

# 「機能不全HDL」の機能って何？

2015/2/2

「機能不全HDL(dysfunctional HDL)」という言葉を見聞きした方は多いことだろう。だが、HDLの機能について明快に答えられる人は、どれほどいるのだろうか。

血中HDLコレステロール値と心血管疾患のリスクが反比例することは多くの臨床研究が示すところである。一方、ナイアシンを用いたAIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trialやCETP阻害薬の1つ Torcetrapibを用いた ILLUMINATE (the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events) trialなどで、HDL上昇が必ずしも心血管イベントの発生低下につながらないことも認識されている。

これとともに「機能不全HDL」という言葉が広く使われるようになってきたのだが、何となく分かった気になっているHDLの機能とは何だろう？ どのようなHDLの機能をモニターすれば心血管イベントリスクをさらに高い精度で予測できるのだろうか？ 次の論文がこの疑問に一定の答えを与えている。

## 【論文】HDLコレステロール排出効率と心血管イベント発生率の関係

HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events

A Rohatgi et al.

[N. Engl. J. Med. 2014;371:2383-2393](#)

### ●コレステロール排出効率がHDL機能の鍵！

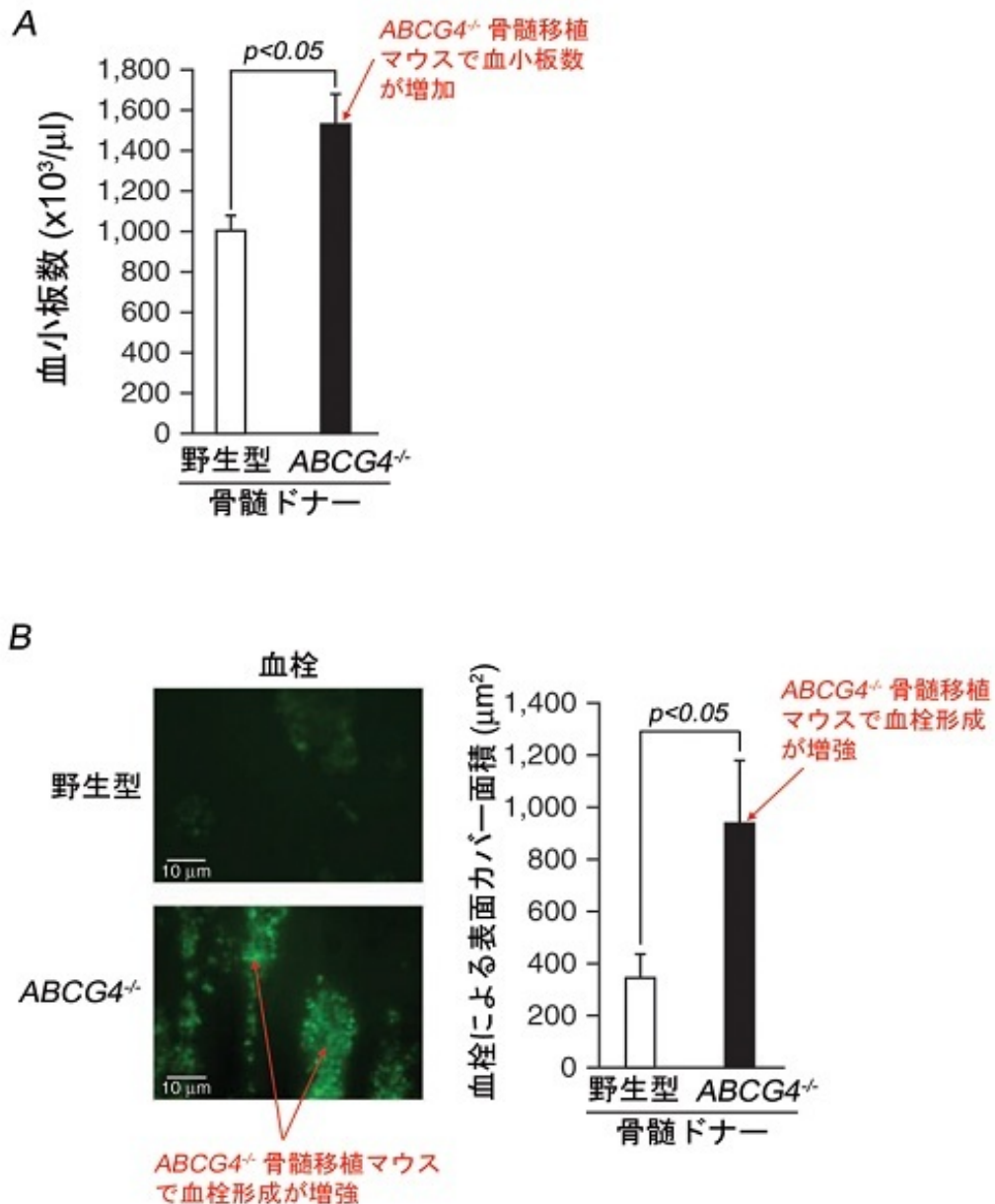
HDLの機能としては以下が挙げられる。

- (1) コレステロールの末梢から肝臓への逆輸送 (Reverse Cholesterol Transport:RCT)
- (2) 血管内皮細胞における内皮型NO合成酵素 (eNOS) の活性化
- (3) 血小板の抑制

HDLの機能としてまず頭に浮かぶのが（1）だと思うが、これに加えて（2）や（3）などがpleiotropic effectsとして知られている。（1）のHDLのRCT機能に関しては、本ブログ2011年11月「『HDLコレステロール仮説』神話を修正する時が来た？」で解説しており、（2）のeNOS活性化に関しては2011年7月「HDLにも善玉と悪玉がある」で解説しているので参照していただきたい。

実はこれら（1）～（3）の機能にはお互いに関連性があるようだ。HDLのRCT機能はその第1段階であるマクロファージからHDLへのコレステロール排出効率が律速となるが、マクロファージからのコレステロール排出効率を低下させると、HDLによるeNOS活性化が抑制されることが報告されている（J. Clin. Invest. 2005;115:969-977）。

また、血小板は骨髄の巨核球前駆細胞から分化した巨核球から産生されるが、HDLによる巨核球前駆細胞からのコレステロール引き抜きが巨核球の増殖抑制に関与することが報告されている（Nat. Med. 2013;19:586-594）。図1は、野生型と巨核球前駆細胞のコレステロール引き抜きに関与するトランスポーターABCG4をノックアウトしたマウスの骨髄を移植し、Aでは血中血小板数を測定し、Bでは末梢血をコラーゲン上にshear flow（せん断流）で流し血栓形成を見たものである。ABCG4-/-マウスでは血小板数が有意に多く、血栓形成が増加している。

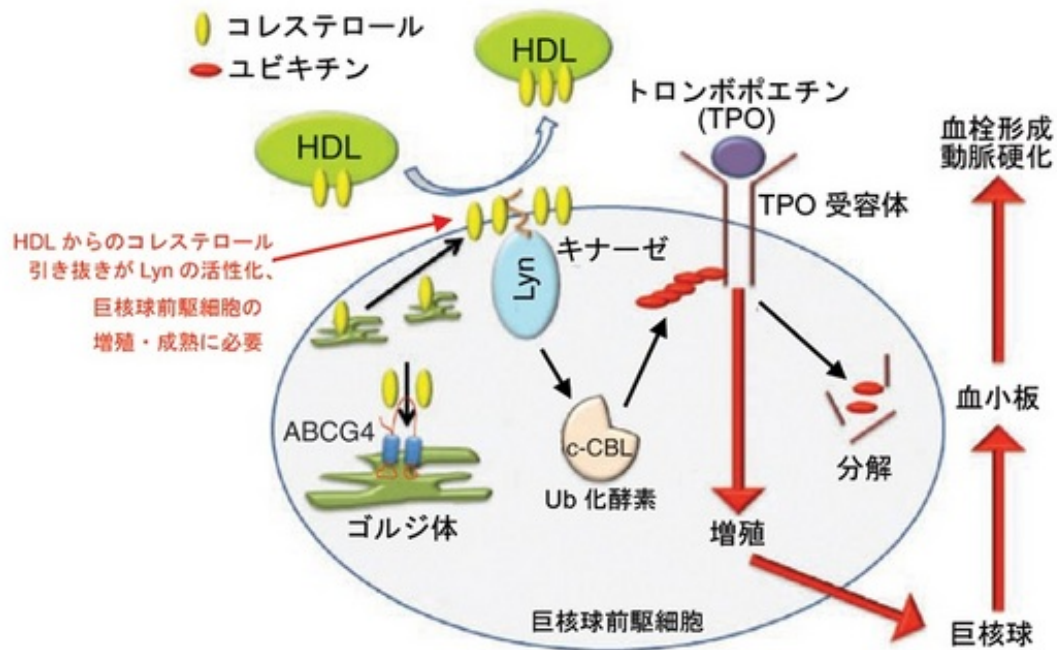


**図1 コレステロール引き抜き効率と血小板数、血栓形成**

A,  $ABCG4^{-/-}$ マウスから骨髄を移植したマウスで、末梢血血小板数が増加

B,  $ABCG4^{-/-}$ マウスから骨髄を移植したマウスで、血栓が増加

巨核球前駆細胞はトロンボポエチンにより成熟・増殖が誘導され、巨核球形成→血小板形成が促進されるが、同経路はユビキチン系によってブレーキがかかっている。このユビキチン系の活性化に、巨核球のHDLからのコレステロール引き抜きが重要であることが明らかとなった（図2）。



**図2 巨核球前駆細胞の成熟・増殖とHDLからのコレステロール引き抜きの関係**

巨核球前駆細胞の成熟・増殖はトロンボポエチンによって誘導され、同経路はユビキチンによるTPO受容体の分解によりブレーキがかかっている。このユビキチン系の活性化にはHDLからのコレステロール引き抜きが必要である。

以上から、マクロファージからの「コレステロール排出効率」がHDL機能の鍵を握ると考えられる。

### ●HDLコレステロール引き抜き効率と心血管イベントとの相関

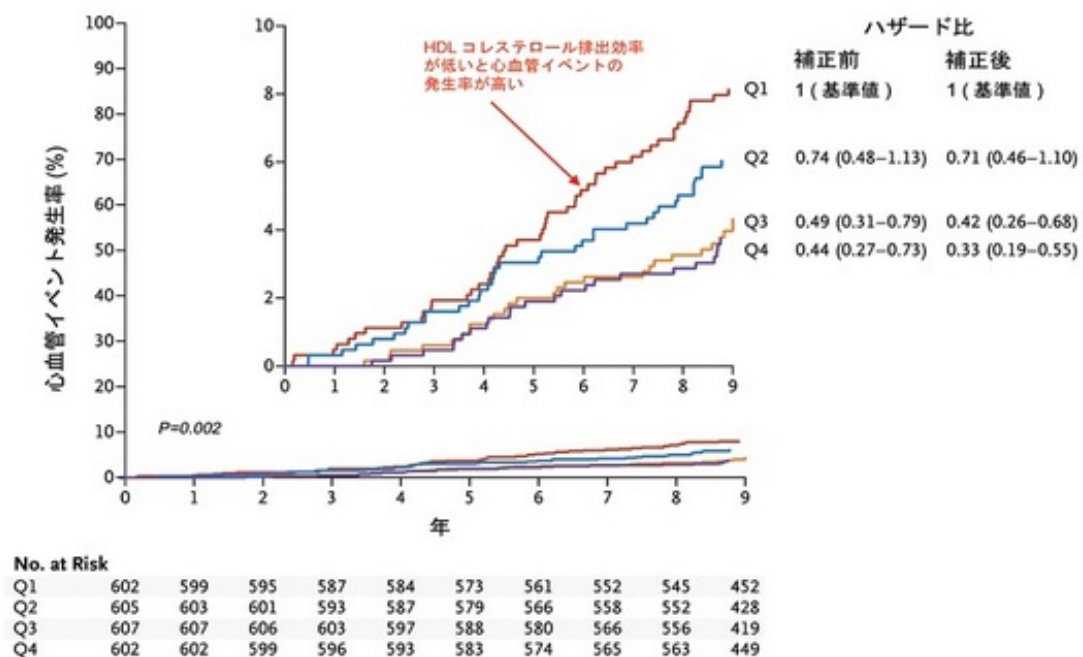
今回のN. Engl. J. Med.の論文では、心血管疾患を持たない2924人でHDL濃度、HDL粒子量に加えてHDLコレステロール排出効率と心血管イベント発症との関連を検討している。

HDLのサイズが善玉HDLと悪玉HDLの区別に重要との報告もあることから、HDL粒子量を測定しているようである。コレステロール排出効率は、BODIPYと呼ばれる蛍光標識されたコレステロールを発現するマクロファージ細胞株J774からの蛍光排出効率で測定している。心血管イベントは、非致死的心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈再灌流療法の実施、心血管疾患による死亡としている。

結果として、HDL濃度、HDL粒子量、コレステロール排出効率いずれも中央値9.4年のフォローアップ中の心血管イベント発生率と相関したが、脂質レベル以外の古典的なリスクファクター（年齢、性、人種、高血圧、糖尿病、喫煙、CRP、運動量、アルコール摂取）で補正するとHDL濃度とHDL粒子量は心血管イベント発生率

と相関を示さなくなった。これは、HDL濃度などが脂質レベル以外の古典的なリスクファクターと有意な相関があるためと考えられる。

一方、コレステロール排出効率は脂質レベル以外の古典的なリスクファクターと有意な相関を示さなかった。また、これらを補正した後も心血管イベント発生率と有意な相関を示した。図3はコレステロール排出効率を4分位量、Q1:0.21-0.83, Q2:0.83-0.99, Q3:1.00-1.18, Q4:1.19-3.93、に分け心血管イベント発生のKaplan-Meier曲線を描いたものである。インセットでは発生率（縦軸）の10%までを拡大している。心血管イベント発生率はコレステロール排出効率と相関し、排出効率が最も低いQ1を1としたときのQ2で0.71、Q3で0.42、Q4で0.33であった。すなわち、コレステロール排出効率を利用することで、心血管イベントのリスクを最大3倍まで層別化することができる。また、補正前と補正後のハザード比が類似することから、コレステロール排出効率が古典的リスクファクターとは独立したリスク因子であることも確認される。



**図3コレステロール排出効率と心血管イベント**

Kaplan-Meier曲線（インセットに縦軸を10倍に拡大した曲線）を示す。図右に古典的なリスクファクターで補正前と補正後のコレステロール排出効率が最も低いQ1を1としたときのハザード比を示す。

## ●まとめ

以上の結果から、次の3つの結論が導かれる：

✓コレステロール排出効率は、HDLの主機能RCT、およびpleiotrophic effectsの

eNOS活性化、血小板活性化抑制と関係する、HDL機能の重要な規定因子である。

✓コレステロール排出効率は、古典的なリスクファクターと相関しない独立したリスクファクターである。

✓コレステロール排出効率は心血管イベント発生率と強く相関する。

コレステロール排出効率の検査がどこまで簡略化・コストダウンできるかが、コレステロール排出効率を心血管イベントの発症予測に活用するための鍵を握るだろう。