

Title	原発性胆汁性肝硬変症にともなうコレステロール逆転送系異常
Author(s)	平岡, 久豊
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37582">https://hdl.handle.net/11094/37582</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">〈a href="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">〈/a〉</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)	ひら 平	おか 岡	ひさ 久	とよ 豊
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9602	号	
学位授与の日付	平成3年3月14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	原発性胆汁性肝硬変症にともなうコレステロール逆転送系異常			
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 田川 邦夫			

## 論文内容の要旨

### (目的)

高比重リポ蛋白 (HDL) は末梢組織から肝細胞へコレステロールを輸送するコレステロール逆転送系において重要な役割を担っており, HDLの異常な高値がコレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 欠損や肝性トリグリセライドリパーゼ (HTGL) の低下に基づくコレステロール逆転送系の障害によることを私たちは報告してきた。原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) においてもしばしばHDLコレステロールの増加を認めるが, その成因はいまだ明らかでない。本研究は高HDL血症を呈したPBC症例のリポ蛋白異常を分析するとともに, コレステロール逆転送系に関与する諸因子の検討によってその成因を考察せんとするものである。

### (方法ならびに成績)

対象はPBC11症例。HDLコレステロールはヘパリンカルシウム沈澱法により測定し, 各リポ蛋白分画は超遠心法で分離した。アポE表現型は等電点電気泳動により判定した。高HDL血症を呈した症例に関しては, アポ蛋白分析をSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動により行い, リポ蛋白粒子サイズをグラディエントポリアクリルアミドゲル電気泳動で測定した。リポ蛋白リパーゼと肝性トリグリセライドリパーゼ (HTGL) 活性は当教室で開発した酵素法により測定し, HTGLの蛋白量についてはEnzyme Immunoassayにより定量した。また, CETP活性はAlbersらの方法に準じて測定した。

HDLコレステロールが90mg/dlを越える高HDL血症を11例中7例で認めた。これらの高HDL血症例ではHDLの主要アポ蛋白であるアポA-I濃度は2例を除き正常であったが, アポEは全例で著明な増加を示した。7例中5例でアポE表現型は正常型 (E3/3) を示し, HDLコレステロール値

は97~148mg/dlに増加していた。一方、きわめて著しくHDLコレステロールの増加した(244,263mg/dl) 2例はレセプターへの結合能が悪いと考えられているアポE 2/2という異常型を示した。アポE 3/3をともなう高HDL血症ではHDL<sub>2</sub>分画(1.063~1.125 g/ml)のコレステロールエステルが著増しその粒子は正常と比べて大粒子化していた。アポE 2/2の2例ではLDL分画(1.019~1.063 g/ml)にアポA-Iを主とするHDL 1様の粒子とアポEを主とするHDLc類似の粒子が存在しており、両者ともコレステロールエステルリッチなリポ蛋白であった。

HTGL活性は正常HDLコレステロール値を示す1例とアポE 2/2の1例を除きいずれも低値を示した。HTGLの蛋白量も測定し得た4例とも低下しており、活性の低値が酵素蛋白量の低下に起因していることが強く示唆された。CETP活性は1症例を除いた10例で亢進していた。特に著しい高HDL血症を呈したアポE 2/2症例では71~82%/10 $\mu$ l/18hrと正常の4~5倍の高値を示していた。

(総括)

- 1) 今回検討したPBC症例では11例中7例と高頻度に高HDL血症を認めた。
- 2) 正常アポE (アポE 3/3) を有する高HDL血症の5例は97~148mg/dlのHDLコレステロール値を示し、HDL 2分画にはコレステロールエステルを多く含む大粒子HDLが認められた。またHTGLは全例低下していた。このような病態は、私たちが“Marked Hyper-HDL<sub>2</sub>-Cholesterolemia Associated with Premature Corneal Opacity”として報告したHTGLの低下に基づく原発性高HDL血症において見られるものと類似した。
- 3) さらにアポE異常(アポE 2/2)をともなった2例ではHDLコレステロールがきわめて高値(244,263mg/dl)を呈しており、LDL分画にはHDL<sub>1</sub>類似のアポA-Iを主とする粒子に加え、CETP欠損症の際に出現するHDLc類似のコレステロールエステルリッチなアポEを主とする異常リポ蛋白が増加していた。
- 4) 欠損や低下により高HDL血症を生じるとされているCETP活性は、逆にほとんどすべてのPBC症例で高値を示し、CETP欠損症例と同様のHDL粒子を有したアポE 2/2症例ではさらに著しく亢進していた。

以上のことから、PBCではHTGL活性の低下を一つの基盤とするコレステロール逆転送系の障害によって高HDL血症が発症し、さらにアポEやアポB/Eレセプターへの親和性が低いアポE 2/2表現型を有する例ではアポEを介した肝臓へのリポ蛋白の取り込みに異常を生じるためコレステロール逆転送系の障害がますます増幅されると考えられた。また、CETP活性の亢進はコレステロール逆転送系の異常に対する代償的な変化と推定された。コレステロール逆転送系、特に末梢組織からコレステロールをくみ出した後の肝臓への転送過程においてCETPのみならず、HTGLないしアポEを介したHDLそのものの取り込みも重要であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、黄色腫などの脂質蓄積症状をしばしばともなう原発性胆汁性肝硬変症（PBC）において、高比重リポ蛋白（HDL）の増加をとめないやすいこと、およびそのリポ蛋白異常が肝性トリグリセライドリパーゼ（HTGL）活性の低下やコレステロールエステル転送蛋白（CETP）欠損に起因する原発性高HDL血症に類似することを明らかにした。またこの際、HTGLの蛋白量、活性はともに著しく低下するが、CETP活性は逆に亢進することを見いだした。さらに、リポ蛋白レセプターに対する結合能が低下した異常アポEを有する例にPBCが発症するとHDLの異常が一層著明となることを示した。

以上、PBCにおけるリポ蛋白代謝の検討により、HDLコレステロールを肝臓へ運ぶコレステロール逆転送系の最終過程において、HTGLやアポEを介したリポ蛋白の取り込みがCETPとともに重要な役割を担っていることを明らかにした。HDL代謝に新しい知見を与えるものであり、学位に値すると考えられた。