

Vascular Street


 特集

 Metabolic Cardiology Update Conference (MCUC) *New Orleans*

Raising HDL: Can We and Should We?


 福岡大学 心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生

 University of California Los Angeles
Prof. Alan M. Fogelman

はじめに

私のライフワークにしている HDL (高比重リポ蛋白) だが、HDL-C が高いと心臓病にならないし、これが低いと心臓病になる。本当にそうだろうか？ 良いものは沢山あった方がいいことには間違いないが、そうじゃないデータも散見する。薬剤で HDL-C を増加させた方が良いか否か、これもまだ結論がでていない。本日は世界の HDL 研究をリードする UCLA の Alan M. Fogelman 先生にお話を伺った。

朔 一般成人の HDL-C 値ですが、男女ともに 50 ~ 60mg/dL 位で、日米でそう変わらないと思います。HDL-C 値の変化と心イベント率の変化をまとめてみますと HDL-C が 1mg/dl 増加すると 3.5% のイベント低下になります。しかし、ほとんどの臨床試験は HDL-C のみを増加させようとして行われたものではないので、解釈は慎重にしなければなりません。HDL 代謝は LDL のそれに比べ極めて複雑ですね。1970 年代には HDL はカメレオンリポ蛋白と言われていたのですが、その名前に象徴されますように、赤くなったり緑になったりですから、機嫌良くなつてもらう必要があります (図1)。そのようなことを最初に報告されたのが Fogelman 先生ですよ。

Fogelman HDL は大変おもしろくて、その中身が問題で、アポ A-I とか PAF-AH、PON (パラオキソナーゼ) 等、良いものを運んでいる時は抗炎症的 (anti-inflammatory: 緑色の HDL) に働きます。し

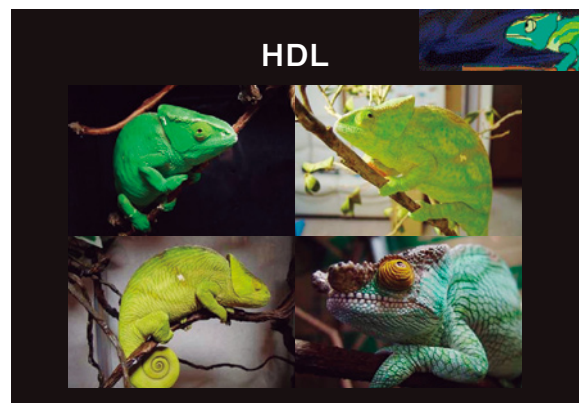


図1

かし、アポ J、SAA、HPETE、HPODE 等を運ぶときには、たとえ HDL-C の量が同じでも、案外危険 (pro-inflammatory: 赤い色の HDL) なものになります (図2)。つまり前炎症状態の HDL になるからです。生体が炎症や急性期反応にさらされていなければ、抗炎症的のまま HDL は存在しますが、炎症が強いストレス環境

におかれると前炎症状態になってきます。

朔 そのような変化は HDL-C 値とは完全に独立して生じてくるということですね。従って、HDL-C の値は、例えば車の容積をあらわしているもので、その車に何が積まれているのか、内容まではわからないということですね。

Fogelman そのとおりですね。特に、酸化脂質の存在はそのような前炎症状態の HDL を作る原因になりますし、LDL は酸化リン脂質(酸化 LDL) の大きな供

給源になります。リノール酸は n-6系の必須脂肪酸ですが、体内ではアラキドン酸を経て様々な生理活性物質の原料になりますが、細胞膜の膜脂質としても存在します。これが、水過酸化酵素によって HPODE が作られ、それが LDL リン脂質のアラキドン酸を酸化します(図3、4)。様々な酸化リン脂質が炎症反応を進行させるのですが、リポキシゲナーゼやミエロペロキシダーゼによる反応がこれを進展させます。水過酸化酵素によってリノール酸が HPODE、アラキドン酸が HPETE

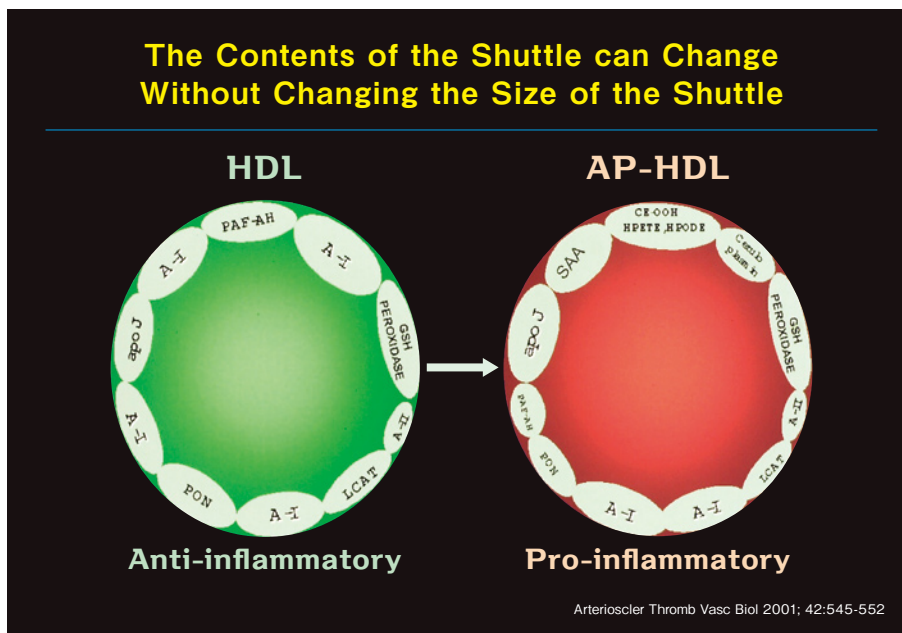


図2

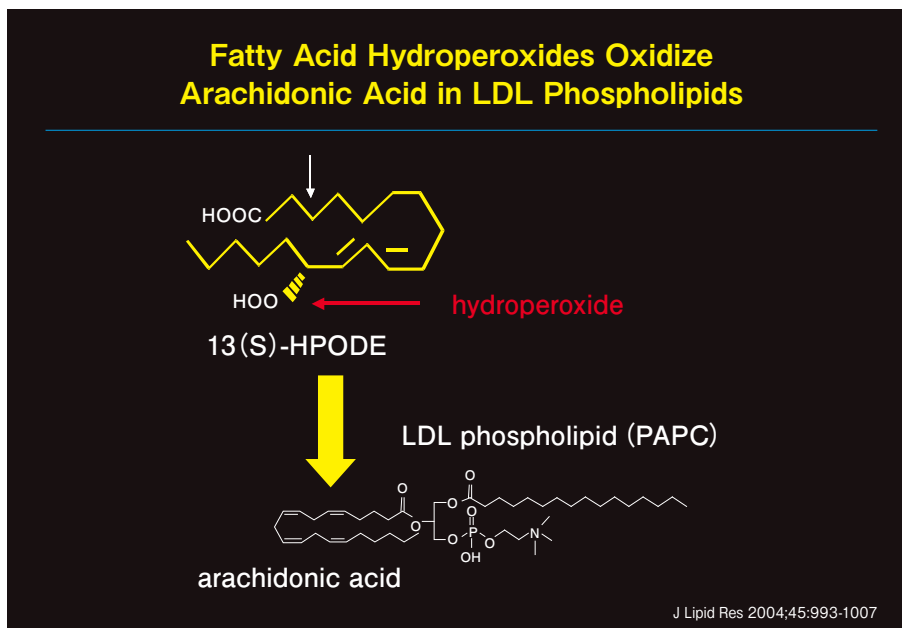


図3

(共に脂肪酸の水過酸化産物)を作りますが、健常人の LDL 中にも少量の HPODE や HPETE は当然含まれています。動脈の細胞の培養実験ですが、LDL を入れると内皮下に LDL はトラップされ、その刺激によって動脈壁の細胞からさらに HPODE や HPETE がでて、LDL 中のアラキドン酸を含んだリン脂質が酸化され、酸化 PAPC が生じてきます。POVPC、PGPC、PEIPC などがバイオアクティブな酸化産物ですが、minimally modified LDL (MM-LDL) といってわず

かに変性した LDL の中に増えてきますし、これらは動脈硬化巣の中にも存在します。これらの酸化リン脂質がある程度以上になると、MCP-1 を発現させ、動脈硬化を惹起します。おもしろいことに、正常な HDL の構成成分はこの反応をブロックします (図5)。

朔 そこで先生が考えられたのが HDL Inflammatory Index (HII)、HDL 炎症インデックスですね。過剰なメタボリックなストレス状態にさらされると、HDL はその防御的な因子や積荷をなくし、前炎症的に様変わりす

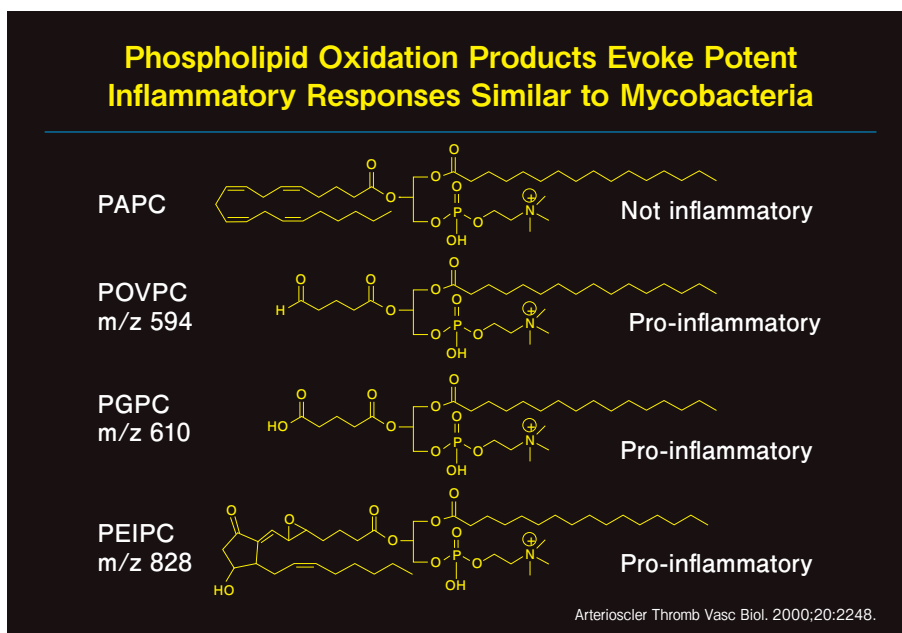


図4

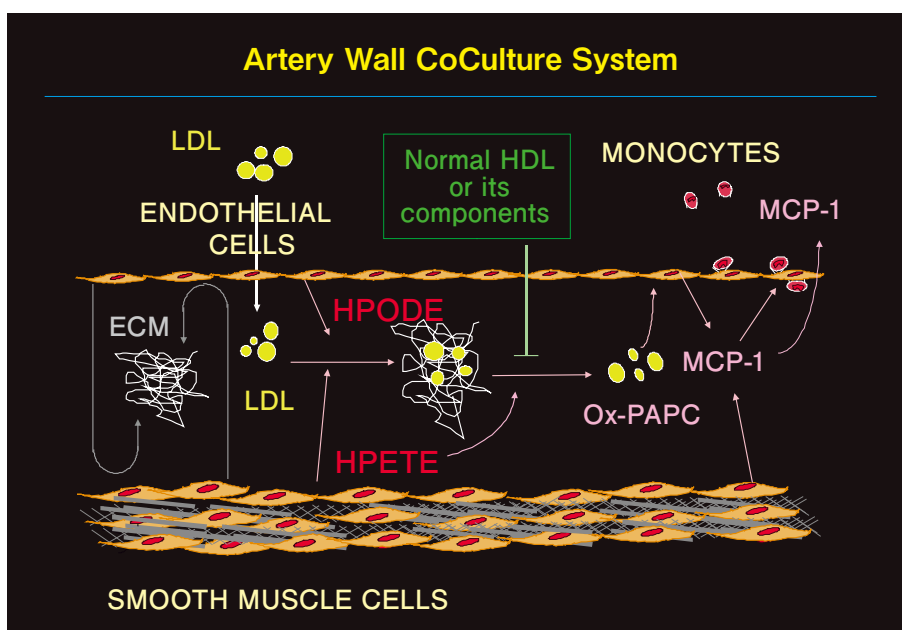


図5

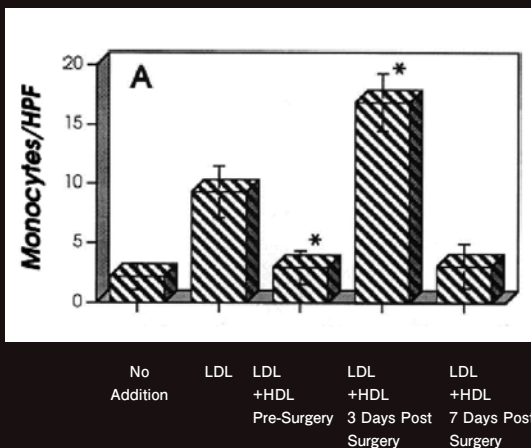
る、つまり、HDL 機能の評価指数といえるものだと思います。

Fogelman HDL Inflammatory Index (HII) の測定はかなり複雑な系ですが、様々な処理の後に蛍光強度で測定していきます。図6に示すようにコントロールの LDL をベースにして、テスト HDL (患者 HDL) を追加したときの単位でみます。例えば、外科術前の炎症のない HDL を追加すると下がりますが、術後の炎症的 HDL を追加すると著明に高くなりますが、術後7日

目の HDL では低下してきます。血液維持透析患者でのデータですが、HII < 1.0 群に比較して、HII > 1.0 群は明らかに生存率が低下します (図7)。つまり、HDL の炎症状態が良くない結果をもたらします。

朔 HDL はどうやら構成成分や機能解析が重要であることがわかりました。私たちは HDL-C という量的な指標だけで捉えるのですが、もともと日常臨床ではガイドラインを含め当然 HDL-C 値で判定するのですが、新しい判断材料を提供していただき有り難うございます。

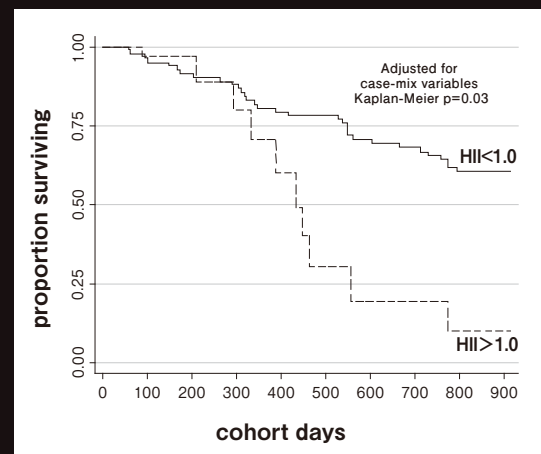
HDL Inflammatory Properties Change in Humans During an Acute Phase Response



J Clin Invest 1995; 96:2758-2767

図6

The HDL-Inflammatory Index as a Predictor of Survival in Patients on Maintenance Hemodialysis



Kidney Int. 2007;72:1149-1156

図7

Prof. K. Saku's Commentary

私たちが研究している HDL 治療は、HDL の主蛋白アポ A-I 類似のペプチドを生体に打ち込む治療法です。これは酸化 LDL を低下させ、原始 HDL といってうまれたの HDL の産生を多くして HDL 本来のコレス

テロール逆転送系、つまり末梢からのコレステロールの引き抜きを強化させるのですが、このような創薬開発は本日の先生のお話のラインに乗ったものだと感じました。