

## 流れ

## 新しい脂質代謝マーカーを求めて

木村 孝穂<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学

## 文献情報

## 投稿履歴：

受付 平成30年2月16日

採択 平成30年3月8日

## 論文別刷請求先：

木村孝穂

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学

電話：027-220-8576

E-mail: tkimura@gunma-u.ac.jp



## はじめに

私は平成4年に群馬大学医学部を卒業と同時に大学院に入学し小林 功先生の臨床検査医学教室の一員になりました。研究面は内分泌研究所（現在の生態調節研究所）の岡島史和先生、近藤洋一先生にご指導いただき、培養甲状腺細胞を用いて甲状腺刺激ホルモン（TSH）による過酸化水素合成制御機構を解明し、<sup>1</sup> 大学院を修了し医学博士を取得しました。大学院卒業後は近藤先生のご紹介でベルギーのブリュッセル自由大学に留学し、甲状腺細胞の増殖調節機構につき研究を行いました。帰国後は大学院時代同様、岡島先生にご指導いただきリゾリン脂質の生理作用の解析を進めました。当時は細胞内セカンドメッセンジャーと考えられていたスフィンゴシン1-リン酸（S1P）とリゾホスファチジン酸（LPA）の受容体が同定されたばかりでした。岡島先生の教室でS1Pが高密度リポ蛋白（HDL）中に高濃度に蓄積しており、HDLがS1Pの血中のキャリアとして機能していること<sup>2</sup>を発見しました。これをきっかけに脂質代謝マーカーの研究をメインテーマとして実験系を甲状腺細胞から血管内皮細胞に変え、HDLとS1P/S1P受容体による細胞機能調節機構について研究を進めました。この時期に小林 功先生がご退官され、臨床検査医学教室は村上正巳先生に引き継がれました。村上先生のご支援とご理解をいただき培養血管内皮細胞をモデル系としてHDLとS1Pの生理作用についての研究を進めてきました。

## コレステロール逆輸送と独立したHDLの抗動脈硬化作用

HDLは過剰なコレステロールを末梢組織から回収（コレステロール逆輸送）することで動脈硬化を抑制することから善玉コレステロールと呼ばれています。コレステロール逆輸送に加え、HDLによる血管内皮機能調節作用の報告はありましたがその作用機構は明らかではありませんでした。私はヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いてHDLの血管内皮細胞機能調節による動脈硬化抑制機構の一部がHDL中S1PとS1P受容体を介していること見出しました。福岡大学の朔先生との共同研究で冠動脈造影時に冠動脈から採取した血液中のS1P濃度測定を行い、S1PとHDL中のアポリポ蛋白Aとの強い相関を見出しましたが冠動脈疾患と血中S1P濃度の間に関連を見出すことはできませんでした<sup>3</sup>。

## 脂質代謝マーカーとしての血中リパーゼ定量

脂質代謝においては低密度リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、HDLコレステロール（HDL-C）の生合成、中性脂肪（TG）の分解においてリポ蛋白リパーゼ（LPL）、肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）が重要な役割を担っていますが測定感度の問題でLPL、HTGL濃度を測定するにはヘパリン投与が必要でした。ヘパリン投与は出

血のリスクがあるため多数の症例を対象とする研究は困難でした。この問題を解決するために村上先生のご指導の下、臨床検査医学教室ではLPL, HTGLの高感度測定系を確立し、ヘパリン投与前のLPL, HTGL濃度がヘパリン投与後のサンプルで測定したLPL活性, HTGL活性と強く相関すること、更にヘパリン投与前のLPL濃度とLPL活性それぞれがTG, レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)濃度と逆相関することを報告しました。<sup>4</sup> 続いてRLP-Cならびに小型高密度LDLコレステロール(sdLDL-C)代謝におけるLPL, HTGLの役割を明らかにするためにヘパリン投与を前提とする心臓カテーテル検査を受ける患者を対象にヘパリン投与前後での血中LPL, HTGL, sdLDL-CならびにRLP-C濃度の変化を解析しました。LPL, HTGL濃度はともにヘパリン投与15分後に上昇し、4時間後にヘパリン投与前の濃度に低下しました。ヘパリン投与前と15分後のLPL, HTGL濃度の間にはそれぞれ正の相関を認めました。一方でRLP-C, sdLDL-C濃度はともにヘパリン投与15分後に低下し、4時間後にヘパリン投与前の濃度に戻りました。LPL濃度はRLP-C, sdLDL-C濃度と逆相関, HDL-C濃度と正の相関を示し, HTGL濃度とRLP-C, sdLDL-C濃度と間に正の相関を認めました。対象者から糖尿病, 維持透析症例を除いた検討ではヘパリン投与前と投与15分後のHTGL濃度の比が冠動脈疾患患者で有意に高値を示しました。これらの結果からHTGL濃度が高いほどRLP-C, sdLDL-C濃度が高くなり冠動脈疾患リスクの上昇につながること<sup>5</sup>が示唆されました。

筋肉や脂肪組織で作られたLPLはそのキャリアであるglycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1) から遊離して血中で作用します。我々はLPL濃度測定系の開発と並行してGPIHBP1濃度測定系の開発を進める過程でGPIHBP1に対する自己抗体の存在を見出し、抗GPIHBP1抗体の存在

によりTG代謝が阻害され高TG血症となる症例を発見し報告しました。<sup>6</sup> これらの研究成果を礎に脂質代謝酵素定量を中心とした脂質代謝マーカーの確立を目指して教室一丸となり研究を継続しています。

これからも母校に貢献できるよう諸先輩のご指導, ご支援をいただき, 研究室の仲間と一緒に精進していきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

## References

1. Kimura T, Okajima F, Sho K, et al. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca<sup>2+</sup> signaling followed by phospholipase-A2 activation and potentiated by an adenosine derivative. *Endocrinology* 1995; 136(1): 116-123.
2. Murata N, Sato K, Kon J, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochem J* 2000; 352: 809-815.
3. Okajima F, Sato K, Kimura T. Anti-atherogenic actions of high-density lipoprotein through sphingosine 1-phosphate receptors and scavenger receptor class B type I. *Endocr J* 2009; 56: 317-334.
4. Shirakawa T, Nakajima K, Shimomura Y, et al. Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 2015; 440: 193-200.
5. Muraba Y, Koga T, Shimomura Y, et al. The role of plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase and GPIHBP1 in the metabolism of remnant lipoproteins and small dense LDL in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2018; 476: 146-153.
6. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1647-1658.