

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

アポ A-I 欠損症の動脈硬化症発症における意義に関する研究

分担研究者 （ 国際医療福祉大学大学院 佐々木 淳 ）

研究要旨

HDL の主要構造蛋白であるアポ A-I の遺伝子異常と機能および動脈硬化との関連を明らかにする目的で、アポ A-I 欠損症の検出と構造解析および病態との関連を調べた。その結果、HDL 欠損症例の解析から、プロモーターを含むアポ A-I 遺伝子に塩基の点変異、挿入、欠失によるフレームシフト、ストップコドンなどの出現による 4 種類のアポ A-I 欠損症を検出した。アポ A-I Oita 症例では冠動脈疾患を認めた。その他の症例では角膜輪、黄色腫など多彩な病態を認めた。

A 研究目的

アポリポ蛋白 A-I (アポ A-I) は HDL の主要構成蛋白であり、疫学的調査の結果から動脈硬化の防御作用を有することが示されているが、その機序は不明な点が多い。アポ A-I 欠損症は低 HDL コレステロール、低アポ A-I 血症、冠動脈疾患、角膜混濁、黄色腫などを主徴とするが臨床的徴候は多様である。アポ A-I 欠損症は、アポ A-I 遺伝子自体に変異が存在するために起こる疾患であり、その点で家族性 LCAT 欠損症や Tangier 病を含む ATP-binding cassette transporter (ABCA1) の異常症と区別される。我々は、アポ A-I の構造と機能および動脈硬化への関係を明らかにするため、アポ A-I 遺伝子異常の研究を行ってきた。今回、アポ A-I 欠損症の検出と病態との関係を調べることを目的とした。

B 研究方法

1) アポ A-I 欠損症の検出 アポ A-I 欠損症の診断は、HDL コレステロール値が一般集団の 5 ハーセントイル以下を認め、HDL 欠損症と定めていることから、

アポ A-I 値 5 パーセントイル以下を用いた。アポ A-I 単独欠陥の診断にはアポ A-I の等電点電気泳動、PCR-SSCP 法を用いた。アポ A-I 単独欠損症の鑑別診断には、LCAT、ABCA1 異常症の検査を行った。2) 遺伝子解析 PCR で増幅したアポ A-I DNA を直接またはサブクローニング後、塩基配列決定法により遺伝子異常を決定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得、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、実施した。

C&D. 研究結果と考察

アポ A-I Sasebo はアポ A-I 遺伝子に 23 塩基の挿入が起こった結果、フレームシフトを起こして 207 アミノ酸残基の短縮アポ A-I 変異体である。アポ A-I Sasebo には正常アポ A-I にはないインスチン残基が 2 カ所出現し、アポ A-II やアポ E とヘテロダイマーを形成していた。また、アポ A-I Sasebo の血清分布をゲル濾過して調べると、正常アポ A-I ではみられない低比重リポ蛋白(LDL)への分布がみられ、発症者の脂質代謝は正常者と大きく異なっていることか考えら

れた。アポ A-I Oita は単一塩基の変異により 156 番目のアミノ酸がハリンからグルタミン酸に変異していた。

アポ A-I 欠損症

	遺伝子異常	臨床像 脂質代謝異常
1 アポ A-I 欠損症	エキソン 3 に 1 塩基挿入しコドン 58 がストップコドン	黄色腫、 角膜混濁
2 アポ A-I Sasebo	コドン 162 に 23 塩基挿入しコドン 280 がストップコドン	黄色腫、 部分 LCAT 欠損 システイン含有 によるヘテロダイマー形成
3 アポ A-I Oita	156 番目のアミノ酸 Val が Glu に変異	冠動脈疾患 角膜混濁 部分 LCAT 欠損
4 アポ A-I 欠損症	-27 の変異、コドン 84 がストップコドンとの二重ヘテロ	脂肪肝、肥満 血尿

また、アポ A-I 遺伝子のプロモーター領域にあり転写に重要な TATA box 内の変異とコドン 84 がストップコドンとなった変異とのコンバウントヘテロ接合体の症例も見いたしている。この症例では、TATA box 内の変異がアポ A-I の発現を抑制していることを CAT assay により証明し、この領域はアポ A-I の発現に重要であることを示した。また、エキソン 3 に 1 残基挿入のため、コドン 58 がストップコドンとなったアポ A-I 変異体を Lackner、中田らは報告しており、同じ変異体を我々も検出した。

E. 結論

HDL 欠損症例の解析から、4 種類のアポ A-I 欠損症を検出した。アポ A-I Oita 症例では冠動脈疾患を認めた。

その他の症例では角膜輪、黄色腫など多彩な病態を認めた。アポ A-I はコレステロール逆転送系の主役であり、その機能や動脈硬化との関連を詳しく調べるためにも異常症の詳細な解析を更に進めていく必要があると思われる。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoang A, Huang W, Sasaki J, Sviridov D Natural mutations of apolipoprotein A-I impairing activation of lecithin cholesterol acyltransferase *Biophys BiochimActa* 1631(1) 72-76, 2003
- 2) Sviridov D, Hoang A, Huang W Sasaki J Structure-function studies of apoA-I variants site-directed mutagenesis and natural mutations *J Lipid Res* 43(8) 1283-1292, 2002
- 3) Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H Hata Y, Nakaya N Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Goto Y, Ogawa N Clinical efficacy of pitavastatin a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison *Arzneimittelforschung* 52(4) 251-255, 2002
- 4) Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y Nakaya N Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Ogawa N, Goto Y A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia *Atherosclerosis* 162(2) 373-379 2002
- 5) Sasaki J Yamamoto K Ageta M Effects of fenofibrate on high-density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia a randomized double-blind placebo-controlled multicenter

crossover study *Clin Ther* 24(10) 1614-1626, 2002

6) Kugi M, Matsunaga A, Ono J, Arakawa K, Sasaki J Antioxidative Effects of Fluvastatin on Superoxide Anion Activated by Angiotensin II in Human Aortic Smooth Muscle Cells *Cardiovasc Drugs Ther* 16(3) 203-207, 2002

7) Yamamoto A, Arakawa K, Sasaki J, Matsuzawa Y, Takemura K, Tsushima M, Fujinami T, Mabuchi H, Itakura H, Yamada N, Toyota T, Oikawa S Rosuvastatin Dose-Ranging Trialist Group Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese adults 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(1) 48-56, 2002

8) Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J Working Committee on JAS Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias *J Atheroscler Thromb* 9(1) 1-27 2002

9) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease *Circ J* 66(12) 1096-1100 2002

10) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia *Circ J* 66(12) 1087-1095 2002

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

一般住民における動脈硬化関連遺伝子 SNPs と高脂血症を中心とした
危険因子および動脈硬化との相関性に関する研究

分担研究者 武城英明（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究協力者 上村公平（安房医師会病院 院長）

高橋金雄（安房医師会病院 部長）

江見 充（日本医科大学老人病研究所 教授）

研究要旨 虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。多様性の主な原因である重積遺伝子異常の差異について、一般住民および動脈硬化性疾患患者を対象にゲノム解析を行い、単一ヌクレオチド多型 SNPs による動脈硬化促進因子を解明する。高脂血症を有する一般住民 368 名における 105 種類の SNPs を解析した。危険因子および測定値と SNPs の相関を検討したところ、 $R > 0.12$ 以上の 10 種類の SNPs が同定され、3 種類の SNPs、すなわち、Retinitis Pigmentosa 1 (RP1) N985Y、GSBS-1323C>T、glycosyl-PI phospholipase D1 V30I が血清 TG 値と $p < 0.01$ の有意な相関を示した。RP1、GSBS は、TG に加え、HDL-C と有意な相関 ($p < 0.05$) を示した。また、HDL-C は、hypothetical protein gene W253X と最も強い有意な相関を示した ($p < 0.01$)。TC、LDL-C は明らかな相関を示さなかった。これらの結果により 今後のハプロタイプ解析、多変量解析による臨床的および疫学的解析の応用が可能となると思われる。

A 研究目的

虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。多様性の主な原因である重積遺伝子異常の差異について、一般住民および動脈硬化性疾患患者を対象にゲノム解析を行い、単一ヌクレオチド多型 SNPs による動脈硬化促進因子を解明する。

B 研究方法

住民健診受診者の中から高脂血症を有する 100 名を対象に Japanese Single Nucleotide Polymorphism

(JSNP)から抽出された動脈硬化、高脂血症、糖尿病、高血圧に関連する遺伝子内の 400SNPs の解析を行なう。動脈硬化の進展程度の指標として、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を計測、血中危険因子として酸化 LDL 濃度 (MDA-LDL) を測定する。動脈硬化関連遺伝子 SNPs と血清脂質値、動脈硬化進展指標について統計学的に解析する。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては厚生科学審議会『遺伝子解析研究に付随する倫理問題に対応するための指針』に基づいた遺伝子解析実施大学の倫理委員会の承認の上、インフォームドコンセント取得後 施行した。

C&D 研究結果と考察

高脂血症を有する一般住民 368 名における 105 種類の SNPs を解析した。対象は男性 159 名、女性 209 名であり、平均年齢 61 ± 10 才、喫煙者、冠動脈疾患既往者は 31%、4% だった。血清脂質値は、総コレステロール値 (TC) 229 ± 37 mg/dl、中性脂肪値 (TG) 129 ± 77 mg/dl、HDL-コレステロール値 (HDL-C) 53 ± 18 mg/dl だった。BMI25 以上の肥満者は 30%、高血圧の合併は 12%、糖尿病の合併は除外された。動脈硬化の指標である IMT は、年齢 ($R=0.38$)、最高血圧 ($R=0.23$)、最低血圧 ($R=0.16$)、BMI ($R=0.15$)、MDA-LDL ($R=0.11$) と正の相関 ($p<0.01$)、HDL-C ($R=0.23$) と負の相関 ($p<0.01$) を示した。これらの危険因子および測定値と SNPs の相関を検討したところ、 $R>0.12$ 以上の 10 種類の SNPs が同定され、3 種類の SNPs、すなわち、Retinitis Pigmentosa 1 (RP1) N985Y、GSBS-1323C>T、glycosyl-PI phospholipase D1 V30I が血清 TG 値と $p<0.01$ の有意な相関を示した。RP1、GSBS は、TG に加え、HDL-C と有意な相関 ($p<0.05$) を示した。また、HDL-C は、hypothetical protein gene W253X と最も強い有意な相関を示した ($p<0.01$)。TC、LDL-C は明らかな相関を示さなかった。hypothetical protein gene W253X は、最近同定された肥満関連遺伝子の遺伝子部位の近傍に位置することから、これらの遺伝子間の関連が考えられ、2 遺伝子周辺部位を含めたマッピングが必要である。本研究結果により、今後のハプロタイプ解析、多変量解析による多方面の臨床的および疫学的解析への応用が可能となる動脈硬化発症要因の SNPs に関わる発展研究が可能になると思われる。

F 健康危険情報

特記事項なし

G 研究発表

論文発表

1 Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, Mizazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, Saito Y. Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- α ?

Diabetologia 2002,45 518-26

2 Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Takahashi K, Shibasaki M, Schneider WJ, Saito Y. Enhanced expression of the LDL receptor family member LR11 increases migration of smooth muscle cells in vitro. Circulation 2002,105 1830-6

3 Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T, Saito Y. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL levels in patients with coronary artery diseases and their association with peak sizes of LDL particles. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002,22 662-6

4 Ishii I, Satoh H, Kawachi H, Jingami H, Matsuoka N, Ohmori S, Bujo H, Yamamoto T, Saito Y, Kitada M. Intimal smooth muscle cells up-regulate beta-very low density lipoprotein-mediated cholesterol accumulation by enhancing beta-very low density lipoprotein uptake and decreasing cholesterol efflux. Biochim Biophys Acta 2002,1585 30-8

5 Matsumoto F, Bujo H, Kuramochi D, Saito K, Shibasaki M, Takahashi K, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Effects of nutrition on the cell survival and gene expression of transplanted fat tissues in mice. Biochem Biophys Res Commun 2002,295 630-5

6 Kanaki T, Bujo H, Mori S, Yanjuan Z, Takahashi K, Yokote K, Morisaki N, Saito Y. Functional analysis of aortic endothelial cells expressing mutant PDGF receptors with respect to expression of matrix metalloproteinase-3. Biochem Biophys Res Commun 2002 294 231-7

7 Kobayashi J, Okamoto H, Otabe M, Bujo H, Saito Y. 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 2002 162 131-5

8 Tashiro J, Morisaki N, Kobayashi J, Bujo H, Kanaki T, Murano S, Saito Y. 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 2001,8 95-100

9 Taira K, Bujo H Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 2002,160 391-7

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

III.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sakai N et al	Lipoprotein Metabolism and Molecular Pathogenesis of Atherosclerosis	Tory Hagen	Advances in Cell Aging and Gerontology	Elsevier Science BV	Netherlands	2002	23-77
Morimoto, M , Kita, T , et al	The roles of MMPs for cerebral aneurysm formation	Kikuchi, H	strategic Medical Science Against Brain	Springer	Tokyo	2002	223-233

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
Hayashida, K , Kita, T , et al	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports (adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte like cell line THP-1 cells under static and flow conditions	FEBS Lett	511	170-174	2002
Ho H K , Kita, T , et al	Hypertension in Japanese old-old	Lancet	359	804	2002
Kume N , Kita, T	New Scavenger Receptors and Their Functions in Atherogenesis	Current Atherosclerosis reports	4	253-257	2002
Yokode, M , Kita, T	Aging and Oxidative Stress	Japan Med Assoc J	45	277-282	2002
Tanaka, M , Kita, T , et al	Regional cerebral blood flow abnormalities in non-demented patients with memory impairment	J Neuroimaging		in press	
Kita, T , Kume, N , et al	Lysophosphatidylcholine induced gene expression of endothelial platelet-derived growth factor-b chain and intercellular adhesion molecule 1	Medical Science Symposia Series		in press	
Morimoto, M , Kita, T , et al	A mouse model of cerebral aneurysm-experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes	Stroke		in press	
Ashida, N , Kita, T , et al	Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol-1,4,5 triphosphate-sensitive Ca ²⁺ release in THP-1 cells	J Biol Chem		in press	
Saika Y et al	Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis	Eur J Clin Invest		in press	2003
Maruyama T et al	Prevalence and Phenotypic Spectrum of Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene Mutations in Japanese Hyperalphalipoproteinemia	Atherosclerosis	166	177-185	2003
Nishida Y et al	Expression and functional analyses of novel mutations of ATP-binding cassette transporter-1 in Japanese patients with high-density lipoprotein deficiency	Biochem Biophys Res Commun	290	713-721	2002
Tsukamoto K et al	Retarded intracellular lipid transport associated with reduced expression of Cdc42 a member of Rho-GTPases, in human aged skin fibroblasts a possible function of Cdc42 in mediating intracellular lipid transport	Arterioscler Thromb Vasc Biol	22	1899-1904	2002

Ohama T et al	Dominant expression of ATP-binding cassette transporter-1 on basolateral surface of Caco-2 cells stimulated by LXR/RXR ligands	Biochem Biophys Res Commun	296	625-630	2002
Yoshisue H et al	Large scale isolation of non-uniform shear stress-responsive genes from cultured human endothelial cells through the preparation of a subtracted cDNA library	Atherosclerosis	162	323-334	2002
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	22	817-823	2002
Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K, Takegoshi T, Koizumi J, Mabuchi H	Long-term treatment with pitavastatin (NK 104), a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia	Atherosclerosis	163	157-164	2002
Guo Z, Inazu A, Yu W, Suzumura T, Okamoto M, Nohara A, Higashikata T, Sano R, Wakasugi K, Hayakawa T, Yoshida K, Suehiro T, Schmitz G, Mabuchi H	Double deletions and missense mutations in the first nucleotide-binding fold of the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene in Japanese patients with Tangier disease	J Hum Genet	47	325-329	
Yu W, Nohara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H	Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population	Atherosclerosis	165	335-342	2002
Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H	Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia	Clin Sci (Lond)	103	587-594	2002
Huang Z, Inazu A, Kawashiri MA, Nohara A,	Dual Effects on HDL Metabolism by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition in HepG2 Cells	J Physiol Endocrinol Metab		in press	2003
Hoang A, Huang W, Sasaki J, Sviridov D	Natural mutations of apolipoprotein A-I impairing activation of lecithin cholesterol acyltransferase	Biophys Biochim Acta	1631	72- 76	2003
Sviridov D, Hoang A, Huang W, Sasaki J	Structure function studies of apoA-I variants site-directed mutagenesis and natural mutations	J Lipid Res	43	1283- 1292	2002
Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Goto Y, Ogawa N	Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison	Arzneimittelforschung	52	251- 255	2002
Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Ogawa N, Goto Y	A randomized, double blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia	Atherosclerosis	162	373- 379	2002

Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M	Effects of fenofibrate on high density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter, crossover study	Clin Ther	24	1614-1626	2002
Kugi M, Matsunaga A, Ono J, Arakawa K, Sasaki J	Antioxidative Effects of Fluvastatin on Superoxide Anion Activated by Angiotensin II in Human Aortic Smooth Muscle Cells	Cardiovasc Drugs Ther	16	203-207	2002
Yamamoto A, Arakawa K, Sasaki J, Matsuzawa Y, Takemura K, Tsushima M, Fujinami T, Mabuchi H, Itakura H, Yamada N, Toyota T, Oikawa S	Rosuvastatin Dose-Ranging Trialist Group Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese adults 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
Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J	Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias	J Atheroscler Thromb	9	1-27	2002
Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group	Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease	Circ J	66	1096-1100	2002
Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J LIT Study Group	Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia	Circ J	66	1087-1095	2002

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
Shibasaki M, Takahashi K, Itou T Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, Saito Y	Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF-alpha?	Diabetologia	45	518-26	2002
Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Takahashi K, Shibasaki M, Schneider WJ, Saito Y	Enhanced expression of the LDL receptor family member LR11 increases migration of smooth muscle cells in vitro	Circulation	105	1830-6	2002
Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T Saito Y	Increased circulating malondialdehyde- modified LDL levels in patients with coronary artery diseases and their association with peak sizes of LDL particles	Arterioscler Thromb Vasc Biol	22	662-6	2002
Ishii I, Satoh H, Kawachi H, Jingami H, Matsuoka N, Ohmon S, Bujo H, Yamamoto T, Saito Y, Kitada M	Intimal smooth muscle cells up regulate beta very low density lipoprotein- mediated cholesterol accumulation by enhancing beta-very low density lipoprotein uptake and decreasing cholesterol efflux	Biochim Biophys Acta	1585	30-8	2002
Matsumoto F, Bujo H, Kuramochi D, Saito K, Shibasaki M, Takahashi K Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y	Effects of nutrition on the cell survival and gene expression of transplanted fat tissues in mice	Biochem Biophys Res Commun	295	630-5	2002
Kanaki T, Bujo H, Mori S, Yanjuan Z, Takahashi K, Yokote K, Morisaki N, Saito Y	Functional analysis of aortic endothelial cells expressing mutant PDGF receptors with respect to expression of matrix metalloproteinase-3	Biochem Biophys Res Commun	294	231-7	2002
Kobayashi J, Okamoto H, Otabe M, Bujo H, Saito Y	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	162	131-5	2002
Tashiro J, Morisaki N, Kobayashi J, Bujo H, Kanazaki T, Murano S, Saito Y	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	2001
Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y	Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia	Atherosclerosis	160	391-7	2002
Ho, H K, Kita, T, et al	Hypertension in Japanese old-old	Lancet	359	804	2002
Kume, N, Kita T	New Scavenger Receptors and Their Functions in Atherogenesis	Current Atherosclerosis reports	4	253-257	2002
Yokode M, Kita, T	Aging and Oxidative Stress	Japan Med Assoc J	45	277-282	2002

Tanaka, M Kita, T ,et al	Regional cerebral blood flow abnormalities in non-demented patients with memory impairment	J Neuroimaging		in press	
Kita, T Kume, N , et al	Lysophosphatidylcholine induced gene expression of endothelial platelet-derived growth factor-b-chain and intercellular adhesion molecule-1	Medical Science Symposia Series		in press	
Morimoto, M , Kita T , et al	A mouse model of cerebral aneurysm-experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes	Stroke		in press	
Ashida, N , Kita, T , et al	Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol-1,4,5 triphosphate-sensitive Ca ²⁺ release in THP-1 cells	J Biol Chem		in press	
Saika Y et al	Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis	Eur J Clin Invest		in press	2003
Maruyama T et al	Prevalence and Phenotypic Spectrum of Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene Mutations in Japanese Hyperalphalipoproteinemia	Atherosclerosis	166	177-185	2003
Nishida Y et al	Expression and functional analyses of novel mutations of ATP-binding cassette transporter 1 in Japanese patients with high-density lipoprotein deficiency	Biochem Biophys Res Commun	290	713-721	2002
Tsukamoto K et al	Retarded intracellular lipid transport associated with reduced expression of Cdc42, a member of Rho-GTPases, in human aged skin fibroblasts a possible function of Cdc42 in mediating intracellular lipid transport	Arterioscler Thromb Vasc Biol	22	1899-1904	2002
Ohama T et al	Dominant expression of ATP-binding cassette transporter-1 on basolateral surface of Caco-2 cells stimulated by LXR/RXR ligands	Biochem Biophys Res Commun	296	625-630	2002
Yoshisue H et al	Large scale isolation of non-uniform shear stress-responsive genes from cultured human endothelial cells through the preparation of a subtracted cDNA library	Atherosclerosis	162	323-334	2002
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	22	817-823	2002
Noji Y Higashikata T, Inazu A, Nohara A Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K Takegoshi T Koizumi J Mabuchi H	Long-term treatment with pitavastatin (NK 104) a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia	Atherosclerosis	163	157-164	2002

Guo Z, Inazu A, Yu W, Suzumura T, Okamoto M, Nohara A, Higashikata T, Sano R, Wakasugi K, Hayakawa T, Yoshida K, Suehiro T, Schmitz G, Mabuchi H	Double deletions and missense mutations in the first nucleotide-binding fold of the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene in Japanese patients with Tangier disease	J Hum Genet	47	325-329	
Yu W, Nohara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H	Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population	Atherosclerosis	165	335-342	2002
Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H	Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia	Clin Sci (Lond)	103	587-594	2002
Huang Z, Inazu A, Kawashiri MA, Nohara A,	Dual Effects on HDL Metabolism by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition in HepG2 Cells	J Physiol Endocrinol Metab		in press	2003
Hoang A, Huang W, Sasaki J, Svindov D	Natural mutations of apolipoprotein A-I impairing activation of lecithin cholesterol acyltransferase	Biophys Biochim Acta	1631	72- 76	2003
Svindov D, Hoang A, Huang W, Sasaki J	Structure-function studies of apoA-I variants site-directed mutagenesis and natural mutations	J Lipid Res	43	1283- 1292	2002
Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Goto Y, Ogawa N	Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia Dose-finding study using the double-blind, three group parallel comparison	Arzneimittelforschung	52	251- 255	2002
Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Ogawa N, Goto Y	A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia	Atherosclerosis	162	373- 379	2002
Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M	Effects of fenofibrate on high-density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, crossover study	Clin Ther	24	1614-1626	2002
Kugi M, Matsunaga A, Ono J, Arakawa K, Sasaki J	Antioxidative Effects of Fluvastatin on Superoxide Anion Activated by Angiotensin II in Human Aortic Smooth Muscle Cells	Cardiovasc Drugs Ther	16	203-207	2002
Yamamoto A, Arakawa K, Sasaki J, Matsuzawa Y, Takemura K, Tsushima M, Fujinami T, Mabuchi H, Itakura H, Yamada N, Toyota T, Okawa S	Rosuvastatin Dose-Ranging Trialist Group Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese adults 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

Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J	Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias	J Atheroscler Thromb	9	1-27	2002
Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group	Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease	Circ J	66	1096-1100	2002
Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group	Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia	Circ J	66	1087-1095	2002

20020434

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 23-P 30の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。