

2012. 11. 1

「HDLコレステロール仮説」神話を修正する時が来た？

最近、これまで善玉と考えられていたHDLが必ずしも動脈硬化にとってよいわけではないことを示唆する臨床データが散見される。日経メディカルでも、筆者は2011年7月14日「HDLにも善玉と悪玉がある」という記事を掲載し、2012年3月15日には「悪玉HDL」という記事も掲載されている。今回は、そんな最近しばしば目にし耳にする善玉HDL、悪玉HDLに関する2編のreviewを紹介する。

「HDLコレステロール仮説」を修正する時が来た？

Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis?

D.J. Rader & A.R. Tall

Nat. Med. 2012;18:1344-1346

HDLと心血管疾患リスクの定量は新しい時代に入る？

The not-so-simple HDL story: A new era for quantifying HDL and cardiovascular risk?

J.W. Heinecke

Nat. Med. 2012;18:1346-1347

■ HDLと心血管リスク

HDLコレステロール(HDL-C)レベルと心血管疾患発症頻度が逆相関することから、HDLレベルを上昇させると心血管疾患リスクが軽減されるという「HDLコレステロール仮説」が長年信じられてきた。HDLの主要な構成成分apoA-Iが、HDLよりも心血管リスクの軽減と強く相関することが示唆されており、事実リコンビナントapoA-Iの静脈内投与により冠動脈の動脈硬化巣が縮小することがヒトで報告された(JAMA 2003;290:2292-2300)。

ところが最近の臨床データから、「HDLコレステロール仮説」に対して強い疑問が投げかけられている。市場に出回っている薬物の中で最もHDL上昇効果のあるとされるナイアシンを用いたAIM-HIGH study (NEJM 2011;365:2255-2267) (図1A)、新たな薬物CETP阻害薬torcetrapibを用いたILLUMINATE trial (NEJM 2007;357:2109-2122) (図1B)、dalcetrapibを用いたdal-OUTCOMES study (Am. Heart J. 2009;158:896-901) では、HDL上昇が心血管リスクの軽減をもたらしていない。さらに、ヒトの遺伝子研究で内皮リパーゼ遺伝子LIPGの1塩基多型(SNP) Asn396SerがHDLレベルと相関するが、心筋梗塞発症とは相関しなかった(Lancet 2012;380:572-580)。

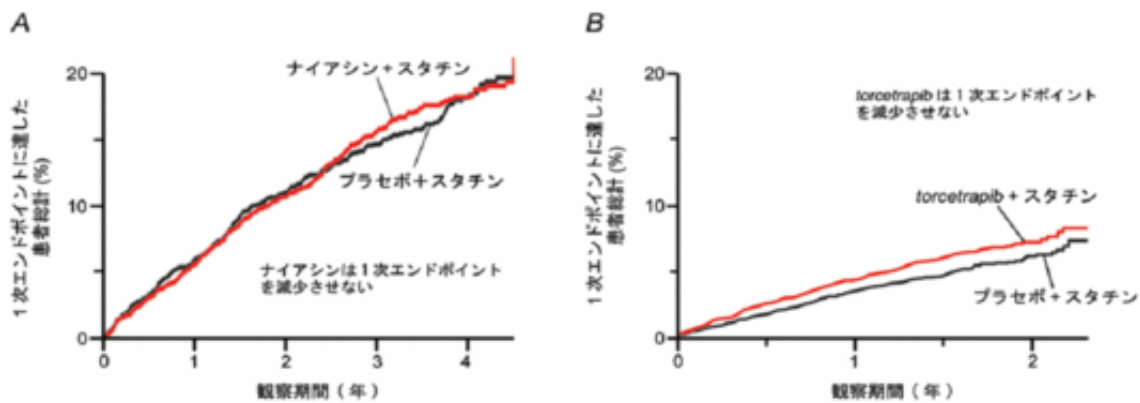


図1 ナイアシン、CETP阻害薬の心血管イベント予防効果
 A; スタチン単独とスタチン+ナイアシンの比較 (AIM-HIGH study)
 B; スタチン単独とスタチン+torcetrapibの比較 (ILLUMINATE trial)

■ HDL代謝

HDLレベル上昇が心血管リスクの軽減につながらなかった理由を理解するために、まずHDLの代謝から復習してみたい(図2)。

HDLは、肝臓からほとんど脂質を含まないapoA-Iとして分泌される。このlipid-poor apoA-I(別名 pre- β apoA-I)を新生HDLと呼び、コレステロールを大量に含んだマクロファージからコレステロールトランスポーターABCA1を介してコレステロールを受け取り、原始HDL (nascent HDL)となる。原始HDLは、マクロファージから別のコレステロールトランスポーターABCG1を介してさらにコレステロールを受け取り、また受け取ったコレステロールをLCATによりエステル化して成熟HDL (mature HDL)となる。成熟HDLは、肝臓のスカベンジャー受容体SR-BIを介して肝臓に取り込まれ、胆汁中にコレステロールが排出される。これが「コレステロール逆輸送」のメカニズムである。また、成熟HDLはコレステロールエステル輸送タンパク質(CETP)によりLDLにコレステロールエステルを輸送し、LDLからトリグリセリドを受け取りTGリッチHDLとなる。TGリッチHDLは肝臓のLDL受容体により肝臓に取り込まれるか、肝臓のリポタンパク質リパーゼ(LPL)によりトリグリセリドが分解され遊離脂肪酸を分泌し、原始HDLとして再生される。

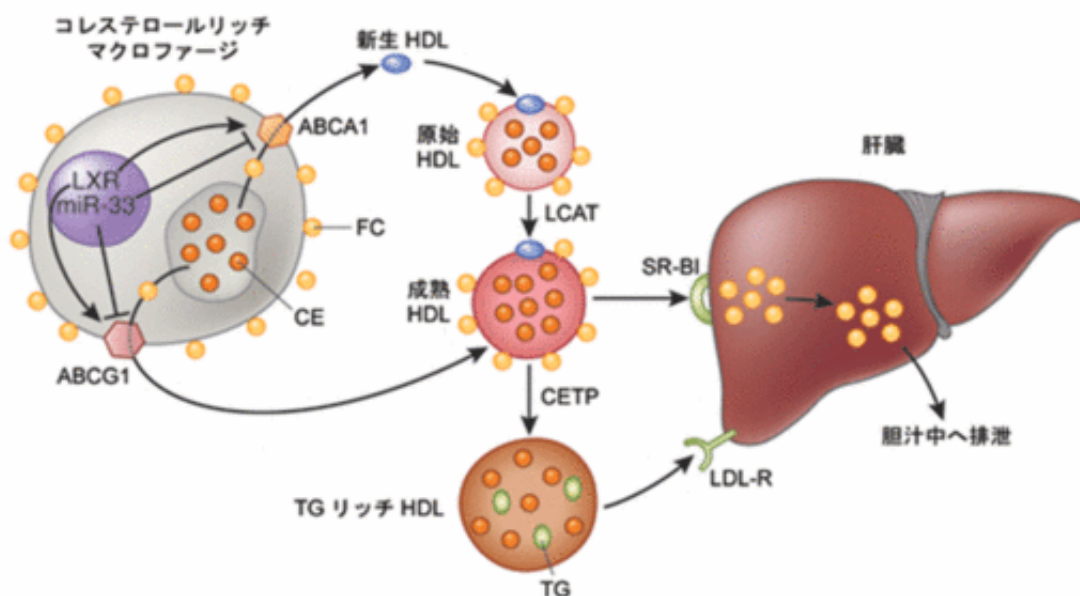


図2 HDL代謝とコレステロール逆輸送

CE:cholesterol ester、FC:free cholesterol、LCAT:lecithin-cholesterol acyltransferase、LXR:liver X receptor

■ 善玉HDLとそのアッセイ法

HDL代謝から、HDLは均一ではないこと、すなわち少なくとも新生HDL、原始HDL、成熟HDL、TGリッチHDLの4種類があることが分かる。現在は、これらのHDLを一緒くたにして測定している。新生HDL・原始HDL(この2つを合わせてHDL particleと呼ぶ)の上昇はコレステロール逆輸送を刺激することから、いわゆる善玉HDLとすることができる。一方、成熟HDL自身はコレステロール逆輸送に直接的関係しない。ナイアシンやCETP阻害薬は主に成熟HDLを増加させるので、心血管イベントの減少につながらなかったものと考えられる。

このことから、総HDLレベルを計測するのではなく、善玉HDLレベルだけを計測する方法が待望される。今のところ下記の3つのアプローチが取られている。

- (1) 機能的アッセイ:マクロファージからのコレステロール引き抜き機能の測定
- (2) 形態的アッセイ:NMRによりHDLの数とサイズの測定
- (3) プロテオームアッセイ:HDLに含まれるタンパク質のプロテオーム解析

最も臨床応用に近いのは、(2)のNMRを用いてサイズの小さいHDLの量を測定する方法である。しかしNMR法は、「小さなHDL=高コレステロール逆輸送能、大きなHDL=低コレステロール逆輸送能」という仮説に基づき、生物学的検証がなされていない点が問題である。

今後、臨床データとNMRによるHDLサブタイプ測定との相関、あるいはin vitro実験によるHDLサブタイプとコレステロール逆輸送能の相関などが検討され、NMR法の妥当性が検証されることと思う。あるいは、(1)・(3)、上記以外のアッセイ法が開発される可能性もある。いずれにしても、「HDL

コレステロール仮説」に対する臨床データの矛盾から、HDLが量の時代から質の時代への転換期にあることだけは間違いなさそうである。

日経BP社

© 2006-2012 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.