

PCSK9標的薬はスタチンの次のブロックバスターか？

2014/3/4

血清LDLコレステロール(以下LDL-C)濃度が30mg/dL変化すると、冠動脈疾患のリスクが約30%変化する。このことから明らかなように、血清LDL-C濃度は冠動脈疾患の主要なリスクファクターである。スタチンはLDL-C値を最も効果的に低下させる薬剤で、世界で最も処方されている薬剤の1つである。ところが、スタチンでもLDL-C値を十分コントロールできないケースがあり、特に冠動脈疾患を有する患者や糖尿病患者などのいわゆるハイリスク患者でその傾向が強い。ハイリスク患者では、100mg/dL以下のLDL-C目標値の達成率は約50%、さらに厳密な目標値である70mg/dL以下の達成率はわずか30%といわれる。このようにLDL-C低下はスタチンの存在にも関わらずいまだにアンメットニーズunmet needsと考えられており、CETP阻害薬をはじめしのぎを削って新薬開発が行われている。今回は、PCSK9と呼ばれるコレステロール治療の新たな注目分子を標的とする医薬品に関する下記の論文を紹介する。

■ 健常ボランティアにおけるPCSK9の合成に対するRNA干渉医薬品と血清LDLコレステロール濃度に対する効果：無作為化、単純盲検、プラセボ対照、フェーズ1試験

・ Effects of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL-cholesterol in healthy volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial.

Fitzgerald K et al.

Lancet 2014;383:60-68

●興味深いコレステロール代謝の注目株「PCSK9」

PCSK9はここ1~2年盛んに話題になっており、聞いたことがある人も多いかもしれない。日経メディカルでも、2012年末から新着文献・学会情報などで何回か取り上げられている。PCSK9はタンパク質を分解するプロテアーゼであり、細胞内・外でLDL受容体(LDLR)に結合し、これを分解する(図1)。PCSK9の機能獲得変異

が家族性高コレステロール血症の原因として同定されているが、これはLDLRが過剰に分解されるため、肝臓にLDL-Cを取り込めず血中LDL-Cが上昇すると考えられる。PCSK9はまた細胞外に分泌され血中で検出される。ところが、血中でPCSK9が検出できない人が少数ながら存在し、これらの人では血清LDL-C値が20mg/dL以下と極めて低値を示す。

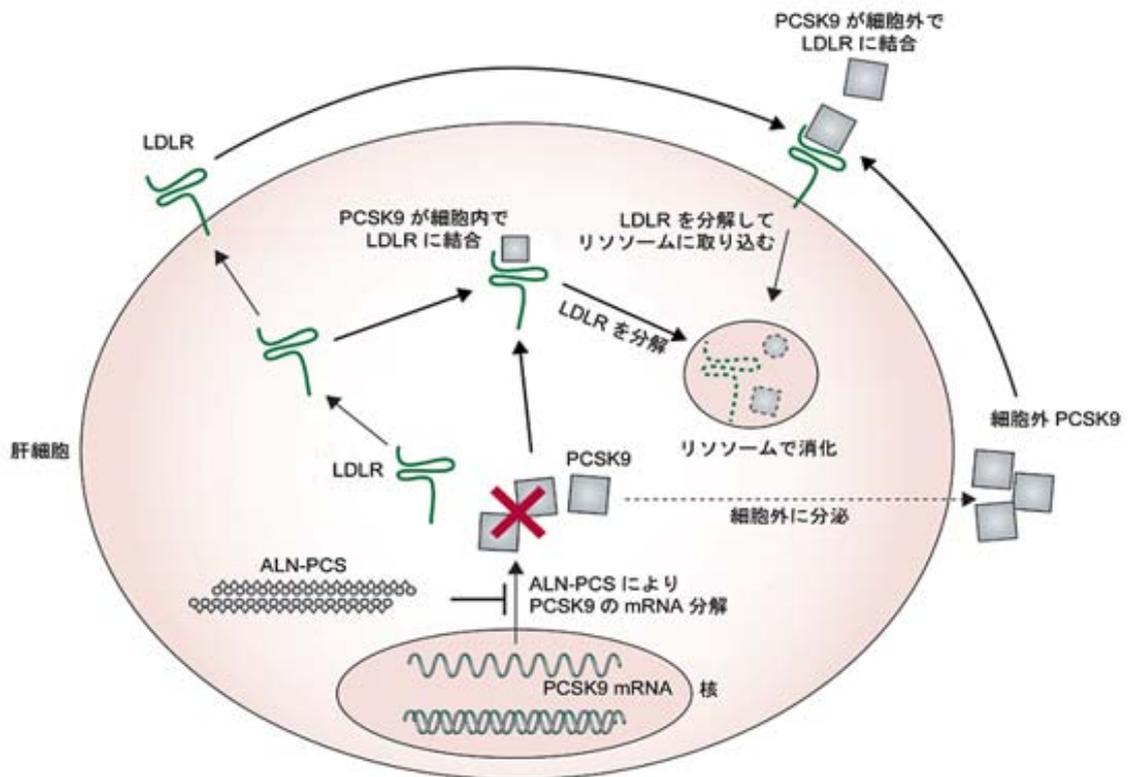


図1 PCSK9の機能

スタチンが効きやすい人と効きにくい人がいることは、誰しも経験することだろう。興味深いことにPCSK9はスタチンの効果の予測にも役立つ。スタチンの pharmacogenomics を調べた研究で、PCSK9の転写が低下する遺伝子型をもつ人はスタチンによるLDL-C低下作用が強く、転写が上昇する遺伝子型をもつ人ではLDL-C低下作用が弱いことが分かった。スタチンはコレステロール合成の律速段階のHMG-CoAレダクターゼを抑制するので、これがコレステロールを低下させる機序と考えがちだが実はそうではない。肝細胞内のコレステロール濃度が低下すると、細胞がこれを感じてSOSシグナルとしてステロイド応答領域（SRE）を持つ遺伝子の転写を活性化する。LDLR遺伝子はSREを持つので緊急対応としてLDLRの転写が活性化されて、肝細胞に不足しているコレステロールを取り込むのである。このため血中LDL-C濃度は逆に低下する(図2)。

複雑であるがだからこそ面白いのが、PCSK9もSREを持つので、スタチンにより肝細胞内コレステロール濃度が低下すると転写が活性化されることである。LDLR自身とLDLRを分解するPCSK9の転写が両方とも活性化されるのは一見不思議な話だ。過剰なLDL-Cの取り込みを起こさないようにするための balanサーとしての役割を果たしているのかもしれない（図2）。この時、PCSK9転写活性が弱い遺伝子型をもつ人では「LDLR > PCSK9」というバランスになるのでスタチンによるLDL-C低下作用が強くなる。一方、PCSK9転写活性が強い遺伝子型をもつ人では「LDLR < PCSK9」というバランスになるのでスタチンによるLDL-C低下作用が弱くなる。

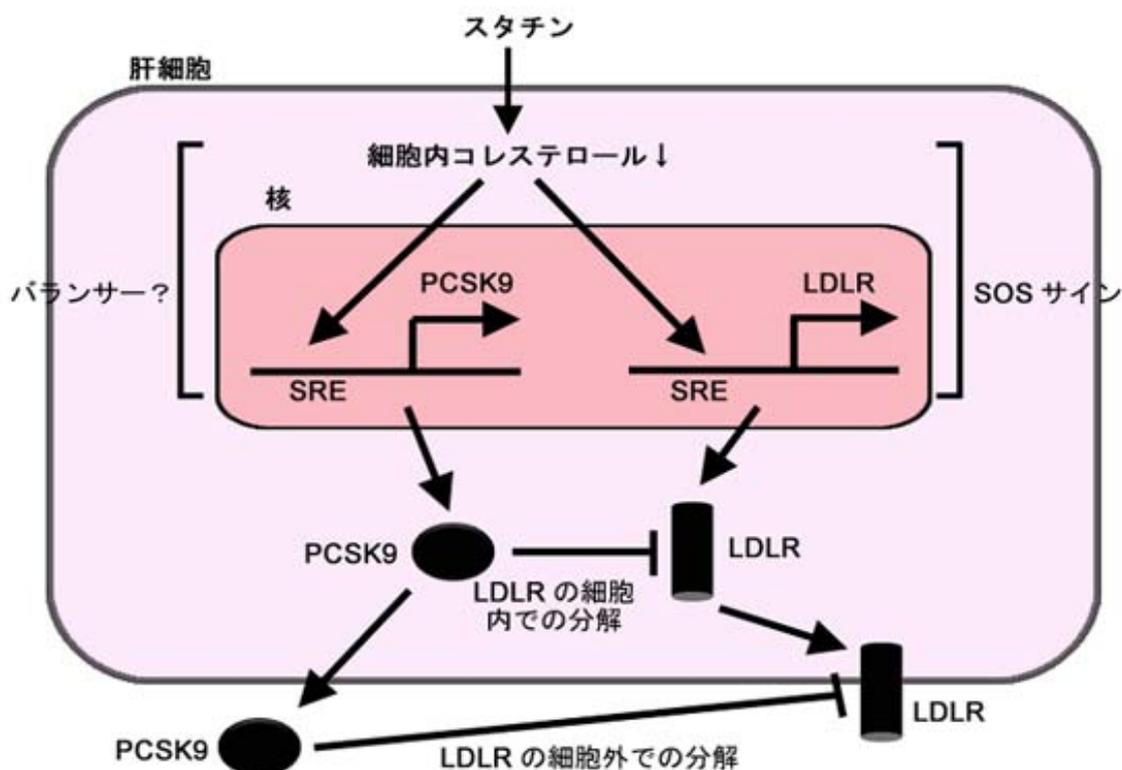


図2 スタチン作用とPCSK9
SRE:ステロール応答領域

●PCSK9に対するRNAi医薬品ALN-PCSのフェーズ1試験

いよいよ本題にはいろう。本論文で米国マサチューセッツを拠点とする製薬会社アルナイラム (Alynlam) 社がPCSK9に対するRNA干渉 (RNAi) 医薬品ALN-PCSを開発し、そのフェーズ1試験結果を発表した。

今回の臨床試験では、コレステロール治療薬を受けていない血中LDL-C濃度が115mg/dL以上の健常者32人を対象としている。8人はプラセボ、24人はALN-

PCSを0.015mg/kg～0.400mg/kgの6用量のいずれかの投与を行った。

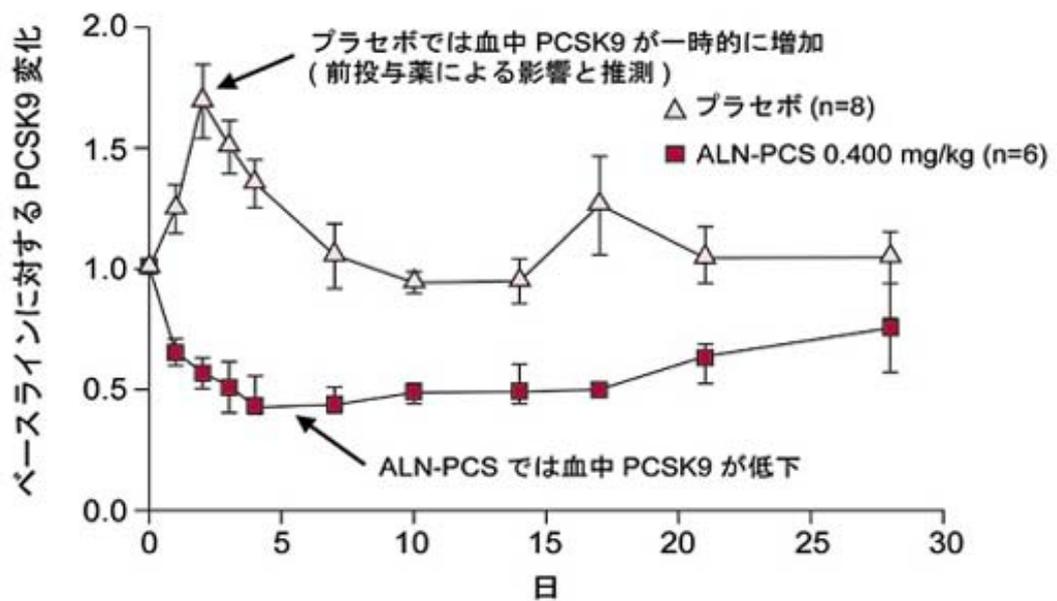
被験者は1週間入院し、4日目にALN-PCSあるいはプラセボを1時間かけて点滴静注し、副作用や血中PCSK9・LDL-Cレベルを180日間観察した。静脈前日（入院3日目）・当日朝（入院4日目）、副作用予防にコルチコステロイド、ヒスタミン受容体（H1およびH2）ブロッカー、アセトアミノフェンの前投与を行っている。

1次エンドポイントは安全性、2次エンドポイントはLDL-C低下作用と設定している。1次エンドポイントの安全性であるが、発疹をプラセボ（88%）・ALN-PCS（79%）とも認めたが両者に差は認めなかった。肝酵素や種々のサイトカインなどの血中濃度の上昇は認めていない。ALN-PCS投与群1名で両側性肺塞栓を認めたが、2番目に低い投与量(0.045mg/kg)で起こっていること、肺塞栓の既往歴があること、投与前に大腿痛を訴えていたことから、安全性審査委員会ではALN-PCSとは無関係であると結論付けている。

2次エンドポイントの血中PCSK9レベル・LDL-Cレベルの低下であるが、ALN-PCS投与により血中PCSK9レベルは低下し（図2A）、血中LDL-Cレベルの低下も数週間持続した（図2B）。プラセボによりPCSK9レベルは一過性に上昇したが（図2A）、これは前投与した薬物による作用と判断している。

A

血中 PCSK9 濃度に対する作用



B

血中 LDL 濃度に対する作用

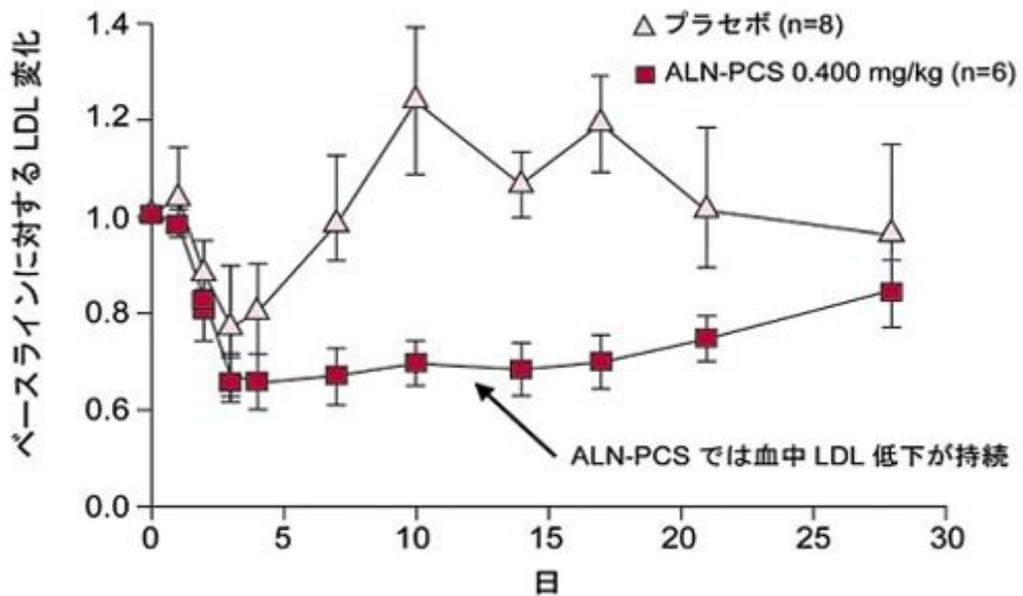


図3 ALN-PCSの血中PCSK9・LDL-C濃度に対する作用

A, 血中PCSK9レベルに対する作用

B, 血中LDL-Cレベルに対する作用

●本論文から示唆されること

✓スタチンによるLDL-C低下作用は、36～53%といわれている。ALN-PCSのLDL

低下作用は40%でありスタチンとほぼ同等の力価を有する。今回は行っていないが、PCSK9はスタチンの効果を減弱する作用があるので、これを分解するALN-PCSはスタチンと併用すると相乗的な作用を示すことが期待される。すなわち、ALN-PCSはスタチンでLDL-C作用が不十分な患者における併用が主な標的となるのではないだろうか？ もちろん、横紋筋融解症などでスタチンに非忍容の約10%の人も重要な標的となるだろう。

✓実は、すでにPCSK9に対する抗体（AMG 145）の臨床試験が行われ、50%を超えるLDL-C低下作用を示すことがN. Engl. J. Med.、JAMA、Lancetというメジャー雑誌をにぎわせた。生物製剤は高価なので、今回RNAiの開発が行なわれたのかもしれない。生物製剤もRNAi医薬品も1カ月に1回の静注で良いのはメリットだが、そうはいつでも経口薬が使いやすいだろう。PCSK9の阻害作用を示す化合物の開発も各社でしのぎを削っているようで、PCSK9を標的とする治療は今後間違いなく注目を集めるだろう。