高脂血症 IV 型における血漿 LPL と LPL activator*

山田 信博** 村勢 敏郎** 赤沼 安夫**

板倉 弘重** 小坂 樹徳**

I. はじめに

血漿 TG の異化は、血漿リポ蛋白リパーゼ (LPL) および LPL activator と基質であるリポ蛋白中の TG との相互関係により決定されている。高 TG 血症の成因を従来より LPL 活性を測定して検討しているが、同時に LPL activator の方面からも検討する必要があると思われる。

II. 方 法

ヒト血漿中の LPL activator の測定法は、モルモット血漿中に LPL activator (ApoC II) が欠如することにもとずいた。酵素源として、0.03 ml のモルモット postheparin 血漿、基質として¹⁴C trioleate を含む trioleate の emulsion を用い、これに activator としてのヒト血漿を加えた。37°C, 30 分間 incubation し、この間に加水分解された FFA の radioactivity を測定して、activator による LPL 活性化能とした。

III. 結果および考察

Dose-response を検討し、添加ヒト血漿 0.5~16 μ l の間で直線関係をえた。Time-course の検討でも 0~45 分まで酵素活性は直線的に増加した。この結果に基づき添加血漿を 4 μ l と定め、標準血漿により標準直線を作製して次式により activator unit (AU) を算出した。

$$AU = \frac{\text{被検血漿 } 4 \mu \text{ 中の LPL 活性化能に対応する標準血漿量} \times 100}{4 (\mu l)}$$

この測定法により、高脂血症 IV 型 11 名 (TG: 386

± 90), 正常男子 9 名および正常女子 10 名について LPL 活性, activator unit を測定した。全例、非肥満、飲酒の習慣がなく、肝障害を伴っていない。

Fig. 1 log TG と activator/TG の相関関係

Fig. 2 log TG と LPL/activator の相関関係

* 1979年6月, 第11回日本動脈硬化学会において発表

** 東京大学医学部第3内科

LPL 活性は免疫学的に肝性 TG リパーゼと区別して測定し、全例正常範囲内であった。AU は高脂血症 VI 型では 229% と高く、TG 値の上昇と共に AU は増加する傾向を示した。TG と activator の関係を TG 値と activator/TG の関係に見直すと両者の間に負の相関が存在した (Fig. 1)。さらに TG 値と LPL/activator の間にも負の相関が

存在した (Fig. 2)。すなわち高 TG 血症では、TG の増加とともに activator は相対的に減少し、かつ activator あたりの LPL も不足しているという結果をえた。この病態が高 TG 血症の成因とどのような因果関係をもつかは、これからの課題といえよう。

討 論

質問 本間康彦 (慶応大学内科)

LPL activator unit, LPL 活性と VLDL C 蛋白の distribution との関連は検討されていますか。

回答 山田信博

1) この assay は LPL 調節因子を total の形で測定しており、活性化因子、抑制因子を共にみているといえます。この点で apo C-II 単独にみると異なった意味で意義があります。

2) distribution はみておりません。

質問 山木章 (国立循環器病センター)

apo C-II の測定は、VLDL 分画と HDL 分画に分けて行なわれましたか。また、アポ蛋白はリポ蛋白粒子の表面であるのですから、表面積当たりの量 (濃度) が問題になるはずですが、この点についてのデータをお持ちでしたらお知らせ下さい。

回答 山田信博

おのおの VLDL, HDL という fraction に分けて LPL 活性化能を測定していません。activator が相対的に低下する点につきましては、高 TG で VLDL particle が大きくなり、表面の apo C-II が相対的に減少するということと、肝での apo C-II

合成が高 TG 血症では追いつかないという 2 つの原因が考えられます。

質問 和田一成 (山口大学第 2 内科)

apo C と activator の関係をどうお考えですか。

apo C-II が activator だとしますと、私どもの実験系による LPL activity の測定から得た結果とやや異なるような気がします。先生の用いられた activator が血漿量で表わしてありますので、くわしいことはわかりませんが、LPL activity は apo C-II が生理的の量に達しないわずかな量存在しても maximum に達する、すなわち apo C-II は LPL activity に対して rate-limiting でないと考えています。先生の示された activator としての血漿量と LPL activity が、正の相関 (直線的関係) にあるとの結果につきまして、ご意見をうかがいたいと思います。

回答 山田信博

確かにきわめて微量で活性化されますが、0.5 ~ 16 μ l の間で、活性化因子量 (血漿) 対数でとりますと直線的に LPL 活性は activate されます。

Summary

Plasma Lipoprotein Lipase Activity and Lipoprotein Lipase Activator in Type IV Hyperlipidemia

Nobuhiro YAMADA, Toshio MURASE, Yasuo AKANUMA,
Hiroshige ITAKURA and Kinori KOSAKA

The 3rd Department of Internal Medicine, University of Tokyo

The catabolism of plasma triglyceride is regulated by lipoprotein lipase and lipoprotein lipase activator. Lipoprotein lipase activator was measured by a method which was based on the observation that guinea pig postheparin plasma would not hydrolyze triglyceride unless human serum (or any activator) was added. Plasma lipoprotein lipase activity, lipoprotein lipase activator, triglyceride and cholesterol were measured in 11 patients with type IV hyperlipidemia, 9 normolipidemic males and 10 normolipidemic females. All of them had neither drinking habit, obesity nor liver dysfunction. Lipoprotein lipase activity was selectively measured by an immunochemical method and was

within normal limits in all subjects. Activator was significantly higher in type IV hyperlipidemic subjects ($229 \pm 116\%$, mean $\pm$ S.D.) than in normal subjects (male: 129 ± 37 , female: $92 \pm 18\%$) ($p < 0.05$), and, as plasma triglyceride concentrations increase, activator(s) tends to increase. However, plasma triglyceride concentrations inversely correlated with activator/triglyceride ($p < 0.001$), and in addition, inversely correlated with lipoprotein lipase activity/activator ($p < 0.001$).

Further studies are necessary to understand the role of lipoprotein lipase activator for the genesis of the hypertriglyceridemia.

Key words: lipoprotein lipase, activator