各種疾患における血清「Proline-rich protein」値について*

船 越 三樹子** 佐々木 淳** 佐 田 禎 造***
荒 川 規矩男**

I. はじめに

Proline-rich protein (PRP) は脂質親和性を有する血清蛋白で, 1976 年佐田らにより Chyromicron 中に存在するアポ蛋白のひとつとして報告され¹⁾ 分離精製されたがその構造, 機能および臨床的意義に関しては全く解明されていない. 今回われわれは各種疾患の血清 PRP 濃度を測定した.

II. 対 象

対象とした疾患は肝疾患 39 名, 腎疾患 49 名, 虚血性心疾患 20 名, 糖尿病 27 名, 脳血管障害 22 名, 炎症性疾患 71 名, 高脂血症 77 名の計 277 名

で, 正常コントロールとして理学的, 血液生化学的に異常のない 17 歳から 86 歳までの成人 52 名を用いた.

III. 方 法

PRP 抗血清は $d > 1.215 \text{ g/ml}$ の血清を超遠心分離し, 4 M NaCl の存在下²⁾ に pH 7.4, 37°C にて 1 時間 Intralipid とインキュベーション後, Intralipid を 20,000 rpm (RPS-25 rotor), 35 分間遠心にて分離した. 分離した Intralipid は diethyl ether/ethanol=3:1 (vol/vol) にて脱脂し, Intralipid に吸着された蛋白は Sephacryl S-300 gelchromatography にて分離した. 得られた crude PRP

Fig. 1 Standard curve.

* 1985 年 1 月, 日本動脈硬化学会 昭和 59 年度冬季大会において発表

** 福岡大学医学部第二内科

*** 佐田循環器内科

Fig. 2 Concentration of serum PRP in normal controls. Values are mean $\pm$ SD.

Fig. 3 Serum PRP levels as a function of age. Values are mean $\pm$ SD.

は urea-PAGE にて分離後, PRP band を切り出し complete adjuvant と混じ, 家兎に免疫した。得られた抗血清はオクタロニー法にて血清と crude PRP 間に single band を形成した。また apo A-I, A-II, B, との cross reaction は認めなかった。

PRP 測定は一元免疫拡散法を用いた。測定用アガロースプレートは 1% 抗血清を用い, 測定用血清は 2 倍希釈後 5 μ l apply した。Fig. 1 に標準曲線を示す。横軸に血清 PRP 濃度, 縦軸に沈降輪直径をとり 2 乗グラフにプロットしたもので直線性がみられた。PRP 濃度はプール血清の PRP 濃度を 100 Unit/dl とし表わした。

Fig. 4 Effect of diet on serum PRP levels. Values are mean $\pm$ SD.

Fig. 5 Serum PRP levels in liver disease. Values are mean $\pm$ SD. * p < 0.02, ** p < 0.001 as compared to controls.

IV. 結 果

正常コントロールの血清 PRP 濃度は 105.9 ± 19.1 Unit/dl で男女間に有意差はみられなかった (Fig. 2)。正常コントロールを 16 歳から 40 歳, 41

Fig. 6 Serum PRP levels in renal disease. Values are mean $\pm$ SD. * $p < 0.001$ as compared to controls.

歳から 60 歳, 61 歳以上の 3 群に分け加齢による変化を比較したが各群間に有意差は見られなかった (Fig. 3). また食事の影響をみるため 19 名に朝食前と昼食後に採血し PRP 濃度の変化をみた. paired t test にて食後低下する傾向にあった ($p < 0.1$) が有意差はみられなかった (Fig. 4).

次に各疾患群における PRP 濃度をみた. 肝疾患では急性肝炎 83 Unit/dl ($p < 0.02$), 肝硬変症 50 Unit/dl と有意な低下がみられた ($p < 0.001$). 慢性肝炎では 95 Unit/dl と正常であった. 一方, 脂肪肝では 146 Unit/dl と有意に高値であった ($p < 0.001$) (Fig. 5).

腎疾患では, 血液透析導入前の慢性腎不全患者は平均 129 Unit/dl と有意に高値であった ($p < 0.001$) が維持血液透析患者は 107 Unit/dl と正常であった. またネフローゼ症候群では 146 Unit/dl と高値であった ($p < 0.001$) (Fig. 6).

虚血性心疾患では平均 133 Unit/dl ($p < 0.001$), 糖尿病では 120 Unit/dl ($p < 0.05$), 脳血管障害で

Fig. 7 Serum PRP levels in patients with ischemic heart disease, diabetes mellitus and cerebrovascular disease. Values are mean $\pm$ SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ as compared to controls.

は 144 Unit/dl ($p < 0.001$) といずれも有意に高値であった (Fig. 7).

また炎症性疾患では, 感染症 155 Unit/dl, SLE, RA などの膠原病 185 Unit/dl と著名な高値を認めた ($p < 0.001$). また Crohn 病でも 127 Unit/dl と有意に高値であった ($p < 0.01$) (Fig. 8).

最後に高脂血症についてみたところ, 高脂血症全体では平均 140 Unit/dl と有意に上昇していた ($p < 0.001$). 各タイプ別では IIa, IIb, IV 型それぞれ 141, 154, 137 Unit/dl といずれも有意に高値であった ($p < 0.001$) が, IIb 型が最も高値を示していた (Fig. 9).

V. 考 案

各疾患に対し血清 PRP 値を測定した. 血清 PRP 濃度は, 急性肝炎, 肝硬変症などの肝細胞障害で低く, 脂肪肝やネフローゼ症候群のような肝の蛋白合成能亢進状態では高値であることから PRP は肝で生合成されている可能性が示唆された.

Fig. 8 Serum PRP levels in inflammatory disease. Values are mean±SD. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ as compared to controls.

また、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症、糖尿病で高値を示していることから動脈硬化との関連性が考えられた。また、感染症や膠原病においても高値であることから炎症との関連性も示唆された。

Fig. 9 Serum PRP levels in hyperlipidemia. Values are mean±SD. * $p < 0.001$ as compared to controls.

文 献

- 1) Sata, T., Havel, R. J., Kotite, L. and Kane, J. P.: New protein in human blood plasma, rich in proline, with lipid-binding properties. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **73**: 1603-1067 (1976).
- 2) Weinberg, R. B. and Scanu, A. M.: Isolation and characterization of human apolipoprotein A-IV from lipoprotein-depleted serum. *J. Lipid Res.*, **24**: 52-59 (1983).

Summary

Proline-rich Protein (PRP) Levels in Various Disease

Mikiko FUNAKOSHI, Jun SASAKI, Teizo SATA and Kikuo ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University Hospital

PRP is present in chylomicron and $d > 1.21$ fraction of human plasma. PRP was separated from lipoprotein-depleted serum by absorption to Intralipid. Antiserum to PRP was raised by rabbit and the serum concentration was assayed by single immunodiffusion. PRP levels in acute hepatitis and hepatic cirrhosis were lower than controls. PRP levels in fatty liver and nephrotic syndrome were higher. Also PRP levels in ischemic heart disease, diabetes mellitus, cerebrovascular disease

and hyperlipidemia were higher. Furthermore, patients with inflammatory disease had higher PRP levels. These data suggested that liver may be involved in PRP synthesis and possible relation to atherosclerotic disease and inflammatory disease, indicated.

Key words: Proline-rich protein, Apolipoprotein, Chylomicron, Lipoprotein-depleted serum, Intralipid.