

Rui Lu, Jinichi Ito, Noriyuki Iwamoto, Tomoko Nishimaki-Mogami, and <u>Shinji Yokoyama</u>	Fibroblast Growth Factor-1 Induces Expression of LXRA and Production of 25-Hydroxycholesterol to Up-Regulate Apolipoprotein E Gene Transcription in Rat Astrocytes	J. Lipid Research	50	1156-1164	2009
Reijiro Arakawa, Maki Tsujita, Noriyuki Iwamoto, Chisato Ito-Ohsumi, Rui Lu, Chen-Ai Wu, Kenji Shimizu, Tomoji Aotsuka, Hashime Kanazawa, Sumiko Abe-Dohmae, and <u>Shinji Yokoyama</u>	Pharmacological Inhibition of ABCA1 Degradation Increases HDL Biogenesis and Exhibits Antiatherogenesis	J. Lipid Res.	50	2299-2305	2009
Tomo Nishida, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, and <u>Shinji Yokoyama</u>	FGF-1-Induced Reactions for Biogenesis of apoE-HDL are Mediated by Src in Rat Astrocytes	J. Biochem.	146	881-886	2009
Rui Lu, Reijiro Arakawa, Chisato Ito-Osumi, Noriyuki Iwamoto and <u>Shinji Yokoyama</u> .	ApoA-I Facilitates ABCA1 Recycle/Accumulation to Cell Surface by Inhibiting Its Intracellular Degradation	Arterioscl . Thromb. Vasc. Biol.	28	1820-1824	2009
Mohammad Anwar Hossain, Maki Tsujita, Nobukatsu Akita, Fumihiko Kobayashi, and <u>Shinji Yokoyama</u> .	Cholesterol Homeostasis in ABCA1/LCAT Double-Deficient Mouse	Biochim. Biophys. Acta.	1791	1197-1205	2009
Reecha Sofat, Aroon D Hingorani, Liam Smeth, Steve E Humphries, Philippa J Talmud, Jackie Cooper, Tina Shah, Manjinder S Sandhu, Sally L Ricketts, S Matthijs Boekholdt, Nicholas Wareham, Kay Tee Khaw, Meena Kumari, Mika Kivimaki, Michael Marmot, Folkert W Asselbergs, Pim van der Harst, Robin P F Dullaart, Gerjan Navis, Dirk J van Veldhuisen, Wiek H Van Gilst, John F Thompson, Pamela McCaskie, Lyle J Pal-	Separating the mechanism-based and off-target actions of CETP-inhibitors using <i>CETP</i> gene polymorphisms	Circulation	121	52-62	2010

mer, Marcello Arca, Fabiana Quagliarini, Carlo Gaudio, François Cambien, Viviane Nicaud, Odette Poirer, Vilmundur Gudnason, Aaron Isaacs, Jacqueline C M Witteman, Cornelia M van Duijn, Michael Pencina, Ramachandran. S Vasam, Ralph B D'Agostino, Jose Ordovas, Tricia Y. Li, Sakari Kak-ko, Heikki Kauma, Markku J. Savolainen, Y. Antero Kesäniemi, Anton Sandhofer, Bernhard Paulweber, Jose V Sorli, Akimoto Goto, <u>Shinji Yokoyama</u> , Kenji Okumura, Benjamin D Horne, Chris Packard, Dilys Freeman, Ian Ford, Naveed Sattar, Valerie McCormack, Debbie Lawlor, Shah Ebrahim, George Davey Smith, John J P Kastelein, John Deanfield, Juan P Casas.					
Mariko Harada-Shiba, Takako Sugisawa, Hisashi Makino, Mitsuru Abe, Motoo Tsushima, Yasunao Yoshimasa, Takahiro Yamashita, Yoshihiro Miyamoto, Akira Yamamoto, Hito-nobu Tomoike, <u>Shinji Yokoyama</u>	Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia	J. Atherosclerosis and Thrombosis		In press	
Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T.	The Ratio of High-Molecular Weight Adiponectin and Total Adiponectin Differs in Preterm and Term Infants.	Pediatr Res	65	580-583	2009

Ohshiro T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T.	An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin.	J Atheroscler Thromb	16	698-701	2009
Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito Y, Shirai K.	Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis.	Atherosclerosis	2009 Dec 16. [Epub ahead of print]		
Matsuo M, Ebinuma H, Fukamachi I, Jiang M, Bujo H, Saito Y.	Development of an immunoassay for the quantification of soluble LR11, a circulating marker of atherosclerosis.	Clin Chem	55(10)	1801-8.	2009
Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, Miyazaki A, Fukamachi I, Bujo H, Saito Y.	Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris.	Atherosclerosis	204(2)	595-600	2009

Standard Textbook of Internal Medicine

7 内科学書

Vol.

5

内分泌疾患
代謝・栄養疾患

●総編集

小川 聡

●部門編集

伊藤 裕

花房 俊昭

中山書店

低血糖を誘発するため禁忌である。発作予防のため食事摂取ができないときは、ブドウ糖液で補液を行う。

フルクトース摂取は低血糖を引き起こす危険性があるので果物、果汁の摂取はできるだけ制限する。

2-2-2 遺伝性フルクトース不耐症

■ 概念

● アルドラーゼはフルクトース 1-リン酸、フルクトース 1,6-ビスリン酸を可逆的に開裂する酵素である。本症は肝、腎、小腸に存在するアルドラーゼ B (図 23 ⑤) の欠損によるもので、蓄積されたフルクトース 1-リン酸の毒性により種々の症状が発現するわが国ではきわめてまれな疾患である。

● 原因遺伝子 (*ALDOB*) の局在は 9q22.3 である。

■ 臨床症状

生下時は正常であるが、フルクトースやショ糖の摂取により症状が誘発される。発症が早いほど重症である。

重症型はガラクトース血症 I 型類似であり、黄疸、哺乳不良、嘔吐、体重増加不良、易刺激性、けいれんなどの症状がみられ、肝腫大、腹水、出血傾向も出現する。フルクトース摂取が中止されると肝不全が進行し致命的である。

慢性型は乳児期以降に発育不良、フルクトース摂取後の悪心、嘔吐や低血糖症状がみられ、次第に肝障害、肝硬変、腎尿細管障害が出現する。

■ 検査

肝障害や凝固能異常、腎尿細管障害、低血糖がみられる。高乳酸血症、高尿酸血症も合併する。

■ 診断

アルドラーゼ B の活性測定には肝生検が必要であ

るので、遺伝子検査が優先される。

■ 治療

フルクトース、ショ糖を含んだ食品を禁止する。乳児期早期よりショ糖、フルクトースの摂取が禁止されれば予後は良好である。

2-2-3 本態性フルクトース尿症

■ 概念

● 肝フルクトキナーゼ欠損症 (FK, 図 23 ⑥) による良性の疾患である。

● 本症では摂取されたフルクトースがフルクトース 1-リン酸に変換されないため血中に上昇し、尿中にそのまま排泄される。

■ 検査・治療

尿還元糖反応が陽性で、クロマトグラフィー法でフルクトースの排泄を確認する。症状はないので無治療でよい。

[大浦敏博]

[文献]

- 1) Chen YT: Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, et al (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001, p.1521.
- 2) Kishnani PS, Chen YT: Glycogen storage diseases. In: Kliegman RM, et al (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, p.601.
- 3) 遺伝病のデータベース Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) は糖原病の最新の情報が入手でき、有用である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>)

脂質代謝異常

脂質・リポ蛋白代謝総論

1 脂質とその役割

脂質 (lipid) は、極性基をもたない脂溶性の中性脂質と、リン酸などの極性基がついて多少親水性になった極性脂質 (複合脂質) とに分類される (図 24)。中性脂質としては、主に 3 つの脂肪酸がグリセロールとエステル結合したトリグリセリド (TG, 中性脂肪) と、コレステロールと脂肪酸がエステル結合したコレステロールエステルとがある。TG はリパーゼの作用により、ジグリセリドからモノグリセリドとなる。一方、

極性脂質は、結合する極性基の種類によって、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質などがある。リン脂質のなかで、グリセロールの 1, 2 位の水酸基に脂肪酸が、そして 3 位にリン酸が結合したホスファチジン酸を母体とするものがいくつかあり、これにコリンがつくとホスファチジルコリン (レシチン)、エタノールアミンがつくとホスファチジルエタノールアミン、セリンがつくとホスファチジルセリンなどと呼ばれる。スフィンゴ脂質には、スフィンゴシンにリン酸が結合したスフィンゴミエリンと、セレブロシドを代表とするスフィンゴ糖脂質がある。

TG の役割としては、TG は生体にとってエネルギー

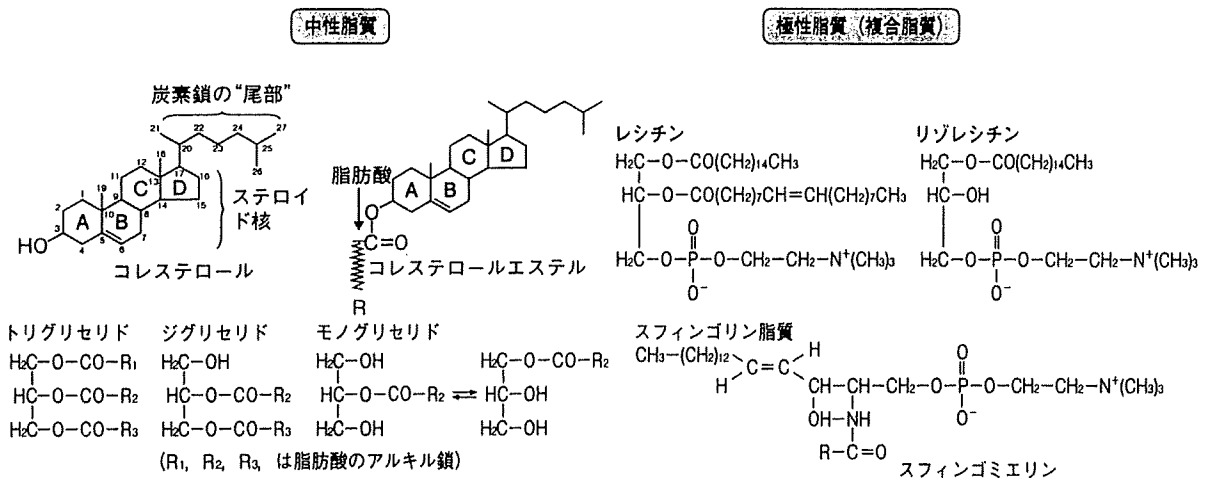


図 24 脂質の種類

(山本 章：脂質代謝異常. 内科学書, 第6版. 中山書店; 2002, p.404.)

の貯蔵のために存在し、主として脂肪細胞中に大量に貯蔵されており、エネルギーの必要時にはTGは加水分解されて、脂肪酸となり、β酸化されてエネルギー産生に働く。これに対して、リン脂質は細胞のいろいろな膜構造(ミトコンドリア, ミクロソームなど)の維持のための構成成分となっている。細胞膜は内外2層の脂質膜から成り、内層にはホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンが多く、外層にはホスファチジルコリンとスフィンゴミエリンが主体で、これにコレステロールが割り込む形をとる。神経組織のミエリン(髄鞘)は、グリア細胞の表面膜が特異的に分化したもので、スフィンゴ糖脂質とコレステロールを多く含んでいる。これに対して、コレステロールはリン脂質と同様に細胞膜の構成成分であるとともに、副腎皮質ホルモン、性ホルモン、胆汁酸、ビタミンDなどの合成の基質となる。

2 血漿脂質とリポ蛋白

血漿中の脂質としては、コレステロール、コレステロールエステル(コレステロールの脂肪酸エステル)、TG、リン脂質、遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA)などがある。

ヒトが摂取した余剰のエネルギーはFFAからTGに合成されて、脂肪組織に蓄えられる。さらに、小腸から吸収された脂質や肝で糖質などをもとに新たに合成された脂質を脂肪組織に送って貯蔵したり、骨格筋や心筋などでエネルギー源として利用したりするには、血液を運搬されなければならない。しかし、TGやコレステロールエステルは脂溶性で水とは親和性がないため、リポ蛋白(lipoprotein)として存在す

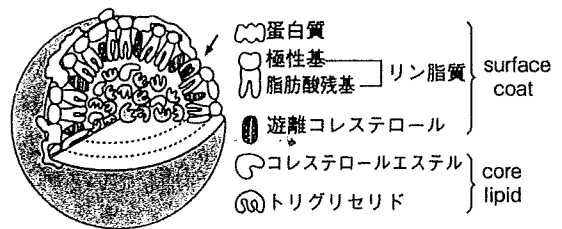


図 25 リポ蛋白の基本構造模式図

surface coatには一定の確率でトリグリセリドも顔をのぞかせている(→)ので、そこをリポ蛋白リパーゼで切ることができる。

(山本 章：脂質代謝異常. 内科学書, 第6版. 中山書店; 2002, p.404.)

る。リポ蛋白の基本構造は、図25に示したように球状の粒子で、脂溶性のTGとコレステロールエステルが芯の部分に存在し、比較的親水性のリン脂質と遊離コレステロールから成る1層の膜でこれらを含み込み、さらに両親媒性の蛋白質(アポリポ蛋白, アポ蛋白と略)がついて、安定な球状の粒子の形で血液を流れている。リポ蛋白の表層成分であるリン脂質は、主としてレシチン(ホスファチジルコリン)とスフィンゴミエリンから成り、細胞膜の外層と同様である。

血漿中には脂質組成、アポ蛋白組成、比重、粒子サイズの異なるリポ蛋白粒子が存在する。これらのリポ蛋白は、いくつかの比重の異なる塩溶液中で長時間の超遠心分離を行うことによって、以下のように分類される(表28)。

- ①カイロミクロン(chylomicron)
- ②超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein: VLDL)
- ③中間比重リポ蛋白(intermediate density lipopro-

tein : IDL)

④低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein : LDL)

⑤高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein : HDL)

HDLはさらに、より大きく軽いHDL₂と、より小さく重いHDL₃に分けられる。

この超遠心法による各リポ蛋白の分離には長時間を要し、検体数も限度があることから、日常検査ではこれに代わる方法として電気泳動法が用いられる。この電気泳動法には担体として、セルロース、セルロースアセテート膜、アガロースゲル、ポリアクリルアミドゲル (PAG) などがあるが、最近ではPAGかアガロースゲルがよく用いられている。カイロミクロンは原点にとどまり、泳動される位置によって、 α リポ蛋白 (HDLに相当)、 β リポ蛋白 (LDLに相当)、アガロースゲルでの泳動位置を基準にしてpre β リポ蛋白 (VLDLに相当) に分類される。ただし、PAG電気泳動では、各リポ蛋白は荷電よりも粒子サイズによって移動するため、VLDLはLDLよりも原点近くに泳動される。リポ蛋白は泳動後に脂質染色、あるいはコレステロール、TG特異的な染色を行うことにより、リポ蛋白の帯として検出し、それをデンストメーターでスキャンする。電気泳動は各リポ蛋白の濃度を定量するものではなく、どのリポ蛋白が増加しているのかを定性的に調べるためのものであるが、コレステロール、TGに特異的な染色や濃度測定を行えば、それぞれのリポ蛋白の脂質濃度を定量することが可能である。高速液体クロマトグラフィ (high performance liquid chromatography : HPLC) や核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance : NMR) を用いてリポ蛋白濃度や粒子サイズを測定することも可能である。

3 脂質の消化、吸収と体内循環

3-1 小腸における中性脂肪、コレステロールの吸収のメカニズムとカイロミクロン合成

食事により摂取される脂肪は、日本人で平均60g/日、欧米人では120~150g/日である。この脂肪のほとんどはTGであり、100%近く吸収される。食事により摂取された脂質は、口腔から胃に至る過程での機械的作用と、食事に含まれる各種の界面活性物質によりエマルジョンとなる。このエマルジョンは、消化液中のリパーゼ、ホスホリパーゼA₂、コレステロールエステラーゼなどの作用により、TGが加水分解され、FFA 2分子がはずれてモノグリセリドに、レシチンはリゾレシチンに、コレステロールエステルは遊離コレステロールにまで分解される。胆汁中の胆汁酸、リゾレシチン、モノグリセリド、FFAはいずれも界面活性剤として働き、脂肪のエマルジョンをさらに細かく分散させる。

一方、コレステロールの吸収は、脂肪に溶けているか、また胆汁酸によってよく分散されているかにより大きく異なり、動物種差も大きい。ヒトでは、血中コレステロールはLDLなどのリポ蛋白中に組み入れられて運搬されているが、その由来として、肝において合成されるコレステロール (約400mg/日) のほかに、小腸から吸収される食事由来のコレステロール (約400~500mg/日) および胆汁由来のコレステロール (約800~2,000mg/日) とがある。ヒトでは1人あたり300mgのコレステロール負荷で約50%、3,000mgの大量負荷では7~44%が吸収される。しかし、コレステロールの吸収には個人差が大きく、アポ蛋白

表 28 超遠心法による各リポ蛋白の種類と組成

リポ蛋白	カイロミクロン	VLDL	IDL	LDL	HDL ₂	HDL ₃
比重 (g/mL)*	< 0.96	0.96 ~ 1.006	1.006 ~ 1.019	1.019 ~ 1.063	1.063 ~ 1.125	1.125 ~ 1.210
質量	1 ~ 10 × 10 ⁹	5 ~ 100 × 10 ⁶	3 ~ 4 × 10 ⁶	2 ~ 3 × 10 ⁶	18 ~ 36 × 10 ⁴	15 ~ 18 × 10 ⁴
直径 (nm)	80 ~ 1,000	30 ~ 75	22 ~ 30	19 ~ 22	8.5 ~ 10	7 ~ 8.5
アガロース電気泳動	原点	pre β	mid band	β	α	α
組成 (%)						
トリグリセリド	85	55	24	10	5	4
コレステロールエステル	5	12	33	37	18	12
遊離コレステロール	2	7	13	8	6	3
リン脂質	6	18	12	22	29	23
アポ蛋白	2	8	18	23	42	58
構造アポ蛋白 (%)	B-48 (23%)	B-100 (37%)	B-100 (78%)	B-100 (98%)	A-I (67%), A-II (22%)	A-I, A-II
その他のアポ蛋白	A-I, A-II, C-II, C-III, E	C-II, C-III, E	C-II, C-III, E		C-II, C-III, E	C-II, C-III, E

*正しくは密度と呼ぶべきであるが、日本では比重として通っている。

Eの同位体E4を有する人はE2やE3を有する人に比べて吸収率が高く、コレステロール値も高い。コレステロールは従来小腸で吸収されると考えられてきたが、その分子機構は解明されていなかった。小腸におけるコレステロール吸収の阻害薬として開発されたエゼチミブが作用するターゲット分子は不明であったが、その後の解析によって、Niemann-Pick病C型で欠損する遺伝子であるNiemann-Pick C1の類縁種として確認されたNiemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1)が小腸でのコレステロール吸収に関与し、エゼチミブはNPC1L1と結合して食事由来および胆汁由来のコレステロールの両者の吸収を阻害することが明らかにされた。NPC1L1は、主に小腸細胞の刷子縁膜に存在し、NPC1L1欠損マウスではコレステロール吸収量が著減していた。また、エゼチミブは野生型マウスのコレステロール吸収を抑制したが、NPC1L1欠損マウスのコレステロール吸収はエゼチミブを投与しても抑制されなかったことから、小腸でのコレステロール吸収にNPC1L1が関与し、エゼチミブはNPC1L1と結合してコレステロール吸収を抑制すると考えられた。

小腸におけるコレステロール吸収の機序を図26に示す。食事由来および胆汁由来のコレステロールは、界面活性剤である胆汁酸の働きでミセル化され、その約50%がNPC1L1によって小腸上皮で吸収される。胆汁酸によってミセル化されていないコレステロールは、吸収されないと考えられる。吸収されたコレステロールは、アシルCoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ2 (ACAT2)により脂肪酸が結合してコレステロールエステルとなる。吸収された脂肪酸とモノグリセリドは、小腸粘膜上皮細胞内の滑面小胞体でTGに再合成される。細胞内のコレステロールエステルとTGは、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白

(MTP)の作用でアポB-48とともにカイロミクロンとして会合され、リンパ側へと分泌される。一部のコレステロールや植物由来コレステロール(シトステロール、カンペステロールなど)はABCG5/ABCG8の作用により腸管腔側へ再排泄される。

3-2 肝におけるVLDL合成のメカニズム

肝においては、腸間膜や大網などの脂肪組織で分解され門脈を介して流入したFFAや、肝内で糖質などから合成されたFFAをもとにして、遊離した脂肪酸はアシルCoA合成酵素(acyl-CoA synthetase: ACS)によってアシルCoAとなり、いくつかの過程を経てTGが合成される。さらに、肝ではACAT2の働きで、コレステロールは脂肪酸と結合してコレステロールエステルが形成される。これらのTGやコレステロールエステルは、粗面小胞体で合成されたアポB-100と会合され、VLDLとして合成、分泌される。この会合にはMTPが関与するが、MTPの遺伝的欠損症では小腸でのカイロミクロンや肝でのVLDLの合成に障害が起こり、著明な低脂血症と小腸および肝におけるTGの蓄積が起こる。

3-3 細胞内での脂質の利用

後述するカイロミクロンやVLDLなどのTG-richリポ蛋白は、骨格筋、心筋や脂肪組織の毛細血管床を流れていく間に、内皮細胞の表面にヘパラン硫酸プロテオグリカンなどで結合しているリポ蛋白リパーゼ(LPL)によりTG部分が加水分解を受ける。これによって生じたFFAは内皮細胞を通過して、筋細胞や脂肪細胞に取り込まれるが、骨格筋や心筋などの筋細胞に取り込まれたFFAは β 酸化され、ATP産生のためのエネルギー源として利用される。一方、脂肪細胞

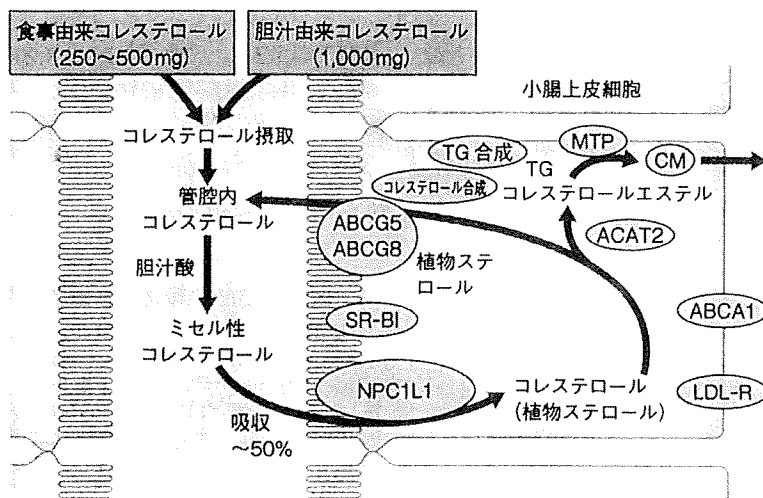


図26 小腸におけるコレステロール吸収の機序

MTP: ミクロソームトリグリセリド転送蛋白, CM: カイロミクロン, ACAT2: アシルCoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ2, LDL-R: LDL受容体。

に取り込まれた FFA は、TG として再合成されて蓄積される。この脂肪細胞に蓄積された TG は、必要時にホルモン感受性リパーゼ (HSL) などのリパーゼの働きで再度分解されて FFA として細胞外に放出され、70～90% はアルブミンと、また残りはリポ蛋白に結合して血中を運ばれ、全身の組織でエネルギー源、あるいは細胞の構築のための材料として使用される (図 27)。

血中の FFA の交替率は 23～41%/分ときわめて速い。また、血中 FFA 濃度は HSL やインスリンにより、大きな影響を受ける。FFA の高値は冠動脈疾患、インスリン抵抗性と関連することが報告されている。FFA 濃度を下げる要因としては、インスリン、PGE₂、ソマトメジン、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体などがあり、FFA 濃度を上げる要因としてはアドレナリンなどのカテコールアミン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、グルカゴン、サイロキシシン (T₄)、バソプレシン、ステロイドホルモン、ストレス、寒冷刺激、喫煙、運動、テオフィリン、L-ドパなどがある。

一方、マクロファージでは、スカベンジャー受容体を介して酸化 LDL などの変性 LDL やレムナントリポ蛋白 (カイロミクロンレムナントなど) が細胞に取り込まれ、細胞内でリポ蛋白の蛋白部分はリソソームで分解されてアミノ酸となり、コレステロールエステル部分も加水分解されて遊離コレステロールとなる。この遊離コレステロールは、ACAT1 の働きで脂肪酸 (主にオレイン酸) が結合してコレステロールエステルとなり、脂肪滴として細胞内に貯蔵される。細胞内には中性コレステロールエステラーゼがあり、コレステ

ロールエステルを分解して遊離コレステロールと脂肪酸に戻す過程もあり、コレステロールは遊離型とエステル型とでコレステロールサイクルを形成している (図 28)。

4 血漿リポ蛋白とアポリポ蛋白

4-1 血漿リポ蛋白の代謝上の役割

カイロミクロンと VLDL はきわめて TG に富むリポ蛋白であり、LPL の働きによって TG 部分が加水分解され、TG 含量がより少なくなってコレステロール含量が相対的に増加したものが、それぞれカイロミクロンレムナントと IDL (VLDL レムナント) である。小腸で合成されるカイロミクロンは外因性リポ蛋白とも呼ばれ、それが代謝されて生じるカイロミクロンレムナントとともに、きわめて TG に富むリポ蛋白である。一方、肝で合成される VLDL は内因性リポ蛋白とも呼ばれ、LPL の働きによって TG 部分が加水分解され、TG 含量がより少なくなってコレステロール含量が相対的に増加した IDL となる。さらに、IDL は肝性トリグリセリドリパーゼ (hepatic triglyceride lipase : HTGL) の働きで、TG が加水分解され、LDL が形成される。この LDL はコレステロールに富むリポ蛋白である。

4-2 血漿アポリポ蛋白の分類と代謝上の役割

各リポ蛋白は、特徴的なアポリポ蛋白組成を有している。これまでに多くのアポリポ蛋白が同定されており、アミノ

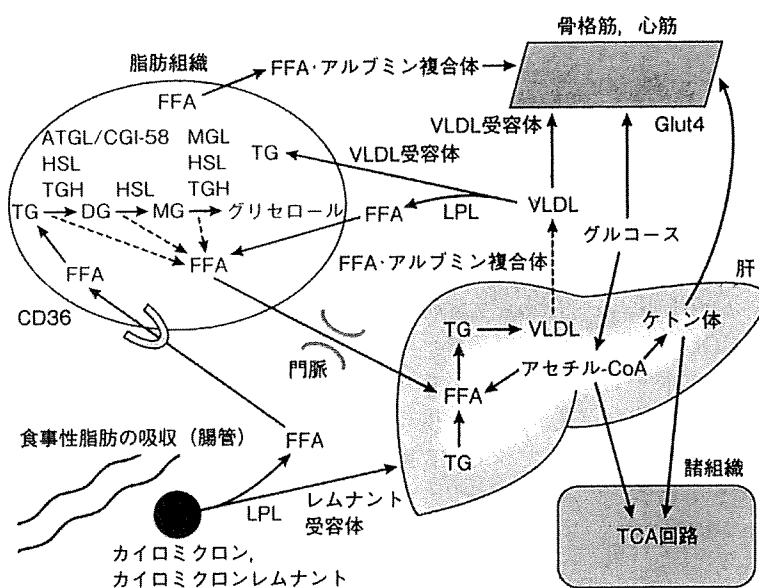


図 27 遊離脂肪酸の輸送と各臓器連関
LPL : リポ蛋白リパーゼ, ATGL : adipose triglyceride lipase, CGI-58 : comparative gene identification-58, HSL : ホルモン感受性リパーゼ, TGH : triacylglycerol hydrolase, MGL : モノグリセリドリパーゼ, TG : トリグリセリド, DG : ジグリセリド, MG : モノグリセリド, FFA : 遊離脂肪酸。

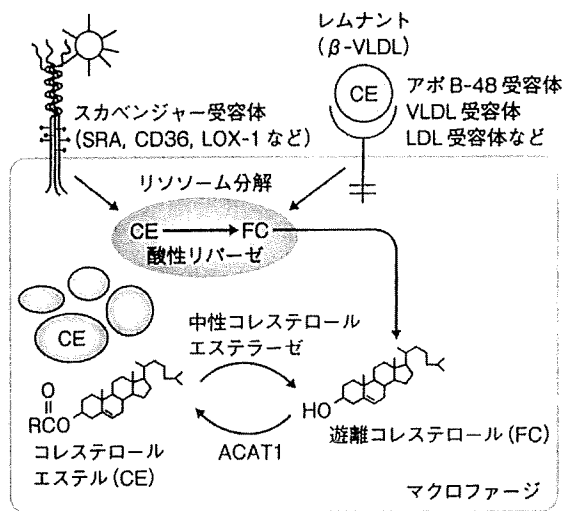


図 28 マクロファージにおけるコレステロール代謝

酸、遺伝子構造もすべて解析されている。表 29 に主要なアポリポ蛋白の性質、合成臓器、分布と機能を示す。アポリポ蛋白のなかには分子量が約 6,600 と小さなものから、約 51 万 3,000 と非常に大きなものまである。小さなアポリポ蛋白はかなり水溶性であるが、大きなアポリポ B-100 や B-48 は界面活性剤がないと水に溶解できない。アポリポ蛋白の役割としては主として以下の 3 つがある。

- ①リポ蛋白の構造蛋白として粒子を安定に維持する。
- ②リポ蛋白の細胞への取り込みの際に、受容体との結合のためのリガンドとなる。
- ③リポ蛋白中の脂質の加水分解や脂肪酸の転移にかかわる酵素の活性化、あるいは抑制に働く。

カイロミクロンはきわめて TG に富むリポ蛋白であり、LPL の働きによって TG 部分が加水分解され、TG 含量がより少なくなってコレステロール含量が相対的に増加したカイロミクロンレムナントとなる。カイロミクロンやカイロミクロンレムナントは、アポリポ B-48 を 1 粒子あたり 1 個有している。また、カイロミクロンにはアポリポ B-48 以外に、アポリポ C-II, C-III, E なども少量含まれている。一方、VLDL, IDL, LDL ともにアポリポ B-100 を 1 粒子あたり 1 個有している。VLDL にもアポリポ B-100 以外に、アポリポ C-II, C-III, E なども少量含まれている。これに対して、HDL は構造アポリポ蛋白として、アポリポ A-I, アポリポ A-II を有し、それに少量のアポリポ C-III や E を含んでおり、上記のアポリポ B-48 やアポリポ B-100 を含有するリポ蛋白とは機能的にまったく異なっている。12 時間以上絶食の空腹時には血漿中に LDL と HDL, 少量の VLDL が存在するが、食後数時間をピークに 8 時間くらいまでは血漿中にカイロミクロン、カイロミクロンレムナントが出

現し、そのため血漿は乳びで混濁する。カイロミクロンレムナントの大きさとしては、TG 含量の多寡によって、カイロミクロンより少し小さなものから LDL 粒子くらいまでの小さなサイズのものまで存在する。

アポリポ B-100 は、リポ蛋白の構造維持に重要である。たとえば、アポリポ B-100 の遺伝子変異によって、構造が変化すると、不安定になったり分解が亢進したりして血中濃度が低下する場合もある。家族性低 β リポ蛋白血症は、アポリポ B-100 の遺伝子変異により起こる遺伝性疾患である。一方、アポリポ A-I の遺伝的欠損症では、血漿 HDL コレステロール (HDL-C) 値が著しく低下する場合がある。このように、アポリポ B-100, アポリポ B-48 やアポリポ A-I, アポリポ A-II などのアポリポ蛋白は、リポ蛋白の構造維持に重要であり、リポ蛋白の運命はアポリポ蛋白によって規定されている。しかし、これらのリポ蛋白の構造維持に働くアポリポ蛋白以外のアポリポ蛋白は、リポ蛋白粒子間での移行があり、超遠心により重力をかけるとリポ蛋白から一部が遊離する。

IDL や LDL に含まれるアポリポ B-100 は、LDL 受容体への結合時にリガンドとして働く。また、カイロミクロンやカイロミクロンレムナントに含まれるアポリポ E は、レムナント受容体や LDL 受容体への結合に重要であり、その変異種には LDL 受容体への結合能が低下したものがある。

アポリポ蛋白の酵素活性調節作用として有名なものは、アポリポ C-II である。アポリポ C-II は LPL の活性化因子であり、家族性アポリポ C-II 欠損症では LPL 欠損症と同様に、カイロミクロンや TG が著しく増加する I 型ないし V 型高脂血症を呈する。アポリポ C-II が欠損するため、LPL が存在しても LPL によるカイロミクロン、VLDL 中の TG の加水分解が起こらない。これに対し、アポリポ C-III を過剰発現させると LPL による TG-rich リポ蛋白の異化が障害され、高トリグリセリド血症を惹起させる。一方、アポリポ A-I は HDL 上で遊離コレステロールのエステル化に関与するレシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の活性化因子である。

一方、アポリポ A-IV は、① LCAT の活性化作用、② LPL, リン脂質転送蛋白 (PLTP) の活性化作用、③ コレステロールのアクセプターなどとしての働きを有すると考えられる。また、アポリポ A-V の機能としては、①肝での VLDL 合成と分泌を細胞内で抑制する作用、②アポリポ C-II 存在下で LPL による TG-rich リポ蛋白の異化を促進する作用、③ヘパリン硫酸プロテオグリカンと結合して、TG-rich リポ蛋白粒子の取り込みを促進する作用などが推定されており、アポリポ A-V の分子異常と高トリグリセリド血症との関連性が報告さ

表 29 主要な血漿アポリポ蛋白および脂質転送蛋白の性質, 合成臓器, 分布と機能

	アミノ酸部分の分子量	主要な合成臓器	存在するリポ蛋白分画	機能	
				① HDL の構造アポ蛋白 ② LCAT の活性化 ③ HDL 受容体, ABCA1・ABCG1 などのトランスポーターとの結合のリガンド ④ 細胞からのコレステロール引き抜きのアクセプター	
	アポ A-I	29,016	肝, 小腸	HDL, 一部はカイロミクロン, VLDL にも	
	アポ A-II	17,414 (二量体)	肝, 小腸	HDL	① HDL の構造アポ蛋白 ② LCAT の活性化の阻害?
	アポ A-IV	44,465	小腸, 一部肝	カイロミクロン, β -HDL, HDL ₂	① LCAT の活性化? ② LPL, PLTP の活性化? ③ コレステロールのアクセプター?
	アポ A-V	38,905	肝	HDL, 一部 VLDL	① 肝での VLDL 合成と分泌を細胞内で抑制? ② アポ C-II 存在下で LPL による TG-rich リポ蛋白の異化を促進する ③ ヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合して, TG-rich リポ蛋白粒子の取り込みを促進
アポリポ蛋白	アポ B-48	241,000	小腸	カイロミクロン, カイロミクロンレムナント	カイロミクロンの構造アポ蛋白
	アポ B-100	512,723	肝	VLDL, IDL, LDL	① VLDL, IDL, LDL の構造アポ蛋白 ② LDL 受容体との結合のリガンド
	アポ C-I	6,630	肝	主に HDL, 一部カイロミクロン, VLDL, IDL	① LCAT の活性化 ② TG-rich リポ蛋白の異化の阻害 (アポ E と LDL 受容体または LRP との結合を阻害) ③ VLDL 受容体との結合を阻害 ④ CETP の活性化阻害?
	アポ C-II	8,900	肝	HDL, カイロミクロン, VLDL, IDL	LPL の活性化
	アポ C-III	8,800	肝	HDL, カイロミクロン, VLDL, IDL, LDL	TG-rich リポ蛋白の異化の阻害
	アポ D	19,000	肝を含む諸臓器	HDL	脂質転送蛋白として機能?
	アポ E (E2, E3, E4)	34,145	肝, 脳, マクロファージ	カイロミクロンレムナント, HDL, VLDL, IDL, LDL	① LDL 受容体, レムナント受容体のリガンド ② 末梢細胞からのコレステロール取り込みと逆転送
脂質転送蛋白	CETP	53,000	肝, 脂肪組織, 骨格筋, マクロファージ	HDL	① HDL のコレステロールエステルを VLDL, IDL, LDL へ転送し, TG を交換に受け渡す ② 細胞内コレステロールの輸送?
	PLTP	54,719	胎盤, 脂肪組織, 脾, 肺, 肝, 心筋, 腎, 脳, マクロファージ	HDL	TG-rich リポ蛋白の水解時にリン脂質を HDL へ転送

図中の略語と説明は本文を参照。

れている。

これらのアポ蛋白の発現を調節する核内受容体として, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) がある。PPAR には α , δ , γ の 3 種があり,

リポ蛋白代謝に強く関連するのは PPAR α で, 高脂血症治療薬のフィブラートによって活性化され, LPL, アポ C-II, アポ A-I およびアポ A-II の合成を亢進させ, 逆にアポ C-III の合成を抑制する。インスリン

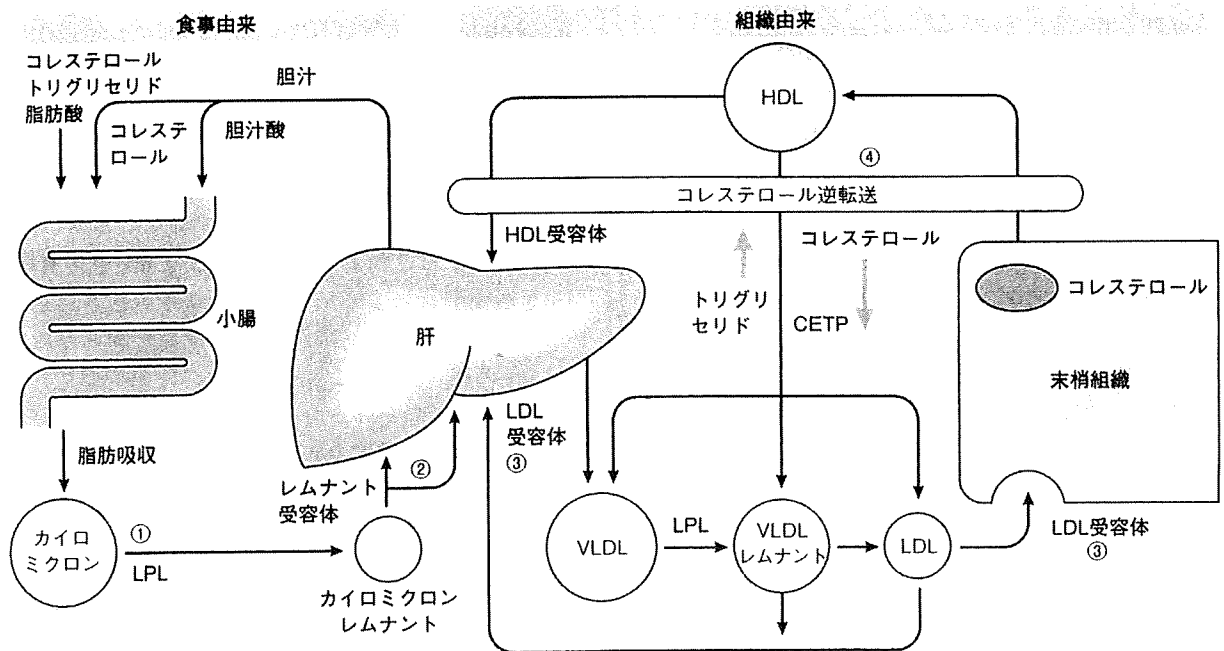


図 29 内因性および外因性の脂質代謝経路

VLDL：超低比重リポ蛋白，LDL：低比重リポ蛋白，HDL：高比重リポ蛋白，LPL：リポ蛋白リパーゼ，CETP：コレステロールエステル転送蛋白。

(日本動脈硬化学会〈編〉：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド，2008年版，協和企画；2008，p.16.)

抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体（ピオグリタゾンなど）は、脂肪組織において強く発現し、糖代謝に関与する PPAR γ を活性化する。

5 血漿リポ蛋白代謝に関与する酵素，受容体，トランスポーター

5-1 外因性および内因性リポ蛋白の代謝経路

小腸で合成され、小腸上皮の腸リンパ管側へと分泌されたカイロミクロンは、胸管を経て、体循環に入る。カイロミクロン中の TG は、骨格筋、心筋や脂肪組織の毛細血管内皮細胞表面に存在する LPL の働きで、加水分解され、組織に FFA を供給する。FFA は β 酸化され、エネルギー源として ATP 産生につながるとともに、脂肪組織では細胞内に取り込まれて、再度 TG として蓄えられる。LPL は骨格筋、心筋細胞、脂肪細胞などで合成され、細胞外にいったん分泌された後、ヘパラン硫酸の鎖によって内皮細胞の表面に結合し、その場でカイロミクロンの TG の加水分解を行う。さらに、LPL はリポ蛋白と結合することにより、細胞内へのリポ蛋白の取り込みのためのリガンドとしても働く。カイロミクロンは、LPL の働きによりカイロミクロンレムナントとなり、肝のレムナント受容体

ないし LDL 受容体により取り込まれる。以上のように、食事の脂肪が吸収されて肝へと戻ってくる経路は、外因性リポ蛋白代謝経路（図 29）と呼ばれている。

いったん、肝へ戻った TG やコレステロールなどの脂質は、加水分解された後に、再度 TG、コレステロールエステルになり、VLDL の中にアポ B-100 とともに組み込まれて、VLDL として肝細胞から合成、分泌される。一部のコレステロールは胆汁酸へと分解され、胆汁として排泄される。VLDL の合成および分泌はミクロソームで起こるが、この際の TG やコレステロールの転送と VLDL 分泌に関与するのがミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP）である。この MTP は小腸上皮細胞内でも、カイロミクロンの合成および分泌に関与することが明らかになっている。MTP の遺伝子欠損により、小腸でのカイロミクロン、肝での VLDL 合成および分泌が障害され、先天性無 β リポ蛋白血症を発症する。肝から分泌された VLDL は、LPL の働きで TG 部分が加水分解され、より TG-poor、コレステロール-rich となり、IDL に変換される。IDL の TG はさらに HTGL の働きによって分解され、IDL は LDL となる。IDL や LDL は肝の LDL 受容体に取り込まれ、異化を受ける。また、LDL は LDL 受容体を介して末梢細胞に取り込まれ、末梢細胞はコレステロールを受け取ることになる。これらの肝から末

梢細胞にリポ蛋白が運ばれる経路は、内因性リポ蛋白代謝経路と呼ばれている。

5-2 LPL, HTGL, 内皮細胞由来リパーゼ (EL) と脂質転送蛋白を介したリポ蛋白代謝

上述のように、カイロミクロンのTGはLPLによって加水分解され、カイロミクロンはTG含量が徐々に減少して小さくなり、カイロミクロンレムナントと呼ばれる中間代謝産物になり、肝へ取り込まれる。カイロミクロンもカイロミクロンレムナントも1粒子あたりアポB-48を1分子含有している。一方、VLDLはLPLの作用によってTG部分が加水分解され、TG含量がより少なく小さなIDLとなり、HTGLの作用によってTG部分が加水分解され、TG含量がより少なく小さなLDLとなる。VLDL, IDL, LDLも同様に、いずれも1粒子あたりアポB-100を1分子含有している。したがって、血漿中アポB-48, アポB-100濃度の定量をすれば、それぞれアポB-48含有リポ蛋白, アポB-100含有リポ蛋白の粒子数を推定することが可能である。VLDL粒子上のアポC-II濃度がある程度以上低下するか、アポC-IIIが相対的に増加すると、LPLは作用がしにくくなり、IDLのTGを加水分解するのが、肝のDisse腔表面に存在するHTGLである。

LPLとHTGLの活性や蛋白量を測定するには、ヘパリンを静注してヘパリン静注後血漿 (postheparin plasma) を採取する。ヘパリン静注後血漿には、ヘパリン硫酸から分離してくるLPLとHTGLの両方が含まれるため、LPLおよびHTGLの活性を分別定量するか、それぞれに特異的なELISA系で蛋白量を定量する。LPLとHTGL以外に内皮細胞由来リパーゼ (EL) があり、これはHDLのサイズや量を調節することが明らかになっている。

これらのTG-richリポ蛋白の代謝過程で、リポ蛋白が小さく、また内容物が少なくなるにつれて、表層成分が余剰となり、比較的水溶性のアポ蛋白や脂質成分 (レシチンと遊離コレステロール) がHDL粒子へ移行する。この転送に働くのがリン脂質転送蛋白 (phospholipid transfer protein: PLTP) である。この反応の結果、IDLではアポB-100とアポE, LDLではアポB-100のみが残留する。PLTPに対して、HDL中のコレステロールエステルをVLDL, IDL, LDLなどのアポB含有リポ蛋白へ転送し、TGをHDL中に組み入れる交換反応を行うのがコレステロールエステル転送蛋白 (cholesteryl ester transfer protein: CETP) である。CETPによって、HDLはコレステロールに乏しく、TG-richとなり、VLDLやLDLはコレステロールエステルに富み、TG-poorと

なる。PLTPやCETPは、脂質転送蛋白 (lipid transfer protein) とも呼ばれている。

5-3 コレステロール合成系, LDL受容体と細胞内コレステロールの制御機構

肝, 副腎などの細胞ではアセチルCoA, アセトアセチルCoAからHMG-CoA合成酵素によってHMG-CoAが合成される。このHMG-CoAからHMG-CoA還元酵素によってメバロン酸が合成されるが、これがコレステロール合成系の律速酵素となっている。その後、図30に示した多くの段階を経て、最終的にコレステロールが合成される。コレステロールは胆汁酸, ステロイドホルモン, ビタミンD, リポ蛋白生成に使用されるとともに、細胞膜の構成成分として重要である。

IDLやその代謝産物であるLDLは、大部分が肝に取り込まれて異化されるが、その取り込みに関与するのが細胞表面に存在するLDL受容体である。図31に示したように、IDLやLDLはアポB-100とアポEをリガンドとしてLDL受容体に結合し、細胞内に取り込まれる。LDL受容体を介してLDLが細胞内に取り込まれると、LDLの蛋白部分、すなわちアポB-100はリソソームでアミノ酸に分解され、コレステロールエステルは酸性コレステロールエステラーゼ (acid cholesterofol esterase) によって遊離コレステロールと脂肪酸へと分解される。遊離コレステロールは、ミクロソームでアシルCoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ2 (ACAT2) によって脂肪酸が結合してコレステロールエステルとなる。一方、マクロファージではACAT1が働いて、遊離コレステロールをコレステロールエステルに変換する。LDL受容体を介して細胞内にコレステロールが入ると、細胞内のコレステロール含量を一定にするために、LDL受容体やACAT2は発現抑制を受け、また細胞内のコレステロール合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の発現も抑制される。逆に、細胞内のコレステロール含量が減少すると、LDL受容体の発現が増加して、細胞内コレステロール含量の減少を補う。このようなLDL受容体の発現制御機構はネガティブフィードバック機構と呼ばれている。

著明な高LDLコレステロール血症、アキレス腱などの腱黄色腫と早発性冠動脈疾患を特徴とする家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) は、LDL受容体の遺伝的欠損症 (常染色体優性遺伝) である。最近、FHに類似する遺伝性高LDLコレステロール血症を呈するが、LDL受容体には遺伝子変異がなく、遺伝様式は劣性遺伝である疾患として、常染色体劣性高コレステロール血症 (auto-

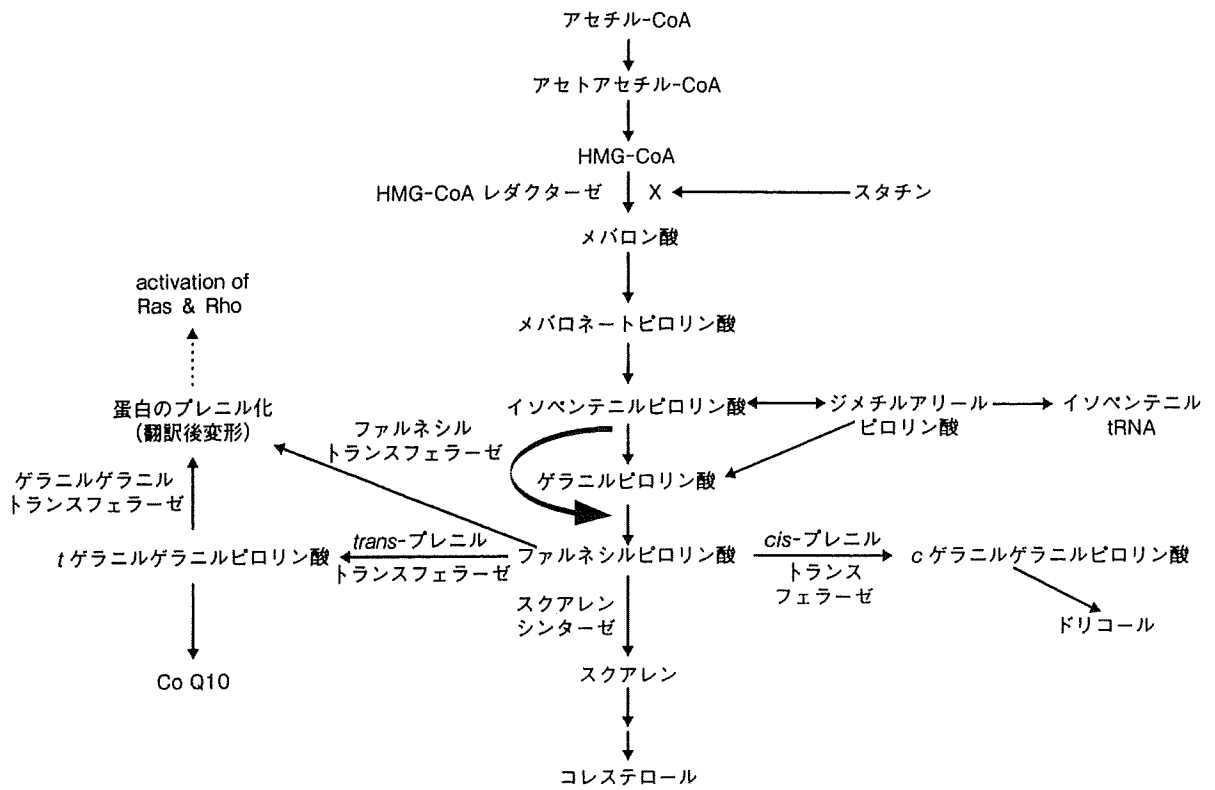


図 30 コレステロール合成系

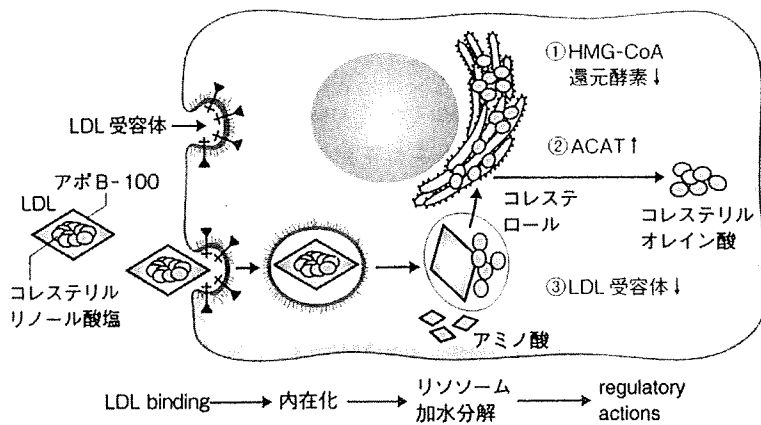


図 31 LDL 受容体による LDL の細胞への取り込みと細胞内コレステロールの制御機構

(Goldstein JL, et al : The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 ; 29 : 431.)

somal recessive hypercholesterolemia : ARH) が同定され、これが LDL 受容体アダプターと推定される蛋白 ARH の突然変異によって生じることが明らかになった。ARH は、リン酸化チロシン結合ドメインを有し、このドメインはほかの蛋白では LDLR など細胞表面にある受容体の細胞質末端で NPXY モチーフと結合する際に必要であり、ARH は肝には必要であるが線維芽細胞では不要であることから、LDL 受容体の機能発現において組織特異的な役割を有するものと思われる。一方、常染色体優性高コレステロール血

症 (autosomal dominant hypercholesterolemia : ADH) の原因遺伝子である PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) は、LDL 受容体の分解に関与する蛋白である。PCSK9 の機能欠失変異により PCSK9 の folding が分泌に異常が生じ、LDL 受容体の分解が起こらず、LDL 受容体の活性亢進のために、血清 LDL-C 値は低下し、冠動脈疾患の発症が抑制される。これに対して、PCSK9 の機能獲得変異により PCSK9 の活性が亢進すると、LDL 受容体の分解促進のため血清 LDL-C 値は増加する。したがって、

PCSK9はLDL受容体のposttranslationalな発現抑制にかかわると考えられる。

細胞内コレステロール含量の制御は、転写因子の一つであるステロール調節エレメント結合蛋白(sterol regulatory element binding protein: SREBP)によって行われており、そのなかでもSREBP-2が肝におけるコレステロール合成に重要な役割を果たしている。SREBP-2は、細胞内の粗面小胞体の膜上に存在する転写因子であり、細胞内のコレステロール含量が減少すると切断酵素が活性化されて、活性化部分が膜から切断されて、核内へ移行する(図32)。このプロセッシングには、SREBP cleavage activating protein(SCAP), site-1 protease(S1P), site-2 protease(S2P)が関与する。SCAPはステロールセンシングドメインを有し、SREBP-2と複合体を形成する。LDL受容体やコレステロール合成系酵素のプロモーター領域には、ステロール調節エレメント(sterol regulatory element: SRE)と呼ばれる配列が存在する。細胞内のコレステロール含量が減少することによりSREBP-2が切断されて活性化すると、これが遺伝子のSRE配列に結合し、内因性コレステロール合成系の酵素群が活性化され、細胞内コレステロール合成が促進されるとともに、LDL受容体の合成が増加して細胞外からのLDLを介したコレステロール取り込みも増加する。逆に、細胞内コレステロールプールの増加はSREBP-2の切断および活性化を抑制するというネガティブフィードバック機構があり、細胞内コレステロール含量が一定に保たれている。

LDL受容体に類似した構造を有する蛋白はLDL受容体ファミリーと呼ばれ、VLDL受容体、アポE受容体2、LDL受容体関連蛋白(LDL receptor-related protein: LRP)、LR11などが含まれる。これらのなかには、血管平滑筋細胞、マクロファージ、心筋、脂肪細胞、神経組織などに発現が認められ、VLDLやIDLを介した脂質の取り込みや神経組織での脂質輸送と関連するものがある。

6 HDLを介するコレステロールの逆転送系

血清HDLコレステロール(HDL-C)の低下は、冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の独立した危険因子である。また、Tangier病などの遺伝性HDL欠損症では、冠動脈疾患の早期合併が高頻度に認められる。一方、コレステロール負荷ウサギにHDLまたはアポA-Iを投与すると、粥状動脈硬化の発症および進展が抑制されることから、HDLは動脈硬化の発症および進展を防御する作用を有するリポ蛋白と考えられる。HDLやアポA-Iが動脈硬化巣などの末梢組織に蓄積

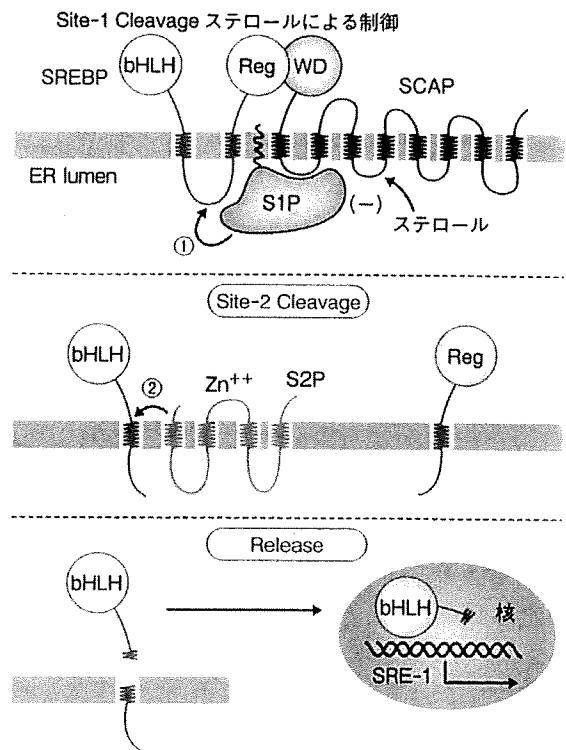


図32 ステロール調節エレメント結合蛋白(SREBP)のプロセッシング機構

(Brown MS, et al: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 11041.)

した余剰のコレステロールを抜き出し、肝へ運んで処理する経路は、コレステロール逆転送系(reverse cholesterol transport)と呼ばれ、動脈硬化防御機構として重要である。

HDLはアポA-I、A-IIを主要アポ蛋白とし、比重によって軽く大きいHDL₂と、重く小さいHDL₃に分けられる。末梢細胞の細胞膜の外側に存在する遊離コレステロール(FC)は、①HDLから遊離したアポA-Iまたは原始HDL(preβHDL)、αHDLが結合することによる特異的なコレステロール引き抜きと、②物理化学的な受動拡散によるHDLの表面への取り込み、の2つの機序により細胞外へ引き抜かれる(図33)。前者でコレステロール引き抜きに関与する細胞表面のHDL/アポA-I結合蛋白として、ATP-binding cassette transporter 1(ABCA1)とABCG1とがあげられる。ABCA1はTangier病の原因遺伝子として発見されたもので、主にlipid poorなアポA-Iがコレステロールやリン脂質を細胞から引き抜く際に重要である。これに対して、ABCG1は球状のHDL粒子によるコレステロール引き抜きに関与する。一方、受動拡散によるHDLの表面へのコレステロール取り込

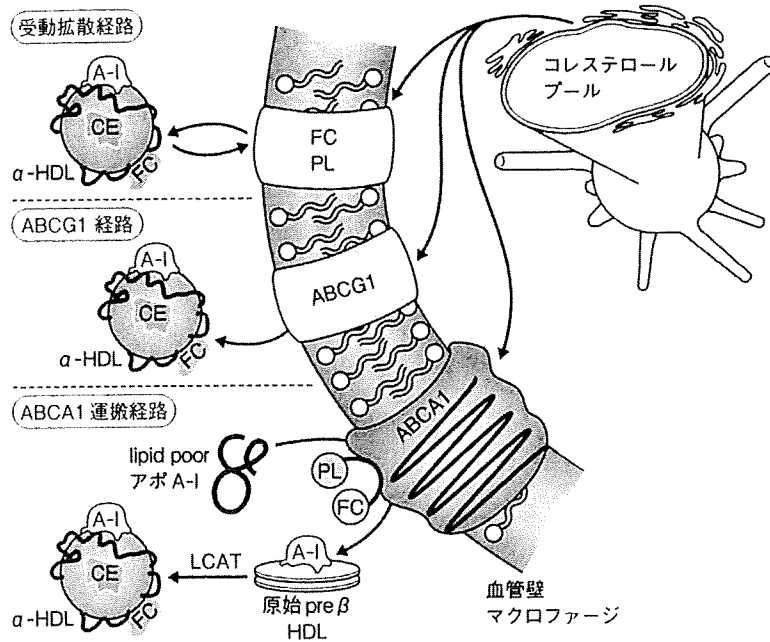


図 33 細胞からのコレステロール引き抜きの3つの経路

(Brewer HB Jr, et al : Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 1755 より)

みは非特異的な物理化学的経路であり、特別な因子は不要で、細胞膜とリポ蛋白質の間のコレステロール勾配が大きく影響する。

血中や組織間液中で HDL から lipid-free のアポ A-I が何らかの機序で遊離し、組織間腔に入ると、細胞膜からリン脂質を受け取り、円盤状の pre β₁ HDL となる。この pre β₁ HDL は、細胞から FC を受け取り、pre β₂ HDL, pre β₃ HDL となり、リンパ管を通じて血中へ戻り、そこで LCAT と結合する。FC は LCAT によってエステル化され、コレステロールエステルとなり、コレステロールエステルに富む球状 HDL が形成される。LCAT の作用により HDL は徐々に大粒子化していく。HDL 中のコレステロールエステルは、血漿 CETP によって、VLDL, IDL, LDL などのアポ B-100 含有リポ蛋白へ転送され、コレステロールエステルを受け取った IDL, LDL が肝の LDL 受容体を介して取り込まれ、胆汁酸へと代謝、処理される(図 34)。ラットやマウスでは CETP が欠損し、ヒトにおいても CETP 欠損症があり、血清 HDL-C は著しく増加する。CETP を介した LDL 受容体経由の脂質転送のほかに、HDL のコレステロールエステルが肝の scavenger receptor class B type I (SR-BI) によって選択的に取り込まれる機構や、HDL が粒子ごと直接肝に取り込まれる機構も存在する。SR-BI は肝やステロイドホルモン合成臓器で、HDL のコレステロールエステルの選択的取り込みに関与する受容体である。SR-BI は HDL を結合するが、HDL 粒子自体は細胞に取り込まれずに、コレステロールエステルのみ

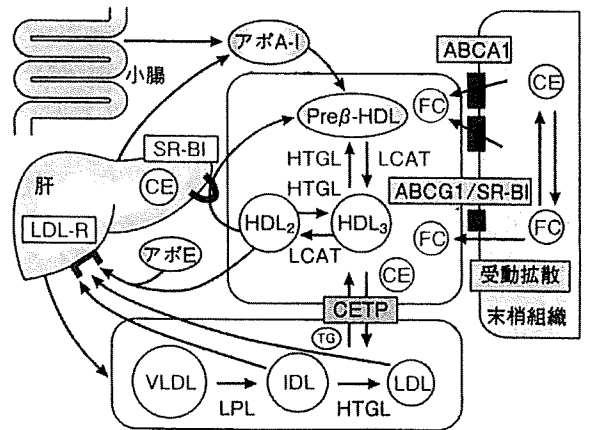


図 34 コレステロール逆転送系

が選択的に取り込まれる。肝に取り込まれたコレステロールの一部は再利用され、一部は胆汁酸として胆汁中に排泄される。

7 リポ蛋白と粥状動脈硬化

従来、数多くの疫学研究から、高 LDL コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症などの脂質異常症は、粥状動脈硬化を基盤とした冠動脈疾患などの疾患の強い危険因子であることが明らかになっている。粥状動脈硬化病変の形成過程には脂質異常症が重要な役割を演じているとともに、種々の細胞や分子が関与する。Ross らは血管内皮傷害が動脈硬化を進展させるという傷害反応仮説

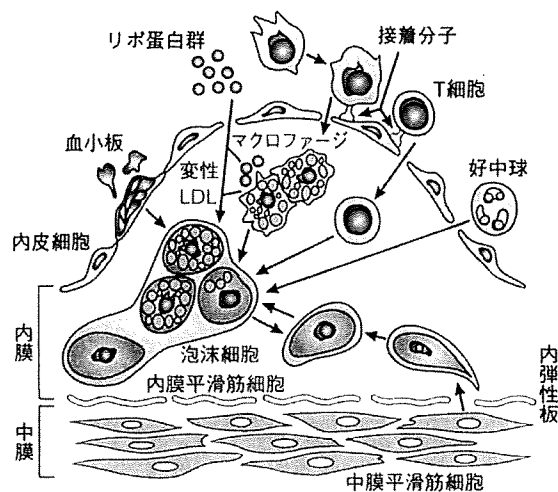


図 35 粥状動脈硬化の発症のメカニズム

(response to injury theory) を提唱し、これが広く受け入れられてきた。LDLは血管内、あるいは血管壁内で血管内皮細胞やマクロファージによって酸化されて、酸化LDLとなる。糖尿病患者の場合には、糖化LDLなどの変性LDLも生じることが明らかになっている。高トリグリセリド血症やメタボリックシンドロームの患者においては、small dense LDLが出現するが、small dense LDLはLDL受容体に対する親和性が低く、酸化変性を受けやすく、また血管壁に侵入しやすく、またそこで停滞しやすいために、きわめて動脈硬化促進的なりポ蛋白である。

酸化LDLなどの変性LDL、small dense LDL、機械的刺激、免疫複合体、毒素、ウイルスなどによって血管内皮細胞に傷害が引き起こされると、図35に示したように、内皮細胞表面にvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)などの接着分子が発現し、単球やT細胞の接着が起こる。単球やT細胞は、内皮細胞の間隙を通過し、内膜内へ侵入するが、単球の内皮下への遊走や侵入にはmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)も関与する。内皮下層へ侵入した単球は分化してマクロファージとなり、変性LDLやレムナント(カイロミクロンレムナント、VLDLレムナント(IDL)など)を取り込み、泡沫細胞となり、泡沫細胞を主体とする脂肪斑(fatty streak)が完成する。マクロファージはスカベンジャー受容体クラスA(SRA)、CD36、LOX-1などのスカベンジャー受容体を介して変性LDL(特に酸化LDL)を細胞内に取り込んで、細胞は泡沫化する。LDL受容体とは異なり、スカベンジャー受容体にはネガティブフィードバック機構が働かないため、マクロファージは次々に変性LDLを取り込んで泡沫化する。泡沫化マクロファ-

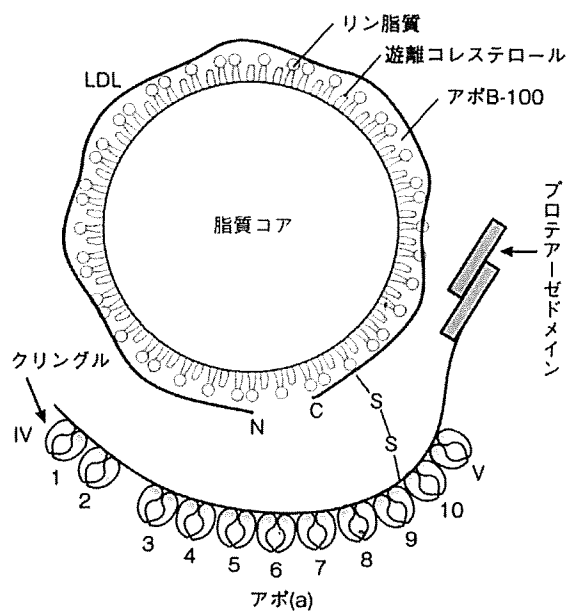


図 36 Lp(a) の構造

アポ(a)はLDL固有のアポ蛋白であるアポB-100にジスルフィドボンドで結合している。アポ(a)のC末端にはプロテアーゼに相当する部分があるが、不活性である。それ以外の部分はプラスミノゲンのもつクリングル構造(1個のクリングルVと37個、あるいはそれ以上のクリングルIV)によって占められる。このクリングルIVの個数によってLp(a)の大きさが決まる。

(Scanu AM, et al : Learning about the structure and biology of human lipoprotein (a) through dissection by enzymes of the elastase family : Facts and speculations. *J Lipid Res* 1997 ; 38 : 2193.)

ジは一部血中に戻るが、大部分は内膜内で崩壊し、コレステロールやリソソーム酵素を放出する。さらに、これらの細胞が種々のサイトカインを分泌することにより、さらに内膜への細胞浸潤を招くとともに、中膜平滑筋細胞を内膜へ遊走させる。動脈の中膜の平滑筋細胞は、収縮型形質を有するが、内膜へ遊走した平滑筋細胞は蛋白合成やコラーゲン、プロテオグリカンなどの細胞外マトリックスの合成および分泌が亢進しており、合成型形質を有する。内膜平滑筋細胞は自身の分泌する増殖因子によって増殖し、脂質を取り込み、泡沫細胞化し、細胞外マトリックス、マクロファージとともに内膜肥厚を生じ、粥状動脈硬化巣を形成する。内膜肥厚が高度になり、血管内皮細胞が傷害を受けて破綻すると血小板が付着し、さらに病変が進行する。

また、サルやヒトではLDLのアポB-100にクリングル構造を多数有する特異なアポ蛋白であるアポ(a)が結合したLp(a)と呼ばれるリポ蛋白(図36)が存在する。アポ(a)は線溶系のプラスミノゲンと類似の構造を有しており、そのことからアポ(a)の存在は血栓溶解を抑制し、血栓形成や動脈硬化の進展につながる

ると考えられ、実際 Lp(a) は動脈硬化性疾患の患者で増加することが報告されている。このように、HDL 以外のリポ蛋白は粥状動脈硬化の発生と進展に大きくかかわっている。

〔山下静也〕

〔文献〕

- 1) 山本 章：脂質・リポ蛋白代謝総論。島田 馨（編）。内科学書，新訂第 6 版。東京：中山書店；2002, p.403-410.
- 2) 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド，2008 年版。東京：協和企画；2008, p.16.
- 3) Goldstein JL, Brown MS：The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009；29：431.
- 4) Brown MS, Goldstein JL：A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999；96：11041.
- 5) Brewer HB Jr, Remaley AT, Neufeld EB, et al：Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004；24：1755.
- 6) Scanu AM, Edelstein C：Learning about the structure and biology of human lipoprotein (a) through dissection by enzymes of the elastase family：Facts and speculations. *J Lipid Res* 1997；38：2193.

脂質異常症（高脂血症）
dyslipidemia (hyperlipidemia)

1 病型分類と診断基準

■ 定義

空腹時の血清総コレステロール値が 220 mg/dL 以上、中性脂肪値 150 mg/dL 以上のいずれか、またはその両者を示すものを高脂血症という。高脂血症という表現では重要な脂質異常である低 HDL コレステロール血症（40 mg/dL 未満）を含む表現として適切でないこと、および諸外国の記載と統一するために脂質異常症として定義される。ただし、高脂血症という表現が排除されるものではない。

■ 概念・歴史

高脂血症の最も重要な点は、それが動脈硬化を引き起こす危険因子であることである。このことは数多くの動物実験、国内外の疫学的な調査から高脂血症と動脈硬化の発生との間に正の相関がみられることは明らかである（図 37a）。さらにライフスタイルをはじめ、いろいろな薬剤を用いた高脂血症の治療により、また動脈巢の形態を CT, MRI, エコーなどで追認し、明らかにその進展が抑制あるいは退縮することが確かめられ、心筋梗塞や脳梗塞の発症が抑制されることが証

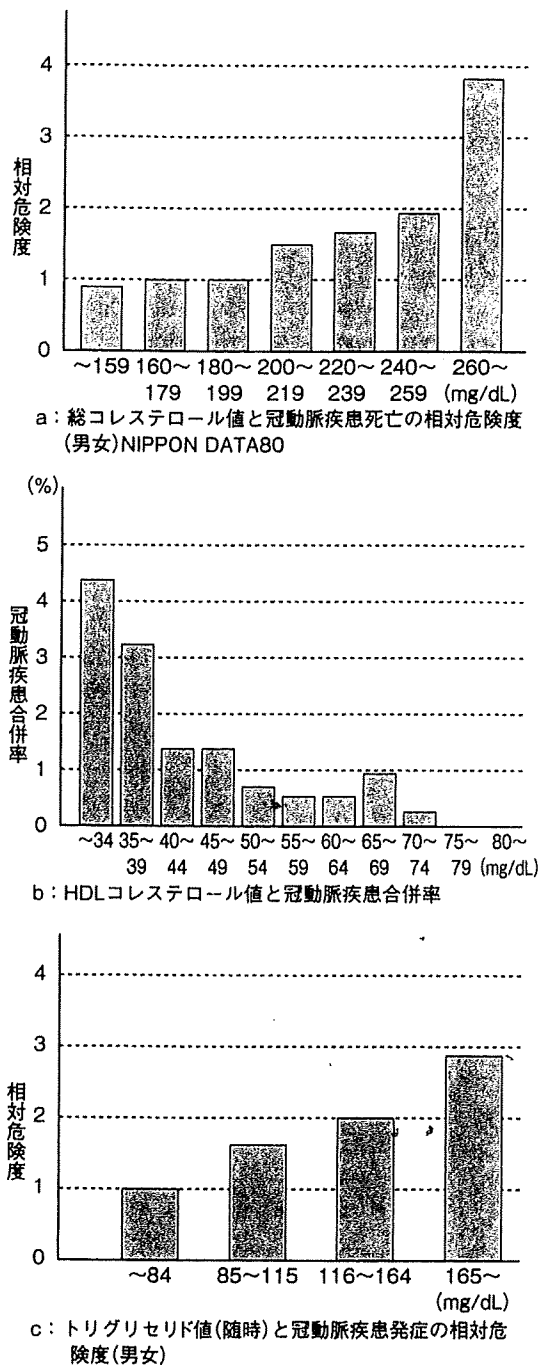


図 37 血清脂質と冠動脈疾患の発症頻度

(a) Okamura T, et al：The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007；190：216. / (b) Kitamura A, et al：High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994；89：2533. のデータを基に再解析. / (c) Iso H, et al：Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001；153：490.)

Standard Textbook of Internal Medicine

7 内科学書

Vol.

5

内分泌疾患
代謝・栄養疾患

●総編集

小川 聡

●部門編集

伊藤 裕

花房 俊昭

中山書店

者では大部分が10歳前後で心筋梗塞により死亡しており、最も若い例は18か月と報告されている。ヘテロ接合体でも心筋梗塞を初発症状とする例はみられるが、馬淵らによれば、わが国では男性が50歳代前半、女性が60歳代前半に多く罹患するとされている。発症まで無症状のことも多く、アキレス腱の肥厚などの検査所見が重要な参考となる。

大動脈瘤も好発するが、同様に無症状であることが多いので、胸・腹部X線、CT、エコーなどの定期的検査が必要となる。上下肢の閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans：ASO）では、四肢冷感、間欠性跛行、壊疽による疼痛を示す。

2-4 眼症状

眼症状としては角膜輪と網膜脂血症がある。

- ①角膜輪（arcus cornea）：FH患者の角膜にみられる白色輪で（図41b）、コレステロールの沈着によるものである。60歳以上では、時に老人環（arcus senilis）と鑑別しにくいことがある。
- ②網膜脂血症（lipemic retina）：眼底検査で網膜がカイロミクロン増加のため白濁し、高度の場合には血管が白く浮き上がって見えるものをいい、I型とV型高脂血症に時にみられる。

〔北 徹〕

〔文献〕

- 1) Havel RJ: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117.

3 原発性高脂血症 primary hyperlipidemia (primary hyperlipoproteinemia)

脂質異常症（高脂血症）のなかで、原発性高脂血症は体質や遺伝子異常に基づいて発症し、ほかの基礎疾患を否定できるものであり、続発性（二次性）高脂血症はほかの基礎疾患に基づいて発症するものである。原発性高脂血症は表36のように、その病態や遺伝子異常に基づき分類されている。このなかで、冠動脈疾患を発症しやすいものとしては、家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、家族性III型高脂血症がある。原発性高脂血症について、以下概説する。

3-1 家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症 familial lipoprotein lipase (LPL) deficiency

■ 概念

- 原発性高脂血症のなかで、原発性高カイロミクロン

血症と呼ばれるものなかには、家族性LPL欠損症とアポリポ蛋白C-II欠損症とがある。

- 家族性LPL欠損症は、カイロミクロンやVLDL中のトリグリセリド(TG)を水解するリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase: LPL) の遺伝的欠損によって生じ、通常はI型高脂血症の表現型を呈する。
- 著明な高カイロミクロン血症、高トリグリセリド血症を基本病変とする高脂血症である。
- 皮膚に発疹性黄色腫が出現したり、網膜脂血症、肝脾腫を呈したりすることがある。
- 最も重篤なものは急性膵炎で、時に劇症膵炎で死亡することもある。
- 治療の基本は脂肪摂取の厳重な制限である。

■ 病因

LPLの遺伝的欠損であり、その遺伝子変異は①酵素蛋白の合成障害、②ヘパリン静注後に活性のない蛋白が検出される活性発現異常、③ヘパリン静注前にも蛋白が検出されるヘパラン硫酸結合異常に分類される。①では遺伝子異常として大きな欠失や挿入、スプライシング異常、ナンセンス変異、フレームシフト変異による早期の停止コドン形成などによる酵素欠損が報告されている。②、③の遺伝子異常としては、エクソン2～9のミスセンス変異が報告されており、蛋白構造の変化により酵素活性やヘパリン結合能が失われるものと考えられる。

LPL欠損症の遺伝形式としては、常染色体劣性遺伝形式をとる。高カイロミクロン血症はホモ接合体のみが発症するが、ヘテロ接合体においても脂肪摂取や大量飲酒などの後天的な影響によって、IV型やV型の高脂血症を呈しやすいと考えられている。ホモ接合体における血清カイロミクロン、TGの値は食事の中の脂肪含有量によって大きく影響される。したがって、

表36 原発性高脂血症の分類

1. 原発性高カイロミクロン血症	家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症 アポリポ蛋白 C-II 欠損症 原発性 V 型高脂血症 その他の原因不明の高カイロミクロン血症
2. 原発性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症 家族性複合型高脂血症 特発性高コレステロール血症
3. 内因性高トリグリセリド血症	家族性 IV 型高脂血症 特発性高トリグリセリド血症
4. 家族性 III 型高脂血症	
5. 原発性高 HDL コレステロール血症	

(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班、昭和61年度研究報告書。)