

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Maruyama T, Sakai N, Ishigami M, Hirano K, Arai T, Okada S, Okuda E, Ohya A, Nakajima N, Kadowaki K, Fushimi E, Yamashita S, Matsuzawa Y. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 166: 177-185, 2003

### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書  
核内受容体群遺伝子変異と血清脂質値および家族性複合型高脂血症  
との関連

分担研究者 馬淵 宏（金沢大学医学部内科学第二講座）  
研究協力者 野原 淳，東方利徳，川尻剛照（同上）  
稲津明広（金沢大学医学部保健学科）

#### 研究要旨

家族性複合型高脂血症および原発性高脂血症症例から、既に報告した PPAR- $\alpha$  G395E および D140N 変異，PPAR- $\gamma$  2 P12A 変異以外に，RXR- $\gamma$  G14S 変異と FXR-1 G to C 多型を新たに同定した。一般人において PPAR- $\alpha$  G395E は LDL-C 高値と，PPAR- $\gamma$  2 P12A は HDL-C 高値と，RXR- $\gamma$  G14S および FXR-1 G to C は BMI と有意な関連を示し，RXR- $\gamma$  G14S 変異は FCHL において有意に高頻度であった。核内受容体群遺伝子変異は一般人血清脂質値へ影響を及ぼし，とくに RXR- $\gamma$  は家族性複合型高脂血症発症との関連が示唆される。

#### A. 研究目的

家族性複合型高脂血症（Familial combined hyperlipidemia：FCHL）は、最も頻度の高い遺伝性高脂血症であり、高頻度に早発性冠動脈硬化症を合併するが、その原因遺伝子は未確立である。本症との関連を示す遺伝子に関しての報告は多岐にわたっており、純粋な単一遺伝子疾患として本症を捉えることは困難と考えられる。また、本症では同一家系内の高脂血症症例において血清脂質表現型が異なることや、同一症例においても血清脂質値が経時的に変化するなど臨床表現型が多様であり、何らかのエネルギー代謝の制御異常が本態として疑われる。我々はエネルギー代謝を制御する peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) や RXR, LXR などの核内受容体群の遺伝子多型が、高脂血症の遺伝素因となりうると仮定し検討を進めている。これまでに本症を対象として PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  2 および  $\delta$  遺伝子を検討し、PPAR $\alpha$  G395E 変異および PPAR $\gamma$  2 遺伝子 P12A 変異を同定。前者は一般人において LDL-C 高値と後者はヘテロ接合体で HDL-C 低値と関連することを報告した。今回我々は上記 PPARs 遺伝子群に加え FXR, LXR- $\alpha$  および RXR- $\gamma$  に対象遺伝子を拡大し本症への関与ならびに血清脂質値、臨床像への影響を検討した。

## B. 研究対象と方法

1) FCHL 60 例を含む原発性高脂血症 180 例において PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\delta$ , FXR, LXR $\alpha$  および RXR $\gamma$  遺伝子の全翻訳領域を PCR-DGGE 法によるスクリーニングを行い、直接塩基配列決定法にて遺伝子多型を確定した。

2) 検出された多型の頻度と臨床像への影響を、一般人男性 298 例において検討した。

(倫理面への配慮) 患者のプライバシー保護の上で学術発表する場合もある旨も説明し、高脂血症に関与しうる遺伝子の解析に同意を得ることのできた症例を対象とした。尚、本遺伝子解析研究は金沢大学ヒトゲノム倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

1) 既に同定されている PPAR- $\alpha$  遺伝子 G395E および D140N 変異, PPAR- $\gamma$  2 遺伝子 P12A 変異以外に, RXR- $\gamma$  遺伝子 G14S 変異が新たに同定され, FXR 遺伝子の非翻訳領域において -1 G to C 多型が同定された。PPAR- $\delta$  遺伝子および LXR- $\alpha$  遺伝子においては, 変異は同定されなかった。

2) 一般人におけるこれらの変異・多型と臨床像との関連では, PPAR- $\alpha$  G395E のヘテロ接合体が血清総コレステロール値 (TC) ならびに LDL コレステロール (LDL-C) 値がそれぞれ  $223 \pm 31$ ,  $148 \pm 26$  (mg/dL) と, 野生型 (TC  $193 \pm 32$ , LDL-C  $119 \pm 30$ ) と比較し有意に高値 ( $p=0.027$ ,  $p=0.020$ ), PPAR- $\gamma$  2 遺伝子 P12A 変異のヘテロ接合体では HDL コレステロール (HDL-C) 値が  $49 \pm 12$  と野生型の  $42 \pm 10$  と比較し有意に高値 ( $p=0.018$ ) を示した (平均  $\pm$  SD)。RXR- $\gamma$  G14S 変異では, ヘテロ接合体の BMI が  $24.4 \pm 2$  と野生型の  $23.5 \pm 3$  と比較し有意に高値で ( $p=0.049$ ), 血清 TG 値が高値の傾向にあった。また FXR -1G to C 多型では, BMI が野生型 GG の  $23.3 \pm 2$  に対して GT  $23.8 \pm 3$ , TT  $24.4 \pm 2$  と 3 群間で有意差を認めた ( $p=0.04$ )

3) 原発性高脂血症症例および一般人でのこれらの変異および多型の頻度の検討では, RXR- $\gamma$  G14S 変異が一般人 (298 例中 15 例, 5%) および FCHL 以外の原発性高脂血症 120 例中 5 例, 4%) と比較し FCHL において 60 例中 9 例 (9%) と有意に高頻度であった ( $p < 0.03$ )。

## D. 考察

FCHL は当初常染色体優性遺伝性疾患として報告されたが, 現在までその主原因遺伝子は未確立である。連鎖解析等が続けられているが, その一方単純な単一遺伝性疾患ではなく, 複数の遺伝素因と環境要因に左右される疾患である可能性も示唆されている。前回までに報告したとおり FCHL 患者において同定した PPAR- $\alpha$  遺伝子 G395E 変異は, 欧米にて報告されている L162V 変異同様に機能解析では亢進を示し, 一般人において高脂血症の素因として影響を及ぼしている。また, PPAR- $\gamma$  遺伝子 2P12A 変異ヘテロ接合体では有意に HDL-C 低値と相関が見られた。その機序は耐糖能障害にも関連しうるため解釈は難しいが今後さらに検討を進める必要

がある。

今回新たに同定された RXR- $\gamma$  遺伝子 G14S 変異および FXR 遺伝子-1GtoC 多型は、双方とも BMI と関連を示し、とくに前者は FCHL 症例において有意に高頻度であった。これらの核内受容体は血清脂質値のみならずエネルギー代謝の制御全体と大きく関わることが示唆され、とくに RXR 遺伝子が FCHL 発症との関連において重要と考えられる。その機序は今回同定された変異・多型の機能解析を含めて今後の検討課題である。

## E. 結論

- 1) FCHLを含む原発性高脂血症症例において同定された PPAR $\alpha$  および PPAR $\gamma$  2 遺伝子の変異体が一般人においても血清脂質値に影響を及ぼす可能性がある。
- 2) RXR- $\gamma$  および FXR 遺伝子の変異・多型はエネルギー代謝制御と関連し、とくに前者は FCHL 発症との関連が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.* 22(5):817-823, 2002.
- 2) 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(1):157-164, 2002.
- 3) 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(6):325-329, 2002.
- 4) 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(2):335-342, 2002.
- 5) 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).* 2002 Dec;103(6):587-594.

6) Huang Z, Inazu A, Kawashiri MA, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Dual Effects on HDL Metabolism by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition in HepG2 Cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Feb

## 2. 学会発表

- 1) 呂 紅, 東方利徳, 稲津明広, 野原 淳, 于 文新, 清水賢巳, 馬淵 宏. Association of Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.
- 2) 于 文新, 野原 淳, 東方利徳, 稲津明広, 馬淵 宏, 小泉順二, 柴山正美, 平口山実可. LDL レセプター遺伝子診断から見た本邦における臨床診断家族性高コレステロール血症の多様性. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.
- 3) 東方利徳, 野原 淳, 川尻剛照, 加藤文彦, 三輪健二, 勝田省嗣, 高田睦子, 稲津明広, 小泉順二, 馬淵 宏. アトルバスタチン使用による長期 LDL アフェレーシスからの離脱の検討. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.
- 4) 藤堂康宏, 東方利徳, 加藤文彦, 野原 淳, 稲津明広, 馬淵 宏, 小泉順二. アポ E 遺伝子型, 表現型およびその乖離例の検討. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.
- 4) 野路善博, 稲津明広, 東方利徳, 野原 淳, 野末 剛, 加藤文彦, 于 文新, 馬淵 宏. 弾性線維性仮性黄色種症(PXE)患者における ABCC6 遺伝子の解析. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.
- 5) 黄 志平, 稲津明広, 野原 淳, 東方利徳, 馬淵 宏. Effect of CETP Inhibition on HDL Metabolism in HepG2 Cells. 第 34 回日本動脈硬化学会総会, 2002.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得                   なし
2. 実用新案登録           なし
3. その他                    なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

HDL の代謝に関する研究

分担研究者 横山 信治（名古屋市立大学大学院教授）

研究要旨

HDL は細胞膜表面の ABCA1 の存在により、アポリポ蛋白質と細胞膜の脂質から生じる。ABCA1 は thiol protease によって分解され、アポリポ蛋白質はこれを阻害する。細胞内ではコレステロールの転移や情報伝達の起動が起こり、コレステロールは磷脂質とアポリポ蛋白質からの HDL 粒子の新生とは独立した機序で HDL に組み込まれる。ABCA1 の機能不全を起こす Tangier 病の変異には、ABCA1 の糖鎖による翻訳後修飾の異常を起こすものがあり、その細胞内輸送が障害されているものが含まれる。

A. 研究目的

末梢細胞はコレステロールを異化することが出来ず細胞外に搬出されねばならない。動脈硬化巣に蓄積したコレステロールを減少させるためにはこの搬出システムに頼ることになる。本研究の目的はこの反応の機序を解明し活性化の手段を探ることにある。

B. 研究方法

反応の主要細胞因子である ABCA1 蛋白質を強制発現させた細胞などを用い、その構造と機能の関連、アポリポ蛋白質との直接の相互作用、コレステロールの細胞内の特異的輸送機構をについて検討する。

(倫理面への配慮)ヒト試料を用いず、該当しない。

C&D. 研究結果と考察

1) ABCA1 はチオールプロテアーゼによる分解で発現レベルの調節が行われ、これがアポリポ蛋白質との相互作用により阻害されていることが示された。最も可能性の高い酵素は calpain で、この阻害剤が細胞 ABCA1 を増やし、HDL 新生を増加させることが *in vitro* で示されて、薬剤開発の新しい可能性を開いた (JBC 277: 22426, 2002)

2) アポリポ蛋白質は細胞内コレステロールと caveolin

の細胞質中の脂質蛋白複合体への転移を起こし、これが後に HDL 中に現れる。またこの複合体に含まれる cyclophilinA の阻害剤 (cyclosporineA) がこれらの反応を阻害する。従って、この反応は HDL へのコレステロール輸送系であると考えられた (JBC 277, 7929, 2002)。アポリポ蛋白質--ABCA1 による HDL 新生反応は細胞膜から sphingomyelin をも搬出し、この結果 phosphatidylcholine から phospholipase C による切り出された phosphorylcholine が ceramide に転移されて補充される。その結果、diglyceride が産生し、これがアポリポタンパク質による ABCA1 を介した細胞内情報伝達系の起動の機序である可能性が示唆された (JBC 277:44709, 2002)。

3) ABCA1 とアポリポ蛋白質により産生する HDL の組成を六種類の繊維芽細胞で検討し、HDL 粒子の新生とそれへのコレステロール組み込みの相対的に独立した制御を明らかにした。細胞磷脂質と HDL 粒子の新生は ABCA1 の発現に直接依存し、これが ABCA1 の基本的役割であることが示された新生した HDL のコレステロール含有量は ABCA1 の発現、細胞コレステロールレベル、caveolin-1 発現のいずれにも依存せず、独立した制御を受けている。物理化学的拡散による細胞コレステロールの流出によって起こる機序については否定的結果が得られた (BBA 1585: 1, 2002)。

4) HDL 新生反応欠損症である Tangier 病の ABCA1 の変異、R587W、Q597R および W590S、がその機能に及ぼす影響を、HEK293 における発現系において検討した。R587W と Q597R はハイマンノース型から複合型への糖鎖の成熟の障害があつて形質膜に到達できず、W590S にはこうした障害は認められなかった。W590S には ATP 結合の障害も認められなかった (JBC 278, 8815, 2003)。

## E. 結論

ABCA1 蛋白質は HDL 新生に必須であり、この反応は膜磷脂質とアポリポ蛋白質からの HDL 粒子の組立とコレステロールの積み込みからなる。反応には細胞内情報伝達や ABCA1 の異化阻害など、多くの要素が含まれる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Qianqian Li, Shinji Yokoyama, Luis B. Agellon. Active taurocholic acid flux through hepatoma cells increases the cellular pool of unesterified cholesterol derived from lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1580: 22-30.

Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Koichi Kato, Ryuichiro Sato and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein A-I induces translocation of cholesterol, phospholipid and caveolin-1 to cytosol in rat astrocytes. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 7929-7935.

Sachiko Ueno, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Toshiaki Furukawa, Shinji Yokoyama. An Acidic fibroblast growth factor-like factor secreted into the brain cell culture medium upregulates apoE synthesis, HDL secretion and cholesterol metabolism in rat astrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1589: 261-272.

Rejiro Arakawa and Shinji Yokoyama. Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette transporter A1 by protecting it from thiol protease-

mediated degradation. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 22426-22429.

Cheng-ai Wu, Maki Tsujita, Kuniko Okumura-Noji, Shinichi Usui, Hajime Kakuuchi, Mitsuyo Okazaki, Shinji Yokoyama. Cholesteryl Ester Transfer Protein Expressed in Lecithin: Cholesterol Acyltransferase-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2002) 22: 1347-1353

Youichiro Wada, Akira Sugiyama, Takashi Yamamoto, Makoto Naito, Noriko Noguchi, Shinji Yokoyama, Maki Tsujita, Yoshiki Kawabe, Mika Kobayashi, Akashi Izumi, Takahide Khoro, Toshiya Tanaka, Hirokazu Taniguchi, Hidenori Koyama, Ken-ichi Hirano, Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa, Etsuo Niki, Takao Hamakubo and Tatsuhiko Kodama. Lipid accumulation in smooth muscle cells under LDL loading is independent of the LDL receptor pathway and enhanced by hypoxic conditions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2002) 22: 1712-1719.

Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Sachiko Ueno and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein-Mediated Cellular Lipid Release Requires Replenishment of Sphingomyelin in a Phosphatidylcholine-Specific Phospholipase C-Dependent Manner. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 44709-44714.

Yoshio Yamauchi, Sumiko Abe-Dohmae and Shinji Yokoyama. Differential Regulation of Apolipoprotein A-I/ATP binding Cassette Transporter A1-mediated Cholesterol and Phospholipid release. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1585: 1-10.

Mariko Harada-Shiba, Atsuko Takagi Yoshihiro Miyamoto, Motoo Tsushima, Yasuyuki Ikeda, Shinji Yokoyama, and Akira Yamamoto. Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrin. and Met.* (2002) in press.

Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyooki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okumura-Noji, and Shinji Yokoyama. Plasma Concentrations of LPL and LCAT are in Putative Association with Female Sex and Alcohol

That are Independent Negative Risk Factors For Coronary Atherosclerosis in Japanese. Clin. Chim. Acta (2002) 329, 69-76.

Arowu R. Tanaka, Sumiko Abe-Dohmae, Tomohiro Ohnishi, Ryo Aoki, Gaku Morinaga, Kei-ichiro Okuhira, Yuika Ikeda, Fumi Kano, Michinori Matsuo, Noriyuki Kioka, Teruo Amachi, Masayuki Murata, Shinji Yokoyama, and Kazumitsu Ueda. Effects of Mutations of ABCA1 in the First Extracellular Domain on Subcellular Trafficking and ATP binding/hydrolysis. J. Biol. Chem. (2003) 278, 8815-8819.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

アポリポタンパク質 E の分泌促進剤

出願番号：特願 2001-263547

発明者：横山信治・金明俊、

出願人：中外製薬 特許出願中

プロテアーゼ阻害剤による低 HDL 血症改善

出願番号：特願 2001-314756

発明者：横山信治・荒川礼二郎、

出願人：グレラン製薬 特許出願中



厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

冠動脈疾患発症における原発性高脂血症に関する研究  
研究分担者 佐久間 一郎 北海道大学医学部附属病院講師

研究要旨

近年、わが国でも冠動脈疾患罹患率の増加が認められている。冠動脈疾患発症に関与する因子としては、原発性高脂血症による高コレステロール血症をはじめとして、高血圧症や喫煙などがあり、そのいくつかは心筋梗塞発症の独立した危険因子として確認されている。しかし、わが国で大規模臨床試験を基に検討された独自のデータは少ない。日本の北端に位置する北海道においても、心筋梗塞発症への冠動脈危険因子の関与について、北海道全域にわたる検討はまだ報告されていない。今回、北海道における原発性高脂血症の心筋梗塞発症に対する関与を、中規模の症例を対象に検討した。対象は、1999年10月～2001年12月の間に、北海道大学医学部附属病院循環器科および北海道内の同科関連病院に搬入された急性心筋梗塞症例722例（男性554例、女性168例）、および対照群1748例（男性1491例、女性257例）である。対照群は社会保険北海道健康保健管理センターが所有する、同時期の北海道内全域の一般住民健康診断受診者データに乱数をふり、性別と年齢および地域をマッチングさせて抽出した。ロジスティック回帰分析により、心筋梗塞発症に対する各冠動脈疾患危険因子の相対危険度を検討した。各冠動脈危険因子の相対危険度は、男性では低HDLコレステロール血症が odd ratio (オッズ比:OR) 6.159 (95%信頼区間(CI) 4.759～7.971,  $p<0.001$ ) と最も高く、高血圧症 OR 2.727 (95%CI 2.159～3.444,  $p<0.001$ )、耐糖能異常 OR 1.815 (95%CI 1.424～2.313,  $p<0.001$ ) 順となった。女性では高血圧症が OR 5.767 (95%CI 3.508～9.479,  $p<0.001$ ) と最も高く、低HDLコレステロール血症 OR 3.427 (95%CI 1.697～6.920,  $p<0.01$ )、耐糖能異常 OR 2.42 (95%CI 1.313～4.462,  $p<0.05$ ) の順であった。両性とも高コレステロール血症の OR は1未満の値となった。北海道では男女とも、冠動脈危険因子の中では低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能異常の相対危険度が高く、いわゆる metabolic syndrome が心筋梗塞発症に重要であることが示唆され、今後特に低HDLコレステロールを呈する患者および家族性複合型高脂血症の遺伝子異常の同定に関する研究の重要性が確認された。

A. 研究目的

近年、本邦においてもライフスタイルの欧米化に伴う食生活の変化、栄養摂取過多および運動不足が進んでおり、今後冠動脈疾患罹患率の急激な増加が懸念されている。それはこのような生活習慣の変化が、内臓

肥満、高血圧症、高脂血症、耐糖能異常を徴候とするいわゆる metabolic syndrome と称される病態を惹起し、動脈硬化の進展を促進して冠動脈疾患発症に結びつくと考えられているからである。Metabolic syndrome の冠動脈疾患発症への重要性は昨今欧米において強調され

はじめ、米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) の新ガイドライン (ATPIII) に盛り込まれており、本邦でも日本循環器学会の虚血性心疾患の一次予防ガイドラインや日本動脈硬化学会の高脂血症診療指針で言及されている。また厚生労働省は、動脈硬化性疾患を予防し労働者の健康を保持するためには危険因子を多重して有する労働者を積極的に管理指導することが重要として、健康診断結果で高血圧症、高脂血症、耐糖能障害、肥満が集積した、すなわち metabolic syndrome を呈する労働者を対象に二次健康診断を行うこととした。二次健康診断を受けた労働者は栄養指導や運動療法など特定保健指導受け、それに対しては 2001 年 4 月から労災保険給付が施されることとなっている。1999 年の藤本らの報告では、日系アメリカ人を対象とした前向きコホート研究により、日本人の冠動脈疾患発症に内臓脂肪蓄積を基盤とする metabolic syndrome が重要であることが示されている。しかし本邦において metabolic syndrome に注目した大規模臨床試験は少なく、日本人の心筋梗塞発症に対する metabolic syndrome の寄与はまだ明らかにはされていない。

北海道は日本の北端に位置し、漁業、農業とくに酪農業が盛んであることから、気候や食事の内容などが本州と異なり、より北米や北欧に近いと考えられる。このような地域的特長を有する北海道では、急性心筋梗塞発症への冠動脈危険因子の関与について、都市や農村の住民をコホートとした各地域ベースにおける検討はいくつかなされている。しかし、北海道全域にわたる検討はまだ報告されていない。そこで本研究では、日本の北端に位置する北海道において、急性心筋梗塞発症に対する主要冠動脈疾患危険因子の関与、metabolic syndrome の寄与を含めて検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象

対象は 1999 年 10 月から 2001 年 12 月の 27 ヶ月間に、初発の急性心筋梗塞で北海道大学医学部附属病院循環器科および北海道内の同科関連病院に搬入となった 1255 例である。そのなかで、80 歳未満の症例 (1117 例：男性 849 例、女性 268 例) で、冠動脈疾患危険因子 8

項目 (高血圧症、耐糖能異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、喫煙、肥満) の有無が全て基準に合って判明していた 722 症例 (男性 554 例、女性 168 例) を評価対象症例とした。一方対照例は、社会保険北海道健康保健管理センターが有する、同時期に行われた北海道内全域での一般健康診断受診者データに乱数をふり、性別・年齢および地域をマッチングさせて抽出した 1748 例 (男性 1491 例、女性 257 例) である。

### 2) 方法

急性心筋梗塞の診断基準は (1) 30 分以上持続する胸痛、胸部圧迫感、(2) 心電図上 0.1mV 以上の ST 上昇もしくは異常 Q 波の出現、(3) 血中心筋逸脱酵素 (CPK、GOT、LDH) 値の 2 倍以上の上昇、を全て満たした症例とした。また、各冠動脈危険因子の基準は、高血圧症：既に高血圧症として治療をされていた症例、および症例群においては入院後、対照群においては健診時に WHO/ISH、JNC-IV の指針に従い、収縮期血圧 140 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上のいずれか一方あるいは両方の基準を満たしている者とした。耐糖能異常：糖尿病の既往を有するか、症例群においては入院後、対照群においては健診時の空腹時血糖が日本糖尿病学会の診断基準である 110 mg/dl 以上を満たした者とした。高脂血症：日本動脈硬化学会の診断基準である早朝空腹時採血で総コレステロール 220 mg/dl 以上、中性脂肪は 150 mg/dl 以上、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、LDL コレステロール 140 mg/dl 以上を基準とした。なお、LDL コレステロールは Friedewald の計算式より算出した数値を使用した。肥満：日本肥満学会のガイドラインに基づき BMI 25.0 以上の者とした。

急性心筋梗塞群 722 例と対照群 1748 例について、冠動脈危険因子として高血圧症、糖尿病 (耐糖能異常)、喫煙、肥満、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、および高 LDL コレステロール血症が急性心筋梗塞発症におよぼす相対危険率を SPSS を用いてロジスティック回帰分析により比較検討し、 $p < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に当たり、厚生労働省および文部科学省からの科学研究における倫理面の配慮に関する通達に従い、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会に研究計画を提出し、研究内容の承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 急性心筋梗塞発症例の性別年齢層 (Figure 1 および 2)

総急性心筋梗塞発症例 1255 例 (男性 949 例、女性 359 例)のうち、80 歳未満の症例は 1117 例 (男性 849 例 : 76.0%、女性 268 例 : 24.0%) であり、男性症例は若年群 (50 歳未満) は 122 例 : 14.4%、壮年群 (50~59 歳) 185 例 : 21.8%、高齢群 (60~79 歳) 542 例 : 63.8% となった。一方、女性症例は、若・壮年群 (60 歳未満) 45 例 : 16.8%、高齢者群 (60~79 歳) 223 例 : 83.2% という割合であった。

### 2. 急性心筋梗塞発症例における冠動脈危険因子保有率 (Figure 3 および 4)

脂質代謝に関する項目では、男性患者で高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高 LDL コレステロール血症保有者はいずれも加齢により低下したが、低 HDL コレステロール血症は全年齢層で 50% 以上の保有率であった。女性患者においても、低 HDL コレステロール血症は全年齢層で最も保有率が高かった。その他の危険因子では男性・女性を問わず、高血圧症の保有率が特に高く、女性では 60% を越えていた。また、男性では喫煙の保有率が非常に高く、全年齢層にわたって 70% を越える状態であった。

### 3. 急性心筋梗塞発症に関する各冠動脈危険因子の相対危険率 (Figure 5 および 6、Table 1 および 2)

脂質代謝項目 (高コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症) および高血圧症、糖尿病 (耐糖能異常)、肥満、喫煙の 8 項目につきロジスティック回帰分析を施行した。男性では脂質代謝項目では唯一、低 HDL コレステロール血症が OR 6.159 (95%CI 4.759~7.971,  $p<0.001$ ) で有意となった。また、高コレステロール血症は OR 0.463 (95%CI 0.318~0.674,  $p<0.001$ ) と有意に負の危

険因子となった。他の危険因子では、高血圧症 (OR 2.727 : 95%CI 2.159~3.444,  $p<0.001$ ) が全年齢層にわたって有意となった。また、糖尿病 (OR 1.815 : 95%CI 1.424~2.313,  $p<0.001$ ) および喫煙 (OR 1.511 : 95%CI 1.202~1.899,  $p<0.001$ ) が有意となった。糖尿病では若年および壮年層で、喫煙に関しては高齢者群で OR が高くなった。一方、女性では高血圧の OR が最も高くなり (OR 5.767 : 95%CI 3.508~9.479,  $p<0.001$ )、以下低 HDL コレステロール血症 (OR 3.427 : 95%CI 1.697~6.920,  $p<0.01$ )、糖尿病 (OR 2.42 : 95%CI 1.313~4.462,  $p<0.05$ )、高中性脂肪血症 (OR 2.298 : 95%CI 1.107~4.771,  $p<0.05$ ) の順となった。年代別にみると、若・壮群では糖尿病 (OR 14.145 : 95%CI 1.513\_132.28,  $p<0.05$ ) と高血圧 (OR 12.671 : 95%CI 3.148~51.008,  $p<0.001$ ) の OR が著明に高かった。高齢者群では若・壮群ほど高くないものの同様の傾向であり、高血圧症 (OR 4.493 : 95%CI 2.586~7.805,  $p<0.001$ ) で OR が最も高く、次いで高中性脂肪血症 (OR 2.995 : 95%CI 1.265~7.088,  $p<0.05$ )、低 HDL コレステロール血症 (OR 2.751 : 95%CI 1.215~6.228,  $p<0.05$ ) の順となった。

## D. 考察

欧米において高コレステロール血症が虚血性心疾患の重要な危険因子であることは、Framingham Study や MRFIT をはじめとする多くの疫学調査で示されてきた。元来、本邦では虚血性心疾患発症率が欧米に比して少なく、血清総コレステロール値が低い国民であった。しかし本邦においても、沖縄スタディーや広島・長崎スタディーといった比較的大規模な前向きコホート研究で、高コレステロール血症が独立した冠動脈心疾患発症の危険因子であることが報告されている。また、コレステロールの虚血性心疾患発症に対する寄与について、本邦では 1987 年の原発性高脂血症調査研究班の報告で、総コレステロール値および LDL コレステロール値の増加に伴い、虚血性心疾患の合併率が漸次増加することが示されている。

しかしその一方、秦らの報告などにより、本邦においては冠動脈疾患発症例の血清総コレステロール値は必ずしも高くはなく、単純に高コレステロール血症が

独立した危険因子とは成らない場合もあるということが示唆されている。これらを説明しうる仮説として、近年 metabolic syndrome という新たな疾患概念が提唱されてきた。

Metabolic syndrome は、1970 年代に発表された Framingham Study をはじめとする疫学研究の結果から導き出されたものである。すなわち、冠動脈疾患危険因子には高血圧症、脂質代謝障害、耐糖能異常、喫煙、肥満など複数が存在し、個々のリスクが軽度であっても、これらの重複により冠動脈疾患の発症リスクが増大するという概念である。これは本態性高血圧症を対象とした大規模臨床試験の結果から、高血圧を是正することにより脳血管疾患、心不全や腎不全の発症リスクは軽減されたものの、冠動脈疾患については疫学調査から予想されるほどのリスク軽減がみられなかったことに裏付けされている。Metabolic syndrome は 1987 年松澤らが提唱した visceral fat syndrome で表されるように内臓脂肪型肥満を主因とし、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧症、耐糖能異常、高インスリン血症などが cluster として出現する病態であり、同様な病態を 1988 年に Reaven らが syndrome X、1990 年には Kaplan らが the deadly quartet、1991 年には De Fronzo らが insulin resistance syndrome と命名している。

本研究の急性心筋梗塞発症例では男性、女性を問わず高コレステロール血症の OR は 1 未満となった。また、高 LDL コレステロール血症についても、男女とも若年群ではそれぞれ OR が 1.41 と 2.93 であったが有意ではなかった。一方、低 HDL コレステロール血症の相対危険率は年代を問わず OR が男性では 3 倍前後、若・壮年女性においては 11.024 と有意差をもって非常に高い値となった。さらに、その他の冠動脈疾患危険因子の結果を踏まえると、男女ともに多少年代間の差こそあるものの、高血圧症と糖尿病が有意な相対危険率の上昇をもたらした。すなわち、本研究は心筋梗塞発症に関する症例対照研究ではあるが、従来言われていた高コレステロール血症や高 LDL コレステロール血症により、北海道においては metabolic syndrome と心筋梗塞発症との間により密接な関係があることを示したものと

いえよう。また、同時に低 HDL コレステロール血症が心筋梗塞発症の独立した危険因子であることを、比較的中規模な対象数ではあるが、証明したものとなったといえる。本邦では、大規模な調査ではないが、一般の集団でも低 HDL コレステロール血症が冠動脈疾患の独立した危険因子であることが 1994 年の北村らの前向き研究で報告されている。また、本邦においてスタチンで治療されている症例を対象に行われた大規模臨床試験 J-LIT では、HDL コレステロール低値の場合、虚血性心疾患発症の相対危険度が有意な増加が認められている。

北海道は日本の最北端に位置し、その気候風土は北米や北欧と類似している。本研究により、北海道においては高コレステロールそのものよりも、metabolic syndrome をはじめとする生活習慣に起因する危険因子の重積と心筋梗塞発症との関係が明らかとなった。北海道は冬が長く、冬期間に戸外で運動することが少なくなりがちであることから、糖尿病の悪化や肥満の進展が認められることが多い。それが北海道における metabolic syndrome と心筋梗塞発症との密接な関係の要因のひとつとなっている可能性がある。また、北海道は喫煙率が高い。その影響により、男性における OR が有意ではあるもののそう大きな値とならず、女性では有意とならなかったもとと考えられる。先行研究から、女性においては高血圧や糖尿病の心筋梗塞発症に関する OR が男性と比べ高いとされていた。本研究でもその傾向は明らかであり、心筋梗塞発症における性差の存在が北海道でも認められたといえよう。

今後の検討課題として、本邦において低 HDL コレステロールと虚血性心疾患発症とに関する全国レベルでの前向きコホート研究や、低 HDL コレステロールを呈する患者における遺伝子解析を用いた病因の検索に関する研究が行なわれるべきと考える。また、本研究で metabolic syndrome の心筋梗塞発症への関与が強く示唆されたことから、単純にコレステロール値だけではなく small dense LDL を代表とするリポ蛋白粒子のプロファイルと心筋梗塞発症の関係についても検討する必要があると思われる。さらに、家族性複合型高脂血症は、高コレステロール血症と高中性脂肪血症を伴うが、本

研究の心筋梗塞発症群で、特に高中性脂肪血症を呈した症例に同症が相当数含まれていた可能性がある。この点に関しても、家族性複合型高脂血症の遺伝子異常の同定に関する研究の進行が望まれる。

本研究の問題点としては、まず急性心筋梗塞発症後の採血を発症後病状が安定した時期と定めているため、全症例が同一時期での測定ではないことが挙げられる。心筋梗塞急性期には総コレステロール値は低値を示すことがあり、HDL コレステロール値についても入院後ある一定の期間安静臥床すると低下するとされている。従って本研究では、相対的に急性心筋梗塞症例群で低HDL コレステロール血症が多く、高コレステロール血症が少なくなる傾向にあったことを考慮しなければならない。また、metabolic syndromeの主病態にはインスリン抵抗性および高インスリン血症が加えられているが、本研究では血漿インスリン値等が測定されておらず、同病態の存在の有無については検証されていない。加えて、内臓肥満の存在の有無についても臍周囲径を計測しておらず、内臓肥満と心筋梗塞発症との関係は解析できなかった。内臓肥満で変化するアディポネクチンを代表としたアディポサイトカインと急性心筋梗塞発症の関係については興味のあるところであり、今後の課題としたい

## E. 結論

心筋梗塞は動脈硬化性疾患でも致死性の高い重要な疾患であり、生活習慣および食習慣の欧米化に伴いわが国でも増加傾向が認められている。しかし、心筋梗塞発症に関し、わが国で各冠動脈危険因子の相対危険度を大規模の症例について検討したデータは少ない。本研究は、日本の最北端に位置する北海道において、急性心筋梗塞発症症例と健診を受診した対照を用いた症例対照研究である。その結果、心筋梗塞の発症には従来指摘されていた高コレステロール血症や高LDLコレステロール血症のみならず、低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能障害といった、いわゆるmetabolic syndromeの症候に含まれる危険因子の重積が重要であることが示された。以上より、今後原発性高脂血症のなかでも、低HDLコレステロールを呈する患

者や家族性複合型高脂血症の遺伝子異常の同定に関する研究の重要性が確認されたといえる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ichiro Sakuma, Ming-Yue Liu, Atsushi Sato, Toshio Hayashi, Akihisa Iguchi, Akira Kitabatake, Yuichi Hattori. Endothelium-dependent hyper-polarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol* 135(1): 48-54, 2002
2. Ichiro Sakuma, Yasuhiro Akaishi, Hiroshi Tomioka, Atsushi Sato, Akira Kitabatake, Yuichi Hattori: Interactions of sildenafil with various coronary vasodilators in isolated porcine coronary artery. *Eur J Pharmacol* 437: 155-163, 2002
3. S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori, S. Fujii, A. Kitabatake: Long-acting calcium channel blocker benidipine suppresses expression of angiogenic growth factors and prevents cardiac remodeling in a Type II diabetic rat model. *Diabetologia* 45: 402-415, 2002
4. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M: Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 40(2): 220-227, 2002
5. Sato A, Miura H, Liu Y, Somberg LB, Otterson MF, Demeure MJ, Schulte WJ, Eberhardt LM, Loberiza FR, Sakuma I, Guterman DD: Effect of gender on endothelium-dependent dilation to bradykinin in human adipose microvessels. *Am J Physiol* 283(3):H845-852, 2002
6. Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Mowa CN, Kitabatake A: Role of ANG II in coronary capillary angiogenesis at the insulin-resistant stage of a NIDDM rat model. *Am J Physiol* 283(4):H1387-H1397, 2002

7. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A: In vivo estrogen manipulations on coronary capillary network and angiogenic molecule expression in middle-aged female rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(10):1591-1597, 2002
8. Subrina Jesmin, Chishimba N. Mowa, Naoyuki Matsuda, Alaa-Eldin Salah-Eldin, Hiroko Togashi, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, and Akira Kitabatake. Evidence for a potential role of estrogen in the penis: Detection of estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 143 (12): 4764-4774, 2002
9. Liu MY, Hattori Y, Sato A, Ichikawa R, Zhang XH, Sakuma I: Ovariectomy Attenuates Hyperpolarization and Relaxation Mediated by Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor in Female Rat Mesenteric Artery: A Concomitant Decrease in Connexin-43 Expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 40(6): 938-948, 2002
10. Mitsuhiro Fukao, Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Ming-Yue Liu, Satoshi Nawate, Satoko Watanuki, Yasuhiro Akaishi, Hiroko Takano, Satoshi Watanabe, Kazuhiro Abe, Akira Kitabatake, Morio Kanno: Essential role of estrogen in the EDHF-mediated responses of mesenteric arteries from middle-aged female rats: possible contribution of gap junctional protein connexin-43. In *EDHF 2000*. ed Paul M. Vanhoutte. Taylor & Francis, London. pp313-322, 2002
11. Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A: Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade on beta-Adrenoceptor Signaling in Heart Failure Produced by Myocardial Infarction in Rabbits: Reversal of Altered Expression of beta-Adrenoceptor Kinase and Gi $\alpha$ . *J Pharmacol Exp Ther* 304(1): 370-379, 2003
12. Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Liu MY, Mowa CN, Kitabatake A: Estrogen deprivation and replacement modulate cerebral capillary density with vascular expression of angiogenic molecules in middle-aged female rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23(2): 181-189, 2003
13. 佐久間一郎：女性と循環器疾患－虚血性心疾患。臨床婦人科産科 56(1): 44-47, 2002
14. 北島 顕、佐久間一郎：日本循環器学会「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」を解説する。生活習慣ジャーナル 6: 1-5, 2002
15. 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患診療ガイドラインと高脂血症の取り扱い。The Lipid 13(3): 250-259, 2002
16. 佐久間一郎、北島 顕：HRT 療法の現状と問題。medicina 39(4): 675-677, 2002
17. 佐久間一郎、北島 顕：加齢とエストロゲン。内分泌・糖尿病科 14(4): 429-437, 2002
18. 佐久間一郎、北島 顕：閉経後高脂血症のホルモン補充療法 (HRT)。日本臨床 60(5): 1025-1031, 2002
19. 佐久間一郎、北島 顕：経口避妊薬による心血管系疾患。Cardiovascular Med-Surg 4(2): 175-180, 2002
20. 寺本民生、山田信博、山下静也、佐久間一郎：ガイドラインと実地臨床に存在するギャップとは。VASCULAR SCIENCE NEWS & VIEWS 13: 2-9, 2002
21. 佐久間一郎、北島 顕：危険因子の優先順位をどう考えるか。臨床と薬物治療 21(5): 483-488, 2002
22. 佐久間一郎、北島 顕：わが国の循環器疾患の現状と一次予防－「健康日本 21」計画の評価。血圧 9(5): 533-538, 2002
23. 佐久間一郎、北島 顕：スタチンと HRT の併用療法の有効例。治療学 36(5): 529-532, 2002
24. 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン。内科 89(6): 1248-1252, 2002
25. 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患の一次予防－新しいガイドラインをふまえて。呼吸と循環 50(7): 727-734, 2002
26. 佐久間一郎、北島 顕：女性における心血管イベント予防。循環 plus 2(11): 8-9, 2002
27. 佐久間一郎、北島 顕：閉経後女性における心血管イベント予防。臨床婦人科産科 56(11): 1378-1381, 2002
28. 佐久間一郎、北島 顕：糖尿病における微小循環障害の特徴。COMPLICATION－糖尿病と血管 7(2): 114-117, 2002
29. 佐久間一郎：ホルモン補充療法に関する大規模臨床試験。日本医師会雑誌 128(9): 1225-1228, 2002
30. 佐久間一郎：日本人における虚血性心疾患一次予

防のための脂質管理. *Modern Physician* 22(11): 1413-1419, 2002

31. 佐久間一郎、北畠 顕：ホルモン補充療法と動脈硬化. *Atherothrombosis* 11(5): 24-28, 2002

32. 佐久間一郎、北畠 顕：ホルモン補充療法を用いた大規模臨床試験. *臨床医* 28(12): 2404-2405, 2002

33. 佐久間一郎：生活習慣病—付随的作用と予後. エストロゲン：血管内皮機能に対する作用. *臨床医薬* 18(12): 1276-1280, 2002

34. 佐久間一郎、北畠 顕：生活習慣病における What's New—その臨床応用—, 12. ホルモン補充療法の適応. *Progress in Medicine* 23(1): 75-82, 2003

35. 佐久間一郎、北畠 顕：HRT の予防試験. *Geriatric Medicine* 41(2): 213-216, 2003

36. 佐久間一郎、北畠 顕：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. 虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略. *循環器 New Trend シリーズ 5*. 島本和明編集. メジカルビュー社、東京. pp129-138, 2003. 2. 1.

37. 佐久間一郎：日本循環器学会・高脂血症診療ガイドライン. 高脂血症ナビゲーター. 山田信博、石橋 俊、代田浩之編集. メディカルレビュー社、東京. pp260-2263, 2003. 2. 10.

## 2. 学会発表

1. Takafumi Hiro, Hiroshi Ogawa, Takashi Fujii, Masanori Matsuzaki, Katsuhiko Hiramori, Kenichi Fukami, Akira Kitabatake, Ichiro Sakuma, Hitoshi Hishida, Masanori Nomura, Tsutomu Imaizumi, Takashi Honda: Effect of LDL-Apheresis on Coronary Plaque Characteristics in Patients with Familial Hypercholesterolemia Assessed by Intravascular Ultrasound with Wavelet Analysis. 第 66 回日本循環器学会学術集会、札幌、2002.4.24.

2. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Microangiopathy with dysregulation of angiogenic and apoptotic factors in penile vascular tissues in diabetes mellitus. 第 66 回日本循環器学会学術集会、札幌、2002.4.24.

3. Taeko Sugawara, Satoshi Fujii, Ichiro Sakuma, Daisuke Gotoh, Takeaki Kaneko, Tomoo Furumoto, Jie Dong, Tarikuz AKM Zaman, Akira Kitabatake, Hiroko Togashi,

Tomiyasu Koyama: Hypofibrinolysis Downregulates Coronary Capillary Network Remodeling in Aged Obese Diabetic Rats: Implications for Increased Myocardial Vulnerability to Ischemia in Diabetes. 第 66 回日本循環器学会学術集会、札幌、2002.4.25.

4. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Differential distribution of angiotensin II receptors in coronary micro-vasculature in diabetic heart: the potential clinical significance. 第 66 回日本循環器学会学術集会、札幌、2002.4.26.

5. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Regulation of microvascular angiogenesis by estrogen in the heart of middle-aged female rats. 第 66 回日本循環器学会学術集会、札幌、2002.4.26.

6. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Hypoxia inducible factor-1 is overexpressed in coronary microvasculature in the heart of middle-aged female rats: Regression of coronary capillary after ovariectomy and its recovery after estrogen replacement. XIIth International Vascular Biology Meeting, Karuizawa, Japan, 2002.5.13.

7. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Alterations in angiotensin II receptors in the coronary microvasculature in rats with type 2 diabetes at the insulin-resistant stage. XIIth International Vascular Biology Meeting, Karuizawa, Japan, 2002.5.13.

8. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Changes in nitric oxide synthase and angiogenic growth factor expressions in rats with type 2 diabetes. XIIth International Vascular Biology Meeting, Karuizawa, Japan, 2002.5.13.

9. Naoyuki Matsuda, Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Osamu Kemmotsu, Satoshi Gando, Yuichi Hattori: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors are reduced in parallel with endothelial nitric oxide synthase expression in endotoxemia. XIIth International Vascular Biology Meeting, Karuizawa, Japan, 2002.5.13.

10. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Hypofibrinolysis and increased metalloproteinase expression associated with coronary vasculopathy in type 2

diabetes mellitus: Potential role of AT1 receptor. XIIth International Vascular Biology Meeting, Karuizawa, Japan, 2002.5.14.

11. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake: Nitric oxide synthase and angiogenic growth factor expressions in the penis of an animal model of type 2 diabetes. 2nd International Conference Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Prague, Czech Republic, 2002.6.17.

12. Ichiro Sakuma: Comparison of the Effects of Conjugated Equine Estrogen versus Those of Estradiol Patch on Parameters of Fibrinolysis and Coagulation in Postmenopausal Women: A Randomized Cross-Over Study. American Heart Association 75th. Scientific Session, Chicago, U.S.A. 2002.11.18.

13. Subrina Jesmin, Yuichi Hattori, Ichiro Sakuma: Activation of Angiotensin II Type 1 Receptor with Angiotensin II Increases Coronary VEGF Expression via an AGES-HIF-1 $\alpha$  pathway at the Insulin-Resistant Stage of Type 2 Diabetes Mellitus. American Heart Association 75th. Scientific Session, Chicago, U.S.A. 2002.11.20.

14. 渡辺彩子, 石井好二郎, 佐久間一郎, 小林範子, 藤本征一郎, 東川尅美: 女子学生の骨塩量と身体組織、月経、運動および食事との関連について. 第 14 回北海道スポーツ医科学研究会、札幌、2002.4.21.

15. Subrina Jesmin, 佐久間一郎, 北島 顕, 野々村克也: II 型糖尿病ラット陰茎における VEGF、eNOS および nNOS の変化. 第 8 回活性酸素・フリーラジカル研究会、札幌、2002.6.1.

16. Subrina Jesmin, 佐久間一郎, 縄手 聡, 北島 顕: エストロゲンによる冠毛細血管網構築の制御、第 25 回心筋代謝研究会、札幌、2002.7.19.

17. 菅原多恵子, 藤井 聡, 佐久間一郎, 後藤大祐, 金子壮朗, 董 潔, Tarikuz Zaman, 北島 顕, 富樫広子, 小山富康: II 型糖尿病モデルラット冠毛細血管の加齢特性のヒトへの外挿: 線溶能低下が代償性冠微小血管再構築を破綻させる. 第 25 回心筋代謝研究会、札幌、2002.7.20.

18. 岸本憲明, 佐久間一郎, 北島 顕: 各種脂質低下薬

による LDL 粒子サイズへの影響. 第 3 回血管病研究会、東京、2002.8.31.

19. 牧野隆雄, 佐久間一郎, 北島 顕, 服部裕一: 心筋梗塞後の  $\beta$  受容体システムの変化に対する ACE 阻害薬及び AT 1 受容体拮抗薬の影響. 第 10 回北海道カルデアックセミナー、札幌、2002.9.28.

20. 佐久間一郎, 和田博司, 北島 顕: 閉経後女性における経皮吸収型エストロゲン製剤の凝固線溶系への影響. 第 17 回日本更年期学会学術集会、鹿児島、2002.10.27.

21. 岸本憲明, 佐久間一郎, 北島 顕: アトルバスタチンと他のスタチンが脂質プロファイルへ及ぼす影響の比較、第 23 回日本臨床薬理学会年会、大阪、2002.12.10. 臨床薬理 34(1): 15S, 2003

22. 岸本憲明, 佐久間一郎, 千葉仁志, 川口秀明, 北島 顕: 高脂血症患者に対する陰イオン交換樹脂投与による LDL 粒子サイズへの影響. 第 100 回日本内科学会総会・年次講演会、福岡、2003.4.1.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

## I. 追補

本研究に参加した研究協力施設は下記の通りである(責任者)。

北海道大学医学部附属病院(北島 顕)、市立札幌病院(加藤法喜)、国立札幌病院(小野智英)、北海道大野病院(中川俊昭)、北光記念病院(桜井正之)、NTT 東日本札幌病院(富田壽夫)、国立療養所西札幌病院(伊藤一輔)、札幌厚生病院(神田孝一)、札幌逓信病院(伊藤嘉規)、小樽協会病院(柿木滋夫)、岩見沢労災病院(高野英行)、美唄労災病院(佐藤 功)、砂川市立病院(平林高之)、苫小牧市立病院(町田正晴)、日鋼記念病院(勝賀瀬貴)、伊達赤十字病院(武智 茂)、市立函館病院(松村尚哉)、国立函館病院(安在貞祐)、函館中央病院(浅島弘志)、北斗病院(吉田一郎)、釧路医師会病院(藤田治介)、釧路労災病院(大坪光典)、北見赤十字病院(山下武廣)、市立旭川病院(五十嵐康己)、稚内市立病院(山田豊)



Table 1. 男性患者における各種冠動脈危険因子の心筋梗塞発症に対する odd ratio (OR)

Risk Factor	Total (case554/reference1491)			～49 (case88/reference314)			50～59 (case128/reference467)			60～ (case338/reference710)		
	OR	95%CI		OR	95%CI		OR	95%CI		OR	95%CI	
高コレステロール血症	0.463	(0.318～0.674)		0.766	(0.318～1.850)		0.627	(0.306～1.288)		0.293	(0.170～0.502)	
低HDLコレステロール血症	6.159***	(4.759～7.971)		5.396***	(2.850～10.219)		6.255***	(3.389～10.193)		6.445***	(4.473～9.286)	
高LDLコレステロール血症	0.976	(0.690～1.380)		1.408	(0.606～3.274)		0.92	(0.472～1.793)		0.954	(0.588～1.546)	
高中性脂肪血症	0.593	(0.450～0.782)		0.528	(0.269～1.035)		0.729	(0.442～1.202)		0.6	(0.400～0.900)	
肥満	0.875	(0.692～1.106)		1.499	(0.854～2.633)		1.038	(0.647～1.668)		0.666	(0.483～0.919)	
高血圧	2.727***	(2.159～3.444)		2.971**	(1.535～5.675)		3.013***	(1.898～4.784)		2.497***	(1.828～3.410)	
糖尿病	1.815***	(1.424～2.313)		3.167***	(1.670～6.006)		2.199**	(1.337～3.617)		1.346	(0.977～1.853)	
喫煙	1.511***	(1.202～1.899)		1.025	(0.533～1.889)		2.319**	(1.379～3.898)		1.663**	(1.234～2.242)	

\*\*\* p<0.001, \*\* p<0.01, \* p<0.05

Table 2. 女性患者における各種冠動脈危険因子の心筋梗塞発症に対する odd ratio (OR)

Risk Factor	Total (case168/reference257)			～59 (case32/reference88)			60～ (case136/reference169)		
	OR	95%CI		OR	95%CI		OR	95%CI	
高コレステロール血症	0.276	(0.125～0.612)		0.161	(0.022～1.152)		0.295	(0.120～0.726)	
低HDLコレステロール血症	3.427**	(1.697～6.920)		11.024**	(1.900～63.951)		2.751*	(1.215～6.228)	
高LDLコレステロール血症	1.373	(0.642～2.935)		2.932	(0.584～14.709)		1.096	(0.456～2.635)	
高中性脂肪血症	2.298*	(1.107～4.771)		0.96	(0.146～6.297)		2.995*	(1.265～7.088)	
肥満	1.131	(0.685～1.869)		0.733	(0.185～2.903)		1.101	(0.623～1.946)	
高血圧	5.767***	(3.508～9.479)		12.671***	(3.148～51.008)		4.493***	(2.586～7.805)	
糖尿病	2.42*	(1.313～4.462)		14.145*	(1.513～132.280)		1.794	(0.923～3.487)	
喫煙	1.619	(0.936～2.799)		2.594	(0.797～8.447)		1.662	(0.840～3.286)	

\*\*\* p<0.001, \*\* p<0.01, \* p<0.05

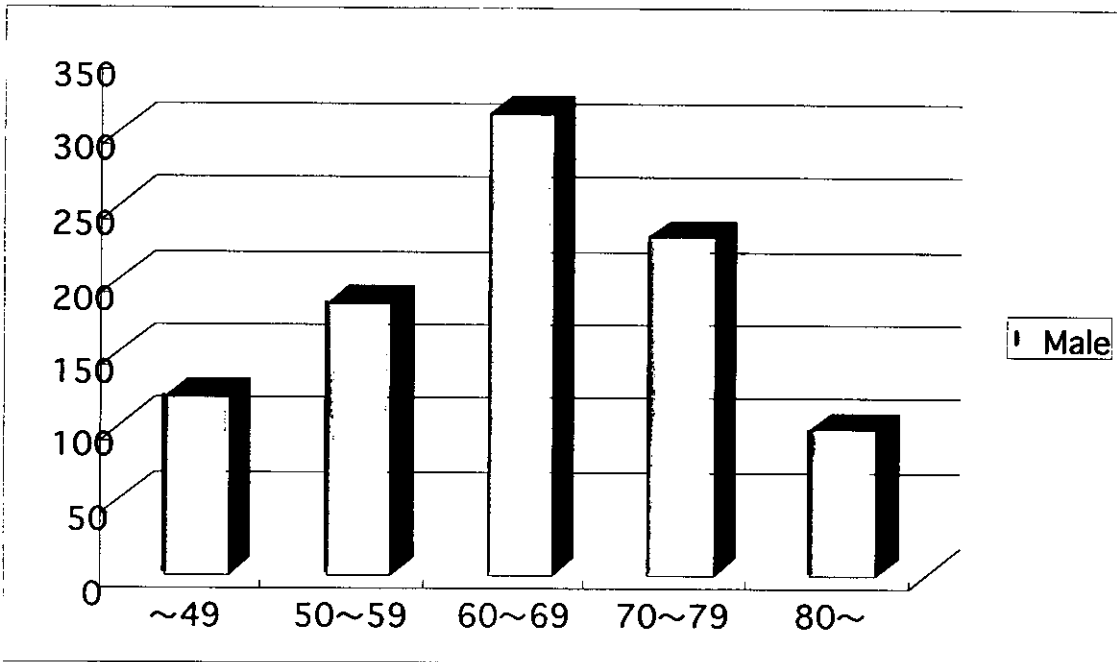


Figure 1 急性心筋梗塞の年齢別発症数 (Male)

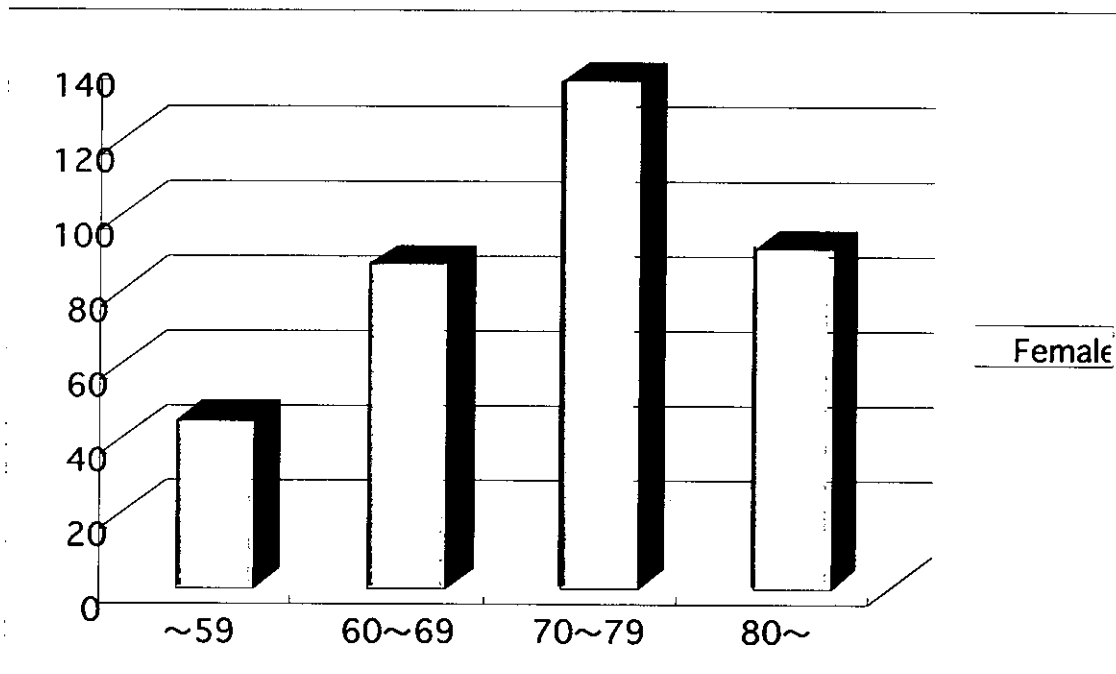


Figure 2 急性心筋梗塞の年齢別発症数 (Female)

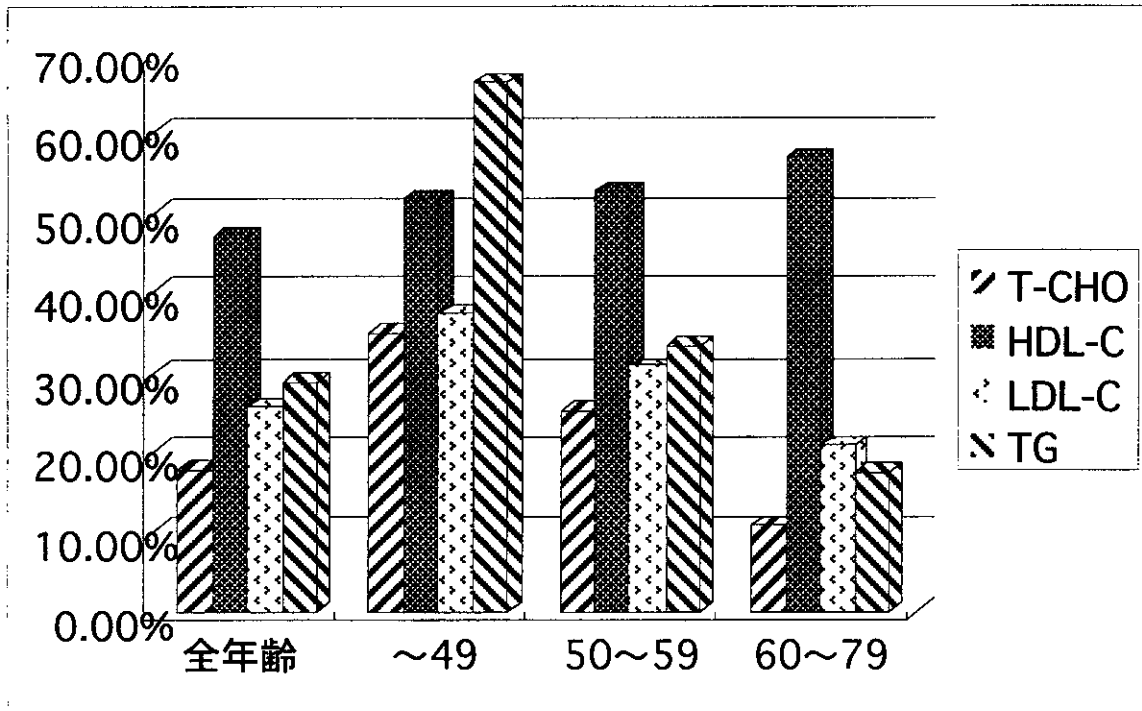


Figure 3 脂質代謝に関する冠動脈危険因子の保有率 (Male)

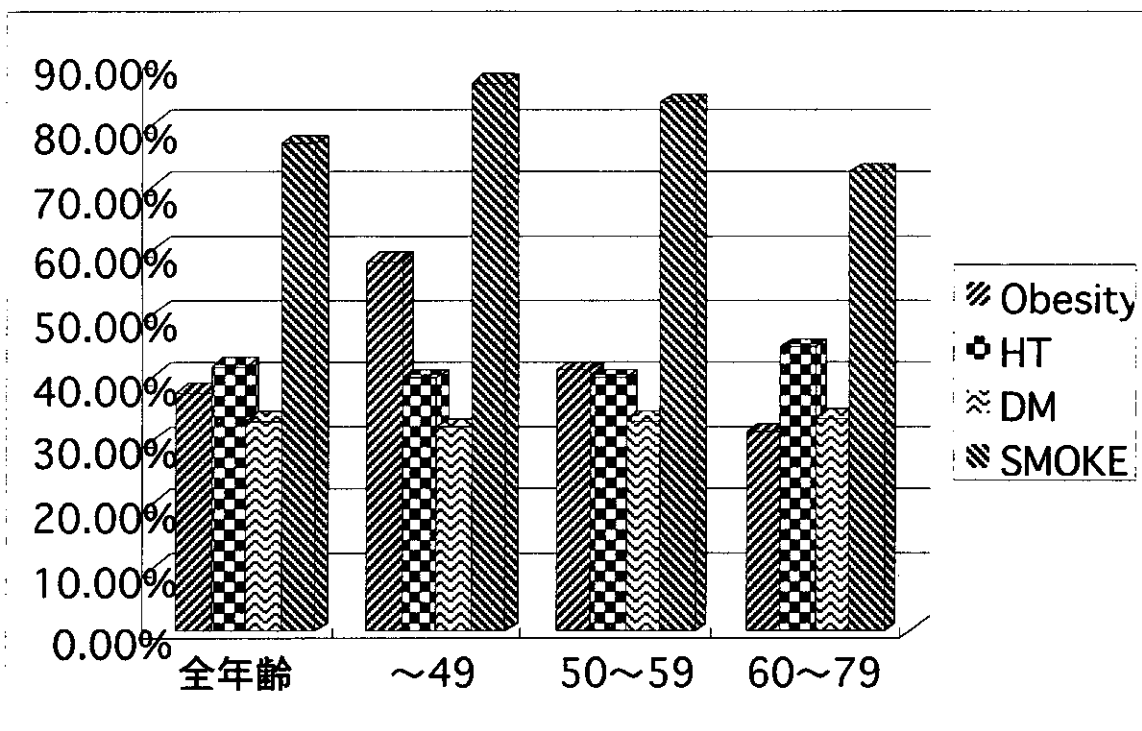


Figure 4 脂質代謝以外の冠動脈危険因子の保有率 (Male)

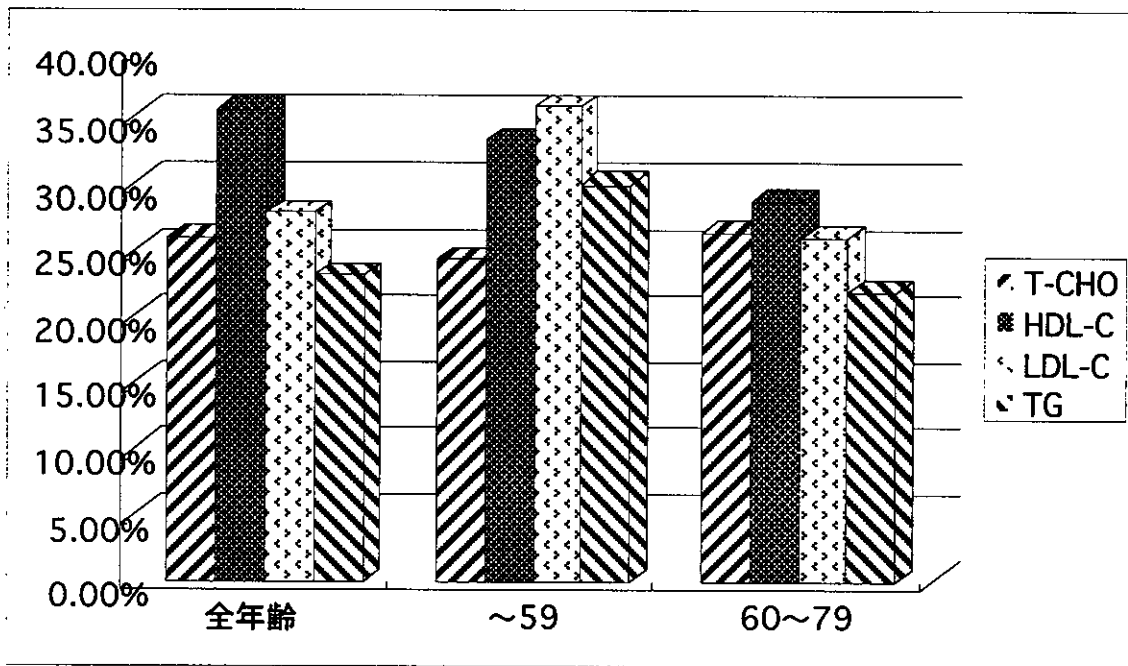


Figure 5 脂質代謝に関する冠動脈危険因子の保有率 (Female)

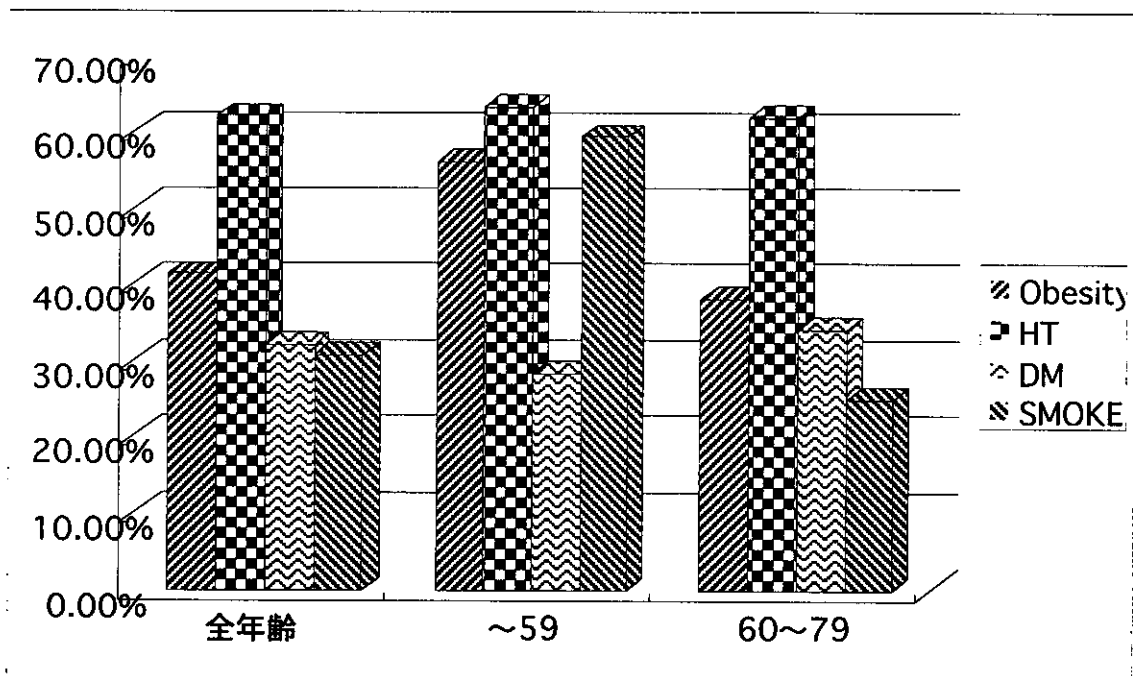


Figure 6 脂質代謝以外の冠動脈危険因子の保有率 (Female)