



Title	伴性劣性魚鱗癬患者の低比重リポ蛋白（LDL）代謝に関する研究
Author(s)	中村, 正
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36574
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	なか 中	むら 村	ただし 正
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 2 4 8	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	伴性劣性魚鱗癬患者の低比重リポ蛋白（LDL）代謝に関する研究		
論文審査委員	（主査）		
	教 授 垂井清一郎		
	（副査）		
	教 授 吉川 邦彦	教 授 熊原 雄一	

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

伴性劣性魚鱗癬（RXLI）は先天性代謝異常に基き魚鱗様皮膚所見と角膜混濁を呈する疾患である。本症では Steroid Sulfatase が欠損しており、その結果強い陰荷電を有する Cholesterol Sulfate が血中及び組織中に増加することが知られているが、臨床症状との関連は必ずしも明らかにはされていない。本研究では Cholesterol の主なキャリアーである low density lipoprotein（LDL）の Cholesterol Sulfate 増加による質的異常についてリポ蛋白粒子径の測定や脂質、アポ蛋白組成の分析によって明らかにするとともに、さらに本症における LDL の細胞レセプターへの結合能についても検討し、Cholesterol Sulfate 増加の意義について考察した。

〔方法ならびに成績〕

対象は 9 家系 14 例の RXLI 患者で、RXLI carrier 4 例、尋常性魚鱗癬 4 例及び健常正脂血男性 2 例と比較検討した。RXLI、RXLI carrier は患者の末梢リンパ球の Dehydroepiandrosterone Sulfate Sulfatase 活性の測定により確定した。

1) 血清脂質及びアポ蛋白値

患者血清総コレステロール（TC）は $156 \pm 28 \text{ mg/dl}$ とやや低値を示した。血清トリグリセライド（TG）は 4 例で軽度から中等度の増加を示した（ $150 \sim 365 \text{ mg/dl}$ ）。アポ蛋白では ApoB が $99 \pm 17 \text{ mg/dl}$ と正常であったが、ApoB/TC 比は、 0.63 ± 0.11 と対照 0.52 ± 0.07 に比し有意に高値であった（ $p < 0.01$ ）。

2) 患者 LDL のリポ蛋白泳動度の変化。

ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動を用いて検討したところ、RXLI全例に移動度の増加を認め対照の平均値を基準とすると泳動度は平均約28%増加していた。しかしRXLI carrier, 尋常性魚鱗癬では泳動度に変化はなかった。

3) LDL分画の脂質・アポ蛋白分析

RXLIでは遊離コレステロール(FC), コレステロールエステル(CE), リン脂質(PL)ともに正常対照に比し著明に減少していたが、それに反してTGは増加傾向を示した。組成比では、CEは $37 \pm 4\%$ と正常対照 $41 \pm 2\%$ に比し有意に低値($P < 0.01$), TGは $18 \pm 7\%$ と正常対照 $10 \pm 2\%$ に比し有意に高値であった($P < 0.001$)。比較対象である尋常性魚鱗癬では脂質値は全体に低値を示すものの組成比には異常を認めなかった。RXLIのLDL中のApoB濃度は正常と差は認めなかったが、CEが低値であるため、ApoB/CE比は 1.21 ± 0.19 と対照 0.73 ± 0.05 に比し有意に高値であった($P < 0.001$)。薄層クロマトグラフィーにて分画したリン脂質組成では、対照に比しホスファチジルコリン(PC)増加、スフィンゴミエリン(SM)は減少しており、SM/PC比は 0.38 ± 0.11 と対照 0.61 ± 0.09 に比し有意に低値であった($P < 0.01$)。Sephadex LH-20カラムとガスクロマトグラフィーの組み合わせでCholesterol Sulfate定量したところ、対照では検出し得ないのに対しRXLIではCholesterol量の1.0~2.3%と著増していた。高速液体クロマトグラフィーを用いてLDL粒子サイズを検討したところ、本患者のLDLは正常者とはほぼ同様の溶出パターンを示した。

4) 患者LDLのLDL receptorへの結合能。

Goldsteinらの方法により正常人の培養皮膚線維芽細胞と正常人由来の ^{125}I -LDL $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の結合に対し、Cholesterol Sulfateが増加し陰性荷電の増加した患者のCold LDL添加の影響をリジン残基をアセチル化したアセチルLDLの添加の影響と比較検討したが、アセチルLDL添加ではまったく阻害を示さなかったがRXLIのLDLは阻害を示した。即ちアセチルLDLはLDLレセプターに全く結合しないのに反し、同様に陰性荷電を持つRXLIのLDLは結合能が変化しないことが明らかとなった。

〔総括〕

1) RXLI患者では全例でLDLの泳動度が増加しており、これはLDL粒子径の変化ではなく、Cholesterol Sulfateの増加であることが示された。

2) 本患者のLDLはCholesterol Sulfateの増加に伴い、CEの減少、TGの増加ApoB/TC比の上昇、SM/PC比の低下といった著しい脂質・アポ蛋白組成の異常を示すことが明らかとなった。

3) 陰性荷電の増加した本患者LDLは同様の泳動変化を示すアセチルLDLと異なってLDLレセプターへの結合能を有することが明らかとなり、脂質部分の荷電の変化はレセプター結合能に影響しないことが推察された。

論文の審査結果の要旨

Steroid Sulfatase 活性の欠損を伴う伴性劣性魚鱗癬は、主に皮膚角化異常との関連について検討されてきたが本症において血中に増加する Cholesterol Sulfate については十分に分析されていない。本研究は Cholesterol Sulfate の血中での担体であり、生体内での Cholesterol 転送や異化に最も重要な低比重リポ蛋白 (LDL) の変化を詳細に検討したものである。本症では、Cholesterol Sulfate の増加に伴い、LDL の陰性荷電が増すとともに、LDL 分画における脂質・アポ蛋白組成が著しい異常を呈することを初めて明らかにした。

近年動脈硬化発症機序としてリポ蛋白の質的異常が重要視されているが、本研究によって本症の LDL が生体内で見い出された数少ない修飾 LDL のひとつであることが明らかにされ、本症でみられる角膜混濁などの脂質蓄積の発現機序との関連において重要な知見を与えるものであり、学位に値する研究である。