

血清コレステロールと動脈硬化 及び癌との関連

重松 洋

大学保健管理センター

<はじめに>

コレステロール(以下CH)と動脈硬化(主に粥状硬化)の関係は古くから研究され、1857年すでに Mettenheimer は人間の粥状硬化部にCHの存在を確認している¹⁾。

1910年に Windaus はCHの存在様式に関して、遊離型が少なく、エステル型の多い事を記載している。同じ頃、Ignatowsky, Anitschow は家兎にCHを経口投与し、実験的粥状硬化の作成に成功した²⁾。その後、他の動物を用いた同様な実験で、程度の差はあるが、粥状硬化作成が可能である事が判明し、CH負荷が動物における粥状硬化形成に大きく関与する事がわかった。

こうした動物実験と並行して、人間では疫学的見地から、血液中のCH濃度と動脈硬化性疾患(とくに冠疾患)発症との関連が調査され、両者の関係を支持する報告が出された。

当初、このような研究も retrospective な観点から行なわれたが、1960年代に入り、より両者の関係を明確にする prospective な方法がとられるようになった。表1はアメリカにおける代表的な研究施設により行なわれた冠疾患とCHとの関係をみたもので、血清CH濃度が上昇するに従って、冠疾患の発生率も増加する事がわかる。また、統計学の進歩とともに、疫学研究にも各種統計手法が応用

表1 血清コレステロール値と冠疾患の発生率

地 域	観察期間 (年)	血清コレステロール値と冠疾患の相対的 risk (200 mg %以下を100とした場合)				
		<200mg%	220	240	260	280<
Framingham (30~59歳)	10	100	120	160	225	325
Albany (39~55歳)	6	100	175			375
Los Angeles (27~70歳)	11	100		188		326
Western Electric (40~55歳)	4.4	100	216		346	426
Minneapolis (45~54歳)	15	100	116	253	397	547
People Gas (40~59歳)	3.3	100	147	253	266	413

され、その一つとして多変量解析が用いられた。この方法により riskfactor (危険因子) を検定しうるようになり、現在、血清 CH 値は高血圧、喫煙とともに冠疾患の主要な risk-factor にあげられている。

こうした疫学研究をもとに、血液中の脂質、リポ蛋白面から、或いは動脈壁の面からの粥状硬化の発生、促進の機構に関する研究がなされ、現在ではより詳細な化学分析を駆使して研究が行なわれている。

<リポ蛋白代謝>

CH を含む脂質は水に不溶性の為、血中に存在するには蛋白と結合しなければならない。蛋白と脂質の結合した状態をリポ蛋白と呼び、一般には球状の形態をなしている。蛋白部分はとくにアポ蛋白と呼び、主に球状リポ蛋白の表面に存在している。脂質部分は遊離CH、りん脂質が表面に、CHエステル、トリグリセライドが中心部に存在している。

リポ蛋白はその比重により、カイロミクロン、VLDL (超低比重リポ蛋白)、LDL (低比

重リポ蛋白)、HDL (高比重リポ蛋白) の四つに大きく分けられ、おのおの脂質構成、蛋白構成が異なっている (表2)。

カイロミクロンは TG rich リポ蛋白とも呼ばれ、各種アポ蛋白が存在し、腸管で合成され、胸管をへて血中に放出される。放出されたカイロミクロンはTG部分が水解をうけ、粒子が小さくなりカイロミクロンレムナントという形になり肝にとり込まれ処理される。一方、同じ TG rich リポ蛋白の VLDL は肝で合成される。VLDL は血中に放出されるとカイロミクロンと同様TG部分が水解され次第に粒子を小さくし、LDLに変換される。LDL の主要脂質はCHエステルで、肝、平滑筋等を含む各臓器にとり込まれるが、取り込まれ方にはレセプターを介する方法 (LDL pathway) とレセプターを介さない方法 (non-specific pathway) があり、前者において取り込まれた CHE は細胞内のCH合成を HMG CoA reductase, ACAT という二つの酵素を介して規制しているが、後者の取り込みでは酵素による規制はなく、両者によって取り込まれる割合は各臓器により決まっ

表2 血清リポタンパクの構成成分

名称 (超遊心法)	カイロミクロン	超低比重 リポタンパク (VLDL)	低比重 リポタンパク (LDL)	高比重 リポタンパク (HDL)
(電気泳動法)	カイロミクロン	pre-β	β	α
比重	1.006以下 (0.95)	1.006以下	1.006~1.063	1.063~1.21
Sf (浮上単位)	400以上	20~400	0~20	
構成成分比率	*	**	**	**
タンパク質	2.5	10	22	48
トリグリセリド	81.3	59	10	3
遊離コレステロール	3.1	10	8	4
コレステロールエステル	6.0	5	36	16
磷脂質	7.1	15	21	27
糖その他	—	1	3	2

いる。LDLはこの外にも主に Macrophage により処理される Scavenger pathway があり、正常者では LDL-CH は 33% LDL-pathway により処理され、残りは nonspecific, Scavenger pathway により処理される。遺伝的に LDL レセプター障害をきたす家族性高CH血症 (以下FH) には、レセプターを完全に欠損しているホモ型と正常者の半しかレセプターを有さないヘテロ型があり、ヘテロ型では LDL pathway による処理が正常者の半分、約 16% で、残りは non-specific, Scavenger pathway により行なわれる。ホモ型では LDL pathway による取り込みはなく、100% non-specific, Scavenger pathway により処理される³⁾。こうした LDL レセプターの障害が血中CH濃度、粥状硬化進展に反映し、ヘテロ型でCH濃度が400~600 mg% と正常者の2倍に達し、動脈硬化の進展も20年早い。ホモ型ではCH濃度が800~1000mg% と正常者の約4倍に達し、幼児期より冠疾患が発生し、20歳迄に殆んど死亡するといわれている。遺伝的な異常をきたさない症例においても、例えば食事性コレステロール過剰摂取、ホルモンの作用等による内因性CHの合成亢進、逆にCHの処理が低下した状態等、二次的な原因により生じた高CH血症もFHほど極端ではないが、長期間のうちには粥状硬化の進展をきたす。

従って、リポ蛋白の面からは、CH rich リポ蛋白 LDL、或いは LDL の前駆物質 VLDL の濃度が高くなる各種条件は動脈硬化に対し促進的に作用する。カイロミクロンに関しては現段階では結論は出ていない。

HDLは蛋白と脂質の比が1:1で、脂質

ではPLが25%、CH20%、TG5%という構成より成っている。人間では肝と腸の両臓器で合成され、アポ蛋白の組成がそれぞれ異なり、腸由来のものではアポA-Iの組成が多く、肝由来のものではアポEの割合が多い。合成され血中に放出されたばかりのHDLは円盤状をなしている。HDLの働きは細胞、組織、他のリポ蛋白より積極的に遊離CHを取り、取ったCHをHDL上に存在するLCATという酵素の作用によりエステル型に変換し、HDLの中心部に取り込み核(core)を形成する。それに伴ってHDLは円盤状から球状へと変化する。

このようなHDLの作用は動脈硬化に対し抑制的に働く事は容易に推測でき、1975年 Miller は疫学調査において、HDL低値群からの虚血性心疾患の多発を指摘し⁴⁾、また最近、フラミンガムにおいても同様の結果が報告され⁵⁾、現在低HDLは冠疾患の独立した危険因子になりつつある。

近年、リポ蛋白代謝研究の進歩は目をみはるものがあり、リポ蛋白分画も、VLDL、LDL、HDLを更に亜分画に分ける方法がとられ、その一つとして、HDLはHDL₂とHDL₃に分けられ、とくに低HDL₂が冠疾患との関係が強い事も判明している。

(従来HDLは超速心機により分離されていたが、日数、費用がかかる為、臨床に應用されなかった。しかし、最近二価の陽イオンとデキストラン硫酸、ヘパリン等を用いて、血液中のVLDL、LDLを沈降させる方法が可能となった為に臨床への用途が広がった。また、HDLの機能をみるのにHDLの一部の脂質、コレステロールを測定する事により、代用する方法が一般的に用いられている。)

＜血管壁の研究＞

粥状硬化発症の場として血管壁側からの研究もおおいに行なわれているが、粥状硬化成り立ちに関しては未だ結論が出ず、動脈腔から血漿由来の脂質、リポ蛋白のしみ込みが重視される血漿浸潤説と壁在血栓の取り込みと器質化による血栓説がある。しかし、粥状硬化部位の蓄積脂質を分析すると、コレステロールエステルとりん脂質が主たる構成成分を形成し、重屈折性の脂質球として細胞内外に存在し、血清リポ蛋白の組成と物理化学的性質が異なる事より、単純に脂質が血管層内に浸じゅんしたとは考え難く、細胞内での酵素の作用、膜組成の変化という、一段階において蓄積したと考えた方が理にかなっている。

その他、人間では *in vivo* による血管壁の研究が難しい為、線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞等培養系を用いた *in vitro* の実験が行なわれ、血清リポ蛋白、血小板、脂肪酸、プロスタグランジン等との *interaction* による粥状硬化、発症、進展、退縮等の解明が行なわれている。

＜癌とコレステロール＞

このようなCHと動脈硬化との関連による膨大な研究をふまえた結論として、従来から“他に特別異常がなければ血清CH濃度ほどできるだけ低値がよい”とされ、例えば“標準値”160~220mg %とすれば、それ以下を“理想値”と呼ぶべきであるという意見もあり、こうした考えは一般医に広く普及してい

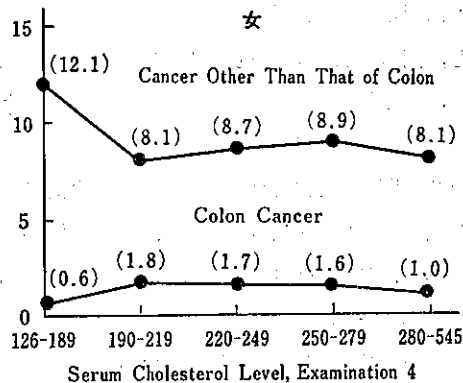
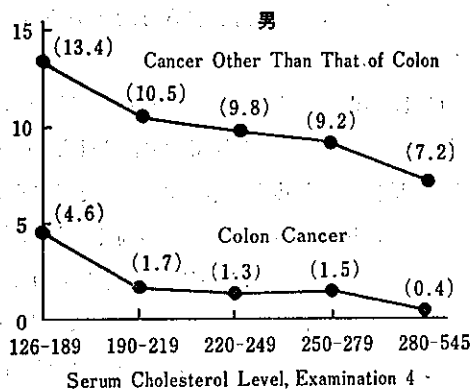
る。

しかし、このような考えに一石を投じたのが、Dayton らによる、アメリカ Los Angeles Veterans Administration Hospital における成績で、冠疾患の一次予防として高CH者群に対し、食事療法として多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を投与した群から癌の発生を多くみたという報告である⁶⁾。しかし、その後フィンランドの Turpeinen らの追試では、PUFA 群とコントロール群で癌の発生に差がないとし⁶⁾、以後この問題に関してしばらく鳴りをひそめていた。

しかし、その後、長期投与薬剤の長期臨床試験の一つとして、抗脂血剤 clofibrate の虚血性心疾患に対する一次予防が行なわれた。その結果、clofibrate 群ではコントロール群に比し、有意に血清CH濃度を下げ、また死に到らない冠疾患の発生をも予防した。しかし、虚血性心疾患の死亡率でみると両群に差はみられず、全体の死亡率では逆に clofibrate 群で高く、死因として clofibrate 群に癌の発生が多いといったショッキングな成績が発表された⁷⁾。

また最近、フラミンガムの癌と血清CH濃度に関する疫学成績が発表され、5,209人を24年間追跡調査した結果、691名が癌で死亡し、追跡調査開始時の血清CH濃度と癌の発生・死亡との関係を見ると、血清CH濃度が126~189mg %の低CH血症群から多くの発生をみている。とくに男性ではこうした傾向が強く、腸癌の発生率でみるとCH濃度が高くなるに従い低下し、その割合も、高CH群に比較し低CH群では10倍も多くみられる⁸⁾ (図1)。

図 1



従来、冠疾患と腸癌の発生率との間に強い相関があるといわれ^{9,10)}、いわゆる高脂肪食(とくに飽和脂肪酸の多い食事)→高CH血症→冠疾患、高脂肪食→二次性胆汁酸を含むcorcinogenの産生増加→腸癌、というような高脂肪食を共通因子とした冠疾患、腸癌発生がその大きな根拠となっている。

しかし、1974年、アメリカを中心とする国際的な成績では¹¹⁾、フラミンガムの成績と同様、低CH群から腸癌の発生が多い事を発表している。こうした事実は従来の高脂肪食→高CH血症→腸癌というパターンだけでなく、低CH血症→腸癌というパターンも新たに考えねばならず、発症割合も後者の方が統計的に多い事が示されることよりその発症機

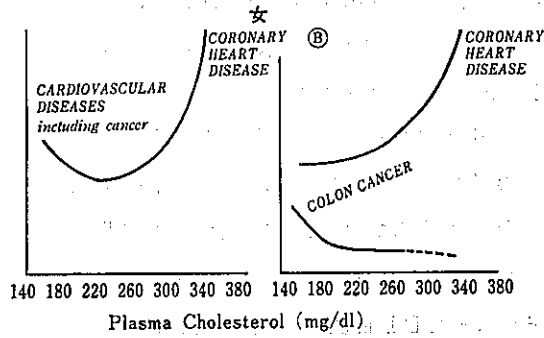
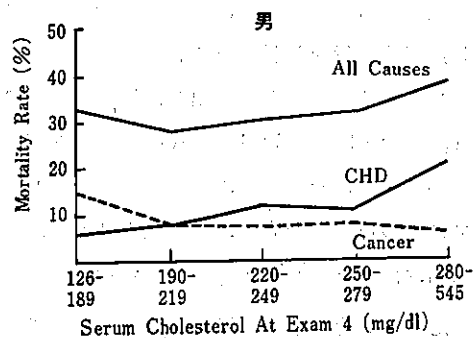
構に関して検討する必要がある。

フラミンガム以外からも、癌と血清CHに関する成績が最近、つぎつぎ発表されている。

Evans County Georgiaの成績では、白人、黒人ともに低CH群からの癌発生が多く、とくに男性でその傾向が強いとし¹²⁾、New Zealand, Maoriでも同様の成績が発表されている¹³⁾。更に、Hawaiiの日系人や、ユーゴスラビア等冠疾患死亡率の比較的低い地域においても同様な成績が報告されている¹⁴⁾。

しかし、このような成績と異なった結果を報告しているグループがある。イギリスのWhitehallでは10,000人を対象に約7.5年間経過を追ったところ、高CH群で冠疾患、低

図 2



CH群で癌の死亡率が高かったが最初の2年間に死亡した例を除いて統計をとりなおすと、高CH群からは冠疾患が多くみられたが、低CH群からとくに癌の死亡率が高いという関係はみられなかった。このことは最初の2年間で死亡した例に癌が多く、血清CHを測定した時点においてすでに癌の徴候があらわれ、低CH血症は癌による代謝異常の結果であると結論している¹⁵⁾。

以上の疫学調査を総合し、血清CH濃度を中心にして死亡率をみると、高CH群からは冠疾患を中心とした死亡率のピークがあり、逆に低CH群からは癌を中心とした死亡率のピークがみられ、中間値すなわち血清CH濃度にして200~220mg %では最低値を示すJ又はU現象がみられる(図2)。一方、冠疾患のnegative riskfactorとして近年注目を浴びているHDLと癌との関連成績も2~3発表されている。Keysは25年間284人を経過観察し、内133人が死亡(冠疾患55人、癌32人)し、観察初期に測定したHDL-Cが冠疾患で最も低値を示し、逆に癌で死亡した群が現在生存している者をも含めた中で最高値を示し、高HDLと癌発生との関連を示した¹⁶⁾。しかし、イスラエルにおける7年間のprospectiveな研究ではHDL-Cは冠疾患のnegative riskfactorとして働いているが、癌発生には有意な働きを示さないと発表し、Keysに反論をのべている¹⁷⁾。

HellerはHDLを上昇させる因子は何らかの形で癌の発生に関与するとし、高HDLをきたす要因について関心を示している¹⁸⁾。

では、血清CH濃度とくに低CH血症、あるいは高HDL血症(この点に関しては、デー

タが少ないので、結論は出せないが)がどういう機構を介して、癌に関与する可能性があるのであろうか。

CHはplとともに細胞膜の重要な構成要素である事はよく知られており、CHとplの比が細胞膜のfluidity(流動性)を決定する。すなわち細胞膜のCHの比率が高くなれば流動性は低下し、逆にplの比率が高くなれば亢進する¹⁹⁾。細胞膜の流動性の変化は膜上の酵素活性、レセプター、或いはそこに存在する情報伝達等に影響する可能性が生じる。例えば、細胞膜のCHが減少する事態(血清CH濃度低下、細胞内CH合成障害、細胞膜へのCH供給不足等)が生ずれば流動性の亢進をきたし、膜レセプターの可動性を増し、膜上の情報・シグナル等を容易に他細胞へ転送しやすくし、更に細胞内外でのイオン透過性を増し、イオン平衡の破綻をきたし、細胞としての恒常性が保てなくなる。その結果、pinocytosis, phagocytosisに必要な膜の小胞形成に障害をきたしたり、膜に結合している酵素活性に障害をきたす²⁰⁾。細胞膜機能低下により生ずる具体的現象の一つとして免疫能低下があげられる。

従来から癌の発生進展には免疫機能が重要な働きをしている事はよく知られており、免疫能と脂質との関連も、リンパ球をモデルにした実験が行なわれている。

ヒトのリンパ球を取り出し、培養液中のCH濃度を下げ、CH/plを下げると膜の流動性が高まり、その結果①リンパ球膜上のレセプターの可動性を充め、②抗原とリンパ球との相互作用に関与するcyclic AMP濃度を変える。③その結果、Macrophageとしての

機能低下を来す。④また、DNA合成、胚子形成に必要なリンパ球内CH合成の低下をも来す。

こうした作用はリンパ球のT細胞反応、つまり Killer 細胞活性の低下をきたし、免疫能の低下につながる。逆にCH濃度を増やすと、リンパ球膜の流動性が低下し、リンパ球の Mitogen に対するT細胞反応の亢進、Killer 細胞活性の亢進をきたす²¹⁾。

更に、食品とくに多価不飽和脂肪酸(PUFA)と免疫能との関連も研究され、PUFAの中ではリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸が、構造的には cis 型より trans 型でより細胞膜の流動性を充め、免疫能の低下をもたらす、結果的に癌発症、増殖に関与するという報告もある²²⁾。

このようなリンパ球を中心とした実験では、CH濃度、脂肪酸が細胞膜の流動性を介して、免疫能の強弱、癌の発生・進展に関与する可能性が考えられる。

また、CH、脂肪酸という脂質と細胞膜との関係による免疫能の研究ばかりでなく、最近リポ蛋白自体との関連研究も行なわれている。従来、リポ蛋白はその転送経路や生合成の制御などの面へ注目が集まっていたが、Edington はLDLがTリンパ球の suppressor 細胞や Killer 細胞の成熟過程にも影響する事を報告し、免疫系への関与を示さしている²³⁾。

HDLに関しては高HDL血症そのものと癌との関係を述べたものは少なく、前述の如く、HDLを上昇させる因子との関連で記載したものが多い。例えば clofibrate 投与、アルコール摂取、フェノバルビトイン、フェニトイン等は肝のミクロゾーム、ペルオキシソ

ーム、シトコンドリアの酵素活性を誘発し、高HDL血症、癌発生という共通の現象を引き起こすものとして注意を促している¹⁸⁾。

しかし、こうした二次的因子によらず、体質的、遺伝的にHDLの高い群から癌の発生が多いか疑問であるが、HDLは細胞膜よりCHを積極的に引き抜く作用のある事は実験的に証明されている。もし生体内で、このような作用が行なわれるならば、HDLが常に活発な状態、例えば高HDL血症、あるいはHDLは高くなくとも、turnover が亢進している状態では、細胞膜の流動性に関与する事は想像される。

このような断片的な成績ながら、血清CHを中心に癌との関連が報告されはじめたが、今後更に、疫学調査、動物実験、in vitro の実験を含めた膨大な成績の積み重ねが必要となろう。

そして、今後は従来のような動脈硬化性疾患との関連のみから血清CH濃度をみるのではなく、癌疾患を含めた全疾患を対象にしてみる必要があり、さらに血清CH濃度の意義につきもう一度考える必要がある。

例えば、中年期に血清CH濃度が上昇するのが、遺伝的に規定された適応現象として発現するならば、この適応現象を阻止する事は害となるであろうし(中年期以後免疫能が低下する為の防御機構として血清CH濃度が増加する可能性)、また高CH血症者に対しての治療とくに薬物療法に関してもう一度吟味する必要があるだろう。

家族性高CH者に対しては、早期より動脈硬化症状が出現する事より、積極的な薬物療法(例、コレステラミン、コレステポール等陰イ

オン交換樹脂剤)が必要となるが、比較的高令者で、血清CH濃度が220~270mg%の人、或いは一度冠疾患を起した事のある人に対しての薬物療法が問題となる。

アメリカにおいては、冠疾患の家族歴が強く、現在迄冠疾患の既患のない高CH者、又年齢50歳以下でCH濃度が270mg%以上でかつ冠疾患の既患のないものに対しては治療の対象となるが、治療方法に関してもまず食事療法を十分に行ない、効果が十分でない場合にはじめて抗脂血剤の投与を行なうべきであるとし²⁰⁾、このような考えの根拠は、前述の癌を含めた死亡率との関係が大きく影響していると考えられる。

今後、日本においても高CH者に対する治療は慎重に行なう必要があり、現時点では血清CH濃度を180~200mg%に維持し(この群の死亡率が一番低いので、一応の目安として)、180mg%以下に下げないようにすべきであろう。

- 1) Mettenheimer, C. Mikroskopische Beobachtungen mit polarisiertem Licht. Korrespondenzbl. d. Ver. f. gemeins. Arb. Z. Ford. d. wissenschaft. Heilk. 24: 331, 1857.
- 2) Anitschkow A. N., Über Veränderungen der Kaninchen-Aorta bei experimenteller cholesterinsteatose. Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol. 56: 379, 1913.
- 3) Kovanen, P. T., Basu, K. S. et al. Endocrinology, 104: 610, 1979.
- 4) Miller, G. J. and Miller, N. E. plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet. I: 16, 1975.
- 5) Gordon, T., Castelli, W. P. et al. High-

density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. Am. J. Med., 62: 707, 1977.

- 5) Dayton, S. Pearce, M. L. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation; suppl. II. 40: 1, 1969.
- 6) Ederer, F. Leren, P. Turpeinen, O., Cancer among men on cholesterol-lowering diets. Lancet. ii, 203, 1971.
- 7) Committee of Principal Investigators. Report of a WHO co-operative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol mortality follow up. Lancet. ii: 379, 1980.
- 8) Williams, R. R, Sorlie, P. D. et al. Cancer incidence by levels of cholesterol. JAMA. 243: 247, 1981.
- 9) Wynder, E. L. Kajitani, T. et al: A environmental factors of cancer of the colon and rectum. 11. Japanese epidemiologic data. Cancer, 23: 1210, 1970.
- 10) Wynder and Shigematsu, T—Environmental factors of cancer of the colon and rectum Cancer, 20: 1520, 1967.
- 11) Rose, G. Keys, A, et al. Colon cancer and blood-cholesterol Lancet. i. 181, 1974.
- 12) Kark, J. D., Smith, A. M. and Hames, C. G., The relationship of serum cholesterol to the incidence of a cancer in Evans County, Georgia. J. Chron. Dis. 33: 323, 1980.
- 13) Beaglehole R., Foulkes M. A, et al. Cholesterol and mortality in New Zealand Maoris. Brit. Med. J. 2: 285, 1980.
- 14) Yaari, S, Goldbourt, U., et al. Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular, and cancer mortality in a 7 year

- prospective study of 10000 men *Lancet*. i: 1011, 1981.
- 15) Rose. G. and Shipley. M. I., Plasma lipids and mortality: A source of error. *Lancet*. i: 523, 1980.
- 16) Keys. A. Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death. *Lancet* ii: 603, 1980.
- 17) Yaari S. Even-Zohar et al. Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular, and cancer mortality in a 7 year prospective study of 10000 men. *Lancet*. i: 1011, 1981.
- 18) Heller, R. F. Coronary heart disease, cancer, lipoproteins, and the effects of clofibrate: is enzyme induction a common link and are lipoproteins red herrings? *Lancet*. ii: 1258, 1981.
- 19) Chapman, D. Phase transitions and fluidity characteristics of lipids and cell membrane. *Quarterly Reviews of Biophysics* 8, 2 (1975). pp. 182~235, printed in Great Britain.
- 20) Oliver. M.F. Serum cholesterol—The Knave of hearts and the Joker. *Lancet*. ii: 1090, 1981.
- 21) Vitale, J. J. and Broitman, S. A. Lipids and Immune function. *Cancer Research* 41: 3706, 1981.
- 22) Keeney. M., Comments on the effects of dietary trans-fatty acids in humans. *Cancer Research*. 41: 3743, 1981.
- 23) Judith. A., Harmony K. et al. Inhibition by membrane-bound low-density lipoproteins of the primary inductive events of Mitogen-stimulated lymphocyte activation *Cancer Res.* 41: 3799, 1981.