

高脂血症における動脈硬化症と分子標的

上田之彦*

UEDA Yukihiro

*滋賀県立成人病センター研究所循環病態研究部門

SUMMARY

近年、脂質代謝および動脈硬化の成因の分子生物学的解明が進み、その主役を演じる分子の遺伝子および蛋白構造が調節機構も含めて明らかになってきた。現在、動脈硬化症治療の標的分子となりうるものとして、①小腸粘膜の ACAT、②肝細胞のレムナント受容体、③肝細胞の MTP、④肝細胞の LDL 受容体、⑤マクロファージの ABCA 1 および SR-BI、⑥ CETP、⑦肝細胞の SR-BI、⑧マクロファージスカベンジャー受容体、⑨各種増殖因子、サイトカインなどが考えられ、研究が進められている。

POINTS

- 肝細胞の LDL 受容体活性を上げることが最も有効な LDL 降下法である。
- 肝細胞の SR-BI 活性を上げることで、コレステロール逆転送系路を活性化することができる。
- マクロファージにおける ABCA1 あるいは SR-BI 活性を上げることで、動脈硬化病変の退縮を期待することができる。

KEY WORDS

LDL 受容体, SR-BI, ABCA 1

はじめに

心筋梗塞や狭心症に代表される動脈硬化性疾患の最大の危険因子の一つが高脂血症であることは、多くの疫学的研究により証明されている。わが国においても心疾患および脳血管疾患が死因のそれぞれ第2位、第3位を占めており、動脈硬化症の予防および治療は最も重要な課題の一つである。本稿では、脂質代謝機構、動脈硬化症発生機構とともに、この動脈硬化症の治療法開発において標的となりうる分子について概説する。

生体内で脂質はリポ蛋白として輸送され、代謝される

コレステロールやトリグリセリドは血液中でリン脂質やアポ蛋白とともにリポ蛋白を形成して存在し、輸送される。リポ蛋白はその比重により、カイロミクロン（比重約 0.95 g/ml）、超低比重リポ蛋白（VLDL：0.95～1.006 g/ml）、中間比重リポ蛋白（IDL：1.006～1.019 g/ml）、低比重リポ蛋白（LDL：1.019～1.063 g/ml）、高比重リポ蛋白（HDL：

1.063~1.210 g/ml)に分類される。それぞれのリポ蛋白は特徴的な構造アポ蛋白をもち、このアポ蛋白が特異的な受容体結合能をもったり、補酵素の役割を果たしたりして、リポ蛋白のはたらきを規定している。

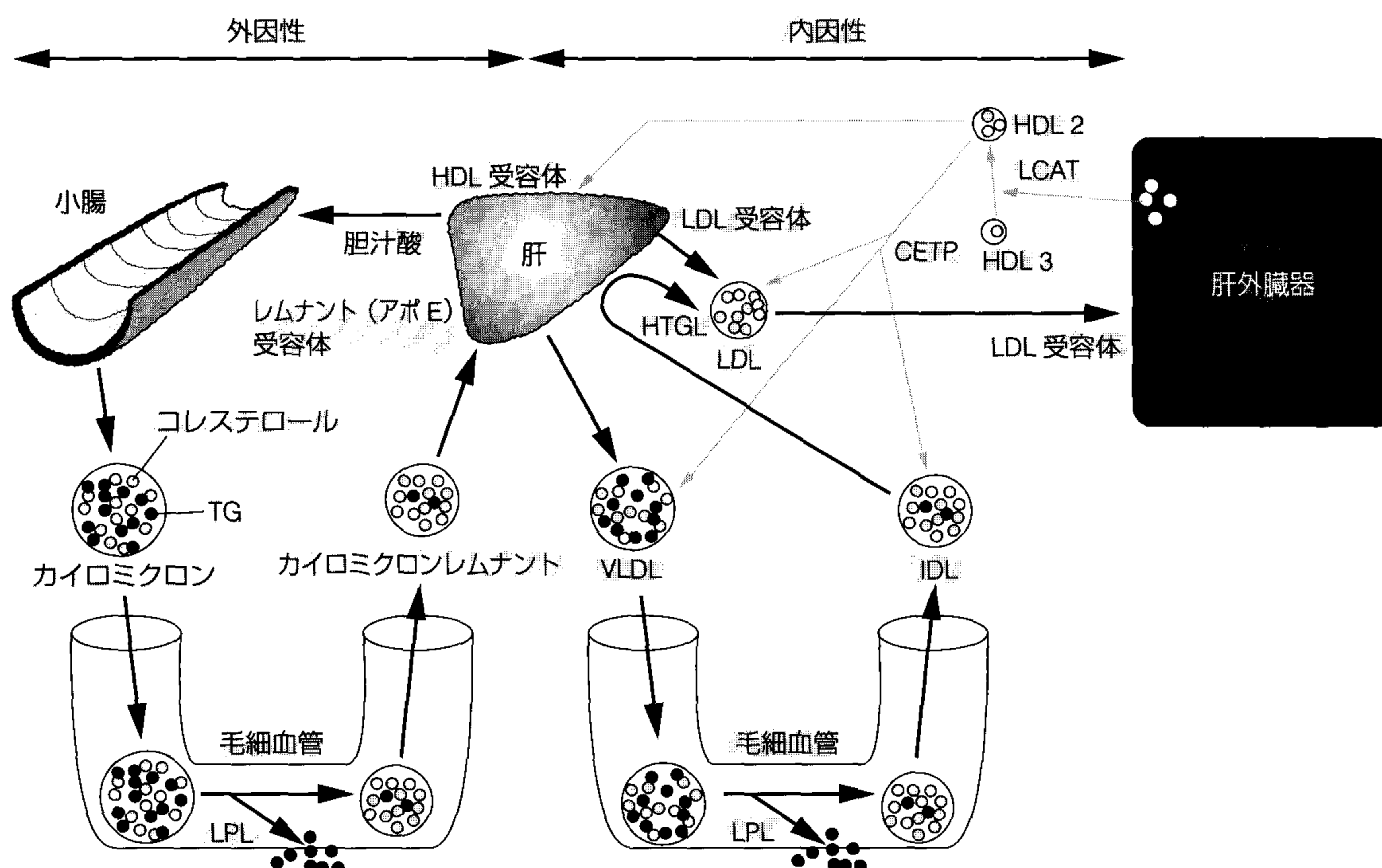
図①に、外因性および内因性脂質の代謝経路を示す。

カイロミクロンは、外因性すなわち食事由来の脂質を運ぶ役割をしている。小腸で吸収されたコレステロールは、小腸粘膜に存在する ACAT (acyl-CoA: cholesterol acyltransferase) のはたらきによりエステル化され、コレステリルエステルとして、トリグリセリドとともにマイクロソーム・トリグリセリド転送蛋白 (MTP) の作用でカイロミクロンを構成する。カイロミクロンは血液に入り、毛細血管壁に存在するリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用で、そのトリグリセリドが加水分解され、エネルギー源として利用されるか、あるいは脂肪細胞に蓄積される。カイロミクロンはトリグリセリドを失い、コレステロールの割合が増してカイロミクロンレムナントとなっていく。カイロミクロンレムナントは肝臓に達し、肝細胞のレムナント受容体 (あるいはアポ蛋白 E 受容

体) を介して取り込まれ、代謝される。

内因性脂質すなわち肝細胞にリポ蛋白として取り込まれたコレステロールの一部、および肝細胞で生合成されたコレステロール、トリグリセリドは、肝細胞にも存在する MTP の作用でアポ蛋白 B 100 を中心として組み込まれ、VLDL の形で血中に分泌される。VLDL もまた毛細血管壁の LPL の作用でトリグリセリドを失い、IDL となる。IDL の一部は LDL 受容体、あるいはレムナント受容体を介して再び肝細胞に取り込まれるか、肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) の作用でさらにトリグリセリドを失い LDL となる。LDL はコレステロールの担体として、全身の細胞に存在する LDL 受容体を介して取り込まれ、細胞にコレステロールを供給する。LDL 受容体は肝細胞に最も多く分布し、この肝細胞の LDL 受容体が血中の LDL 量を調節する役割を果たしている。

肝外組織において過剰量のコレステロールが細胞に取り込まれると、コレステロールは細胞中の ACAT の作用でエステル化され、コレステリルエステル形で蓄積される。ここで HDL が存在すると、細胞内のコレステ



図① 外因性および内因性脂質の代謝経路

外因性すなわち食事由来の脂質がカイロミクロンを形成してカイロミクロンレムナントとなり、肝臓に取り込まれる経路、内因性脂質すなわち肝臓由来の脂質が肝臓から VLDL として分泌され、IDL、さらには LDL となり、肝臓に再び取り込まれ、LDL の一部は肝外臓器のコレステロール源となる経路をしめす。

ロールエステルは、コレステロールエステラーゼの作用で遊離コレステロールとなり、ABCA 1 (ATP-binding cassette transporter A 1) あるいはSR-BI (Scavenger Receptor class B type I) を介して細胞外に引き抜かれ、HDL 粒子に取り込まれる。HDL 粒子中でコレステロールは、LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) の作用によりコレステリルエステルとなり、HDL 粒子中心部に組み込まれ、再び肝細胞に運ばれる。肝細胞は、その細胞表面の HDL 受容体である SR-BI を介して HDL 粒子中のコレステリルエステルを選択的に直接取り込むほか、アポ蛋白 E 受容体でアポ蛋白 E をもつ HDL 粒子を取り込む経路、あるいはコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) の作用で HDL から VLDL や LDL にコレステリルエステルを転送し、それが LDL 受容体を介して取り込まれる経路で HDL 粒子中のコレステリルエステルを取り込む。このような血管壁に蓄積したコレステロールを肝臓に送り戻す (コレステロール逆転送系) はたらきが、HDL の動脈硬化抑制機序の一つと考えられている。

粥状動脈硬化症を引き起こすのは II a, II b および III 型高脂血症である

図①に示した脂質代謝経路のどこかに異常を来し、いずれかのリポ蛋白が血中に増加してくる病態を高脂血症とよぶわけであるが、その病態を増加するリポ蛋白により分類した WHO による高脂血症の表現型分類を表①に示す。これらのうち、粥状動脈硬化症を引き起こす病態は II a, II b, III 型と考えられている。

II a 型高脂血症は LDL の増加によるもので、家族性高コレステロール血症 (familial hyperlipoproteinemia :

FH) に代表される病態である。FH は Goldstein と Brown によりその全容が解明された、若年で虚血性心疾患を発症する代表的な疾患である¹⁾。そのヘテロ接合体は人口 500 人あたり 1 人、また、ホモ接合体は 100 万人に 1 人の割合で存在すると考えられている。この疾患は LDL 受容体の機能的欠損を本態とし、肝細胞が LDL を取り込めないために血中 LDL の増加を来すものである (図②)。若年発症の粥状動脈硬化症、腱および皮膚の黄色腫、角膜輪を特徴とする病態を呈する。

このような病態は、食事性のコレステロール過剰摂取時にも認められる (図② C)。すなわち、小腸から吸収されたコレステロールはカイロミクロンレムナントとして肝臓に取り込まれ、肝細胞中のコレステロール含量が上昇する。これにより、VLDL 分泌が亢進すると同時に LDL 受容体の発現が抑制される。このため血中に LDL が停滞し、高 LDL 血症を引き起こすのである。

II b 型高脂血症では、VLDL, LDL が増加することにより高コレステロール血症、高トリグリセリド血症を来す。病因としては、LDL 受容体異常など LDL の異化の低下に VLDL の合成亢進あるいは VLDL 異化の低下が加わって発症すると考えられている。

III 型高脂血症は、外因性のカイロミクロンレムナントおよび内因性の IDL が増加し、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症を呈する。これらレムナントリポ蛋白は、粥状動脈硬化症を促進することが知られている。レムナントリポ蛋白の構造アポ蛋白であるアポ蛋白 E 遺伝子は本来、正常でも多くの多形性を認める遺伝子で、アイソフォーム E 2, E 3, E 4 に分類される。そのうち E 2 はアポ蛋白 E 受容体や LDL 受容体との結合能が低い。このため、アポ蛋白 E 2 のみしかもたないホモ接合体 (E 2/2) 患者ではレムナントの処理が悪く、III 型高脂血症

表① 高脂血症の表現型による WHO 分類

血中総コレステロール値およびトリグリセリド値から増加しているリポ蛋白分画を決定し、I 型から V 型に分類する。これらのうち粥状動脈硬化症を引き起こす病態は、I a, II b および III 型と考えられている。

表現型	I 型	II a 型	II b 型	III 型	IV 型	V 型
増加するリポ蛋白	カイロミクロン	LDL	LDL, VLDL	β-VLDL	VLDL	VLDL, カイロミクロン
T-Chol.	~	↑↑↑	↑↑	↑↑	~	↑
TG	↑↑↑	~	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑

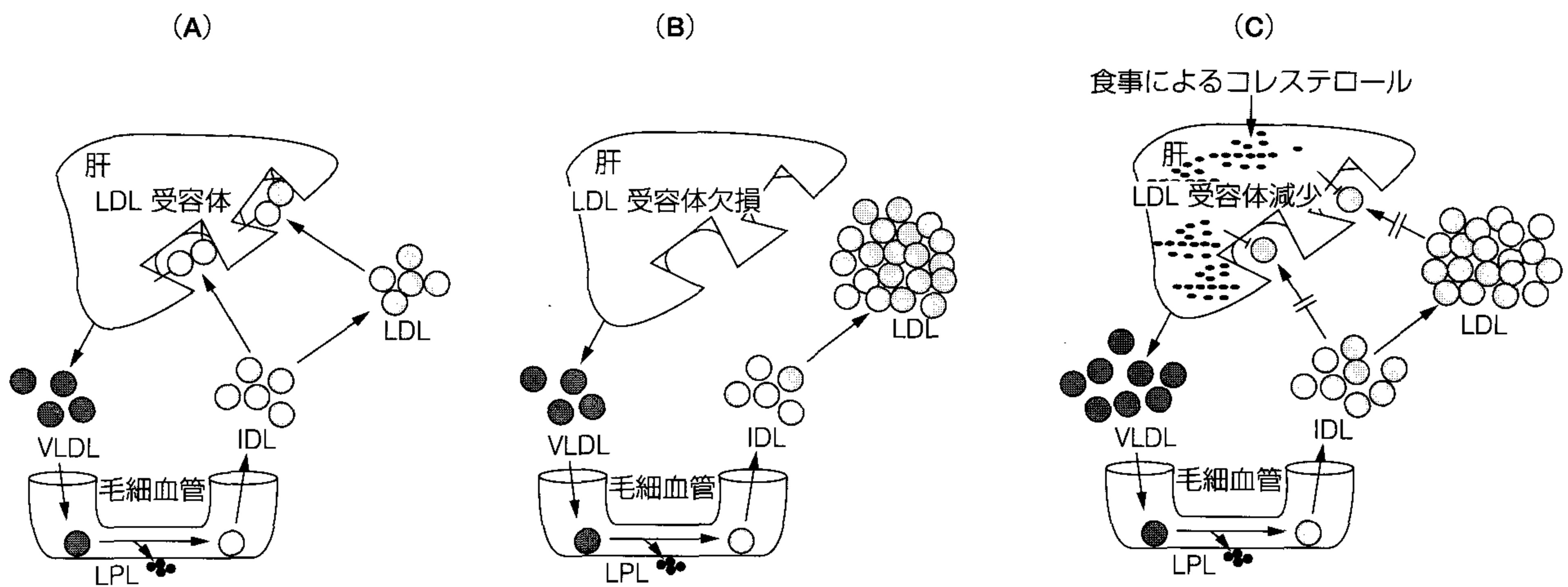


図2 FHおよび高コレステロール食時の高LDL血症の病態 (Brown MS *et al*, 1986¹⁾より改変引用)
 正常(A)に対し, FHではLDL受容体の欠損のため, IDL, LDLを肝臓に取り込むことができないために高LDL血症を呈する(B). また, 高コレステロール食を摂取すると肝細胞内コレステロール含量の増加によりVLDLの分泌が増加するうえにLDL受容体の発現が抑制され, 十分にIDL, LDLを取り込むことができなくなり, 高LDL血漿を呈する(C).

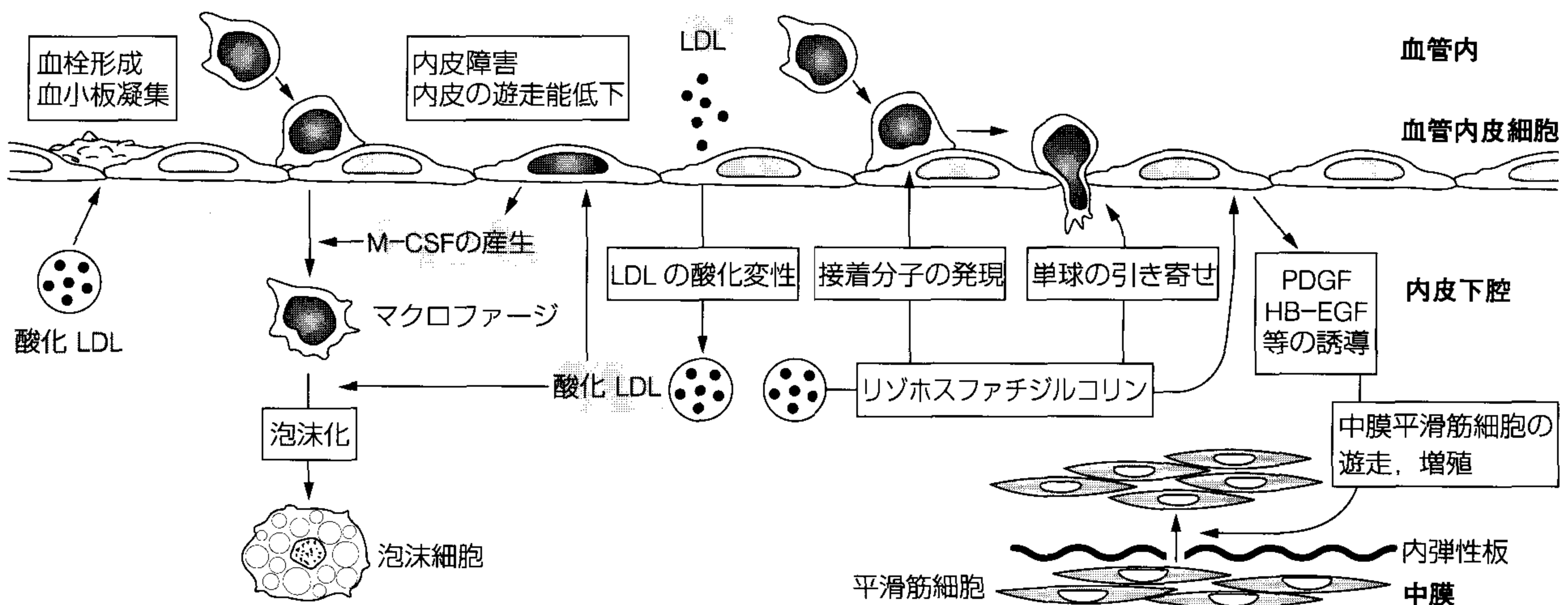


図3 高脂血症が粥状動脈硬化症を引き起こす機構

の病態を呈すると考えられる。

粥状動脈硬化症はマクロファージの泡沫化からはじまる

図3に示すのは高脂血症が粥状動脈硬化症を引き起こす機構である。

血清中のLDL, VLAL, レムナント(IDL)が増加するような脂質代謝異常があると:

1) 血管内皮細胞の機能障害が生じ, 血管壁に単核白血球が接着しやすくなる。接着した単核白血球は内皮細胞

胞下へ侵入し, マクロファージに分化する。

2) 一方, 血管内皮細胞の機能が障害されると, 血中のLDLやレムナントといった比較的大きな粒子が内皮下に滲入しやすくなる。血管内皮下においてLDLは酸化変性を受けて, 酸化LDLとなる。

3) 血管内皮下でマクロファージは酸化LDL, あるいはレムナントをそれぞれスカベンジャー受容体, レムナント受容体を介して取り込み, 泡沫細胞となる。

4) これらの過程でさまざまな細胞増殖因子が分泌され, 血管平滑筋細胞が中膜層から内膜層へと侵入して増殖する。この結果, さまざまな細胞により構成される複

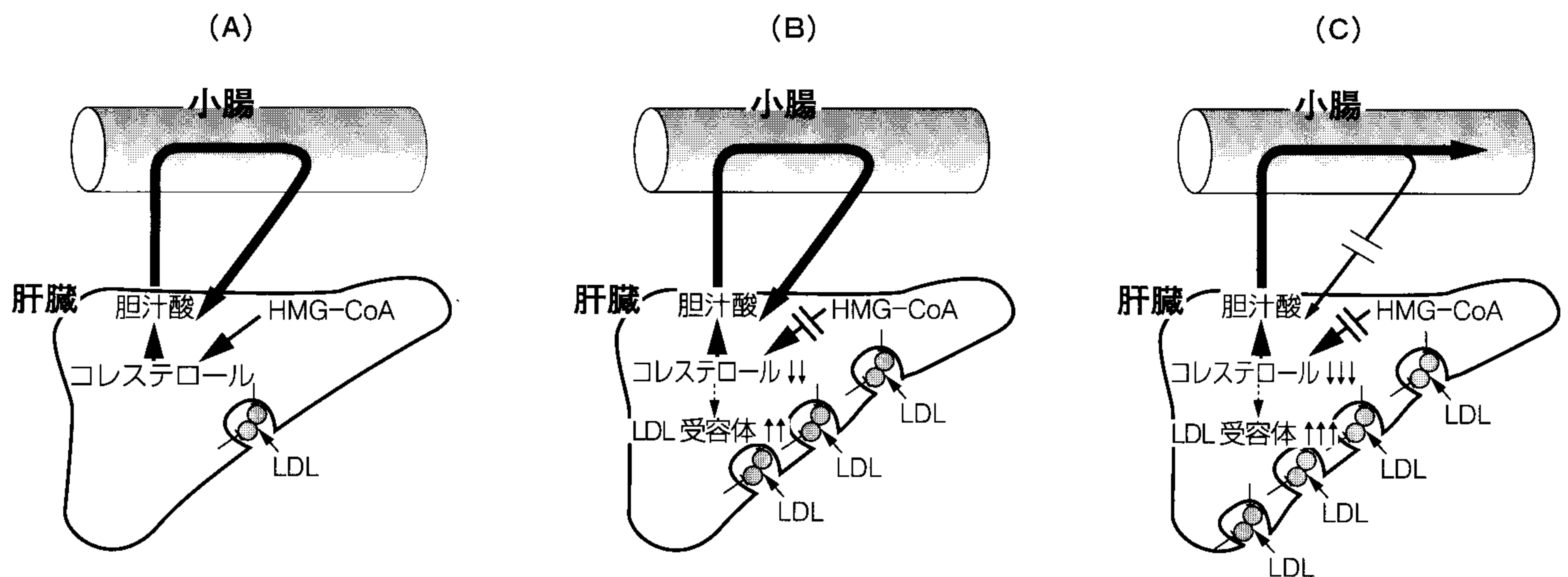


図4 HMG-CoA還元酵素阻害薬の作用機序 (Brown MS *et al*, 1986¹⁾より改変引用)
 HMG-CoAリダクテースの阻害によりメバロン酸合成以下のコレステロール合成が抑制されるため、細胞内コレステロール含量が低下し、細胞表面のLDL受容体発現が増加する(B)。さらに、胆汁酸結合レジンの併用により小腸からの胆汁酸再吸収が阻害される結果、LDL受容体発現増加作用が促進される(C)。

雑な動脈硬化病変が形成されるのである。

一方、HDLは末梢に蓄積したコレステロールを引き抜き肝臓へと運ぶいわゆるコレステロール逆転送系にはたらくとともに、HDL粒子自体が抗酸化作用や抗凝固作用をもち、動脈硬化に対する防御因子としてはたらく。

脂質代謝経路のさまざまな分子が動脈硬化症治療の標的分子として研究されている

動脈硬化症治療の標的分子となりうるものとして、①小腸粘膜のACAT、②肝細胞のレムナント受容体、③肝細胞のMTP、④肝細胞のLDL受容体、⑤マクロファージのABCA1およびSR-BI、⑥CETP、⑦肝細胞のSR-BI、⑧マクロファージスカベンジャー受容体、⑨各種増殖因子、サイトカインが考えられる。

小腸粘膜においてACATを阻害すれば、食事性のコレステロール吸収を抑制し、外因性コレステロールの上昇を防ぐことができると考えられるため、ACAT阻害薬が開発されている。しかしながら、末梢細胞のACATの阻害がどのような影響をもつかも含めて、今後の検討が期待されている。

小腸、肝細胞に存在するMTPはそれぞれカイロミクロン、VLDLの合成に関与し、この分子もまた高脂血症、動脈硬化症の治療標的と考えられる。しかしながら、肝細胞におけるMTP阻害により脂肪肝が引き起こされる

ことが報告されており、小腸特異的にこの分子を阻害する薬剤の開発が進められている。

肝臓におけるLDL受容体の発現を増加させることにより血中LDLを低下させるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は、現在もっとも一般的に使用されているコレステロール降下薬である。この薬剤は、コレステロール生合成経路の律速段階酵素であるHMG-CoA還元酵素を競合阻害することにより、肝細胞におけるコレステロール新生を抑制し、細胞内コレステロール含量の低下を来し、細胞表面へのLDL受容体発現を増加させる(図4)。この細胞内コレステロール含量によるLDL受容体発現調節は、ステロイド調節エレメント(SRE)およびSRE結合蛋白(SREBP)による転写調節機構によるものと考えられ、このSRE、SREBPも動脈硬化症治療の標的分子となりうる。

ABCA1は家族制HDL欠損症、タンジール病の責任遺伝子として1999年に同定された分子で^{2)~4)}、マクロファージからのHDLによるコレステロール引き抜きに関与している。このマクロファージからのコレステロール引き抜き受容体であるABCA1を活性化することにより、動脈硬化病変形成抑制さらには病変退縮を誘導できると考えられる。

ABCA1遺伝子発現はレチノイドX受容体(RXR)や肝X受容体(LXR)による調節を受けており、レチノイドのようなこれら受容体の結合物質を投与する

ことにより、ABC1 遺伝子発現が活性化されることが明らかにされている。さらに、フィブラート系薬剤が核内受容体 PPAR を介して ABCA1 の発現を増加させることが報告されている。

CETP は約 70 KDa の糖蛋白で、おもに HDL 粒子に存在する。コレステリルエステルを蓄えた HDL2 がアポ蛋白 B を構成アポ蛋白とする超低比重リポ蛋白 (VLDL) や低比重リポ蛋白 (LDL) と接触すると、この CETP のはたらきで中性脂肪と引き替えにコレステリルエステルを引き渡す。コレステリルエステルを受け取った VLDL や LDL はやがて肝細胞に LDL 受容体を介して取り込まれ、これによりコレステロール逆転送系が成立する。

血清 HDL コレステロール値と冠動脈疾患発症には負の相関関係があることから考えると、CETP 欠損症患者の高 HDL 血症は動脈硬化に防御的にはたらき、この分子を阻害することが動脈硬化症治療につながる可能性が示唆される。しかしながら、Hirano ら⁵⁾の Int 14 A 変異患者が 4 人に 1 人と極めて高い率で集積している地域の疫学調査報告では、血清 HDL コレステロール値が 70 mg/dl 以上の群では心電図上虚血性変化の認められる率と血清 HDL コレステロール値との間に正の相関があること、血管造影などで虚血性心疾患が診断された患者の CETP 遺伝子異常保有率が対象健常者群にくらべて明らかに高かったこと、80 歳以上の高齢者群で高 HDL コレステロール血症および CETP 遺伝子異常を有する率が有意に低かったことが明らかにされた。また、CETP 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの検討でも動脈硬化を起こしやすいことが報告されている⁶⁾。これに対し、Okamoto ら⁷⁾は CETP 阻害薬の動脈硬化病変形成に対する影響を高コレステロール食投与ウサギで検討し、CETP 活性を抑制することで動脈硬化病変形成も抑制されることを報告している。このように CETP の動脈硬化病変形成に対する影響は未だ不明な点が多く、今後の研究が期待されるところである。

SR-BI は 1994 年に Krieger らによって変性 LDL 受容体として発見された分子で、HDL と高い親和性をもって結合し、HDL 粒子からのコレステリルエステルの選択的取り込みに関与する HDL 受容体であることが

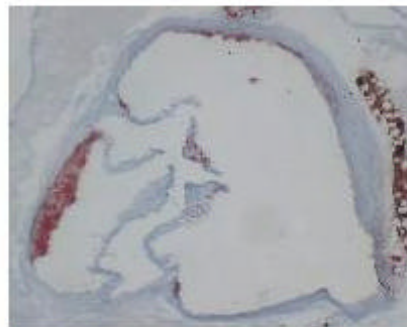
明らかになった⁸⁾。SR-BI はマウスにおいて副腎や卵巣、精巣といった HDL をコレステロール源として利用していると考えられる臓器および肝臓において発現している。アデノウィルスを用いたマウス SR-BI 過剰発現実験において、HDL コレステロール値の著明な低下が認められ⁹⁾、さらに、SR-BI 欠損マウスでは HDL コレステロール値の増加、HDL 粒子サイズの増加が認められた¹⁰⁾。また、Wang ら¹¹⁾およびわれわれ¹²⁾の SR-BI 肝臓特異的過剰発現トランスジェニックマウスにおいては、HDL コレステロール値の低下、HDL 粒子サイズの低下、血中 HDL 代謝の亢進が認められ、この受容体が肝臓における HDL 粒子からコレステリルエステルの選択的取り込みに実際に関与していることが明らかになった。

さらに、SR-BI 肝臓特異的過剰発現トランスジェニックマウスでは血清 HDL コレステロール値は著明な低下を示すにもかかわらず、マウス大動脈起始部粥状動脈硬化病変面積は明らかに減少することが認められた (図 5)¹³⁾¹⁴⁾。

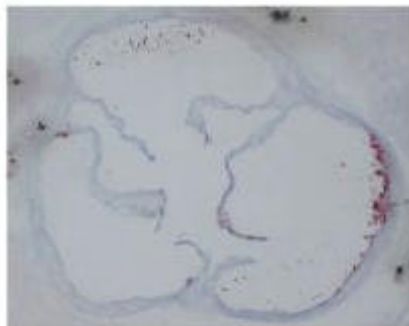
さらにわれわれの実験系では、肝臓における SR-BI 発現量が野生種マウスのそれぞれ 2 倍および 10 倍以上という 2 系統のトランスジェニックマウスを樹立し、検討している (図 5)。SR-BI を 2 倍過剰発現するマウス (図 5 中の Low SR-BI/Apo B) では、血清 HDL コレステロール値はコントロール群 (図 5 中の Apo B) の約 60% に低下するにもかかわらず著明な粥状動脈硬化病変抑制が認められたのに対し、10 倍以上発現すると血中 HDL コレステロールはほぼ消失して動脈硬化症抑制作用が認められないことが明らかになった (図 5 中の High SR-BI/Apo B)。これは HDL がコレステロール逆転送系の担体としての抗動脈硬化作用のほか、HDL 粒子そのものが必要とされる抗動脈硬化作用、たとえば抗酸化作用や抗凝固作用も少なからず機能しているためと考えられる。これらのことから、SR-BI の肝臓における発現を生理的範囲内で増加させることがコレステロール逆転送系を活性化し、動脈硬化症を抑制する新しい治療法につながると考えられる。

一方、マクロファージにおいて SR-BI は ABCA1 同様、HDL による細胞内コレステロール引き抜きにも関与していると考えられ、マクロファージにおいてもこの

Apo B



Low SR-BI/Apo B



High SR-BI/Apo B

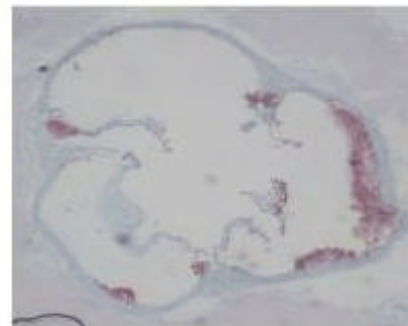


図5 SR-BI 肝特異的過剰発現トランスジェニックマウスの動脈硬化病変
大動脈起始部, 大動脈弁直上の Oil-red-O 染色. Apo B: コントロール, Low SR-BI/Apo B: 約 2 倍の過剰発現マウス, High SR-BI/Apo B: 10 倍以上の過剰発現マウス.

分子が動脈硬化症治療の標的分子となると考えられる。

さらに、肝細胞において SR-BI が細胞膜上で安定して発現するのに必要な蛋白 CLAMP が池本らにより同定され¹⁵⁾、この分子の欠損マウスでは血清コレステロール値の上昇が観察されている¹⁶⁾ことから、CLAMP もまた動脈硬化症治療の標的分子であると考えられる。

おわりに

分子生物学の進歩とともに脂質代謝経路、とくに長年不明な点が多かった HDL によるコレステロール逆転送系の全容が明らかになってきて、より効果的な動脈硬化症治療法の標的分子が明らかになってきた。今後、ヒトゲノムの解析が進むとともにこれら標的分子の調節機構も明らかにされ、さらに有効な薬剤の開発が期待される。



文 献

- 1) Brown MS *et al* : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232 : 34-47, 1986
- 2) Brooks-Wilson A *et al* : Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 22 : 336-345, 1999
- 3) Rust S *et al* : Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 22 : 352-355, 1999
- 4) Bozioch M *et al* : The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 22 : 347-351, 1999
- 5) Hirano K *et al* : Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by

- CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 : 1053-1059, 1997
- 6) Kuivenhoven JA *et al* : Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 : 560-568, 1997
- 7) Okamoto H *et al* : A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 406 : 203-207, 2000
- 8) Acton S *et al* : Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 271 : 518-520, 1996
- 9) Kozarsky KF *et al* : Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature* 387 : 414-417, 1997
- 10) Rigotti A *et al* : A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 12610-12615, 1997
- 11) Wang N *et al* : Liver-specific overexpression of scavenger receptor BI decreases levels of very low density lipoprotein Apo B, low density lipoprotein Apo B, and high density lipoprotein in transgenic mice. *J Biol Chem* 273 : 32920-32926, 1998
- 12) Ueda Y *et al* : Lower plasma levels and accelerated clearance of high density lipoprotein (HDL) and non-HDL cholesterol in scavenger receptor class B type I transgenic mice. *J Biol Chem* 274 : 7165-7171, 1999
- 13) Arai T *et al* : Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J Biol Chem* 274 : 2366-2371, 1999
- 14) Ueda Y *et al* : SR-BI transgenics : Relationship between expression levels and atherogenesis. *J Biol Chem* 275 : 20368-20373, 2000
- 15) Ikemoto M *et al* : Identification of a PDZ-domain-containing protein that interacts with the scavenger receptor class B type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 6538-6543, 2000
- 16) Kocher O *et al* : Targeted disruption of the PDZK1 gene by homologous recombination. *Mol Cell Biol*. 23 : 1175-1180, 2003

UEDA Yukihiro

うえだ・ゆきひろ

1959年、和歌山県生まれ。

1984年、山口大学医学部卒業。

1988年、京都大学大学院医学研究科内科学修了。

1994～1999年、カリフォルニア大学ローレンスバークレー国立研究所ヒトゲノムセンター研究員。

1999年～現職。

専門：循環器病学、動脈硬化学。

研究テーマ：脂質代謝。