<原 著>

高比重リポ蛋白 (HDL) 亜分画のコレステロール 濃度の臨床的検討

入江 昇* 矢野 芳和* 本間 康彦* 原 勉*
竹内 一郎* 中谷 矩章* 五島雄一郎**

<要 約> HDL を超遠心法並びに沈降法の併用により HDL₂ と HDL₃ の二亜分画に分離し、各々の亜分画中の CH 値を健常者、高脂血症者および虚血性心疾患患者を対象として測定し、以下の成績を得た。

1. 健常男性の HDL・CH 値は $50 \pm 12 \text{ mg/dl}$ 、女性 $57 \pm 11 \text{ mg/dl}$ で女性が男性に比較し有意に高値であった。
2. 健常男性の HDL₂・CH 値は $20.8 \pm 8.3 \text{ mg/dl}$ 、女性 $27.5 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ で、女性が男性に比較し有意に高値であった。一方 HDL₃・CH 値は男性 $27.8 \pm 6.2 \text{ mg/dl}$ 、女性 $30.2 \pm 7.6 \text{ mg/dl}$ で男女差をほとんど認めなかった。以上の成績より HDL・CH 値の性差は主に HDL₂・CH 値の差に起因していると思われる。
3. HDL₂・CH/HDL・CH は男性 0.42 ± 0.08 、女性 0.48 ± 0.09 で、女性が有意に高値であった。
4. HDL₂・CH 値は男女において血清 TG 濃度と、男性において肥満度と負の相関を認め、さらに HDL・CH 値と正の相関を認めたが、HDL₃・CH 値は血清 TG 濃度と相関を認めなかった。以上の事実より HDL₂・CH が TG代謝と密接な関連性を有していることが示唆された。
5. IIb 型および IV型高脂血症者は健常者に比較し有意に HDL・CH 値および HDL₂・CH 値が低値であった。しかし IIa 型高脂血症者では HDL・CH 値の低下を認めなかった。
6. 虚血性心疾患患者の HDL・CH 値、さらに HDL₂・CH 値および HDL₃・CH 値すべて健常者に比し有意に低下していた。

はじめに

従来より動脈硬化性疾患の発生および進展に関与する危険因子として高血圧症、高脂血症等が多数の疫学的研究、臨床実験により証され報告されてきた。高脂血症に関してはこれ迄 Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL・CH)の血中での増加の意義が強調されてきた。しかし近年リポ蛋白代謝の研究の急速な進歩に伴い High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL・CH) 濃度と動脈硬化症の発生との関連性が脚光を浴びてきた。つまり Miller & Miller¹⁾ が血清 HDL・CH 値と生体内 CH プールとの間に負の相関のある事実を報告し、さらに Gordon ら²⁾ および Rhoads ら³⁾ が虚血性心疾患患者の HDL・CH 濃度が健常者に比較し有意に低値である成績を報告し、また血清 HDL・CH 濃度が高値である家

族性高 α リポ蛋白血症が一般に長寿である事実⁴⁾ などより、HDL の抗動脈硬化作用が示唆されている。ところで HDL は比重により少なくとも二個以上の亜分画より構成されていると考えられており、一般的には HDL₂ (d, 1,063~1,125) と HDL₃ (d, 1,125~1,210) の二分画に分離され、それぞれの生理的意義および代謝につき検討されている⁵⁾⁶⁾。最近 Schaefer ら⁵⁾ は HDL₂ の組成は蛋白部分43%、脂質57%、一方 HDL₃ は蛋白58%、脂質42%で HDL₃ が HDL₂ に比較し脂質部分が少ないと報告している。また HDL₂ と HDL₃ との生理的機能の相違も推察されており、HDL₂・CH 濃度が男性に比較し女性が高値であること、HDL₂・CH/Apo A-1は HDL₂ より HDL₃ で高値とされているが、虚血性心疾患患者の HDL・CH/Apo A-1が低下している事実より HDL₂ が HDL₃ に比較し抗動脈硬化作用が強いことが示唆されている⁷⁾⁸⁾。また遊離 CH が比較的多い HDL_{2b} が⁹⁾、さらに球状の HDL より円板状の HDL に抗動脈硬化作用が強いとする考えもある。しかし赤血球と HDL とのインキュベーションの検討では HDL₃ がより赤血球

* N. Irie, Y. Yano, Y. Honma, T. Hara, I. Takeuchi, N. Nakaya: 慶応大学内科

** Y. Goto: 東海大学内科
受付日1980. 3. 24.

膜より CH を除去する能力がある報告もあり¹⁰⁾, それぞれの HDL 亜分画の生理的機能の差異は未だ不明の点が少ない. そこで HDL・CH を HDL₂CH と HDL₃・CH との亜分画に分離測定することは HDL の抗動脈硬化作用を解明する上で重要である.

本稿ではまず健康男女の HDL₂・CH および HDL₃・CH 濃度を検討し, 次に高脂血症者と虚血性心疾患患者において同様に HDL 亜分画の CH 値を測定し比較検討した.

1. 対象および方法

対象は慶応健康相談センター受診者および慶応病院内科外来通院患者の男性89名, 女性39名の計128名である. なお脂質代謝に影響を与える薬剤を服用している者は対象より除外した. これら対象者を健康者群, 高脂血症群および虚血性心疾患群の三群に分け, 比較検討した. 健康者としては特に自覚症状を有さず, 肝機能検査, 腎機能検査, 空腹時血糖値など一般諸検査で異常を認めず, また心電図も正常で, かつ正脂血症者のみとした. 高脂血症群は血清総 CH 値が220mg/dl 以上, または血清 TG 値が150mg/dl 以上の者とし, 高脂血症分類はWHOの基準により診断した. また虚血性心疾患は心電図でST-T に虚血性変化を伴う者とした.

採血はすべて早朝空腹時に行い, 4℃, 1500G で血清分離し, 血清 CH 値, トリグリセライド (TG) 値および HDL・CH 値を測定した. CH はオートアナライザー法, TG は Fletcher 法で測定し, HDL は Lipid Research Clinics Program の方法¹¹⁾に準じた沈降法で分離した. つまり血清 2ml とヘパリン 0.08ml (400単位) (ノボヘパリンナトリウム) とを混合後, 1M MnCl₂ 0.1 ml を添加混合し, 30分間水槽に静置し, 1500G, 30分, 4℃で遠心分離し, HDL 分画を上清に得, その CH 値をオートアナライザー法で測定した. 一方 HDL 亜分画の分離法は図1に示す如く超遠心法と沈降法との併用で分離した. すなわちまず血清4.5ml に比重1,006の生理的食塩水を重層し, 超遠心法(Beckman L 5-65, 40.3ローター, 40000 RPM, 18時間, 4℃)にて Very Low Density Lipoprotein (VLDL) を分離し, その下層を前述のヘパリン・Mn* による沈降法で LDL を除去し, その上清を比重1.125に調製した塩化ナトリウム溶液で18時間透析し, その後, 超遠心法(40.3ローター, 40000 RPM, 24時間, 4℃)で上層に HDL₂, 下層に HDL₃ 分画を得て, それぞれの分画の CH 濃度を測定した. そ

図1 HDL₂・CH, HDL₃・CH の分離法

こで得られた HDL₂・CH 濃度と HDL₃・CH 濃度との比と先に測定した HDL・CH 値より血清 HDL₂・CH, HDL₃・CH 濃度を算出した. なお本法の塩化ナトリウムで比重1.125に調製した溶液で得た HDL₂・CH 値, HDL₃・CH 値は従来 Havel らの方法, すなわち Solid KBr で比重を1.125に調製し得た測定値と強い相関を認め, 本法の妥当性は確認した.

2. 成績

健康者群は男性34名, 女性17名で年齢, 肥満度, 血清総 CH 値および TG 値は表1に示す如くである. HDL・

表1 健康男女群の HDL-CH および HDL 亜分画 CH 値

	Male (n=34)	Female (n=17)
Age	43±9	42±13
Obesity index (%)	1.4±13	-0.9±10
Cholesterol (mg/dl)	173±21	180±23
Triglyceride (mg/dl)	92±26	78±23
HDL・CH (mg/dl)	50±12	57±11**
HDL ₂ ・CH (mg/dl)	20.8±8.3	27.5±6.6***
HDL ₃ ・CH (mg/dl)	27.8±6.2	30.2±7.6
$\frac{\text{HDL} \cdot \text{CH}}{\text{CH}}$	0.29±0.07	0.32±0.07
$\frac{\text{T} \cdot \text{CH} - \text{HDL} \cdot \text{CH}}{\text{HDL} \cdot \text{CH}}$	2.71±0.89	2.38±0.78
$\frac{\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}}{\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}}$	0.76±0.30	0.96±0.37
$\frac{\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}}{\text{HDL} \cdot \text{CH}}$	0.42±0.08	0.48±0.09*
$\frac{\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}}{\text{HDL} \cdot \text{CH}}$	0.58±0.08	0.53±0.09*
(M±SD) * P<0.05 ** P<0.02 *** P<0.01		

CH 値は男性 $50 \pm 12 \text{mg/dl}$, 女性 $57 \pm 11 \text{mg/dl}$ で諸家らの報告⁸⁾¹²⁾と同様, 女性が男性に比較し有意に高値であった ($p < 0.02$). また動脈硬化の進展度を示す一指標と考えられる $T \cdot \text{CH} - \text{HDL} \cdot \text{CH} / \text{HDL} \cdot \text{CH}$ は男性 2.71 ± 0.89 , 女性 2.38 ± 0.78 で女性が高値の傾向を示した. さらに $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ 値は男性 $20.8 \pm 8.3 \text{mg/dl}$, 女性 $27.5 \pm 6.6 \text{mg/dl}$ で女性が男性に比較し有意に高値であった ($p < 0.01$). 一方 $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ 値は男性 $27.8 \pm 6.2 \text{mg/dl}$, 女性 $30.2 \pm 7.6 \text{mg/dl}$ で $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ とは異なり男女差を認めなかった. なお $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ と $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ との比は男性 0.76 ± 0.30 , 女性 0.96 ± 0.37 で女性が高値を示し, また $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ の総 $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ に対する割合は男性 42%, 女性 48% と女性が有意に高値であった ($p < 0.05$) (表 1).

次にこれら総 $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値, $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ および $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ 値間の相関関係および血清 CH 値, TG 値, 肥満度との相関を検討し, それぞれの相関係数を表 2 に示す. $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値は血清総 CH 値と相関を認めなかったが, 血清 TG 値, 肥満度と男女共に有意な負の相関を認めた (男性 $p < 0.01$, 女性 $p < 0.05$). $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$

値は男性で $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ と同様血清 TG 値, 肥満度と有意な負の相関を認め ($p < 0.01$) (図 2), さらに興味あることに総 $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値と強い正の相関を認めた ($p < 0.01$). なお女性においても肥満度と相関を認めなかった以外ほぼ男性と同様な傾向を示した (図 2). 一方 $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ 値は総 $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値と有意な相関を認めたが ($p < 0.01$), 血清 TG 値および肥満度とは相関を認めなかった. なお男性のみにおいて $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ 値と弱い相関を示した ($p < 0.05$). また $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH} / \text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ は男性で血清 TG 値および肥満度と有意な負の相関を ($p < 0.01$), $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値および $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ 値と正の相関を認めた ($p < 0.01$).

次に高脂血症群および虚血性心疾患群での $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ 値, $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ 値につき検討した (表 3, 表 4, 図 3). 今回対象としたⅡa 型高脂血症は血清 CH 値が男性 $258 \pm 21 \text{mg/dl}$, 女性 $258 \pm 24 \text{mg/dl}$ で軽度の CH 濃度の上昇を伴う高脂血症であった. $\text{HDL} \cdot \text{CH}$ 値は男性 $52 \pm 6 \text{mg/dl}$, 女性 $50 \pm 16 \text{mg/dl}$ で健常者群と差異を認めず, さらに $\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}$ 値, $\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}$ 値も健常者群と差を示さなかった. しかしⅡb 型およびⅣ型高脂血症

表 2 HDL・CH および HDL 亜分画 CH の相互間の相関係数およびその他のパラメーターとの相関係数

	CH	TG	Obesity index	HDL・CH	HDL ₂ ・CH	HDL ₃ ・CH
HDL・CH	-0.0926 -0.1616	-0.3060*** -0.4585*	-0.4077*** -0.3652*			
CHL ₂ ・CH	-0.1421 -0.2961	-0.3109*** -0.3966*	-0.4809*** -0.3583	0.8540*** 0.8263***		
HDL ₃ ・CH	-0.0063 -0.0300	-0.0499 -0.1800	0.0727 -0.0222	0.7572*** 0.7238***	0.3014** 0.2309	
HDL ₂ ・CH HDL ₃ ・CH	-0.1922 0.2493	-0.3248*** -0.2136	-0.4483*** -0.1935	0.4957*** 0.3024	0.8342*** 0.7717***	-0.1492 -0.4256**

Upper-Male, Lower-Female * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, *** $P < 0.01$

表 3 高脂血症および虚血性心疾患群における HDL・CH および HDL 亜分画 CH 値 (男性)

(Males)

	Healthy subj.	Hyperlipidemic subjects			I.H.D.
	(n = 34)	Ⅱa (n = 7)	Ⅱb (n = 19)	Ⅳ (n = 24)	(n = 3)
Cholesterol (mg/dl)	173 ± 21	258 ± 21***	261 ± 37***	188 ± 20***	199 ± 10***
Triglyceride (mg/dl)	92 ± 23	111 ± 15**	260 ± 134***	245 ± 108***	290 ± 268
HDL・CH (mg/dl)	50 ± 26	52 ± 6	41 ± 6***	42 ± 9**	30 ± 4***
HDL ₂ ・CH (mg/dl)	20.8 ± 8.3	20.1 ± 4.6	16.0 ± 4.8**	16.0 ± 5.5**	12.7 ± 3.9**
HDL ₃ ・CH (mg/dl)	27.8 ± 6.2	31.7 ± 4.9	26.2 ± 4.2	26.1 ± 5.5	17.0 ± 0.8***
HDL ₂ ・CH HDL ₃ ・CH	0.76 ± 0.30	0.66 ± 0.21	0.58 ± 0.13***	0.62 ± 0.22**	0.73 ± 0.11

(M ± SD) * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, *** $P < 0.01$

図2 HDL・CH 値および HDL₂・CH 値と血清 TG 濃度との相関

群では HDL・CH および HDL₂・CH 値が有意に健常者に比較し低下していた。つまりⅡb 型高脂血症群の男女の HDL・CH 値はそれぞれ $41 \pm 6 \text{mg/dl}$, $46 \pm 3 \text{mg/dl}$ で、また HDL₂・CH 値もそれぞれ $16.0 \pm 4.8 \text{mg/dl}$, $17.3 \pm 5.6 \text{mg/dl}$ と有意に低値を示した (HDL・CH, $p < 0.01$, HDL₂・CH, $p < 0.02$)。しかし HDL₃・CH 値は男女共に健常者と差を認めなかった。なお HDL₂・

CH/HDL₃・CH は男性で有意に低値であった ($p < 0.01$)。またⅣ型高脂血症群の男性においても HDL・CH 値 $42 \pm 9 \text{mg/dl}$, HDL₂・CH 値 $16.0 \pm 5.5 \text{mg/dl}$, HDL₂・CH/HDL₃・CH 0.62 ± 0.22 と有意に低下しており ($p < 0.02$)、HDL₃・CH 値はⅡb 型高脂血症群と同様に低下していなかった。また女性においても有意ではなかったが男性とほぼ同様な傾向を示した。

表 4 高脂血症および虚血性心疾患群における HDL・CH および HDL 亜分画 CH 値 (女性)

(Females)

	Healthy subj.	Hyperlipidemic subjects			
	(n = 17)	II a (n = 6)	II b (n = 3)	IV (n = 3)	I.H.D. (n = 8)
Cholesterol (mg/dl)	180 ± 21	258 ± 24***	275 ± 68*	190 ± 7	209 ± 38
Triglyceride (mg/dl)	78 ± 23	82 ± 18	324 ± 210	195 ± 47***	108 ± 50
HDL・CH (mg/dl)	57 ± 11	50 ± 16	46 ± 3***	47 ± 13	40 ± 10***
HDL ₂ ・CH (mg/dl)	27.5 ± 6.6	25.2 ± 12.2	17.3 ± 5.6**	22.3 ± 6.8	19.5 ± 8.1***
HDL ₃ ・CH (mg/dl)	30.2 ± 7.6	24.0 ± 7.3	28.3 ± 5.4	25.0 ± 6.3	20.6 ± 4.9***
$\frac{\text{HDL}_2 \cdot \text{CH}}{\text{HDL}_3 \cdot \text{CH}}$	0.92 ± 0.37	1.07 ± 0.35	0.68 ± 0.36	0.89 ± 0.18	0.99 ± 0.46

(M ± SD) *P < 0.05, **P < 0.02, ***P < 0.01

3. 考 案

近年リポ蛋白代謝の研究の進歩に伴い、各リポ蛋白の生理的意義が徐々に解明されつつあり、特に HDL・CH と動脈硬化性疾患との関連性が脚光を浴びている。Miller & Miller が¹⁾血清 HDL・CH 濃度と生体内 CH プールとの間に負の相関を認める成績を報告して以来、Gordon ら²⁾、Rhoads ら³⁾など多数の疫学的研究で HDL・CH が独立した虚血性心疾患の負の危険因子であることが確認されつつある。この HDL の抗動脈硬化作用の機序としては HDL が末梢組織に蓄積した CH を除去し、肝に転送し、CH を異化排泄する機序¹³⁾と末梢組織の受容体を介して LDL が組織内へ取込まれる過程を HDL が阻害する機序¹⁴⁾が推察されている。今回我々の成績も従来の報告と同様に HDL・CH 値は女性が男性に比較し高値であり、また II b 型、IV 型高脂血症、さらに虚血性心疾患患者群で低値を示した^{7) 8) 12)}。

ところで HDL・CH 濃度を増減させる因子は多数報告されているが、その詳細の機序は解明されていない。これらの機序を解明する上で以下の三つの観点よりの検討が重要と思われる。第一には HDL は主に Apo A-I、Apo A-II のアポ蛋白と脂質部分より構成されているが、HDL・CH 濃度の増減に伴いこれらのアポ蛋白がいかなる変動するかの検討、つまり HDL 自体の質的な構造上の変化を伴うか否かの検討である。次に HDL 中の CH のエステル比の検討である。第三に HDL は必ずしも単一なものではなく、最近では超遠心法、電気泳動法あるいはカラムクロマトグラフィーにより数個の亜分画に分離されており、それぞれの生理的意義の異なる可能性が示唆されている。したがってこれら亜分画の増減の検討が必要と思われる。そこで本稿では超遠心法

図 3 高脂血症群における HDL・CH および HDL₂・CH, HDL₃・CH 値

虚血性心疾患群の血清 TG 値は男性 290 ± 268mg/dl、女性 108 ± 50mg/dl で、HDL・CH 値は男性 30 ± 4mg/dl、女性 40 ± 10mg/dl と有意に低下しており (p > 0.01)、また HDL₂・CH 値もそれぞれ 12.7 ± 3.9mg/dl、19.5 ± 8.1mg/dl と有意に低下していた。さらに高脂血症の時の低 HDL・CH 血症の場合とは異なり、HDL₃・CH 値も男女それぞれ 17.0 ± 0.8mg/dl、20.6 ± 4.9mg/dl と有意な低値を認めた (p < 0.01)。

で比重1.063~1.125の HDL₂・CH と比重1.125~1.210の HDL₃・CH の二亜分画に分離し検討した。

健常男女の HDL₂・CH 値はそれぞれ 20.8±8.3mg/dl, 2.75±6.6mg/dl と女性が高値であり, HDL₃・CH 値はほとんど性差を認めず, HDL・CH 値の性差は主に HDL₂・CH 濃度の差に起因する成績を得た。これは Albers らの報告⁸⁾, Anderson ら⁹⁾の HDL を三分画に分離した成績, つまり HDL_{2a} および HDL_{2b} が女性で高値である成績と一致する。この HDL₂・CH 濃度の性差は Estrogen 等の性ホルモンの関与が最も考えられる。すなわち閉経前の女性の HDL₂・CH 値が高いこと¹⁵⁾, 外因性 Estrogen が HDL₂・CH 濃度を¹⁶⁾, また Apo A-I Apo A-II を高めること⁹⁾, さらに排卵期に HDL₂・CH 値が上昇する報告¹⁷⁾がある他, 最近 HDL₃ が Lipolysis の関与により HDL₂ に変換する代謝過程が推察されており⁶⁾, Estrogen が Lipoprotein Lipase 活性を高め¹⁸⁾ HDL₃ より HDL₂ への変換を促進させた機序が推察される。さらに Lipoprotein Lipase 活性が男性に比較し女性が高いこと¹⁹⁾も関与している可能性も考慮せねばならない。

HDL・CH 濃度と血清 TG 濃度, VLDL・TG 濃度と負の相関があることが報告されているが¹⁾²⁰⁾, 今回我々の成績でも同様負の相関を, さらに HDL₂・CH 値も血清 TG 濃度と負の相関を認めたが, HDL₃・CH 値とは相関を認めなかった。また IIb 型およびIV型高脂血症群でも HDL・CH 値, HDL₂・CH 値の低下を示し, HDL・CH 値, 特に HDL₂・CH 値が TG 代謝と強い関連性が示唆された。Apo A-I および Apo A-II が肝および腸管で合成され, 血中に円板状の HDL が放出され Lecithin Cholesterol acyltransferase の作用を介して球状の HDL に変換される代謝経路の他, 最近カイロマイクロンおよび VLDL が HDL に変換する仮説が提唱されている²¹⁾。さらに先に述べた如く, HDL₃ より HDL₂ への変換に LPL が関与している報告が⁶⁾, また Nikkila ら²²⁾は HDL・CH と LPL と強い相関のある事実を報告しており, さらに運動により HDL・CH 値に HDL₂・CH 値が上昇するとされており²³⁾, HDL・CH 値と血清 TG 値との関連性は主に HDL₂・CH が血清 TG 値と相関のあることを反映しており, この関連性は主に LPL 活性を介しての機序が最も強く推察された。

次に虚血性心疾患群で従来の報告⁷⁾¹²⁾と同様 HDL・CH 値の低下を認め, HDL の亜分画の検討では高脂血症群とは異なり, HDL₂・CH 値, HDL₃・CH 値両者共に低下しており, この発現機序は高脂血症時に生ずる低

HDL・CH 血症のそれと異なる可能性が示唆された。しかし Albers ら⁷⁾は心筋硬塞患者でアポ蛋白を含め検討し, HDL・CH 値の低下, HDL・CH/Apo A-1の低下の成績を得, 彼等は HDL₃・CH より HDL₂・CH が低下していると推察している。虚血性心疾患での低 HDL・CH 血症の機序は不明であるが, 最近 Schaefer ら⁵⁾は HDL の代謝をアイソトープを用いて検討し, HDL の合成率はほぼ個体差がなく, 血中 HDL 濃度は主に分解速度に規定される成績を報告しており, その観点よりみると虚血性心疾患での低 HDL・CH 血症は分解速度の亢進に起因していることが推察される。

以上 HDL 亜分画の CH 値につき検討し, 女性で HDL₂・CH 値が高値で, また IIb 型, IV型高脂血症群で HDL₂・CH 値の低下を認め, HDL₂により抗動脈硬化作用が強いことが示唆されたが, 反面, 虚血性心疾患群では HDL₂・CH, HDL₃・CH 両者が低下しており, 各HDL 亜分画の抗動脈硬化作用の意義に関しては明確ではなく, この問題は今後課せられた大きな課題である。

4. 結 語

健常者, 高脂血症および虚血性心疾患患者を対象として, 超遠心法と沈降法の併用により HDL₂・CH 値, HDL₃・CH 値を測定し比較検討した。

1. 健常男性の HDL₂・CH 値は女性に比較し有意に低値であった。しかし HDL₃・CH 値は男女差を認めなかった。

2. HDL₂・CH 値は血清 TG 濃度, 肥満度と負の相関を, また HDL・CH 値と正の相関を認めた。

3. HDL₃・CH 値は HDL・CH 値と正の相関を認めたが, 血清 TG 濃度とは相関を認めなかった。

4. IIb 型およびIV型高脂血症は HDL・CH 値, HDL₂・CH 値の有意な低下を示した。

5. 虚血性心疾患群では HDL・CH 値, HDL₂・CH 値および HDL₃・CH 値の有意な低下を認めた。

(本稿要旨は第21回日本老年医学会総会で発表した。)

References

- 1) Miller, G.J. and Miller, N.E.: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet*, **1**: 16, 1975.
- 2) Gordon, T., Castelli, W.P., Hjortland, M.C.

- et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, **62**: 707, 1977.
- 3) Rhoads, G.G., Culbrandsen, C.L. and Kagan, A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *New Engl. J. Med.*, **294**: 293, 1976.
- 4) Glueck, C.J., Fallat, R.W., Millet, R. et al.: Familial hyper-alpha-lipoproteinemia. *Metabolism*, **24**: 1243, 1975.
- 5) Schaefer, E.J., Foster, D.M., Brewer, J.R. et al.: The composition and metabolism of high density lipoprotein subfraction. *Lipids*, **14**: 511, 1979.
- 6) Patsch, J.R., Gotto, A.M., Eisenberg, S. et al.: Formation of high density lipoproteins-like particules during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **75**: 4519, 1978.
- 7) Albers, J.J., Cheung, M.C. and Hazzard, W.R.: High density lipoproteins in myocardial infarction survivors. *Metabolism*, **27**: 4, 1978.
- 8) Cheung, M.C. and Albers, J.J.: The measurement of apolipoprotein A-I and A-II levels in men and women by immunoassay. *J. Clin. Invest.*, **60**: 43, 1977.
- 9) Anderson, D.W., Nichols, A.V., Lindgren, F.T. et al.: High density lipoprotein distribution. Resolution and determination of three major components in normal population sample. *Atherosclerosis*, **29**: 161, 1978.
- 10) Gottlieb, M.H.: A method for the increased extraction of cholesterol from human red blood cells by modified plasma lipoprotein. *Preparative Biochemistry*, **8**: 463, 1978.
- 11) Lipid Research Clinics Program Manual Laboratory Operation. Vol. 1 OHEW Publication No (NIH) 75-628, 1974.
- 12) 矢野芳和, 入江 昇, 五島雄一郎他: 高リポ蛋白 (HDL) の臨床的意義に関する研究 (第2報)—HDL コレステロール濃度の疫学的検討. *日本老年医学会雑誌*, **16**: 421, 1979.
- 13) Glomset, J.A.: The plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid Res.*, **9**: 155, 1968.
- 14) Stein, O. and Stein, Y.: High density lipoproteins reduce the uptake of low density lipoproteins by human endothelial cells in culture. *Biochem. Biophys. Acta*, **431**: 363, 1976.
- 15) Barclay, M., Barclay, R.K. and Skipski, V.P.: High density lipoprotein concentrations in men and women. *Nature*, **200**: 362, 1963.
- 16) Krauss, R.M., Lindgren, R.T., Ramcharan, S. et al.: Effects of estrogens and progestins on high density lipoproteins. *Lipids*, **14**: 113, 1979.
- 17) Barclay, M., Barclay, R.K., Skipski, V.P. et al.: Fluctuations in human serum lipoproteins during the normal menstrual cycle. *Br. Med. J.*, **2**: 245, 1975.
- 18) Apprelbaum, D.M., Brunzell, J.D., Hazzard, W.R. et al.: Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity. Selective decline in hepatic triglyceride lipase. *J. Clin. Invest.*, **59**: 601, 1977.
- 19) Huttunen, J.K., Ehnholm, C., Kekki, M. et al.: Post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjects and in patients with hypertriglyceridaemia: Correlations to sex, age and various parameters of triglyceride metabolism. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **50**: 249, 1976.
- 20) Nichols, A.: Human serum lipoproteins and their interrelationships. *Adv. Biol. Med. Phys.*, **11**: 115, 1967.
- 21) Tall, A.R. and Small, D.M.: Current concepts. Plasma High-Density Lipoproteins. *New Engl. J. Med.*, **299**: 231, 1978.
- 22) Nikkilä, E.A. and Hormila, P.: Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. Demonstration of increased high density lipoprotein concentrations. *Diabetes*, **27**: 1078, 1978.
- 23) Wood, P.D. and Haskell, W.L.: The effect of exercise on plasma high density lipoproteins. *Lipids*, **14**: 417, 1979.

Abstract

Quantitation of Cholesterol Levels in HDL Subfractions

Noboru Irie, Yoshikazu Yano, Yasuhiko Homma, Tsutomu Hara
Ichiro Takeuchi, Noriaki Nakaya and *Yuichiro Goto

Interest in human high density lipoprotein (HDL) has grown because of the finding that plasma HDL-cholesterol levels are negatively associated with the incidence of coronary heart disease. Classically, HDL has been divided in two density classes: HDL₂ (d, 1.063–1.125 mg/dl) and HDL₃ (d, 1.125–1.21 mg/dl). In the present study, HDL subfractions were separated by the precipitation and ultracentrifugal methods, and we have investigated cholesterol levels in HDL subfractions in healthy, hyperlipoproteinemic subjects and in patients with ischemic heart disease.

The results were obtained as follows:

HDL-cholesterol levels were significantly higher in healthy females than in males (males 50 ± 12 mg/dl, females 57 ± 11 mg/dl). HDL₂-cholesterol levels were 20.8 ± 8.3 mg/dl for men and 27.5 ± 6.6 mg/dl for women.

Females had also significantly higher HDL₂-cholesterol levels than males. On the other hand, healthy males and females had approximately similar HDL₃-cholesterol levels. Thus, this finding reported here

indicated that variations in HDL-cholesterol levels were largely due to changes in HDL₂-cholesterol levels.

The ratio of HDL₂-cholesterol to HDL₃-cholesterol was 0.42 ± 0.08 for men and 0.48 ± 0.09 for women. Females had significantly greater ratio than males.

In the invitation of the relationship of cholesterol levels in HDL subfractions to other lipid and lipoprotein parameters, inverse correlations were found between HDL₂-cholesterol and fasting plasma TG levels and obesity index. Furthermore, HDL₂-cholesterol were positively correlated with HDL-cholesterol. In contrast, no correlations were found with plasma TG levels and HDL₃-cholesterol levels. Accordingly, this present study suggests a relationship between the metabolism of TG and HDL₂-cholesterol.

Patients with hypertriglyceridemia, such as subjects with type IIb and type IV hyperlipoproteinemia, had significantly lower HDL-cholesterol and HDL₂-cholesterol levels than healthy subjects. However, type IIa hyperlipoproteinemia was not observed in the magnitude of HDL-cholesterol depression.

HDL-cholesterol levels were significantly lower in patients with ischemic heart disease than in healthy subjects. When divided into HDL subfractions, both HDL₂ and HDL₃-cholesterol levels were significantly diminished as compared to healthy subjects.

Department of Internal Medicine School of Medicine,
Keio University

* Department of Internal Medicine School of Medicine,
Tokai University