総論3

脂質異常症の発症機序

塚本和久
東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 講師

Point 1 脂質代謝異常症を，リポ蛋白の代謝異常の視点で理解する．

Point 2 外因性リポ蛋白，内因性リポ蛋白，コレステロール逆転送を担うリポ蛋白，を区別する．

Point 3 リポ蛋白代謝に重要な，各種酵素，リポ蛋白受容体，アポ蛋白を理解する．

Point 4 少なくとも，家族性高コレステロール血症，Ⅲ型高脂血症，LPL欠損症の発症機序を熟知する．

はじめに

コレステロール・トリグリセライド（中性脂肪；TG）・リン脂質といった脂質は，水である血漿中では単独では存在できないため，アポ蛋白や脂溶性ビタミンとともにリポ蛋白を形成して血液中を運搬される．

動脈硬化性疾患予防ガイドライン[1]では，LDLコレステロール（LDL-C）140 mg/dl以上，HDLコレステロール（HDL-C）40 mg/dl未満，TG 150 mg/dl以上，を脂質異常症の診断基準と定めているが，たとえばLDL-C値が正常でTG値が高い場合には，そのTG値によりおおよその脂質異常症（高脂血症）の型の見当はつくものの，I型，III型，IV型，V型の高脂血症を鑑別する必要がある．その際に重要なのがリポ蛋白の観点からの脂質異常症の把握である．また，リポ蛋白の代謝経路を理解しておくことが原発性・続発性脂質異常症の発症機序の理解を容易にする．本章では，リポ蛋白代謝について概説しつつ，代表的な原発性脂質異常症の発症機転について解説する．脂質異常症の臨床所見については，ここでは簡単に触れるのみとする．

1．リポ蛋白の構造と種類

リポ蛋白には，

①**外因性リポ蛋白**：小腸から吸収される，食事・胆汁由来の脂質を運搬する**カイロミクロン**（CM）とそのレムナント（カイロミクロンレムナント；CM-R）

②**内因性リポ蛋白**：肝臓から分泌される超低比重リポ蛋白（**VLDL**）と，VLDLが代謝されて生じる中間比重リポ蛋白（**IDL**）・低比重リポ蛋白（**LDL**）

③**コレステロール逆転送に関与するリポ蛋白**：高比重リポ蛋白（**HDL**）

が存在する．

どのリポ蛋白にも，その外殻部に親水基を有する遊離コレステロールとリン脂質，アポ蛋白が存在し，中核部には極性のないコレステリルエステル（CE）とTGが存在する構造をとっている（図1）．これらリポ蛋白の特徴を表1に記載する．

表 1 各リポ蛋白の特徴

	カイロミクロン	VLDL	IDL	LDL	HDL_2	HDL_3
比重	< 0.96	0.96 ~ 1.006	1.006 ~ 1.019	1.019 ~ 1.063	1.063 ~ 1.125	1.125 ~ 1.21
直径（nm）	80 ~ 1000	30 ~ 75	20 ~ 30	19 ~ 22	8.5 ~ 10	7.0 ~ 8.5
電気泳動	原点	プレβ	mid band	β	α	α
トリグリセライド（%）	85	55	24	10	5	4
コレステリルエステル（%）	5	12	33	37	18	12
遊離コレステロール（%）	2	7	13	8	6	3
リン脂質（%）	6	18	12	22	29	23
蛋白質（%）	2	8	18	23	42	58
アポリポ蛋白の組成	アポ A（12%）	アポ B（37%）	アポ B（78%）	アポ B（98%）	アポ AI（67%）	アポ A
	アポ B（23%）	アポ C（50%）	アポ C		アポ AII（22%）	アポ C
	アポ C（65%）	アポ E（13%）	アポ E		アポ C（8%）	アポ E
					アポ E	

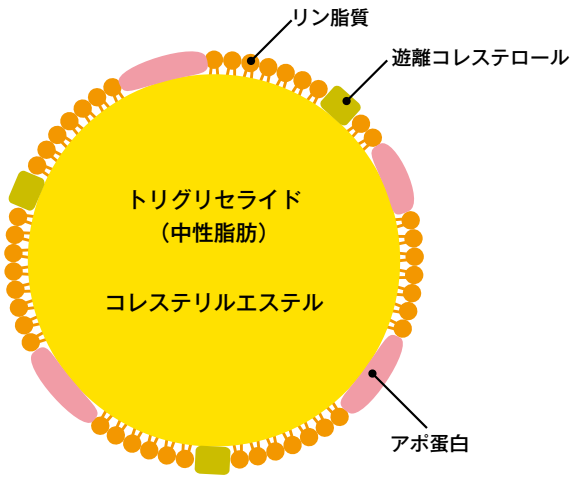

図 1 リポ蛋白の構造

さて，代表的なリポ蛋白は上記であるが，レムナントリポ蛋白（RLP）や，LDL のサブクラスである small dense LDL も近年注目されている．RLP は CM-R と IDL の両者を含めたリポ蛋白である．small dense LDL（sdLDL）は LDL のなかでも中性脂肪に富んだ粒子サイズの小さな LDL であり，動脈硬化惹起性が非常に強いことが知られている．RLP，sdLDL ともにメタボリックシンドロームで出現するリポ蛋白である．

2. リポ蛋白代謝の正常な流れとその異常による原発性脂質異常症

リポ蛋白代謝に重要なアポ蛋白および酵素を表 2 と表 3 にまとめたので，参考にされたい．

内因性・外因性リポ蛋白代謝

内因性・外因性リポ蛋白代謝の流れ（図 2）

CM および VLDL は，エネルギー源として重要な脂質である TG を豊富に含有している．CM，VLDL ともに，その粒子上に 1 分子の**アポ蛋白**（**アポ**）**B** が存在しているが，CM には**アポ B48** が，VLDL には**アポ B100** が存在している．リポ蛋白の間を自由に移動できる他のアポ蛋白と異なり，アポ B は各リポ蛋白粒子が最終的に細胞に取り込まれて代謝されるまで，同じ粒子上に存在する．

さて，CM および VLDL は，血管内皮細胞上に存在し，**アポ C-II** を活性化因子とする**リポ蛋白リパーゼ**（LPL）の作用を受けることにより，その粒子内に存在する TG の水解を受ける．水解反応により生じた遊離脂肪酸およびグリセロール（一部モノアシルグリセロール）は末梢細胞に取り込まれ，その後 β 酸化を受けて細胞のエネルギー源として利用されるか，あるいは TG に再生されて飢餓（空腹）状態に対応できるように貯蔵される．なお，アポ C-III は LPL の阻害因子であり，C-II/C-III 比が低下すると TG 水解が低下することが知られている．

リポ蛋白粒子である CM が LPL による TG 水解を受けると CM-R となり，CM-R は肝臓に存在するレムナント受容体によって取り込まれる．**アポ E** はレムナント受容体のリガンドとして重要である．ちなみに，CM が分泌されてから細胞に CM-R が取り込まれるまでの過程は，正常であれば食後