トピックス VII. 動脈硬化リスク・治療標的としてのTG, HDL

動脈硬化リスク・ 治療標的としてのTG, HDL

要 旨

高トリグリセライド (triglyceride : TG) 血症, 低HDLコレステロール (high density lipoprotein-cholesterol : HDL-C) 血症はそれぞれ動脈硬化促進因子である。高TG血症ではレムナントやsmall dense LDL (low density lipoprotein) などの動脈硬化を促進するリポ蛋白が増加する。スタチンによる脂質低下療法を行っても残存する高TG血症や低HDL-C血症に対する治療は特に重要である。エネルギー摂取量の適正化を基本とした食事療法や運動療法とともに, ストロングスタチンやフィブラート, ω -3系脂肪酸製剤の有効性が示され, アポリポ蛋白C-IIIに作用する新規薬剤の開発も進んでいる。

藍 真澄

〔日内会誌 106 : 725~734, 2017〕

Key words triglyceride, HDL cholesterol, atherosclerosis, remnant lipoprotein

はじめに

日常臨床で馴染みの深い血中脂質の検査項目は、コレステロールとトリグリセライド (triglyceride : TG) であろう。総コレステロールや悪玉と呼ばれるLDL (low density lipoprotein) コレステロールは、血中濃度と動脈硬化リスクがほぼ正相関、すなわち検査値が高いほどリスクが高い^{1,2)}。それ故、LDLコレステロール低下療法による動脈硬化リスクの低減も、検査値の下げ幅とリスク減少率が比例する結果が得られている³⁾。冠動脈疾患をはじめとした動脈硬化性疾患の予防の観点で、21世紀初頭のターゲットは明らかにLDLコレステロール低下療法であっ

た。HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素阻害薬 (スタチン系) を用いて、LDLコレステロール値を半分程度まで低下させることにより、冠動脈疾患の発症を40%以上予防することが可能となった⁴⁾。40%のリスク低減は驚異的な実績である。しかし、それでも50%以上の残余リスクがあり、LDLコレステロール値以外の治療ターゲットに焦点が当たりつつある。血中脂質検査でいえば、HDL (high density lipoprotein) コレステロールとTGが、LDLコレステロール低下療法で解決できない残余リスクであり、治療ターゲットである。

東京医科歯科大学医学部附属病院保険医療管理部

Dyslipidemia : From the pitfalls in daily practice to future therapeutics. Topics : VII. Triglyceride and HDL cholesterol as risk factors and the treatment targets for atherosclerosis.

Masumi Ai : Department of Insured Medical Care Management, Medical Hospital, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan.

1. 動脈硬化リスクとしての HDLコレステロール

1) HDLコレステロール値と動脈硬化リスクの関係

善玉と呼ばれるHDLコレステロールは、血中濃度が低いと動脈硬化リスクが上がる。しかし、LDLコレステロール値と動脈硬化リスクのように完全に比例しているわけではない。一般に、HDLコレステロール値が80 mg/dl以下では、低い方が高リスクであり、40 mg/dl未満はハイリスクと考えてよい。80 mg/dl以上の高HDLコレステロール血症は、遺伝的要因によるものが多く、HDLコレステロール値が高くても動脈硬化リスクが低くない場合がある⁵⁻⁷⁾。

2) HDLコレステロール値の性差

HDLコレステロール値には明らかな性差があり、平均すると女性の方が約10 mg/dl高値をとる。そのため、欧米では低HDLコレステロール値の基準値を男女別にしているが、日本では男女とも40 mg/dl未満としている¹⁾。閉経による変化はほとんどない⁸⁾。

3) 低HDLコレステロール血症を来す病態

通常のHDLは、構造蛋白としてアポリポ蛋白A1あるいはAIIを有し、コレステロール、TGならびにリン脂質などの脂質を含有するだけでなく、常に他のリポ蛋白や組織と脂質の交換している。コレステロール代謝に限ってみると、HDLは末梢の余剰コレステロールを引き抜きリサイクルするコレステロール逆転送系を担っている。すなわち、末梢で引き抜かれたコレステロールエステルを取り込んで輸送し、VLDL (very low density lipoprotein) やLDLなどの他のリポ蛋白との間で、cholesteryl ester transfer protein (CETP) を介して先方がもつTGと引き換えにコレステロールエステルを引き渡している。

構造蛋白であるアポリポ蛋白A1の欠損症や

末梢でのコレステロールエステル引き抜きを担うABCA1などのトランスポーターの欠損症では、HDLコレステロール値は極端な低値となり、若年性の動脈硬化症がみられるが、遺伝子欠損による病態であり、患者数は少ない⁹⁾。

日常臨床で遭遇する低HDLコレステロール血症は、肥満に起因するメタボリックシンドローム、2型糖尿病、高TG血症に合併していることがほとんどである。一般に、HDLコレステロール値とTG値は逆相関する。これらの病態では、あらゆる代謝の遅延がみられ、コレステロール逆転送系全体としては機能が落ちているにもかかわらず、CETP活性が高いことが多く、HDLが含有するコレステロール量は低下しており、臨床像として低HDLコレステロール血症を呈する。

また、LDLコレステロール低下療法として用いるプロブコールはCETP活性を上げるため、HDLコレステロール値は低下し、時に測定限界以下となる場合もある。プロブコールによる極端なHDLコレステロール低値は、前述のアポリポ蛋白A1欠損などとは異なり、HDLの機能が減失しているわけではなく、コレステロール逆転送系の代謝亢進によりHDLがコレステロールエステルを含有している時間が短いために血中濃度は低下していると考えるのが妥当である。

4) 高HDLコレステロール血症と動脈硬化リスク

HDLコレステロール値が100 mg/dlを超える場合は、ほとんどがCETP欠損症などの遺伝的背景によるものである。日本人のCETP欠損症は稀ではなく、日常臨床でみることもしばしばである。CETP遺伝子異常も多く報告されている^{5, 10)}。CETP遺伝子異常のホモ接合体などで、CETPの完全欠損ではHDLコレステロール値は200 mg/dlを超える。CETP欠損症ではコレステロール逆転送系が十分機能しないと考えられるが、高HDLコレステロール血症以外に異常がみられない症例では生命予後は正常者に劣らず、少なくとも動脈硬化リスクを高める因子ではな

いと考えられる。しかし、高LDLコレステロール血症や2型糖尿病など他の動脈硬化リスクを併せもつ症例では、これらのリスク因子が反映され、HDLコレステロール高値がメリットにはなっていない。また、前述のように、通常はHDLコレステロール値とTG値は逆相関するが、CETP欠損症では、高HDLコレステロール血症かつ高TG血症の症例があり、このような場合には動脈硬化が進展している。

HDLコレステロール値が比較的高値である場合は、動脈硬化リスクは低いと考えられるが、他の動脈硬化リスクを相殺するものではない。特にLDLコレステロール値が高い場合にHDLコレステロール値が高いことを理由に脂質低下療法をためらうべきではない。また、継続的な飲酒者ではHDLコレステロール値が高いことが多く、肝機能障害がみられる場合には禁酒など、適切な指示をすべきである。

2. 動脈硬化リスクとしてのTG

1) TG値と動脈硬化リスクの関係

日本国内において高TG血症は、空腹時TG値150 mg/dl以上と定義される¹⁾。単独で高TG血症を呈するIV型高脂血症と高コレステロール血症と高TG血症が併存するIIb型高脂血症ではVLDLの増加がみられ、動脈硬化に関連する。高LDLコレステロール血症と同様に、高TG血症では、心疾患をはじめとした動脈硬化性疾患が多いことが疫学的に示されている^{11,12)}。しかし、コレステロールとは異なり、TGが血管壁の動脈硬化プラークに蓄積することはない。つまり、TGそのものが動脈硬化を促進しているわけではなく、高TG血症を来たす状態が動脈硬化を促進すると考えるのが妥当である。

また、TG値が800 mg/dlを超える場合は、高カイロミクロン血症を呈するI型あるいはV型高脂血症である。動脈硬化との関連は小さくな

り、むしろ急性膵炎の発症リスクが極めて高くなる。急性膵炎の死亡率は高く、治癒しても膵機能の低下は避けられないため、予防の観点でのTG低下療法は重要である。

一般に、血中TG濃度が上昇すると総コレステロール濃度も上昇する(図1)¹³⁾。高TG血症では、TGを輸送するカイロミクロンやVLDLといったTGリッチリポ蛋白(TG rich lipoprotein: TGRLP)が血中に増加するため、TGRLPに含まれるコレステロールが増加する。ただし、カイロミクロンに含まれるコレステロール量はわずかであり(1 mg/dl未満)、大部分はVLDLに含まれるコレステロールの増加分が問題となる。

正常なカイロミクロンやVLDLは速やかに代謝されるが、高TG血症では正常な代謝系から外れたレムナント(カイロミクロンレムナントとVLDLレムナント)が増加し、代謝が遅延し血中に長くとどまる。滞留したレムナントはマクロファージに取り込まれて、含有しているコレステロールエステルは動脈硬化巣に蓄積する。一般の臨床検査では、レムナント様リポ蛋白(remnant like particle: RLP)コレステロールが保険収載され診療報酬として3カ月に1回算定できる。RLPはアポA1(HDLの構造蛋白)とアポB100(LDLやVLDLの構造蛋白)それぞれの抗体が認識しないunbound fractionである¹⁴⁾。すなわち、理論上はアポA1もアポB100ももっていないカイロミクロンがこれに相当するはずだが、実際には変性を受け、構造蛋白に対する抗体が認識できなくなったリポ蛋白が全てRLPに含まれる。結果的に、RLPはほぼ正常な代謝系で代謝されない動脈硬化惹起性の強いリポ蛋白の集合体を表している。疫学的にもRLPコレステロール値が高いと冠動脈疾患リスクが高くなることが示されている(図2)^{15,16)}。RLPコレステロール値の基準値は7.5 mg/dl未満である。LDLコレステロール値に比べ絶対量は少ないが、LDLの大部分は正常なりポ蛋白であるのに対し、RLPはほぼ全体が異常なりポ蛋白である。

図1 TGとコレステロールの関係 (文献13より引用)

(A)～(E) TGと各リポ蛋白分画中コレステロールの相関

(F) TGとSTGRLPC/LDLC比の相関

TG値が上昇すると総コレステロール値も上昇し、TG値が550 mg/dlを超えるとLDLよりもVLDLに含まれるコレステロールの方が多くなる。

図2 remnant lipoproteins and coronary events (文献15より引用)

また、高TG血症では、より小型で比重の大きいsmall dense LDLが増加する^{1,17)}。このsmall dense LDLはLDLの亜分画であるが、LDLレセプターとの親和性が小さく、代謝が遅延する。さらに変性を受けやすく、結果的に正常な代謝系で代謝されず、動脈硬化巣にコレステロールエステルを供給する「悪玉」そのものである。このように、高TG血症は動脈硬化巣にコレステロールエステルを供給しやすい環境であり、動脈硬化を促進するということである。

2) 高TG血症を来す病態

あらゆる高TG血症では、カイロミクロンあるいはVLDLといったTGRLPの増加がみられ、これらのリポ蛋白の代謝障害がみられる。血中でTGを加水分解する際に作用するリパーゼには、リポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL)、肝性リパーゼ (hepatic triglyceride lipase : HTGL)、血管内皮リパーゼ (endothelial lipase : EL) があるが、なんらかの理由でこれらの機能低下がみられる場合には高TG血症を来す。また、これらリパーゼの遺伝子異常などによる欠損症ではカイロミクロンの代謝障害が生じるため、著明な高TG血症となる。LPLが有効に作用するためには、共役因子であるアポリポ蛋白C-IIが必要であるため、アポC-IIの欠損症ではLPL欠損症と同様の著明な高TG血症となる¹⁸⁾。

肥満をベースとしたメタボリックシンドロームや2型糖尿病では、高頻度で高TG血症を来す。インスリン抵抗性の増大により、これらインスリン作動性であるリパーゼ活性が不十分となる。さらに、肥満や2型糖尿病ではアポリポ蛋白C-IIIが増加している¹⁹⁾。アポC-IIIはリパーゼ活性を阻害するほか、LDL受容体をはじめとした間表面のリポ蛋白受容体の機能を阻害してTGRLPあるいはレムナントの代謝遅延を引き起こす²⁰⁾。また、肝臓でのVLDL合成に関与してより大粒子でTGを多く含むVLDLを増加させることも報告されており、アポC-IIIの増加は複合的

に高TG血症の成因となる。さらに、アポC-IIIには炎症を惹起したり、LDLの変性を促進したりする作用があり、動脈硬化を促進すると考えられる。逆にアポC-III欠損症では、TG値は低く、冠動脈疾患のリスクが低いことが知られている²¹⁾。

3. 治療ターゲットとしてのTG, HDL

1) 高TG血症に対する治療介入

高TG血症における動脈硬化および急性膵炎のリスクを低減するために、TG低下療法が行われる。特殊な代謝異常でなければ、TG値とHDLコレステロール値は逆相関するため、ほとんどの場合、TG低下療法によりHDLコレステロール値は上昇する。

最初に行うべき治療は、食事による摂取エネルギー量と運動による消費エネルギー量の適正化である。また、アルコールの過剰摂取を制限する。特に、高カイロミクロン血症をはじめTG値800 mg/dlを超える場合には禁酒とすべきであり、肥満がある場合には、その改善が必要となり、投薬開始後であっても、患者には肥満改善の必要性を繰り返し説明し、改善へと導くことが重要である。食後のTG値の上昇は、食事での脂肪摂取によってもたらされるが、脂質代謝が正常であれば食後数時間以内に食前値に戻る。脂質代謝障害がある場合には、脂肪摂取後のTG濃度の上昇度は大きく、代謝遅延により低下にも時間がかかり、空腹時にも高TG血症を来す。食後のTG上昇度は摂取する脂肪量が多いほど大きくなるため、短期的には低脂肪食により食後高脂血症の軽減が可能である (図3)。ただし、極端な低脂肪食は、結果的に高糖質食となるため、インスリン抵抗性の増大を招き、長期的にはVLDLの合成亢進に伴う高TG血症を来すことがある。脂肪エネルギー比率が25%を超えない範囲で調整することが求められるが、

図3 RLP-C response after oral fat loading
～difference among various fat amount～

あくまでも摂取エネルギー量の総量規制が優先される。

2型糖尿病を合併している場合、原則的には良好な血糖コントロールのための食事療法および運動療法を実行することで、ほぼそのままTG低下療法につながると考えてよい。ただし、極端な低糖質食は結果的に高脂肪食となるため、前述のように、食後高脂血症の増悪を招く。つまり、長期的に継続可能でバランスのとれた生活習慣が求められる。

2) 高TG血症に対する薬物治療

肥満の改善を含めた生活習慣の改善をしつつも、高TG血症が継続する場合には、薬物治療が必要となる。前述のように、動脈硬化巣に蓄積するのはTGではなく、コレステロールエステルであり、高TG血症患者では、TG値と同時にコレステロール値を確認すべきである。高TG血症では、主にVLDLに含まれるコレステロールが増加し、LDLコレステロールと同様あるいはそれ以上の動脈硬化惹起性をもつ¹³⁾。それ故、LDLコレステロール値ではリスクを過小評価することになるため、nonHDLコレステロール値(=総コレステロール値-HDLコレステロール値)を用いて判断する¹⁾。nonHDLコレステロール値が高値の場合は、高LDLコレステロール血症に準じ

たコレステロール低下療法が優先されるべきである。また、レムナントの臨床指標であるRLPコレステロール値が高い場合も同様である。なお、治療介入の有用性の観点では、nonHDLコレステロール値やRLPコレステロール値を治療目標とした臨床試験はこれまでほとんど行われておらず、今後エビデンスの蓄積が待たれるところである。

(1) HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系）

ロスバスタチン、アトルバスタチンといったストロングスタチンは、LDLコレステロールを低下させると同時にTGも低下させる。スタチン投与により、リポ蛋白代謝全体が亢進するためである²²⁾。nonHDLコレステロール値、RLPコレステロール値もLDLコレステロール値とほぼ同等に低下させる(図4)。投与による冠動脈疾患の一次予防・二次予防のエビデンスも豊富にあり、高TG血症でnonHDLコレステロール値が高い場合には、第一選択とすべきである。

(2) フィブラート

核内受容体PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) α を活性化し、主にLPLの産生増加と活性亢進によりTG代謝を亢進させ、TGを低下させる。TG低下作用が他剤より強く、同時にHDLコレステロール値を上昇させる。日本国内ではベザフィブラートとフェノフィブラートが使われている。動脈硬化性疾患予防のエビデンスは不十分といわざるを得ないが、高TG血症かつ低HDLコレステロール血症の症例では有意な予後改善がみられている²³⁾。腎機能障害症例では、スタチンとの併用は禁忌である。コレステロール低下作用は弱いため、nonHDLコレステロール値が高くない高TG血症が単独でみられる症例では単剤投与が適している。

PPAR α を従来よりも高い選択性をもって活性化する選択的PPAR α モジュレーター (selective PPAR α modulator: SPPARM α) であるペマフィブラートが2015年10月に日本国内で製造販売承認申請された。従来のフィブラートよりTG低

図4 the effects of 6 weeks of atorvastatin 10 mg/day

下作用およびHDLコレステロール上昇作用が強い^{24, 25)}。高TG血症患者で従来治療では空腹時TG値が十分に低下しないことに対する新規治療として有望であり、治療目標値達成率の向上が期待される。現在、国際臨床試験としてThe Pema-fibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in diabetic patients (PROMINENT) が始まっている。PROMINENTは、糖尿病で高TG血症と低HDLコレステロール血症を合併した患者を対象とし、高用量のスタチンにペマフィブラートを追加投与することで心血管イベントを抑制するかどうかを検証する。

(3) エゼチミブ

小腸コレステロールトランスポーター阻害により腸管でのコレステロール吸収を抑制するが、結果的にリポ蛋白代謝全体が亢進するため、TG値、nonHDLコレステロール値、RLPコレステロール値はいずれも低下する²⁶⁾。

(4) EPA製剤 (ω-3系脂肪酸製剤)

多価不飽和脂肪酸のうち、ω-3系脂肪酸であるイコサペンタ酸エチル (eicosapentaenoic acid: EPA) はTG低下作用をもつ。EPAを含むTGは構造的に分解しやすく代謝されやすいと考え

られる。前述の他剤に比べると、TG低下作用は弱い。日本人を対象として行われた臨床研究で、The Japan eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study (JELIS) の結果では、高コレステロール血症の患者にスタチンに加えてEPAを1日あたり1,800 mg投与した群で、スタチン単独投与群よりも有意に冠動脈疾患の発症を抑えることができた²⁷⁾。スタチンのみで不十分な場合に追加する選択肢である。海外では、EPAのエチルエステルであるicosapent ethyl (IPE) が米国FDA (Food and Drug Administration) の認可のもと上市されており、これを用いた大規模臨床試験としてThe Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT, NCT01492361) が現在進行中である。

EPAの光学異性体であるdocosahexaenoic acid (DHA) にも弱いTG低下作用があるが、単独投与ではLDLコレステロール値は上昇する報告が多い。また、EPAとDHAの同時投与による動脈硬化予防のエビデンスはこれまでのところなく、現在米国で行われている大規模臨床試験 Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients

with Hypertriglyceridemia (STRENGTH, NCT02104817) の結果が待たれるところである。STRENGTHは2014年にエントリーが開始され、観察期間は最長5年であり、順調に行けば2019年末に最初の結果がもたらされる予定である。対象者は、心血管リスクが高い高TG血症患者13,000人で、スタチン服薬によりLDLコレステロール値が100 mg/dl未満で、TG値が180 mg/dl以上500 mg/dl未満かつHDLコレステロール値が男性で42 mg/dl未満、女性で47 mg/dl未満とされ、EPAとDHAの合剤投与群とコントロール群（corn oilを投与）の比較対照試験である。

(5) その他

高コレステロール血症で用いる陰イオン交換樹脂やプロブコールはTGに対する直接作用は小さい。ニコチン酸誘導体は、TG低下作用がフィブラートに次いで大きい。心血管イベント予防への有用性が臨床試験で示されず、むしろ有害事象が多く試験が中止された。現在、試験が進んでいるアポC-III低下薬、すなわちAPOC3のメッセンジャーRNAに対するアンチセンス阻害薬は強力なTG低下作用を有する。従来の治療で十分なTG低下が得られない症例に対する有望な新規選択肢である。

また、2型糖尿病を合併している症例では、糖尿病治療薬による血糖コントロールの改善により高TG血症も改善することが多いが、特にピオグリタゾン、グリニド、超速攻型インスリン製剤はレムナントやsmall dense LDLコレステロールも低下させる。

3) HDLコレステロール値に対する治療介入

前述のように、TG低下療法では、TG値低下と同時にHDLコレステロール値が上昇する。運動による代謝の活性化はHDLコレステロール値を上昇させる。飲酒でもHDLコレステロール値は上昇するが、前述のように、過度の飲酒でもTG

値は上昇するため控えるべきである。薬物治療では、フィブラートによるHDLコレステロール値上昇度が大きく、スタチンやエゼチミブでも上昇する。

HDLコレステロール値を増加させる薬剤として期待されたCETP阻害薬は有害事象が増加し、効を奏さなかった²⁸⁾。ニコチン酸誘導体を用いてHDLコレステロール値を上昇させることで心血管イベントの抑制をターゲットとした臨床試験も有効性を示すことができず、早期中止となった²⁹⁾。HDLコレステロール値自体は上昇しても、コレステロール逆転送系の正常な機能を果たさなければ、動脈硬化性疾患の予防にはつながらない。プロブコール投与時に生ずるHDLコレステロール値の低下は、恐らく悪い結果ではないと解釈される。脂質代謝を全体的に亢進させる治療は有効に働き、代謝遅延をもたらす場合には有効性が示されない傾向がある。

おわりに

動脈硬化のリスクとして、高TG血症や低HDLコレステロール血症は重要である。高LDLコレステロール血症が合併する場合には、その治療管理を十分行った状況で残存する高TG血症や低HDLコレステロール血症にも配慮したい。しかしながら、従来の治療方法で必ずしも満足な結果がもたらされているとはいえない。治療としての食事や運動といった生活習慣管理が必要であり、患者との協働が欠かせない。また、新たな薬剤が複数開発されており、近い将来日常臨床で使用できるようになるであろう。それまでの間は、現在可能な治療方法で、目標値に届かないにしてもできるだけ近づける努力を患者とともに続けていくことが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藍 真澄；講演料 (MSD, サノフィ)，寄附金 (デンカ生研)

文献

- 1) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版。2012.
- 2) Okamura T, et al : The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190 : 216–223, 2007.
- 3) Cannon CP, et al : Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372 : 2387–2397, 2015.
- 4) Ridker PM, et al : Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359 : 2195–2207, 2008.
- 5) Inazu A, et al : Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 323 : 1234–1238, 1990.
- 6) Yamashita S, Matsuzawa Y : Re-evaluation of cholesteryl ester transfer protein function in atherosclerosis based upon genetics and pharmacological manipulation. *Curr Opin Lipidol* 27 : 459–472, 2016.
- 7) Ai M, et al : A deficiency of cholesteryl ester transfer protein whose serum remnant-like particle-triglyceride significantly increased, but serum remnant-like particle-cholesterol did not after an oral fat load. *Ann Clin Biochem* 46 : 457–463, 2009.
- 8) Furusyo N, et al : Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women. *Atherosclerosis* 231 : 238–245, 2013.
- 9) Schaefer EJ, et al : Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis* 59 : 97–106, 2016.
- 10) Mabuchi H, et al : Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Mol Cells* 37 : 777–784, 2014.
- 11) Iso H, et al : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 153 : 490–499, 2001.
- 12) Iso H, et al : Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women : the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 237 : 361–368, 2014.
- 13) Ai M, et al : Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol exceeds low-density lipoprotein cholesterol in hypertriglyceridemia patients. *Horm Metab Res* 33 : 612–617, 2001.
- 14) Nakajima K, et al : Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 223 : 53–71, 1993.
- 15) Kugiyama K, et al : Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99 : 2858–2860, 1999.
- 16) McNamara JR, et al : Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women : results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 154 : 229–236, 2001.
- 17) Reaven GM, et al : Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 92 : 141–146, 1993.
- 18) Gotoda T, et al : Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 19 : 1–12, 2012.
- 19) Ooi EM, et al : Apolipoprotein C-III : understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 114 : 611–624, 2008.
- 20) Sacks FM : The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 26 : 56–63, 2015.
- 21) Jørgensen AB, et al : Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 371 : 32–41, 2014.
- 22) Lamon-Fava S, et al : Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 48 : 1746–1753, 2007.
- 23) Taskinen MR, et al : Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29 : 950–955, 2009.
- 24) Ishibashi S, et al : Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients : A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 249 : 36–43, 2016.
- 25) Hennuyer N, et al : The novel selective PPAR α modulator (SPPARM α) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 249 : 200–208, 2016.
- 26) Tremblay AJ, et al : Effect of ezetimibe on the in vivo kinetics of apoB-48 and apoB-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 1101–1106, 2006.
- 27) Yokoyama M, et al : Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic

patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 369 : 1090–1098, 2007.

- 28) Barter PJ, et al : Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 357 : 2109–2122, 2007.
 - 29) AIM-HIGH Investigators : Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 365 : 2255–2267, 2011.
-