

論文審査の結果の要旨

氏名：河内 謙次

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with soluble thrombomodulin as a marker of endothelial damage: A cross-sectional pilot study

(n-3 不飽和脂肪酸と内皮細胞傷害マーカーとしてのトロンボモジュリンの関係についての予備横断研究)

審査委員：(主査) 教授 羽尾 裕之

(副査) 教授 阿部 雅紀 教授 天野 康雄

教授 石原 寿光

動脈硬化の進展には慢性炎症が重要な役割を果たしている。この過程で n-3 不飽和脂肪酸である EPA や DHA はアラキドン酸代謝系に作用し、炎症性メディエーターと競合的に作用することで動脈硬化に対し抑制的に働くと考えられている。さらに近年、抗炎症性脂質代謝物前駆体と呼ばれる EPA や DHA 由来の脂質メディエーターが明らかとなった。動脈硬化の進展には、これらの抑制因子と炎症性サイトカインとのバランスによって決定されることになる。これまでの観察研究においても、EPA や DHA が低値を示す患者では虚血性心疾患などの心血管イベントの発症率が高く、n-3 不飽和脂肪酸の低値が心血管イベントの独立した危険因子であることが報告されている。

トロンボモジュリンは血管内皮細胞に存在する高親和性トロンビン受容体で、抗凝固作用や線溶調整作用、抗炎症作用などの多彩な活性を有し、生命維持には不可欠である。血清中の可溶性トロンボモジュリンはプロテアーゼや炎症性サイトカインなどにより血管内皮細胞から剥離した場合に血中で上昇すると考えられている。よって可溶性トロンボモジュリンは血管内皮傷害のマーカーとして有用であるとされている。

本研究は n-3 不飽和脂肪酸である EPA・DHA と可溶性トロンボモジュリン値との相関を検討した単施設横断的臨床研究である。研究対象は 1 つ以上の動脈硬化の危険因子を有する 324 症例で、脂肪酸はガスクロマトグラフィー、可溶性トロンボモジュリンは ELISA 法にて測定した。動脈硬化の危険因子を補正した多変量解析で、EPA と DHA の総和は可溶性トロンボモジュリン値の負の独立した因子であった。血清中の EPA と DHA の値は相関関係が認められたものの、多変量解析においては DHA 値のみが可溶性トロンボモジュリン値の負の独立した因子であった。この結果から、n-3 不飽和脂肪酸のうち DHA の動脈硬化の抑制効果は血管内皮細胞に対する保護作用を介している可能性が示唆された。これらの成果は n-3 不飽和脂肪酸の動脈硬化の抑制メカニズムの解明につながると考える。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるのに値するものと認める。

以上

令和 2 年 1 月 22 日