

Title	コレステリルエステル転送活性完全欠損に起因する高HDL血症におけるリポ蛋白代謝の研究
Author(s)	山下, 静也
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36556">https://hdl.handle.net/11094/36556</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="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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【19】

氏名・(本籍)	やま 山	した 下	しず 静	や 也
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8254	号	
学位授与の日付	昭和63年5月23日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	コレステリルエステル転送活性完全欠損に起因する高HDL血症におけるリポ蛋白代謝の研究			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 田中 武彦 教授 熊原 雄一			

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

近年、高比重リポ蛋白(HDL)は疫学的研究により虚血性心疾患患者で低値を示し、動脈硬化の防御作用を有すると考えられてきた。しかし、その生体内での脂質蓄積防御機序は必ずしも明らかではなく、われわれはHDLが著しく高値を示す高HDL血症においても、動脈硬化等の脂質蓄積を示す症例が存在することを見出し、高HDL血症は必ずしも好ましい状態ではないことを報告してきた。本研究では、高HDL血症症例のリポ蛋白代謝異常およびその発症機序を、特にHDLと他のリポ蛋白間でのコレステリルエステル転送反応を中心に解析し、HDLの生体内における生理的役割を明らかにすることを目的とした。

#### 〔対象と方法〕

対象は3家系の高HDL血症患者であり、発端者は全例男性で、血清HDL-コレステロール(HDL-C)値は150mg/dl以上を示した。3家系とも遺伝性が確認されている。血清脂質は酵素法、HDL-Cはヘパリン-Ca<sup>2+</sup>法、アポ蛋白は一元免疫拡散法にて測定し、リポ蛋白は分離および分析超遠心法にて分画した。患者血清はさらに高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析した。Post-heparin lipolytic activity (PHLA)は、ヘパリン50単位/kgを静注後15分で採血し、リポ蛋白リパーゼ(LPL)および肝性リパーゼ(H-TGL)活性を分別測定した。コレステリルエステル転送活性(CETA)は、コレステリルエステル部分を<sup>3</sup>HでラベルしたHDL<sub>2</sub>をdonor、超低比重リポ蛋白(VLDL)+低比重リポ蛋白(LDL)分画をacceptorとして、血清10μl添加後のHDL分画の放射活性の減少速度を測定し、%表示した。

#### 〔成績〕

発端者3例の血清総コレステロールは227-360mg/dlで、HDL-Cは157-254mg/dlと著しい増加を認めた。血清トリグリセライドは2例で増加、1例では正常値であった。血清アポ蛋白では、アポA-I、A-II、C-III、Eの増加を認めた。分離超遠心法による分析では、LDL分画のコレステロールは減少しており、HDL亜分画ではHDL<sub>2</sub> (1.063<d<1.125 g/ml) のみにおいて増加を認め、特にコレステリルエステルの蓄積が著明であった。HDL<sub>2</sub>分画ではアポ蛋白Eの増加も認められた。

HPLCにより、リポ蛋白の溶出パターンを見ると、LDLのピークは正常に比べて低く、右方への移動が見られ、逆にHDLのピークは著しく高く、左方への移動が認められた。これらの事実から、LDLの粒子径は正常より小さく、逆にHDLの粒子径は著明に拡大していることが明らかになった。さらに、分析超遠心法より、リポ蛋白のSchlieren patternを観察すると、LDL粒子の比重には著明な heterogeneityが見られ、またその分布は正常コントロールよりも明らかに小さく重い方向に変移していた。

PHLAではLPL活性は一定の傾向を示さず、HDL<sub>2</sub>→HDL<sub>3</sub>の代謝に関与すると考えられているH-TGL活性も全例で正常値を示した。

これらの患者でCETAを測定すると、全例完全欠損しており、高HDL血症の成因はCETA完全欠損にあることが判明した。また、ヘテロ接合体と考えられる症例では正常との中間値を示し、CETA低下の遺伝性を確認した。

#### 〔総括〕

CETA完全欠損に起因する高HDL血症の3家系を発見し、そのリポ蛋白像の解析により下記の結果を得た。

- 1) CETA完全欠損症例では、HDLはコレステリルエステルに富み、著明な粒子径の拡大を認めた。また、LDLは粒子径の著しい heterogeneity を認め、主たる粒子は正常よりも著しく縮小していた。
- 2) コレステリルエステル転送蛋白は、HDLから他のリポ蛋白へのコレステロールの転送を促進し、これの活性低下・欠損はHDLのみならずLDLの物理的・科学的特性に変化を生ぜしめ、特異なりポ蛋白代謝像を招来させることを明らかにした。

以上により、ヒトにおいてはHDLはコレステリルエステル転送蛋白を介してコレステロールをVLDLやLDLに転送することによって、コレステロールの輸送系において重要な役割を果たしていることが示された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、コレステリルエステル転送活性 (CETA) の完全欠損に起因する高HDL血症を世界に先がけて発見し、そのリポ蛋白代謝異常について検討したものである。その結果、CETA完全欠損症例では高比重リポ蛋白 (HDL) はコレステリルエステルに富み、著明な粒子径の拡大を示すこと、ま

た、低比重リポ蛋白（LDL）は粒子径が著しく不均一で、主たる粒子の分布は正常よりも著しく小さい方向に偏位していることを明らかにした。CETAの欠損がHDLのみならずLDLの物理的・化学的特性に変化を生ぜしめ、特異なりポ蛋白代謝像を招来させることを明らかにした本研究は、生体内でのコレステリルエステル転送機構の生理的意義を解明するための重要な知見を提供するものであり、学位に値する業績と認められる。