

## ●一般演題 1-3

## 末期腎不全患者HDLは動脈硬化病変におけるマクロファージの泡沫細胞化を促進する

山本 卓<sup>1)</sup>・風間順一郎<sup>2)</sup>・丸山弘樹<sup>1)</sup>・成田一衛<sup>3)</sup>

### 1 背景と目的

慢性腎臓病(CKD)は心血管系疾患の独立した危険因子である。特に末期腎不全患者におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の使用は、血中脂質レベルを改善するものの心血管イベント抑制を大きく示さなかった臨床研究が多い<sup>1)</sup>。一般に高比重リポ蛋白質high-density lipoprotein(HDL)は動脈硬化病変内におけるマクロファージからの脂質の放出(cholesterol efflux)を促進し、抗炎症作用を示すことにより動脈硬化の進展を抑制することが知られている。最近、心血管系疾患の既往のある患者群でcholesterol effluxが減少していることが報告されている<sup>2)</sup>。以上からCKD患者ではHDLの機能障害が生じている可能性が考えられる(図1)<sup>3)</sup>。

そこで今回われわれは、CKDにおける動脈硬化促進の機序解明のため、透析患者HDL(HD-HDL)のマクロファージに対する作用を解析した。

### 2 方法

血液透析(HD)患者( $n=29$ )血漿から密度勾配超遠心法にてHDL分画を精製した。HD-HDLをTHP-1細胞由来のマクロファージと反応させ細胞内に残存した脂質量をガスクロマトグラフィーで測定し、HDLによるcholesterol effluxを評価した。さらにLPSで刺激した

THP-1マクロファージにHD-HDLを反応させ、炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6)mRNAの発現をリアルタイムPCRで測定した。コントロールとして年齢、性、糖尿病の有無などを合致させた非CKD患者( $n=28$ )由来HDL分画(非CKD-HDL)と比較した。

### 3 結果

末期腎不全の血中脂質レベルは非CKDと比較して差がなかったが、血中高感度CRPは非CKDと比較して高値を示した( $11.8\pm 2.6$  vs  $3.56\pm 0.8$ mg/dL,  $p=0.003$ )。HD-HDLのcholesterol effluxは著明に損なわれ( $6.8\pm 1.1$  vs 非CKD-HDL  $15.1\pm 1.6\%$ ,  $p=0.0001$ , 図2), この傾向は糖尿病を合併した群内でも同様の傾向であった(HD-HDL( $n=14$ ) $8.1\pm 1.6$  vs 非CKD-HDL( $n=14$ ) $13.6\pm 1.1\%$ ,  $p=0.02$ )。この反応は、liver X receptorアゴニストによるマクロファージABCトランスポーターの活性化でHD-HDL, 非CKD-HDLとも有意に上昇したが、両群間の差は変化しなかった(HD-HDL  $11.2\pm 2.1$  vs 非CKD-HDL  $23.0\pm 2.1\%$ ,  $p=0.0001$ )。

さらに、腎不全-HDLはLPSで誘導したマクロファージの炎症反応を増悪した(TNF- $\alpha$  :  $2.8\pm 0.5$  vs 非CKD-HDL  $1.6\pm 0.4$ ,  $p=0.03$ , IL-6 :  $5.2\pm 0.9$  vs  $2.6\pm 0.4$ ,  $p=0.01$ , IL-1 $\beta$  :  $5.1\pm 0.7$  vs  $3.2\pm 0.4$ ,  $p=0.02$ )。しかし、個々の

Suguru Yamamoto, et al. : Macrophage foam cell formation with uremic HDL

<sup>1)</sup>新潟大学医歯学総合研究科腎医学医療センター  
医歯学総合研究科腎・膠原病内科学(第二内科)

<sup>2)</sup>新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

<sup>3)</sup>新潟大学

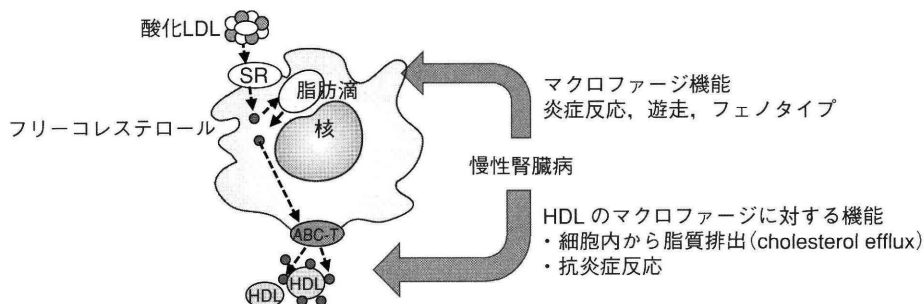


図1 慢性腎臓病が及ぼす動脈硬化病変内HDL, マクロファージの機能異常

動脈硬化病変内において、マクロファージはスカベンジャーレセプター (SR) を介して酸化LDLを取り込む。取り込んだ脂質はABCトランスポーター (ABC-T) を介してHDLに排出される(cholesterol efflux)。マクロファージは炎症反応あるいは遊走、またHDLは抗炎症作用を示すことが知られており、慢性腎臓病ではそれらの機能が損なわれている可能性がある。

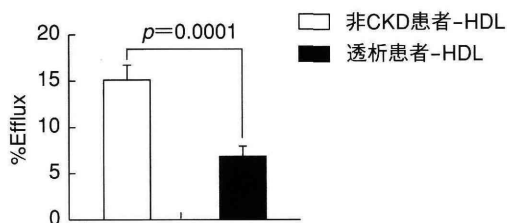


図2 透析患者HDLはマクロファージ脂質放出(cholesterol efflux)を損なう

cholesterol effluxの障害と炎症反応の程度は相関を示さなかった。

#### 4 考 察

HD-HDLはマクロファージのcholesterol effluxを損ない、炎症反応を促進させた。これらの障害は相関するものでなく、それぞれ異なるメカニズムが関与している可能性が考えられた。スタチンは血中LDLレベルの低下だけでなく、HDL増加効果があることが知られているが、実際の末期腎不全患者における心血管イベント抑制には不十分であり、血中レベルのコントロールだけでは不十分である。近年の報告では透析患者において血中酸化HDL濃度がIL-6高値と合わせて心血管系疾患に関連するという報告がある。また透析患者のHDL分子内はSAAを多く含み、cholesterol effluxならびに炎症反応に関連している可能性も示唆されてい

る<sup>4,5)</sup>。これらHDLの機能異常は末期腎不全患者における動脈硬化の増悪のメカニズムの一端を担っている可能性が高く、スタチンのイベント抑制効果が小さいことを説明できるかもしれない。HDLの機能異常の改善がCKD患者における心血管系疾患発症ならびに進展抑制につながるかもしれない。

#### 結 語

HD-HDLはマクロファージのcholesterol effluxを損ない、炎症反応を促進させた。

#### 文 献

- 1) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
- 2) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127-35.
- 3) Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:181-8.
- 4) Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:934-47.
- 5) Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1631-41.