動脈硬化症にかんする研究

リポ蛋白を中心とした推計学的考察ならびに高比重

リポ蛋白のanti-atherogenesisについて

日本大学医学部第二内科学教室（指導 大島研三教授）

佐々 英一

STUDIES ON ATHEROSCLEROSIS STATISTICAL STUDY OF SERUM LIPOPROTEINS AND ANTI-ATHEROGENESITY OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

Eiichi Sasa

The Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

(Director: Prof. Kenzo Oshima)

概要 動脈硬化進展における β リポ蛋白（超低比重+低比重リポ蛋白）および α リポ蛋白（高比重リポ蛋白）のatherogenesisについて、疫学的な面およびin vitroにおける動脈壁へのリポ蛋白の取込み、動脈壁からの放出の面より検索した。疫学的研究においては、40才以上の男子健常例、高血圧症例、脳血栓例、虚血性心疾患例に分け超遠心法により超低比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白を測定した。脳血栓例、虚血性心疾患例においては健常例に比べ超低比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白の両者共に高い値がみとめられた。健常例と動脈硬化症例に分けて高比重リポ蛋白を測定したところ、高脂血症の有無にかかわらず動脈硬化症例においては高比重リポ蛋白が低い値を示した。in vitroにおける研究では、動脈壁に対して、 α リポ蛋白は、 β リポ蛋白に比べて6倍も放出が多い。 α リポ蛋白は β リポ蛋白の動脈壁に対する取込みを抑制し、放出を促進する成績を得た。その結果、 β リポ蛋白にはatherogenesisが存在するが、 α リポ蛋白には、むしろ動脈壁に対する β リポ蛋白の取込みの抑制、放出の促進というanti-atherogenicな作用が存在する。

I. 緒 言

粥状硬化の進展因子に、血中脂質が重要な役割をはたしていることは、多くの業績によりほぼ定説となつている。Keys, Bronte-Stewartらはコレステロール摂取量と血清総コレステロール値の間には相関があり、血清総コレステロール値の上昇

と冠動脈硬化性疾患の頻度との間にも相関のあることをまとめている。Dawberらの行なつたFramminghamにおける長期観察でも、血清総コレステロール値と冠動脈硬化性疾患との間には、密接な関係のあることが指摘されている。またAnitschkow以来コレステロール投与による実験的動脈硬化症作製の報告は、枚挙にいとまのない程であるが、教室の羽尾は、実験的動脈硬化症におけるatheromaの進展は、血中脂質の濃度とそれにexposeした期間の関数であらわされると結論してい

〔昭和47年7月11日受稿〕

本論文の要旨は第34回、第35回日本循環器学会総会ならびに第13回日本老年病学会総会シンポジウムにて発表した。

る。血清トリグリセライドのatherogenesisについては、八杉らはリポ蛋白の面よりみてつとに強調していたが、Carlsonら¹⁾は冠動脈硬化症例において血清トリグリセライド値が増加していることを報告し、トリグリセライドのatherogenesisについても多くの研究がなされた。

生体中で脂質は、リポ蛋白の形で存在し運搬されているので、リポ蛋白としての脂質と動脈硬化の関係についても諸家の報告があり、コレステロール担体である低比重リポ蛋白および、トリグリセライド担体である超低比重リポ蛋白にatherogenesisのあることが確認された。すなわち、動脈壁内にこれらのリポ蛋白の存在することが、物理化学的な検索や、免疫組織学的検討でみとめられ、さらに動脈壁内にリポ蛋白の形で脂質が進入するという報告も多い。

以上のように、低比重リポ蛋白や超低比重リポ蛋白の血中濃度の増加が、動脈硬化の進展に関与することは明らかであるが、一方高比重リポ蛋白と動脈硬化進展の関係については、初期の研究でBlock²⁾やその他によつて動脈硬化症例では β/α リポ蛋白比が増加することが報告されているが、これは α リポ蛋白に変動があるというよりは、むしろ、 β リポ蛋白の増加のためであるとして α リポ蛋白に対する検討は、なおざりにされてきた観がある。そこで筆者は超低比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白を超遠心にて測定し動脈硬化進展との関係を疫学的に検討するとともに、動脈壁への β リポ蛋白の取込みに対する α リポ蛋白の影響についてin vitroでの観察を行なつた。

II. 実験方法

1. 臨床的研究

- i) 対象： 東京都在住の40才以上の男性を対象とし、生活程度を近似させるため、サラリーマン層を中心としたが、その総計は588例であり、その内訳は以下の通りである。
- a. 健常例（一応診察上特に疾病をみとめず、健康であると判断されたもの）： 193例
- b. 高血圧症例（他に合併症をみとめないもの

でWHO基準に従い判定した）： 109例

c. 脳血栓例（剖検上あるいは臨床上脳血栓症と判定されたもの）： 72例

d. 虚血性心疾患例（心筋硬塞および狭心症例）： 214例

ii) 測定方法： 上記の対象について、可及的早朝空腹時に採血し、得られた血清について超遠心法³⁾⁴⁾により血清リポ蛋白を測定した。その際使用した超遠心機は、65P型日立分離用超遠心機およびUCA-1A型日立分析用超遠心機である。なお超低比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白ともに平均値 $+1\sigma$ 以上のものを高脂血症例とし、平均値 -1σ 以下のものを低脂血症例とした。

2. In vitroにおける研究

i) 対象： 体重約3kgの雄性家兔を、日本クレーアSR-I粉末飼料で飼育したものの胸部大動脈内層を剥離して実験に供した。

ii) 標識リポ蛋白の作製

a. Cholesterol-4-¹⁴C標識 α および β リポ蛋白の作製

24時間水のみにて飼育した家兔の血清約3mlに、第一化学薬品株式会社においてGallagher & Belleau⁵⁾の方法で合成したベンゼン溶解cholesterol-4-¹⁴Cのベンゼンを窒素ガスにて除去し0.4mlのエタノールにて溶解したものを混和して、同一家兔の耳静脈より注入した。注入後約3時間にてネンブタール静脈麻醉下で頸動脈を切断採血し、血清を分離、超遠心法⁶⁾によりcholesterol-4-¹⁴C標識 α および β リポ蛋白を得た。

b. Cholesterol-³H-(G)標識 α リポ蛋白の作製

上記と同様に第一化学薬品にて交換反応によつて得られたcholesterol-³H-(G)をもちいて、超遠心法によりcholesterol-³H-(G)標識 α リポ蛋白を得た。

iii) 測定方法： さきに教室の樋口⁷⁾の発表した方法により、ワールブルグ検圧計にてincubationを行なつたが、取込みについては2時間、放

【注】 α リポ蛋白： 高比重リポ蛋白、 β リポ蛋白： 低比重リポ蛋白+超低比重リポ蛋白

出については3時間incubationした。なお放射能測定は神戸工業製GSL-153型液体シンチレーションカウンターを使用した。

実験は下記の組合せに従ったが、放出の検討はあらかじめ標識リボ蛋白を動脈内に取込ませ、これをmediumとともにincubationしmedium中に放出される放射能を測定した。

- A. Cholesterol-4-¹⁴C標識βリボ蛋白の取込み
- B. Cholesterol-4-¹⁴C標識βリボ蛋白の放出
- C. Cholesterol-4-¹⁴C標識αリボ蛋白の取込み
- D. Cholesterol-4-¹⁴C標識αリボ蛋白の放出
- E. Cholesterol-4-¹⁴C標識βリボ蛋白とcholesterol-³H-(G)標識αリボ蛋白をそれぞれ等分に加えた際のcholesterol-4-¹⁴C標識βリボ蛋白の取込み

- F. Cholesterol-4-¹⁴C標識βリボ蛋白の放出の測定の際に、medium中にcholesterol-³H-(G)標識αリボ蛋白を加えたもの

III. 成績

1. 臨床的研究

表1は、健常例、高血圧症例、脳血栓例、虚血性心疾患例の超低比重リボ蛋白および低比重リボ蛋白の血中濃度および動脈硬化係数を平均値と標準偏差で示したものであるが、健常例に比し高血圧症例では超低比重リボ蛋白、低比重リボ蛋白は増加の傾向を示しているが、特に有意ではなかった。一方動脈硬化症例である脳血栓例、虚血性

Table 1. Serum concentrations of low and very low density lipoproteins and values of atherogenic index.

	No.	low density lipoprotein (mg %)		very low density lipoprotein (mg %)		atherogenic index (A.I.)	
		mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.
normal (over 40 years old) (male)	193	291	89	82	66	42	17
hypertension	109	332	108	103	71	46	16
cerebral thrombosis	72	417	143	167	146	63	25
ischemic heart disease	214	446	136	192	144	68	23

AI: calculated by Yasugi's formula

Table 2. Distributions of serum low density lipoprotein concentrations.

	hyper.	normal range	hypo.
hypertension	24.8	66.9	8.3
cerebral thrombosis	55.6	40.2	4.2
ischemic heart disease	68.7	27.6	3.7

(%)

Table 3. Distributions of serum very low density lipoprotein concentrations.

	hyper.	normal range	hypo.
hypertension	22.9	71.6	5.5
cerebral thrombosis	38.9	61.1	0
ischemic heart disease	53.3	44.8	1.9

(%)

心疾患例では超低比重リボ蛋白、低比重リボ蛋白ともに健常例に比して上昇しており、前者に比して後者により増加程度の強いのがみとめられる。また動脈硬化係数も高血圧症例では特に有意な上昇を示さず、脳血栓例、虚血性心疾患例では有意な上昇を示している。

表2は、高血圧症例、脳血栓例、虚血性心疾患例について、低比重リボ蛋白血症の出現頻度をみたものであるが、高血圧症例では約25%に高低比重リボ蛋白血症をみとめる。脳血栓例では約56%に高低比重リボ蛋白血症をみとめ、虚血性心疾患例では約70%にみとめる。また高血圧症例では約8%が低値を示すのに対して、脳血栓例および虚血性心疾患例では約4%に低値を示すものをみとめるにすぎない。

表3は、高超低比重リボ蛋白血症の頻度を示したものであるが、高低比重リボ蛋白血症の頻度に比べて頻度は少なく、高血圧症例では約23%であり、脳血栓例では約40%、虚血性心疾患例では約53%である。

表4は、高低比重リボ蛋白血症または高超低比重リボ蛋白血症のいずれかが存在すると高脂血症であるとして、高脂血症の頻度をみたものであるが、高血圧症例では約33%に高脂血症をみとめる

Table 4. Distributions of lipemia.

	hyper.	normal range	hypo.
normal (over 40 years old, male)	24.3	71.0	4.7
hypertension	33.1	67.0	0
cerebral thrombosis	63.8	36.1	0
ischemic heart disease	79.9	20.1	0

(%)

Table 5. Serum concentrations of high density lipoproteins in normal and arteriosclerotic subjects.

low and very low density lipoprotein concentrations	normal		arteriosclerotic subjects	
	mean	s.d.	mean	s.d.
high	253	55	210	44
within normal range	244	75	208	52
under the normal range	241	48	174	74

(mg %)

Table 6. Influx and outflux of β and α lipoproteins in the rabbit aorta.

	No.	influx	outflux
β lipoprotein	5	6540	23
α lipoprotein	5	1497	34

(cpm/100 mg tissue of aorta)

 β : low and very low density lipoproteins α : high density lipoprotein

のに対して、脳血栓例では約64%，虚血性心疾患例では約80%と高率に高脂血症をみとめる。なお健常例においても約24%に高脂血症をみとめる。

表5は、脳血栓例および虚血性心疾患例を動脈硬化症例として、高脂血症を示すもの、血中脂質が正常範囲にあるもの、むしろ低値を示すものの3群にわけて、それぞれの高比重リポ蛋白値を健常例のものと比較した成績を示したものであるが、健常例では高脂血症、正常範囲、低脂血症をとわず、高比重リポ蛋白値はほぼ一定の値を示しているのに対して、動脈硬化症例ではいちじるしい低値を示しており、低比重および超低比重リポ蛋白値の低いもの程、その傾向の強いことが注目される。

2. In vitroの研究

Table 7. The influence of α lipoproteins to the influx of β lipoproteins into rabbit aortic wall.

	No.	influx of β lipoproteins
β lipoproteins only	5	8910
β lipoproteins + α lipoproteins	5	4056

(cpm/100 mg tissue of aorta)

 β : low and very low density lipoproteins α : high density lipoproteinTable 8. The influence of α lipoproteins to the outflux of β lipoproteins from rabbit aortic wall.

	No.	outflux of β lipoproteins
β lipoproteins only	5	224
β lipoproteins + α lipoproteins	5	1257

(cpm/100 mg tissue of aorta)

 β : low and very low density lipoproteins α : high density lipoprotein

以下の成績は各5例の平均値を示している。表6は、大動脈壁への β リポ蛋白および α リポ蛋白の取込み、壁中からの放出を検討した成績を示したものであるが、取込みに対する放出の比は、 β リポ蛋白に比して、 α リポ蛋白は約6倍であり、侵入、放出の廻転は α リポ蛋白がはるかに速いことを示唆している。

表7は、 β リポ蛋白の取込みに対する α リポ蛋白の影響を検討したものであるが、2時間のincubationによる β リポ蛋白の取込みが8910 cpmであるのに対し、同一 β リポ蛋白液中に、 α リポ蛋白が存在した場合には、 β リポ蛋白の取込みは4056 cpmと約 $1/2$ に低下するのが注目される。

表8は、大動脈壁よりの β リポ蛋白の放出に対する α リポ蛋白の影響について検討した成績であるが、同一 β リポ蛋白を取込ませた組織からの、同リポ蛋白の放出がmediumのみでincubateしたときには224 cpmであるのに対して、medium中に α リポ蛋白を混入したときには1257 cpmと約5.5倍に増加するのがみとめられる。

IV. 考 案

コレステロールやトリグリセライドのような脂質が、polypeptideと結合したいわゆるリポ蛋白の形で生体内を担送されていることは周知の事実で

あるが、このリポ蛋白と動脈硬化の関係を量的に検討することを可能にしたのはGofmanら⁹⁾の業績である。彼等は超遠心法による血清リポ蛋白定量法を確立して、冠動脈硬化症例において、 Sf_{0-12} 、 Sf_{12-400} リポ蛋白の血中濃度が上昇していることをみ出し、リポ蛋白によるatherogenesisの指標としてatherogenic index (AI) なる式を提唱した⁹⁾。

$$AI = 0.1mg\% (Sf_{0-12}) + 0.175mg\% (Sf_{12-400})$$

日本人について同様の検討は主として著者らの教室で行なつたのであるが、八杉¹⁰⁾は Sf_{0-400} リポ蛋白をその脂質構成の差異の観点から、 Sf_{0-20} (低比重リポ蛋白)、 Sf_{20-400} (超低比重リポ蛋白) の二つに分画し、健常例と動脈硬化症例について検討した結果、動脈硬化症例では Sf_{0-20} 、 Sf_{20-400} のいずれか、もしくは両者が同時に増加しているものが多いことをみとめ、日本人のatherogenic indexとして $AI = 0.1mg\% (Sf_{0-20}) + 0.117mg\% (Sf_{20-400})$ を設定し、個体における動脈硬化の総蓄積量はAI値と生存期間の関数として示し得るとしている。また成宮、波多野らも同様の報告を行なっている。ここに示した著者の成績でも、脳血栓例、虚血性心疾患例では健常例に比して低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白の両者ともに上昇しており、全く同様の傾向を示している。しかしここで興味ある事実は、表9に示すように健常例では1959年における八杉の測定値と、食糧事情が著しく異なっている今回の著者の測定値の間にほとんど差がみとめられないのに対して、疾患例では著しい差がみられることである。すなわち1959年における疾患例のリポ蛋白血中濃度に比して、今回

の値は著しい高値を示しているのが注目され、現在では動脈硬化をきたすような症例ほど美食の傾向が強いのではないかと考えられる成績である。なお合併症のない高血圧症例では高脂血症の頻度は少なく、その程度は軽い。このことは血中リポ蛋白の増加はとくに高血圧とは関係なく、動脈硬化の進展に関係のあることを強調するものと考えられる。

またFredricksonら¹¹⁾によつて集大成された濾紙電気泳動法による血漿リポ蛋白像からの高脂血症の分類に基づいたWHOの分類では、高脂血症はType I (高カイロミクロン血症)、Type II (II a: β リポ蛋白血症, II b: β リポ蛋白血症+Pre- β リポ蛋白血症)、Type III (broad band β リポ蛋白血症)、Type IV (Pre- β リポ蛋白血症)、Type V (高カイロミクロン血症+Pre- β リポ蛋白血症) に分けられるが、このようなリポ蛋白の面からの高脂血症の分類と動脈硬化の頻度にかんする検討も多くなされている。

初期の報告ではMoreton, Zinn, Becherらはカイロミクロンも動脈硬化の進展に関与すると述べているが、その後Fredrickson¹¹⁾はType Iは動脈硬化の進展に関与しないと、Type IIは冠動脈硬化を主として動脈硬化を促進し、Type IIIも、Type IIほどではないが、やはり冠動脈硬化や末梢の閉塞性動脈硬化の進展をきたす。さらにType IVでは正常に比べると冠動脈硬化の進展する頻度は高いが、前二者に比べると少なく、Type Vも動脈硬化の程度は軽いと報告している。

この問題については、Hurrman, Slack, Jensen, Ostrander, Brownらの報告もあるが、いずれもType IIのatherogenesisがもつとも強く、Type III, IV, Vはこれに比べると少ないとしている。一方Blankenhornらは若年者の冠硬化の疑われたものに高率にType IVがあつたと報告しており、Hatch, Heinleら¹²⁾もこれを支持する報告をしている。とくに冠動脈造影の所見とリポ蛋白異常の関係をみたHeinleら¹²⁾の報告では、冠動脈に狭窄をみとめたものは、126例中68例 (54%) にリポ

Table 9. The difference of serum concentrations of low and very low density lipoproteins between 1959 and 1971.

	year	low density lipoprotein	very low density lipoprotein
normal	1959	298*	75*
	1971	291	82
ischemic heart disease	1959	355*	101*
	1971	446	192

(mg %)

*: Yasugi, T., J. Jap. Soc. Intern. Med. 43: 219, 1959.

Table 10. The type of lipemia in arteriosclerotic subjects.

	apoplexy	ischemic heart disease
type IIa	37	30
type IIb	50	56
type IV	13	14
	(%)	

蛋白異常があり、そのうちType IIは36例、Type IVは32例ではほぼ同数であつた。また冠動脈に狭窄をみとめないものでは66例中7例(11%)にリポ蛋白異常をみとめたのみであつた。Type I, III, Vの頻度は極めてまれなものであるので、著者の成績で低比重リポ蛋白血症を示すものをType II a, 低比重リポ蛋白血症に超低比重リポ蛋白血症の加つたものをType II b, 超低比重リポ蛋白血症を呈するものをType IVとして現わしてみると、表10に示すように、脳卒中例、虚血性心疾患例ともに高脂血症を呈するものの約50%はType II bであり、ついでType II aが多く、Type IVは10数%にしか過ぎない。すなわちType IIに属するものが大部分であつて、前記のHurrman, Slack, Jensen, Ostrander, Brownらの成績に近いものとなる。なおType II aは脳動脈硬化に多く、Type II bは冠動脈硬化に多いのも注目され、これは五島ら¹³⁾の成績と一致するものである。

このように低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白の血中濃度の上昇が動脈硬化の進展に重要な役割をはたしているのは明らかであるが、表2, 3, 4に示すように、動脈硬化の進展した症例でもこれらのリポ蛋白の血中濃度が健常範囲内またはむしろ低値を示すような症例もある。もちろん、動脈硬化の進展因子は高脂血症の存在のみではなく、血管壁自身の代謝の問題や、血圧その他の物理的因子も関与しているのであるが、高比重リポ蛋白の面からみると、表5に示すように健常例では高脂血症の有無にかかわらず、ほぼ一定の値をとっているのに対して、動脈硬化症例では低下しており、高脂血症のない動脈硬化症例ではさらに低値を示しているのが注目される。このことは、

とりまなおさず、動脈硬化症例では β/α リポ蛋白比が増加する傾向にあることを意味するもので、従来濾紙電気泳動によつて諸家にみとめられた成績²⁾を裏書きするものである。すでに述べたように、濾紙電気泳動によつてみとめられた動脈硬化性疾患例における β/α リポ蛋白比の上昇は β リポ蛋白の増加のためであるとのみ説明されてきたのであるが、ここに示した著者の成績では、かならずしも β リポ蛋白の増加のためのみではなくて、 α リポ蛋白が低下していることも、その一因をなしていることを示唆している。

Fredricksonによつて発見されたTangier病は高比重リポ蛋白を欠除している先天性代謝異常であるが、この疾患では各種の臓器、組織にコレステロールの沈着が特徴的であり、この点高比重リポ蛋白は組織へのコレステロールの沈着もしくは除去に関与しているものであらうと考えられているのであるが、動脈硬化症例における高比重リポ蛋白の減少は、このような動脈壁への脂質の沈着に影響を与えている可能性がある。

動脈壁内へのリポ蛋白の侵入について、Bück, Kellner, Courtice¹⁴⁾, Christensenらはそれぞれリポ蛋白がsmall vesicleを通つて組織内に侵入することをみとめており、Stewart¹⁵⁾や村上らも大動脈を血清で加圧することにより、リポ蛋白が容易に動脈壁中に移行すると報告し、Page¹⁶⁾も脂質はリポ蛋白の形のまま壁内へ侵入すると報告している。教室の樋口¹⁷⁾も、cholesterol-4-¹⁴Cで標識した β リポ蛋白を用いて同様の成績を得、さらに八杉および羽尾¹⁷⁾は壁内へのリポ蛋白の侵入は、active transportであらうと想定している。またHaningや永沢¹⁸⁾は動脈壁中より β リポ蛋白に相当するリポ蛋白を抽出し、これが血清 β リポ蛋白と同一のものであることをみとめ、動脈硬化病巣ではその量が著明に増加していると報告している。動脈壁内に血清 β リポ蛋白が存在することは免疫組織学的にも確認されており、Watts¹⁹⁾は蛍光抗体法によつて β リポ蛋白がヒト大動脈に沈着しているのをみとめており、教室の原田らも同様の検

Fig. 1. J.A. Glomset: J. Lip. Res. 9:165, 1968.

素をおこない、老年者ほど多量に、また動脈硬化病巣には著しく多量に沈着していることをみとめた。著者の成績でも、表6のようにβリポ蛋白、αリポ蛋白ともに動脈壁内に取込まれるのであるが、一方その放出をみるとβリポ蛋白に比してαリポ蛋白では約6倍も放出が多い。これは、βリポ蛋白と動脈壁の酸性多糖体との親和性が関与するものとも考えられるが、いずれにしてもβリポ蛋白のatherogenesisを支持する成績として興味深い。

また表7、表8にみられるようにincubation medium中に高比重リポ蛋白が存在する場合には、βリポ蛋白の動脈壁への取込みは、著明に抑制され、一方放出は著しく促進されるのが注目される。これはとりもなおさず、高比重リポ蛋白が動脈壁へのβリポ蛋白の出納に影響を与えることを意味しており、この点動脈硬化症例におけるαリポ蛋白の減少が疾患の進展を助長していることを示唆するもので、たとえ高脂血症がみとめられないような症例でも、αリポ蛋白値が低いものはβリポ蛋白の侵入、沈着が多いという観点からatherogenesisを受けているものと考えられる。

αリポ蛋白のこのような作用のmechanismは現在明らかではないが、Glomset²⁰⁾は図1に示すように高比重リポ蛋白中の遊離コレステロールがlecithin cholesterol acyltransferaseの作用でエステ

ル化され、ついでこのリポ蛋白が組織よりコレステロールを受けとり、肝においてコレステロールエステルを放出するものであろうと想定している。しかし著者のin vitroの実験では血漿成分はmedium中に含まれていないので、lecithin cholesterol acyltransferaseの作用のみでこのような現象を説明することは難しく、高比重リポ蛋白のアポ蛋白-Aと遊離コレステロールのaffinityの問題や、また構造上除去しやすいのか、βリポ蛋白の表面荷電が酸性多糖類との結合に対しなんらかの影響を与えるものかなどの諸問題も関与すると考えられ、今後の検討がまたれるが、いずれにしても著者の成績は高比重リポ蛋白にanti-atherogenesisの存在することを示唆するものであることを強調したい。

V. 結 論

血清低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白の動脈硬化進展に及ぼす影響を検討するために、臨床的検討およびin vitroにおける検討を加え、以下の成績を得た。

1) 高血圧症例では低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白の増加の傾向をみとめるが、特に有意ではなかつた。

2) 脳血栓例、虚血性心疾患例では、低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白ともに健常例に比して有意に増加しており、その高脂血症の頻度はそれぞれ64%、80%であつた。

3) 動脈硬化の進展した症例では、健常例に比して高脂血症の有無にかかわらず、高比重リポ蛋白は低下していた。

4) 動脈壁はβリポ蛋白、αリポ蛋白ともに取込むが、αリポ蛋白の放出はβリポ蛋白のそれに比して約6倍も多い。

5) αリポ蛋白の存在は、動脈壁へのβリポ蛋白の取込みを抑制し、またその放出を促進させる。

6) 以上より低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白の血中濃度の増加はatherogenicに働くが、一方高比重リポ蛋白はanti-atherogenicに働くものと

結論し得る。

文 献

1) Carlson, L.A.: Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta. Med. Scand.*, 167: 399, 1960. —2) Block, W.J. et al.: Effect of small doses of heparin in increasing translucence of plasma during alimentary lipemia: Studies in normal individuals and patients with atherosclerosis. *Circulation*, 4: 674, 1951. —3) 八杉忠男: 血清 lipoprotein の超遠心分析. *分析化学*, 13: 173, 1964. —4) 八杉忠男他: 超遠心法によるリボ蛋白の分析. *最新医学*, 27: 424, 1972. —5) Gallagher, F.T. and Belleus, B.: The conversion of Δ^4 -cholestene-3-one to cholesterol. *J. Amer. Chem. Soc.*, 47: 4458, 1951. —6) 八杉忠男, 本間六雄: 血清 lipoprotein の超遠心的分離法. *生物物理化学*, 6: 119, 1959. —7) 樋口晃正: 動脈硬化症の成因に関する研究, 大動脈壁への血清リボ蛋白の取込みについて. *日循誌*, 32: 1171, 1968. —8) Gofman, J.W.: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*, 3: 166, 1950. —9) Gofman, J.W. et al.: Index of coronary artery atherogenesis. *Mod. Med.*, June 15: 119, 1953. —10) 八杉忠男: 健常および動脈硬化症における血清脂質に関する研究, 1) 健常例における血清 lipoprotein および血清 cholesterol にかんする研究, 2) 動脈硬化性疾患における血清 lipoprotein 及び血清 cholesterol に関する研究. *日内会誌*, 48: 209, 1959. —

11) Fredrickson, D.S. et al.: Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanism and disorders. *New Engl. J. Med.*, 276: 32, 94, 148, 215, 273, 1967. —12) Heinle, R.A. et al.: Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Amer. J. Cardiology*, 24: 178, 1969. —13) 五島雄一郎他: 動脈硬化症におけるリボ蛋白異常, *最新医学*, 27: 524, 1972. —14) Curtice, R.C.: Mechanisms of lipid accumulation in atherogenesis. *Amer. Heart J.*, 60: 664, 1960. —15) Stewart, G.T.: The production of intimal deposits of lipid in isolated rabbit's aorta. *Brit. J. Exp. Path.*, 41: 389, 1960. —16) Page, I.H.: The Lewis A. Connor memorial lecture. Atherosclerosis. An introduction. *Circulation*, 10: 1, 1954. —17) 八杉忠男, 羽尾裕司: 動脈壁の代謝, 血清リボ蛋白の influx および outflux の面から, *脈管学*, 9: 207, 1969. —18) 永沢滋夫: 動脈硬化症における脂質代謝異常に関する研究—特に血管壁 Lipoprotein およびその脂酸構成について—. *最新医学*, 20: 1929, 1965. —19) Watts, H.F.: Role of lipoproteins in the formation of atherosclerotic lesions. *Evaluation of the Atherosclerosis Plaque*, The Univ. of Chicago Press. p 117, 1963. —20) Glomset, J.A.: The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lip. Res.* 9: 155, 1968.