

特別講演



老年医学からみた脳病変における
リポ蛋白(a) の臨床的意義

岩本 俊彦

東京医科大学老年病学講座

はじめに

老年医学は全身臓器の時間医学であり、その終末現象を観察することができる。本稿で取り上げたりポ蛋白(a) [以下、Lp(a)] はユニークな蛋白で、一部の例外を除いては霊長類にのみみられ、循環障害ばかりではなく退行性変性にも関わる蛋白として注目されている。そこで、これまでに得られた成績のなかから、高齢者の脳病変に焦点を当てて Lp(a) の臨床的意義を述べる。

1. Lp(a) の特徴

通常、ある病変の発現や進展には、その病変に影響する因子の力とその暴露時間、すなわち時間的因子(加齢) が関与している。例えば、肺癌と喫煙の関係のように、肺癌死亡率が喫煙本数と喫煙期間の積に相関することは広く知られた事実である。この点で、Lp(a) はその構造や血中濃度が遺伝的に規定され(遺伝子座位は第6染色体)、一生涯の変動が少ないという特徴を有していることから^{1,2)}、加齢に伴う Lp(a) の影響を比較的単純な捉え方で観察できる良いモデルと思われる。この Lp(a) は Fig. 1 に示すごとく、kringle4 (プラスミノゲンのアミノ酸配列と高い相同性を有する) の繰り返し構造を持つ apo(a) が apoB100 を介して LDL (low density lipoprotein) と結合しているもので、kringle4 の数が量的規定因子となっている(kringle4 が多ければ分子サイズは大きくなり、血中濃

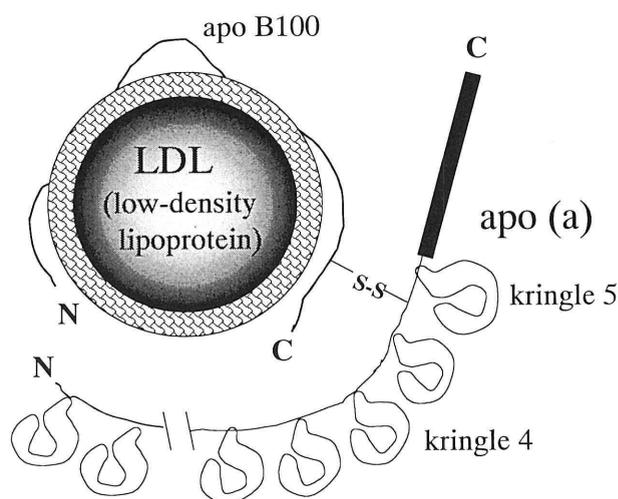


Fig. 1 Structure of lipoprotein(a)

度は低くなる)^{1,2)}。このため、生活習慣に影響されるコレステロールとは異なり、一般に、動脈硬化の危険因子とはされているが³⁻⁵⁾、その生物学的意義には未知なる部分も多い。

2. 血中 Lp(a) 濃度の特異な分布と民族差

外来高齢患者の血中 Lp(a) 濃度を測定すると、低濃度例が多く、その分布は低濃度側、すなわち左側に偏位していた (Fig. 2)³⁾。Lp(a) 濃度を規定する kringle4 (kringle4 にもタイプ 1~10 まであり、このうちタイプ 2 の数が量的規定因子となっている) の数によって 7 種類の phenotype (null~F) に分類され、どの

キーワード : lipoprotein(a), long-term effect, carotid atherosclerosis, brain infarction, Alzheimer's disease
(2004 年 11 月 6 日 第 154 回東京医科大学医学会総会における特別講演)

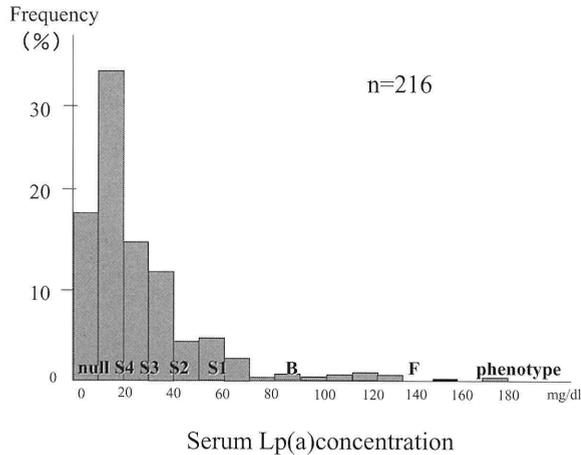


Fig. 2 Distribution of serum Lp(a) concentrations and their phenotype

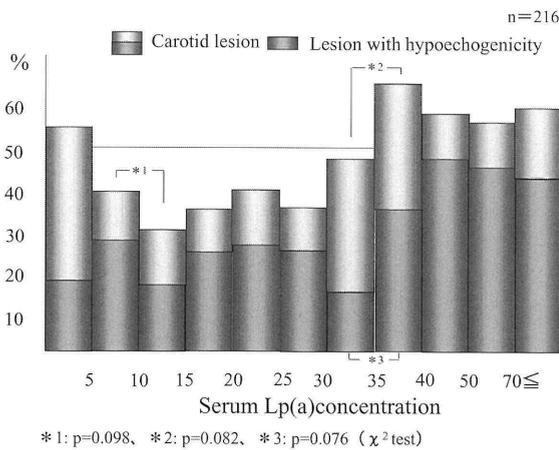


Fig. 3 Frequency of carotid lesions according with serum Lp(a) concentrations

phenotype (例えば、S2 と S3) を有しているかが個人の血中濃度に反映されている。国や地方ごとの比較によればこの分布には民族差が認められている^{1,2)}。

本稿では日本人における動脈硬化の発症にどのLp(a)濃度が関与しているのかを明らかにする目的で、頸動脈超音波検査を用いて血中Lp(a)の濃度別に頸動脈病変の出現頻度を観察した。この検討で用いた頸動脈超音波検査は全身の動脈硬化の進展度を評価するのに極めて有用な検査法である⁶⁻¹⁵⁾。すなわち、頸動脈の動脈硬化性病変が全身の筋型および弾性型動脈の病変と高い臓器相関を有している点と本検査法が頸動脈病変を極めて容易に描出することが可能な点がその理由である⁶⁻¹⁵⁾。その結果、頸動脈病変(plaque、狭窄)は血中Lp(a)濃度が35~40 mg/dL以上で増加傾向を示したことから (Fig. 3)³⁾、血中Lp(a)濃度40 mg/dLをカットオフ値として、これ以上を高

Lp(a)血症とした。

3. 頸動脈病変とLp(a)

次いで、年齢を80歳に限定した高齢者を対象として頸動脈病変と血中Lp(a)濃度との時間的關係を明らかにする目的で、頸動脈超音波検査で得られた病変をコンピュータ画像解析より、低輝度型、高輝度型、混在型に分類して検討した。コンピュータ画像解析による輝度分布は組織変化を反映し、高輝度型は病巣内の石灰化、粗荒な線維化を、低輝度型は病巣内の脂質沈着、血腫、繊細な線維化や病巣表面の血栓形成を示している^{6,7)}。対象を高Lp(a)血症群と非高Lp(a)血症群(対照群)とに分けてその背景因子を比較したところ、高Lp(a)血症群では基礎疾患で既に各血管障害の

Table 1 Comparison of background factors between patients with and without high serum Lp(a) concentrations in Japanese elderly aged 80

	High Lp(a) group	Control group	Total
n	38	170	208
Men, %	44.7	48.2	47.6
Risks, %			
Hypertension	57.9	52.4	53.4
Diabetes	13.2	17.1	16.3
Hyperlipidemia	42.1	32.4	34.1
Chief disease, %			
Stroke/TIA	42.1	27.6	30.3
IHD	10.5	5.3	6.3
ASO/Aortic aneurysm	15.8	9.4	10.6
Alzheimer's disease	0*	8.8	7.2

TIA: transient ischemic area, IHD: ischemic heart disease, ASO: arteriosclerosis obliterans
*p<0.05 vs control group (χ^2 test)

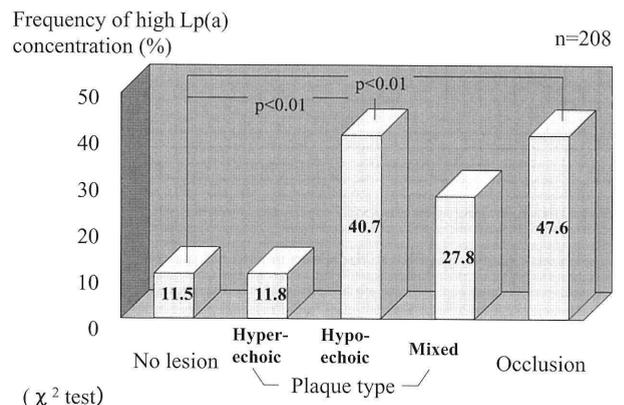


Fig. 4 Frequency of high serum Lp(a) concentration among each carotid lesion in Japanese elderly aged 80

頻度が高かったが有意差はなく、むしろ Alzheimer 病がみられなかった点で注目された (Table 1)¹⁶⁾。

画像解析の結果、低輝度型を示した plaque、閉塞病変例で高 Lp(a) 血症の頻度が有意に高かった (Fig. 4)¹⁶⁾。また、高 Lp(a) 血症でみられた plaque の高さが非高 Lp(a) 血症でみられた plaque より有意に高かった¹⁶⁾。以上から、低輝度病変は不安定粥腫である点、plaque が高さで大きかった点、閉塞で高 Lp(a) 血症が多かった点から、Lp(a) による粥腫形成促進作用が示された。実験的にも、Lp(a) が LDL リセプターを介して動脈壁内に取り込まれること、Lp(a) が実際に粥腫内に存在すること、変性 Lp(a) が変性 LDL と同様に血管平滑筋の遊走、増殖を促進することなど動脈硬化性病変の発生や進展に重要な役割を演じていることが報告されている¹²⁾。

この病変は脳梗塞の原因、虚血性心疾患の合併としての意義があり、実際に高齢者では、脳梗塞やこれに起因した誤嚥性肺炎、虚血性心疾患を併発するなど、生命予後は悪い¹⁷⁾。

4. 虚血性脳病変と Lp(a)

さらに、虚血性脳病変と血中 Lp(a) 濃度との関係を明らかにする目的で、頭部 CT 検査所見を小血管病変 (穿通枝系梗塞と呼ばれる深部小梗塞、脳幹梗塞)、大血管病変 (皮質枝系梗塞と呼ばれる皮質・皮質下梗塞)、leuko-araiosis (高度の白質病変) のみに分類して血中 Lp(a) 濃度を検討した。その結果、大血管病変群および leuko-araiosis 群で高 Lp(a) 血症の頻度が有意に高かった (Fig. 5)¹⁸⁾。Lp(a) の動脈硬化促進作用については既述したが、高 Lp(a) 血症では大血管の粥腫、血栓形成が生じやすく、頸動脈病変はアテローム血栓性脳梗塞や leuko-araiosis の原因となる⁹⁾。

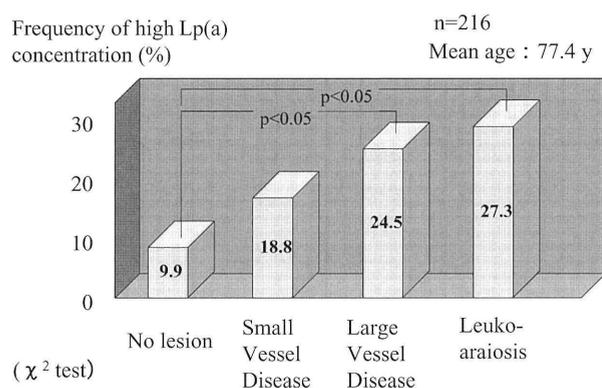


Fig. 5 Frequency of high serum Lp(a) concentration according with brain CT findings

また、高齢者では血栓形成傾向がしばしばみられ、Lp(a) がプラスミノゲンと競合して血栓溶解を阻害することも知られている^{1,2)}。したがって、高 Lp(a) 血症のみられた leuko-araiosis では白質小・細動脈～毛細血管レベルでの循環障害の可能性もあり、Lp(a) による凝固促進作用が示唆された。これらのメカニズムによって高 Lp(a) 血症に暴露された時間に比例して病変は進行する。

さらに、白質病変は痴呆化の要因ともなりうる^{19,20)}。

5. 痴呆性疾患と Lp(a)

80歳高齢者を対象とした検討で38例の高Lp(a)血症患者には1例もAlzheimer病がみられなかった成績から¹⁶⁾、晩発性Alzheimer病の150例、血管性痴呆の46例および非痴呆の150例(対照群)を対象として、頭部CT所見、高Lp(a)血症の頻度、ApoE isoformを検討した。その結果、頭部CT所見でleuko-araiosisはAlzheimer病群の12.0%、血管性痴呆群の60.9%にみられ、血管性痴呆群で明らかに多かったが、Alzheimer病群でも対照群より多くみられた(Table 2)²¹⁾。また、高Lp(a)血症はAlzheimer病群の10.0%にみられ、その頻度は血管性痴呆ばかりではなく、対照例よりも有意に低かった²¹⁾。一方、Alzheimer病の危険因子であるApoE4の頻度はAlzheimer病群で有意に高かった²¹⁾。

これらの成績のなかでAlzheimer病群の10.0%に高Lp(a)血症がみられた成績から、leuko-araiosisとの関係を頭部CT所見より検討した。結果は、ApoE4の有

Table 2 Comparison of clinical findings among patients with Alzheimer's disease, patients with vascular dementia, and non-demented elderly

	Alzheimer's disease	Vascular dementia	Control
n	150	46	150
Mean age (SD)	79.1 (6.0)	79.0 (5.7)	80.2 (5.7)
Men, %	28.0	39.1	36.0
Hypertension, %	32.7***	67.4*	47.3
Brain CT findings, %			
LDA (-)	90.7**	0.0*	80.7
LDA (+)	9.3	100	19.3
Leuko-araiosis	12.0***	60.9*	4.0
High serum Lp(a), %	10.0***	45.7*	16.7
ApoE4, %	63.3***	8.7	13.3

LDA: low density area

*p<0.05 vs control, **p<0.05 vs vascular dementia (χ^2 test)

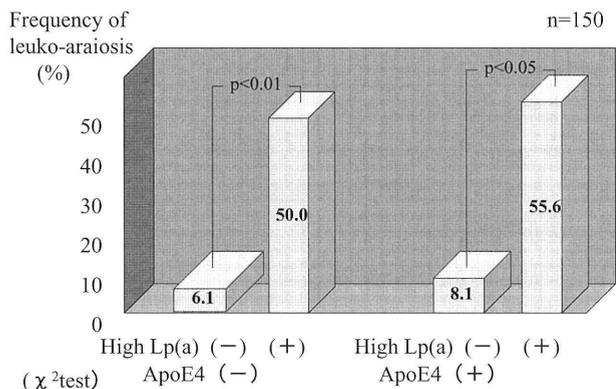


Fig. 6 Frequency of leuko-araiosis according with high serum Lp(a) concentration and apolipoprotein E isoform in Japanese elderly aged 80

無にかかわらず、leuko-araiosisが高Lp(a)血症例に高頻度に認められたというものであった (Fig. 6)²¹⁾。したがって、Alzheimer病群でみられた高Lp(a)血症では痴呆の発症にleuko-araiosisが関与している可能性が示唆される一方、これらを差し引いてもAlzheimer病群では対照群より高Lp(a)血症が少なかった。Lp(a)とAlzheimer病との関係をAlzheimer病の罹病率からオッズ比でみた他の報告でも、フランスの80歳以上の白人ではLp(a)の増加で0.4²²⁾、南イタリアの高齢者(72歳以上)でも0.15と低く²³⁾、本研究成績のオッズ比(0.34)と類似した成績を示していた。各々の詳細な内容は民族によって異なるものの、高Lp(a)血症がAlzheimer変性過程では抑制的に働いている可能性が示された。

6. Lp(a)の脳病変に及ぼす作用メカニズム

Lp(a)の動脈硬化・血栓性病変の促進作用を介して脳の循環障害が日本人高齢者に惹起される反面、Alzheimer変性過程には抑制的に働く成績が得られた。しかし、血中Lp(a)のほとんどが肝細胞で合成されたものであり^{1,2)}、脳での産生は未だ知られていない点で、脳の変性過程に及ぼすLp(a)の作用メカニズムを考察した。

mRNAレベルで検索すると、脳にはapo(a)が存在することから²⁴⁾、apo(a)が何らかの条件下で合成される可能性を示唆し、その時に合成されるapo(a)の構造は血中Lp(a)内のapo(a)と同じになるはずである。一般に、脳に豊富に存在する脂質成分は神経細胞では細胞膜を構成している。その細胞膜上で何らかの傷害が生じた時には、終生非分裂細胞であるがゆえに、そのホメオスタシス維持のためには修復機転とし

て脂質が動員される。その脂質を運搬する蛋白がApoEで²⁵⁾、グリアで合成され、傷害が大きな場合にはapo(a)も動員されよう。特に、Alzheimer病では病変の主座のひとつとして情報伝達を担うシナプスがあり、前・後シナプス膜ではその機能を維持しつつ、膜を貫通するアミロイド前駆蛋白がセクレターゼによってシナプス間隙にアミロイドβ蛋白として切り出されている²⁶⁾。その切り出しと分解の平衡状態が失われると(切り出しの亢進か分解の低下)、アミロイドβ蛋白がシナプス間隙内で凝集・蓄積してくる²⁶⁾。これが老人斑と呼ばれる異常沈着物であるが、アミロイドβ蛋白の凝集・蓄積にはApoE phenotypeが大きく影響するといわれている²⁵⁾。すなわち、ApoE4 isoformがこの凝集・蓄積を促進しているというもので、晩発性Alzheimer病の危険因子とされる。この点で、apo(a)が直接、凝集・蓄積を抑制するものか、あるいはApoEと競合するものかは今後の検討課題である。

7. 老年医学におけるLp(a)の課題

脳は約1,000億個の神経細胞で構成され、神経回路網を介して高次脳機能、運動、感覚をはじめとする様々な機能を営む臓器である。一部には神経幹細胞の存在が認められているが、その生命や機能を維持するためには様々な有害刺激に対する防禦機能が獲得されている。例えば、外的な刺激に対しては、頭蓋骨や髄液に守られ、脳循環においては血圧の変動に対して脳流量を一定に保とうとする自動調節機能が働いている。血圧の異常が長引けば、脳血管には血管リモデリングも生じてくる²⁶⁾。また、血液脳関門によって血中の神経毒性物質は遮断され、いくつかの自動修復機能も知られるようになってきた。しかし、ヒトの一生の間にはこのような防禦機能も低下し、これを凌駕する有害刺激に直面する機会も増え、高齢者の神経細胞は内外から傷害を受けやすくなっていることが考えられる。実際に、脳血管障害やAlzheimer病による運動障害や痴呆などで困惑する高齢者は極めて多い。この点で、脳の保護を目的としてLp(a)の二面性をどのように解決していくかが大きな課題となる。

おわりに

日本人高齢者の脳病変に関する限りLp(a)は動脈硬化・血栓性疾患の進展を促進して脳虚血の危険因子となる一方、leuko-araiosisの増強作用を考慮しても、Alzheimer病の発症を抑制する多機能なリポ蛋白と考

えられた。しかし、apo(a) phenotype ごとの機能は異なると考えられ、どの phenotype が善玉かを見出せば、二面性の問題は解決するに思われ、ひいては脳病変における病態の解明、予防や治療面での応用が期待されよう。

文 献

- 1) White AL, Lanford RE: Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Current Opinion Lipid* **6**: 75-80, 1995
- 2) Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J: Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Current Opinion Cardiol.* **8**: 814-820, 1993
- 3) 中村喜江、岩本俊彦、杉山 壮、木暮大嗣、高崎 優: 血中リポ蛋白(a)濃度と頸動脈超音波断層所見. *動脈硬化* **25**: 137-145, 1997
- 4) Budde T, Fechttrup C, Böenberg E, Vielhauer C, Enbergs A, Schulte H, Assmann G, Breithardt G: Plasma Lp(a) levels correlate with number, severity, and length-extension of coronary lesions in male patients undergoing coronary arteriography for clinically suspected coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* **14**: 1730-1736, 1994
- 5) Zenker G, Kötringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jögens G: Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* **17**: 942-945, 1986
- 6) 岩本俊彦、清水武志、馬原孝彦、高崎 優、西岡宏、橋本孝朗、三木 保、原岡 襄、芹沢博美: 抽出された頸動脈内膜病変と術前超音波所見との対比. *東京医大誌* **60**: 234-241, 2002
- 7) 岩本俊彦、篠崎一志、宮路裕子、木内章裕、馬原孝彦、高崎 優: Bモード超音波検査で抽出された頸動脈病変のコンピュータ画像解析による評価と組織学的所見の比較. *Neurosonology* **15**: 70-75, 2002
- 8) 岩本俊彦、榎本睦郎、岡田豊博、木内章裕、馬原孝彦、高崎 優: 超音波断層法による頸動脈プラークの評価と検者間信頼度. *東京医大誌* **53**: 637-643, 1995
- 9) 岩本俊彦、木内章裕、馬原孝彦、高崎 優: ビンスワンガー病における頭蓋外-頸動脈および下肢動脈の超音波所見. *脳卒中* **17**: 457-465, 1995
- 10) 岩本俊彦、六郷則仁、杉山 壮、高崎 優: 頸部 bruit の広がりとその意義—頸動脈超音波断層および頭部 CT 検査による検討—. *脈管学* **40**: 833-839, 2000
- 11) 岩本俊彦、松島千景、清水聡一郎、高崎 優、岩崎琢也、臼井正彦: 血管性眼症候群の頸動脈超音波および頭部 CT 所見. *脳神経* **54**: 119-125, 2002
- 12) 岩本俊彦、田中由利子、杉山 壮、阿美宗伯、高崎 優、田中信大、伊藤茂樹、平山哲三、石丸 新: 心筋梗塞患者の頸動脈超音波所見. *脈管学* **42**: 471-479, 2002
- 13) 岩本俊彦、杉山 壮、小山哲央、高崎 優: 大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症と脳血管障害: 頸動脈超音波断層および頭部 CT 像による検討. *日老医誌* **35**: 673-679, 1998
- 14) 杉山 壮、岩本俊彦、高崎 優、福島洋行、石丸 新: 大動脈瘤患者に特異的な頭蓋外-頸動脈のびまん性拡張所見. *脈管学* **40**: 349-355, 2000
- 15) 岩本俊彦: 頸動脈疾患の無侵襲診断—いわゆる carotid family とその頸動脈超音波所見—. *脈管学* **43**: 293-296
- 16) Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M: Long-term effect of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCE* **59A**: 62-67, 2004
- 17) Iwamoto T, Jingzi J, Sugiyama T, Umahara T, Takasaki M: Prognosis of the elderly with asymptomatic atherosclerotic plaques of the carotid arteries. *Internal Medicine* **41**: 526-531, 2002
- 18) 岩本俊彦、中村喜江、杉山 壮、木暮大嗣、高崎 優: 高齢者の頸動脈超音波断層、頭部 CT 所見と血中リポ蛋白(a)、レムナント様リポ蛋白濃度. *脳卒中* **18**: 209-216, 1996
- 19) 岩本俊彦: 脳血管性痴呆の臨床. *日老医誌* **38**: 444-446, 2001
- 20) 岩本俊彦: 老年病の予防と管理 (1)—脳卒中、痴呆、うつ、嚥下障害、栄養障害: 2) 痴呆化の要因—. *日老医誌* **40**: 124-126, 2003
- 21) Iwamoto T, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H, Takasaki M: Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* (in press)
- 22) Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P: Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Ann Intern Med* **132**: 533-7, 2000
- 23) Solfrizzi V, Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Basile AM, Capurso A: Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**: 732-6, 2002
- 24) Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM: Rhesus monkey apolipoprotein(a): sequence evolution, and sites of synthesis. *J Biol Chem* **264**: 5957-65, 1989
- 25) Hardy, J. and Selkoe, D.J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **297**: 353-356, 2002
- 26) 岩本俊彦、金 京子: 血管における生命現象の分子生物学: 第4部リモデリング: 脳血管. *血管と内皮* **9**: 457-464, 1999

Clinical significance of lipoprotein(a) involved in the brain : from the viewpoint of geriatric medicine

Toshihiko IWAMOTO, M.D.

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Geriatric medicine is chronomedicine, which allows observation of phenomena occurred in all organs at the ultimate end of human-life. In addition to risk factors, it is well known that diseases occur and progress depending on the duration exposed in the host. That is, time factors (age-related factors) play an important role to understand how diseases occur and progress. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a unique lipoprotein being able to have a long-term influence on the brain because its structure and serum concentration are genetically regulated in each individual. Several clinical studies on Lp(a) generated in the brain of elderly people indicated that lesions of carotid artery and brain ischemia frequently occurred in patients showing high serum Lp(a) concentration. The carotid ultrasonography performed in these patients demonstrated significantly high frequency of hypoechoic atheromatous lesion and carotid artery occlusion. Furthermore, brain computerized tomography frequently revealed cerebral infarction and ischemic leukoencephalopathy. These findings indicate that high serum Lp(a) concentration may promote atherothrombotic diseases. On the other hand, some studies showed that less Alzheimer's patients had high serum Lp(a) concentration, while apolipoprotein E4 isoform was frequently observed in these patients. Most of the Alzheimer's patients with high serum Lp(a) concentration had ischemic leukoencephalopathy. Considering all these findings, long-term effects of Lp(a) heterogeneity on the brain, which determine serum Lp(a) concentration, may result in ; 1) promoting atherothrombosis that induces brain ischemia, and 2) suppressing degenerative change during the progression of Alzheimer's disease. Further study is needed to clarify the pathophysiological role of Lp(a) phenotypes in the brain as a breakthrough to prevent the occurrence of Alzheimer's disease.

〈Key words〉 lipoprotein(a), long-term effect, carotid atherosclerosis, brain infarction, Alzheimer's disease
