

座談会

# 「HDLを標的とした心臓病治療戦略： HDL-Cは上げるべきか？」

ご出席者：司会 朔 啓二郎 (福岡大学心臓・血管内科学) Keijiro SAKU, MD, FJCC  
横山 信治 (名古屋市立大学医学研究科) Shinji YOKOYAMA, MD, FRCP(C)  
池脇 克則 (防衛医科大学老年科学) Katsunori IKEWAKI, MD  
三浦 伸一郎 (福岡大学心臓・血管内科学) Shin-ichiro MIURA, MD, FJCC  
上原 吉就 (福岡大学薬理学) Yoshinari UEHARA, MD



朔 啓二郎



横山 信治



池脇 克則



三浦 伸一郎



上原 吉就

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 131-140

LDLの蓄積をforward cholesterol transportといい、対側にあるHDLの働きを総称してreverse cholesterol transportという。一時予防も二次予防も、LDL-Cを低下することにより約30%のイベント低下が見込まれるエビデンスは集積されたが、問題は残りの70%である。その多くは生活習慣の是正に求められるが、そのインターベンションにはHDL-Cの増加が伴ってくる。HDL代謝はLDLよりさらに複雑にできており、HDL-C増加を標的とした創薬が脚光を浴びながら、いま一つアクセセルがかからない。

そこで、「HDLを標的とした心臓病治療戦略：HDL-Cは上げるべきか？」と題して、日本を代表するHDL研究者にホットな部分を討論していただき、読者の共通する漠然とした疑問に一石を投じたい。

(朔 啓二郎)

<Keywords> apolipoprotein A-I, cholesterol ester transfer protein, high density lipoprotein, coronary atherosclerosis

## 1. HDL-CとLDL-Cの量的関係

朔 本日は、日本心臓病学会誌の「私はこう考える」シリーズの中で、「HDLを標的とした心臓病治療戦略：HDL-Cは上げるべきか？」を先生方と討論したく存じます。心臓病発症には様々なステージがあります。ステップといってもいいかもしれませんが、動脈硬化のイニシエーション、プラークの増大、破裂、血栓形成から、イベント発症、その後の血管や心筋のリモデリングから心不全です。MACEを起こすか否か、ハードエンドポイントとのかかわりが一番重要ですが、

脂質異常症は当然すべてのステージに関与します。まず、日本人のHDL-C値の設定を議論しましょう。私たちのデータですが、胸痛を主訴に外来受診された安定狭心症患者のHDL-Cとアポリポ蛋白（アポ）A-Iの分布を示します。冠動脈に有意狭窄があるか否かで分けてみますと、HDL-Cが42.8mg/dl、HDLの主要蛋白であるアポA-Iが112.3mg/dlで分布が分かれます（図1）。ROC曲線解析を用いて、脂質パラメータの中で何が一番診断能力が高いかを分析しますと、図2に示すようにHDL-Cが一番高く、LDL-C、TG、

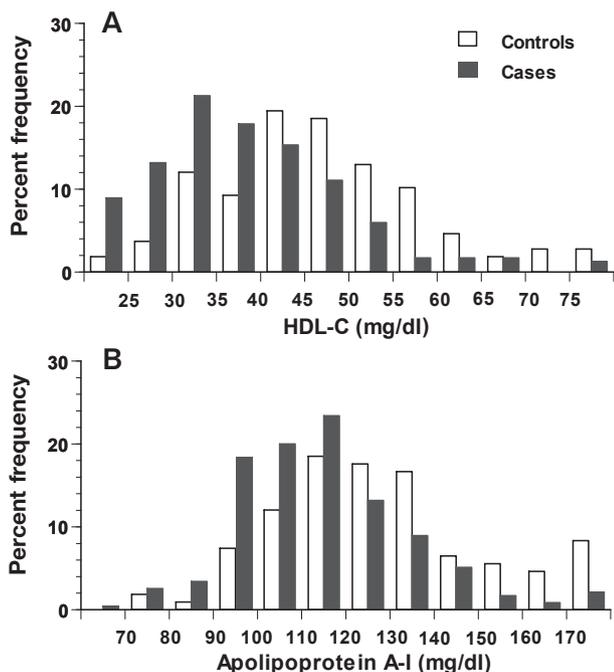


図1 冠動脈硬化症患者群 (■) と対照群 (□) における血清 HDL-C 値とアポ蛋白 A-I 値の頻度分布 (文献 1 より引用).

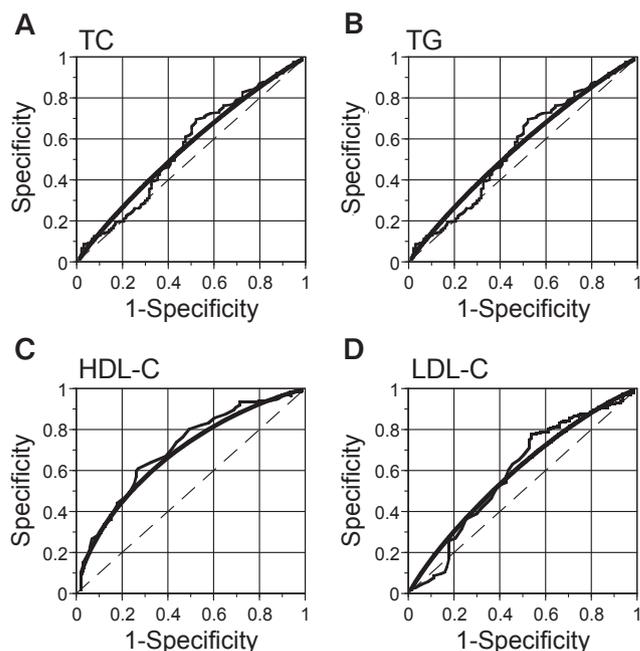


図2 ROC 曲線解析による分析 (文献 2 より引用).  
面積 1 は完全にケースとコントロールを分別でき, 面積 0.5 はケースとコントロールを分別できない.  
A: 総コレステロール (TC), B: 中性脂肪 (TG), C: HDL-C, D: LDL-C.

TCの順で診断能力が鈍ってきます。もっとも、胸痛を主訴に来院した患者群ですので、一般人に比較してもハイリスクであり、喫煙率やその他生活習慣病の合併も多く、バイアスがかかった集団ではありますけど。

**池脇** J-LIT studyが日本での初めの大規模観察研究ですが、HDL-Cが低いとイベントが有意に増加、高いと有意に低下します。この現象はHDL-Cのみにみられる現象で、LDL-CやTGではこれほどきれいな相関はみられません。観察研究の結果ではありますが、HDL-Cが高いと防御的で低いと発症が予知できる、つまり心臓病のマーカーとしては大変優れているのは確かです。J-LITで示されたように様々な危険因子で層別化しても、一次・二次予防ともに低いと悪い、高いと良い、これはフラミンガム研究、PROCAM研究等の大規模疫学研究からも支持されています。

**横山** HDL-C濃度が動脈硬化の負の危険因子であることはほとんど全ての疫学研究が示しています。また、培養細胞にHDLを作用させることにより細胞内コレステロールの搬出が誘導される、この2つの流れは極めて重要なエビデンス

です。さらに、HDL-Cの低値がLDL-Cの増減の有無にかかわらず動脈硬化症、心イベントと関係するのですが、特に日本人のような世界的にみると虚血性心臓病の発症が多くない集団では、LDL-C上昇による公衆衛生学的寄与は大きくなく、朔先生のデータにあるようにHDL-C低下がむしろ大きく関与することを示唆する成績が多いのです。私たち名古屋市立大学でのデータからも、CAGから判断した冠動脈狭窄はTC、LDL-CよりもTG、HDL-Cとの相関が強くなります。つまり動脈硬化に対しHDLはLDLより強い支配因子であることは間違いのないと思います。

**朔** 最近のメタ解析などから、HDL-CとLDL-Cを両方一緒にして考える方が、より良いマーカーではないのかとする意見が多く聞かれるようになってきていますが、これについてはいかがでしょうか？

**横山** 確かにHDL-CとLDL-Cを個別に考えずに両方一緒にして考えるという考え方もあるでしょう。最近ではHDL-C/LDL-C比が注目されていますが、こういったこともその一

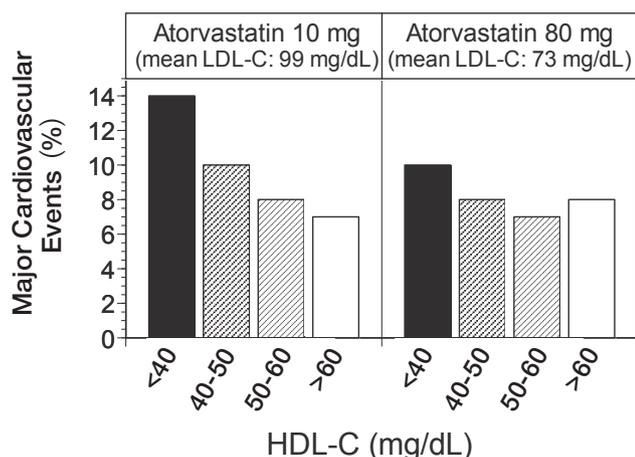


図3 TNT試験のサブ解析。アトルバスタチン10mgもしくは80mgを安定型心臓病患者に投与した際、on-treatmentでのHDL-CレベルとMACEの発生率。

つでしょう。しかしながら、LDL-Cが高くてもHDL-Cが高ければ良いのか?という議論を生むのも事実です。現時点では、この点に関してははっきりとしたエビデンスも少なく、パラメータ、マーカーとして取り扱うには時期尚早と言わざるを得ないでしょう。

三浦 心臓病があるかないか、あるいは狭窄度との関連のみならず、薬物介入試験からもHDL-Cの値の重要性が指摘できると思います。アトルバスタチン10mgもしくは80mgを安定型心臓病患者に投与したTNTのデータですが(図3)、on-treatmentでのHDL-Cレベル、LDL-C/HDL-Cはポテンシャルなイベント予知になり得ますし、REVERSAL、CAMELOT、ACTIVATE、ASTEROIDなどの血管内超音波(IVUS)を使ったstudyのメタ解析からもLDL-C/HDL-C比を1.5未満、HDL-Cの上昇率7.5%以上ではプラークの退縮が報告されていますので、HDL-Cが高くなる意義は十分あると考えます。

## 2. HDLの生体内代謝様式

朔 上原先生、HDLの生体内での代謝様式を説明していただけますか?

上原 HDLはそのもとになるアポA-Iが小腸・肝臓でプレプロアポA-Iとして合成され、血中にはプロ体で放出されます。

循環血中でプロ体がクリーブされ、成熟型のアポA-Iになります。アポA-Iは両親媒性ヘリックス分節構造を有し、この構造が膜蛋白ABCA1との作用によりディスク型HDL粒子(lipid poor HDL、もしくはpre-β HDL)を新生します。TG豊富リポ蛋白の加水分解によって生じる表面組成からのHDLの新生もあります。新生HDLはLCATの作用により球状の大型HDLになるのですが、他のリポ蛋白からの脂質成分の流入、SR-BI、ABCG1等受容体、輸送体を介するコレステロールのHDLへの移動、細胞密度勾配(diffusion)によるコレステロールの取り込みもありHDLは成熟します(図4)。逆にHDLの異化はCETPによるHDL-CEと他のリポ蛋白のTGとの交換などの脂質転送によるHDLの小型化、HTGLによる異化、SR-BIによるHDL-CEの細胞内への選択的取り込み、cubilin-megalinによるHDL粒子の取り込み機構などがあります。

朔 従ってHDLの血中濃度はこれら代謝様式のトータルネットで決まってくる。つまりHDL-Cは静的(static)なものではなく、動的(dynamic)に平衡状態とコレステロールホメオスタシスを築いています。従って動的均衡を高いレベルに保つか低いレベルに保つかが問題になるのでしょうか。Steady-stateコンディションでは、絶対異化率は絶対合成率に等しく、分画異化率は変化しなくても絶対合成率が上がる方が動脈硬化抑制に働くと考えられます。つまりネットのコレステロール運搬能力です。それでは、代謝様式を基準としたHDL-C増加薬の展望をディスカッションしたいと存じます。

## 3. 代謝様式から考えるHDL-C増加の創薬

池脇 フィブラートによる治験が成果を上げつつあると思います。FIELD試験は2型糖尿病患者におけるフィブラートの介入試験で、一次エンドポイントである冠動脈イベント(冠動脈死あるいは非致死性MI)はコントロール群5.9%に対しフェノフィブラート群5.2%と、有意な効果をもたらすことはできませんでしたが、非致死性MIのみに限ってみると、24%( $p=0.010$ )の有意な低下が認められました。FIELD studyのサブ解析が昨年のAHAで報告されましたが、フェノフィブラートが及ぼすメタボリックシンドローム各要因群における心血管病リスクの低下は明らかに低HDL-C+高TG(>

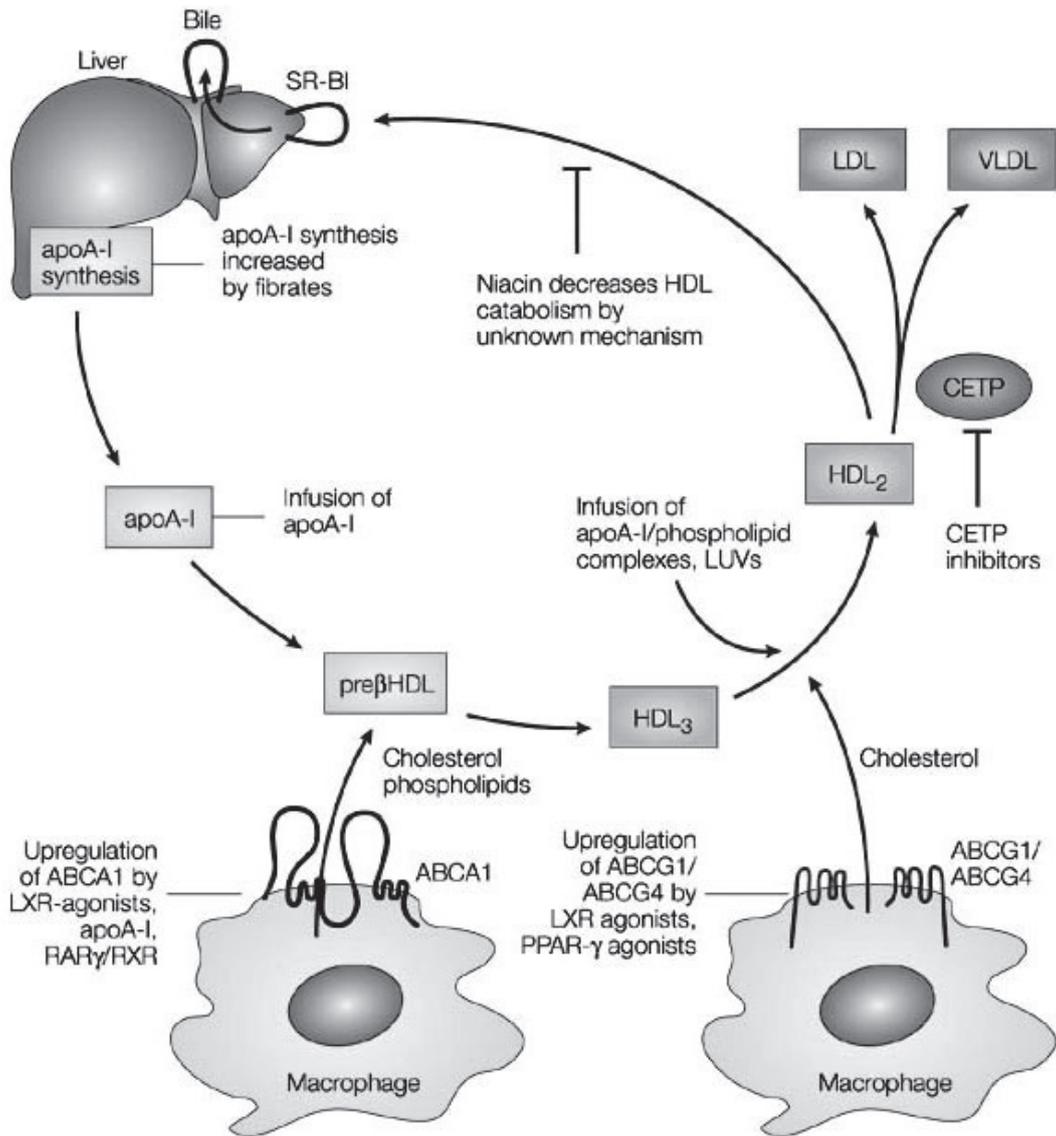


図4 HDLの生体での代謝様式 (文献3より引用).

表 FIELD studyのサブ解析 (2007 AHA).

フェノフィブラートが及ぼすメタボリックシンドローム各要因群における心血管病リスクの低下.

MS feature	Placebo	Fenofibrate	ARR	HR	95% CI	p-value
Low HDL-C	15.1%	13.0%	2.1%	0.85	0.74-0.97	0.02
TG > 150 mg/dL	15.4%	13.6%	1.8%	0.88	0.76-1.01	0.07
High waist	13.3%	12.1%	1.2%	0.9	0.79-1.03	0.13
Elevated BP	14.9%	13.5%	1.4%	0.89	0.80-1.00	0.06
Low HDL-C + TG > 200 mg/dL	17.8%	13.5%	4.3%	0.74	0.59-0.92	0.007

200 mg/dl) 血症群において顕著で、その群の1イベントを防ぐNNTは23とスタチンの二次予防試験でのNNTに匹敵するものでした(表)。ただし、FIELD studyではHDL-Cが試験終了時にほとんど変化しなかった理由はよくわかりません。

**朔** フィブラートの主な作用機序はPPAR $\alpha$ を活性化することにあります。その結果、肝内の遊離脂肪酸の酸化を惹起し、中性脂肪豊富リポ蛋白合成を抑える。また、リポ蛋白リパーゼ(LPL)の遺伝子発現を誘導し、中性脂肪の分解を促進する。PPAR $\alpha$ 活性化により、中性脂肪豊富リポ蛋白の分解を遅らせるアポC-IIIの合成を抑制し、中性脂肪低下に働く。HDL代謝に関しては、主要アポ蛋白である、アポA-I、アポA-IIの遺伝子発現や生体内合成率を亢進し、CETP活性を低下させるためHDL-Cが増加する。またフィブラートは細胞内コレステロール搬出に関与する膜蛋白ABCA1の発現を増加しますが、これはLXRを介してABCA1の発現を活性化するようです。フィブラートのHDL増加作用はTGリッチリポ蛋白を低下させたことによるのか、それとは別にHDLを直接増加することによるのかの判断は難しい所です。ちなみに、ニコチン酸はHDLアポA-Iの分画異化率を低下させHDL-Cを増加させますが、この機序はいまだに明確ではありません。しかし、ニコチン酸はアメリカではHDL-Cを20%-30%増加する薬剤として再び注目を浴びているのも確かです。今後、このニコチン酸誘導体がHDL増加薬として新たなターゲットとなり得る可能性が示唆されています。ただ、東洋人では特にフラッシング等の副作用があるので、それらの問題がどのように解決するかが鍵となるかもしれません。

**三浦** 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、動脈硬化による冠動脈イベント発症を比較しました。少数例の研究では有りますが、イベント発症が劇的に89%減少しました。しかし、大規模エビデンスに裏打ちされていないと思います。日本では用いられませんね。

**横山** スタチン、そしてチアゾリジン誘導体も直接、間接の

差はあってもPPARを介してアポA-Iの産生を亢進します。ピオグリタゾンの冠動脈硬化退縮のデータなどは重要なエビデンスだと思います。スタチンに関するHDL-C上昇の機序としては、最近では、肝臓におけるABCA1発現機構としてSREBP2による転写制御機構の存在がわかり、LXRとは逆方向のABCA1制御機構がなされている。このことから、スタチンによるコレステロール合成阻害は、肝臓でのABCA1遺伝子の転写を直接亢進させることがわかりました。さらに、転写抑制因子AP2がABCA1遺伝子転写を抑制し、 $\alpha$ 1ブロッカーのドキサゾシンがAP2を阻害することでABCA1の転写を促進しHDL-Cを増加させる事が示されましたので、このような発見は今後、新たなHDL増加薬の開発の手がかりになる可能性が出てきました。

**朔** さて、CETPに関する議論がどうしても争点になってきます。CETPの動脈硬化に及ぼす役割には様々な混乱があるのは事実です。わが国で初めて報告されたCETP欠損症は、高HDL-C血症を呈し、遺伝子の異常は高頻度に存在します。この高HDL-C血症が良いか悪いかも常に問題になってきますね。

**横山** CETP欠損による高HDL血症が動脈硬化症の進展をもたらすという証拠はないと思います。とりわけヘテロ接合体では悪いという証拠よりはむしろ抗動脈硬化性を示唆する成績の方が多いと思います。「長寿者」の中のホモ接合体が一般人口における割合より少ないことがその根拠とされていますが、これも結論を導くには症例が少ないと思われます。一方、CETPの上昇が低HDLコレステロールをもたらす可能性も考えられます。CETPの反応には方向性が乏しく、HDL、LDL、VLDL間で無差別に行われます。例えばVLDL-TGとHDL-CEとの交換ではHDLはTG豊富になりTGが水解されHDLは小型化しHDL-Cは低下します。高TG血症がある時のみ、CETP活性とHDL-Cは逆相関してきます(図5)。つまり、高TG血症でなければ、CETP活性の変動が直接大幅なHDLコレステロールの低下を引き起こすことも考えにくいでしょう。

**上原** CETPと冠動脈硬化あるいは心イベントの発症率の関連は図6のグラフで示されます。このようなデータはCETP阻害仮説を支持するものです。しかし、2006年12月、

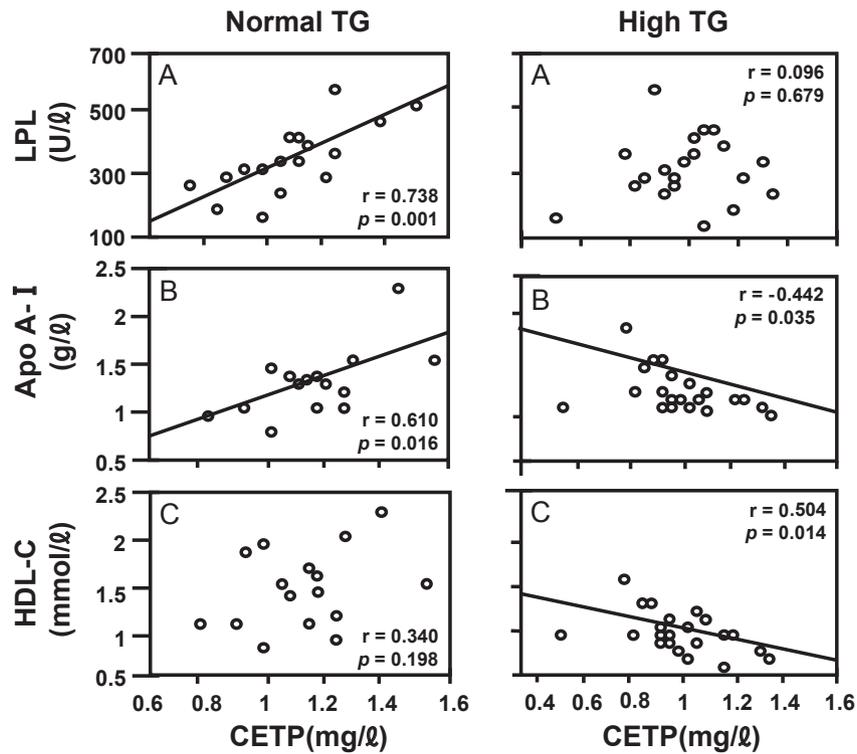


図5 高TG血症の時, CETP活性とHDL-Cは逆相関する (文献4より引用).

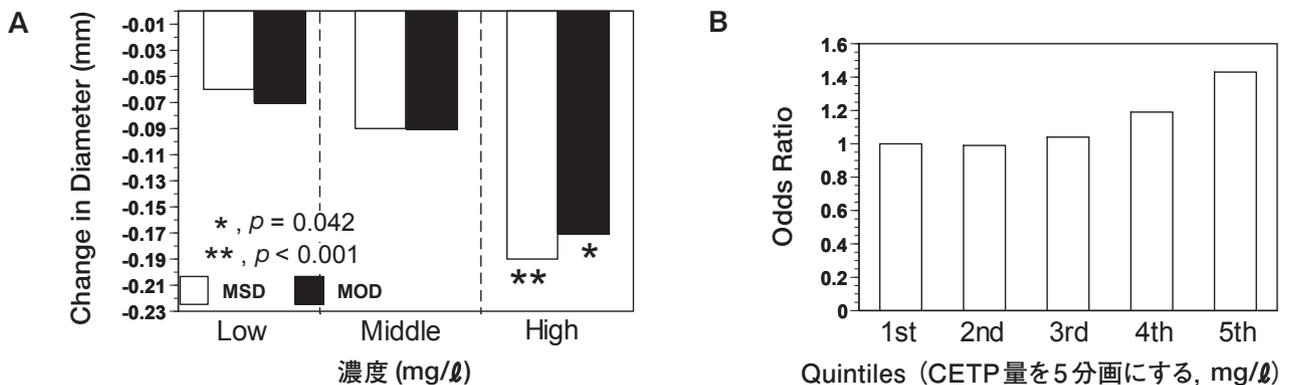


図6 A: CETPと冠動脈硬化の関連 (REGRESS 研究) (文献5より引用), B: CETP量と心イベントの関連 (Epic Norfolk Study) (文献6より引用).

MSD: mean segment diameter, MOD: mean obstruction diameter.

ILLUMINATE studyでCETP阻害薬であるtorcetrapibが完全撤退しました。これはCHD/CHDリスク相当の患者でスタチン(アトルバスタチン)の内服で副作用を認めない15,067例を2群, つまりアトルバスタチン単独群(10-80 mg/日)とアトルバスタチン+torcetrapib 60 mg/日群に分け, 一次エンドポイントは致死的心臓病, 非致死的心筋梗塞, 脳梗塞でした。二重盲検ランダム化試験で, 当初4.5年の

試験予定が早期に中止になりました。前群の死亡数が51例, 後群が82例, その他不安定狭心症, 心不全も後群が多かったためです。Torcetrapib 60 mg/日はCETP活性をおよそ35%抑え, HDL-Cを60%増加させる。Torcetrapibの用量が少なすぎたとの実験データもその後出てきましたが, 死亡数60%の増加は縮む傾向になく, ファイザーはCETPに関するすべての薬剤の開発中止を決定しました。

**朔** この種の薬剤の開発に関する是非、つまり動脈硬化防御機構として重要であるコレステロール逆転送系をブロックするのは良くない等の意見も多かったため、多くのリポプロテインシフトは複雑な気持ちで結果を捉えたと思います。その後の解析から torcetrapib 群では血漿カリウムの低下、アルドステロンの増加が認められました。血圧が約4 mmHg 上昇し、コンパウンドそのものに問題があったと考えます。しかしHDL-Cが増加した程度が激しい群の方がよりイベント発症が低下したのも事実です。ますますわからなくなりましたが、torcetrapib固有の作用が明らかになったため、新しい CETP 阻害薬の開発が再スタートしたように見受けられます。CETP 欠損患者や torcetrapib 投与後の HDL の機能そのものは変わっていないのです。CETP 阻害薬の一つである JTT-705 ですが、私たちはウサギにおいてアポ A-I の発現と生体内合成率の増加を報告していますので、ヒトでもアポ A-I 合成亢進作用を有する CETP 阻害薬の開発であれば、問題ないかと思えます。

**池脇** 私は、CETP 欠損症ホモ接合体患者を対象にトレーサー実験を行った経験があります。その結果、CETP 欠損は HDL 合成には影響を与えず異化を著明に遅延させました。従いまして、CETP 阻害によって HDL 新生反応が大きく亢進する可能性は高くないのではないかと予想しています。また、CETP については、その他のリポ蛋白代謝の状況、特に LDL 受容体活性に応じて CETP 活性が高いほうが良い時、逆に低いほうが良い時があるように思います。その点では、CETP 阻害薬をスタチンと併用するというアイデアには賛成できません。

**横山** HDL の上昇による抗動脈硬化作用は、HDL 新生反応によるものか、あるいは血中の HDL プールの増加によるものかは、実際のところわかりません。後者を標的とした異化の低下による HDL-C 上昇をターゲットとする治療法としては、CETP 阻害薬が挙げられます。これは末梢から肝臓へ向かうコレステロールの流れを遮って血中 HDL プールを増やすことにはなりますが、この機序による HDL 増加が抗動脈硬化作用を持つかどうかは今のところ不明です。これらの問題は結局、今後の“臨床的エンドポイント”によって決着を付けるまで、結論は出ないだろうと思います。

#### 4. 多面的作用をもつ HDL と HDL 治療の展開

**朔** HDL は主作用として末梢組織からのコレステロール引き抜き（コレステロール逆転送）作用、それ以外にも抗アポトーシス作用、血管弛緩・保護作用、泡沫細胞減少作用、抗炎症作用などの多面的効果を持つといわれています。私は以前 HDL：抗動脈硬化作用のクロストークとって様々なシグナルと多面的作用をまとめています。また、多面的作用を利用した HDL 治療の開発に乗り出しています。三浦先生、新しい HDL 治療をお話してください。

**三浦** 最近、HDL の作用を増強させる治療法として合成 HDL の開発が進められています。Nissen らは、急性冠症候群患者に合成 HDL の一つであるアポ A-I 変異体のアポ A-I Milano をヒト静脈内に投与し、血管内超音波において冠動脈の動脈硬化度を評価したところ、ブラークの有意な退縮作用を認めたと報告し、初めて冠動脈疾患に対する有用性を臨床面において証明しました。私たちは、合成 HDL の多面的効果の一つとして、下肢虚血動物モデルにて、合成 HDL が endothelial progenitor cells の分化を誘導し、血管新生を引き起こすことを証明しました（**図7A**）。また、スフィンゴシン 1 リン酸が含有された新たな合成 HDL を作製し、*in vitro* において冠動脈内皮細胞の管腔形成促進作用を確認し、さらなる血管新生療法として期待しています。また、ラット心筋虚血再灌流不整脈モデルでは、合成 HDL が心室細動や心室頻拍の持続時間を有意に抑制し、その機序には、内皮細胞における Akt/ERK (extracellular-signal-regulated kinase)/NO (nitric oxide) 系の活性化が関与していることが示唆され、実際、ラット血漿中 NO が増加していました（**図7B**）。さらに、ラット心筋梗塞モデルでは、合成 HDL により梗塞後の心リモデリングが抑制され、心筋細胞における ERK 活性化を介した細胞死抑制作用が関与していると考えられました。以上のように、合成 HDL は、主作用の逆転送系の増強のほか、循環器治療に対して多面的効果を持つことを動物モデルに於いて証明してきました。今後の合成 HDL 療法の発展には、その作製方法・安全性の確立とともに大規模な臨床試験による成果が必要と思われます。

**上原** さらに興味あることですが、HDL-C が低いことが糖尿病を惹起するデータまで出てきました。アポ A-I と ABCA-1 依存性に膵β細胞のインスリン分泌が保たれることや、

## Doppler perfusion imager system

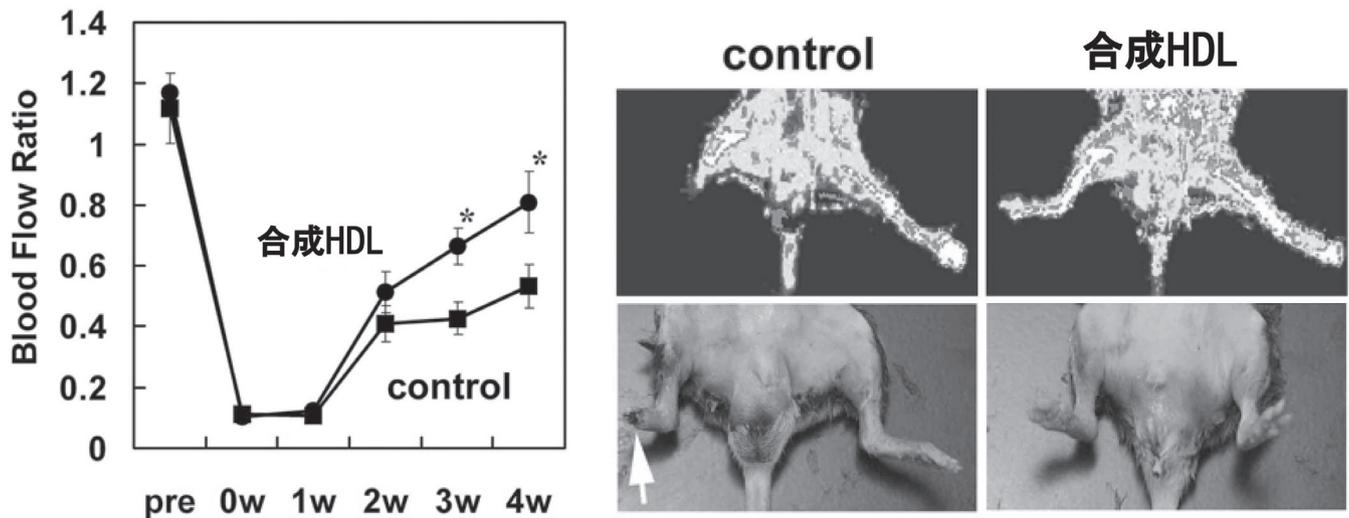


図7A 合成 HDL の多面的効果.

下肢虚血動物モデルにて, 合成 HDL が endothelial progenitor cells の分化を誘導し, 血管新生を引き起こす (文献 7 より引用).

HDL, アポA-Iは膵島細胞のアポトーシスを抑える, これらのことは膵臓特異的な ABCA1 遺伝子欠損マウスにおいて, インスリン感受性には影響を与えていないけれども, 糖負荷直後のインスリン分泌が顕著に低下して耐糖能異常が出現することも証明されています. また, このマウスでは, 血中脂質やインスリン発現量には影響を与えていませんが, 膵頭におけるコレステロールやインスリン含有量が増加していることから, ABCA1がHDL新生や動脈硬化プラーク局所のマクロファージ泡沫化を抑制して抗動脈硬化作用を發揮しているだけでなく, 膵β細胞におけるコレステロールの蓄積を抑制し, インスリン分泌の低下やそれに続く糖尿病発症を抑制していると考えられます.

朔 HDL治療, アポA-I mimetic peptideの治療はあくまで急性期治療に適していると思われませんが, 慢性疾患には内服可能なペプチドが必要になってきます. アポA-I mimetic peptideの仕事が出てから, 特に思うようになったのですが, HDLやアポA-Iはどのように血管表面を通過して作用するのでしょうか?

池脇 HDLは, 動脈壁粥腫の泡沫細胞からコレステロールを引き抜き肝臓へ輸送することは間違いないのですが, その生体内での輸送(搬送)機構については, いまだ不明な点も多いと思います. ABCA1が, アポA-I依存性に細胞から

コレステロールを引き抜きHDL新生する一方, マクロファージのSR-BIはCEの細胞内取り込みだけではなく, ABCA1と同様にアポA-IあるいはHDL依存性のコレステロール引き抜きに関与することが報告されています. ABCA1がlipid-freeアポA-Iやpre β-HDLをリガンドとするのに対して, SR-BIは成熟したHDLをリガンドとしてレセプター結合しますね.

上原 最近では, ABCA1が細胞膜表面でのアポA-Iとの結合だけではなく, 細胞内へのアポA-Iの取り込みに関与していることを示しているグループがあります. Cyclosporin AはABCA1蛋白を細胞膜上に留める作用を持ちますが, このCyclosporin A投与下ではアポA-Iの膜への結合は増加するにもかかわらず, 細胞内へのアポA-I取り込みは著明に減少するとともにアポA-I依存性のコレステロール引き抜き作用も著明に低下します. これまで細胞膜上でHDL新生が行われていると考えられてきましたが, アポA-Iがいったん細胞内に取り込まれた後に細胞内でHDLの新生が行われ細胞外に分泌されているようで, その機構にABCA1が密接に関与しているとも考えられます. 血管内皮を介するアポA-Iの輸送transendothelial transportにはABCA1が, HDLのtransendothelial transportにはSR-BIが関与していますが, その他にもABCG1などの膜輸送体が積極的に関与している可能性が考えられています.

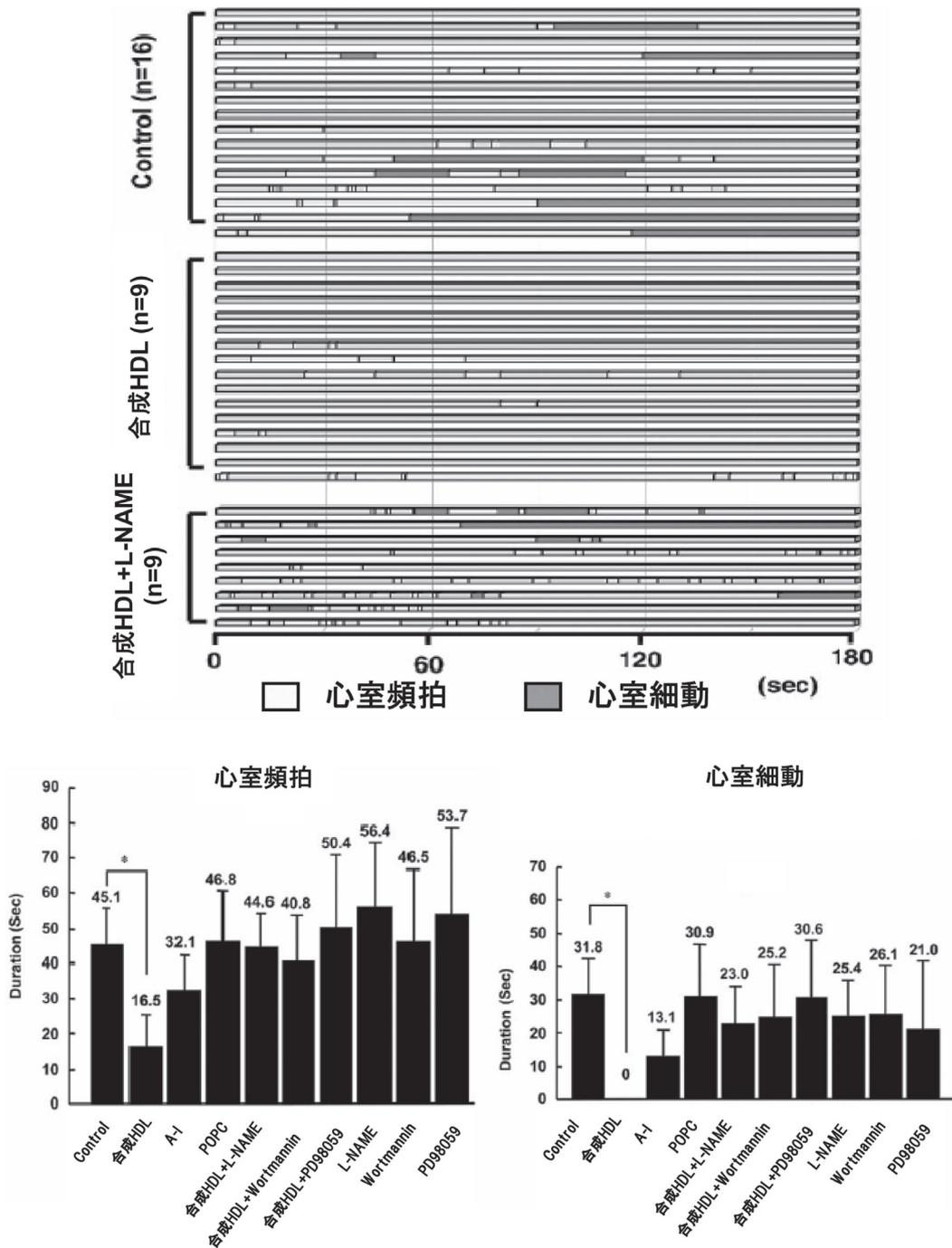


図7B 合成 HDL の多面的効果.

ラット心筋虚血再灌流不整脈モデルで、合成 HDL が心室細動や心室頻拍の持続時間を有意に抑制し、その機序には内皮細胞における Akt/ERK (extra-cellular-signal-regulated kinase)/NO (nitric oxide) 系の活性化が関与した (文献 8 より引用)。

横山 ABCA1のHDL新生における機構の詳細は実際のところはっきりわかっていません。アポA-IのABCA1を介したエンドサイトーシスがHDL新生に関連しているという知見は、否定はしませんが、主要なHDL新生経路ではないので

はないかと考えています。やはり、これまで言われてきた細胞表面でのHDL新生が主要な経路と考えるべきではないでしょうか。

## 5. HDL-Cは上げるべきか?

朔 いくつかの臨床試験から、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1 mg/dl増加すると3.5%のイベント低下になります。しかし、HDL-Cのみを増加させようとして行われたトライアルではありませんから、解釈を注意しなければなりませんね。HDL代謝はLDLのそれに比べ極めて複雑怪奇になっています。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。つまり赤くなったり緑になったりですから、機嫌良くなってもらう必要がありますが、今後の対応をどうなるかです。

横山 スタチンの開発時のエンドポイントはハードではなくサロゲートだったのですが、そこからの開発が成功した代表的薬剤だと思います。もっともLDL-C低下による動脈硬化症の予防は、歴史的に容認された概念で、現代においてその有効性が実証されているわけでありです。一方、HDL-C上昇による動脈硬化の予防はその科学的根拠についての証拠がまだ必ずしもクリアではありません。

池脇 最近のEPIC-Norfolk studyやIDEALのデータから報告されていますが、HDL-Cの値が大きくなりすぎる、またはNMRから算定されたHDL粒子サイズが大きくなると心臓病のリスクが高い、一方アポA-Iはいくら高値でも良いようです。この点は創薬の基準となるポイントかもしれません。RA-DIANCEはtorcetrapibによる頸動脈硬化(IMT)のstudyですが、これは何ら影響を及ぼさず、むしろ進行していったのです。治験薬の開発を続行するか否かの指標としての判断にこのような画像診断は確かに有効だと思いますが、画像では毒性の判断ができないのも重要な点です。

### 最後に

朔 ここで、1) HDL-Cが低いなら増加するか?、2) 薬物治療は必要か?、3) 低HDL-C血症が治療対象となるか?、4) 心臓病予防・長寿レセピーとしてHDL治療は展開するか、これに関しては未だ答えがありません。ILLUMINATEのように大幅に増加させるのではなく中等度の増加が目指せませんか? 少しでも上げた方が良いのは運動療法、スタチン、アルコール飲酒、肥満の是正、禁煙でHDL-Cが10%前後

上昇する、そして改善された生活習慣と患者さんをほめる材料にしています。HDL-Cを少し増加させる、これは絶対的に良いことだと思うのです。逆にフェノタイプとしてHDL-Cが低下する薬剤は絶対には開発できません。HDL-Cを増加させ、ゆっくりと代謝回転する、かつアポA-I合成亢進させる薬剤、さらに言えば、かつLDL-C、TG値に変化を与えない薬剤なら、かなりのスピードで創薬から臨床治験にいけるのですが、難しい所でもあります。

本日は大変ありがとうございました。

## 文献

- 1) Saku K, Zhang B, Arakawa K. High-density lipoprotein as an indicator of CAD. *Cardiol Rev* 2000; 17: 25-30.
- 2) Zhang B, Saku K, Ohta T. In vivo metabolism of HDL, apo A-I, and lp A-I, and function of HDL-a clinical perspective. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 59-66.
- 3) Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 193-205.
- 4) Forger B, Ritsch A, Doblinger A, Wessels H, Patsch JR. Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol: Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 12: 1430-1436.
- 5) Klerkx AH, De Grooth GJ, Zwinderman AH, Jukema JW, Kuivenhoven JA, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 21-28.
- 6) Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJG, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, Day NE, Kastelein JJP, Khaw KT. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study. *Circulation*. 2004; 110: 1418-1423.
- 7) Sumi M, Sata M, Miura S, Rye KA, Toya N, Kanaoka Y, Yanaga K, Ohki T, Saku K, Nagai R. Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 813-818.
- 8) Imaizumi S, Miura S, Nakamura K, Kiya Y, Uehara Y, Zhang B, Matsuo Y, Urata H, Ideishi M, Rye KA, Sata M, Saku K. Antiarrhythmic effect of reconstituted high-density lipoprotein against ischemia/reperfusion in rats. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1604-1612.