

スタチンによる動脈硬化性疾患の 予防の分子メカニズム

北本史朗*

はじめに

スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)は、現在世界で広く使用されている高脂血症治療薬である。スタチンは肝臓で、コレステロール合成経路におけるHMG-CoAをメバロン酸に変換するHMG-CoA還元酵素を可逆的にかつ競合的に阻害しコレステロール合成を阻害する(図1)。その結果、肝細胞表面のLDL(low density lipoprotein)受容体の発現が高まりLDLの取り込みが増加することで、血中LDLコレステロールが低下する。また、スタチンは中性脂肪を低下させ、HDL(high density lipoprotein)コレステロールの増加作用も有する。これまでに、血漿コレステロール値の上昇と動脈硬化性疾患との間に明らかな関連があること、冠動脈心疾患予防に高LDLコレステロール血症の治療が重要であることが明らかとなっており、多くの大規模臨床試験においてスタチンの動脈硬化性疾患の予防効果が実証されている。また、こうした試験のサブグループ解析からはスタチンのコレステロールに依存しない多面的作用(プレイオトロピック効果)が報告されている。本稿ではスタチンの大規模臨床試験における成績を紹介した後、動脈硬化の発生機序およびスタチンの動脈硬化性疾患予防の分子生物学的メカニズムについて述べる。

スタチンの大規模臨床試験における成績¹⁾

スタチンの動脈硬化性疾患の予防効果は、これまで多くの大規模臨床試験でほぼ一貫した結果が示されている。その中で4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study)は、スタチンのコレステロール低下

療法による抗動脈硬化作用を1994年に最初に報告したランダム的大規模臨床試験である。4Sでは狭心症または心筋梗塞の既往のある高脂血症患者にシンバスタチン投与を行い、心血管イベントの発生と死亡率の二次予防効果を示した。WOSCOPS(West of Scotland Coronary Prevention Study)では、心筋梗塞の既往のない高脂血症患者にプラバスタチンを投与し、心筋梗塞と冠動脈疾患死リスクの一次予防効果を報告した。その他、CARE(The Cholesterol and Recurrent Events)試験、LIPID(Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease)試験で、冠動脈疾患の既往のある平均的コレステロール値の患者におけるプラバスタチンの冠動脈イベントあるいは冠動脈疾患死の二次予防効果が、HPS(Heart Protection Study)で、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症あるいは糖尿病を有する患者においてシンバスタチンが当初のコレステロール値に拘らず総死亡、冠動脈疾患死、心筋梗塞の発症を抑制することが報告されている¹⁾。また最近ではASTEROID試験で、ロスバスタチンの強力な脂質低下療法(LDLコレステロール値70mg/dL以下)による冠動脈疾患患者の冠動脈硬化の退縮作用が初めて示された。

一方、コレステロール低下作用のみでは説明できないプレイオトロピック効果も報告されている。WOSCOPS試験のサブグループ分析では、プラバスタチン投与群でLDLコレステロール低下レベルと4.4年間の冠動脈疾患イベント発生率との間に明らかな関連を認めず、スタチンにコレステロール非依存的な有益性があることが示唆された。また、高LDLコレステロール血症自体は脳卒中の大きなリスクファクターとは考えられていないが、HPSでシンバスタチン投与により脳卒中が抑制さ

*九州大学病院循環器内科学

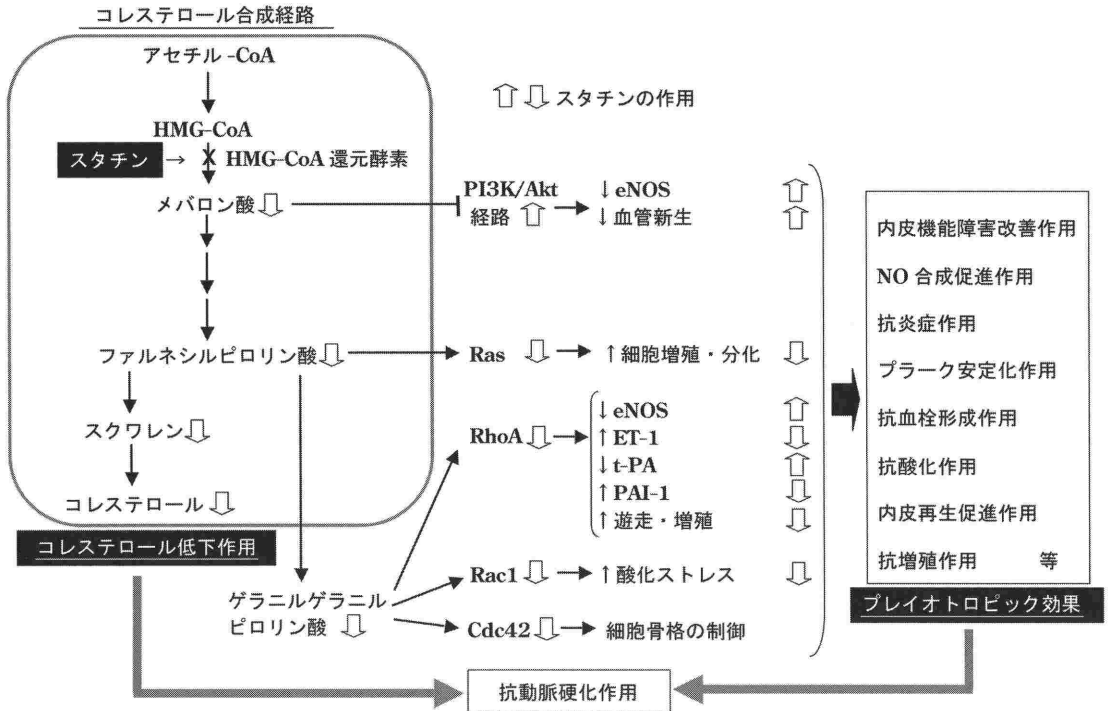


図1 スタチンの抗動脈硬化作用の分子メカニズム

れること、SPARCL(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)試験で冠動脈疾患の既往のない最近の脳卒中あるいは一過性脳虚血発作発症後の患者で、アトルバスタチンが脳卒中と心血管イベントを抑制することが報告されている。これらの結果は、スタチンのコレステロール低下作用以外のメカニズムにより脳卒中の発生を抑制した可能性を示唆する。

最近、LDLコレステロール値が正常範囲(130mg/dl未満)であるが炎症性マーカーである高感度CRP(hs-CRP)が高値(≧2.0mg/L)の心血管疾患の既往のない17,802例を対象に、ロスバスタチンによる心血管イベント(心血管死, 脳卒中, 心筋梗塞, 不安定狭心症による入院, 血行再建術施行)の一次予防効果を検討したJUPITER試験が発表された。本試験では、ロスバスタチンにより有意な心血管イベント発症の抑制, 死亡率低下が認められた²⁾。また、ロスバスタチン投与によりhs-CRP値が37%低下し、hs-CRPの上昇は心血管イベントを予測するバイオマーカーであることが報告されていることからhs-CRPの低下作用がスタチンのプレオロトピック効果の一つである可能性が示唆された。

動脈硬化の発生機序³⁾

近年、動脈硬化は慢性炎症性疾患と認識されており、最近の動脈硬化の研究は炎症に焦点が置かれている。これは何らかの原因で血管壁に傷害が起こり、それに対する防御・修復反応(慢性炎症)が生じた結果、動脈硬化が形成されるとする考えである。例えば動脈硬化の危険因子の一つである高脂血症が存在すると、血管壁にLDLが沈着し酸化ストレスにより修飾されて酸化LDLとなる。この酸化LDLの沈着は血管壁を傷害し、動脈硬化の形成および進展に重要な役割を果たすと考えられている。

動脈硬化発生早期に認められる重要なイベントは血管内皮細胞機能障害と活性化である。血管内皮細胞機能とは、血管のトーンや透過性の制御、血管壁への細胞の接着や浸潤、血小板凝集・血栓形成抑制、酸化ストレスからの保護などにより血管のホメオスタシスを維持する機能である。こうした機能を果たすため血管内皮細胞は、血管トーン、凝固、細胞増殖、細胞死、炎症などを制御する様々な物質を産生・分泌しており、大きく内皮

細胞由来弛緩因子(endothelium-derived relaxing factor; EDRF)と内皮細胞由来収縮因子(endothelium-derived contracting factor: EDCF)に分けられる。EDRFの代表的物質としては一酸化窒素(nitric oxide: NO)やプロスタサイクリン(PGI₂)があり抗動脈硬化的に働き、EDCFの代表的物質としてはアンジオテンシンIIやエンドセリン(Endothelin: ET)があり動脈硬化促進的に働くことが明らかとなっている。通常、これらの物質は血管内皮細胞よりバランスよく分泌されているが、動脈硬化の危険因子が存在すると血管内皮細胞機能が障害され血管拡張因子の生理活性が低下し血管収縮因子の分泌が増加する。その結果、内皮依存性血管弛緩反応障害が生じるとともに動脈硬化が促進される。具体的には、VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)などの接着分子が血管内皮細胞表面に発現し、炎症細胞(単球, Tリンパ球)が血管内腔に接着する。接着した単球は、血管内皮細胞、中膜平滑筋細胞より産生されるMCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)の制御により血管壁へ遊走・浸潤し活性化されてマクロファージに分化する。また、酸化LDLが存在するとこれをマクロファージがスカベンジャー受容体を介して貪食し泡沫細胞となる。一方、Tリンパ球はIP-10(inducible protein-1), Mig(monokine induced by IFN- γ), I-TAC(IFN-inducible T-cell α -chemoattractant)などの制御により血管壁へ遊走・侵入し、酸化LDLなどの抗原により活性化されてサイトカイン[IL-1(interleukin-1), IFN- γ (interferon- γ), TNF(tissue necrosis factor)など]を産生し、動脈硬化巣を構成する細胞に影響を与える。また、PDGF(platelet derived growth factor)やFGF(fibroblast growth factor)の作用により中膜平滑筋細胞の遊走・増殖・形質変換(脱分化)が生じ、最終的に粥状動脈硬化巣(プラーク)が形成されると考えられている。さらに、組織因子(tissue factor: TF)は血栓形成に、IFN- γ やMMP(matrix metalloproteinase)はプラークの不安定化に関わり、プラーク破裂による心筋梗塞などの急性冠症候群の発生に関与していると考えられている。

スタチンの動脈硬化性疾患予防のメカニズム¹⁾

スタチンが抗動脈硬化的に働く機序については

コレステロール低下作用によるところが大きいものと考えられるが、一方で前述したようにプレイオトロピック効果と呼ばれるコレステロールに依存しない様々な作用を有していることが報告されている。こうした作用として血管内皮機能障害改善作用、NO合成促進作用、抗炎症作用、プラーク安定化作用、抗血栓形成作用、抗酸化作用、内皮再生促進作用、抗増殖作用などが明らかになっている。

A. 血管内皮機能障害改善作用

スタチンの血管内皮細胞機能障害改善作用は、スタチン投与開始後最も早期にみられる反応の一つでありLDLコレステロール値が有意に低下する前より認められる。高血圧動物モデルやヒトにおいてスタチンに血圧低下作用があること、血圧低下の程度と血中LDLコレステロール値には関係を認めないことが示されている。また、高脂血症患者では冠動脈や前腕動脈の血管内皮細胞依存性の血管拡張反応(血管内皮細胞機能)が低下していること、スタチンによりその改善効果を認めることが報告されている。血管内皮細胞機能障害はEDRFとEDCFのバランスが崩れることにより生じることから、スタチンは血管壁において血管拡張因子を増加させ、血管収縮因子を減少させることで血管内皮細胞機能を改善するものと考えられる。

B. NO合成促進作用

スタチンのNO合成促進作用に関しては、スタチンにより培養ヒト内皮細胞において内皮型NO合成酵素(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)の遺伝子発現、eNOS活性、培養上清中のNO濃度が増加すること、培養ウシ大動脈内皮細胞においてeNOSからのNO産生が増加することが報告されている。動物実験モデルでは、シンバスタチンやロバスタチンが用量依存性にeNOSからのNO産生を増加しマウスの脳梗塞サイズを縮小すること、シンバスタチンが犬の冠動脈内皮細胞由来NO産生を増加させること、アトルバスタチンがマウス血小板のeNOS発現を増加させることが報告されている。筆者らもまた脂質血中濃度に影響を与えない用量のプラバスタチンあるいはセリバスタチンがラット大動脈のeNOS蛋白発現を増加させることを報告した⁴⁾。臨床研究では前腕血流量

応による評価で、高コレステロール血症患者や糖尿病患者、冠動脈バイパス術待機患者で認められる内皮依存性血管弛緩反応の低下がスタチン投与により改善し、血管内皮由来の NO 産生の増加により生じることが報告されている。スタチンのこうした eNOS 蛋白の発現増加、活性化の分子生物学的機序については、イソプレノイドの合成抑制、PI3K (phosphatidyl inositol 3-kinase)/Akt 経路の活性化が考えられており、これらは他のプレイオトロピック効果の発現機序にも関わっている(図1)。スタチンによりメバロン酸の合成障害が起こると、ファルネシルピロリン酸 (FPP) やゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) などのコレステロール合成経路中のイソプレノイド中間体の合成が阻害される。低分子量 G 蛋白質 Ras, Rho ファミリーは FPP や GGPP によりイソプレニル化され翻訳後修飾を受けて活性化されるため、スタチンにより Ras や Rac, Rho の活性化が阻害される。このスタチンによる Rho の活性化抑制が、内皮細胞における eNOS の遺伝子発現を増加させるとの報告がなされている。また、スタチンはメバロン酸の合成抑制を介して PI3K を活性化し PIP2 (phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate) から PIP3 (phosphatidyl inositol 3,4,5-bisphosphate) への変換が亢進し、PDK-1 (phosphoinositide-dependent kinase-1) が活性化され、活性化 PDK-1 によりプロテインキナーゼ Akt が活性化される。活性化 Akt は eNOS をリン酸化することで eNOS を活性化し NO 合成を促進することが報告されている。

なお、スタチンの EDCF における作用に関してはアトルバスタチンやシンバスタチンがウシ培養大動脈内皮細胞において pre-pro ET-1 の遺伝子発現を抑制し ET-1 を低下させることが報告されている。

C. 抗炎症作用, プラーク安定化作用

筆者らは、ラットの慢性的 NO 合成阻害による動脈硬化モデルにおいて、血清コレステロール値に影響を与えない用量のプラバスタチンあるいはセリバスタチン投与が、冠動脈の炎症性増殖性変化および動脈硬化性変化を抑制することを報告した。また、RhoA の活性化がスタチン投与により抑制され eNOS 蛋白の発現が増加することを示し、スタチンがこれらの作用を介して抗動脈硬化的に

働くことが示唆された⁴⁾。また、霊長類(サル)の動脈硬化モデルにおいてもコレステロール低下作用では説明できない動脈硬化巣における抗炎症作用、プラーク安定化作用が報告されている⁵⁾。スタチンの抗炎症作用がプラーク安定化に貢献している可能性がある。この他、スタチンが前炎症性サイトカイン(MCP-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β)や接着関連因子(P-selectin, ICAM-1, LFA-1, CD11b)の発現を抑制すること、T細胞の反応性を減弱すること、冠動脈疾患の増加の予測因子である血漿 hs-CRP のレベルを低下させること、スタチンが MMP の発現を抑制することが報告されている。

D. 抗血栓形成作用

急性冠症候群においてプラーク破裂後の血栓形成は重要な過程である。スタチンは傷害血管壁への血小板の接着と血栓形成を抑制することが報告されている。その機序はトロンボキサン A₂ の産生抑制やプロスタサイクリンの産生増加などを介して血小板機能に影響しているものと考えられている。また、スタチンは平滑筋細胞および内皮細胞において PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) レベルを低下させ、t-PA のレベルを増加させることにより血管壁における線溶系の活性を促進することが示されている。さらに、*in vitro* 実験において、スタチンはマクロファージにおける TF の発現を抑制し、血栓形成性のイベントを減少させることが証明されている。また、スタチンは NO 産生増加作用を介して血栓形成を抑制する可能性がある。

E. 抗酸化作用

スタチンによる酸化ストレスマーカーの低下や、LDL コレステロールの酸化抑制も認められている。コレステロール食負荷ラビットでコレステロール値に影響を与えない用量のフルバスタチンを投与すると、*ex vivo* における銅イオンによる LDL の酸化傾向が減弱すること、血管壁における活性酸素の産生が減少すること、動脈硬化性プラークの形成が減少することが示されている。また、Rac-1 は血管壁において NADPH オキシダーゼの活性化と会合に関与することが示されており、スタチンは Rac-1 の抑制を介して抗酸化作用を示すものと考えられる。また、スーパーオキシドアニオン (O₂⁻) は NO と反応し消去されることから、スタチンの抗酸化作用は NO 活性の増加にも貢献してい

る可能性がある。

F. 内皮再生促進作用, 増殖抑制作用

スタチンはPI3K/Akt経路を介して血管内皮前駆細胞(Endothelial Progenitor Cell: EPC)を増加すること, スタチン治療により安定狭心症患者で末梢血中のEPCが増加することが報告されている。このことは, スタチン投与による内皮細胞機能改善作用に内皮再生促進作用も関与することを示唆する。また, スタチンは細胞周期の制御に関係するRhoの抑制により細胞増殖抑制作用を有することが示唆されている。

おわりに

スタチンの抗動脈硬化作用のメカニズムを図1に示す。現在, スタチンは多くの大規模臨床試験により確立された動脈硬化性疾患の予防薬と認識されている。それにはコレステロール低下作用が寄与するところが大きいと考えられるが, スタチンはプレイオトロピック効果と呼ばれる様々なコレステロール非依存性の抗動脈硬化作用を有しており, 動脈硬化性疾患の予後改善効果に少なからず貢献していると考えられる。さらに最近, JUPITER試験にて高脂血症を有さない患者においてスタチンによる心血管イベントの一次予防効果が示されたことから, コレステロール値によらず

動脈硬化性疾患のリスクが高いと予測される患者に対する積極的なスタチン投与が有用である可能性がある。また, プレイオトロピック効果の発現機序についてはまだ不明な点も多いことから, 今後の更なる研究が待たれる。

文 献

- 1) Wang CY, Liu PY, Liao JK: Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008; 14: 37-44.
- 2) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- 3) Packard RR, Libby P: Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
- 4) Ni W, Egashira K, Kataoka C, et al: Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Circ Res* 2001; 89: 415-21.
- 5) Kitamoto S, Nakano K, Hirouchi Y, et al: Cholesterol-lowering independent regression and stabilization of atherosclerotic lesions by pravastatin and by antimonocyte chemoattractant protein-1 therapy in nonhuman primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1522-8.