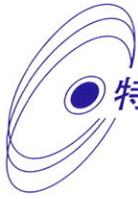


糖尿病のHDL代謝異常

著者	稲津 明広, 馬淵 宏
著者別表示	Inazu Akihiro, Mabuchi Hiroshi
雑誌名	Diabetes Frontier
巻	11
号	4
ページ	486-488
発行年	2000
URL	http://doi.org/10.24517/00059557





糖尿病のHDL代謝異常

稲津 明広 (金沢大学医学部保健学科助教授)・馬渕 宏 (金沢大学医学部第2内科教授)

Akihiro Inazu

Hiroshi Mabuchi

I 糖尿病のリポ蛋白代謝異常

糖尿病(2型糖尿病)と動脈硬化の関係は、高血糖が出現する以前のインスリン抵抗性やそれに付随する脂質代謝異常(dyslipidemia)により促進すると考えられている^{1)~4)}。

糖尿病またはインスリン抵抗性では、大粒子VLDL(VLDL1)やカイロミクロンレムナントの蓄積、TGが多いLDLやHDL粒子が生じ、そのため、LDL、HDLは小型化し、HDLコレステロールは低値となる。LDLやHDL粒子の高TG化は、コレステリルエステル転送蛋白(cholesteryl ester transfer protein: CETP)を介したVLDL-TGとLDL、HDL-CEとの脂質交換の結果であり、LDLやHDLのTGは肝

性リパーゼ(hepatic lipase: HTGL)作用により水解され、粒子が小型化する。

小粒子LDLは酸化変性を受けやすく、特に動脈硬化惹起性とされる。糖尿病患者のLDLはビタミンEが低下し、リゾフォスファチジルコリンが増加している⁵⁾。高血糖状態ではさらにVLDLやカイロミクロンの異化が遅延するが、これはリポ蛋白のリガンドの機能異常が示唆されている。また、糖尿病(インスリン抵抗性)ではインスリン作用低下によりVLDL分泌亢進が生じる。インスリンは①VLDL1の合成、分泌を抑制し、②ホルモン感受性リパーゼ(hormone sensitive lipase: HSL)抑制により脂肪細胞のTG分解が抑制され、遊離脂肪酸(FFA)放出抑制に働く。これらのインスリン作用が障害されると、脂肪細胞の脂肪分解が亢進し、高FFA血症となり、肝でのVLDL合成の基質となり、VLDL合成、分泌亢進状態となる。また、細胞内でVLDLの合成に関与するミクロゾームトリグリセリド転送蛋白(microsomal triglyceride transfer protein: MTP)活性の亢進および細胞内アポB分解の低下が示唆されている。さらに、食

後においても肝におけるVLDL合成抑制が障害されるため、食後性高脂血症となりやすい。高TG血症の増悪因子として、インスリン欠乏、年齢、肥満、運動不足、薬物療法などがある。

II 糖尿病のHDL代謝と機能異常

2型糖尿病ではHDL合成が低下および異化が亢進している。分画ではHDL₂が低下し、TGの多いHDLが認められる。血清TG値とHDL-TGとの正相関が認められる。血糖コントロール不良な2型糖尿病例のHDL(特にHDL₂)はLDL酸化の抑制作用が低下している。そのHDL₂はTGが多く、FCが低下する⁶⁾。

1型糖尿病ではインスリン治療によりLPLが誘導され、TG水解亢進により高HDL血症を呈することが多い。しかしながら、HDLの組成上、レシチン、リゾレシチン、スフィンゴミエリンなどリン脂質が減少している⁷⁾。

コレステロール流出能は2型糖尿病の空腹時および食後HDLにおいて低下が報告されている⁸⁾。

Key words ▶

- LPL (lipoprotein lipase)
- CETP (cholesteryl ester transfer protein)
- PLTP (phospholipid transfer protein)
- PON (paraoxonase)
- PAF-AH (platelet-activating factor acetylhydrolase)
- HDL (high density lipoprotein)

Ⅲ HDL 関連酵素活性の変動

1 リポ蛋白リパーゼ

(LPL : lipoprotein lipase)

2型糖尿病において、LPL 活性低下が報告されている⁹⁾。一方、2型糖尿病またはインスリン抵抗性では VLDL やカイロミクロンの水解が低下しているが、LPL 活性との相関はなく、リポ蛋白の質的变化が主因とする報告もある。インスリン投与により末梢の高インスリン血症は LPL 活性を増大させ、1型糖尿病において LPL 活性増加が報告されている¹⁰⁾。

2 肝性リパーゼ

(HTGL : hepatic triglyceride lipase)

HTGL 活性の変動は一定した見解がない¹¹⁾¹²⁾。2型糖尿病の HDL-C 低値および LDL の小粒子化は、HTGL 活性の高値、高インスリン血症、高 TG 血症と関連している¹³⁾¹⁴⁾。

3 レシチン : コレステロール

アシルトランスフェラーゼ

(LCAT, lecithin:cholesterol acyltransferase)

HDL におけるコレステロールのエステル化率は、高 TG 低 HDL-C との相関は認められるが、2型糖尿病自体では不変である¹⁴⁾。

4 コレステリルエステル転送蛋白

(CETP : cholesteryl ester transfer protein)

LDL や HDL 粒子の高 TG 化は、CETP を介した VLDL-TG と LDL、HDL-CE との脂質交換の結果である。しかしながら、血清 CETP 量は糖尿

病自体で変化がなく、肥満を伴う場合に血清 CETP 量は増加する。VLDL の増加により、コレステリルエステル転送能 (cholesteryl ester transfer : CET) の亢進が認められる¹⁵⁾。また、CET と PLTP 活性の正相関が認められる。また、高 FFA 血症は脂質転送抑制蛋白 (Lipid transfer inhibitor protein) 活性を抑制し、LDL での脂質交換が活発になる¹⁶⁾。筆者の検討では、CETP 活性は IDL-CE、LDL-CE、LDL-TG と正相関が認められたが、HDL 組成とは無関係であった¹⁷⁾。

1型糖尿病例での低コレステロール兼低飽和脂肪食による脂質変化が TaqIB 多型で異なる。TaqIB1/B1 は CETP 高値で低 HDL-C 値であるが、低コレステロール食で HDL は不変で VLDL + LDL-C が低下した。一方、CETP 低値で高 HDL-C 値である TaqIB1/B2 では VLDL + LDL-C が不変で HDL-C が低下している¹⁸⁾。

また、2型糖尿病の食後高脂血症で観察された CET およびコレステロールエステル化率は血糖の改善に伴い低下する¹⁹⁾。

2型糖尿病例での TaqIB 多型の検討では、男性において CETP 低値の遺伝型 B2/B2 が虚血性心疾患や脳血管障害の防御因子として働く²⁰⁾²¹⁾。

5 リン脂質転送蛋白 (PLTP :

phospholipid transfer protein)

PLTP は糖尿病で増加し、血糖値と正相関することが報告されている²²⁾。

筆者プロフィール



稲津 明広

1986年 金沢大学医学部卒業
1986年 同 大学院医学研究科内科学専攻入学
1989~1990年 米国コロンビア大学内科学科留学
1991年 大学院修了
1997年より金沢大学医学部保健学科検査技術科学に勤務
主に HDL 代謝の研究を行っている。

6 パラオキシナーゼ (PON :

paraoxonase) と血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH : platelet-activating factor acetylhydrolase)

酸化 LDL の生成を抑制する PON や PAF-AH は HDL に存在し、過酸化脂質を分解すると考えられている。PON は主に HDL₃ に、PAF-AH は HDL₂ に存在する。対照の HDL₂ 分画の PAF-AH 活性は HDL₂ の抗酸化作用と関連したが、2型糖尿病で認められる抗酸化作用の低下は HDL₂ 分画の FC 低下 TG 高値と相関するものの、PAF-AH 活性との関連は認められていない⁶⁾。一方、糖尿病では、PON 濃度の低下が報告されている²³⁾。また、PON の機能性多型である Gln192Arg (Q192R) の検討では、糖尿病例で R 遺伝子型が虚血性心疾患のリスクとする報告が多い²⁴⁾。また、HDL を試験管内で糖化すると PON 活性が低下することが示さ

れている。

おわりに

糖尿病のHDL代謝は酵素や転送蛋白の変動から捉えられつつあり、大血管症の新しい薬物治療の開発が期待される。

文献

1. Howard BV : Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* **28** : 613-628, 1987
2. Kreisberg RA : Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* **82** : 67U-73U, 1998
3. Verges BL : Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes & Metabolism (Paris)* **25** (Suppl 3) : 32-40, 1999
4. Durrington PN : Diabetic dyslipidemia. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* **13** : 265-278, 1999
5. Yoshida H, Ishikawa T, Nakamura H : Vitamin E/lipid peroxide ratio and susceptibility of LDL to oxidative modification in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 1438-1446, 1997
6. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, et al : Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19** : 2226-2233, 1999
7. Bagdade JD, Subbaiah PV : Abnormal high-density lipoprotein composition in women with insulin-dependent diabetes. *J Lab Clin Med* **113** : 235-240, 1989
8. Cavallero E, Brites F, Delfly B, et al : Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients: studies on fasting and postprandial LpA-I particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15** : 2130-2135, 1995
9. Nikkila EA, Huttunen JK, Ehnholm C : Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes* **26** : 11-21, 1977
10. Kahri J, Groop P-H, Viberti G, et al : Regulation of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM. *Diabetes* **42** : 1281-1288, 1993
11. 上田幸生 : 糖尿病患者の血清脂質および血清リポ蛋白とリポ蛋白リパーゼの活性. *糖尿病* **24** : 877-890, 1981
12. Harno K, Nikkila EA, Kuusi T : Plasma HDL-cholesterol and postheparin plasma hepatic endothelial lipase activity : relationship to obesity and non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* **19** : 281, 1980
13. Syvanne M, Ahola M, Lahdenpera S, et al : High density lipoprotein subfractions in non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Lipid Res* **36** : 573-582, 1995
14. Tan KCB, Cooper MB, Eddie Ling KL, et al : Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridemia : the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* **113** : 273-287, 1995
15. Bagdade JD, Lane JT, Subaiah PV, et al : Accelerated cholesteryl ester transfer in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* **104** : 69-77, 1993
16. Morton RE, Greene DJ : Suppression of lipid transfer inhibitor protein activity by oleate. A novel mechanism of cholesteryl ester transfer protein regulation by plasma free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 3041-3048, 1997
17. 稲津明広, 小泉順二, 馬淵 宏 : CETPと脂質代謝異常. 1995 糖尿病学, 小坂樹徳, 赤沼安夫編, 診断と治療社, 196-208, 1995
18. Dullaart RPF, Hoogenberg K, Riemens SC, et al : Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism is a determinant of HDL cholesterol and of the lipoprotein response to a lipid-lowering diet in Type 1 diabetes. *Diabetes* **46** : 2082-2087, 1997
19. Phillips C, Murugasu G, Owens D, et al : Improved metabolic control reduces the number of postprandial apolipoprotein B-48 containing particles in Type 2 diabetes. *Atherosclerosis* **148** : 283-291, 2000
20. Durlach A, Clavel C, Girard-Globa A, et al : Sex-dependent association of a genetic polymorphism of cholesteryl ester transfer protein with high-density lipoprotein cholesterol and macrovascular pathology in type II diabetic patients. *Diabetes* **84** : 3656-3659, 1999
21. Ukkola O, Savolainen MJ, Salmela PI, et al : DNA polymorphisms at the locus for human cholesteryl ester transfer protein are associated with macro- and microangiopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Genet* **46** : 217-227, 1994
22. Desrumaux C, Athias A, Bessede G, et al : Mass concentration of plasma phospholipid transfer protein in normolipidemic, Type IIa hyperlipidemic, Type IIb hyperlipidemic, and non-insulin-dependent diabetic subjects as measured by a specific ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19** : 266-275, 1999
23. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, et al : Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **47** : 598-602, 1998
24. Pfohl M, Koch M, Enderle MD, et al : Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in Type 2 diabetes. *Diabetes* **48** : 623-627, 1999