

〈特集：ゲノム解析で見つかったProtein Markerの意義
—PTX3は新たな炎症マーカーとして認知されるか—〉

メタボリック症候群とペントラキシン 3

小川 恒夫¹⁾、今村 卓郎²⁾、北村 和雄²⁾

Metabolic syndrome and pentraxin 3

Tsuneo Ogawa¹⁾, Takuroh Imamura²⁾ and Kazuo Kitamura²⁾

Summary Obesity is a chronic state in which adipocytes store excess fat, macrophages infiltrate adipose tissue, and adipocytes together with the stromal vascular fraction display inflammatory activities, which form the basis of metabolic syndrome (MetS). Because various cells including macrophages, endothelial cells, fibroblasts and adipocytes produce pentraxin 3 (PTX3) in response to inflammatory stimuli, PTX3 might be involved in the pathogenesis of obesity and MetS. Among four articles investigating plasma PTX3 in MetS or obesity, three have reported a decrease in plasma PTX3 in MetS or obesity subjects. The stimulatory effect of high-density lipoprotein cholesterol on PTX3 gene might partially explain the decrease in plasma PTX3 in MetS. As there is abundant evidence that PTX3 possesses tissue-protective and anti-inflammatory effects, a decrease of plasma PTX3 in MetS or obesity might be the result of PTX3 consumption or might be involved in the development of the disease; however, the precise mechanism of the adipose tissue-derived PTX3 contribution to chronic inflammatory disease remains to be clarified.

Key words: Pentraxin 3, Metabolic syndrome, Obesity

I. はじめに

ペントラキシン 3 (PTX3) はC-反応性蛋白 (CRP) とともにペントラキシン・ファミリーに属し、急性炎症に反応する蛋白と考えられてい

るが、産生部位や産生刺激などに関してCRPと異なる点も明らかになってきている。肥満やメタボリック症候群では脂肪細胞に過剰のエネルギーが蓄積し、様々な炎症性サイトカインが活性化され、脂肪組織は慢性炎症状態を呈するよ

¹⁾南九州大学 管理栄養学科
〒880-0032 宮崎市霧島5丁目1-2

²⁾宮崎大学医学部内科学講座 循環体液制御学分野
〒880-1692 宮崎市清武町木原5200

連絡先；今村 卓郎
宮崎大学医学部内科学講座 循環体液制御学分野
〒880-1692 宮崎市清武町木原5200

¹⁾Department of Nutrition Management, Minami Kyushu University

5-1-2 Kirishima, Miyazaki 880-0032, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Circulatory and Body Fluid Regulation, University of Miyazaki,
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki 880-1692, Japan

うになる。このような状態において炎症反応性の蛋白であるPTX3の変化について、CRPと比較しながら概説する。

II. メタボリック症候群と脂肪細胞

高カロリー・高脂肪食摂取や運動不足により、過剰に摂取されたエネルギーが脂肪細胞、特に、内臓脂肪に蓄積し、内臓性肥満となる。内臓性肥満の状態が続くと、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などの生活習慣病が引き起こされ、最終的には、脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患に至ることが知られている。内臓性肥満を基盤として、糖尿病、高血圧、脂質異常などのリスクが集積した病態をメタボリック症候群とし、2005年に内科学会を始め8学会が中心となり、その診断基準が決定された¹⁾。内臓脂肪面積100 cm²に相当する腹囲（男性 \geq 85 cm、女性 \geq 90 cm）を有し、糖代謝異常（空腹時血糖 \geq 110 mg/dlまたは薬物治療中）、血圧異常（収縮期血圧 \geq 130 mmHgまたは拡張期血圧 \geq 85 mmHgまたは薬物治療中）、脂質異常（中性脂肪 \geq 150 mg/dlまたはHDL-コレステロール（HDL-C） $<$ 40 mg/dlまたは薬物治療中）の3項目のうち2つ以上を併せもつ場合をメタボリッ

ク症候群と規定している。従来、脂肪細胞は余剰となったエネルギーを中性脂肪の形で蓄積するだけの器官と考えられてきたが、近年分子生物学の進歩によって、脂肪細胞から様々なサイトカインや生理活性因子が分泌され、それらがインスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症、炎症の進展そして動脈硬化に関わっていることが明らかになってきた²⁾（図1）。このように脂肪組織は様々なサイトカインや生理活性因子を分泌する内分泌器官のひとつとして捉えられるようになってきている。

肥満やメタボリック症候群では、摂取エネルギーが消費エネルギーを上まわり、余剰となったエネルギーは脂肪細胞に蓄積され、脂肪細胞の肥大が起こる。脂肪細胞が肥大化すると単球由来のマクロファージが浸潤し、肥大した脂肪細胞と浸潤したマクロファージが協調して更に炎症性変化を増悪させることが知られている。この場合の炎症性変化には、free fatty acid (FFA)、tumor necrosis factor α (TNF α)、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) などが関与している^{3),4)}（図2）。さらに肥大した脂肪細胞からは、他にもinterleukin (IL)-6、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) などの炎症性サイトカインや生理活性因子の産生が増大し、抗炎症性因子

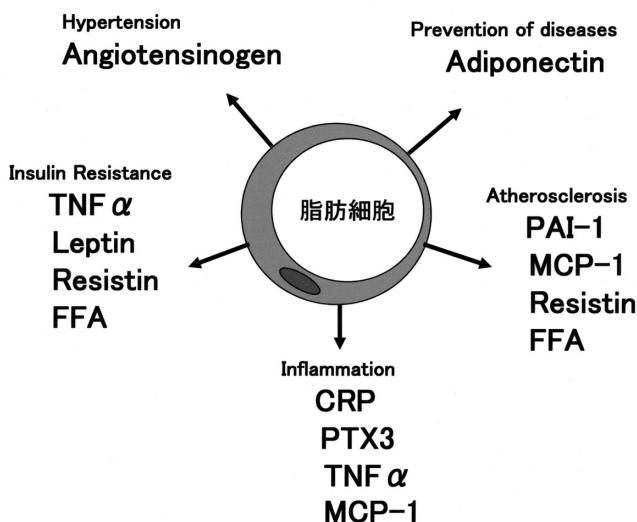
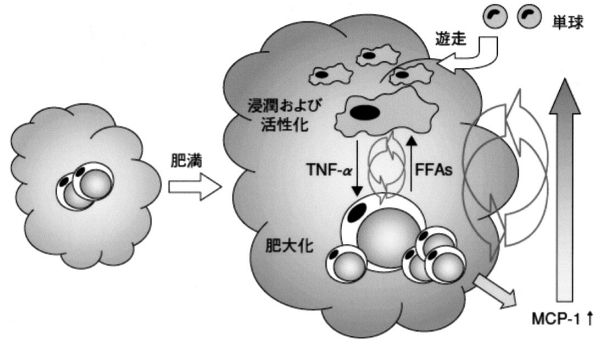


図1 アディポサイトカインの働き。TNF α : tumor necrosis factor α , FFA: free fatty acid, CRP: C-reactive protein, PTX3: pentraxin 3, MCP-1: monocyte chemotactic protein-1, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1. (文献²⁾より一部改変して引用)



脂肪細胞とマクロファージのパラクリン調節系

図2 脂肪細胞とマクロファージのパラクリンと調節系。TNF α : tumor necrosis factor α , MCP-1: monocyte chemotactic protein-1, FFAs: free fatty acids. (文献^{3),4}より引用)

であるアディポネクチンの産生が低下する。こうして、エネルギーを過剰に蓄積した脂肪組織は慢性炎症状態を呈するようになると考えられる。

Ⅲ. PTX3と脂肪細胞

PTX3はCRPと同じペントラキシン・ファミリーに属する急性炎症性蛋白である。しかし、IL-6の刺激により主に肝臓で産生されるCRPに対し、PTX3はIL-1、TNF α の刺激により血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、マクロファージ、線維芽細胞などで産生される。以上の理由からPTX3は、CRPとは異なり血管での局所的な炎症をより鋭敏に反映すると考えられ、冠動脈プラークの破裂やびらんなどで発生する急性冠症候群などでは特異性の高いマーカーになることが期待されている。近年、CRPは肝臓以外に、皮下脂肪や大網脂肪の脂肪細胞および間質血管細胞群 (Vascular stromal fraction) (VSF) の両方で産生され、炎症疾患を有する患者や肥満患者では脂肪組織でのCRP遺伝子発現が増加していることが報告されている^{5),6)}。ここでVSFは脂肪組織に含まれる血管内皮細胞、血管平滑筋細胞やマクロファージ等を含んだ分画のことであるが、この分画中には成熟脂肪細胞は含まれていない。さて、PTX3は血管平滑筋細胞、血管内皮細胞やマクロファージで産生されることから、脂肪組織のVSFでも産生・分泌されることが予想される。実際マウスの脂肪組織のVSFでPTX3の遺伝子が

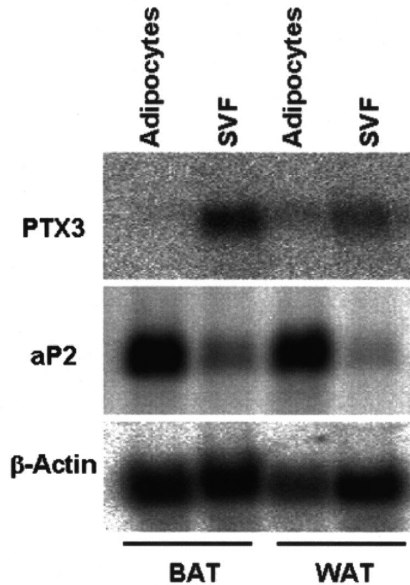


図3 マウスの脂肪細胞およびSVFでのPTX3の遺伝子発現。PTX3: pentraxin 3, aP2: adipocyte fatty acid binding protein, SVF: stromal-vascular fraction, BAT: brown adipose tissue. WAT: white adipose tissue. (文献⁷)より引用)

発現していることが報告されている⁷⁾ (図3)。この報告ではVSFに比べて発現量は少ないものの、脂肪細胞でもPTX3の遺伝子発現が見られている。ヒトに関しては、2009年にAlbertiらが、手術時に切除した脂肪組織および脂肪細胞におい

て、PTX3の遺伝子発現を報告している⁸⁾。

IV. PTX3とメタボリック症候群

メタボリック症候群では脂肪細胞が慢性の炎症性変化を起こしていること、脂肪組織や脂肪細胞でPTX3が産生されていること、および、

表1 CRPおよびPTX3と他の因子との単相間 (数値は相関係数)

| | CRP | PTX3 |
|--------------|----------|-----------|
| 身長 | -0.0458 | -0.0355 |
| 体重 | 0.1766** | -0.1693* |
| BMI | 0.2079** | -0.1628* |
| 腹囲 | 0.2238** | -0.1706** |
| 収縮期血圧 | 0.0412 | -0.0621 |
| 拡張期血圧 | 0.1288 | -0.0879 |
| 総コレステロール | 0.0765 | -0.0946 |
| HDLコレステロール | -0.1426 | 0.1089 |
| 中性脂肪 | -0.0194 | -0.1897** |
| 空腹時血糖 | 0.1358* | -0.0404 |
| TNF α | 0.0682 | -0.0356 |
| アディポネクチン | -0.1771* | 0.1572* |
| IL-6 | 0.3953** | -0.0009 |
| IL-1 β | -0.0804 | -0.0586 |
| CRP | — | 0.0463 |
| PTX3 | 0.0475 | — |

文献⁹⁾より一部改変して引用。BMI: body mass index, TNF α : tumor necrosis factor α , IL: interleukin, CRP: C-reactive protein, PTX3: pentraxin 3. *p<0.05, **p<0.01

PTX3が炎症反応性の蛋白であることを総合して考えると、本症候群では正常者に比べて、血漿PTX3が増加していると予想される。そこで我々は、悪性疾患や慢性炎症性疾患を有さず、投薬を受けていない219名の男性健診受診者（平均年齢48歳）を対象に血漿PTX3を測定し、身体計測値および他の血液検査データと比較検討した。体重が増えるにしたがって、また、メタボリック症候群の診断基準に用いられる項目（腹囲の増加、血圧上昇、高血糖、血清脂質異常）の数が増えるにしたがって、CRP、IL-6は増加し、アディポネクチンは低下した。ところが血漿PTX3は予想に反して体重の増加およびメタボリック症候群診断の項目数増加にしたがって減少した⁹⁾（図4）。また、身体計測結果および血液検査データとPTX3の単相間を検討してみると、血漿PTX3は体重、BMI、腹囲、血清中性脂肪と負の相関を示し、アディポネクチンとは正の相関を示した（表1）。例えば、CRPは体重と正の相関を示すのに対して、PTX3は体重と負の相関を示すように、CRPとPTX3は肥満やメタボリック症候群に関連する項目との間には逆の関係を示したが、CRPとPTX3との間には直接的な負の相関は見られなかった。急性炎症時にCRPと同様な動態を示すことから、予想した仮説とはまったく逆の結果が肥満者やメタボリック症候群の診断基準を満たす者で示されたことは驚くべきことで、PTX3の生理活性が単純でないことを示唆するものかもしれない。

血漿PTX3濃度とメタボリック症候群との関連

表2 肥満またはメタボリック症候群における血漿Pentraxin 3 (PTX3) に関する報告

| 報告者 | Bosutti et al. ¹⁰⁾ | Zanetti et al. ¹²⁾ | Yamasaki et al. ¹¹⁾ | Ogawa et al. ⁹⁾ |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 報告年 | 2008年 | 2009年 | 2009年 | 2010年 |
| 対象者数 | 9名 | 73名 | 1,749名 | 216名 |
| 性別 | 男性 | 男女 | 男女 | 男性 |
| 平均年齢 | 24.0歳 | MetS 54.0歳 対照者 51.0歳 | 男性 58.2歳 女性 60.8歳 | 48.0歳 |
| 人種 | イタリア人 | イタリア人 | 日本人 | 日本人 |
| 研究方法 | 介入 | 観察 | 観察 | 観察 |
| PTX3測定キット | AB社製 | AB社製 | PP社製 | PP社製 |
| 結果 | | | | |
| MetS対象者 | | PTX3高値 | PTX3低値 | PTX3低値 |
| PTX3と正相関 | | TG | | アディポネクチン |
| PTX3と負相関 | 脂肪量, CRP, IL-6 | HDL-C | BMI, TG | BMI, 腹囲, 体脂肪, TG |

AB社: Alexis Biochemical社 (イタリア)、PP社: Perseus Proteomics社 (日本)、MetS: メタボリック症候群、TG: triglyceride, CRP: C-reactive protein, IL-6: interleukin-6, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, BMI: body mass index.

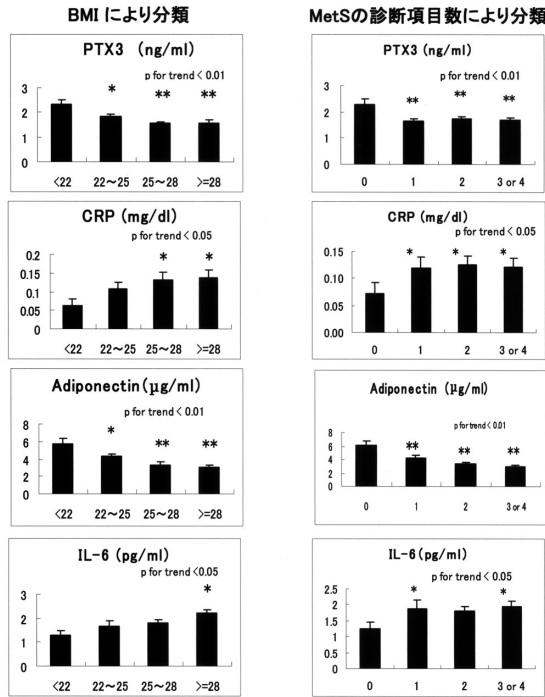


図4 健康成人男性の血中 pentraxin 3 (PTX3), C-reactive protein (CRP), adiponectinおよびinterleukin6 (IL-6)。左はBMIにより分類。右はメタボリック症候群 (MetS)の診断基準の項目数により分類。BMIが増加またはメタボリック症候群の項目数が増加するにつれてPTX3とadiponectinは低下し、CRPとIL-6は増加した。(文献9)より一部改変して引用)

については、2008年にBosutti等が9名の男性ボランティア (平均24歳) に対して行った研究を報告している¹⁰⁾ (表2)。2週間にわたって摂取カロリーと運動量の調整を行ったところ、体脂肪量の減少にともない、血清CRPが低下したのに対し、血漿PTX3は増加した。さらに血漿中PTX3の変化は、体脂肪量、血清CRP、血漿IL-6いずれの項目の変化とも負の相関を示した。また、1,749名 (平均59.6歳) の健康な日本人を対象とした研究では、BMIが増加するにしたがって、また、血清中性脂肪が増加するにしたがって、血漿PTX3値は減少した¹¹⁾。さらに、メタボリック症候群の診断基準を満たす者は、満たさない者と比べ血漿PTX3値が低値であった。これらの報告では、我々の報告と同様に、メタボリック症候群が増悪するにしたがって血漿PTX3が低下した。しかし、2009年イタリアからの報告では、メタボリック症候群と診断された41名の男女 (平均年齢54歳) の血漿PTX3は、32名の対

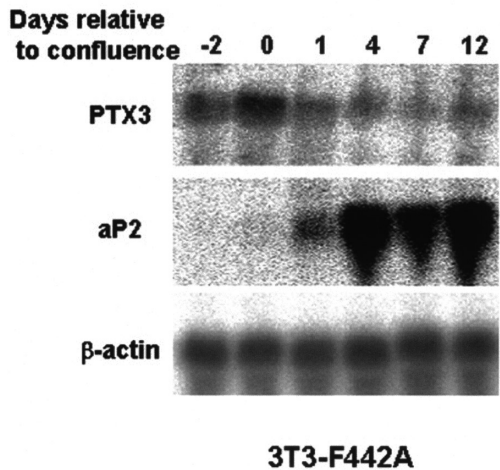


図5 培養した脂肪前駆細胞(3T3-F442A)の pentraxin 3 (PTX3)の遺伝子発現。aP2: fatty acid binding protein。Confluence状態となった後、PTX3遺伝子発現が低下している。(文献7)より引用)

照者群と比べ有意に増加していた¹²⁾。単相間による解析では血漿PTX3はHDL-Cと負の相関、中性脂肪と正の相関を示し、それまでの報告と正反対の結果となっている。これらの違いの原因に関しては人種間の差や対象者数の違いなどの対象の差異や測定方法の差異などが挙げられる。PTX3の測定に使用したELISAキットはBosutti等とZanetti等はイタリアのAlexis Biochemical社製で、Yamasaki等と我々は日本のPerseus社製という違いがある。しかし、これらの違いが結果に影響しているかどうか明らかでない。

メタボリック症候群で血漿PTX3が減少するという結果を支持する根拠として以下のような報告がある¹³⁾。ヒトの臍静脈の血管内皮の培養細胞にHDL-Cを投与すると内皮細胞でのPTX3の遺伝子が増加し、PTX3の培養液中への分泌も増加したが、このような変化はCRPでは見られなかった。また、アポA Iと呼ばれるHDL-Cの表面蛋白質の遺伝子のトランスジェニックマウスでは大動脈のPTX3遺伝子の発現が増加していた。また、HDL-Cを投与されたC57BL/6マウスでは血漿中のPTX3が増加していた。以上よりHDL-CにはPTX3の産生を刺激する働きがあると考えられ、メタボリック症候群での血漿PTX3の低下はHDL-Cの低下による可能性が推察される。しかし、われわれの報告⁹⁾ではHDL-C値とPTX3に相関が見られず、HDL-Cの作用のみでPTX3の変化をすべて説明するのは難しいと思われる。

次に、脂肪細胞や脂肪組織でのPTX3遺伝子発現に関する報告について見てみると、2003年にマウスの白色脂肪の脂肪細胞及びVSFにおいて、PTX3の遺伝子発現が認められたと報告された⁷⁾。また、遺伝的に肥満を起こすマウスの脂肪組織のPTX3遺伝子発現は正常マウスに比べ増加しており、遺伝的に肥満および糖尿病を合併するマウスでは、PTX3遺伝子発現はさらに増加していた。しかし、脂肪細胞に成熟する前の脂肪前駆細胞の3T3-F442 cellおよび3T3-L1 cellを培養すると、細胞が培養容器内で過密状態 (confluence) になると、急速にPTX3の遺伝子発現は減少した⁷⁾ (図5)。この報告の著者らはPTX3遺伝子が過密状態で減少する理由は不明と述べている。肥満やメタボリック症候群では、脂肪細胞が肥大化し、脂肪細胞の容積が増加することで、何らかの機械的刺激が脂肪細胞に働き、PTX3遺伝

子発現が低下し、ひいては、血漿中のPTX3が低下する可能性も考えられるが、それを証明する報告は今のところない。2007年にはペースメーカ植え込み時の皮下脂肪を切除しPTX3遺伝子発現を調べた研究が報告された¹⁴⁾。血中LDLコレステロール値 (LDL-C) が125 mg/dl以上の患者 (14名) の皮下脂肪のPTX3の遺伝子発現は、LDL-Cが125 mg/dl未満の患者 (8名) よりも増加していた。ただし、この研究は胸部の皮下脂肪の遺伝子発現を見ており、メタボリック症候群の際に主に増加する内臓脂肪についての検討ではない。次に21名の肥満者および10名の正常体重者に対して開腹手術時に切除した内臓脂肪について検討した研究では、肥満者の脂肪前駆細胞および脂肪細胞のPTX3遺伝子発現は正常体重者に比べ、増加している傾向があるものの、有意差は認めなかったと報告されている⁹⁾。しかし、この論文に、肥満者と正常体重者の例として、それぞれ3名ずつのPTX3遺伝子のRT-PCR産物を電気泳動で表した図が示されている。この図を見ると、脂肪細胞のPTX3遺伝子発現は肥満者のほうが正常体重者に比べ、むしろ減少しているように思われる。以上の報告から、脂肪組織または脂肪細胞でのPTX3遺伝子発現とメタボリック症候群との関連については、結果は様々で、一定の結論には至っていない。

V. PTX3の働きについて

我々のデータから肥満やメタボリック症候群では血漿PTX3はCRPと異なり減少していると考えられる。この結果について、もう少し検討を加えてみたい。PTX3遺伝子のノックアウトマウスでは通常のマウスに比べ、冠動脈の結紮により作成した心筋梗塞範囲が広くなり、好中球の浸潤が多く見られたが、このマウスにPTX3を投与すると上記の変化が改善することが報告された¹⁵⁾。またlipopolysaccharideを投与しエンドトキシショックを起こしたマウス、及び盲腸を結紮穿刺して作成した敗血症マウスの実験では、PTX3遺伝子のトランスジェニックマウスのほうが野生型マウスに比べて生存率が高かった¹⁶⁾。PTX3は線維芽細胞成長因子2 (FGF2) による血管平滑筋細胞増殖作用を抑制することにより、動脈損傷による内膜増殖を抑える働きを有して

いる¹⁷⁾。これらの報告より、PTX3は炎症を悪化させるのではなく、炎症を抑制し動脈硬化に抑制的に作用し臓器を保護する方向に働いていると推測される。

CRPは補体の古典経路のC1qに結合し、古典経路を活性化し組織の障害を引き起こすと同時に、アポトーシスを起こしている細胞に結合し、マクロファージによる貪食を受けやすくする働きを有している^{18), 19)}。PTX3もCRPと同様にアポトーシス細胞とC1qの結合を促進するが、一方で、PTX3はヒト血清またはC1qの存在下では、CH50の活性を低下させて補体の溶血反応を抑制することが報告されている²⁰⁾。したがって、PTX3はアポトーシス細胞を除去することにより不要な自己免疫の惹起を予防するとともに、過度の免疫反応を抑え組織障害を抑制する働きがあると考えられ、ここでも炎症に対しては抑制的に働くと考えられる。

PTX3は急性冠動脈症候群などでは急激に血中に分泌され、炎症の重症度をCRPよりも鋭敏に表す。しかし、肥満やメタボリック症候群などの脂肪組織の慢性炎症状態では、血中CRPが増加しているのに対し、血中PTX3が低下していることが分かった。また、ノックアウトマウスを用いた研究やPTX3を投与した研究からは、PTX3は抗炎症作用、臓器保護作用があり、CRPとは異なった働きを持っていることも分かっている。このようなユニークな多面的作用を持つPTX3が肥満やメタボリック症候群で低下しているのは、抗炎症作用としてPTX3が消費された結果なのか、またはPTX3の減少が脂肪組織における慢性炎症のくすぶりの原因になっているか等については、今後、明らかにしていく必要がある。

VI. まとめ

我々の検討では日本人の肥満者やメタボリック症候群では血中CRPレベルは上昇しているが、血中PTX3レベルは減少していることが示された。一方脂肪組織中のPTX3遺伝子発現については、様々な報告があり、一定の見解が得られていない。このような肥満やメタボリック症候群における血漿PTX3レベルの低値について一部はHDL-CのPTX3に対する産生刺激作用によって説

明できるかもしれない。PTX3は抗炎症性作用、抗動脈硬化作用や臓器保護作用も有していると考えられているが、肥満やメタボリック症候群におけるPTX3の意義については今後の検討課題と思われる。

参考文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, 94: 794-809, 2005.
- 2) Matsuzawa Y: Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. Proc Jpn Acad Ser B. 86: 131-140, 2010.
- 3) Suganami T, Nishida J, Ogawa Y: A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25:2062-2068, 2005.
- 4) 菅波 孝祥, 亀井 康富, 小川 佳宏: 肥満の脂肪組織における脂肪細胞とマクロファージのパラクリン調節系. 肥満研究, 12: 70-72, 2006.
- 5) Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A, Amor IB, Staccini-Myx A, Huet PM, Gugenheim J, Sadoul JL, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P: The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. Am J Gastroenterol, 101: 1824-1833, 2006.
- 6) Memoli B, Procino A, Calabr P, Grandaliano G, Pertosa G, Prete MD, Andreucci M, Lillo SD, Ferulano G, Cillo C, Savastano S, Colao A, Guida B: Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression in the adipose tissue. Am J Physiol, 293: E1030-E1035, 2007.
- 7) Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ: Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFalpha-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res, 44: 994-1000, 2003.
- 8) Alberti L, Gilardini L, Zulian A, Micheletto G, Peri G, Doni A, Mantovani A, Invitti C: Expression of long pentraxin PTX3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors. Atherosclerosis, 202: 455-460, 2009.
- 9) Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T: Reciprocal

- contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in obesity and metabolic syndrome. *Obesity*, (in press)
- 10) Bosutti A, Malaponte G, Zanetti M, Castellino P, Heer M, Guarnieri G, Biolo G: Calorie restriction modulates inactivity-induced changes in the inflammatory markers C-reactive protein and pentraxin-3. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 3226- 3229, 2008.
 - 11) Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, KOrama T, Inoue K: Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*, 47: 471-477, 2009.
 - 12) Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, Vinci P, Biolo G, Fonda M, Valente M, Cattin L, Guarnieri G, Barazzoni R: Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med*, 9: 243-248, 2009.
 - 13) Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL: Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 925-931 2008.
 - 14) Bosutti A, Grassi G, Zanetti M, Aleksova A, Zecchin M, Sinagra G, Biolo G, Guarnieri G: Relation between the plasma levels of LDL-cholesterol and the expression of the early marker of inflammation long pentraxin PTX3 and the stress response gene p66ShcA in pacemaker-implanted patients. *Clin Exp Med*, 7: 16-23, 2007.
 - 15) Salio M, Chrimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, Pasqualini F, Latini R, Garlanda C, Mantovani A: Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 117: 1055-1064, 2008.
 - 16) Dias AA, Goodman AR, Dos Santos JL, Gomes RN, Altmeyer A, Bozza PT, Horta MF, Vilcek J, Reis LF: TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. *J Leukoc Biol*, 69: 928-936, 2001.
 - 17) Camozzi M, Zacchigna S, Rusnati M, Coltrini D, Ramirez-Correa G, Bottazzi B, Mantovani A, Giacca M, Presta M: Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2-dependent activation of smooth muscle cells in vitro and neointima formation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: 1837-1842, 2005.
 - 18) Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB: C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med*, 192: 1353-1364, 2000.
 - 19) Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM., Sohail M, Krausz T: Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*, 190: 1733-40, 1999.
 - 20) Nauta AL, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Kishore U, Schwaeble WJ, Gingras AR, Tzima S, Vivanco F, Egido J, Tijmsa O, Hack EC, Daha MR, Roos A: Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur J Immunol*, 33: 465-473, 2003.