ヒト末梢血 monocytes のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 分泌能について*

村 勢 敏 郎** 岡 部 哲 郎** 山 形 一 雄**
山 田 信 博** 高 久 史 麿** 呉 東 進***
竹 内 一 郎**** 小 川 雄之亮*****

I. はじめに

最近, Mahoney ら¹⁾は組織マクロファージが, また Chait ら²⁾は末梢血中の単球が, 組織培養条件下にリポ蛋白リパーゼ (LPL) を分泌していることを報告している. マクロファージは動脈硬化巣に目立って認められることから, マクロファージの合成分泌する LPL が動脈硬化の成立に関与している可能性が推測されている. 本研究において, われわれはまず培養単球の LPL 分泌能について追試を行い, さらに家族性 I 型高脂血症と急性単球性白血病患者の単球 LPL 分泌能について検討を加えた.

II. 対象と方法

基礎検討には健康男子 2 名の単球を用いた. 家族性 I 型高脂血症は 2 歳の女兒 K. M. と 2 歳の男児 Y. O. で, 前者についてはすでに報告した³⁾. 急性単球性白血病患者 H. Y. は 47 歳の男性で, 末梢血中の白血球 31.1×10^3 個中の 76% が単球で, リゾチーム分泌は (+), しかしペルオキシダーゼ反応 (-) であることより幼若型であると考えられた.

単球の分離培養法については以下の通りである. 5~10 ml の血液をヘパリン採血し, 単球を分離

した. まず, 比重 1.077 の Ficoll-hypaque 液を用いて末梢単核リンパ球を分離し, 細胞浮遊液をプレートに添加して 37°C 2 時間放置後, 非付着細胞を除去し, プレートに付着した単球を 10% FBS 含有 F-10 メディウム中で一週間培養した.

培養液中のリパーゼ活性は Glycerol tri-[1-¹⁴]oleate を含んだ triolein のエマルジョンを基質として測定した⁴⁾.

III. 結果および考察

健康男子から得られた単球培養液中には明らかなリパーゼ活性を検出し得た. この酵素は血清因子によって約 14 倍活性化され, protamine sulfate (3 mg/dl) によって 73% 酵素活性が阻害された. また本酵素は heparin-Sepharose affinity chromatography に親和性をもち, カラムに吸着された酵素は, 1.5 M NaCl 溶液によって再び溶出された (Fig. 1). すなわち, 本研究は, 培養単球が LPL と極めて類似した, ないしは同一の性質をもつトリグリセリド加水分解酵素を産生分泌している, という最近の報告が事実であることを確認した.

LPL は脂肪組織や心筋などの諸臓器に分泌している. この酵素はヘパリンによって組織から遊離してくる性質がある. Table 1 は培養単球の LPL 分泌について検討した結果であるが, 単球の場合にはヘパリン非存在下でもメディウム中に LPL を積極的に分泌する, という特異な性質があることを確認した.

Figure 2 は単球培養液中の LPL 活性の測定

* 1983年1月, 日本動脈硬化学会 昭和57年度冬季大会において発表

** 東京大学医学部第三内科

*** 静岡県立中央病院小児科

**** 東京都立大久保病院内科

***** 名古屋市立大学医学部小児科

Fig. 1 単球培養液の heparin-Sepharose affinity chromatography. 培養液サンプルを 0.4 M NaCl, pH 7.4 の 5 mM veronal/HCl 緩衝液でみたしたカラム (0.65×3 cm) にアプライし、その後 0.7 M, 次いで 1.5 M NaCl 含有緩衝液で溶出し、溶出液中の LPL 活性を測定した⁴⁾。

Table 1 正常者 2 例の培養単球の LPL 分泌。一週間培養した培養液中の LPL 活性 (culture medium LPL activity) と、培養液採取後さらにヘパリン 2 U/ml 含有の培養液を加えて一時間放置後に培養液中に認められた LPL 活性 (heparin-releasable LPL activity)

	Culture medium LPL activity	Heparin-releasable LPL activity
C-1	5.1*	0.7
C-2	3.9	0.3

* n moles FFA/min/2×10⁵ cells

値を示したものである。LPL 欠損の I 型高脂血症 2 例ならびに急性単球性白血病患者 1 例の培養単球はいずれも LPL 分泌を示さなかった。LPL 欠損症においては従来から著明な高脂血症にもかかわらず動脈硬化が発症し難いことが知られており、本患者の単球の LPL 分泌能の欠損と考え併せて興味あることである。

CONTROL TYPE I HL Mo. LK

Fig. 2 高脂血症 I 型 (Type I HL), 単球性白血病 (Mo. LK) ならびに対照例の培養単球 LPL 活性。

謝辞：本研究の一部は文部省科学研究費一般 (C) 57570850 の研究補助金によった。

文 献

- 1) Mahoney, E. M., Khoo, J. C. and Steinberg, D.: Lipoprotein lipase secretion by human monocytes and rabbit alveolar macrophages in culture. Proc. Natl. Acad. Sci., **79**: 1639 (1982).
- 2) Chait, A., Iverius, P. H. and Brunzell, J. D.: Lipoprotein lipase secretion by human monocyte-derived macrophages. J. Clin. Invest., **69**: 490 (1982).
- 3) Go, T., Ohkubo, H., Mochizuki, Y., Murase, T. and Yamada, N.: Primary type I hyperlipoproteinemia: significance of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activity in heterozygotes of patients with familial lipoprotein lipase deficiency. J. Pediatr., **102**: 405 (1983).
- 4) Yamada, N., Murase, T., Akanuma, Y., Itakura, H. and Kosaka, K.: A selective deficiency of hepatic triacylglycerol lipase in guinea pigs. Biochim. Biophys. Acta, **575**: 128 (1979).

Summary

Studies on the Lipoprotein Lipase Secretion by Human Monocytes in Culture

Toshio MURASE*, Tetsuro OKABE*, Kazuo YAMAGATA*, Nobuhiro YAMADA*,
Fumimaro TAKAKU*, Tohshin GO**, Ichiro TAKEUCHI***
and Yuhnosuke OGAWA****

*The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo

**Department of Pediatrics, Shizuoka Central Prefectural Hospital

***Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Hospital of Ohkubo

****Department of Pediatrics, Nagoya City University Hospital

It has been reported that peripheral monocytes in culture synthesize and secrete lipoprotein lipase (LPL). In the present study, we have cultured peripheral monocytes from two healthy subjects and obtained the findings confirming that peripheral monocytes in culture produce and secrete a lipolytic enzyme. The enzyme secreted by them had the properties very similar to or identical with LPL. Cultured monocytes appear to be unique in that

they not only synthesize but spontaneously secrete LPL, even in the absence of heparin. We have also observed that monocytes from two subjects with primary LPL deficiency and a subject with acute monocytic leukemia did not secrete a significant amount of LPL.

Key words: lipoprotein lipase, monocytes.