ワークショップ(Ⅱ) 発言 1

リポ蛋白代謝

カイロミクロンおよび VLDL 代謝における 肝リパーゼと LPL の役割*

池田 康行** 澄川 一英** 山田 晴雄**
藤井 節郎**

外因性脂質は、腸管を経てカイロミクロン (Chy) の形態となり血中を移行する。その間、Chy は肝外組織に存在するリポ蛋白リパーゼ (LPL) によって部分水解を受け (Chy-remnant)、その後更に肝臓で異化代謝を受けるものとされている。

われわれは既に、ラットにヘパリン静注後認められるリパーゼには2種類存在し、肝由来の TG リパーゼが活性の約 80% を占め肝外組織由来の LPL は約 20% 存在する事を報告した (Table 1)。この結果より、今回血中の Chy および VLDL の異化代謝には肝由来の TG リパーゼが大きく関与しているものと考え、また血中のリポ蛋白がいかなる形態をとって肝臓で代謝されるかを検討した。

Bollman の方法により調製した Chy を基質としてラット 1 頭当りの各組織における分解活性を調べた結果、Table 2 に示すように肝の TG リパーゼ活性は肝外組織の約 10 倍以上の活性値を示した。また各組織のヘパリン灌流によって遊離した TG 分解活性についても同様な結果を得た。また ^3H -パルミチン酸および ^3H -オレイン酸で標識した ^3H -Chy をラットに静注し、15 分後に各組織へ取り込まれた放射能を測定すると、肝に 27%、脂肪組織、心臓および肺には約 1% であり、しかも肝に取り込まれた ^3H の 90.8% が TG であった。

次に 2 重標識した ^3H , ^{14}C -Chy (^3H -FFA, ^{14}C -

FC) をラットに静注し、正常ラットおよび Supr. diaphragmatic ラット (SP-ラット) における血中動態および肝に取り込まれた Chy を経時的に分析したところ、Fig. 1 に示すように Chy の TG 含量を 3 mg, 10 mg, 30 mg, 65 mg にそれぞれ調製して静注した正常ラットでは、 ^3H -TG および ^{14}C -CE の血中での半減期はいずれも約 2.5 分であり速やかに血中より消失した。一方 SP-ラッ

Fig. 1 ^3H , ^{14}C -Chy (^3H -FFA, ^{14}C -FC) を正常ラットおよび SP-ラットに静注後、経時的に測定した血中 ^3H -TG および ^{14}C -CE

* 1979 年 2 月、日本動脈硬化学会昭和53年度冬期大会において発表

** 大阪大学蛋白質研究所機能制御部門

Table 1 血中リパーゼ中の肝由来および肝外由来リパーゼの相対活性

Tissues	Total lipase activity (μ eq)			
	Homogenates		Post heparin perfusates	
	-1M NaCl	+1M NaCl	-1M NaCl	+1M NaCl
Liver	935	930	495	500
Adipose tissue	76	15	17	1
Heart	85	58	10	1
Lung	56	45	7	1
Kidney	68	46	7	1
Post heparin plasma	—	—	595	477

Fig. 2 ^3H , ^{14}C -Chy を静注後、経時的に肝に取り込まれた ^3H -TG および ^{14}C -TC 量とその割合

Table 2 ラットの各組織および PHLE による胸管カイルミクロンの分解活性

Tissues	*Total lipase activity (μ eq)	
	Homogenates	Post heparin perfusates
Liver	840	504
Adipose tissue	60	17
Heart	30	10
Lung	16	7
Kidney	36	8
**PHLE	—	650

* ラット (体重 200 g) 1 頭より得た各組織の全活性

** Post heparin plasma lipolytic enzymes

トにおいては、3 mg, 10 mg を静注した場合半減期は約 5 分であり、30 mg および 65 mg では約 20 分となり血中からの消失は著明に延滞した。血中での TG/CE は 10 分まで 1 であった。この結果より血中に存在する Chy は 10 分までほとんど intact の状態である事を意味している。以上の成

績より Chy の代謝には肝臓が極めて重要な役割を担っていると考えられる。更に肝臓に取り込まれた ^3H -TG および ^{14}C -TC を調べたところ (Fig. 2), 10 mg TG の Chy を静注した場合 1 分後に約 10% が取り込まれ 10 分後に最高値 (約 30%) となった。 ^3H -TG/ ^{14}C -TC は 10 分後まで 1 であり 20 分後に 1 以下となった。TG 含量を 65 mg に調製して静注したところ、10 mg の場合に比べて 1 分後で約 4 倍、10 分後で約 7 倍も多く肝臓へ取り込まれ、同様に 10 分後までは TG/TC は 1 であった。これらの結果より、Chy は intact の状態で速やかに肝臓で処理され、しかも肝臓は血中の脂質レベルの恒常に対して極めて積極的な役割を演じているものと考えられる。

現在、Chy の性状として種々の大きさの粒子があると言われている。そこでわれわれは Chy を L, M, S-Chy (L: Large, M: Middle, S: Small) に分画し、静注後粒子サイズの違う Chy がどの様

Fig. 3 Large, Middle および Small-Chy 静注後の血中動態および肝への取り込み

な代謝を示すかを検討した (Fig. 3). 正常ラットおよび SP-ラットにおいて M, S-Chy は 1 分後より同程度の消失が認められたが, L-Chy は SP-ラットにおいて血中での延滞が著明であった. 正常ラットにおいて L-Chy の血中での半減期は約 1 分, M, S-Chy は約 2.5 分であり肝臓は L-Chy の異化代謝に大きく関与し, M, S-Chy は肝外組織の LPL によって同時に代謝されるものと考えられる.

以上の結果を総合すると, 腸管より合成された種々の粒子サイズからなる Chy はほとんど intact な状態で肝臓に取り込まれ, Microsome に存在する TG リパーゼ, MG リパーゼおよびエステラーゼによって順次分解されるものと考えられる. また肝外組織の LPL は主として M, S-Chy をよく水解し, 部分的に TG 水解した Chy-remnant を血中に放出するのではなく, ほとんどの TG が水解されるまで基質と結合した状態にいるものと考えられる.

Summary

A Role of Hepatic Triglyceride Lipase and Lipoprotein Lipase on the Metabolism of Chylomicron and VLDL in Rats

Yasuyuki IKEDA, Kazuhide SUMIKAWA, Haruo YAMADA and Setsuro FUJII

Division of Regulation of Macromolecular Function, Institute for Protein Research,
Osaka University, Osaka

In various tissues the liver plays a major role in the clearance of plasma lipoprotein. The hydrolysis of triglyceride-rich lipoprotein (chylomicron and VLDL) is mediated by lipoprotein lipase (LPL) localized on the capillary endothelial surface and but the role of hepatic triglyceride lipase (HTGL) in lipoprotein metabolism is still not clear.

Recent studies indicated that the liver took up and hydrolyzed chylomicron-remnant, a product which chylomicron was degraded by LPL. In this study we have determined the fate of labeled chylomicron in circulating blood following intravenous injection in the normal and the supradiaphragmatic rat. And the effect of various sizes of chylomi-

cron on the uptake of the lipoprotein in the liver was also investigated.

As a result, the apparent half-life of injected chylomicron was 2.5 min in the normal rat and prolonged to more than 5 min in the supradiaphragmatic rat. The radioactive ratio of triglyceride to cholesterol in the blood and the liver was not different from the labelled origin during 10 min after the injection. The liver hydrolyzed the large-chylomicron far more efficiently than the middle or the small-chylomicron.

Key words: Hepatic triglyceride lipase, Lipoprotein lipase Chylomicron, VLDL, Supradiaphragmatic rat