

44001335

動脈硬化におけるアポEの意義に関する研究

課題番号 05670407

平成5、6年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書

平成7年2月

研究代表者 衛藤雅昭

（旭川医科大学医学部）

動脈硬化におけるアポ E の意義に関する研究

課題番号 05670407

平成5、6年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書

平成7年2月

研究代表者 衛藤雅昭

（旭川医科大学医学部）

はしがき

疫学的調査によるとコレステロールとくにLDL コレステロールが動脈硬化症の危険因子であることはcommon sense となっているが、中性脂肪に関しては不明な点が残っている。しかし、最近の疫学的データは中性脂肪も動脈硬化症の危険因子であることを示唆していることが多い。中性脂肪はリポ蛋白の面から見るとTG-rich リポ蛋白、そのレムナントによって代表される。元来、レムナントはアポE rich、コレステロールエステルrichリポ蛋白であり、LDL 同様にatherogenic であることがいわれていたし、TG-rich リポ蛋白とくにVLDLも内皮障害局所より内皮下に浸入してマクロファージに取り込まれ、そのコレステロールエステルは蓄積され、atherogenic に作用することが明らかとなっていたが、TG-rich リポ蛋白やレムナントの研究は遅れた現状にあった。

一方、アポEはこれらTG-rich リポ蛋白の主要な構成蛋白の1つであり、LDL(アポB, E)あるいはアポEリセプターへのリガンドとしてリポ蛋白代謝、動脈硬化の発症に重要な働きをしていると考えられる。今回、このアポEに注目しTG-rich リポ蛋白のマクロファージ細胞への取り込み能を中心にアポEの動脈硬化における意義を明らかにするために本研究を起草した。

我々は、早くからアポE遺伝的多型性と高脂血症、動脈硬化との関連を研究してきた。アポE4が糖尿病、家族性高コレステロール血症、肥満における虚血性心疾患の危険因子となっていること、アポE2は高中性脂肪血症、高レムナント血症と深く関与することを見出し、既に報告した。また、内外からアポEのmutantが発見され、その内のいくつかはIII型高脂血症、動脈硬化との関連があることが報告されてる。このようなアポEの質的異常および量的異常(リポ蛋白1分子あたりのアポEの数)がTG-rich リポ蛋白の代謝やマクロファージへの取り込みに対してどのように影響しているかを検討することによりアポEの動脈硬化における意義を明らかにすると考えられている。

コレステロール逆転送にもHDL と共にアポEは重要な働きをしていると考えられている。このようにアポEはanti-atherogenic な作用も合わせもつ興味深いアポ蛋白である。マクロファージ由来のアポEはHDL へ転送され、Apo E-rich HDLとなり、HDL が肝リセプターに取り込まれる際、リガンドとして作用する。各種疾患におけるApo E-rich HDLレベルを検討したり、その制御因子を探索することはアポEのコレステロール逆転送における意義を明らかにすること上で重要であろう。また、マクロファージによるアポEの合成、分泌に対する種々の因子による影響をみることにより未だ不明の部

分が多いこの機構の1部が明らかになるであろう。また、コレステロール負荷されたマクロファージからのコレステロールの引き抜きにおけるアポEの役割について検討することも、コレステロール逆転送におけるアポEの意義を明らかにすることになるであろう。

研究組織

研究代表者 衛藤雅昭 (旭川医科大学医学部)

研究経費

平成5年度	1600千円
平成6年度	500千円
計	2100千

結果

アポEは超低比重リポ蛋白(VLDL)、VLDLレムナント(IDL)、カイロミクロンレムナントなどのいわゆるatherogenicリポ蛋白であるTG-richリポ蛋白の主要構成蛋白の1つである。TG-richリポ蛋白およびそのレムナントはアポEあるいはLDL(アポB,E)リセプターを介してマクロファージに取り込まれコレステロールエステル(CE)の蓄積を起し動脈硬化の進展をもたらす。その際アポEがリガンドとして関与する。糖尿病のTG-richリポ蛋白は1分子あたりのアポEの数が多く、そのため、よりマクロファージに取り込まれやすくatherogenicであることを見出した。糖尿病のTG-richリポ蛋白のそのアポE/アポB比非糖尿病のそれに比べて有意に高値であった。糖尿病のTG-richリポ蛋白のatherogenicityが明らかとなり、糖尿病においてしばしば観察される高TG血症の治療の意義を示唆した。アポE2はリセプターへの親和性が弱くTG-richリポ蛋白が血中に蓄積しⅢ型高脂血症や高TG血症をもたらす。アポE4はその反対の作用により高LDL血症をもたらす。アポε2, ε4遺伝子頻度は虚血性心疾患において有意に高値であること、アポE2, E4はatherogenicであることを明らかとした。PCR-RFLP法によるアポE genotypingを確立した。高脂血症と関連したアポE mutantを現在検索中である。また、アポE2は血中RLP(remnant-like particles)を増加させ、atherogenicに作用していることも明らかにした。アポE2を有する者はpostprandial lipemiaを起しやすく、高脂肪食負荷後にTG-richリポ蛋白が蓄積しやすいことも報告した。RLPやTG-richリポ蛋白のヒト単球由来マクロファージに対するCE取り込み能、すなわちそのatherogenicityを検討した結果、糖尿病やアポE2と関連した高脂血症患者のRLPやTG-richリポ蛋白はCE取り込み能が増加している、すなわちatherogenicであることが判明した。トリグリセライドのatherogenicityを示すものである。

アポE2は糖尿病性腎症とくに腎不全と関連すること、アポE2は健康一般人においてLp(a)レベルを低下させることを見出した。

血漿Apo E-rich HDLレベルはアポE遺伝的多型性により制御を受けていること、高トリグリセライド血症を伴う糖尿病において低下していること、ホモ型CEPT欠損症(高HDL血症)において増加することを見出し報告した。

研究発表

Horita K, Eto M, Makino I.
Apolipoprotein E2, renal failure and lipid abnormalities in
non-insulin dependent diabetes mellitus.
Atherosclerosis 107:203-211, 1994

Eto M, Chiba H, Saito M, Nomura M, Okada M, Miyamoto Y,
Abiko A, Matsumoto S, Morikawa A, Iwashima Y, Makino I
Plasma apo E-rich HDL and apo E genetic polymorphism in
normolipidemic subjects.
J Lipoprotein Res Soc 13:19-23, 1994.

Saito M, Eto M, Sato M, Makino M, Nunomura A, Chiba S,
Miyagishi T, Naoe J, Miyamoto T, Ota K
Apolipoprotein E4 and Alzheimer ' s disease
J Lipoprotein Res Soc 13:26-31, 1994

Eto M, Horita K, Morikawa A, Nakata H, Okada M, Saito M et al
Increased frequency of apolipoprotein ε2 allele in non-
insulin dependent diabetic (NIDDM) patients with nephropathy
Clinical Genetics (in press)

Horita K, Eto M et al
Effects of apolipoprotein E polymorphism on plasma lipo-
protein (a) levels
Artery 20:324-336, 1993

Nakata H, Horita K, Eto M
Alteration of lipoprotein (a) concentration with glycemic
control in NIDDM patients.
Metabolism 42:1323-1326, 1993

Eto M, Okada M, Horita K, Saito M, Kondo A, Nakajima K,
Takahashi M, Iwashima Y, Morikawa A, Makino I.
Apolipoprotein E2 and hypertriglyceridemia
Triglyceride and Atherosclerosis
Yamamoto A, Nakamura H, Nakai T
Churchill Livingstone (Osaka Tokyo Edinburgh London)
1994. 187-199

衛藤雅昭

糖尿病由来 T G - r i c h リポ蛋白によるマクロファージ コレス
テロールエステル合成の促進

Therapeutic Research 14:505-508, 1994

衛藤雅昭、千葉仁志、堀田和敏、斎藤美恵子、岩島保法、森川秋月、
近藤亜津子、牧野勲

糖尿病 (NIDDM) における血漿 Apo E-rich HDL とトリグリセライドと
の関係

糖尿病大血管障害 3:182-185, 1994

衛藤雅昭

アポ E 2 と高トリグリセライド血症

トリグリセライド制御研究会誌 1:34-43, 1994

Chiba H, Eto M. et al

Increased plasma apolipoprotein-rich high-density lipo-
protein and its effect on serum high-density lipoprotein
cholesterol determination in patients with familial hyper-
alphalipoproteinemia due to cholesteryl ester transfer
activity deficiency

Biochem Med Metabol Biology 49:79-89, 1993