

HDLはまだ死んでいない

小倉 正恒

はじめに～HDLはもう死んだのか？～

動脈硬化性疾患の発症予防において疫学研究および観察研究の結果から、血清low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 値は低い方が良く、スタチンをはじめとする薬剤を用いた介入試験からもLDL-C値は低下させた方がよい。一方、スタチンによる心血管イベントの抑制は約30%に過ぎず、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 阻害薬を用いて血清LDL-C値を30 mg/dLまで低下させても、残余リスクは存在する。したがって、LDL-C低下治療後の残余リスクとして低high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 血症の解決は一見魅力的である。しかし、後述するように、善玉コレステロールと考えられてきた(過去形!) HDL-Cの血中濃度は高ければ良いわけでもなく、上げれば良いわけでもない。すなわち、我々の目の前の患者がスタチンなどですでにLDL-C低下治療を受けている場合、残余リスクとしてのHDLを考える際に、HDL-C値を単純に増やす戦略は奏功しない可能性が高く、もはや心血管疾患の予測マーカーと言えない。HDLはもう死んでしまったのだろうか？

本稿ではHDL代謝の基礎、血中HDL-C値を取り巻く現状とHDL研究が今どこに向かっているのか、そしてHDLをターゲットとした治療の展望について私見を交えながら概説したい。

HDLとHDL-Cの関係(お饅頭とあんこの関係)

読者の中には「リポタンパク質」「アポリポタンパク質」



親水性のタンパク質(アポリポタンパク質)などを表面に置き、中心部に疎水性の脂質を置く球状のリポタンパク質粒子として存在する。

図1. リポタンパク質の構造(「水と油の関係」の解消)

といった言葉に馴染みのない方も多いと想像するため、HDL代謝について述べる前にまず「HDLとHDL-Cの違い」について簡単に説明したい。

コレステロールは細胞膜に必須の構成成分や性ホルモンを含むステロイドホルモンの材料、脂質の消化吸収に必要な胆汁酸の前駆体などとして生命の維持や種の保存に必須の“あぶら”であるが、残念ながらエネルギー源として利用できない。一方、トリグリセリド(中性脂肪)は、エネルギー源として利用できる“あぶら”であり、これは生物にとって飢餓に対応するために重要である。では、我々の体ではコレステロールやトリグリセリドといった大切な“あぶら”をどのように血液という水の中で運搬しているのだろうか？この「水と油の関係」をうまく解消するためにリポタンパク質という構造が重要である。筆者はリポタンパク質の構造を“お饅頭”に例えるが、血液と接しない“あんこ”の部分にコレステロールやトリグリセリドを配置し、血液と接する表面の“皮”の部分に親水性または両親媒性のタンパク質やリン脂質を配置し、運搬している。すなわち、HDL-CはHDLというお饅頭に含まれている主に“あんこ”の部分のコレステロールを指しており、HDLといった場合には外の皮のタンパク質やリン脂質なども含んだ“お饅頭”全体を指している(図1)。

HDL(高比重リポタンパク質)は元々超遠心法により分離され、比重が1.063~1.210のリポタンパク質と定義される。直径は約7~10 nmとLDL粒子の半分程度で、いくつかのアポリポタンパク質(A-I, A-II, Eなど)と、コレステロール、リン脂質、トリグリセリド(TG)などの脂質成分から成る。その名の通り、VLDL(超低比重リポタンパク質)やLDL(低比重リポタンパク質)よりもリポタンパク質構造に占める脂質の割合が少なくタンパク質の割合が多いために比重が高い。

HDL代謝(コレステロール逆転送系)

LDLが末梢組織にコレステロールを供給する担体としての役割を有するのと対照的に、HDLは末梢組織に過剰に蓄積したコレステロールを搬出し、肝臓へコレステロールを直接的[HDLがコレステロールを直接に肝臓に発現しているスカベンジャー受容体クラスBタイプ

1 (SR-BI) に運搬する]あるいは間接的[コレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) によりHDL中のコレステロールをVLDLやLDLに引き渡し、LDL受容体を介して肝臓にコレステロールを取り込んでもらう]に運搬する。肝臓へ取り込まれたコレステロールは胆汁酸へと代謝され、最終的に腸管へ排出される。この経路はコレステロール逆転送と呼ばれ、HDLはその中心的な役割を果たす(図2)。たとえば末梢細胞のうち、動脈硬化プラークに存在するマクロファージに余剰に蓄積したコレステロールをHDLが引き抜いて肝臓に戻してくれるため、ヒトの動脈硬化予防にとって「善玉」の働きであり、また過去の疫学研究や観察研究結果から血中HDL-Cが低ければ低いほど動脈硬化リスクが高いという意味でHDL-Cは「善玉コレステロール」と呼ばれてきた。

HDLの役割についてももう少し深く考えてみたい。コレステロールはすべての脊椎動物にとってきわめて大切な脂質であり、細胞は新規合成や血中リポタンパク質を取り込むことでコレステロールを得ているが、遊離コレステロールの過剰な蓄積は膜の不安定性を招くため、その量や分布は厳密にコントロールされている。しかもコレステロールはエネルギー源として利用・分解できないため、細胞外へ排出する必要がある。そこでマクロファージを含むほとんどの末梢細胞においては細胞膜の遊離コレステロールとリン脂質をHDLの担体タンパク質であるアポリタンパク質A-Iに受け渡しHDLを新生する。この現象こそ「コレステロール引き抜き反応」であり、HDL新生反応である。またこの反応はコレステロール逆転送系の最初のステップであり、最終的にコレステロールは糞便として体外に排泄し、他の生物(バクテリアなど)に分解してもらうのである。すなわちコレステロールについて我々は自己完結できていない。

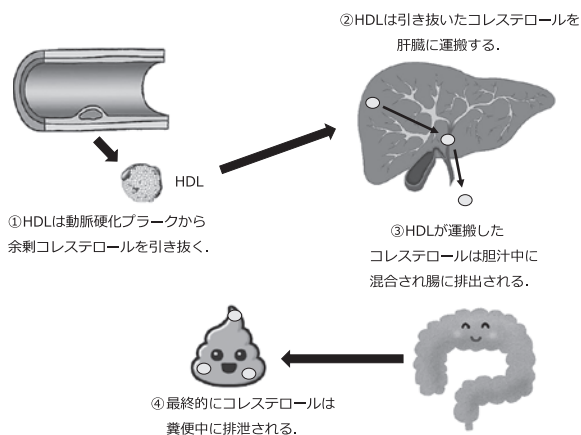


図2. コレステロール逆転送系

ちなみに、細胞膜のリン脂質やコレステロールを搬出するトランスポーターがATP結合カセットトランスポーターA1 (ABCA1) であり、このABCA1の遺伝的欠損症がタンジール病という病気で、末梢組織への余剰コレステロールの蓄積に伴う多彩な症状・所見、そして若年性の動脈硬化性疾患を来す難病である。このことからHDLは細胞の余剰コレステロールの排泄に不可欠であり、コレステロール逆転送系が破綻すると、動脈硬化性疾患をはじめとするさまざまな疾患の発症と関連するのである。

このように低HDLが悪いことはわかったが、果たしてHDLは多ければ多いほど良いのだろうか？

HDL研究のパラダイムシフト

上述のようにスタチンをはじめとするLDL-C低下治療後の残余リスクとして低HDL-C血症が脚光を浴びたわけだが、2007年以降、CETP阻害薬などの血中HDL-C値を単純に増加させる治療法は残念ながら心血管イベントを減らさないことが次々と報告された。さらに2014年には、スタチン内服患者に血清HDL-C値を上昇させる効果のあるナイアシン、フィブラート、CETP阻害薬を併用しても、全死因死亡、冠動脈疾患死、急性心筋梗塞・脳卒中の発症を減少しないという11万7411人のメタ解析結果が報告された¹⁾。

2016年以降にはHDL-Cはその血中濃度が高すぎると、むしろ心血管リスクが高くなるという疫学研究成果が相次いで報告され²⁻⁴⁾、HDL-Cは「善玉コレステロール」としての地位を失いつつある。

しかし、これらの研究結果はHDL(お饅頭全体)そのものの抗動脈硬化作用を否定しているものではなく、「HDLに含まれるコレステロール(あんこ)の量(血中HDL-C値)を動脈硬化のリスクマーカーとして使用して良いのか?」という警鐘を鳴らしているものであると筆者は考えている。そしてHDL研究は「あんこ」の量からお饅頭全体にパラダイムシフトが起きているのである。

HDLは量より機能が大切

HDLというリポタンパク質が動脈硬化予防に好ましい作用を有していることは間違いなが、上記の結果から血中HDL-C値ではなく別のもの、たとえばHDLが有している機能の測定やその機能を司る物質の特定が重要と考えられるようになった。

HDLに備わっている好ましい機能としてはマクロファージなどの末梢細胞からのコレステロール引き抜き能、抗酸化能、抗炎症作用、内皮機能保護作用、抗血栓

作用などが報告されており、それらを規定しているものとして粒子構成成分の違いや粒子サイズなどがあげられる(図3)。

HDL機能としてのコレステロール引き抜き能

このうち、コレステロール引き抜き能については比較的研究が進んでいる。筆者らが行っているコレステロール引き抜き能測定法は、放射性コレステロール(^3H -cholesterol)でマウス由来マクロファージ様細胞J774.1細胞をラベルし、患者血漿からポリエチレングリコール沈殿法でアポB含有リポタンパク質を除去した分画を添加することで行う。培地中の放射活性を培地と細胞の活性の和で除した値をコレステロール引き抜き能とする(図4)。この方法以外にBODIPY-cholesterolを用いた蛍光法での評価も実施されている。

実際、冠動脈疾患患者と健常者を対象にした症例対照研究⁵⁾およびDallas Heart Study⁶⁾およびEPIC-Norfolk Study⁷⁾のコホート研究(ある集団において病気の発症の有無を長期間観察して調査する研究)において、患者

HDLによるマクロファージからのコレステロール引き抜き能が冠動脈疾患の良い予測指標であることが報告された。筆者らもまず、LDL-C低下治療を受けている家族性高コレステロール血症患者227名(男性101名、平均 57 ± 17 歳)のコレステロール引き抜き能を測定し、コレステロール引き抜き能の低下はHDL-C値の低下よりも強く心血管疾患の既往の予測因子となることを明らかにした⁸⁾。また、一般コホート[端野・壮瞥町研究:北海道の2つの町(北海道の最北端に位置する端野町、南に位置する壮瞥町)で実施している心血管疾患の疫学研究]においてコレステロール引き抜き能の低下は頸動脈硬化の重症度と関連すること⁹⁾、吹田研究コホートにおいてコレステロール引き抜き能の低下は独立した脳梗塞の予測マーカーであることを示している(論文投稿中)。

現在の課題と今後の研究の方向性 ～機能からそれを司る物質へ～

このように、コレステロール引き抜き能はHDL-C値よりも有用な心血管疾患発症のサロゲートマーカーとしての地位を確立したが、各施設の培養細胞と保存プール血漿(血清)を用いるため、臨床検査としての標準化は不可能である(図5)。また、引き抜き能の多寡は「現象」であり、それ自体は治療標的にならない。もっとも重要なことは引き抜き能を改善すると心血管イベントが減少するのか、すなわち「コレステロール引き抜き能はLDL-C値のようなcausal markerなのか」というクリニカルクエストに対する回答はまだない。さらにコレステロール引き抜き能はコレステロール逆転送系の最初のステップのみを評価しており、HDL中のコレステロールが肝臓に逆転送され、胆汁に変換後、最終的に糞便として排泄される部分について評価ができていない。HDLが有するその他の作用(抗炎症作用、抗酸化作用、内皮細胞機能改善作用、抗糖尿病作用などとそれらを規定する物質)についても議論は不十分である。

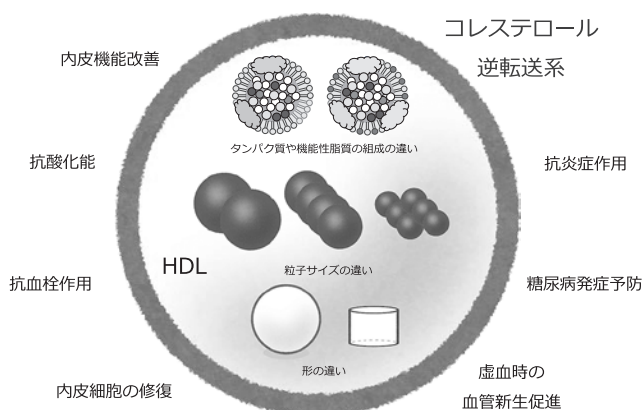


図3. HDLの機能と質

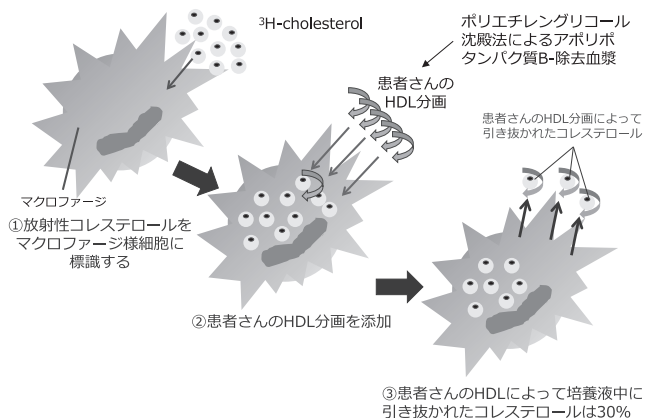


図4. コレステロール引き抜き能の測定方法



コレステロール引き抜き能の値を予測できるような簡易指標があれば良い
→ HDL粒子の組成(タンパク質や機能性脂質)の違いに着目

HDL研究は「量」から「機能」へ、そして「機能」を司る「物質」へ

図5. コレステロール引き抜き能検査の問題点(臨床検査として決して標準化できない)

私見ではあるが、今後の研究の方向性として、HDL機能という現象を司る物質を同定すべきであると考えている。すなわち、HDL機能を低下させる物質やHDL構成成分の代謝経路が明らかになることで、検査として標準化が可能な新規バイオマーカーの開発や創薬ターゲットの提案が可能になる。HDL粒子には少なくとも80種類のタンパク質、多数のリン脂質をはじめとする機能性脂質が搭載されており、HDL機能低下と心血管疾患の両方を規定する因子をメタボロミクス研究などで明らかにする共同研究を筆者らも進めている。また最近では、HDLがmicroRNAなどの機能性核酸も運搬していることが報告されており、リポタンパク質の“あぶら”の運搬以外の研究も進んできている。

低HDL-C血症の治療は？

では、低HDL-C血症患者の動脈硬化リスクを減らすための治療はどうするのか？これも結論は出ていないが、私見ではまずHDL-C値を低下させている生活習慣（肥満、喫煙、運動不足）を見直すことで、低HDL-C血症により高かった心血管リスクを軽減できる可能性はあると考えている。また現在のところ、causal markerであるLDL-C値をしっかり低下させることが肝要だろう。

おわりに～HDLはまだ死んでいない～

HDL-Cに代わるサロゲートマーカーとして研究室レベルでいろいろなHDL機能は確かに測定可能である。それらがcausal markerなのか、魅力的な治療ターゲットかについては、今後の研究成果の蓄積が必要であるが、HDLに関わる機能やその規定物質の中にLDL-C低下治療後の残余リスク制圧に重要なマーカーが存在することは間違いないだろう。

自称“HDL believer”である筆者は、HDLをもっと大きな視点で研究すべきであると考えているし、実際、さまざまな研究が世界で行われている。たとえば、ヒトにおいてABCA1機能喪失型変異のキャリアは膵臓β細胞のインスリン分泌能が低下していることが報告されている¹⁰⁾。逆に、HDLは膵臓β細胞のインスリン分泌機能を維持させる¹¹⁾ことも報告されている。また、感染症¹²⁾や老化現象¹³⁾におけるHDLの役割などについても研究が進められている。重症感染症の時にはHDLがリポポリサッカライドなどと結合し、毒性を中和しているという報告もあり、HDLはコレステロール逆転送系以外にも脂溶性の有害物質を最大の解毒臓器である肝臓に運搬する役割を果たしているという考え方もできる。血清HDL-C値というバイオマーカーの増減ではなく、細胞の余剰コレステロールの排泄や脂溶性有害物質の運搬というHDLの生物学的役割に着目した研究がより本質的であり、まだ道半ばであると個人的には考えている。

すなわち、HDLはまだ死んでいないのである。

文 献

- 1) Keene, D. *et al.*: *BMJ*, **349**, g4379 (2014).
- 2) Ko, D. T. *et al.*: *J. Am. Coll. Cardiol.*, **68**, 2073 (2016).
- 3) Madsen, C. M. *et al.*: *Eur. Heart J.*, **38**, 2478 (2017).
- 4) Hirata, A. *et al.*: *J. Clin. Lipidol.*, **12**, 674–684.e5 (2018).
- 5) Khera, A. V. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **364**, 127 (2011).
- 6) Rohatgi, A. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **371**, 2383 (2014).
- 7) Saleheen, D. *et al.*: *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **3**, 507 (2015).
- 8) Ogura, M. *et al.*: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **36**, 181 (2016).
- 9) Furuhashi, M. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 217 (2017).
- 10) Vergeer, M. *et al.*: *Diabetes Care*, **33**, 869 (2010).
- 11) Rye, K. A. *et al.*: *Curr. Opin. Lipidol.*, **27**, 8 (2016).
- 12) Catapano, A. L. *et al.*: *Cardiovasc. Res.*, **103**, 372 (2014).
- 13) Schwertani, A. *et al.*: *Curr. Opin. Cardiol.*, **33**, 311 (2018).