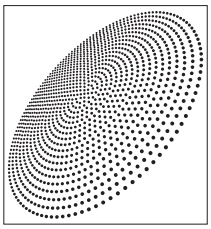
HDLの抗動脈硬化性とその評価法

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45127

臨床化学　45：000 − 000，2016



特集●Vol.45 No.1　動脈硬化症の分子メカニズム

HDLの抗動脈硬化性とその評価法

稲津明広[1)]　滝野　豊[2)]

はじめに～LDLとHDLの話

動脈硬化症の危険因子としてLDL(low density lipoprotein)，レムナント，リポタンパク(a)[Lp(a)]が知られているが，HDL(high density lipoprotein)の機能は多様であり，その本体は必ずしも明らかでない．コレステロール異化ができない血管を含む末梢組織からのコレステロール搬出のアクセプターとしてHDL粒子が働くが，これには複数の細胞膜トランスポーターが関与しており，HDLのサイズやアポタンパク組成による差異がある．炎症で増える血清アミロイドA(SAA)を含むHDLや大粒子HDL(apoE-rich HDL)は通常のapoA1主体のHDLとは機能が異なる可能性がある．また，HDLはアポタンパクや補体，脂質ヒドロペロキシドの貯留キャリアーとしての機能を有し，少なくとも血清脂質・リポタンパクの動脈硬化惹起性を調整する可能性のある因子50種類以上の脂質・タンパクからなる複合体である．

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia: FH)はLDL受容体(LDLR)欠損に基づく高LDL血症であり，高Lp(a)血症と低HDL血症を伴う．高トリグリセリド(TG)血症を伴う場合(IIb)は，高TG血症を伴わない場合のIIa型よりもその動脈硬化惹起性が高いと考えられている．FHヘテロ接合体においてはHDLからapoB含有リポタンパクへのコレステリルエステル(CE)転送およびコレステリルエステル転送タンパク(cholesteryl ester transfer protein: CETP)活性が高値であり，CETP活性がHDL-C/apoA-I比と逆相関し，逆に中間比重リポタンパク(IDL)-C/TGと正相関する．FHの表現型をIIaとIIbで比較すると，IIbのほうがHDLのTG-richであり，HDL-C/apoA1比が低い特徴がある．よって，CETP活性高値により，超低比重リポタンパク(VLDL)からHDLへのTGが転送され，HDLの高TG化とHDLの小粒子化がもたらされることから，特に高TG血症との関連でCETPは低HDL血症の促進因子となる．

リポタンパクの代謝回転研究からは，ホモ接合体FHでapoA1異化亢進とapoA1合成低下でHDL-Cが低下するが，一方，ヘテロ接合体ではapoA1の合成と異化がともに亢進している．apoA1の異化亢進のメカニズムとしてCETP活性の亢進とapoE-rich HDLによるapoEレセプターを介したHDLの異化亢進が示唆されている．FHのHDL組成の特徴はホスファチジルコリン(レシチン)が低く，HDLレセプターであるSR-BIおよびABCトランスポーターG1由来コレステロール流出に対するHDLアクセプター能が低く，HDLから肝細胞へのコレステロール供給能が低い．一方，preβHDLの高値とリン脂質転送タンパク(PLTP)活性の低下が報告されている[1)]．

1）金沢大学 保健学系 病態検査学講座
2）公立松任石川中央病院 医療技術部 検査室

特集5_稲津明広先生.indd 1　15/12/04 15:52

1. HDLと疾患連関

本邦において高頻度のCETP遺伝子変異・多型があり，遺伝性の高HDL血症の意義を考える上で重要である．我々はこれまで，FHにおける動脈硬化規定因子の研究を行ってきた．FHの冠動脈疾患（CAD）に及ぼす影響を冠動脈硬化指標Coronary Stenosis Index（CSI）で検討すると，107例のヘテロ接合体のCSIでは年齢，アキレス腱肥厚，HDL-Cが有意の規定因子であったが，CETP遺伝子型（イントロン14A, D442G）は直接CSIに影響しなかった．しかしながら，206例のヘテロ接合体性FHの多変量解析において，プロモーター多型-1337C>Tは近傍のTaqIBに関連した機能性ハプロタイプのマーカーSNPであるが，CETP高値に関連する-1337CCが冠動脈疾患有病のオッズ比2.0を示し，年齢，男性，高血圧，糖尿病とともに，有意な規定因子であった．

最近の報告ではCETP低値を示すD442Gは冠動脈疾患に予防効果を示す一方，このアレルは加齢黄斑変性症（ARMD）のリスクであると報告されている[2]．このことはARMDでHDL-apoEが増加することと一致する[3]．

コレステロール流出能（cholesterol efflux capacity: CEC）低下が独立した冠危険因子であること，ABCA1やABCG1の変異・多型が冠リスクであることが示唆されている[4]．CETP欠損の検討から期待される変化はHDL2増加によるSR-BIまたはABCG1依存性コレステロール流出の亢進作用である．しかしながら，CETP活性は，大粒子HDLからCE, PLの脂質転送を促し，preβHDLなどの小粒子HDL生成に働くために，CETP活性低下はマクロファージにおけるABCA1依存性CECに対するアクセプターの減少に作用する．

CETP阻害薬Anacetrapibでの詳細なLDLの検討からvery small LDLを除くVLDL-IDL-LDLは低下し[5]，これはホモ接合体性CETP欠損のリポタンパク泳動像の成績に一致するが，very small LDLの動脈硬化惹起性が否定できていない．CETP阻害薬ではHDL-C増加とLDL-CおよびLp(a)低下作用を認めるものの，ヒトにおける糞便解析ではステロールや胆汁酸の排泄亢進はなく，いわゆる身体全体ではコレステロールの逆転送は亢進していない．

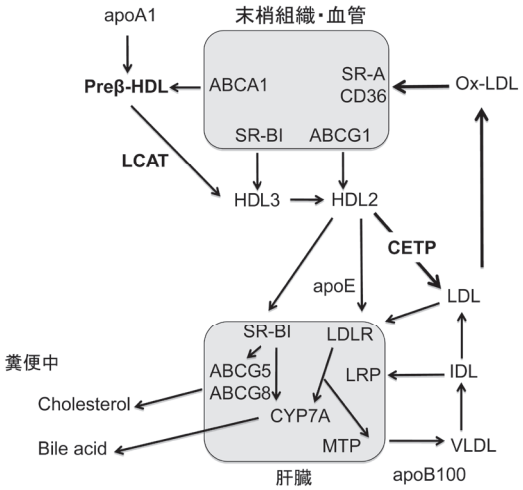


図1　HDL代謝の概略

末梢から肝臓へのコレステロール輸送はCETP・LDLを介したシャント経路があり，LDLの動脈硬化性について悪循環をもたらす．PreβHDL高値はHDL合成亢進とLCAT低下の二面性を反映する．

Acroleinは喫煙で生じる反応性アルデヒドであるが，HDLにおいてSR-BI依存性のコレステロール流出および取り込みの低下に関与している．糖尿病で増加する糖化産物とそのレセプターRAGEは，PPARγを抑制し，ABCG1を抑制することでコレステロール流出を抑える．また，糖尿病のHDLは，血管内皮細胞のSR-BI活性を抑制し，Aktキナーゼ活性を抑制させることで，eNOS活性やHO-1活性を抑制する[6]．

2. HDL構造と分類（図1）

HDLは，より大きく低比重のHDL2（HDL2b, HDL2a）とより小さく高比重のHDL3（HDL3a, HDL3b, HDL3c）に分けられる．HDL2bはapoA1とapoEに富んでおり，より抗動脈硬化作用を有するとされる．HDL3aはapoA1とapoA2に富んでおり，apoEは乏しい．ApoEはVLDLとHDLに結合・交換するプールとして存在する．

スフィンゴミエリン（SM）はスフィンゴミエリナーゼにより，セラミドとホスホリルコリンに水解する．ApoE量はリポタンパクのセラミ

特集5_稲津明広先生.indd 2　15/12/04 15:52

ド含有量と相関し，LDLレセプター関連タンパク（LRP）を介したマクロファージ泡沫化に寄与する[7]．

肝臓や骨格筋のSM・セラミドのバランスはインスリン感受性に関係する[8]．リポタンパクやサイトカインはスフィンゴ脂質合成を高めて，セラミドやSMに富んだリポタンパクを増加させ，動脈硬化惹起性を亢進させる．

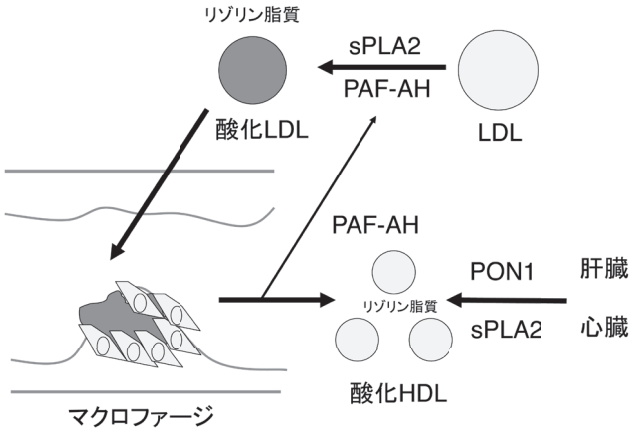


図2　リポタンパクに影響するホスホリパーゼ活性

パラオキソナーゼはHDLで抗酸化作用を示し，PAF-AHはLDLで酸化LDL形成に働く．

3. HDL機能測定の現状

構成アポタンパクとしてApoA1，apoA2，apoC2，apoC3，apoEが測定されているが，apoC1は測定されていないが，このアポタンパクもコレステロール アシル転移酵素（lecithin-cholesterol acyltransferase: LCAT）を活性化する．HDLは脂質ヒドロペロキシドの主な輸送体として機能している[9]．LDLで形成された酸化CEはCETPを介してHDLに転送され，HDLはLDLの酸化を抑制する[10]．酸化HDLの陰性荷電はアガロース電気泳動により定量できる．

3.1　PreβHDL

PreβHDL高値はHDL合成亢進とレシチン：LCATを介したHDL成熟化低下の両者を反映するため，HDL合成を特異的に反映するアッセイ法が求められている．

3.2　LCATとコレステロールエステル化率

血清のCERは内因性LCAT活性であり，それはLCATの最大活性の約20％程度である．一方，CETP活性は200 nmol/mL/hであるが，HDLからVLDLへの総CE転送活性は20～50 nmol/mL/hに過ぎない．しかしながら，食後VLDL増加がCE転送活性を促すアクセプターとして作用する[11]．

LCAT活性亢進はHDL-CEとなるが，さらにLDLへCEが転送されればLDL-C高値となるため，LCATの動脈硬化の惹起性はLDLの代謝に依存することになる．

3.3　コレステロール・リン脂質・エストロゲン輸送

CETP活性はCEとTGおよびリン脂質の転送を司る[12]．一方，血清リン脂質転送タンパクとしてPLTP活性があるが，これはCETPと異なり，VLDLからHDLへの総転送能に影響する．また，CETPはエストロゲンエステルの転送に関与する．また，PLTPはビタミンE転送に関与し，SR-BIはビタミンEの細胞内取り込みに関与する．

CETPと脂質総転送の方向性はCETPの内因性のインヒビターであるapoF，apoC1の値とLDLおよびHDLの細胞膜レセプターによる取り込みにより規定されている．ApoFはLDLにおける脂質転送を抑制する活性を有し，そのELISA法が報告されている[13]．

4. HDLの機能アッセイとして今後有用な指標

4.1　ホスホリパーゼ活性（図2）

リポタンパク関連ホスホリパーゼA2（lipoprotein-associated phospholipase A2）であるPAF-AHは，血小板活性化因子または短鎖リン脂質などをsn-2位で水解し，リゾPAFやリゾリン脂質を形成する．主にマクロファージが産生細胞であり，LDL，Lp（a），HDLに分布する[14]．本邦ではこの欠損症が一般人の4％と高率である．一方，カルシウム依存性のPLA2でPC, PEを水解する分泌型のsPLA2活性が知られている．この活性は肝臓Xレセプター（LXR）を抑制することでABCA1やG1依存性のコレステロール

特集5_稲津明広先生.indd 3　15/12/04 15:52

流出能を低下させ，HDL-PL含量を低下させることでCEC活性を減少させる[15]．

パラオキソナーゼ活性は，パラオキソンを水解することで生じる*p*-ニトロフェノールを405 nmでモニターして測定する．アリルエステラーゼ活性は，フェニル酢酸の水解を270nmでモニターして測定する．PON-1活性はコレステロール流出能と正相関し，主にHDL2分画に分布する．ゲル上でPON-1活性を評価したzymogramの検討では，PON-1はHDL2～HDL3に分布し，さらに一部はsdLDLに存在している[16]．

γ-thiobutyrolactoneを基質にするとPONのホモシステイン-チオラクトナーゼ活性が測定でき，2型糖尿病で低下している．LDLのリゾPCはPAF-AHと正相関し，ホモシステイン-チオラクトナーゼ活性とは逆相関している[17]．以上からパラオキソナーゼ活性低下とPAF-AH活性亢進は動脈硬化惹起性の指標となりえる．

4.2　コレステロール流出能（CEC）（図1）

細胞由来コレステロールを放射活性コレステロールで標識し，その培養液にアクセプターとしてapoBを除いた血清を加え，転送を放射活性で評価するものである．ABCA1依存性はJ774マクロファージを用いて，SR-BI依存性ではFu5AH肝細胞を用いる[18]．ABCG1由来はABCG1の安定発現細胞で行う．CEC亢進はHDL-Cよりも強く冠動脈疾患の発症を抑制する因子である可能性があり，測定法の簡便化が期待される[19]．

血清アミロイドA（SAA）は炎症でHDL中SAAが増加する[20]．SAAを有するHDLの特徴では，比重はHDL3と同等であるが，粒子サイズはHDL2と同様であり，SR-BIによるHDL取り込みを阻害する．HDLのコレステロール流出能はSAA-1, SAA-2値と逆相関し，それぞれのKOマウスでは流出能が高い[21]．

VLDLのみが増加するⅣ型高脂血症の冠リスクは一般にレムナント高値により説明されるが，必ずしもそのリスクは高くない．その説明としてⅣ型高脂血症で増加するpreβHDLの増加およびABCA1依存性コレステロール流出能の亢進が挙げられる[22]．

4.3　ApoL1抗原虫作用と細胞アポトーシス調節

ApoL1は，慢性腎臓病，アフリカ眠り病，トリパノゾーマ感染を抑制する[23]．apoL1はリソゾーム膜に挿入されてクロールイオン輸送に関与し，リソゾームの破裂を引き起こすことで抗原虫作用を発揮する．

4.4　ハプトグロビンとビタミンE，ユビキノン

ヘモグロビン依存性の酸化ストレスを抑える作用はハプトグロビン多型Hp1が高く，Hp2-2は酸化ストレスに弱い遺伝子型である．HDLにおけるヘモグロビンの集積による酸化HDLはコレステロール流出能が低下する．HpはCD163とHO-1との複合体形成により体液での抗酸化ストレスを制御する．ビタミンEはHp2-2においてHDL機能を亢進させるが，Hp2-1ではむしろ悪化させる[24]．さらに，ビタミンEはグルタチオンペルオキシダーゼ3をHp2-1症例で抑制するので，ビタミンEの薬理作用はHp遺伝子型との交互作用が示唆される．

HDL中のユビキノン（Coenzyme Q10）濃度はPON-1活性と正相関することが報告されており，抗酸化作用のマーカーとして有用である可能性がある[25]．

4.5　蛍光試薬による抗酸化能アッセイ

2,7-dichlorofluorescein diacetateを用いて，その酸化で生じる蛍光活性を抑制するHDL分画の程度を調べる方法が報告されたが（Ex 465/Em535 nm），近年ではその改良法としてRhodamine 123を用いたHDL添加による抗酸化能アッセイ系が報告されている[26]．その酸化誘導剤として2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide-dihydrochloride（AAPH）が使われている．Fluoresceinを用いる方法（Ex 493/Em515 nm）もあり，Oxygen Radical Absorbance Capacity（ORAC）と呼ばれている[27]．

4.6　ミエロペロキシダーゼ（MPO）活性

ミエロペロキシダーゼは白血球由来のヘムタンパクであり，パラオキソナーゼとHDLで複合体を形成しておりHDLの酸化状態を調整している[28]．

ヒトMPO抗体を固層化したプレートにデキストランMg沈殿で生成したHDL分画を添加し，捕らえられたMPO活性を測定する[29]．MPOは　apoA1, PON1の酸化に関与し，コレ

特集5_稲津明広先生.indd　4　　15/12/04　15:52

ステロール流出能やLCAT活性を抑制する[16,28]．ApoA1, A2のチロシン残基を酸化させるためapoA1:apoA2ヘテロダイマー形成を促進する作用があることが示唆されている[30]．

4.7　グルタチオンペルオキシダーゼ活性

グルタチオンペルオキシダーゼは，PCヒドロペロキシド（PC-OOH）をヒドロオキシドに変換する活性を有する．apoA1のチロシン残基を塩素化（chlorination）し，コレステロール流出を低下させる[31]．ホモシステインはグルタチオンペルオキシダーゼ活性を抑制する作用がある．ホモシステイン-チオラクトンはPON活性でホモシステインになるが，PON活性が低下するとタンパクのリジン残基のホモシステイン化に関与し，自己抗体の産生に寄与する可能性が指摘されている．また，HDLの脂質ヒドロペロキシドにより，apoA1およびapoA2のメチオニンスルホキシドが形成される[32]．

4.8　血管内皮細胞機能に及ぼす影響

HUVECを用いた培養細胞においてHDLを添加することでMCP-1発現量やAktキナーゼ活性化を測定する[6]．リン酸化抗体および総Akt抗体を用いてウエスタンブロットで検討することで，血管内皮細胞の抗アポトーシス能を評価できる．CETP欠損のHDL2がコントロールに比較してよりVCAM-1発現を抑制することが示されている[33]．

急性冠症候群におけるeNOS活性低下は炎症とともにHDL関連のPON-1, S1Pの低下が認められる．

試験管内eNOS活性は血管内皮細胞で[3H]-アルギニンをシトルリンに変換させる能力をHDL分画（PEG沈殿）とインキュベートして測定する[34]．

4.9　血漿鉄イオン還元能（Ferric reducing ability of plasma: FRAP）[35]

トリピリジルトリアジン鉄の還元を593 nmでモニターする．このFRAP活性はHDL3よりHDL2のほうで活性が高い．

4.10　抗血小板凝集と凝固能[36]

HDL2は抗血小板凝集抑制作用を有するが，それはapoE依存性のNOおよびcGMP亢進によると考えられている．HDLによる抗凝固作用はactivated protein Cやprotein Sを介することが示唆されている．また，HDLは線溶亢進作用を有するが詳細は不詳である．

4.11　補体

補体C3はその分解産物C3a, C5aを介して単球の誘導，またアシル化刺激タンパク（ASP）を増加させてTG合成亢進により，動脈硬化惹起性を亢進させる[37]．補体C3は関節リウマチ，乾癬で増加し，一方，透析患者で低下することが知られている．

4.12　リゾリン脂質

アポトーシスを抑制するHDL脂質としてsphingosine-1-phosphate（S1P）が注目されており，HDL3b-3cなど小粒子HDLに多いとされ，カスパーゼ3活性を抑制する[38]．S1PはeNOS活性を刺激し抗動脈硬化性を発揮するが，CETP欠損のHDL3でのS1P低下が報告されている[33]．

おわりに

HDL介入の手段としてCETP欠損症をモデルとした低分子化合物によるCETP阻害薬が検討されてきた．これまで開発された3種類の化合物は第3相試験まで行われたが，いずれもHDLを著明に増加させたものの心血管病予防効果は得られなかった．これらの臨床試験の失敗は，CETP活性の阻害様式による副作用，例えばHDLに結合したCETPの非生理的な増加やアルドステロン亢進による目的外作用で説明されている．しかしながら，これら薬剤では抗動脈硬化作用を有するHDL自体が期待するほどに増加していない可能性については十分に検討されていない．HDL機能アッセイの観点から，現状としてパラオキソナーゼ活性低下とPAF-AH活性増加が有用であり，近い将来の課題としてCECの定量アッセイの確立が重要である．さらに，HDL多面的作用のうちいずれが抗動脈硬化の観点から重要であるかを解明すべく，さらなる臨床研究や疫学調査が必要であり，そのためにもHDL機能の臨床検査法の開発が急務である．

例えばCETP欠損で増加するHDL2やapoE-

特集5_稲津明広先生.indd 5　15/12/04 15:52

rich HDLはSR-BIやABCG1依存性のコレステロール流出を促進させ，血管内皮細胞で接着因子VCAM-1発現を抑制する方向に働くが，HDL3のS1P低下によるeNOS活性を抑制する可能性もあり，HDL粒子では功罪併せ持った変化が生じているので，HDL介入においてはHDLコレステロール量のみならず機能の定量が必要である．今後，これらのHDL機能アッセイの改良および検査法の標準化が進めば，動脈硬化症・感染症・炎症性疾患などの様々な病態での評価が可能になることが期待できる．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

■文　献

1) Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E, et al.: Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia, Arterioscler Thromb Vasc Biol, **31**: 1675-1681, 2011.
2) Cheng CY, Yamashiro K, Chen LJ, Ahn J, Huang L, Huang L, et al.: New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians, Nat Commun, **6**: 6063, 2015.
3) Abalain JH, Carre JL, Leglise D, Robinet A, Legall F, Meskar A, et al.: Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels?, Clin Chim Acta, **326**: 97-104, 2002
4) Schou J, Frikke-Schmidt R, Kardassis D, Thymiakou E, Nordestgaard BG, Jesnsen G, et al.: Genetic variation in ABCG1 and risk of myocardial infarction and ischemic heart disease, Arterioscler Thromb Vasc Biol, **32**: 506-515, 2012.
5) Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, Geaney JC, Pinto CA, Liu Y et al.: Changes in lipoprotein subfraction concentrateon and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib, J Lipid Res, **53**: 540-547, 2012.
6) Pan B, Ma Y, Ren H, He Y, Wang Y, Lv X et al.: Diabetic HDL is dysfunctional in stimulating endotherial cell migration and proliferation due to down regulation of SR-BI expression, PLoS One, **7**: e48530, 2012.
7) Morita S, Kawabe M, Sakurai A, Okuhira K, Vertut-Doi A, Nakano M, Handa T: Ceramide in lipid particles enhances heparan sulfate proteoglycan and low density lipoprotein receptor-related protein-mediated uptake by macrophages, J Biol Chem, **279**: 24355-24361, 2004.
8) Samuel VT, Schulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links, Cell, **148**: 852-871, 2012.
9) Garner B, Witting PK, Waldeck AR, Christison JK, Raftery M, Stocker R: Oxidation of high density lipoproteins, J Biol Chem, **273**: 6080-6087, 1998.
10) Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG: High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein, Biochim Biophys Acta, **1044**: 275-283, 1990.
11) Inazu A: Plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) in relation to human pathophysiology(The HDL Handbook, Biological functions and clinical implications,Editor Komoda T), p35-60, ELSEVIER, Amsterdam, 2010.
12) 稲津明広，小泉順二，馬渕 宏：CETP, Medicina, 36: 392-394, 1999.
13) Kujiraoka T, Nakamoto T, Sugimura H, Iwasaki T, Ishihara M, Hoshi T et al.: Clinical significance of plasma apolipoprotein F in Japanese healthy and hypertriglyceridemic subjects, J Atheroscl Thromb, **20**: 380-390, 2013.
14) 滝野 豊，稲津明広：Lipoprotein-associated phospholipase A2(PAF-AH), Medical Technology, 38:1385-1388, 2010.
15) 稲津明広：リポ蛋白関連ホスホリパーゼA2，日本臨床, **71**: 435-438, 2013.
16) Gugliucci A, Menini T: Paraoxonase 1 and HDL maturation, Clin Chim Acta, **439**: 5-13, 2015.
17) Sonoki K, Iwase M, Sasaki N, Ohdo S, Higuchi S, Matsuyama N, Iida M: Relations of lysophosphatidylcholine in low-density lipoprotein with serum lipoprotein-associated phospholipase A2, paraoxonase and homocysteine thiolactonase activities in patients with type 2 diabetes mellitus, Diabetes Res Clin Pract, **86**: 117-123, 2009.
18) Miwa K, Inazu A, Kawashiri M, Nohara A, Higashikata T, Kobayashi J et al.: Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP deficient patients, Clin Chim Acta, **402**: 19-24, 2009.
19) Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, et al.: Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study, Lancet Diabetes Endocrinol, **3**: 507-13, 2015.
20) Coetzee GA, Strachan AF, van der Westhuyzen DR, Hoppe HC, Jeenah MS, de Beer FC: Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3.Density, size, and apolipoprotein composition, J Biol Chem, **261**: 9644-9651, 1986.
21) Vaisar T, Tang C, Babenko I, Hutchins P, Wimberger J, Suffredini AF, et al.: Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity, J Lipid Res, **56**:1519-1530, 2015.
22) Mweva S, Paul JL, Cambillau M, Goudouneche D, Beaune P, Simon A, et al.:Comparison of different cellular models measureing in vitro the whole human serum cholesterol efflux capacity, Eur J Clin Invest, **36**: 552-559, 2006.
23) Friedman DJ, Pollak MR: Genetics of kidney failure

特集5_稲津明広先生.indd 6　15/12/04 15:52

and the evolveing story of APOL1, J Clin Invest, **121**: 3367-3374, 2011.
24) Farbstein D, Blum S, Pollak M, Asaf R, Viener HL, Lache O, et al.: Vitamin E therapy results in a reduction in HDL function in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-1 genotype, Atherosclerosis, **219**: 240-244, 2011.
25) Bruge F, Bacchetti T, Principi F, Scarpa ES, Littarru GP, Tiano L: Olive oil supplemented with coenzyme Q10: effect on plasma and lipoprotein oxidative status, Biofactors, **38**: 249-256, 2012.
26) Kelesidis T, Currier JS, Huynh D, Meriwether D, Charles-Schoeman C, Reddy ST et al.: A biochemical fluorometric method for assessing the oxidative properties of HDL, J Lipid Res, **52**: 2341-2351, 2011.
27) Ou B, Hampsch-Woodill M, Prior RL: Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the Fluorescent Probe, J Agric. Food Chem, **49**:4619-4626, 2001.
28) Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al.: Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex, J Clin Invest, **123**: 3815-3828, 2013.
29) Gkolfinopoulou C, Stratikos E, Theofilatos D, Kardassis D, Voulgari PV, Drosos AA, et al.: Impaired antiatherogenic functions of high-density lipoprotein in patients with ankylosing spondylitis, J Rheumatol, **42**: 1652-1660, 2015.
30) Kameda T, Ohkawa R, Yano K, Usami Y, Miyazaki A, Matsuda K et al.: Effects of myeloperoxidase-induced oxidation on antiatherogenic functions of high-density lipoprotein. J Lipids, 592594, 2015.
31) Shao B, Heinecke JW: Using tandem mass spectrometry to quantify site-specific chlorination and nitration of proteins: model system studies with high-density lipoprotein oxidized by myeloperoxidase, Methods Enzymol, **440**: 33-63, 2008.
32) Panzenbock U, Stocker R: Formation of methionine sulfoxide-containing specific forms of oxidized high-density lipoproteins, Biochim Biophys Acta, 1703:171-181, 2005.
33) Gomaraschi M, Ossoli A, Pozzi S, Nilsson P, Cefalu AB, Averna M, et al.: eNOS activation by HDL is impaired in Genetic CETP deficiency, PLoS One, **9**: e95925, 2014.
34) Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, et al.: Diet-induced weight loss in overweight or obese women and changes in high-density lipoprotein levels and function, Obesity, **20**: 2057-2062, 2012.
35) Benzie IFF and Strain JJ: The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay, Anal Biochem, **239**: 70-76, 1996.
36) Van der Stoep M, Korporaal SJA, Van Eck M: High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses, Cardiovasc Res, **103**: 362-371, 2014.
37) Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K: Complement C3 and cleavage products in cardiovascular risk, Clin Chim Acta, **412**: 1171-1179, 2011.
38) Poti F, Simoni M, Nofer JR: Atheroprotective role of high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P), Cardiovasc Res, **103**: 395-404, 2014.

Anti-atherogenicity of HDL and the assay for HDL function

Akihiro Inazu[1], Yutaka Takino[2]

1) *Department of Clinical Laboratory Science, School of Health Sciences, Kanazawa University*
2) *Department of Clinical Laboratory, Public Central Hospital of Matto Ishikawa*

特集5_稲津明広先生.indd 7　15/12/04 15:52