

日本慢性疾患重症化予防学会(JMAP)第5回年次学術集会
(2019.2.23@兵庫医科大学 教育研究棟201大講義室)

教育講演

動脈硬化症診療の新たな展開 ～HDLを標的とした薬物療法の光と影～

りんくう総合医療センター

大阪大学大学院医学系研究科

総合地域医療学寄附講座・循環器内科学

山下 静也

本日のトピックス

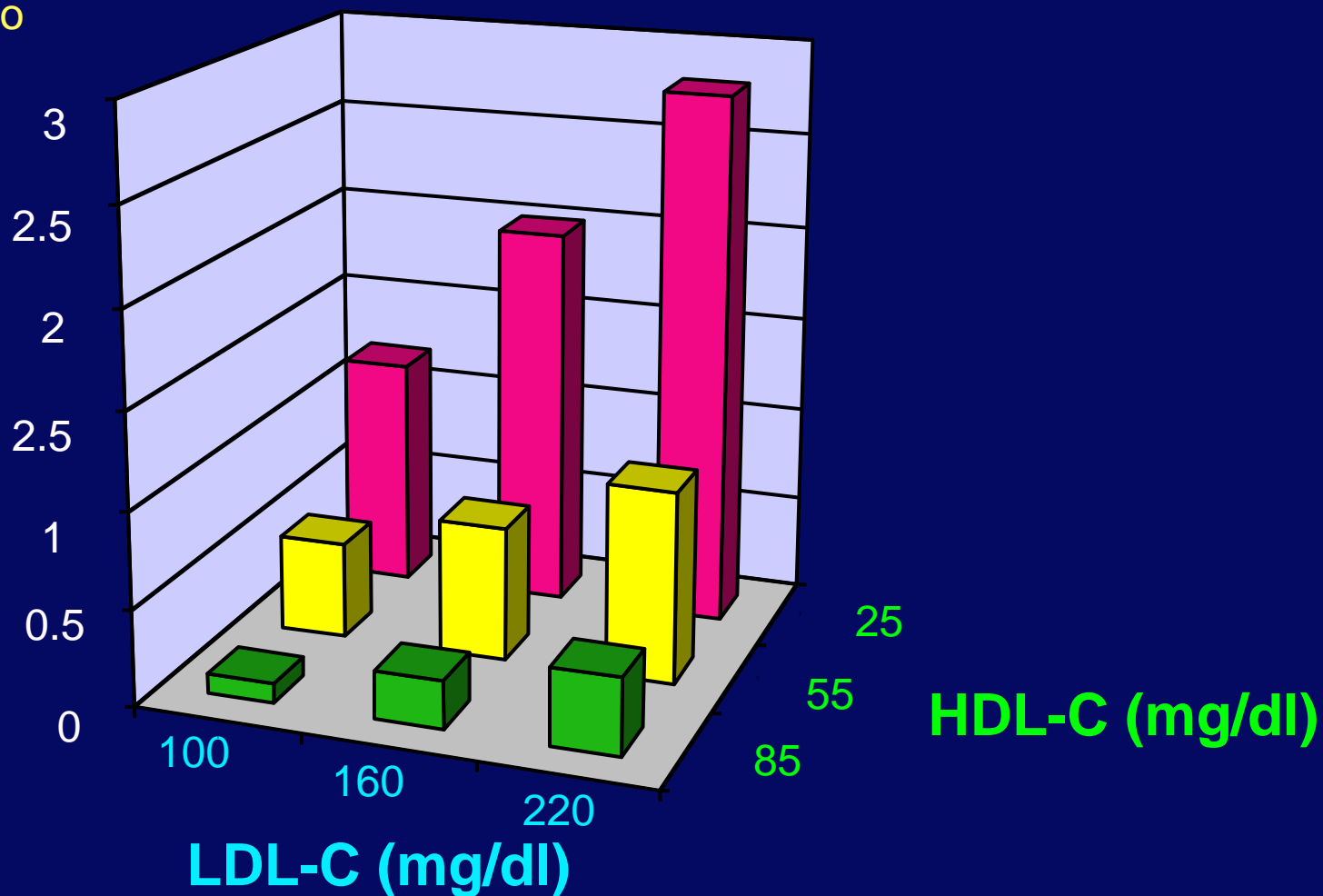
- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

本日のトピックス

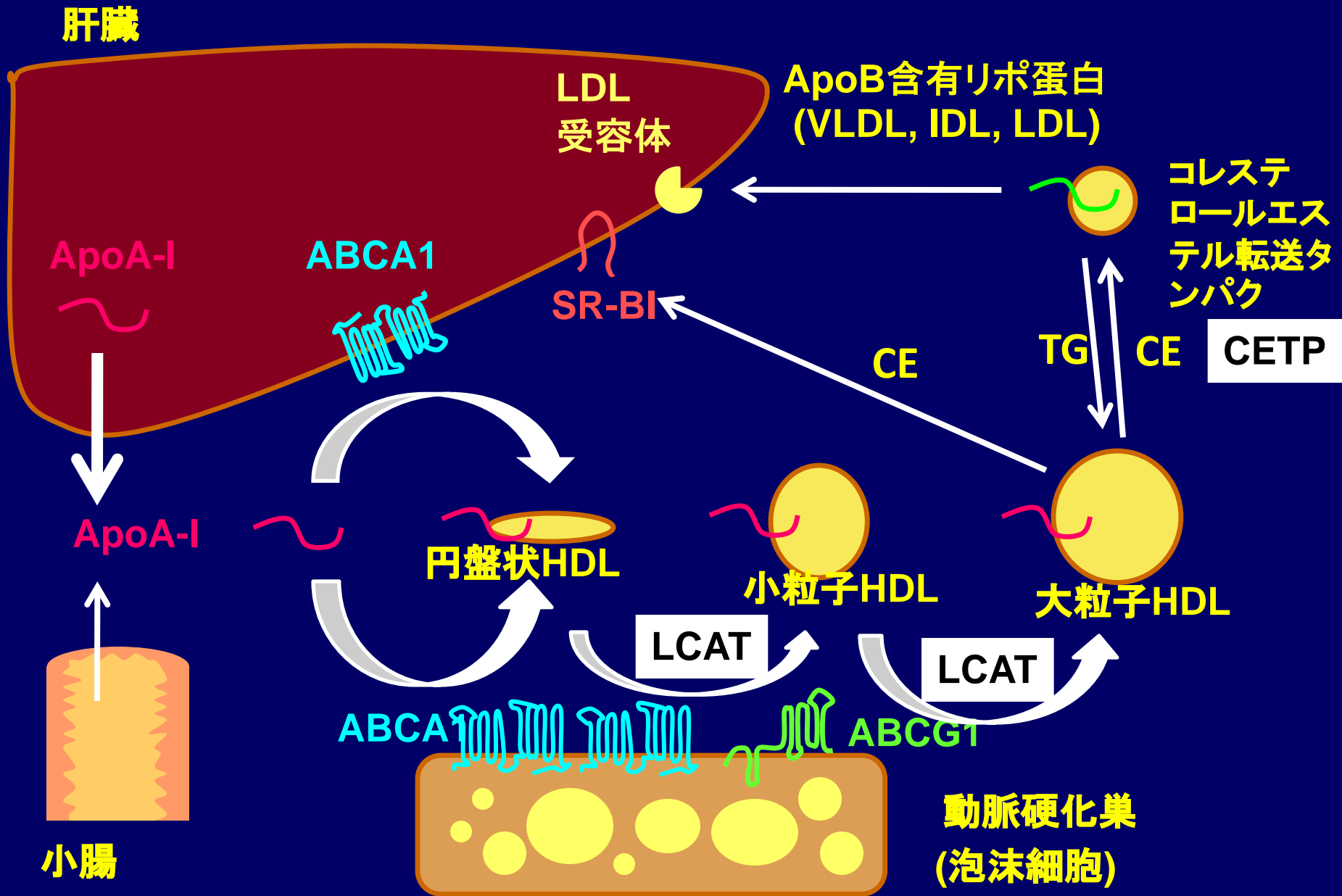
- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

LDL-C and HDL-C レベルと心血管疾患死亡率の関係

Morbidity ratio
(OBS/EXP)



コレステロール逆転送系



Familial HDL Deficiency

Tangier disease

Familial LCAT deficiency / Fish eye disease

Familial apo A-I/C-III deficiency

Familial HDL deficiency with planar xanthoma

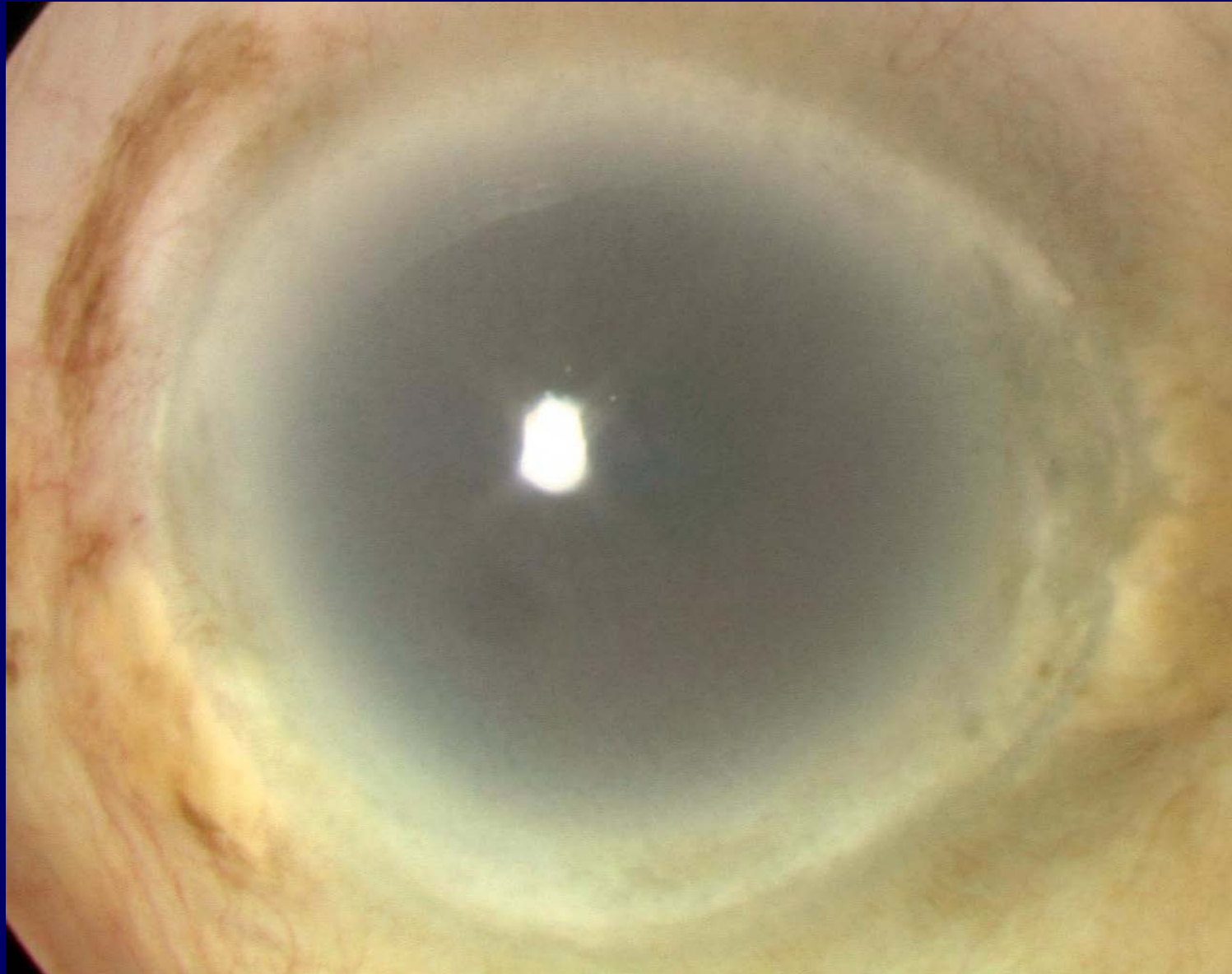
Familial apo A-I deficiency

Familial hypoalphalipoproteinemia



Often associated with corneal opacity & premature coronary artery disease

Corneal Opacity in LCAT Deficiency (Fish Eye Disease)



T.W.(Right)⁷

A 56-year-old Case of HDL Deficiency

Laboratory Data:

TC 28 mg/dl

LDL-C 10 mg/dl

HDL-C 3 mg/dl

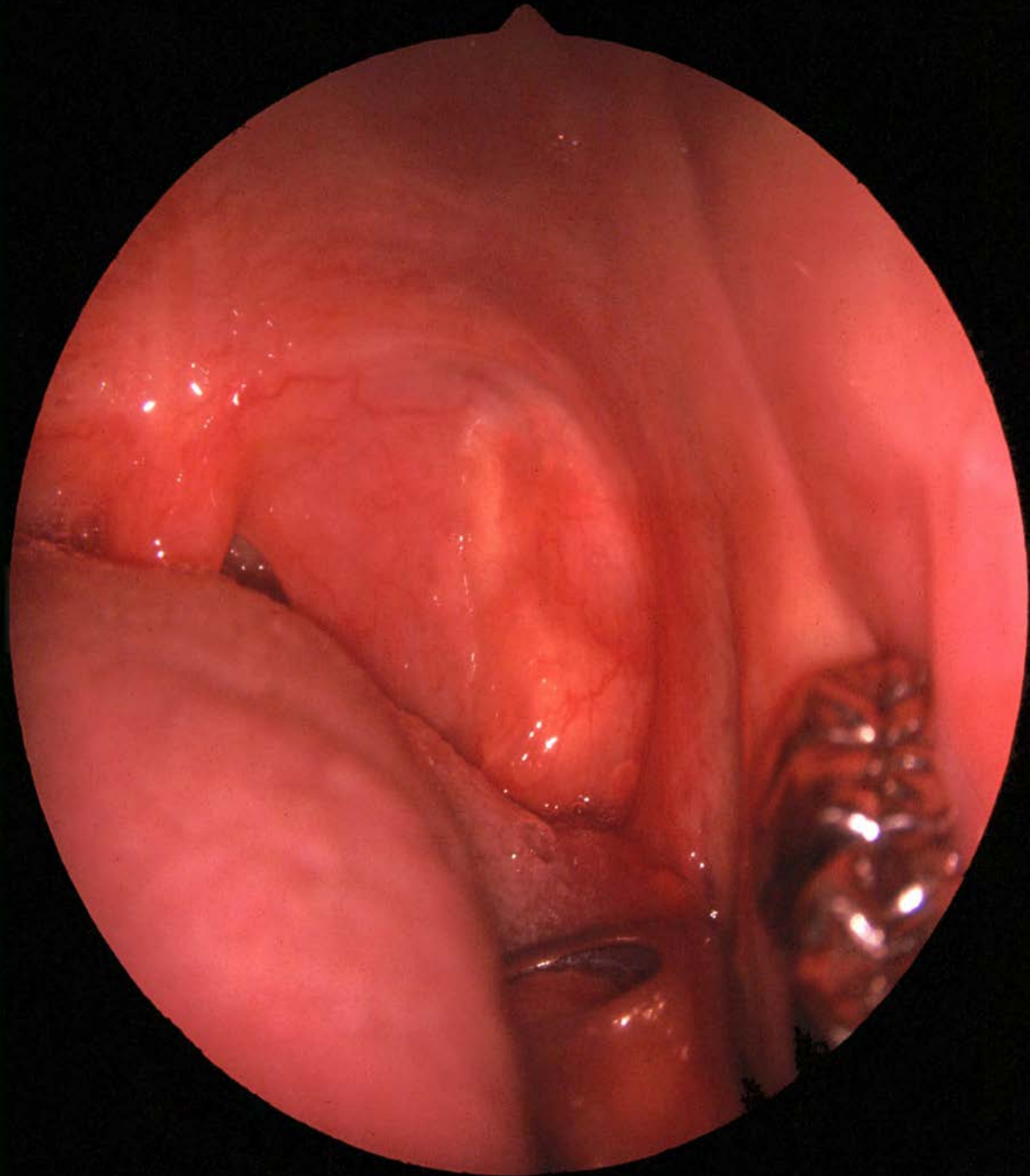
TG 185 mg/dl

Clinical Data:

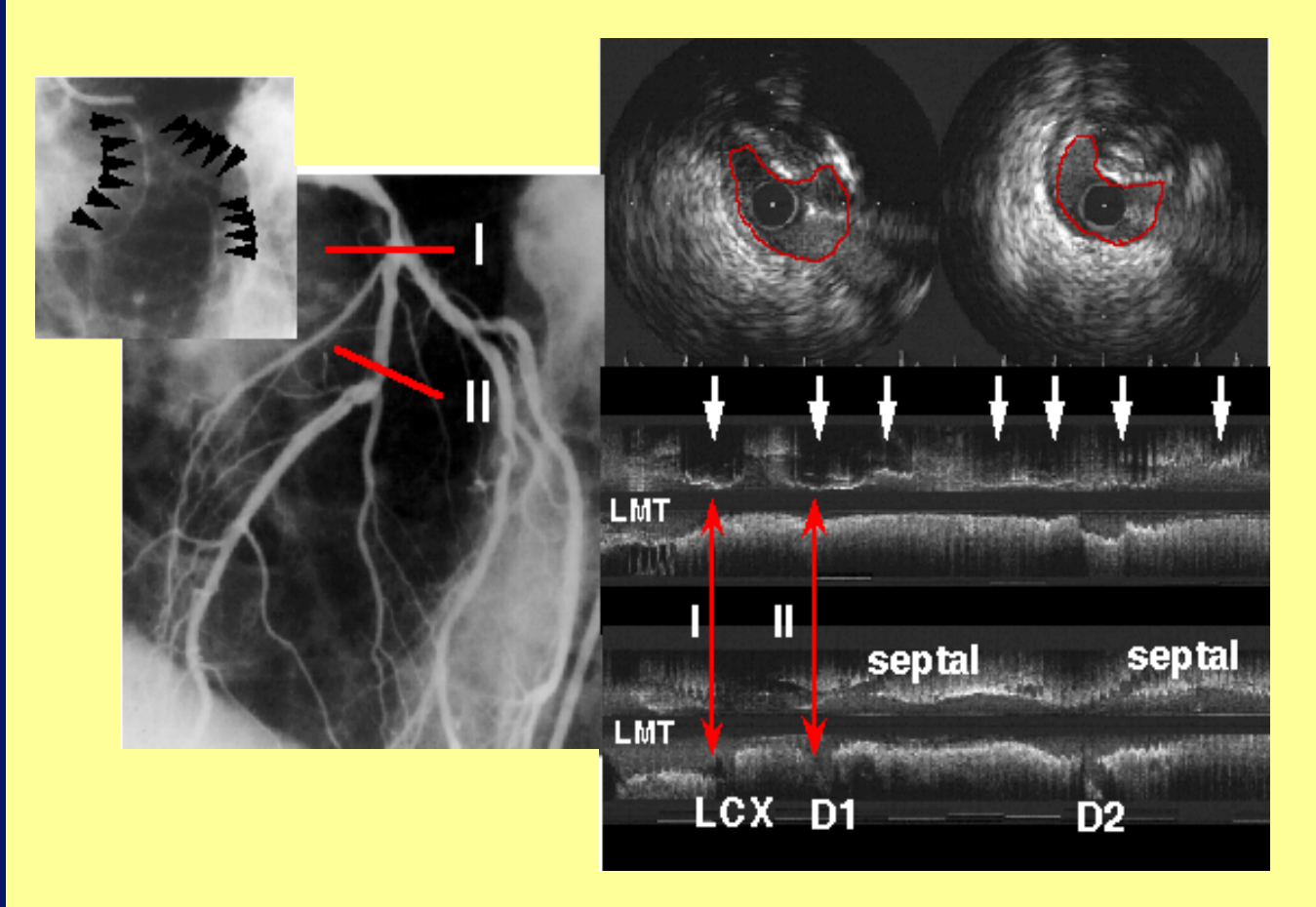
Hepatosplenomegaly

Orange tonsils

Angina pectoris



Marked Coronary Atherosclerosis in a Case of Tangier Disease



(Komuro R, et al. *Circulation*. 2000)

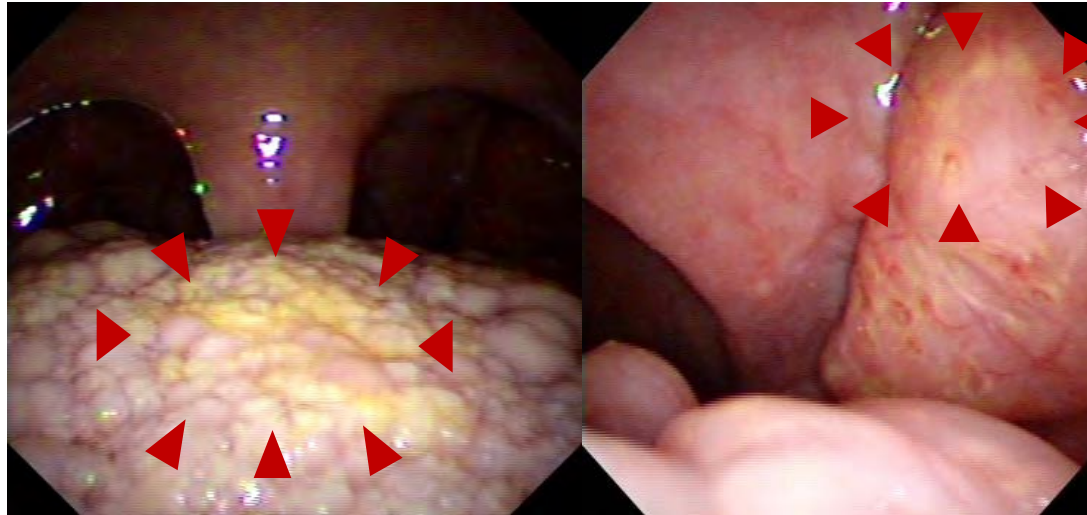
**低HDL-C血症は単独でも
動脈硬化を悪化させる**

52-year-old male with Tangier disease

Height: 160cm Weight: 60.0kg BMI: 23.4kg/m²

15 cigarettes/day (Brinkman Index 525)

Orange tonsil



Laboratory data

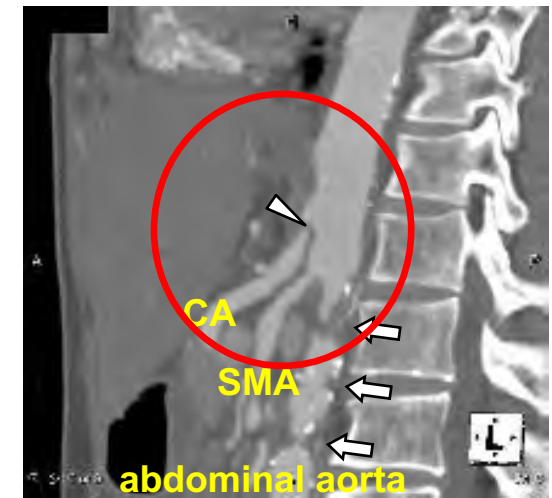
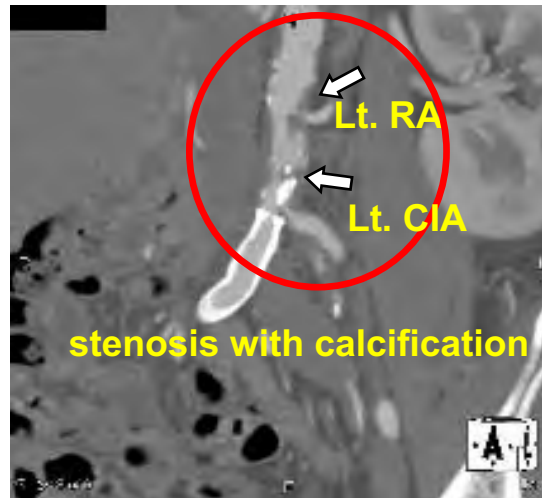
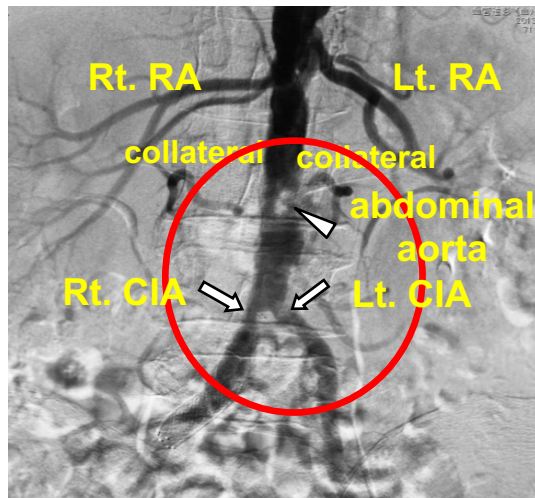
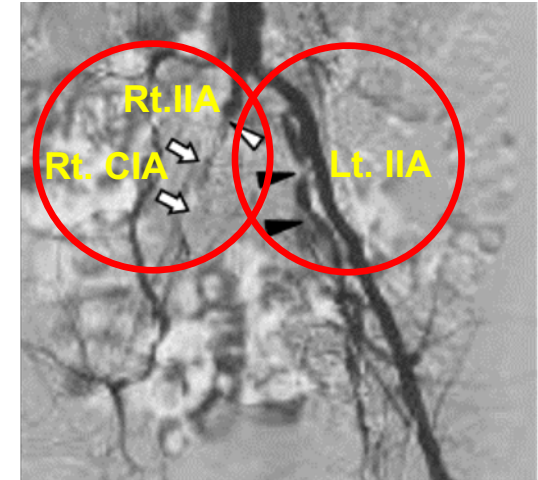
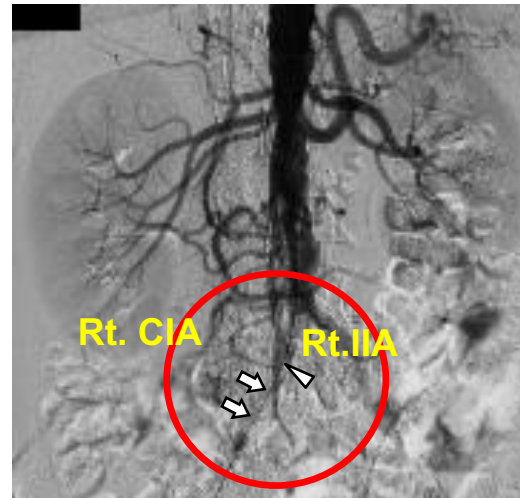
Na	141	mEq/l	AST	27	mEq/l	Total cholesterol	98	mg/dl
K	4.3	mEq/l	ALT	15	mEq/l	HDL-C	2	mg/dl
Cl	106	mEq/l	ALP	255	mEq/l	LDL-C	89	mg/dl
Alb	4.0	g/dl	LDH	211	g/dl	Triglyceride	67	mg/dl
BUN	16	mg/dl	HbA1c	4.5	mg/dl	Lipoprotein (a)	2	mg/dl
Cr	0.45	mg/dl	CRP	0.50	mg/dl	apoprotein A-1	<5	mg/dl

Leriche syndrome in Tangier disease

Abdominal aorta and Lower limbs

- Leriche syndrome -

- Impotence
- intermittent claudication
- feeling of coldness in lower extremities



••• Aorta-external iliac artery bypass surgery

低HDLコレステロール血症の成因

遺伝性

二次性

喫煙

肥満症・メタボリックシンドローム

運動不足

高トリグリセリド血症

肝硬変末期

アンドロゲン、プロゲステロン

降圧薬（ β 遮断薬、サイアザイド系）

プロブコール

本日のトピックス

- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

HDLの多面的な抗動脈硬化作用

細胞からのコレステロール引き抜き
と肝臓へのコレステロール逆転送

抗炎症作用

抗糖尿病作用

抗感染作用

抗酸化作用



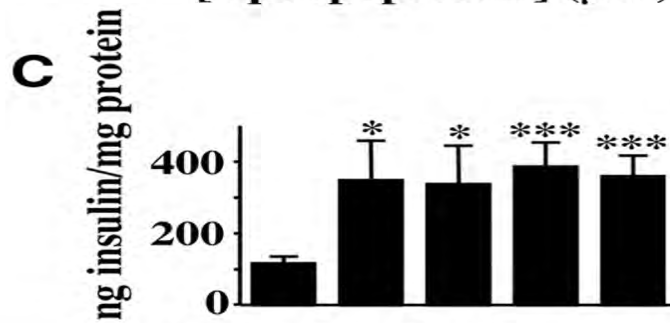
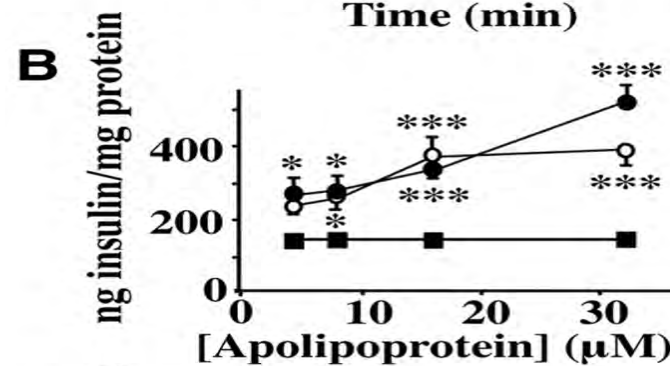
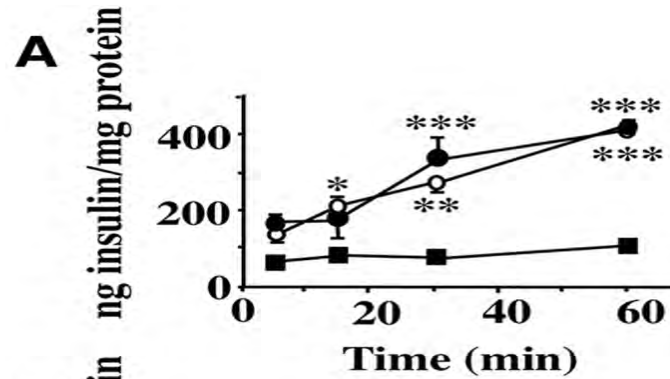
抗アポトーシス作用

抗血栓作用

内皮細胞修復作用

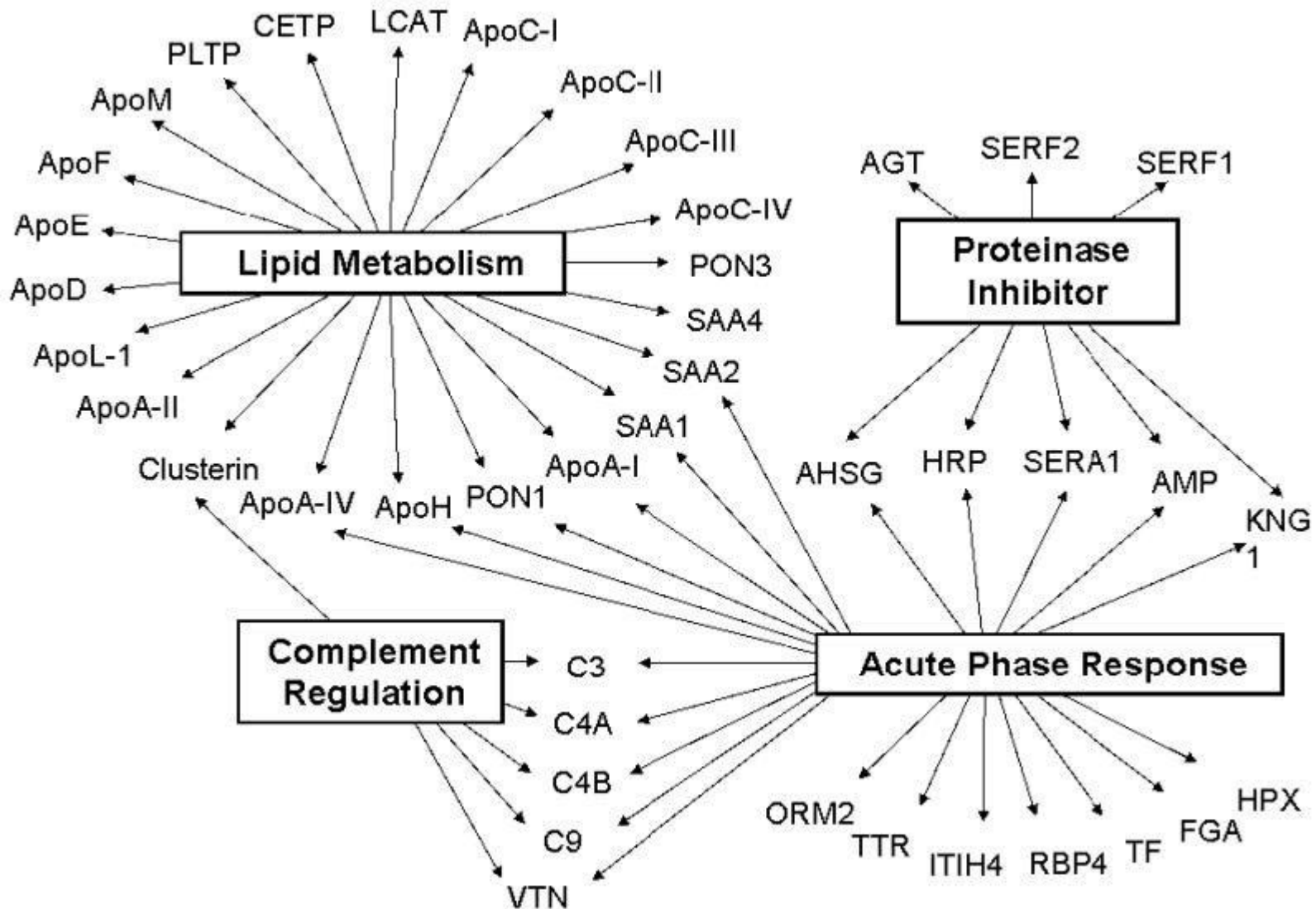
血管拡張作用

Effects of Lipid-free and Lipid-associated ApoA-I and ApoA-II on Insulin Secretion from Min6 Cells in the Basal State



Glucose (mM)	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
Lipid-free apoA-I	-	+	-	-	-
Discoidal (A-I)rHDL	-	-	+	-	-
Lipid-free apoA-II	-	-	-	+	-
Discoidal (A-II)rHDL	-	-	-	-	+

HDLと結合する蛋白



本日のトピックス

- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- **Functional HDLとDysfunctional HDL**
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

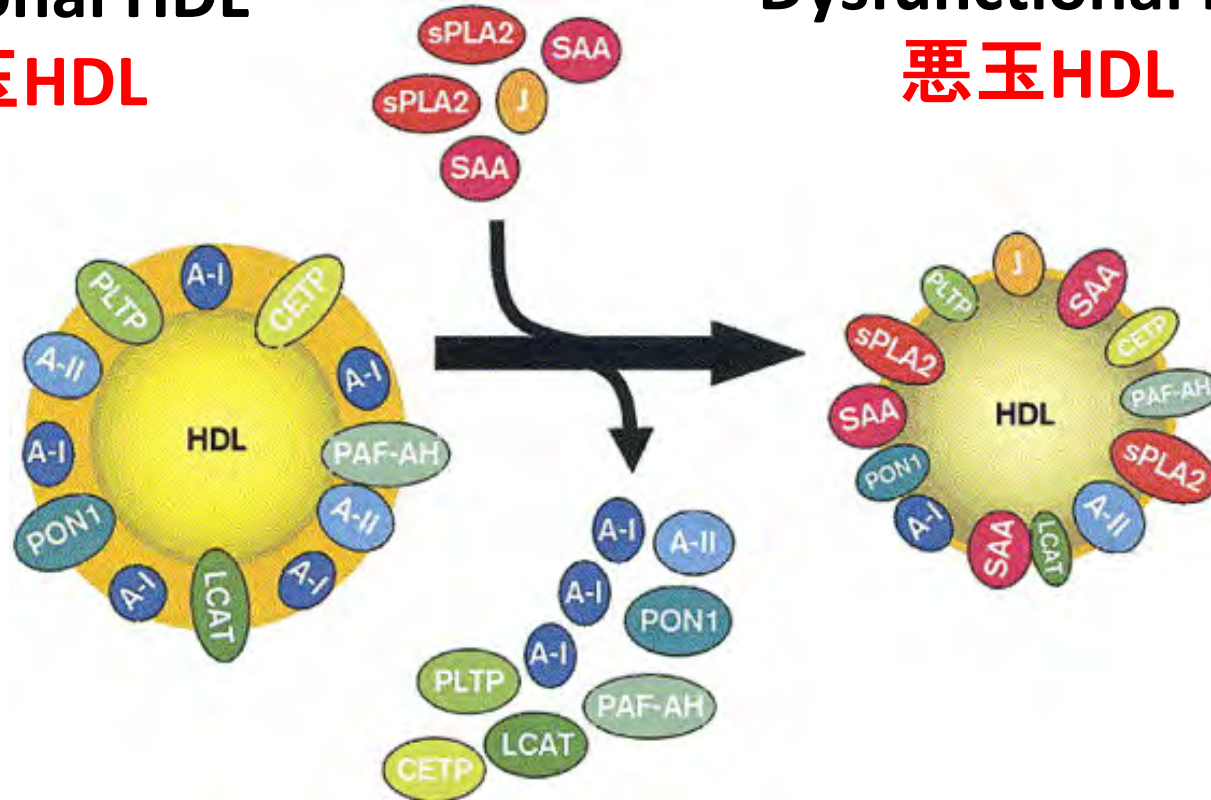
HDLの両面性

“Functional HDL”

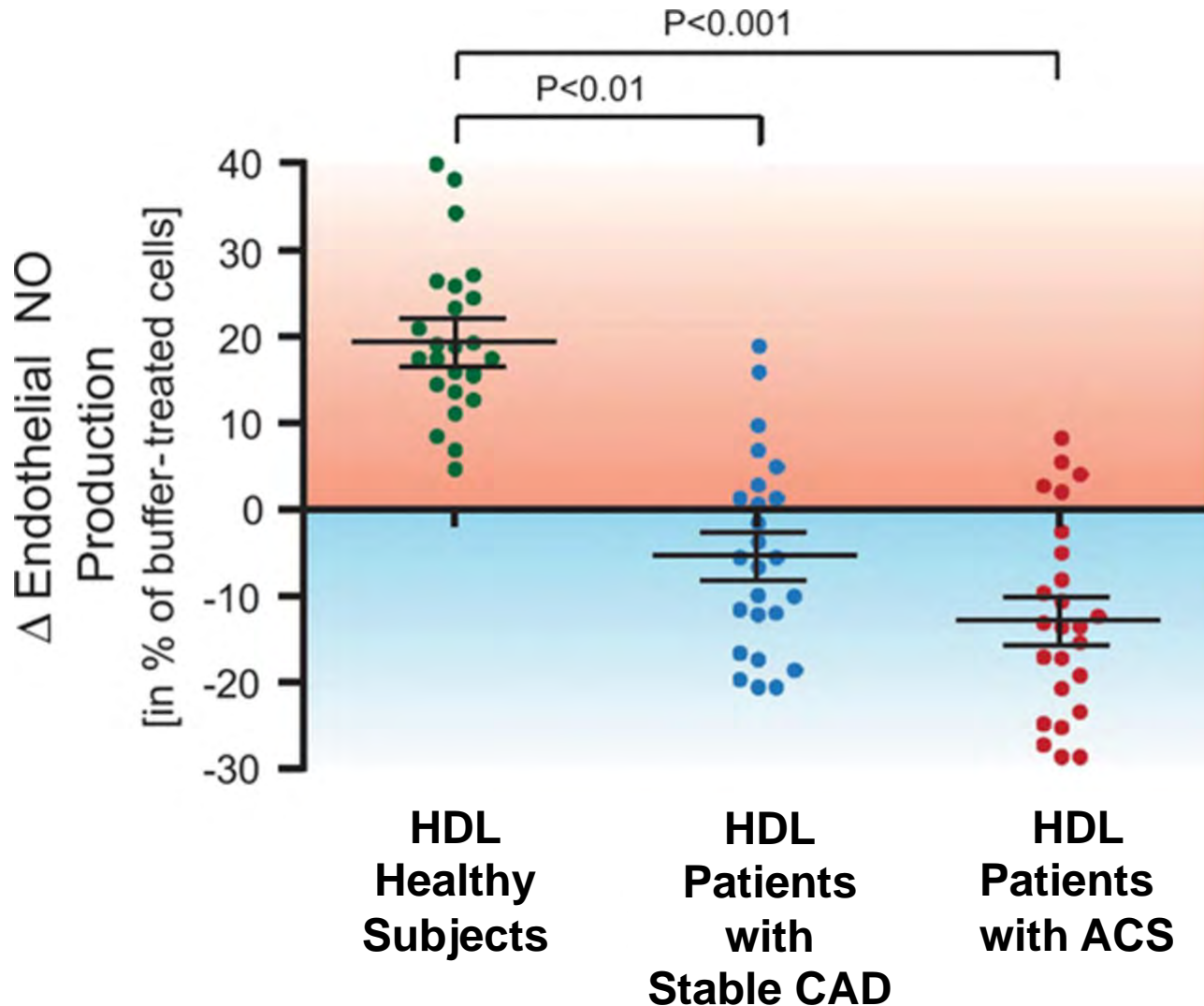
善玉HDL

“Dysfunctional HDL”

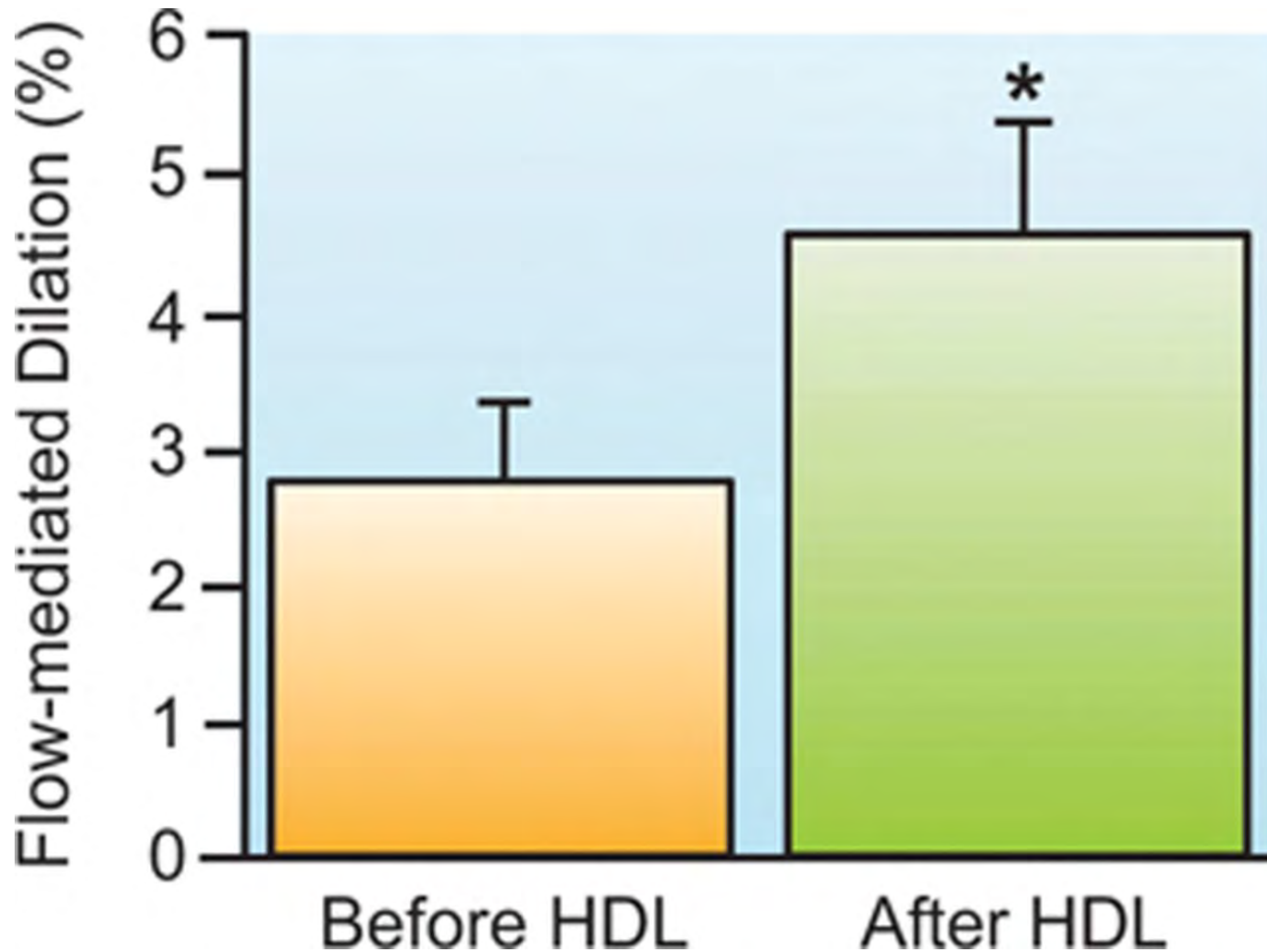
悪玉HDL



急性冠症候群の患者のHDLはヒト大動脈内皮細胞からのNO産生を減少させる



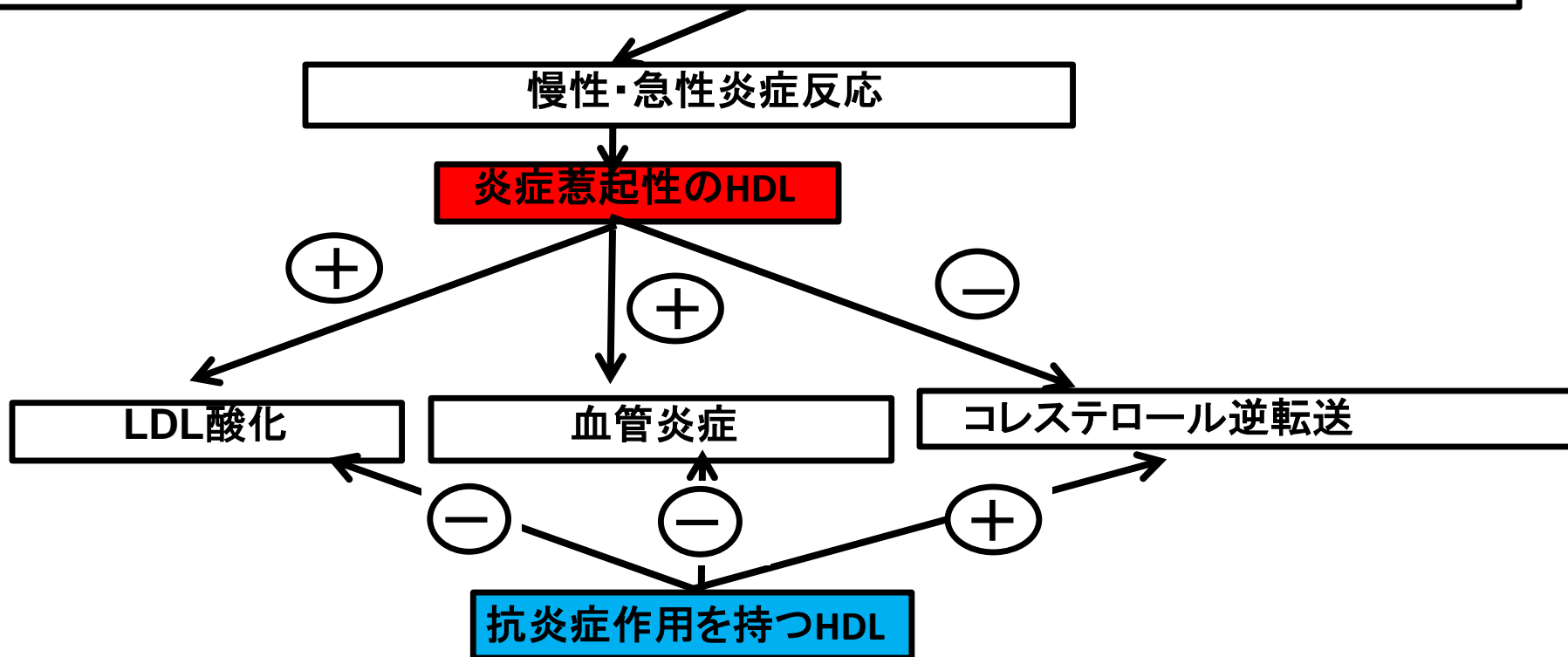
HDLの静脈内投与は血管内皮機能を改善する



機能的HDLと機能異常HDL

全身性の炎症 / 酸化ストレス

- ・感染
- ・冠動脈疾患
- ・糖尿病
- ・メタボリックシンドローム
- ・喫煙
- ・リウマチ性疾患
- ・慢性腎臓病 (CKD)
- ・外科手術
- ・閉塞性無呼吸症候群 (SAS)
- ・飽和脂肪酸の摂取



HDLのコレステロール引き抜き能が高いほど 冠動脈疾患の罹患率は減少する

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis

Amit V. Khera, M.D., Marina Cuchel, M.D., Ph.D., Margarita de la Llera-Moya, Ph.D.,
Amrith Rodrigues, M.S., Megan F. Burke, B.A., Kashif Jafri, B.A.,
Benjamin C. French, Ph.D., Julie A. Phillips, Ph.D., Megan L. Mucksavage, M.Sc.,
Robert L. Wilensky, M.D., Emile R. Mohler, M.D., George H. Rothblat, Ph.D.,
and Daniel J. Rader, M.D.

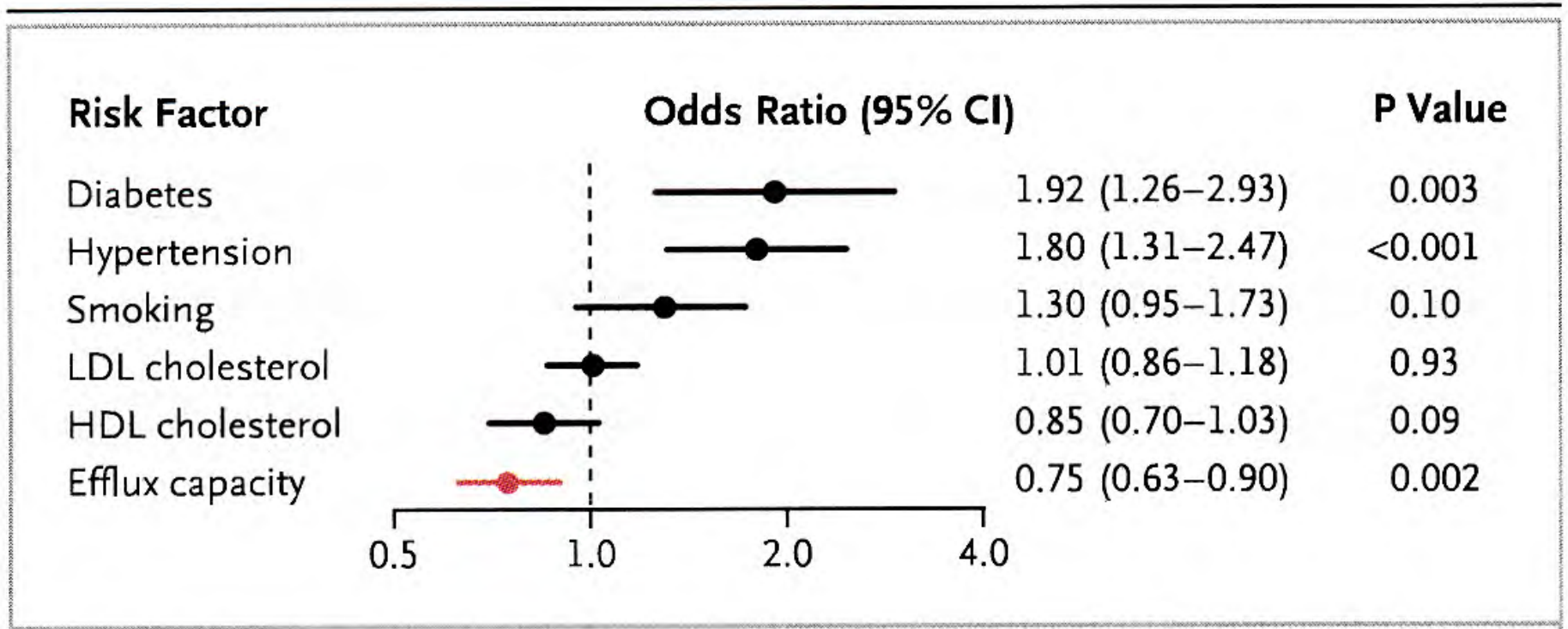
Khera et al: N Engl J Med 2011

HDLのコレステロール引き抜き能が高いほど 冠動脈疾患の罹患率は減少する

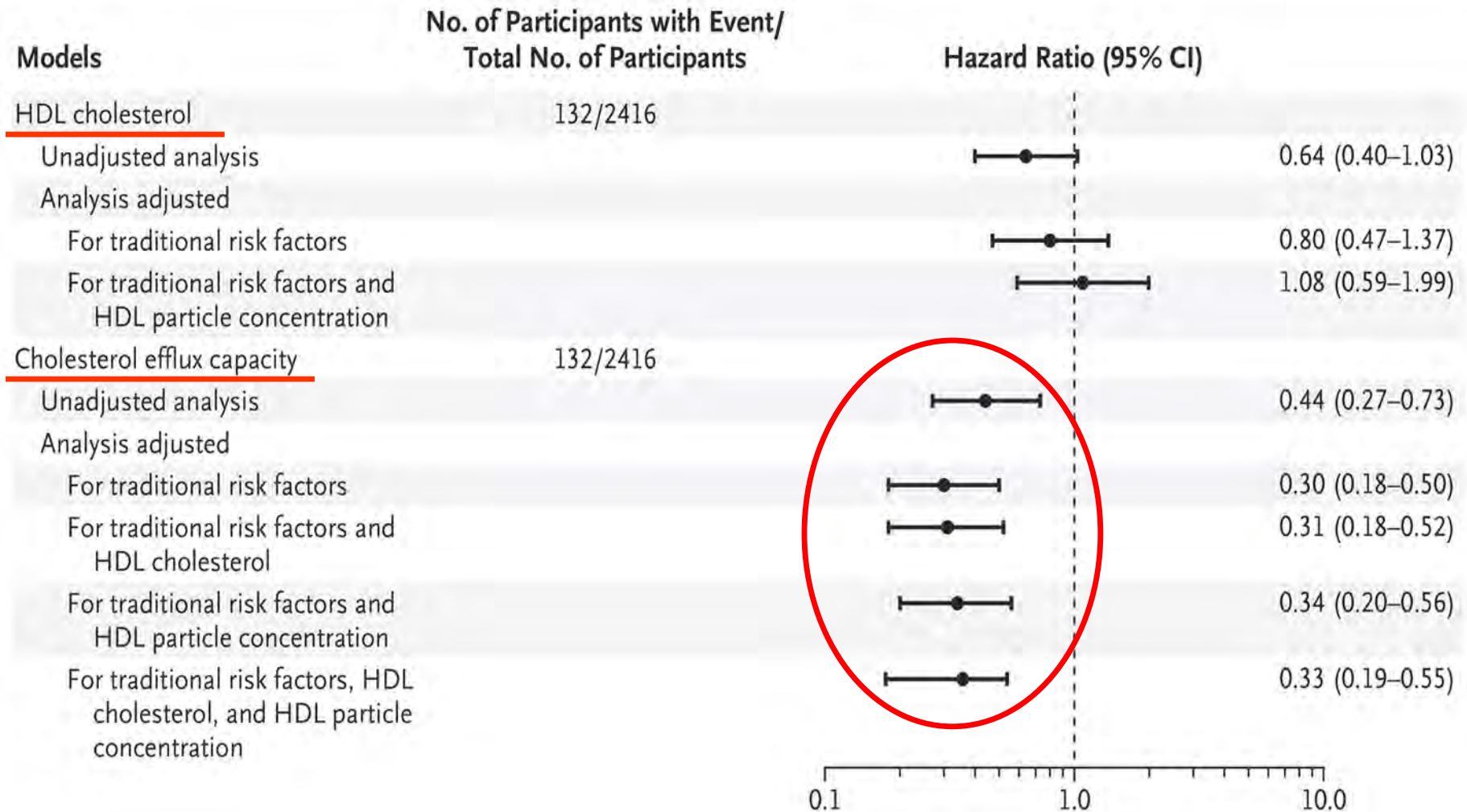
Variable	No. of Patients	Odds Ratio for Coronary Artery Disease (95% CI)*		
		Adjusted for Cardiovascular Risk Factors	Adjusted for Cardiovascular Risk Factors and HDL Cholesterol	Adjusted for Cardiovascular Risk Factors and Apolipoprotein A-I
Quartile 1	198	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>
Quartile 2	198	<u>0.75 (0.48–1.16)</u>	<u>0.79 (0.51–1.24)</u>	<u>0.77 (0.49–1.21)</u>
Quartile 3	198	<u>0.58 (0.37–0.89)</u>	<u>0.64 (0.41–1.00)</u>	<u>0.63 (0.40–0.99)</u>
Quartile 4	199	<u>0.40 (0.25–0.63)</u>	<u>0.48 (0.30–0.78)</u>	<u>0.46 (0.28–0.75)</u>
P value for trend		<0.001	0.002	0.002

* Cardiovascular risk factors included in the logistic-regression model were age, sex, smoking status, presence or absence of diabetes, presence or absence of hypertension, and low-density lipoprotein cholesterol. HDL denotes high-density lipoprotein.

HDL-C値ではなく、HDLのコレステロール引き抜き能が高い程冠動脈疾患罹患率は減少する

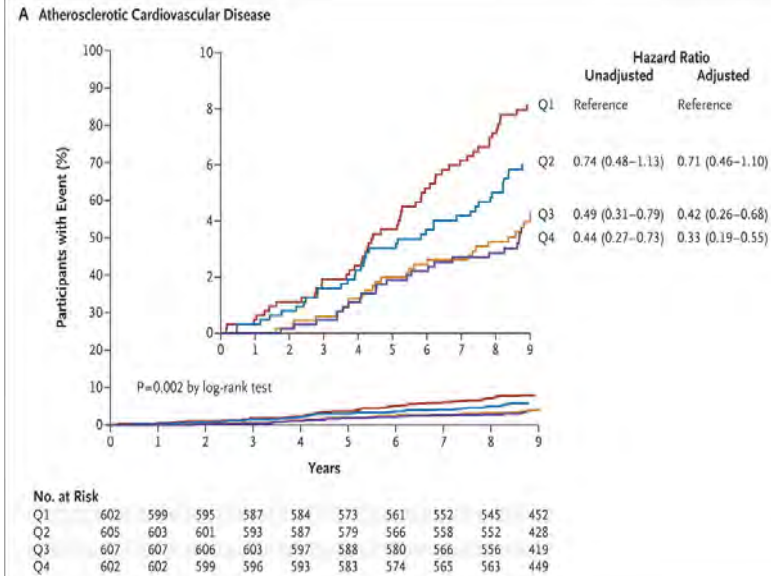


HDLのコレステロール引き抜き能が高いほど 心血管イベント発症は減少する

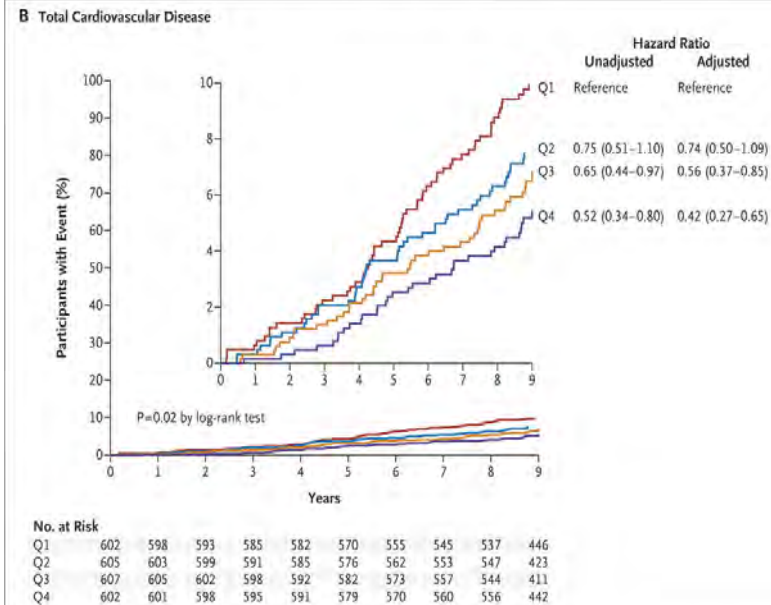


HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events

Atherosclerotic Cardiovascular Disease



Total Cardiovascular Disease



Effect of Lifestyle Modifications on HDL-C Levels and HDL Components

Therapeutic Intervention	Increase in HDL-C Levels, %	Mechanism of Action
Aerobic exercise ^{24,25,42,43}	5-10	Increases pre- β -HDL, reverse cholesterol transport, LPL, and atheroprotective subpopulations
Tobacco cessation ^{19,26,27}	5-10	Increases LCAT and reverse cholesterol transport Decreases CETP
Weight loss ²⁸⁻³²	0.35 mg/dL per kilogram of weight lost	Increases LCAT, LPL, and reverse cholesterol transport
Alcohol consumption ³³⁻³⁵	5-15	Increases ABCA1, apo A-I, and paraoxonase Decreases CETP
Dietary factors (n-3 PUFAs, n-6 PUFAs, MUFAs) ^{25,36-41}	0-5	Improves LDL-C:HDL-C ratio Increases atheroprotective subpopulations

Strategies for Raising HDL-C in Humans

HDL-C Raising Drugs

Fibrates: Increase HDL-C by 5-25%

Niacin: Increases HDL-C by 10-30%

Statins: Increase HDL-C by 3-12%

Ezetimibe: Increases HDL-C by 3-7%

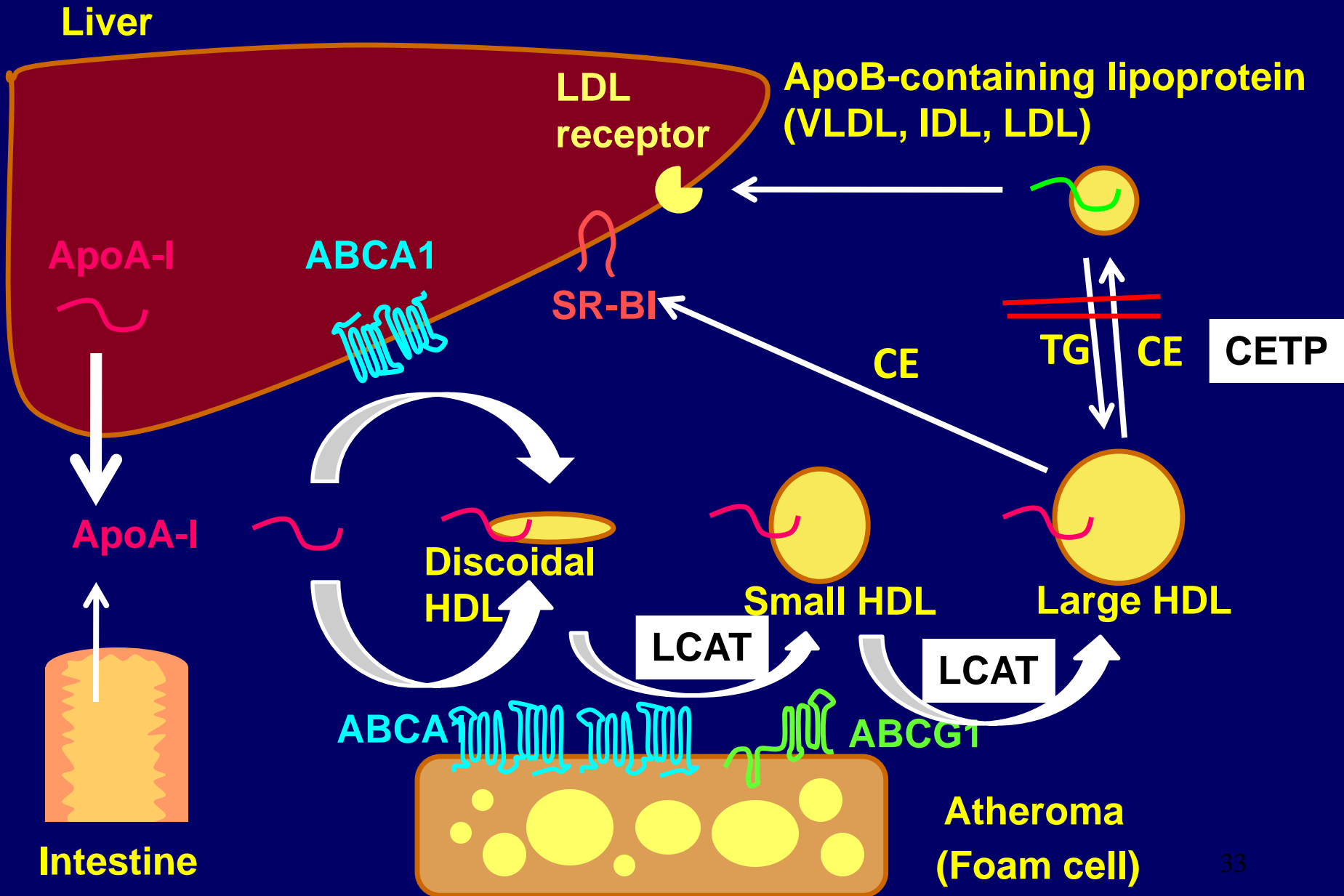
PCSK9i: Increases HDL-C by 2-3%

他にHDL-Cを増加させる方法はないのか？

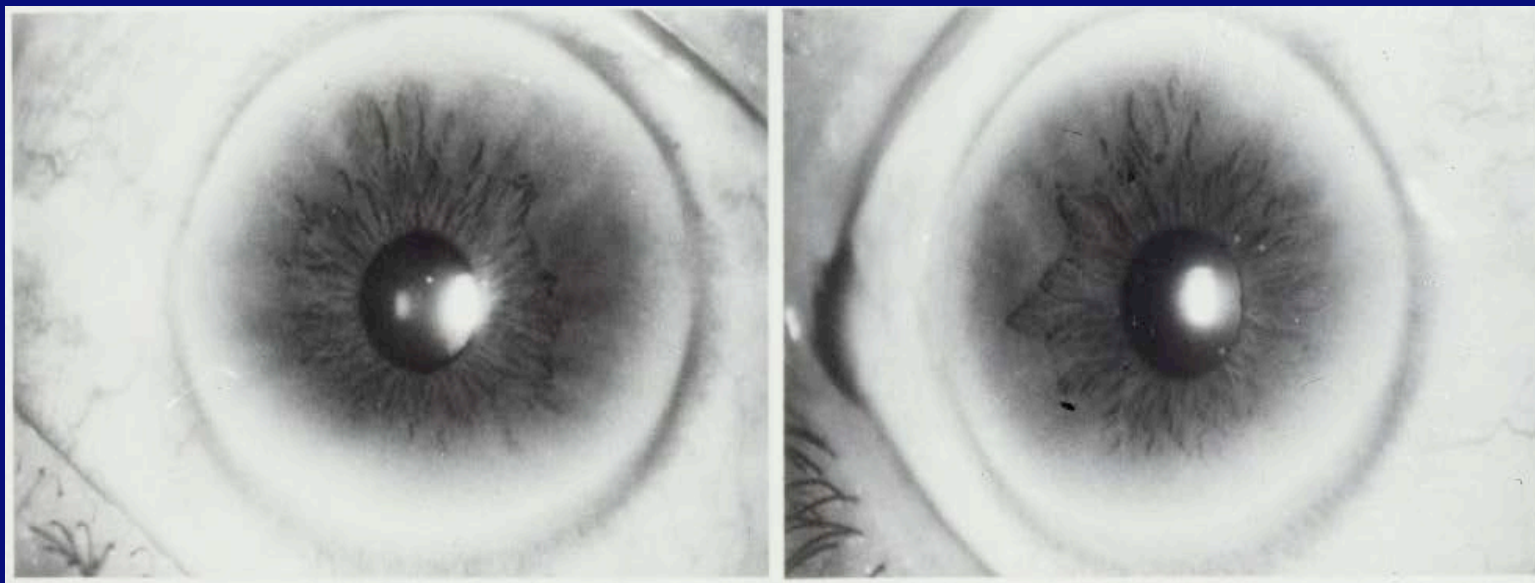
本日のトピックス

- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- **CETP阻害薬の失敗**
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT



Two Cases of Marked Hyperalphalipoproteinemia with Premature Corneal Opacity



58 y.o. Male

TC 261 mg/dl

TG 68

HDL-C 154

CHD (-)

61 y.o. Male

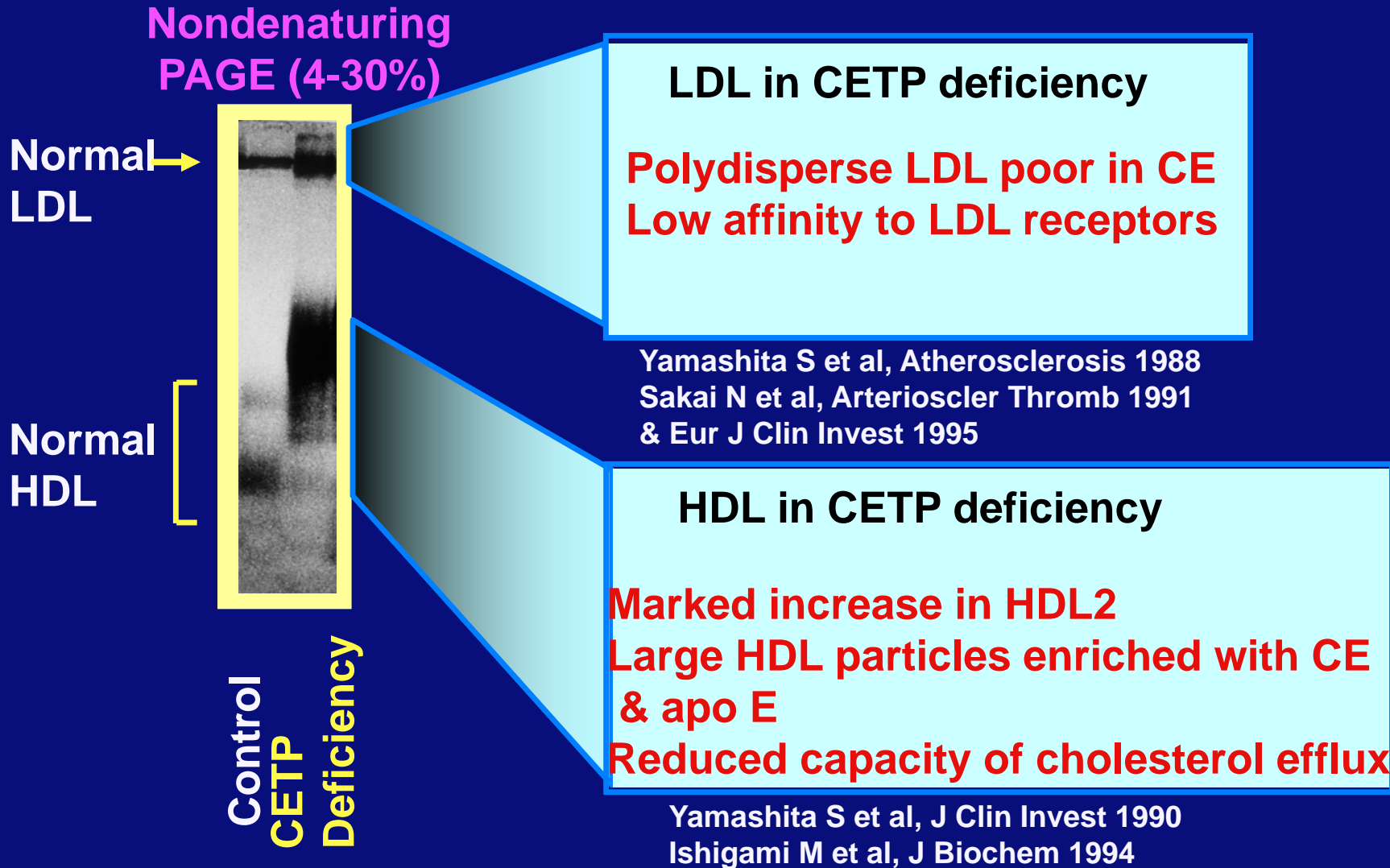
TC 238 mg/dl

TG 64

HDL-C 138

CHD (+)

Lipoprotein Abnormalities of CETP Deficiency



∴Hyperalphalipoproteinemia is a disorder of reverse cholesterol transport system

Epidemiology of Hyper-HDL-cholesterolemia in Omagari Area

Large Population-based study in Omagari, Japan

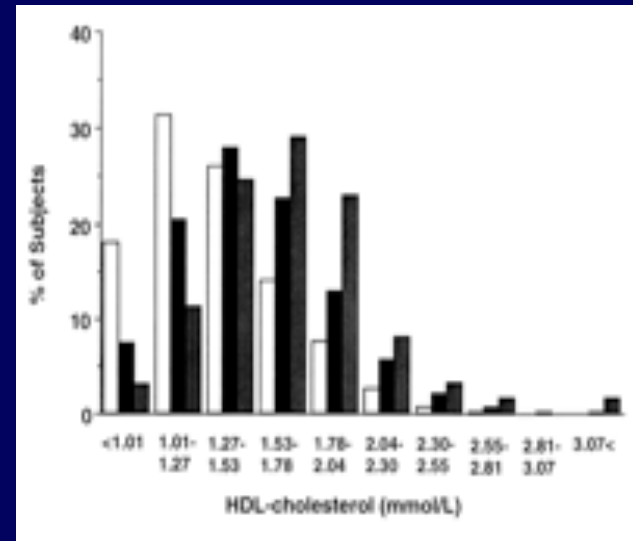
Subjects: Male=39567, Female=64938

Prevalence of intron 14 splicing defect ----- **20-fold higher**
 Marked hyperalphalipoproteinemia ----- **10-fold higher**
 (HDL-C \geq 100 mg/dl)

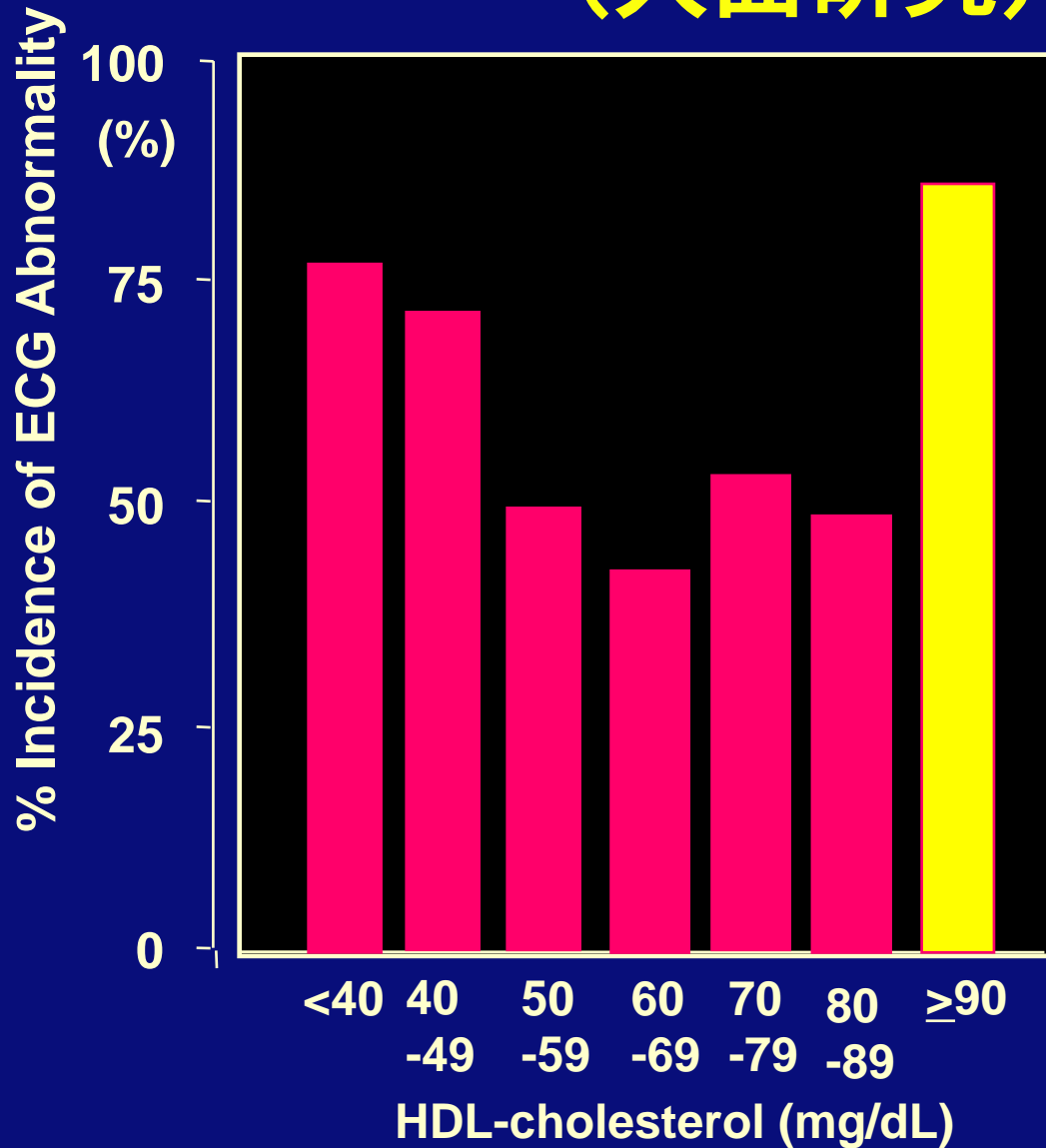


CETP Gene Mutation

Omagari	29.7%
Osaka	1.0%
Tokyo	1.5%
Shizuoka	1.3%



HDL-C値と虚血性心電図変化の関係 (大曲研究)



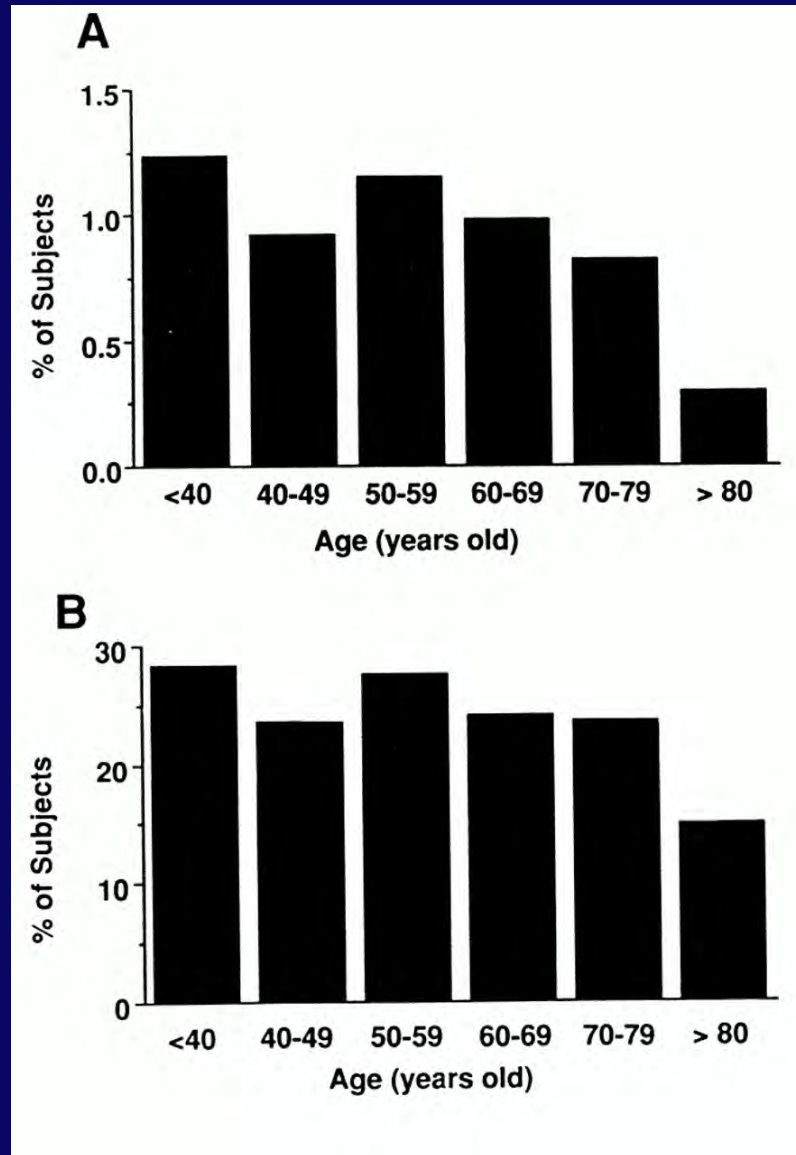
CETP欠損症では
プラークスコアも増加

(Fushimi E and Yamashita S,
unpublished)

CETP欠損による高HDL血症
は動脈硬化惹起性
(Yamashita S:
Atherosclerosis 2000)

著明な高HDL-C血症及びCETP遺伝子異常の 頻度と年齢の関係～高HDL血症は長寿症候群ではない

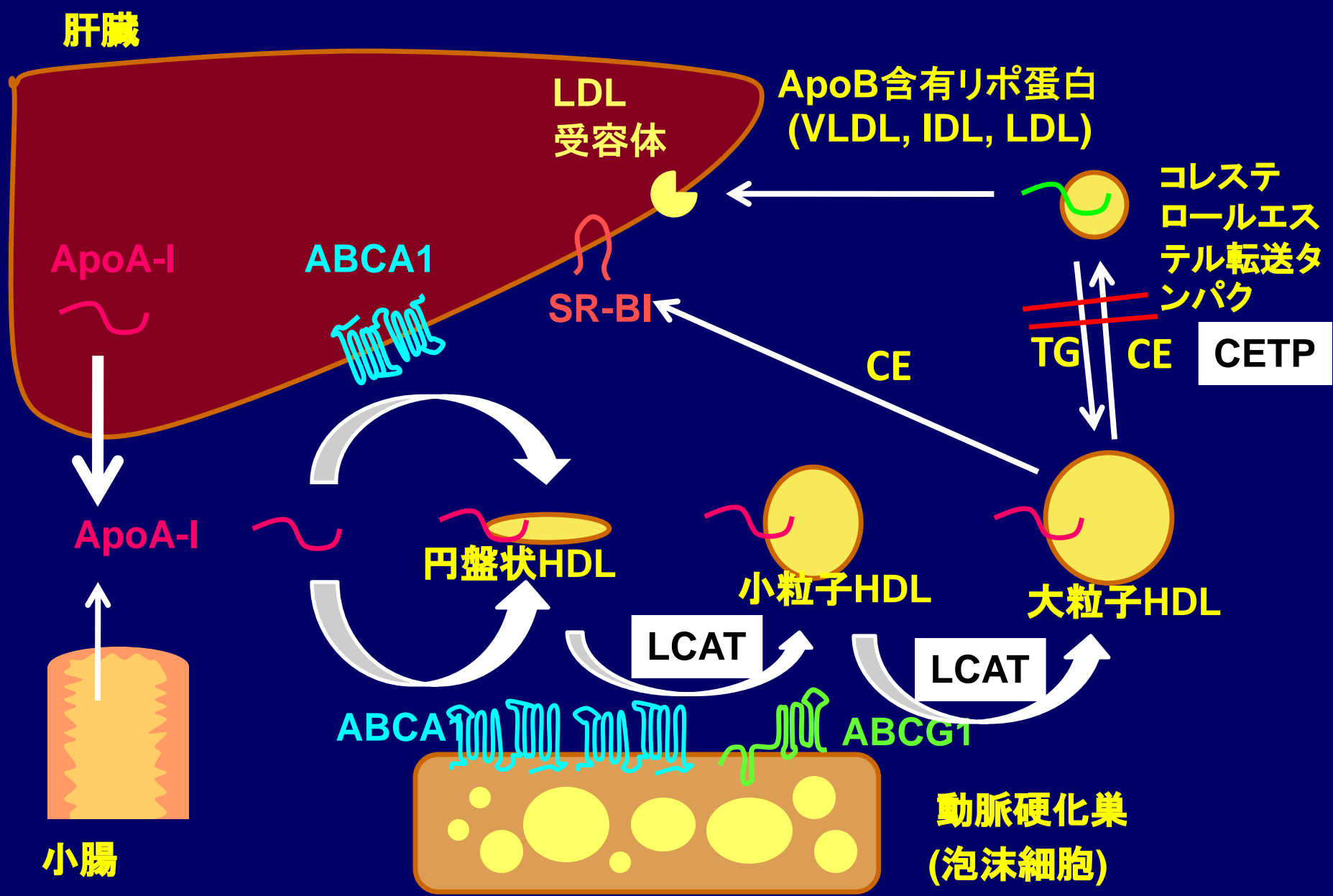
大曲研究



著明な高HDL-C血症
(HDL-C ≥ 100 mg/dL)

CETP遺伝子イントロ
ン14スプライスド
ナーサイトの変異

CETP阻害薬



CETP阻害薬の血清脂質に及ぼす効果

% Change from Baseline

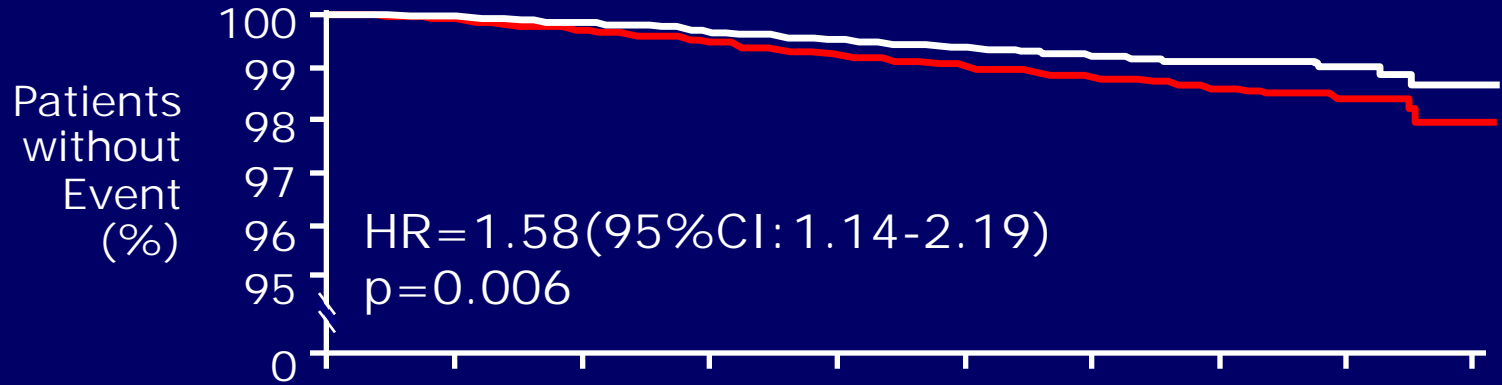
CETP Inhibitor	Torcetrapib	Dalcetrapib	Anacetrapib	Evacetrapib
dose (mg/day)	60	600	100	500
HDL-C (%)	+61	+31	+38	+29
LDL-C (%)	-24	-2	-40	-36
TG (%)	-9	-3	-7	-11

Adapted from Cannon C et al. *JAMA*. 2011;306:2153-2155.
Nicholls SJ et al. *JAMA*. 2011;306:2099-2109.

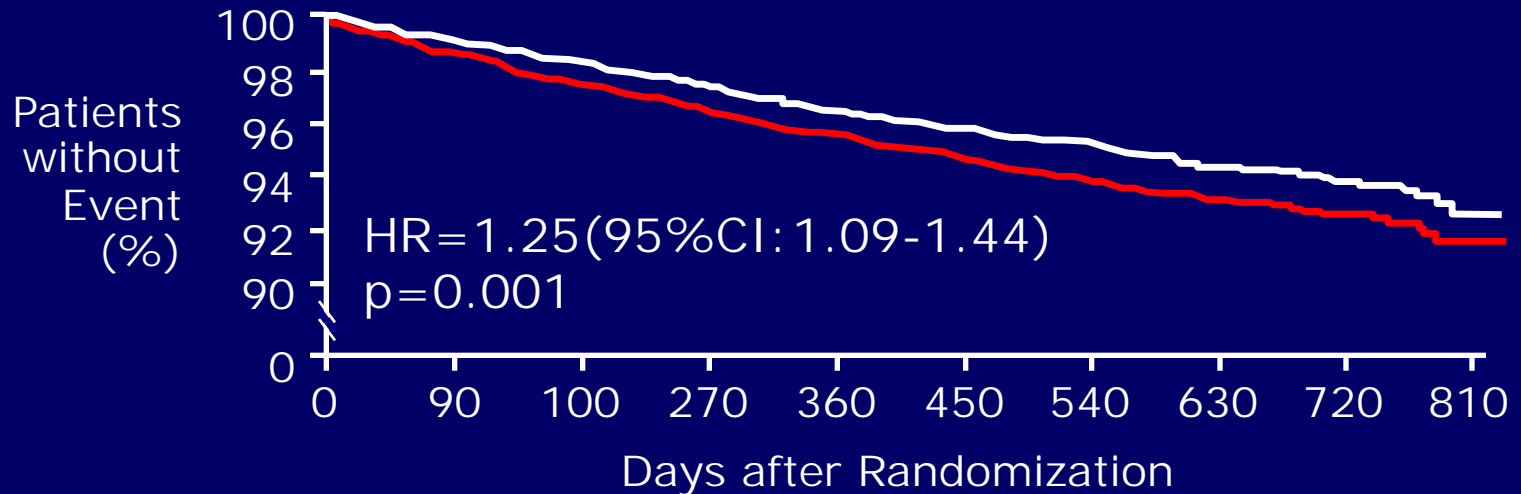
ILLUMINATE研究

Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events

◆ あらゆる原因による死亡



◆ 心血管イベント



—: Atorvastatin(n=7,534) —: Atorvastatin+Torcetrapib(n=7,533)

CETP阻害薬Torcetrapibの失敗

Torcetrapib は LDL-C を20%下げ、HDL-Cを60%以上上昇させたが・・・:

ILLUMINATE Study: アトルバスタチンとトルセトラピブの併用は、アトルバスタチン単独に比し、総死亡率、心血管疾患死亡率を増加させた

ILLUSTRATE Study: トルセトラピブは冠動脈のプラーク容積に影響せず

RADIANCE 1 & 2: トルセトラピブは頸動脈のIMTに影響せず (FHヘテロ接合体及び混合型高脂血症患者)

トルセトラピブはアルドステロン増加により、
血圧を上昇させたため？

dal-OUTCOMES試験

safety of

01.
ts to



heartwire

LIPID/METABOLIC

Roche stops dalcetrapib trial for lack of benefit

MAY 7, 2012 Reed Miller

Recommend

1

Tweet

11

2

Share

1

23 Comments

Read later



Print

Font size

Cite

Basel, Switzerland– Roche has stopped the phase 3 **dal-OUTCOMES** trial of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor **dalcetrapib** after interim analysis of the study showed the HDL-cholesterol-boosting drug was not significantly reducing cardiovascular adverse events [1].

As reported by **heartwire**, the earlier **dal-PLAQUE** study showed that dalcetrapib reduced inflammation in the carotid artery and that there was an inverse relationship between HDL-cholesterol levels and markers of arterial inflammation in patients treated with the drug. Dal-OUTCOMES was a major morbidity and mortality study currently planned for about 16 000 stable coronary heart disease patients with recent acute coronary syndrome (ACS). Patients in the study were randomized to either 600 mg daily of dalcetrapib and standard medical therapy or placebo and standard medical therapy.

Roche provides update on Phase III study of dalcetrapib

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) today announced that following the results of the second interim analysis of the dalcetrapib dal-OUTCOMES Phase III trial, the independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) has recommended stopping the trial due to a lack of clinically meaningful efficacy. The dal-OUTCOMES trial evaluated the efficacy and safety profile of dalcetrapib when added to existing standard of care in patients with stable coronary heart disease (CHD) following an acute coronary syndrome (ACS). No safety signals relating to the dal-OUTCOMES trial were reported from the DSMB.

infarction, unstable angina,
cardiac arrest, or atherothrombotic
primary end point events
followed for at least 2 years
followed for at least 2.5 years

CETP阻害薬の失敗

トルセトラピブ:

HDL-Cを著しく増加させ、LDL-Cも減少させる

ダルセトラピブ:

HDL-Cを著しく増加させるが、LDL-Cは減少しない

HDL-Cを増加させるという点では成功している

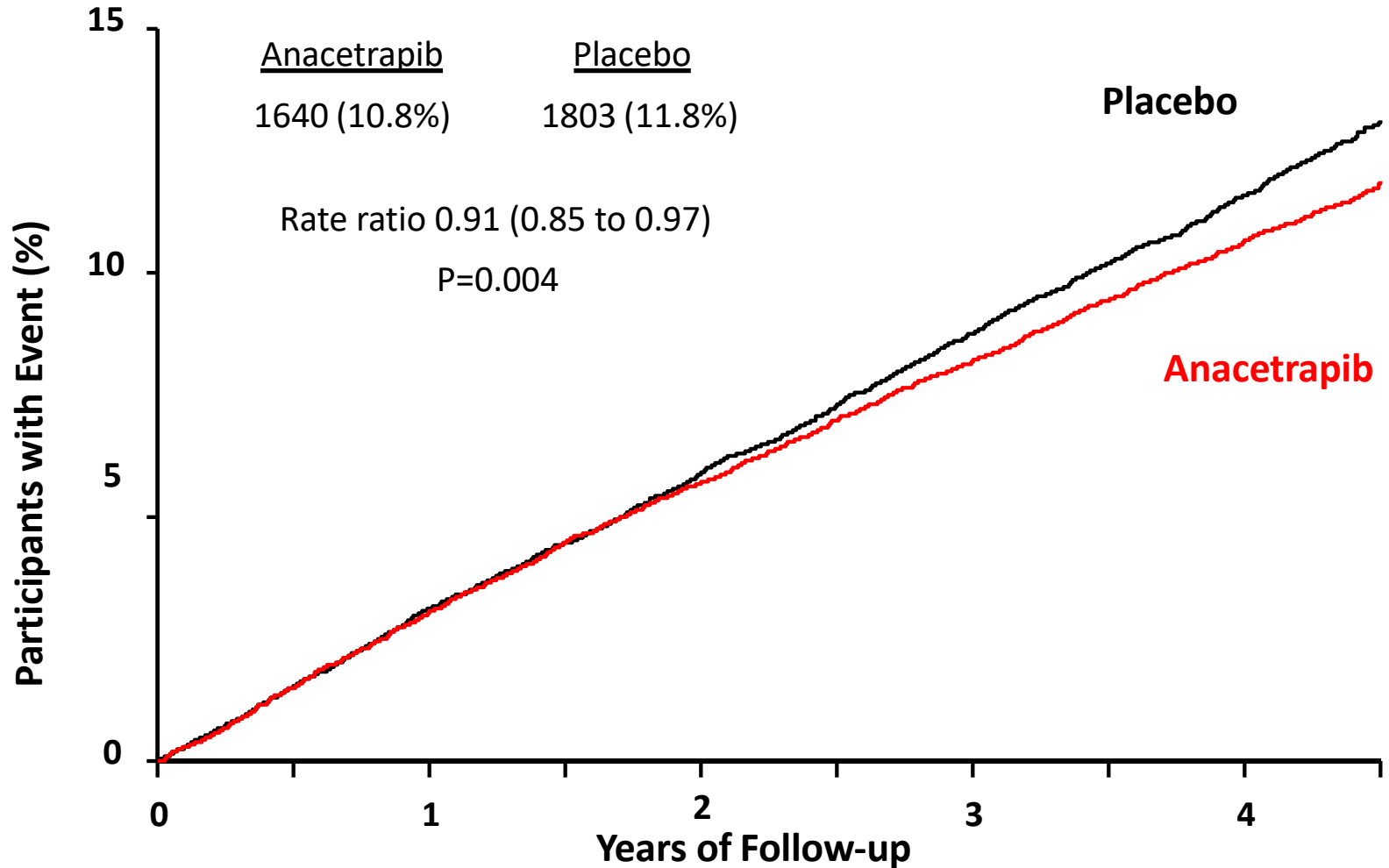
→

1) CETP阻害によるHDL-C増加は心血管イベントに影響しないか、あるいはむしろイベントを増加させる可能性がある

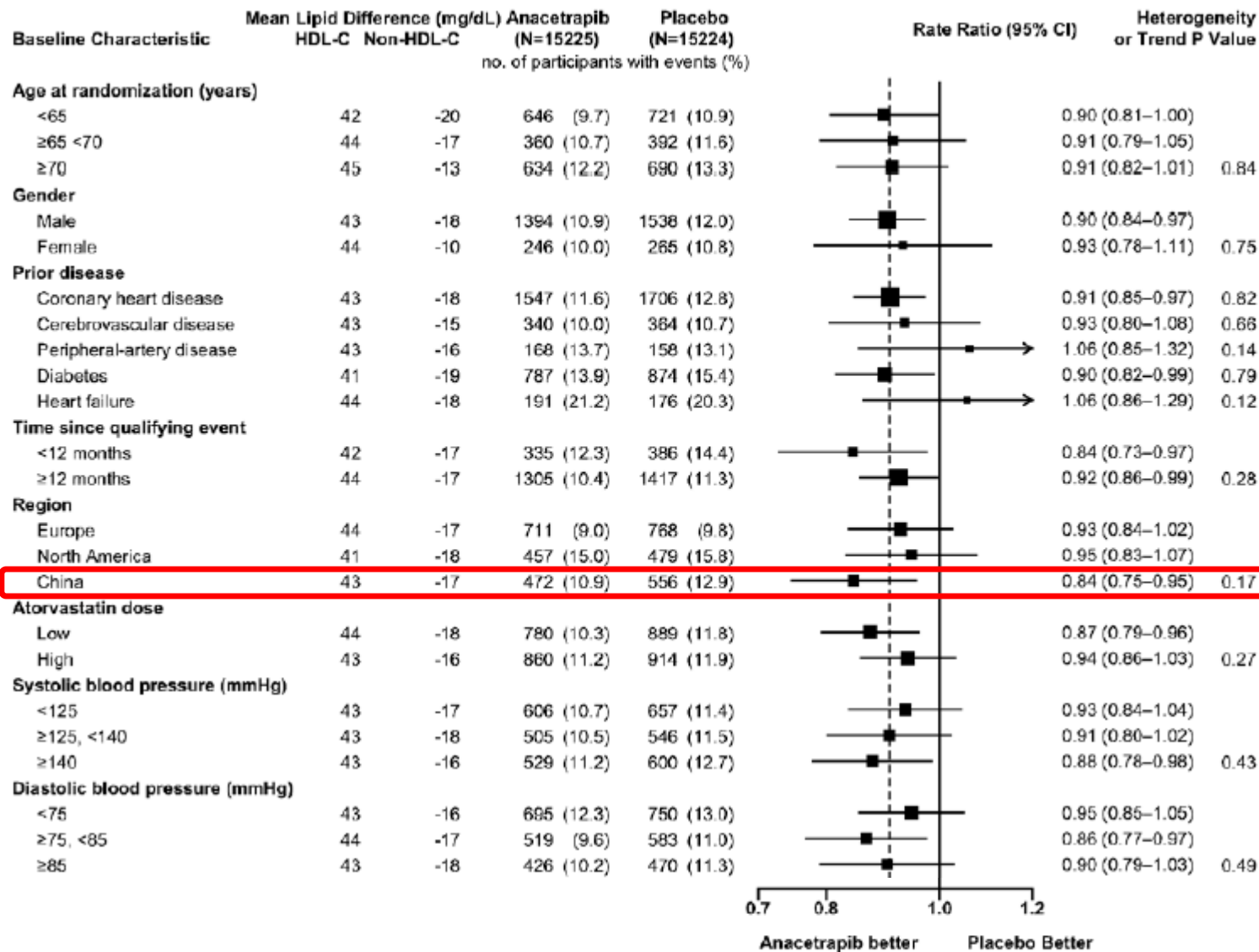
2) HDLの機能とコレステロール逆転送系の効率性が動脈硬化の防御により重要である

Primary outcome: Major coronary events (REVEAL試験)

(Coronary death, myocardial infarction, or coronary revascularization)



REVEAL 試驗：主要評價項目層別解析 (1)



冠動脈イベントの減少率

(TC、LDL-C、HDL-Cあたり)

	%変化	冠動脈イベント発症率
* LDL-C	1% ↓	1% ↓
TC	1% ↓	2% ↓
** HDL-C	1% ↑	3% ↓

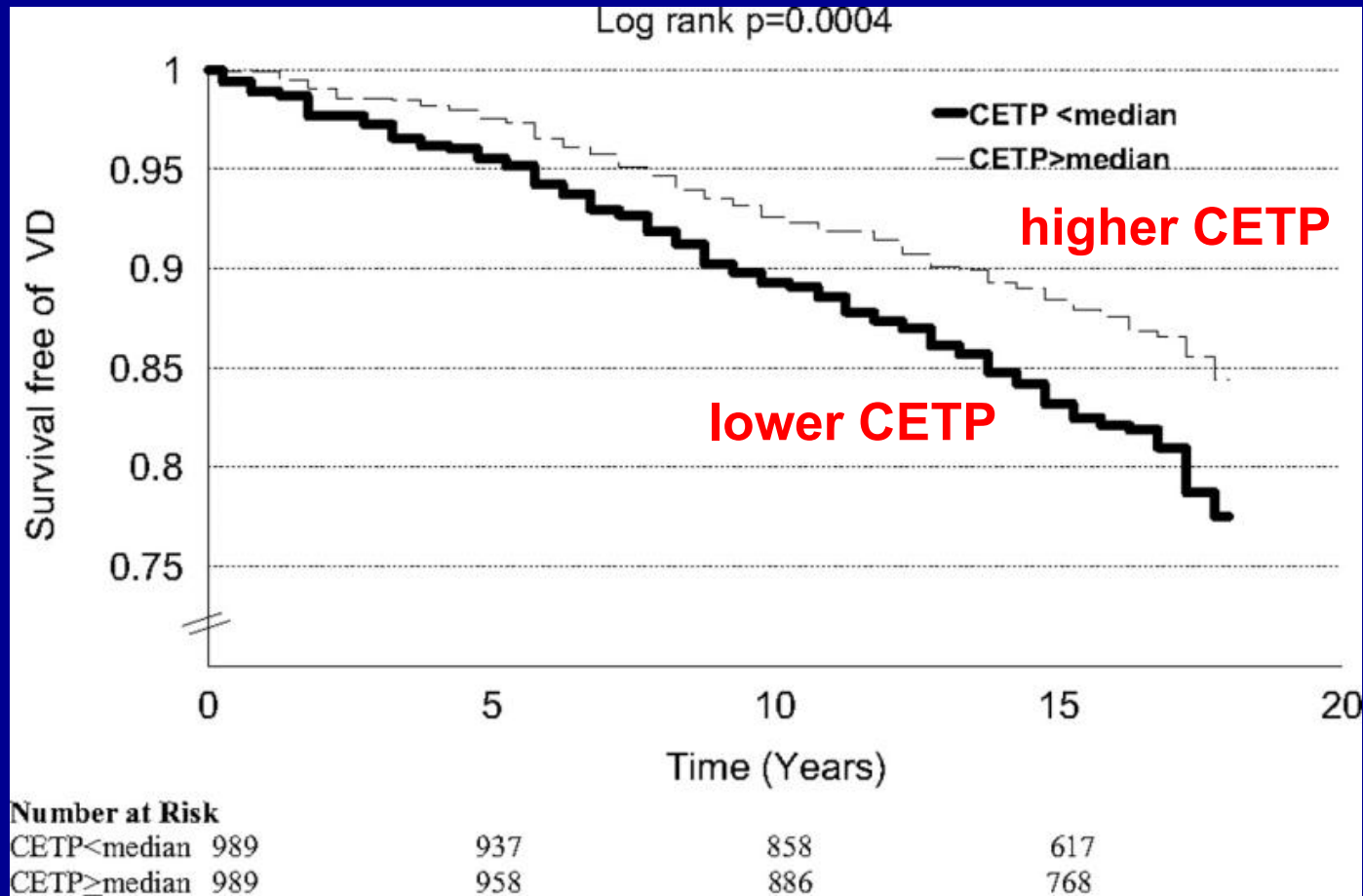
*4S, CARE, LIPID, WOSCOPS

**HELSINKI, VA-HIT, AFCAPS/TexCAPS

CETP阻害薬はなぜ失敗したのか？

- 動物実験はコレステロール負荷状態で行われている
(CETP阻害薬はコレステロール負荷しないWHHLウサギでは無効)
- 血圧上昇 (トルセトラピブだけ) → 恐らくNO
- それぞれの薬のOff-target effect → ありうる
- CETP阻害薬によるLDL-C低下は心血管イベントを減らせていない → なぜ? Small dense LDL粒子?
- CETP阻害薬によるHDL-C増加は心血管イベントを減らせていない → なぜ? 機能異常の悪玉HDL?
- LDL-C低下とHDL-Cの著しい増加のメリットが無視されている
- ヒトではSR-BIが十分に働いていない可能性がある

CETP活性と心血管イベント



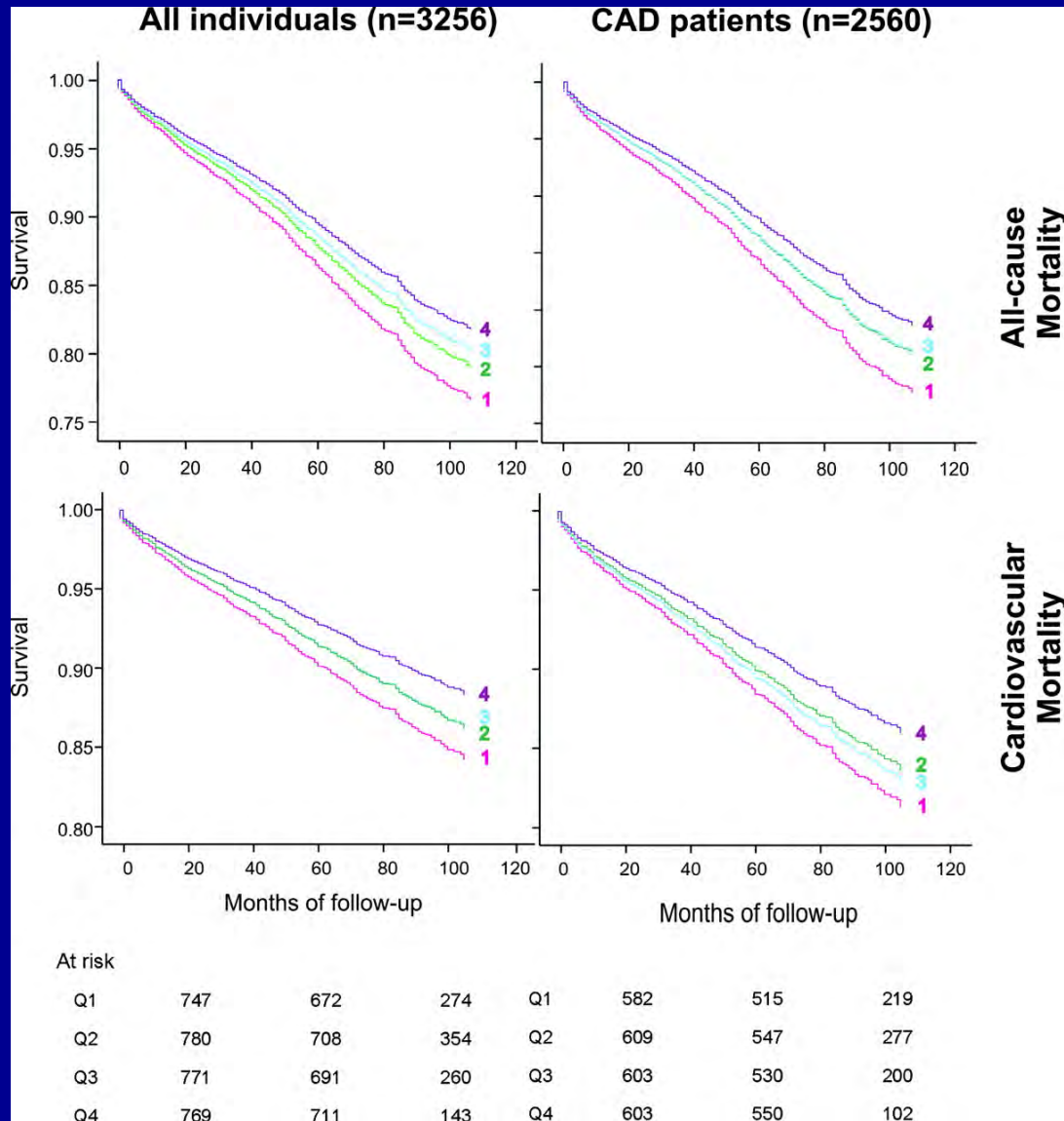
CETP活性が低い群では心血管イベントのリスクが高い

Frammingham Study

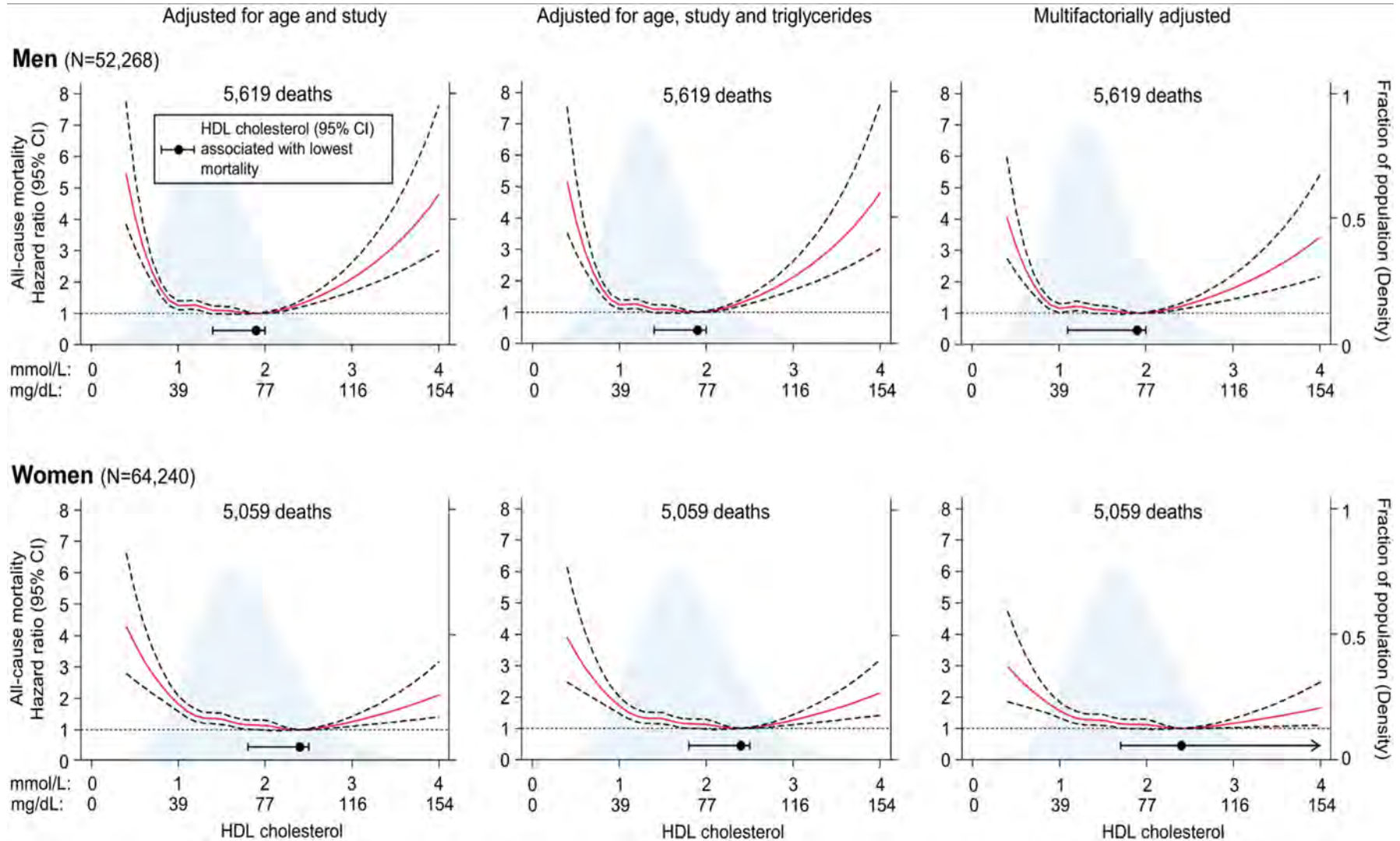
Vasan, R. S. et al. Circulation 2009;120:2414-2420

All-cause and Cardiovascular Mortality According to Quartiles of CETP Mass Levels in All Individuals or in Patients with Angiographic CAD

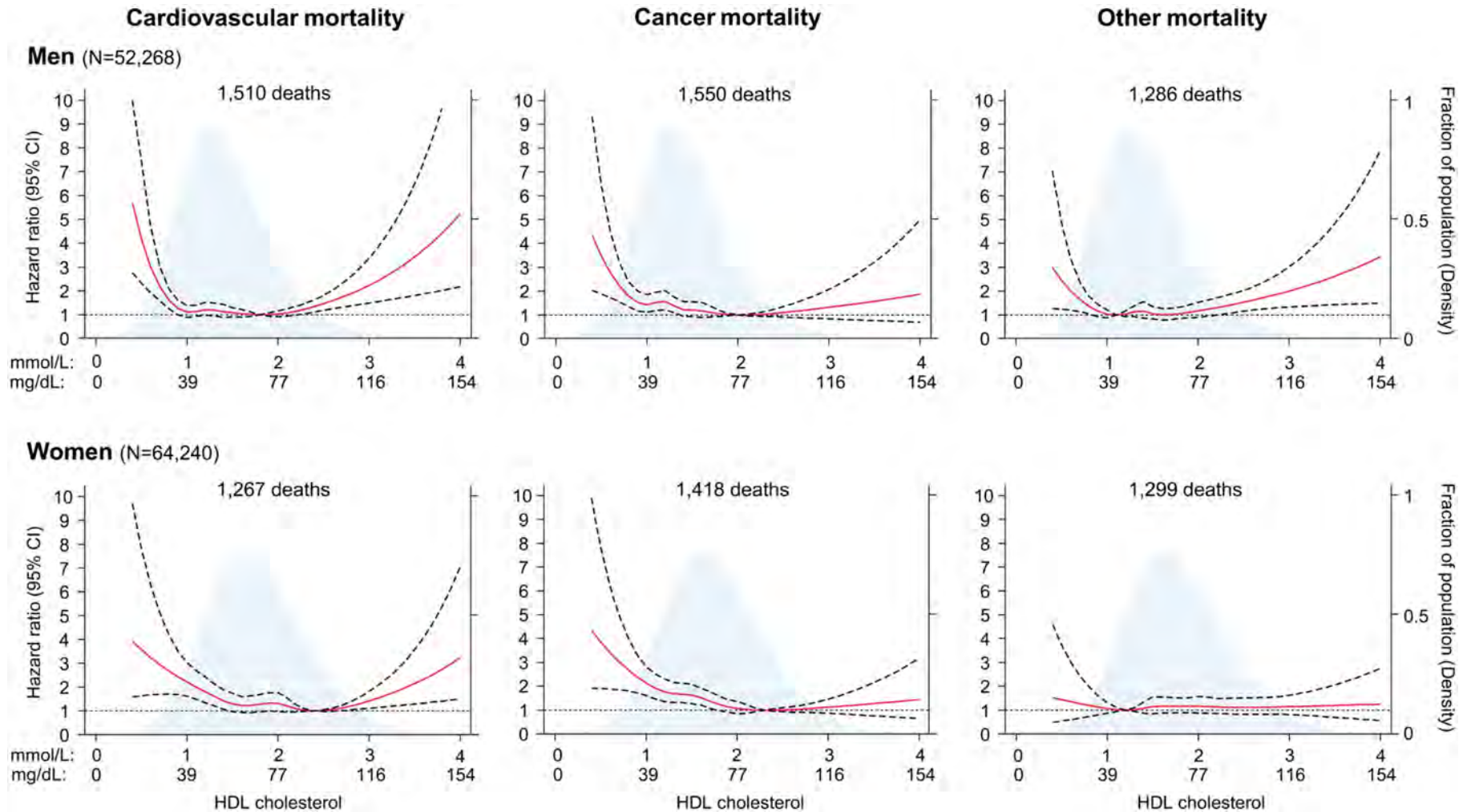
50



Extreme High HDL-cholesterol Is Paradoxically Associated with High Mortality in Men and Women: Two Prospective Cohort Studies



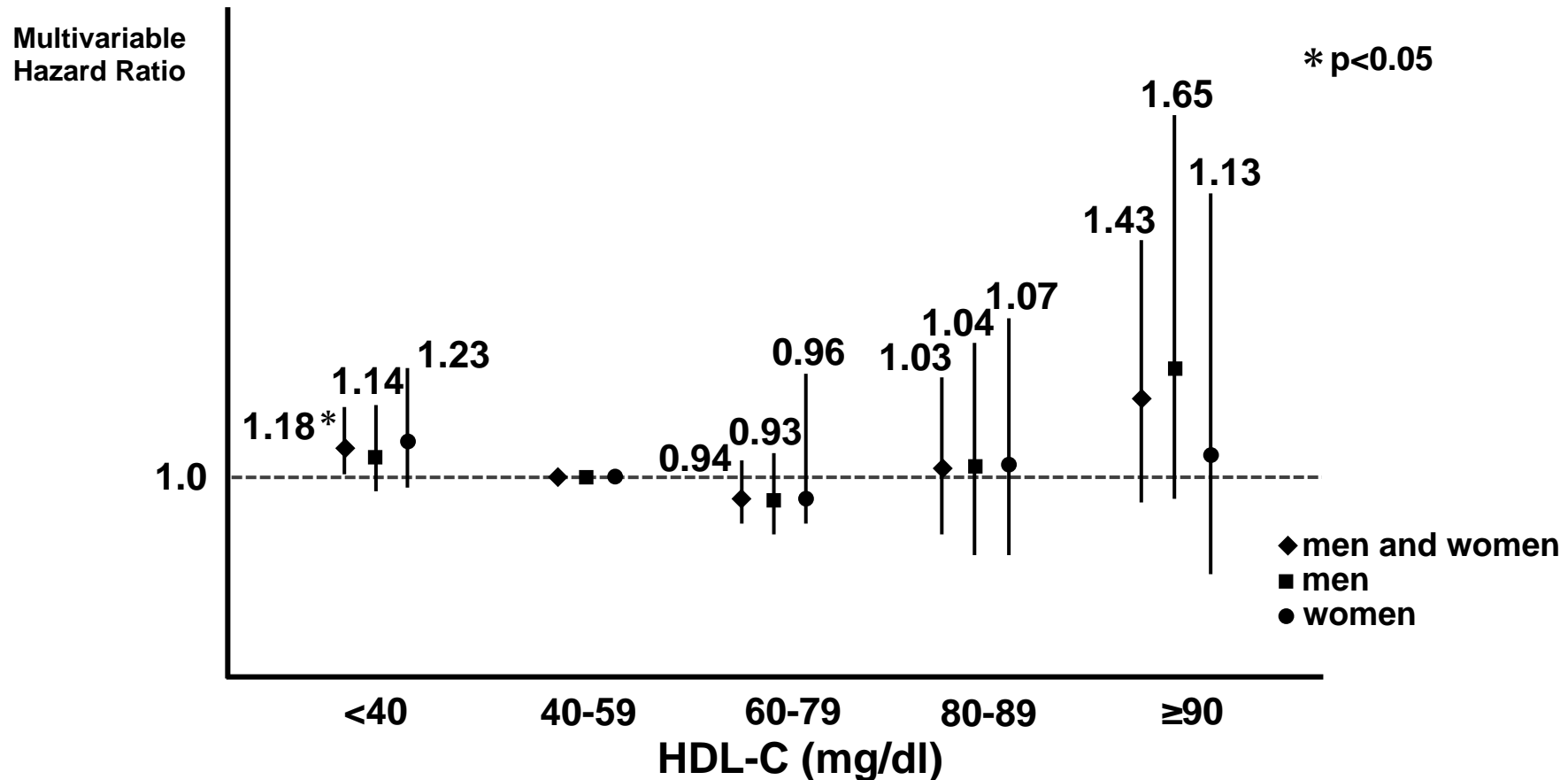
Extreme High HDL-cholesterol Is Paradoxically Associated with High Mortality in Men and Women: Two Prospective Cohort Studies



HDL cholesterol levels and Cardiovascular mortality

-Epoch JAPAN study-

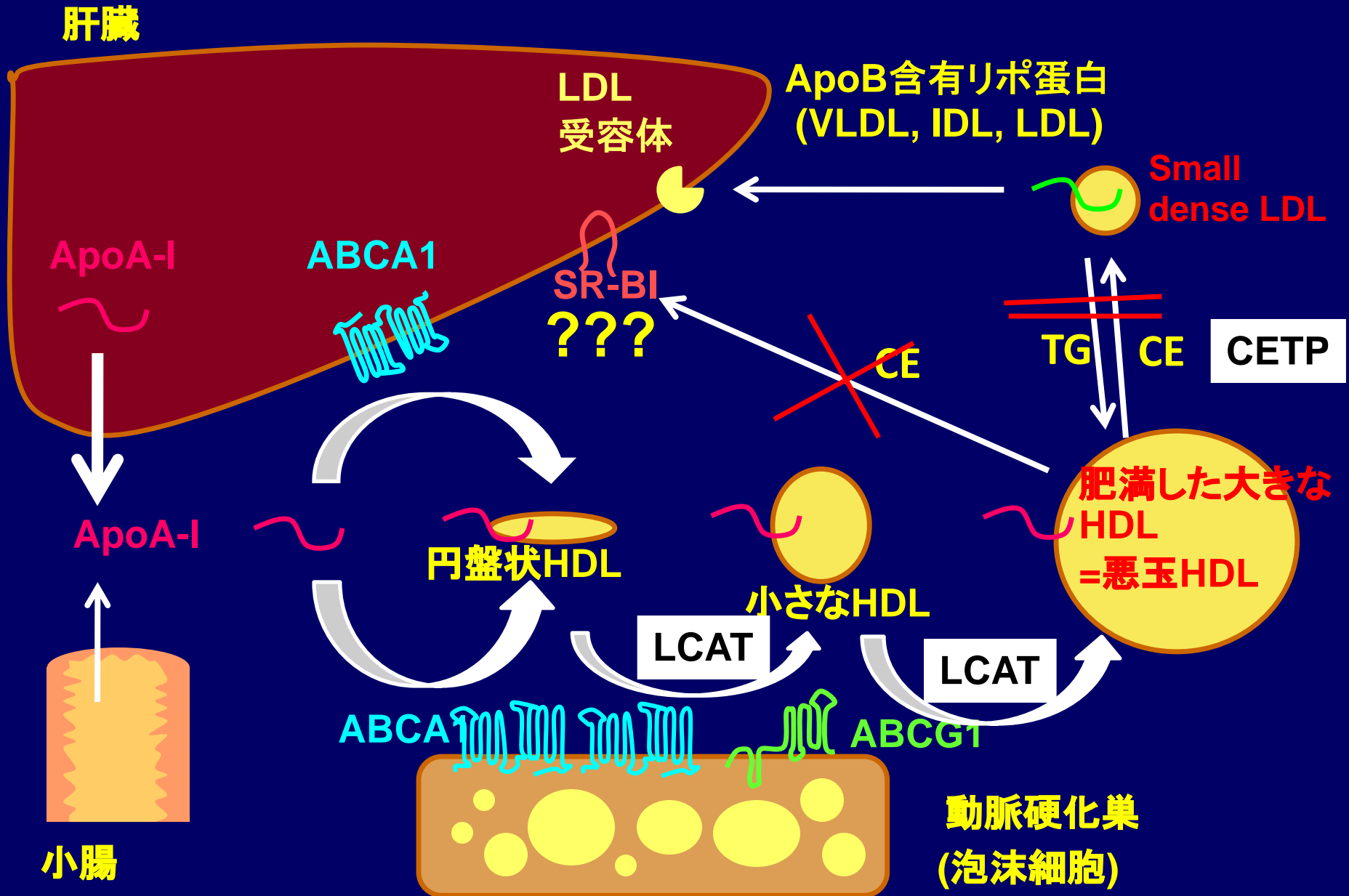
A 12-year follow-up of 43407 individuals in 9 cohort studies in Japan



Number of participants (upper line) and events (lower line) in each HDL-C category

6804	23793	10888	1290	632
281	691	257	30	21

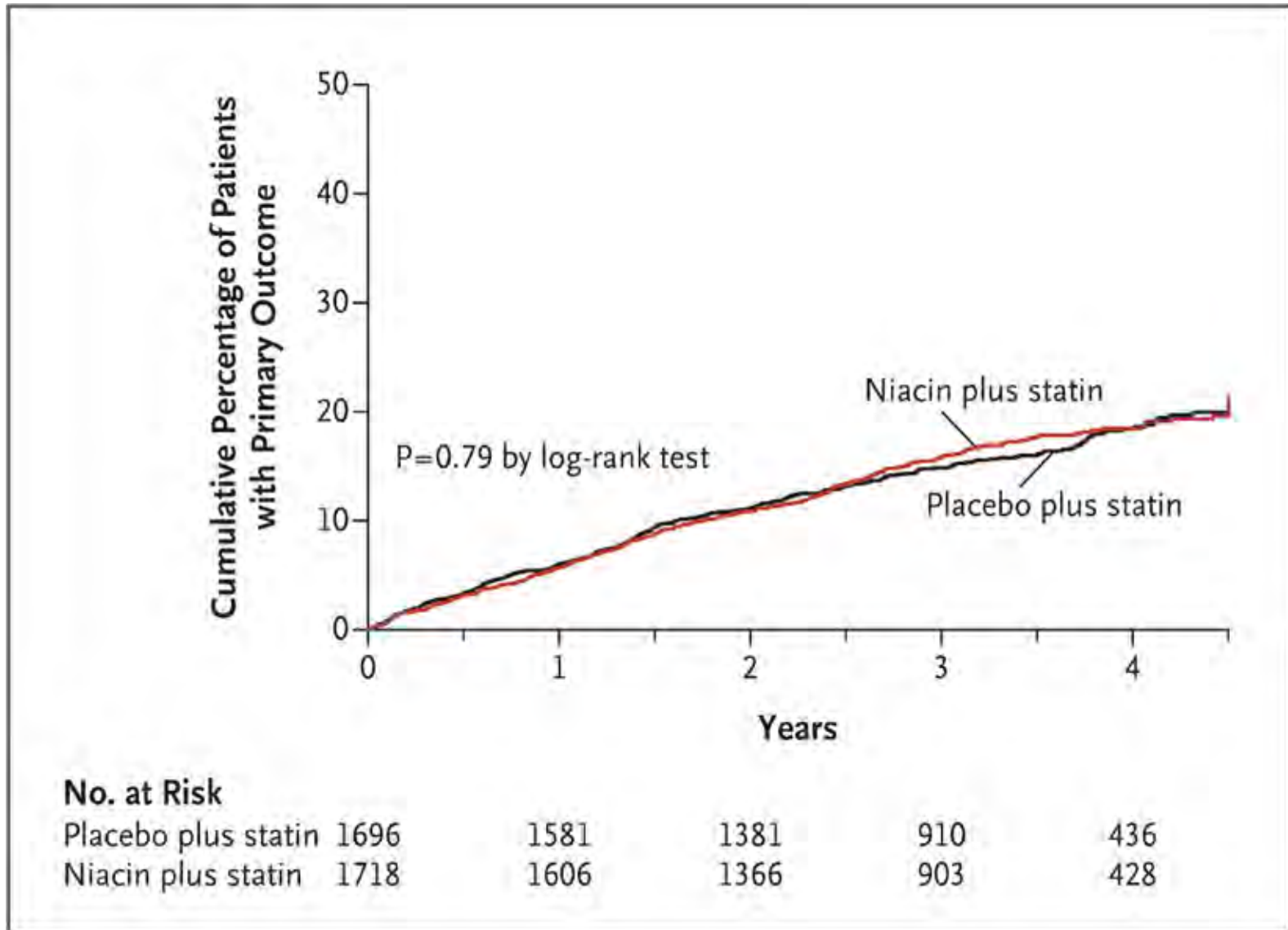
CETP阻害薬はなぜヒトでは効かないのか？



本日のトピックス

- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する

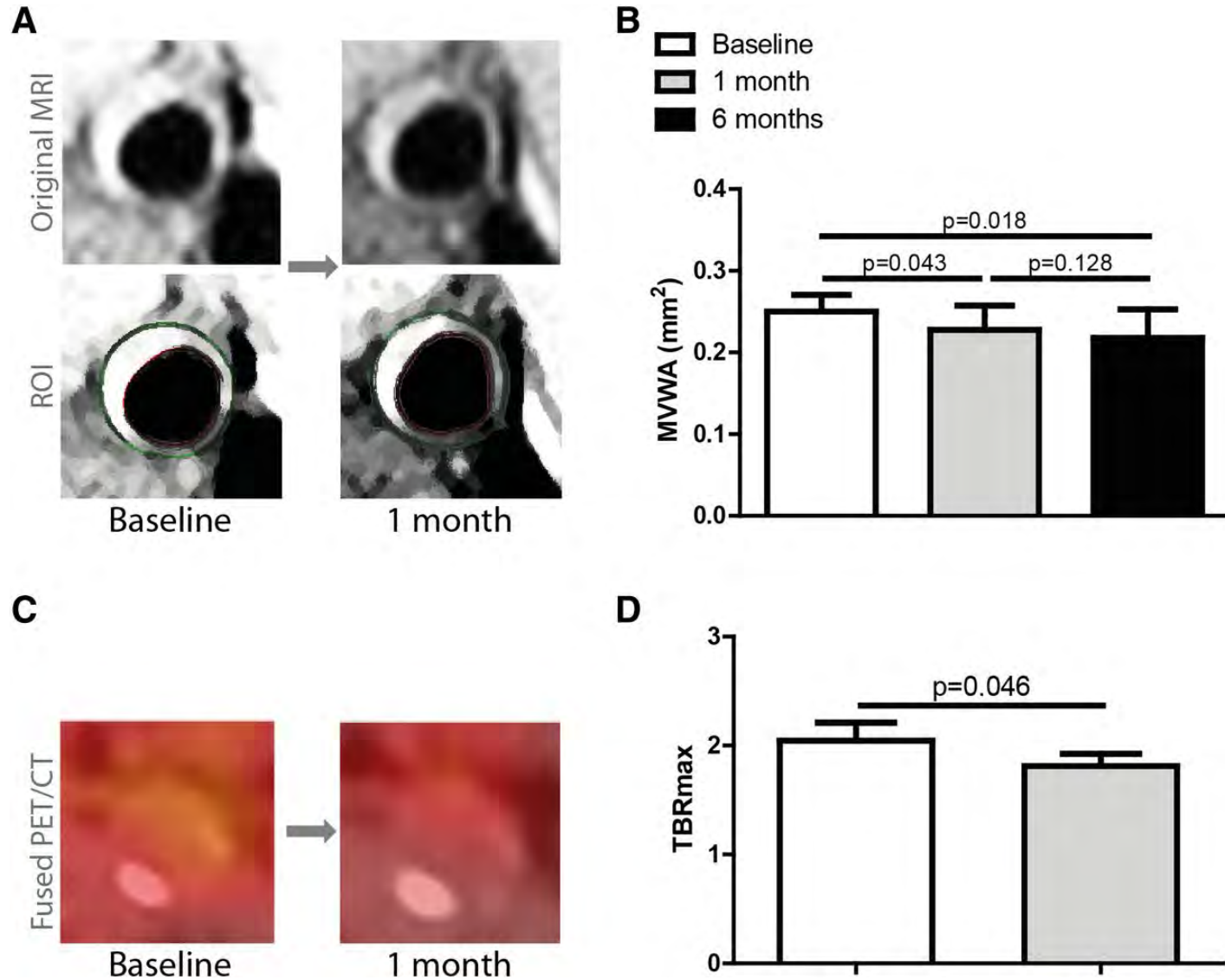
Kaplan-Meier Curve for Primary End Point in AIM-HIGH Study in Patients with Low HDL-cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy



Overview of Classes of HDL-Based Agents Tested in Humans

Class	Drug	Route of Administration	Stage of Development
<i>ApoA-1 based</i>			
Intravenous apoA-1	MDCO-216(A-I_{Milano})	Intravenous	Phase I
	CSL-112	Intravenous	Phase IIa (completed)
	CER-001	Intravenous	Phase II
Autologous HDL delipidation		intravenous	Phase I
apoA-1 mimetics	FX-5A	intravenous	Phase I
	ETC-642	intravenous	Discontinued
apoA-1 induction	RVX-208	oral	Phase IIb
<i>ABC-transporter upregulation</i>			
LXR agonists		oral	Preclinical
MiR-33		subcutaneous	Preclinical
<i>Selective PPAR modulators</i>	K-877	oral	Phase II
<i>LCAT enzyme replacement</i>	ACP-501	Intravenous	Phase I (completed)
<i>CETP-inhibitors</i>			
	Anacetrapib	oral	Phase III
	Evacetrapib	oral	Phase III
	TA-8995	oral	Phase II

Imaging Results of MVWA and TBRmax Assessed by MRI and FDG-PET/CT Scan of Carotid Arteries After CER-001 Infusion for Patients with Familial Hypoalphalipoproteinemia



Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent **CER-001** on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial[†]

Jean-Claude Tardif^{1*}, Christie M. Ballantyne², Philip Barter³, Jean-Louis Dasseux⁴, Zahi A. Fayad⁵, Marie-Claude Guertin¹, John J. P. Kastelein⁶, Constance Keyserling⁴, Heather Klepp⁴, Wolfgang Koenig⁷, Philippe L. L'Allier¹, Jacques Lespérance¹, Thomas F. Lüscher⁸, John F. Paolini⁴, Ahmed Tawakol⁹, and David D. Waters¹⁰, for the Can Hdl Infusions Significantly **QU**icken Atherosclerosis **RE**gression (**CHI-SQUARE**) Investigators

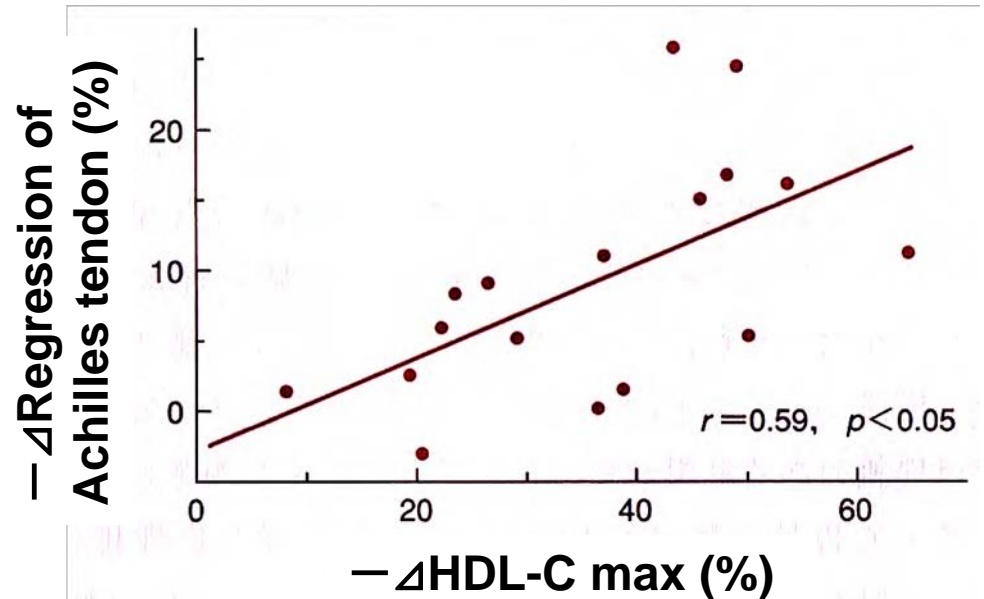
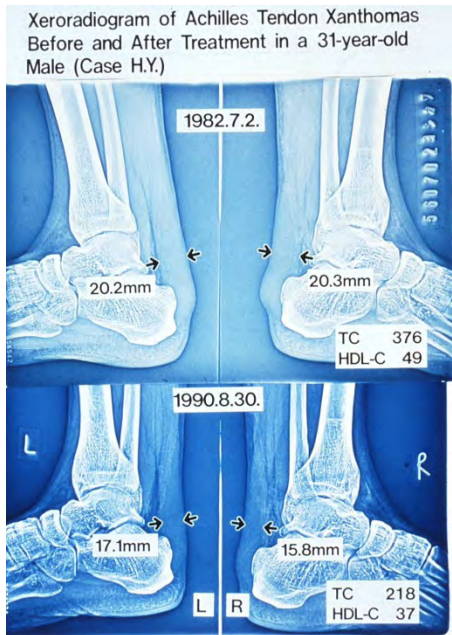
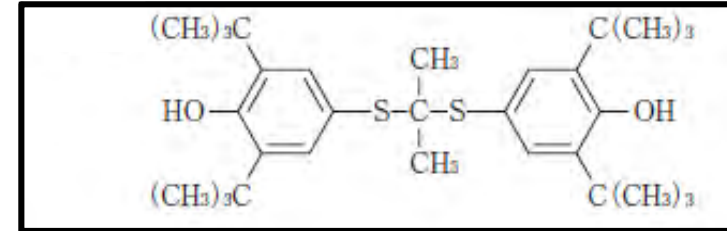
→ **No significant changes in total atheroma volume, nominal change in percent atheroma volume by IVUS and coronary artery score by QCA.**

本日のトピックス

- HDLを介したコレステロール逆転送系
- HDLの多面的作用
- Functional HDLとDysfunctional HDL
- CETP阻害薬の失敗
- 他のHDLをターゲットとした治療
- **プロブコールはコレステロール逆転送系を賦活し、動脈硬化を抑制する**

プロブコールのユニークな作用

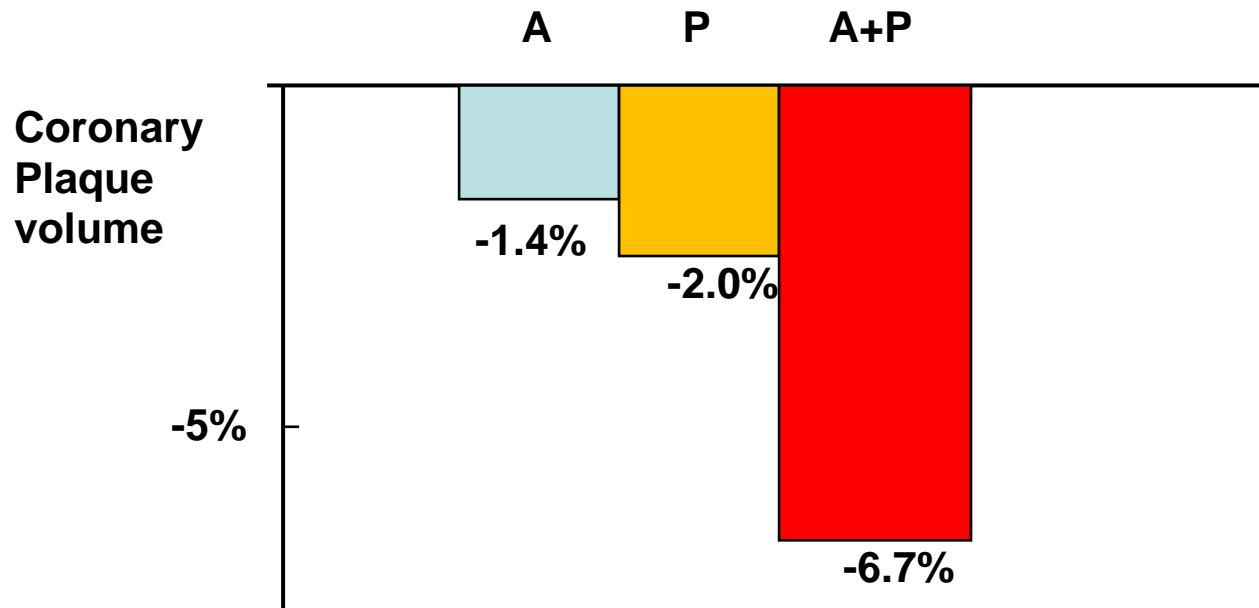
- LDL-Cと同様にHDL-Cを低下させる
- HDLは小さくコレステロールが少ない
- HDLはマクローファージからのコレステロール引き抜きが強い
- CETPとSR-BIの活性化により、HDLを介したコレステロール逆転送を促進する
- 極めて強い抗酸化作用
- 黄色腫を消退させる (Achilles腱, 眼瞼黄色腫, 等)



Clinical Studies of Probuocol

PQRST	FA	P vs Pla	Lumen volume	n.s.	Walldius	1994
PART	CoA	P vs Con	Restenosis rate	23% vs 58% (p<0.001)	Yokoi	1997
MVP	CoA	P vs MV	Repeated PTCA	13% vs 26% (p<0.009)	Tardif	1997
FAST	CaA	P vs Pra vs Diet	CV event	2.4% vs 4.8% vs 13.6% P vs Diet(p<0.001)	Sawayama	2002
PAB	FA	P vs Con	Restenosis rate	23% vs 58% (p<0.001)	Gallino	2004
SAKURA	DN	P vs Con	Interval to HD	27mo vs 11mo (p<0.02)	Endo	2006
POSITIVE	FH	P vs Con	CV event	27% vs 64% (p<0.001)	Yamashita	2008

Changes of Plaque Volume: IVUS Measurement - Synergetic Effect of Probucol and Statin -

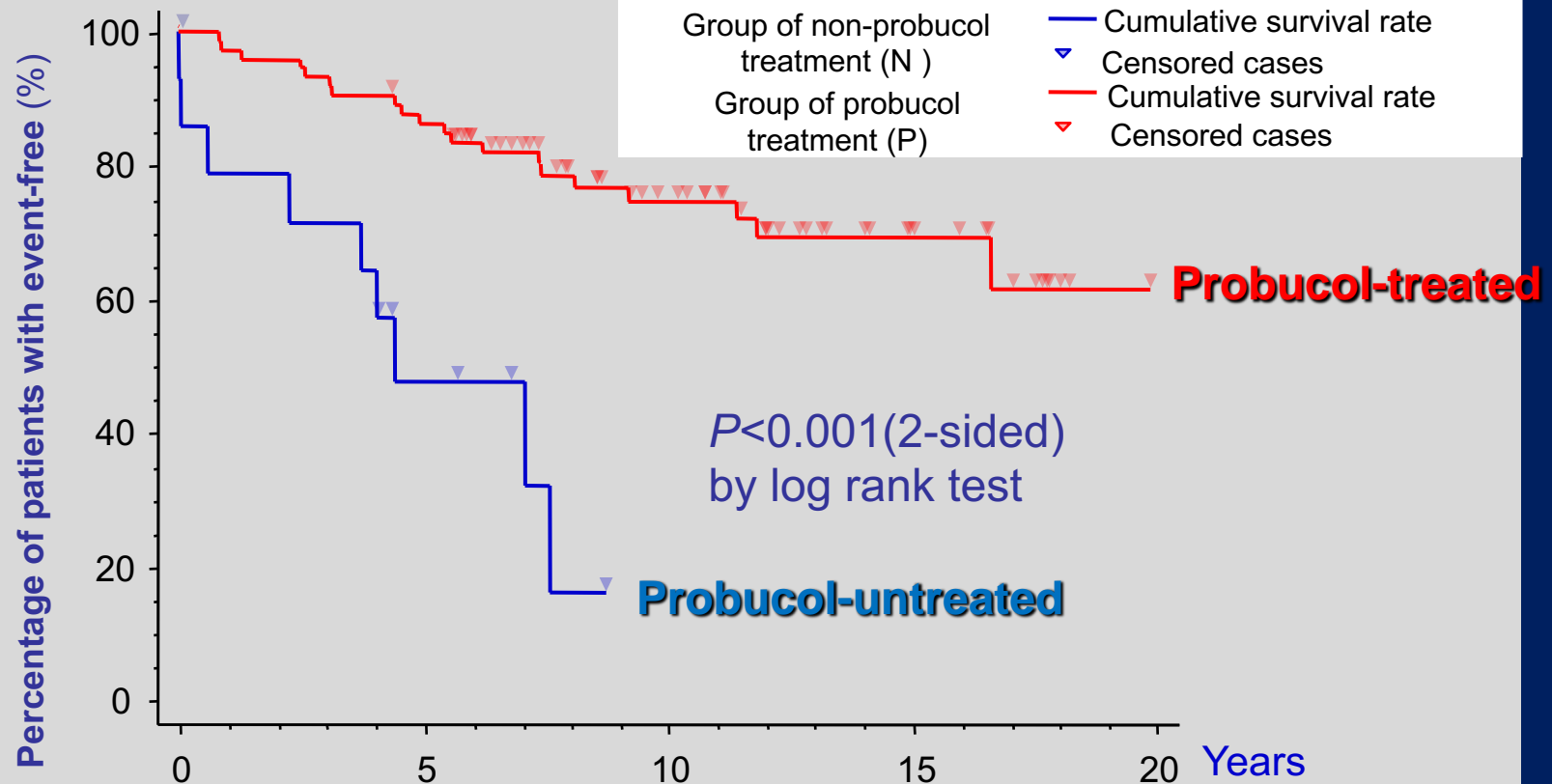


A : Atorvastatin 10mg/d (6 months) N=23

P : Probucol 500mg/d (6 months) N=21

A+P : Atorvastatin+Probucol (6 months) N=21

Secondary Prevention of CHD by Probucol in Patients with Familial Hypercholesterolemia (POSITIVE Trial)



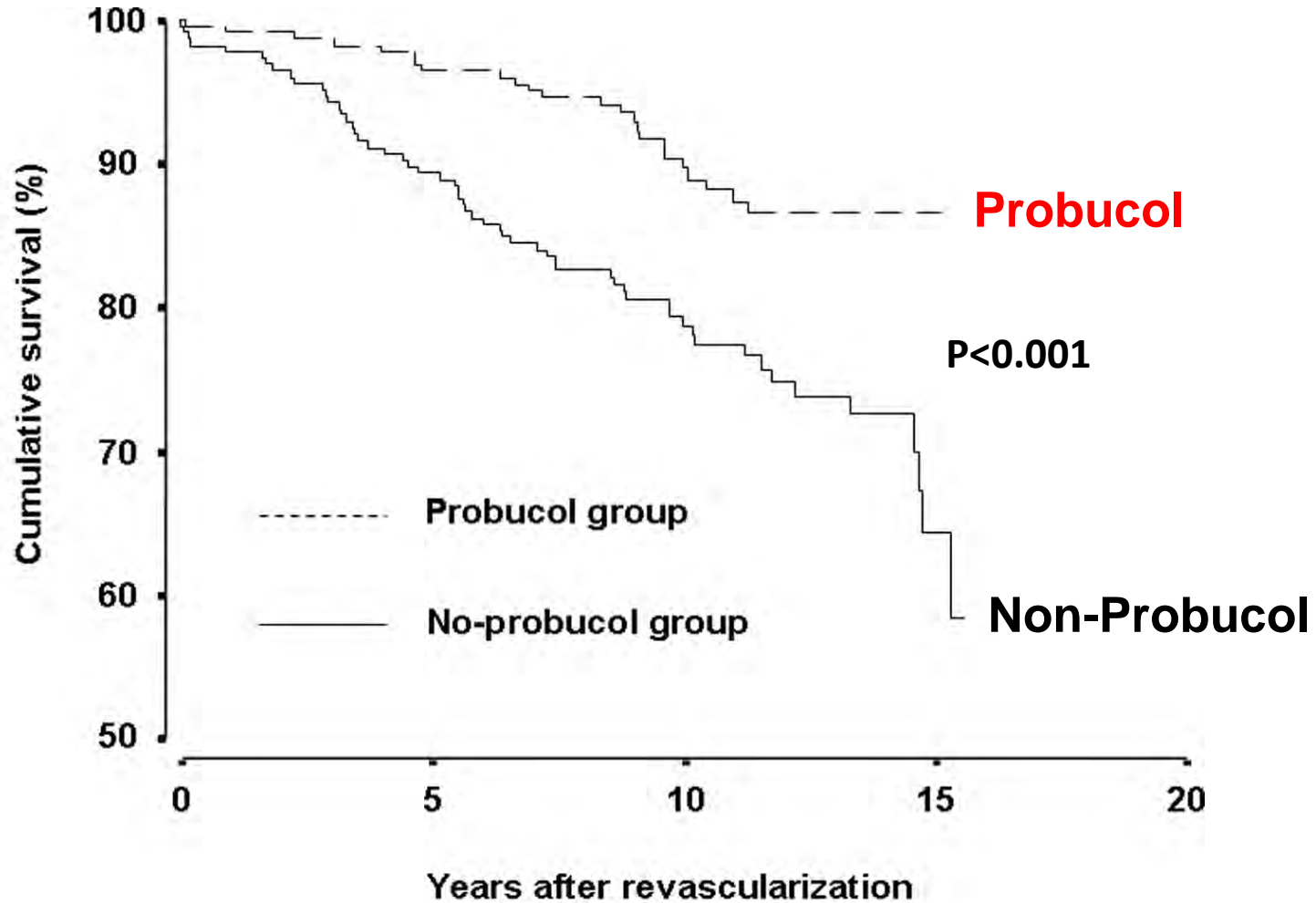
プロブコールは完全血行再建術後の長期 (10年以上)の生存率を改善する

Hazard ratio of probucol use mortality

No-probucol (n=225) vs Probucol (n=225)

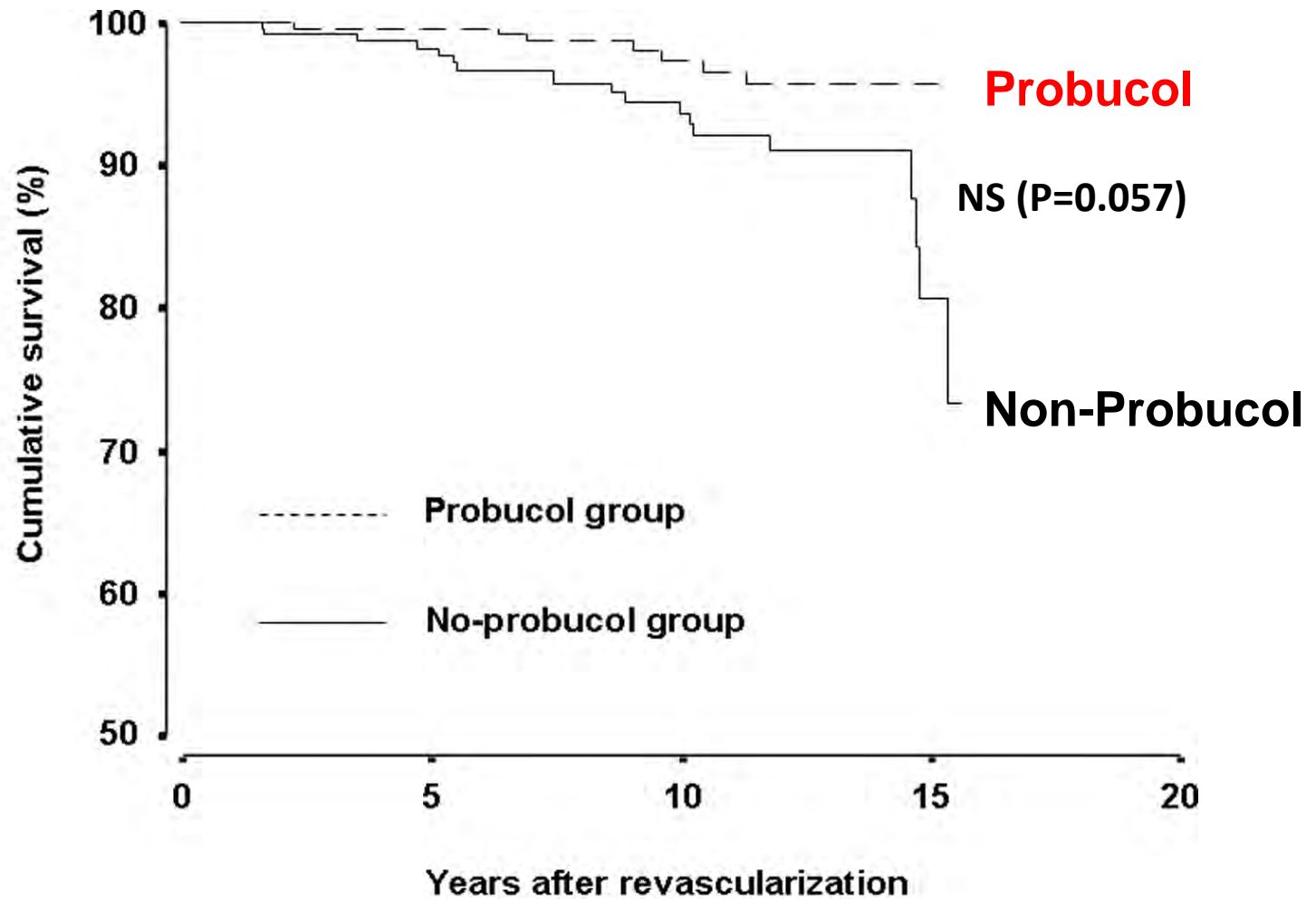
	HR (95% CI)	p
All-case mortality	0.45 (0.27-0.75)	0.002

総死亡率 (All-cause Death)



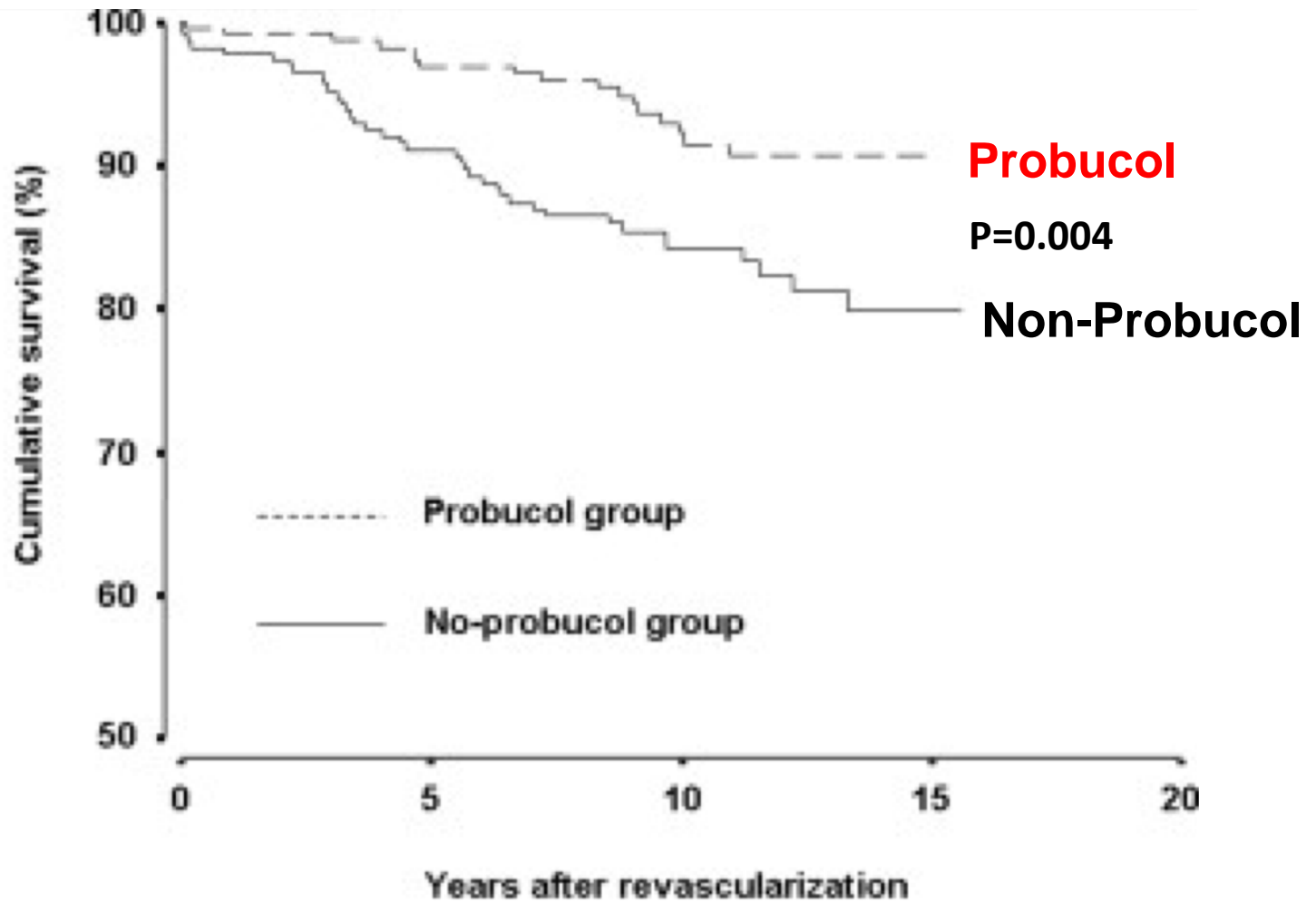
Probucol group	225	213	123	1
No-probucol group	225	200	119	16

心臟死 (Cardiac Death)



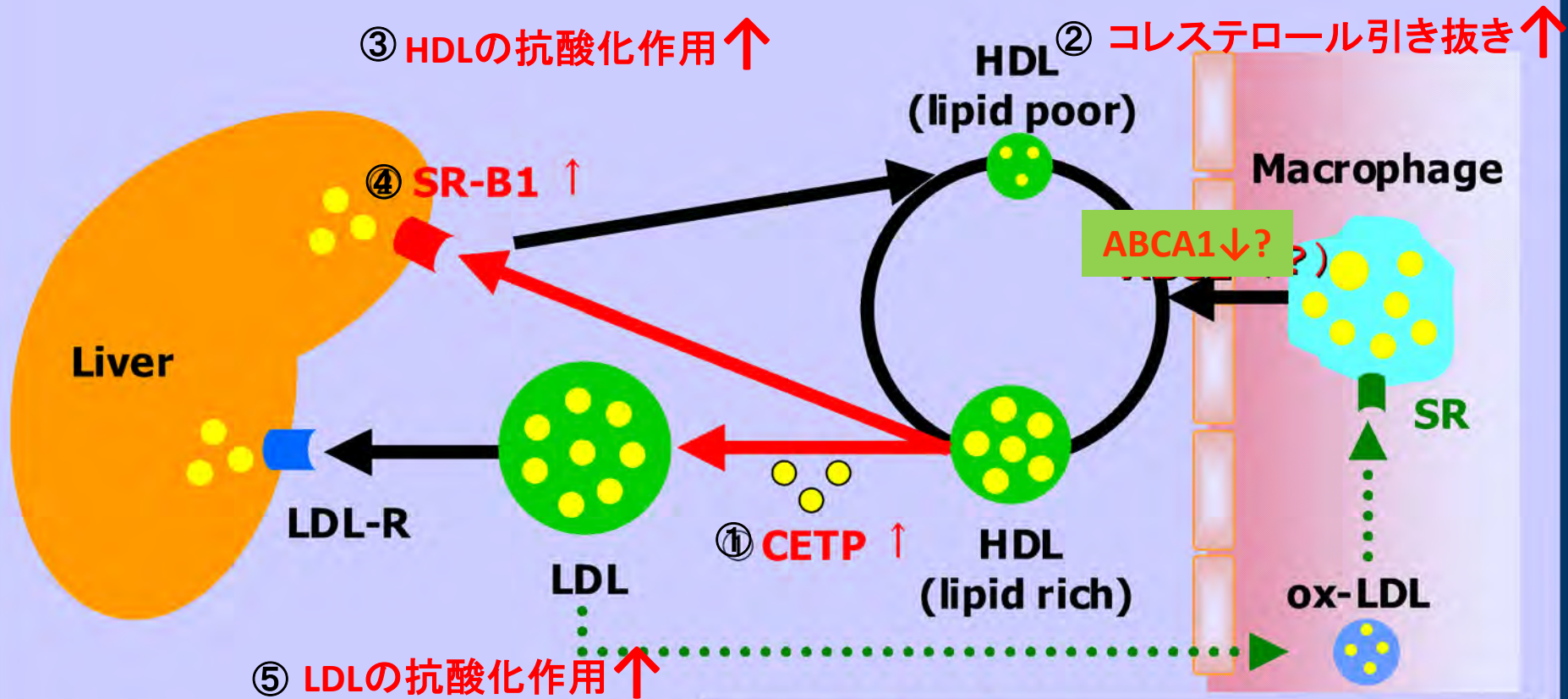
Probuocol group	225	213	123	1
No-probuocol group	225	200	119	16

非心臟死 (Cardiac Death)



Probucol group	225	213	123	1
No-probucol group	225	200	119	16

プロブコールの抗動脈硬化作用



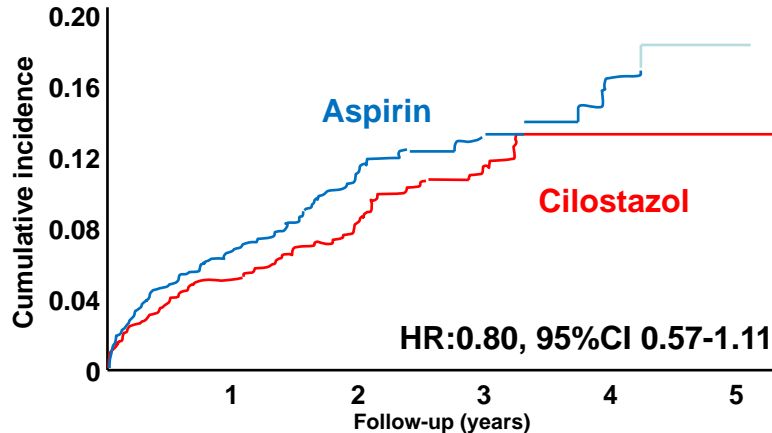
← Probucol

① Matsuzawa Y, et al; Am J Cardiol 1988

② Tall AR, et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999

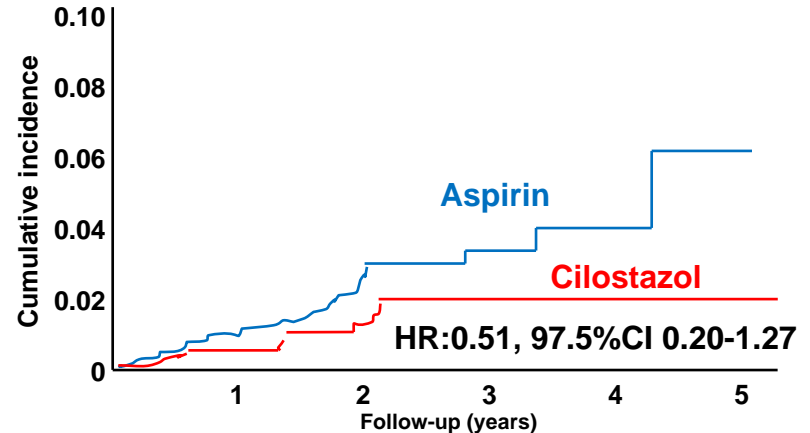
Kaplan-Meier Analysis of Primary Efficacy and Safety Outcomes in Patients with Ischemic Stroke at High Risk of Cerebral Hemorrhage - PICASSO Study -

Major Vascular Events in the Antiplatelet Arm



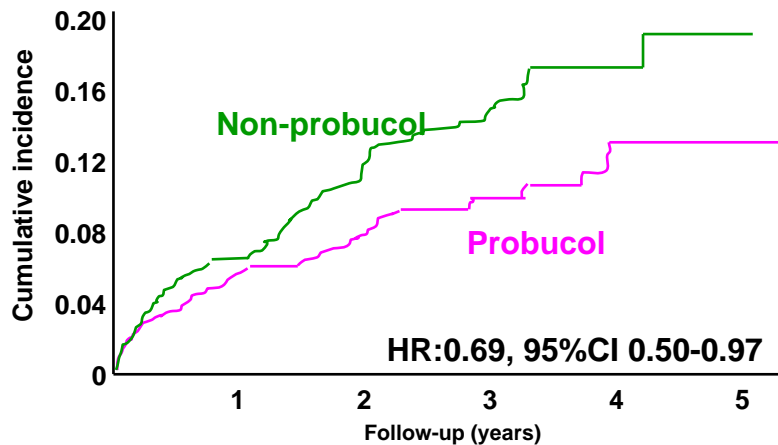
		1	2	3	4	5
Cilostazol	755	580	368	218	93	15
Aspirin	757	581	374	234	93	9

Cerebral Hemorrhage in the Antiplatelet arm



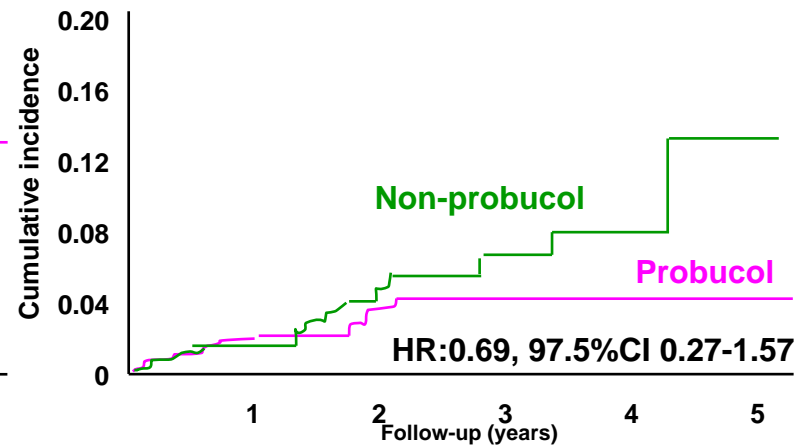
		1	2	3	4	5
Cilostazol	755	580	370	218	93	15
Aspirin	757	581	374	234	93	9

Major Vascular Events in the Probucol Arm



		1	2	3	4	5
Probucol	756	583	390	244	107	15
Non-probucol	756	578	352	208	79	9

Cerebral Hemorrhage in the Probucol Arm



		1	2	3	4	5
Probucol	756	583	390	244	107	15
Non-probucol	756	578	354	208	79	9

まとめ～HDLにも善玉と悪玉がある！

- HDL-コレステロール値は重要であるが、CETP欠損に起因する著明な高HDL血症では必ずしも動脈硬化は防御できていない
- コレステロール引き抜き能、抗酸化作用、抗炎症作用等のHDL機能を調べる必要がある
- CETP活性増加によるコレステロール逆転送系の活性化は心血管イベントを防ぐ可能性がある
- プロブコールはCETP増加によってHDL-Cを低下させるが、コレステロール逆転送系を活性化させ、PCI後の再狭窄や動脈硬化性心血管イベントを防御する