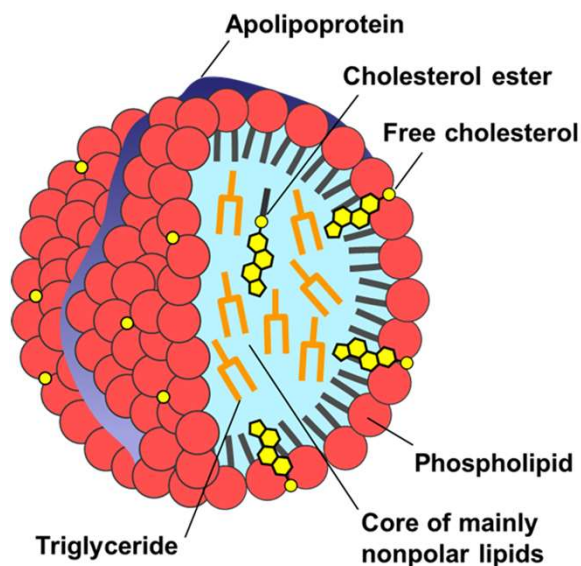


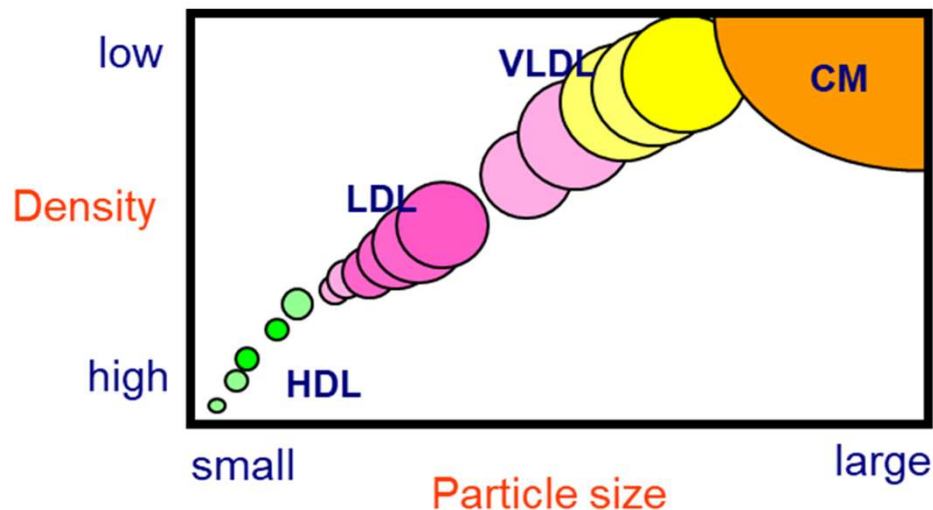
リポタンパク質とは？ ①

- ・ 血液に不溶な脂質の輸送体として **アポ蛋白質** と **脂質** より形成される **複合粒子**。
- ・ 密度の低い順に CM, VLDL, LDL, HDL の **主要 4 分画** に分類される。
- ・ **密度** と **粒子サイズ** には **相関関係** がある。
- ・ 栄養や代謝の状態などによって血中での存在比や脂質含量が変動する。

基本構造



密度と粒子サイズの関係性



リポタンパク質とは？ ②

CM

小腸から吸収された脂質を運搬する
外因性リポタンパク質です。

食事由来の脂質を供給する重要な役割を果たしており、**小腸での脂質の合成・吸収および関連薬剤を評価する指標**にもなります。

VLDL

肝臓内で合成または再合成された脂質を運搬する**内因性リポタンパク質**です。

インスリン抵抗性や非アルコール性脂肪性肝疾患と関連することなどが報告されています。

LDL

VLDLの代謝によって生じる**内因性リポタンパク質**です。

末梢にコレステロールを供給する重要な役割を果たします。一方でLDLのサブクラスである**sd LDL**は**動脈硬化性疾患の直接的な危険因子の一つ**とされています。

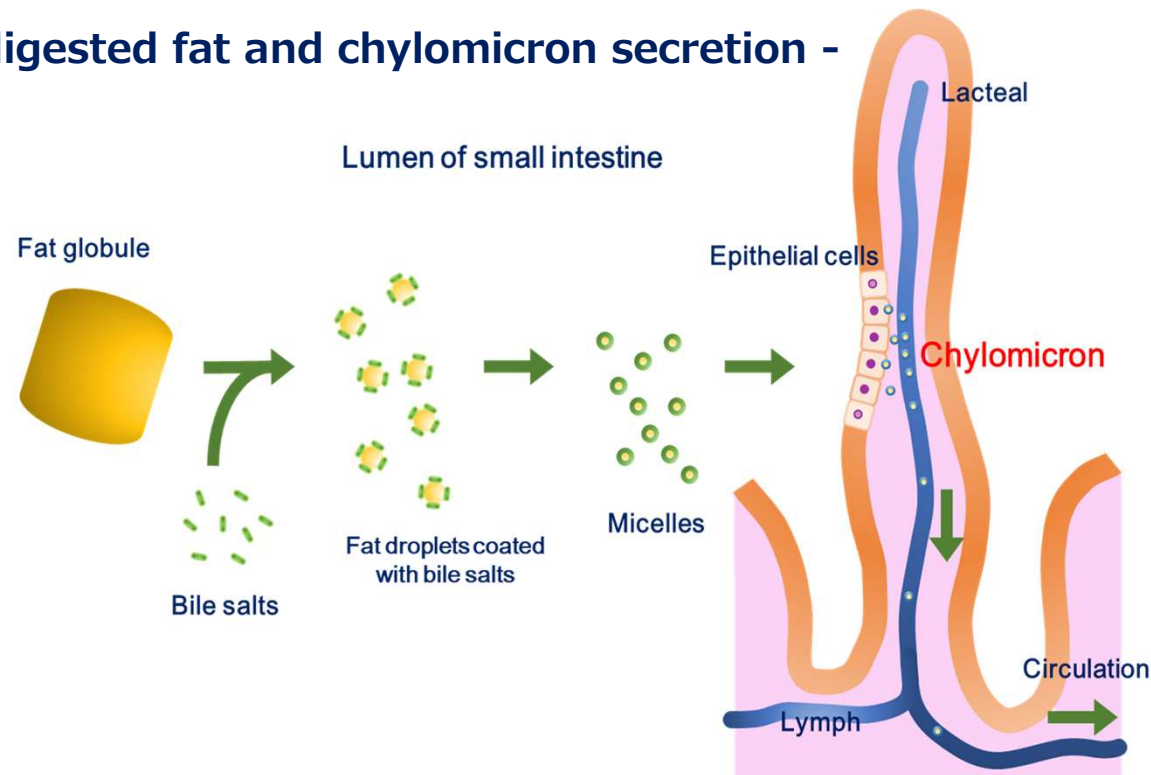
HDL

肝臓と小腸から合成される**内因性リポタンパク質**です。

コレステロール逆転送において重要な役割を果たしており、**病態や治療による粒子サイズ、粒子数、機能などの変化が注目**されています。

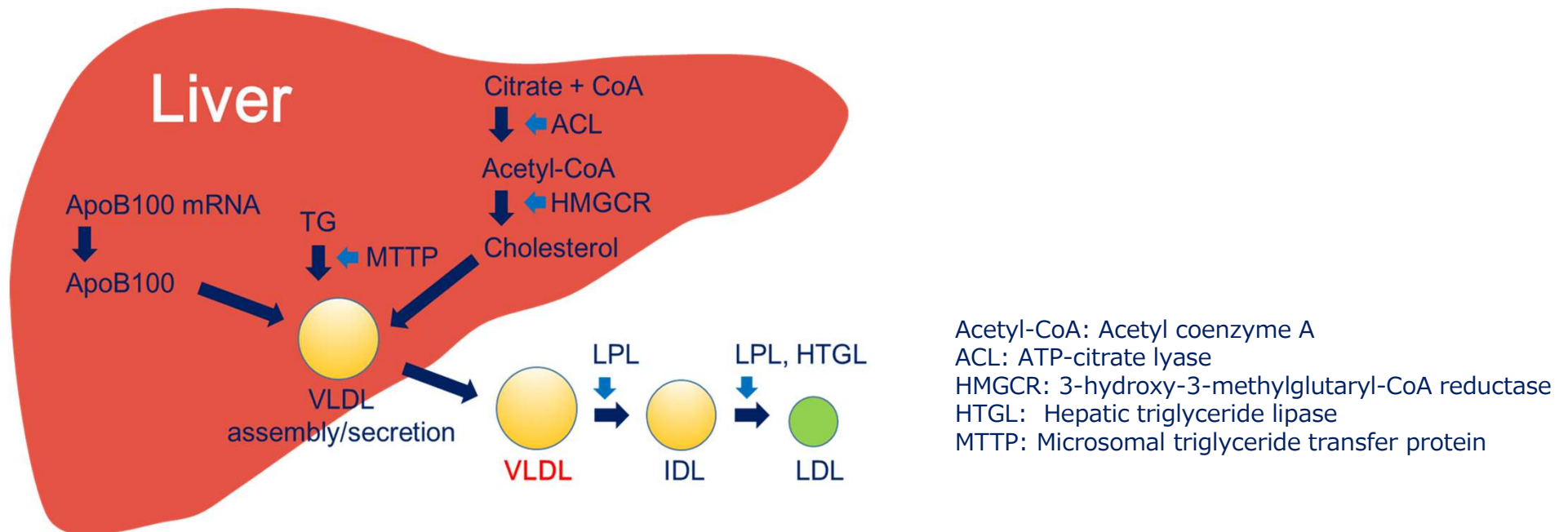
CM（カイロミクロン）は小腸から吸収された脂質を運搬する**外因性リポタンパク質**です。食事性の脂質は消化管内で分解されFFA（遊離脂肪酸）またはMAG（モノグリセリド）やDAG（ジグリセリド）になります。これらは胆汁酸塩とミセルを形成し、小腸上皮細胞に吸収されてTG（トリグリセリド）に再合成されます。TGはCM粒子としてリンパ管に分泌され、胸管を経て大循環系に入ります。大循環系に入ったCMは加水分解を受けてFFAを生じ、FFAは心筋細胞などの末梢細胞のエネルギー源となり、また、脂肪細胞に取り込まれてTGとして貯蔵されます。**CMは食事由来の脂質を供給する重要な役割を果たしており、小腸での脂質の合成・吸収および関連薬剤の効果を評価する指標にもなります。**

- Absorption of digested fat and chylomicron secretion -



VLDL（超低密度リポタンパク質）は肝臓内で合成または再合成された脂質を運搬する**内因性リポタンパク質**です。VLDLの構造アポ蛋白はApoB100であり、1粒子のVLDLに1分子のApoB100が含まれています。肝臓にてMTTP（ミクロソームトリグリセリド輸送蛋白）によりApoB100が安定化されるとともにTGが付与され、TGに富むVLDLが合成されて血中に放出されます。**VLDLはLPL（リポ蛋白リパーゼ）による加水分解を受けてFFA（遊離脂肪酸）を生じます。FFAは脂肪・筋組織などの末梢組織に取り込まれ、エネルギー源として利用されます。**この過程で生じるのがIDL（中間密度リポタンパク質）です。IDLはLPLやHTGL（肝性リパーゼ）によって、さらにその内部のTGが分解されて粒子が小さくなり、同時にコレステロール含量とタンパク含量が増して、比重の大きいLDL（低密度リポタンパク質）へと変換されていきます。

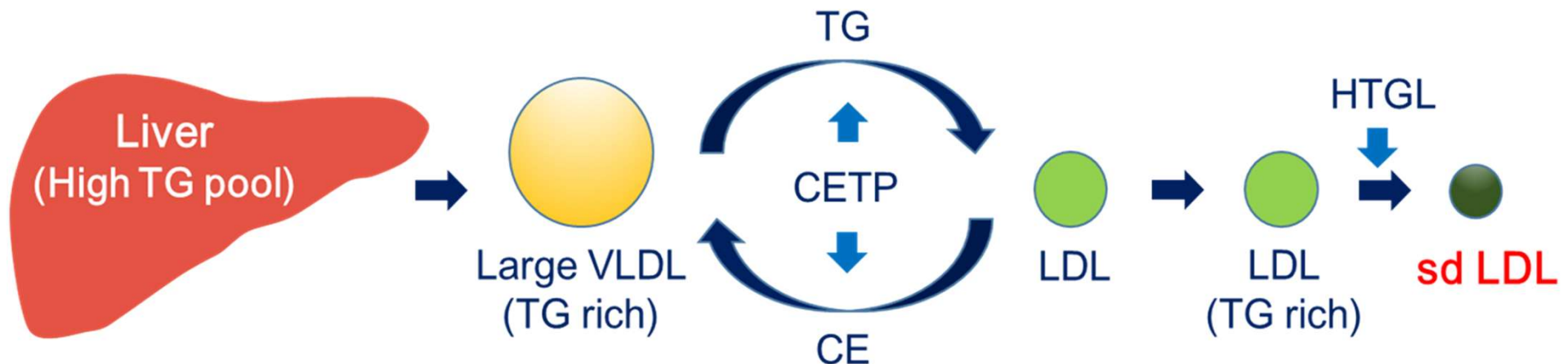
- Hepatic VLDL assembly/secretion and conversion of VLDL to LDL -



LDL（低密度リポタンパク質）はVLDLの代謝によって生じる内因性リポタンパク質です。LDLは構成タンパク質であるApoB100をリガンドとして、LDL受容体により肝臓や末梢組織に取り込まれます。コレステロールは細胞膜の成分として必須であり、ステロイドホルモンの基にもなります。LDLは末梢細胞にコレステロールを供給する重要な役割を果たしています。一方、LDL-Cは、TCよりも動脈硬化と強い相関をもつことが確認されており、動脈硬化性疾患の直接的な危険因子の一つとされています。

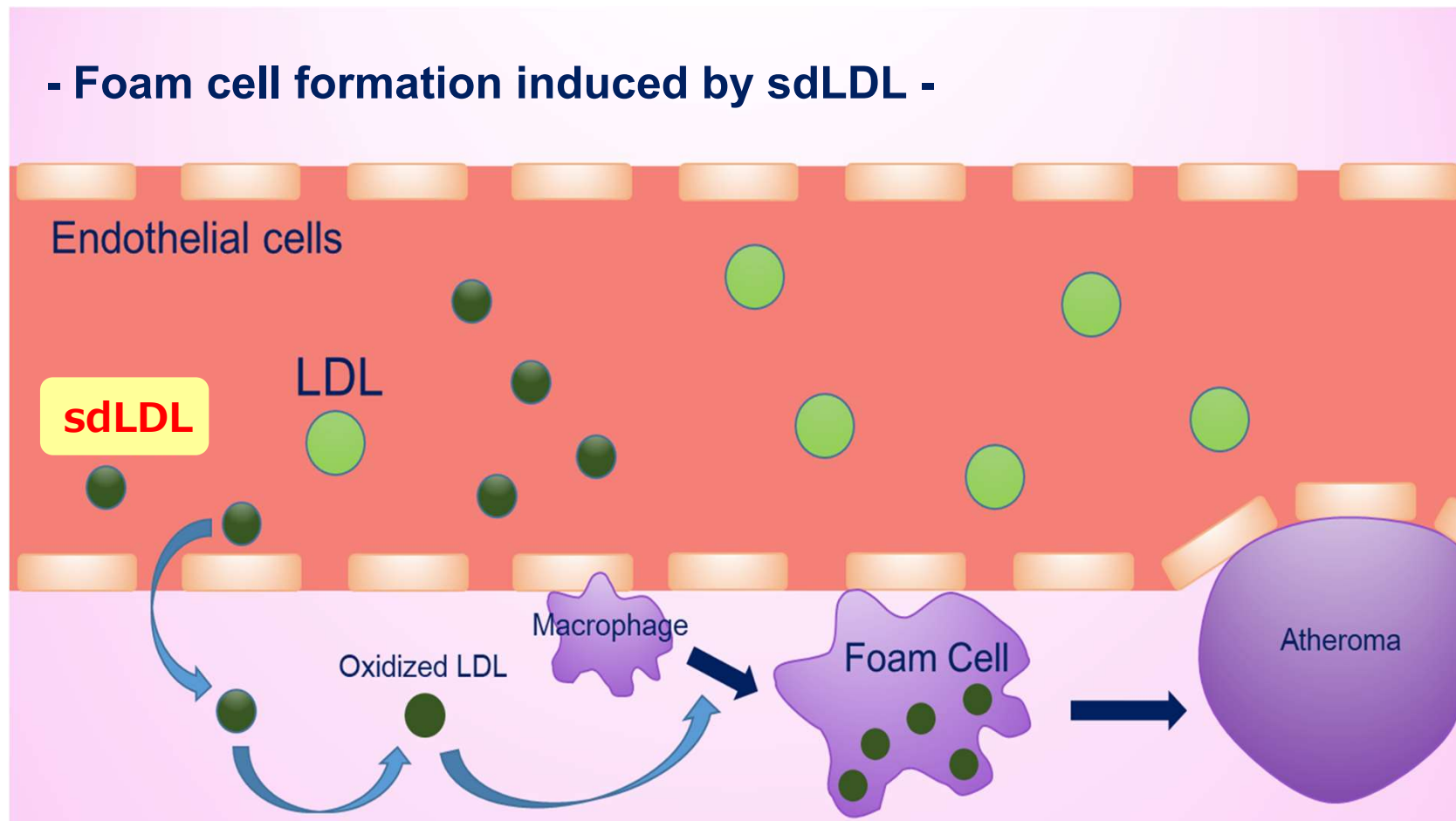
LDLには小型で比重の大きいsdLDL（small dense LDL）と呼ばれるサブクラスが存在します。LDLの粒子サイズを規定する主要な因子はTGであり、高TG血症やインスリン抵抗性状態ではTGに富むLarge VLDL（大型VLDL）が生成され、種々の修飾を受けてsdLDLが生成されることが考えられています。

- Generation of sdLDL (small dense LDL) -



CETP: Cholesteryl ester transfer protein

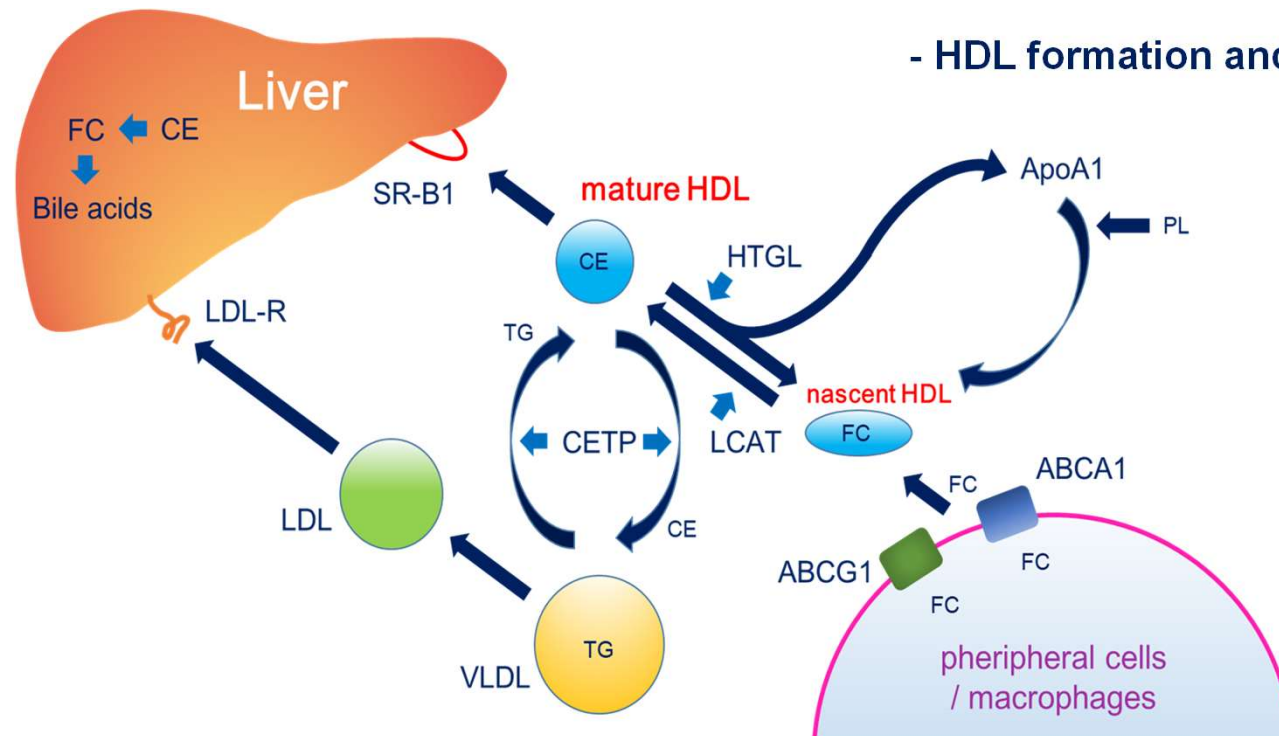
sdLDLは、血中TG値の高い患者に認められ、LDL受容体との結合が弱いために血流内に停留しやすく、血管内皮に容易に侵入するとともに酸化を受けやすいことから、Large LDL（大型LDL）よりも粥腫形成に寄与すると考えられています。



HDL 高密度リポタンパク質

HDL（高密度リポタンパク質）は肝臓と小腸から合成されるApoA1およびApoA2を構成アポタンパクとする**内因性リポタンパク質**です。他のリポタンパク質よりも脂質の比率が少なく、アポタンパクなどのタンパク質に富むため比重が大きく、また粒子サイズが小さいのが特徴です。

ApoA群にPL（リン脂質）が結合して円盤状のnascent HDL（原始HDL）が形成されます。このnascent HDLにABCA1の作用でFC（遊離型コレステロール）が付与されます。付与されたFCはApoA1を補酵素とするLCATによりエステル化されてCE（コレステロールエステル）となり、HDL粒子の中核部に移行して球状の小型HDLが生成されます。さらにABCG1などの作用で細胞からFCを受取り、大型HDLへと成熟していきます。HDLのCEはCETPの作用によってVLDLなどApoB含有リポタンパク質に転送され、代わりにTGを受け取ります。受け取ったTGはHTGL（肝性リパーゼ）により速やかに分解されて小型HDLに戻りますが、一部のApoA1はnascent HDLの形成に使われます。このように**HDLは末梢組織から肝臓へとコレステロールを運ぶコレステロール逆転送において重要な役割を果たしています**。近年ではHDLのコレステロールとともに、病態や治療によるHDLの粒子サイズ、粒子数、機能などの変化および関連タンパク質の解析が注目されています。



ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1
ABCG1: ATP-binding cassette transporter G1
CETP: Cholesteryl ester transfer protein
LCAT: Lecithin cholesterol acyltransferase
LDL-R: LDL receptor
SR-B1: Scavenger receptor type B1