表済  
 (主任教授 香美祥二)

要旨           *APOL1* 遺伝子にコードされる Apolipoprotein L1 (ApoL1) 蛋白は血中高密度リポタンパク質 (HDL) のアポ蛋白として同定された。*APOL1* 遺伝子変異は腎機能の予後に関連することが報告されているが、ApoL1 の発現制御や局在、機能は十分に解明されていない。申請者は20～60歳の126名の非糖尿病ボランティアにおいて血圧、身長、体重、ウエスト周囲長の測定とともに、一般生化学検査、血中インスリン、アディポネクチンを測定し、血中 ApoL1 濃度と相関する因子を検討した。さらに非肥満群 90 名、腹部肥満群 14 名、メタボリックシンドローム (Mets) 群 22 名に分割し、サブ解析を行った。また、ゲル濾過法により血清リポ蛋白を分画し、非肥満群と Mets 群各 5 名においてリポ蛋白分画における ApoL1

の局在を比較した。また、2型糖尿病患者 (T2DM) 36名においても解析した。

得られた結果は以下の如くである。

1. 非糖尿病ボランティアにおいて単変量解析では性別、ウエスト周囲長、body mass index (BMI)、収縮期および拡張期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール (HDL-C)、中性脂肪、 $\gamma$  GTP、尿酸、空腹時血糖、インスリン、アディポネクチンが血中 ApoL1 濃度と有意に相関した。これらの因子で多変量解析を行ったところ、血中 ApoL1 濃度は BMI および中性脂肪と正相関、HDL-C と負相関することが判明した。
2. 血中 ApoL1 濃度は、非肥満群と腹部肥満群とでは差を認めなかったが、Mets 群で有意に高値を示した。
3. 血中 ApoL1 濃度は、インスリン抵抗性指標 HOMA-IR と正相関していた。
4. ApoL1 は large HDL 分画に強く局在していた。加えて Mets 群では large LDL と small LDL 分画への局在も認めた。
5. T2DM 群の血中 ApoL1 濃度は、非糖尿病非肥満群と差がなかった。
6. T2DM 群において、Mets 合併群では Mets 非合併群と比較して、空腹時血中 C ペプチドとともに血中 ApoL1 濃度は有意に高値であった。
7. インスリン刺激下の培養肝細胞において、*APOL1* mRNA 発現、細胞内 ApoL1 蛋白量および ApoL1 分泌量が有意に増加することが示された。

以上より Mets において、インスリンシグナルにより ApoL1 産生が亢進され、リポ蛋白分画におけるその局在が変化し、脂質代謝に影響することが示唆された。

本研究成果は Mets 及び糖尿病の脂質代謝の病態解明に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。