

新規動脈硬化危険因子としての包括的 HDL 機能アッセイの確立と臨床的意義の検討

池脇克則

防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

【研究の背景】

HDL-コレステロール(C)濃度は、心血管疾患(CVD)と負の相関関係を示すことが数々の疫学研究で明らかとなった。こうした疫学研究から、HDL-C を上昇させる治療が新規動脈硬化治療として期待されていたが、最近のニコチン酸、CETP 阻害薬を使った HDL-C 増加治療では CVD 予防効果は示されなかった。一方、2011 年に HDL 機能(コレステロール搬出能力)が CVD の負の危険因子であることが報告され、HDL の量ではなく質、すなわち HDL の抗動脈硬化作用の臨床的意義と治療ターゲットとしての重要性が高まっている。

【目的】

本研究の目的は、多面的な HDL の抗動脈硬化作用を評価する包括的評価アッセイを開発し、動脈硬化性疾患を含む様々な病態でその臨床的意義を検討することである。具体的には、コレステロール搬出反応、抗酸化作用、抗炎症作用、内皮機能改善作用である。

【方 法】

包括的 HDL 機能アッセイの確立:コレステロール搬出反応は、マクロファージに放射能ラベルコレステロールエスレルを貪食させて患者 HDL に添加後 HDL への放射活性の移行を測定する。抗酸化アッセイは ORAC 法を用いる。抗炎症作用は、臍帯内皮細胞への単球の接着を HDL の有無で測定する。内皮機能改善作用は、内皮細胞にトロンビン添加後のヴォン・ヴィレブランド因子の放出量を測定した。臨床研究では、1) 冠動脈疾患疑いで造影検査を受けた患者、2) 急性冠症候群患者、3) 透析患者を対象に検討した。

【結 果】

HDL 機能アッセイの確立:コレステロール搬出反応と抗酸化作用については安定したアッセイ系を確立できた。抗炎症アッセイと内皮機能改善についてはアッセイ条件の微調整中である。

臨床研究:冠動脈疾患患者での HDL 機能の検討では、冠動脈疾患患者(CAD 群)182 名、器質的冠動脈疾患のない患者(対照群)72 名と比較した。その結果、コレステロール搬出反応は、CAD 群で 0.86 ± 0.26 、対照群で 1.02 ± 0.38 と VAD 群で有意に低値であった。さらに多変量解析でも、コレステロール搬出能は odd ratio 0.23 と有意の負の予測因子であった。一方、HDL-C は odd ratio 0.99 で有意の予測因子ではなかった。この研究から、日本人冠動脈疾患患者においてコレステロール搬出能という HDL 機能が臨床的意義を有することが明らかになった。急性冠動脈症候群(ACS)患者での研究では、ACS 後運動リハビリと実施して、完遂できた患者とドロップアウトした患者で前後のコレステロール搬出能を比較した。その結果、ドロップアウトした患者ではコレステロール搬出能に変化がなかったのに対して完遂した患者では約 20% と有意に改善した。以上から、ACS 患者において運動が HDL 機能改善作用を有することが示された。最後の研究では透析患者を対象にビタミン E を 12 週間投与して、HDL 機能や内皮機能(FMD)改善効果を検討した。その結果、ベースラインのコレステロール搬出能は 0.51 ± 0.37 と著明低値であったがビタミン E 投与によって 0.60 ± 0.40 と有意に改善した。一方、抗酸化能は不变で、抗

炎症作用は 14.7 ± 7.2 から 16.0 ± 7.2 と約 9% 改善したが有意な変化ではなかった。FMD による血管内皮機能は 1.6 ± 0.9 から 2.6 ± 1.1 と有意に改善した。以上から、透析患者において、ビタミン E 治療が HDL 機能の一部と内皮機能を改善することが明らかになった。

【考 察】

今回の一連の臨床研究から HDL 機能、特にコレステロール搬出反応の臨床的意義が強く示唆された。今後、横断研究だけでなく前向き研究でその臨床的意義を確認する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、抗動脈硬化性リポ蛋白である HDL に生じたパラダイムシフトを臨床的な見地から検討するものであり、今後の HDL に対する心血管疾患リスクとしての認識、最終的には新たな創薬のターゲットとしても可能性を検証する重要な研究と考えている。

【参考・引用文献】

- Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Nakajima T, Mutoh M, Ikewaki K: High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis* 242(1):318-22, 2015.
- Koba S, Ayaori M, Kondo H, Yokota Y, Furuyama F, Tsunoda F, Shoji M, Ikewaki K, Kobayashi Y: Beneficial Effects of Exercise-based Cardiac Rehabilitation on HDL-mediated Cholesterol Efflux Capacity in Patients with Acute Coronary Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions Chicago 2014.
- ・近藤春美、宗正敏、綾織誠人、神山真澄、小松知広、西田尚史、射手矢巖、藤井良一、池脇克則:ビタミンEは末期腎不全患者の HDL によるコレステロール引き抜き能を改善する 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 仙台 2015.