

アポリポ蛋白 B-48(apoB-48)とは

増田大作 (Daisaku Masuda, MD, PhD)

りんくう総合医療センター 循環器内科

日本動脈硬化学会 医療保険委員会

※下記は、2026年1月23日の日本動脈硬化学会医療保険委員会 Web 講演会の内容を解説したものです。

従来、多くの疫学研究により空腹時血清トリグリセライド(TG)高値は動脈硬化性疾患のリスク上昇と関連することが示されてきた。しかし、空腹時 TG 値は食事の脂質含有量や総カロリーで容易に変動する、著明な高 TG 血症が必ずしも動脈硬化惹起的でない、逆に軽度の TG 値の上昇であったとしても耐糖能異常患者やメタボリックシンドローム患者ではリスクが高いなど、サロゲートマーカーとしては限界がある。また、空腹時 TG 値は直近の食事内容により変動しやすく、また現代人の日常生活の大部分は非空腹時状態にある。近年の大規模なコホート研究およびメンデルランダム化解析の結果、非空腹時(随時)TG 値が空腹時値以上に強く、かつ独立して心血管イベントの発症リスクと相関することが確立されている¹⁾。この背景には、TG リッチリポ蛋白(TRL)とその代謝産物であるレムナントリポ蛋白の蓄積が深く関与している。レムナントは、小腸由来のカイロミクロンや肝臓由来の VLDL がリポ蛋白リパーゼ(LPL)による加水分解を受ける過程で形成される。これらの粒子は血管壁に直接浸潤し、マクロファージに取り込まれて泡沫化を誘導する直接的な動脈硬化惹起性を有する¹⁾。さらに、耐糖能異常やメタボリックシンドロームにおいては、TRL の停滞を介して CETP 活性が亢進し、LDL 粒子の中性脂肪化が進む。これが肝リパーゼ等により加水分解されることで、より動脈硬化惹起性の高い small dense LDL の形成を促進し、同時に HDL 粒子の異化を早めることで低 HDL-C 血症を惹起する。このように、レムナントを核とした脂質代謝異常の存在が、動脈硬化性疾患の発生進展に中心的な役割を果たすことが判明している。

アポリポ蛋白 B-48(apoB-48)は小腸でのカイロミクロン形成の核であり、カイロミクロンレムナントとなり肝臓に取り込まれるまで1粒子に1個保持される。カイロミクロンレムナントの増加は食後高 TG 血症における心血管イベント発症の一因であると示唆されており、酸化 LDL や VLDL レムナントと同様に様々な

経路を介して動脈硬化プラークの形成に関与している²⁾。しかし、従来のアポ蛋白測定・超遠心法・核磁気共鳴分光法・クロマトグラフィー法などでは肝臓由来の VLDL レムナントと独立して評価できなかった。このことから、我々は apoB-48 濃度測定系を世界に先駆けて開発し定量評価に成功した (ELISA 法及び CLEIA 法)³⁾。我々は健康診断での健常例や様々な疾患を有する症例において apoB-48 濃度を測定し、疾患との関連性を検討した²⁾。

- 健常例による検討では、空腹時 apoB-48 値の基準値上限は 5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と判明したが、apoB などに比較すると 100~200 分の1程度である²⁾。
- 健康診断受診者の他の脂質データと比較すると、空腹時 apoB-48 値は脂質異常症の疾患数の存在やメタボリックシンドロームにおけるリスクの重複に比例して濃度が上昇する²⁾。
- 脂肪食負荷後、TG 同様に apoB-48 値も増加し、高脂肪食であればなおさら上昇する。空腹時 apoB-48 値は食後 TG 値上昇の総和と正相関することから、食後高脂血症のスクリーニングマーカーとなりうる³⁾。
- また、apoE 異常によりレムナントが蓄積する III 型高脂血症では、空腹時アポ B-48/TG 比が治療介入前後いずれにおいても有意に高値であり簡便なスクリーニングマーカーとなりうる⁴⁾。
- 空腹時 apoB-48 濃度はタンパク尿の出現と相関し eGFR 値と逆相関し、慢性腎臓病(CKD)の病期の進行により増加することから CKD における動脈硬化リスクの増加にカイロミクロンレムナントの関与が示唆される⁵⁾。
- 空腹時 apoB-48 値と頸動脈内膜中膜複合体の肥厚度は TG 値が基準値以下($100 < \text{TG} \leq 150 \text{mg}/\text{dl}$)であっても有意な正相関を示すことから、TG 値正常集団の潜在的な動脈硬化リスクを示唆する結果であった⁶⁾。
- フィブラート⁷⁾、オメガ 3 脂肪酸、選択的 PPAR α 刺激薬(SPPARM α)⁸⁾、エゼチミブ⁹⁾、DPP4 阻害薬¹⁰⁾の投薬により空腹時 apoB-48 濃度は有意に低下しており、これらの治療薬はカイロミクロンレムナントの産生を抑制し動脈硬化性疾患発症リスクを低下させていることが判明した。
- 空腹時 apoB-48 値は 75%以上の有意な冠動脈狭窄を有する群において年齢・性別・BMI を一致させた狭窄を有しない群より有意に高かった¹¹⁾。空腹時 apoB-48 高値は他の冠危険因子と比較して最も強力な独立した冠危険因子であり、これらの危険因子との並存により有意狭窄の有所見率が上昇

した。

- スタチン治療を受けている慢性 CAD 患者 (n=138) と新規発症 CAD 患者 (n=50, p<0.02) は CAD のない患者 (n=71, p<0.001) より apoB-48 値が高値であり (p<0.001)、多変量ロジスティック回帰分析で apoB-48 値が冠動脈疾患リスクの独立した予測因子であることが示され、先行 PCI 後の CAD 病変の進行患者で apoB-48 値が著しく上昇したことから、二次予防における新たな病変の進行を予測する可能性が示唆された¹²⁾。
- さらに、アポ B-48 濃度とアテローム性脳梗塞症例とのケースコントロール研究においても、これら動脈硬化による脳梗塞症例ではアポ B-48 濃度が有意に高値であった¹³⁾。
- 冠動脈疾患 (CAD) の検出能において、従来用いられている足首血圧指数 (ABI) よりも CAD 検出の感度が高く (48.2% vs 16.7%)、特に糖尿病や脂質異常症を合併し、LDL-C が低値にコントロールされている高リスク患者において、残余リスクの重要な指標となることが示された¹⁴⁾。

これらのことから、空腹時 apoB-48 濃度測定はレムナントによる動脈硬化惹起性の定量的評価に極めて有用であり、動脈硬化性疾患ハイリスク者のスクリーニングにおいて重要である。また、レムナント産生の抑制を念頭に置いた治療介入により空腹時 apoB-48 は低下することから、現在までそして今後開発される治療薬の心血管イベントリスクに対する治療介入効果の推測にも有用であると思われる。apoB-48 濃度測定を用いた動脈硬化惹起性の背景となるリポタンパク代謝異常の評価が、日常臨床においても普及することが期待される。

引用文献

1. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(2):95-109.
2. Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takihara K, et al. Reference interval for the apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(6):618-27.
3. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, et al. Fasting serum apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(12):1062-70.
4. Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, et al. Apolipoprotein B-

- 48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(9):862-71.
5. Okubo M, Hanada H, Matsui M, Hidaka Y, Masuda D, Sakata Y, et al. Serum apolipoprotein B-48 concentration is associated with a reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(9):974-82.
 6. Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oya T, Monden Y, et al. Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):226-32.
 7. Oikawa S, Yamashita S, Nakaya N, Sasaki J, Kono S, Investigators EoFaECToLES. Efficacy and Safety of Long-term Coadministration of Fenofibrate and Ezetimibe in Patients with Combined Hyperlipidemia: Results of the EFECTL Study. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(1):77-94.
 8. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis.* 2016;249:36-43.
 9. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Sandoval JC, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):689-98.
 10. Masuda D, Kobayashi T, Sairyu M, Hanada H, Ohama T, Koseki M, et al. Effects of a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (GLORIA Trial). *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(6):512-20.
 11. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(9):992-9.
 12. Mori K, Ishida T, Yasuda T, Monguchi T, Sasaki M, Kondo K, et al. Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2013;421:51-6.
 13. Tian J, Chen H, Liu P, Wang C, Chen Y. Fasting apolipoprotein B48 is associated with large artery atherosclerotic stroke: a case-control study. *Sci Rep.* 2019;9(1):3729.

14. Mori K, Monobe A, Okuma S, Ishida T. Apolipoprotein B48 as a Marker of Residual Coronary Risk: Diagnostic Insights from a Comparative Analysis with Ankle-Brachial Index. *Kobe J Med Sci.* 2025;71(3):E110-E23.