



Title	Increased Serum Remnant Lipoproteins in Patients With Apolipoprotein E7 (Apo E Suita)
Author(s)	柳, 光司
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40899
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	柳 光 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 3 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 7 月 7 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 Serum Remnant Lipoproteins in Patients With Apolipoprotein E7 (Apo E Suita) (アポリポ蛋白 E7 (アポ E7) 症例における血清レムナントリポ蛋白の増加に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 荻原 俊男 教 授 堀 正二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

アポリポ蛋白 E (apo E) はカイロミクロン, 超低比重リポ蛋白 (VLDL), 高比重リポ蛋白 (HDL) の構成アポリポ蛋白であり, LDL receptor や apo E receptor との相互作用を介して, リポ蛋白代謝に重要な働きをしている。apo E には主として E4, E3, E2 と呼ばれる isoform が存在している。そのうち apo E2 は LDL receptor への結合活性が低下しており, apo E2 のホモ接合体 (apo E2/2) の変異を有する例では, レムナントリポ蛋白が蓄積する III 型高脂血症が発症することが知られている。山村らによって, 頻度の低い変異として apo E7 (apo E Suita) が発見され, この変異も E2 と同様, LDL receptor への結合活性が低下していることが報告されているが, 本変異を有する症例における病態やリポ蛋白代謝異常については充分検討がなされていない。本研究では, apo E7 症例におけるリポ蛋白代謝異常を明らかにすることを目的とした。

【方法ならびに成績】

正脂血症 200 例, 高脂血症 235 例の apo E の表現型を, VLDL 蛋白の等電点電気泳動後 Coomassie Brilliant Blue C-250 染色法もしくは neuraminidase 処理血清の等電点電気泳動後 immunoblot 法にて判定。この中から apo E7 症例 7 例を見出し, その家系調査で見つかった 5 例を加えて計 12 例で検討した。表現型は 11 例が apo E7/3, 1 例が apo E7/4 であった。apo E7 遺伝子だけを増幅する allele-specific primer を用いた PCR 法の検討では, 12 例とも同じ apo E7 (apo E Suita) 遺伝子を有するヘテロ接合体であった。apo E7 症例の頻度は高脂血症群では 2.6%, 正脂血症群では 0.5% と高脂血症群で高値であった。apo E7 症例 12 例中 40 歳以上の 7 例 (A 群) は全例高脂血症 (糖尿病合併例 2 例, 耐糖能異常を合併した肥満者 1 例, 他に肥満者を 1 例含む) で, 40 歳以下の 5 例 (B 群) は全例正脂血症であり, 加齢, 肥満, 耐糖能異常が apo E 症例における高脂血症の発症を促進することが示唆された。なお, A 群中糖尿病を有する 2 例は脂質蓄積症状であるアキレス腱の肥厚と虚血性心疾患 (重症 3 枝病変) を合併していた。超遠心法によるリポ蛋白分析では, 健常者に比し, VLDL 分画中のコレステロール (Ch) 値が A 群で有意に高く (36 ± 22 mg/dl), B 群においても高値 (13 ± 3 mg/dl) であった。また中間比重リポ蛋白 (IDL) 分画中の Ch 値は, 健常者に比し, A

群 (14 ± 7 mg/dl), B (15 ± 9 mg/dl) 群とも有意に高値であった。ポリアクリルアミドゲルによるリポ蛋白電気泳動では、中間体リポ蛋白 (レムナントリポ蛋白) の蓄積を意味する midband が12例中11例に認められ、うち2例はⅢ型高脂血症に見られるような broad β パターンを示していた。以上の結果より, apo E7 ヘテロ接合体の血清中において、動脈硬化を促進するレムナントリポ蛋白が蓄積していることが示された。外因性コレステロール, トリグリセライドの担体である apo E の異常 (apo E2/2) を基盤とするⅢ型高脂血症では、食事療法に対する反応が良好であることが知られている。そこで、A 群の4例にコレステロールおよびカロリーを制限した食事療法を施行した。Ⅲ型高脂血症と同じく、食事療法に対する反応はきわめて良好で、血清総コレステロール値は 287 ± 22 mg/dl から 199 ± 29 mg/dl へ有意に低下、血清総トリグリセライド値は 302 ± 170 mg/dl から 172 ± 61 mg/dl へ低下した。

【総括】

本研究により、apo E7 ヘテロ接合体では、apo E 2/2を基盤として発症するⅢ型高脂血症に類似したリポ蛋白像を呈し、高脂血症例のみならず正脂血症例でも、カイロミクロンおよび VLDL の代謝が障害され、動脈硬化を促進するレムナントリポ蛋白が血清中に増加していることが示された。また、apo E7 ヘテロ接合体における高脂血症の発症にはⅢ型高脂血症と同じく加齢、耐糖能障害、食事、肥満などが関与しており、これらの患者では食事療法に対する反応性が良好であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

アポリポ蛋白 E (アポ E) はカイロミクロン, VLDL, レムナントリポ蛋白の構成アポ蛋白であり、特にレムナントリポ蛋白の代謝に重要な働きをしていると考えられている。アポ E には複数の isoform が存在し、そのうちアポ E2 は wild type (アポ E3) に比し、リポ蛋白受容体への結合活性が低下しており、その結果アポ E2 ホモ接合体では、レムナントリポ蛋白が蓄積するⅢ型高脂血症が発症することが知られている。アポ E7 (アポ E Suita) は本邦において虚血性心疾患患者から発見されたアポ E 変異で、アポ E アミノ酸残基の244番と245番目のグルタミン酸がともにリジンに置換して正電荷が4単位増加し、アポ E2 と同様 LDL 受容体への結合活性も低下している。しかしアポ E7 は比較稀な変異であり、本変異を有する症例における病態やリポ蛋白代謝異常については明らかにされていない。本研究はアポ E7 ヘテロ接合体の臨床的特徴とリポ蛋白代謝異常を検討したものである。

アポ E7 ヘテロ接合体の高脂血症発症には加齢、耐糖能異常、肥満等の後天的因子が関わっており、特に糖尿病合併例では脂質蓄積症状であるアキレス腱肥厚と虚血性心疾患を合併していることを示した。一方食事療法に対する反応は良好であり、速やかにリポ蛋白代謝異常が改善することを示した。またアポ E7 症例では高脂血症症例のみならず、正脂血症例でもレムナントリポ蛋白が増加しており、VLDL, IDL 分画のコレステロール増加が存在することを示した。

本研究により、apo E7 ヘテロ接合体では、apo E2/2を基盤として発症するⅢ型高脂血症に類似したリポ蛋白像を呈し、高脂血症例のみならず正脂血症例でもレムナントリポ蛋白の代謝が障害され、動脈硬化を惹起するレムナントリポ蛋白が血清中に増加していることが明らかになった。本研究はアポ E7 という比較稀な変異症例について詳細な臨床的、実験的分析をおこなったもので、動脈硬化に対するレムナントリポ蛋白代謝異常の重要性を認識させるものであり、学位に値すると考えられる。