

動脈硬化性疾病予防のための脂質管理について: TG とHDL の意義

著者	稲津 明広
雑誌名	更年期と加齢のヘルスケア = The journal of the Society of Health Care for Menopause and Aging
巻	9
号	2
ページ	320-324
発行年	2011-02-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/46372

動脈硬化性疾患予防のための 脂質管理について—TG と HDL の意義

Lipid regulation for the prevention of atherosclerotic
vascular disease—Role of TG and HDL

稲津 明広

(金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学講座)

Akihiro INAZU

Professor, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, 920-0942

概要 閉経前女性の低 TG 血症, 低 LDL コレステロール血症, 高 HDL コレステロール血症など血清脂質の特徴が示されているが, 脂質異常症と動脈硬化リスクに関する疫学調査は本邦で十分でなかった. 近年, 明らかになった動脈硬化リスクファクターの性差を概説し, ホルモン補充療法 (HRT) の可能性とその問題点を脂質代謝・動脈硬化症の観点から述べる. HRT のエストロゲン作用として TG 亢進はむしろ動脈硬化惹起性と考えられる. 本邦女性は肝性リパーゼ遺伝子多型の分布から肝性リパーゼ活性が低い可能性が高いことを踏まえて, TG-リッチ リポ蛋白(カイロミクロン, VLDL)の水解障害により, コレステロールリッチなレムナントが増加しないように, 食事の脂肪摂取を制限することが必要である. また, より低用量のエストロゲン製剤または経皮吸収薬による HRT で TG 代謝を停滞させずに, 血管に対する効果を示すエビデンスの蓄積を本邦において期待したい. (更年期と加齢のヘルスケア 9: 320—324, 2010)

キーワード Estrogen, High density lipoprotein, Triglyceride-rich lipoprotein, Remnant lipoprotein, Hepatic lipase

はじめに

本邦の疫学調査においても心血管病の危険因子に性差が指摘されているが, これまで脂質異常症の診断と治療において必ずしも性差は重要視されてこなかった. 本稿では国内外のエビデンスを紹介し, これからの性差医療の可能性について展望する.

血清脂質・リポ蛋白検査の現状

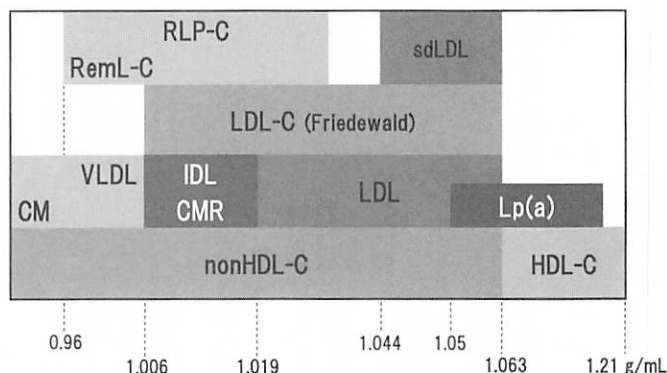
リポ蛋白検査は超遠心分析, アガロース泳動, アクリルアミド泳動から HPLC 分析やホモジニアス直接法に移行しつつある. 最近では直接法による LDL-C やレムナントコレステロールの疫学調査も行われつつある. その結果, 従来行われた多くの疫学調査は Friedewald 式による LDL-C とヘパリンマンガン沈殿法による HDL-C によるものであり, 測定方法を変更することにより測定

第 9 回更年期と加齢のヘルスケア学会神奈川支部会 (2010 年 7 月 18 日 横浜開催) 特別講演にて発表

【受付日】2010 年 7 月 23 日 【受領日】2010 年 9 月 10 日

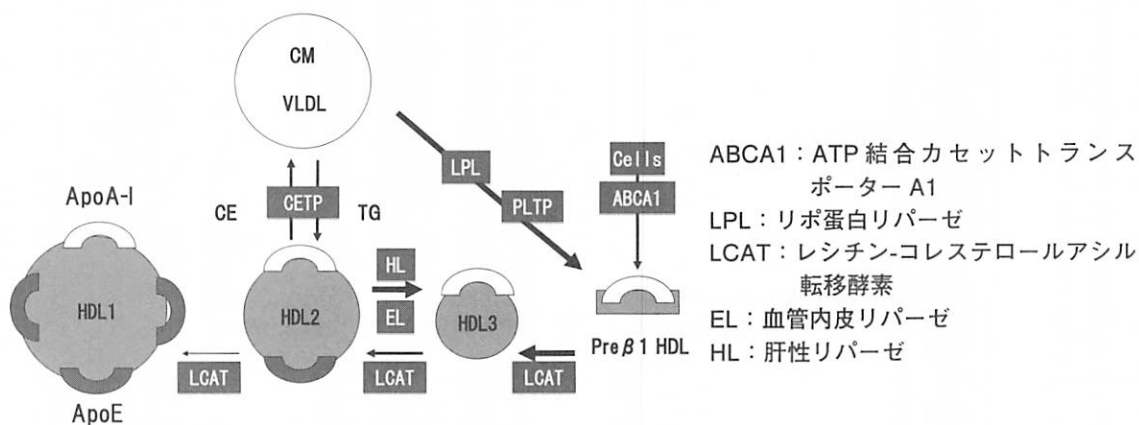
【別刷請求先】稲津明広 金沢大学 医薬保健研究域保健学系 病態検査学講座教授

〒920-0942 石川県金沢市小立野 5-11-80



RemL-C：レムナントコレステロール
 測定の方法
 sdLDL：小粒子高比重LDL
 VLDL：超低比重リポ蛋白
 IDL：中間比重リポ蛋白
 CMR：カイロミクロンレムナント
 RLP-C：レムナント様粒子コレステロール

図1 リポ蛋白検査法の比較



ABCA1：ATP結合カセットトランス
 ポーターA1
 LPL：リポ蛋白リパーゼ
 LCAT：レシチン-コレステロールアシル
 転移酵素
 EL：血管内皮リパーゼ
 HL：肝性リパーゼ

図2 HDL粒子リモデリングと関連した生理活性

項目の診断的価値や疾患発症予測的中率が保たれるか否かが議論されている (図1)。

直接法試薬においても多種類が用いられており、HDL-C測定においてはApoE-rich HDLの反応性が問題であるし (図2)、LDL-CにおいてはIDLやカイロミクロン (CM) レムナントの計り込みが試薬間差となり、高TG血症のサンプルでの精度が問われているところである¹⁾。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007) における女性の取り扱い

NIPPON DATAからは、コレステロールによる冠動脈性心疾患リスクは、男性で240mg/dL、女性で260mg/dL以上で上昇する²⁾。1,925例におけるAMI危険因子の性差をまとめたデータからは、女性で喫煙と糖尿病によるリスク亢進が指摘

されている。これら危険因子はレムナントなどTG代謝との関連が高いことが知られている。一方、コレステロール \geq 220mg/dLまたは脂質低下薬服用を定義とする高コレステロール血症は女性では有意な指標ではない (男性1.480 vs 女性0.891)³⁾。nonHDL-Cは総コレステロールからHDLコレステロールを差し引いた値でVLDL-IDL-LDLとLp(a)およびカイロミクロンレムナントのコレステロールを含む値であるが、最近、Nodaらは茨城県の研究でnonHDL-C \geq 180mg/dL以上で $<$ 100に比較して2倍の心臓死のリスクを報告しているが、女性ではそのような関係は認められなかったとしている⁴⁾。このように、本邦で女性ではLDLを主体とするコレステロールのリスクは弱いようである。

欧米においても女性の虚血性心疾患の特徴とし

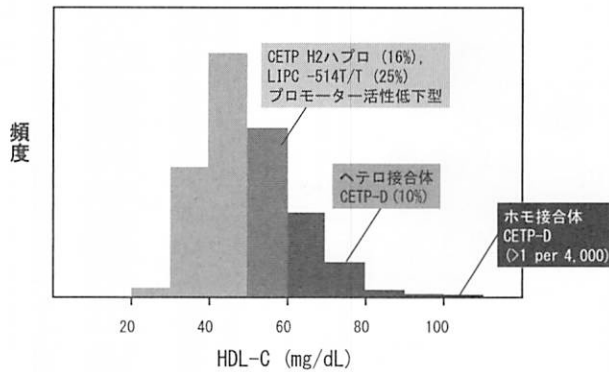
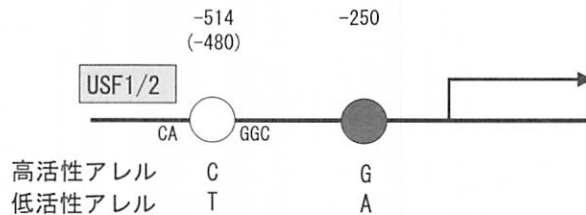


図3 本邦における血清 HDL コレステロール値の遺伝的背景



- 480CC遺伝型でIMTが肥厚する (Rundek, 2002)
- 低活性アレルの男性でCADリスクが低下する (de Andrade, 2004)
- 480TT遺伝型でMIリスクが低下する (McCaskie, 2006)
- 低活性アレルを有する頸動脈内膜摘除術施行例でIMTが進展する (Zambon, 2006)

図4 肝性リパーゼ遺伝子プロモーター多型のリスク

て、心臓突然死が多く、器質性狭窄が少ないが、症状が重く、心機能障害が強く、転帰が不良であることが指摘されている。女性では高トリグリセリド血症や糖尿病がより強いリスクであることが報告されている。さらに高感度CRPは他の危険因子とより相乗効果を示すことが挙げられる。虚血原因として、女性では冠動脈スパズム、心筋内細小動脈障害や血管内皮障害を伴う場合が多いと述べられている⁵⁾。

本邦の脂質値の特徴はHDLが高値であることである(図3)。コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損のヘテロ接合体が一般人の10%と高頻度であり、また、肝性リパーゼ活性低下を示すプロモーター領域のSNPは欧米の3倍であり、平均として数mg/dL程度HDLコレステロールが高値であると考えられる(図4)。

沖縄と滋賀の研究で女性の心筋梗塞の発症率は男性の1/5程度である。また、一般に女性は心血

管病の罹患率は男性に比べ10年遅れている。こうした男女差は2008年に日本動脈硬化学会からレポート報告されている⁶⁾。

今後、閉経後の心血管病の危険因子を年齢別に評価する研究やホルモン補充療法(HRT)の早期施行例での心血管病の一次予防効果などエビデンスの蓄積があれば、スタチンなどの脂質低下薬以外の治療法として、HRTが再度、見直される可能性もあると考える。

脂質代謝の性差と生活習慣

生物学的な酵素活性の性差を踏まえてリポ蛋白代謝の性差を考察してみるとHDLに関連した生理活性で性差が認められることが多い(表1)。エストロゲンによるLDLレセプター亢進が女性における低TG、低LDLの説明因子と考えられるが⁷⁾、肝HDLレセプターであるSR-BIの低下も報告されている⁸⁾。

表1 HDL 関連酵素・転送蛋白の性差とリポ蛋白表現型

	転送蛋白, 酵素, レセプター				リポ蛋白表現型	
	CETP	PLTP	肝性リパーゼ	SR-BI	大粒子 HDL HDL2b	小粒子 HDL pre β -HDL
男性	低	高	高	高	低	高
閉経前女性	高	低	低	低	高	低

PLTP: リン脂質転送蛋白
SR-BI: スカベンジャー受容体 BI

表2 肝性リパーゼ活性の変動要因

増加する因子	低下する因子
男性	女性 妊娠後期 ホルモン補充療法
—	原発性胆汁性肝硬変
甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症
—	シクロスポリン
LIPC - 514C	LIPC - 514T

LIPC: 肝性リパーゼ遺伝子

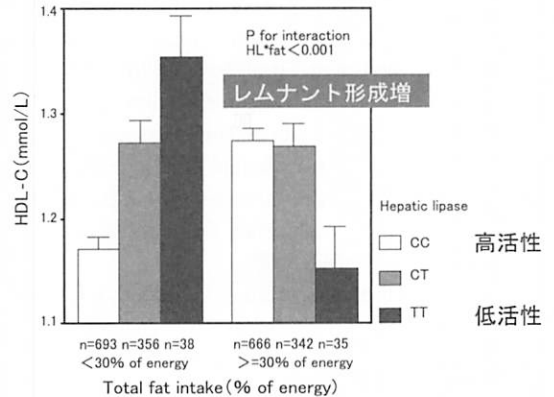


図5 肝性リパーゼ遺伝子プロモーター多型と脂肪摂取量の HDL 値に及ぼす影響

肝性リパーゼ活性低下とレムナント形成 (表2)

女性では肝性リパーゼ活性は低値であり、その作用はエストロゲンレセプターを介することが示されている⁹⁾。HRTでの肝性リパーゼ活性低下と高HDL血症との関連が示唆されている¹⁰⁾。しかしながら、この関係は脂肪摂取が少ない場合であり、脂肪摂取量が多いとLDLレセプター抑制が加わり、肝性リパーゼ活性低下はTG-richリポ蛋白のレムナント形成と正相関するようになると報告されている(図5)¹¹⁾。本邦においては、肝性リパーゼ低値の遺伝子型(-514TT)を有する場合レムナント様粒子コレステロール(RLP-C)は高値であるが、HRTでRLP-Cは低下することが示されている¹²⁾。

HRTのリポ蛋白代謝に及ぼす影響

HRTでのHDL増加作用はアポA-Iの合成率亢進で、アポA-Iの転写亢進が示唆されている。HRTにはLp(a)の低下作用もあり、この点は望ましいと考えられる。HRTによるTG増加作用

は、肝臓での脂質合成亢進によるVLDL産生亢進であり、妊娠後期に観察されるレムナントの形成亢進は、通常のHRTでは認められない。この点は、HRTの種類や薬剤量により異なる可能性があり、さらに詳細な検討が期待される。

一方、HRTではCETPは増加するため、通常スタチンによるCETP低下とは対照的である。肝性リパーゼ活性低下の遺伝子型を有する場合にHRTは頸動脈硬化を抑制するとの報告もあり¹³⁾、このことはHDL粒子のリモデリングにおいて、肝性リパーゼとCETPの補完作用を示している可能性がある(図2)。

おわりに

このように、HRTのエストロゲン作用としてTG亢進はむしろ動脈硬化惹起性と考えられる。本邦女性では肝性リパーゼ活性が低い可能性が多いことを踏まえて、レムナントが高値にならぬように脂肪摂取を制限するとともに、より低用量の

エストロゲン製剤または経皮吸収薬での脂質管理に加え、頸動脈硬化 IMT や血管拡張反応性の評価や炎症マーカーを含めた臨床研究が本邦で複数、実施され、HRT の高脂血症・動脈硬化症に対する予防効果を示すエビデンスの蓄積を期待したい。

【文献】

- 1) Miller WG et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem.*, 56 : 977—986, 2010
- 2) Okamura T. Dyslipidemia and cardiovascular disease : a series of epidemiologic studies in Japanese populations. *J Epidemiol*, 20 : 259—265, 2010
- 3) Kawano et al. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J*, 70 : 513—517, 2006
- 4) Noda H et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women : The Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb*, 17 : 30—36, 2010
- 5) Shaw LJ et al. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *JACC*, 54 : 1561—75, 2009
- 6) Teramoto T et al. Committee report 10. Women. *J Atheroscler Thromb*, 15 : 283—285, 2008
- 7) Parini P et al. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17 : 1800—1805, 1997
- 8) Zhang X et al. Regulation of alternative splicing of liver scavenger receptor class B gene by estrogen and the involved regulatory splicing factors. *Endocrinology*, 148 : 5295—5304, 2007
- 9) Jones DR et al. Estrogen receptor-mediated repression of human hepatic lipase gene transcription. *J Lipid Res*, 43 : 383—391, 2002
- 10) Bittner V et al. Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease. *Am Heart J*, 139 : 288—296, 2000
- 11) Ordovas JM et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism : evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, 106 : 2315—21, 2002
- 12) Somekawa Y et al. Effects of hormone replacement therapy and hepatic lipase polymorphism on serum lipid profiles in postmenopausal Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 : 4766—70, 2002
- 13) Fan Y-M et al. Hepatic lipase C-480T genotype-dependent benefit from long-term hormone replacement therapy for atherosclerosis progression in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 : 3786—3792, 2005