

Title	スクアレンエポキシダーゼ阻害剤NB-598のアポリポタンパク質B分泌に及ぼす影響
Author(s)	佐藤, 俊彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39407
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	佐藤俊彦
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 11951 号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	スクアレンエポキシダーゼ阻害剤 NB-598のアポリポタンパク質B分泌に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 中川 八郎
	(副査) 教授 岡本 光弘 教授 吉川 和明

論文内容の要旨

【目的】

スクアレンエポキシダーゼ (EC 1.14.99.7) は、スクアレンを酸化して2,3-オキシドスクアレンを生成する反応を触媒する酵素であり、コレステロール生合成系の重要な調節酵素である。哺乳類のスクアレンエポキシダーゼの特異的阻害剤であるNB-598は、イヌにおいて主に低比重リポタンパク質 (LDL) 量を著しく低下させることによって血清総コレステロール濃度を減少させることが知られている。一方、NB-598は、HepG2細胞のトリアシルグリセロール合成を抑制しないにもかかわらず、NB-598をイヌに連続投与すると、血清トリアシルグリセロール濃度を54%低下させるとともに、トリアシルグリセロール含有リポタンパクを著しく減少させることが観察された。

その原因を探ることを目的として、本研究では、ヒト肝癌細胞であるHepG2細胞からのコレステロール、トリアシルグリセロール、およびアポリポタンパク質B (apoB) の培地中への分泌に及ぼすNB-598の影響を検討した。

【方法ならびに成績】

全体を通して対照化合物としては3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) レダクターゼの阻害剤であるL-654,969を用い、それぞれの化合物について1 μ Mの濃度でHepG2細胞を18時間処理した。その結果、L-654,969はコレステロールの分泌を28%抑制したが、トリアシルグリセロールの分泌を抑制しなかった。一方、NB-598はコレステロールの分泌を36%抑制したことに加えて、トリアシルグリセロールの分泌をも26%抑制した。両阻害剤は、細胞内コレステロール含量をNB-598で21%、L-654,969で17%、とほぼ等しく減少させたが、細胞内トリアシルグリセロール含量は減少させなかった。また、L-654,969はapoB及びトリアシルグリセロールの培地中への分泌を抑制しなかった。それとは対照的に、NB-598による脂質分泌の抑制は、44%のapoB分泌の減少をともなっていた。尚、アポリポタンパク質A-I (apoA-I) の分泌に関しては、両阻害剤とも影響を及ぼさなかった。そこで、さらに³⁵S-メチオニンによるパルスチェイス法を用いてapoA-I及びapoBの合成に対する阻害剤の影響を検討したところ、チェイス20分後では、放射標識されたapoBのほとんどは細胞内に存在しており、その条件下でNB-598は細胞内及び培地中に含まれるapoBに取り込まれた放射活性の合計を変化させなかった。チェイス120分後では、対照群の細胞のapoB中に取り込まれた放射活性の75%は培地中に分泌されており、その条件下でNB-598は培地中へ分泌されるapoBの量を36%減少させた。細胞内の放射活性はチェイス20分後、および120分後のいずれにおいてもNB-598によって変化しなかった。一方、L-654,969は、チェイス20分後、チェイス120分後のいずれにおいても細胞内あるいは培地

中の apoB の量を変化させなかった。尚, 対照群でも, NB-598処理 HepG 2 細胞でも新たに分泌された apoB の再取り込みが起らなかったことを確認した。また, [³⁵S]-メチオニン標識 apoA-I の量は細胞内であれ, 培地中であれ, NB-598, あるいは L-654,969によって影響を受けなかった。

【総括】

以上の結果より, HMG-CoA レダクターゼ阻害剤である L-654,969は, HepG 2 細胞から分泌される apoB 含有リポタンパク質にしめるコレステロール含有量を低下させることにより, HepG 2 細胞からのコレステロール分泌を抑制するのに対し, スクアレンエポキシダーゼ阻害剤 NB-598は, HepG 2 細胞から分泌される apoB 含有リポタンパク質粒子数を減少させることによってコレステロール分泌のみならずトリアシルグリセロール分泌をも抑制していることを見いだした。さらに NB-598による apoB 分泌減少の原因は, apoB の合成抑制や新生リポタンパク質の再取り込みにあるのではなく, 新生 apoB の細胞内での分解促進にあることを明らかにできた。これらの効果は, コレステロール合成抑制による LDL レセプターの増加とともに NB-598の脂質低下作用に寄与しているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は, コレステロール生合成系の調節酵素であるスクアレンエポキシダーゼの特異的阻害剤 NB-598が, あらたに合成されたアポリポプロテイン B の細胞内での分解を促進することによって肝細胞からのアポリポプロテイン B の分泌を減少させ, その結果トリアシルグリセロールの分泌をも抑制することを明らかにした。

従って, 本論文は, 脂質制御機構の解明に寄与するところが大きいと考えられ, また, 高脂血症の治療薬開発のための基礎的知見として重要であると考えられる。よって, 本論文は, 学位に値するものと認める。