

LDLの位置づけ

朔 啓二郎

要 旨：メタボリックシンドロームはLDL単独で成り立った病態と最終フェノタイプ(心血管疾患)が同一でも、起源が異なる。LDLはさまざまな方法によりいくつかに亜分画されるが、リポ蛋白亜分画の動態解析から、メタボリックシンドロームにおけるLDLの代謝様式をまず明確にしておきたい。また、メタボリックシンドロームと直接あるいは間接的に関連するいくつかのバイオマーカーとLDLの関係から、メタボリックシンドロームでのLDLの位置づけを考察したい。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 465-473)

Key words: metabolic syndrome, low density lipoprotein, capillary isotachopheresis, lipoprotein kinetics

はじめに

高LDL(low density lipoprotein)C血症はその発症機序・病態・レセプター遺伝子の変異や治療薬の作用機序に至るまで、確固とした基礎的・実験的データと多くの大規模臨床試験のエビデンスにサポートされ、積極的に介入すべき病態であり、概念的にはむしろ征服されつつある疾患として捉えられている。次の標的は、中性脂肪を低下させ、HDL(high density lipoprotein)Cをいかに増加させるかである。高中性脂肪血症、低HDL-C血症は、メタボリックシンドロームの診断基準の1つとしても重要であり、内臓肥満、糖代謝異常、高血圧と共通あるいは相互乗り入れする病態群を形成するため、LDL単独で成り立った病態と最終フェノタイプ(心血管疾患)が同一でも起源は異なる(Fig. 1)。LDLは一般に密度勾配超遠心法やグラディエントゲル電気泳動法によりいくつもの亜分画されるが、ステーブルアイソトープ等を用いたリポ蛋白亜分画の動態解析から、メタボリックシンドロームにおけるLDLの代謝様式をまず明確にしておきたい。また、メタボリックシンドロームと直接あるいは間接的に関連するいくつかのバイオマーカーとLDLの関係から、メタボリックシンドロームでのLDLの位置づけを考察したい。

メタボリックシンドロームのLDL代謝回転様式

リポ蛋白代謝回転、つまりカイネティックスタディから脂質異常症の機序を洞察することができ、それは治療法の開発にもつながる。たとえば、脂質異常症の原因解明として、リポ蛋白の産生(合成率)・分泌、リポ蛋白間の転送、分画異化率等の増減を明らかにする方法である。ステーブルアイソトープ等を用いたトレーサー実験とコンパートメントモデル解析、つまりアポ蛋白のアミノ酸プレカーサー分子の分布から代謝様式が算出される^{1,2)}。カイネティックスタディでは、平衡状態下の絶対合成率(合成率または分泌)は絶対異化率に等しく、分画異化率はfractional catabolic rate(FCR)として表現する³⁾。VLDL(very low density lipoprotein)、LDLの合成率は年齢とともに増加し、FCRは年齢とともに低下する⁴⁾。女性は男性に比較して、これらリポ蛋白の合成率は低く、FCRは高い。食事や薬剤によるインターベンションの結果、高炭水化物食・低脂肪食は、小型VLDLを大型VLDLにし、VLDLからLDLへの変換は少なくなる。VLDLにもVLDL₁、VLDL₂の2分画があるが、どちらの分画においても中性脂肪とアポBの産生は関連し、お互いがVLDLの代謝を統括することになる。インスリン抵抗性や高血糖は肝におけるVLDL(VLDL₂ではない)の産

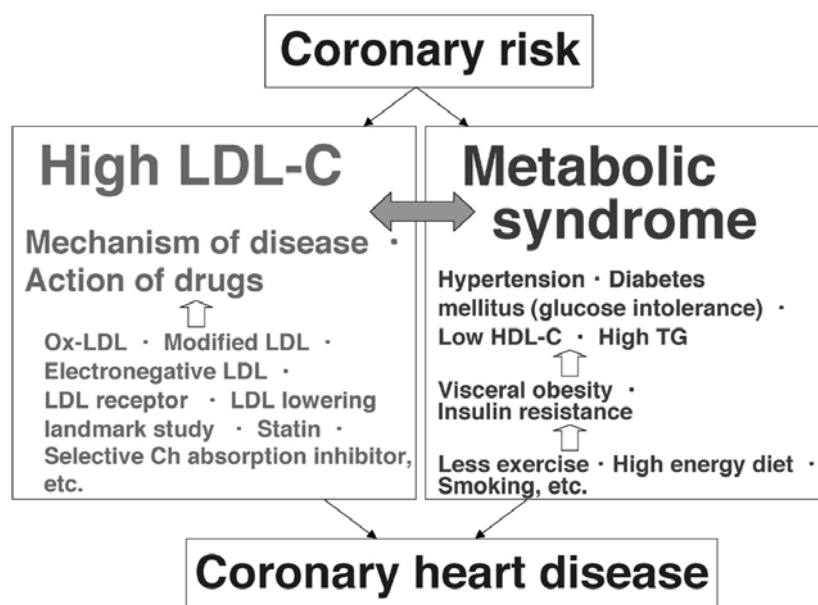


Figure 1 Coronary risk.

生亢進と関連することから，VLDL₁，VLDL₂の産生プロセスは異なっている^{1,2,5}。Table 1 に各病態ごとのリポ蛋白カイネティックスタディのレビュー(Parhoferらによる²⁾)を示すが，メタボリックシンドロームの場合，VLDL₁，VLDL₂のアポBの産生亢進は健常者の1.5倍程度，IDL(intermediate density lipoprotein)，LDLアポBのFCRは，それぞれ健常者の70%，63%程度であり，動脈硬化促進的パターンを示す。ちなみに，LDL受容体欠損の家族性高コレステロール患者ホモ接合体のLDLアポBのFCRはコントロールの29～39%で，LDLアポBの合成率は103～330%と亢進，III型高脂血症(dysbetalipoproteinemia)患者ではIDLのFCRが極端に24%と低下しIDLからLDLへの変換がうまくいかない。

さて，これらの代謝には，アディポネクチン，インスリン抵抗性のみならず，遺伝子も関与し，アポE，CETP(cholesteryl ester transfer protein)，最近では腸管での脂質吸収に重要なABCG8の遺伝子多型がVLDLアポB，LDLアポBの産生亢進と関連するなどの報告がある⁶⁾。したがってエゼチマイブなどの選択的コレステロール吸収阻害薬の使用はさらに複雑なLDL代謝様式を形成する可能性がある。スタチンとの関連でみると，アトルバスタチンはアポB含有リポ蛋白のFCRの亢進を誘導したが，LDLアポBの分泌(合成率)に影響しな

かった⁷⁾。この理由として，アトルバスタチンにより腸管でのコレステロール吸収がかえって増加し，肝への供給が増える結果，肝からのLDLアポBの分泌は影響がなかったと考えられている。また，アトルバスタチンはアポC-III濃度を下げLPL活性を上げるため，VLDLアポBはLDLアポBに変換され，LDLアポB濃度は変化しなかった⁸⁾。最近では，スタチンの効果は治療前のフェノタイプ，つまりアポB含有リポ蛋白のFCRが低い群ではそれを増加させ，正常のアポB含有リポ蛋白のFCR群には，まずアポBの合成率を低下させるという。メタボリックシンドロームは，インスリン抵抗性，また大量のFFA(free fatty acid)を肝臓に流入しVLDLアポBの産生・分泌を増やすため，たとえ高用量スタチンの使用でもVLDL分泌の低下は期待できない。このように，リポ蛋白代謝は動的なネットワークで平衡状態を保っているが，内臓脂肪蓄積を上流に掲げるメタボリックシンドロームはさらに複雑な状況をつくる。

メタボリックシンドロームと高LDL-C血症は完全に独立したクリニカルエンティティーか

動脈硬化は，脂質をはじめとするさまざまな因子により血管内皮細胞が傷害され活性化することにより惹起されるが，そのプロセスにLDLの酸化や炎症反応の

Table 1 Metabolic parameters of apo B in different conditions

Condition	VLDL ₁ -PR	VLDL ₂ -PR	VLDL ₁ -FCR	VLDL ₂ -FCR	IDL-PR	IDL-FCR	LDL-PR	LDL-FCR
Normolipidemia	13 ± 10 mg/kg/d	8.3 ± 10 mg/kg/d	18 ± 8.8/d	11 ± 4.7/d	11 ± 8.8 mg/kg/d	13 ± 7.7/d	12 ± 3.4 mg/kg/d	0.46 ± 0.12/d
Homozygous FH null-receptor	156%	168%	71%	81%	156%	60%	137–330%*	30–39%*
Homozygous FH defect receptor	75%	60%	64%	65%	101%	100%	103%	29%*
Metabolic syndrome	152–164%* 152%*	150%*	60–85%* 63%*	87%	88%	70%*	76%	63%*
Dysbeta-lipoproteinemia	67%*		30%*		119%	24%	66%*	126%*

Values in normolipidemic subjects are mean values from a recently published meta-analysis. Percent values are calculated using control subjects as the denominator. *: significantly differences compared to controls. Based on reference 2.

重要性が指摘されている。下記に示すさまざまなバイオマーカーとLDLの関係から、メタボリックシンドロームにおけるLDLの位置づけを考えたい。なぜなら肥満はLDL代謝に影響するし、逆に内臓肥満のないハイリスク患者の抽出も臨床では重要なポイントになるからである。

(1) 酸化LDL

酸化プロセスは生命体にとって大変重要かつ危険なものである。動脈硬化の初期病変は酸化LDLにより惹起されるように、酸化ストレスは冠動脈硬化症進展および不安定プラークの破綻と関連し、種々の冠危険因子の原因と結果に関与する。LDLの酸化は原則的には血管壁内で生じ、さまざまな炎症プロセスを介し動脈硬化形成に移行する。酸化LDLは多くの傷害血管で見られるが、ヒト頸動脈、冠動脈、特に不安定なプラークにはこれらの蓄積が多い^{9,10)}。酸化LDLはLDL粒子中の蛋白やさまざまな脂質に化学的・免疫的修飾がされたものの総称である。測定法においては、現在いくつかのELISAsキットがあるが、DLH3はLDLの酸化phosphatidylcholine epitopesを認識、4E6抗体は銅による酸化LDLとmalondialdehyde-LDLに結合し、E06抗体は酸化phosphorylcholineグループと反応する。最近、臨床の場において、酸化LDL高値が頸動脈内膜・中膜複合体厚(IMT)、メタボリックシンドローム、small dense LDL、冠動脈や前腕動脈の内皮機能に関連し、LDLアフェレーシス後の酸化LDLの低下が内皮機能改善に関連するとの報告が出てきた。血漿酸化LDL-DLH3値は、

CAD(coronary artery disease)患者で高値を示し、ROC (receiver operating characteristic) 曲線解析では他の脂質パラメータと比較しても酸化LDLのほうが診断価値が高い¹¹⁾。急性冠症候群においても明らかに酸化LDLが高い。プラークの破綻によって、酸化LDLは血中で増加し、下がるというパターンを呈している。PCI(percutaneous coronary intervention) 直後にも同じように一過性の上昇を認め、6 時間後にはベースラインに戻る。つまり処置したプラークからの酸化LDLの流出がある。酸化LDL(mAb-4E6)がメタボリックシンドロームを有する閉経後の女性で高く、リスクの重合によりさらに高くなる報告もある¹²⁾。多重分析では、LDL-Cではなく、LDLアポBや中性脂肪が酸化LDL値を予知する因子になる。酸化LDLと冠動脈疾患の関連において、HDL-C値がいかに影響を与えるかをみた著者らの257名を対象としたケースコントロールスタディからは、LDL-C値や酸化LDL(DLH3)は両群間に差はなかったが、HDL-C高値群において酸化LDLの高値が男性のCAD発症に関与するデータを得た(Fig. 2)¹³⁾。したがって酸化LDLはLDL-Cのみならず、TG(triglyceride)、HDL、VLDLアポB、LDLアポBなどメタボリックシンドロームの診断要素と深く関与し、新しいバイオマーカーとしての位置づけになりうる。

(2) small dense LDL

大量の脂肪酸の肝臓への流入は大型のVLDL₁を産生する。前述したように、メタボリックシンドロームの

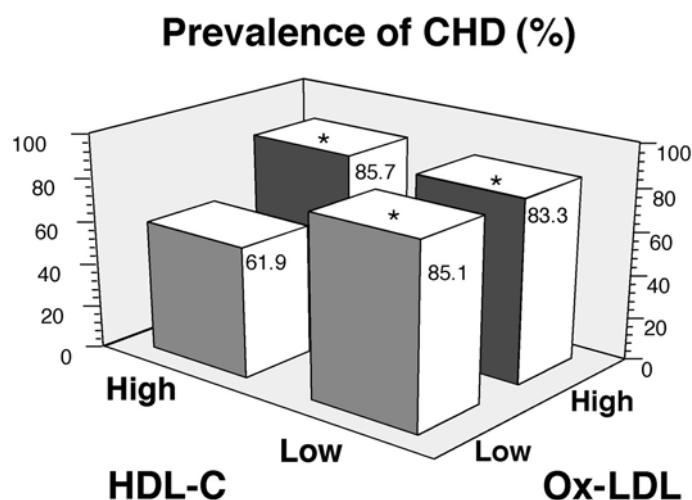


Figure 2 Prevalence of CHD for each combination of Ox-LDL level and HDL-C level.

上流にある内臓脂肪のリポリシスの亢進により大量のFFAの流入が生じる。大型のリポ蛋白は血管壁への進入やdiffusionは少なくなるが、血管内皮に存在するLPL (lipoprotein lipase) により水解されサイズを小型化する。TG豊富リポ蛋白が循環血中に増えると、CETPによるCEのネットの転送が増えるためHDLはTG豊富になり、循環血中で短命 (HDLのFCRが亢進) になり、HDL-C, アポA-Iが低下する。同様の機序でVLDLはCEリッチになり、LDLはTGリッチになりLPLからの代謝をさらに受け、CEをはずしアポB豊富な小型LDLになる。LDLのサイズの小型化はメタボリックな状況を反映している。つまり、インスリン抵抗性であったり、TGトランスが悪化し、TG, VLDL, IDL, アポBが増加する。実験データからsmall dense LDLは易酸化性、受容体との結合率の低下、荷電の変化を導き、独立した危険因子となる。肥満、血液透析、糖尿病、慢性腎不全、喫煙、各種酸化ストレスがLDLの量的変化ではなく、LDLの質的变化を引き起こし、メタボリックシンドロームのフェノタイプになる。

(3) 陰性荷電LDL

血液中に酸化LDL・糖化LDLなどを含む変性LDLが存在する。これらの変性LDLは陰性荷電 (negative charge) を有するという共通の特性を持つ。著者らはこの特性を利用したキャピラリー等速電気泳動 (capillary

isotachopheresis: cITP) 法による血中における動脈硬化性のLDL亜分画を定量する方法とその意義を検討してきた。血漿サンプルをNBD-ceramideで染色し、アミノ酸ミックスを加えた後、leading bufferとterminating bufferの間に注入することによりリポ蛋白亜分画をBeckman (Coulter社製) のP/ACEシステムMDQを用いて分離・測定する方法である (Fig. 3)。ヒト血漿リポ蛋白はcITP法によって3つのHDL分画、2つのTG豊富リポ蛋白分画 (chylomicron/remnant分画とVLDL/IDL分画)、2つのLDL分画に分離した¹⁴⁾。cITP HDL分画はアポ蛋白B除去血漿 (HDL分画) を分析することにより、またcITP LDL分画は超遠心により分離したLDLをアポ蛋白B除去血漿に加えて分析することによって確認した。cITP法によりLDLはmodified (first migrating) LDL (fLDL) とnative (slow migrating) LDL (sLDL) 亜分画に分離される。cITP fLDLとsLDL下の面積はそれぞれLDLの蛋白量と比例していた。超遠心により分離したLDLをCu²⁺により酸化させた後、HDL分画と混和しcITP分析をすることによって酸化によるcITP LDL亜分画分布の変化を観察すると、cITP sLDL分画が減少し、cITP fLDL分画が増加した。つまり、sLDL分画は酸化過程にfLDLに変換された¹⁵⁾。このことは、体内に存在する酸化LDLをcITP fLDLとして測定できることを示した。Fig. 4からわかるように、cITP fLDL分画はsmall dense LDLを多く含む分画であり、 β VLDLまでも含む。cITP fLDLと

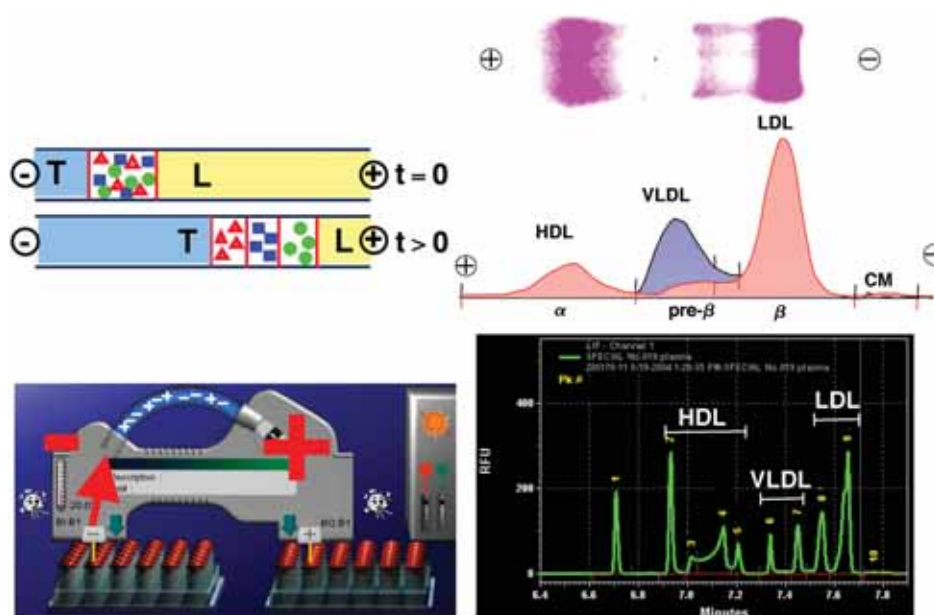


Figure 3 Analysis of lipoprotein subfractions by capillary isotachopheresis (cITP).

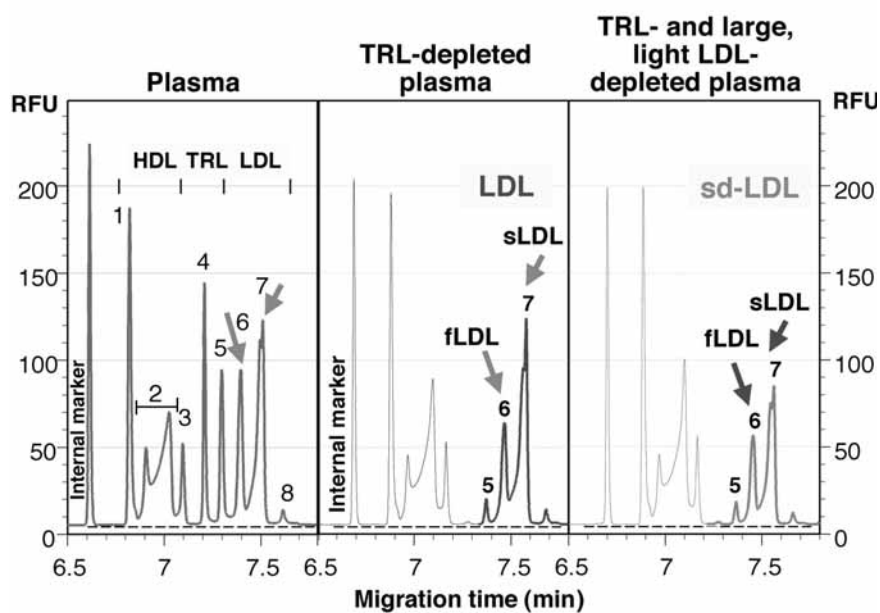


Figure 4 cITP fast-migrating LDL (fLDL) and slow-migrating LDL (sLDL).
sd-LDL: small dense LDL

心臓病危険因子およびIMTとの関連を検討したが、LDL-Cが高値でcITP fLDLが高値のときIMTが有意に厚くなる結果を得た (Fig. 5)⁶⁾。cITP fLDLは、HOMA (homeostasis model assessment) インスリン指数と正相

関、男性においてアディポネクチンと逆相関したことから、メタボリックシンドロームの診断要素と深く関与するLDL亜分画で、強力な冠疾患のバイオマーカーと考えている。

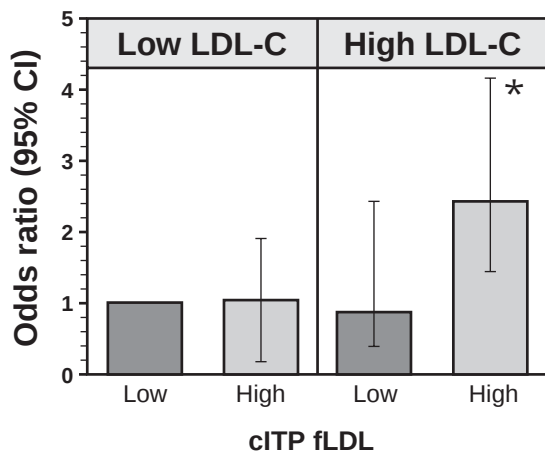


Figure 5 Age-adjusted odds ratios [95% confidence interval (CI)] for a high carotid-artery intima-media thickness (CA-IMT) in each combination of LDL-C level and cITP fLDL level (low-LDL-C-low-fLDL, low-LDL-C-high fLDL, high-LDL-C-low-fLDL, and high-LDL-C-high-fLDL groups).

*: $p < 0.01$, as assessed by a multiple logistic regression analysis.

(4) イソプロスタン

F2イソプロスタン(iPs)はアラキドン酸が活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)から攻撃を受けて非酵素的に生成される複数の酸化生成物である。iPF2 α -III(8-iso-PGF2 α)は化学的に安定であり、新規生体内酸化ストレスマーカーとして確立されている。さて、F2-iPsの分析法としてGC/MS(gas chromatography/mass spectrometry)法はゴールドスタンダードとされている。しかし、前処理として、2回の固相抽出や、TLC処理、さらに誘導化が必要であり、分析まで煩雑な操作と時間を要する。最近、8-iso-PGF2 α (iPF2 α -III)のイムノアッセイキットが市販され、臨床に使用されるようになったが、他のiPsと交差性の問題が指摘され、iPsの一斉分析が必要である。F2-iPsは高コレステロール血症患者、PCIや急性心筋梗塞時の血栓溶解や再還流時の冠静脈洞、尿中に増加している。尿中F2-iPsは血漿LDL-C濃度との間に相関関係があるが、心臓病の疫学的データや予後に関するデータがないため今後の研究が待たれる。

(5) high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

生体の状態(炎症の程度)を把握するのに非常に良い指標である。また、動脈硬化性心血管疾患を持つ患者では、健常者に比べてCRPが高値である。LDL-Cで層

別しても同様にCRPが高くなるにつれリスクは増大するが、イベントフリー生存率では、hs-CRP高値、LDL-C低値群のほうが、hs-CRP低値、LDL-C高値群に比べ良くない。PROVE IT-TIMI22の結果からは、スタチン使用によりhs-CRP低下はLDL-C同様の効果があること、LDL-Cが70mg/dl未満、hs-CRPが2mg/l未満が最高の生存を示したのである¹⁷⁾。スタチンは一般に15%CRPを低下させる。hs-CRPは測定が簡単なものであるが、単独で心血管病のイベントや動脈硬化のマーカーになるか否かに関しては、多数の対象で検討したPROCAM、INTERHEART studyのデータではサポートされていない。バイスタンダーなのか、原因的カルプリットなのかはいまだ結論は出ていない。現在進行中のThe JUPITER trialがあるが、これはロスバスタチン20mg/dayをLDL-C < 130mg/dlでCRPが高値の症例に投与しイベント発症をみるものである。もし、ポジティブに出るなら、予防的なスタチン使用が加速されると思われる。最近、CRP自体の生体に及ぼす効果がわかってきた。Griselliらは、冠動脈や大脳動脈を結紮したラットモデルにおいて、CRP自体が心筋や脳の梗塞範囲を拡大していたことを報告した¹⁸⁾。さらに興味深いことは、CRPの特異的な阻害剤[1,6-ビス(ホスホコリン)-ヘキサンを開発し、その効果を実証した点である。それは、急性心筋梗塞発症ラットモデルにこの阻害剤を投与すると、精製したCRPの投与によって引き起こされる梗塞範囲拡大や心機能障害を有意に抑制していたとの報告で、CRPの活性を阻害することが心血管疾患治療のターゲットとなりうる可能性が示された¹⁹⁾。メタボリックシンドロームは高CRP血症を呈し、多重回帰分析では、BMI、腹囲、空腹時血糖はCRPと独立して関連を認めている。

(6) Lp(a)

Lp(a)はアポ(a)がSS結合でLDLのアポBに結合している。アポ(a)はクリングルIVとクリングルVからなるプラスミノーゲン類似構造を持ち、以前はpro-thrombotic効果を有するとされていた。Lp(a)値は遺伝的にアポ(a)のサイズポリモルフィズムによって規定されている。コントロールと心筋梗塞患者の2群を用いたケースコントロールスタディから、Lp(a)はアポ(a)サイズポリモルフィズム、メタボリックシンドロームの要素に独立して心筋梗塞の予測因子になりうる²⁰⁾。

Table 2 Event reduction in statin trials in subgroups of patients with metabolic syndrome

Trial	Drug	Patients (n)	Patients with MetS (n)	Relative risk reduction (no MetS) (%)	Relative risk reduction (MetS) (%)
WOSCOPS	Pravastatin	6,447	1,691	31	27 (NS)
ASCOT-LLA	Atorvastatin	10,305	3,926	44	23 (NS)
PREVEND	Pravastatin	864	286	+32 (NS)	61
AFCAPS/ TexCAPS	Lovastatin	6,605	3,196	37	41
4S	Simvastatin	3,933	893	24	31

MetS: metabolic syndrome, NS: not significant. Based on reference 21.

メタボリックシンドロームの有無における LDL-C低下の意義

メタボリックシンドロームの有無における LDL-C 低下の意義を過去のスタチンを用いた臨床研究からまとめてみた (Table 2)²¹⁾。WOSCOPS (プラバスタチンを用いた) では心血管イベントのリスク予想は代謝異常の重積に従い増加しているが、メタボリックシンドロームの有無により相対リスクの低下は認められなかった。ASCOT-LLA (アトルバスタチンを用いた) も同様であった。PREVEND 試験 (プラバスタチンを用いた) のサブ解析で、は微量アルブミン尿とメタボリックシンドロームは 61% の相対リスクの低下をみたが、一定したものではない。AFCAPS/TexCAPS での急性心イベントの発生の相対リスクの低下はメタボリックシンドロームで 41%、非メタボリックシンドローム群や糖尿病患者群で 37% とロバスタチン投与で大きな違いはなかった。4S (シンバスタチンを用いた) では、LDL-C 単独高値群より、三脂質異常症 (つまり、LDL-C 高値、TG 高値、HDL-C 低値合併群) の方において、相対リスクおよび絶対リスクの低下がみられ、メタボリックシンドローム群の方が相対リスクの低下および NNT (number needed to treat (34 vs 63)) の低下がみられた。したがって、メタボリックシンドロームにおける LDL の位置づけは、HDL および TG 代謝との関連においても考える必要がある。

HDL 代謝と TG 代謝からみた LDL の位置づけ

肥満でインスリン抵抗性がある症例の HDL カイネティックスタディからアポ A-I の合成率と FCR がともに増加するという。メタボリックシンドロームでは、

CETP 活性が高く、中性脂肪豊富になった HDL 粒子が血中から早く代謝される^{3, 22)}。また、アポ A-I の増加は高インスリン血症がアポ A-I の発現に関与していると思われる。しかし、メタボリックシンドロームの背景によってもずいぶん異なる。著者らによるラジオトレーサーを用いた HDL カイネティックスタディからは、高中性脂肪血症患者のアポ A-I とアポ A-II FCR は、減量後低下した³⁾。最近、肥満やインスリン抵抗性と独立して、アディポネクチンとアポ A-I FCR の間には負の相関があることが報告され、アディポネクチンは直接的に HDL の FCR に関与する可能性まで示唆された²³⁾。HDL には抗アポトーシス作用、血管弛緩保護作用、抗凝固作用、細胞接着抑制作用、抗炎症・酸化作用、また、血管新生作用等、スタチン同様の多面的作用があるが²⁴⁾、LDL 特に酸化 LDL は HDL の多面的作用を相殺する。しかしながら健常者では、血漿酸化 LDL レベルは HDL-C と相関しない。それでは、HDL-C 値を増加させる CETP 阻害薬前後での HDL 組成の変化を観察すると、大型 HDL 粒子の形成は、HDL 分画の PAFF-AH, paraoxonase を増加させ、さらに抗炎症的に働き、LDL-C も低下させた²⁵⁾。ヒトに CETP 阻害薬 トルセトラピブを投与すると、HDL-C が著明に増加するが、本剤はアポ A-I の FCR を低下して HDL-C 増加に働く²⁶⁾。CETP 阻害薬 JT-705 をウサギに大量投与した実験では、アポ A-I の FCR には影響せず、アポ A-I の合成率を増加させた²⁷⁾。これはヒトとウサギのリポ蛋白代謝の違いや薬物投与量による影響と考えられる。最近、トルセトラピブを用いたアポ B-100 の代謝実験が報告されたが、トルセトラピブを単独投与するとアポ B-100 のクリアランスを促進するが、アトルバスタチンと併用すると IDL および LDL B-100 の合成率が低下する²⁸⁾。いずれの場合も、ア

ボB-100の体内総量の低下がみられるため、動脈硬化に対し有効な薬物になるだろう。

おわりに

CETP阻害薬はHDL-C増加作用により、抗炎症・抗酸化作用をさらに増加し、LDLのカイネティックや質を変化させる。合成HDL、HDL類似ペプチドもHDL組成のみならず、LDLの組成(陰性荷電LDLを低下させ、native LDLを増加する)を抗動脈硬化的に変化させる。今後はLDL-C、TGを下げHDL-C値を増加させる、triple effectsを有する創薬が望まれる。さらに新しい動脈硬化治療戦略として、抗肥満薬、抗炎症薬の開発が加速されるが、メタボリックシンドロームにおけるLDLの位置づけは全体のリポ蛋白代謝をインテグレートする上で重要になる。

文 献

- 1) Chan DC, Barrett PH, Watts GF: Recent studies of lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome and related disorders. *Curr Opin Lipidol*, 2006, **17**: 28–36.
- 2) Parhofer KG, Barrett PH: What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetic studies. *J Lipid Res*, 2006, **47**: 1620–1630.
- 3) Saku K, Gartside PS, Hynd BA et al: Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest*, 1985, **75**: 1702–1712.
- 4) Marsh JB, Welty FK, Lichtenstein AH et al: Apolipoprotein B metabolism in humans: studies with stable isotope-labeled amino acid precursors. *Atherosclerosis*, 2002, **162**: 227–244.
- 5) Adiels M, Boren J, Caslake MJ et al: Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 1697–1703.
- 6) Chan DC, Watts GF, Barrett PH et al: ATP-binding cassette transporter G8 gene as a determinant of apolipoprotein B-100 kinetics in overweight men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 2188–2191.
- 7) Watts GF, Barrett PH, Ji J et al: Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2003, **52**: 803–811.
- 8) Chan DC, Watts GF, Mori TA et al: Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**: 429–436.
- 9) Ehara S, Ueda M, Naruko T et al: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, **103**: 1955–1960.
- 10) Nishi K, Itabe H, Uno M et al: Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1649–1654.
- 11) Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M et al: Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 2243–2247.
- 12) Lapointe A, Couillard C, Piche ME et al: Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 2006, in press.
- 13) Zhang B, Bai H, Liu R et al: Serum high-density lipoprotein-cholesterol levels modify the association between plasma levels of oxidatively modified low-density lipoprotein and coronary artery disease in men. *Metabolism*, 2004, **53**: 423–429.
- 14) Zhang B, Matsunaga A, Saku K et al: Associations among plasma lipoprotein subfractions as characterized by analytical capillary isotachopheresis, apolipoprotein E phenotype, Alzheimer disease, and mild cognitive impairment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: e144–146.
- 15) Zhang B, Kaneshi T, Ohta T et al: Relation between insulin resistance and fast-migrating LDL subfraction as characterized by capillary isotachopheresis. *J Lipid Res*, 2005, **46**: 2265–2277.
- 16) Zhang B, Maeda N, Okada K et al: Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery. *Atherosclerosis*, 2006, **187**: 205–212.
- 17) Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM: C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47** (8 Suppl): C19–31.
- 18) Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*, 1999, **190**: 1733–1740.
- 19) Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA et al: Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **440**: 1217–1221.
- 20) Saku K, Zhang B, Liu R et al: Associations among serum

- lipoprotein (a) levels, apolipoprotein (a) phenotypes, and myocardial infarction in patients with extremely low and high levels of serum lipoprotein (a). *Jpn Circ J*, 1999, **63**: 659–665.
- 21 Cignarella A, Bellosta S, Corsini A et al: Hypolipidemic therapy for the metabolic syndrome. *Pharmacol Res*, 2006, **53**: 492–500.
- 22 Saku K, Gartside PS, Hynd BA et al: Apolipoprotein AI and AII metabolism in patients with primary high-density lipoprotein deficiency associated with familial hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 1985, **34**: 754–764.
- 23 Verges B, Petit JM, Duvillard L et al: Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 1364–1369.
- 24 Miura S, Fujino M, Matsuo Y et al: High density lipoprotein-induced angiogenesis requires the activation of Ras/MAP kinase in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 802–808.
- 25 Zhang B, Fan P, Shimoji E et al: Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by JTT-705 increases apolipoprotein E-containing high-density lipoprotein and favorably affects the function and enzyme composition of high-density lipoprotein in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 1910–1915.
- 26 Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS et al: Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 1057–1064.
- 27 Shimoji E, Zhang B, Fan P et al: Inhibition of cholesteryl ester transfer protein increases serum apolipoprotein (apo) A-I levels by increasing the synthesis of apo A-I in rabbits. *Atherosclerosis*, 2004, **172**: 247–257.
- 28 Millar JS, Brousseau ME, Diffenderfer MR et al: Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib on apolipoprotein B100 metabolism in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 1350–1356.

The Role of LDL in the Metabolic Syndrome

Keijiro Saku

Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Key words: metabolic syndrome, low density lipoprotein, capillary isotachopheresis, lipoprotein kinetics

Recently, the Japanese Society of Medicine proposed a specific definition of the metabolic syndrome based on an increased waist circumference plus two risk factors from dyslipidemia, hypertension or dysglycemia. The metabolic syndrome is associated with an increased risk for the development of cardiovascular disease as well as type II diabetes. While LDL-C has been consistently confirmed to be a major risk factor for coronary heart disease, clinical trials on statin therapy have demonstrated that such therapy is beneficial to both cardiovascular morbidity and mortality, including patients without substantially elevated LDL-C and those with symptoms of metabolic syndrome. In this review, the role of LDL in the metabolic syndrome is discussed from the perspective of apo B-containing lipoprotein kinetics and related biomarkers of cardiovascular risk. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 465–473)