

狭心症	(+)	398	16	1.58 (0.91-2.75)
糖尿病	(+)	956	37	2.43 (1.59-3.71)
高血圧	(+)	1807	55	1.51 (0.99-2.31)
飲酒	なし	1668	51	1.00
	1-4day /w	862	13	0.63 (0.34-1.17)
	5day+ /w	1655	30	0.91 (0.56-1.46)
喫煙	なし	2593	66	1.00
	1-19 /day	464	10	0.85 (0.43-1.67)
	20+ /day	1128	18	0.87 (0.51-1.48)

TC および LDL-C はともに CAD リスクと直線的な関係を示したが、LDL-C でより強い関連が見られた。HDL-C、BMI、喫煙は CAD リスクと関連が認められなかった。脳梗塞については、TC および LDL-C のいずれとも関連は見られなかったが、HDL-C との間に予防的関連が見られた。高血圧と脳梗塞には関連が見られた。BMI、喫煙と脳梗塞には関連が認められなかった。以上より、TC、LDL-C および HDL-C の影響は CAD と脳梗塞では異なっている可能性が示唆された。糖尿病は CAD のみならず脳梗塞に関しても重要な危険因子であり、高コレステロール血症患者の管理上重要な合併症であると考えられた。

E. 結論

- 1) TC および LDL-C はともに CAD リスクと直線的な関係を示したが、LDL-C でより強い関連が見られた。
- 2) 脳梗塞については、TC および LDL-C のいずれとも関連は見られなかったが、HDL-C との間に予防的関連が見られた。
- 3) 以上より、TC、LDL-C および HDL-C の影響は CAD と脳梗塞では異なっている可能性が示唆された。
- 4) 糖尿病は CAD のみならず脳梗塞に関し

ても重要な危険因子であり、高コレステロール血症患者の管理上重要な合併症であると考えられた。

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 Biochim Acta* . 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. *Arzneimittel forschung* . 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（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

小児における家族性複合型高脂血症の診断法の確立

（小児における LDL 粒子サイズの検討）

分担研究者 太田 孝男

（琉球大学医学部 教授）

研究要旨 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の小児期における診断法を確立するため、190 名の非肥満小児（男児 97 名、女児 93 名；年齢 6～12 歳）を対象に LDL 粒子サイズの検討を行った。平均サイズは男児 27.06 ± 1.02 、女児 27.76 ± 0.95 nm (mean \pm SD) で男児の方が有意に小さかった ($p < 0.001$)。男児では LDL 粒子サイズは総コレステロール (TC)、HDL-C、LDL-C、アポ A1 に正相関。アポ B/LDL-C、血清インシュリン濃度に逆相関を示した。女児では TC、HDL-C、アポ A1 に正相関を示し、血清インシュリン濃度に逆相関した。また small dense LDL (<25.5 nm) の割合は男児 5.1%、女児 2.1% であった。以上の結果から成人 FCHL の診断基準に含まれているアポ B/LDL-C 比は少なくとも女児では LDL 粒子サイズの予測因子としては使えないことが明らかになった。今後、対象児を増やし高脂血症児及び肥満児について更なる検討をしていく予定である。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCHL) は成人疾患で小児期には発症しないと考えられていたが、昨年までの本研究班研究で私達は IIb 型高脂血症小児のほぼ 80% が FCHL の旧診断基準に合致していることを報告した。しかし、最近改正された FCHL の診断基準では small dense LDL の存在或いは、その存在の予測因子としてアポ B/LDL-C > 1.0 が加えられ LDL 粒子の質的な変化が重要視されるようになった。小児において LDL 粒子サイズの検討はまだ充分でなく、成人の基準をそのまま採用して良いかどうかには疑問が残る。そこで本研究では小児における LDL 粒子サイズの実態を調べ成人と比較検討することで小児における FCHL 診断基準の確立することを目的とする。

B. 研究方法

本年度は非肥満児 190 名（琉球大学付属小学校児

童）を対象に LDL 粒子サイズの測定及び脂質・アポリポ蛋白、インスリン、血糖検査を行った。LDL 粒子サイズはマルチゲルーリポ（第一化学薬品株式会社）を用いて測定し、生化学的検査は SRL に依頼して行った。LDL 粒子サイズと各種血清パラメーター、身体計測値との関連も解析した。採血は早朝空腹時に行った。

（倫理面への配慮）

各種検査についての同意は保護者より得た後、採血を行った。

C&D. 研究結果と考察

LDL 粒子サイズは男児で 27.06 ± 1.02 nm、女児で 27.76 ± 0.95 nm (mean \pm SD) であり男児の平均サイズは有意に小さかった ($p < 0.001$)。成人と異なり血清 TG 値に性差は認めなかった。small dense LDL (<25.5 nm) の割合は男児 5.1%、女児 2.1% であ

った。LDL 粒子サイズに男女差を認めたため、以下の検討は全て男女別に行った。

1. 男児における LDL 粒子サイズと血清脂質・アポ蛋白及びその他のパラメーターとの相関

LDL サイズは総コレステロール(TC)、HDL-C、LDL-C、アポ A1 と有意な正相関を示した ($r=0.256\sim0.322$, $p<0.01\sim0.001$)。また、アポ B/LDL-C 比、空腹時血清インシュリン値、HOMA-R 及び BMI と有意な逆相関を示した ($r=-0.323\sim-0.229$, $p<0.03\sim0.01$)。ステップワイス回帰分析ではインシュリン及び TC のみが LDL サイズの独立した予測因子だった。

2. 女児における LDL 粒子サイズと血清脂質・アポ蛋白及びその他のパラメーターとの相関

LDL サイズは TC、HDL-C、アポ A1 と有意な正相関を示した ($r=0.260\sim0.263$, $p<0.017\sim0.019$)。また、空腹時血清インシュリン値、HOMA-R と有意な逆相関を示した ($r=-0.323$ and 0.3211 , $p<0.0031$ and 0.0046)。ステップワイス回帰分析ではインシュリンのみが LDL サイズの独立した予測因子であった。

成人でも LDL サイズに性差が認められているが、それは血清 TG 値が男性で高値であることが原因だと考えられている。本研究で認められた小児の LDL サイズの性差については今後の検討が必要であるが、少なくとも血清 TG 値で説明することはできない。LDL サイズに影響を与える因子としては遺伝性の他、HDL-C、TG、HDL でのコレステロールエステル化率、肥満度、耐糖能異常等が報告されている。今年度の研究からは、非肥満小児でも耐糖能（インシュリン抵抗性）に LDL サイズが強く影響を受けることが解った。成人と異なり血清 TG 値と相関を認めなかったのは、対象児の TG 値がほぼ一定であり高 TG 血症児が少なかったことが関与している可能性もある。今後対象児を増やすと共に、高脂血症患児、肥満児、糖尿病児等の検索も進めていく予定である。

E. 結論

今年度の研究から小児 FCHL の診断にアポ B/LDL-C 比は使えず、LDL サイズを直接測定する必要性が明確になった。しかしその場合でも small dense LDL

の基準である 25.5nm が小児の基準として適切であるかについては、今後更なる検討が必要である。高脂血症の範疇にいる児は今回の研究では少数ではあったが、IIa 型や正脂血症児に比べ IIb 或いは IV 型の児は LDL サイズが小さくなる傾向が認められた。IIb 型と小児 FCHL の関係からも、FCHL の診断において LDL サイズが重要であることは成人と同様だと思われる。今後、肥満度、耐糖能、各種高脂血症児における LDL サイズの検討を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Ohta T, Koji Kiwaki, Fumio Endo, Hozo Umehashi, Ichiro Matsuda. Dyslipidemia in Young Japanese Children: Its Relation to Familial Hypercholesterolemia and Familial Combined Hyperlipidemia. *Pediatr Int* 44: 602-607, 2002

・ Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T. Effect of Trp64Arg Mutation of the β_3 -Adrenergic Receptor Gene and C161T Substitution of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor α Gene on Obesity in Japanese Children. *Pediatr Int*, in press

・ Katsuren K, Fukuyama S, Arashiro R, Takata K, Ohta T. Effects of a New Single-Nucleotide Polymorphism in the Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-2 Gene on Plasma Lipids and Apolipoproteins in Patients with Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. in press.

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

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

一般住民における高脂血症起因遺伝子多型に関する研究
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。これらの結果は、一般住民において遺伝子多型が高脂血症を起因する可能性を明らかにし、今後さらにゲノムワイドな SNPs 解析の必要性を示した。

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 400 名を対象に、Japanese Single Nucleotide Polymorphisms (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) $129 \pm$

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、RetinitisPigmentosa 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、一般住民において遺伝子多型が高脂血症を起因する可能性を明らかにし、今後さらにゲノムワイドな SNPs 解析の必要性を示した。

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, 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*. 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
北、馬淵、板倉、上島、江草、衛藤、柏木、佐々木、島本、末広、寺本ら	動脈硬化性疾患診療ガイドライン	日本動脈硬化学会（松澤佑次）	動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版	エムディエスKK	東京	2002	1-55
小堀祥三、矢野美由紀、野満郁、高橋毅、東輝一朗、宮崎久義	血糖コントロールクリティカルパスによる医療の質の向上		医療マネジメント学会誌			2002	3:262-266
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
林登志雄	高齢者の主要な疾患	日本老年医学会	改訂版 老年医学テキスト	メヂカルビュー社	東京	2002	22-24
林登志雄	各論 第5章 骨粗鬆症	大橋京一編	臨床薬理学	じほう社	東京	2003	印刷中
齋藤 康、白井厚治	実地医家のための生活習慣病診療のポイント			日経メディカル	東京	2002	
斉木厚人、白井厚治 FFA	糖尿病ナビゲーター			メジカルレビュー	東京	2002	172-173
大塚正毅、白井厚治	フィブラートでコレステロールはどのくらい下がりますか？		フィブラート系薬剤Q&A	医薬ジャーナル	東京	2002	75
白井厚治	高血圧		糖尿病	名古屋大学出版		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, 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	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, Kanzaki 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
Eto M, Saito M, Nakata H, Iwashima Y, Watanabe K, Ikoda A, Kaku K	Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in Japan	Clinical Genetics	61	416-422	2002
Eto M, Saito M, Okada M et al	Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients	Am J Kidney Dis	40	243-251	2002
Saito M, Eto M, Kaku K	Remnant-like particles in type 2 diabetic patients with apolipoprotein E3/3 and apolipoprotein E2 genotypes	Metabolism	51	964-969	2002

Matsuda M, Kawa-saki F, Mikami Y, Takeuchi Y, Saito M, Eto M, Kaku K	Rescue of beta-cell exhaustion by diazoxide after the development of diabetes mellitus in rats with streptozotocin-induced diabetes	Eur J Pharmacology	453	141-148	2002
Saito M, Eto M, Nakata H, Okada M, Ikoda A, Kaku K	Features of type III hyperlipoproteinemia in Japanese ÷ comparison with those in Caucasians	J Lipoprotein Res Soc	28	25-32	2002
斉藤美恵子、衛藤雅昭、西松伸一郎	著明な動脈硬化症を呈した家族性低HDL(high density lipoprotein)血症と2型糖尿病を合併した1例	日本内科学会雑誌	91	222-224	2002
横山恵美、能登実枝子、銭亀初江、陶山久子、斉藤美恵子、衛藤雅昭、加来浩平	高血圧合併2型糖尿病患者への簡便な減塩療法の試み	糖尿病	45	905-910	2002
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	1580	22-30	2002
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	277	7929-7935	2002
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	1589	261-272	2002
Reijiro Arakawa and Shinji Yokoyama	Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette transporter A1 by protecting it from thiol protease-mediated degradation	J. Biol. Chem	277	22426-22429	2002

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	22	1347-1353	2002
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	22	1712-1719	2002
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	277	44709-44714	2002
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	1585	1 – 10	2002
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		in press	

Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyoaki 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	329	69-76	2003
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	278	8815-8819	2003
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	7 – 13	2002
Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T	Etiological significance of apolipoprotein E mutations in lipoprotein glomerulopathy	Trends Cardiovasc Med	12	63-67	2002
Nagashima T, Oikawa S, Hirayama Y, Tokita Y, Sekikawa A, Ishigaki Y, Yamada R, Miyazawa T	Increase of serum phosphatidylcholine hydroperoxide dependent on glycemic control in type 2 diabetic patients	Diab Res Clin Pract	56	19-25	2002
Tanaka S, Tanabe Y, Tamura H, Ishii S, Shuto Y, Kamegai J, Sugihara H, Kobayashi M, Wakabayashi I, Murano T, Shirai K, Oikawa S	Chylomicronemia caused by lipoprotein lipase gene mutation related to a hyper-response of insulin secretion to glucose	Int Med	41	300-303	2002
Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I	Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity	J Clin Invest	109	1429-1436	2002

Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S	Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats	Endocrinology	143	3268-3275	2002
Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S	Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia	Endocrinology	143	4934-4937	2002
Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and 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-Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)	Circ J	66	1087-1095	2002
Mabuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and 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-Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)	Circ J	66	1096-1100	2002
Kotake H, Sekikawa A, Tokita Y, Ishigaki Y, Oikawa S	Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in primary hypercholesterolemia: Comparison among CETP/Taq1B genotype subgroups	J Atheroscler Thromb	9	207-212	2002
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 ., 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
Maruyama T et al.	Prevalence and Phenotypic Spectrum of Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene Mutations in Japanese Hyperalphalipoproteinemia	Atherosclerosis	166	177-185	2003
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
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
Ohta T, Koji Kiwaki, Fumio Endo, Hozo Umehashi, Ichiro Matsuda	Dyslipidemia in Young Japanese Children: Its Relation to Familial Hypercholesterolemia and Familial Combined Hyperlipidemia.	Pediatr Int	44	602-607	2002
Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T	Effect of Trp64Arg Mutation of the β 3-Adrenergic Receptor Gene and C161T Substitution of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor α Gene on Obesity in Japanese Children	Pediatr Int		In press	2003
Katsuren K, Fukuyama S, Arashiro R, Takata K, Ohta T	Effects of a New Single-Nucleotide Polymorphism in the Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-2 Gene on Plasma Lipids and Apolipoproteins in Patients with Hyperlipidemia.	J Atheroscler Thromb		In press	2003

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	817-813	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

Akira Yamamoto, Gemma Richie, Haruo Nakamura, Saichi Hosoda, Masakiyo Nobuyoshi, Masunori Matsuzaki, Chee-Eng Tan, Anthony Keech, Hiroshi Mabuchi, Hiroshi Horibe, Hitomi Tenba	Risk Factors for Coronary Heart Disease in the Japanese - Comparison of the Background of Patients with Acute Coronary Syndrome in the ASPAC Study with Data Obtained from the General Population	J Atheroscler Thromb	9	191-199	2002
Takashige Murata, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, Kyonori Yasumoto, Akihiro Murashige, Masateru Kohno, Jutaro Yamada, Toshiro Miura, Masunori Matsuzaki	Impact of Cross-Sectional Geometry of Post-deployment Coronary Stent on In-stent Neointimal Hyperplasia : An Intravascular Ultrasound Study	Circ J	66	489-493	2002
Shinichi Itoh, Seiji Umemoto, Mitsuyuki Hiromoto, Yoichi Toma, Yasuaki Tomochika, Shumpei Aoyagi, Masakazu Tanaka, Takashi Fujii, Masunori Matsuzaki	Importance of NAD(P)H Oxidase-Mediated Oxidative Stress and Contractile Type Smooth Muscle Myosin Heavy Chain SM2 at the Early Stage of Atherosclerosis	Circulation	105	2288-2295	2002
Masunori Matsuzaki, Katsuhiko Hiramori, Tsutomu Imaizumi, Akira Kitabatake, Hitoshi Hishida, Masanori Nomura, Takashi Fujii, Ichiro Sakuma, Kenichi Fukami, Takashi Honda, Hiroshi Ogawa, Masakazu Yamagishi	Intravascular Ultrasound Evaluation of Coronary Plaque Regression by Low Density Lipoprotein - Apheresis in Familial Hypercholesterolemia	J Am Coll Cardiol	40	220-227	2002
Fumiaki Nakao, Sei Kobayashi, Kimiko Mogami, Yoichi Mizukami, Satoshi Shirao, Saori Miwa, Natsuko Todoroki-Ikeda, Masaaki Ito, Masunori Matsuzaki	Involvement of Src Family Protein Tyrosine Kinases in Ca ²⁺ -Sensitization of Coronary Artery Contraction Mediated by a Sphingosylphosphorylcholine -Rho-Kinase Pathway	Circ Res	91	953-960	2002