第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会 / スポンサードシンポジウム

スポンサードシンポジウム2
新しい脂質異常症の治療戦略　ーPCSK9の役割と抗PCSK9阻害薬の将来展望に迫るー

2016年7月15日(金) 16:30-18:30　　第2会場 | 本館 5階 コンコードA
アステラス製薬株式会社 / アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
荒井 秀典（国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター）
野出 孝一（佐賀大学医学部 循環器内科学）

日本語

SS2-1

PCSK9の発見と臨床治療への応用　家族性高コレステロール血症の治療が変わる

川尻 剛照:1
1:金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環器病態内科学

2003年、家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）の第3の原因遺伝子として PCSK9（proprotein convertase subtilisin/kexin type9）が発見された。PCSK9は肝細胞内における低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein：LDL）受容体（LDL receptor：LDLR）の分解に関係することが明らかとされた。また2005年、PCSK9遺伝子機能喪失型変異は家族性低βリポ蛋白血症の臨床像を呈することが見出された。したがって、PCSK9はLDLR活性を介しLDL代謝に中心的な役割を果たすと言える。
われわれが見出したPCSK9機能亢進型高頻度変異（E32K）の平均LDLコレステロール（LDL-C）値は188mg/dLで、正常者の113mg/dLと比較し有意に高値であった。また、PCSK9E32Kホモ接合体、PCSK9E32KとLDLR遺伝子変異のダブルヘテロ接合体、LDLR遺伝子変異ホモ接合体の平均LDL-C値はそれぞれ277mg/dL、312mg/dL、529mg/dLと三峰性を呈し、PCSK9E32K変異は軽症高LDL-C血症と関連することが示唆された。
スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）はコレステロール合成を阻害し、LDLR合成を促すことで循環中のLDLを低下させる。同時に、肝細胞内コレステロールプールの減少はPCSK9合成を誘導する。FHヘテロ接合体を対象に、三種類のコレステロール低下剤を国内承認最大量（ロスバスタチン20mg、エゼチミブ10mg、コレスチミド3.62g）投与した結果、平均LDL-C値は297mg/dLから100mg/dLへ66%低下し、同時に血中PCSK9値は309ng/dLから553ng/dLへ79%上昇した。
かかる背景の中、PCSK9阻害剤という新しいコンセプトのLDL低下剤が開発された。日本人高コレステロール血症に対しスタチン治療にPCSK9阻害剤を追加することで平均LDL-C低下率は70%以上に達した。また、従来の薬物療法で十分なLDL-C低下を得られないFHホモ接合体に対しも平均LDL-C低下率は20%以上に達した。PCSK9阻害剤により、極めて難治性であったFHの治療は劇的に変化し、FHの予後改善も期待できる。