Triton WR 1339 投与によるラット血清 リポ蛋白とアポ蛋白の変化*

石川俊次**   鈴木直記**   中村治雄**
永野允**   Noel FIDGE***

はじめに

Triton WR 1339 投与後の HDL の変化と VLDL 増加の關係に注目し、HDL のアポ蛋白の VLDL 異化における役割を解明するため、ラットに Triton WR 1339 を投与し、血清およびリポ蛋白分画の脂質、アポ蛋白の変化を検討した。

方 法

雄 SD ラットに 250 mg/kg 体重の Triton WR 1339 を経静脈的に投与し、5分、30分、2時間、10時間、20時間後に採血した。生理的食塩水を投与したラット血清をコントロールに使用した。血清の一部は脂質およびアポ AI, ARP, アポ B の測定（ロケット免疫電気泳動）に用い、残りの血清は超遠心分離で、VLDL, IDL, LDL, HDL, $d > 1.21$ の infranate の 5 分画に分離した。各リポ蛋白分画は再遠心分離され、PAG によるアポ蛋白の分離に使用された。アポ CII 含量は LDL の cofactor である性質を利用して、間接的に測定された。

成 績

Triton 投与後、血清 TG は 10 時間後まで増化し、コントロールの約 30 倍となった。CH は 20 時

間後まで増加がみられた。これらの血清脂質の濃度変化は、主として VLDL の増加を反映したものであった。VLDL は濃度増加に伴って、その脂質成分の絶対的および比較的増加が認められ、構造の変化のあることが示された (Table)。

IDL の変化は絶対値では小さいが、TG : CH の相対的増加が著明であり、LDL についても、絶対値の変化は大きくないが、やはり TG に富んでくるのが認められた。HDL の変化は著明であった。HDL-CH は経過とともに減少し、20 時間後にはコントロールの約 1/7 になった。アポ HDL は 5 分後にすでに著明な減少がみられ、20 時間後にはほぼ消失した。血清アポ AI は漸減するが、HDL の分画のアポ AI は 5 分後に約 1/5 に減少し、20 時間後に検出不能となった。一方 $d > 1.21$ の分画では、アポ AI はコントロールでは 2.8 mg/dl と低値であるが、5 分後に約 10 倍に急増し、ついで 30 分、2 時間では減少がみられた (Fig.)。VLDL の ARP は Triton 投与後いったん消失するが、その後 VLDL の増加とともに増加した。HDL の ARP は投与後減少、10 時間、20 時間ではほぼ消失した。 $d > 1.21$ 分画の ARP は 5 分後にやや増加し、その後漸減した。血清全体としては、2 時間までやや低下し、その後増加する傾向であった。VLDL における LPL に対する cofactor activity は、Triton 投与後、アポ VLDL の増加とほぼ平行して上昇した。HDL における cofactor activity は、5 分後に急速に減少し、10 および 20 時間まで低下が続いていた。 $d > 1.21$ 分画の co-

* 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

** 東京慈恵会医科大学青戸分院内科

*** Baker 医学研究所（メルボルン）

factor activity はコントロールではほとんど認められなかったが、5分後に急速に増加した。Triton 投与後の HDL 分画アポ CII と、 $d > 1.21$ 分画のアポ CII の濃度の逆転はアポ AI においてみられた変化と類似していた。

考 案

Triton 投与で VLDL の著明な増加が認められるが、HDL の急速な減少が先行していた。すなわち、HDL 分画のアポ AI, ARP, アポ C が低下し、それらが $d > 1.21$ の分画に出現した。Triton の作用で、HDL は lipid free あるいは lipid poor なものに変化し、比重の変化が生じたものと考えられた。いったん解離され、 $d > 1.21$ 分画に移ったアポ AI は、急速に血流中より処理され

た。アポ CII も HDL から失われわれ、 $d > 1.21$ 分画に移行した。

Triton WR 1339 の TG 異化障害の機構として、従来より LPL の基質 (VLDL) を変化させることが一次的に考えられていたが、これらの成績は、Triton が正常な HDL を消失させて、アポ AI や CII を非活性化させ、それが LPL の作用を障害することで、VLDL が異化されないという可能性を示唆している。

そのほか、Triton 投与後に VLDL のアポ B : アポ C 比の増加、脂質 : 蛋白化の増加が認められたのは、native な VLDL の増加のあることを示した。また、VLDL のアポ C の増加 (絶対的) は、HDL から VLDL へ移るアポ C は減少していると考え、新しく分泌されたアポ C が増加し

Fig. 1

Table 1 Changes in concentration of VLDL ($d < 1.006$) following Triton administration to rats

	Triglyceride	Cholesterol	Protein
Control	26.6 ± 11.5	5.2 ± 4.3	4.7 ± 1.3
Triton treated			
5 min	56.4 ± 18.6	9.8 ± 2.9	5.8 ± 0.7
30	214.5 ± 66.5	21.8 ± 4.7	12.3 ± 2.1
2 hr	514.3 ± 34.6	52.0 ± 4.0	25.7 ± 2.1
10	1,533.3 ± 113.8	172.7 ± 2.3	84.4 ± 8.9
20	1,131.8 ± 198.0	316.9 ± 81.4	79.9 ± 5.4

Mean ± S. D. of 4 rats

(mg/dl)

たとえられた。このように、Triton はリポ蛋白代謝研究のうえで、興味深いモデルを提供してく

れるものとする。

質問 中谷矩章（慶応大学内科）

アポ AI, アポ C-II が cofactor として働けない理由として、Triton が VLDL の表面を coat するという可能性の方が大きいと思いますがいかがでしょう。

回答 石川俊次

その可能性は否定できませんが、Triton が VLDL より HDL により親和的であること、VLDL の上昇の始まる前に HDL の変化が先行することから、アポ AI やアポ C-II といった cofactor の異常が、まず一次的な原因となっていると考えます。

質問 中谷矩章（慶応大学内科）

Triton を注入すると、確かに脱脂質が起こりますが、リポ蛋白と Triton が結合して比重を変える可能性が、in vitro の成績で得られています。この可能性を否定している理由は为什么呢。

回答 石川俊次

VLDL が約30倍に増加しているのに、IDL, LD

L の増加がほとんどみられないことなどより、VLDL の比重変化はほとんどないと考えてよいと思います。また、超速心分離の前に血清を長時間、透析し、余分な Triton を除去しました。

質問 中谷矩章（慶応大学内科）

radioimmunoassay では Triton が antigen site を cover し、成績に大きく影響しますが、Rocket の成績には影響しませんでしたか。

回答 石川俊次

Rocket では、Rocket による測定値に及ぼす影響はみられませんでした。

質問 中井継彦（金沢大学第2内科）

Triton WR 1339 のアポ A-I の合成に対する影響はいかがでしょうか。

回答 石川俊次

検討しておりません。

Summary

Changes in Concentration of Serum Lipoproteins and Apoproteins Following Triton WR1339 Administration to Rats

T. ISHIKAWA*, N. SUZUKI*, H. NAKAMURA*, M. MAKOTO* and Noel FIDGE**

*Department Internal Medicine, Aoto Hospital, Jikei Medical University, Tokyo

**Baker Medical Institute, Melbourne

In order to study the effect of Triton WR1339 on apoproteins in more detail and specifically, to investigate the role of HDL apoproteins on VLDL catabolism, we have measured changes in apoprotein concentrations of whole plasma and lipoproteins at various times after injecting Triton WR 1339 into rats.

Monovalent antisera to several key rat apoproteins were used to quantitate changes in apoprotein concentration.

The large increase in plasma triglyceride and cholesterol (mostly confined to the VLDL fraction)

was preceded by a rapid fall in the concentration of HDL and more particularly in the reduction of HDL apoprotein. The fall in HDL protein was due to the removal of AI, ARP and C proteins, all of which appeared in the $d > 1.21$ fraction presumably as lipid-free or lipid-poor complexes.

We suggest that the presence of intact HDL is probably essential for VLDL catabolism and therefore the absence of intact HDL cofactor complex is the primary cause of the massive increase in plasma triglyceride which follows Triton injection.