

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08974

研究課題名(和文) 血中小粒子高比重LDL (sdLDL) 生成におけるリパーゼの役割

研究課題名(英文) Physiological role of LPL in sdLDL production

研究代表者

木村 孝穂 (Kimura, Takao)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90396656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血管内皮上に存在し、TGとレムナントの代謝の中心的役割を担うLPLの血中濃度はLPLのアンカー蛋白であるGPIHBP濃度と有意な正の相関を示し、RLP-CとsdLDL-Cと有意な負の相関があることが明らかになった。その一方で肝臓で合成され、LPLと同様にTGとレムナントの代謝を担うHTGLは、RLP-CとsdLDL-Cと正の相関を示した。冠動脈疾患を有する群では有しない群に対してヘパリン投与後にHTGLが有意に高くなることが明らかになった。LPL合成を促進し、HTGL合成を抑制することによりRLP-C、sdLDL-Cを低下させることが冠動脈疾患抑制につながる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はこれまでヘパリン投与が必要であった血中のLPLとHTGL濃度の評価がヘパリン投与なしで可能になる測定系を開発し、短時間で大量の検体のLPLおよびHTGL濃度の測定を可能にした。この測定系を利用して冠動脈疾患の患者では冠動脈疾患の無い患者に比べHTGLが高いこと、更にLPLとそのアンカー蛋白であるGPIHBP1が高いほど、冠動脈疾患の原因となる脂質であるsdLDLやRLP-Cの血中濃度が低いことを明らかにした。冠動脈疾患のリスクを減少させるには血中のLPL濃度を高くし、HTGL濃度を低くすることが重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The LPL playing a central role of the lipid metabolism exists on the blood vessel wall by GPIHBP which is anchor protein and promotes metabolism of RLP-C and sdLDL-C. The LPL concentration was positively correlated with HDL-C, and inversely correlated with TG and RLP-C. The HTGL concentration was positively correlated with RLP-C and sdLDL-C. The HTGL ratio of the pre-heparin/post-heparin plasma concentration and sdLDL-C/LDL-C ratio were significantly greater in coronary artery disease (CAD) patients than in non-CAD patients. GPIHBP1 was positively correlated with LPL and inversely correlated with RLP-C and sdLDL-C. The HTGL concentration was positively correlated with RLP-C and sdLDL-C, while LPL and GPIHBP1 were inversely correlated with RLP-C and sdLDL-C. These results suggest that elevated HTGL is associated with increased CAD risk, while elevated LPL is associated with a reduction of CAD risk.

研究分野：脂質代謝

キーワード：脂質代謝 中性脂肪 レムナント sdLDL LPL GPIHBP1 HTGL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リポ蛋白リパーゼ (LPL) と肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) はレムナントリポ蛋白 (RLP) や small dense LDL (sdLDL) の代謝を制御している。LPL はカイロミクロン (CM) や超低比重リポ蛋白 (VLDL) を加水分解し、TG-rich リポ蛋白の代謝において中心的役割を担っており、抗動脈硬化作用を有すると考えられている。LPL は主に筋肉や脂肪組織で合成され、GPIHBP1 というアンカー蛋白により血管内皮上に存在し、脂質代謝に関与しているが、その制御機構は明らかになっていない。HTGL はレムナントが加水分解され LDL に変換される過程での触媒作用や HDL の代謝に関与するとされているが、その生理的役割については不明な点が多い。LPL と HTGL の活性測定にはヘパリン投与を要するため、これらの酵素の生理機能の解析が進まなかった。同様の理由で LPL と HTGL の血中濃度測定 of 臨床的意義の解明が待たれている。ヘパリン投与は身体にとって非生理的でかつ、脂質代謝に大きな影響を与えるため、LPL および HTGL の生理的な役割を明らかにするにはヘパリン非投与下での検討が必要である。

2. 研究の目的

本研究で我々は LPL と HTGL の生理的機能を解明することを目的として通常の採血 (ヘパリン非投与) で得た血漿の LPL および HTGL の測定法を開発し、ヘパリン非投与下での LPL および HTGL 濃度を測定した。更にヘパリン投与を必須とする心臓カテーテル検査を受ける患者を対象としてヘパリン投与前後の LPL、HTGL、リポ蛋白の濃度を測定し、その変動について検討した。同時に、冠動脈疾患 (CAD) 患者での RLP と sdLDL の代謝における LPL、HTGL の相互関係、LPL 活性に関係している GPIHBP1 について RLP と sdLDL の代謝におけるその役割の解明を目指した。

3. 研究の方法

心臓カテーテル検査を受ける患者 100 症例を対象として、12 時間以上の絶食後、ヘパリン投与前、投与 15 分後、4 時間後、24 時間後に採血を行った。ヘパリンの投与量は 30U/kg とした。LPL はラテックス凝集法、HTGL と GPIHBP1 は ELISA 法、sdLDL-C と RLP-C はホモジニアス法を用いて測定した。

4. 研究成果

ヘパリン投与による LPL、HTGL および脂質の血中濃度の変化

1. ヘパリン投与前と比較して投与 15 分後に RLP-C と sdLDL-C が有意に減少し、LPL と HTGL の濃度は有意に増加し、ヘパリン投与 4 時間後にこれらの濃度はもとのレベルに戻った。
2. ヘパリン投与後の LPL 濃度と HTGL 濃度はそれぞれヘパリン投与前の血中濃度と強い正の相関関係を認め、ヘパリン投与前の血中濃度が高いほど、ヘパリン投与後の血中濃度も高くなった。
3. LPL は、中性脂肪 (TG)、RLP-C と有意な負の相関を認め、HDL-C と有意な正の相関を認めた。

4. GPIHBP1は、LPLと有意な正の相関を認めたが、HTGLとは相関関係を認めず、RLP-CとsdLDL-Cとは有意な負の相関を認めた。
5. HTGLは、TGやHDL-Cとは相関を認めず、RLP-C、sdLDL-Cと有意な正の相関を認めた。

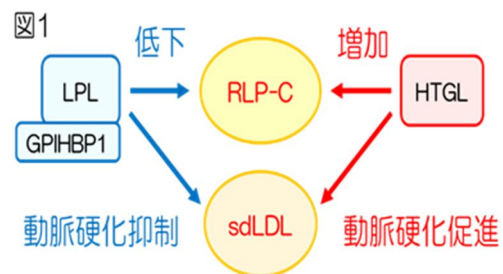
心臓カテーテル検査の結果とLPLおよびHTGLの変動

1. 67症例が冠動脈疾患（CAD）と診断された。
 2. CAD群は非CAD群と比較してsdLDL-C/LDL-C比が有意に高値を示した。
- 対象症例から糖尿病、維持透析症例を除いた 53 症例で検討した結果、ヘパリン投与前後の HTGL 濃度比（post-/pre-heparin ratio）が CAD 群で有意に高値を示した。LPL 濃度比は、2 群間で有意差を認めなかった。

総括

HTGLは動脈硬化惹起作用を有するRLP-C、sdLDL-Cと正の相関を認め、LPLはRLP-C、sdLDL-Cと負の相関を認めた。

非CAD症例と比較してCAD症例ではヘパリン投与後のHTGL濃度上昇が顕著であった。以上から、血中 LPL の増加と HTGL の抑制により RLP-C、sdLDL-C を低下させることが CAD 抑制につながる可能性が示唆された（図 1）。



参考文献

1. Nakajima K, et al. An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma. Clin Chim Acta. 2018 Sep 12;487:54-59. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.022
2. Muraba 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 Jan;476:146-153. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsumoto R, Tsunekawa K, Shoho Y, Yanagawa Y, Kotajima N, Matsumoto S, Araki O, Kimura T, Nakajima K, Murakami M	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between skeletal muscle mass and serum concentrations of lipoprotein lipase, GPIHBP1, and hepatic triglyceride lipase in young Japanese men.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids Health Dis.	6. 最初と最後の頁 84-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12944-019-1014-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima K, Machida T, Imamura S, Kawase D, Miyashita K, Fukamachi I, Maeda M, Muraba Y, Koga T, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, Murakami M.	4. 巻 487
2. 論文標題 An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 54-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2018.09.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 15.Muraba Y, Koga T, Shimomura Y, Ito Y, Hirao Y, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, Murakami M.	4. 巻 476
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 146-153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2017.11.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 木村孝穂、村場祐司、中嶋克之、町田哲男、村上正巳
2. 発表標題 冠動脈疾患患者におけるヘパリン投与前後の血漿中レムナントリポ蛋白、sdLDL、LPLおよびHTGL濃度の解析
3. 学会等名 第58回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Muraba, Takafumi Koga, Yohnosuke Shimomura, Yasuki Ito, Yuko Hirao, Takao Kimura, Katsuyuki Nakajima, Masami Murakami
2. 発表標題 The relationship between lipoprotein lipase and hepatic lipase and lipoprotein levels in coronary artery disease
3. 学会等名 2017年度ヨーロッパ動脈硬化学会(EAS87) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Muraba, Takafumi Koga, Yohnosuke Shimomura, Takao Kimura, Katsuyuki Nakajima, Osamu Araki, Katsuhiko Tsunekawa, Tetsuo Machida, Masami Murakami
2. 発表標題 The relationship between hepatic lipase and small dense LDL-C in patients with coronary artery disease.
3. 学会等名 第29回世界病理臨床検査医学会議 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Muraba, Takafumi Koga, Yohnosuke Shimomura, Takao Kimura, Katsuyuki Nakajima, Osamu Araki, Katsuhiko Tsunekawa, Tetsuo Machida, Masami Murakami
2. 発表標題 Plasma GPIHBP1 levels in cases with cardiovascular disease.
3. 学会等名 第29回世界病理臨床検査医学会議 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考