



Title	Familial type I hyperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C-II deficiency
Author(s)	Yamamura, Taku
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32883">https://hdl.handle.net/11094/32883</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	山 村 卓
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 0 5 8 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 8 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 6 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	アポ蛋白 C-Ⅱ欠損に起因する家族性Ⅰ型高リポ蛋白血症
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 阿部 裕 教 授 田中 武彦

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

血中にカイロミクロンの著明なうっ滞を示す高リポ蛋白血症について、従来知られている古典型とは異なる亜型を発見したので、その病態・成因を解析するとともに、遺伝関係を検討した。

### 〔症 例〕

症例は乳び血清を主訴とする15才と13才の兄妹で、両親はいとこ婚である。自覚症状はなく、現症でも何ら異常所見を認めない。空腹時の血清脂質でコレステロール値は正常範囲であるがトリグリセライド (TG) は1000mg/dl 以上もの高値を示している。

### 〔方 法〕

血漿リポ蛋白の分析はポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動法 (PAGE)、超遠心法、ヘパリン・マンガン沈澱法を用いた。アポ蛋白は超遠心法により分離したリポ蛋白を脱脂し、PAGEを用いて分析した。アポ蛋白 C-Ⅱ (apo C-Ⅱ) は別の高脂血症症例の超低比重リポ蛋白 (VLDL) から PAGEにより精製した。

Postheparin lipolytic activity (PHLA) はEdiolを基質に、ヘパリン静注後血漿を酵素源として用い、1 M NaClによる障害の有無により、lipoprotein lipase (LPL) と hepatic triglyceride lipase (H-TGL) とに分離測定した。LPLの血清 activator 量はモルモットのヘパリン静注後血漿を用いて測定し、基準血清の activator 量を100単位として各検体の測定結果を単位数で表わした。

### 〔成 績〕

本症例では著明な高TG血症があり、リポ蛋白分画ではカイロミクロンの増加が認められ、I型高リポ蛋白血症のリポ蛋白パターンを呈していた。両親、姉の血清脂質、リポ蛋白分画には異常を認めなかった。

カイロミクロンとVLDLのアポ蛋白の分析で、本症例においてapo C群のうちC-II成分が選択的に欠損していた。このapo C-IIはI型高リポ蛋白血症の古典例(LPL欠損症)では欠損していない。

症例のPHLAではLPL活性の著しい低下が認められたが、両親、姉のLPL活性は正常であった。現在、apo C-IIはLPLのactivatorとしての機能が知られている。本症例におけるLPL活性の低下が、LPLの欠損によるものか、賦活役をしているapo C-IIの欠損によって活性が発現しないものであるのかを明らかにする必要がある。そこで測定系に正常人血清を添加したところLPL活性の著明な改善が示され、さらに血清の代りにapo C-IIを単独で添加しても同程度の活性が認められた。LPL欠損症の症例や両親ではこのような活性の回復は認められなかった。この実験結果は、本症例ではLPLそのものは正常人と同様に存在しており、その活性もapo C-IIの存在下では正常人と差がない、すなわち、LPL欠損症ではないことを示すものである。しかしながら、LPLが存在している反面、そのactivatorが欠損しているため、外因性の脂肪をinactiveなLPLでは処理できず、LPL欠損症と同様の高カイロミクロン血症を呈していると判断される。

両親は血清リポ蛋白、PHLAに著変を認めないが、いとこ結婚であり、その男・女の2子に高TG血症が出現していることから、本疾患は常染色体性劣性遺伝し、両親はヘテロ接合体で患者はホモ接合体と考えられる。そこで両親のapo C-II量を検索した。VLDLアポ蛋白のPAGEによるデンシトメトリーのピーク面積から求めたapo C-II/apo C-III比は両親で健常者の約50%に低下していた。また血清中のLPL-activator量も両親では健常者の約60%にすぎなかった。この結果は、両親のapo C-II量は本症のヘテロ接合体として正常人の半分に減少していることを示すものである。

#### [総括]

- 1) 血中にカイロミクロンがうっ滞し、I型高リポ蛋白血症のリポ蛋白パターンを示す症例の中に、従来の古典型であるLPL欠損症とは異なる亜型を発見した。
- 2) LPLのactivatorであるapo C-IIが本症例で遺伝性に欠損しているため、カイロミクロンをinactiveなLPLでは処理できず高カイロミクロン血症を呈すると考えられる。
- 3) 本疾患は常染色体性劣性遺伝の形式で遺伝する。
- 4) 本症のヘテロ接合体では、血清apo C-II量の減少を認めるが、LPLの活性化には支障なく高脂血症を発症するには至らない。一方、apo C-IIを欠損しているホモ接合体のみがLPLを活性化できず、LPL欠損症と同様の高カイロミクロン血症を呈する。

### 論文の審査結果の要旨

高カイロミクロン血症を呈する高脂血症として従来よりリポ蛋白リパーゼ欠損症が知られている。

この論文は高脂血症におけるアポ蛋白の注意深い分析から、高カイロミクロン血症の中に、リポ蛋白リパーゼの欠損が原因ではなく、そのactivatorとされているアポ蛋白C - IIの欠損が本質的な病因である新らしい疾患を見つけ、その病態・遺伝について検討を加えたものである。本研究により、アポ蛋白C - IIが生体内において実際にリポ蛋白リパーゼの活性化因子として機能しており、カイロミクロンの処理に不可欠なものであることが実証された。また本疾患が常染色体性劣性遺伝することも証明された。

これらの成果はリポ蛋白代謝、アポ蛋白の機能に関する研究にきわめて重要な知見を提供するものとして評価される。