



Title	Studies on the Transfer of I-131 Labeled Serum Lipoproteins into the Aorta of Rabbits with Experimental Atherosclerosis
Author(s)	置塩, 達郎
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28317">https://hdl.handle.net/11094/28317</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	置 塩 達 郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 169 号
学位授与の日付	昭和 36 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医学研究科内科系
学位規則第 5 条第 1 項該当	
学位論文題目	Studies on the Transfer of I-131 Labeled Serum Lipoproteins into the Aorta of Rabbits with Experimental Atherosclerosis
(主査)	(副査)
論文審査委員 教授 吉田 常雄	教授 今泉 礼治 教授 須田 正巳

### 論文内容の要旨

#### I 研究目的

動脈硬化症発生要因の一つとして、コレステロール含量の大なる血清低比重リポ蛋白の增量が注目されている事は周知の通りである。投与されたC<sup>14</sup>コレステロールが動脈壁に移行する事は認められているが、血清リポ蛋白相互間及び血清と血球の間で、コレステロールの量的移動を伴わない交換現象の存在が実証されているので、高リポ蛋白血症と動脈壁に増加するコレステロールの関係については、尚問題が残されている。血清コレステロールはすべてリポ蛋白の形で存在しているので、私は、交換現象のないその蛋白部にI<sup>131</sup>で標識したリポ蛋白を用いて、大動脈壁への移行をしらべると共に、動脈壁障害等の影響についても検索した。

#### II 方法及び成績

(1) 超遠心法を用いて、健常家兎血清より、低比重 ( $1.007 < D < 1.063$ ) 及び高比重 ( $1.107 < D < 1.220$ ) のリポ蛋白を分離し、Gitlin の方法に準じてその蛋白部分をI<sup>131</sup>で標識し、健常家兎に注射した。血清における半減期は、I<sup>131</sup>標識低比重リポ蛋白は 2 日、高比重リポ蛋白は 3.8 日であった。対照として、塩析法により分離、同じ方法でI<sup>131</sup>標識せるアルブミンの半減期は 6 日であった。

大動脈壁の蛋白部分の放射能を測定した結果、I<sup>131</sup>標識リポ蛋白がアルブミンと同様、動脈壁に移行する事を認めた。注射24時間後の大動脈I<sup>131</sup>対血清I<sup>131</sup>比から求めた移行度は粒子の大きさと逆に、アルブミン、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白の順であった。然し低比重リポ蛋白の血清レベル及びコレステロール含量の大なる事から、その意義は高比重リポ蛋白に劣らないものとみられる。

(2) 動脈壁障害因子の影響を検索した。

(a) 短期間コレステロール飼養：3日間コレステロール飼養を行ない、脂血症を起しているが大動脈に未だ明瞭な病変を示していない家兎において、I<sup>131</sup>標識低比重リポ蛋白の移行度を検討した結果、移行度の

上昇を認めた。

(b) 長期間コレステロール飼養：3ヶ月間コレステロール飼養を続けると、大動脈に粥状硬化病変が認められる。この時期にコレステロール飼養を中止して、4ヶ月間基礎食を与えると、脂血症は略々消退するが、かかる家兎でも硬化病変は証明される。この家兎に於ける $I^{131}$ 標識低比重リポ蛋白の大動脈壁移行は著明に上昇していた。

(c) アリルアミン処置：コレステロール飼養家兎の大動脈壁にズダン染性物質の証明されるのは、従来飼養開始後約30日を要するとされていたが、大動脈を内膜側より詳細に検査し得る Surface technique により検討した結果、飼養開始後7日目頃に内皮下にズダン染性物質を認めた。動脈障害物質とされるアリルアミンをあらかじめ注射しておいた家兎にコレステロール飼養を行うと、健常家兎に比し、更に早期からズダン染性物質の出現をみた。又アリルアミン投与を行い、コレステロール飼養を行わない家兎において、 $I^{131}$ 標識低比重リポ蛋白の壁移行度を観察すると、健常家兎に比し上昇を見た。

(d)  $I^{131}$ 標識アルブミンの大動脈移行度は、脂血症、粥状硬化症、アリルアミン処置等の条件を附与せる家兎に於いても上昇を認めなかつた。

(3) 巨大粒子であるカイロミクロンの壁移行の観察を企てた。その蛋白部分は高比重リポ蛋白の蛋白に移動し得るとされているので、実験1の如く蛋白部分に標識する事は不適当とみられる。そこで Hoffman 法で  $I^{131}$  標識した脂肪酸を、経口投与して、カイロミクロンを標識し、他方 Lipoprotein-Lipase の作用をブロックする目的で硫酸プロタミンを反復注射した。かかる硫酸プロタミン投与により血中カイロミクロンの增量をみた。この実験において、硫酸プロタミン投与群では、投与を行わなかつた群に比し、 $I^{131}$  の壁移行の低下を認めた。

### III 総括

$I^{131}$ 標識法を用いて、血清リポ蛋白の家兎大動脈壁への移行を検索した。

- (1) 血清中のリポ蛋白が大動脈壁へ移行し得る事、並びに、短期間のコレステロール飼養家兎及びコレステロール動脈硬化家兎において、リポ蛋白の大動脈壁移行度の上昇する事を認め得た。
- (2) 動脈壁障害時には、リポ蛋白の壁移行度の増大する事を証した。
- (3) 脂血症、粥状硬化症乃至アリルアミン等による動脈壁障害条件に於いて、 $I^{131}$  標識アルブミンの大動脈壁移行度は健常に比して大差なかつた。
- (4)  $I^{131}$ 標識カイロミクロンの大動脈壁移行は僅少であるとみられる。

### 論文の審査結果の要旨

動脈硬化症、殊に粥状硬化症の発生並びに進展に、血清低比重リポ蛋白の上昇が重視されていることは周知の通りである。粥状硬化動脈に沈着せる脂質の由来に関しては、尚問題が残されており、血清脂質がリポ蛋白の形で動脈壁へ移行するという仮説を支持するものが多いが、これを直接検討せる報告をみない、標識リポ蛋白を使用する事により、この観察は可能となるが、その際、血清リポ蛋白の脂質部分は、低比重リポ蛋白と高比重リポ蛋白の間で、又血清と血球の間で交換現象の存在する事が知られている。従

って脂質部分に標識を附する事は、特定クラスのリポ蛋白の動脈壁への実際の移行を検索するに適しない。

そこで著者は、交換現象のない蛋白部分に  $I^{131}$  で標識せる血清低比重リポ蛋白並びに高比重リポ蛋白を家兎静脈内に注射し、各リポ蛋白の大動脈壁移行につき検索し、大動脈壁ホモジネートの三塩化醋酸沈澱部に放射能を検出し、 $I^{131}$  標識リポ蛋白が、対照として使用した  $I^{131}$  標識アルブミンと同様、大動脈壁内に移行する事を認めた。著者は更に、短期間のコレステロール投与による脂血症、長期間投与によるコレステロール粥状硬化症、並びにアリルアミン投与を行った家兎において、 $I^{131}$  標識低比重リポ蛋白の大動脈壁移行度を検索し、これらが何れも  $I^{131}$  標識低比重リポ蛋白の壁移行を亢進、殊に粥状硬化大動脈において著明に亢進する事を認めた。一方、これらの条件を附与せる家兎において、 $I^{131}$  標識血清アルブミンの大動脈壁移行度は健常に比し大差を認めなかった。又  $I^{131}$  標識オレイン酸を投与せる家兎を使用して、血漿カイロミクロンの大動脈壁移行が僅少である事を示唆する成績を得た。

以上要するに、著者は  $I^{131}$  標識リポ蛋白を用いて血清リポ蛋白が動脈壁に移行する事を認め、その際、脂血症、粥状硬化症、動脈壁障害等が血清低比重リポ蛋白の動脈壁移行を亢進せしめ、粥状硬化症の進展増悪を来たす可能性を示し得たもので、粥状硬化症の発生機序解明に資する所大なるものと考える。