

Lipoprotein (a) と悪性腫瘍：高齢者における Lp (a) の新しい研究意義

沢辺 元司¹⁾ 三重野牧子²⁾ 田中 紀子³⁾

要約 Lipoprotein (a) [以下, Lp (a)]を構成する apo (a) は Kringle IV type 2 の大型ドメインが複数回リピートするという, 他のアポタンパク質に見られないユニークな分子構造を持つ. apo (a) リピート数は個人差が大きく, 高 Lp (a) 血症は遺伝的な心血管リスクである. 一方, apo (a) と類似した分子構造を持つ plasminogen の分解産物が血管新生抑制を介した抗腫瘍作用を持つことから, apo (a) にも抗腫瘍作用があると推定される. しかし, apo (a) 値と腫瘍の関係について臨床症例を用いた報告がいくつかあるが, その結果は一定していない. そこで, 私たちは地域住民を対象としたコホートおよび多数の病理解剖例を用いて apo (a) 値と腫瘍の関係について検討した. その結果, 低 Lp (a) 血症 [Lp (a) <80 mg/L] で, 全死亡, がん死亡の累積死亡率が有意に高かった. また原発部位にみると, 非癌症例と比較して, 肝細胞癌, 膵癌, 白血病症例, および部位を問わない悪性腫瘍症例で有意に Lp (a) 値が低かったが, これらは何れも Lp (a) の抗腫瘍作用を示唆している. また Lp (a) の生理的機能は従来不明であったが, 酸化リン脂質の選択的キャリアー蛋白であることが判明した.

Key words : lipoprotein (a), apolipoprotein (a), リポプロテイン (a), 悪性腫瘍, 病理解剖

(日老医誌 2014; 51: 411-416)

はじめに

Lipoprotein (a) [以下, Lp (a)]を構成する apolipoprotein (a) [以下 apo (a)]はそのユニークな分子構造, 極端に歪んだ血清濃度分布, 人種差, 不明な生理的機能, 明らかな心血管リスク, 高度の遺伝的要因などから, 長年, 多くの研究者の興味を惹いてきた^{1)~3)}. しかし, いまだに生理的機能や心血管疾患以外の疾患との関係はよく分かっていない. 本稿では, Lp (a) の分子的・遺伝的特徴, 抗腫瘍作用, 悪性腫瘍との関連, 心血管疾患に関する最近の知見について述べる.

Lp (a) の分子的・遺伝的特徴

apo (a) は LDL 表面に存在する apoB-100 と SS 結合でつながり, Lp (a) をつくる. apo (a) は, ヒトを含む旧世界猿, ハリネズミにのみ存在する. apo(a) と plasminogen は遺伝子構造上で共に Kringle と呼ばれる大型

ドメイン (5.5 Kb) を複数有する⁴⁾ (図 1). 中でも Kringle IV type 2 数は 12 個から 51 個と個人により大きく異なる. Kringle 数が大きいほど転写効率が悪く, 血清 Lp (a) 値は低くなる. そのため, 血清 Lp (a) 値の変動の 91% は遺伝的に決まっている, 即ち血清 Lp (a) 値は遺伝的形質である⁵⁾. 遺伝的要因の中で, apo (a) 遺伝子 (LPA) の Kringle IV 数により 69% の変動が説明され, 残りの 22% は LPA 遺伝子調節領域の一塩基多型などの cis 要素によると想定されている. Kringle 数は人種によってもその分布が異なり, その結果として, アフリカ人, 白人, 中国人などでは血清濃度分布が大きく異なる⁶⁾⁷⁾. 白人, 中国人では低値側に大きく歪んでおり, アメリカ人では歪み度は軽い. 日本人を対象とした我々の検討でも Lp (a) 値は検出不能から 2,150 mg/L と大きく異なっていた⁸⁾. 人種間で遺伝子構造, 血清 Lp (a) 分布が異なるため, 異なった人種間での研究結果の比較には注意が必要である.

Lp (a) 分子の抗腫瘍作用

plasminogen の分解産物であり angiostatin は単一の分子名ではなく, plasminogen 由来の Kringle 構造を複数有する分解産物である. angiostatin には血管新生抑制作用を介した抗腫瘍効果があるとされており⁹⁾, angiostatin を用いた Phase II 試験が非小細胞癌患者を対

Lipoprotein (a) and cancer: New aspect of Lp (a) research in the geriatrics

1) Motoji Sawabe : 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

2) Makiko Mieno : 自治医科大学情報センター

3) Noriko Tanaka : 国際医療研究センター臨床研究センター

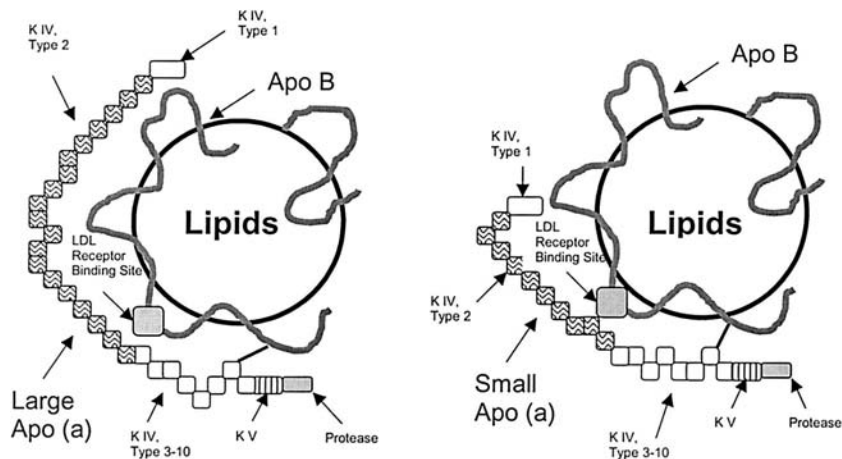


図1 Lp (a) の構造 (文献3による)

象に行われた¹⁰⁾. Lp (a) のアポリポタンパクである apo (a) も Kringle 構造を複数有することから抗腫瘍効果が期待され¹¹⁾, *in vitro*, *in vivo* の研究結果ではそれを支持する結果が報告されている. Kringle IV, V を含むタンパク質 (LK68) により実験的に腫瘍発育と腫瘍内血管密度の減少が認められ, LK68 誘導による遺伝子治療でマウスにおいて移植肝細胞癌の腫瘍増殖が抑制され¹²⁾, マウス結腸癌の肝転移, 腹膜播種が抑制された¹³⁾¹⁴⁾. apo (a) transgenic mice を用いた実験でも腫瘍増殖と血管増生が抑制された¹⁵⁾. 更に Kringle V の 11 アミノ酸よりなるペプチドに抗腫瘍作用が認められている¹⁶⁾. 以上のように, マウスを用いた *in vivo* の研究では Lp (a) の抗腫瘍作用が報告されているが, マウスは apo (a) 遺伝子を欠くため, これらの結果が直ちにヒトに当てはまるかどうかは注意が必要である.

Lp (a) と悪性腫瘍の関連に関する横断研究

実験的に Lp (a) の抗腫瘍作用が示されたことから, Lp (a) 値と悪性腫瘍の関連についていくつかの症例-対照研究報告が行われたが, 一定の結果は得られていない. 即ち, 対照群と比較し肺癌, 乳癌群では Lp (a) が高値を示すが^{17)~19)}, 肝細胞癌群では低値を示していた²⁰⁾. 前立腺癌, 卵巣癌, 急性リンパ球性白血病群では対照群と有意差を認めなかった^{21)~23)}.

我々は高齢者病理解剖症例 1,354 例を対象に死亡前保存血清の Lp (a) 測定値を用いて腫瘍と血清 Lp (a) 値の関連を検討した²⁴⁾. これは血清 Lp (a) 値が生涯ほぼ一定に保たれており, 栄養 (BMI), 飲酒, 喫煙, 薬剤, 閉経などの影響を受けない事²⁵⁾, 感染症, 膠原病, 糖尿病, 高血圧群で対照群と有意差がないことから²⁶⁾, 死亡

時の血清 Lp (a) 値が対象症例の生前の長期にわたる Lp (a) 値を代表すると考えた. その結果, 全癌, 肝細胞癌, 膵癌, 白血病症例で有意に低かった. しかし, 肺癌, 肺腺癌症例で逆に有意に高く, この原因は不明である (図 2). また低 Lp (a) 血症 [Lp (a) < 80 mg/L] のリスクを年齢, 性別を含む多重ロジスティック解析で求めたところ, 全癌, 胃癌, 大腸癌, 肝細胞癌, 胆道癌, 膵癌, 悪性リンパ腫, 白血病で危険因子となっていた (図 3).

Lp (a) と悪性腫瘍の関連に関する縦断研究

上記の病理解剖例を用いた検討では低 Lp (a) 血症が悪性腫瘍の危険因子である事が示唆されたが, 病理解剖を対象とした後方視的横断研究では, 選択バイアス等により, 関連を十分に証明することができない. そこで, 自治医科大学コホート (JMS cohort) を用いて低 Lp (a) 血症と悪性腫瘍の関連を検討した⁸⁾. 対象は日本全国 12 地域に在住する 10,413 例である. 登録時平均 55 歳であり, 約 12.5 年の観察期間中に 316 名が悪性腫瘍死している. 全死亡, 循環器死亡, がん死亡, その他の死亡に分けて累積死亡率を検討したところ, 全死亡, がん死亡, その他の死亡の何れについても, 累積死亡率は低 Lp (a) 血症群で有意に高かった (図 4). また, コックス比例ハザード回帰分析を行った所, 全死亡で低 Lp (a) 血症はハザード比が 1.43 (95%CI, 1.21~1.68) と高く, 男性, 喫煙歴のハザード比 1.56 (1.23~1.97), 1.64 (1.32~2.05) に匹敵する危険因子であった. がん死亡でもハザード比は 1.48 (1.15~1.92) と高く, 男性, 喫煙歴のハザード比 1.46 (1.00~2.13), 2.04 (1.43~2.92) に匹敵していた.

本研究を 2012 年に PLOS One に発表した後, Marrer

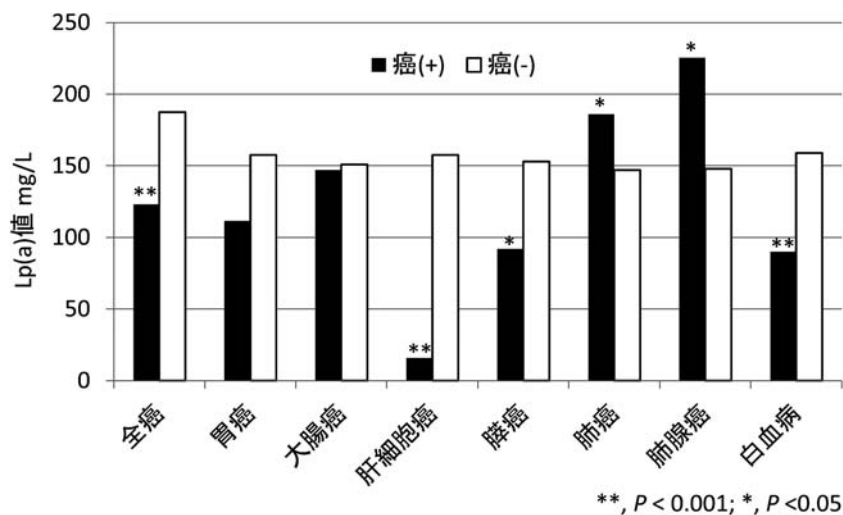


図2 血清 Lp (a) 値と担癌状態の比較 (文献 24 による)

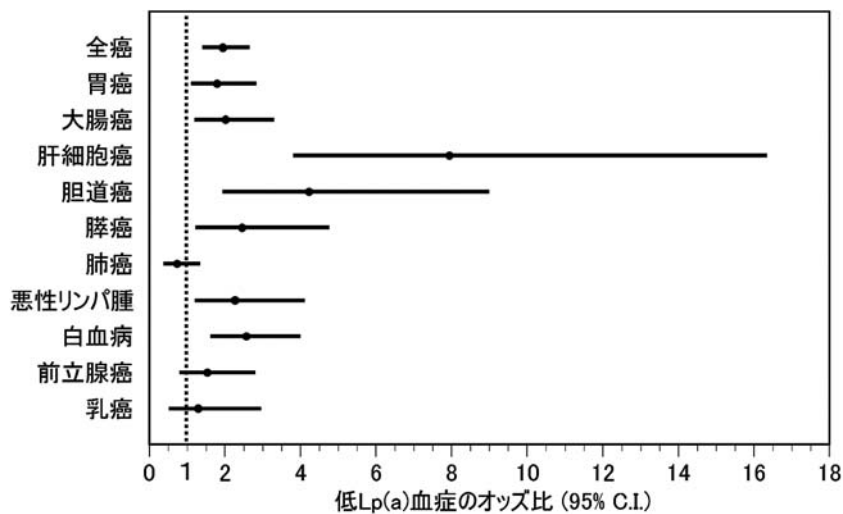


図3 低 Lp (a) 血症 (80 mg/L 以下) の悪性腫瘍に対するリスク (文献 24 による)

らによりフランスの PRIME cohort を用いた追試研究が行われたが、低 Lp (a) 血症が悪性腫瘍発生に関連しているという結果は得られなかった²⁷⁾。これには、Lp (a) の分子的・遺伝的特徴で述べたように人種差が関係している可能性がある。我々の JMS cohort 研究では悪性死亡者数が十分でなく、個々の癌に関する検討ができなかった。今後はより大きなコホートを用いて癌発生をアウトカムとして検討する必要がある。

Lp (a) と動脈硬化性疾患に関する最近の動向

Lp (a) 分子は plasminogen と共通した Kringle IV type 2 ドメインを多数有しており、plasminogen 活性化を阻害する。in vitro の実験で Lp (a) が線溶系を抑制

し凝固系を促進することが報告されており、Lp (a) は粥状血栓症における血栓形成に直接作用すると考えられる。一方、粥状硬化症の進展に微小血栓の形成が重要な役割を果たすとの報告もあり、Lp (a) が粥状硬化症の進展に作用する可能性がある。我々はこの点に注目して検討を行い Lp (a) が心筋梗塞に対して、おそらく血栓形成を介して直接的に、冠動脈硬化症を介して間接的に作用することをバス解析により示した²⁸⁾。また、これまでの大規模コホート研究により、高 Lp (a) 血症が冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患のリスクである事が、数多くの縦断研究、メタ解析により証明されてきた²⁹⁾³⁰⁾。そこでヨーロッパ動脈硬化学会 (EAS) では中等度から高度の心血管リスクのある人たちには一度 Lp (a) を

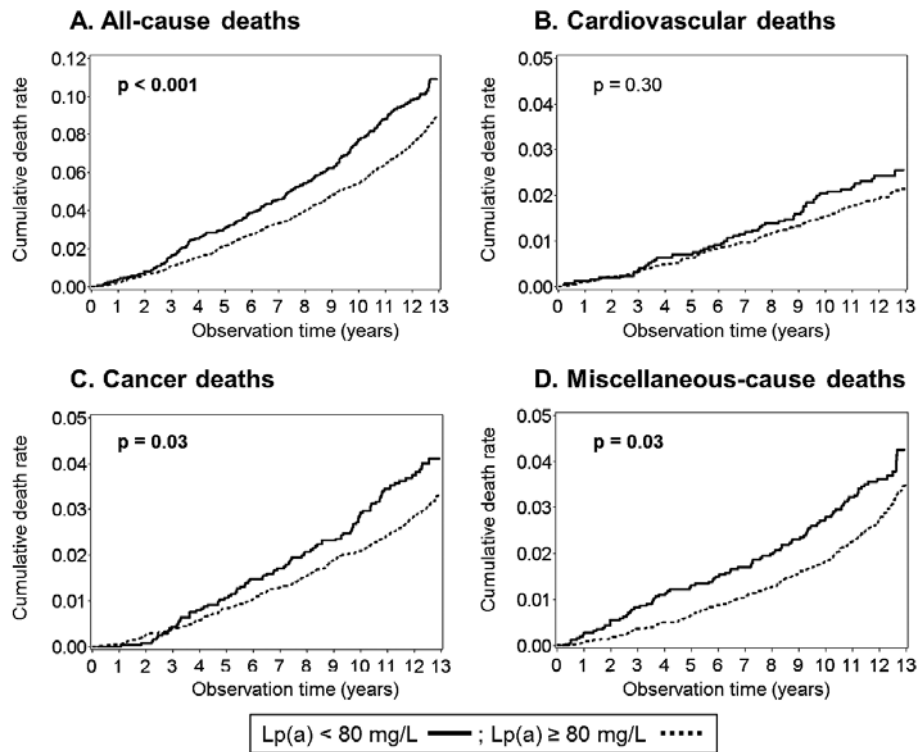


図4 低Lp(a)血症の死因別累積死亡率 (文献8による)

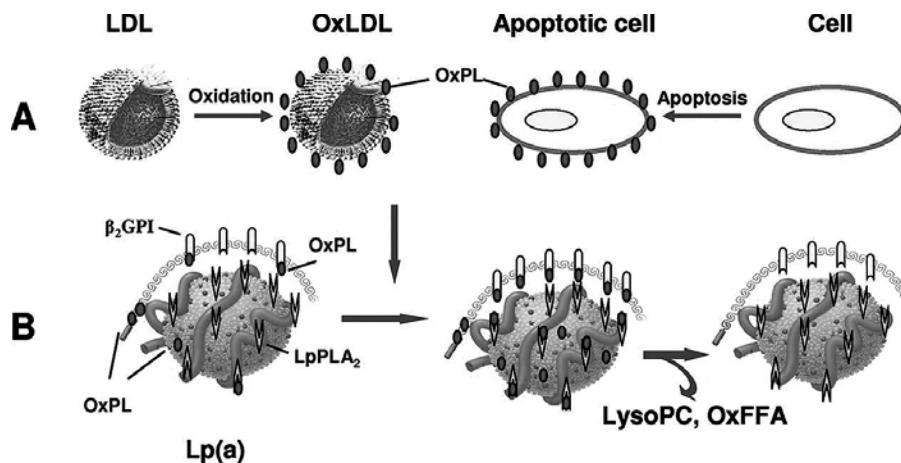


図5 酸化リン脂質とLp(a)結合およびLpPLA₂による酸化リン脂質の分解 (文献35による)

測定し、ナイアシンの服薬を勧めている³¹⁾。日本ではLp(a)に対する関心が低く、現在、臨床的に測定されることが少ないが、隠れた遺伝性心血管リスクとして再認識すべきと思われる。

最近、Lp(a)と血中酸化リン脂質の関係が明らかになってきた。Tsimikasらは酸化リン脂質/アポB100比とLp(a)値が強い相関を示し、共に冠動脈疾患のリスクである事を示した^{32/33)}。またLp(a)が酸化リン脂質

の選択的キャリアーである事を示した³⁴⁾。酸化リン脂質の炎症促進効果を通してLp(a)は粥状動脈硬化症を促進する³⁵⁾。即ち、アポトーシス細胞由来の酸化リン脂質(OxPL)はLp(a)と結合し、Lp(a)表面上にあるリポタンパク関連ホスホリパーゼA₂(LpPLA₂)により分解されると想定されている(図5)。

結 語

Tsimikas らの研究により, Lp (a) の生理的機能が判明し, 粥状硬化症との関連が明らかになってきた. しかし, Lp (a) の血管新生抑制機構, Lp (a) と悪性腫瘍の関連については一定の見解が得られていない. 高 Lp (a) 血症は心血管リスクであるが, 低 Lp (a) 血症も悪性腫瘍のリスクである可能性がある. 今後, 一層の分子生物学的, 分子遺伝学的, 疫学的研究が進み, その結果が臨床に応用されることが望まれる.

文 献

- 1) Utermann G: The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-910.
- 2) Lippi G, Guidi G: Lipoprotein (a): from ancestral benefit to modern pathogen? *Qjm* 2000; 93: 75-84.
- 3) Berglund L, Ramakrishnan R: Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2219-2226.
- 4) Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH: Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein (a). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 933-940.
- 5) Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH: Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52-60.
- 6) Gaw A, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH: Comparative analysis of the apo (a) gene, apo (a) glycoprotein, and plasma concentrations of Lp (a) in three ethnic groups. Evidence for no common "null" allele at the apo (a) locus. *J Clin Invest* 1994; 93: 2526-2534.
- 7) Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaszar A, et al.: Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991; 86: 607-614.
- 8) Sawabe M, Tanaka N, Mieno MN, Ishikawa S, Kayaba K, Nakahara K, et al.: Low lipoprotein (a) concentration is associated with cancer and all-cause deaths: A population-based cohort study (The JMS cohort study). *PLoS One* 2012; 7: e31954.
- 9) Wahl ML, Kenan DJ, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV: Angiostatin's molecular mechanism: Aspects of specificity and regulation elucidated. *J Cell Biochem* 2005; 96: 242-261.
- 10) Kurup A, Lin CW, Murry DJ, Dobrolecki L, Estes D, Yiannoutsos CT, et al.: Recombinant human angiostatin (rhAngiostatin) in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study from Indiana University. *Ann Oncol* 2006; 17: 97-103.
- 11) Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Guidi GC: Lipoprotein[a] and cancer: anti-neoplastic effect besides its cardiovascular potency. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 427-436.
- 12) Lee K, Yun ST, Kim YG, Yoon Y, Jo EC: Adeno-associated virus-mediated expression of apolipoprotein (a) kringles suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Hepatology* 2006; 43: 1063-1073.
- 13) Yu HK, Ahn JH, Lee HJ, Lee SK, Hong SW, Yoon Y, et al.: Expression of human apolipoprotein (a) kringles in colon cancer cells suppresses angiogenesis-dependent tumor growth and peritoneal dissemination. *J Gene Med* 2005; 7: 39-49.
- 14) Yu HK, Kim JS, Lee HJ, Ahn JH, Lee SK, Hong SW, et al.: Suppression of colorectal cancer liver metastasis and extension of survival by expression of apolipoprotein (a) kringles. *Cancer Res* 2004; 64: 7092-7098.
- 15) Trieu VN, Uckun FM: Apolipoprotein (a), a link between atherosclerosis and tumor angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 714-718.
- 16) Yi ZF, Cho SG, Zhao H, Wu YY, Luo J, Li D, et al.: A novel peptide from human apolipoprotein (a) inhibits angiogenesis and tumor growth by targeting c-Src phosphorylation in VEGF-induced human umbilical endothelial cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 843-852.
- 17) Van Wersch JW: The behaviour of lipoprotein (a) in patients with various diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 559-562.
- 18) Kokoglu E, Karaarslan I, Karaarslan HM, Baloglu H: Elevated serum Lp (a) levels in the early and advanced stages of breast cancer. *Cancer Biochem Biophys* 1994; 14: 133-136.
- 19) Yang HH, Chen XF, Hu W, Lv DQ, Ding WJ, Tang LJ, et al.: Lipoprotein (a) level and its association with tumor stage in male patients with primary lung cancer. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 452-457.
- 20) Motta M, Giugno I, Ruello P, Pistone G, Di Fazio I, Malaguarnera M: Lipoprotein (a) behaviour in patients with hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2001; 92: 301-305.
- 21) Denti L, Pasolini G, Cortellini P, Ferretti S, Sanfelici L, Ablondi F, et al.: Effects of androgen suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist and flutamide on lipid metabolism in men with prostate cancer: focus on lipoprotein (a). *Clin Chem* 1996; 42: 1176-1181.
- 22) Kuesel AC, Kroft T, Prefontaine M, Smith IC: Lipoprotein (a) and CA125 levels in the plasma of patients with benign and malignant ovarian disease. *Int J Cancer* 1992; 52: 341-346.
- 23) Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD: Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 83: 379-384.
- 24) Mieno MN, Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, et al.: Significant association between hypolipoproteinemia (a) and lifetime risk of cancer: An autopsy study from a community-based geriatric hospital. *Cancer Epidemiol (in press)*.
- 25) Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, et al.: Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein (a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87: 1135-1141.
- 26) Constans J, Wendling G, Peuchant E, Camilleri G, Conri

- C: Lipoprotein (a) in 505 hospitalized patients with various pathological states: correlations with cardiovascular diseases and therapies. *Int Angiol* 1996; 15: 1-5.
- 27) Marrer E, Wagner A, Montaye M, Luc G, Amouyel P, Dallongeville J, et al.: Lipoprotein (a) plasma levels and the risk of cancer: the PRIME study. *Euro J Cancer Prev* 2013; 22: 286-293.
- 28) Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, Arai T, et al.: High lipoprotein (a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. *Heart* 2009; 95: 1997-2002.
- 29) Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
- 30) Smolders B, Lemmens R, Thijs V: Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007; 38: 1959-1966.
- 31) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al.: Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-2853.
- 32) Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al.: Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 46-57.
- 33) Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES, Marcovina SM, Khera A, Miller ER, et al.: Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein (a) isoform size, and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1711-1719.
- 34) Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, et al.: A novel function of lipoprotein (a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res* 2008; 49: 2230-2239.
- 35) Tsimikas S, Tsirois LD, Tselepis AD: New insights into the role of lipoprotein (a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2094-2099.
-