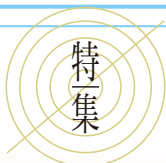


# Vascular Street



座談会

## 「コレステロール吸収阻害の重要性」

COURTYARD BY MARRIOTT LAKE BUENA VISTA AT VISTA CENTRE Grand Floor Studio A&amp;B, Orlando

後援：・グローバルFUプログラム「バイオストレス応答の制御機構研究教育拠点」  
・ワンキャンパス集結型総合大学の教育研究高度化推進支援プロジェクト  
・NPO 法人臨床応用科学



朔 啓二郎 先生



Dr. Szilard Voros



久米 典昭 先生



上原 吉就 先生



石原 正治 先生

朔 啓二郎 先生(司会 福岡大学医学部 心臓・血管内科学講座)

久米 典昭 先生(京都大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学)

上原 吉就 先生(福岡大学病院 循環器内科)

石原 正治 先生(広島市立広島市民病院 循環器内科)

特別ゲスト

Dr. Szilard Voros, MD, FACC

(Medical Director for Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) and Computed Tomography (CCT) at the Fuqua Heart Center of Atlanta at Piedmont Hospital)

はじめに

米国アトランタ市 Piedmont Heart Institute の Dr. Voros をおむかえして、コレステロール吸収阻害の重要性に関する座談会を開催した。冠疾患は動脈硬化により惹起し、それにはアポ B 含有リポ蛋白が最も重要である。アポ B には肝由来、小腸由来の二種類があり、どちらも同様に動脈壁に沈着すること、合成と吸収のバランスが血液中のアポ B 濃度を規定し、その二つのパスウェイに対して治療アプローチをする必要がある事が論議された。

### 冠動脈硬化は脂質蓄積がはじめにおこり、炎症プロセスが次に生じる

**Voros** 今日は皆さんとお会いできて光栄です。まず動脈硬化の原因からお話したいと思います。動脈硬化には2つのプロセスが関与します。それは、血管壁の脂質沈着と二次的なプロセスとしての炎症です。脂質沈着か炎症か、長い間どちらが先かとの論争がありま



した。九州大学からのデータですが、様々な動脈硬化のプロセスをみますと、[図1](#)に示しますようにまず脂質沈着ありき、その後に炎症(マクロファージ)が出てきます。つまり動脈硬化は脂質沈着と炎症が関与しますが、前者がはじめに生じます。

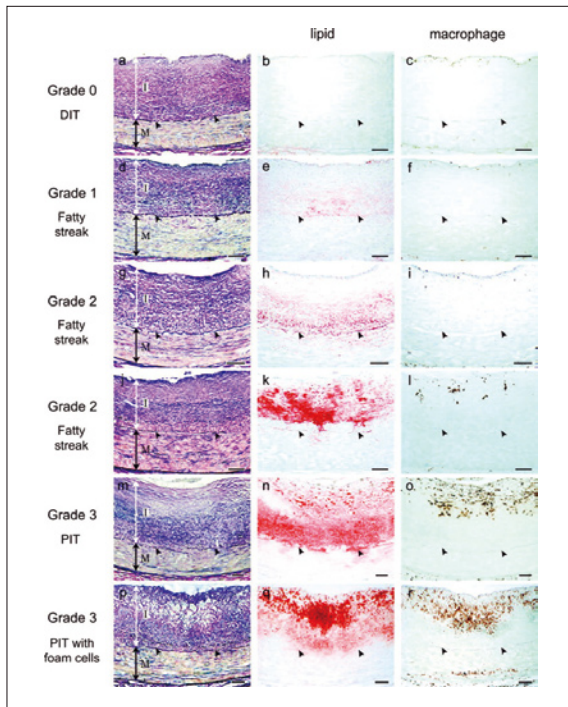


図1 Nakashima et al. ATVB 2007;27:1159-1165

## アポ B にはアポ B100とアポ B48がある

さて、コレステロールも中性脂肪(TG)も水に溶けない脂ですので、それを運搬するためにリポ蛋白となる必要があります。つまり、不溶性の脂を粒子の中に入れ込み、蛋白でラップする感じです。この蛋白をアポ蛋白と言います。大きく分けるとアポ B、アポ A の2種に分けられますが、アポ B には2種のアイソフォームがあります。腸管で作られるアポ B48、これはカイロミクロンになり腸から肝臓に TG やコレステロールを運びます。もう一つはアポ B100ですが、これは肝臓で合成されます。アポ B 含有リポ蛋白はアポ A を含みませんし、アポ A は HDL に含まれます。動脈硬化巣にはプラークの中にアポ B 含有リポ蛋白が染まりますので、この蓄積が最初のステップと言っても良いと思います。そこでアポ B ですが、遺伝子は単一で、場所によって

アポ B100になったりアポ B48になったりします。アポ B100は4500個のアミノ酸からなる大きな蛋白ですが、腸管では翻訳される時に短くなりアポ B48として出てきます。それでは、どちらのアポ B が悪いのでしょうか？ どちらも同じように悪く、プロテオグリカンと結合して動脈硬化巣を形成します。それを示したウサギの頸動脈での実験がオーストラリアからでています。黄色にラベルしたカイロミクロンと赤にラベルした LDL で頸動脈を灌流しますと、プラークの80%が腸管起源、20%が肝由来でした([図2](#))。ただし、これはヒトにもあてはまるのでしょうか？ 私たちは帝京大学のグループとの共同研究で、アポ B 測定用の ELISA で実際に血液中のアポ B を測定したのですが、空腹時のアポ B48は極めて低く、アポ B 含有リポ蛋白の1%でした。もっとも食後は5-6倍に増加しますのでこれは理論的です。それでは、組織ではどうでしょうか？ つまりアポ B がどこ由来かが知りたいのです。

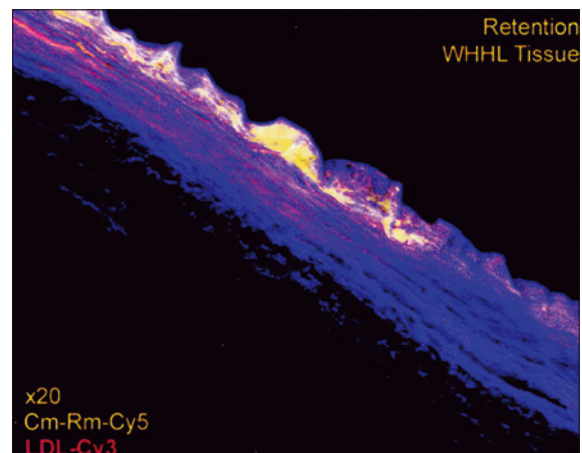


図2 Proctor et al. ATVB 2003;23:1595-1600  
黄色にラベルしたカイロミクロンレムナントと赤にラベルした LDL

そこでアポ B アイソフォーム特異的な抗体を作成してみると、肝臓には当然100%アポ B100がそまり、小腸上皮には染まりません。血管にもアポ B100は少し染まります。一方アポ B48は小腸上皮に染まります。さて、ヒトの頸動脈のプラークを免疫染色しますと、アポ B48もアポ B100も同時に観察できます。むしろ、アポ B48の方が多いうようにみえます。ですから動脈硬化の促進はどちらのアポ B ですかと聞かれると、どちらもと答えていいわけです。肝臓由来および小腸由来のアポ B 含有リポ蛋白が、同様に動脈硬化を惹起するのです。

コレステロールの輸送において3つのコンパートメント、1) 腸管腔、2) 腸管の細胞、そして3) 循環血中が重要です。腸管の上皮細胞にはNPC1L1が存在しコレステロールを細胞内に取り込みます。このトランスポーターですが、コレステロールと植物性ステロールを同時に取り込みます。これは肝臓にも存在し胆汁中のコレステロールを肝細胞に戻す働きがあります。ですからコレステロールを体内にキープするように働きます。

### コレステロール合成の方が アポ B48と関係する

コレステロールの流れをみると、合成が強いヒト (synthesizer) と吸収が強いヒトに (absorber) に分けられます。プラントステロールは吸収のみされまので、体内 (血中) にあるすべてのプラントステロールは吸収されたものです。代表はシトステロールです。コレステロールの合成はラソステロールでみることができます。吸収と合成はバランスをとっており、どちらが上があればどちらかが下がります。臨床的にコレステロールの吸収が本当に意味があるか否かですが、吸収が多いの方がコレステロールのプラークへの沈着が多かったデータがあります。脂肪をたくさん食べると、頸動脈のプラークの増大につながります。確かにコレステロールの吸収が多ければシンバスタチンによるイベント低下が悪くなるのは以前からいわれてますね。一般人をみると、30%が過吸収低合成型、30%が低吸収過合成型、残りの20%づつがそれぞれ逆のパターンだと思います。カイロミクロンが血中脂質レベルに影響するかですが、空腹時は肝由来のアポ B100が優位です。直観的に吸収が高い人はアポ B48が高いと考えたのですが、コレステロール合成の方がアポ B48と正の相関がありました。確かにアポ B48は中性脂肪と相関があります。それではコレステロール吸収と中性脂肪の合成はどうでしょうか？ これは逆相関がありました。つまりコレステロールの吸収が多いとコレステロール豊富なカイロミクロンが出来て、カイロミクロン中の中性脂肪が低下する。コレステロールの合成は中性脂肪と相関しますが、肝で多くのコレステロールが

合成されると血中にVLDLが増加し血中の中性脂肪が増える。カイロミクロン1に対し9個のVLDLが出来ると思って下さい。だから、先ほど言いましたが、食事由来のアポ Bが全体の1%程度しか説明しない理由があります。つまり合成が吸収より重要だと言うことです。同様にコレステロールの合成は冠動脈バイパス手術の石灰化と関連しますが吸収とは関係しません。肝細胞はコレステロールを合成しVLDLとして放出されますが、一部は胆汁として排泄され小腸上部にきます。これはNPC1L1によって再び小腸上皮細胞にとりこまれカイロミクロンになります。したがって、血中のカイロミクロンは食事のコレステロールと胆汁中のコレステロールのミックスですね。どちらが多いかという、もちろん胆汁由来です。一般人は300mgのコレステロールが食事から、900mgのコレステロールが胆汁からきます。やはり合成系が優位なんです。前にいいましたように、アポ B48はコレステロール吸収を説明しない、むしろコレステロール合成を表現しているようです。従って、スタチンの使用は重要ですね。しかし、コレステロールの吸収が高い人はエゼチミブのような薬剤で食事由来や胆汁由来のコレステロールをブロックする事が出来ます。様々なデータが最近出てますが、例えばコレステロールの吸収とエゼチミブによるLDL-Cの低下に何の関連もないデータがありますが、私のような考え方で行くと当たり前のことですね。何故ならコレステロールの吸収と合成がアポ B含有リポ蛋白を作るからです。従って治療に関してですが、原則は動脈硬化惹起性のアポ B含有リポ蛋白粒子を減らすことですので、合成と吸収の二つのプロセスを同時にブロックすればいいのです。日本はエゼチミブ単独療法も多いと聞いてますが、これも大変正しいことです。なぜならエゼチミブはアポ Bを15-17%低下させますから。それにスタチンをかぶせるとかなりのアポ Bの低下が見込めます。スタチン単独より、スタチン+エゼチミブの方がさらにアポ Bの低下が見込めます。しかし、そのアウトカムはもう少し待たないといけません。

**朔** エゼチミブ投与した後のアポ B48はモニターされましたか？ 確か日本のデータだと思ったのですが、25%程度下がったデータがありましたね。例えばスタチンではどうなりますか？ また、体全体のコレステ



ロールバランスはどうなりますか？ 例えば、便中へのコレステロール排泄が増大したとか、そのようなデータはないのですか？

**Voro** エゼチミブのアポ B48の低下は起こってくると思いますが、現在進行中の研究があります。スタチンも20-25%の低下がみられます。アトルバスタチンのデータでボストンのグループからの報告です。従ってアポ B48はやはり合成と関連しますね。コレステロールバランススタディに関しては大変難しい研究になりますが結論はまだ出ていないと思います。

**上原** コレステロールの合成が高い方、つまり hypersynthesizer は循環血中のアポ B48が高いと理解して良いのでしょうか？また、コレステロールとアポ B48はどちらが動脈硬化にとって悪いのですか？

**Voros** コレステロールの合成が高いと体内のプールが多くなってきますので、アポ B48の合成も高くなると思います、必然的な事象と考えて良いのかと思います。それからコレステロールもアポ Bも同時に重要だと考えます。アポ Bがアンカーとして動脈壁に引っかかりコレステロールが加わって炎症のカスケードが動くのだと考えます。

**久米** 患者さんによってはコレステロールは高いけど、合成も吸収も低い人がいると思います。このタイプはスタチンは必要ではなくエゼチミブのみで良いような気がします、いかがですか？ 日本にはこのタイプが多いように思います。

**Voros** 大変興味あるポイントですね。コレステロールのアウトプットや排泄が低い場合ですね。血液のレベルを規定するのはFCR(分画異化率)で、合成率ではないとのデータもあるのですが、大変重要なポイント

だと思います。肥満でない痩せのタイプの方に多いかもしれませんね。ステーブルアイソトープを用いた実験が必要だと思います。

**石原** アポ B48やアポ B100の体内での動きは差があるのですか？ いずれにしろ、大変速く代謝されますよね。

**Voros** アポ B48やアポ B100の異化率の違いは不明ですが、一般にカイロミクロンは大きくて、すぐに代謝される。半減期は正常人で15分位、糖尿病患者が2~4時間位でしょうか。プラークの中にみられるものはカイロミクロンレムナントです。レムナントは70~75オングストロームですから、内皮下に入っていきますが、カイロミクロン自体は入っていきません(図3)。

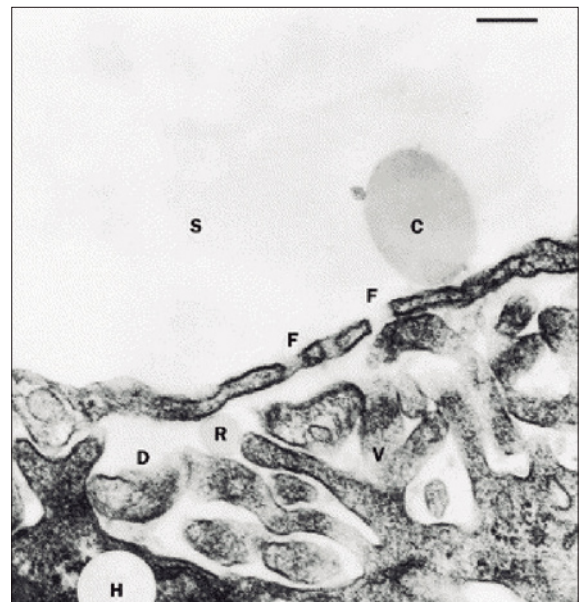


図3 Couteur et al. Lancet 359:1612-1615  
肝ジノソイド(S)腔にあるカイロミクロン、カイロミクロンレムナントはディツセ腔(D)に取り込まれている。

## Prof.K Saku's Commentary

合成と吸収のメカニズムは複雑である。吸収したものが合成の材料となり、それが吸収パターンを増強する。エゼチミブの使い方は、スタチンとのコンビネーション

にこそ意味があるかもしれないが、そのアウトカムは今年のAHAもしくは来年のACCで発表されるので、その結果を待ちたい。