治療薬シリーズ(14) 高脂血症①

高脂血症治療薬の基礎
—基礎：高脂血症治療薬の研究開発—

谷本 達夫

要約：高脂血症，特に高コレステロール血症ははすでにスタチンの登場によりかなり医療満足度の高い領域になった感がある．しかしながら，多くの大規模臨床試験の結果から LDL- コレステロールをより下げることが冠動脈疾患の予防に繋がること (the lower the better) から，高脂血症ガイドラインもより低く再設定された．スタチンだけでは目標の LDL-C に到達できない患者も多く，さらなる併用可能な LDL- コレステロール低下剤が求められるようになって来た．また，トリグリセリドの低下剤や HDL- コレステロールの上昇薬のニーズもある．最近の薬剤の開発状況を見ると CETP 阻害薬，MTP 阻害薬，SQS 阻害薬，HM74a アゴニスト，Lp-PLA₂ 阻害薬など様々な新規ターゲットを狙った薬剤が開発されており，数年～10 年後にはいろいろなタイプの薬剤がラインアップされ，単独のみならず多様な組み合わせの併用によりさらに医療満足度が上がることが予想される．

はじめに

高脂血症，特に高コレステロール血症は，粥状動脈硬化症ひいては虚血性心疾患や脳血管障害の最も確立されたりスクファクターのひとつである．すでに複数種の薬剤が開発されており，ここ 20 年に至ってはスタチンの登場により高脂血症治療に大きな革命がもたらされたことは周知の通りである．2005 年の時点で，すべての高脂血症治療薬の全世界での売り上げが約 250 億 US\$ (約 3 兆円) であるが，スタチンはこの市場の約 90% を占めている．すでに第一世代のスタチンは特許が切れ，今後は atorvastatin も特許切れを迎えるため，市場は緩やかに縮小の兆しを見せるが，今後も巨大な市場が持続されると予想されている．ここでは，高脂血症治療薬の研究開発の観点からまずそ

の薬効評価動物について，続いて既存薬に関して簡単に紹介した後に，最後に本稿の中心として新規薬剤のニーズについて，またいくつかの新規候補に関して紹介したい．余談ではあるが，本分野を示す用語としてこれまで hyperlipidemia あるいは hypercholesterolemia が良く使われてきたが，最近は dyslipidemia が使われることが多い．高脂血症だけでなく低 HDL 血症や粥状動脈硬化症も含めるとこちらのほうが違和感が無いように思われる．

1. 薬効評価動物

現代のヒトにおいては遺伝的な要因あるいは豊かな食生活・生活習慣によって，高脂血症が高頻度に発症するが，通常の動物においてはまずそのような高脂血症は存在しない．従って，薬の評価を目指した高脂血症モデル動物としては，稀な遺伝子異常を持つ系統を見つけるか，高脂肪食負荷や遺伝子操作により高脂血症動物を作り出す必要がある．最近は様々な遺伝子操作マウスが報告されているが，特殊なものが多く使い道も限られるので，ここでは一般に薬剤の開発研究に使われている代表的なモデル動物についてのみ紹介する．

ラットやマウスでスタチンが血中コレステロールを低下させないことは pravastatin に至る一連の開発研究の経緯で有名である (1)．一般に細胞には細胞内コレステロール濃度を一定に保たせる恒常性が備わっている．肝臓でのコレステロール合成が抑制された時，ヒトにおいては肝臓細胞表面の LDL 受容体の発現を上昇させて細胞外 (血中) からのコレステロールを取り込むことでそれを補おうとする．このため血中の LDL-C が低下する．しかし，マウスやラットではコレステロール合成系の酵素群を増強させることにより

キーワード：LDL, HDL, TG

三共株式会社 第一生物研究所 研究第二グループ (〒140-8710 東京都品川区広町 1-2-58)

e-mail: tatsuo@sankyo.co.jp 原稿受領日：2007 年 1 月 9 日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Research and developmental strategy of anti-dyslipidemic agents. Author: Tatsuo Tanimoto

対応するため、その阻害薬のスタチンの効果が相殺されてしまう。また薬剤には代謝があり、常に阻害し続けることは出来ないので、スタチンが体内から消えた時間に大量にコレステロールが作られ、結果として血中コレステロールは下がらず、場合によっては上昇する。Sterol regulatory element binding protein を介した詳しいメカニズムは Goldstein と Brown らの総説(2)などを参照して頂きたい。また、ラットやマウスのリポタンパク質プロファイルは大きくヒトと異なり、ほとんどが HDL で LDL は極僅かあることも、スタチンが効かない理由のひとつである。

LDL 受容体ホモ欠損マウスは、普通食飼育時には粥状動脈硬化病変はほとんど形成されないが、高脂肪食を負荷すると LDL を中心とした著しい高脂血症を呈し、粥状動脈硬化病変が大動脈に観察される。本マウスを用いて胆汁酸吸着樹脂や ezetimibe における脂質低下作用やスタチンを含む様々な薬剤で抗動脈硬化作用が確認されている。但し、atorvastatin のような強力なスタチンの高用量で LDL-C の低下が報告されている程度で、スタチンの LDL-C 低下作用の評価には向かない。

ApoE ホモ欠損マウスは普通食飼育下においても顕著な動脈硬化が観察される。血中コレステロールは野生型に比べて普通食飼育下で 5～8 倍、高脂肪食負荷で 20 倍程度に増加する。本モデルも高脂血症よりもむしろ抗動脈硬化作用の評価に用いられる。

同じげっ歯類ではあるが、ハムスターやモルモットではラット・マウスに比べて血中リポタンパクのプロファイルがヒトに近く、スタチンに対してもヒト型のレスポンスをするので高脂血症治療薬の薬効評価に良く使われ、スタチン他で脂質低下作用が示されている。高脂肪食負荷にて LDL-C を上昇させたモデルが良く用いられる。

ウサギ(日本白色種やニュージーランド白色種)は HDL-C が高くリポタンパクプロファイルはヒトと異なるが、高脂肪食負荷にて LDL-C を上昇させたモデルが良く使われる。また、Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) ウサギ(3)は、日本白色ウサギに由来し、渡辺(神戸大学元教授)の育種によって確立された自然発症高脂血症モデル動物である。WHHL ウサギは LDL 受容体遺伝子に欠損があり、血清コレステロール値は出生時から正常の 10 倍以上に上昇している。このような高コレステロール血症が原因となって、離乳直後から大動脈や冠動脈などに粥状動脈硬化が発生する。本動物モデルにスタチンや胆汁酸吸着レジンを投与することにより、LDL-C の低下が報告

されている。WHHL ウサギは抗動脈硬化作用の評価には不可欠な動物モデルとなっている。

しかしながらヒトにおける薬効の予測は上記動物だけでは困難で、霊長類での試験が必要である。従って、多くの薬剤の前臨床試験でマーモセットやカニクイサル、アカゲサルを使った脂質低下作用が評価されている。

2. 既存薬

高脂血症の既存薬について以下に簡単にまとめる。すでに多くの総説等が発表されているので詳細はそれらを参照願いたい(4)。

1) スタチン

コレステロール合成系の比較的初期に位置し、律速段階を担う hydroxymethylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) 還元酵素の阻害薬の総称がスタチンである。肝臓でコレステロール合成を抑制、LDL 受容体を発現増強させ、血中 LDL-C を低下させる。現在までに pravastatin, atorvastatin など 7 つのスタチンが市販されている。

2) フィブレート

Bezafibrate, fenofibrate など主に TG を低下させる薬剤。肝臓での TG 合成抑制、VLDL 分泌抑制、リポタンパクリパーゼの発現増強により血中 TG が低下し HDL-C は上昇する。長らく作用機序が不明であったが、近年 peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α)に作用することが判明した。最近では PPAR α に選択的かつ強力な薬剤が開発中。

3) 胆汁酸吸着樹脂

陰イオン交換樹脂。経口吸収されないで腸管内で胆汁酸を吸着し、体外に排泄させることにより、胆汁酸の再吸収が抑止され、結果血中コレステロールが低下する。例えばコレステラミンは 1 日 10 g 程度と大量に服用する必要があることや、多くの薬物を吸着することが欠点。反面、小児には体内への暴露が無い安全性面から使用される。最近の薬剤,cholestimide(三菱ウェルファーマ, アステラス), colesevelam (Welchol®, 三共, 米国のみ上市)などは随分と薬用量が低減されコンプライアンスが向上している。

4) ニコチン酸

脂肪細胞に作用し、脂肪分解を抑制する。これにより、脂肪組織から血中への遊離脂肪酸の放出を抑制し、結果肝臓に十分な遊離脂肪酸が供給されず TG 合成が減少、VLDL 分泌が減少し、血中 TG が低下する。同時に LDL-C を低下させ、また HDL-C を上昇させる。副作用としてフラッシング(潮紅)が見られる。ニコ

チン酸の体内での代謝が早いこと、また副作用を防ぐために、吸収を遅らせ急激な血中濃度の上昇を抑える徐放性製剤が市販されている。Merck はニコチン酸によって産生が増加する prostaglandin D₂ からのシグナル伝達がフラッシングに関わることを見出し、その受容体 DP₁ の拮抗薬 MK-0524 を徐放性ニコチン酸と合剤 (MK-0524A) にすることでフラッシングを回避することに挑戦中。

5) ω -3 系脂肪酸

魚油に多く含まれる ω -3 系多価不飽和脂肪酸の eicosapentaenoic acid (EPA) や docosahexaenoic acid (DHA) は古くから、血中脂質を低下させ、冠動脈疾患を予防することが知られている。国内では EPA 製剤のエパデール (持田) が、海外では omacor (EPA・DHA・ビタミン E 製剤, Pronova, 日本では武田が開発中) が上市している。健康食品の域を出ない感もあるが、マイルドながら LDL-C および TG 低下作用が確認されている。最近、大規模臨床試験の結果が公開され、冠動脈疾患の発生率を有意に低下させる成績が報告された。

6) コレステロール吸収阻害薬, ezetimibe

小腸からの食事性コレステロールの吸収を抑制する薬剤。血中コレステロール濃度を決める要因として、肝臓での *de novo* 合成によるコレステロールが 7~8 割、食事性のコレステロールが 2~3 割と言われている。従って、スタチンによるコレステロール合成阻害とは独立して、小腸からの食事性コレステロールの吸収を抑制することにより、血中コレステロールを下げるのが可能であり、これを実現したのが ezetimibe (Zetia[®]) である。そのメカニズムは長らく不明であったが、最近小腸上皮細胞に発現するコレステロールトランスporter (Niemann-Pick C1-like 1, NPC1-L1) を阻害するメカニズムが判明した。スタチンとは完全にメカニズムが異なることから、スタチンと併用することでより LDL-C を下げる効果が示され、臨床で重宝される存在となって来ている。

3. 新しい薬候補, 新しいターゲット

上記のようにスタチンをはじめ、かなり治療満足度の高い薬剤が存在する分野ではあるが、一部の冠動脈疾患ハイリスク患者においては、日本動脈硬化学会が定める LDL-C の低下目標値は 100 mg/dl 以下 (米国の National cholesterol education program adult treatment panel III (NCEP ATP-III) では 70 mg/dl 以下) であり、この目標に既存薬のみで到達するのは困難である。この背景にはスタチンの大規模臨床試験結果が

ら、より LDL-C を下げることがより冠動脈疾患の予防に繋がる (the lower the better) ことが実証されてきたことがある。従って、今後も例えば上述の ezetimibe のようにスタチンに併用できる新たな薬剤が求められている。また、高 TG 血症や低 HDL-C 血症も冠動脈疾患のリスクファクターであることから、TG 低下剤や HDL-C 上昇薬も求められている。特に HDL-C は 1 mg/dl 低いと動脈硬化症性疾患のリスクが 2% 上昇することが示されており、その上昇薬のニーズは高い。さらには、血中脂質濃度を変化させなくとも、直接血管壁に働きかけて動脈硬化病変の進展を抑制したり退縮させたりするいわゆる抗動脈硬化薬も求められている。ここでは、新たな薬剤候補 (5, 6) を取り上げる。

1) CETP 阻害薬

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) は、血中に存在する糖タンパクで、HDL すなわち善玉コレステロール中のコレステロールを LDL や VLDL など悪玉コレステロールに転送する機能を持っている。CETP 欠損者は健常人と比べて HDL-C が 3~6 倍高値を示すが、CETP 欠損により増加する HDL は主に動脈硬化層からのコレステロール引き抜き能が低い HDL₂ であり、疫学的にも欠損者が長寿であるとする結果と逆に冠動脈疾患を起こしやすいとする矛盾した結果があり、その動脈硬化に対する役割については長きに渡って議論が繰り返されいまだに結論は出ていない。

上記のような議論はあるが、少なくとも、CETP 阻害薬は HDL-C を上げ、LDL-C を下げることが出来、数社が阻害薬を開発中で、JTT-705 (JT/Roche) および Torcetrapib (Pfizer) は、臨床試験において HDL-C を上昇させることが示されている。Torcetrapib は HDL-C 上昇に加えて LDL-C 低下も示し、atorvastatin との併用試験結果から相加作用も確認された。最終結論であるイベント抑制作用に関して Torcetrapib の Ph3 試験が進行中であったが、死亡率が上昇したため試験は中止、直ちに開発中止となった (本総説執筆中 2006 年 12 月に報道。本物質には血圧上昇の副作用があり中止はそのためか、CETP 阻害そのものによる上記議論に関わる問題のためか不明)。Bayer や Merck も CETP 阻害薬を開発中、また低分子化合物に代わって抗 CETP ワクチンの CETi-1 (Avant Immunotherapeutics) も開発中である。

2) ApoA-I を上昇させる薬剤

ApoA-I は HDL の主要アポリポタンパク質であり、apoA-I を増加させることにより HDL-C を上昇させ

る試みがなされている。ApoA-I Milano/リン脂質複合体 (ETC-216, Pfizer) は Phase 2 開発中。週 1 回 5 週間の静脈内投与で動脈硬化病変容積の減少が報告されている。経口投与可能な apoA-I 類縁体のペプチドとして、D-4F (Novartis)、逆アミノ酸配列の revD-4F (Kos Pharmaceuticals)、AVP-26452 (Avanir) も開発中。

3) HM74a アゴニスト

HM74a は主に脂肪細胞に発現する G タンパク共役型受容体で、既存薬で紹介したニコチン酸の作用点であることが最近判明した。ターゲットが明らかになったことでより強力なアゴニストの研究開発が進んでいる。GlaxoSmithKline (GSK) や Merck がいち早く新規骨格の化合物を見出し Phase 1 を進めている。先にニコチン酸の項で述べたが、HM74a は副作用にも関与しており、フラッシングをいかに回避できるかがポイントである。

4) MTP 阻害薬

Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) は肝臓や脂肪で TG を VLDL やカイロミクロンに積み込むタンパク質。初期の阻害薬 BMS-201038 (BMS) などには、顕著な血中 TG、TC の低下が確認されたが、VLDL やカイロミクロンとして分泌されなかった TG が肝臓や小腸に蓄積し肝障害 (脂肪肝) が観察されたため中止となった。これに対し、JTT-130 (日本タバコ) や SLx-4090 (Surface Logix) など、小腸でのみ働く MTP 阻害薬が開発中で、実際に脂肪肝に基づく肝毒性を回避しているようである。

5) Squalene 合成酵素阻害薬

Squalene 合成酵素 (SQS) はスタチンのターゲットである HMG-CoA 還元酵素と同じくコレステロール合成経路の一ステップを担う酵素で、HMG-CoA 還元酵素より下流で coenzyme Q₁₀ や geranylgeranyl 基などノンスステロイド生体必須物質の合成経路との分岐直後に位置する。このためその阻害薬はコレステロール合成のみを抑制出来、理想的とされている。かつて 90 年代初頭に Merck や Glaxo より zaragozic acid 類が見いだされ研究開発がなされたが、SQS の基質の farnesylpyrophosphate の代謝物の蓄積による毒性 (acidosis) が報告され一時中断していた。そんな中、武田薬品は研究開発を続け TAK-475 (lapaquistat) は欧州と米国で 2006 年に Phase 3 に入り、2008 年上市を目差している。TAK-475 では Merck の zaragozic acid とは異なり、副作用はないとのことである。

6) ApoB アンチセンスオリゴヌクレオチド

ISIS や Alnylam は LDL の主要アポリポタンパクで

ある ApoB の低減による LDL-C 低下を狙って、そのアンチセンスオリゴヌクレオチドや siRNA を開発中。ヒトにおいても LDL-C が低下することが示されている。

7) Lp-PLA₂ 阻害薬

可溶性で血中に存在する、lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) は、独立した冠動脈硬化の危険因子と考えられ、その阻害薬、darapladib (SB-480848, GSK) が開発中。血中脂質は低下させないので抗動脈硬化薬として承認を受けるために血管内の画像診断に加えてイベント抑制試験など、時間と費用のかかる臨床試験が課せられている。

8) Probucol 誘導体 (AGI-1067)

AGI-1067 (AtheroGenics) は抗酸化剤 probucol の誘導体で、接着因子の VCAM や MCP-1 をコードする酸化感受性の炎症関連遺伝子の発現を NF- κ B に非依存性に抑制する。Phase 2b の結果では、プラーク容積の減少が認められた。具体的にひとつのターゲットに選択的に働くのではなく、様々なメカニズムにより総合的に抗動脈硬化作用を示していると考えられる。

4. 終わりに

以上、高脂血症治療薬の前臨床・臨床での試みに関して概説した。血圧低下薬の分野同様、すでに成熟している分野ではあるが、より LDL-C を下げる (スタチンと併用できる ezetimibe のような薬剤)、TG を下げる、HDL-C を上昇させるなど、新たなアンメットニーズに応えるべく、内外の製薬会社が研究開発に日々鋭意努力している。HDL-C 上昇薬にはコレステロールの逆転送、動脈硬化の進展抑制や退縮の面から、今後重要度が増し、種々の薬剤の上市実現に期待がかかる。ここでは紙面の都合で紹介しきれなかったが、上記の他にも新規薬剤候補がたくさん存在する。大学や公共機関の基礎分野の研究者も多く、次々と脂質代謝制御に関して新発見がなされ、新たな治療ターゲット分子も見出されて来ている。メタボリック・シンドロームの概念も随分と確立し、近年の生活習慣の変化により糖尿病や肥満、高血圧の分野も含めた総合的な治療が必要な患者も年々増加の一途を辿っている。高脂血症は今後も重要な治療分野であることは間違いなく、さらに新たな薬が求められている。

文 献

- 1) 遠藤章, 他. 心臓. 2005;37:681-698.
- 2) Horton JD, et al. J Clin Invest. 2002;109:1125-1131.
- 3) 塩見雅志, 他. 日本臨床. 2001;59, Suppl 2:617-620.
- 4) 平川洋次, 他. 日薬理誌. 2001;118:389-395.
- 5) Wierzbicki AS. Int J Clin Pract. 2004;58:1063-1072.
- 6) Bays H, et al. Exp Opin Pharmacother. 2003;4:1901-1938.