

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 遠藤 康弘

2 論文題目

睡眠時無呼吸症候群の HDL 代謝と機能に及ぼす影響に関する検討

3 論文の内容の要旨 (博士：2,000 字程度)

(研究目的)

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome; SAS) は、睡眠中に呼吸停止、低呼吸を繰り返す疾患で、閉塞性 (obstructive sleep apnea: OSA) が大部分を占める。

OSA は肥満と独立して脂質異常症、特に高 TG/低 HDL 血症が生じ、動脈硬化性疾患を惹起することが知られている。持続陽圧換気呼吸 (CPAP) は、OSA の標準的な治療法であるが脂質異常改善作用は議論が分かれており結論は得られていない。

HDL は、多面的な抗動脈硬化作用を発揮することが知られており、コレステロール逆転送系 (RCT)、抗炎症作用、抗酸化作用を有することが報告されてきた。臨床研究で、RCT の最初のステップであるコレステロール引抜き能 (CEC) が、HDL-C とは独立した心血管疾患発症の負の予測因子であることが明らかになった。OSA 患者では HDL の抗酸化能が低下する報告が一報のみで極めて限定的であり CPAP 療法が HDL 機能に与える影響に関する報告はない。このような背景で、本研究では、OSA が HDL 機能に与える影響について観察研究で検証し、その標準的治療である CPAP 療法が HDL 機能に与える影響を介入研究で検討した。

(方法)

1. 観察研究

2017 年 4 月から 2022 年 4 月までに睡眠時無呼吸症候群疑い 116 名の患者が参加した。対象患者は、non SAS (AHI<5) 及び SAS (5≤AHI) の 2 群もしくは non SAS (AHI<5) , mild SAS (5≤AHI<15) moderate SAS (15≤AHI<30) 及び severe SAS (AHI≤30)

の4群で区分し、CEC, HDL 及び抗酸化能を評価した。

2. 介入研究

中等度と重症の OSA 患者 34 例を対象とした。3 ヶ月間の CPAP 後に収縮期血圧、体重、eGFR 及び CEC を評価した。さらに、CPAP 装着状況を確認し、コンプライアンス良好群及び不良群に区分した。血圧上昇群/低下群、体重増加群/体重減少群及び腎機能改善群/腎機能低下群に区分すると同時に CPAP 療法前の臨床パラメータ及び CEC の 3 分位で Δ CEC (CEC の変動差) を比較した。

3. HDL プロテオーム

PSG で測定された MinSpO₂ の上位 5 名 (High MinSpO₂ group)、下位 5 名 (low MinSpO₂ group) を選択し、血清より超遠心法で HDL 単離後に HDL プロテオーム解析を実施した。Peptide FDR と Protein FDR がともに 1% 以下となるタンパク質・ペプチドの同定ならびに定量値を算出した。データ解析は定量値を Log₂ 変換し、各群の平均値が 2 倍以上の変動かつ群間の差を認めるタンパク質を抽出した。

(成績)

1. 観察研究

2 群の比較では CEC は、SAS 群で低下した。(1.06 ± 0.15 vs 0.96 ± 0.14 p=0.01)
4 群の比較では CEC に差は認められなかった。ORAC 値, パラオキシナーゼ及びアシルエステラーゼ活性は、2 群及び 4 群で差は認めなかった。また、Log hs CRP は SAS 群では高値で、4 群比較では、severe SAS ではその他 3 群と比較して高値であった。CEC を規定する因子の検索をするため、重回帰分析を施行したところ、MinSpO₂, log hsCRP は CEC と相関関係を認めた。

2. 介入研究

CPAP 療法前後で CEC に差を認めなかったが、治療前の CEC の 3 分位 (Q1, Q2, Q3) では、CEC が低値の Q1 群で CPAP による CEC 改善効果を認めた。一方で、CPAP 療法前後の臨床パラメータの変化の比較では、差は認めなかった。また CPAP 療法前の臨床パラメ

ータを 3 分位 (Q1, Q2, Q3) に区分し、 Δ CEC を比較したところ 3 群間に差は認めなかった。

3. HDL プロテオーム解析

HDL プロテオーム解析では、Low MinSpO₂ 群(n=5)では High MinSpO₂ 群(n=5)と比較では、159 種類の蛋白が変動し、その内 11 種類の蛋白で減少し、148 種類の蛋白が増加した。GO エンリッチメント解析では acute-phase response に関連する蛋白の上昇を low MinSpO₂ 群で認めた。年齢及び BMI と独立して CEC と相関を認めた蛋白を重回帰分析で実施したところ、34 個の蛋白で変動を認めた。公共データベースとの比較では anigogenin 及び orosomuroid 1 が介在因子の候補として見出された

(考察)

1. 観察研究

観察研究では、SAS 群で CEC は低下し、さらに低酸素の程度を示す MinSpO₂ 及び hsCRP が BMI や HDL-C と独立して CEC と相関関係にあることを見出した。この知見から、SAS が低酸素及び炎症を介して HDL 機能に影響を与えた可能性が示唆された。

2. 介入研究

介入研究では、治療前後の臨床パラメーターは Δ CEC に影響を与えなかったが、治療前の CEC 低下群において CPAP による CEC 改善効果を認めた。この知見は、治療前の CEC が、CPAP 療法の HDL 機能改善効果の予測因子になり得る可能性が示唆された。将来的な心血管疾患発症リスクが高い HDL 機能不全の OSA 患者において CPAP は心血管疾患予防のための有効な治療手段をなり得ることを示唆する極めて重要な所見であった。

3. HDL プロテオーム

HDL プロテオーム解析を実施したところ、acute-phase response に関連する蛋白の上昇を低酸素の程度が高い群 (low MinSpO₂) で認めた。この知見は、SAS において炎症

性リモデリングを生じた可能性が示唆される結果であった。また、公共データベースと比較することで、anigogenin 及び orosomuroid 1 が介在因子の候補として見出されたが、候補分子の HDL 機能不全への影響の評価は今後の課題である。

(結論)

OSA では CEC 低下を認め、MinSpO₂ 及び hsCRP は CEC と相関関係を認めた。CPAP 療法は、CEC 低下群において CEC 改善作用を認めた。SAS の HDL プロテームでは炎症性リモデリングが生じ、CEC 低下の介在因子として Angiogenin 及び Orosomuroid 1 がの候補として挙げられた。今後、OSA での HDL 機能不全に対する CPAP での治療介入は、将来的な心血管疾患抑制効果に期待できる。

4 キーワード (5 個程度)

「睡眠時無呼吸症候群」、「持続性陽圧換気呼吸 (CPAP)」、「HDL」、「コレステロール引き抜き能」、「プロテオーム解析」