

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用

平成17年度総括・分担研究報告書

主任研究者 北 徹

平成18年3月

1. 研究者構成

目次

- I 研究者構成
- II 総括研究報告書
 - 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 北 徹
- III 分担研究報告書
 - 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センター 横出正之
 - 2. 住友病院 松澤佑次
 - 3. 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 齋藤 康
 - 4. 山口大学医学部循環病態内科学 松崎益徳
 - 5. 国際医療福祉大学 佐々木 淳
 - 6. 福岡大学 スポーツ科学部 田中宏暁
 - 7. 滋賀医科大学福祉保健医学 上島弘嗣
 - 8. 京都大学大学院医学研究科糖尿病栄養内科学 稲垣暢也
 - 9. 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 鄭 忠和
 - 10. 杏林大学医学部高齢医学 鳥羽研二
 - 11. 東京通信病院 宮崎 滋
 - 12. 国立循環器病センター心臓内科・内科系集中治療科 宮崎俊一
 - 13. 筑波大学人間総合科学研究科 田中喜代次
 - 14. 筑波大学人間総合科学研究科 大藏倫博
 - 15. 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 秋下雅弘
 - 16. 京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部 田中 誠
 - 17. 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 船橋 徹
 - 18. 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 久米典昭
 - 19. 京都大学大学院医学研究科加齢医学 荒井秀典
 - 20. 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 堀内久徳
- IV 研究成果の刊行に関する一覧表
- V 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための新たな診断システムの構築とその臨床応用

班員構成

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 循環器病態学	教授
分担研究者	横出正之	京都大学医学部附属病院 探索医療センター	教授
分担研究者	松澤佑次	住友病院	院長
分担研究者	齋藤 康	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学	教授
分担研究者	松崎益徳	山口大学医学部・循環病態内科学	教授
分担研究者	佐々木淳	国際医療福祉大学	教授
分担研究者	田中宏暁	福岡大学 スポーツ科学部	教授
分担研究者	上島弘嗣	滋賀医科大学 福祉保健医学	教授
分担研究者	稲垣暢也	京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学	教授
分担研究者	鄭 忠和	鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学	教授
分担研究者	鳥羽研二	杏林大学医学部 高齢医学	教授
分担研究者	宮崎 滋	東京通信病院	内科部長
分担研究者	宮崎俊一	国立循環器病センター 心臓内科・内科系集中治療科	医長
分担研究者	田中喜代次	筑波大学 人間総合科学研究科	教授
分担研究者	大藏倫博	筑波大学 人間総合科学研究科	講師
分担研究者	秋下雅弘	東京大学大学院医学系研究科 加齢医学	助教授
分担研究者	田中 誠	京都大学医学部附属病院 地域ネットワーク医療部	助教授
分担研究者	船橋 徹	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	講師
分担研究者	久米典昭	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	講師
分担研究者	荒井秀典	京都大学大学院医学研究科 加齢医学	講師
分担研究者	堀内久徳	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	講師

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業)

総括研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

主任研究者 名前 北 徹 所属 京都大学大学院医学研究科

研究要旨:2005年4月に新たに作成されたメタボリックシンドロームの診断基準により、一般住民コホートをを用いてメタボリックシンドローム患者の頻度を調査するとともに、また、その対策として最も重要な運動・食事療法により、どのくらい体重・ウエスト周囲径を減らせば、脂質データ、血糖値、血圧が改善し、どの程度合併症の進行が抑制できるかを検討する。この調査研究により日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは心血管イベント発症リスクが増加する疾患として注目を集めている。しかし、我が国における頻度や運動療法等による血清脂質値の改善効果など、不明な点が多く、早急に解明しなければならない問題が多い。

欧米ではメタボリックシンドロームの心血管イベントに関するハイリスクグループとしての地位が確定的なものとなっている。すなわち、メタボリックシンドロームの患者はそれ以外の患者に比べて、心血管イベントのリスクが約3倍高いといわれている。従って、我が国においてもメタボリックシンドローム患者の出現頻度を明らかにし、心血管イベントのリスクを明らかにする必要がある。また、現在診断基準として用いられているウエスト周囲径に代わる客観的指標としてインピーダンス法による内臓脂肪蓄積の評価を行う。さらにメタボリックシンドローム患者を対象に食事療法・運動療法がいかに臨床検査データを改善し、その合併症である動脈硬化症の進展を抑

制できるかを検討する。

この研究により、現在の日本におけるメタボリックシンドロームの頻度を正確に把握し、ウエスト周囲径に代わる診断項目としてのインピーダンス法の意義を明らかにすることができると考えられる。今後どの程度の運動により、どの程度ウエスト周囲径が減少し、脂質プロファイル、血圧、血糖値が改善するかを示す基礎データとなり、今後の検診や啓蒙活動を行う際の重要な基礎資料となることが期待される。

B. 研究方法

今回日本において新たに作成されたメタボリックシンドロームの診断基準によるメタボリックシンドローム患者の頻度を滋賀県でのコホートにおいて調査するとともに、その対策として運動・食事療法による介入により、どの程度体重・ウエスト周囲径を減らせば、脂質データ、血糖値、血圧が改善し、どの程度合併症の進行が抑制できるかを検討する。アディポネクチン、可溶性LOX-1、small dense LDLなどの動脈硬

化関連マーカーがメタボリックシンドローム患者において対照群と比べ高値を示すかどうかを検討するとともに、運動・食事療法による介入によりこれらのマーカーがどのように変化するかどうかをも検討する。この検討によりハイリスク患者をいかに拾い上げることができるかを明らかにする。

また、兵庫県のコホートをを用いて、現在メタボリックシンドロームの診断基準のなかで必須項目となっているウエスト周囲径に将来代わりうる内臓肥満の診断項目としてインピーダンス法による内臓肥満の評価を行うことにより、インピーダンス法が内臓肥満の指標として使用しうるかどうかにつき検討する。

筑波大学、福岡大学では主に肥満者を対象に運動療法・食事療法による介入を行い、メタボリックシンドロームの中の診断項目がどの程度改善するかを検討する。

さらには京都、東京、千葉、筑波、大阪、山口、福岡、大分、鹿児島における医療機関において介入を行う。これらのデータを解析することにより日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。本研究計画「メタボリックシンドローム患者に対する運動療法、食事療法による介入により危険因子をいかに減らせるか」は、2006年3月京都大学医の倫理委員会の承認を得た。自由意志に基づくインフォームドコンセントにより同意を得た者を対象に調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。本研究は、ヘルシンキ宣言に乗っ取って、また、個人情報保護法を遵守し、行われる。情報は、個人が特定されない形

で保管され、研究報告に際しても、個人が特定されない形で行われる。

C. 研究結果：

メタボリックシンドロームの一般住民における頻度については、滋賀県草津市、信楽町におけるコホート調査により、その頻度を明らかにした。また、ウエスト周囲径及びBMIとCTによる内臓脂肪面積との相関についても明らかにした。さらにあh厚生科研費による研究である、西暦2000年の日本人の血清脂質調査の結果をメタボリックシンドロームの観点よりまとめた。メタボリックシンドロームの頻度は男性12.1%、女性1.7%、全体で7.8%であった。メタボリックシンドロームの頻度は男性において顕著に多かった。また、男性においては内臓肥満と診断される人が約半数に達した。高脂血症、高血圧、耐糖能異常いずれも男性においてその頻度が高かった。男性においては30歳代から増加し始め40歳代以降の頻度はほぼ同程度であった。女性においては閉経前に診断基準を満たす人はほとんどおらず、閉経後に診断される人がほとんどであった。ウエスト周囲径が基準以上の人とそうでない人を比較すると男女ともにBMI、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール、HbA1cいずれにおいても基準以上の人のほうが有意に高値を示した。HDLコレステロールについては男女ともに内臓肥満群において有意に低値を示した。インスリンについては男性では内臓肥満群で有意に高値を示した。このように、メタボリックシンドロームの新診断基準による頻度は男性における陽性率が女性に比べ顕著に高いことを報告した。船橋らは兵庫県

尼崎市の市役所の職員健診においてメタボリックシンドロームの診断のための必須項目となっているウエスト周囲径と腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪の評価との相関を検討し、男性 85cm、女性 90cm 以上という内臓肥満の基準に代わるべき指標となるかについての検討を行った。腹部インピーダンス法による内臓脂肪量は CT スキャンによる内臓脂肪量と $r=0.88$ と極めて良好な相関を示した。これはウエスト周囲径 ($r=0.77$)、BMI ($r=0.62$) より相関性が高かった。

メタボリックシンドロームに対する運動療法、食事療法による介入については筑波大学、福岡大学においてすでにその成果がみられている。すなわち、1日30分以上の歩行あるいはステップ体操に筋肉トレーニングを加えて運動プログラムに加え、男性 1600 カロリー、女性 1200 カロリーという食事療法を行うことにより、体重を平均 8% 減少させ、それに伴い、ウエスト周囲径、血圧、高脂血症、耐糖能異常などの改善を認めている。筑波大学大蔵らによれば男性 51 名中 44 名が、女性 456 名中 426 名がすべての減量プログラムを遂行し、男性の平均体重は 82.0 ± 14.1 kg から 71.6 ± 9.1 kg へと -8.5 kg 有意に減少した。女性は、 66.6 ± 9.3 kg から 58.6 ± 8.6 kg へと -7.8 kg 有意に減少した。男性および女性のメタボリックシンドローム危険因子は減量によって大幅に改善した。これらに伴って、同危険因子の保有率も男女ともに大幅に低下した。

減量前にメタボリックシンドロームを有していた男性は、51 名中 16 名 (31%) であったのに対し、減量後は 44 名中 5 名 (11%) と減少した。また、減量前にメタ

ボリックシンドロームを有していた女性は、456 名中 67 名 (15%) であったのに対し、減量後は 426 名中 8 名 (2%) と大幅に減少した。腹囲とメタボリックシンドローム危険因子との関連を検討したところ、減量前、減量後および減量による変化量のいずれにおいても、有意な関連を示すことがわかった。また、福岡大学の田中らはメタボリックシンドロームの診断基準を満たす 66 歳から 86 歳の高齢者 26 名に対し、12 週間の運動トレーニングプログラムを施行した。この結果、間欠式多段階漸増運動負荷試験で測定した乳酸閾値強度は有意に向上した (4.0 ± 0.9 vs 4.7 ± 1.1 METs)。また、BMI は有意に低下した (27.8 vs 27.5 kg/m²)。また、メタボリックシンドローム診断基準の内 1 項目以上の改善がみられた者は 16 名 (全対象者の 62%) であった。さらに、140 分以上の運動時間を確保できていた 12 名に関しては、内 10 名 (約 80%) の対象者に改善効果が認められた。

D. 考察

以上より我が国のメタボリックシンドロームに関する新しい診断基準を用いた頻度が明らかになった。またメタボリックシンドローム患者に対し、食事、運動療法の有効性に関するデータはこれまでのところほとんどなかったが、本研究結果により運動・食事療法を併用することによる効果が実証されつつある。また、メタボリックシンドロームの診断に関わる腹囲についてもよりよい評価法を目指した研究も進んでいる。来年度以降には運動・食事療法に関する介入プロトコールが京大医の倫理委員会で承認されたため、そのプロトコールを用

いた大規模試験を開始する。

E. 結論

今回私どもは日本における新しい診断基準を用いて日本人におけるメタボリックシンドロームの頻度を明らかにした。また、現在必須の診断項目となっている腹囲に代わる新たな診断マーカーの開発を進めている。さらにはメタボリックシンドローム患者に対して運動・食事による介入を行い、危険因子がどの程度減少するかを検証する。本研究を実施し、食事療法、運動療法を基盤にした日本人メタボリックシンドローム治療法に関して基本指針を提供する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1 Zhuge X, Kataoka H, Tanaka M, Murayama T, Kawamoto T, Sano H, Togi K, Yamauchi R, Xu Y, Nishikawa S-I, Kita T, Ueda Y, Yokode M: Expression of the novel Snai-related zinc-finger transcription factor gene Smuc during mouse development. *Int J Mol Med*. 15(6):945-948, 2005

2 Takahashi T, Abe H, Arai H, Matsubara T, Nagai K, Matsuura M, Iehara N, Yokode M, Nishikawa S, Kita T, and Doi T: Activation of STAT3/Smad1 is a key signaling pathway for progression to glomerulosclerosis in experimental glomerulonephritis. *J Biol Chem* 280:7100-7106, 2005.

3 Nagai K, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Kanamori H, Iehara N, Fukatsu A, Yanagita M, Nakano T, Ishimoto Y, Kita T, Doi T, and Arai H. Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 68(2):552-561,2005

4 Zhuge X, Murayama T, Arai H, Yamauchi R, Tanaka M, Shimaoka T, Yonehara S, Kume N, Yokode M, Kita T: CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 331(4):1295-1300, 2005

5 Tanaka M, Arai H, Liu N, Nogaki F, Nomura K, Kasuno K, Oida E, Kita T, and Ono T: Role of coagulation factor Xa and protease-activated receptor 2 in human mesangial cell proliferation. *Kidney Int*.67(6):2123-2133,2005

6 Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, and Kita T: Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000. *J Arteriosclerosis Thrombosis*.12(2):98-106,2005

- 7 Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Egashira T, Hattori H, Shirahashi N, and Kita T: Polymorphisms in Four Genes Related to Triglyceride and HDL-cholesterol Levels in the General Japanese Population in 2000. *J Atheroscler Thromb.*12(5):240-250,2005
- 8 Wada T, Ishine M, Sakagami T, Kita T, Okumiya, K, Mizuno K, TA Rambo, Matsubayashi K: Depression, activities of daily living, and quality of community-dwelling Elderly in three Asian countries: Indonesia, Vietnam, and Japan. *Arch Gerontol Geriatr.*41(3):271-280,2005
- 9 Furukawa Y, Tamura T, Toma M, Abe M, Saito N, Ehara N, Taniguchi R, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T: Sirolimus-Eluting Stent for In-Stent Restenosis of Left Main Coronary Artery in Takayasu Arteritis. *Circ J* 69: 752-755, 2005
- 10 Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kanao S, Saga T, Harada M, Ohba M, Hosokawa R, Kimura T, Kita T, Togashi K. : Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. : *Am J Roentgenol.* 185(1):110-5,2005
- 11 Mamede M, Tadamura E, Hosokawa R, Ohba M, Kubo S, Yamamuro M, Kimura T, Kita T, Saga T, Togashi K. : Comparison of myocardial blood flow induced by adenosine triphosphate and dipyridamole in patients with coronary artery disease : *Ann Nucl Med* : Dec;19(8):711-7,2005
- 12 Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T.: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis: *Circulation.*112(6):812-8,2005
- 13 Hosokawa R, Nohara R, Hirai T, Fujibayashi Y, Fujita M, Kambara N, Ohba M, Tadamura E, Kimura T, Kita T.: Myocardial metabolism of 123I-BMIPP under low-dose dobutamine infusion: implications for clinical SPECT imaging of ischemic heart disease.: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 32(1):75-83,2005
- 14 Kanao S, Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kimura T, Kita T, Togashi K.:

- Demonstration of cardiac involvement of sarcoidosis by contrast-enhanced multislice computed tomography and delayed-enhanced magnetic resonance imaging.: *J Comput Assist Tomogr.*: Nov-Dec;29(6):745-8,2005
- 15 Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina T, Ohba M, Hosokawa R, Kimura T, Tamaki N, Komeda M, Kita T, Konishi J.: Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging.: *Radiology.* 234(2):381-90,2005
- 16 Shirakawa R, Higashi T, Kondo H, Yoshioka A, Kita T, Horiuchi H: Purification and functional analysis of a Rab27 effector Munc13-4 using a semi-intact platelet dense-granule secretion assay. *Methods Enzymol.* 403, 778-788,2005
- 17 Kanematsu S, Nakamura T, Yamashita M, Magruffov A, Kita T, Tamaki H, Tamura Y, Iguchi F, Kim TS, Kishimoto M, Omori K, Ito J: Destiny of autologous bone marrow-derived stromal cells implanted in the vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 114(12):907-912, 2005
- 18 Makiyama T, Akao M, Tsuji K, Doi T, Ohno S, Takenaka K, Kobori A, Ninomiya T, Yoshida H, Takano M, Makita N, Yanagisawa F, Higashi Y, Takeyama Y, Kita T, Horie M: High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 46(11):2100-2106, 2005
- 19 Nogaki F, Oida E, Kamata T, Kobayashi I, Nomura K, Suyama K, Tahara S, Ono T, Miyawaki S, Serikawa T, Yoshida H, Kita T, Muso E: Chromosomal mapping of hyperserum IgA and glomerular IgA deposition in a high IgA (HIGA) strain of DdY mice. *Kidney Int.* 68(6):2517-2525, 2005
- 20 Okabe TA, Kishimoto C, Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T: Effects of late administration of immunoglobulin on experimental atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J.* 69(12):1543-1546.
- 21 Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H; J-LIT Study Group: The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. *Hypertens Res.*(11):879-887, 2005

- 22 Nomura I, Kato N, Kita T, Takechi H: Mechanism of impairment of long-term potentiation by amyloid beta is independent of NMDA receptors or voltage-dependent calcium channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neurosci Lett.* 391(1-2):1-6, 2005
- 23 Saito N, Kimura T, Odashiro K, Toma M, Nobuyoshi M, Ueno K, Kita T, Inoue K: Feasibility of the Inoue single-branched stent-graft implantation for thoracic aortic aneurysm or dissection involving the left subclavian artery: short- to medium-term results in 17 patients. *J Vasc Surg.* 41(2):206-212, 2005
- 24 Roriz-Cruz M, Rosset I, Ishine M, Sakagami T, Roriz JS, Chiez A, Partezani-Rodrigues R, De Souza AC, Kita T, Matsubayashi K: Age, social stratum, and obesity in latin america: similarities in the inequalities for older people. *J Am Geriatr Soc.* 54(3):559-560, 2006
- 25 Matsubara T, Abe H, Arai H, Nagai K, Mima A, Kanamori H, Sumi E, Takahashi T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T: Expression of Smad1 is directly associated with mesangial matrix expansion in rat diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 86(4):357-368, 2006
- 26 Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Wada H, Kawase Y, Matsumori A, Nishio R, Kita T, Hasegawa K: Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo. *Circulation.* 113(5):679-690, 2006
- 27 Eto H, Miyata M, Kume N, Minami M, Itabe H, Orihara K, Hamasaki S, Biro S, Otsuji Y, Kita T, Tei C: Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 341(2):591-598, 2006
- 28 Gohma H, Kuramoto T, Kuwamura M, Okajima R, Tanimoto N, Yamasaki K, Nakanishi S, Kitada K, Makiyama T, Akao M, Kita T, Sasa M, Serikawa T: WTC deafness Kyoto (dfk): a rat model for extensive investigations of Kcnq1 functions. *Physiol Genomics.* 24(3):198-206, 2006
- 29 Yanagita M, Okuda T, Endo S, Tanaka M, Takahashi K, Sugiyama F, Kunita S, Takahashi S, Fukatsu A, Yanagisawa M, Kita T, Sakurai T: Uterine sensitization-associated gene-1

(USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury. J Clin Invest. 116(1):70-79, 2006

30 Matsumoto-Ida M, Takimoto Y, Aoyama T, Akao M, Takeda T, Kita T: Activation of TGF-beta1-TAK1-p38 MAPK pathway in spared cardiomyocytes is involved in left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 290(2):H709-715, 2006

31 Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, Tanaka M, Yonemoto S, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. Nephron Clin Pract. 102(1):c35-42, 2006

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. メタボリックシンドロームと動脈硬化
北徹(京都大学 大学院循環器内科学)
日本痛風・核酸代謝学会総会第 39 回プログラム抄録集 Page19(2006.01)

2. アスピリン服用のコラーゲン刺激による凝集に与える影響 血小板凝集と全血凝集指標の比較解析

堀内久徳(京都大学 大学院医学研究科循環器内科), 谷口良司, 近藤博和, 川戸充徳, 田淵新, 北徹

日本血栓止血学会誌(0915-7441)16 巻 5 号 Page551(2005.10)

3. Rab27-Munc13-4 を介した血小板濃染顆粒放出メカニズムの分子的解明

近藤博和(京都大学 大学院医学研究科循環器内科), 白川龍太郎, 東智仁, 川戸充徳, 北徹, 堀内久徳

日本血栓止血学会誌(0915-7441)16 巻 5 号 Page531(2005.10)

4. 心カテ後の造影剤起因性腎症の発生頻度とその予測因子の同定

阿部充(京都大学 医学部循環器内科), 木村剛, 中川義久, 古川裕, 当麻正直, 田村俊寛, 谷口良司, 北徹

日本冠疾患学会雑誌(1341-7703)11 巻 4 号 Page305(2005.11)

5. 冠動脈血行再建後長期予後における軽度腎機能障害の影響

谷口良司(京都大学医学部附属病院 循環器内科), 古川裕, 江原夏彦, 春名克純, 西山慶, 静田聡, 中川義久, 北徹, 木村剛

日本冠疾患学会雑誌(1341-7703)11 巻 4 号 Page304(2005.11)

6. アスピリン服用健常人の血小板,全血凝集指標の解析 抗血小板療法効果判定法開

発に向けて

堀内久徳(京都大学 大学院医学研究科循環器内科学), 谷口良司, 高橋可奈子, 伊東君枝, 近藤博和, 川戸充徳, 田淵新, 北徹
臨床化学(0370-5633)34 巻 Suppl.2 号
Page207(2005.10)

7. 低 HDL-C 血症は初回冠動脈インターベンション後の心血管イベント発生を増加させる 多数例を対象とした多施設共同研究 中間解析より

春名克純(京都大学 大学院循環器内科学), 谷口良司, 江原夏彦, 西山慶, 静田聡, 古川裕, 中川義久, 木村剛, 北徹
Journal of Cardiology(0914-5087)46 巻 Suppl.I 号 Page329(2005.08)

8. 抗血小板療法効果判定のための血小板凝集能指標の確立

谷口良司(京都大学 大学院循環器内科), 近藤博和, 川戸充徳, 田淵新, 北徹, 堀内久徳
日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集(1347-7099) Page237(2005.07)

9. 西暦 2000 年日本人血清脂質調査サブ解析 内蔵肥満と血清脂質値との関係

荒井秀典(京都大学 大学院医学研究科加齢医学), 北徹
日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集(1347-7099) Page216(2005.07)

10. ヒト SR-BI(CLA-1)はヒトアポ蛋白 AI

含有リポ蛋白のみから選択的コレステロール取り込みに関与する(英語)

上田之彦(京都大学 大学院医学研究科先端領域融合医学研究機構), 小森英寛, 北徹
日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集(1347-7099) Page208(2005.07)

11. ハイリスクな家系を背景とする両室ペーシング+ICD 植え込みを施行した低左室機能例

土井孝浩(京都大学 大学院循環器内科), 静田聡, 西山慶, 西尾由貴子, 田村俊寛, 古川裕, 木村剛, 北徹
Journal of Cardiology(0914-5087)46 巻 Suppl.I 号 Page543(2005.08)

12. 血中心筋 troponin T とその他の生化学指標および予後との関連

西尾由貴子(京都大学医学部附属病院 循環器内科), 佐藤幸人, 北徹, 木村剛
Journal of Cardiology(0914-5087)46 巻 Suppl.I 号 Page475(2005.08)

13. 虚血性心疾患に対する血行再建術後の突然死に関する検討

西山慶(京都大学 循環器内科), 西尾由貴子, 土井孝浩, 静田聡, 木村剛, 北徹
Journal of Cardiology(0914-5087)46 巻 Suppl.I 号 Page235(2005.08)

14. 重症心不全に対する心臓再同期療法と植え込み型除細動器の併用療法について

Author : 静田聡(京都大学医学部附属病院
循環器内科), 土井孝浩, 西尾由貴子, 西山
慶, 春名克純, 小笹寧子, 田村俊寛, 古川裕,
中川義久, 木村剛, 北徹

Journal of Cardiology(0914-5087)46 卷
Suppl.I号 Page212(2005.08)

15. 血管壁プラークの形成と破綻 動脈硬
化プラーク破綻と酸化 LDL・酸化 LDL 受
容体

久米典昭(京都大学 大学院医学研究科循環
器内科学), 北徹

日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集

(1347-7099) Page124(2005.07)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 横出 正之 所属 京大病院探索医療センター探索医療臨床部

研究要旨：加齢は心血管疾患・動脈硬化性疾患における最大の危険因子の一つである。加齢により生ずるさまざまな生理学的・病理学的変化には、成長ホルモンの低下が寄与しているという somatopause 仮説をもとにして、強力な GH 分泌作用を持つ新規ホルモングレリンが高齢者においてどのような機能を持つかを解析した。

A. 研究目的

加齢には成長ホルモン (GH) 分泌・食欲・摂食量の低下を伴う。一方、グレリンホルモンは GH 分泌と食欲を刺激するので、高齢者に見られる GH 分泌と食欲の減少にはグレリン血中濃度の低下が関与している可能性がある。そこでわれわれは、高齢者におけるグレリンの機能解析を目的として本臨床研究を計画した。

B. 研究方法

本研究では、SENIEUR プロトコルに該当し、上部消化管手術の既往がなく、ホルモン投与を受けていない健康高齢者 105 人 (女性 56 人、男性 49 人、平均年齢 73.4 ± 6.3 歳) を被験者とした。彼らの朝食前血漿グレリン濃度と他の各種臨床的パラメーターの解析を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究の計画・実施においては、世界医師会ヘルシンキ宣言や臨床研究に関する倫理指針を遵守し、探索医療センターで独自に策定した各種標準業務手順書に基づいて、GCP レベルの臨床研究を実現した。

C. 研究結果

女性健康高齢者の活性型 (アシル) グレリン血漿濃度は血清 IGF-1 濃度や便通の回数と正の相関を持ち、収縮期血圧と負の相関があった。

また男性健康高齢者では、不活性型 (デスアシル) グレリン濃度と便通の回数に弱い相関が認められた。

D. 考察

以上より、高齢者において活性型グレリンの血中濃度は、加齢とともに変化する GH/IGF-1 の制御、血圧、便通などに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

E. 結論

加齢および他の心血管危険因子に対するグレリンの生理学的意義を解明するために、今後さらなる研究が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: Journal of Endocrinology 誌 188 巻 333-344 頁 2006 年

2. 学会発表

臨床試験における健康高齢者の定義-グレリン血中濃度測定研究より-

第 16 回日本老年医学会近畿地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

急性心筋梗塞症例における血中アディポネクチン濃度と左室リモデリングとの関連

分担研究者 松澤佑次 財団法人住友病院 院長

研究協力者 有田幸生 平岡久豊 財団法人住友病院 循環器科

研究要旨

＜目的＞急性心筋梗塞(AMI)後の心不全の独立した危険因子である左室リモデリングに対するアディポネクチン(AN)血中濃度の意義を検討する。＜方法および結果＞発症 6 時間以内に当院に救急搬送された AMI 症例のうち、緊急カテーテル検査および経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行した症例を対象とした。発症 1 週間以内(early)と発症 6 カ月後(chronic)に安静 99mTc-tetrofosmin 心筋シンチを施行し、quantitative-gated single photon emission tomography (QGS)にて左室拡張末期容量(EDV)および左室駆出率(EF)を計測し、発症 6 カ月後 AN 血中濃度(log-AN)を測定した。Log-AN は chronic / early EDV ratio と有意な逆相関を認めた。多変量解析においても Log-AN は独立して chronic / early EDV ratio と相関を認めた。＜総括＞血中 AN 濃度は急性心筋梗塞症例において独立した左室リモデリング予測因子と考えられた。

A. 研究目的

肥満特に内臓脂肪蓄積は急性心筋梗塞(AMI)等の虚血性心疾患の発症基盤となっている。AN は脂肪組織特異的に分泌される抗動脈硬化作用を有する血漿蛋白で、疫学的に低 AN 血症はAMI発症のリスクであることが報告されている。最近 AN が虚血再灌流時に心筋保護作用を有していることが報告された。今回 AMI 症例において再灌流成功症例において左室リモデリングに及ぼす血中 AN 濃度の影響について検討した。

B. 研究方法

発症 6 時間以内に当院に救急搬送された AMI 症例で緊急カテーテル検査および経皮的冠動脈形成術を施行し、TIMI III が得られた症例 50 例を対象とした。また心筋症、

弁膜症、腎不全症例は除外した。発症 1 週間以内(early)と発症 6 カ月後(chronic)に安静 99mTc-tetrofosmin シンチを施行し、QGS にて左室拡張末期容量(EDV)および左室駆出率(EF)を計測した。腹部 CT にて内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)を測定し、発症 6 カ月後の血中 AN 濃度は ELISA にて測定した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に関する記録、個人情報、担当医師と研究の管理者以外の目にふれることがないように行った。

C. 研究結果

AMI 症例において Log AN は BMI、VFA および SFA と相関を認めなかった。chronic / early EDV ratio と Log AN は有意な逆相関を、peak CK は有意な正相関を認めた。

多変量解析にて Log AN は単独で chronic / early EDV ratio と独立した相関を認めた。

D. 考察

慢性期血中アディポネクチン濃度は心筋梗塞後の左室リモデリングの独立した予測因子と考えられた。

E. 結論

血中アディポネクチン濃度は急性心筋梗塞後の左室リモデリング予測因子で、心筋梗塞後に血中アディポネクチン濃度をあげることが、治療につながる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuzawa Y., White adipose tissue and cardiovascular disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19(4):637-47.

Matsuzawa Y., Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006; 3(1):35-42.

Matsuzawa Y., Metabolic syndrome definition and diagnostic criteria in Japan. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):301.

2. 学会発表 第 70 回 日本循環器学会総会 Impact of hypoadiponectinemia on left ventricular remodeling after successful primary coronary intervention for acute myocardial infarction

H. 知的財産権の出願

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

メタボリックシンドロームの動脈硬化惹起性リポ蛋白に関する研究

分担研究者 齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究要旨 メタボリックシンドロームは、代謝異常が重なることにより、それぞれは軽度であっても冠動脈疾患のハイリスクな病態と考えられる。本病態の特徴として、高トリグリセリド血症と低 HDL-コレステロール血症があげられるが、これらの脂質代謝異常と動脈硬化の進展の関係は明らかでない。本研究は、メタボリックシンドロームにおける頸動脈硬化の進展と動脈硬化惹起性リポ蛋白の関連を明らかにする。

一般住民より抽出したメタボリックシンドローム 52 名における血中酸化 LDL、小粒子高密度 LDL と頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）の関連を検討した。メタボリックシンドロームでは、年齢、性別を一致させた対照に比べて IMT が有意に高値だった。血中酸化 LDL、小粒子高密度 LDL ともに高値であり、メタボリックシンドロームではこれらの異常リポ蛋白の増加が動脈硬化を進展させる一因である可能性がある。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、代謝異常が重なることにより、それぞれは軽度であっても冠動脈疾患のハイリスクな病態と考えられる。本病態の特徴として、インスリン抵抗性が存在し、このことが高トリグリセリド血症と低 HDL-コレステロール血症を引き起こすと考えられるが、これらの脂質代謝異常と動脈硬化の進展の関係は明らかでない。メタボリックシンドロームにみられる脂質代謝異常においてはトリグリセリドや HDL コレステロールの異常に合併してレムナント等の動脈硬化惹起性リポ蛋白が関与することが推測される。本研究の目的は、メタボリックシンドロームにおける頸動脈硬化の進展と動脈硬化惹起性リポ蛋白の関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

住民健診受診者 620 名の中からメタボリックシンドロームと診断した 52 名（抽出率 8.3%）および年齢、性別、LDL コレステロール値を一致させた対照 46 名を対象に、動脈硬化の進展程度の指標として、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を超音波法により計測した。メタボリックシンドロームは、NCEP-ATPIII より発表された基準を用いて診断した（ウエスト周囲径は日本肥満学会の内臓肥満基準を用いた）。血圧、血清総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値、マロンジアルデヒド化（MDA-）LDL 値、LDL 粒子サイズを測定した。これらの測定値と IMT について統計学的に解析した。