

HDLの抗動脈硬化作用を 評価する

— CETP阻害薬開発中止から学ぶもの —

KEY WORDS

- CETP欠損症
- コレステロール逆転送系 (RCT)
- CETP阻害薬
- HDL function

Evaluation of antiatherogenic functions of HDL: lessons from the failure of CETP inhibitor development.

Shizuya Yamashita (副理事長・病院長*, 特任教授**)
Yuji Matsuzawa (病院長)

地方独立行政法人りんくう総合医療センター*, 山下 静也
大阪大学大学院総合地域医療学寄附講座・循環器内科学講座** 松澤 佑次
一般財団法人住友病院

はじめに

低HDLコレステロール(HDL-C)血症は冠動脈疾患の独立した危険因子であることは、数多くの疫学研究によって証明されてきた。そのメカニズムとして、HDLやその構成アポ蛋白(アポ)であるアポA-Iは、血管壁に蓄積した余剰のコレステロールを抜き出し、肝臓へ運んで胆汁酸として処理・排泄する“コレステロール逆転送系(reverse cholesterol transport; RCT)”で、コレステロールの運搬役として働く。HDLやアポA-Iによって引き抜かれたコレステロールはHDL上でエステル化され、血漿コレステロールエステル転送蛋白(cholesteryl ester transfer protein; CETP)によって超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein; VLDL), 低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein; LDL)など

のアポB含有リポ蛋白へ転送され、これらが肝臓のLDL受容体によって取り込まれる。われわれは角膜混濁を有する高HDL-C血症の2例を発見し、そのなかからCETP欠損症を見出し、そのリポ蛋白の量的・質的・機能的異常を報告した。さらに、CETP欠損症の遺伝子解析によりCETP欠損症が集積する秋田県大曲地域の疫学調査結果から、CETP欠損に起因した高HDL-C血症は長寿症候群ではなく、むしろ動脈硬化性疾患が増加する可能性を世界に先駆けて提唱した。しかしながら、われわれが警鐘を鳴らし続けたにもかかわらず、HDL-Cを上昇させ、LDLコレステロール(LDL-C)を低下させる目的で、CETP阻害薬が数多く世界中で開発されてきた。臨床試験が行われた結果、トルセトラピブ、ダルセトラピブ、エバセトラピブ、アナセトラピブなどのCETP阻害薬は心血管イベント