

Title	飲酒による高比重リポ蛋白(HDL) : コレステロール増加機序の検討 : アルコールによるコレステリルエステル転送蛋白活性の抑制
Author(s)	平野, 賢一
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	https://doi.org/10.11501/3058281
DOI	10.11501/3058281
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	平野賢一
博士の専攻分野 の名称	博士（医学）
学位記番号	第 9883 号
学位授与年月日	平成 3 年 8 月 8 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	飲酒による高比重リポ蛋白（HDL）—コレステロール増加機序の検討— —アルコールによるコレステリルエステル転送蛋白活性の抑制—
論文審査委員	(主査) 大手前病院顧問 垂井清一郎 (副査) 教授 岡田伸太郎 教授 岡本 光弘

論文内容の要旨

〔目的〕

多数の疫学的研究により高比重リポ蛋白（HDL）が動脈硬化を防御する可能性が推察されているが、これはHDLが末梢組織からコレステロールをくみ出し肝臓まで運ぶ、いわゆるコレステロール逆転送系において主要な役割を果たすためと考えられる。一方、アルコール摂取によりHDL-コレステロールが上昇することはよく知られている。しかし、このHDL-C上昇の機序や動脈硬化との関連、特にコレステロール逆転送系における意義はあきらかにされていない。

本研究では高HDL血症を伴う飲酒家においてリポ蛋白代謝を分析し、そのアルコールによるリポ蛋白代謝の変動及びその機序をコレステロール逆転送系との関連において検討した。

〔方法〕

対象は、高HDL血症（HDL-C \geq 100mg/dl）を呈した20年以上の飲酒歴（エタノールに換算し、80g/日以上）のある男性5例。年齢は47才—67才。胆汁うっ滞や肝硬変の所見は認めない。症例1を除いて外来患者で、前採血の後、禁酒を指示し一ヶ月後採血し以下の検討を行った。血清脂質は、酵素法。HDL-コレステロールは、ヘパリンカルシウム沈澱法。アポリポ蛋白は、一元免疫拡散法。リポ蛋白は、分離超遠心法及びポリアクリルアミドグラデントゲル電気泳動法（GGE）。CETP活性は、 ^{14}C でコレステリルエステル部分をラベルしたHDL₃をdonor、 $d < 1.060\text{ g/ml}$ のリポ蛋白をacceptorとするAlbersらの方法、リパーゼ活性は、野崎らの方法に従った。

〔成績〕

血清総コレステロールは、154~291 mg/dl。HDL-Cは、103~184mg/dl。すべての症例において血清アポリポ蛋白A-I, A-II, C-IIが高値を示した。2例に角膜輪, 1例に大動脈壁の著明な石灰化を認めた。分離超遠心法によるリポ蛋白分析では、HDL₂分画のコレステロールが増加していることが明らかとなった。GGE上、HDL粒子サイズは全例で増大していた。LDL粒子は、GGEで分析すると症例1, 2, 3において直径230Åから290Åにかけて数本のバンドからなり著しいpolydispersityを呈し、これらのLDLは当教室が明らかにしたCETP欠損症の異常と類似していた。症例4, 5ではLDL粒子は単一のバンドを示し、大きな異常は示さなかった。これらの症例でCETP活性を測定すると、CETP欠損症と同様のリポ蛋白変化を呈した症例1, 2, 3では正常の約20%程度に著明に低下していた。症例4, 5では正常の約2分の1の活性に低下していた。一ヶ月間の禁酒を行うと全ての症例でCETP活性は上昇し、HDL-コレステロールは低下した。CETP欠損症と同様のLDL粒子の異常が生じていた症例では、禁酒後LDL粒子もhomogeneousとなり正常化した。飲酒再開後再びCETP活性が低下し、HDL-Cが上昇しLDL粒子もpolydispersityを示した。

〔結語〕

アルコール摂取によるHDL-Cの上昇にCETP活性の低下が関与することが明らかとなった。この場合、これらの変化は先天性のCETP欠損症と類似しLDLの質的異常も認められた。アルコール摂取によるHDL-Cの上昇はCETPを介したコレステロール逆転送系の障害であり、むしろ好ましくない変化であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、アルコール摂取と高比重リポ蛋白(HDL)増加との関係を明らかにするために高HDL血症を伴う飲酒家のリポ蛋白代謝を検討したものである。その結果、長期大量飲酒による高HDL血症ではコレステリルエステル転送蛋白(CETP)活性が低下していることが明らかとなった。また、CETP活性が正常の20%以下に低下した例において、遺伝性のCETP欠損症と同様の低比重リポ蛋白(LDL)の質的異常が生じることを見だし、さらに禁酒によってCETP活性やLDLの異常が可逆的に変化することを確認した。これは、アルコール摂取により血清CETP活性が低下することを初めて示し、アルコール摂取に伴うHDL増加のメカニズムの一つを明らかにした重要な知見と考えられ、学位に値すると判断される。