

Vascular Street

Metabolic Cardiology Update Conference (MCUC) June 21st, 2006 Rome, Italy (Hotel Sheraton Conf & Center)

Raising HDL: The New Frontier in Cardiovascular Risk Reduction
Dr.Moti L.Kashyap



Dr. Moti L. Kashyap
Professor of Medicine,
Director, Atherosclerosis Research
Center
Veterans Affairs Medical Center,
University of California, Irvine,
USA



福岡大学第二内科
教授
朔 啓二郎 先生



福岡大学病院
循環器科 副部長
松永 彰先生

朔 今日は米国カリフォルニア州ロングビーチにあるUniversity of California, Irvineの内科学の教授で、私の恩師であるKashyap先生を国際動脈硬化学会が開かれているローマにお迎えして、HDL増加が心血管病のリスクリダクションあるいは心血管病の治療戦略となる可能性についてのお話しをお伺いしたいと思います。

Kashyap 朔教授をはじめとする教室の先生方と、このような場所でお話しができることをとても光栄に思います。当時、私の研究室で朔教授が行った研究の一つに、ジェムフィブログジル(フィブラート系薬剤の代表として米国で使用されているが日本では未発売)が、HDLのアポ蛋白(アポ)A-IとアポA-IIの

産生亢進を起こすことをヒト生体カイネティックで証明したものがあります。これはPPAR(peroxisome proliferator-activated receptor) α アゴニストの作用を生体で証明した世界で初めての仕事(1985年のJCIに掲載)でしたので、大変インパクトがあったわけです。その後、Helsinki Heart Studyで、ジェムフィブログジルが心血管イベントを抑制したことが報告されました。引き続き、アポA-I産生亢進を起こすメカニズムについて種々の研究が活発に行われましたが、The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)などの臨床試験も発表され、HDLの重要性が証明されてきました。

LDL低下療法の限界と 先進的試み

朔 非常に単純化して説明すると動脈硬化病変は血管内皮下にコレステロールが蓄積され生じます。その時、動脈硬化惹起性リポ蛋白であるアポB100を含むLDLなどと抗動脈硬化性リポ蛋白であるHDLとのバランスが非常に重要になります。この20年間の研究によりアポB含有リポ蛋白とHDLのバランスが冠動脈イベント発症のみでなく、動脈硬化退縮や予防にも重要であることが分かってきました。従って、スタチンによるLDL低下療法だけでは動脈硬化病変の予防は不十分だとの考え方がありますね。

Kashyap そうなんです。スタチンによる大規模介入試験はLDL-Cを100mg/dl以下まで低下させ、25-30%の冠動脈イベント低下が得られています。しかし、言い換えれば約75%のイベントが治療されずに残っています。もっと介入するチャンスを含んでいます。

松永 最近のガイドラインではより強力な治療が推奨されています。2004年に発表されたPROVE-

IT(Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)では急性冠症候群患者を対象にプラバスタチン40mgとアトルバスタチン80mg投与を比較した介入試験でアトルバスタチン80mgでは冠動脈イベントが更に16%低下しました。それでも不十分と考えた方がいいのでしょうか？

Kashyap 更に重要な介入試験が昨年発表されたTreating to New Targets (TNT) trialです。1万人を対象としてアトルバスタチン10mgと80mg投与を比較したもので、80mg投与でLDL-Cが77mg/dlまで低下し、10mg投与に比べ22%危険率が低下しました。最近は、ロスバスタチンなどのより強力なスタチンとEzetimibe（日本では来年発売される選択的コレステロール吸収阻害薬）の使用により積極的なLDL低下療法が可能となりLDL-Cの60-70mg/dlへの低下が可能だと思います。これらにより40-45%の危険率低下が見込めます。しかし、それでも冠動脈疾患になる症例はたくさんいます。私は65-80%のリスク低下をめざしたいと思います。その方法として、一つはLDL低下療法、更に高トリグリセリド血症・低HDL-C血症の是正、そして3番目として薬剤抵抗性の高Lp(a)血症の是正が必要と思っています。

①今までに福岡大学循環器科に患者さんを紹介されたことがありますか？

ある ☐ 18名 ない ☐ 15名

②現在の福岡大学病院循環器科の病診連携についてご評価をお聞かせ下さい。

・連絡をした時の患者さんの受け入れ体制

(良い) 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ (悪い) 3.15点 (18)

・夜間、緊急患者の受け入れ

(良い) 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ (悪い) 2.50点 (8)

・受け入れてもらった患者さんのその後の報告・フォロー

(良い) 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ (悪い) 3.27点 (18)

ニューフロンティアとしての HDL

松永 なぜHDLがニューフロンティアなのでしょう
か？

Kashyap HDLの役割としては図1に示すように1. コレステロール逆転送作用、2. 抗酸化作用、3. 血管炎症抑制作用、4. 抗血栓作用・線維素溶解作用、5. 内皮細胞安定化作用があります。抗血栓・線維素溶解作用については朔教授が私の研究室にいたときに証明しました。これも世界で初めての報告で、HDLの多面的作用の幕開けでしたね。HDLの中心的蛋白であるアポA-Iは肝臓で主に合成されます。フィブラート系薬物はアポA-IとアポA-IIの産生亢進と安定化を促します。VA-HITスタディのデータから、LDL-C低下に関係なく高トリグリセリド血症・低HDL-C血症の是正により冠動脈リスクが低下することが証明されています。VA-HITでは約60%のヒトが低HDL-C血症で、LDL-C値は変動していないので、低HDL-C血症がLDL-Cとは独立した冠動脈危険因子であることを示しています。

朔 VA-HITスタディで、ジェムフィプロジルはHDL-C値をプラセボに比べ6%増加させました。したがってジェムフィプロジルの効果の多くはHDL-Cの上昇によるものですね。多分、今からはLDL-C低下による冠動脈危険率低下後のことを考える時代に突入したと思いますね。

薬物によるHDL-C 増加作用の機序

松永 スタチン、ニコチン酸、フィブラートの効果発現のメカニズムが重要だと思います。私達の研究室も含めて世界中で高脂血症治療に適した複数薬投与が考慮されています。フィブラートは朔教授も示してくれましたが、アポA-Iの産生を亢進させます。その後開発された薬剤でもアポA-I産生亢進するものはHDLによるコレステロール逆転送系を促進するため有用であることが示されています。フィブラートがPPAR α のアゴニストであることはフランスのグループが示しました。スタチンでもセリバスタチンを用いた研究でPPAR α を介してアポA-I産生亢進を起こすことが示されていますね。

Kashyap フィブラート、スタチンさらにチアゾリジン誘導体も直接間接の差はあってもPPAR α を介してアポA-Iの産生を亢進します。チアゾリジン誘導体のピオグリタゾン最近冠動脈疾患を減少させることが報告されています。私はシンシナティからロングビーチに移りましたが、そこでは代謝回転実験ではなく、ヒト肝細胞であるHepG2細胞を使って実験を行いました。肝臓は全てのアポ蛋白の供給源ですね。初期にはエタノールが肝細胞に作用してアポA-Iの産生を亢進することを示しました。チアゾリジン誘導体も主な作用はPPAR γ ですが、マイナー作用としてPPAR α を介してアポA-Iの合成を亢進します。



古くからある薬剤-ニコチン酸の 新しいコンセプト

朔 Kashyap先生は数年前よりニコチン酸に注目されています。ヒューストンのグループがニコチン酸はアポA-Iの代謝回転を低下させてHDL-Cを増加させることを報告しました。そこでアポA-I代謝回転低下のメカニズムに注目されてきました。

Kashyap ニコチン酸は古くからある薬剤ですが、非常に多面的効果のある高脂血症治療薬です。ニコチン酸は、悪玉のアポBを含む全ての動脈硬化惹起性リポ蛋白を低下させ、アポA-Iなど抗動脈硬化性因子を増加させます。ニコチン酸とスタチンの併用投与による臨床研究が2001年にBrownらにより報告されました。正常LDL-C血症で、低HDL-C血症を有する160名の冠動脈患者さんにニコチン酸とシンバスタチンのコンビネーション治療かプラセボを無作為で振り分け、冠動脈イベント発症を比較しました。少数例の研究ではありますが、イベント発症が劇的に89%減少しました。

松永 このスタディのプライマリーエンドポイントは、冠動脈イベント発症率を比較したものでしょうか？

Kashyap その通りです。この研究は5年間の比較で動脈硬化病変の退縮を目的にしたものではなくイベント発症をターゲットにしたものです。私たちが行ったニコチン酸とスタチンとのコンビネーション治療でも、コンビネーション治療では、HDL-Cは30-35%上昇し、アポB含有リポ蛋白、特にLp(a)、トリグリセリド、LDL-Cを有意に低下させました。

松永：どうやってニコチン酸はトリグリセリドを低下させるのでしょうか？

Kashyap まず、この図2で肝臓でのアポBの代謝から説明しましょう。アポBはトリグリセリドとコレステロールエステルを含むVLDLとして肝臓から分泌されます。コレステロールはアセテートから合成されます。脂肪組織から肝臓に流れてきた遊離脂肪酸とグリセロールが結合しトリグリセリドが作られ、それらは、アポBと複合体を形成しVLDLとなります。もし、アポBの脂質複合体形成を抑制

③診断に難渋した患者さんの福大病院への相談率と相談に対する先生方の満足度をお聞かせ下さい。

・相談したことがある 10名

・相談率 (22.5%)

(良い) 4□ 3□ 2□ 1□ (悪い) 3.10点 (10)

④福岡大学病院からの逆紹介に対する満足度をお聞かせ下さい。

(良い) 4□ 3□ 2□ 1□ (悪い) 2.25点 (8)

図2 (Kashyap教授のご厚意による)

すれば、アポBは不安定となり壊れてしまいます。トリグリセリドを集めアポBへ輸送する蛋白がMTP(microsomal triglyceride transport protein)であり、この阻害ができればVLDL産生が抑制されます。トリグリセリド産生の最終段階で鍵となる酵素が、ジグリセリドからトリグリセリドを合成するDGATs (Diacylglycerol transferases) です。DGATsにはDGAT1とDGAT2があることが、数年前に発見されました(図3)。主にDGAT2は肝臓でトリグリセリド合成からVLDL分泌に働き、DGAT1は脂肪細胞で脂肪蓄積のために働きます。私達はニコチン酸が直接的にDGAT2を抑制することを示しました(図4)。

朔 内臓脂肪組織から放出された脂肪酸は肝臓でグリセロールと結合してジグリセリドとなりDGAT2の働きでトリグリセリドが合成されますね。ニコチン酸は脂肪細胞において脂肪分解を抑制することが

DIACYLGLYCEROL TRANSFERASES (DGATs)

- Two recently characterized key enzymes regulate the final necessary step in the conversion of Diglycerides to Triglycerides:

DGAT 1 and DGAT 2

- DGAT 2 is thought to affect TG destined for VLDL assembly and hence regulates apoB hepatic secretion

図3 (Kashyap教授のご厚意による)

○現在の病診連携でお困りの点や連携に対する要望

- ・予約に時間がかかる
- ・遠すぎる、交通の便が悪い
- ・負荷試験や心エコー等の検査が単独で紹介できるようにして欲しい
- ・満床で入院できないことがある
- ・福大病院の地域医療連携室に夕方電話をしても連絡がつかない。せめて、17時くらいまでは連絡がつくようにして欲しい
- ・最初の紹介先の医療機関から更に専門病院に紹介された場合、そこからの返事が届かない場合がある

図4 (Kashyap教授のご厚意による)

報告されていますが、ニコチン酸を投与すると血中脂肪酸値が低下した後再上昇することも知られているようですが、いかがですか？

Kashyap まだ議論があるところではありますが、私達はニコチン酸の主要な作用点の一つは、このDGAT2抑制作用によるVLDL分泌抑制であると考えています。更に分泌抑制によりVLDLの代謝過程で生ずるLDL粒子サイズも大きくなり、コレステロールエステルを受け取るVLDLの低下で間接的にHDL-Cも増加すると考えています。

松永 DGAT2活性をヒトの肝臓を使って測定したデータはありますか？

Kashyap 私の知る限りではありません。ヒト肝臓の培養細胞株であるHepG2を使って、in vitro実験データを持っているだけです。しかし、ニコチン酸は競合的ではなく直接的にDGAT2を抑制するので、この作用は細胞実験だけにとどまらず生体内でも起こっていると考えています。

朔 DGAT1阻害薬を肥満症と糖尿病、つまりメタボリックシンドロームの治療薬として考えている企業もあるようですが、如何でしょうか？

Kashyap それは、素晴らしい考えです。DGAT1阻害薬は肥満を抑制し、DGAT2阻害薬であるニコチン酸は肝臓のトリグリセリド合成、VLDL分泌を抑制し、間接的にHDL-Cを上昇させるからです。

朔 ニコチン酸のみがDGAT2阻害作用を示すのですか。他の高脂血症治療薬であるスタチンやフィブラートは如何でしょうか？

Kashyap まだ試していませんが、DGAT2が発見される前の論文でジェムフィプロジルがDGATを

抑制したという報告があり、DGAT2抑制をみていた可能性はあります。

松永 DGAT遺伝子はPPAR α の制御を受けるのですか。ニコチン酸がどのようにしてHDL増加に作用するのかをお教え下さい。

Kashyap 興味深い結果の一つ示しましょう。HDLは抗動脈硬化作用が強くアポA-IのみをもつLP-(A-I)とその作用の弱いLP-(A-I+A-II)に分けることができます。140名の低HDL-C血症患者さんを実験的に2群に振り分けニコチン酸またはジェムフィプロジルを投与して比較したところニコチン酸群では選択的にLP-AIを上昇させましたが、ジェムフィプロジルにはその作用はありませんでした。これは朔教授の教室からの留学生の堺先生（現福岡歯科大助教授）が報告してくれたデータです。肝臓のHDLレセプターとしてSR-BIがありますが、これはHDLを結合してコレステロールエステルだけを肝細胞に取り込み、HDL粒子自体は血中に戻って再利用されます。しかし、肝臓のHDLのレセプターにはもう一種類あり、それはHDL粒子自体を細胞内に取り込んでしまうので再利用されず、HDLが減少する原因となります。ニコチン酸はSR-BI受容体には作用しませんが、第2のHDL受容体を抑制することが分ってきました。さらに、第2のHDL受容体に関して、ごく最近の研究でATP合成酵素の β 鎖が肝細胞の表面に移動し、HDL中のアポA-Iと β 鎖が結合し、ADP産生を介してまだ知られていないメカニズムでHDL粒子が肝細胞に取り込まれることが報告されています。最新の研究で、我々はニコチン酸がこの β 鎖の細胞表面への発現を抑制することで、第2のHDL受容体によるHDL取り込みを阻害していることを免疫組織学的方法で示しました。ニコチン酸は古くからある薬ですが、この作用メカニズムを研究することで、更に新しい創薬のきっかけになるのではないかと考えています。

朔 ニコチン酸には多彩な作用があるようですが、作用の全体像を図5に示してみます。ニコチン酸の作用点としては、1)脂肪組織でのトリグリセリド分解阻害、2)肝臓での長鎖脂肪酸合成阻害、3)DGAT2抑制、4)LDLの酸化抑制、5)内皮細胞でのMCP1やVCAM-1発現抑制があり、6)マクロファージでPg-D2(プロスタグランジンD2)産生も促進することが報告されています。Pg-D2は主要なPPAR

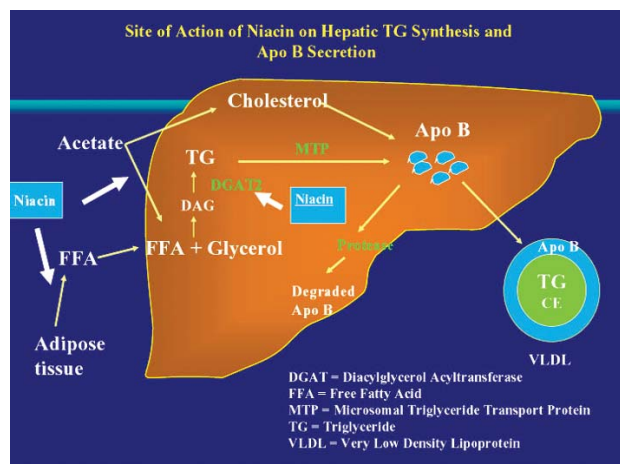


図5 (Kashyap教授のご厚意による)

γ の内因性作動物質であるプロスタグランジンJ2となり、PPARを介してABCA1活性を増強させます。また、7)Pg-D2は皮膚末梢血管のPg-D21型受容体に作用して皮膚紅潮を起こします。皮膚紅潮の抑制はPg-D21型のみによるものではないため、その抑制はPg-D21型阻害のみでは成功しませんね。

松永 DGAT2のアンチセンスの報告があったと思うのですが、それとニコチン酸はインスリン感受性を改善すると思うのですがいかがでしょうか？

Kashyap アンチセンスの投与でDGAT2が抑制されトリグリセリドの産生抑制が報告されていますね。ニコチン酸は軽度の血糖低下作用がありますが、そのメカニズムについてはまだ良く分っていません。

松永 さて、併用療法ではどのような組み合わせが良いのでしょうか？

Kashyap スタチンがPPAR α 活性を介してアポA-I合成を増加させアポA-IIを増加させないことを私達は証明しました。スタチンとニコチン酸の併用療法は、LDL-C低下とHDLのLA-(A-I)分画増加を起こし、スタチン単独療法で残された2/3の心血管イベントを減少させる最も強力な治療法です。また、スタチンとフィブラートとの併用も必要な治療法の一つですが、筋炎や横紋筋融解症の合併を考慮する必要がありますが、今のところスタチンとフィブラート併用効果による心血管イベント減少は報告されていません。

HDLを標的にした新たな治療法

Kashyap HDLを増加させるといっても、HDLは非常に複雑な代謝様式を有します。HDLに影響を与えるものとして、酵素、受容体/トランスポーター、核内受容体に分けて考えてみましょう。酵素としてはACAT阻害薬が研究されており、CETP阻害薬は日本で開発されたJT-705やトルセトラピブ(米国)があり、内皮細胞リパーゼはもう一つのターゲットになります。受容体/トランスポーターとしてはABCA1があり、SR-BIの調節薬も可能性があります。核内受容体としてはPPAR α 、PPAR δ 、LXRやRXR作用薬も可能性があります。HDLに関して現在開発中のものとしては、CETP阻害薬、蛋白合成技術で作られたアポA-I Milano、アポA-I合成ペプチド等があります。アポA-I合成ペプチドは非常にホットな領域で私たちもデータをもっていますが、残念ながら今日は時間がなくなりました。

朔 Kashyap先生、大変ためになるお話をありがとうございました。

Prof. Saku's commentary

私は1981年から1985年の4年間、米国シンシナティ大学でKashyap先生に研究のすべてをご指導いただきました。毎日のディスカッションがすばらしく、貴重な財産になったと思っています。このような研究会を開くことができ皆様に感謝の気持ちでいっぱいです。本日のまとめとして、HDL増加あるいはHDLを標的とする治療法の開発は、スタチン単独療法で抑制できない冠動脈リスクを25-40%低下させる可能性があります。新しい薬剤が開発されてもスタチンは、最初の基本的な治療薬として残っていくでしょう。臨床家は、単独療法で抑制しきれないリスクを低下させるために、併用療法を真剣に考える時代になってきました。もっとも、医療経済を念頭においてですが。