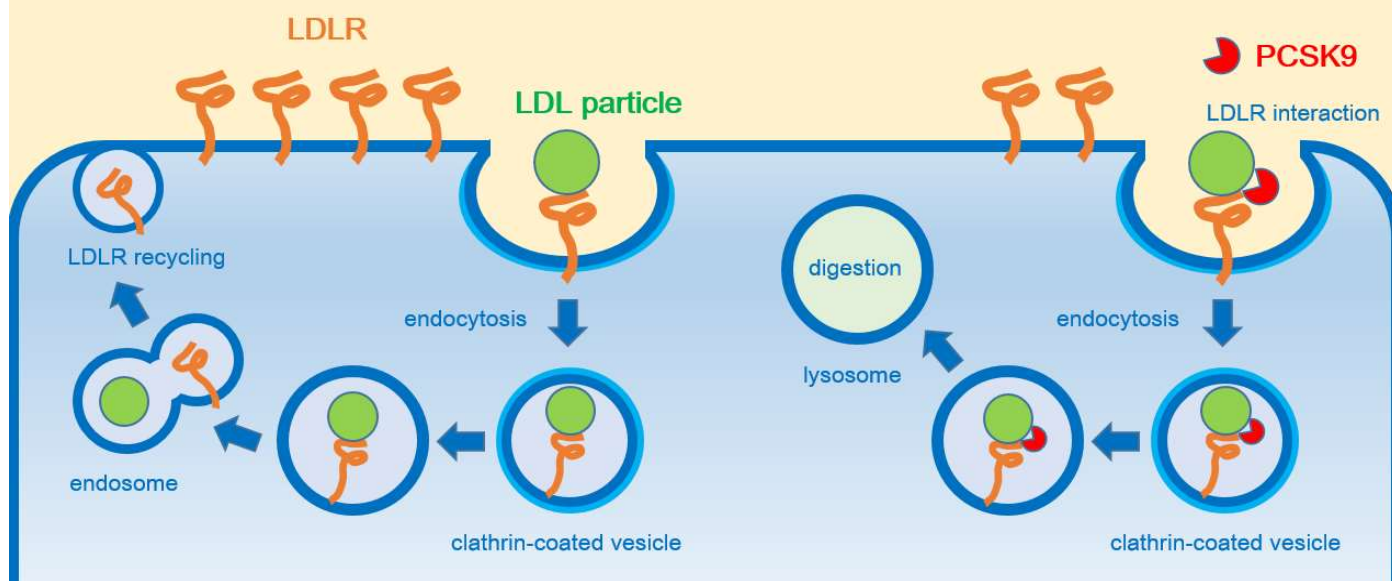


PCSK9(ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型)はLDL受容体の分解を促進するタンパク質であり、高コレステロール血症やそれに関連する心血管系疾患を治療するための新しい分子標的として注目されています。

PCSK9阻害薬は肝細胞のLDL受容体を増加させることで血中LDL-Cを強力に低下させることが示されており、米国食品医薬品局(FDA)／欧州医薬品庁(EMA)が承認した2つのモノクローナル抗体、Alirocumab(アリロクマブ)とEvolocumab(エボロクマブ)の臨床効果によってその妥当性が証明されています。その一方で高コスト、皮下投与、長期治療による免疫原性という欠点も指摘されています。最近では肝PCSK9 mRNAを標的としたsiRNAであるInclisiran(インクリシラン)が開発され、より安価で経口投与可能な低分子薬剤の開発も期待されています。

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PCSK9阻害・抑制の研究に採用された論文をご紹介します。

- LDLR recycling and PCSK9-mediated degradation -



Evolocumab Effects on Lipoproteins, Measured by High-Performance Liquid Chromatography

Daisaku Masuda et al

J Atheroscler Thromb. 2020 Nov 1;27(11):1183-1207.

- Evolocumabの薬効評価 -

本論文では、Evolocumabの有効性を評価した第3相臨床試験であるYUKAWA-2(対象:日本人成人患者で高脂血症または混合型脂質異常症であり、心血管疾患のリスクが高い症例404名)におけるEvolocumabの薬効評価の結果を報告しており、リポタンパク質主要4分画、サブクラスおよび粒子数などの詳細解析にLipoSEARCH®が使用されています。

Evolocumabは脂質を低下させ、リポタンパク質脂質プロファイルを改善させることで動脈硬化を抑制する可能性が示唆されました。LDL-Cが低値域ではLipoSEARCH®が従来法に比べてより正確に定量できることが報告されています。



Development of vaccine for dyslipidemia targeted to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) epitope in mice

Ryo Kawakami et al

PLoS One. 2018 Feb 13;13(2):e0191895.



- 抗PCSK9ペプチドワクチンの開発 -

モノクローナル抗体であるPCSK9阻害剤、EvolocumabやAlirocumabは高コストであることから、モノクローナル抗体に代わるPCSK9阻害剤の開発が求められています。本論文ではPCSK9のC末端ドメインを標的とした抗PCSK9ペプチドワクチンを開発し、ApoE_KO_雄マウスにおける薬剤効果を評価しました。脂質代謝の詳細評価においてリポタンパク質の評価にLipoSEARCH®が使用されています。

開発された抗PCSK9ワクチンは、長期間の抗PCSK9抗体産生を誘導し、LDL受容体の発現を有意に増加させ、持続的にTCHO、VLDL、CMを減少させてリポタンパク質プロファイルを改善させました。抗PCSK9ワクチン接種は、革新的なアプローチであり、今後、長時間作用型治療薬として脂質異常症の新たな選択肢となる可能性があるかと結語されています。

Edible insect *Locusta migratoria* shows intestinal protein digestibility and improves plasma and hepatic lipid metabolism in male rats

Masaru Ochiai et al

Food Chem. 2022 Dec 1;396:133701.



- 食用トノサマバッタ粉末 (MLP) の血漿および肝臓脂質代謝の改善効果 -

食用昆虫は、持続可能な食糧資源の一つとして期待されており、栄養生理機能や機能性成分およびその作用機序が明らかになれば機能性食品素材として利用される可能性があります。トノサマバッタは、世界に約2100種類存在する食用昆虫の中でも代表的な食用昆虫であり、タンパク質やn-3系脂質を含みます。

本論文では、食用トノサマバッタ粉末 (MLP) のタンパク質消化率、およびWistar雄ラットの成長と脂質代謝に及ぼす食餌効果について評価しており、リポタンパク質の詳細解析にLipoSEARCH®が使用されています。この結果、MLPには脂質代謝を大きく改善し、脂質異常症の発症・進展を予防する作用があることが示唆されました。MLPは血漿PCSK9とLDLを有意に抑制したことから、今後、有効成分や抑制メカニズムの特定を経て新たな心血管予防アプローチに利用できる可能性があるかと考察されています。

Deficiency of Nardilysin in the Liver Reduces Serum Cholesterol Levels

Daisuke Yasuda et al

Biol Pharm Bull. 2021;44(3):363-371.



- メタロエンドペプチダーゼ Nardilysin (NRDC) の役割 -

Nardilysin (NRDC) は、M16ファミリーに属するメタロエンドペプチダーゼであり、全身に広く発現し、特に肝臓、心臓、精巣、肺で強く発現しています。

本論文では、肝臓特異的NRDC欠損マウスおよびマウス培養肝細胞を用いてリポタンパク質コレステロールの代謝制御における肝NRDCの役割について検討しており、LipoSEARCH®が使用されています。この結果、肝NRDC欠損により、血清総コレステロールおよびLDL-Cが有意に低下することが明らかとなりました。これらの脂質の低下は、肝細胞におけるLDLRの発現誘導とPCSK9分泌の抑制によるLDLRリサイクルの増加によって、LDLが肝臓に取り込まれることに起因することが示唆されました。

Dietary D-allulose alters cholesterol metabolism in Golden Syrian hamsters partly by reducing serum PCSK9 levels

Akane Kanasaki et al

J Funct Foods. 2019 Sep;60:103429.



- 食事性D-アルロースによるPCSK9低下作用 -

本論文では、ヒトと同様の脂質代謝を有する動物モデルであるゴールデンシリアハムスターについて食事性D-アルロースの脂質代謝への影響を評価しており、LipoSEARCH®が使用されています。

この結果、D-アルロースを摂取することでLDL/HDL比および血清PCSK9レベルが有意に低下することが示唆されました。食事性D-アルロースは、血清PCSK9レベルを低下させることによってコレステロール代謝を改善し、アテローム性動脈硬化症のリスクを軽減する可能性があるか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。

