

Title	Detection of Two Species of Low Density Lipoprotein Particles in Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency
Author(s)	酒井, 尚彦
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37373
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"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	さか 酒	い 井	なお 尚	ひこ 彦
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9 4 8 8	号	
学位授与の日付	平成 3 年 2 月 4 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	Detection of Two Species of Low Density Lipoprotein Particles in Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency (コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) の低比重リポ蛋白形成における役割 - CETP 欠損症をモデルとした解析 -)			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎	(副査) 教授 鎌田 武信	教授 岡田伸太郎	

論文内容の要旨

【目 的】

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) は各リポ蛋白粒子間の非極性脂質 (コレステリルエステル, トリグリセライド) 及びリン脂質の転送, 交換反応を促進しており, リポ蛋白代謝に大きく関与している。

近年, 当教室において CETP 欠損症が発見され, それらの患者においては高比重リポ蛋白 (HDL) におけるコレステロールの蓄積のみならず低比重リポ蛋白 (LDL) にも異常が存在することが明らかにされた。LDL は動脈硬化惹起リポ蛋白の 1 つであり, その量的増加, 質的異常によって高率に動脈硬化性疾患を合併する。本研究では CETP 欠損症の LDL 代謝異常を分析し, LDL 代謝における CETP の役割を明らかにすると共に LDL 形成過程を明らかにしたので報告する。

【方 法】

症例は 45 歳の男性と 54 歳の女性。血清総コレステロールは 300, 275 mg/dl, HDL コレステロールは 236, 175 mg/dl。コレステリルエステル部分を ^{14}C でラベルした HDL₂ を donor, 超低比重リポ蛋白 (VLDL + LDL) 分画を acceptor として測定した CETP 活性は両者とも欠損していた。LDL の密度勾配超遠心法による分画は臭化ナトリウム, 塩化ナトリウムの比重液にて密度勾配を作成した後, 1 ml ずつ 16 分画に分画した。LDL の粒子サイズは 2-16% ポリアクリルアミドグラディエントゲル (2-16% PAG) 電気泳動にて, ラテックスビーズ (380 Å), サイログロブリン (170 Å), フェリチン (122 Å) を Standard とした標準曲線より粒子径を求めた。リポ蛋白のアポ蛋白組成は 2-16% PAG 電気泳動後, イムノブロッティング法にて検討した。

【成 績】

超遠心法で分画したLDL分画全体(1.019 - 1.063 g/ml)を2-16%PAG電気泳動すると、正常者のLDLは平均273 Åの均一なバンドを呈するのに対し、CETP欠損症のLDLは直径230 Åから290 Åにかけて数本のバンドからなり、その平均粒子径は縮小していた。このLDL分画全体を密度勾配超遠心にて16分画に分画しそのコレステロール分布を検討すると、正常者のLDLは比重1.030から1.046 g/mlの狭い範囲に鋭いピークを持って分布するのに対して、CETP欠損症のLDLは比重1.025から1.053 g/mlにかけて明瞭なピークを持たずほぼ均等に分布していた。CETP欠損症の各比重分画では正常者と比較して、コレステリルエステルの比率が低下し、トリグリセライドと蛋白の比率が増加していた。各比重分画に含まれるリポ蛋白粒子の粒子サイズを検討すると、正常者ではそれぞれ一本のLDLバンドが存在し、このバンドは比重の増加と共に連続的に粒子径が縮小した。即ち、正常者のLDLは1種類の粒子集団から成ると思われた。これに対して、CETP欠損症の各比重分画にはサイズの異なる2本のLDLバンドが存在し、それぞれのバンドが正常者のLDLと同様に比重の増加と共にそのサイズを縮小した。即ち、CETP欠損症では2種類のLDL粒子集団が存在した。このCETP欠損症の2種類のLDLは共にアポBを有することがイムノプロットングにて確認された。LDLと同様にCETP欠損症の中間比重リポ蛋白(IDL)分画(1.006 - 1.019 g/ml)にもLDLの最も軽い比重分画に連続した2種類の粒子が存在していた。

【総括】

CETP欠損症のLDL粒子はトリグリセライド含量が多く、逆にコレステリルエステル含量が少ないこと、CETP欠損症においては2種類のLDL粒子が存在することが明らかとなった。これらの結果より、アポB含有リポ蛋白はサイズの異なる2種類の粒子として分泌され、CETPはHDLからアポB含有リポ蛋白にコレステリルエステルを転送することによって最終的により大きく均一なLDL粒子を形成する役割を担っていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、現在生理的意義の明らかでないコレステリルエステル転送蛋白(CETP)の欠損症を発見し、そのリポ蛋白代謝異常を詳細に分析することによって、高比重リポ蛋白の代謝及び低比重リポ蛋白(LDL)の形成にCETPが重要な役割を有していることを初めて見いだしたものである。

この結果、LDL粒子の形成におけるコレステロール輸送の役割が明らかとなった。学位に値する価値ある研究と判断される。