

## コレステロール治療、30年経て考える時

薬で悪玉低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein : LDL) コレステロールを 20 mg/dl に下げる治療が始まっています。プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 : PCSK9) という蛋白質を阻害する薬剤はこれまで到達できなかった数値までコレステロールを下げます。この新たなコレステロール治療には次のような特徴もあります。1つは、従来のような飲み薬でなく、がんや難病治療を飛躍的に進歩させた生物製剤です。心疾患や脳血管疾患のリスクである生活習慣病の医療を (高額な) 注射薬で行うという、予防医療での生物製剤の使い方について課題を投げかけています。2つめは、この薬はゲノム研究が発端で開発され、きわめて短期間に市場化された薬剤です。このような背景から、臨床系雑誌や基礎系雑誌で多くのコメントが寄せられています。

コレステロールが高いことで心筋梗塞を起こす病気として、家族性高コレステロール血症があります。米国の医学研究者ゴールドスタイン、ブラウン両博士の地道な家系調査と生化学研究により発見され、この病気が LDL 受容体異常で生じるコレステロールホメオスターシスの破綻によることが明らかになり、両博士はノーベル医学生理学賞を受賞しました。そのような大発見から 18 年経った 2003 年、フランスの研究者が LDL 受容体遺伝子では説明できない家族性高コレステロール血症家系を見つけます。その遺伝

学から PCSK9 変異が同定されました。2009 年、若年性心筋梗塞患者を対象にしたゲノムワイド解析研究 (genome-wide association study : GWAS) により、この遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNPs) も原因の 1 つに同定され、まれな遺伝病の原因だけでなく一般の心筋梗塞のよくある遺伝素因にもなることが示されました。軽微なコレステロール変動を示す多数の多型が見つかり、個人の生来の LDL コレステロール値がこれらにより規定され、その結果、心筋梗塞の発症しやすさが 5 倍も変わることが明らかになりました。一方、基礎研究により、PCSK9 は LDL 受容体と結合し、その分解を促すこと、機能を低下させる変異では LDL 受容体の分解が弱まり (受容体活性が高まり) LDL コレステロール値が 50 mg/dl 以下へと下がることも明らかになりました。このようにして、PCSK9 を阻害する薬剤の開発は 2005 年に始まり、結晶構造の解明、ヒト型モノクローナル抗体の開発、そして 2009 年に臨床試験が始まりました。数々の画期的な結果が医学雑誌に掲載され、2015 年に欧米で、2016 年に日本で薬剤が承認されました。

コレステロール治療薬の開発が話題となったのは 30 年前にもあります。それまで LDL コレステロールを明らかに低下させる治療のなかった環境でスタチンが現れた時です。世界中で臨床試験が行われ、リスクの高い心筋梗塞患者さんだけでなく冠動脈疾患のない LDL コレステロールの高い患者さんも、スタチンを服用すると 30% コレステロール値が下がり、それらの発症を予防することが示されました。このようにして、生活習慣病治療の evidence-based medicine (EBM) が始まり、現在のコレステロール治療が確立されています。

さて、今回の新しい治療は、GWAS と抗体医療という最新医学が組み合わせられ、開発の開始から約 10 年で日常診療に用いられるようになりました。これまで治療に難渋していた家族性高コレステロール血症の患者さんにこの薬剤は確実に貢献します。一方、この画期的な薬剤を高 LDL コレステロール血症にどのように位置づけるか、また、有効性と安全性を慎重に観察するとともに、今こそスタチンの歴史を振り返って、もう一度、コレステロール治療を考える時かもしれません。

(臨床検査医学研究室 (佐倉) 教授 : 武城英明)

DOI : 10.14994/tohoigaku.2017.r013

### EDITORIAL



#### Lowering LDL Cholesterol Is Good, but How and in Whom?

Neil J. Stone, M.D., and Donald M. Lloyd-Jones, M.D.

Genetic findings reported approximately 9 years ago in the *Journal* indicated that rare sequence variants in the gene encoding proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease (PCSK9) were associated with significantly lower long-term plasma levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol.<sup>1</sup> The observed reduction in LDL cholesterol levels was similar to that attained with moderate-intensity statin therapy. The benefits of lifelong lowering of LDL cholesterol levels were substantial: a 47 to 88% lower risk of coronary heart disease was observed over a period of 15 years in middle-aged persons with such genetic polymorphisms. Further genetic studies indicated that PCSK9 activity was a ma-

added to standard therapy and compared with standard therapy alone over a period of approximately 1 year; the two OSLER trials were analyzed together.

Both the ODYSSEY LONG TERM trial and the OSLER trials included a mix of patients with cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, or heterozygous familial hypercholesterolemia, and both included patients with elevated LDL cholesterol values despite statin use. As compared with placebo or standard therapy, the intervention reduced LDL cholesterol levels by an average of 61 to 62%. As with statins, levels of apolipoprotein B, non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides were

ニューイングランド医学誌エディトリアル『LDL コレステロールを低下させるのはよい、しかし、どのように、だれに?』  
(*N Eng J Med.* 2015 ; 372 : 1564-5.)