シンポジウム 本邦における高脂血症の諸問題

追加発言：リポ蛋白代謝におけるアポEの意義

東京大学医学部第三内科 山田信博，石橋 俊

アポEはLDLレセプターと共に血中コレステロール代謝調節における重要な蛋白である。全身の諸臓器で合成され、全身において脂質の輸送という役割を担っている。アポEを含むリポ蛋白はLDLレセプターに対して親和性に富むことが知られ、特に複数個の存在はそのリポ蛋白のLDLレセプターへの親和性を10倍以上に増加させる。私共はこのアポEのリポ蛋白代謝における役割について検討、分析を行った。

表1. WHHLウサギの血漿脂質およびアポE

Rabbit	Cholesterol, mg/dl	Triacylglycerol, mg/dl	ApoE, mg/dl
1	658	434	10.8
2	314	526	10.6
3	350	340	3.4
4	730	145	5.2
5	386	185	5.8
Mean±SD	488±192	326±162	7.2±3.4

図1. アポE静注後の血漿コレステロール値の変化
(アポE静注—○—, 生食静注—■—)

方 法

実験動物としては雄のNZWウサギおよびLDLレセプターの欠損するWHHLウサギを用いた。リポ蛋白の調製はHavelらの方法によった。コレステロール（1%）食により飼育したNZWウサギ

図2. VLDL, IDL, LDLにおけるアポE静注後の血漿コレステロールおよびアポB値の変化
(左軸：コレステロール—○—, 右軸：アポB—■—)

Symposium on recent trend in the research of hyperlipidemia in Japan

Supplement: Significant role of apo E in lipoprotein metabolism in rabbits

Nobuhiro YAMADA, and Shun ISHIBASHI, The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo, Tokyo

図3. アポE静注後、各リポ蛋白分画におけるアポEの分布：Bio-Gel A5mを用いて血漿を分離（—■—：静注前，—□—：後3分，—△—：後1時間），BはAの23～42番目の分画を拡大した。

より血漿を採取し、 β -VLDLを分離した。この β -VLDLよりアポEを精製し、実験に用いた。リポ蛋白の細胞への取込みを検討する目的で、ヒト線維芽細胞、Hep G2細胞、ヒト単球由来マクロファージを用いた。アポEのin vivoにおける効果を検討するために、約30mgのアポEをWHHLウサギに静注し、静注後の代謝上の変化を分析した。アポEを多く含むリポ蛋白の代謝を検討する目的で、ラベルしたリポ蛋白を動物に静注してその代謝を解析した。

結 果

表1に示すように、アポE、脂質組成を有するWHHLウサギを用いた。約30mgのアポEを静注した所、静注後4時間で約20%の血漿コレステロールの低下を見た(図1)。これをリポ蛋白分画でみると、初期相におけるVLDL、IDLの低下および後期におけるLDLコレステロールの低下として理解された(図2)。アポE静注後の血漿をゲル透過して、各分画でのアポE含量を検討すると、アポE含量が倍加していることが明らかであった(図3)。さらに、図4のようにアポE含量の多い

Medical Sciences: Yamada *et al.*

図4. アポE含量の多いVLDL (上)、LDL (下)の血中消失曲線 (A：VLDL、B：LDL)
—■—：アポEの多いVLDLあるいはLDL、—□—：通常のVLDLあるいはLDL

VLDLの血中消失は速やかであった。このアポE含量の多いVLDLの細胞への取込みは、通常のVLDLの約2倍であり、線維芽細胞、肝細胞、マクロファージにおいて同様の成績であった。

考 案

従来より、アポEがアポBを含むリポ蛋白(VLDL、IDL、LDL)の異化を規定して、血中コレステロール調節の役割に極めて重要であることを示してきた。今回の成績は、静注したアポEが血中でアポBを含むリポ蛋白(特にVLDL)に移行して、そのリポ蛋白が血中より速やかに消失し、結果としてLDL生成が減少して血漿コレステロール値の低下を来すことを示している。特にLDLレセプター欠損動物において有効なことは、LDLレセプター以外の経路を利用した血漿コレステロール低下作用であることが示唆された。従来の高コレステロール血症の治療薬とは、作用点が異なり、しかも生体物質を利用するという今回の試みは今後の新しい高コレステロール血症治療の一つの方向と考える。