



| | |
|--------------|---|
| 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 | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.11501/3058281 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | |
|------------------|---|
| 氏 名 | ひら の けん いち 平 野 賢 一 |
| 博士の専攻分野 の 名 称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 9 8 8 3 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 ($\text{HDL-C} \geq 100 \text{ mg/dl}$) を呈した20年以上の飲酒歴 (エタノールに換算し、80 g / 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。禁酒再開後再び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。