家族性高コレステロール血症患者の

肝 HMG-CoA reductase 活性*

——肝生検材料による測定——

小 泉 順 二**	道 下 一 朗**	武 田 三 昭**
伊 藤 英 章**	嘉 門 信 雄**	酒 井 泰 征**
坂 井 健 志**	吉 村 陽**	上 野 敏 男**
馬 渕 宏**	竹 田 亮 祐**	

I. はじめに

家族性高コレステロール血症 (FH) の高低比重リポ蛋白 (LDL) 血症の原因は LDL 受容体の欠損であり¹⁾, 特に, 肝の LDL 受容体の欠損が重要と考えられている. しかし, 肝のリポ蛋白受容体の性質は十分に明らかにされておらず, 肝のコレステロール代謝が *in vivo* でどのように調節されているかは不明である. 今回, われわれは FH 患者の肝針生検材料を使用して, コレステロール合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase 活性を測定し, 肝でのコレステロール合成を検討した.

II. 対象と方法

肝疾患と疑われて入院した患者を対象とし, 朝食後絶食とし, 午後 2 時に経皮的肝針生検を施行した. 得られた肝組織の半量を組織診断のため使用し, 残りの約 5~10 mg 湿重量を HMG-CoA reductase 活性の測定に供した. Nicolau らの方法²⁾ に準じて肝をホモジナイズし, 遠心によりミクロゾーム分画を採取した. 緩衝液に溶解後 HMG-CoA reductase 活性を測定した³⁾.

脂質代謝に影響を与える疾患および薬物を使用

している患者と, 血清アルブミン値が 4 g/dl 以下の症例を除外した 13 例を以下の 3 群に分けて検討した. ヘテロ接合体性 FH を 1 群とし, 非 FH でコレステロール (CHOL) 200 mg/dl 以下でトリグリセライド (TG) 150 mg/dl 以下を正脂血症群, それ以上を高脂血症群とした.

III. 結 果

各群の年齢, Body mass index, HMG-CoA reductase 活性, 血清脂質, 血清アルブミンを Table 1 に示した. 各群間で HMG-CoA reductase 活性に有意差は認められなかった. しかし, ヘテロ FH は高い傾向を認め, 症例により大きな差があった. ヘテロ FH の 4 例中 2 例の活性は非常に高値であり正常の 6 倍であった.

全症例で HMG-CoA reductase 活性と, 各リポ蛋白との関係を検討してみると, 総 CHOL, LDL-CHOL と有意の正相関を認めた (Table 2). 肝障害の程度の指標としてみた血清アルブミン濃度とは $r=0.02$ で, 相関はみられなかった.

IV. 考 案

FH の肝の CHOL 合成を肝生検材料で検討した報告は Fujiwara の報告⁴⁾以来, 散見される^{5,6)}. それらによれば, FH の肝の CHOL 合成は高 CHOL 食により抑制されないと言われている. 一方, 常食下での CHOL 合成は, Khachadurian

* 1983年 7月, 第15回日本動脈硬化学会総会において発表

** 金沢大学医学部第二内科

Table 1 Hepatic HMG-CoA reductase activities, plasma lipids and albumin in heterozygous familial hypercholesterolemia

	Age yrs	BW/H ² kg/m ²	HMG-CoA Reductase pmol/min, mg	TCH mg/dl	LDL-C mg/dl	TG mg/dl	Plasma Albumin g/dl
A. Heterozygous Familial Hypercholesterolemia							
1.	54	22	126.1	317	160	267	4.53
2.	26	25	134.8	368	233	278	4.69
3.	54	19	17.0	296	176	176	4.45
4.	29	27	9.4	221	112	358	4.66
Mean±SE	41±8	23±2	71.8±33.9	301±31***	170±25***	270±37**	4.54±0.08
B. Hyperlipidemia (n=4)							
Mean±SE	34±5	23±0	25.2±4.0	234±16***	116±7***	236±39***	4.80±0.24*
C. Normolipidemia (n=5)							
Mean±SE	46±6	22±2	19.0±5.9	168±6	85±3	120±11	4.38±0.11

*: p<0.05, **: p<0.02, ***: p<0.01, (vs. normolipidemia)

Table 2 Correlation coefficients between HMG-CoA reductase activities and plasma lipoproteins

HMG-CoA reductase activity	Whole	VLDL	Cholesterol IDL	LDL	HDL	Triglyceride Whole
r	.715*	.360	.375	.732*	.056	.280

*: p<0.01

の3例のホモ FH の報告⁵⁾では低値, 正常, 高値と1例ずつで一定の傾向はみられていない。Zöllerらの報告⁶⁾も同様で一定の傾向はない。しかし, Hoegらの2例のホモ FH の報告⁷⁾では, 肝の HMG-CoA reductase 活性は低下していると述べられている。われわれの測定でも, ヘテロ FH ではあるが, HMG-CoA reductase 活性が高い例が2例, 正常が2例と一定の傾向がみられなかった。

血中 LDL-CHOL と肝の HMG-CoA reductase 活性の間には正相関が認められた。すなわち, 高 LDL 血症では肝の CHOL 合成は高まっていると思われる。ヘテロ FH においては, 肝細胞での LDL 受容体を介しての CHOL 合成の調節障害がその原因と考えられる。しかし, その程度は症例により異なり, ヘテロ FH の培養線維芽細胞での LDL 受容体活性でも症例間に差がある⁸⁾ように, 肝での CHOL 合成の調節にも同様の差があると思われる。

V. ま と め

ヘテロ FH 4 例を含む13例で肝 HMG-CoA

reductase 活性を肝針生検材料を用いて測定した。

1) ヘテロ FH 4 例のうち2例の HMG-CoA reductase 活性は正常の6倍の高値を示した。他の2例は正常であった。

2) 総 CHOL と LDL-CHOL は肝 HMG-CoA reductase 活性と正の相関を認めた。

以上より, ヘテロ FH では, 肝でのコレステロール合成への血中 LDL による調節障害があり, その程度は症例により異なる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Goldstein, J. L. and Brown, M. S.: The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. Med. Clin. North. Am., **66**: 335-362 (1982).
- 2) Nicolau, G., Shefer, S., Salen, G. and Mosbach, E. H.: Determination of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in man. J. Lipid Research, **15**: 94-98 (1974).
- 3) Koizumi, J., Mabuchi, H., Takeda, R. and Okamoto, H.: A possible translational control of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase induction by ML-236B (Compactin) in isolated rat hepatocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun.,

- 108: 240-246 (1982).
- 4) Fujiwara, T., Hirono, H. and Arakawa, T.: Idiopathic hypercholesterolemia: Demonstration of an impaired feedback control of cholesterol synthesis in vivo. *Tohoku J. Exp. Med.*, **87**: 155-167 (1965).
 - 5) Khachadurian, A. K.: Lack of inhibition of hepatic cholesterol synthesis by dietary cholesterol in cases of familial hypercholesterolemia. *Lancet* II, 778-780 (1969).
 - 6) Zoller, N., Keller, Ch. and Wiczorek, A.: Hepatic cholesterol synthesis in patients with familial hypercholesterolemia (FHC) proven by fibroblast culture. *Atherosclerosis*, **37**: 647-649 (1980).
 - 7) Hoeg, J. M., Demosky, S. J., Schaefer, E. J., Starzl, T. E. and Brewer, H. B.: Characterization of hepatic low density lipoprotein binding and cholesterol metabolism in normal and homozygous familial hypercholesterolemic subjects. *J. Clin. Invest.*, **73**: 429-436 (1984).
 - 8) Haba, T., Mabuchi, H., Yoshimura, A., Watanabe, A., Wakasugi, T., Tatami, R., Ueda, K., Ueda, R., Kametani, T., Koizumi, J., Miyamoto, S. and Takeda, R.: Effects of ML-236B (Compactin) on sterol synthesis and low density lipoprotein receptor activity in fibroblasts of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.*, **67**: 1532-1540 (1981).

Summary

Hepatic HMG-CoA Reductase Activities in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Junji KOIZUMI, Ichiro MICHISHITA, Mitsuaki TAKEDA, Hideaki ITO, Nobuo KAMON, Yasuyuki SAKAI, Takeshi SAKAI, Akira YOSHIMURA, Toshio UENO, Hiroshi MABUCHI and Ryoyu TAKEDA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Kanazawa, Kanazawa, Japan

Hepatic microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase (EC. 1. 1. 1. 34) activities were measured in 4 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH). Percutaneous needle liver biopsies were performed in 13 patients, who were classified into heterozygous FH group (n=4), hyperlipidemic group (>200 mg/dl in cholesterol, and/or >150 mg/dl in triglyceride, n=4) and normolipidemic group ($\leq$ 200 mg/dl in cholesterol, $\leq$ 150 mg/dl in triglyceride, n=5). The tissues were utilized for histological diagnoses and preparations of liver microsomes.

The mean $\pm$ SE of HMG-CoA reductase activities was 71.8 $\pm$ 33.9 pmoles/min, mg microsomal protein in heterozygous FH, 25.2 $\pm$ 4.0 in hyperli-

pidemic group and 19.0 $\pm$ 5.9 in normolipidemic group. There were no statistical significances among these three groups, but the activities in two patients with heterozygous FH showed very high levels (126.1 and 134.8). There was a significant correlation between HMG-CoA reductase activities and plasma cholesterol levels of low density lipoprotein ($r=0.723$, $p<0.01$). The activities did not significantly correlate with plasma albumin concentrations.

These results indicate that the regulation of hepatic cholesterol synthesis in vivo is impaired to various degrees in heterozygous FH.

Key words: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, Familial hypercholesterolemia, Needle liver biopsy.