

200400810B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成14年度～16年度総合研究報告書

主任研究者 齋藤 康

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総合研究報告

原発性高脂血症に関する調査研究-----	1
千葉大学大学院医学研究院	齋藤 康

II.研究成果の刊行に関する一覧表-----	29
------------------------	----

III.研究成果の刊行物・別冊-----	45
----------------------	----

1. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

主任研究者 齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究要旨 昭和 58 年より発足した本研究班による継続課題を基盤に、本研究班では以下の項目を主要課題とした。

1. 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討
2. ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究
3. 小児高脂血症における家族性高コレステロール血症の診断法の確立
4. 動脈硬化発症における HDL に関する研究
5. 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

ゲノム解析では本邦における原発性高脂血症に関わる遺伝子解析の現状評価と有用性を評価するために 4 種類の調査解析を進め、『日本人の原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベース作成』を作成した。ハイリスク高脂血症調査では、新診断基準に基づく家族性複合型高脂血症の病態を明らかにした。小児家族性高コレステロール血症については、全国アンケート調査から診断基準を提唱した。HDL 調査は、LDL 低下療法との比較から医学的および医療経済的に HDL 治療の有用性が明らかにした。検査法の実態調査から、LDL 直接測定法の標準化に関わる客観的評価の必要性が明らかになった。これらの研究成果は、今後、原発性高脂血症の診療に関わる診療における有用なデータベースとして提供される。

分担研究者

北 徹（京都大学大学院教授）、松澤佑次（大阪大学大学院教授、平成 14 年度）、山下静也（大阪大学大学院助教授、平成 15-16 年度）、馬淵 宏（金沢大学大学院教授）、横山信治（名古屋市立大学大学院教授）、太田孝男（琉球大学教授）、佐々木淳（国際医療福祉大学教授）、及川眞一（日本医科大学教授）、山田信博（筑波大学教授）、林登志雄（名古屋大学大学院講師）、白井厚治（東邦大学附属佐倉病院教授）、佐久間一郎（北海道大学医学部附属病院講師）、衛藤雅昭（川崎医大助教授。平成 14 年度）、松崎益徳（山口大学教授）、小堀祥三（国立熊本病院部長）、武城英明（千葉大学大学院教授）

A. 研究目的

昭和 58 年より発足した本研究班は、垂井班、山本班、中村班により、主に原発性高脂血症の疾患別頻度の

同定、診断基準の整備、治療法及び予後、とくに動脈硬化における意義の確立が行なわれた。引き続いて北班により以下の成果を得た。（1）2000 年の日本人における高脂血症の発症頻度に関する調査研究（10 年毎に行なわれてきた実態調査の一環）。（2）複合型高脂血症の診断法の確立。（3）小児高脂血症の現状と病態の解析。

（4）脂質代謝異常に関連する遺伝子異常の検出。

これらの成果は、我が国の原発性高脂血症の特異性ととも、食生活の欧米化にともなう欧米諸国と同レベルの動脈硬化のリスクファクターとしての高脂血症の位置付けを明らかにした。本研究班により 20 年間に蓄積した統一基準に基づく国民の血清脂質に関わる診断、病態と予後データに、現在急速に進展する新たな検査法の開発と遺伝子異常のデータを組み合わせることによりこれ

までの基準を見直し統合的な診断指針を作成することは、これまでの研究実績を有する本研究班により唯一可能であるとともに、諸外国における成績と比較する我が国独自の調査成績を呈示することとなる。

以上の研究成果を踏まえて、これらのなかで継続が必要な事項を引き継ぐとともに、本研究班は以下の5課題を主要調査研究対象とした。

- 1) 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討
- 2) ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究
- 3) 小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立
- 4) 動脈硬化発症におけるHDLに関する研究
- 5) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

B. 研究方法と結果

- 1) 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討

本邦における原発性高脂血症の病態、とりわけ遺伝子解析の現状評価のため、日本人の原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベース作成を行なった。

- (1) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成 —日本人の高脂血症起因遺伝子異常—

原発性高脂血症調査研究班（北班）で実施された全国レベルの症例調査の結果を基礎に、平成15年末までに学会・論文等で公表された遺伝子変異を調査蒐集し、遺伝子ごとに集計した。日本人原発性高脂血症及び関連疾患の原因遺伝子変異として、現在までに15遺伝子、195変異が報告されており、その多様性が改めて確認された。疾患別では、家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異が、80種類以上と最も多く報告されていた（Maruyama T, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:131-45.）

- (2) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成 —家族性高コレステロール血症—

上述のデータベースを基盤に、我が国における家族性高コレステロール血症（FH）660症例の遺伝子異常

と病態について集計した。FHの遺伝子異常の多様性とともに主要4変異が存在することが明らかになった（症例全体の約20%）。FHの冠動脈疾患の発症には、コレステロール値に加え他の危険因子の重要性が明らかになった（Bujo H, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:146-51.）

- (3) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成 —2000年調査解析—

1960年より10年ごとに行われている西暦2000年の日本人の血清脂質調査の解析が集計された。約1万2千人の血清脂質調査のなかでインフォームドコンセントにより同意を得た2267名の遺伝子解析を行い、血清脂質との関連を解析した。CETP、LPL、HTGL遺伝子変異はHDLコレステロールとの相関が、アポCIII、LPL遺伝子多型とTG値及びレムナントコレステロール値との相関が示された。またホモシステイン代謝に関わるMTHFR遺伝子多型は血中ホモシステイン値との相関が認められた（Arai H, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2005 投稿中）。

- (4) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成 —一般住民のSNPs解析—

動脈硬化発症に関する多様性の原因である遺伝子異常の重積の差異について、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ために、高脂血症を有する一般住民におけるゲノムワイドおよび脂質関連SNPs解析を実施した。1100検体、547SNPsの解析を終了した。362検体、413SNPsの集計から、 $R > 0.13$ を有するSNPsをスクリーニングし、動脈硬化進展度（頸動脈内膜中膜肥厚度IMT）、血清脂質値に及ぼすこれらのSNPsと従来の危険因子の寄与を検討した。その結果、統計学的有意なSNPsは、IMTと6種類、LDL-Cと6種類、HDL-Cと5種類、TGと5種類が同定された。これらのSNPsと危険因子と合わせた重回帰式を作成し、各々の寄与度を明らかにした。本研究結果により、一般住民において複数の遺伝子多型が高脂血症を起因する可能性を示し、今後さらにその重積性を検討するためのゲノムワイドなSNPs解析の必要性を提示した（Fujita Y, et al. *J Hum Genet.* 2003;48:305-8. Ono S, et al. *J Hum Genet.* 2003;48:447-50, Fujita Y, et al. *J Hum Genet.* 2004;49:24-8.）

2) ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究

家族性複合型高脂血症(FCHL)と診断された金沢大学における68家系(発端者68例とその家族の計176例(M/F 94/82例))で血清脂質、リポ蛋白、アポ蛋白を測定し、千葉大学から報告されているFCHL 32例(M/F 18/14例)とその臨床像を比較した。金沢大学(以下同じ)のFCHL症例は、平均年齢は若く、TCは有意差なし、TGは低値、LDL-Cは高値。アポA-I低値(<0.05)、アポA-II高値(<0.01)、アポBは差がなかった。アポB/LDL-C>1.0を満たす症例の頻度を比較すると、44%(千葉大学) 22%(金沢大学)。またsmall dense LDLの頻度は73%(千葉大学)と報告されている。欧米の報告では、FCHLのリポ蛋白像としてもっとも本質的な所見としてアポBの高値とsmall dense LDLの存在の2点があげられており、今後は、この点をふまえ、small dense LDLの頻度の検索を視野にいれたFCHLの病像の解析が必要と思われる(Yamazaki K, et al. *Atherosclerosis*. 2004;172:181-7.)。

3) 小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立

熊本市での幼児FIIスクリーニング結果及び日本人学童の総コレステロール(TC)値から家族性高コレステロール血症(FH)の診断基準(案)を作成した。1. 血清総コレステロール値220 mg/dl以上でIIaまたはIIbの表現型を示す。2. 第1度近親者にFH診断例がみられる。3. LDL受容体の分析により受容体活性低下ないし異常が認められる。1, 2を満たした場合FHと診断する。3は努力目標とする。この診断基準案の妥当性を全国アンケート調査で確認を進めている。

小児FCHLの検討について、LDL粒子サイズの予測因子は男児ではHDL-C、血清インシュリンであり、女児ではBMI、HDL-C、アポA1であった。しかしながら、予測因子依存度は成人に比べ小児では低かった(22.9%~28.1%)。Small dense LDLの割合は男児で10.8%、女児で4.4%であった。肥満児を除いた場合その頻度は6.1%及び2.1%にそれぞれ低下した。成人FCHLの診断基準に含まれているアポB/LDL-C比は小児では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。

4) 動脈硬化発症におけるHDLに関する研究

細胞脂質からHDLが新生する反応の律速遺伝子ABCA1とその近縁関連遺伝子の機能と反応機構の解明、また我が国の低HDL血症の治療による心筋梗塞の予防効果のシミュレーションが行われた。その結果、1) ABCA1遺伝子は細胞内遊離コレステロールの増加により転写促進を受けるが、カルシウムチャネル阻害剤でもこれとは独立に転写促進を受ける、2) ABCA1は、HDL新生反応による細胞スフィンゴ脂質の取り出しが引き金を引くPKCの活性化を介したABCA1の燐酸化により、カルパインによる分解を阻害され安定化する、3) 低HDL血症を起こすABCA1の遺伝子変異にはその細胞内輸送に異常をもたらすものがあり、また近縁遺伝子によるABCA7の発現によりHDL新生が行われる。さらに、低HDL血症の治療による心筋梗塞の予防効果のシミュレーションから、4) HDL増加はLDL低下よりも全般的な治療効率がよく、最終的な心筋梗塞の予防期待値はLDL低下が40%に止まるのに対し、65%の予防が期待されることが明らかになった。

(1) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

動脈硬化危険因子として、LDL-コレステロールの重要性が明らかにされている。我が国における動脈硬化学会による動脈硬化性疾患診療ガイドラインにおいてカテゴリー別にLDL-コレステロール治療日標値が設定され、日常臨床における測定の重要性が認識されている。LDL-C測定には、Friedewald式における計測に加え、直接法による測定が普及し、これらの標準化と有用性の検討が必要である。今回、同一脂質異常検体を、異なる直接法により測定した結果、各々、LDL-C値の差異のあることが明らかになった。これは、測定方法によることが考えられ、LDL-C値に関わる標準化が必要であることが明らかになった。今後、様々な症例の検体を用いた測定結果を比較検討することにより検討をすすめる必要がある。

(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。

D. 考察

高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討について、当初計画した、日本人の高脂血症起因遺伝子異常、家族性高コレステロール血症、2000年調査解析のゲノムデータベースの作成を終了し論文公表した。また、一般住民のSNPs解析の中間解析を集計し論文公表を行った。

ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究について、北班で作成された診断基準に沿ってFCHLに焦点を充て病態解析が行われた。千葉、金沢で実施された調査研究で同定された症例を比較することにより、その有用性と今後検討する必要性のある項目が明確になった。

小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立について、熊本市での幼児FHスクリーニング結果及び日本人学童の総コレステロール(TC)値から、当初計画したFHの診断基準(案)が作成された。小児のFCHLの診断基準の作成のための病態解析が行われ、小児の診断基準が新たに必要になったことが明らかになった。

動脈硬化発症におけるHDLに関する研究では、LDL-コレステロールに加え、コレステロール逆転送系の重要性が証明され、低HDL血症の治療による心筋梗塞の予防効果のシミュレーションから、心筋梗塞の予防期待値はLDL低下を上回ることが明らかになった。

高脂血症に関する各種検査法の実態調査では、LDL-コレステロール測定のための各々の直接法の比較が行われ、標準化の問題が明確になり、今後検討する必要性が示された。

本研究結果は、これまでの本研究班の目的である我が国における原発性高脂血症の疾患別頻度の同定、診断基準の整備、治療法及び予後、とくに動脈硬化における意義の確立を基盤にしたものである。とりわけ、従来の研究成果に加えて、ゲノム解析の有用性、FCHLの病態解

析、小児高脂血症の診断基準、HDL治療の有用性、LDL-C直接法の検証を明らかにしたことは、英文論文発表にみられるように学術的および国際的に評価される業績である。これらの成果は、従来の研究班の業績と同様に下記に示すように一般に公表され、今後の原発性高脂血症の診断基準や治療法のガイドライン作成のデータベースとして用いられる予定である。

高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討に関する研究成果は、日本動脈硬化学会誌である*J Atheroscler Thromb*に公表され、そのデータベースは、今後学会ホームページにリンクさせる予定である。一般住民のSNPs解析は、これまでの発表成果を発展させ大規模研究を実施するとともに、最終研究成果を同様に学会誌およびホームページに公表予定である。ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究は、本成果をもとにさらに広範囲なFCHLの症例検討を進める。小児高脂血症におけるFHの診断基準は、本基準による全国スクリーニング調査により病態解析を発展させる。動脈硬化発症におけるHDLに関する研究では、HDL治療の有用性についての理解を高脂血症診療に展開する。また、LDL-コレステロール測定に関わる問題点を一般診療に公表するとともに標準化を進める。以上のように本研究結果を公表ならびに継続研究を展開することは、わが国における原発性高脂血症の疾患別頻度の同定、診断基準の整備、治療法及び予後、とくに動脈硬化における意義の確立に大きく貢献することが確実である。

本研究計画は、北班の研究成果を基盤に、継続課題、新規課題を5つの主要課題を具体的に設定し、分担研究者を各々の責任者として連携を保ちながら進められ、当初の研究計画を予定通り終了した。また、本研究結果により今後さらに検討すべき課題が明らかになったと考えられる。以上の研究成果は、わが国における原発性高脂血症の疾患別頻度の同定、診断基準の整備、治療法及び予後、とくに動脈硬化における意義の確立などに今後多大な貢献をすると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ito M, Bujo H, Takahashi K, Arai T, Tanaka I, Saito Y. Implantation of primary cultured adipocytes secreting insulin modifies plasma glucose levels in diabetic mice. *Diabetologia* 2005 in press.
2. Miyazawa-Ishimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. The roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Dec 21; [Epub ahead of print]
3. Seki N, Bujo H, Jiang M, Shibasaki M, Takahashi K, Hashimoto N, Saito Y. A potent activator of PPARalpha and gamma reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2005 Jan;178:1-7.
4. Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Ishikawa K, Yagui K, Hashimoto N, Noda K, Nakamura T, Yano S, Saito Y. Impaired glucose tolerance is accompanied by decreased insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. *Diabetologia.* 2004;47:1847-53.
5. Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.
Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:146-51.
6. Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Ohwaki K, Jiang M, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, Takahashi K, Schneider WJ, Saito Y. LR11, an LDL Receptor Gene Family Member, Is a Novel Regulator of Smooth Muscle Cell Migration. *Circ Res.* 2004; 94:752-8
7. Yamazaki K, Bujo H, Taira K, Itou N, Shibasaki M, Takahashi K, Saito Y. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL in the patients with familial combined hyperlipidemia and its relation with the hepatic lipase activity. *Atherosclerosis.* 2004 ;172:181-7.
8. Tanaga K, Bujo H, Zhu Y, Kanaki T, Hirayama S, Takahashi K, Inoue M, Mikami K, Schneider WJ, Saito Y. LRP1B attenuates the migration of smooth muscle cells by reducing membrane localization of urokinase and PDGF receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1422-8.
9. Fujita Y, Ezura Y, Emi M, Sato K, Takada D, Iino Y, Katayama Y, Takahashi K, Kamimura K, Bujo H, Saito Y. Hypercholesterolemia associated with splice-junction variation of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) gene. *J Hum Genet.* 2004;49:24-8.
10. Shibasaki M, Bujo H, Kobayashi H, Takahashi K, Saito Y. Statins as a possible distribution modulator of bone marrow-derived smooth muscle cells in plaques? *Atherosclerosis.* 2004;176:427-8.
11. Yoshida Y, Hashimoto N, Tokuyama Y, Kitagawa H, Takahashi K, Yagui K, Kanatsuka A, Bujo H, Higurashi M, Miyazawa S, Yoshida S, Saito Y. Effects of weight loss in obese subjects with normal fasting plasma glucose or impaired glucose tolerance on insulin release and insulin resistance according to a minimal model analysis. *Metabolism.* 2004;53:1095-100.
12. Scherzer CR, Offe K, Gearing M, Rees HD, Fang G, Heilman CJ, Schaller C, Bujo H, Levey AI, Lah JJ. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2004;61:1200-5.

13. Li Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Zhu Y, Yoshida Y, Otsuka Y, Hashimoto N, Saito Y. Visceral fat: higher responsiveness of fat mass and gene expression to calorie restriction than subcutaneous fat. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228:1118-23.
14. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia*. 2003;46:1483-8.
15. Ono S, Ezura Y, Emi M, Fujita Y, Takada D, Sato K, Ishigami T, Umemura S, Takahashi K, Kamimura K, Bujo H, Saito Y. A promoter SNP (-1323T>C) in G-substrate gene (GSBS) correlates with hypercholesterolemia. *J Hum Genet*. 2003;48:447-50.
16. Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, Bujo H, Saito Y. A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;19:309:419-24.
17. Fujita Y, Ezura Y, Emi M, Ono S, Takada D, Takahashi K, Uemura K, Iino Y, Katayama Y, Bujo H, Saito Y. Hypertriglyceridemia associated with amino acid variation Asn985Tyr of the RP1 gene. *J Hum Genet*. 2003;48:305-8.
18. Gutekunst CA, Torre ER, Sheng Z, Yi H, Coleman SH, Riedel IB, Bujo H. Stigmoid bodies contain type I receptor proteins SorLA/LR11 and sortilin: new perspectives on their function. *J Histochem Cytochem*. 2003;51:841-52.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. H Arai, A Yamamoto, Y Matsuzawa, Y Saito, N Yamada, S Oikawa, H Mabuchi, T Teramoto, J Sasaki, N Nakaya, H Itakura, Y Ishikawa, Y Ouchi, H Horibe, and T Kita Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000, *J Arteriosclerosis Thrombosis*, in press
28. H Arai, A Yamamoto, Y Matsuzawa, Y Saito, N Yamada, S Oikawa, H Mabuchi, T Teramoto, J Sasaki, N Nakaya, H Itakura, Y Ishikawa, Y Ouchi, H Horibe, T Egashira, Hi Hattori, T Kita Common haplotypes in four genes influence genetic variance of triglyceride and HDL-cholesterol in the general Japanese population. submitted.
29. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1981-7.
30. Wada T, Ishine M, Sakagami T, Okumiya K, Fujisawa M, Murakami S, Otsuka K, Yano S, Kita T, Matsubayashi K. Depression in Japanese community-dwelling elderly — prevalence and association with ADL and QOL. *Arch Gerontol Geriatr* 39: 15-23, 2004
31. Horiuchi H, Matsuzawa Yuji, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akisita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, and Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *GGI*. 4:151-156, 2004
32. Matsuzawa, Y., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki, M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., and the J-LIT Study Group Sustained Reduction of Serum Cholesterol in Low-Dose 6-Year Simvastatin Treatment With Minimum Side Effects in 51, 321 Japanese Hypercholesterolemic Patients.— Implication of the J-LIT Study, a Large Scale Nationwide Cohort Study- *Circ. J*. 67: 287-294, 2003.
33. Tanaka, M., Matsubayashi, K., Yokode, M., Kita, T. Donepezil and athetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc*. 51(6): 889-890, 2003.
34. Hayashida, K., Kume, N., Minami, M., Kita, T., 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*. Vol. 511: 170-174, 2002.
35. Ho, H. K., Matsubayashi, K., Lim, F. S., Sahadevan, S., Kita, T., Saijoh, K. Hypertension in Japanese old-old *Lancet* 359: 804, 2002.
36. Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S., Mizoguchi, A., Nozaki, K., Sadamasa, N., Kita, T., Hashimoto, N. The roles of MMPs for cerebral aneurysm formation *Strategic Medical Science Against Brain Attack*. Springer 223-233, 2002.
37. Kume, N., Kita, T. New Scavenger Receptors and Their Functions in Atherogenesis. *Current Atherosclerosis reports* 4: 253-257, 2002.
38. Yokode, M., Kita, T. Aging and Oxidative Stress. *Japan Med. Assoc. J*. 45(7): 277-282, 2002.
39. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al: Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia: Results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare

- of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 11:131-145, 2004.
40. Nagano M, Yamashita S, Hirano K, et al.: Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J Atheroscler Thromb* 11:110-121, 2004.
 41. Okazaki M, Usui S, Yamashita S: Measurement of serum lipoprotein subclasses by an HPLC method. *Lipoproteins and Vascular Diseases Division Newsletter "The Fats of Life"* (Published by the *American Association for Clinical Chemistry*) 18:64-68, 2004
 42. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, et al: Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 51:578-585, 2005.
 43. Okazaki M, Usui S, Ishigami M, et al: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, in press.
 44. Yamashita S, Kuwasako T, Janabi M, et al: Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; Insights from CD36-deficient patients. *Mol Cell Biochem*, in press.
 45. Nakagawa-Toyama Y, Hirano K, Tsujii, K, et al: Human scavenger receptor class B type I is expressed with cell-specific fashion in both initial and terminal site of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, in press.
 46. Maruyama T, et al. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 166: 177-185, 2003.
 47. Mabuchi H, Higashikata T, Nohara A, Lu H, Yu WX, Nozue T, Noji Y, Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J. Cutoff Point Separating Affected and Unaffected Familial Hypercholesterolemic Patients Validated by LDL-receptor Gene Mutants. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(1):35-40.
 48. Todo Y, Kobayashi J, Higashikata T, Kawashiri M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Detailed analysis of serum lipids and lipoproteins from Japanese type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 phenotype. *Clin Chim Acta*. 2004 Oct;348(1-2):35-40.
 49. Kobayashi J, Sasaki T, Watanabe M. The relationship of abdominal fat mass assessed by helical or conventional computed tomography to serum leptin concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(3):173-9.
 50. Murase Y, Asano A, Kobayashi J, Yamaaki N, Mabuchi H. Impact of adiposity on carotid atherosclerosis in Japanese males with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005 Mar;257(3):311-2.
 51. Liang H, Yagi K, Asano A, Kobayashi J, Mabuchi H. Association between CTLA-4 +49 A/G Polymorphism and Type 1B Diabetes in Japanese Population. *Endocrine*. 2004 ;25:105-10.
 52. Shimizu M, Ino H, Yasuda T, Fujino N, Uchiyama K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Fujita T, Masuta E, Katoh M, Funada A, Mabuchi H. Gene mutations in adult Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2005 ;69(2):150-3.
 53. Inoue M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Fujino N, Sakata K, Funada A, Tatami R, Ishise S, Kanaya H, Mabuchi H. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005 Jan;69(1):89-94.
 54. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto S,

- Sakai Y, Wakasugi T, Watanabe A, Koizumi J, Takeda R. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. 1981. *Atheroscler Suppl.* 2004;5:51-5.
55. Mabuchi H. Penicillin for hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl.* 2004 Oct;5(3):23.
56. Kobayashi J. Pre-heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(1):1-5
57. Yagi K, Kobayashi J, Yasue S, Yamaguchi M, Shiobara S, Mabuchi H. Four unrelated cases with Takayasu arteritis and CD36 deficiency: possible link between these disorders. *J Intern Med.* 2004 Jun;255(6):688-9.
58. Murase Y, Yagi K, Kobayashi J, Nohara A, Asano A, Koizumi K, and Mabuchi H. Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X. *Clin Chim Acta* (in press)
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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;103(6):587-594.
64. 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;284(6):E1210-9.
65. Higashikata T, Mabuchi H. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Therap Apher Dial.* 2003 ;7(4):402-7.
66. Lu H, Inazu A, Moriyama Y, Higashikata T, Kawashiri MA, Yu W, Huang Z, Okamura T, Mabuchi H. Haplotype analyses of cholesteryl ester transfer protein gene promoter: a clue to an unsolved mystery of TaqIB polymorphism. *J Mol Med.* 2003 ;81(4):246-55.
67. Ohta T, Takata K, Katsuren K, Fukuyama S. The Influence of the Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 Gene (-77G/A) Polymorphisms on Plasma Lipid and Apolipoprotein Levels in Normolipidemic and Hyperlipidemic Subjects. *Biochim Biophys Acta Biochim Biophys Acta* 1682: 56-62, 2004

68. Simabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Low-Density Lipoprotein Particle Size and Its Regulatory Factors in School Children. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2923-2927, 2004
69. Fukuyama S, Iiramatsu M, Akagi M, Iiiga M, Ohta T. Novel Mutations of the Chloride Channel Kb (ClC-Kb) Gene in Two Japanese Patients Clinically diagnosed as Bartter Syndrome with Hypocalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5847-5850, 2004
70. 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*, 45:135-141, 2003
71. 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*. 10:32-36, 2003.
72. 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
73. Yamamoto T, Shimano H, Nakagawa Y, Ide T, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. SREBP-1 interacts with HNF-4 α and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. *J Biol Chem*. 279:12027-35, 2004.
74. Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol*. 6:351-7, 2004.
75. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Tomita S, Sekiya M, Hasty A, Nakagawa Y, Sone H, Toyoshima H, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes*. 53:560-9, 2004.
76. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
77. Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004.
78. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004.
79. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med*. 117:711-2, 2004.
80. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Tomita S, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Nagai R, Osuga J, Yamada N, and Shimano H. Polyunsaturated fatty acids decrease fat storage in livers of obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003 38/6 :1529-1539
81. Yoshikawa T, Ide T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Yatoh S, Kitamine T, Okazaki H, Tamura Y, Sekiya M, Takahashi A, Hasty AH, Sato R, Sone H, Osuga J, Ishibashi S, Yamada N. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. I.

- PPARs suppress sterol regulatory element binding protein-1c promoter through inhibition of LXR signaling. *Mol Endocrinol.* 2003 Jul;17(7):1240-54.
82. Ide T, Shimano H, Yoshikawa T, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yatoh S, Iizuka Y, Tomita S, Ohashi K, Takahashi A, Sone H, Gotoda T, Osuga J, Ishibashi S, Yamada N. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. II. LXRs suppress lipid degradation gene promoters through inhibition of PPAR signaling. *Mol Endocrinol.* 2003 Jul;17(7):1255-67.
83. Ohashi K, Osuga J, Tozawa R, Kitamine T, Yagyu H, Sekiya M, Tomita S, Okazaki H, Tamura Y, Yahagi N, Iizuka Y, Harada K, Gotoda T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase gene. *J Biol Chem.* 2003 Oct 31;278(44):42936-41.
84. Iida KT, Kawakami Y, Suzuki M, Shimano H, Toyoshima H, Sone H, Shimada K, Iwama Y, Watanabe Y, Mokuno H, Kamata K, Yamada N. Effect of thiazolidinediones and metformin on LDL oxidation and aortic endothelium relaxation in diabetic GK rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Jun;284(6):E1125-30.
85. Yahagi N, Shimano H, Matsuzaka T, Najima Y, Sekiya M, Nakagawa Y, Ide T, Tomita S, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Nagai R, Kimura S, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N. p53 Activation in adipocytes of obese mice. *J Biol Chem.* 2003 Jul 11;278(28):25395-400.
86. Sone H, Shimano H, Ebinuma H, Takahashi A, Yano Y, Iida KT, Suzuki H, Toyoshima H, Kawakami Y, Okuda Y, Noguchi Y, Ushizawa K, Saito K, Yamada N. Physiological changes in circulating mannose levels in normal, glucose-intolerant, and diabetic subjects. *Metabolism.* 2003 Aug;52(8):1019-27.
87. Yokoo T, Toyoshima H, Miura M, Wang Y, Tada Iida K, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Gotoda T, Nishimori S, Tanaka K, Yamada N. p57Kip2 regulates actin dynamics by binding and translocating LIM-kinase 1 to the nucleus. *J Biol Chem.* 278 (52): 52919-52923
88. Sone H, Shimano H, Sakakura Y, Inoue N, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Osawa M, Suzuki H, Yokoo T, Takahashi A, Iida K, Toyoshima H, Iwama A, Yamada N: Acetyl-coenzyme A synthetase is a lipogenic enzyme controlled by SREBP-1 and energy status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E222-E230,2002
89. Yoshikawa T, Shimano H, Yamada N. et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein-1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J.Biol.Chem* 2002 277(3):1705-1711
90. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Hasty AH, Tamura Y, Osuga J, Okazaki H, Iizuka Y, Takahashi A, Sone H, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N: Dual regulation of mouse Delta(5)- and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR α . *J Lipid Res* 43:107-114,2002
91. Iida KT, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Yatoh S, Asano T, Okuda Y, Yamada N: Insulin inhibits apoptosis of macrophage cell line, THP-1 cells, via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:380-386,2002
92. Yahagi N, Shimano H, Yamada N. et al. Absence

- of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers, but not obesity or insulin resistance in Lepob/Lepob mice. *J Biol Chem*. 2002 May 31;277(22):19353-7
93. Iida KT, Kawakami Y, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Okuda Y, Yamada N: PPARgamma ligands, troglitazone and pioglitazone, up-regulate expression of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase gene in THP-1 macrophages. *FEBS Lett* 520:177-181,2002
 94. Okazaki H, Osuga JI, Tsukamoto K, Isoo N, Kitamine T, Tamura Y, Tomita S, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Gotoda T, Shimano H, Kimura S, Nagai R, Yamada N, Ishibashi S: Elimination of cholesterol ester from macrophage foam cells by adenovirus-mediated gene transfer of hormone-sensitive lipase. *J Biol Chem* 277:31893-31899,2002
 95. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Yoshikawa T, Amemiya-Kudo M, Hasty AH, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Takahashi A, Yato S, Sone H, Ishibashi S, Yamada N: Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J Lipid Res*. 2002 Jun;43(6):911-920.
 96. Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, Yahagi N, Yoshikawa T, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Harada K, Gotoda T, Sato R, Kimura S, Ishibashi S, Yamada N: Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes. *J Lipid Res* 43:1220-1235,2002
 97. Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N: HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sci* 71:2403-2412,2002
 98. Okazaki H, Osuga JI, Tamura Y, Yahagi N, Tomita S, Shionoiri F, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Kimura S, Gotoda T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S: Lipolysis in the Absence of Hormone-Sensitive Lipase: Evidence for a Common Mechanism Regulating Distinct Lipases. *Diabetes* 51:3368-3375,2002
 99. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, Kyu Jin D, Sik Kim H, Cheon Lee K, Kyun Shin E, Sakuma I: Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis*. 174(2): 379-383, 2004
 100. Sugawara T, Fujii S, Zaman AK, Goto D, Furumoto T, Imagawa S, Dong J, Sakuma I, Jesmin S, Togashi H, Yoshioka M, Koyama T, Kitabatake A: Coronary capillary network remodeling and hypofibrinolysis in aged obese diabetic rats: implications for increased myocardial vulnerability to ischemia. *Mol Cell Biochem* 248(1-2): 165-170, 2003
 101. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A: Role of Angiotensin II in Altered Expression of Molecules Responsible for Coronary Matrix Remodeling in Insulin-Resistant Diabetic Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(11): 2021-2026, 2003
 102. I Sakuma, M Liu, A Sato, T Hayashi, A Iguchi, A Kitabatake, Yi Hattori. Endothelium-dependent hyper- polarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Phramacol* 135(1): 48-54, 2002
 103. I Sakuma, Y Akaishi, H Tomioka, A Sato, A

- Kitabatake, Y Hattori: Interactions of sildenafil with various coronary vasodilators in isolated porcine coronary artery. *Eur J Pharmacol* 437: 155-163, 2002
104. 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
105. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa II, 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
106. Sato A, Miura H, Liu Y, Somberg LB, Otterson MF, Demeure MJ, Schulte WJ, Eberhardt LM, Loberiza FR, Sakuma I, Gutterman DD: Effect of gender on endothelium-dependent dilation to bradykinin in human adipose microvessels. *Am J Physiol* 283(3):H845-852, 2002
107. 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
108. 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
109. S Jesmin, CN. Mowa, N Matsuda, A-E Salah-Eldin, H Togashi, I Sakuma, Y Hattori, A Kitabatake. Evidence for a potential role of estrogen in the penis: Detection of estrogen receptor- α and - β messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 143 (12): 4764-4774, 2002
110. Liu MY, Hattori Y, Sato A, Ichikawa R, Zhang XII, 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
111. M Fukao, I Sakuma, A Sato, M Liu, S Nawate, S Watanuki, Y Akaishi, H Takano, S Watanabe, K Abe, A Kitabatake, M 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
112. Hayashi T, Nomura II, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A, The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics *J Diabetes and its complication* (in press)
113. Hayashi T, Packiasamy AR, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH Oxidase Inhibitor, Apocynin, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and scavenges superoxide anion in Rats with Type II Diabetes Complicated by NO Dysfunction *Diabetcs, Obesity and Metabolism* (in press)
114. D Qunfang, T Hayashi, P AR Juliet, A Miyazaki, A Fukatsu, H Shiraishi, T Nomura, A Iguchi The effect of high glucose on NO and

- superoxide anion through endothelial GTPCH1 and NADPH oxidase *Life Sciences*, 2004. 75, 3185-3194
115. Nomura H, Hayashi H, Hayashi T., Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". *Geriatrics Gerontology International* 4, (in press) 2004
116. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *Geriatrics Gerontology International* 4, 151-157, 2004
117. Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 2004;176:255-63.
118. Juliet PA, Hayashi T, Daigo S, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ.. Combined effect of testosterone and apocynin on nitric oxide and superoxide production in PMA-differentiated THP-1 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1693:185-91.
119. Takeuchi K, Watanabe H, Tran QK, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Ohashi K, Hayashi H. Nitric oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I₂ production and nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc Res*. 2004 ;62:194-201.
120. Arockia Rani P J, Hayashi T, Iguchi A, et al. Concomitant production of nitric oxide and superoxide in human macrophages. *Biochim Biophys Res Commun* 2003 310 367-370.
121. Hayashi T, Sumi D, Iguchi A et al. Sarpgrelate HCl, a selective 5-HT_{2A} antagonist, retards the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 168:23-31.
122. Sumi D, Hayashi T, et al. 17beta-estradiol inhibits NADPH oxidase activity through the regulation of p47phox mRNA and protein expression. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1640:113-118.
123. Tsunekawa T, Hayashi T, Iguchi A et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26:285-289.
124. Pi J, Hayashi T, Yamamoto M, Kumagai Y. et al. A potential mechanism for the impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. *Free Radic Biol Med*. 2003 ;35:102-113.
125. Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J, Arakawa K, Kono S; Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group. Relation of serum total cholesterol and other factors to risk of cerebral infarction in Japanese men with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2005 Jan;69(1):1-6.
126. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Phru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T: Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *Geriat Gerontol Internat* 2004; 4: 151-156
127. Ikewaki K, Mabuchi H, Teramoto T, Yamada N, Oikawa S, Sasaki J, Takata K, Saito Y; Japan CETP Study Group: Association of cholesteryl ester transfer protein activity and

- TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. *Metabolism* 52(12):1564-1570, 2003
128. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004 Jan;172(1):39-45.
129. 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.
130. Sasaki J , Arakawa K, Iwashita M, Matsushita Y, Kono S; Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group. Reduction in serum total cholesterol and risks of coronary events and cerebral infarction in Japanese men: the Kyushu Lipid Intervention Study. *Circ J*. 2003 Jun;67(6):473-8.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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): 79.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura II, 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.
140. K Sugimoto, M Tsujita, C Wu, K Suzuki, S Yokoyama A Inhibitor of acylCoA: cholesterol acyltransferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and thereby enhances the apoA-I-mediated release of cholesterol from macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* (2004) 1636: 69-76
141. R Arakawa, M Hayashi, AT. Remaley, BH. Brewer, Y Yamauchi, S Yokoyama. Phosphorylation and Stabilization of ATP Binding Cassette Transporter A1 by Synthetic Amphiphilic Helical Peptides. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 6217-6220.
142. K Okuhira, M Tsujita, Y Yamauchi, S Abe-Dohmae, KKato, T Handa, S Yokoyama. Potential Involvement of Dissociated Apolipoprotein A-I in the ABCA1-Dependent Cellular Lipid Release by High Density Lipoprotein. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 645-652.
143. T Tada, J Ito, M Asai, S Yokoyama. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injury of mouse brain. *Neurochemistry International* (2004) 45: 23-30
144. C Wu, M Tsujita, M Hayashi, Shinji Yokoyama. Probucol Inactivates ABCA1 in Plasma Membrane for its Function to Mediate Apolipoprotein Binding and HDL Assembly and for its Proteolytic Degradation. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 30168-30174
145. H Yamagata, Y Chen, H Akatsu, K Kamino, J Ito, S Yokoyama, Takayuki Yamamoto, K Kosaka, T Miki, I Kondo. Promoter polymorphism in FGF1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2004) 321: 320-323
146. Y Yamauchi, CCY Chang, M Hayashi, S Abe-Dohmae, PC. Reid, T Chang, S Yokoyama. Intracellular Cholesterol Mobilization Involved in the ABCA1/Apolipoprotein-Mediated Assembly of High Density Lipoprotein in Fibroblasts. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 1943-1951.
147. J Ito, H Li, Y Nagayasu, A Kheirollah S Yokoyama. Apolipoprotein A-I Induces Translocation of Protein Kinase-Ca to a Cytosolic Lipid-Protein Particle in Astrocytes. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 2269-2276.
148. M Harada-Shiba, A Takagi, K Marutsuka, S Moriguchi, H Yagyu, S Ishibashi, Y Asada, S Yokoyama. Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circulation Res.* (2004) 95: 945-952.
149. M Tsujita, C Wu, S Abe-Dohmae, S Usui, M Okazaki, S Yokoyama. On the Hepatic Mechanism of HDL Assembly by the ABCA1/ApoA-I Pathway. *J. Lipid Res.* (2005) 46: 154-162.
150. J Ito, Y Nagayasu, R Lu, A Kheirollah M Hayashi S Yokoyama Astrocytes produce and secrete fibroblast growth factor-1 that promotes production of apoE-high density lipoprotein in a manner of autocrine action. *J. Lipid Res.* in press.
151. R Arakawa, N Tamehiro, T Nishimaki-

- Mogami, K Ueda S Yokoyama. Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apoAI-mediated HDL biogenesis by enhancing transcription of ABCA1 gene in an LXR-dependent manner. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* in press.
152. Okajima F, Kurihara M, Ono C, Nakajima Y, Tanimura K, Sugihara H, Tatsuguchi A, Nakagawa K, Miyazawa T, Oikawa S: Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells. *Biochim Biophys Acta* 1687:173-180, 2005
153. Yajima H, Ikeshima E, Shiraki M, Kanaya T, Fujiwara D, Odai H, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki A, Oikawa S, Kondo K: Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance. *J Biol Chem* 279(32):33456-33462, 2004
154. M Harada-Shiba, A Takagi Y Miyamoto, M Tsushima, Y Ikeda, S Yokoyama, A Yamamoto. Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrin. and Met.* (2003) 88: 2541-2547.
155. A Goto, K Sasai, S Suzuki, T Fukutomi, S Ito, T Matsushita, M Okamoto, T Suzuki, M Itoh, K Okumura-Noji, S 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* (2003) 329: 69-76
156. AR. Tanaka, S Abe-Dohmae, T Ohnishi, R Aoki, G Morinaga, K Okuhira, Y Ikeda, F Kano, M Matsuo, N Kioka, T Amachi, M Murata, S 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.
157. Y Yamauchi, M Hayashi, S Abe-Dohmae, S Yokoyama. Apolipoprotein A-I Activates Protein Kinase Ca Signaling to Phosphorylate and Stabilize ATP Binding Cassette Transporter A1 for the High Density Lipoprotein Assembly. *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 47890-47897.
158. Y Ikeda, S Dohmae, Y Munehira, R Aoki, S Kawamoto, A Furuya, K Shitara, T Amachi, N Kioka, M Matsuo, S Yokoyama, K Ueda. Post-translational regulation of human ABCA7 and its function for the apoA-I-mediated lipid release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 311: 313-318.
159. Q Li, S Yokoyama, I.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.
160. J Ito, Y Nagayasu, K Kato, R Sato S Yokoyama. Apolipoprotein A-I induces translocation of cholesterol, phospholipid and caveolin-1 to cytosol in rat astrocytes. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 7929-7935.
161. S Ueno, J Ito, Y Nagayasu, T Furukawa, S 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.
162. R Arakawa, S Yokoyama. Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette transporter A1 by protecting it from thiol protease-mediated degradation. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 22426-22429.
163. C Wu, M Tsujita, K Okumura-Noji, S Usui, H Kakuuchi, M Okazaki, S Yokoyama.