

厚生労働省厚生科学研究費補助金研究

**原発性高脂血症調査研究班  
平成13年度研究報告書**

平成14年3月

班長 北 徹

## 序 文

厚生労働省原発性高脂血症調査研究班は、昭和58年に垂井清一郎大阪大学名誉教授を初代班長として発足した。その目的は我が国において急速に増加しつつある冠動脈硬化症を中心とした動脈硬化性疾患や一部の症例における急性膵炎、黄色腫症などと密接に関連する血清脂質、リポ蛋白異常、特に難治性高脂血症の原因究明及び治療対策の確立をめざすものであった。これまでに垂井班、山本班、中村班によって原発性高脂血症の疾患概念、定義が示され、我が国における疾患別の頻度、特徴、治療法、予後がまとめられてきた。しかしながら、研究の進歩により疾患によっては定義そのものを修正したり、疾患の病態解析が必要になったり、発症頻度についてもさらに詳しい調査を行う必要が生じてきた。今回このような観点から新たな研究班を構成するにあたり、これまでの班研究の成果を総括すると、以下のようになる。

初代垂井班（昭和58-62年）においては、まず（1）わが国の原発性高脂血症の実態についての疫学調査が行われた。これは26施設における症例調査により、(a) 日本人における高脂血症表現型の頻度分布が示され、(b) 血清脂質と血管合併症の関連が検討された。また、(c) 家族性高コレステロール血症における合併症の検討が詳細に行われた。さらに、難病疫学班（青木国男班長）との共同研究によるアンケート調査により、重症の高脂血症の全国的実態が調査された。また、（2）原発性高脂血症の分類とそれぞれの診断基準が確立された。すなわち欧米の分類を参考にしながらわが国の実態を考慮した上で原発性高脂血症の分類を行い、診断基準が提示された。さらに（3）高脂血症に続発する臨床症状の予防及び治療をめざしてそれぞれの疾患単位に応じた具体的な治療指針が検討され、（4）高脂血症の病因・病態に関する研究が行われた。

山本班（昭和63年-平成4年）においては高脂血症の病因に対する第二次疫学調査が行われた。すなわち垂井班の原発性高脂血症第一次疫学調査の後、原因を追跡できる重症高脂血症（家族性高コレステロール血症、高カイロマイクロン血症、およびIII型高脂血症）についての第二次疫学調査を行った。さらに、家族性高コレステロール血症ホモ接合体またはこれに準ずる患者の治療として、LDLアフェレーシス療法が確立された。

中村班（平成5-7年）においては原発性高脂血症の頻度ならびに実態の調査が行われた。その結果、全国的血清脂質調査により、総コレステロール300 mg/dl以上の例は約100万人、男女比1対2.7。生活指導が必要とされる総コレステロール220 mg/dl以上は2,370万人、HDLコレステロール40 mg/dl以下は1,586万人、300 mg/dl以上の高トリグリセライド血症例は約23万人と推定された。一次、二次医療機関における原発性高脂血症の取り扱いについて、血清脂質濃度に応じた必要な検査項目、治療指針（食事、運動、薬物）の提言がなされた。

このように原発性高脂血症の病態解析は着実に進められてきた。これらの調査結果をふまえて平成8年度に新たに発足した北班においては特に家族性複合型高脂血症を中心に原発性高脂血症の実態調査と病態解析、HMG-CoA還元酵素阻害剤ならびにフィブラート系薬剤の副作用調査、高脂血症の治療法としての食事療法のガイドラインの作成を行い、多大な成果を上げることができた。私どもの班も第2期目に入り、

- (1) 原発性高脂血症の実態調査と病態解析 (FCHL, CETP 欠損症などの高 HDL 血症)
- (2) わが国における脂質代謝異常症の遺伝子異常のデータベース作成
- (3) 原発性高脂血症による合併症の基礎的、及び臨床的解析。特に遺伝因子と環境因子の相互作用の検討
- (4) 原発性高リポ蛋白 (a) 血症と粥状動脈硬化性疾患との疫学的、基礎的研究
- (5) 西暦 2000 年をむかえるにあたり、10 年ごとに行われている日本人の血清脂質値の調査

を目標として3年間の調査研究がスタートした。班員の皆様のご協力を得て幸い調査は順調に進み、多大な業績を挙げることができたのは大きな喜びである。特に(1)に関しては家族性複合型高脂血症 (FCHL) の新たな診断基準を班員の協力により作成することができたことを昨年度の報告書において報告させていただいた。この診断基準を元に日本における FCHL 研究が飛躍的に進歩することを期待したい。また、(5) の西暦 2000 年日本人の血清脂質調査もまた、班員をはじめとする多くの研究協力者によりその調査が終了し、解析中であることをこの場を借りて深謝したい。その成果に関しては近日中に報告させていただきたいと考えている。ここに平成13年度班研究報告書を作成するに当たり関係者各位に感謝申し上げる次第である。

平成14年3月

原発性高脂血症調査研究班班長 北 徹

# 目次

I	班員構成	
II	総括研究報告書	1
III	分担研究報告書	
	1. 新規 ATP-binding cassette transporter-1 (ABCA1) 変異体の発見とその発現機能異常解析	17
	分担研究者 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科教授	
	2. 家族性高コレステロール血症に対する生体肝移植	19
	分担研究者 及川眞一 日本医科大学第三内科 教授	
	3. 糖尿病における動脈硬化症の発症予防と進展抑制に関する研究	22
	分担研究者 山田信博 筑波大学臨床医学系内科 教授	
	4. HDL 異常症の病態解析：アポ A-I および ABCA1 遺伝子異常の解析	25
	分担研究者 佐々木淳 国際医療福祉大学大学院 教授	
	5. 原発性高脂血症に関する研究	27
	分担研究者 江見 充 日本医科大学老人病研究所 教授	
	6. 我が国における家族性複合型高脂血症の調査研究	32
	分担研究者 斎藤 康 千葉大学医学部第二内科 教授	
	7. 家族性複合型高脂血症における核内受容体遺伝子の検討，および LDL-R 遺伝子遺伝子変異の確認されない家族性高コレステロール血症の検討	35
	分担研究者 馬淵 宏 金沢大学医学部内科学第二講座 教授	
	8. FCHL 患者で発見された Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1) 遺伝子変異と血清脂質・アポ蛋白との関連について	40
	分担研究者 太田孝男 琉球大学医学部小児科 教授	
	9. 健常小児を対象とした家族性複合型高脂血症 FCHL 調査成績とその展開について	42
	分担研究者 岡田知雄 日本大学医学部小児科 講師	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	49

# 1. 班 員 構 成

原発性高脂血症調査研究班

区分	氏名	所属	職名
分科会長	北 徹	京都大学大学院医学研究科 加齢医学	教授
分科会員	齋藤康	千葉大学医学部第2内科	教授
分科会員 (監事)	松澤佑次	大阪大学大学院医学研究科 分子制御内科学	教授
分科会員	馬淵宏	金沢大学医学部第2内科	教授
分科会員	太田孝男	琉球大学医学部小児科	教授
分科会員	岡田知雄	日本大学医学部小児科	講師
分科会員	山田信博	筑波大学臨床医学系内科	教授
分科会員	及川眞一	日本医科大学第3内科	教授
分科会員	佐々木淳	国際医療福祉大学大学院	教授
分科会員	江見充	日本医科大学老人病研究所	教授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 加齢医学	教授

# II. 総括研究報告

原発性高脂血症に関する調査研究

主任研究者 北 徹 (京都大学医学研究科 教授)

研究要旨 高脂血症は、動脈硬化、腎症、膵炎などの発症と深く関わりがあり、その病態解明は治療法の開発につながるため、臨床的に極めて重要である。これまでの調査研究班においては原発性高脂血症の疾患概念、定義が示され、我が国における疾患別の頻度、特徴、治療法、並びに予後がまとめられてきた。本研究班においては家族性複合型高脂血症(FCHL)の実態調査と病態解析をさらに進め、粥状動脈硬化性疾患との関係に関する疫学的、基礎的研究を推進する。本年度はFCHLにおけるPPAR $\alpha$ の意義を検討し、また小児における高脂血症患児のスクリーニング及び経過観察より、FCHLの頻度を検討し、今後の治療指針作成の一助とする。これらの研究は来年度以降も引き続き実施していく。

分担研究者名 = 齋藤 康(千葉大学医学部、教授)、松澤佑次(大阪大学医学部、教授)、馬淵 宏(金沢大学医学部、教授)、山田信博(筑波大学医学部、教授)、及川真一(日本医科大学、教授)、太田孝男(琉球大学医学部、教授)、岡田知雄(日本大学医学部、講師)、佐々木淳(国際医療福祉大学、教授)、江見充(日本医科大学老人研、教授)

の後の環境因子による変化の推移を小児期から成人まで追跡調査し、遺伝素因と環境因子の相互作用を検討し、高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく予定である。また、従来粥状動脈硬化症との関連が示唆されていた高リポ蛋白(a)血症と粥状動脈硬化症との関連について日本国民における実態を調査、研究することをも目的とする。さらには平成12年(西暦2000年)は、10年ごとに行っている日本人の血清脂質調査の年にあっており、この調査も併せて行う。

#### A. 研究目的

高脂血症は、動脈硬化、腎症、膵炎などの発症と深く関わりがあり、その病態解明は治療法の開発につながるため、臨床的に極めて重要である。今回私どもの班においては原発性高脂血症の実態調査と病態解析をさらに進め、特に家族性複合型高脂血症の基礎的、および臨床的病態解析を行う。遺伝因子と環境因子の相互作用の検討においては、高脂血症と合併症との関連、および合併症を増悪させる要因を解析することにより合併症である虚血性心疾患を初めとする動脈硬化性疾患の発症を低下させることを目的とする。また、小児期に発現する遺伝性素因による脂質代謝異常症の、そ

#### B. 研究方法

(1)当研究班で解析を開始した家族性複合型高脂血症に注目し、これまで進められてきた家系調査の解析を進めたい。具体的には、対象(高脂血症者と正脂血症者)の年齢及び性別分布の影響、年齢及び性別分布の偏り、二次性高脂血症者やFCHL以外の原発性高脂血症の除外を徹底させる。

(2)原因遺伝子解析についてはFCHLに特異的なリポ蛋白リパーゼ遺伝子異常の可能性や連鎖解析可能な家系の遺伝情報蓄積を行う。

(3)小児でのIIIb型高脂血症とFCHLの関係を明確



にし、成人の解析をあわせて動脈硬化性疾患との関連を考慮した新たな臨床指標の確立をめざす。小児期から成人期への経過観察を行うことにより高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく。

(4)原発性高脂血症による合併症の基礎的、および臨床的解析については、これまでの調査研究で原発性高脂血症の臨床症状との関連がかなり明確になってきた。これまでの研究は高脂血症の発症要因に偏っており、今後は合併症の防止を中心としたものになっていくべきではないかと考えられる。特に、遺伝因子と環境因子の相互作用の検討等は、今後積極的に調査されるべきであろう。この研究の延長として、これらの解析を進めていきたい。具体的には小児高脂血症患児の解析を通して環境要因の関与について調査する。

(5)1960年から10年おきに調査されている日本人の血清脂質に関する調査を行う。この調査においては全国約45施設においてあらゆる年代にわたって血清脂質のみならず、血糖、ヘモグロビンA1c、アポEフェノタイプ、ホモシステインを20000例を目標に測定する。さらに京都大学医の倫理委員会で承認されたインフォームドコンセントに基づき、リポ蛋白リパーゼ、CETP、アポC3の遺伝子調査も併せて行う。

遺伝子解析に関しては京都大学医の倫理委員会により承認され、個人の自由意志を尊重したインフォームド・コンセントを取得した後、DNAの採取を行った。

遺伝子多型に関してはCETP遺伝子変異1452GA、CETP変異D442G、CETP多型TAQIB、HTGL多型514CT、LPL変異S447X、MTHFR多型C677T、アポCIISSTIサイトをBMLにおいて一括して、インヴェーダー法により解析した。

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会において承認されたインフォームドコンセントを用い、文書による同意が得られた人からDNAを採取した。

## C. 研究結果

1) 2000年6月より始まった日本人血清脂質調

査が終了した。約1万3千人の検体の測定を行った。まだ、解析の途中ではあるが、以下の表1にその全体結果を示す。まだ、年齢ごとの平均については解析途中ではあるが、1990年の調査に比べて、男性における中性脂肪の値が上昇を認めている。血糖、インスリン、HbA1cについては日本人におけるデータとしては最大数のものである。

表1

全体

	TC	HDLc	TG	LDLc	血糖	Insulin	A1c
平均	201.2	59.1	118.4	119.5	95.1	7.2	4.90
標準偏差	34.56	15.33	102.4	31.48	19.86	8.05	0.637
測定数	13182	13170	13182	10657	8070	13903	9783

男

	TC	HDLc	TG	LDLc	血糖	Insulin	A1c
平均	203.9	54.7	140.7	124.3	99.1	6.6	4.96
標準偏差	33.6	14.11	117.8	31.5	22.59	6.29	0.721
測定数	6202	6195	6202	5014	3749	6812	4688

女

	TC	HDLc	TG	LDLc	血糖	Insulin	A1c
平均	201.1	64.7	92.9	118	93.4	8.4	4.87
標準偏差	33.6	14.88	63.96	32.14	19.13	10.78	0.607
測定数	3633	3628	3633	3022	2389	3662	2746

インフォームドコンセントが得られた2267名より、DNAを採取し、解析を行った。CETP変異1452GA出現率は0.49%、CETP変異D442G出現率は7.28%、LPL変異S447Xの出現率は20.8%であった。CETP多型TAQIBはB1/B1、B1/B2、B2/B2がそれぞれ24.9%、50.4%、24.7%であった。また、HTGL多型514CTにおいてはC/C24.9%、C/T50.4%、T/T24.7%であった。ホモシステイン代謝に関わるMTHFR多型C677TにおいてはC/C、C/T、T/Tそれぞれ32.7%、49.0%、18.3%であった。アポCIISSTIサイトに関してはC/C、C/G、G/Gそれぞれ42.0%、45.8%、12.2%であった。

表2に示すようにCETP変異に関してD442ヘテロ接合体の人においてHDLコレステロールが

高く、統計学的に有意であった。中性脂肪が低い傾向が認められたが、有意差はなかった。また、1452GA変異のヘテロ接合体の人において総コレステロールが高い傾向がみられたが、有意ではなかった。TAQ 多型においてはB2アレルを持っている人にHDLコレステロールが高く、有意であった。

LPL変異 S447X ホモ接合体の人において総コレステロール、HDLコレステロールが高い傾向がみられたが、有意ではなく、統計学的には中性脂肪値のみが有意差を持って低かった。

HTGL多型 514CT においてはTアレルを持つ人に総コレステロールと HDL コレステロールが有意に高かった。

MTHFR遺伝子多型においては脂質代謝に影響を認めなかった。

ApoCIII/SSTIサイトに関してはGアレルを持つ人において中性脂肪が高い傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。

今回調査した血糖、インスリン、HbA1cとの相関は認められなかった。

CETP の TAQIB 多型の出現頻度は Okumura ら、Kawasaki らの報告とほぼ一致していた。また、B2 アレルと高 HDL コレステロールとの相関も Kawasaki らの報告と一致していた。LPL 変異 S447X の出現率は 20.8%と諸家の報告と比べ、やや高めであった。HTGL 多型 514CT、MTHFR 多型 C677T の出現頻度は諸家の報告とほぼ同様であった。

2) 次に昨年度の班会議において作成した新しいFCHLの診断基準を用いた研究が行われた。原発性高脂血症高脂血症研究班による診断基準による問診から診断した FCHL34 症例と対照 180 症例について HTGL 遺伝子多型 HTGL-514C/T 変異を解析した。遺伝子解析は末梢血液より DNA 抽出後、変異部位を挿む特異的配列のプライマーを用いて PCR 増幅し、得られた DNA 断片のシーケンスを解読することにより決定した。遺伝子多型頻度は CC、CT、TT

表 2

	T-Cho	HDLc	TG	LDLc
CETP(D442)				
no mutation	195.5±38.9	60.7±14.9	103.0±80.9	113.6±34.2
hetero	197.1±33.4	67.5±17.2	95.9±64.4	110.4±31.3
CETP(1452)				
no mutation	195.5±38.5	61.2±15.2	102.5±79.7	113.2±34.0
hetero	214.0±28.5	63.7±17.5	105.0±95.5	135.3±30.6
CETP(TAQ)				
B1/B1	192.9±38.8	59.3±15.1	103.4±75.3	111.4±31.6
B1/B2	197.5±37.8	61.1±14.8	103.1±85.0	115.9±36.0
B2/B2	195.9±39.5	65.8±15.8	99.0±73.5	110.1±32.6
LPL(S447X)				
no mutation	195.9±38.7	60.6±14.9	106.8±84.0	113.6±33.5
hetero	193.6±37.3	62.9±15.4	89.7±63.2	111.7±35.6
homo	213.1±44.0	70.9±24.7	63.9±23.8	126.1±32.3
HTGL(514)				
C/C	192.9±34.6	59.7±15.0	105.1±80.1	111.2±30.3
C/T	193.5±37.8	60.9±14.8	98.0±75.9	112.4±34.7
T/T	201.7±42.1	63.0±16.0	108.9±86.0	116.5±35.3
MTHFR				
C/C	192.6±40.3	60.9±14.7	95.9±66.1	111.5±35.6
C/T	197.1±37.6	61.7±15.9	107.0±87.5	113.4±33.2
T/T	197.0±37.5	60.5±14.3	102.2±79.7	116.1±33.2
apoCIII				
C/C	195.9±39.7	61.2±15.6	96.1±73.0	114.7±36.8
C/G	194.3±37.6	60.8±14.8	106.4±85.7	111.5±31.0
G/G	199.5±37.5	62.7±15.6	110.1±78.3	114.9±34.2

型各々、FCHL 症例 14、47、39%、FCHL 対照症例 24、51、25%であり、T アレル(62%)が FCHL において高値(p<0.05)だった。各多型の血清脂質は、男性で、TT 型(276mg/dl)および TC 型(242mg/dl)が CC 型(186mg/dl)に比べ高値を示した。各アレルにおけるヘパリン静注後 HTGL 活性を測定した結果、TT 型およびTC型は、CC 型に比べ有意に低値(p<0.05)だった。

また、血管造影を行なった冠動脈疾患 62 症例と対照 42 症例の血中 MDA-LDL 濃度を抗 MDA-LDL 抗体 ML25 を用いた ELISA 法により測定した。血中 MDA-LDL 値は冠動脈疾患症例 113U/l、対照 85U/l と前者で有意に高値(p<0.001)だった。男女共に高値であり、MDA-LDL/LDL-C 値も冠動脈疾患で有意に高値を示した。MDA-LDL 濃度は頸動脈内膜中膜

肥厚度と正の相関を示した ( $R=0.41$ ,  $p<0.001$ )。MDA-LDL 濃度は、LDL-C および TG と正の相関 ( $R=0.402$ ,  $P<0.0001$  および  $R=0.312$ ,  $P<0.001$ ) を示し、HDL-C と負の相関 ( $R=0.227$ ,  $P<0.02$ ) を示した。年齢とは有意な相関はみられなかった。LDL サイズの相関を検討したところ、負の相関を示した ( $R=0.24$ ,  $p<0.01$ )。超遠心法により分離同定した LDL 亜分画における MDA-LDL 濃度を検討したところ、MDA-LDL は主に高比重画分である LDL3 と LDL4 に存在していた。

3) 最後に小児における高脂血症の研究が行われた。1993 年から 1999 年の 7 年間に日本各地で行われた小児生活習慣病予防健診を受診し、予防医学事業中央会により集計された 9 歳-16 歳の小児。総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDLc)、トリグリセライド (TG) を空腹時に得られた検体より測定し、Friedewald 式より LDL コレステロール (LDLc) を算出した。各血清脂質について、1999 年に得られた性別年齢別測定値の平均値と有意差の認められない (student t-test) 各健診年度の性別年齢別群を抽出して、パーセンタイル値 (th%) を求めた。TC、LDLc の基準値は小児に対する National Cholesterol Education Program ガイドラインに従って、75th%、95th% をカットオフ値として適性域、境界域、高値を設定した。HDLc、TG のカットオフ値はそれぞれ 5th%、95th% とした。ただし、基準値としての簡便性を優先し、男女、年齢を統一して小児一般に対するものとした。

その結果 TC の 75th% は 188mg/dl、95th% は 220mg/dl、LDLc の 75th% は 113mg/dl、95th% は 142mg/dl、HDLc の 5th% は 39mg/dl、TG の 95th% は 139mg/dl であった。基準値は各値の概数で設定し下表のごとくになった。

表 小児における血清脂質基準値	
総コレステロール (LDL コレステロール)	
コレステロール適正域	
190 mg/dl 未満	(110mg/dl 未満)

コレステロール境界域	190~219mg/dl (110~139mg/dl)
高コレステロール血症	220mg/dl 以上 (140mg/dl 以上)

高トリグリセライド血症	140mg/dl 以上
低 HDL コレステロール血症	40mg/dl 未満

また、FCHL の原因遺伝子候補として Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1) 遺伝子を 30 名の FCHL 患者で解析し、2 つの遺伝子変異を発見した (R526G, -77G?A)。R526G 変異は高脂血症者及び正脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度に影響を与えないサイレントな変異であった。-77G?A 変異は R526G 変異と同様に正脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度には影響を与えなかったが高脂血症者では HDL-C、アポ A-I 濃度に大きな影響を与えた。-77G?A 変異を有する高脂血症患者では変異を持たない患者に比べ HDL-C、アポ A-I 濃度は有意な高値を示した。以上の結果から ACAT-1 の肝臓或いはマクロファージにおける活性の変化が血中 HDL 濃度を制御している可能性が示唆された。

#### D. 考察

昨年度作成した FCHL の診断基準を元に病態に関与する因子の解析を進めつつある。日本人における FCHL の病態解析、予後に関する調査を来年度以降も継続して行うことにより、FCHL 患者の早期発見、治療指針の作成が今後必要になろう。また、今年度作成した小児における高脂血症の基準に関しては成人の新基準値より、TC、LDLc は低い基準値となった。National Cholesterol Education Program の TC、LDLc 値よりも高い基準値 (それぞれ +20, +10mg/dl) となった。FCHL などの家族性高脂血症の家族の小児では、75th% 以上をカットオフ値とすべきではないかと考えられた。また、TC、LDLc の各値の相対頻度は 1990 年の「日本人の血清脂質調査研究班」の報告の 9 歳以上小児と一致した成績であった。

## E. 結論

昨年度作成した FCHL の診断基準を元に、今後はさらに FCHL の主要な合併症である虚血性心疾患との関連においてさらに検討が必要となろう。また、小児期における血清脂質のスクリーニングにより、高脂血症の早期発見とその家系調査による FCHL、家族性高コレステロール血症の早期発見、早期治療により、血管合併症の発症を未然に防ぐことが可能になるとと思われる。西暦 2000 年日本人の血清脂質調査において 1990 年と比べ、男性における中性脂肪の上昇が明らかとなった。また、脂質代謝に関する遺伝子変異、多型と血清総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロールとの相関を調べた。CETP、LPL、HTGL 遺伝子と血清脂質値との相関が示された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

北

1. Nakamura, T., Tsubono, Y., Kameda-Takemura, K., Funahashi, T., Yamashita, S., Hisamichi, S., Kita, T., Yamamura, T., Matsuzawa, Y; The Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry. Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees – A Case –Control Study-

Jpn. Circ. J. 65: 11-17, 2001.

2. Kume, N., Kita, T. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in atherogenesis.

Trends Cardiovasc. Med. 11: 22-25, 2001.

3. Kume, N., Kita, T. Roles of lectin-like

oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and its soluble forms in atherogenesis. Curr. Op. Lipidol. 12: 419-423, 2001.

4. Sakurabayashi, I., Saito, Y., Kita, T., Matsuzawa, Y., Goto, Y. Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay: effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level. Clinica Chimica Acta, 312: 87-95, 2001.

5. Kita, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Murayama, T., Sano, H., Moriwaki, H., Kataoka, H., Nishi, E., Horiuchi, H., Arai, H., Yokode, M.

Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis  
“Atherosclerosis VI” The Sixth Saratoga International Conference  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 947: 199-206, 2001.

松澤

1. Nishida Y, Hirano K, Tsukamoto K, Nagano M, Roomp K, Ishihara M, Sakane N, Zhang Z, Tsujii K, Matsuyama A, Ohama T, Matsuura F, Ishigami M, Sakai N, Hiraoka H, Hattori H, Wellington C, Yoshida Y, Misugi S, Hayden MR, Egashira T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Expression of functional analyses of novel mutations in ATP-binding cassette transporter-1 in Japanese patients with high density lipoprotein deficiency. Biochem Biophys Res Commun. 290: 713-721, 2002

2. Tsukamoto K, Hirano K, Tsujii K, Ikegami C, Zhang Z, Matsuura F, Yamashita S, Matsuzawa Y. ATP-binding Cassette Transporter-1 (ABCA1) Induces Rearrangement of Actin Cytoskeletons through Possible Interaction between ABCA1 and Cdc42. Biochem Biophys Res Commun. 287: 757-765, 2001

3. Zhang Z, Yamashita S, Hirano K, Nakagawa-Toyama Y, Miyagawa J, Nishida M, Sakai N, Matsuzawa Y. Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in the reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 159: 67-75, 2001.
  4. Hirano K, Yamashita S, Sakai N, Matsuzawa Y. Low and high HDL syndrome. The encyclopedia of endocrinology and endocrine disease. In press.
- 及川
1. Shuto Y, Shibasaki T, Wada K, Parhar I, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I: Generation of polyclonal antiserum against the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) evidence that the GHS-R exists in the hypothalamus, pituitary and stomach of rats. *Life Science* 68: 991-996, 2001
  2. Toyota T, Oikawa S, Abe R, Sano R, Suzuki N, Hisamichi S, Fukao A, Cilostazol Diabetes Mellitus Lipids Study Group: Effect of cilostazol on lipid, uric acid and glucose metabolism in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 21(5): 325-335, 2001
  3. Jun Kamegai, Hideki Tamura, Takako Shimizu, Shinya Ishii, Hitoshi Sugihara, and Shinichi Oikawa: Regulation of the ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 142(9):4154-4157, 2001
  4. Naito T, Oikawa S, Kotake H, Hayasaka K, Toyota T: Effect of glucose concentration on foam cell formation in THP-1 cell. *J Athero Thromb* 8(2):55-62, 2001
  5. Toyota T, Oikawa S, the Beraprost Sodium Study Group Effects of beraprost Sodium (Dorner) in patients with diabetes mellitus complicated by chronic arterial obstruction. *Angiology* 53(1):7-13, 2002
- 総説
1. Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T: Role of apolipoprotein E variants in lipoprotein glomerulopathy and other renal diseases. *Clin Exp Nephrol* 5(4):201-208, 2001
  2. Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T: Etiological significance of apolipoprotein E mutations in lipoprotein glomerulopathy. *Trends Cardiovasc Med* 12(2) 63-67, 2002
  3. 及川眞一: 高脂血症と臓器障害: 動脈から膝・腎へ. *日本臨床内科医会誌* 15(5) 355-358, 2001
  4. 岡島史宜、及川眞一: インスリン抵抗性症候群・Syndrome X・死の四重奏・内臓脂肪症候群の定義と病像. *内科* 87: 850-854, 2001
  5. 及川眞一、小竹英俊: 高脂血症診療ガイドライン. *カレントセラピー* 19(6) 679-685, 2001
  6. 小竹英俊、及川眞一: プロブコール、ニコチン酸製剤、陰イオン交換樹脂. *臨床と研究* 78: 895-900, 2001
  7. 田村秀樹、及川眞一: 肥満のメカニズム. *血圧* 8(6) 619-623, 2001
  8. 岡島史宜、及川眞一: インスリン抵抗性症候群・Syndrome X・死の四重奏・内臓脂肪症候群の定義と病像. *内科* 87(5) 850-854, 2001
  9. 及川眞一: 外国人の成績を日本人に適用できるか. *The Lipids* 12(4) 391-394, 2001
  10. 及川眞一、鈴木健司: マルチプルリスクファクターとしての IGT. *Diabetes Fronyier*

12(3)332-334, 2001

11. 及川眞一：各種ガイドラインの使い方。  
日本内科学会雑誌 90 (10) 2003-2009,  
2001

12. 小竹英俊、及川眞一：原発性高脂血症の  
薬物療法 CLINIC MAGAZINE 2001年  
11月号、50-54

13. 谷村恭子、及川眞一：細小血管症と大血  
管症との関係。内分泌・糖尿病科  
4(10)422-426, 2001

14. 小竹英俊、及川眞一：脂質代謝からみた  
糖代謝調節への関わりと発症の予防。プラク  
ティス 18(6)633-638, 2001---11月

15. 小竹英俊、及川眞一：日本人の体位の推  
移—肥満の日常化。総合臨床  
50:3146-3152(12)2001

山田

1. Yoshikawa T, Shimano H,  
Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Hasty AH,  
Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka  
Y, Ohashi K, Osuga JI, Harada K, Gotoda T,  
Kimura S, Ishibashi S, Yamada N.

Identification of Liver X Receptor-Retinoid  
X Receptor as an Activator of the Sterol  
Regulatory Element-Binding Protein 1c  
Gene Promoter.

Mol Cell Biol. 2001 May;21(9):2991-3000.

2. Iida KT, Shimano H, Kawakami Y, Sone  
H, Toyoshima H, Suzuki S, Asano T, Okuda  
Y, Yamada N. Insulin upregulates tumor  
necrosis factor- $\alpha$  production in  
macrophages through an  
extracellular-regulated kinases-dependent  
pathway.

J Biol Chem. 2001 Aug 31;276(35):32531-7

3. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga JI,  
Gotoda T, Kitamine T, Tamura Y, Okazaki H,  
Yahagi N, Iizuka Y, Shionoiri F, Ohashi K,  
Harada K, Shimano H, Nagai R, Yamada N.  
Troglitazone inhibits atherosclerosis in

apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic  
effects on CD36 expression and HDL.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001  
Mar;21(3):372-7.

佐々木

1. Wei Huang, Kengo Moriyama, Takafumi  
Koga, Han Hua, Masato Ageta, Seiro  
Kawabata, Koji Mawatari, Takuro  
Imamura, Tanenao Eto, Mitsunobu  
Kawamura, Tamio Teramoto, Jun Sasaki:  
Novel mutations In ABCA1 gene In  
Japanese patients with Tangier disease  
and familial high density lipoprotein  
deficiency with coronary heart disease,  
Biochim Biophys Acta, 1537: 71-78, 2001.

2. Sahiko Shinoyama, Jun Sasaki,  
Chikako Kiyohara, Emiko Tsuji, Hisako  
Inoue, Tomomi Marugame, Koichi Handa,  
Hitomi Hayabuchi, Hiroaki Hamada,  
Hiroyuki Eguchi, Yoshitake Fukushima,  
Suminori Kono: Apolipoprotein E  
genotype, serum lipids, and colorectal  
adenomas in Japanese men, Cancer  
Letters, 164: 33-40, 2001.

3. Wei Huang, Akira Mastunaga, Wei Li,  
Hua Hun, Anh Hoang, Mari Kugi,  
Takafumi Koga, Dmitri Sviridov, Noel  
Fridge, Jun Sasaki: Recombinant  
proapoA-1 (Lys107del) shows impaired  
lipid binding associated with reduced  
binding to plasma high density  
lipoprotein, Atherosclerosis, 159: 85-91,  
2001.

4. Akira Yamamoto, Kikuo Arakawa, Jun  
Sasaki, Yuji Matsuzawa, Kaoru Takemura,  
Motoo Tsushima, Takeo Fujimami, Hiroshi  
Mabuchi, Hiroshige Itakura, Nobuhiro  
Yamada, Takayoshi Toyota, Shinichi  
Oikawa, Mitsuyoshi Nakashima for the  
Rosuvastatin Dose Ranging Trialist Group:

Clinical Effects of Rosuvastatin, a New HMG-CoA reductase Inhibitor in Japanese Patients With Primary Hypercholesterolemia: an Early Phase II Study, *J Atheroscler Thromb*, 9: 48-56, 2002.

江見

1. Yoshida, S., Fukino, K., Harada, H., Nagai, H., Imoto, I.<sup>2)</sup>, Inazawa, J.<sup>2)</sup>, Takahashi, H.<sup>1)</sup>, Teramoto, A.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Dept. Neurosurg., <sup>2)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.): The c-Jun NH2-terminal kinase3 (JNK3) gene: genomic structure chromosomal assignment, and loss of expression in brain tumors. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 182-187.
2. Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T., Umemura, S.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Yokohama City Univ.): Linkage disequilibrium and haplotype analysis among eight novel single nucleotide polymorphisms of human Tissue-type plasminogen activator gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 367-371.
3. Iwasaki, H., Shinohara, Y., Ezura, Y., Kodaira, M., Kajita, M., Nakajima, T., Shiba, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Kitasato Univ.): Thirteen single nucleotide polymorphisms of human osteopontin identified by sequencing of the entire gene in Japanese. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 544-546.
4. Shinohara, Y., Ezura, Y., Iwasaki, H., Nakazawa, I., Ishida, R., Kodaira, M., Kajita, M., Shiba, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Kitasato Univ.): Linkage disequilibrium and haplotype analysis among ten single nucleotide polymorphisms of interleukin 11 identified by sequencing of the gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 494-497.
5. Ishida, R., Ezura, Y., Iwasaki, H., Nakazawa, I., Kajita, M., Kodaira, M., Ito, H.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Dept. Orthop.) : Linkage

disequilibrium and haplotype analysis among novel four single nucleotide polymorphisms in human Leukemia inhibitory factor (LIF) gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 557-559.

6. Kohro, T.<sup>1)</sup>, Nakajima, T., Wada, Y.<sup>1)</sup>, Sugiyama, A.<sup>1)</sup>, Ishii, M.<sup>1)</sup>, Tsutsumi, S.<sup>1)</sup>, Aburatani, H.<sup>1)</sup>, Imoto, I.<sup>2)</sup>, Inazawa, J.<sup>2)</sup>, Hamakubo, T.<sup>1)</sup>, Kodama, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.): Genomic Structure and Mapping of Human Orphan Receptor LXR Alpha: Upregulation of LXRA mRNA During Monocyte to Macrophage Differentiation. *J. Atheroscler. Thromb.* 2001; 7: 145-151.
7. Shinohara, Y.<sup>1)</sup>, Ezura, Y., Iwasaki, H., Nakazawa, I., Ishida, R., Nakajima, T., Kodaira, M., Kajita, M., Shiba, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Kitasato Univ.): Human Tumor necrosis factor A gene: three single nucleotide polymorphisms among Japanese and ethnic difference of their allele frequencies. *Annals Hum. Bio.* 2002; (in press)
8. Ota, N., Nakajima, T., Ezura, Y., Iwasaki, H., Suzuki, T.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>2)</sup>, Orimo, H.<sup>2)</sup>, Inoue, S.<sup>3)</sup>, Ito, H.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Dept. Orthoped., <sup>2)</sup> Tokyo Metropol. Inst. Gerontol. Hosp., <sup>3)</sup> Univ. Tokyo): Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density. *Annals Hum. Bio.* 2002; (in press)
9. Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Terada, Y., Haga, S.<sup>1)</sup>, Kajiwar, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Tokyo Women's Med. Univ.): Nine novel single-nucleotide polymorphisms of the Intergrin beta4 gene in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 35-37.
10. Kajita, M., Iwasaki, H., Ota, N., Shinohara, Y., Kodaira, M., Nakajima, T.,

Emi, M.: Novel single nucleotide polymorphisms of the human Colony-stimulating factor 2 (CSF2) identified by sequencing entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 48-49.

11. Shinohara, Y., Iwasaki, H., Ota, N., Nakajima, T., Kodaira, M., Kajita, M., Shiba, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Kitasato Univ.): Novel single nucleotide polymorphisms of human nuclear factor kappa-B 2 identified by sequencing the entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 50-52.

12. Harada, H., Nagai, H., Mine, N., Terada, Y., Fujiwara, H., Mikami, I., Tsuneizumi, M., Yabe, A., Miyazaki, K., Yokota, T., Imoto, I.<sup>1)</sup>, Inazawa, J.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.): Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal assignment of a novel gene encoding a subunit of the human signal-recognition particle. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 70-75.

13. Yokota, T., Nagai, H., Harada, H., Mine, N., Terada, Y., Fujiwara, H., Yabe, A., Miyazaki, K., Emi, M.: Identification, tissue expression, and chromosomal position of a novel gene encoding human ubiquitin-conjugating enzyme E2-230k. *Gene.* 2001; 267: 95-100.

14. Ota, N., Nakajima, T., Suzuki, T.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>2)</sup>, Orimo, H.<sup>2)</sup>, Inoue, S.<sup>3)</sup>, Shirai, Y.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Dept. Orthoped., <sup>2)</sup> Tokyo Metropol. Inst. Gerontol., <sup>3)</sup> Univ. Tokyo): A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone-mineral density. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 267-272.

15. Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T.<sup>1)</sup>, Umemura, S.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Yokohama City Univ.): Human calcitonin receptor-like receptor for Adrenomedullin: genomic

structure, eight single nucleotide polymorphisms, and haplotype analysis. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 132-136.

16. Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Haga, S.<sup>1)</sup>, Kajiwara, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Tokyo Women's Med. Univ.): Two novel single-nucleotide polymorphisms of the Caspase-9 (CASP9) gene in the Japanese population. *Genes, Immunity.* 2001; 2: 117-118.

17. Hattori, H.<sup>1)</sup>, Hirayama, T., Nobe, Y., Nagano, M.<sup>1)</sup>, Kujiraoka, T.<sup>1)</sup>, Egashira, T.<sup>1)</sup>, Ishii, J.<sup>2)</sup>, Tsuji, M.<sup>2)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> R&D Center, BML, <sup>2)</sup> Hokkaido Cent. Hosp.): Eight Novel Mutations and Functional Impairments of the LDL Receptor in Familial Hypercholesterolemia in the North of Japan. *J. Hum. Genet.* 2002; 47: 80-87.

18. Harada, H., Yoshida, S., Nobe, Y., Ezura, Y., Atake, T., Koguchi, T., Emi, M.: Genomic Structure of the Human NLK (nemo-like kinase) Gene and Analysis of its Promoter Region. *Gene* 2002; (in press)

19. Nakajima, T., Jorde, B.L.<sup>1)</sup>, Ishigami, T.<sup>1)</sup><sup>2)</sup>, Umemura, S.<sup>2)</sup>, Emi, M., Lalouel, J.M.<sup>1)</sup>, Inoue, I. (<sup>1)</sup> Univ. Utah Health Sciences Ctr, <sup>2)</sup> Yokohama City Univ.): Molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human angiotensinogen gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 108-123.

20. Sugiyama, H.<sup>1)</sup>, Ogawa, S.<sup>1)</sup>, Emi, M., Shiraki, M.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>3)</sup>, Orimo, H.<sup>3)</sup>, Ouchi, Y.<sup>1)</sup>, Inoue, S.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Res. Inst. Prac. Invol. Dis., <sup>3)</sup> Tokyo Metropol. Geriatr. Hosp.): Ethnic difference in contribution of alleles of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1RA) gene to predisposition to osteoporosis. *Geriatr.*



Gerontol. Int. 2002; (in press)

21. Iwasaki, H., Ezura, Y., Ishida, R., Kodaira, M., Kajita, M., Knight, J. <sup>1)</sup>, Daniel, S. <sup>1)</sup>, Shi, M. <sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Genometrix Inc., The Woodlands): Accuracy of Genotyping for Single Nucleotide Polymorphism Typing Method Involving hybridization of Short Allele-Specific Oligonucleotides. DNA Reserch. 2002; (in press)

22. Takada, D., Emi, M., Nobe, Y., Kawamura, K., Iino, Y., Katayama, Y., Xin, Y. <sup>1)</sup>, Wu, LL. <sup>1)</sup>, Larringa-Shum, S. <sup>1)</sup>, Stephenson, SH. <sup>1)</sup>, Hunt, SC. <sup>1)</sup>, Skolnick, MH. <sup>2)</sup>, Lalouel, JM. <sup>2)</sup>, Hopkins, PN. <sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Cardiovascular Genetics Research Center, <sup>2)</sup> Univ. Utah Health Sciences Ctr.): Gene-gene interaction between a nobel LDL receptor mutation and an apolipoprotein A-II promoter variant: A molecular study in a familial hypercholesterolemia kindred consisting of 1135 members. J. Clin. Invest. 2002; (in press)

23. Ogawa, S. <sup>1)</sup>, Emi, M., Shiraki, M. <sup>2)</sup>, Hosoi, T. <sup>1)3)</sup>, Orimo, H. <sup>3)</sup>, Ouchi, Y. <sup>1)</sup>, Inoue, S. <sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Reseach Institute and Practice for Involutional Diseases, <sup>3)</sup> Tokyo Metropol. Geriat. Hosp.): Association of amino acid variation (Yrp64Arg) in the beta3-adrenergic Receptor Gene with Bone Mineral Density. An. Hum. Biol. 2002; (in press)

24. Harada, H., Kimura, A. <sup>1)</sup>, Fukino, K., Yasunaga, S. <sup>2)</sup>, Nishi, H. <sup>3)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Med. Res. Inst., <sup>2)</sup> Tsukumi Central Hosp., <sup>3)</sup> Kurume Univ.): Genomic structure and eight novel exonic polymorphisms of human N-cadherin gene. J. Hum. Genet. 2002; (in press)

25. 永井尚生、江見 充：ゲノム地図の作製による癌および疾患遺伝子の同定 「蛋白質核酸 酸素」 2001; 16: 2306-2312.

26. 中島敏晶、江見 充：動脈硬化と遺伝子多型 「今日の老年医学 2001-臨床と基礎」 2001; 177-180.

27. 江見 充: CDNA マイクロアレイと SNP 解析 「Journal of Nippon Medical School」 2001; 68: 411-412.

28. 面陽一、岩崎公典、石田良太、江見 充： SNP の解析—解析法の技術的進歩と疾患遺伝子の解析 「ゲノム医学」 2001; 1: 85-89. 斎藤

1. Kobayashi J, Tashiro J, Bujo H, Morisaki N, Saito Y. (2001) Effect of lipoprotein lipase on binding of chylomicrons to LDL receptor-deficient Chinese hamster ovary cells. Ann Clin Biochem. 38:124-128

2. Kobayashi J, Saito Y, Taira K, Hikita M, Takahashi K, Bujo H, Morisaki N, Saito Y.(2001) Effect of apolipoprotein E3/4 phenotype on postprandial triglycerides and retinyl palmitate metabolism in plasma from hyperlipidemic subjects in Japan. Atherosclerosis 154:539-546.

3. Zhu Y, Bujo H, Takahashi K, Taira K, Kobayashi J, Koshikawa H, Sasaki Y, Kanoh T, and Saito Y. (2001) Severe hypertriglyceridemia with plasma inhibitory factor(s) on lipoprotein lipase activity in a patient with a common Ser(447)-Ter LPL mutation. Clin Chim Acta. 308:139-146.

4. Kobayashi J, Saito K, Fukamachi I, Taira K, Takahashi K, Bujo H, and Saito Y. (2001) Pre-Heparin Plasma Lipoprotein Lipase Mass: Correlation With Intra-Abdominal Visceral Fat Accumulation. Horm Metab Res.

33:412-416.

5. Taira K, Bujo H, Hirayama S, Yamazaki H, Kanaki T, Takahashi K, Ishii I, Miida T, Schneider WJ, and Saito Y. (2001) LR11, a mosaic LDL receptor family member, mediates the uptake of apoE-rich lipoproteins in vitro. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21:1501-1506.

6. Tashiro J, Morisaki N, Kobayashi J, Bujo H, Kanzaki T, Murano S, and Saito Y. (2001) Significance of a Polymorphism (G → A transition) in the -75 Position of the Apolipoprotein A-I Gene Promoter on Serum High Density Lipoprotein-Cholesterol Levels in Japanese Hyperlipidemic Subjects. *J Atheroscler Thromb.* 8: 95-100.

7. Takahashi K, Hikita M, Taira K, Kobayashi J, Bujo H, and Saito Y. (2001) Clinical characterization of a case with familial hypobetalipoproteinemia caused by apo B-76, a new truncation of apolipoprotein B, combined with apo E2/E2 phenotype. *Intern. Med.* 40:1015-1019.

8. Ishii I, Tomizawa A, Kawachi H, Suzuki T, Kotani A, Koshushi I, Itoh H, Morisaki N, Bujo H, Saito Y, Ohmori S, and Kitada M. (2001) Histological and functional analysis of vascular smooth muscle cells in a novel culture system with honeycomb-like structure. *Atherosclerosis.* 158:377-384

9. Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, and Saito Y. (2001) Positive family history for CHD and "midband lipoproteins" are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 160:391-397.

10. Kobayashi J, Okamoto H, Otabe M,

Bujo H, and Saito Y. (2002) Effect of HDL, from Japanese White Rabbit administered a new cholesteryl ester transfer protein inhibitor JTT-705, on cholesteryl ester accumulation induced by acetylated low density lipoprotein in J774 macrophage. *Atherosclerosis.* in press.

11. Shibasaki T, Takahashi K, Ito T, Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, Saito Y. (2002) Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- $\alpha$ . *Diabetologia.* In press.

12. Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T, and Saito Y. (2002) Increased circulating MDA-LDL levels in patients with coronary artery diseases and its association with the peak sizes of LDL particles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* in press

13. Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Takahashi K, Shibasaki M, Schneider WJ, and Saito Y. (2002) Enhanced expression of LDLR family member LR11 increases migration of smooth muscle cells in vitro. *Circulation.* in press.

馬淵

1. Lu H, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Yu W, Shimizu M, Mabuchi H. Association of Estrogen Receptor alpha Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (in press)

2. Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K, Takegoshi T, Koizumi J, Mabuchi H, For the Hokuriku NK-104 Study Group.

Long-term Treatment with Pitavastatin (NK-104) a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, of Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (in press)

3. Inazu A, Mabuchi H. An unsolved mystery of promoter variation in CETP gene and atherosclerosis. *Eur J Clin Invest.* 31(7):558-559, 2001.

4. Akihiro Inazu, Yoshiko Nishimura, Yumiko Terada, Hiroshi Mabuchi. Effects of hepatic lipase gene promoter nucleotide variations on serum HDL cholesterol concentration in the general Japanese population. *J Hum Genet.* 46: 172-177, 2001.

5. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Koizumi J, Takegoshi T, Mabuchi H. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 39(5):380-384, 2001.

太田

1. Katsuren K, Tamura T, Arashiro R, Takata K, Matsuura T, Niikawa N, Ohta T. Structure of the Human Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-2 (ACAT-2) Gene and Its Relation to Dyslipidemia *Biochim Biophys Acta* 1531: 230-240, 2001.

2. Arashiro R, Katsuren K, Maung KK, Fukuyama S, Ohta T. Effect Of A Common Mutation (D442G) Of The Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene On Lipids And Lipoproteins In Children. *Pediatr Res* 50: 455-459, 2001

2.学会発表

北

1. 第 65 回日本循環器学会学術集会

北 徹

教育セッション 3 「虚血性心疾患—予防から治療まで—」

冠状動脈硬化症の細胞生物学的メカニズム

Manabu Minami, Noriaki Kume, Takeshi Shimaoka, Hiroharu Kataoka, Kazutaka Hayashida, Shin Yonehara, Toru Kita  
Featured Research Session 22

Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface receptor for atherogenic oxidized low density lipoprotein, is upregulated in human atherosclerotic lesions

Manabu Minami, Noriaki Kume, Hiroharu Kataoka, Kazutaka Hayashida, Toru Kita  
Poster Session

Hypoxia markedly induces the expression of LOX-1, a novel cell-surface receptor for oxidized LDL in vascular endothelial cells  
Hiroharu Kataoka, Noriaki Kume, Manabu Minami, Kazutaka Hayashida, Toru Kita  
Poster Session

Lectin-like oxidized Ox-LDL receptor-1 (LOX-1) mediates Bax/Bcl-2 modulation and apoptosis induced by Ox-LDL in vascular smooth muscle cells

Kazutaka Hayashida, Noriaki Kume, Manabu Minami, Toru Kita  
Poster Session

Peroxisome proliferator-activated receptors ? ligands induce LOX-1 expression in cultured vascular endothelial cells

2. 第 10 回心臓血管薬物療法国際会議(ISCP)  
北 徹

Oxidized LDL and atherosclerosis

3. The Korean Society of Circulation The 45<sup>th</sup> Annual Spring Conference 2001

Toru Kita

Symposium “Recent Progress in Atherosclerosis Research”

Pathogenesis of Atherosclerosis :  
Contribution of LOX-1 and SR-PSOX to  
Atherosclerosis

4. 第 33 回日本動脈硬化学会総会  
北 徹

第 2 回日本動脈硬化学会賞受賞講演  
粥状動脈硬化分子機構の研究  
北 徹

21 世紀の動脈硬化診療ガイドライン  
—EBM に基づくガイドラインの設定—  
—動脈硬化診療ガイドラインの提案—

2. 動脈硬化発症メカニズム

5. The 14<sup>th</sup> International Symposium on  
Drugs Affecting Lipid Metabolism

Toru Kita

Workshop “Lipoprotein Metabolism”  
(Chair Toru Kita)

“Oxidized LDL and Atherosclerosis”

Hisanori Horiuchi,\* Toru Kita,\* Hiroshi  
Mabuchi, Masunori Matsuzaki, Yuji  
Matsuzawa, Noriaki Nakaya, Shinichi  
Oikawa, Yasushi Saito, Jun Sasaki, Kazuaki  
Shimamoto, Hiroshige Itakura, and the  
J-LIT Study Group

THE J-LIT STUDY: THE RELATIONSHIP  
BETWEEN PLASMA LIPID LEVELS AND  
RISK OF CORONARY HEART DISEASES  
IN JAPANESE ELDERLY

HYPER-CHOLESTEROLEMIC PATIENTS  
WITHOUT CORONARY HEART DISEASE  
(Workshop)

6. International Society for Heart Research  
The 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese  
Section

International Satellite Symposium on  
“Pathophysiology of Coronary Circulation”

Noriaki Kume Toru Kita

Symposium 2 “Vascular Biology”

“Oxidized Low Density Lipoprotein Receptors  
and Atherosclerotic Plaque Rupture”

7. 27<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the  
Australian Atherosclerosis Society  
Toru Kita

Scavenger receptor and atherosclerosis

8. 第 23 回循環器代謝研究会

北 徹

動脈硬化発生、進展の分子機構

及川

1. 第 44 回日本糖尿病学会総会

高齢 2 型糖尿病における血中レプチン濃度と  
体重変化

肥満者に対する短期間食事、運動療法の体脂  
肪分布に与える影響

糖尿病初診時に合併する高脂血症の意  
義

コレステロール食、フルクトース水負荷家兔に  
おける膵組織学的変化と耐糖能異常

2. 第 33 回日本動脈硬化学会硬化学会

コレステロール、フルクトース負荷家兔にお  
ける動脈硬化巣の組織学的変化と過酸化脂質  
動脈硬化症発症におけるマルチプルリスクフ  
ァクターの意義

原発性高カイトロミクロン血症例のイン  
スリン分泌能について

3. DALM (Drug Affecting Lipid  
Metabolism) 9 月 NY

SIGNIFICANCE OF THE LIPID  
LOWERING THERAPY IN TYPE 2

DIABETIC PATIENTS IN J-LIT STUDY

4. 第 41 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会

Insulin lispro による持続皮下注入療法 (CSII)  
を試みた糖尿病性胃症合併糖尿病の一例

低ガンマグロブリン血症を伴った  
hypersensitivity syndrome を生じた 1 型糖尿  
病の一例

肝硬変に対する transjugular intrahepatic  
portosystemic shunt(TIPS)施行後の低血糖  
発症