

学位授与番号	医博甲第1015号		
学位授与年月日	平成3年12月31日日		
氏名	稲津明広		
学位論文題目	家族性高HDL血症における血漿コレステリルエステル転送蛋白に関する研究		
論文審査委員	主査	教授	竹田亮祐
	副査	教授	小林健一
		教授	松田保

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

血清高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein, HDL) は末梢細胞よりコレステロール (cholesterol, C) を引き出し肝へ戻す作用があり動脈硬化症の防御因子として知られている。しかしながら、その血清HDL-C値を規定する要因については解明されていない。著者は、家族性高HDL血症 (familial hyperalphalipoproteinemia, FHALP) 家系を対象としHDL代謝における血漿コレステリルエステル転送蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) の役割について検討した。血清リポ蛋白の構成脂質は、脂質転送蛋白の作用により粒子間で転送、交換することが知られており、その中でCETPはHDLとその他のリポ蛋白の間でコレステリルエステルの全転送、交換を司る疎水性糖蛋白である。得られた研究成績は次の如く要約される。

(1) コレステリルエステル転送活性が著しい低値を示した兄妹を対象にCETPに対するモノクローナル抗体を用い検討した結果、これらの症例はCETP欠損症であることが確認された。さらに、(2) CETP構造遺伝子を検討した結果、イントロン14のスプライシングドナーに点変異 (G→A変異) を認め、これらの症例は同変異のホモ接合体であることが確認された。(3) 国内の4地域 (北陸, 岩手, 広島, 東京) で発見されたFHALP21家系 (HDL-C > 100mg/dℓ) を調べたところ9家系において同変異が認められた。さらに、これらホモ接合体5例は同一のCETPハプロタイプを有することが示された。(4) CETP欠損5家系の家系構成員を遺伝子診断によりホモ接合体, ヘテロ接合体, 正常に分類しリポ蛋白組成を測定した結果、ホモ接合体 (10例) は高C血症 (271 ± 32mg/dℓ, 平均 ± SD) を示し、HDL-Cは著しい高値 (164 ± 39mg/dℓ), LDL-Cは低値を示した (77 ± 31mg/dℓ)。さらに、HDL<sub>1</sub> (粒子径 > 12 nm) に相当する巨大なHDL粒子が認められた。ヘテロ接合体 (20例) の血漿CETP (1.4 ± 0.3mg/ℓ) は正常値 (2.3 ± 0.6mg/ℓ) の約半量であり、軽度のHDL-Cの増加 (66 ± 15mg/dℓ) を示し、HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub>比の増加を特徴とした。

CETP欠損家系では臨床的に早発性動脈硬化症を認めず、むしろ家系内に長寿者を多数認め、CETP欠損によるリポ蛋白組成は抗動脈硬化惹起性であることが示唆された。

本論文は、FHALPの成因と考えられるCE転送活性の低下がCETP遺伝子のイントロン14におけるスプライシング異常によることを究明し、HDL研究に新知見を加えた労作と評価される。