

HDL機能測定に関する 基礎から最新研究動向

Index

背景

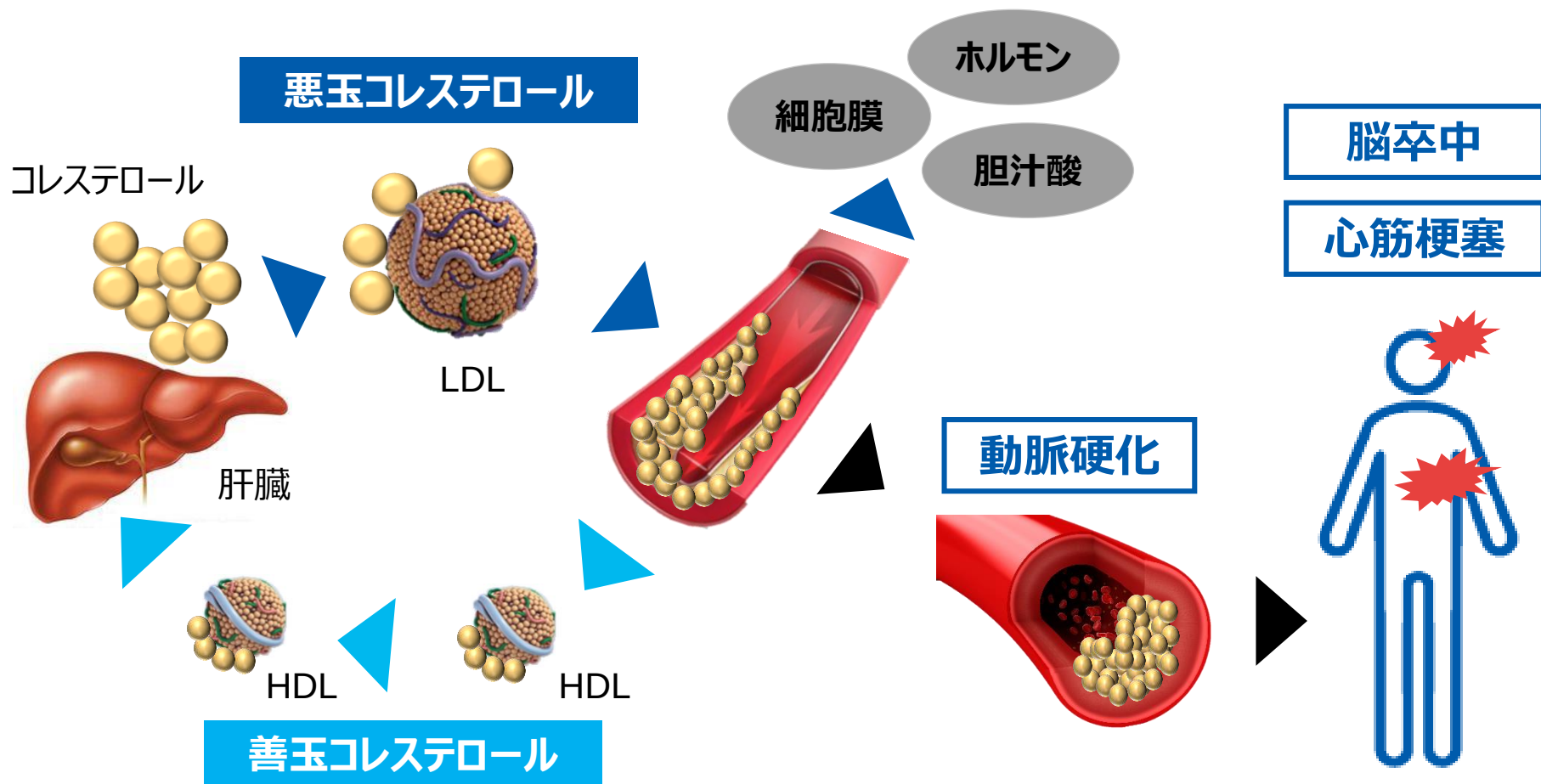
新規HDL機能評価の構築

- ✓ 用手法
- ✓ 自動測定法

まとめ、今後の展望

受託サービスのご紹介

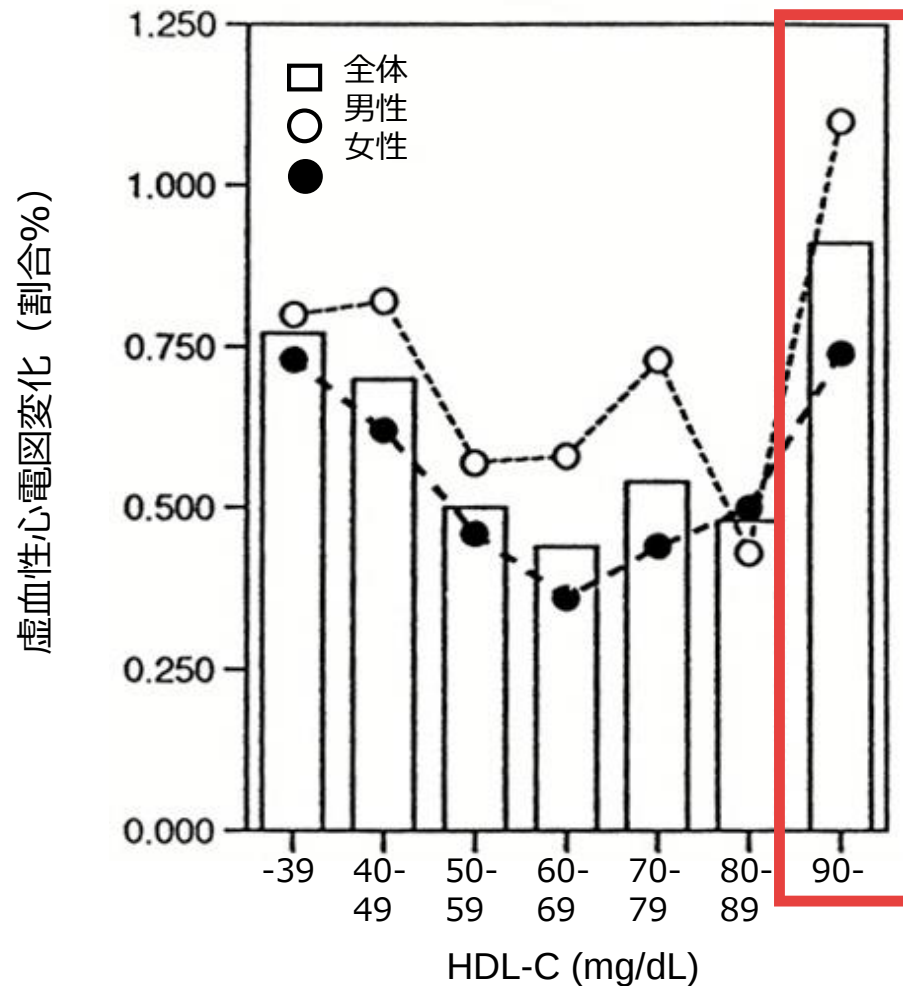
背景



HDL は余剰なコレステロールを回収し、動脈硬化の発症および進展を抑制する。
HDL-CはHDLが運ぶコレステロール量であり、HDLの量的指標として用いられています。

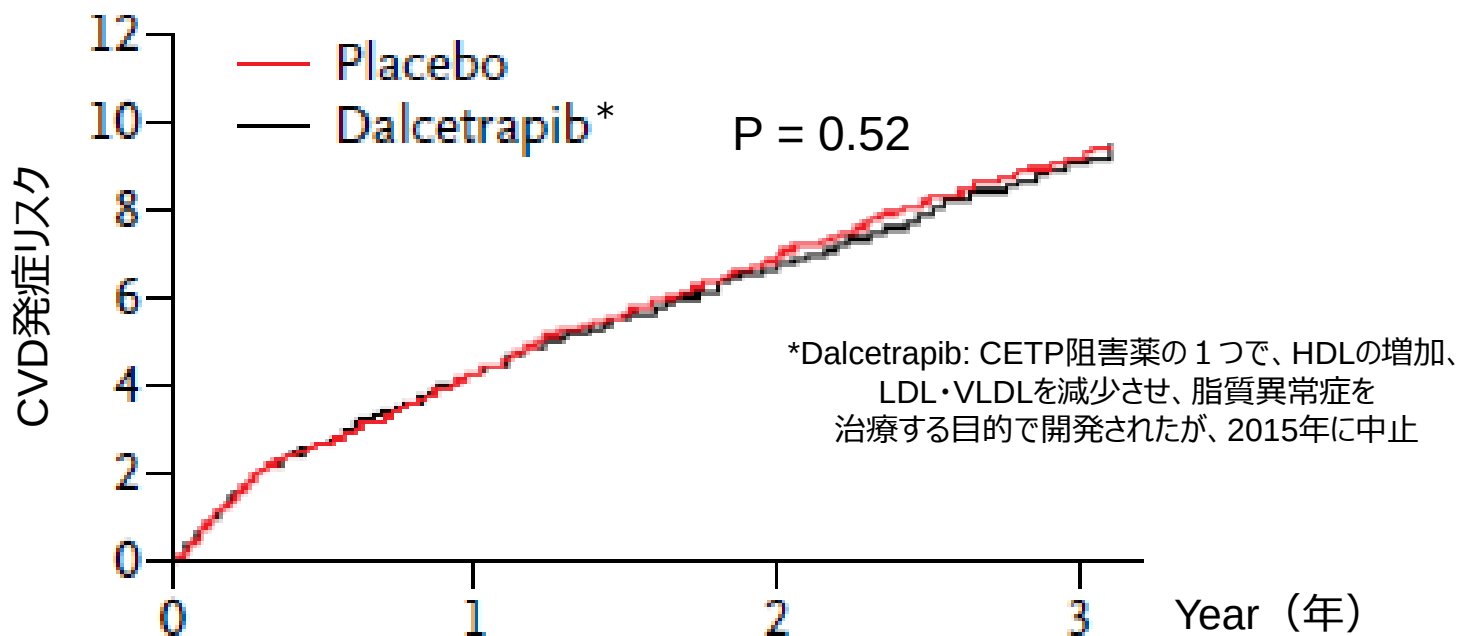
報告①

血中HDL-C濃度が高値の場合でも心血管疾患 (CVD) リスクが上昇する



報告②

薬剤によってHDL-Cの濃度を上昇させても、CVDリスクは低減しない

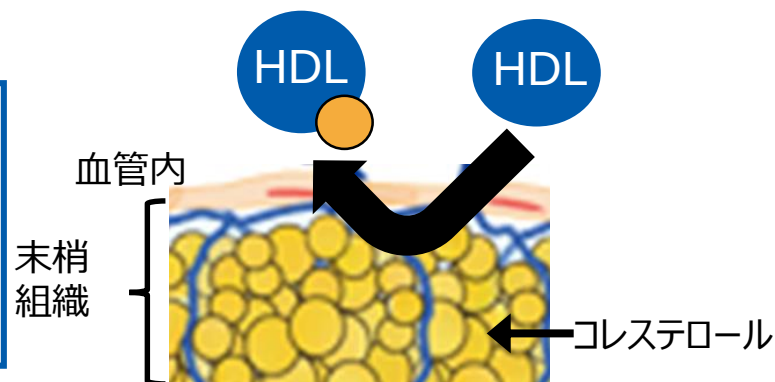


- ✓ HDL-Cの値だけではCVDリスクの評価は十分でない可能性
- ✓ HDLの量を増やすだけでは治療効果が得られない可能性

HDL-Cの濃度だけではなく、別の指標が必要になるのでは？

HDL機能 = **コレステロールを回収する
(引き抜く) 能力 (CEC*)**

*cholesterol efflux capacity



HDL機能と冠動脈疾患との関連性を検証

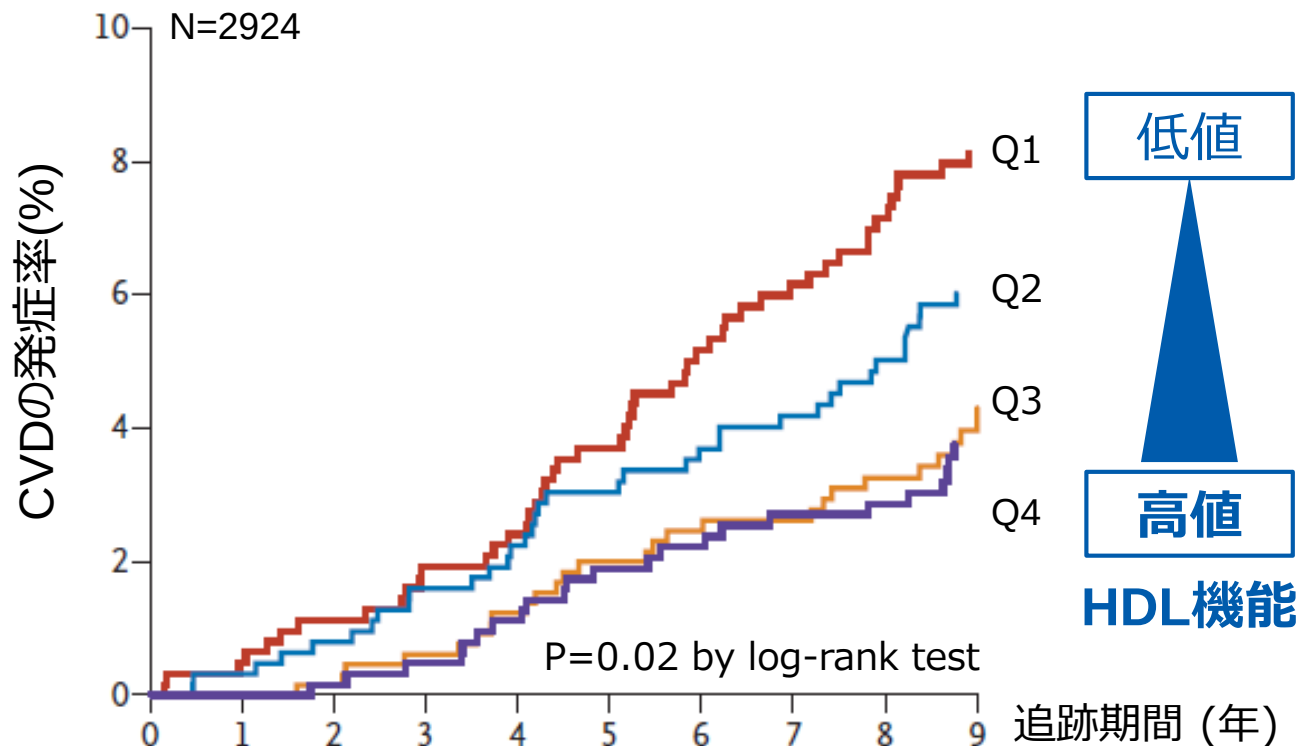
Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Diabetes	1.92 (1.26–2.93)	0.003
Hypertension	1.80 (1.31–2.47)	<0.001
Smoking	1.30 (0.95–1.73)	0.10
LDL cholesterol	1.01 (0.86–1.18)	0.93
HDL cholesterol	0.85 (0.70–1.03)	0.09
CEC → Efflux capacity	0.75 (0.63–0.90)	0.002

- ✓ CECの上昇は冠動脈疾患が認められる確率の低減と相関
- ✓ HDL-Cでは同様の傾向がみられるものの統計学的有意差が認められない

HDL-Cとは独立して、HDL機能が冠動脈疾患と関連することが認められた

HDL機能 (CEC) はCVD*の新規発症リスクと相関することが報告された

*非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, 冠血行再建術

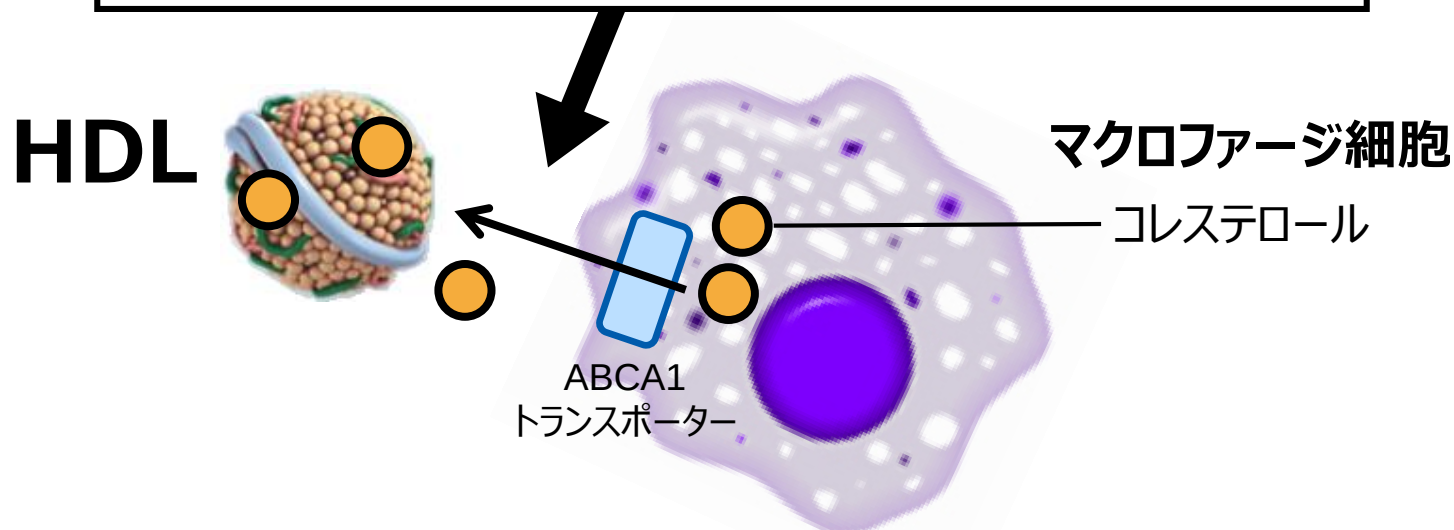


HDL機能が高いほど、CVDの発症率が下がっていることが示された

新規HDL機能評価法の 構築

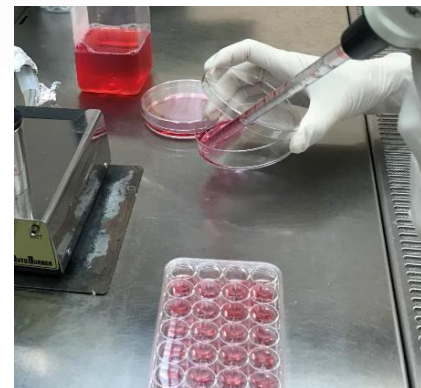
- 用手法
- 自動測定法

細胞からのコレステロール引き抜き能 (CEC) を評価



細胞、放射性
同位体の使用

数日を要する
煩雑な工程



従来の手法は臨床現場への応用、標準化が困難



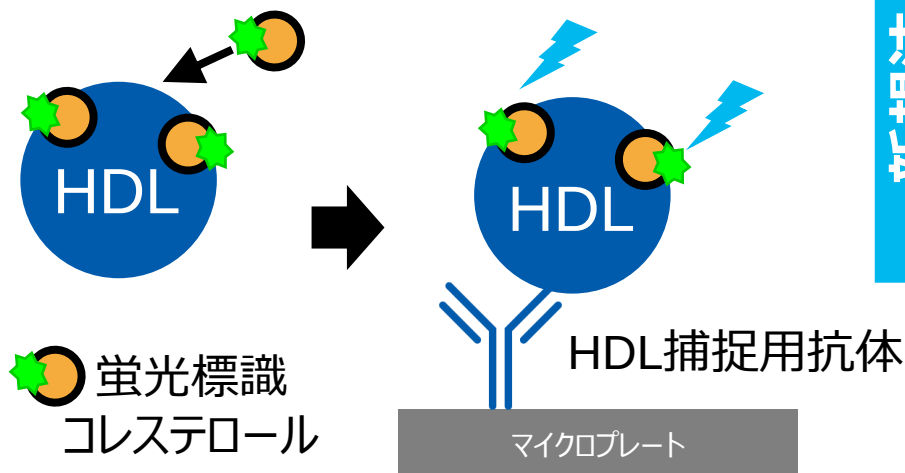
↑ 相関

HDL

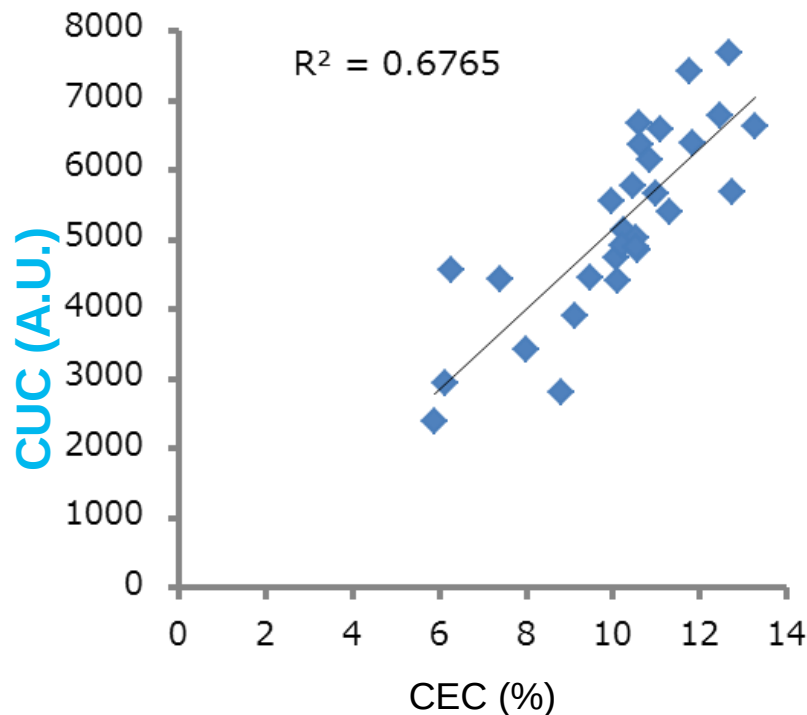
コレステロール

HDLがコレステロールを 取り込む能力 (CUC*)

放射性同位体や細胞を用いない新規のHDL機能評価法を構築



特許登録済

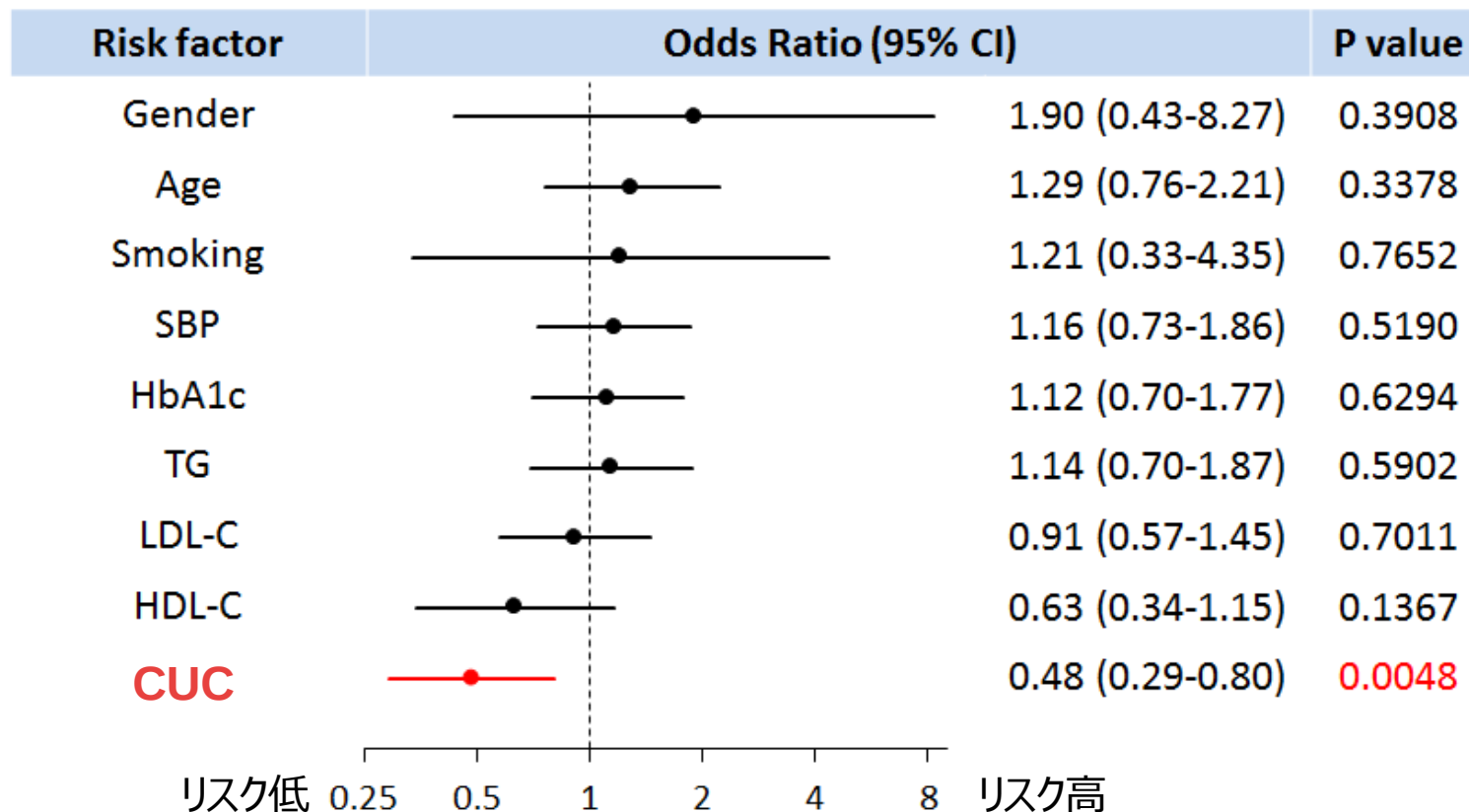


従来法(細胞系)

✓ 良好な相関があることを確認

スタチンなどの投与によって十分にLDL-Cの値を目標値まで下げた患者群において、従来の心疾患発症のリスクファクター及び、CUCの有用性を評価したデータ

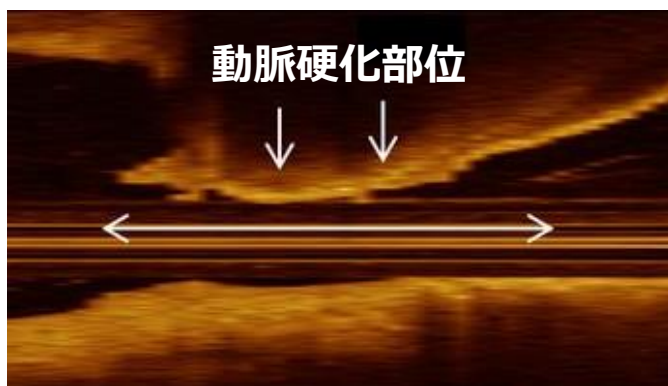
冠動脈疾患再発に対するオッズ比 (LDL-C <100 mg/dL)



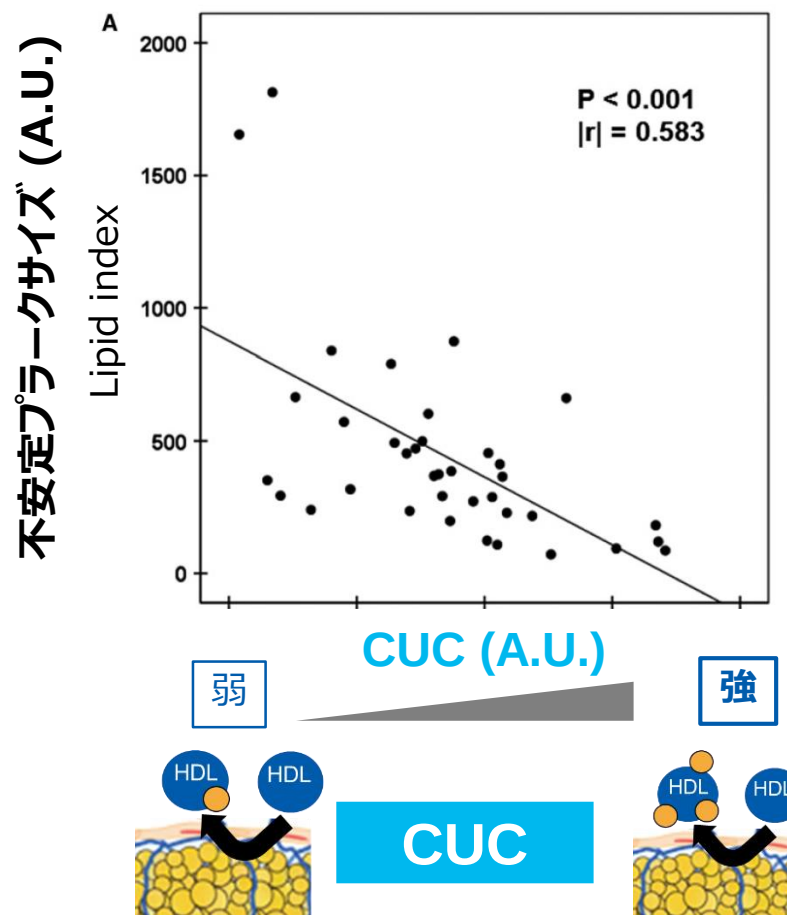
従来の心疾患リスク指標よりも、CUC が優位であることを確認

光干渉断層法（OCT）によるプラークサイズとCUCの相関性を比較したデータ

近赤外線による
血管内の画像診断



動脈硬化の再発過程にある
不安定プラークのサイズを測定



CUCと不安定プラークのサイズが逆相関することを確認

HDL 機能評価法の測定自動化により 測定時間を大幅に削減

研究用全自動高感度
免疫測定装置HI-1000

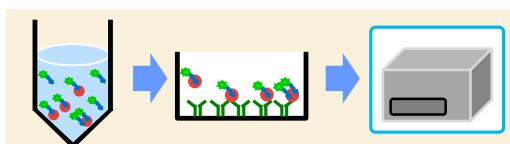


Cell-free
(automated)

Turn-around time



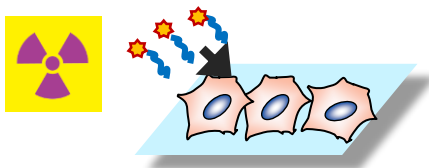
30 min



Cell-free
(manual)



7 hours

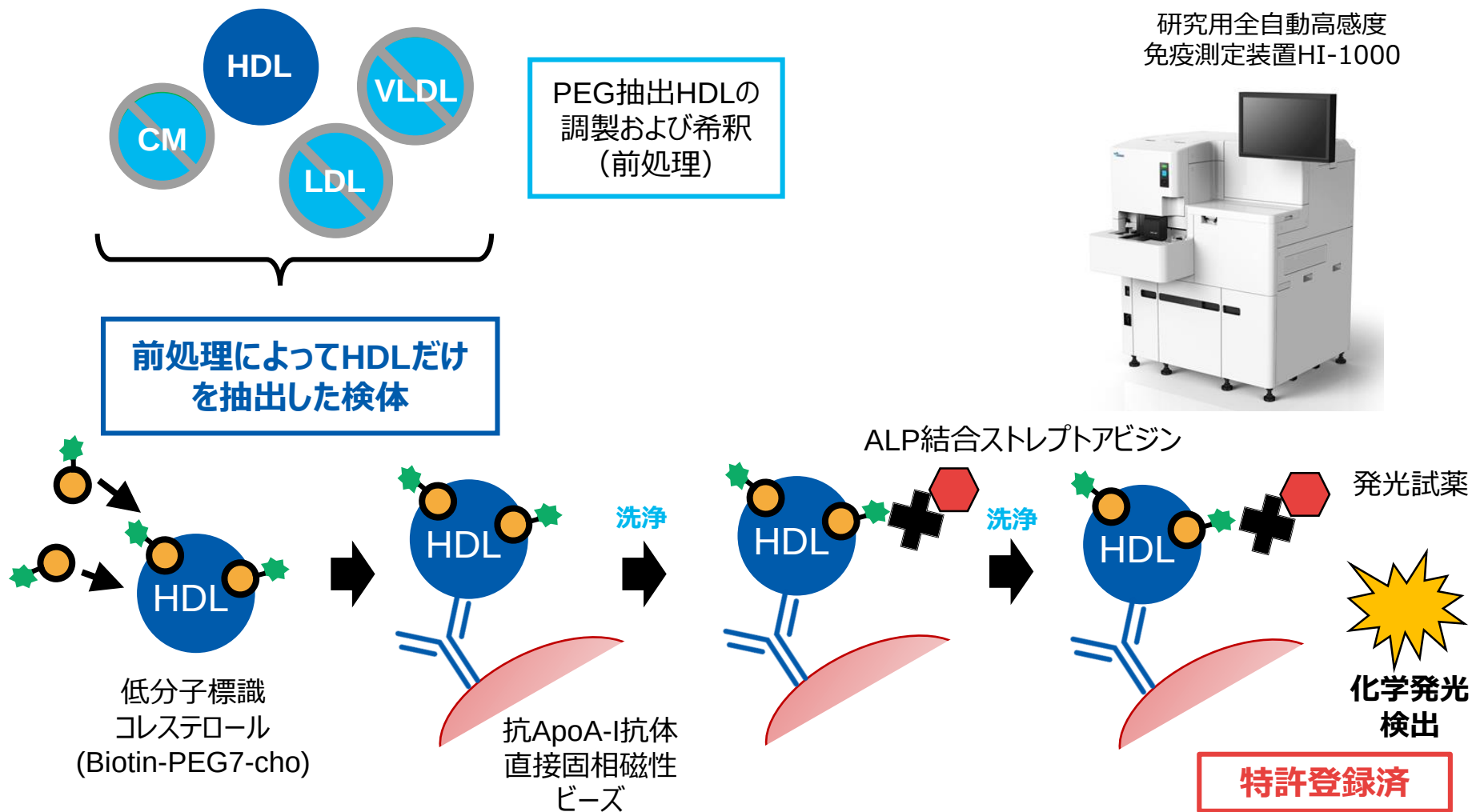


Cell-based
(manual)



3 days

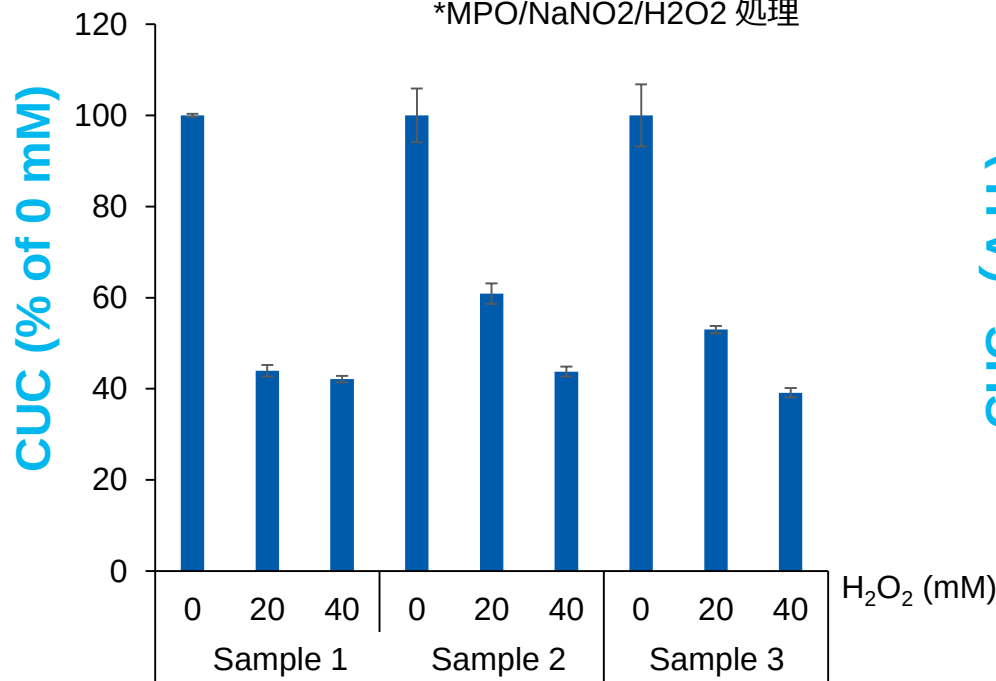
CUC自動測定系の構築



当社独自の標識コレステロールによって化学発光検出系への転換を行い、
HI-1000による測定自動化を実現しました。

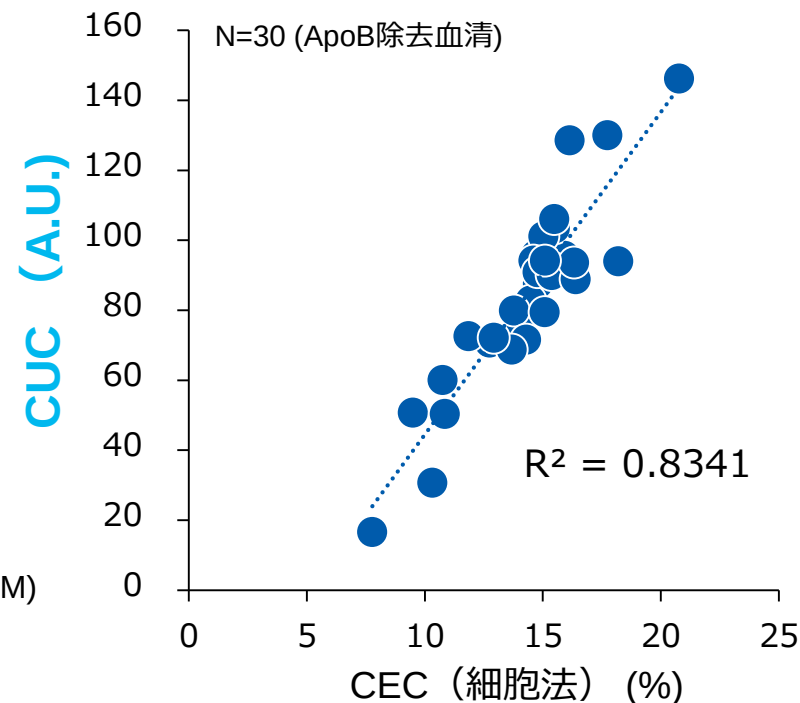
酸化処理*によるHDL機能抑制

*MPO/NaNO₂/H₂O₂ 処理



✓ HDL機能の変化を評価することが可能

細胞法 (CEC) との相関性



✓ CECと高い相関を確認

CUCによりHDL機能を評価可能であることを確認



まとめ、今後の展望

- 新規のHDL機能評価技術コンセプト（CUC）を考案した。



- CUC測定法（用手法）を構築し、以下を確認した。
 - 従来法（CEC）との相関
 - 冠動脈疾患の再発リスクとの相関
 - 不安定プラークサイズとの相関
- CUC自動測定法を開発し、以下を確認した。
 - HDLの活性の変化を評価することが可能
 - 従来法（CEC）との良好な相関

- 冠動脈疾患リスク評価
- 他疾患への応用
- HDL機能亢進薬の開発支援（残余リスク低減）
- 薬剤、運動/食事療法による治療効果モニタリング

HDL機能の改善に関する報告例

	薬剤名・治療法	分類・内容	CEC上昇率	開発段階
HDL標的薬	CSL-112	ヒト血漿由来 ApoA1	3.1倍	Phase 3
	RVX-208	BET阻害剤	11%	Phase 3
既存薬	Pitavastatin	HMG-CoA還元酵素阻害剤	8.6%	承認済み
	Pemafibrate	PPAR α 作動薬	1.6倍	承認済み
	EPA	ω 3脂肪酸	2.7倍	承認済み
—	生活習慣改善	運動・食事療法	14%	—

- ✓ HDL-Cの増加効果のあるCETP阻害剤は開発中止
- ✓ 複数のHDL標的薬が現在治験の最終段階まで進められている
- ✓ 副次的な効果によりHDL機能を改善することが報告されている既存薬がある

治療薬、治療法の選択・効果モニタリングへの当技術の適用を想定しております

Lighting the way **with diagnostics**