

200926012B

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究

総合研究報告書

主任研究者

沢村達也

平成22(2010)年3月

目 次

I.	総合研究報告	-----	1
	動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究		
	沢村 達也		
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----	21

総合研究報告書

動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究

主任研究者 沢村 達也 国立循環器病センター研究所 部長

研究要旨 (1)血中酸化LDL (LOX-1リガンド)および可溶性LOX-1 (sLOX-1)測定法の確立と有用性の検証、(2) 酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明、(3) 酸化LDL以外の動脈硬化危険因子の作用機構の解明、の3つを本研究の中心課題として研究を行った。その結果、動物モデルにおける血管壁への脂質沈着、粥状動脈硬化の促進にLOX-1が関与し、結果として起こる心筋梗塞の梗塞巣拡大とリモデリングや血栓形成にもLOX-1が促進的に寄与することを見出した。さらには、臨床研究により、急性冠症候群発症時の急性期血中sLOX-1は再発の予知マーカーとして有用であること、LOX-1リガンドの高値が特に脳梗塞発症のリスクと関連し、LOX-1リガンドとsLOX-1の積であるLOX Indexが動脈硬化性疾患の発症を予知するバイオマーカーであることなどが明らかとなった。また、動脈硬化、虚血性心疾患の危険因子のうち、CRPがLOX-1を介して生理作用を及ぼすことを明らかにした。

分担研究者

藤田佳子 国立循環器病センター研究所 室員
井上信孝 国立循環器病センター研究所 室長
(平成20年12月まで)
北 徹 京都大学大学院医学研究科 教授
(平成20年9月まで)
木村 剛 京都大学大学院医学研究科 教授
(平成20年10月、北徹より交代)

①血中酸化LDL (LOX-1リガンド)および可溶性LOX-1 (sLOX-1)測定法の確立と有用性の検証

ヒト血中apoB含有LOX-1リガンド、および可溶性LOX-1 (sLOX-1)の測定法を確立し、LOX-1のヒト病態における意義を検討すると同時に、LOX-1とのリガンドの相互作用を反映するパラメータと考えられる『LOX Index (LOX-1リガンド×sLOX-1)』を算出し、これらの心血管病バイオマーカーとしての有用性を検討した。

A. 研究目的

動脈硬化およびその結果として起こる虚血性心疾患は多因子病である。現状では、その危険因子のひとつである高脂血症、特に高コレステロール血症に対する治療薬として、スタチンによる治療が重用されている。一方で、やはり危険因子対策として肥満対策が政策的に行われつつある。コレステロールや肥満の動脈硬化危険因子としての重要性は明らかであるが、それだけがすべてではない事も論を待たない。例えば、コレステロール値が正常でも、酸化LDLが高値の場合には虚血性心疾患を発症しやすい。したがって、酸化LDL自体が動脈硬化性疾患の危険因子である。我々も酸化LDL受容体LOX-1の研究を通じて、この分子が動脈硬化、心筋梗塞、バルーン傷害後血管再狭窄、炎症などさまざまな病態に関与する事を見出した。本研究では、これまで小動物で明らかにしてきたLOX-1の研究成果に基づき、LOX-1機能抑制が実際にヒトで、動脈硬化関連疾患の評価や抑制に効果があることを検証する。

一方、LOX-1のさまざまなリガンドが明らかになり、酸化LDLが病態悪化を招くのは、LOX-1のような病的作用を持つ分子が作用を媒介している事も一因と考えられた。このような成果に鑑み、近年見出されまだ作用機構が不明な危険因子の作用機序を明らかにする。これは、動脈硬化性疾患の全貌を明らかにし、新しい側面からの診断・治療法を開発するために重要と考えられる。

B、C. 研究方法・結果

①-A 血中LOX-1リガンドおよびsLOX-1測定による心血管病予後予知（前向き研究）

吹田研究は都市部一般市民を対象とした心血管病の発症および死亡をエンドポイントとしたコホート研究である。今回、平成6年に吹田住民健診を受診した2437名(30-79歳)の血清のLOX-1リガンド量およびsLOX-1濃度を測定し、**前向き研究**を行った。このうち、冠動脈疾患および脳梗塞の現病歴、追跡調査ができなかった者およびデータの紛失により、142名分のデータは解析から除いた。全症例の脳卒中、心筋梗塞の発症を追跡調査し(平均11年間)、これらパラメータと疾患の発症との関連を検討した(コホート解析)。追跡期間の間、冠動脈疾患(68名)、脳卒中(91名、うち脳梗塞60名)の発症が観察された。LOX-1リガンド濃度、sLOX-1濃度およびLOX Indexは四分位に分け、第1四分位を基準にして**比例ハザードモデル**を利用して相対危険度を求めた。

LOX-1リガンドおよびsLOX-1の平均値は男女でそれぞれ、 $516.1 \pm 17.1 \mu\text{g/l}$ 、 $1060.1 \pm 8.6 \text{ ng/l}$ および $782.3 \pm 23.7 \mu\text{g/l}$ 、 $797.8 \pm 0.2 \text{ ng/l}$ であった。男女いずれにおいても、平均総コレステロールおよびnon-HDLコレステロールの値は、LOX-1リガンドの四分位が高くなるほど上昇したが、sLOX-1の四分位とは相関がなかった。また、sLOX-1の四分位が高いほうが喫煙率は高く、高血圧・糖尿病はLOX-1リガンドおよびsLOX-1の四分位いずれとも関係がなかった。

LOX-1リガンドの第4四分位の相対危険度は脳卒中(2.09)、脳梗塞(3.11)、冠動脈疾患(1.82)いずれにおいても最も高く、脳卒中・脳梗塞においては有意な上昇となった。また、LOX-1リガンドの第4四分位においては心血管病全体の相対危険度も最も高かった(1.91)。これらの変化はsLOX-1では有意な変化は認められなかった(1.03~2.13)。更にLOX Indexで評価した場合、脳梗塞の相対危険度は第2~4四分位のいずれも第1四分位と比べて有意に高かった(3.39, 3.15, 3.23)。また、冠動脈疾患の相対危険度もLOX Indexの第4四分位では2.09と有意に上昇していた。LOX Indexの第4四分位における心血管病全体の相対危険度は第1四分位と比較しておよそ2倍上昇した(1.83)。

①-B 高脂血症患者におけるスタチン投与の血中LOX-1リガンドへの影響(介入研究)

スタチンは高コレステロール血症を示していない患者においても冠動脈疾患の発症を有意に低下させることから、LDLコレステロールの低下作用だけでは説明のつかない多面的な作用機序を有すると考えられている。Pitavastatinを始めとするいくつかのスタチンは抗酸化能を持ち、また、スタチンのLDL受容体増加作用によるLDLの代謝回転の亢進と相乗的に働き、LDLの酸化的修飾を抑制する可能性がある。

今回、薬物治療歴のない25名の高脂血症患者(男8、女17、21-80歳、平均LDLコレステロール160 mg/dl以上)へPitavastatin(2 mg/day)を6カ月投与し、薬物投与前後での血中LOX-1リガンド濃度およびsLOX-1の変化を測定した。

Pitavastatin投与により血中の総コレステロール(268±26 mg/dl vs 176±17 mg/dl)、LDLコレステロール(182±21 mg/dl vs 96±14 mg/dl)が低下するとともに、**LOX-1リガンド量の有意な低下**が観察された(867±452 μg/l vs 435±262 μg/l)。また、血中中性脂肪量の低下も観察されたが、HDLコレステロールレベルには変動は認められず、高感度CRPおよびsLOX-1レベルにも変動は観察されなかった。興味深いことに、LOX-1リガンド量の低下には、LDLコレステロールの低下と相関がなく、sLOX-1レベルの低下と相関が認められた($r=0.47, p<0.05$)。

①-C 急性冠症候群患者における血中sLOX-1濃度の意義

血中sLOX-1濃度は急性冠症候群における特異的かつ高感度なバイオマーカーであることを我々はこれまでに示した。今回は、sLOX-1が急性冠症候群における予知マーカーとしてなり得るかどうかを検討した。

急性冠症候群94例のうち、13例が経過観察中(中央値:896日)に死亡あるいは急性冠症候群が再発症し(再発死亡群)、残りの81例は再発症することなく生存した(非再発生存群)。再発死亡群および非再発生存群の間における、年齢、性、血中脂質量(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪)、糖尿病・喫煙・高血圧は同程度であった。血中sLOX-1濃度は、糖尿病・喫煙・高血圧・高脂血症といったリスクファクターの有無で違いはなく、血中脂質との相関も認められなかった。また、高感度CRPおよびトロポニンT濃度にはお互いに相関が認められたものの、sLOX-1はこれらいずれとも相関が認められなかった。

再発死亡群に対するKaplan-Meier曲線を比較したところ、性、糖尿病・喫煙・高血圧の有無による影響は観察されなかった。また、高感度CRPおよびトロポニンTの四分位ならびに三分位によるKaplan-Meier曲線を比較しても、再発死亡群と非再発生存群の違いは認められなかった。一方、再発死亡群のsLOX-1濃度は非再発生存群と比較して有意に高く(6.60 vs 2.54 ng/ml)、sLOX-1の上位四分位および上位三分位における早期の再発と死亡が多かった。また、receiver operating characteristic 曲線を用いて再発・死亡予知を行ったところ、高感度CRPやトロポニンTと比較して、sLOX-1濃度が感度のよい特異的な予知マーカーであることが明らかとなった(AUC; sLOX-1, 0.764; hs-CRP, 0.658; トロポニンT, 0.524)。

②酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明

動脈硬化は、内皮機能異常からはじまる炎症性疾患として捉えることができる。不安定化した動脈硬化巣の破綻により生じた急性冠症候群・急性心筋梗塞は、心筋の虚血性傷害をきたす。この一連の過程におけるLOX-1の重要性を明らかにするために、A:動脈硬化初期病変としての血管壁脂質沈着、B:血栓形成過程、及びC:動脈硬化形成・虚血心筋傷害に関する検討を行った。

②-A 初期動脈硬化病変としての血管壁脂質沈着に対するLOX-1の意義

動脈硬化巣形成機転において、動脈壁脂肪沈着は初期病変として重要である。我々は、血管壁脂質沈着におけるLOX-1の重要性を、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-SP)を用いて検討した。SPラットに食塩・高脂質食を負荷することにより、腸間膜動脈にリング状の脂肪沈着が観察された。同部位でのLOX-1の発現、及び活性酸素産生は、コントロールラットに比べて著明に亢進しており、食塩・高脂質食負荷にて誘導された血管壁脂質沈着部位は、これらの部位とよく一致していた。さらに抗LOX-1中和抗体(10mg/kg)による前処置により、血管壁の脂肪沈着は著明に抑制された。またSPラットより摘出した腸間膜動脈は、酸化LDLの取込みが亢進しており、これは抗LOX-1抗体によって抑制された。このように、高脂血症、高血圧下における血管壁の脂肪沈着に、LOX-1を介が関与していることが示された。

②-B 血栓形成過程におけるLOX-1の意義

トロンビン阻害剤下で採取したヒト血小板において、コラーゲン刺激による血小板凝集作用を抗LOX-1抗体は抑制した。次に、LOX-1によるヒト血小板活性化機構における分子機構を詳細に検討した。コラーゲンによる血小板活性化とともに、phosphatidylserine (PS)及びLOX-1の血小板細胞膜表面への発現が著明に亢進し、PSとLOX-1との結合が、血小板凝集に重要な役割を果たしていることを見いだした。また、ELISAプレートに脂質を固相化した無細胞の系でも、PSとLOX-1との結合を確認した。

LOX-1の血小板凝集への関与は、抗体を用いたラットの試験、およびLOX-1欠損マウスを用いても示され、いずれにおいても、LOX-1の阻害はin vivoにおいて血栓形成を抑制した。また、血栓形成には内皮および血小板両方のLOX-1が関与していた。

また、ウサギ虚血再灌流モデルにおいて、心筋虚血前に比べて、虚血再灌流後では血小板凝集の著明な亢進が認められた。この虚血再灌流に伴う血小板の活性化は、抗LOX-1抗体により著明に抑制された。心筋虚血再還流により引き起こされた血小板活性化は、no-reflow現象などの微小循環障害に関連すると考えられており、こうした病態にもLOX-1が関与している可能性が示唆された。

②-C 動脈硬化形成、虚血心筋傷害におけるLOX-1の意義

LDL受容体を欠損したLOX-1KOマウス

(LDLR/LOX-1 KO)では、高脂肪食負荷による大動脈での脂質沈着がLDLRKOマウスと比較して、有意に抑制されていた。また大動脈の内膜肥厚も、LDLRKOマウスに比べてLDLR/LOX-1 KOマウスでは抑制されていた。また、マウスの肝臓にLOX-1を外因性に過剰発現させ血中LOX-1リガンドを除去する実験を試みると、動脈硬化の進行が抑制された。更に、LOX-1発現を抑制する新規化合物ピロールイミダゾールアミドを頸動脈バルーン傷害後のラットに投与すると、バルーン傷害後のLOX-1発現誘導とともに内膜肥厚抑制されることが明らかとなった。以上の結果より、LOX-1リガンドの量の抑制もしくは、LOX-1の機能および発現を阻害することにより動脈硬化性疾患の進行が抑制されることが明らかとなった。

左冠動脈結紮後再灌流時において、野生型マウスでは左室収縮能の低下を認めたが、LOXKOマウスでは、心機能は保たれ、同時に心筋壊死率は有意に減少していた。

③酸化LDL以外の動脈硬化危険因子の作用機構の解明

LOX-1の様々なリガンドが明らかになり、酸化LDLが病態悪化を招くのはLOX-1のような病的作用を持つ分子が作用を媒介していることも一因と考えられる。

C-reactive protein(CRP)は、炎症マーカーとして使われている急性期応答タンパクであるが、近年虚血性心疾患の予測因子、急性冠症候群のマーカーとしても注目されている。さらに、CRPは生理活性をもつことが示唆されており、その作用機序について議論が高まっている。本研究では、LOX-1が、循環器疾患におけるCRPの生理活性発現にどのように関わっているかを検討した。その結果、LOX-1にCRPが結合することを、ヒトLOX-1発現細胞を用いた系、及びELISAプレートにLOX-1蛋白を固相化した無細胞の系で確認した。さらに、生体内でのヒトCRPの反応をみるため、LOX-1発現が顕著に亢進しているSHR-SPにヒトCRPを皮内注射し、静注したエバンスブルーの漏出により血管透過性の亢進を確認した。CRP注射部位を解析すると、CRPによる白血球の浸潤、補体活性化がみられた。そして、CRPによる炎症様反応は抗LOX-1抗体によって抑制された。虚血性心疾患危険因子である酸化LDLの受容体として見出されたLOX-1が、やはり独立した危険因子であるCRPの生理活性発現に関わることが明らかとなった。

D. 考察

①血中酸化LDL (LOX-1リガンド)および可溶性LOX-1 (sLOX-1)測定法の確立と有用性の検証

今回の前向き研究により、LOX-1リガンドの高値が、特に脳梗塞発症のリスクと関連することが明らかにな

った。LOX-1リガンドは酸化LDLと関連した指標であるが、酸化LDLとして測定される場合でも、これまでに、前向き研究でこのような検討が報告されたことはなく、世界で初めて得られた結果である。さらに、LOX Index高値は冠動脈疾患のリスクファクターであり、LOX Index低値は脳梗塞の保護的因子(少しでも高いと危険であるという意味)であることが明らかとなった。このように、LOX Indexが動脈硬化性疾患発症を予測する全く新しいバイオマーカーであることが明らかとなった。これらの解析に加えて、昨年、我々は心血管病の危険因子として最近注目されているCRPがLOX-1のリガンドであることを明らかにしたが、CRPの測定も同じ対象で行い、解析を進めている。

LDL低下作用とは独立してスタチン投与によりapoB含有LOX-1リガンド量が低下させることが明らかとなった。このことは、スタチンの多面的な動脈硬化性疾患抑制機序には、LOX-1リガンド量の低下も重要である可能性がある。

急性冠症候群急性期にsLOX-1が高値であった症例の予後が悪かったことから、sLOX-1がプラークの不安定性のマーカーであることが示唆された。

②酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明

LOX-1が、血管内皮機能障害から、血管壁脂質沈着、動脈硬化形成、血栓形成過程、さらには虚血心筋傷害などの病態に深く関わっていることが明らかになった。また我々は、血管傷害後の内膜肥厚にLOX-1が重要な役割を果たしていることを見出している。これらの結果から、LOX-1は、酸化LDLの受容体として内皮機能の障害に働くだけでなく、動脈硬化の進展から、血栓・心筋梗塞の発症・進展、カテーテル治療後の血管再狭窄に至る動脈硬化性心血管病のすべての段階において、病態を悪化させる方向にはたらくことが明らかとなった。また、LOX-1リガンド量を抑制することや、LOX-1発現そのものを低下させることによって動脈硬化関連の疾患を抑制することが示されており、LOX-1を標的とした治療は心血管病に対して包括的な治療戦略となることが期待される。

③酸化LDL以外の動脈硬化危険因子の作用機構の解明

動脈硬化、虚血性心疾患の危険因子であるCRPの新しい受容体としてLOX-1を同定した。既述の通り、LOX-1は酸化LDLという危険因子の受容体として発見されたものであるが、2つの異なる危険因子が1つの共通の受容体を介して心血管病の発症に寄与していることが示され、心血管病におけるLOX-1の関与を更に裏付けるものと考えられる。

E. 結論

動物レベルにおける作用機序の解明から疫学調査結果を通じ、LOX-1に着目した臨床診断薬および治療薬の開発の可能性が強く示唆された。すなわち、吹田研究により、LOX-1リガンドの脳梗塞発症予測における有用性が示されるとともに、sLOX-1とLOX-1リガンドを組み合わせることで、指標性はさらに高まり、心血管病全体の発症予測指標となりうることが証明された。疫学研究による結果は因果関係を示すものではないが、このことはLOX-1リガンドがLOX-1に作用することが、動脈硬化性疾患発症に関係していることを示すものである。そして、この結果に呼応するように、動

物実験でも、LOX-1リガンドレベルを抑制すること、およびLOX-1発現を抑制することが、動脈硬化やその関連疾患の進展を抑制することが明らかとなった。しかも、疫学研究の結果は、血栓症とLOX-1の関係を強く示唆するものであったが、動物実験でも、血栓におけるLOX-1の機能が確かなものとなってきた。

さらには、CRPがLOX-1介して機能し、血管機能に影響を与えること、そして、心筋梗塞の病態悪化と関連していることを明らかにすることができた。昨年度JUPITOR trialの成果が発表され、コレステロール値が正常だがCRPが2mg/L以上の人へのスタチン投与が心血管イベントを顕著に減少させるとの結果が報告されている。

本研究を通じて、疫学研究と機能解析の両面から、LOX-1のヒトの動脈性疾患における臨床的意義がかなり明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mehta, J.L., Sanada, N., Hu, C.P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P.L., Thomas, M. and Sawamura, T.: Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ Res*, 100:1634-1642, 2007.
- 2) Marwali, M.R., Hu, C.P., Mohandas, B., Dandapat, A., Deonikar, P., Chen, J., Cawich, I., Sawamura, T., Kavdia, M. and Mehta, J.L.: Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J Pharmacol Exp Ther*, 322:1324-1332, 2007.
- 3) Inoue, N. and Sawamura, T.: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: Its versatile functions and human diseases. *Methods*, 43:218-222, 2007.
- 4) Hu, C., Dandapat, A., Chen, J., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion alters signals of myocardial remodeling immediately after ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 76:292-302, 2007.
- 5) Hu, C., Chen, J., Dandapat, A., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Li, D., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*, 44:76-83, 2008.
- 6) Tang, D., Lu, J., Walterscheid, J.P., Chen, H.H., Engler, D.A., Sawamura, T., Chang, P.Y., Safi, H.J., Yang, C.Y. and Chen, C.H.: Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1. *J Lipid Res*, 49:33-47, 2008.
- 7) Kamei, M., Yoneda, K., Kume, N., Suzuki, M., Itabe, H., Matsuda, K., Shimaoka, T., Minami, M., Yonehara, S., Kita, T. and Kinoshita, S. Scavenger receptors for oxidized lipoproteins in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol*. 48:1801-1807, 2007
- 8) Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., Kita, T., Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K., Shirato, K.: Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369:1090-1098, 2007
- 9) Hiraoka Y, Ohno M, Yoshida K, Okawa K, Tomimoto H, Kita T, Nishi E.: Enhancement of alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein by a metalloendopeptidase nardilysin. *J Neurochem*. 102:1595-605, 2007
- 10) Hirai M, Horiguchi M, Ohbayashi T, Kita T, Chien KR, Nakamura T.: Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly. *EMBO J*, 26:3283-3295, 2007
- 11) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Egashira T, Hattori H, Kita T.: Polymorphisms of apolipoprotein e and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb*, 14:167-171, 2007
- 12) Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, Yokode M.: Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 363:782-787, 2007
- 13) Shimaoka T, Seino K, Kume N, Minami M, Nishime C, Suematsu M, Kita T, Taniguchi M, Matsushima K, Yonehara S.: Critical role for CXC chemokine ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells. *J Immunol*, 179:8172-8179, 2007.
- 14) Horie T, Ono K, Nagao K, Nishi H, Kinoshita M, Kawamura T, Wada H, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K.: Oxidative stress induces GLUT4 translocation by activation of PI3-K/Akt and dual AMPK kinase in cardiac myocytes. *J Cell Physiol*, 215:733-742, 2008
- 15) Sato, Y., Nishimichi, N., Nakano, A., Takikawa K., Inoue, N., Matsuda, H., Sawamura, T.: Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB. *Atherosclerosis*, 200:303-309, 2008.
- 16) Honjo, T., Otsui, K., Shiraki, R., Kawashima, S., Sawamura, T., Yokoyama, M. and Inoue, N.: Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells. *Endothelium*, 15:137-141, 2008.
- 17) Yao, E.H., Fukuda, N., Ueno, T., Matsuda, H., Matsumoto, K., Nagase, H., Matsumoto, Y., Takasaka, A., Serie, K., Sugiyama, H. and Sawamura, T.: 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.
- 18) Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., Yamada, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kaneko, K., Ogihara, T., Ishihara, H., Sato, Y., Takikawa, K., Nishimichi, N., Matsuda, H., Sawamura, T. and Oka, Y.: Impact of

- plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*, 118:75-83, 2008.
- 19) Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Chen, J., Marwali, M.R., Romeo, F., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovasc Res*, 79:287-293, 2008.
 - 20) Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Marwali, M.R., Inoue, N., Sugawara, F., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion. *Hypertension*, 52:556-562, 2008.
 - 21) Sato, Y., Baba, T., Zubair, M., Miyabayashi, K., Toyama, Y., Maekawa, M., Owaki, A., Mizusaki, H., Sawamura, T., Toshimori, K., Morohashi, K. and Katoh-Fukui, Y.: Importance of forkhead transcription factor Fkhl18 for development of testicular vasculature. *Mol Reprod Dev*, 75:1361-1371, 2008.
 - 22) Satoh, H., Kiyota, E., Terasaki, Y., Sawamura, T., Takagi, K., Mizuta, H. and Takeya, M.: Expression and localization of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in murine and human placentas. *J Histochem Cytochem*, 56:773-784, 2008.
 - 23) Hamilton, R.T., Asatryan, L., Nilsen, J.T., Isas, J.M., Gallaher, T.K., Sawamura, T. and Hsiai, T.K.: LDL protein nitration: implication for LDL protein unfolding. *Arch Biochem Biophys*, 479:1-14, 2008.
 - 24) Fujita, Y., Kakino, A., Nishimichi, N., Yamaguchi, S., Sato, Y., Machida, S., Cominacini, L., Delneste, Y., Matsuda, H. and Sawamura, T.: Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects. *Clin Chem*, 55:285-294, 2009.
 - 25) Kang, B.Y., Hu, C., Prayaga, S., Khaidakov, M., Sawamura, T., Seung, K.B. and Mehta, J.L.: LOX-1 dependent overexpression of immunoglobulins in cardiomyocytes in response to angiotensin II. *Biochem Biophys Res Commun*, 379:395-399, 2009.
 - 26) Sankaralingam, S., Xu, Y., Sawamura, T. and Davidge, S.T.: Increased lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in the maternal vasculature of women with preeclampsia: Role for peroxynitrite. *Hypertension*, 53:270-277, 2009.
 - 27) Eichhorn, B., Muller, G., Leuner, A., Sawamura, T., Ravens, U. and Morawietz, H.: Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet. *Cardiovasc Res*, 82:493-502, 2009.
 - 28) Lu, J., Yang, J.H., Burns, A.R., Chen, H.H., Tang, D., Walterscheid, J.P., Suzuki, S., Yang, C.Y., Sawamura, T. and Chen, C.H.: Mediation of electronegative low-density lipoprotein signaling by LOX-1: a possible mechanism of endothelial apoptosis. *Circ Res*, 104:619-627, 2009.
 - 29) Akagi, M., Ueda, A., Teramura, T., Kanata, S., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 17:271-275, 2009.
 - 30) Takeda, M., Yamashita, T., Shinohara, M., Sasaki, N., Takaya, T., Nakajima, K., Inoue, N., Masano, T., Tawa, H., Satomi-Kobayashi, S., Toh, R., Sugiyama, D., Nishimura, K., Yokoyama, M., Hirata, KI, and Kawashima, S. Plasma tetrahydrobiopterin / dihydrobiopterin ratio. *Circ J*, 73:955-962, 2009.
 - 31) Imai M, Kimura T, Toma M, Saito N, Nakanoue T, Tadamura E, Kita T. Inoue K. Stent-Graft Implantation for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Involving the Visceral Arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 35:462-465, 2008
 - 32) Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T. Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent. *Circulation*, 118:S199-209, 2008
 - 33) Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, Ohno S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T. Kita T. Horie M.A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 52:1326-1334, 2008.
 - 34) Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, Ozasa N, Haruna Y, Saito N, Doi T, Hoshino K, Shizuta S, Morimoto T, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T. Kimura T. Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J*, 72:1937-1945, 2008.
 - 35) Kimura T. Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T. Mitsudo K. Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis After Sirolimus-eluting Stent Implantation. *Circulation*, 119:987-995, 2009.
 - 36) Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, Tazaki J, Nishi N, Kawato M, Ikeda T, Yamamoto H, Akao M, Furukawa Y, Shizuta S, Toma M, Tamura T, Saito N, Doi T, Ozasa N, Jinnai T, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Nishimoto N, Ouchi C, Morimoto T, Kita T and Kimura T. Clopidogrel Resistance in Japanese Patients Scheduled for Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*, 73:336-342, 2009.
 - 37) Nishiyama K, Shizuta S, Doi T, Morimoto T and Kimura T. Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors. *Int J Cardiol*, 2009 Feb 6 [Epub ahead of print]
 - 38) Nakagawa, T, Nobuyoshi, M, Yamaguchi, T, Meguro, T, Yokoi, H, Kimura, T, Hosoda, S, Kanmatsue, K, Matsumori, A and Sasayama, S. Efficacy of Abciximab for patients undergoing balloon angioplasty. *Circulation*, 73:145-151, 2009.
 - 39) Eichhorn, B., Muller, G., Leuner, A., Sawamura, T., Ravens, U. and Morawietz, H. Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice

- on high-fat diet. *Cardiovasc Res*, 82:493-502, 2009.
- 40) Iwamoto, S., Nishimichi, N., Tateishi, Y., Sato, Y., Horiuchi, H., Furusawa, S., Sawamura, T. and Matsuda, H. Generation and characterization of chicken monoclonal antibodies against human LOX-1. *MAbs*, 1:357-363, 2009.
- 41) Inomata, Y., Fukushima, M., Hara, R., Takahashi, E., Honjo, M., Koga, T., Kawaji, T., Satoh, H., Takeya, M., Sawamura, T. and Tanihara, H. Suppression of choroidal neovascularization in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor type 1-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:3970-3976, 2009.
- 42) Ogura, S., Kakino, A., Sato, Y., Fujita, Y., Iwamoto, S., Otsui, K., Yoshimoto, R. and Sawamura, T. LOX-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction. *Circ J*, 73:1993-1999, 2009.
- 43) Sakamoto, N., Ishibashi, T., Sugimoto, K., Sawamura, T., Sakamoto, T., Inoue, N., Saitoh, S., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Suzuki, K., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y. Role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered redox, Akt/eNOS and Ca²⁺ signaling pathways in endothelial cells. *J Cell Physiol*, 220:706-715, 2009.
- 44) Sankaralingam, S., Xu, H., Jiang, Y., Sawamura, T. and Davidge, S.T. Evidence for increased methylglyoxal in the vasculature of women with preeclampsia: role in upregulation of LOX-1 and arginase. *Hypertension*, 54:897-904, 2009.
- 45) Schaeffer, D.F., Riazzy, M., Parhar, K.S., Chen, J.H., Duronio, V., Sawamura, T. and Steinbrecher, U.P. LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res*, 50:1676-1684, 2009.
- 46) Sugimoto, K., Ishibashi, T., Sawamura, T., Inoue, N., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Sakamoto, T., Sakamoto, N., Okamoto, Y., Takuwa, Y., Kakino, A., Fujita, Y., Tanaka, T., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y. LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 84:127-136, 2009.
- 47) Zushi, S., Akagi, M., Kishimoto, H., Teramura, T., Sawamura, T. and Hamanishi, C. Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1. *Arthritis Rheum*, 60:3007-3016, 2009.
- 48) Fujita, Y., Kakino, A., Harada-Shiba, M., Sato, Y., Otsui, K., Yoshimoto, R. and Sawamura, T. C-reactive protein uptake by macrophage cell line via class-A scavenger receptor. *Clin Chem*, 56:478-481, 2010.
- 49) Nakano, A., Inoue, N., Sato, Y., Nishimichi, N., Takikawa, K., Fujita, Y., Kakino, A., Otsui, K., Yamaguchi, S., Matsuda, H. and Sawamura, T. LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state. *J Hypertens*, 28:1273-1280, 2010
- 50) Takaya, T., Wada, H., Morimoto, T., Sunagawa, Y., Kawamura, T., Takanabe-Mori, R., Shimatsu, A., Fujita, Y., Sato, Y., Fujita, M., Kimura, T., Sawamura, T. and Hasegawa, K. Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in failing rat hearts. *Circ J*, 74:723-729, 2010.
- 51) Inoue, N., Okamura, T., Kokubo, Y., Fujita, Y., Sato, Y., Nakanishi, M., Yanagida, K., Kakino, A., Iwamoto, S., Watanabe, M., Ogura, S., Otsui, K., Matsuda, H., Uchida, K., Yoshimoto, R. and Sawamura, T. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem*, 56:550-558, 2010
- 52) Kimura, T., Morimoto, T., Nakagawa, Y., Tamura, T., Kadota, K., Yasumoto, H., Nishikawa, H., Hiasa, Y., Muramatsu, T., Meguro, T., Inoue, N., Honda, H., Hayashi, Y., Miyazaki, S., Oshima, S., Honda, T., Shiode, N., Namura, M., Sone, T., Nobuyoshi, M., Kita, T. and Mitsudo, K. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*, 119:987-995, 2009.
- 53) Nishiyama, K., Horiguchi, M., Sakata, R., Okabayashi, H., Yamanaka, K., Ushijima, T., Nishiwaki, N., Okada, Y., Tanaka, K., Shimamoto, M., Asai, T., Aota, M., Tahata, T., Matsuda, K., Nakajima, H., Kawasuji, M., Komiyama, T., Furukawa, Y., Nakagawa, Y., Ehara, N., Taniguchi, R., Haruna, Y., Shizuta, S., Doi, T., Fukushima, M., Kita, T. and Kimura, T. *Ann Thorac Surg*, 87:1839-1844, 2009.
- 54) Hiro, T., Kimura, T., Morimoto, T., Miyauchi, K., Nakagawa, Y., Yamagishi, M., Ozaki, Y., Kimura, K., Saito, S., Yamaguchi, T., Daida, H., Matsuzaki, M., for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: A multi-center randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS Study) *J Am Coll Cardiol*, 54:293-302, 2009.
- 55) Toyofuku, M., Kimura, T., Morimoto, T., Hayashi, Y., Ueda, H., Kawai, K., Nozaki, Y., Hiramatsu, S., Miura, A., Yokoi, Y., Toyoshima, S., Nakashima, H., Haze, K., Tanaka, M., Take, S., Saito, S., Isshiki, T., Mitsudo, K., on behalf of the j-Cypher Registry. Investigators Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation*, 120:1866-1874, 2009.
- 56) Kimura, T., Isshiki, T., Hayashi, Y., Oshima, S., Namura, M., Nakashima, H., Kawai, K., Sone, T., Tatami, R., Meguro, T., Nobuyoshi, M., Mitsudo, K. Incidence and outcome of surgical procedures after sirolimus-eluting stent implantation: a report from the j-Cypher registry. *Cardiovasc Interv and Ther*, 25:29, 2009.
- 57) Nishio, Y., Makiyama, T., Itoh, H., Sakaguchi, T., Ohno, S., Gong, Y.Z., Yamamoto, S., Ozawa, T., Ding WG, Toyoda, F., Kawamura, M., Akao, M., Matsuura, H., Kimura, T., Kita, T., Horie, M. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 54:812-819, 2009.
- 58) Shirakawa, R., Fukai, S., Kawato, M., Higashi, T., Kondo, H., Ikeda, T., Nakayama, E., Okawa, K., Nureki, O., Kimura, T., Kita, T., Horiuchi, H. Tuberosclerosis tumor suppressor complex-like complexes act as GTPase-activating proteins for Ral GTPases. *J Biol*

Chem:284:21580-21588, 2009.

59) Nishi, H., Ono, K., Iwanaga, Y., Horie, T., Nagao, K., Takemura, G., Kinoshita, M., Kuwabara, Y., Mori, RT., Hasegawa, K., Kita, T., Kimura, T. MicrorRNA-15b modulates cellular atp levels and degenerates mitochondria via arl2 in neonatal rat cardiac myocytes J Biol Chem, 285:4920-4930, 2009.

60) Nakamura, M., Ohta, H., Kume, N., Hayashida, K., Tanaka, M., Mitsuoka, H., Kaneshige, T., Misaki, S., Imagawa, K., Shimosako, K., Ogawa, N., Kita, T., Kominami, G. Generation of monoclonal antibodies against a soluble form of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and development of a sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay. J Pharm Biomed Anal, 51:158-163, 2010.

61) Ohno, M., Hiraoka, Y., Matsuoka, T., Tomimoto, H., Takao, K., Miyakawa, T., Oshima, N., Kiyonari, H., Kimura, T., Kita, T., Nishi, E. Nardilysin Regulates Axonal Maturation and Myelination in the Central and Peripheral Nervous System. Nat. Neurosci, 12:1506-1513, 2009

2. 学会発表

1) Sawamura T., LOX-1 as a potential therapeutic target for cardiovascular disease. XIX World Congress of the ISHR, Bologna, June, 2007

2) Sawamura T., LOX-1 is involved in high fat diet-induced arterial lipid-deposition in SHR-SP. 13th World Congress On Heart Disease, Vancouver, July, 2007

3) 井上信孝、沢村達也: 酸化LDL研究の最前線 動脈硬化性心血管病の病態形成におけるLOX-1の重要性 第39回日本動脈硬化学会総会学術集会シンポジウム、2007年7月13-14日、大阪

4) 中野厚史、井上信孝、沢村達也: 動脈硬化初期病変としての血管壁脂肪沈着におけるLOX-1の意義 -SHRSPラットを用いた検討 第39回日本動脈硬化学会総会学術集会 2007年7月13-14日、大阪

5) 乙井一典、井上信孝、藤田佳子、沢村達也 血栓形成過程におけるLOX-1の意義. 第81回日本薬理学会年会 2008年3月17-19日、横浜

6) 井上信孝、中野厚史、藤田佳子、沢村達也 動脈硬化初期病変としての血管内脂肪沈着における LOX-1の意義 -SHRSP ラットを用いた検討- 第 81 回日本薬理学会年会 2008年3月17-19日、横浜

7) 佐藤優子、西道教尚、中野厚史、滝川健司、井上信孝、松田治男、沢村達也 ニワトリ抗ApoE抗体によるマウス血中のLOX-1リガンド活性測定. 第81回日本薬理学会年会 2008年3月17-19日、横浜

8) Sawamura T.

Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in high fat diet-induced lipid-deposition in SHR-SP.13th International SHR Symposium, Prague, June, 2008

9) Sawamura T.

Pathophysiological significance of the oxidized LDL receptor LOX-1 in cardiovascular function.EITC2008、Taiwan, June,

10)坂本信雄、石橋敏幸、大河原浩、杉本浩一、上北洋徳、沢村達也、寺本民生、竹石恭知; 内皮細胞への単球接着系でのレドックス系およびカルシウムシグナル伝達における酸化LDL受容体LOX-1の役割とその重要性 第40回日本動脈硬化学会総会、2008年7月10日、つくば

11)Takaya T, Morimoto T, Sunagawa Y, Wada H, Shimatsu A, Fujita M, Yoshiko F, Sawamura T, Hasegawa K., Left Ventricular Expression of Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 during the Development of Heart Failure. 第73回日本循環器学会年会、2008年3月20日、大阪

12)Takanabe R, Ono K, Abe Y, Wada H, Takaya T, Satoh N, Shimatsu A, Fujita M, Sawamura T, Hasegawa K. Lox-1 is Expressed in the Adipose Tissue of High-Fat Diet-Induced Obese Mice in Close Association with MCP-1. 第73回日本循環器学会年会、2008年3月21日、大阪

13) Shiraki T, Aoyama T, Yokoyama C, Nishigaki K, Takemura G, Sawamura T, Minatoguchi S. Potentiated Angiogenic Effects of LOX-1 via Induction of Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemic Leg. 第73回日本循環器学会年会、2008年3月21日、大阪

14) 藤田佳子、垣野明美、山口三郎、沢村達也: C-reactive protein (CRP)は酸化LDL受容体LOX-1と協調して補体活性化を引き起こす 第18回日本循環薬理学会、2008年11月21日、千葉

15) 藤田佳子、垣野明美、西道教尚、山口三郎、佐藤優子、松田治男、沢村達也: LOX-1はC反応蛋白を結合し、その血管に対する反応を媒介する 第82回日本薬理学会年会、2009年3月16-18日、横浜

16) 沢村達也「酸化LDL受容体LOX-1と心血管病」徳島大学セミナー 淡路島 2010年1月29-30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

(別紙4)
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mehta, J.L., Sanada, N., Hu, C.P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P.L., Thomas, M. and <u>Sawamura, T.</u>	Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet.	Circ Res	100	1634-1642	2007
Marwali, M.R., Hu, C.P., Mohandas, B., Dandapat, A., Deonikar, P., Chen, J., Cawich, I., <u>Sawamura, T.</u> , Kavdia, M. and Mehta, J.L.	Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling.	J Pharmacol Exp Ther	322	1324-1332	2007
Inoue, N. and <u>Sawamura, T.</u>	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: Its versatile functions and human diseases.	Methods	43	218-222	2007
Hu, C., Dandapat, A., Chen, J., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., <u>Sawamura, T.</u> and Mehta, J.L.	LOX-1 deletion alters signals of myocardial remodeling immediately after ischemia-reperfusion.	Cardiovasc Res	76	292-302	2007
Kamei, M., Yoneda, K., Kume, N., Suzuki, M., Itabe, H., Matsuda, K., Shimaoka, T., Minami, M., Yonehara, S., <u>Kita, T.</u> and Kinoshita, S..	Scavenger receptors for oxidized lipoprotein in age-related macular degeneration.	Invest Ophthalmol Vis Sci	48	1801-1807	2007
Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., <u>Kita, T.</u> , Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K., Shirato, K.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators.	Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis.	Lancet	369	1090-1098	2007
Hiraoka, Y., Ohno, M., Yoshida, K., Okawa, K., Tomimoto, H., <u>Kita, T.</u> and Nishi, E.	Enhancement of α -secretase cleavage of amyloid precursor protein by a metalloendopeptidase nardilysin.	J Neurochem.	102	1595-1605	2007
Hirai, M., Horiguchi, M., Ohbayashi, T., <u>Kita, T.</u> , Chien, K. R. and Nakamura, T.	Latent TGF- β -binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly.	EMBO J	26	3283-3295	2007

Arai, H., Yamamoto, A., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Yamada, N., Oikawa, S., Mabuchi, H., Teramoto, T., Sasaki, J., Nakaya, N., Itakura, H., Ishikawa, Y., Ouchi, Y., Horibe, H., Egashira, T., Hattori, H. and <u>Kita, T.</u>	Polymorphisms of apolipoprotein e and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population	J Atheroscler Thromb	14	167-171	2007
Xu, Y., Arai, H., Murayama, T., <u>Kita, T.</u> and Yokode, M.	Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury.	Biochem Biophys Res Commun	363	782-787	2007
Shimaoka, T., Seino, K., Kume, N., Minami, M., Nishime, C., Suematsu, M., <u>Kita, T.</u> , Taniguchi, M., Matsushima, K. and Yonehara, S.	Critical role for CXC chemokine ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells.	J Immunol	179	8172-8179	2007
Hu, C., Chen, J., Dandapat, A., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Li, D., Hermonat, P.L., <u>Sawamura, T.</u> and Mehta, J.L.	LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice.	J Mol Cell Cardiol	44	76-83	2008
Tang, D., Lu, J., Walterscheid, J.P., Chen, H.H., Engler, D.A., <u>Sawamura, T.</u> , Chang, P.Y., Safi, H.J., Yang, C.Y. and Chen, C.H.	Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1.	J Lipid Res	49	33-47	2008
Horie, T., Ono, K., Nagao, K., Nishi, H., Kinoshita, M., Kawamura, T., Wada, H., Shimatsu, A., <u>Kita, T.</u> and Hasegawa, K.	Oxidative stress induces GLUT4 translocation by activation of PI3-K/Akt and dual AMPK kinase in cardiac myocytes.	J Cell Physiol	215	733-742	2008
Sato, Y., Nishimichi, N., Nakano, A., Takikawa, K., Inoue, N., Matsuda, H. and <u>Sawamura, T.</u>	Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB.	Atherosclerosis	200	303-309	2008
Honjo, T., Otsui, K., Shiraki, R., Kawashima, S., <u>Sawamura, T.</u> , Yokoyama, M. and Inoue, N.	Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells.	Endothelium	15	137-141	2008
Yao, E.H., Fukuda, N., Ueno, T., Matsuda, H., Matsumoto, K., Nagase, H., Matsumoto, Y., Takasaka, A., Serie, K., Sugiyama, H. and <u>Sawamura, T.</u>	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

Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., Yamada, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kaneko, K., Ogihara, T., Ishihara, H., Sato, Y., Takikawa, K., Nishimichi, N., Matsuda, H., <u>Sawamura, T.</u> and Oka, Y.	Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis.	Circulation	118	75-83	2008
Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Chen, J., Marwali, M.R., Romeo, F., <u>Sawamura, T.</u> and Mehta, J.L.	LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet.	Cardiovasc Res	79	287-293	2008
Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Marwali, M.R., Inoue, N., Sugawara, F., Inoue K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Hermonat, P.L., <u>Sawamura, T.</u> and Mehta, J.L.	Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion.	Hypertension	52	556-562	2008
Sato, Y., Baba, T., Zubair, M., Miyabayashi, K., Toyama, Y., Maekawa, M., Owaki, A., Mizusaki, H., <u>Sawamura, T.</u> , Toshimori, K., Morohashi, K. and Katoh-Fukui, Y.	Importance of forkhead transcription factor Fkhl18 for development of testicular vasculature.	Mol Reprod Dev	75	1361-1371	2008
Satoh, H., Kiyota, E., Terasaki, Y., <u>Sawamura, T.</u> , Takagi, K., Mizuta, H. and Takeya, M.	Expression and localization of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in murine and human placentas.	J Histochem Cytochem	56	773-784	2008
Hamilton, R.T., Asatryan, L., Nilsen, J.T., Isas, J.M., Gallaher, T.K., <u>Sawamura, T.</u> and Hsiai, T.K.	LDL protein nitration: implication for LDL protein unfolding.	Arch Biochem Biophys	479	1-14	2008
Imai, M., <u>Kimura, T.</u> , Toma, M., Saito, N., Nakanoue, T., Tadamura, E., Kita, T. and Inoue, K.	Inoue Stent-Graft Implantation for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Involving the Visceral Arteries.	Eur J Vasc Endovasc Surg	35	462-465	2008
<u>Kimura, T.</u> , Morimoto, T., Furukawa, Y., Nakagawa, Y., Shizuta, S., Ehara, N., Taniguchi, R., Doi, T., Nishiyama, K., Ozasa, N., Saito, N., Hoshino, K., Mitsuoka, H., Abe, M., Toma, M., Tamura, T., Haruna, Y., Imai, Y., Teramukai, S., Fukushima, M. and Kita, T.	Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era.	Circulation	118	S199-209	2008
Makiyama, T., Akao, M., Shizuta, S., Doi, T., Nishiyama, K., Oka, Y., Ohno, S., Nishio, Y., Tsuji, K., Itoh, H., <u>Kimura, T.</u> , Kita, T. and Horie, M.	A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation.	J Am Coll Cardiol	52	1326-1334	2008

Furukawa, Y., Taniguchi, R., Ehara, N., Ozasa, N., Haruna, Y., Saito, N., Doi, T., Hoshino, K., Shizuta, S., Morimoto, T., Imai, Y., Teramukai, S., Fukushima, M., Kita, T. and <u>Kimura, T.</u>	Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease.	Circ J	72	1937-1945	2008
Fujita, Y., Kakino, A., Nishimichi, N., Yamaguchi, S., Sato, Y., Machida, S., Cominacini, L., Delneste, Y., Matsuda, H. and <u>Sawamura, T.</u>	Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects.	Clin Chem	55	285-294	2009
Kang, B.Y., Hu, C., Prayaga, S., Khaidakov, M., <u>Sawamura, T.</u> , Seung, K.B. and Mehta, J.L.	LOX-1 dependent overexpression of immunoglobulins in cardiomyocytes in response to angiotensin II.	Biochem Biophys Res Commun	379	395-399	2009
Sankaralingam, S., Xu, Y., <u>Sawamura, T.</u> and Davidge, S.T.	Increased Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Expression in the Maternal Vasculature of Women With Preeclampsia: Role for Peroxynitrite.	Hypertension	53	270-277	2009
Eichhorn, B., Muller, G., Leuner, A., <u>Sawamura, T.</u> , Ravens, U. and Morawietz, H.	Impaired Vascular Function in Small Resistance Arteries of LOX-1 Overexpressing Mice on High-Fat Diet.	Cardiovasc Res	82	493-502	2009
Lu, J., Yang, J.H., Burns, A.R., Chen, H.H., Tang, D., Walterscheid, J.P., Suzuki, S., Yang, C.Y., <u>Sawamura, T.</u> and Chen, C.H.	Mediation of electronegative low-density lipoprotein signaling by LOX-1: a possible mechanism of endothelial apoptosis.	Circ Res	104	619-627	2009
Akagi, M., Ueda, A., Teramura, T., Kanata, S., <u>Sawamura, T.</u> and Hamanishi, C.	Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes.	Osteoarthritis Cartilage	17	271-275	2009
Takeda, M., Yamashita, T., Shinohara, M., Sasaki, N., Takaya, T., Nakajima, K., <u>Inoue, N.</u> , Masano, T., Tawa, H., Satomi-Kobayashi, S., Toh, R., Sugiyama, D, Nishimura, K., Yokoyama, M., Hirata, KI. and Kawashima, S.	Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio.	Circ J	73	955-962	2009
<u>Kimura, T.</u> , Morimoto, T., Nakagawa, Y., Tamura, T., Kadota, K., Yasumoto, H., Nishikawa, H., Hiasa, Y., Muramatsu, T., Meguro, T., Inoue, N., Honda, H., Hayashi, Y., Miyazaki, S., Oshima, S., Honda, T., Shiode, N., Namura, M., Sone, T., Nobuyoshi, M., Kita, T. and Mitsudo, K.	Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis After Sirolimus-eluting Stent Implantation.	Circulation	119	987-995	2009

Hoshino, K., Horiuchi, H., Tada, T., Tazaki, J., Nishi, N., Kawato, M., Ikeda, T., Yamamoto, H., Akao, M., Furukawa, Y., Shizuta, S., Toma, M., Tamura, T., Saito, N., Doi, T., Ozasa, N., Jinnai, T., Takahashi, K., Watanabe, H., Yoshikawa, Y., Nishimoto, N., Ouchi, C., Morimoto, T., Kita, T. and <u>Kimura, T.</u>	Clopidogrel Resistance in Japanese Patients Scheduled for Percutaneous Coronary Intervention.	Circ J	73	336-342	2009
Nishiyama, K., Shizuta, S., Doi, T., Morimoto, T. and <u>Kimura, T.</u>	Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors.	Int J Cardiol		In press	2009
Nakagawa, Y., Nobuyoshi, M., Yamaguchi, T., Meguro, T., Yokoi, H., <u>Kimura, T.</u> , Hosoda, S., Kanmatsue, K., Matsumori, A. and Sasayama, S.	Efficacy of Abciximab for Patients Undergoing Balloon Angioplasty.	Circ J	73	145-151	2009
Iwamoto, S., Nishimichi, N., Tateishi, Y., Sato, Y., Horiuchi, H., Furusawa, S., <u>Sawamura, T.</u> and Matsuda, H.	Generation and characterization of chicken monoclonal antibodies against human LOX-1.	MAbs	1	357-363	2009
Inomata, Y., Fukushima, M., Hara, R., Takahashi, E., Honjo, M., Koga, T., Kawaji, T., Satoh, H., Takeya, M., <u>Sawamura, T.</u> and Tanihara, H.	Suppression of choroidal neovascularization in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor type 1-deficient mice.	Invest Ophthalmol Vis Sci	50	3970-3976	2009
Ogura, S., Kakino, A., Sato, Y., Fujita, Y., Iwamoto, S., Otsui, K., Yoshimoto, R. and <u>Sawamura, T.</u>	LOX-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction.	Circ J	73	1993-1999	2009
Sakamoto, N., Ishibashi, T., Sugimoto, K., <u>Sawamura, T.</u> , Sakamoto, T., Inoue, N., Saitoh, S., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Suzuki, K., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y.	Role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered redox, Akt/eNOS and Ca ²⁺ signaling pathways in endothelial cells.	J Cell Physiol	220	706-715	2009
Sankaralingam, S., Xu, H., Jiang, Y., <u>Sawamura, T.</u> and Davidge, S.T.	Evidence for increased methylglyoxal in the vasculature of women with preeclampsia: role in upregulation of LOX-1 and arginase.	Hypertension	54	897-904	2009
Schaeffer, D.F., Riaz, M., Parhar, K.S., Chen, J.H., Duronio, V., <u>Sawamura, T.</u> and Steinbrecher, U.P.	LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma.	J Lipid Res	50	1676-1684	2009
Sugimoto, K., Ishibashi, T., <u>Sawamura, T.</u> , Inoue, N., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Sakamoto, T., Sakamoto, N., Okamoto, Y., Takuwa, Y., Kakino, A., Fujita, Y., Tanaka, T., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y.	LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells.	Cardiovasc Res	84	127-136	2009

Zushi, S., Akagi, M., Kishimoto, H., Teramura, T., <u>Sawamura, T.</u> and Hamanishi, C.	Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1.	Arthritis Rheum	60	3007-3016	2009
Nishiyama, K., Horiguchi, M., Sakata, R., Okabayashi, H., Yamanaka, K., Ushijima, T., Nishiwaki, N., Okada, Y., Tanaka, K., Shimamoto, M., Asai, T., Aota, M., Tahata, T., Matsuda, K., Nakajima, H., Kawasuji, M., Komiya, T., Furukawa, Y., Nakagawa, Y., Ehara, N., Taniguchi, R., Haruna, Y., Shizuta, S., Doi, T., Fukushima, M., Kita, T. and <u>Kimura, T.</u>	Temporal pattern of strokes after on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery.	Ann Thorac Surg	87	1839-1844	2009
Hiro, T., <u>Kimura, T.</u> , Morimoto, T., Miyauchi, K., Nakagawa, Y., Yamagishi, M., Ozaki, Y., Kimura, K., Saito, S., Yamaguchi, T., Daida, H., Matsuzaki, M., for the JAPAN-ACS Investigators	Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: A multi-center randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS Study)	J Am Coll Cardiol	54	293-302	2009
Toyofuku, M., <u>Kimura, T.</u> , Morimoto, T., Hayashi, Y., Ueda, H., Kawai, K., Nozaki, Y., Hiramatsu, S., Miura, A., Yokoi, Y., Toyoshima, S., Nakashima, H., Haze, K., Tanaka, M., Take, S., Saito, S., Isshiki, T., Mitsudo, K., on behalf of the j-Cypher Registry Investigators	Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry	Circulation	120	1866-1874	2009
Nishio, Y., Makiyama, T., Itoh, H., Sakaguchi, T., Ohno, S., Gong, YZ., Yamamoto, S., Ozawa, T., Ding WG, Toyoda, F., Kawamura, M., Akao, M., Matsuura, H., <u>Kimura, T.</u> , Kita, T. and Horie, M.	D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome	J Am Coll Cardiol	54	812-819	2009
Shirakawa, R., Fukai, S., Kawato, M., Higashi, T., Kondo, H., Ikeda, T., Nakayama, E., Okawa, K., Nureki, O., <u>Kimura, T.</u> , Kita, T. and Horiuchi, H.	Tuberous sclerosis tumor suppressor complex-like complexes act as GTPase-activating proteins for Ral GTPases	J Biol Chem	284	21580-21588	2009

Nishi, H., Ono, K., Iwanaga, Y., Horie, T., Nagao, K., Takemura, G., Kinoshita, M., Kuwabara, Y., Mori, RT., Hasegawa, K., Kita, T. and <u>Kimura, T.</u>	MicrorRNA-15b modulates cellular atp levels and degenerates mitochondria via arl2 in neonatal rat cardiac myocytes	J Biol Chem	285	4920-4930	2009
Ohno, M., Hiraoka, Y., Matsuoka, T., Tomimoto, H., Takao, K., Miyakawa, T., Oshima, N., Kiyonari, H., <u>Kimura, T.</u> , Kita, T. and Nishi, E.	Nardilysin Regulates Axonal Maturation and Myelination in the Central and Peripheral Nervous System.	Nat Neurosci	12	1506-1513	2009
<u>Kimura, T.</u> , Isshiki, T., Hayashi, Y., Oshima, S., Namura, M., Nakashima, H., Kawai, K., Sone, T., Tatami, R., Meguro, T., Nobuyoshi, M. and Mitsudo, K.	Incidence and outcome of surgical procedures after sirolimus-eluting stent implantation: areport from the j-Cypher registry	Cardiovasc Interv and Ther	25	29-39	2010
Fujita, Y., Kakino, A., Harada-Shiba, M., Sato, Y., Otsui, K., Yoshimoto, R. and <u>Sawamura, T.</u>	C-Reactive Protein Uptake by Macrophage Cell Line via Class-A Scavenger Receptor.	Clin Chem	56	478-481	2010
Nakano, A., Inoue, N., Sato, Y., Nishimichi, N., Takikawa, K., Fujita, Y., Kakino, A., Otsui, K., Yamaguchi, S., Matsuda, H. and <u>Sawamura, T.</u>	LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state.	J Hypertens	28	1273-1280	2010
Takaya, T., Wada, H., Morimoto, T., Sunagawa, Y., Kawamura, T., Takanabe-Mori, R., Shimatsu, A., Fujita, Y., Sato, Y., Fujita, M., Kimura, T., <u>Sawamura, T.</u> and Hasegawa, K.	Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in failing rat hearts.	Circ J	74	723-729	2010
Inoue, N., Okamura, T., Kokubo, Y., Fujita, Y., Sato, Y., Nakanishi, M., Yanagida, K., Kakino, A., Iwamoto, S., Watanabe, M., Ogura, S., Otsui, K., Matsuda, H., Uchida, K., Yoshimoto, R. and <u>Sawamura, T.</u>	LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke.	Clin Chem	56	550-558	2010
Nakamura, M., Ohta, H., Kume, N., Hayashida, K., Tanaka, M., Mitsuoka, H., Kaneshige, T., Misaki, S., Imagawa, K., Shimosako, K., Ogawa, N., <u>Kita, T.</u> and Kominami, G.	Generation of monoclonal antibodies against a soluble form of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and development of a sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay.	J Pharm Biomed Anal	51	158-163	2010

研究成果の刊行物・別刷

Deletion of LOX-1 Reduces Atherogenesis in LDLR Knockout Mice Fed High Cholesterol Diet

Jawahar L. Mehta, Nobuhito Sanada, Chang Ping Hu, Jiawei Chen, Abhijit Dandapat, Fumiaki Sugawara, Hiroo Satoh, Kazuhiko Inoue, Yosuke Kawase, Kou-ichi Jishage, Hiroshi Suzuki, Motohiro Takeya, Laura Schnackenberg, Richard Beger, Paul L. Hermonat, Maria Thomas, Tatsuya Sawamura

Abstract—Atherosclerosis is associated with oxidative stress and inflammation, and upregulation of LOX-1, an endothelial receptor for oxidized LDL (oxLDL). Here, we describe generation of LOX-1 knockout (KO) mice in which binding of oxLDL to aortic endothelium was reduced and endothelium-dependent vasorelaxation preserved after treatment with oxLDL ($P < 0.01$ versus wild-type mice). To address whether endothelial functional preservation might lead to reduction in atherogenesis, we crossed LOX-1 KO mice with LDLR KO mice and fed these mice 4% cholesterol/10% cocoa butter diet for 18 weeks. Atherosclerosis was found to cover $61 \pm 2\%$ of aorta in the LDLR KO mice, but only $36 \pm 3\%$ of aorta in the double KO mice. Luminal obstruction and intima thickness were significantly reduced in the double KO mice (versus LDLR KO mice). Expression of redox-sensitive NF- κ B and the inflammatory marker CD68 in LDLR KO mice was increased ($P < 0.01$ versus wild-type mice), but not in the double KO mice. On the other hand, antiinflammatory cytokine IL-10 expression and superoxide dismutase activity were low in the LDLR KO mice ($P < 0.01$ versus wild-type mice), but not in the double KO mice. Endothelial nitric oxide synthase expression was also preserved in the double KO mice. The proinflammatory signal MAPK P38 was activated in the LDLR KO mice, and LOX-1 deletion reduced this signal. In conclusion, LOX-1 deletion sustains endothelial function leading to a reduction in atherogenesis in association with reduction in proinflammatory and prooxidant signals. (*Circ Res.* 2007;100:1634-1642.)

Key Words: atherosclerosis ■ oxidative stress ■ inflammation ■ LOX-1

Oxidized form of LDL (oxLDL) is thought to be more important than native LDL in atherogenesis.¹ oxLDL injures endothelium and is an important antigen in atherogenesis.² Production of reactive oxygen species (ROS) is increased in atherosclerotic arteries well beyond the capability of endogenous antioxidants to inactivate them.¹ ROS directly injure endothelium, denature nitric oxide (NO), oxidize lipids, and attract inflammatory cells to the site of injury.^{4,5}

The vascular cells in vitro and in vivo internalize oxLDL through receptor-mediated pathways. In smooth muscle cells, monocytes/macrophages, and fibroblasts, this receptor-mediated pathway involves a family of scavenger receptors (SRs), such as class A SR, class B SR type I and CD36, and macrophage scavenger receptors (CD68). However, these SRs are undetectable or expressed in small amount in vascular endothelial cells.⁶ Sawamura et al⁷ identified a lectin-like oxLDL receptor-1 (LOX-1) on bovine aortic endothelial cells. This receptor is responsible for binding and uptake of oxLDL in endothelial

cells.^{8,9} The contributory role of LOX-1 in atherogenesis is supported by several lines of evidence: (1) LOX-1 shows a strong activity in binding, internalizing, and degrading oxLDL¹⁰; (2) oxLDL activates LOX-1 and induces endothelial dysfunction and apoptosis^{11,12}; (3) Besides oxLDL, other mediators of atherosclerosis, such as angiotensin II,¹³ cytokines,¹⁴ shear stress,¹⁵ and advanced glycation end-products,^{16,17} upregulate LOX-1; (4) LOX-1 is dynamically upregulated by proatherogenic conditions, such as diabetes, hypertension and dyslipidemia¹⁸⁻²⁰; and (5) LOX-1 is present in atheroma-derived cells and in human and animal atherosclerotic lesions.^{1,21,22}

We designed this study to test the hypothesis that deletion of LOX-1 will ameliorate oxLDL-mediated endothelial dysfunction and inhibit atherogenesis in the LDL receptor-deficient (LDLR KO) mice model of atherosclerosis.²² The LOX-1 KO mice were prepared on C57BL/6 background (also referred to as wild-type mice).

Original received February 2, 2007; revision received April 5, 2007; accepted April 19, 2007.

From Cardiovascular Medicine (J.L.M., C.P.H., J.C., A.D., P.L.H., M.T., T.S.), Gene Therapy Program, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Ark; National Cardiovascular Center (N.S., F.S., K.I., T.S.), Osaka, Japan; Kumamoto University (M.T., H. Satoh), Kumamoto, Japan; Chugai Research Institute For Medical Science (Y.K., K.J.), Japan; Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine (H. Suzuki), Japan; and the National Center for Toxicology Research (L.S., R.B.), Jefferson, Ark.

Correspondence to J.L. Mehta, MD, PhD, Cardiovascular Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR 72205. E-mail MehtaJL@uams.edu

© 2007 American Heart Association, Inc.

Circulation Research is available at <http://circres.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.149724