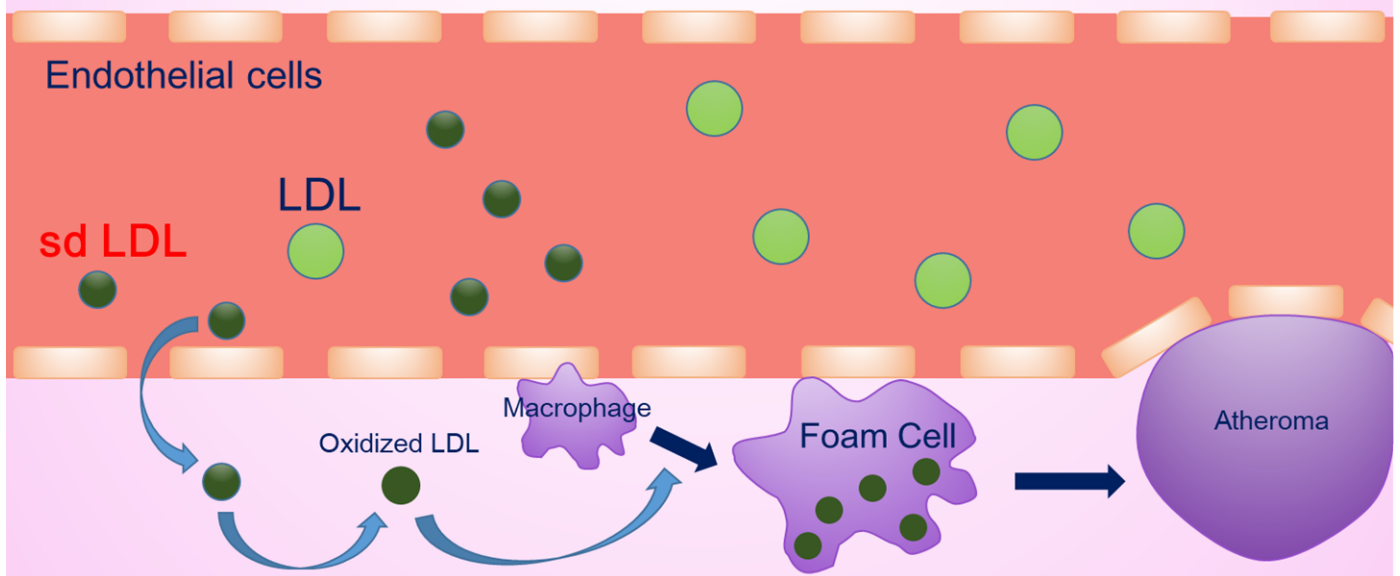


**LDL(低密度リポタンパク質)**はVLDLの代謝によって生じる内因性リポタンパク質です。LDLは構成タンパク質であるApoB100をリガンドとして、LDL受容体により肝臓や末梢組織に取り込まれます。コレステロールは細胞膜の成分として必須であり、ステロイドホルモンの基にもなります。LDLは末梢細胞にコレステロールを供給する重要な役割を果たしています。一方、LDL-Cは、TCよりも動脈硬化と強い相関をもつことが確認されており、動脈硬化性疾患の直接的な危険因子の一つとされています。

LDLには小型で比重の大きいsdLDL (small dense LDL) と呼ばれるサブクラスが存在します。sdLDLは、血中TG値の高い患者に認められ、LDL受容体との結合が弱いため血流内に滞留しやすく、血管内皮に容易に侵入するとともに酸化を受けやすいことから、Large LDL (大型LDL) よりも粥腫形成に寄与すると考えられています。LDLの粒子サイズを規定する主要な因子はTGであり、高TG血症やインスリン抵抗性状態ではTGに富むLarge VLDL (大型VLDL) が生成され、種々の修飾を受けてsdLDLが生成されると考えられています。

LipoSEARCH®の550報を超える学術論文への掲載実績の中から、この資料ではLDLを標的とした研究論文をご紹介します。

## - Foam cell formation induced by sdLDL -



### Acute Cholesterol-Lowering Effect of Exendin-4 in Ldlr -/- and C57BL/6J Mice

Mika Hori et al

*J Atheroscler Thromb.* 2022 Mar 19.

#### - エクセンディン-4のコレステロール低下作用 -

GLP-1受容体作動薬であるエクセンディン-4をLdlr<sup>-/-</sup>マウスとC57BL/6Jマウスに5日間投与し、血清リポタンパク質プロファイル、コレステロール代謝関連遺伝子発現、蛋白質レベルなどを評価した論文です。

エクセンディン-4投与は、両マウス系統において、VLDL-C、LDL-C、肝成熟型SREBP2を有意に低下させ、肝Insig1/2 mRNAの発現を増加させました。Ldlr<sup>-/-</sup>マウスでは、肝コレステロール値、糞便中胆汁酸排泄量、肝Cyp7a1 mRNA発現の減少、小腸Fgf15 mRNA発現の増加も有意にみられました。また、C57BL/6Jマウスでは、小腸のNPC1L1濃度が有意に低下しました。

エクセンディン-4はLDL受容体とは無関係に血清コレステロールレベルを調節しており、両マウス系統にて異なるメカニズムでコレステロール吸収を低下させることが示唆されました。



Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Kenichi Tsujita et al

*J Atheroscler Thromb.* 2023 Mar 11.



- ピタバスタチン/エゼチミブ合剤の有効性と安全性 -

この論文では高コレステロール血症患者293名を対象にピタバスタチン/エゼチミブ合剤の有効性および安全性をピタバスタチン単剤と比較しています。

ベースラインから12週目までの変化率を確認したところ、VLDL-CとLDL-Cは全群で有意に減少し、合剤群では単剤群よりも有意に大きな減少を示しました。さらに、LDLについてはサブクラスも確認し、各コレステロールが有意に減少しました。単剤群と比較して、合剤群ではTC、LDL-C、非HDL-Cが有意に低下し、優れたLDL-C低下作用が示されました。合剤は単剤と同様の安全性であったと報告されています。

Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia

Hiroataka Fukami et al

*Cell Rep Med.* 2021 Nov 16; 2(11): 100446.



- ANGPTL3ペプチドワクチンの脂質異常症および関連疾患への有効性 -

近年、LDL-CとTGの両方を低下させる新たな標的として、ANGPTL3(angiotensin-like 3)が注目されています。この論文ではANGPTL3のアミノ酸配列から選択した10アミノ酸を標的とするペプチドワクチンをデザインし、脂質異常症および関連疾患モデルマウス(ob/obマウス、Apoesh1マウス)に実施しました。

このペプチドワクチンは、肥満に伴う脂質異常症や脂肪肝、家族性高コレステロール血症における脂質異常症や動脈硬化症を改善することが示されました。また、治療効果の持続期間に関しては、ワクチン接種後30週目の解析では効果が持続しており、副反応に関しては、投与したマウスにて大きな細胞傷害性自己免疫反応は観察されませんでした。ANGPTL3ペプチドワクチンが脂質異常症とその関連疾患に対する有効な治療戦略となる可能性が示唆されました。

Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes

Marina Harada et al

*PLoS One.* 2021 Jul 22;16(7):e0255147.



- 糖尿病におけるANGPTL8と糖脂質代謝 -

この論文では糖尿病入院患者84名を対象とし、血中の脂質・糖質代謝関連因子を測定し、これら因子が脂質代謝に与える影響について評価しました。

この結果、ANGPTL8(angiotensin-like 8)は中性脂肪と正の相関、ANGPTL3(angiotensin-like 3)はHDL-Cと正の相関を示しました。また、ANGPTL3とANGPTL8の両方が高いグループを解析したところ、中性脂肪ならびにsdLDL-C/LDL-C(%)が、最も高いことが明らかとなりました。糖尿病患者においてANGPTL8が治療標的となる可能性が示唆されました。

Subclass distribution of low-density lipoprotein triglyceride and the clustering of metabolic syndrome components in Japanese children

Ryousuke Tonouchi et al

*Pediatr Int.* 2021 Jun;63(6):664-670.



- 日本人小児におけるLDLサブクラスのTG分布とメタボリックシンドローム/インスリン抵抗性 -

この論文では日本人小児(男児115名、女児122名)を対象に、LDL-TGおよび各LDLサブクラスのTGを定量し、Mets(メタボリックシンドローム)構成要素のクラスタリングやインスリン抵抗性との関連性を検討しました。

LDL-TGおよび各LDLサブクラスのTG量は、男女ともに4つのMetS構成要素群(非腹部肥満、腹部肥満、MetS予備群、MetS)の間で有意な差があり、MetS構成要素のクラスタリングと有意に関連していました。また、インスリン抵抗性はすべてのLDLサブクラスにおけるTGの有意な決定因子であることが分かりました。LDLサブクラスのTGの解析は、MetSを有する小児の心血管疾患リスクを正確に評価できる可能性があることと結語されています。

**LipoSEARCH®** について詳細はこちら →

ご案内資料

動画

本サービスは研究用です。  
診断目的にはご利用いただけません。

