

脂質異常症dyslipidemia治療薬

高脂血症 hyperlipemia

- 動脈硬化 arteriosclerosis
- 血清脂質serum lipid
 - 血漿リポタンパク質plasma lipoprotein
 - アポリポタンパク質apolipoprotein
 - リポタンパク質の代謝; HDLの質、probucol
- 主な脂質異常症治療薬
 - ナイアシンNiacin(ニコチン酸Nicotinic acid)
 - Fibric acid derivatives
 - **Statins:HMG-CoA reductase inhibitors**
 - Bile acid-binding resins
 - Ezetimibe

20130510



東北大学

・肥満obesityの分子薬理学

#2~65

・高脂血症 hyperlipidemia治療薬 「脂質異常症dyslipidemia」

#66 ~97

・痛風goutとその治療薬

#98 ~122

allopurinolの機序に惹かれて薬理学者になろうとしました。

・関節リウマチrheumatoid arthritisの治療薬

#123~144



20130510

分子薬理学分野 柳澤輝行



東北大学

National Library of Medicine - Medical Subject Headings **2011 MeSH**

Nutritional and Metabolic Diseases [C18]

Metabolic Diseases [C18.452]

Lipid Metabolism Disorders [C18.452.584]

Dyslipidemias [C18.452.584.500]

Hyperlipidemias [C18.452.584.500.500] +

Hypolipoproteinemias [C18.452.584.500.875] +

Smith-Lemli-Opitz Syndrome [C18.452.584.500.937]

Lipid Metabolism, Inborn Errors [C18.452.584.562]

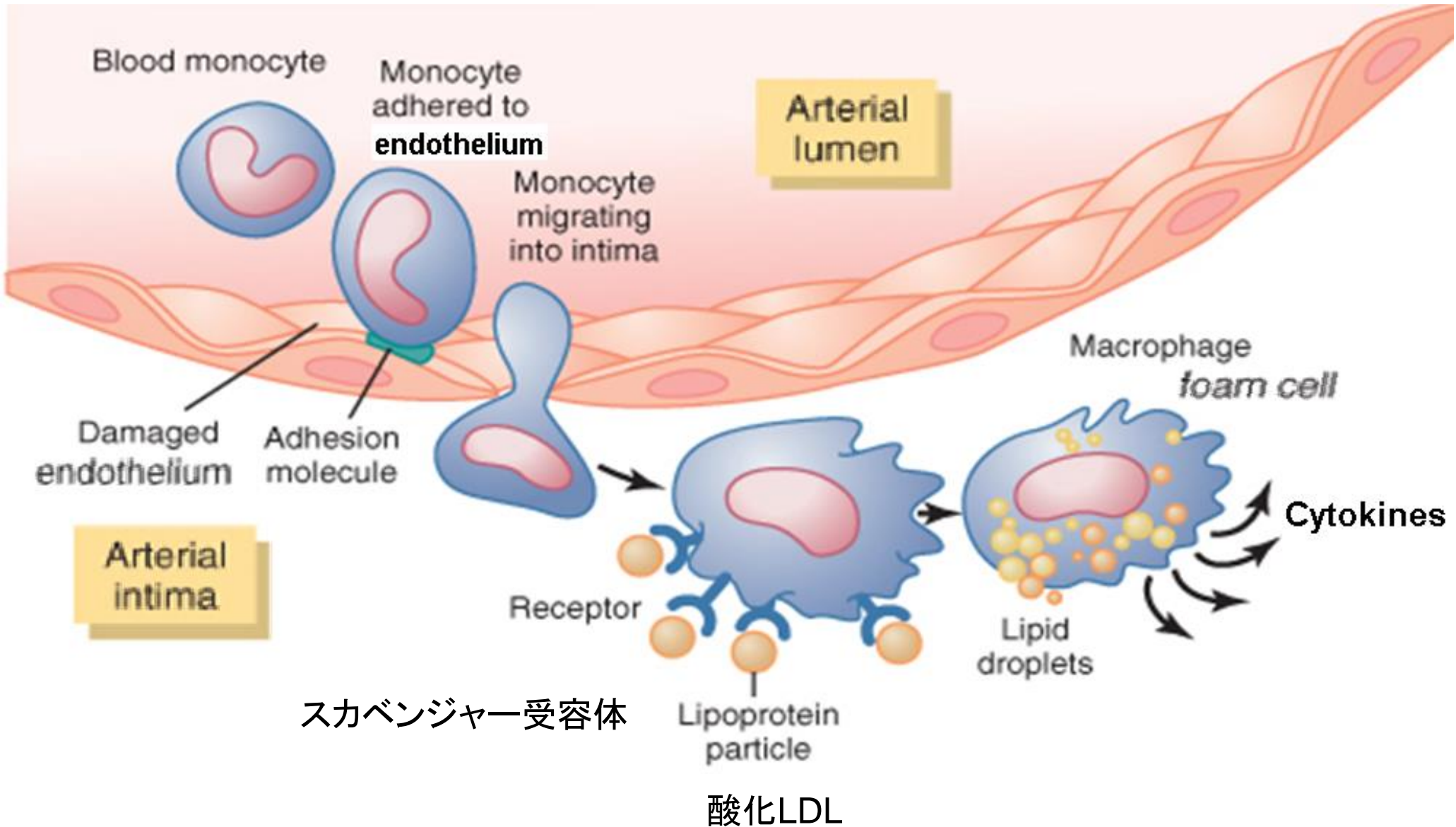
Lipodystrophy [C18.452.584.625] +

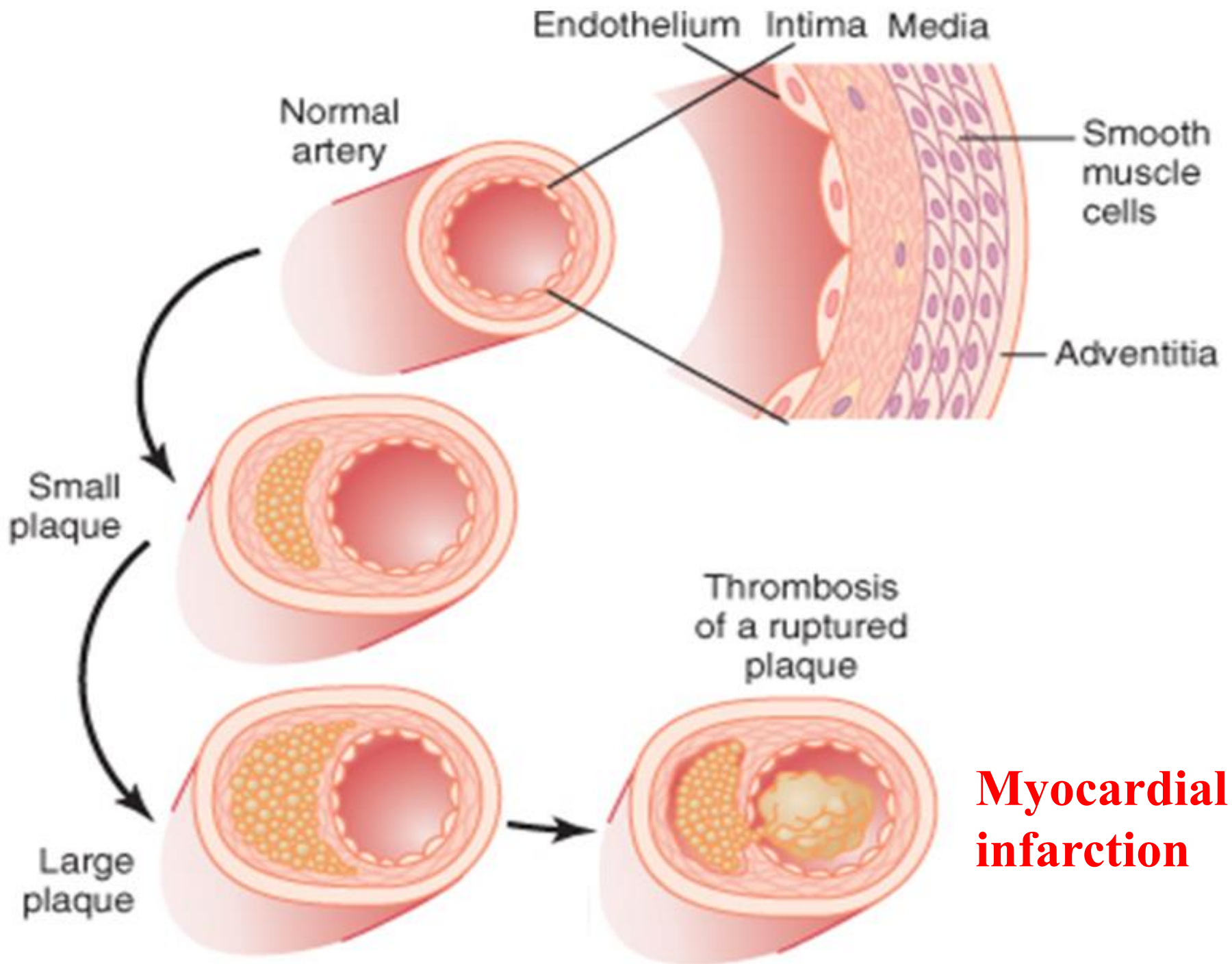
Lipidoses [C18.452.584.687] +

Lipomatosis [C18.452.584.718] +

Xanthomatosis [C18.452.584.750] +

動脈硬化 arteriosclerosis





Myocardial infarction

脂質異常症の診断基準

(血清脂質値:空腹時採血)

| | | |
|---------------|------------|------------------|
| 高コレステロール血症 | 総コレステロール | ≥ 220 mg/dL |
| 高LDLコレステロール血症 | LDLコレステロール | ≥ 140 mg/dL |
| 低HDLコレステロール血症 | HDLコレステロール | < 40 mg/dL |
| 高トリグリセリド血症 | トリグリセリド | ≥ 150 mg/dL |

表2 患者カテゴリー別管理目標値

| 患者カテゴリー | | | 脂質管理目標値 (mg/dL) | | | | その他の冠危険因子の管理 | | |
|---------|--------|-------------------|-----------------|-------|-------|------|-----------------|-----------------|----|
| | 冠動脈疾患* | LDL-C以外の主要冠危険因子** | TC | LDL-C | HDL-C | TG | 高血圧 | 糖尿病 | 喫煙 |
| A | なし | 0 | <240 | <160 | ≥40 | <150 | 高血圧学会のガイドラインによる | 糖尿病学会のガイドラインによる | 禁煙 |
| B1 | なし | 1 | <220 | <140 | | | | | |
| B2 | | 2 | | | | | | | |
| B3 | | 3 | <200 | <120 | | | | | |
| B4 | | ≥4 | | | | | | | |
| C | あり | | <180 | <100 | | | | | |

TC：総コレステロール、LDL-C：LDLコレステロール、HDL-C：HDLコレステロール、TG：トリグリセリド

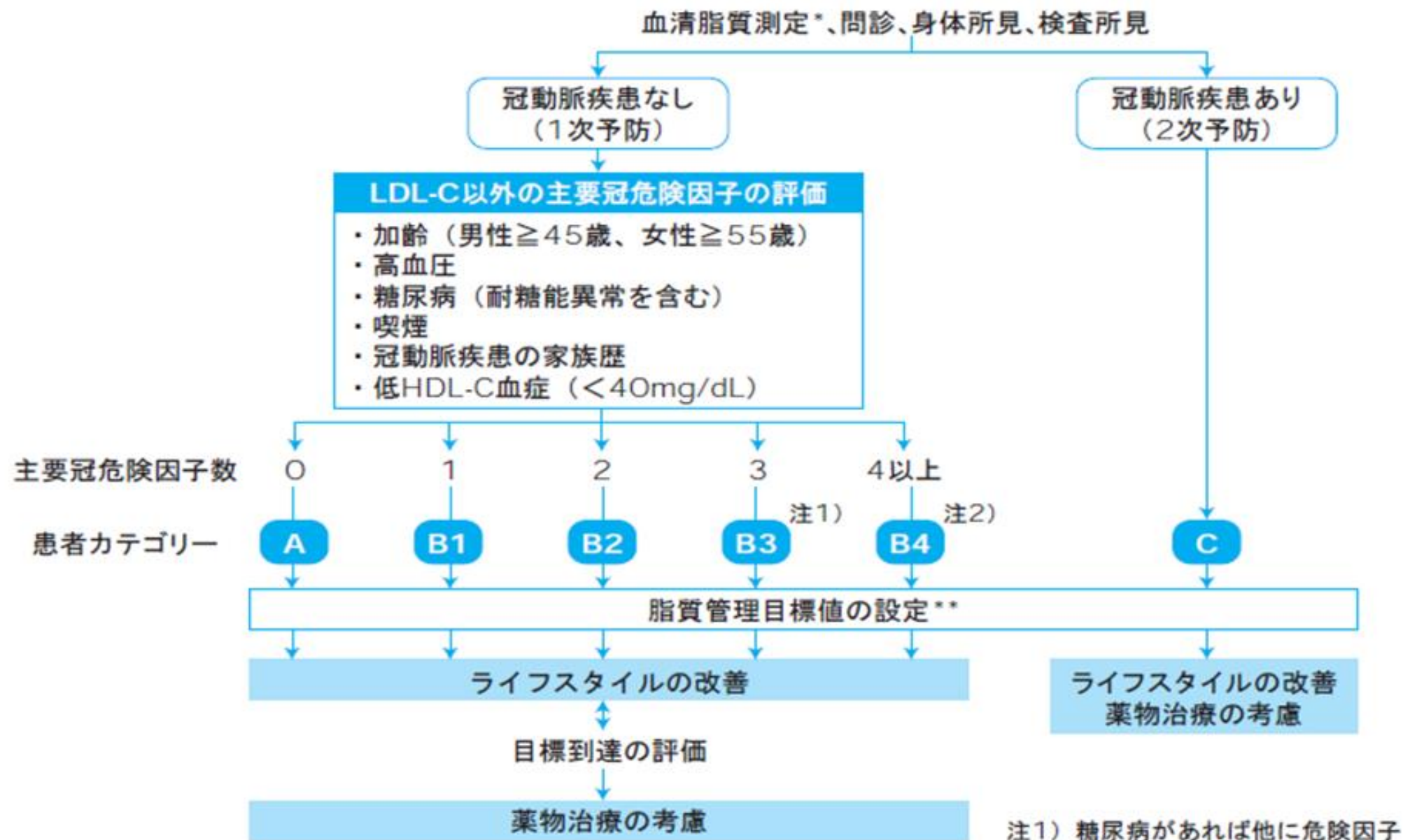
*冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。

**LDL-C以外の主要冠危険因子

加齢（男性≥45歳、女性≥55歳）、高血圧、糖尿病（耐糖能異常を含む）、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症（<40 mg/dL）

- ・原則としてLDL-C値で評価し、TC値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする。
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくともB3とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

図1 患者カテゴリーと管理目標からみた治療方針



* 血清脂質測定：空腹時採血のTC、LDL-C、HDL-C、TG. 表1参照
 ** 脂質管理目標値：表2参照

注1) 糖尿病があれば他に危険因子がなくてもB3とする
 注2) 脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする

血清脂質 serum lipid

①食事由来

②肝や脂肪組織で合成されたもの

血中を**リポタンパク質**として輸送される

血漿リポタンパク質 **plasma lipoprotein**

血漿脂質はアポ(リポ)タンパク質と結合し、リポタンパク質を形成している。従って脂質異常症は高リポタンパク質血症としても把握される。すなわち、高カイ[キ]ロミクロン血症(高リポタンパク質血症 I 型), 高VLDL血症, 高LDL血症, 低HDL血症である。

ホロタンパク質 holoprotein = アポタンパク質 apoprotein

+

補因子(金属イオン, 補欠分子族, 補酵素など)

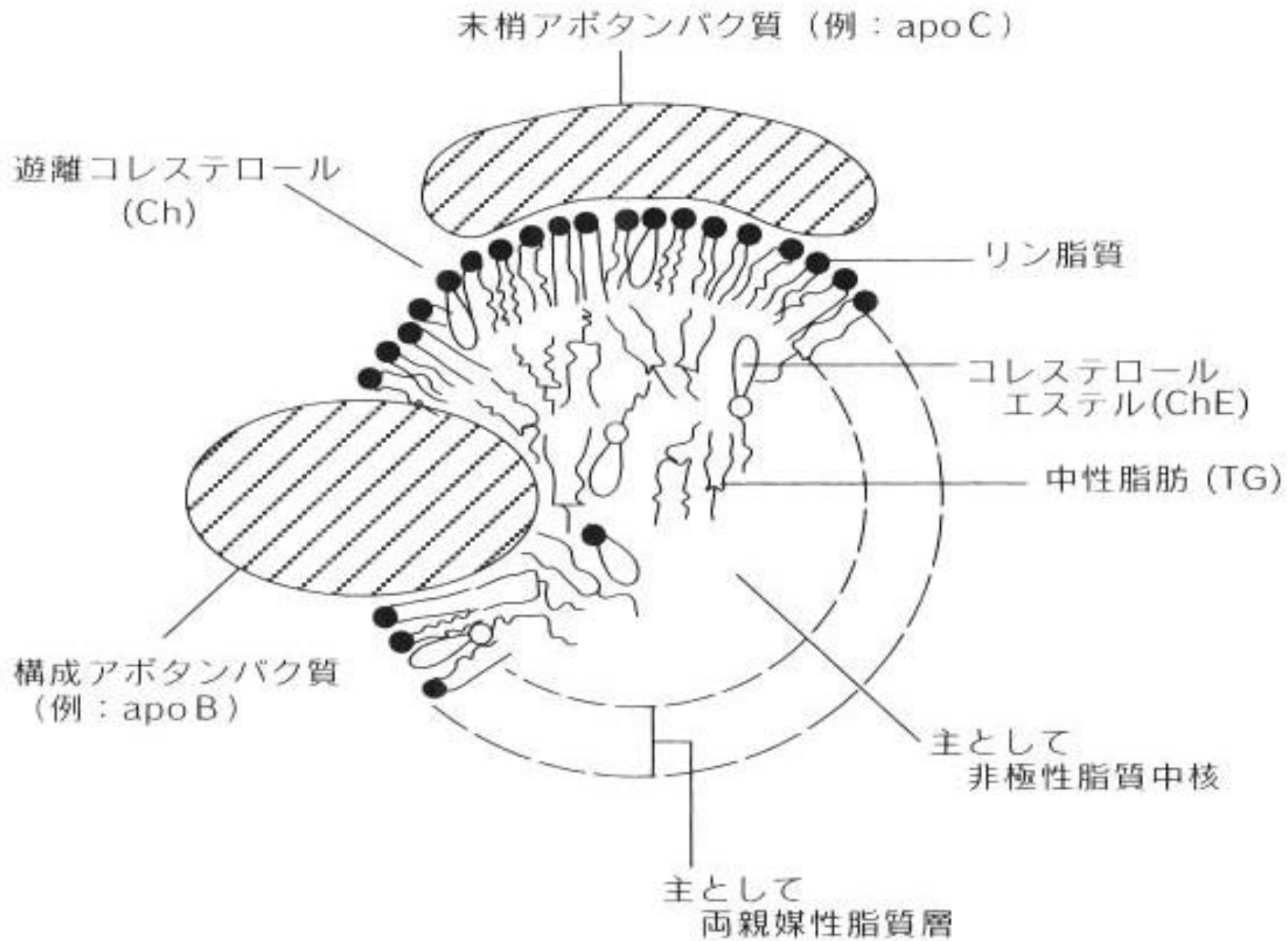


図9-19 リポタンパク質の構造

アポリポタンパク質apolipoprotein

- 機能
 1. Structural stability
 2. Ligands in lipoprotein-receptor interactions
 3. Cofactors in enzymatic processes
- Amphipathic = 両親媒性

| アポリポ | 分子量 | アミノ酸残基数 | 機 能 | 主なりポ蛋白質 |
|---------------|------------------|--------------|---|---------------------------------------|
| A-I A-II | 28300 8700×2 | 243 77×2 | HDLの構築, LCATの活性化 HDLの安定化 | HDL, カイロミクロン HDL, カイロミクロン |
| B-100 B-48 | 549000 246000 | 4536 2152 | VLDL, LDLの構築, レセ プターへの結合 カイロミクロンの構築 | LDL, VLDL, IDL カイロミクロンとそのレム ナント |
| C-II C-III | 8800 8750 | 78 79 | LPLの活性化 LPLの抑制 | {カイロミクロン, VLDL, }HDL |
| E | 34000 | 299 | 受容体への結合 | VLDL, IDL, 血中カイロ ミクロンとそのレムナント |

表9-9 血漿中のリポタンパク質

| 種類 | 由来 | 主なアポタンパク質など | 脂質中核 | 機能 | 最終到達 | 動脈への作用 | 密度 |
|--------|------------------|------------------------------------|---------|--------------------------------|---------------------|--------|-------------|
| キロミクロン | 腸 | apoA-I, A-II apoB-48, C, E | TG | 食事性のTGの輸送 | TG貯蔵細胞 TG代謝細胞(肝) | 硬化作用 | <0.95 |
| VLDL | 肝(腸) | apoB-100 apoC, E | TG, ChE | 肝からの合成 TGとChの輸送 | TG貯蔵細胞 TG代謝細胞 | 硬化作用 | 0.96~1.006 |
| IDL | VLDL代謝 | apoB-100 apoC, E | ChE, TG | TGとChの輸送 | TG貯蔵細胞 TG代謝細胞 | 硬化作用 | 1.006~1.019 |
| LDL | 肝 VLDL代謝 | apoB-100 | ChE | Chの輸送 | 末梢組織 肝 | 硬化作用 | 1.019~1.063 |
| HDL | 腸, 肝, 血管内代謝作用 | apoA-I, A-II apoC, E, D LCAT | ChE | 末梢組織のChを輸送 他のリポタンパク質の代謝促進作用 | 肝 ステロイド合成組織 | 抗硬化作用 | 1.063~1.21 |

VLDL: 超低比重リポタンパク質; IDL: 中間型リポタンパク質; LDL: 低比重リポタンパク質; HDL: 高比重リポタンパク質; TG: triglyceride 中性脂肪; Ch: cholesterol コレステロール; ChE: cholesterol ester コレステロールエステル; LCAT: レシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ; LDLコレステロール値は全コレステロール値より HDLコレステロール値とトリグリセリド値の1/5とを引いた値として推定される。ただし、トリグリセリド値が400 mg/dL以下の場合

Plasma lipoproteins

Chylomicrons

食事由来の脂質を小腸から循環血液へ運搬する

VLDL

肝臓から他組織へTGを運搬する

LDL

Chを末梢に運搬する

HDL

他組織から肝臓へChを運搬する

$LDL\ Ch = \text{総} Ch - HDL\ Ch - 1/5 \times \text{中性脂肪}$

中性脂肪〔トリグリセライド〕値が $\leq 400\text{mg/dL}$ 以下

空腹時採血

図9-20 リポタンパク質の代謝の概要

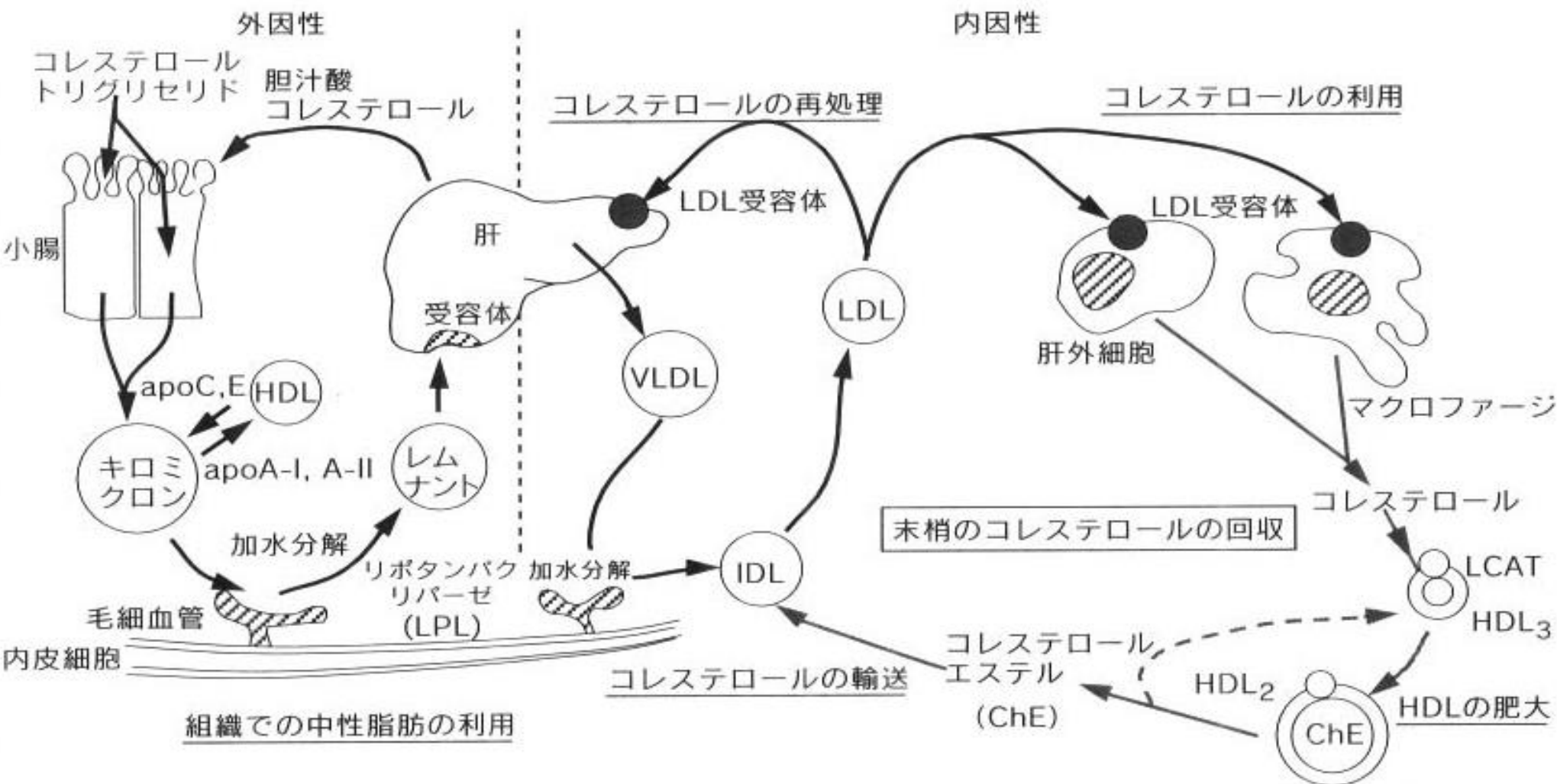


表9-10 主なコレステロール低下薬

| 薬 剤 | 主な作用機序 | 脂質代謝への作用 | 効 果 | 副作用 |
|-----------------------------------|--|---|------------------------------|--|
| スタチン類 プラバスタチン シンバスタチン | コレステロール合成 律速酵素との競合阻 害 | LDL 受容体活性化によ る LDL クリアランス促 進 | 強力な LDL 低下 | 筋炎, 横紋筋融解症, 肝炎, 催奇形性 |
| 胆汁酸吸収阻害薬 (陰イオン交換樹脂) コレステラミン | 腸管内で胆汁酸と結 合, 胆汁酸の腸肝循 環遮断, 胆汁酸排泄 促進 | LDL 受容体活性化によ るコレステロール排泄促 進 | LDL 低下 | 便秘, 腹痛, 嘔気, 脂溶性ビタミン吸収 障害 |
| ニコチン酸誘導体 | 脂肪組織の脂肪分解 抑制, 肝における中 性脂肪合成抑制 | VLDL 合成低下と HDL クリアランス低下 | LDL, VLDL 低下, HDL 上昇 | 血管拡張 (PGs 関 与), 頭痛, 紅潮, か ゆみ, 胃腸障害 |
| プロブコール | 抗酸化作用, LDL の 変性 (酸化 LDL 生 成) を防ぐ | 受容体を介さない LDL クリアランス亢進, HDL 合成低下, 黄色腫の減退 | LDL, HDL 低下 HDLの質↑ | 心電図 QT 延長, 下 痢, 嘔気, 腹痛 |
| クロフィブラート | リポタンパク質リ パーゼ活性の亢進 (PPAR- α 活性化) | 肝外 VLDL クリアラン ス亢進, HDL 合成促進 | LDL, VLDL 低下, HDL 上昇 | 胆石, 肝炎, 筋炎, 心室性期外収縮, 腹 痛, 嘔気 |

エゼチミブ

腸管からのコレステロール吸収・再吸収抑制 LDL・VLDL低下, 肝機能障害
HDL上昇

HDLの多彩な機能

コレステロール引き抜き能
と逆転送系

抗炎症作用

抗糖尿病作用

抗感染活性

抗酸化作用

抗血栓活性

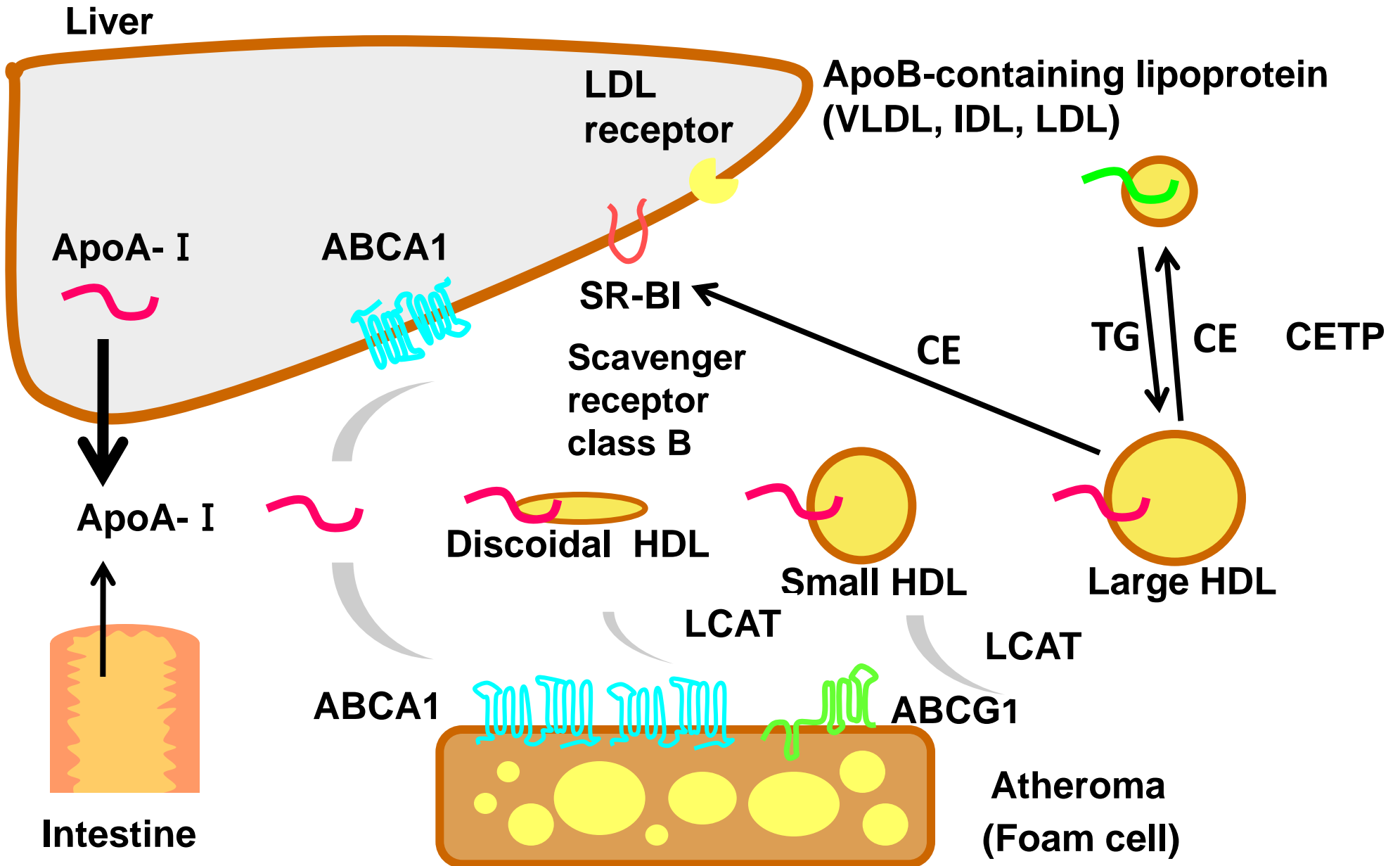
抗アポトーシス活性

血管内皮細胞修復

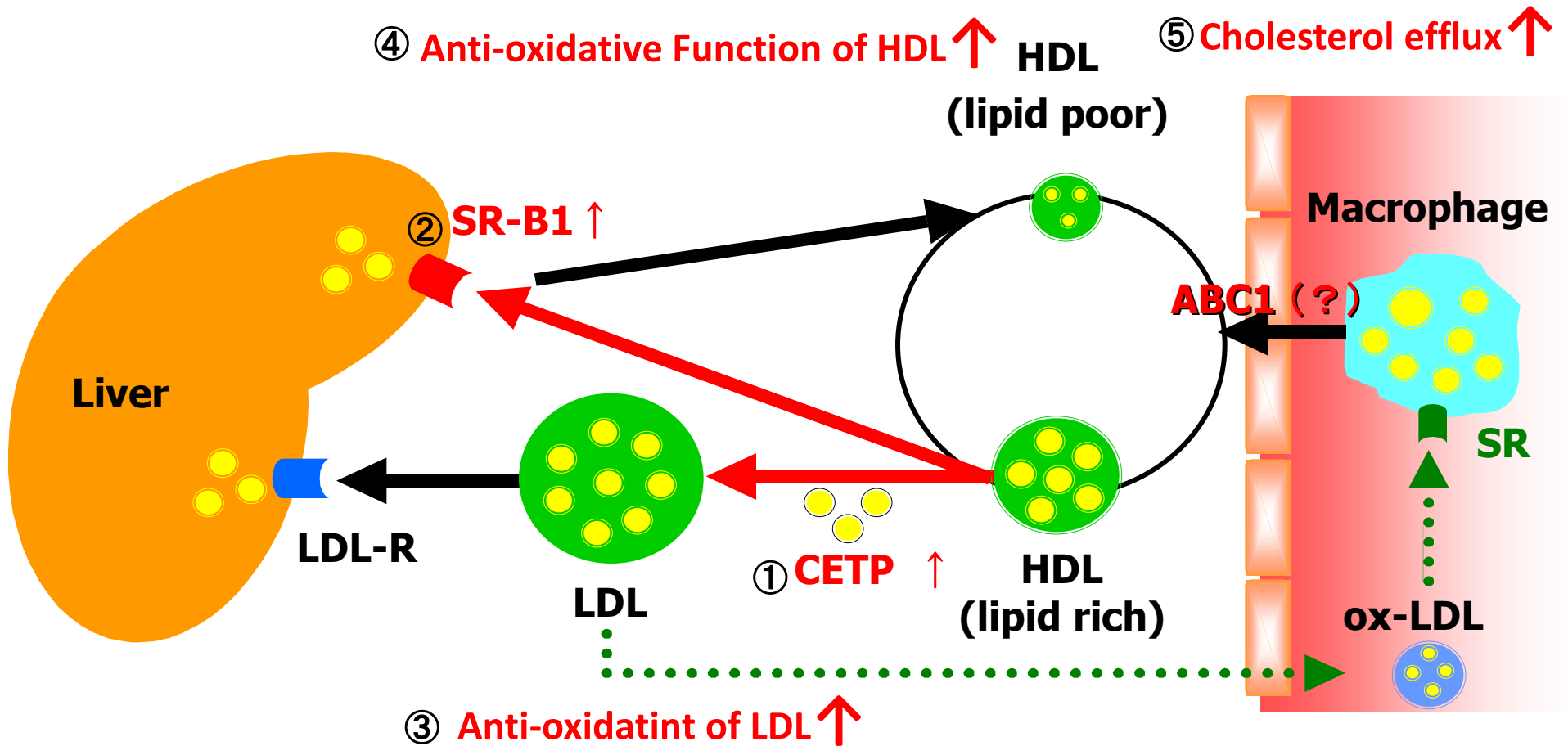
血管拡張活性



REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT



プロブコールのコレステロール逆転送促進機序

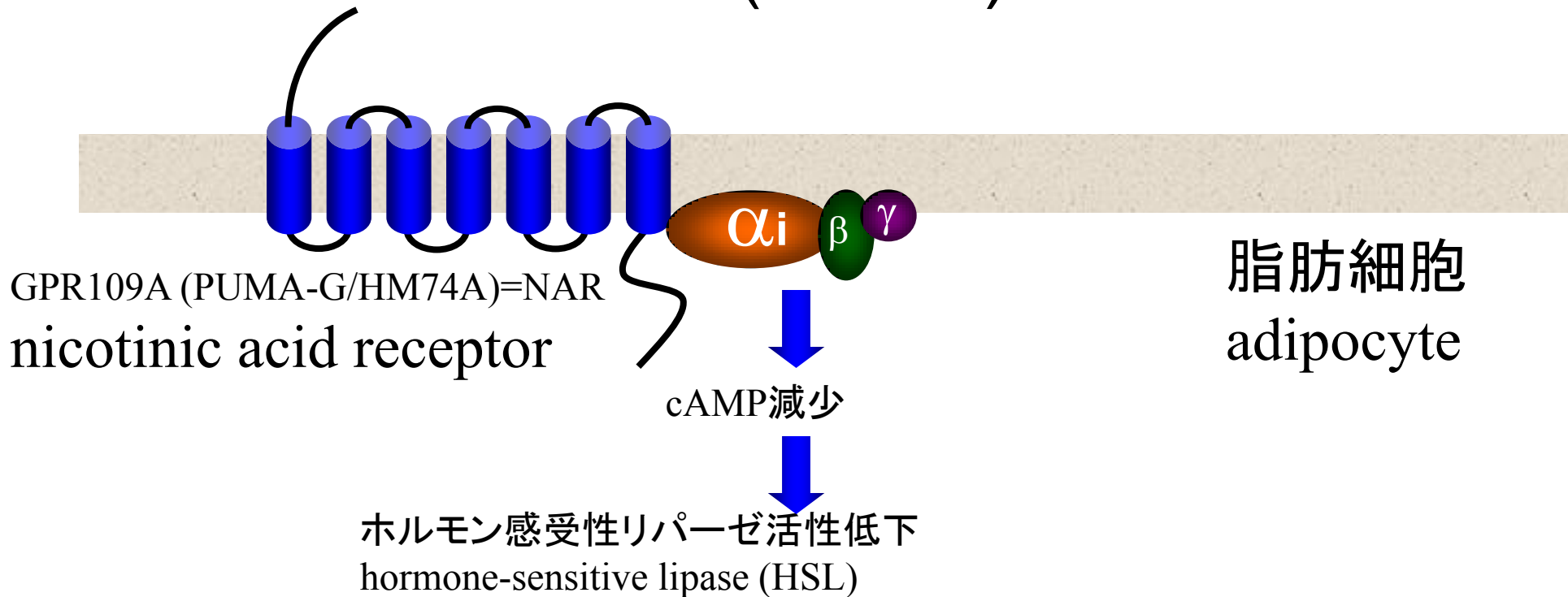


← Probucol

① Matsuzawa Y, et al; Am J Cardiol 1988

② Tall AR, t al: Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999

Nicotinic acid (Niacin)の作用機序



HSLはACTH、TSH、NAd、Ad、グルカゴンなどで活性化される。
インスリンによりその活性が抑制される。

脂肪組織:

ホルモン感受性リパーゼによるTG分解を抑制する

→血中FFA減少

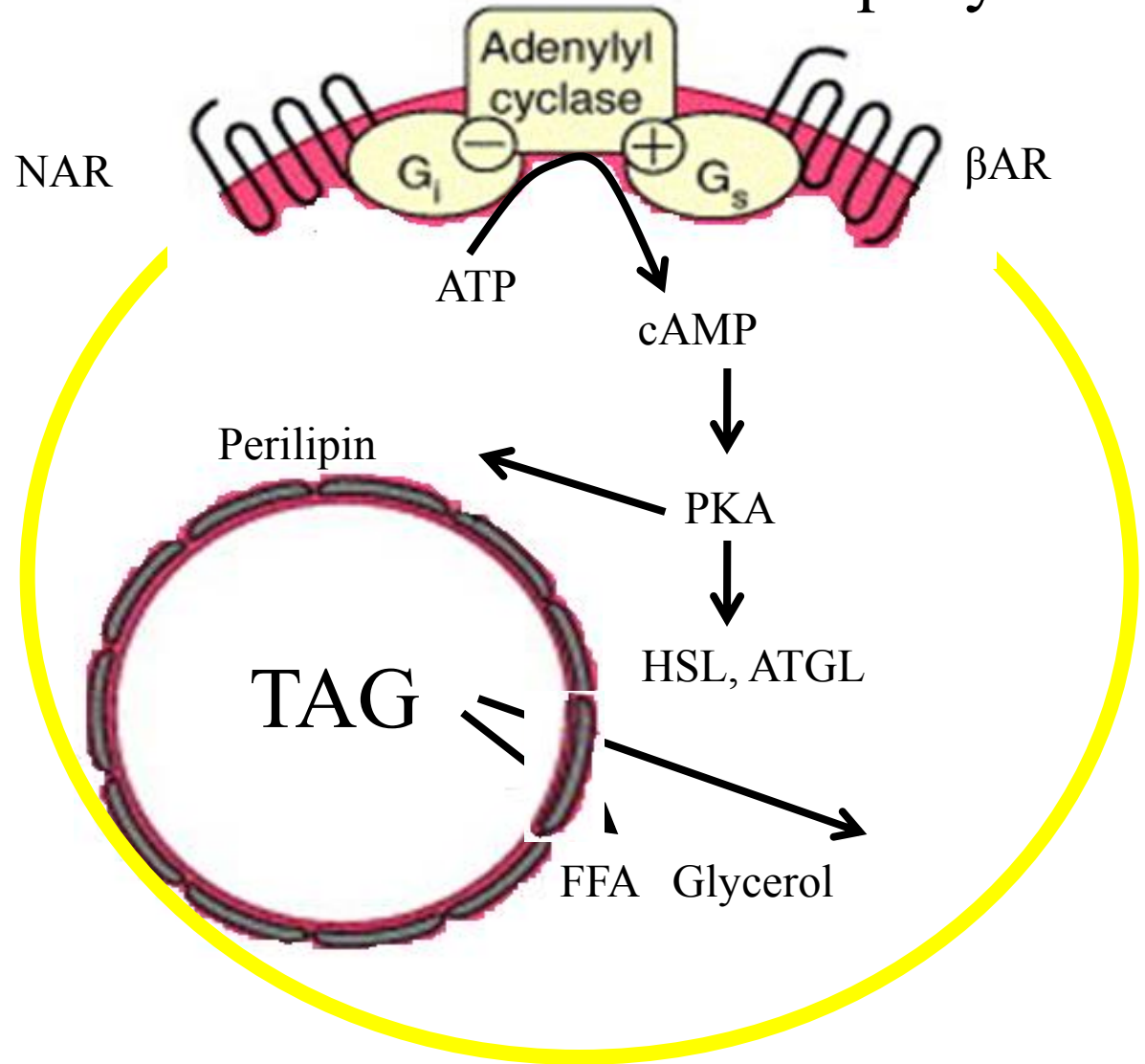
Nicotinic acid (Niacin)の作用機序

Adipocyte

Nicotinic acid receptor (NAR)

β -adrenergic receptor (β AR)

Lipid droplet 脂肪滴



triacylglycerol (TAG)

hormone-sensitive lipase (HSL)

adipose triacylglycerol lipase (ATGL)

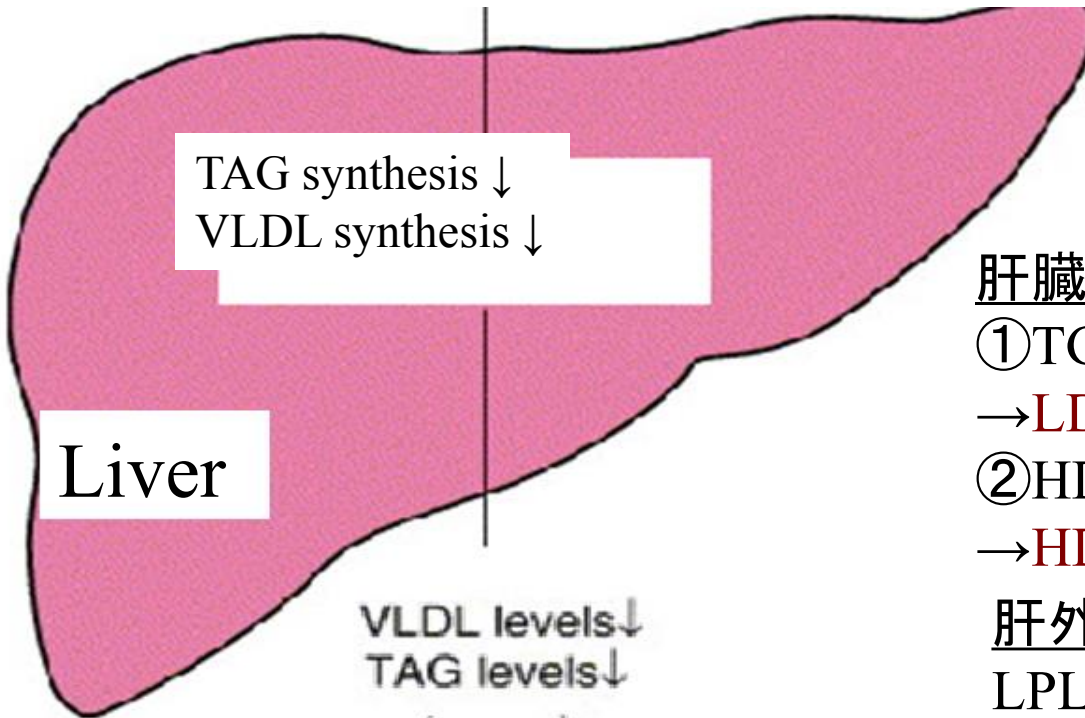
free fatty acid (FFA)

FFA level



Nicotinic acid (Niacin)の作用機序

FFA ↓



TAG synthesis ↓
VLDL synthesis ↓

Liver

VLDL levels ↓
TAG levels ↓

CETP?

HDL-C
levels ↑

CETP?

LDL-C
levels ↓

肝臓:

①TG合成を抑制、VLDL産生が減少

→LDL減少

②HDL-apo-AIクリアランスを減少させる

→HDL増加

肝外組織:

LPL活性↑→TG減少

副作用はflushing (PG-mediated) >>

Aspirin を用いる、あるいは低用量から徐々に増やしていく

Nicotinamideには脂質異常症治療薬としての作用はない

ビタミンとしての使用よりも高用量

Fibric acid derivatives

eg, genfibrozil, fenofibrate; **colesevelam (+ type 2 DM)**

Ligands for **peroxisome proliferator-activated receptor α**

- increase LPL activity
- stimulate fatty acid oxidation
- reduce apo C-III expression
- stimulate apo A-I and apo A-II expression
- increase in SREBP-1

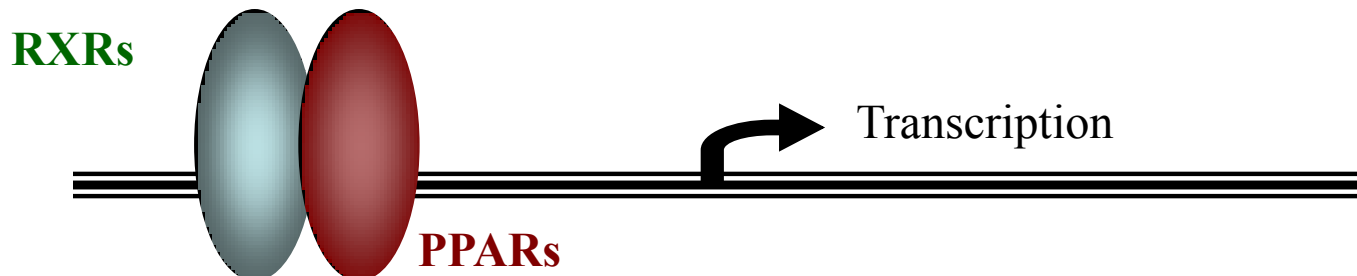


TG ↓

LDL ↓

HDL ↑

Sterol regulatory element-binding protein



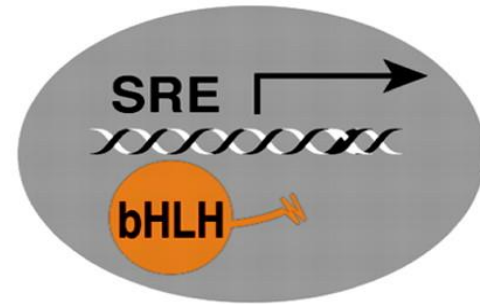
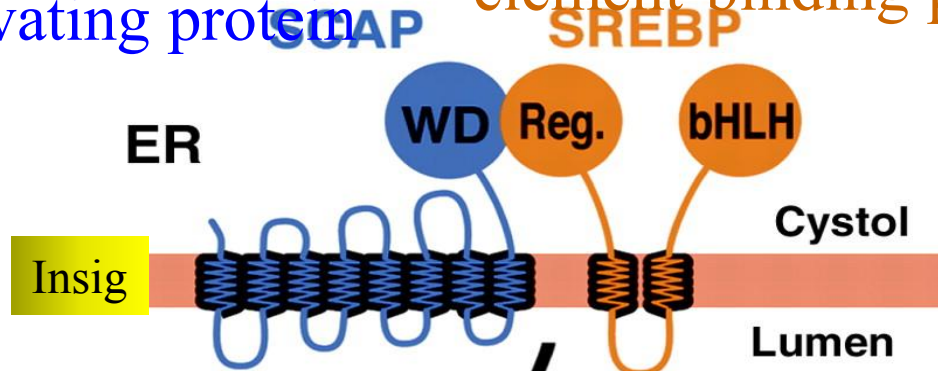
LDLコレステロールレベル調節

- 肝臓LDL受容体を操作することが、血清LDLコレステロールレベルを調節するのに最も効果的である。
- 肝細胞内コレステロール含量の減少によりLDL受容体発現が増加する
- 転写調節に関与した薬理作用

SREBP cleavage-activating protein

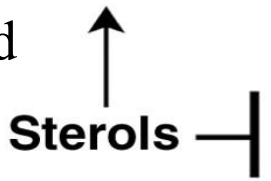
Sterol regulatory element-binding protein

Nucleus e.g. LDL受容体

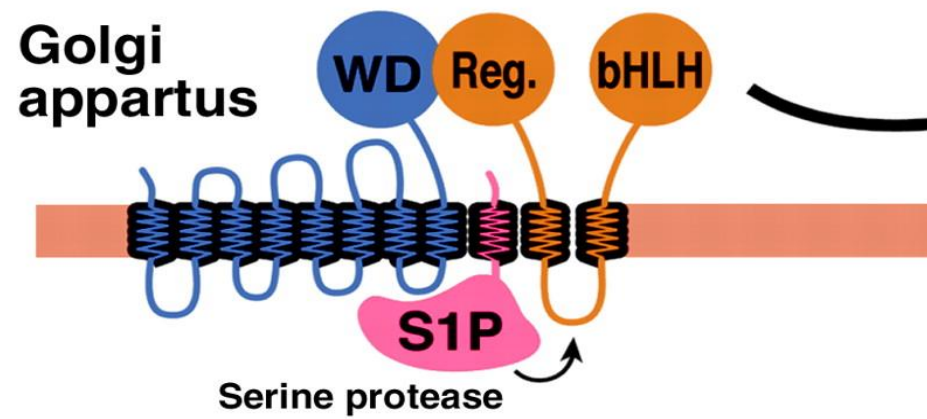


sterol

insulin-induced gene



(COPII小胞を介して)



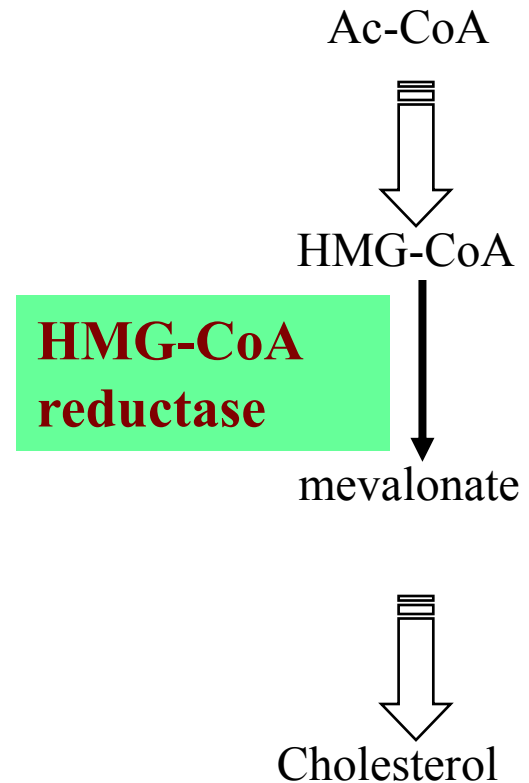
Statins: HMG-CoA reductase inhibitors

Structural analogue of the HMG-CoA intermediate

遷移状態アナログ

Competitively inhibit HMG-CoA reductase

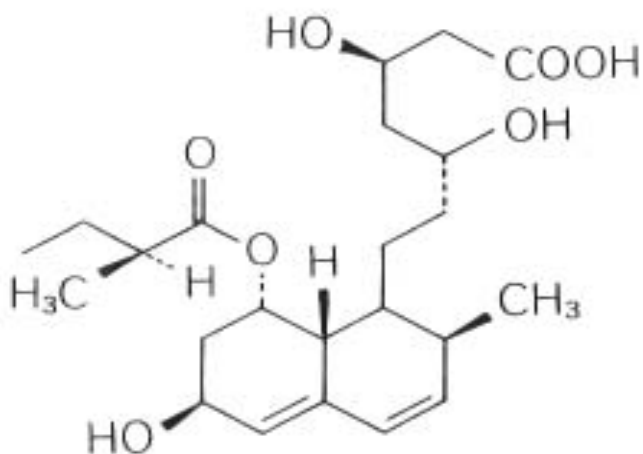
→Ch減少→LDL受容体増加→血中LDL減少
↓
VLDL産生減少→TG減少



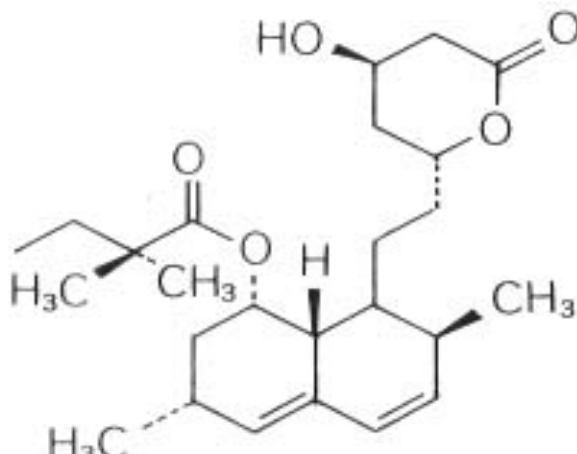


HMG-CoA 還元酵素

コレステロール



プラバスタチン



シンバスタチン

図9-22 HMG-CoA還元酵素阻害薬とコレステロール代謝

メバロン酸からコレステロールの間に

- 活性イソプレン単位 isoprenoid unit
 - イソペンテニルニリン酸 (C5)
 - ジメチルアリルニリン酸 (C5)
- ゲラニルニリン酸 (C10)
- ファルネシルニリン酸 (C15)
 - イソプレニル化タンパク質修飾
 - ファルネシル化 (C15)、ゲラニルゲラニル化 (C20)
 - 非ステロール成分 (ドリコール、ユビキノンなど)*
- スクアレン (C30); 閉環、ラノステロール (C30)
- コレステロール (C27)

*Statinsによる筋肉融解などの副作用

低分子量Gタンパク質 (Small G)

図2-14

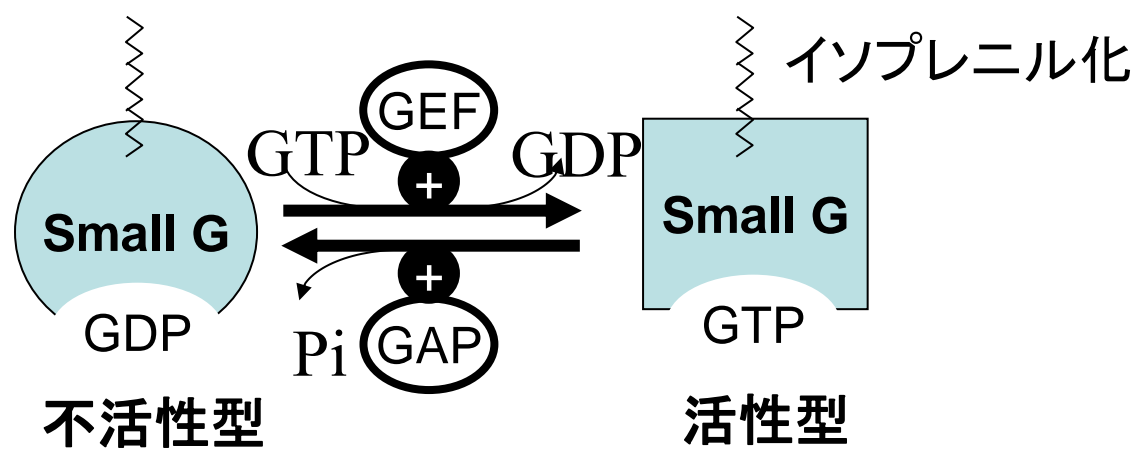
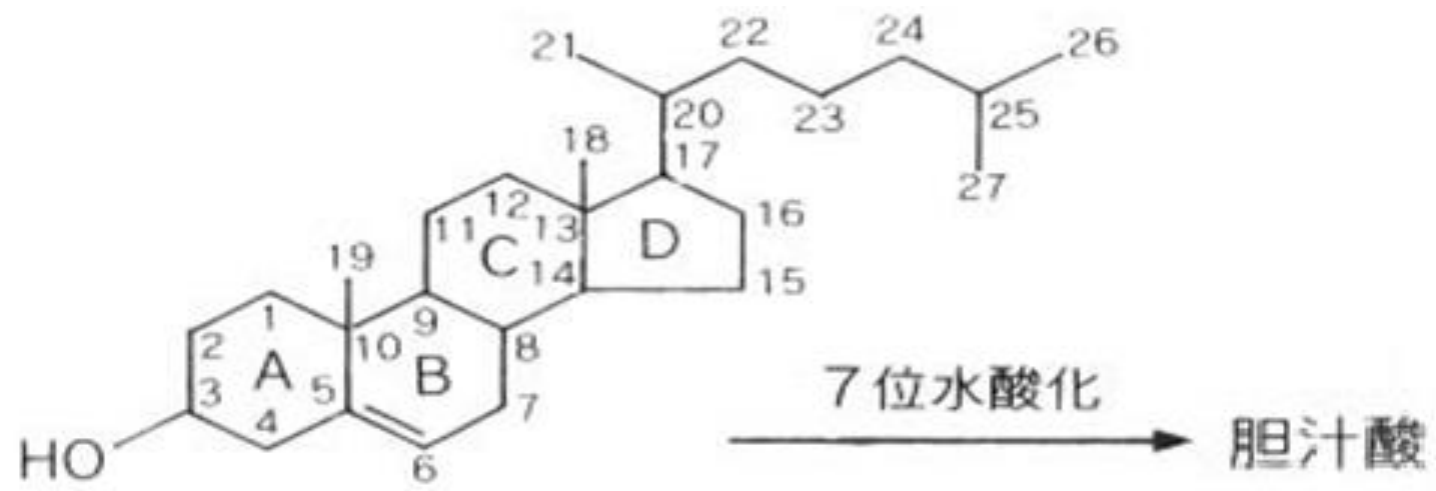


表1 イソプレニル化蛋白質

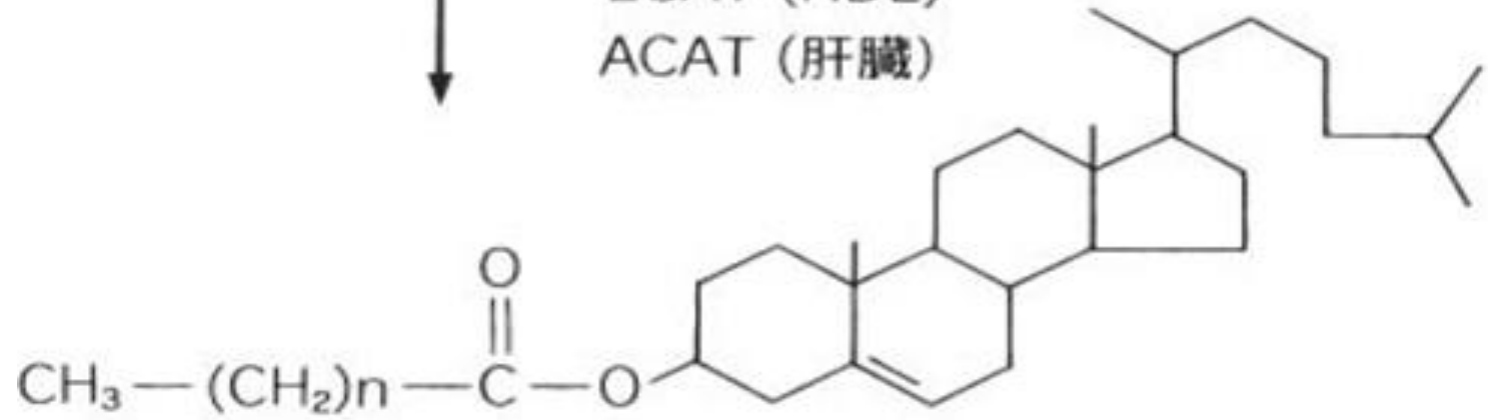
| | CAAX motif | G 蛋白質 | | その他 | |
|-------------------------------|------------|----------------------|-------|------------|------------|
| | | 三量体 | 単量体 | | |
| ファルネシル化 (15-carbons) | X = Ser | Gγ1 (=Tγ, 桿体) | Ras | ロドブシンキナーゼ | |
| | Met | Gγ8 (錐体) | Rap2A | cGMP-PDE α | |
| | Ala | Gγ11 | | 核ラミン | |
| | Gln | | | 酵母接合因子 | |
| ゲラニルゲラニル化 (20-carbons) | Leu | Gγ2 | Gγ10 | Rho | cGMP-PDE β |
| | Phe | Gγ3 | Gγ12 | Rac | |
| | | Gγ4 | Gγ13 | Ral | |
| | | Gγ5 | | Rab | |
| | | Gγ7 | | | |
| | | Gγ8 (olf) | | | |
| | | | | | |



遊離コレステロール



LCAT (HDL)
ACAT (肝臓)



コレステロールエステル

Bile acid-binding resins

cholestyramine, colestipol; **colesevelam (+ type 2 DM)**

highly positively charged and bind negatively charged bile acids

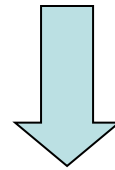
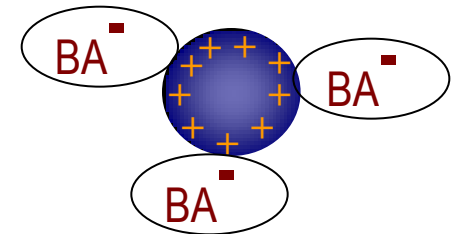
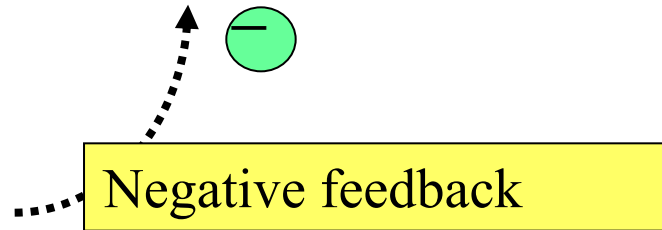
コレステロール (Ch)

↓7 α -hydroxylase (律速)



⋮

胆汁酸
(BA)



便として排泄

depletes bile acids pool in liver

increase the synthesis of bile acid from Ch

→Ch減少 in liver→LDL受容体増加→**血中LDL減少**

Ezetimibe

Prevents absorption of

1) Dietary cholesterol

2) Cholesterol excreted in bile

→Ch減少→LDL受容体増加→**血中LDL減少**

Niemann-Pick C1-Like 1 protein (NPC1L1)

を阻害して腸管からのコレステロール吸収を抑制する

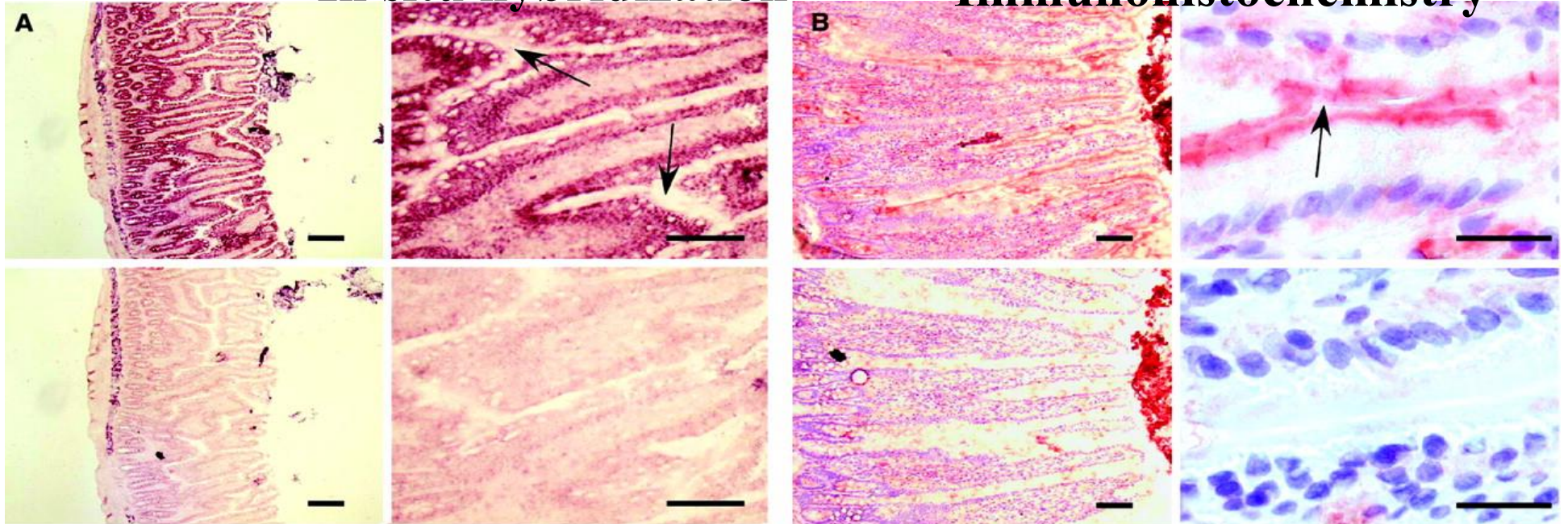
Niemann-Pick病:スフィンゴミエリンとコレステロールの臓器内蓄積を来す常染色体劣性の遺伝性脂質代謝異常症で、少なくとも原因の異なる2疾患を含む。

A型, B型はリソソーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM)の異常により, C型は外因性コレステロールのエステル化障害により生ずる疾患である。

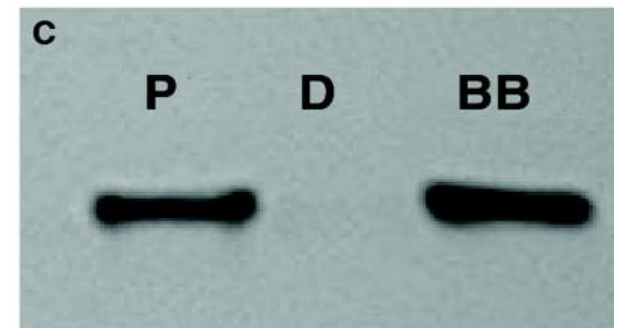
Niemann-Pick C1-Like 1 protein (NPC1L1)の局在

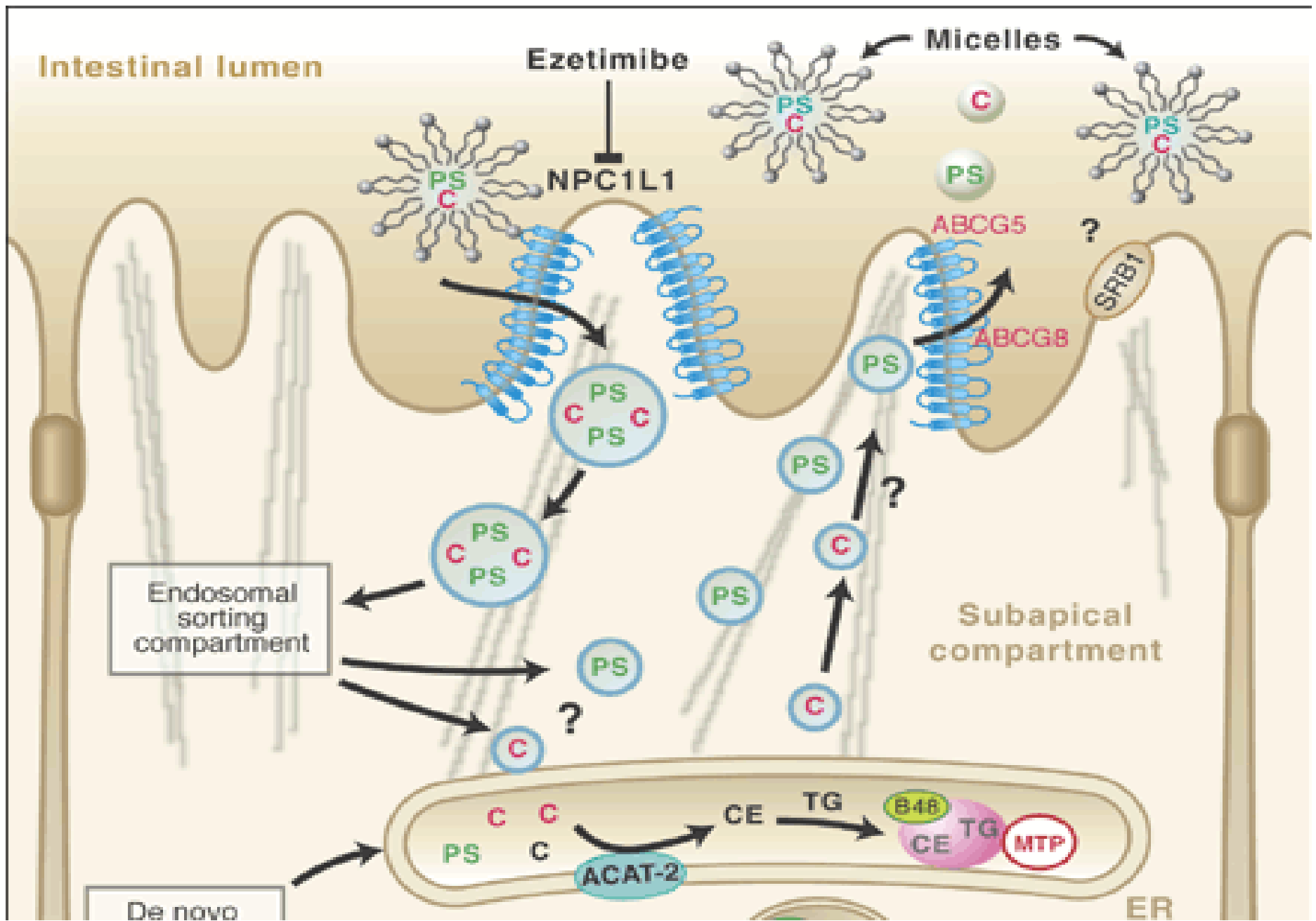
In situ hybridization

Immunohistochemistry



Western blot





chylomicron

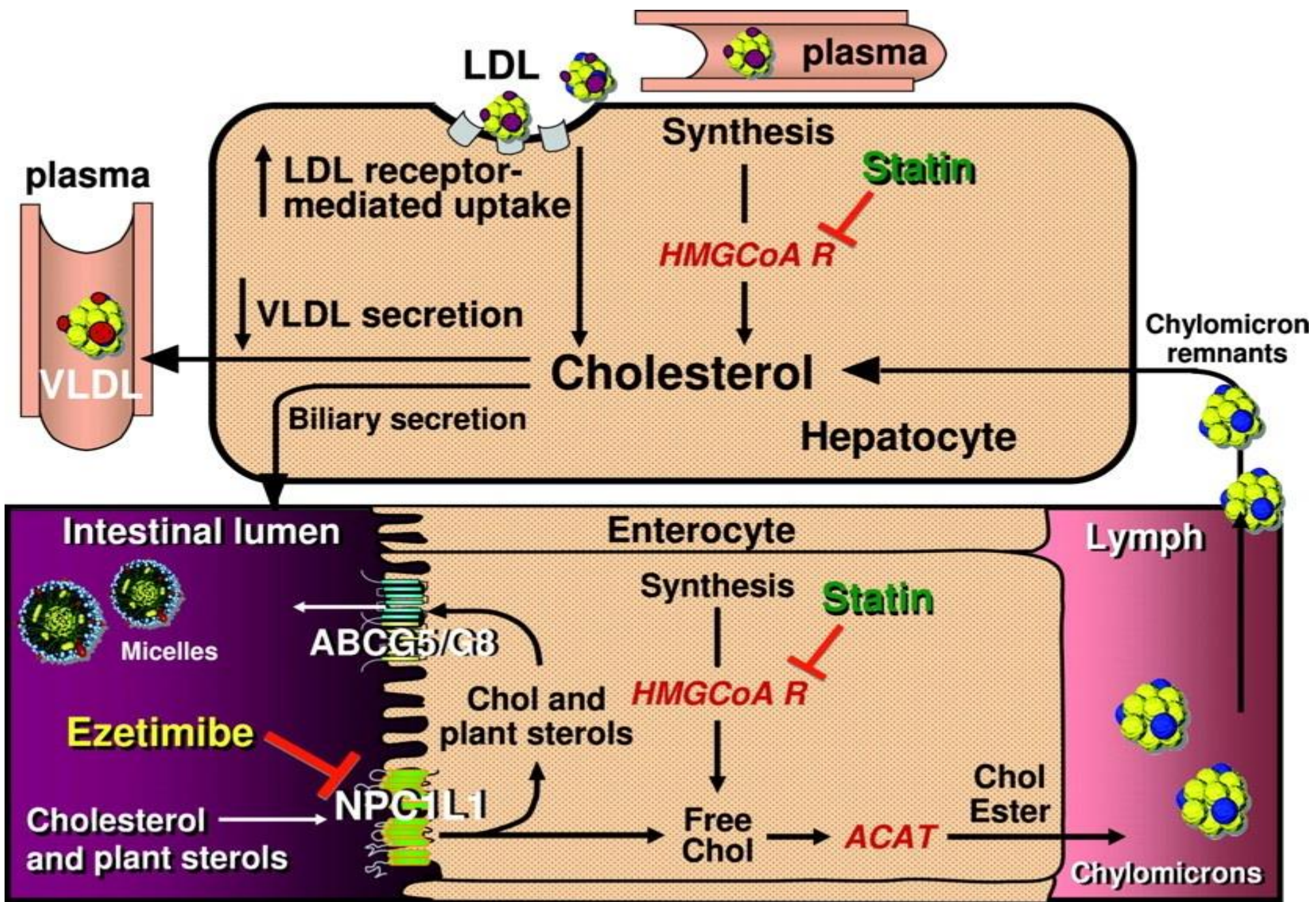
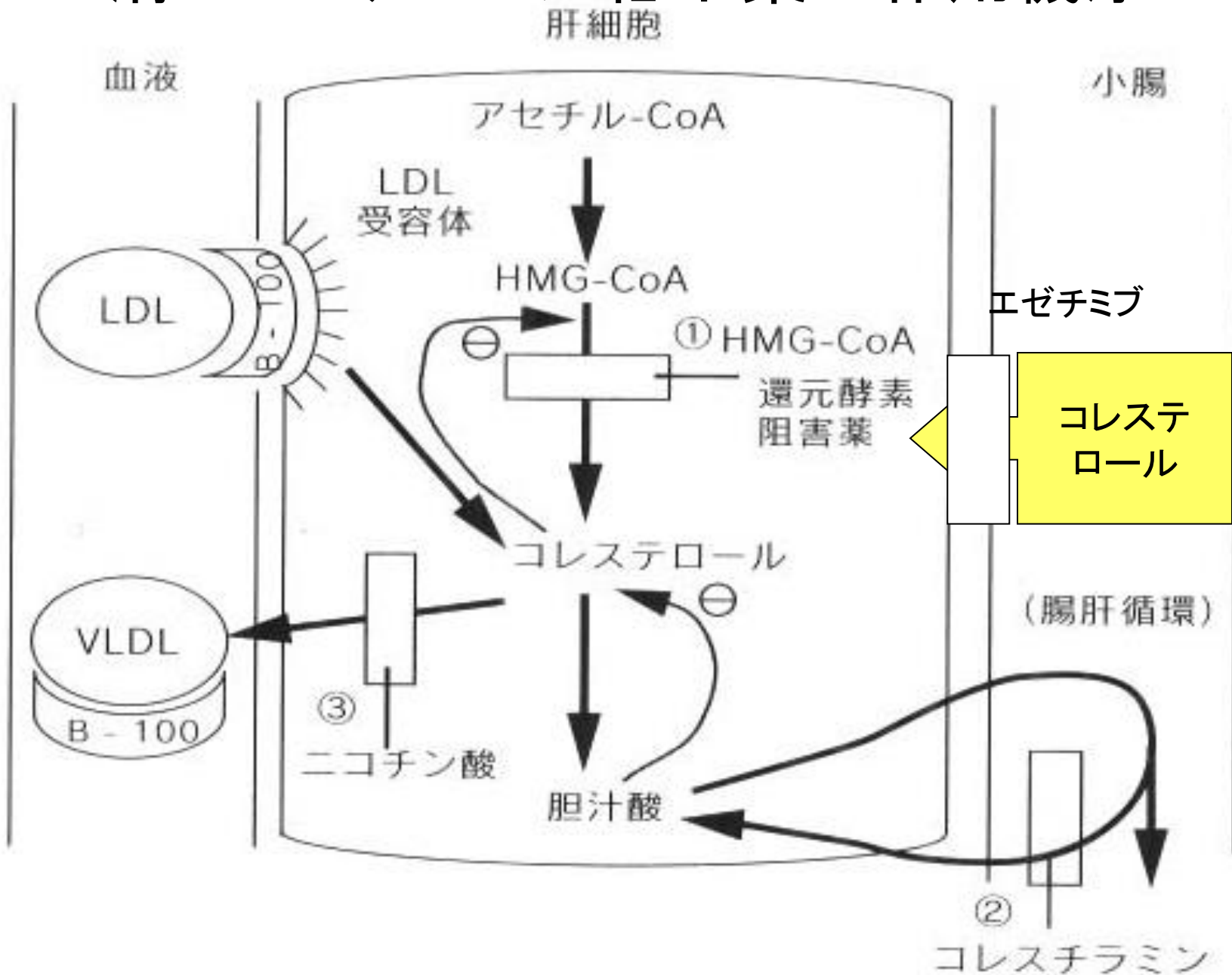


図9-21 血清コレステロール低下薬の作用機序



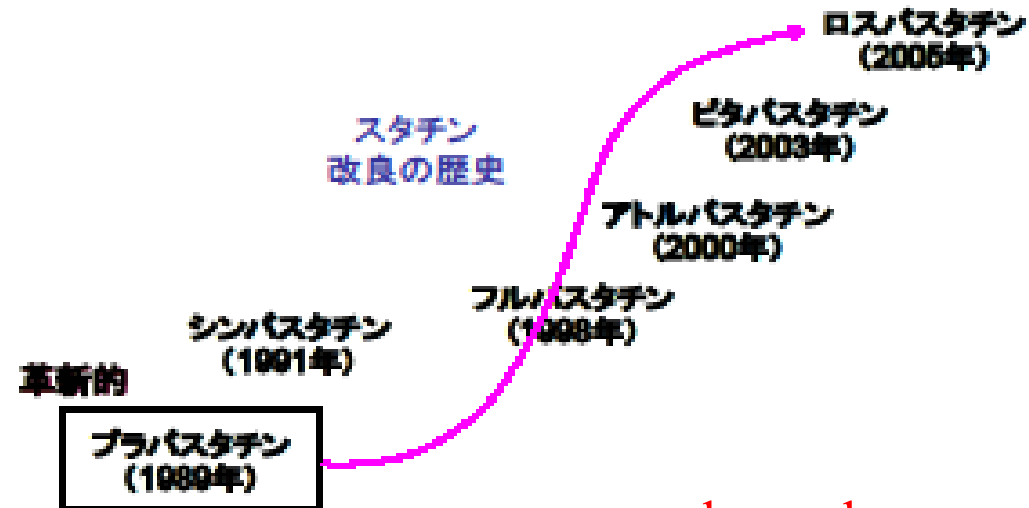
脂質異常症治療薬イノベーション

小腸コレステロール
トランスポーター阻害
(エゼチミブ)

18年ぶり

HMG-CoA還元酵素
阻害剤(スタチン)

スタチン
改良の歴史



colesevelam

革新的

改良

コレステラミン
(1984年)

コレステミド
(1999年)



フィブラート

革新的

改良

フェノフィブラート
(1990年)

クロフィブラート
(1980年)

クリノフィブラート
(1981年)

ベザフィブラート
(1991年)

フェノフィブラート
(1990年)

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

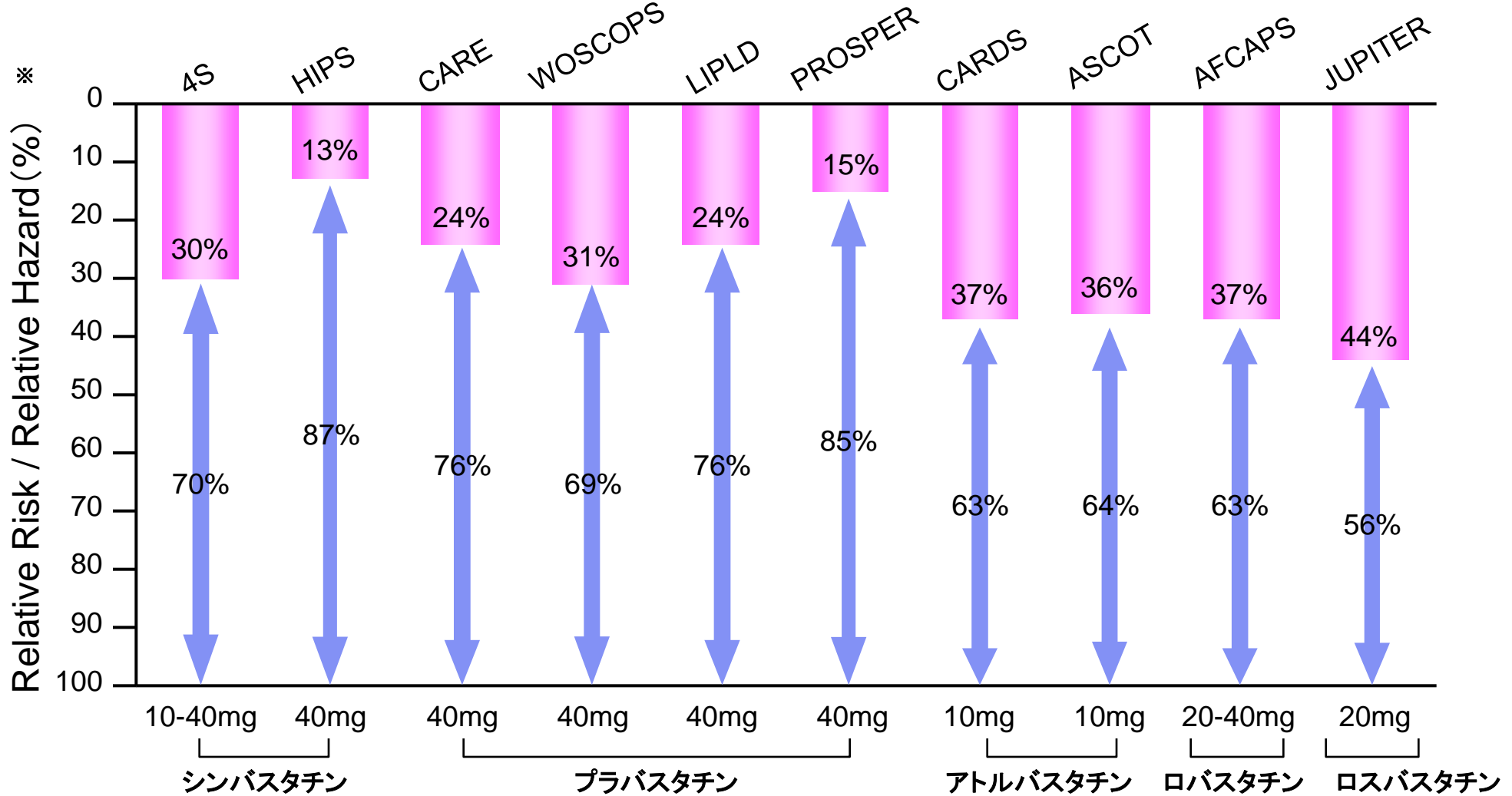
表9-10 主なコレステロール低下薬

| 薬 剤 | 主な作用機序 | 脂質代謝への作用 | 効 果 | 副作用 |
|-----------------------------------|--|---|------------------------------|--|
| スタチン類 プラバスタチン シンバスタチン | コレステロール合成 律速酵素との競合阻 害 | LDL 受容体活性化によ る LDL クリアランス促 進 | 強力な LDL 低下 | 筋炎, 横紋筋融解症, 肝炎, 催奇形性 |
| 胆汁酸吸収阻害薬 (陰イオン交換樹脂) コレステラミン | 腸管内で胆汁酸と結 合, 胆汁酸の腸肝循 環遮断, 胆汁酸排泄 促進 | LDL 受容体活性化によ るコレステロール排泄促 進 | LDL 低下 | 便秘, 腹痛, 嘔気, 脂溶性ビタミン吸収 障害 |
| ニコチン酸誘導体 | 脂肪組織の脂肪分解 抑制, 肝における中 性脂肪合成抑制 | VLDL 合成低下と HDL クリアランス低下 | LDL, VLDL 低下, HDL 上昇 | 血管拡張 (PGs 関 与), 頭痛, 紅潮, か ゆみ, 胃腸障害 |
| プロブコール | 抗酸化作用, LDL の 変性 (酸化 LDL 生 成) を防ぐ | 受容体を介さない LDL クリアランス亢進, HDL 合成低下, 黄色腫の減退 | LDL, HDL 低下 HDLの質↑ | 心電図 QT 延長, 下 痢, 嘔気, 腹痛 |
| クロフィブラート | リポタンパク質リ パーゼ活性の亢進 (PPAR- α 活性化) | 肝外 VLDL クリアラン ス亢進, HDL 合成促進 | LDL, VLDL 低下, HDL 上昇 | 胆石, 肝炎, 筋炎, 心室性期外収縮, 腹 痛, 嘔気 |

エゼチミブ

腸管からのコレステロール吸収・再吸収抑制 LDL・VLDL低下, 肝機能障害
HDL上昇

残された冠動脈疾患発症リスク (海外データ)



※代表的な大規模臨床比較試験における、脂質低下による冠動脈疾患発症の相対リスク低下率と残存率。ただし、1次予防、2次予防など患者背景が異なっているので、各試験を直接比較することは出来ない。

Beyond LDL-cholesterol (Residual risk)

- 高血圧
- 糖尿病
- メタボリックシンドローム (MetS)
- 低HDL-C血症
- 高TG血症・食後
- 炎症
- 喫煙