

Title	Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects : A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity
Author(s)	新井, 武志
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39612
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 >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	あら 新 井 たけ し 武 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 5 7 1 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 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	Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects - A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity - (肥満における低HDLコレステロール血症発症の成因についての検討 - コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) の増加と体脂肪量との関連 -)
論文審査委員	(主査) 教授 松沢 佑次 (副査) 教授 谷口 直之 教授 萩原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

肥満者において、高比重リポ蛋白質 (HDL) コレステロールの低下することが知られている。これまで中性脂肪水解酵素であるリポプロテインリパーゼ (LPL) の低下によるHDL産生の減少や肝性リパーゼ (HTGL) の上昇による異化の促進が推察されてきたが、必ずしも一定の見解はない。一方、コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) はHDLのコレステリルエステルを超低比重リポ蛋白 (VLDL) や低比重リポ蛋白 (LDL) に転送する蛋白で、生体内のコレステロール輸送における重要な調節蛋白であり、動脈硬化の防御機構であるコレステロール逆転送系の key enzyme と考えられている。

本研究では、肥満者のHDL代謝について検討し、低HDLコレステロール血症発症の成因について、コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) との関連について検討した。

【方法】

対象は肥満者30名 (女性17名, 男性13名)。年齢は 44 ± 14 歳, 体重は 87 ± 14 kg, body mass index (BMI) は 33.1 ± 4.8 kg/m²。血清脂質は、酵素法。HDLコレステロールは、ヘパリンカルシウム沈澱法。アポ蛋白は、一元免疫拡散法。リポ蛋白は、分離超遠心法。CETP活性は、¹⁴Cでコレステリルエステル部分をラベルしたHDLをdonorとし、 $d < 1.060$ g/mlのリポ蛋白をacceptorとするAlbersらの方法により、CETP蛋白量はモノクローナル抗体を用いた酵素免疫吸着によるSatoらの方法により測定した。LPL, HTGL活性は野崎らの方法に従った。体脂肪量及び脂肪分布は全身CT法により測定した。また肥満女性4名に2ヶ月間、20Kcal/kgの食事療法を行い、CETPの変化を検討した。

【成績】

肥満群のHDLコレステロールは40.1mg/dLで、性別、年齢をマッチさせた正常体重者 (コントロール群) の57.9mg/dLに比べ、有意に低値であった。アポ蛋白はアポB, C IIが有意に高値であった。分離超遠心法によるリポ蛋白分析では、HDL₂分画のコレステロールが減少していることが明らかとなった。肥満群でCETP活性および蛋白量, HTGL活性は有意に増加し、LPL活性は有意に低下した。肥満群において、CETP, LPL, HTGL活性とHDLコレステロールとの相関の検討したところ、CETP活性とHDLコレステロールとの間には有意な負の相関が認められた。この相関はLPL, HTGLを固定した偏相関分析でも認められた。CETPは肝臓, 脾臓,

脂肪組織、小腸などから分泌され、特に哺乳類では脂肪組織が重要な産生組織であることから、体脂肪とCETPとの関係を検討した。CETPは体重、BMI、体脂肪量、皮下脂肪面積と有意な正の相関を示した。即ち、CETPは体脂肪量の増加とともに増加することが明らかとなった。さらに肥満女性4名に2ヶ月間、20Kcal/kgの食事療法を行ったところ、体重減少（体重は平均84kgから79kgに、BMIは平均33.9kg/m²から31.7kg/m²に低下）とともに、CETPの有意な低下が認められた。

【結語】

肥満者にみられるHDLコレステロールの低下は、CETP増加によるHDL中のコレステロールの、他のリポ蛋白への転送亢進であることが明らかとなった。CETPの血中濃度は脂肪組織量と相関しており、脂肪組織における同蛋白の合成亢進を介して血中リポ蛋白代謝に影響する可能性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、肥満者にみられるHDLコレステロールの低下がコレステリルエステル転送蛋白（CETP）の増加によるものであることを明らかにしたものである。

肥満者では正常体重者に比べCETPの増加が認められた。CETPとHDLコレステロールには有為な負の相関が認められ、肥満者のHDLコレステロールの低下がCETPの増加によるものであることを示した。さらに、脂肪組織はCETPの主要な産生組織であることから、体脂肪とCETPとの関係を検討し、全身CT法にて測定した体脂肪量及び腹部の皮下脂肪面積とCETPに有意な正の相関が認められることを示した。また、減量による体脂肪量の減少に伴い、CETPの減少することを示した。これらの結果より、過剰に蓄積した脂肪組織、特に皮下脂肪でのCETP産生が、肥満者でのCETP増加をもたらすことを示した。

CETPは動脈硬化防御機構の一つであるコレステロール逆転送系のkey proteinと考えられ、肥満で認められる低HDLコレステロール血症の臨床的意義を考える上で、本論文は示唆に富む研究であり、学位に値すると考える。