

〈虚血性心疾患のマーカー〉

酸化LDLとその受容体LOX-1

佐藤 優子、沢村 達也

Oxidized LDL and its endothelial receptor, LOX-1

Yuko Sato and Tatsuya Sawamura

Summary Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) has been implicated in playing a causal role in the pathogenesis and progression of atherosclerosis. The development of ELISA for measuring OxLDL in human plasma has made it clear that plasma OxLDL levels correlate well with the severity of cardiovascular diseases, indicating that lipoprotein can serve as a useful marker for predicting future cardiovascular events. OxLDL is incorporated into macrophages transforming them into foam cells which are typical features of atherosclerotic lesions. Furthermore, OxLDL has been shown to induce functional changes in endothelial cells such as the expression of adhesion molecules, release of chemokines, and impairment of endothelial nitric oxide production. The endothelial receptor for OxLDL, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), has been shown to mediate these atherosclerotic activities caused by OxLDL. Assays for circulating levels of LOX-1 ligand and circulating soluble LOX-1 would be novel methods that might open promising new paths to the diagnosis and evaluation of cardiovascular diseases.

Key words: Atherosclerosis, Ischemic heart disease, Endothelial cell, Oxidized LDL, LOX-1

I. 酸化LDLの性質と重要性

高コレステロール血症は動脈硬化の進行を促進し、虚血性心疾患の発症の重要なリスクファクターである。特に、LDLコレステロールは悪玉コレステロールと呼ばれ、その代謝調節やLDL受容体の発現調節が注目されて大部分が解明されてきた。また、家族性高コレステロール血症の原因遺伝子が同定され、LDL代謝に関与する単一遺伝子の異常が虚血性心疾患の発症に

つながることも明らかにされてきた。このような生化学的な研究と平行して、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA reductaseをターゲットとした阻害薬スタチンがコレステロール低下薬として臨床の場で広く使われ、実際に虚血性心疾患の発症、死亡率の低下に寄与していることが大規模長期臨床研究により明らかにされてきた。

このような経緯から、コレステロール代謝と動脈硬化との関連は確立されたもののように見

国立循環器病センター研究所 脈管生理部
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

Department of Vascular Physiology,
National Cardiovascular Center Research Institute,
5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

える。しかし、コレステロールは生体内の構成物質やホルモンのもととして必須であり、また血中コレステロール高値が血管に悪影響を及ぼすとはいえ、コレステロールはもともとかなり多量に存在する。したがって、コレステロールを出発点として動脈硬化発症に至るまでの過程を説明するには、より特異的な機序が必要であり、解明が待たれていた。

Steinbergらは1980年代に、LDLそのものではなく、LDLが修飾されることが動脈硬化の促進因子として重要であるという仮説を提唱し、それ以降、特に酸化修飾について、以下のような点から注目されてきた。①抗酸化物質により家族性コレステロール血症モデルであるWHHLウサギの動脈硬化病変の発生・進展が抑制される。②人工的に酸化したLDLに対する抗体により、モデル動物の動脈硬化巣が染色される。③動脈硬化巣で特徴的にみられるマクロファージの泡沫化は、LDL自体ではなく酸化LDLによって引き起こされることが*in vitro*で明らかにされている。

LDLは、主なタンパク質成分であるアポ蛋白

B (apolipoprotein B; apoB) と、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質などの脂質成分からなる分子量約2000kDa、直径約22ナノメートルの球状の粒子である (図1)。LDLは酸化修飾を受けると、様々な生成物を生じることが確認されている。特に酸化を受けやすい脂質成分から、酸化フォスファチジルコリン (oxidized phosphatidylcholine; OxPC)、アクロレイン、4-ヒドロキシノネナル (4-hydroxynonenal; 4-HNE)、マロンジアルデヒド (malondialdehyde; MDA) などの脂質過酸化物が生成される。これらの脂質過酸化物は、さらにapoBタンパク質のリシン残基のアミノ基に結合し、修飾することがわかっている。したがって、酸化LDLとは、様々な酸化脂質、部分的に酸化を受けたタンパク質から成る不均一な集合体である。

通常、ネイティブLDLはLDL受容体を介して肝臓細胞などへ取り込まれる。LDL受容体の発現は細胞内コレステロール量により制御されており、それによってLDLの細胞内への取り込み量はコントロールされている。一方で、酸化を受けたLDLは、粒子の陰性荷電の増大により、

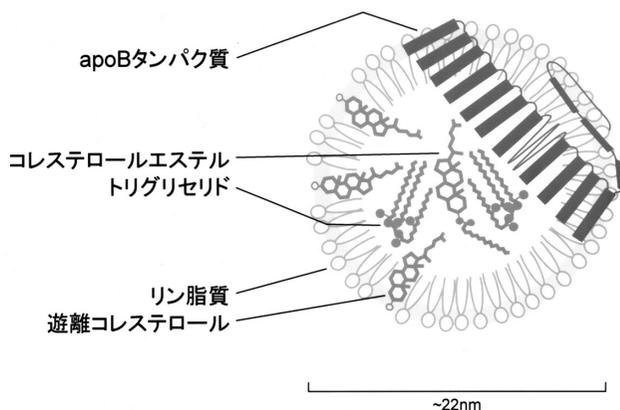


図1 LDLの構成。

中心部にはコレステロールとトリグリセリドによる疎水性の核が形成され、その周囲を遊離コレステロールを含むリン脂質の層が取り囲んでいる。LDL1粒子につきapoBタンパク質が1分子結合しており、構造の維持およびLDL受容体を介した細胞への取り込みに必須である。コレステロールエステルやリン脂質の脂肪酸部分には、酸化を受けやすい不飽和脂肪酸が多く含まれており、活性酸素やフリーラジカルなどによる攻撃の標的となる。不飽和脂肪酸が酸化されると、次々と連鎖反応が進んで過酸化脂質やアルデヒドを生成する。こうした酸化の連鎖反応や、フリーラジカルの直接攻撃によってapoBタンパク質の修飾や断裂が引き起こされ、LDL粒子は球形の構造を失う。酸化LDLは、apoBタンパク質の変性によりLDL受容体に認識されなくなる一方で、陰性荷電の増加によりスカベンジャー受容体に対する親和性を得る。

スカベンジャー受容体への親和性が著しく増大し、スカベンジャー受容体を介してマクロファージへ取り込まれるようになる。スカベンジャー受容体の発現には、LDL受容体のような制御機構はないため、酸化LDLはマクロファージに際限なく取り込まれることになり、動脈硬化症の初期病変であるマクロファージの泡沫化を招くと考えられている。

酸化LDLは、マクロファージの泡沫化を招くだけでなく、単球・リンパ球の遊走・接着・分化を促進し、血管平滑筋細胞の増殖を促すこと、さらに内皮細胞へ作用して内皮機能障害を引き起こすことなど様々な作用が明らかにされてきている。また、LDLへの修飾は新たな免疫原の生成でもあり、自然免疫系による炎症性反応の惹起や、獲得免疫系の作働による酸化LDLに対する特異的な抗体の産生にもつながる。実際に、ヒトや動脈硬化症モデル動物において、多数の酸化特異的エピトープに対する血中の自己抗体の存在が明らかにされており、このような自己抗体が動脈硬化症の進行に抑制的に働く可能性も示唆されている。

II. バイオマーカーとしての酸化LDLと、その測定法

実験的な研究から酸化LDLの重要性が示される一方で、実際のヒト病態における重要性については、懐疑的な見方も残っていた。「血漿中にはLDLの酸化を防止するのに十分な量の抗酸化物質が存在しており、また血漿中に生じた酸化LDLはすぐに肝臓で代謝されてしまうので血漿中には酸化LDLは存在しない」という考え方があった。しかし1990年代後半から、抗酸化LDLモノクローナル抗体が作製され、それを用いて血漿中のごく微量の酸化LDL含量を測定することが可能になり、動脈硬化症の病態に関連した血中酸化LDL値の研究に著しい進展がみられている。

酸化LDLが巨大で不均一な粒子であることは先に述べたが、必然的に抗酸化LDLモノクローナル抗体は粒子全体ではなく、ある一部分を認識する抗体となる。これまでに、以下に紹介するような、異なる性質を持つ抗酸化LDLモノクローナル抗体が作製され、血中酸化LDL値の測

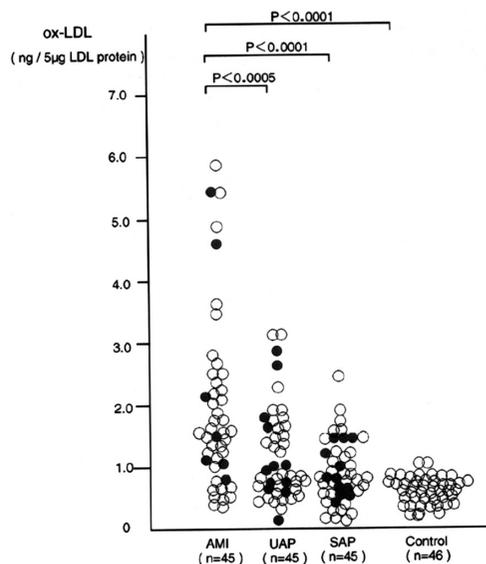


図2 急性心筋梗塞症患者における血中酸化LDL値の上昇。
急性心筋梗塞症群 (acute myocardial infarction; AMI) では、不安定狭心症群 (unstable angina pectoris; UAP) や安定狭心症群 (stable angina pectoris; SAP)、健常者群 (control) と比較して、酸化LDL値が有意に高値であることが明らかとなった。黒丸は、高コレステロール血症のある患者。白丸は、高コレステロール血症のない患者。高コレステロール血症のない症例でも、急性心筋梗塞症群では、血中酸化LDL値が上昇していることがわかる。nは被験者数。文献3)より一部改変。

定に用いられている³⁾。

板部らは、ヒト動脈硬化巣のホモジネートを免疫源とし、人工的に生成した酸化LDLを用いてスクリーニングを行い、酸化LDLに含まれる酸化フォスファチジルコリン (OxPC) を認識する特異的な抗体 (DLH3) を作製した。プレート上にコートしたDLH3に、血漿から分画したLDLを反応させ、抗apoB抗体により検出するサンドイッチELISA法を確立し、ヒト血中に明らかに酸化変性を受けたLDLが存在することが示された。この方法を用いた測定により、動脈硬化巣中に不安定プラークを持つ患者は血中酸化LDL値が高いこと³⁾や、急性心筋梗塞患者におけるステント処置後の再狭窄群ではやはり血中酸

化LDL値が高いという結果が得られている。また、江原らは、この抗体を用いてLDL分画中の酸化LDL値が、急性心筋梗塞症 (acute myocardial infarction; AMI) 群の急性期では、不安定狭心症群や安定狭心症群、健常者群と比較して、高脂血症の有無に関わらず、有意に高値であることを明らかにした³⁾ (図2)。

一方で、Witztumらによっても、抗OxPC抗体 (E06) が作製されたが、彼らはapoEノックアウトマウスの自己抗体クローンからのスクリーニングにより抗OxPC抗体を取得した⁴⁾。この方法では、プレートにコートした抗apoB抗体に血清を反応させ、結合したリポタンパク質中のOxPCをE06抗体により検出すると同時に、2種類の抗apoB抗体を用いて血清中のapoB量を測定し、OxPC/apoB比として酸化LDL値を表している。

また、Holvoetらは、人工的に生成した酸化LDLをマウスに免疫して作製したモノクローナル抗体 (4E6) を用いた検出系を開発した。この抗体は、アルデヒドにより修飾を受けたapoBタンパク質の立体構造変化を認識する。彼らの方法は、あらかじめ血漿サンプルに4E6抗体を反応させておいたものを、プレートにコートした酸化LDLに作用させ、反応性の減少を検出する競合ELISA法である。Holvoetらはこの方法により血漿中の酸化LDLの存在を明らかにし、また心臓移植患者の予後予測に血漿酸化LDLが有用であることを示唆する結果を示している⁵⁾。さらに最近、1889人を対象にした20年間の追跡調査を行い、血中酸化LDL値を5段階に分けて15年目から20年目の間にメタボリックシンドロームを発症するリスクとの関連を調べた結果を報告している⁶⁾。最も酸化LDL値の高いグループは、最も低いグループの3.5倍メタボリックシンドロームを発症する危険があることが示された。血中酸化LDL高値がメタボリックシンドローム発症につながることを疫学調査で示した初めての例である。

Ⅲ. 内皮細胞における酸化LDL受容体 LOX-1の同定

血管内膜を覆う血管内皮細胞は、抗血栓性のバリアとして働くだけではなく、血管全体の機

能を調節している重要な細胞であることが、内皮細胞の産生する数々の生理活性物質の発見や細胞間作用を担う接着分子の同定などによって明らかにされてきている。強力な血管収縮物質であるエンドセリンや、弛緩物質である一酸化窒素 (NO) がその例である。

Rossは内皮細胞の機能的な変化が動脈硬化の引き金となっていると提案し、この内皮細胞の機能変化を"endothelial dysfunction"という言葉で表した⁷⁾。彼は最初、動脈硬化の発症は血管内皮に対する物理的な傷害が発端となると考えていたが、動脈硬化巣の血管内膜が必ずしも傷ついていないことや、傷害の原因となるはずのずり応力のむしろ低い部位に動脈硬化巣は発達しやすいこと、さらに動脈硬化巣に見られる多数の白血球は内皮細胞産生物質により呼び寄せられた結果であることが示唆され、内皮細胞の機能的な変化が動脈硬化の引き金となっているのではないかと考えた。実際に、酸化LDLが内皮細胞に作用することで、血管内皮からのNO放出が抑制されることや、白血球走化因子や白血球接着因子、細胞増殖因子の発現を誘導することが明らかにされてきた。

では酸化LDLはどのようにして内皮細胞の機能に作用するのか？我々は、酸化LDLを認識する特異的な受容体が内皮細胞に存在すると考え、内皮細胞cDNAライブラリーから酸化LDL受容体のスクリーニングを試みた。そして、1997年、血管内皮細胞における酸化LDL受容体、レクチン様酸化LDL受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1) を同定した⁸⁾。LOX-1は273アミノ酸からなる約50kDaの細胞膜一回貫通型II型受容体であり (図3)、酸化LDLにより引き起こされる上述の様な内皮細胞障害を仲介する機能を持つことが*in vitro*で示された。

また、我々は動物モデルを用いて、LOX-1の病態生理学的意義についても検討している。LOX-1遺伝子改変マウスを用いた解析から、LOX-1発現の亢進により向炎症性・向動脈硬化性・向血栓性などの病態を招くこと、また逆にLOX-1遺伝子欠損によりこのような病態の悪化が抑えられることが*in vivo*でも明らかにされた^{9,10)}。一方、ラットバルーン傷害モデルでは、血管傷害直後の中膜平滑筋にLOX-1の発現が認められ、内膜肥厚に伴い肥厚内膜・再生内皮にお

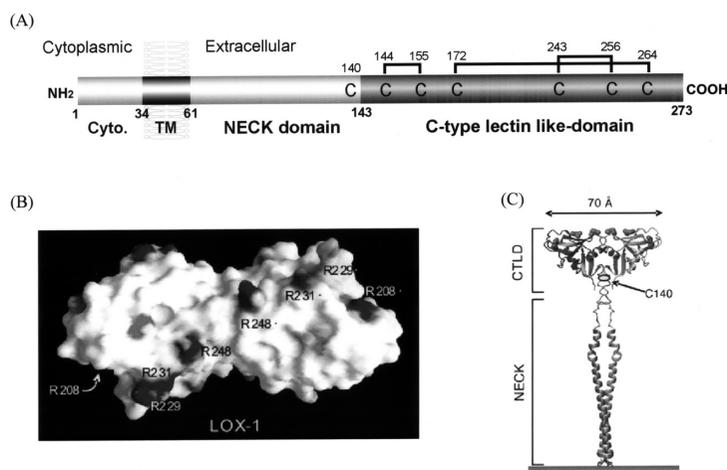


図3 LOX-1の構造。

(A) LOX-1は273アミノ酸からなる細胞膜一回貫通型II型受容体であり、糖鎖付加を受け分子量約50kDaとなる。N末端側より細胞質ドメイン (Cyto.)、膜貫通ドメイン (TM)、NECKドメイン、レクチン様ドメイン (C-type lectin like-domain: CTLD) の4つのドメインに分けられる。リガンド結合部位であるレクチン様ドメイン内には、種間で保存された6個のシステイン残基を有しており、分子内S-S結合を形成して立体構造を支えている。また、ヒトLOX-1では140番目のシステインが分子間S-S結合を形成してホモ二量体化に寄与する。(B) (C) 結晶構造解析から、二量体化CTLD立体構造の表面に現れる塩基性アミノ酸の隆起がリガンド結合に重要な役割を果たすことが示されている (Ohki I, et al. Structure 2005; 13: 905-917)。

いてLOX-1発現の亢進が観察された。このLOX-1の機能を、抗LOX-1抗体やLOX-1遺伝子特異的ピロールイミダゾールアミドにより抑制することで、内膜肥厚が抑制されることが示され^{11, 12}、LOX-1をターゲットとした治療法についても今後期待がもたれる。

さらに、マウスの肝臓にLOX-1を過剰発現させると、血中から酸化LDLを含むLOX-1のリガンド濃度が低下し、それに伴い動脈硬化が抑制されることが明らかとなった¹³。現在高コレステロール血症の治療薬としてスタチンによるコレステロール低下療法が普及しているが、この結果は病態における実際の機能分子にターゲットを絞った新しい治療法の可能性を示唆するものである。

IV. 酸化LDLの生理活性を反映する血中apoB含有LOX-1リガンドの測定

そのような観点からすると、病態の発症・進

展に寄与する実際の作用因子として、LOX-1に対するリガンドの血中存在量を評価することは、より精度の高い診断・予知マーカーとして重要であると考えられる。

そこで我々は、LOX-1のリガンド結合ドメインを用いた、新しい血中修飾リポタンパク質の定量系を開発した¹⁴。この方法は、LOX-1のリガンド結合領域である細胞外領域の組換えタンパク質をプレートにコートし、血漿サンプルを作用させて抗apoB抗体で結合したリポタンパク質を検出するサンドイッチELISA法である。この系を用いて人工的に作製した酸化反応時間の違う酸化LDLをサンプルとして用いたところ、比較的穏やかな酸化条件 (6時間) の酸化LDLが最もよくLOX-1と結合することがわかった。すなわち、この方法はLOX-1に対するリガンド活性を反映することが示された。実際に、apoE欠損マウスや高脂血症ウサギではLOX-1リガンド活性が亢進しており、高脂血症ウサギに抗酸化剤であるビタミンEを投与した場合には低下

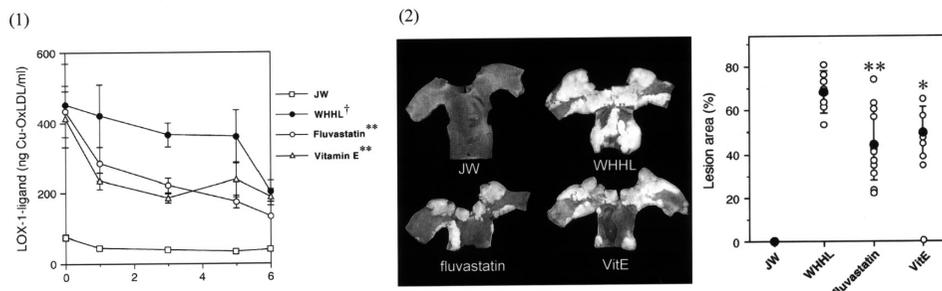


図4 抗酸化剤投与による血中LOX-1リガンドの抑制と、それに伴う動脈硬化症抑制作用。
 (1) WHHLウサギでは、野生型 (Japanese White: JW) ウサギに比べて血中LOX-1リガンド濃度が有意に上昇している。抗酸化作用をもつフルバスタチンおよびビタミンE添加食によってその上昇は抑えられた。†: JWに対して $P < 0.01$ 、**: WHHLに対して $P < 0.01$ 。
 (2) フルバスタチンおよびビタミンE添加食では、WHHLウサギにおける動脈硬化症の進行が有意に抑えられていた。動脈硬化病変への直接の作用因子として、血中LOX-1リガンドの血中存在量の測定は、より精度の高い診断・予知マーカーとして期待される。**: WHHLに対して $P < 0.01$ 、*: WHHLに対して $P < 0.05$ 。文献16)より一部改変。

することが明らかとなった^{15,16)} (図4)。

この方法により検出されるリポタンパク質には、LDLのみならず食餌由来脂質を含むレムナントリポタンパク質も含まれる。最近このレムナントリポタンパク質も内皮機能変化を引き起こす作用があることが示され、虚血性心疾患の危険予測因子として広く認められつつある。このような点からも、apoB含有LOX-1リガンド活性測定法は、抗体を用いた酸化LDL測定法に比べて生理活性をより反映する新しい診断法として期待される。現在、この方法を用いてヒト血中LOX-1リガンド活性の測定を進めている。

V. 虚血性心疾患のバイオマーカーとしての血中可溶性LOX-1

多くの一回膜貫通型受容体は、細胞外ドメインの膜近傍部位で酵素的に切断されるか、またはalternative splicingにより細胞外ドメインのみが翻訳されることにより、発現産物のうちのある程度の割合が可溶性たんぱく質として細胞から放出される。LOX-1も例にもれず、細胞外ドメインの近傍でプロテアーゼにより切断され、約35kDaの可溶性LOX-1として細胞表面から遊離・放出されることが示されている¹⁷⁾。この切断に関わるプロテアーゼのひとつとして、a disintegrin and metalloprotease (ADAM) ファ

ミリーに属するADAM10の関与が示唆されている¹⁸⁾。

種々の病態におけるLOX-1の重要性が明らかになる中で、このような可溶性LOX-1の血中における存在量を高感度かつ特異的に検出するために、2種類の抗LOX-1抗体を用いたサンドイッチELISA法が開発された。この方法を用いた解析の結果、急性冠症候群の発症者では血中可溶性LOX-1が高値であることが報告されている¹⁹⁾。この報告では、非心血管性の急性炎症性疾患において全般的な炎症指標であるC反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) が高い値であるのに対し、可溶性LOX-1はそのような疾患群では高値をとらず、心血管性炎症に対する特異性が高いことを示している (図5)。さらに、その急性期での血中濃度の上昇は、心筋細胞への傷害により遊離されるトロポニンT値よりも早い時期からみられた。急性冠症候群に伴う可溶性LOX-1濃度の上昇が、粥腫脆弱性/炎症の活動性の反映なのか、粥腫破綻の結果なのかは今のところ明らかではないが、急性冠症候群の早期での診断マーカーあるいは発症予知マーカーとなる可能性がある。

VI. おわりに

LOX-1は動脈硬化症の発症と進展において、

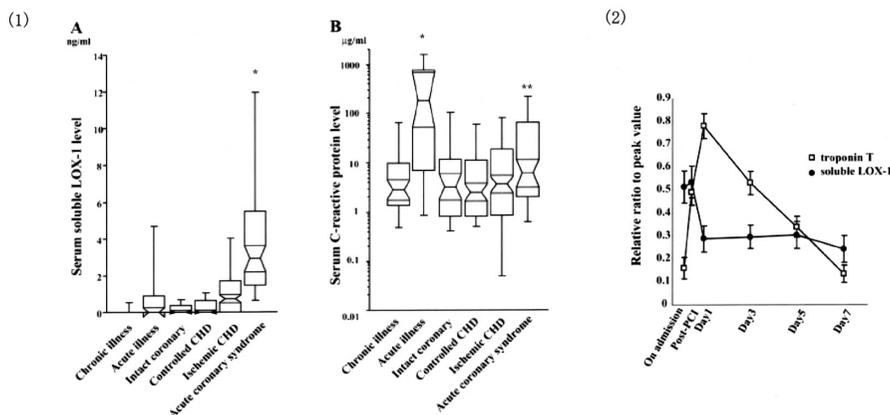


図5 急性冠症候群特異的な血中可溶性LOX-1値の上昇。
 (1) A: 慢性炎症性疾患 (Chronic illness)、急性炎症性疾患 (Acute illness)、正常冠動脈 (Intact coronary)、薬剤のみで加療された安定狭心症 (Controlled CHD)、待機的PCIかCABGを要した安定狭心症 (Ischemic CHD) に比べ、急性冠症候群 (Acute coronary syndrome) では、血中可溶性LOX-1値 (Serum soluble LOX-1 level) の有意な上昇が見られた。B: 高感度CRP値 (Serum C-reactive protein level) においては、非心血管性の炎症で高い値をとる。*: $P < 0.05$, **: 急性炎症性疾患をのぞいた群のみでは $P < 0.05$ 。
 (2) 急性冠症候群における可溶性LOX-1の血中上昇は、トロポニンTよりも早くみられる。これらの結果から、血中可溶性LOX-1値が、急性冠症候群特異的な、早期予知マーカーとなることが期待される。文献19)より一部改変。

「酸化LDL仮説」と「内皮障害仮説」を結びつける重要な役割を担っている。一方で、我々は、LOX-1の同定から今日に至るまで、酸化LDLなどのリポタンパク質以外にも白血球、活性化血小板、終末糖化産物 (advanced end products: AGEs)、バクテリアなど様々な因子がLOX-1のリガンドとして結合することを明らかにしてきた。さらに、ごく最近、C-reactive protein (CRP) がLOX-1と結合することにより炎症反応を惹起し得ることを見出し、心血管病においてLOX-1を中心とした生体反応メカニズムについて新たに理解を進める手がかりをつかんだ。今後より広い視点から病態生理システムの新しい地図を描きつつ、LOX-1をターゲットとした新しい診断・治療の道を切り開きたい。

引用文献

1) Itabe H, Ueda M: Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications. *J. Atheroscler. Thromb.*, 14: 1-11, 2007
 2) Nishi K, Itabe H, Uno M, et al.: Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22: 1649-

1654, 2002
 3) 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*, 103: 1955-1960, 2001
 4) Horkko S, Miller E, Dudl E, et al.: Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J. Clin. Invest.*, 98: 815-825, 1996
 5) Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, et al.: Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 698-702, 2000
 6) Holvoet P, Lee DH, Steffes M, et al.: Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *Jama*, 299: 2287-2293, 2008
 7) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801-809, 1993
 8) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al.: An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*, 386: 73-77, 1997
 9) Inoue K, Arai Y, Kurihara H, et al.: Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1

- induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ. Res.*, 97: 176-184, 2005
- 10) Mehta JL, Sanada N, Hu CP, et al.: Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ. Res.*, 100: 1634-1642, 2007
 - 11) Hinagata J, Kakutani M, Fujii T, et al.: Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model. *Cardiovasc. Res.*, 69: 263-271, 2006
 - 12) Yao EH, Fukuda N, Ueno T, et al.: Novel gene silencer pyrrole-imidazole polyamide targeting lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 attenuates restenosis of the artery after injury. *Hypertension*, 52: 86-92, 2008
 - 13) Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, et al.: Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*, 118: 75-83, 2008
 - 14) Kakutani M, Ueda M, Naruko T, et al.: Accumulation of LOX-1 ligand in plasma and atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: identification by a novel enzyme immunoassay. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 282: 180-185, 2001
 - 15) Sato Y, Nishimichi N, Nakano A, et al.: Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB. *Atherosclerosis*, 200: 303-309, 2008
 - 16) Oka K, Yasuhara M, Suzumura K, et al.: Antioxidants suppress plasma levels of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-ligands and reduce atherosclerosis in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 48: 177-183, 2006
 - 17) Murase T, Kume N, Kataoka H, et al.: Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 715-720, 2000
 - 18) Mitsuoka H, Kume N, Hayashida K, et al.: Interleukin 18 stimulates release of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1). *Atherosclerosis*, 202: 176-182, 2009
 - 19) Hayashida K, Kume N, Murase T, et al.: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation*, 112: 812-818, 2005