

家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体生合成に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Fujita, Hajime メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14793

学位授与番号	医博甲第946号
学位授与年月日	平成2年3月31日
氏名	藤田 一
学位論文題目	家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体生成に関する研究

論文審査委員	主査	竹田 亮祐
	副査	松田 保
		小林 健一

内容の要旨および審査の結果の要旨

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) は低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体異常の疾患として理解されているが、受容体蛋白の構造と機能の関連については未だ十分な検討がなされていない。著者は種々の受容体異常をもつFHを対象に、疾患の本態であるLDL受容体異常を蛋白レベルで検討した。得られた結果は次の如くである。

- (1) 皮膚線維芽細胞を培養し、 ^{125}I -LDLを用いるLDL受容体活性の測定により、臨床的にFHと診断された10例を対象に検討し、ホモ接合体 (3例)、ヘテロ接合体 (6例)、遺伝子解析上ホモ接合体であることが確定しているがLDL受容体活性の高いもの (1例) に分類した。
- (2) [^{35}S] メチオニンで培養細胞の蛋白を標識し、単クローン抗体IgG-C7を用いてLDL受容体蛋白を分離し、分子量の大ききで受容体の合成過程を検討することにより、ホモ接合体性FH4例を、蛋白がまったく生成されないもの (蛋白合成欠損型、1例)、生成された蛋白の細胞膜表面への移動が障害されているもの (転送障害型、1例)、細胞膜表面でのLDLとの結合が障害されているもの (結合障害型、2例) に分類し、ヘテロ接合体性FH6例を、転送障害型 (2例)、蛋白合成欠損型または結合障害型 (4例) に分類した。
- (3) FH-Tonami-1ではLDL受容体遺伝子の18のエクソンのうち第15エクソンが欠損しているためにLDL受容体の5つのドメインのうちO-結合糖結合ドメインを失っていると予想される。従ってこのFH variantは正脂血症者よりも約20kd小さい異常な前駆体を生成するが、この前駆体は糖鎖の付加を受けられず成熟体とならないまま細胞内にとどまり速やかに分解される転送障害型であると考えられた。
- (4) FH-Tonami-2は、第2エクソンと第3エクソンを欠損しているためにリガンド結合ドメインの一部を欠損していると予想され、LDLとの親和性が正脂血症者の40パーセント相当の異常LDL受容体を持つ結合障害型であると考えられた。

本論文は、日本人FHにおけるLDL受容体蛋白の合成過程を詳細に分析し、教室で見出された新しいFH variantsにおけるLDL受容体の構造と機能の関連を明らかにし、FH受容体異常の多様性について新知見をもたらした点で脂質代謝学に貢献する有為の労作と評価される。