

## 脂質異常症治療薬とDNA

<https://youtu.be/v9FB LIYljE>

今年「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が改訂になったのを機に変更点の学習会をすることになりました。DNAに作用して mRNA への転写を促す薬剤は例えば糖質コルチコイド薬や性ステロイドホルモン薬などのステロイド骨格を有する薬剤全般や甲状腺ホルモンのトリヨードサイロニンや活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤などが典型例ですが、脂質異常症治療薬の中にも直接的、間接的に DNA に関連する薬剤が意外にあるなあと思いまとめてみました(上記 QR コードは学習会内容のゲストです)。

### 1) スタチン系薬

今さら説明するまでもなく HMG-CoA 還元酵素阻害薬で肝臓でのコレステロール合成を抑制する薬です。スタチンの直接的な作用はここで終わりですが、さらに血中 LDL-コレステロール(LDL-C)値を下げるためには肝臓内で減少したコレステロールを補給するために LDL 受容体合成を促進させ、かつそれらの LDL 受容体が細胞表面に移動して血中の LDL を取り込むまでの機序が必要になる、というわけですが、LDL 受容体は蛋白質なので合成が始まるためには DNA から mRNA への転写、さらに mRNA から蛋白質合成へとつながるわけで、コレステロール量の減少が何らかの仲介役を通じて DNA の LDL 受容体タンパク質情報領域に作用して転写が開始されます。この働きを担うのが「ステロール調節エレメント結合蛋白 2(SREBP2)」になります。詳細までは把握しきれていないので概略を示すと、細胞内コレステロール量が減少すると膜(おそらくゴルジ装置)に結合していた SREBP2 の一部が開裂し膜を離れ他の因子と共に核内に移動して脂質代謝に関連する数ある DNA のどこかに結合して LDL 受容体 mRNA を転写し、さらに LDL 受容体蛋白を合成します。ちなみに SREBP2 は LDL 受容体増加ばかりでなく、コレステロール合成の活発化(スタチンで合成を抑制されているので作用しきれないはず)や PCSK9(LDL 受容体を分解する酵素)合成も増すことが知られています。

スタチンの直接作用は HMG-CoA 還元酵素阻害でしたが、間接的に DNA レベルまで影響が及んでいるわけです。またスタチンの多面的効果で内皮機能改善、血小板凝集抑制、虚血血管における血管新生などいくつかの作用があると言われており、臨床意義は不明ですがまだまだ謎の多い薬と言えます。

### 2) 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬: エゼチミブ

小腸粘膜に存在する小腸コレステロールトランスポーター(NPC1L1)を阻害して、食事由来や胆汁由来のコレステロールの消化管吸収を妨げて、肝臓へのコレステロール補給を減らします。これ以降はスタチン系薬と同じ機序をたどるわけですが、肝内でのコレステロール合成自体は抑えていないのでスタチンより効果は落ちます。したがって通常量スタチンと併用すると最大量スタチン単独で投与した時と同等の効果があるとされています。併用意義があるのでスタチンとエゼチミブの配合薬も 2 製品が発売されています。エゼチミブも単独では DNA には関与しませんが、肝内コレステロール量減少によって SREBP2 に影響を与えるので間接的に DNA に関与すると言えるでしょう。

### 3) 陰イオン交換樹脂(レジン): コレスチミドなど

腸管内で食事由来と胆汁由来のコレステロールの吸着と胆汁由来の胆汁酸を吸着し、これらの消化管吸収を妨げることで肝臓内コレステロールと胆汁酸の量を減らします。胆汁酸の減少はコレステロールから胆汁酸への合成を促進しますのでコレステロールはさらに減少して、その後はスタチンと同様の機

序を経て血中 LDL-C を減少させます。一方でエゼチミブと同様に肝臓内でコレステロール合成自体は抑制しませんから、レジンもスタチン系薬との併用に意義がある薬になります。レジンも DNA にはスタチンやエゼチミブと同様に間接的に作用する薬と言えるでしょう。

ところで、胆汁酸は肝臓内の核内にある受容体 FXR のリガンドとして作用し SREBP1c 発現抑制やリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進に作用するため中性脂肪(TG)を分解する方向に作用します。レジンによって胆汁酸の肝臓への戻りが少なくなると LPL の作用が弱まり肝臓での中性脂肪が増加する方向に作用するため肝臓からの VLDL(TG 含量高い)の血中への放出が増加し、結果として高 TG 血症を誘発します。ここでもレジンは間接的に DNA に関与している薬と言えるでしょう。

#### 4) プロブコール

主に LDL-C 低下目的に利用されますが、機序は肝内での LDL からコレステロールの引き抜き(異化亢進)と胆汁へのコレステロール排泄促進が想定されており DNA との関係は無さそうです。プロブコールの良くない作用としては善玉とされる HDL-C の低下が知られています。これには肝臓から HDL が合成される際に必要なトランスポーター ABC-A1 の阻害や HDL を肝内に取り込む受容体の活性亢進が想定されています。活性亢進といえば DNA の転写活性化の機序が思い浮かびますが不明で現在のところプロブコールの DNA への関与は無いもしくは不明といったところでしょうか。なお、プロブコールは抗酸化作用があり LDL の酸化 LDL への変化抑制が黄色腫退縮機序のひとつとされています。

#### 5) フィブラート系薬および選択的 PPAR $\alpha$ モジュレーター

中性脂肪を下げるための第 1 選択薬ですが、機序は核内受容体 PPAR(ペルオキシダーゼ増殖剤応答性受容体) $\alpha$  のリガンドとなり PPAR $\alpha$  が関与する脂質代謝系 DNA のいくつかの部分の転写活性を促進し、特に肝臓での TG 産生減少、LPL 産生増加など中性脂肪減少に作用する遺伝子の転写活性を促進するとされます。選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーターのペマフィブラートの化学構造はフィブラート系になりますが TG 代謝関連 DNA や HDL 代謝関連 DNA をより選択的に調節する薬剤として知られています。フィブラート系薬はまさに DNA に直接関与する薬と言って良いでしょう。

#### 6) n-3 系多価不飽和脂肪酸：イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル

肝臓での TG を多く含む VLDL 合成の抑制や LPL 活性を高めて TG の分解を促して、血中 TG 値を下げる目的で使用されています。脂肪酸には多価不飽和脂肪酸(n3 系、n6 系)、一価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸がありますが、フィブラート系で紹介した核内受容体 PPAR $\alpha$  へのリガンドとしての作用も報告されています(但し、培養細胞の実験系：PMID:25255786)。各脂肪酸が示す脂質代謝系に及ぼす効果の違いは PPAR $\alpha$  が関与する脂質関連 DNA の種類の違いになると考えられますから、n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤は直接的に DNA に関与する薬と言って良いのかもしれませんが。

#### 7) ニコチン酸誘導体：ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロール

いずれもニコチン酸のエステル化合物でありニコチン酸とその他物質に加水分解されます。脂肪細胞のホルモン感受性リパーゼ(アトレリン、ルアトレリンで活性化するリパーゼ)の活性化抑制作用があり、リパーゼ活性不足により脂肪細胞内の中性脂肪分解で出てくる脂肪酸の放出が減少するため肝臓への脂肪酸補給も少なくなります。肝臓内での脂肪酸の減少は肝臓でのリポ蛋白合成を抑制すると共に TG 含有量の高い VLDL 合成も減少させるため血中 TG 値を減少させます。また動脈硬化の危険因子であるリポ蛋白 a (Lp(a))の低下効果もあるとされています。資料からは DNA への直接関与の記事はありませんが、脂肪酸減少とリポ蛋白合成抑制あたりに DNA との間接的な関与を匂わせています。

#### 8) 最近の薬

比較的新しい治療薬に PCSK9 阻害薬と MTP 阻害薬がありますが、いずれも酵素阻害薬であり DNA との直接的関与はないと思われます。

(終わり)