

## コレステロール運搬体（LDL）は薬も運ぶ

### 1. 発表者：

山本 英明（東京大学大学院 薬学系研究科 博士後期課程大学院生；当時）  
高田 龍平（東京大学医学部附属病院 薬剤部 講師）  
山梨 義英（東京大学医学部附属病院 薬剤部 助教）  
鈴木 洋史（東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆血液中中でコレステロールや中性脂肪などの脂質の運搬を担う LDL（注1）が、脂質のみならず薬の運搬体としても機能していることを見出しました。
- ◆これまで着目されていなかった薬と LDL の相互作用が、薬の体内挙動に影響を及ぼすことを見出した重要な発見です。
- ◆本研究成果は、脂質（LDL）代謝の変動を考慮した薬の投与設計や薬物治療の最適化に貢献することが期待されます。

### 3. 発表概要：

一般に悪玉コレステロールとも呼ばれる LDL は、血液中で水に溶けにくい脂質（コレステロールや中性脂肪など）を体の各組織に運搬する役割を担っています。LDL コレステロール値（濃度）が高いと、心筋梗塞や脳梗塞などの重篤な疾患に繋がる動脈硬化症を発症する可能性が高まることから、これらの疾患のリスクを予測するためのバイオマーカーとして、多くの健康診断で検査されています。近年、LDL には脂質のみならず、ビタミン E やビタミン K などの一部の栄養素も分布することが明らかとなり、さまざまな生体内物質の運搬に LDL が関わることが分かってきました。一方、病気の治療に用いられる薬も、服用後は血液中を循環して体の各組織に運ばれますが、薬の運搬に LDL が関与しているのかについては、これまで注目されていませんでした。

東京大学医学部附属病院薬剤部の山本英明大学院生（当時）、高田龍平講師、山梨義英助教、鈴木洋史教授らのグループは、水に溶けにくい性質をもつ薬の多くが LDL に分布すること、そして、それらの薬の体内挙動（血液中から体の各組織への移行）は、LDL コレステロールと同様に LDL 受容体（注2）によって制御されていることを見出しました（図1）。

本研究の成果は、脂質のみならず薬の運搬体としても機能する LDL の新たな側面を明らかにするとともに、LDL の血液中濃度の変動を考慮した薬の投与設計や薬物治療の最適化に繋がるものと期待されます。

### 4. 発表内容：

#### 【研究の背景】

LDL は血液中に存在し、コレステロールや中性脂肪などの脂質を体の中で運搬する働きをしています。LDL コレステロールの血液中濃度は、遺伝的な要因や生活習慣などによって大きく変動することが知られていますが、一般に悪玉コレステロールとも呼ばれているように、その濃度が高いと、生活習慣病や動脈硬化症をはじめとするさまざまな脂質関連疾患の発症に繋がるとされています。臨床においては、生活習慣病の発症リスクを評価する代表的なバイオマー

カーの一つとして、多くの健康診断で LDL コレステロール値（濃度）が検査され、値の高い人は適切な濃度にまで下げられるように食事療法や薬物療法が行われています。

従来、LDL は脂質を運搬する粒子とみなされてきましたが、近年、ビタミン E やビタミン K などの一部の栄養素も LDL に分布して体の各組織に運ばれることが明らかとなりました。脂質や栄養素と同様に、私たちが病気の治療のために服用する薬物も血液中を循環して体の各組織に運ばれます。しかし、薬物の体内挙動に関しては、LDL が関与しているのかどうかについて、注目されていませんでした。そこで私たちは、薬物も LDL に分布して血液中を循環し、体の各組織に運ばれているのではないかと考えて、研究を進めました。

### 【研究内容】

まず、臨床で用いられている 42 種類の薬物を無作為に選択し、各薬物が LDL に分布するかどうかを、マウスを用いた動物実験で調べました。各薬物をマウスに経口投与したのち、血液を採取し、サイズ排除クロマトグラフィー（注 3）を用いて LDL を分離しました。その後、分離した LDL 中に含まれる薬物濃度を測定しました。その結果、水に溶けにくい性質を持つ多くの薬物が、LDL に分布することが明らかとなりました（図 2）。

一般に、LDL は、LDL 受容体を介して血液中から組織（細胞）中に移行する（取り込まれる）ことが知られています。そこで、LDL に分布した薬物の細胞内取り込みに、LDL 受容体が関わるかどうかを検討すべく、LDL 受容体を高発現または発現抑制した培養細胞を用いて、薬物輸送実験を行いました。その結果、LDL に分布した薬物の細胞内取り込み量は、LDL 受容体を高発現させると増加し、逆に、LDL 受容体の発現を抑制すると減少しました（図 3）。このことから、LDL 受容体は LDL 分布型薬物の取り込み活性を持つことが明らかとなりました。そこで、LDL 受容体による薬物の取り込みが、生体内でも起こるのかどうかを検討するために、LDL 受容体の機能欠損マウス（LDLR 変異マウス）を用いた検討を行いました（図 4）。LDLR 変異マウスに LDL 分布型薬物を経口投与したところ、投与した薬物の血液中濃度は、コレステロールや中性脂肪の血液中濃度と同様に、健常マウスと比較して顕著に高い値を示しました。また、遺伝学的手法を用いて、LDLR 変異マウスの肝臓に、正常な LDL 受容体を高発現させたマウス（LDLR レスキューマウス）では、血液中に蓄積していた LDL が肝臓内に取り込まれ、LDL 分布型薬物の血液中濃度は低下していました。以上の結果から、生体内においても、LDL 分布型薬物は LDL 受容体を介して組織中に移行することが示されました。

最後に、これまでの発見が、ヒトにおいても当てはまるのかどうかを調べるために、LDL アフェレシス療法（血液中に異常蓄積した LDL を機械的に除去する治療法、注 4）を受けている患者さんの協力を得て、LDL アフェレシスの前後で服用している薬物の血液中濃度が変化するかどうかを解析しました。なお、本解析は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認のもと、患者さんからインフォームドコンセントを得た上で実施しました。その結果、LDL アフェレシス療法により、LDL コレステロールのみならず、LDL に分布する薬物も体内から除去されて、血液中濃度が大きく低下することが明らかとなりました（図 5）。つまり、ヒトにおいても、LDL が薬物の運搬体として機能している可能性が示されました。

### 【社会的意義・考察】

本研究の成果は、脂質のみならず薬物の運搬も担うという LDL の新たな側面を明らかにした、生理学的に重要な発見です。薬の体内挙動を予測するにあたり、これまで、血液中でタ

ンパク質に結合していない非結合型薬物（注5）のみが組織移行可能であり、タンパク質結合型薬物（注6）は組織移行しないと考えられていました。しかしながら、今回の研究により、これまでタンパク質結合型薬物に分類されていた LDL 分布型薬物も、LDL 受容体を介して組織移行しうることが明らかとなり、薬物動態学的な観点からもきわめて重要な成果となりました（図6）。さらに、基礎研究の結果からヒントを得て、臨床で行われている LDL アフェレシス療法が、LDL 分布型薬物の血液中濃度も大きく低下させてしまうことを新たに見出し、注意喚起することができました。基礎と臨床を橋渡しするトランスレーショナルリサーチの側面からも意義が大きい本研究の成果は、脂質代謝の変動を考慮した薬物投与設計や薬物治療の最適化に繋がるものと期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Scientific Reports*

論文タイトル：VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates transport and metabolism of drugs in the body

著者：山本英明<sup>1\*</sup>、高田龍平<sup>1\*†</sup>、山梨義英<sup>1\*</sup>、小倉正恒<sup>2\*</sup>、増尾友佑<sup>1</sup>、斯波真理子<sup>2</sup>、鈴木洋史<sup>1†</sup>（\*共同筆頭著者、†共同責任著者）

<sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2</sup> 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部

DOI 番号：10.1038/s41598-017-00685-9

## 6. 注意事項：

日本時間 4 月 4 日（火）午後 6 時（英国時間 4 月 4 日（火）午前 10 時）以前の公表は禁じられています。新聞掲載は 5 日（水）朝刊以降解禁となりますのでご注意ください。

## 7. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 薬剤部

講師 高田 龍平（たかだ たっぺい）

電話：03-3815-5411（内線 37514） E-mail：tappei-tky@umin.ac.jp

東京大学医学部附属病院 薬剤部

助教 山梨 義英（やまなし よしひで）

電話：03-3815-5411（内線 34805） E-mail：yoshihide-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

## 8. 用語解説：

（注1）LDL：

Low Density Lipoprotein（低密度リポタンパク質）の略称。血液中において、コレステロールや中性脂肪などの脂質を運搬する役割を担うリポタンパク質（脂質とアポタンパク質の複合粒子）の1つです。リポタンパク質は、大きく分けてキロミクロン・VLDL・LDL・HDL の4つに分類されますが、LDL は肝臓で産生された脂質や小腸から吸収された脂質を血管壁などの

末梢組織へと運搬する役割を担っています。動脈硬化症を悪化させる悪玉リポタンパク質として広く知られています。

(注2) LDL 受容体：

LDL の細胞内への取り込みに関わる受容体タンパク質です。遺伝的要因で LDL 受容体の機能が低下している患者さん（家族性高コレステロール血症の患者さん）では、血液中から組織中への LDL の取り込みが低下しているため、血中の LDL コレステロール値が高い値を示します。

(注3) サイズ排除クロマトグラフィー：

測定試料中の分子や粒子を、サイズ（大きさ）の違いによって分離・精製する方法です。分子や粒子のサイズによって、カラム（分離材が詰め込まれた管のこと）の中を通過する速度が異なることを利用して、分子や粒子を分離します。

(注4) LDL アフェレシス：

食事療法と薬物療法をしても、LDL コレステロール値を十分に低下させることが困難な家族性高コレステロール血症の患者さんを対象に行われる治療法の一つです。患者さんの血液を LDL を選択的に除去するカラムに通して、LDL コレステロールを除去し、カラム通過後の浄化した血液を再び患者さんに戻す治療法です。

(注5) 非結合型薬物：

タンパク質に結合していない状態の薬物のことです。受動拡散（濃度の高い方から低い方に移動すること）や、トランスポーター（細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（栄養素、薬物、毒物など）の輸送を担うタンパク質の総称）を介して、血液中から細胞内へ移行することが知られています。

(注6) タンパク質結合型薬物：

タンパク質に結合している状態の薬物のことです。血液中で薬物と結合する主なタンパク質として、アルブミンや  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質がよく知られています。従来区分では、LDL に分布した薬物もタンパク質結合型薬物として測定・解析されていたと考えられます。

9. 添付資料：

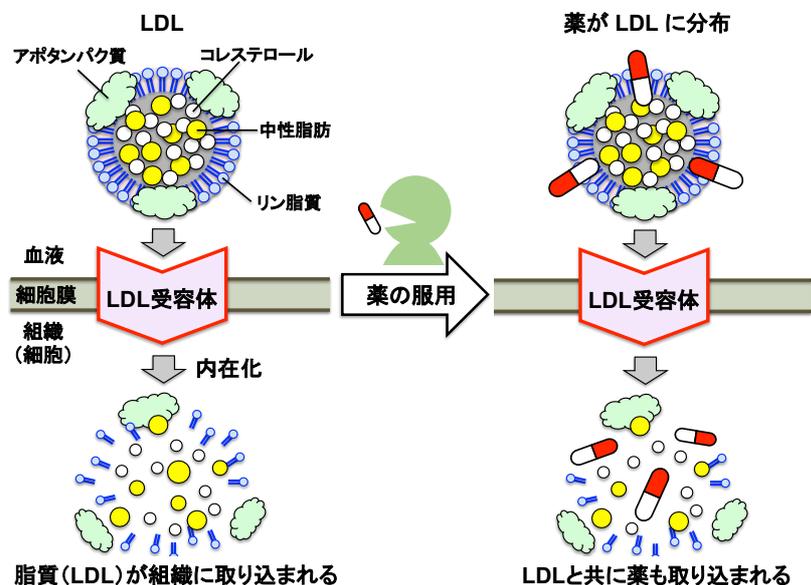


図1. LDL と LDL受容体による薬の体内挙動制御

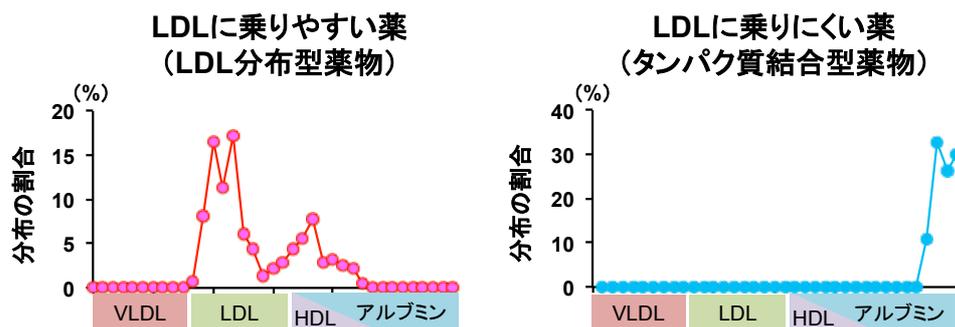


図2. LDLに乗りやすい薬と乗りにくい薬の代表的なりポタンパク質分布パターン

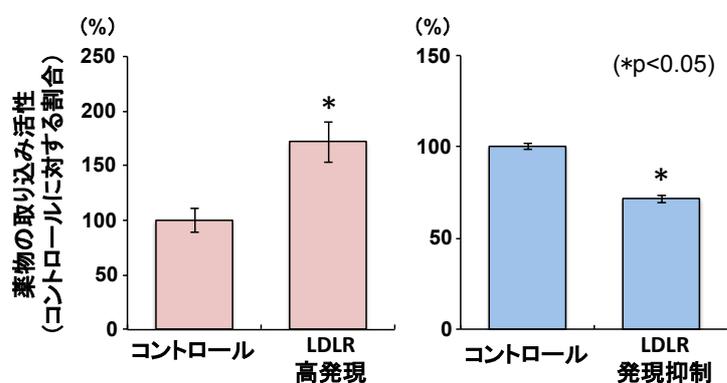


図3. LDL受容体(LDLR)の発現量変化によるLDL分布型薬物の細胞内取り込み活性の変化

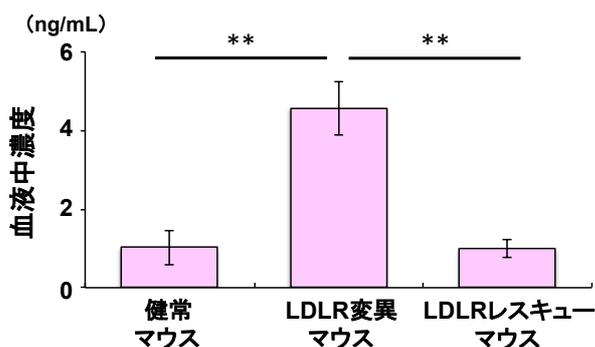


図4. LDL受容体(LDLR)変異マウス、LDLRレスキューマウスにおけるLDL分布型薬物の血液中濃度

経口投与後8時間のLDL分布型薬物の血液中濃度。(\*\* p<0.01)

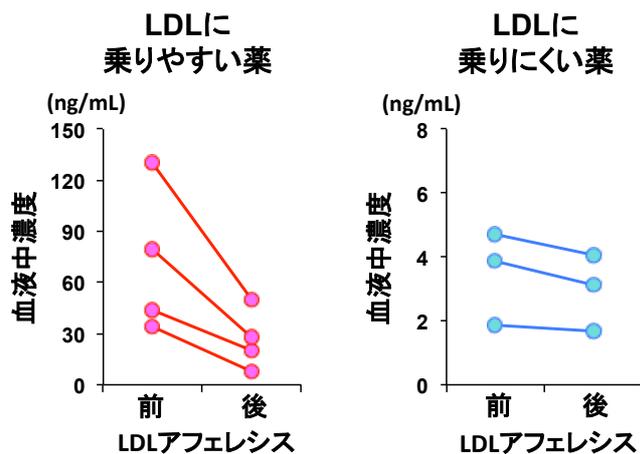


図5. LDLアフェレシスが薬物の血液中濃度に及ぼす影響

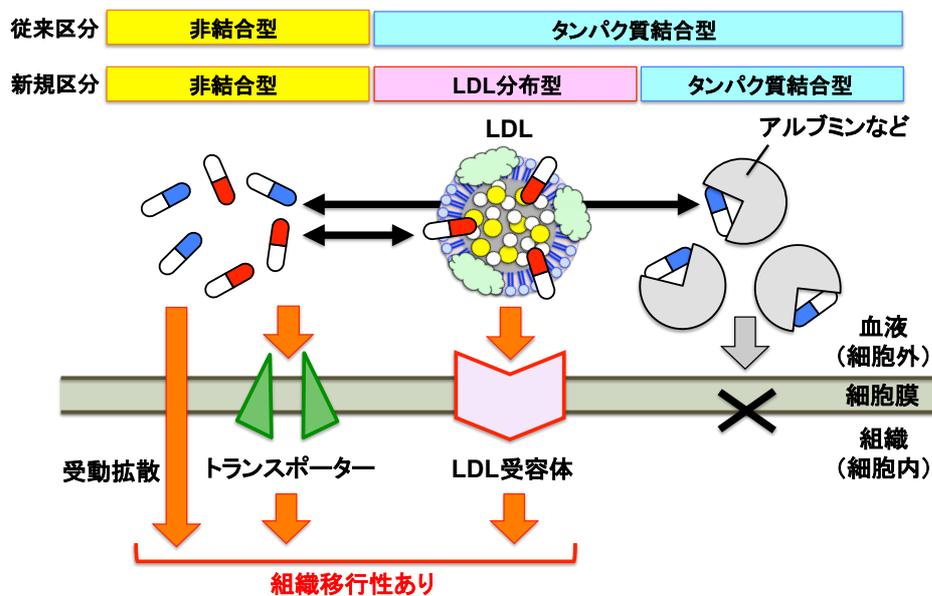


図6. LDLを考慮した薬物の新規体内挙動モデル