

Vascular Street

速報

欧州心臓病学会 (ESC) 2016

Is HDL atheroprotective? Current controversies.
Dysfunctional HDL in atherothrombosis

朔教授、ローマでの欧州心臓病学会 (ESC) シンポジウムで講演



演者 Prof. K. Saku

はじめに

今年の欧州心臓病学会 (ESC) は 32,000 人が集まる世界最大規模の心臓病の学会になった。欧州はすばらしくヒートアップしている。アメリカの心臓病学会よりはプレステージアスだ。冠動脈硬化の原因分析として様々な研究があるが、HDL 代謝は普遍的に研究者の興味をひく。HDL-C は本当に増加していいのだろうか？治療のターゲットにしていいのだろうか？LDL とは本質的に異なる。福岡大学病院でも数種類の HDL-C 増加薬の臨床治験が行われたが、多くが失敗に終わった。だからこそ、終結のない研究テーマである。Village 1 の大ホールで行われた。John Kastelein 教授と朔教授が主導したシンポジウムを紹介したい。

すべての細胞はコレステロールを合成する。末梢細胞に蓄積されたコレステロールは細胞内では分解されず、HDLによって肝臓に運ばれ処理される。この輸送系をコレステロール逆転送系と呼び、HDLの主たる役割である。反対に肝臓で合成されたコレステロールはLDLによって末梢細胞に運ばれるが、これをコレステロール前方輸送という。コレステロールの逆転送と前方輸送はバランスをとっており、生体内でコレステロールの動的平衡を保っている。つまり、いつ血液中のコレステロールを測定してもほぼ一定の値を示しているわけで、作られた分だけ捨てられ、捨てられた分だけ作られる。動的平衡とはそのことである(図1)。

さて、HDLは量よりは機能であることが最近注目を浴びている。コレステロールを細胞外へ引き出す能力を測定できるようになった。コレステロールイーフラックスキャパシティ(CEC: Cholesterol Efflux Capacity)といて、様々な病態で測定している。冠動脈にステントを留置した安定狭心症患者は、9ヶ月後にも冠動脈造影をして狭窄病変を確認するが、CECが高い人はステント内再狭窄が生じない。CECを3分位に分けてみると、高い群は低い群と比較して、遅発性にステント内再狭窄が少ないことを報告した(図2)。さらに冠動脈内

超音波検査においても冠動脈プラークの脂質量とHDLの炎症マーカー(HII: HDL inflammatory index)が逆相関することを報告した。つまり、HDLも環境や構成成分によって抗炎症的になったり、前炎症的になったり様変わりする性質があるが、HDLの炎症環境が優位になってくるとむしろ動脈硬化を惹起する。従って、冠動脈プラークの脂質含有量とHIIに正の相関が認められた。

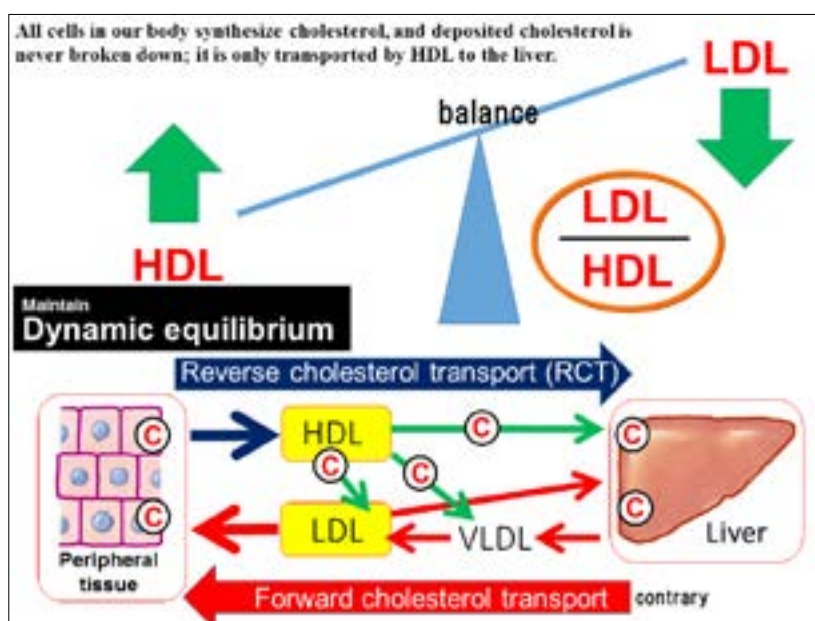


図1

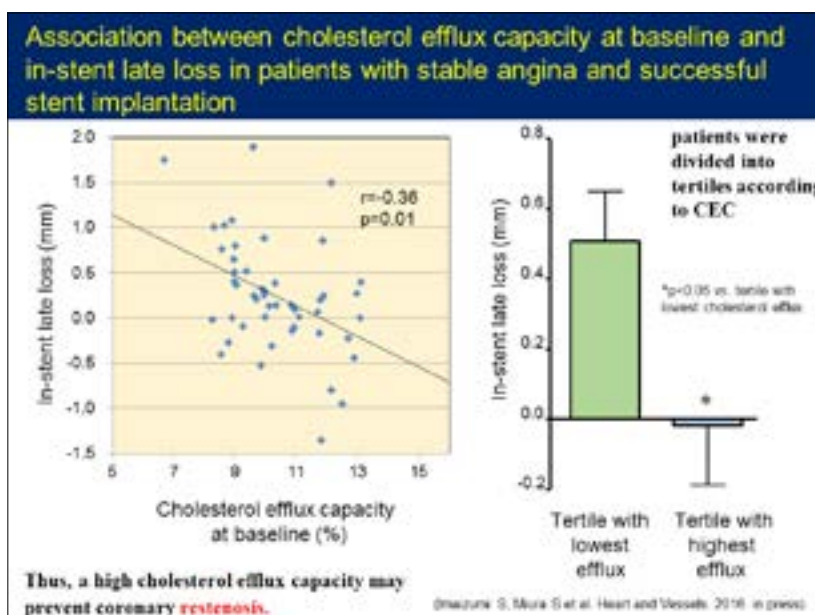


図2

HDL の主要な蛋白であるアポ A-I を注入すると動脈硬化が退縮する研究を以前からしていた。アポ A-I のフルレングスを合成するのは手間と費用がかさむが、それを模倣したペプチドなら同様な効果が期待できる。そこで、アポ A-I に類似した短鎖のペプチドで細胞からのコレステロール搬出能が優れているペプチド構造を決定

した。福岡大学の名前をつけた FAMP: Fukuoka University apo A-I Mimetic Peptide である(図3)。動脈硬化惹起性マウスに投与すると50%程度の動脈硬化が退縮した。しかし、そのペプチドが本当に脂質コアに入り込んでコレステロールを搬出しているのだろうか? 本当に脂質コア (lipid burden) に入り込んで脂質搬出を起こすなら、そのペプチドに放射線標識すると逆に動脈硬化のイメージングができるかもしれない。つまり HDL のコレステロール搬出機能を利用した動脈硬化イメージングが可能になると仮説を立てた。FAMP に金属のキレーターである DOTA を付け、ガリウムで標識した Ga-DOTA-FAMP を家族性高コレステロールのモデル動物である WHHL ウサギに注入するとき綺麗な動脈硬化イメージングが可能になった(図4)。

従って、次の HDL 研究の展開であるが、人の動脈硬化治療薬としての開発が必要であるが、その前に人の動脈硬化をイメージングを確実に証明する必要がある。実験動物による拡張型単回静脈内投与毒性試験が終了したので、人における微量単回イメージングを治験としてのセットアップを現在行っている途中である。

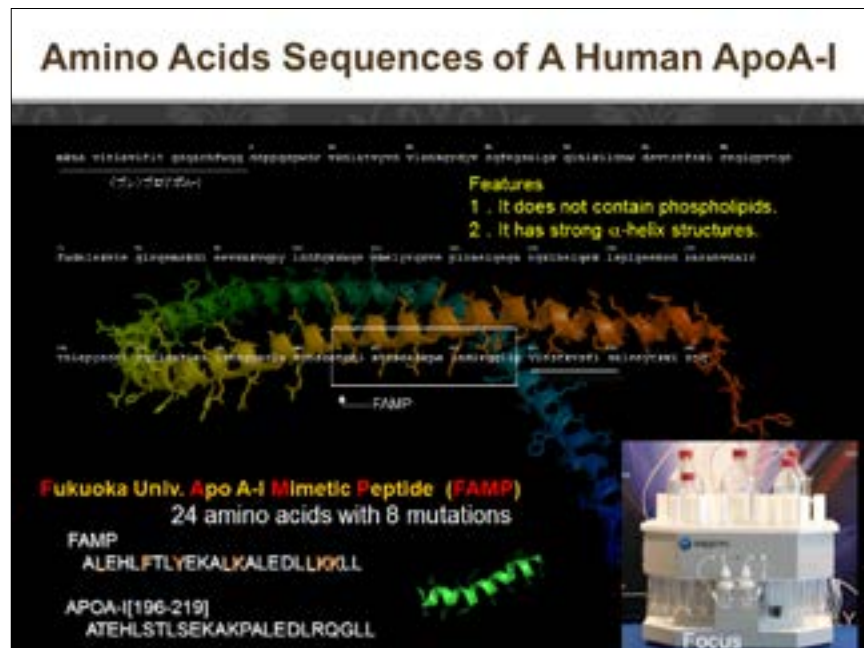


図 3

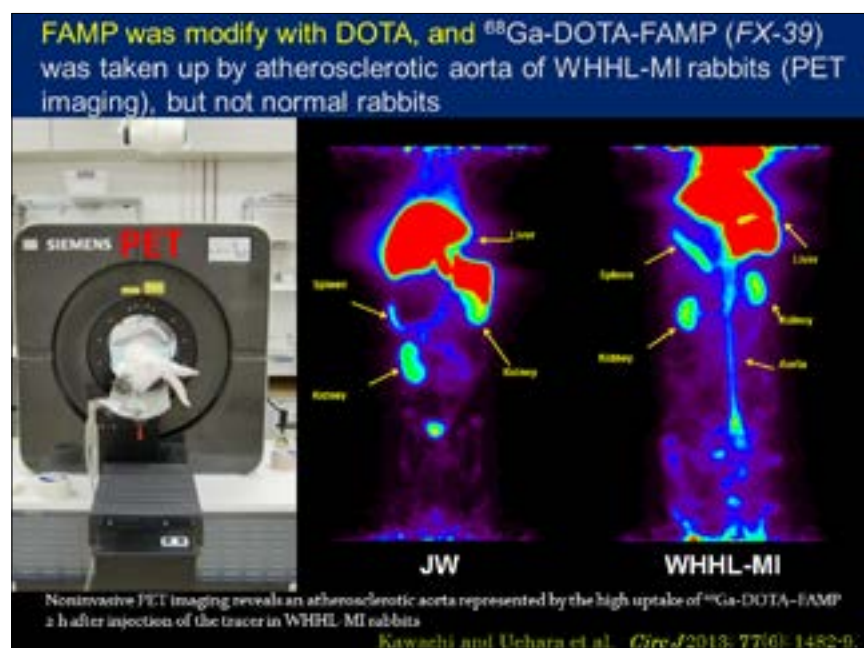


図 4

ローマカンファレンス (Team Fighting against Heart Disease)

福岡大学の「Team Fighting against Heart Disease」は、毎年ESCの開催に合わせて各地で研究会を開催している。今年はイタリア、ローマで、オーストラリアのStephen J Nicholls 教授を招いて行った。HDL治療に関する様々な臨床研究の紹介があった。また、HDL-C増加薬 Evacetrapib の東洋人のデータ分析に関するディスカッションもあったが、このような研究会を通して学べる多くのことがある。




TFHD Conference
Team Fighting Heart Disease
in Rome

Date: August 28th, Rome, 17:00 to 19:00
Meeting place: Hotel del Borgognoni
Via Veneto 125 - 00187 Rome - tel +39 06 47894220

Session 1 **Chairman** Prof. Keijiro Saku
17:00~17:25 Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine
「HDL function and Fukuoka Univ. ApoA-I Mimetic Peptides (FAMP)」
Satoshi Imazumi, MD, PhD
Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine

Session 2 **Chairman** Prof. Keijiro Saku
17:25~18:00 Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine
「Targeting Lipoproteins and Atherosclerotic Plaque – Insights from Imaging」
Stephen J Nicholls, MBSS, PhD
Deputy Director and Heart Health Theme Leader
at the South Australian Health & Medical Research Institute (SAHMRI)
National Health and Medical Research Council (NH&MRC) Principal Research Fellow
Professor of Cardiology, University of Adelaide

Discussion
Satoshi Imazumi, MD, PhD Fukuoka University, Cardiology, Japan
Takafumi Sakamoto, MD, PhD Kyushu University, Cardiology, Japan
Keita Saku, MD, PhD Kyushu University, Cardiology, Japan
Yoshinari Uehara, MD, PhD Fukuoka University, Cardiology, Japan
Stephen J Nicholls, MBSS, PhD SAHMRI, Heart Health Theme, Australia
Keijiro Saku, MD, PhD Fukuoka University, Cardiology, Japan

主催：福岡ヘルスケアセンター 後援：FACF, 九州大学医学部附属病院, NPO法人臨床応用科学



Prof. Saku's Commentary

United Kingdom が最近 EU から離脱した。しかし、そんな政治的な問題とは関係なく多くの臨床研究が進んでいる。毎年、恒例になった、Fukuoka University, Team Fighting against Heart Disease の研究会、今年は企画しないのかと数名の外国の先生方から連絡が来るのが面白い。今回はオーストラリアから3名の先生方をお招きした。来年のESCはバルセロナである。