〔会長講演〕

血漿リポ蛋白質の代謝について*

山崎 晴一朗**

最近，リポ蛋白代謝に関する研究に於ては著しい進歩がみられ，臨床面に於ても abeta lipoproteinemia に代表される低比重リポ蛋白代謝異常，或は Tangier 病に代表される高比重リポ蛋白代謝異常等の家族性疾患，或は虚血性心臓病との関連が問題となっている超低比重リポ蛋白の異常といわれる pre-β，リポ蛋白，閉塞性黄疸時に出現するリポ蛋白X等，多くの病態が明らかにされてきた．特に，1965年 Fredrickson らが沪紙電気泳動法を利用して家族性のリポ蛋白血症を分類して以来，血漿脂質の病態或は意義をその運搬体であるリポ蛋白と関連して考えられる様になった事は大きな進歩といえる．更にこのような気運に鑑み，世界保健機構も1970年に専門委員会を開き，Fredrickson の分類法を基本として，これに血漿脂質の値を参考にして含蓄に富んだ新分類法[1]を発表し，これが現在臨床面で広く応用されている事は，皆様御承知の通りである．この電気泳動法によるリポ蛋白の各分画は，リポ蛋白中の異なった蛋白の性格によって泳動された部分に含まれる脂質の染色によっている為に，リポ蛋白の持つ蛋白と脂質の両面より一応とらえられている為，優れた方法といえる．

リポ蛋白は肝臓で主として脂質の合成に伴って合成され，血中へ放出されるが，正常人の空腹時血漿は大きく3種の component に分ける事ができる．それらの component の違いは，まず，リポ蛋白中の蛋白質に対する脂質の割合による密度の差としてみる事ができ，この密度の違いを超遠心分離法によって分ける事ができる．即ち，density の違いにより超低比重リポ蛋白（VLDL），低比重リポ蛋白（LDL），及び高比重リポ蛋白（HDL）に分けられ，各々の component の主組成脂質は VLDL が TG，LDL が cholesterol，HDL が PL であり，蛋白質量は高比重になるに従って増加する．この蛋白もそれぞれ異なったもので，リポ蛋白中の蛋白体は一部共通した部分はあるが，大きくA，B，Cの3つの families に分けられ，主として，apo 蛋白 A は HDL の，apo 蛋白Bは LDL の，apo 蛋白Cは VLDL の構成蛋白体であると言われている．この蛋白体の違いは，電気泳動によって異なった泳動帯としてとらえる事ができ，最も泳動の速い性質を持ち HDL に相当する α リポ蛋白，次いで速く泳動され VLDL に相当する pre-β 蛋白，そして泳動されるが遅い泳動の性質をもつ LDL に相当する β リポ蛋白である．

このような異なった脂質及び蛋白の構成を持つ各々のリポ蛋白の機能からみた意義は，我々臨床医にとって最も興味あるところであるが，元来，考えられていたリポ蛋白が単なる血中脂質の運搬体という考えは，リポ蛋白代謝の研究の進歩により，現在大幅に変わったといえる．中でも血中でのリポ蛋白代謝の存在の可能性が明らかにされた事は，[2] その意義を論ずる場合，特に重要である．例えば，HDL 分画中に存在する lecithin-cholesterol acyltransferase の血中における cholesterol のエステル化の問題，或は中性脂肪の加水分解を行なう酵素である lipoprotein lipase の活性化に，元来 Scanu[3] らによって証明された HDL 中のリン脂質の他に，同じく HDL 蛋白中でC末端が，alanine 及び glutamic acid である蛋白体も作用をもつ事実[4] は，私共が数年来，血漿脂質の病態生理学的意義をリポ蛋白との関連から論じてきた所以である．

そこで，血漿でのリポ蛋白代謝及び病態生理学的意義について，臨床面より得た2,3の結果について述べる．

脂質異常を有さない高血圧性心臓病及び虚血性心臓病67名の入院時の空腹時血漿脂質，すなわち，食生活が異なる為，食事性因子が，まちまちである時点での，空腹時血漿脂質を超遠心分離し，各リポ蛋白中のTG，cholesterol 及び Lowry 法で得た蛋白値によって種々の検討を行なった．

先に述べたように各リポ蛋白の脂質組成は，VLDL が TG であり，LDL が cholesterol であり，それ故に，血漿脂質の各リポ蛋白への分布は，血漿 TG が VLDL に，

* Metabolism of plasma lipoprotein. 昭和49年10月26日，第25回電気泳動学会総会において行なわれた総会会長講演．

** Seiichiro Yamasaki, 久留米大学医学部内科，中央臨床検査部．

cholesterol は LDL に多く分布されている．そこでこれらの関係をみてみると，血漿 TG と VLDL-TG 及び血漿 cholesterol と LDL cholesterol は，統計学的にかなり良く相関するが，相当ばらついている．

一方，各々の脂質は，各々のリポ蛋白の主組成である為に当然，各々のリポ蛋白と相関する事が予想されるが，LDL 蛋白と LDL cholesterol は r=0.896 と非常によく相関するが，VLDL 蛋白と TG との関係は t=10.18 と統計学的には，かなり高い相関を示すが，LDL cholesterol の t 値 16.27 ほど高い相関はない事が判る．これらの関係，すなわち，LDL 蛋白と cholesterol との相関に比べて，VLDL 蛋白と TG，或は血漿の TG と VLDL-TG，血漿の cholesterol と LDL の cholesterol との関係が一応存在しても，この関係からはずれるリポ蛋白脂質組成の存在に注目し，cholesterol と TG とのリポ蛋白中のバランスが崩れている可能性を考えた．そこで VLDL 中の cholesterol と TG とを図で示すと (Fig. 1) 一般に TG の増加は蛋白の増加と共に cholesterol の増加を伴う．ここに示した98例中82例はこの関係にあり，VLDL-TG の濃度の約 0.36 倍の cholesterol が増加する．一方 98例中16例は TG の増加にくらべ，cholesterol が異常に増加している事が判る．私共は，この病態を示す type を cholesterol-rich VLDL としてすでに報告[5]しているが，このようなリポ蛋白中の脂質のバランスの相違が存在する事実は，例えば VLDL が TG の運搬体或は LDL が cholesterol の運搬体と単純にいえない事になる．$+\alpha$ が考えられる．

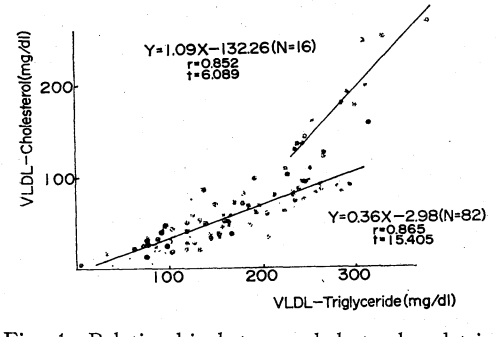

Fig. 1. Relationship between cholesterol and triglyceride in very low density lipoprotein.

先にも述べたように，これらは対象とした患者の入院時の空腹時血漿の検討である為，個々の食事性因子が全く異なることから，この因子によって各リポ蛋白中の脂質のバランスに変化をきたしたと考えられる．血漿脂質に影響を及ぼす主要な因子として食餌性因子がある事は古くから知られており，欧米のような脂肪摂取の多い地域では多くの報告にみられるように，本邦の平均的血漿脂質値に比べ異常にその値は高い．そこで食事を一定にした時にこれらのバランスがどのように変化するか，又反応の違いを来す血漿脂質のリポ蛋白の特長はいかなるものかを，薬物療法の必要のない患者44名で検討した．

本邦の平均的食生活の特徴は，米食による炭水化物の摂取の多い点である．そこで食事療法として，すべて 1,000 Cal とし，炭水化物 120〜140 g と制限した．入院後 4 週間この治療を行ない，その前後のリポ蛋白脂質を比較した処，TG，cholesterol 共食事療法前の関係は先に述べたように相関はするが，かなりバラツキをみる．しかし，同一食事にすると，これらの関係は t 値はそれぞれ12.31及び12.38と著しく高値となる．ところが，一定の食事療法によって変化する各リポ蛋白の脂質の変化に 2 つのタイプがある事が判った．すなわち，食事療法前後の各脂質を比較してみると，Table 1 に示すように LDL 中の cholesterol が前値に対して 1.33 (±0.25) 倍と増加する例が 25 例あり，これを仮に group A とし，changing rate が 0.78 (±0.12) 倍と低下する症例 19 例を group B としてまとめ，両 group の各リポ蛋白の脂質を比較した．両 group 共，食事療法によって血漿 TG は約 20〜30 %の低下をみる事ができる．一方，血漿 cholesterol は，LDL cholesterol の上昇する group A では 0.99 (±0.17) 倍と養事療法によってほとんど変化せず，LDL cholesterol の低下する group B の血漿 cholesterol は 0.85 (±0.09) 倍と低下し，group A 及び B の血漿 cholesterol の変化は著しく異なる事が判る．

即ち，食事療法による TG の変化は group A, B 間には特徴はないが，しかし，血漿 cholesterol 値では食事療法で全く反応を示さない group A があった．VLDL 中の cholesterol 及び TG は約 20〜30 %の低下を示し，同じ態度を示した．

以上の事をまとめると Table 1 に示す如くなる．即ち group A の LDL 分画の cholesterol のみが高くなっている以外は，減少か不変である．

ところが Table 2 に示すように LDL 及び VLDL 中の cholesterol/TG 比でみた group B の脂質のバランスの変化はそれぞれ 1.009 倍，1.015 (±0.45) 倍と全く変化していない．いいかえれば，食事療法により血漿あるいはリポ蛋白中の各脂質は同一に変化する事からリポ蛋白全体への影響と考える事ができる．これに反して group A の cholesterol/TG 比は LDL において 3.82 (±1.10) から 4.88 (±0.90) と増加し，又 VLDL においては 0.43 (±0.18) から 0.32 (±0.19) と全く逆の変

Table 1. Effects of diets on changing rate of lipids in plasma and VLDL.

	No.	LDL		Plasma		VLDL	
		Cholesterol	Triglyceride	Cholesterol	Triglyceride	Cholesterol	Triglyceride
Group A							
Initial level	25	459±170 mg/dl	126±47 mg/dl	205±51 mg/dl	104±48 mg/dl	80±68 mg/dl	171±86 mg/dl
Changing rate		1.33±0.25▲	1.05±0.22■	0.99±0.17■	0.18±0.20▲	0.67±0.58■	0.71±0.33▲
Group B							
Initial level	19	497±227 mg/dl	114±28 mg/dl	190±54 mg/dl	99±39 mg/dl	62±39 mg/dl	180±70 mg/dl
Changing rate		0.78±0.12▲	0.89±0.22■	0.85±0.09▲	0.84±0.24●	0.84±0.51■	0.80±0.46●

▲ : P<0.001　● : P<0.02　■ : N.S.

Table 2. Values of cholesterol to triglyceride ratio in lipoprotein fractions.

		LDL		VLDL	
		before	after	before	after
Group A	Changing rate	3.82±1.10	4.88±0.90	0.43±0.18	0.32±0.19
		1.387±0.507■		0.869±0.546■	
Group B	Changing rate	4.36±1.56	4.21±1.31	0.33±0.11	0.31±0.10
		1.009±0.284●		1.015±0.451●	

■ : P<0.025　● : N.S.

Table 3. Effects of diet on cholesterol to protein ratio in low density lipoprotein.

No.		Before	After
Group A	25	1.35±0.30	1.68±0.40
		P<0.005	
		P<0.01	N.S
Group B	19	1.55±0.27	1.53±0.46
		N.S	

化をする事によって，group B のそれとは全く異なる態度をとる．これは cholesterol/TG 比である為どちらの脂質が有意の異常かが問題になるが，治療前の脂質の絶対量をみると (Table 1)，LDL cholesterol は group A の 459 (±170) mg/dl に対して group B のそれは 497 (±227) mg/dl，VLDL TG はそれぞれ 80 (±67) mg/dl，62 (±39) mg/dl と統計学的に有意の差はないが，cholesterol の LDL/VLDL 比でみると，group A が約 6 に対して group B は 8 と，やや group A の cholesterol の LDL への分布が低下している傾向がある．Table 3 に示す如く group A の LDL の蛋白に対する cholesterol の割合が食事療法前では1.35と低下し，cholesterol が少ない事を意味している．食事療法後ではその割合は group B に近づいて来た．蛋白は変らないので，食事療法後，cholesterol が増加した事になる．

以上の事は，食餌療法に反応を示さない血漿 cholesterol が各リポ蛋白中の脂質のバランスあるいはリポ蛋白の蛋白に対する割合が異なる特殊性を有するし，このバランスの違いが，種々の異なった食餌性因子の関与によって生じている事が判る．ちなみに，現在臨床面で広く用いられている WHO のリポ蛋白血症の分類をしてみると，各型の分布頻度には，両 group に差がなく，年令 Skinfold も両 group に差がなかった．更に少なくとも正常型が両グループ共約半数にみられる事は，必ずしも全体的にみた血漿リポ蛋白あるいは脂質がいわゆる正常領域にあっても血漿リポ蛋白代謝からみると group A に属するものなど多少異なっている事を示唆している．

私共は，これらの血漿リポ蛋白代謝の病態を schema Fig. 2 に示すリポ蛋白の catabolic pathway で説明してみたいと思う．

肝で合成され血中へ流出した VLDL は一般に TG に富んでおり，蛋白の占める割合は少ないが，このリポ蛋白の catabolism の最初の段階は，lipoprotein lipase による TG のグリセロールと脂肪酸への分解であるが，この段階に activator protein と称せられる peptide が必要となるが，La Rosa らによって HDL 中の activator protein が明らかにされ，特に apo Lp-glutamic acid にこの作用

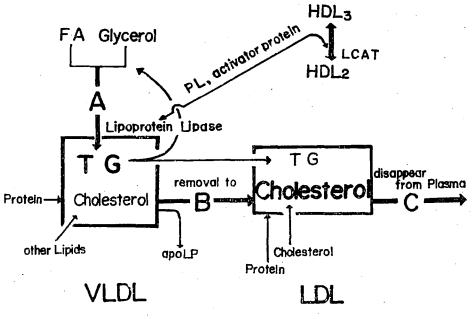

Fig. 2. Scheme of catabolic pathway on plasma lipoprotein.

があるといわれている．このように VLDL-TG の分解によって，リポ蛋白はより小さな particle となって LDL となる事は，Bilheimer ら[6] によって 1972年報告されている．LDL の肝での合成は証明されていなが，1部合成される可能性は考えられるが，大部分は VLDL の異化によって生ずるといわれている．この過程によって生じた LDL は，すでに，私共が発表したように組織への分布,[7] あるいは排泄経路[8,9] へ移行する事により血漿から消失する．

そこで，この血漿リポ蛋白代謝経路から先に述べた病態を考えてみると，TG より cholesterol の変化が強い事より VLDL-TG の分解過程より，むしろ VLDL の cholesterol 含量が相対的に多く，これは食事療法後に group A における LDL-cholesterol の上昇が見られたが，なお LDL，VLDL 各分画中の cholesterol/TG 比の正常化が (Table 2) にみられた事より，group A では VLDL から LDL への過程，すなわち B の処に何らかの異常があったと考えられる．即ち，食事療法によって group A は B の処が group B と同じように正常化される事が判る．

Group B は A の部のみが亢進していたのが食事療法で A は低下し，B，C と共に正常化しているが，group A は食事療法により A の部を低下させたら B の部もスムースに行くようになったが，なお C の部の障害が残っていると考えられる．以上 schema で group A と B との関係について解析を試みた．なお，この血漿リポ蛋白の catabolic pathway は他の抗脂血症剤を使用した時にも明らかである．Fig. 3 は食事療法によって血漿 cholesterol の低下をみなかった group A に属する症例である．この症例64歳の ST は，甲状腺機能は正常であるが BMR 値がやや低い傾向を示したもので，これの改善の為，ヨードカゼインを投与された症例である．投与後 LDL cholesterol の低下に伴う血漿 cholesterol の著しい低下があるが，VLDL (図中段) は cholesterol 及び TG 及び

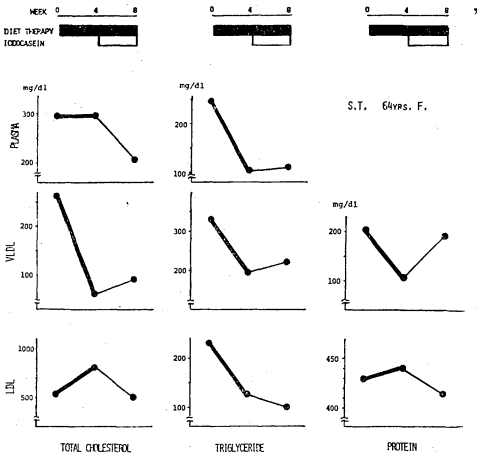

Fig. 3. Effects of iodocasein on plasma lipoprotein lipids.

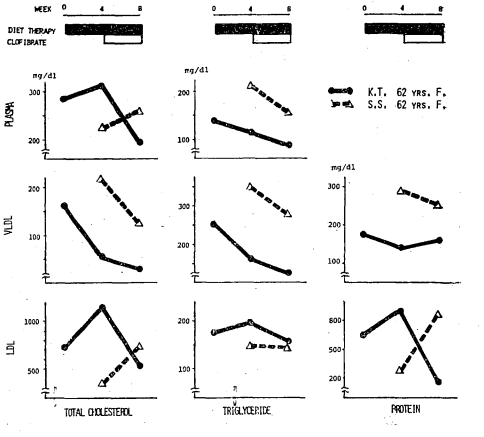

Fig. 4. Effects of clofibrate on plasma lipoprotein lipids.

蛋白と全部がむしろ増加している．すなわち，ヨードカゼインにより Fig. 2 の schema に示した VLDL の合成亢進をはるかに over した LDL の血漿からの消失がある．即ち，A より C が上まわる事を意味している．Fig. 4 は症例62歳の KT，及び SS は TG が高い為，クロフィブレートを使用した症例である．両症例共，VLDL の cholesterol，TG，蛋白と全ての低下を伴い，血漿の TG の低下をみているが，症例 KT で LDL，cholesterol，TG 及び蛋白が低下を伴うのに対して症例 SS は LDL cholesterol 及び蛋白の上昇がみられる．この事は症例にみられる LDL の減少は，症例 SS の場合は見られず，SS の場合は，VLDL の異化のみ亢進したと説明する事ができる．これを schema Fig. 2 で説明すると，クロフィブレート投与により KT の場合は VLDL

減少，LDL も減少し，B，Cの部の亢進が考えられる．しかし，SS では VLDL が減少し，LDL は増加しているのでBの部のみの代謝亢進が考えられる（Aをおさえる）．

さて，このような VLDL の異化によって LDL が生ずる過程が存在するならば，当然その移行体が生じる事が予想される．すでに Frick ら[10]によって報告されている VLDL の移行型として正常血漿脂質レベルにみられる pre-β_1 などは，虚血性心臓病に高頻度にみられる事から問題となっている．1973年の本学会で，私共がすでに発表した β-K band[11] 即ち，LDL-Kurume もこの移行過程にみられるひとつの band であると考えられる．β-K band を有する症例 64 歳の ST は食事療法によって消失しているが，症例 62 歳の RO は逆に食事療法によってこの band の出現をみたものであり，非常に不安定なものではないかと考えている．この band は polyacrylamide gel を支持体とした disc 電気泳動によってとらえる事ができる．すなわち pre-β と β との中間に明らかな band としてみられ，超遠心分離によって LDL 層に存在する事から β-band の異型として β-K band LDL-Kurume と命名した．その脂質分布の特徴を各症例のこの band の出現時と消失時を比較して検討してみると，Fig. 5 に示すように，β-K band 出現時には血漿 TG 及び VLDL，TG，cholesterol 及び蛋白と LDL 蛋白含量が多い事が判る．一方，これと逆に LDL cholesterol は低く，β-K band の消失と同時にこの上昇が LDL 蛋白の上昇を伴わずに見られる事がひとつの特徴といえる．

以上，血漿リポ蛋白を主として脂質のバランスから述べたが，大きくリポ蛋白を3つの component に分けた場合でも必ずしも一定の電気泳動的パターンを示すわけではない．私共が沪紙を支持体にした場合の泳動の速い β+pre-β を fast-β と呼んでいるひとつの型がある．これは同一患者の食事療法前後の同一条件で泳動された沪紙電気泳動像であるが．泳動条件の違いは無視出来ない為泳動時間を α で補正すると上段に示す治療前は，原点から β ピークまでと α ピークまでの比は 0.50 で下段の治療後のそれは 0.35 に比し，かなり速く泳動されている事が判る．

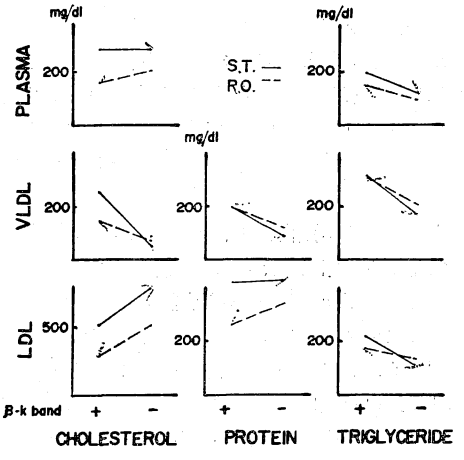

Fig. 5. β-K band on polyacrylamide disc electrophoresis.

さて，このような β-K band あるいは fast-β の出現する血漿リポ蛋白が臨床的にどのような意義があるか興味のある処である．古くから血漿脂質の動脈硬化を基礎とした虚血性心臓病あるいは脳卒中との関連が明らかにされているが，リポ蛋白の立場からこれを追究する必要がある事は，すでに述べた通りであり，現在世界的にこの傾向にある事はいうまでもない．しかし WHO の分類に従って高リポ蛋白血症との関連をみた多くの報告が，一応 type IIa，b，III 及び IV 型との関連がある事に一致しているが，その頻度からみた場合，意見はまちまちである．これはその中の脂質のバランスが type と関係なくまちまちである事がひとつの理由であるといえる．私共も Table 4 に示す如く，心筋硬塞症48例を，非心筋硬塞症229例と比較した場合，最も高 cholesterol 血症と関連の深い type IIa で対照の31.5%に対して17.9%とむしろ低い頻度を示す結果を得ている．しかし，高リポ蛋

Table 4. WHO's typing and appearance of fast-β and β-K band in myocardial infarction and non-myocardial infarction.

	No.	WHO's type of hyperlipoprotein			fast-β	β-K band
		IIa	IIb	IV		
Myocardial infarction	48	5 (17.9)	13 (46.4)	10 (35.7)	13 (46.4)	15 (53.6)
Non-myocardial infarction	229	22 (31.5)	28 (40.0)	20 (28.6)	21 (30.0)	18 (25.7)

( )=percentage of hyperlipoproteinemia

白血症を示す心筋硬塞症例28例及び非心筋硬塞症例70例中の fast-β 及び β-K band の頻度を比較すると（ ）で示す%で明らかなように，心筋硬塞症例にかなりの高頻度にみられる事が判る．単なる高 cholesterol 血症とかと言うより，リポ蛋白として β-K band が動脈硬化や心筋硬塞の発現と何等の関係があるといえるのでないかと思う．

以上，血漿リポ蛋白代謝特に LDL が VLDL の異化によって生ずる経路を考え，この経路から食事療法に反応を示さない血漿 cholesterol の病態あるいはこの経路の移行期に出現する特殊な band の病態の説明を試み，病態生理学的意義について若干述べた．なお，基礎的研究特にリポ蛋白の蛋白の分析面からの追究が今回発表されなかったが，今後この方面からの研究が必要な事はいうまでもない．なお研究を続けて行きたいと思う．

最後に南部征喜講師の御協力を感謝します．

文　　献

1) Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull. Wld. Hlth. Org. **43**, 391 (1970).
2) Wilson, D.E. and R.S. Lees: Metabolic relationships among the plasma lipoproteins reciprocal changes in the concentrations of very low and low density lipoproteins in man. J. Clin. Invest. **51**, 1051 (1972).
3) Scanu, A.: Serum high density lipoprotein: effect of change in structure on activity of chicken adipose tissue lipase. Science **153**, 640 (1966).
4) La Rosa, J. C., Levy, R. I., Herbert, P., Lux, S. E. and Fredrickson, D. S.: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. Biochem. Biophys. Res. Commun. **41**, 57 (1970).
5) 皆川英二：動脈硬化症の食事療法に関する研究—殊に超低比重リポ蛋白代謝に及ぼす影響，久留米医学会雑誌 **37**, 305 (1974).
6) Bilheimer, D. W., Eisenberg, S. and Levy, R. I.: The metabolism of very low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta **260**, 212 (1972).
7) 合田洋男：多価不飽和脂肪酸の血清コレステロール低下様式に関する研究，久留米医学会雑誌 **35**, 994 (1972).
8) Yamasaki, S., Nanbu, S., Gohda, H., Arima, T., and Inoue, S.: Study on cholesterol metabolism: The Mechanism of action of adenosine on cholesterol metabolism in rabbits. Jap. J. Med. **12**, 285 (1973).
9) 山崎晴一朗：南部征喜，合田洋男：正常血漿脂質家兎のリポ蛋白代謝に及ぼす Elastase の影響—動脈硬化（投稿中）.
10) Frick, M. H., Dahlen, G., Furbérg, C., Ericson, C. and Wiljasalo, M.: Serum pre-β-1 lipoprotein fraction in coronary atheroselerosis. Acta Med. Scand. **195**, 337 (1947).
11) 矢野順子，合田洋男，山崎晴一朗，南部征喜：高脂血症の分類に関する研究—沪紙電気泳動と disc 電気泳動の比較，生物物理化学 **18**, 185 (1974).