

200500315 B

# 厚生労働科学研究研究費補助金 長寿科学総合研究事業

高レムナトリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および  
脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 久木山 清貴

山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

平成18 (2006) 年3月

# 目次

## I. 総合研究報告

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患 および脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究 主任研究者 久木山 清貴	1
資料1 レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査用紙	16
資料2 レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査結果	18
資料3 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査 における登録症例のプロフィール	21
資料4 急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者940例の半年後転帰	23
資料5 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き 追跡ランダム化比較試験の実施状況および登録症例のプロフィール	25
資料6 メタボリックシンドローム例における脳梗塞の予知因子	29
資料7 メタボリックシンドローム例における小粒子高密度LDL血中値	31

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	32
--------------------	----

## III. 研究成果の刊行物・別冊

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総合研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の  
予防・治療法確立のための大規模臨床研究

主任研究者 久木山清貴 山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

研究要旨

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の予防・治療法確立のため以下の3つの疫学的研究を計画し平成15～17年度の3年間の研究期間に下記の成果を得た。(1) 虚血性心疾患のリスクとして重要な高レムナントリポ蛋白血症に関連する血液検査の実施状況に関する全国規模の実態調査をアンケート方式で行なった。その結果、レムナントリポ蛋白が動脈硬化性心血管疾患の強いリスクであることを多くの医師(85%)が認識しているにもかかわらず、同検査を実施しているのはそのうちの半分以下であることが判明した。血中レムナントリポ蛋白値測定検査の普及のための方策がいくつか明らかとなった。(2) 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査を行った。解析の結果、登録された症例を基にしたCase-Control研究にて、高レムナントリポ蛋白血症の合併率が脳梗塞例で高いことが明らかとなった。(3) 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験を行った。全国71施設における計221名の医師が本研究協力医師として登録された。276例の症例が登録され現在もフォローアップ中である。中間解析の結果、無作為振り分けが適正に行なわれていること、薬剤効果が予想どおりであることを確認することができた。平行して行なわれた臨床的検討にて、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームに合併する心血管病の強い独立したリスクであることが明らかとなり、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームにおける治療標的であることが判明した。よって、高レムナントリポ蛋白血症の治療法の確立を目的とする国内外で唯一の本研究を完遂することで、国民健康増進に大きく貢献することが期待される。

分担研究者

京都大学大学院医学研究科循環病態学  
教授 北 徹

住友病院 院長、大阪大学  
名誉教授 松澤 佑次

千葉大学大学院医学研究科細胞治療学  
教授 齊藤 康

久留米大学医学部内科学第三  
教授 今泉 勉

神戸大学大学院医学研究科循環呼吸器病態学  
教授 横山 光宏

東京慈恵会医科大学附属柏病院・総合診療部  
教授 多田 紀夫

関東学院大学人間環境学部健康栄養学科  
教授 田中 明

順天堂大学医学部循環器内科  
教授 代田 浩之

大阪大学大学院分子制御内科学  
助教授 山下 静也

東京慈恵会医科大学循環器内科  
講師 池脇 克則

熊本市市民病院 神経内科  
部長 橋本 洋一郎

済生会熊本病院 神経内科  
医長 米原 敏郎

山梨大学総合分析実験センター  
助教授 比江島 欣慎

山梨大学総合分析実験センター  
助教授 寺田 信幸

A. 研究目的

高齢者においては、虚血性心疾患と脳血管障害が重要な死因であり、これらの発症および再発を予防することが高齢化社会の活力を保つために重要である。そのためには動脈硬化の最大要因である高脂血症の治療が必要である。高コレステロール血症の動脈硬化性心血管病における病的意義およびその治

急増しており、これらに合併する動脈硬化性心血管病の発症・病態に高コレステロール血症以外の他の脂質代謝異常、特に高レムナントリポ蛋白血症が深く関わっていることが示唆されている。高レムナントリポ蛋白血症に関しては、その血中濃度の測定方法が開発されて以来、高レムナントリポ蛋白血症が稀な高脂血症ではなく虚血性心疾患の約30%に合併し、虚血性心疾患発症のリスクに関して高コレステロール血症とほぼ同程度かそれ以上であることが明らかとなっている。しかしながら高コレステロール血症と同様に、高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常を是正することで動脈硬化性心血管病の発症を予防できるのか、そして最適な脂質低下薬は何かという検討は未だなされていない。よって、大規模多施設臨床的治験に基づいたエビデンスを収集し、本邦における動脈硬化性心血管病のリスクとしての高脂血症パターンを特に高レムナントリポ蛋白血症を中心に解析し、これらの高脂血症に合併する心血管病に対する適正な予防・治療手段を確立することが、本研究の目的である。

## B. 研究方法

以下の3系統の計画で目的を達成する予定である。1. 血液脂質検査、特にレムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関する全国調査(H15~16年度)。高レムナントリポ蛋白血症を含む高脂血症の検査・治療の本邦に置ける診療実態を正確に把握するために、全国の循環器内科医または内分泌代謝内科医にアンケート式で調査用紙を郵送し、回答を研究事務局まで返送してもらう。対象先は約1000施設、約2000人の医師とし、つぎの主な質問項目を設ける。(1)レムナントリポ蛋白を反映する血液検査と他の脂質血液検査の頻度。(2)高レムナントリポ蛋白血症の動脈硬化性心血管病における重要性の認識度。(3)高脂血症の治療法。

2. 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き

追跡調査(H15~17年度)。本邦における死因において、動脈硬化性心血管病の中で虚血性心疾患と同等に重要な脳梗塞における高レムナントリポ蛋白血症の病因的重要性を明らかにする。脳梗塞の既往を有する500例以上の症例を対象として登録し、レムナントリポ蛋白血中濃度値を含むリスクを評価した後2年間前向きに調査し脳梗塞の再発率および再発した脳梗塞の病型を調べ、高レムナントリポ蛋白血症が将来の脳梗塞再発の独立した危険因子であるかどうかを検討する。分担研究者の橋本、米原は熊本県下多診療施設間での脳卒中ネットワークを既に組織し年間約1000以上の脳梗塞発症例を有しており、本研究はこのネットワークを利用して症例を登録する。

3-1. 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験(H15~17年度)。高レムナントリポ蛋白血症に合併する心血管病に対し、代表的な脂質低下剤であるHMGCoA還元酵素阻害剤とフィブラート剤のどちらが有効であるかに関して大規模臨床試験にて検討する。レムナントリポ蛋白は中性脂肪に富むのでフィブラート剤が第一選択薬とされてきたが、最近上市されたHMGCoA還元酵素阻害剤は中性脂肪も強力に低下させることが示されさらにレムナントリポ蛋白も低下させることが示唆されている。よって、両剤の有効性を比較評価する。高レムナントリポ蛋白血症を有する虚血性心疾患症例を対象とし、HMGCoA還元酵素阻害剤とフィブラート剤を用いた2治療群(各群約500例)から成り立つ前向きランダム化比較臨床試験で最低2年間追跡調査する。血清脂質値および将来の心血管イベントに対する治療効果の差を比較検討する。

3-2. コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明。高コレステロール血症以外の高レムナントリポ蛋白血症を中心とする脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病およびメタボリックシンドロームの病態との関連性を臨床的に明らかにし、それに

に示すアンケートを全国の日本循環器学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会の会員の中から無作為に抽出した全国約1000施設の約1920名の医師にアンケート用紙を郵送し、750名の医師から回答を収集した（回収率約39%）。調査結果を資料2に示す。脂質血液検査として総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-C値はほとんどの医師で計測されている。それ以外ではレムナントリポ蛋白、Lp(a)、アポリポ蛋白が約20数%の医師にて計測されている。レムナントリポ蛋白が動脈硬化性心血管疾患の強いリスクであることを多くの医師(84.9%)が認識しているにもかかわらず、同検査を実施しているのはそのうちの半分以下である(37%)。その理由として医療保険上のしほり(3ヶ月間に1回しか計測できない)、不足しているエビデンス(不明確な測定意義)、検査結果が判明するのに他の脂質検査に比べて時間がかかる(3~4日必要)などが多かった。レムナントリポ蛋白検査を行う対象疾患としては、虚血性心疾患、糖尿病、マルチプルリスクファクター症候群(メタボリックシンドローム)が多かった。脂質低下薬としては、LDL-Cおよび中性脂肪の両方高値群ではスタチンの使用頻度がフィブラートに比べるとやや多かったがそれほど差はなかった(85.2% vs. 65.7%)。LDL-C高値で中性脂肪正常群ではスタチンの使用頻度が圧倒的に高く、LDL-C正常で中性脂肪高値群ではフィブラートの使用頻度が圧倒的に高かった。

**2. 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査。**

平成17年3月末で登録は終了し342例の脳梗塞例の登録を行った。現在、予後調査の実施中で、平成19年3月末に全登録症例の予後調査が終了する予定である。登録症例のプロフィールを資料3に示す。同時に行ったCase-control解析により、高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞のリスクであることが判明した(資料3)。この結果から、引き続いて行なわれる前向き調査でも高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞再発の予知因子であることが

証明される可能性が高いと推測される。今まで、高脂血症は脳梗塞の発症および病態には影響を与えないという考えが一般的であったが、今回の研究により高脂血症の中でも高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞の予知因子であることが示される可能性が高く、国内外で最初に高レムナントリポ蛋白血症と脳梗塞との関連性を明らかにすることになる。また米原らは、急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者約1000例の半年後転帰を調査した。半年後の転帰として要介護および死亡が対象例の約40%の頻度であった(資料4)。このように脳梗塞は疾患として重度であり高齢者のQOLを著しく低下させるために、強力な予防対策を早急に確立する必要がある。脳梗塞予防のための高レムナントリポ蛋白血症の治療薬として何が適切かに関しては、同時に行なわれている以下の介入試験の結果が参考になると期待される。

**3-1. 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験。**

全国71施設において試験参加・症例登録のための各施設内倫理委員会の認可を受け、現在276例の症例が登録されフォローアップ中である。新規登録は平成18年3月末を締め切りとしている。登録状況および登録症例のプロフィールを資料5に示す。2つの治療群間において、治療前の動脈硬化危険因子の有意な差はなく、無作為振り分けが適正に行なわれていることを確認できた。治療開始から6ヶ月後の血中レムナントリポ蛋白値の低下度はベザフィブラート投与群の方がメバロチン投与群よりも予想どおりに大きかった。この薬剤群間での血中レムナントリポ蛋白値の低下度の差が、将来の心血管病発症の頻度に影響を与えるかどうかを前向き調査にて検討する予定であった。しかしながら、登録症例数を各群2000例としていた当初の予定数を大幅に下回ることとなった(平成17年度末までの登録症例数が280例弱の見込み)。登録締め切り期日の延長によっても予定症例数の達成は困難と判断される。本班員からなるモニター委員

計画を変更した。即ち、既に登録されている症例に関して、倫理的な面を考慮しフォローアップ期間を当初の5年間から1年間とする。治療評価項目から心血管イベント発生率を除く。治療評価項目としてRLP-Cを含む脂質、アディポネクチン、その他血中のサイトカイン値を調べプラバスタチン、ベザフィブラートの治療効果を、6ヵ月後、1年後のポイントで比較検討する。平成18年度末までに試験を延長することで全症例のフォローアップを終了する。平成19年度中にデータ解析を行い報告の予定とした。

3.2. コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明。メタボリックシンドロームは腹部肥満およびインスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の1つで心血管病リスクが高く、本邦においても国民の20~30%が罹患していることが知られている。メタボリックシンドロームの詳細な病態および適切な治療手段はまだ明らかとなっていない。各班員の以下の研究によって、高レムナントリポ蛋白血症が様々なサイトカインや成長因子とともにメタボリックシンドロームに合併する心血管病の最も強い独立した危険因子であり、フィブレート系薬剤およびスタチン系薬剤の脂質低下薬投与で改善することが明らかとなった。このことより、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームの新たな治療標的として重要な病態であることが判明した。

(1) 久木山らは高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドローム症例における冠動脈疾患の独立した危険因子であり(論文16)、さらに脳梗塞の独立した予知因子であること(資料6)を明らかにした。

(2) 北らは虚血性心疾患発症・病態に重要な役割を有する酸化LDL受容体(LOX-1)の可溶性LOX-1の血中濃度の測定系を開発し、虚血性心疾患診断に臨床応用することに成功した(論文26)。

(3) 松澤らはメタボリックシンドローム

の病態にアディポネクチンが中心的な役割を有することを世界に先駆けて明らかにしてきた(論文34,36,37)。

(4) 齋藤らは一般住民におけるメタボリックシンドローム合併例において頸動脈内中膜が肥厚しており、小粒子高密度LDL血中値が高いことを明らかにした(資料7)。

(5) 今泉らは一般住民1500人の動脈硬化因子の調査を行い、その結果高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームのリスクであることが明らかとなった(論文56)。

(6) 代田らは冠動脈疾患例においてメタボリックシンドロームの有病率が高く小粒子高密度LDL血中値が高くなっていることが関与していることを明らかにした(平成16年度報告済み)。

(7) 多田、田中、池脇らは脂質低下薬によって高レムナントリポ蛋白血症を是正することが出来ることを示した(論文82,90,91,100,101,105,106)。

(8) 山下らは食餌由来のレムナントリポ蛋白であるカイロミクロンレムナントに注目しApoB-48のELISA系を開発し虚血性心疾患の危険因子であることを明らかにした(論文94)

#### D. 考察

レムナントリポ蛋白は強力な動脈硬化性因子であることが知られていたが、その血中濃度の計測は複雑で困難であったために臨床的な解析は充分進んでいなかった。1990年代に本邦で開発されたレムナント様リポ蛋白(Remnant-like lipoprotein particles; RLP)測定法は簡便で信頼性が高く、保険診療に収載され米国FDAにも承認され急速に普及した。本法を応用した検討で、高レムナントリポ蛋白血症は稀な高脂血症ではなく虚血性心疾患例の約30%に併発する高頻度の高脂血症で、虚血性心疾患発症のリスクは約3倍となることが明らかとなった。よって高コレステロール血症(>220mg/dlとした場合)と比較してもその罹患率および虚血性心疾患発症のリスクは同等かそれ以上である。これらの研究結果

のうちのわずかに過ぎなかった。さらに普及させるためには、病院外来等で簡便に短時間で測定できる方法を開発すること、本研究において計画されている2つの前向き試験を完遂させる等、高レムナントリポ蛋白血症の臨床的意義に関するエビデンスを蓄積する必要があることが明らかになった。

我々は高レムナントリポ蛋白血症が頸動脈の不安定粥腫のリスクであることを報告している。しかしながら、これらは疫学的研究としては小規模であり、レムナントリポ蛋白血症中濃度測定の際の脳梗塞における臨床的重要性は未だ確立していない。今回の研究にて遂行中の脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査によって、これらの仮説が確立されることが期待される。今回の Case-control study 解析により、高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞のリスクであることが判明した。疾病のリスクとしては将来の発症の予知因子であるかどうかの方がより重要であるが、今回の解析結果から、引き続いて行なわれる前向き調査でも高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞再発の予知因子であることが証明される可能性が高いと推測される。今まで、高脂血症は脳梗塞の発症および病態には影響を与えないという考えが一般的であったが、これらの以前の研究においては高脂血症でも主に高コレステロール血症との関連性を検討したものであった。今回の研究により高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞の予知因子であることが示される可能性が高く、国内外でも最初に高脂血症と脳梗塞との関連性が明らかにされることが期待される。脳梗塞予防のための高レムナントリポ蛋白血症の治療薬として何が適切かに関しては、同時に行なわれている介入試験の結果が参考になると期待される。本研究から得られるこれらの結果を脳梗塞予防のガイドライン作成へのデータとして供することが可能である。

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前

向き追跡ランダム化比較試験に関して登録された症例の中間解析を行なった。薬剤の効果を検討する介入試験を行なう場合にプラシーボ群を設けることは倫理的な観点からできない。そのために本研究では、同じ脂質低下薬であるが血中レムナントリポ蛋白値を低下させる作用の強いベザフィブラートと比較的に弱いプラバスタチンの2剤を用いて治療を行ない、両薬剤間で生じるレムナントリポ蛋白値の差が将来の心血管病の発生頻度の差と関連するかどうかを調査することとした。中間解析の結果、治療開始から6ヶ月後の血中レムナントリポ蛋白値の低下度はベザフィブラート投与群の方がメバロチン投与群よりも大きかった。さらに2つの治療群間において、治療前の動脈硬化性心血管病危険因子の程度に有意な差はなかったことがわかり、無作為振り分けが適正に行なわれていること、予想どおり薬剤効果に差が生じていることを確認できた。しかしながら、当初の予測に反して登録症例数が大幅に伸び悩んだ。この理由として、試験開始後から、国内における臨床試験を行うための倫理委員会での認可がかなり厳しくなったこと、冠動脈疾患例を対象とする場合にスタチン剤投与が必須であるとのエビデンスが次々と報告されたこと等が挙げられる。このような理由のために試験協力医師が症例登録に消極的になったと考えられる。現在の登録症例数では5年間フォローしても心血管病発症率に対する効果の検討は不可能であると判断される。既に登録された症例に関しては、倫理的な面を最重視すれば速やかにプロトコールからはずし、主治医の判断で最適な脂質低下薬を投与すべきであるという考えもある。ただ、本研究の趣旨をご理解しご協力していただいた登録患者様のお気持ちに応えるためにも、高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する今後の診療に少しでも役に立つようなデータを得る必要があると考える。よって、既に登録されている症例に関して、倫理的な面を考慮しフォローアップ期間を当初の5年間から1年間として

療法も確立されていない。今回、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームに合併する心血管病の独立した強い危険因子であることが明らかとなり、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームにおける治療標的であることが判明した。よって、高レムナントリポ蛋白血症の治療法の確立を目的とする国内外で唯一の本研究が、国民健康行政上も大変重要な位置を占めていると言えよう。

#### E. 結論

本研究計画は3つの疫学的研究から構成される。アンケートによる疫学調査結果を解析し、血中レムナントリポ蛋白値測定の普及に関して貴重なデータを得ることができた。2つの前向き大規模臨床試験は今後も継続させる。今回の研究にて、高レムナントリポ蛋白血症の虚血性心疾患および脳梗塞における臨床的意義および適切な治療方法が明らかになるとともに、これらの動脈硬化性血管病の予防・治療に関するマニュアルおよびガイドラインの作成時に必要なエビデンスとなり、厚生労働行政上の観点からも重要なデータベースとなる。国民の保健・医療・福祉の向上のみならず医療費の節約にもつながることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hasebe H, Osada M, Kodama Y, Fujioka D, Sano K, Nakamura T, Mitsumori T, Nakamura K, Kitta Y, Ichiki Y, Obata J, Kawabata K, Yanagi M, Sano S, Takano H, Umetani K, Kugiyama K: Therapeutic angiogenesis by autologous transplantation of bone-marrow cells in a patient with progressive limb ischemia due to arteriosclerosis obliterans. *Journal of Cardiology*. 2004;43(4):179-83.
- 2) Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P: Hypochlorous Acid, a Macrophage Product, Induces Endothelial

- Apoptosis and Tissue Factor Expression. *Involvement of Myeloperoxidase-Mediated Oxidant in Plaque Erosion and Thrombogenesis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24(7):1143-1146.
- 3) Fukuda S, Yoshii S, Kaga S, Matsumoto M, Kugiyama K, Maulik N: Angiogenic strategy for human ischemic heart disease: brief overview. *Molecular biology of the cell*. 2004;264(1-2):143-149.
  - 4) Kazuya NAKAGAWA, Ken UMETANI, Daisuke FUJIOKA, Keita SANO, Takamitsu NAKAMURA, Yasushi KODAMA, Yoshinobu KITTA, Yoshihide ICHIGI, Ken-ichi KAWABATA, Jyun-ei OBATA, Hajime TAKANO Yoshito INOBE, Kiyotaka KUGIYAMA: Correlation of Plasma Concentration of B-Type Natriuretic Peptide With Infarct Size Quantified by Tomographic Thallium-201 Myocardial Scintigraphy in Asymptomatic Patients With Previous Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2004;68(10):923-927.
  - 5) Hidenobu KOGA, Seigo SUGIYAMA, Kiyotaka KUGIYAMA, Keisuke WATANABE, Hironobu FUKUSHIMA, Tomoko TANAKA, Tomohiro SAKAMOTO, Michihiro YOSHIMURA, Hideaki JINNOUCHI, Hisao OGAWA: Elevated Levels of VE-Cadherin-Positive Endothelial Microparticles in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1622-1630.
  - 6) Yoshinobu KITTA, Takamitsu NAKAMURA, Yasushi KODAMA, Hajime TAKANO, Ken UMETANI, Daisuke FUJIOKA, Yukio SAITO, Ken-ichi KAWABATA, Jyun-ei OBATA, Yoshihide ICHIGI, Akira MENDE, Kiyotaka KUGIYAMA: Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(4):648-655.



- value of remnant-like lipoprotein particles levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2219-24.
- 11) Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H: Remnant lipoproteins induce proathero-thrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation.* 2000;102:670-6.
- 12) Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai H, Soejima H, Kawano H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H: Echolucent Carotid Plaques Predict Presence of Complex Coronary Plaques and Future Coronary Events in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1177-84.
- 13) Miyao Y, Fujimoto K, Kugiyama K, Kawano H, Hirai N, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H: Plasminogen activator inhibitor contributes to the coronary wall thickening in patients with angiographically normal coronary. *Thromb Res.* 2003;112:123-9.
- 14) Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, Kawabata K, Ogawa H, Kugiyama K: Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function. *Circulation.* 2003;108:1425-7.
- 15) Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H: Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:539-45.
- 16) Nakamura T, Takano H, Umetani, K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Yoshihide Ichigi Y, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K.: Remnant Lipoproteinemia is a Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction and Coronary Artery Disease in Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis.* 2005;181(2):321-327.
- 17) Iida T, Kohno I, Fujioka D, Ichigi Y, Kawabata K, Obata JE, Osada M, Takano H, Umetani K, Kugiyama K: Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2004;27:573-9.
- 18) Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P: Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1309-14.
- 19) Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Nakamura T, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K: Increased Ambulatory Pulse Pressure is a Strong Risk Factor for Coronary Endothelial Vasomotor Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1461-1466.
- 北 徹
- 20) Kume N, Kita T: Roles of oxidized low-density lipoprotein and its receptors in the pathogenesis of atherosclerotic diseases. *Geriatrics Gerontology International.* 2002;2:172-178.
- 21) Shimaoka T, Nakayama T, Kume N et al.: SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs through its chemokine domain. *J Immunol.* 2003;171:1647-1651.
- 22) Yamauchi R, Tanaka M, Kume N et al.: Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8+ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:282-287.
- 23) Kume N, Kita T: Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and

- diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 1997;132(1):43-51.
- 28) H.Kuriyama, S.Yamashita, I.Shimomura, T.Funahashi, M.Ishigami, K.Aragane, K.Miyaoka, T.Nakamura, K.Takemura, Z.Man, K.Toide, N.Nakayama, Y.Fukuda, M.C.L.Lin, J.R.Wetterau, Y.Matsuzawa: Enhanced expression of hepatic acyl-CoA synthetase and microsomal triglyceride transfer protein mRNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology*. 1998;27(2):557-562.
- 29) K.Miyaoka, T.Kuwasako, K.Hirano, S.Nozaki, S.Yamashita, Y.Matsuzawa: CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet*. 2001;357(9257):686-687.
- 30) H.Nagaretani, T.Nakamura, T.Funahashi, K.Kotani, M.Miyanaaga, K.Tokunaga, M.Takahashi, H.Nishizawa, K.Kishida, H.Kuriyama, K.Hotta, S.Yamashita, Y.Matsuzawa: Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2127-33.
- 31) H.Kobayashi, T.Nakamura, K.Miyaoka, M.Nishida, T.Funahashi, S.Yamashita, Y.Matsuzawa: Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J*. 2001;65(3):193-199.
- 32) N.Maeda, I.Shimomura, K.Kishida, H.Nishizawa, M.Matsuda, H.Nagaretani, N.Furuyama, H.Kondo, M.Takahashi, Y.Arita, R.Komuro, N.Ouchi, S.Kihara, Y.Tochino, K.Okutomi, M.Horie, S.Takeda, T.Aoyama, T.Funahashi, Y.Matsuzawa: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8(7):731-7.
- 33) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Association of 8 hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):85-9.
- 34) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
- 35) Matsuzawa Y: White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):637-47.
- 36) Matsuzawa Y: Therapy Insight adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):35-42.
- 37) Matsuzawa Y: Metabolic syndrome definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):301.
- 齐藤 康
- 38) 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.
- 39) Yamazaki K, Bujo H, Taira K, Ito 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(1):181-7.
- 40) 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(1):24-8.
- 41) 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(10):1118-23.

thickening in hypercholesterolemic rabbits.

*Atherosclerosis*. 2005;178:1-7.

48) 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.

49) 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.

50) 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.

51) 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.

52) Yamaguchi M, Matsumoto F, Bujo H, Shibasaki M, Takahashi K, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y: Revascularization determines volume retention and gene expression by fat grafts in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230(10):742-8.

53) Ito M, Bujo H, Takahashi K, Arai T, Tanaka I, Saito Y: Implantation of primary cultured adipocytes that secrete insulin modifies blood glucose levels in diabetic mice. *Diabetologia*. 2005;48(8):1614-20.

54) Seki N, Bujo H, Jiang M, Tanaga K, Takahashi K, Yagui K, Hashimoto N, Schneider WJ, Saito Y: LRP1B is a negative modulator of

increased migration activity of intimal smooth muscle cells from rabbit aortic plaques. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):964-70.

55) Fujita Y, Ezura Y, Bujo H, Nakajima T, Takahashi K, Kamimura K, Iino Y, Katayama Y, Saito Y, Emi M: Association of nucleotide variations in the apolipoprotein B48 receptor gene (APOB48R) with hypercholesterolemia. *J Hum Genet*. 2005;50(4):203-9.

今泉 勉

56) Satoh A, Adachi H, Tsuruta M, Hirai Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Furuki K, Hino A, Takeuchi T, Imaizumi T: High plasma level of remnant-like particle cholesterol in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28:2514-2518.

横山光宏

57) Kawasaki S, Taniguchi T, Fujioka Y, Takahashi A, Takahashi T, Domoto K, Taguchi M, Ishikawa Y, Yokoyama M: Chylomicron remnant induces apoptosis in vascular endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:336-341.

58) Kim JI, Tsujino T, Fujioka Y, Saito K, Yokoyama M: Bezafibrate improves hypertension and insulin sensitivity in humans. *Hypertens Res*. 2003;26:307-313.

59) Takaishi H, Taniguchi T, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M: High Glucose Accelerates MCP-1 Production via p38 MAPK in Vascular Endothelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305(1):122-128.

60) Domoto K, Taniguchi T, Takaishi H, Takahashi T, Fujioka Y, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M: Chylomicron remnants induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 MAPK activation in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003;171(2):193-200.

61) Takaishi H, Taniguchi T, Ishikawa Y, Yokoyama M: Impact of increasing diabetes on coronary artery disease in the past decade. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2004;11(5):271-7.

- 67) Takahiro Okumura, Yoshio Fujioka, Shinji Morimoto, Miho Masai, Tsuyoshi Sakoda, Takeshi Tsujino, Shin-ichiro Kashiwamura, Haruki Okamura, Mitsumasa Ohyanagi: Chylomicron remnants stimulate release of interleukin-1 by THP-1 cells. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(1):38-45.  
代田浩之
- 68) Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al.: Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. *Atherosclerosis.* 1999;142:179-184.
- 69) Satoshi Sunayama, Yoshiro Watanabe, Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al.: Effects of troglitazone on atherogenic lipoprotein phenotype in coronary patients with insulin resistance. *Atherosclerosis.* 1999;146:187-193.
- 70) Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, et al.: Lipid compositional differences of small, dense Low-density lipoprotein particle influence its oxidative susceptibility: possible implication of increased risk of coronary artery disease in subjects with phenotype B. *Metabolism.* 2002;51:1081-1087.
- 71) Tetsuro Miyazaki, Kazunori Shimada, Osamu Sato, Kazuo Kotani, Atsumi Kume, Katshiko Sumiyoshi, Yayoi Sato, Hirotohi Ohmura, Yoshiro Watanabe, Hiroshi Mokuno Hiroyuki Daida: Circulating malondi-aldehyd-modified LDL and atherogenic lipoprotein profiles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;179:139-45.  
多田紀夫
- 72) Nakajima, K, Saito, T, Tamura, A, Suzuki, M, Nakano T, Tada, N, et al.: Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-1 immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta.* 1993;223:53-71.
- 73) Tada N, Watanabe H, Matsuo N, et al.: Dynamics of postprandial remnant-like lipoprotein particles in serum after loading of diacylglycerols. *Clin Chim Acta.* 2001;311(2):109-17.
- 74) Tada N, Yoshida H: Diacylglycerol on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(1):29-33.
- 75) Tada N: Physiological actions of diacylglycerol outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:145-149.
- 76) Bierman EL: Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:647-656.
- 77) Ai M, Tanaka A, Ogita K, et al.: Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1628-1632.
- 78) Mero N, Malmstrom R, Steiner G, Taskinen MR, Syvanne M: Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000;150:167-77.
- 79) Tada N, Shoji K, Takeshita M, et al.: Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1-2):87-94.
- 80) Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Tada N: Implications of decreased serum adiponectin for type IIb hyperlipidaemia and increased cholesterol levels of very-low-density lipoprotein in type II diabetic patients. *Clin Sci.* 2005;109:297-302.
- 81) Yoshida H, Sasaki K, Namiki Y, Sato N, Tada N: Edaravone, a novel radical scavenger, inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) and reverses oxidized LDL-mediated reduction in the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Atherosclerosis.* 2005;179:97-102.
- 82) Yoshida H, Yanai H, Shoda T, Furutani N, Sato N, Tada N: Effects of Simvastatin 20 mg/d on Serum Lipid Profiles in Japanese Hyperlipidemic

- 88) Haraguchi G, Kobayashi Y, Brown LB, Tanaka A, et al.: PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  Activators Suppress the Monocyte-Macrophage Apolipoprotein B48 Receptor. *J Lipid Res.* 2003;44:1224-1231.
- 89) Kawakami A, Tanaka A, et al.: remnant lipoprotein-induced smooth muscle cell proliferation involves EG receptor transactivation. *Circulation.* 2003;108:2679-2688.
- 90) Kato T, Tanaka A: Impact of postprandial Remnant lipoproteins on coronary artery disease. *Vascular Disease Prevention*. 2004;65-68.
- 91) Kawakami A, Tani M, Chiba T, Yui K, Shinozaki S, Nakajima K, Tanaka A, Shimokado K, Yoshida M: Pitavastatin inhibits Remnant Lipoprotein-Induced macrophage Foam Cell Formation Through Apo B48 Receptor-dependent Mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1-6.
- 92) Nakajima K, Nakano T, Tanaka A: The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects between oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta.* (in press) 山下静也
- 93) Ishigami M, Yamashita S, Sakai N, Hirano K-i, Hiraoka H, Nakamura T, Matsuzawa Y: Atorvastatin markedly improves type III hyperlipoproteinemia in association with reduction of both exogenous and endogenous apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):359-366.
- 94) N.Sakai, T.Sugimoto, K.Tsujii,H.Hiraoka, T.Nakamura, S.Yamashita, Y.Masuda, A.Ikeda, T.Okuno, Y.Uchida: Fasting serum apolipoprotein (apo) B-48 levels measured by novel ELISA are a simple and useful marker for postprandial hyperlipidemia and predict coronary heart disease (CHD). *Circulation.* 2004;110(17,Supple.3):183.
- 95) 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.* 2005;51:578-585.
- 96) 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.* 2005;25:578-584.
- 97) Chan DC, Watts GF, Ng TWK, et al.: Apolipoprotein B-100 kinetics and static plasma indices of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight men. *Clin Biochem.* 2005;38:806-812.
- 98) Hirano K, Ikegami C, Tsujii K, et al.: Probucol enhances the expression of human scavenger receptor class B type I, possibly through a species-specific fashion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2422-2427.
- 99) 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) 池脇克則
- 100) Ikewaki K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S: Effect of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammation markers in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2003;(Suppl.4):161.
- 101) Katsunori Ikewaki, Kenji Noma, Jun-ichiro Tohyama, Toshimi Kido, Seibu Mochizuki: Effects of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypertriglyceridemia - a nuclear magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology.* 2005;101(3):441-7.
- 102) 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 nucleotides deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal

108) Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger B, Trenkwalder E, Schweer H, Kronenberg F, Koenig P, Dieplinger H: Delayed In Vivo Catabolism of Intermediate-Density Lipoprotein and Low-Density Lipoprotein in Hemodialysis Patients as Potential Cause of Premature Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2615-22.

橋本洋一郎

109) Hashimoto Y, Terasaki T, Yonehara T, Tokunaga M, Hirano T, Uchino M: Critical pathway and hospital-hospital cooperation in acute stroke –reduction of the length of hospital stay-. *Interventional Neuroradiology.* 2000;6(Suppl.1):251-255.

米原敏郎

なし

比江島欣慎

なし

寺田信幸

110) Hiroyuki Yamada, Yoshikazu Yoshida, Nobuyuki Terada: Blood Cell Counter in Gravity-Driven Microchannel. *Japanese Journal of Applied Physics.* 2005;44:8739-8741.

## 2. 学会発表

久木山清貴

1) Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Kawano H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K: High Plasma levels of secretory Type II phospholipase A2 are a risk of macrovascular dysfunction and complication in impaired glucose tolerance. 第 67 回日本循環器学会総会、福岡、2003

2) Sugiyama S, Nakamura S, Kugiyama K: Characterization of vascular smooth muscle progenitor cells in circulating human peripheral blood; potential origin of intimal smooth muscle cells in vascular lesions and involvement in vascular inflammation. *American Heart Association, Orland, 2003.*

3) Watanabe K, Sugiyama S, Honda O, Fukushima H, Koga H, Kugiyama K: Statins improve vulnerability of atheromatous plaques without regression in patients with coronary artery disease. *American Heart Association, Orland, 2003.*

4) Nakamura K, Sata M, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Targeted disruption of angiotensin-converting enzyme 2 results in spontaneous heart failure. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

5) Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Ichigi Y, Mende A, Kugiyama K: Increase In Circulating Levels Of Adiponectin By Statin And Fibrate In Patients With Coronary Artery Disease. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

6) Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Ichigi Y, Kugiyama K: Remnant hyperlipoproteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

7) Sugiyama S, Koga H, Kugiyama K, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H: Plasma ve-cadherin-positive microparticles as a novel quantitative marker of endothelial- dysfunction and atherosclerosis. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

8) Nakamura K, Sata M, Iwata H, Sakai Y, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Direct injection of synthetic prostaglandin i2 agonist stimulates expression of endogenous growth factors and inhibits cardiac remodeling after myocardial infarction. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

9) Nakamura K, Sata M, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Adipose tissues contain side population (sp) cells. 第 69 回日本循環器学会総会、横浜、2005

10) Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, Kawabata K, Mende A,

- Yoshida H, Kugiyama K: Increase in circulating levels of adiponectin by statin and fibrate in patients with coronary artery disease. American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans, 2004.11.7-10.
- 15) Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, Kawabata K, Mende A, Yoshida H, Kugiyama K: Increase in ambulatory pulse pressure is a strong risk of coronary endothelial vasomotor dysfunction irrespective of hypertension. American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans, 2004.11.7-10.
- 16) Nakamura T, Kitta Y, Takano H, Umetani K, Kodama Y, Kawabata K, Obata J, Mende A, Kugiyama K: High Serum Levels of Remnant Lipoproteins Predict Ischemic Stroke in Metabolic Syndrome. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 17) Takano H, Kodama Y, Kitta Y, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K: Low Transcardiac Uptake of Adiponectin is an Independent Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction in Human Large and Resistance Coronary Arteries. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 18) Kitta Y, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K: Low Adiponectin Levels Predict Late In-Stent Restenosis after Stenting in Native Coronary Arteries. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 19) Fujioka D, Saitoh Y, Kawabata K, Kobayashi T, Kugiyama K: Expression of Adiponectin Receptors in Normal and Infarcted Hearts and Their Role in Suppressive Effect of Adiponectin on Endothelin-induced Cellular Hypertrophy in Cultured Cardiomyocytes. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 20) Sahara M, Nakamura K, Sata M: Bone Marrow-Derived Cells Do Not Contribute Appreciable to the Pulmonary Arterial Remodeling Associated with Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 21) Iwata H, Nakamura K, Sakai Y, Takamoto S, Sata S: Local Delivery of Slow-releasing Synthetic Prostaglandin I<sub>2</sub> Agonist Augments Collateral Growth in Swine Chronic Cardiac Ischemia Model. American Heart Association, Dallas, 2005.
- 22) Fujioka D, Kawabata K, Saitoh Y, Kobayashi T, Iwaoka M, Nakamura T, Abe M, Mende A, Kodama Y, Kitta Y, Obata J, Takano H, Umetani K, Kugiyama K: Role of Adiponectin Receptors in Endothelin-induced Cellular Hypertrophy in Cultured Cardiomyocytes and Their Expression in Infarcted Heart. The 70<sup>th</sup> Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, 2006.3.24-26.
- 23) Kodama Y, Takano H, Nakamura T, Umetani K, Kitta Y, Obata J, Kawabata K, Mende A, Kugiyama K: Suppression of Interleukin-8 Levels in Coronary Circulation after Atorvastatin is Associated with Improvement of Ventricular Function after Acute Myocardial Infarction. The 70<sup>th</sup> Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, 2006.3.24-26.
- 24) Takano H, Kodama Y, Kitta Y, Umetani K, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Mende A, Abe M, Iwaoka M, Kugiyama K: Low Transcardiac Uptake of Adiponectin is an Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Human Large and Resistance Coronary Arteries. The 70<sup>th</sup> Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, 2006.3.24-26.
- 25) Mende A, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Umetani K, Fujioka D, Kobayashi T, Saitoh Y, Abe M, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kugiyama K: Decrease in Transcardiac Gradient of Plasma VEGF Levels is Associated with an Impaired Coronary Blood Flow Response in Humans. The

北 徹

30) Hayashida K et al: Serum soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (soluble LOX-1) is a novel and independent marker for acute coronary syndrome. American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, 2003.11.11.

31) Noriaki Kume, Kazutaka Hayashida, Toru Kita: Oxidized LDL receptors in atherosclerotic vascular diseases. 第 68 回日本循環器学会シンポジウム、Molecular mechanism of atherosclerosis. 東京、2004.3.28.

32) Noriaki Kume, Toru Kita: Oxidized LDL receptors and atherogenesis. 13<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting, Workshop, トロント, 2004.6.1.

33) Noriaki Kume, Toru Kita: Pathophysiology of LOX-1 and its relation to atherosclerotic plaque rupture. 第 36 回日本動脈硬化学会、Forum 2, Plaque instability: From molecular mechanisms to clinical applications. 福岡、2004.7.24.

34) Kume N, Inui-Hayashida A, Lin S, Hayashida K, Toyohara M, Mukai E, Kita T: Soluble oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) in acute coronary syndrome-enhanced shedding by thrombin and metalloproteinases. 北米血管生物学学会(NABVO)ミニシンポジウム、シカゴ、2005.6.16-19.

35) Kume N, Kita T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) in atherosclerotic plaque rupture. 日韓合同血管生物学シンポジウム、春川、2005.8.11-12.

36) Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T: Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) is a more sensitive and specific marker for acute coronary syndrome than troponin T and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP). American Heart Association, Dallas, 2005.11.11-13.

37) Aramaki Y, Kume N, Mitsuoka H, Mukai E, Toyohara M, Inagaki N, Kita T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) as a novel receptor for remnant-like lipoprotein particles

(RLPs) in vascular smooth muscle cells. 米国心臓病学会 (ACC)、アトランタ、2006.3.11-13. 松澤佑次

38) Matsuzawa Y: Association of Hypoadiponectinemia with Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. 第 69 回日本循環器学会総会

39) Matsuzawa Y: Impact of hypoadiponectinemia on left ventricular remodeling after successful primary coronary intervention for acute myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会

齋藤 康

なし

今泉 勉

40) Adachi H, Tsuruta M, Imaizumi T: Association of plasma remnant-like particle cholesterol with insulin resistance in a Japanese general population. The American Heart Association's 73th Scientific Sessions, New Orleans, 2000.

41) Satoh A, Adachi H, Hiratsuka A, Enomoto M, Hirai Y, Imaizumi T: Association of plasma remnant-like particle cholesterol with insulin resistance in a Japanese general population. The 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, São Paulo, 2004.

横山光宏

なし

代田浩之

42) 久米淳美、宮崎哲朗、代田浩之: Effect of fenofibrate on the expression of inflammatory cytokine measured by protein array system in patients with CAD. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2005.3.

多田紀夫

43) Yoshida H, Sato N, Tada N: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors enhance HDL-mediated cholesterol efflux from macrophages in part through ABCA1 pathway. XV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism



mechanism. The 68<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2004.3.27-29.

49) Kawakami A, Nagai M, Tanaka A, Nakajima k, Shimokado K, Yoshida M: Pitavastatin inhibits remnant lipoprotein-induced macrophage foam cell formation via apo B48 receptor-dependent mechanism. The 68<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2004.3.27-29.

山下 静也

50) Yamashita S, Sugimoto T, Tsujii K, et al: Fasting serum apolipoprotein B-48 level measured by novel ELISA is a good marker of postprandial hyperlipidemia and predicts coronary heart disease. 12<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease, Van Couver, 2005.7.

51) Yamashita S, Sugimoto T, Tsujii K, et al: Accumulation of chylomicron remnants in diabetic patients in relation to coronary heart disease (CHD) --- Analysis by a novel ELISA for apo B-48 ---. 12<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease, Van Couver, 2005.7.

池脇 克則

52) Katsunori Ikewaki, Jun-ichiro Tohyama, Toshimi Kido, Seibu Mochizuki: Abnormal in vivo metabolism of apoB-100 and HDL apolipoproteins in type III hyper- lipidemia. The 68th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2004.3.27.

橋本 洋一郎

なし

米原 敏郎

なし

比江島 欣慎

なし

寺田 信幸

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特記すべきことなし。

## 資料1

### レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査用紙

---

レムナント検査の実施状況に関するアンケート調査票（選択された項目の□をマークして下さい）

1. 先生が高脂血症の治療管理指標として行なわれている検査項目はどれですか？複数回答が可能です。：

総コレステロール、中性脂肪、LDL-C（計算法含む）、HDL-C、アポリポ蛋白（A-I、A-II、B、C-II、C-III、E）、βリポ蛋白、リポ蛋白分画、コレステロール分画、リポ蛋白分画精密測定（ミッドバンド）、LCAT、Lp(a)精密測定、レムナント様リポ蛋白(Remnant-like lipoprotein)-コレステロール(RLP-C)、LPL 精密測定

2. レムナントリポ蛋白が動脈硬化の強いリスクであることをご存じですか？

知っている、知らない

3. レムナントリポ蛋白を反映する血液検査を行っていますか？

行っている、行っていない

4. 質問3でレムナントの検査を「行っていない」の回答を選択された先生のみお答えください。先生が、レムナント検査を行わない理由は次のどれでしょうか？複数回答が可能です。：

測定意義が不明、エビデンスの不足、検査結果が直ぐ出ない、治療で低下し難い、レセプト等に関する保険上の縛りが多い

以下の5～9の質問は質問3で「レムナントリポ蛋白検査を行っている」を選択された先生のみお答えください。

5. 先生が高脂血症の治療管理上、レムナントリポ蛋白を反映する検査（以下、レムナント検査）として主に行なわれる検査項目はどれですか？複数回答が可能です。：

レムナント様リポ蛋白(Remnant-like lipoprotein)-コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白分画、リポ蛋白分画精密測定（ミッドバンド）、LPL 精密測定、特に決めていない

6. 先生がレムナント検査を行う場合、対象とする疾患の主なものは何でしょうか？複数回答が可能です。：

糖尿病、虚血性心疾患、脳血管障害、肥満、高血圧、マルチプルリスクファクター症候群（またはメタボリックシンドローム）

7. 先生が、同一例の受診者に対し、高脂血症及びリポ蛋白代謝異常の診断、治療管理の指標としてレムナント検査またはその他の脂質検査をそれぞれ実施される時期及び頻度についてお答えください。複数回答が可能です。：

レムナント検査について

実施時期は？—外来時、入院時、専門ドック、二次検診、

頻度は？ —1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、半年に1回、  
1年に1回、特に決めていない

その他の脂質検査について

実施時期は？—外来、入院時、専門ドック、二次検診

頻度は？ —1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、半年に1回、  
1年に1回、特に決めていない

8. 先生が、高レムナントリポ蛋白血症に対する治療として、食餌・運動療法と組合わせて投与されている治療薬についてお答えください：

(1) LDL-C 高値および中性脂肪高値の症例

スタチン、フィブラート、EPA、ニコチン酸、プロブコール、イオン交換薬、LDL アフェレーシス、何も投与しない

(2) LDL-C 高値および中性脂肪正常範囲の症例

スタチン、フィブラート、EPA、ニコチン酸、プロブコール、イオン交換薬、LDL アフェレーシス、何も投与しない

(3) LDL-C 正常範囲および中性脂肪高値の症例

スタチン、フィブラート、EPA、ニコチン酸、プロブコール、イオン交換薬、LDL アフェレーシス、何も投与しない

(4) LDL-C 正常範囲および中性脂肪正常範囲の症例

スタチン、フィブラート、EPA、ニコチン酸、プロブコール、イオン交換薬、LDL アフェレーシス、何も投与しない

循環器学会、             糖尿病学会、             動脈硬化学会

## 資料2

### レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査結果

#### レムナントリポ蛋白検査実施状況に関するアンケート調査結果

アンケート回収率 750/1920 39.0%

##### 1 高脂血症の治療管理指標として行われている検査項目(複数回答)

総コレステロール	701/750	93.5%
中性脂肪	708/750	94.4%
LDL-C	713/750	95.0%
HDL-C	685/750	91.3%
アポリポ蛋白	162/750	21.6%
βリポ蛋白	20/750	2.7%
リポ蛋白分画	79/750	10.5%
コレステロール分画	13/750	1.7%
リポ蛋白分画精密測定	80/750	10.7%
LCAT	10/750	1.3%
Lp(a)精密測定	211/750	28.1%
レムナントリポ様リポ蛋白-コレステロール	168/750	22.4%
LPL精密測定	24/750	3.2%

##### 2 レムナントリポ蛋白が動脈硬化の強いリスクであることを知っているか

知っている	637/750	84.9%
知らない	111/750	14.8%

##### 3 レムナントリポ蛋白を反映する血液検査を行っているか

行っている	236/750	31.5%
行っていない	513/750	68.4%
(2で強いリスクがあることを「知っている」と回答した場合)		
行っている	236/637	37.0%
行っていない	401/637	63.0%

##### 4 3で検査を「行っていない」と回答した場合、その理由(複数回答)

測定意義が不明	182/513	35.5%
エビデンスの不足	167/513	32.6%
検査結果が直ぐ出ない	189/513	36.8%
治療で低下し難い	47/513	9.2%
レセプト等に関する保険上の縛りが多い	272/513	53.0%

以下の質問は3で「レムナントリポ蛋白検査を行っている」と回答した場合のみ

##### 5 高脂血症の治療管理上、レムナントリポ蛋白を反映する検査として主に行っている検査項目(複数回答)

レムナント様リポ蛋白-コレステロール	203/236	86.0%
リポ蛋白分画	49/236	20.8%
リポ蛋白分画精密測定	75/236	31.8%
LPL精密測定	16/236	6.8%
特に決めていない	3/236	1.3%

##### 6 レムナント検査を行う場合、対象とする主な疾患(複数回答)

糖尿病	186/236	78.8%
虚血性心疾患	172/236	72.9%
脳血管障害	54/236	22.9%
肥満	99/236	41.9%
高血圧	36/236	15.3%
マルチプルリスクファクター症候群	181/236	76.7%