

第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会 / ランチョンセミナー

ランチョンセミナー9

PCSK9によって大きく変わる家族性高コレステロール血症の治療戦略

2016年7月15日(金) 12:15-13:05 第1会場 | 南館 5階 エミネンス

サノフィ株式会社

佐藤 靖史 (東北大学 加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野)

日本語

LS9

PCSK9によって大きく変わる家族性高コレステロール血症の治療戦略

野原 淳:1

1:金沢大学 医薬保健研究域 医学系 医学教育センター / 金沢FH 遺伝子ラボ・北陸FH スタディグループ

スタチンの登場は多くの冠疾患ハイリスク患者を救ってきた。しかし家族性高コレステロール血症 (FH) のような著明な高コレステロール血症やスタチン不耐などの症例では、目標レベルまでLDL-C低下が得られていない。

2003年にPCSK9がFHの3番目の原因遺伝子であることが明らかとなった。LDL受容体はLDLを取り込んだ後にリサイクルされ、何度も効率よく取り込むが、PCSK9がLDL受容体に結合すると、LDL受容体自体もリソソームで分解されてしまう。

PCSK9機能亢進型変異はFHの臨床像を来す。本邦ではPCSK9 E32K変異がFHの5%の原因となっている。ただしE32K変異のLDLコレステロールは300mg/dLを超える重症者から正脂血症まで幅広く、また腱黄色腫の出現率もLDLR変異によるFHに比べて有意に少ないため、FHとしての臨床診断が難しいことがある。近年ではLDLR変異に加えて、軽症例の少ないPCSK9やAPOB遺伝子による遺伝性高脂血症をautosomal dominant hypercholesterolemia (ADH) という疾患概念で表現することが増えている。

PCSK9機能低下型変異ではLDLコレステロールの低下と心血管疾患リスクの大幅な低下が既に確認されている。白人で多いR46L変異ではLDLコレステロールが10-15%低く心血管リスクは半分、アフリカ系アメリカ人に多いY142XおよびC679XではLDLコレステロールが30-40%低く心血管リスクは90%低いことが報告されている。

このセミナーではPCSK9によって明らかとなった脂質代謝のメカニズムから、大きく変わろうとしている家族性高コレステロール血症の治療について概説したい。