

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 堀内 久徳 所属 京都大学大学院医学研究科循環器内科

研究要旨：平成17年度4月より、心血管疾患のハイリスク患者を対象とし、身長、体重、腹囲、血小板凝集能および種々の血清マーカーを測定し、3年間前向きに追跡する臨床研究を開始した。平成18年3月において登録症例数は300例を超え、現在、解析中である。予備解析では、腹囲とbody mass index (BMI)の相関係数は0.71であった。抗血小板剤としてアスピリンを単独に服用している患者では、BMIとアスピリンの血小板凝集性抑制効果には相関は見られなかった。

A. 研究目的

心血管疾患のハイリスク患者の血小板機能（抗血小板薬の有効性）、種々の血清マーカー、腹囲、body mass index (BMI)の予後に関する影響を明らかにする。また、横断的解析により、それらの相互の関係を明らかにする。

B. 研究方法

平成17年度4月より、心血管疾患のハイリスク患者を対象とし、身長、体重、腹囲、血小板凝集能および種々の血清マーカーを測定し、3年間前向きに追跡する臨床研究を開始した。平成18年3月において登録症例数は300例を超え、現在、横断的解析を開始した。

（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ている。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

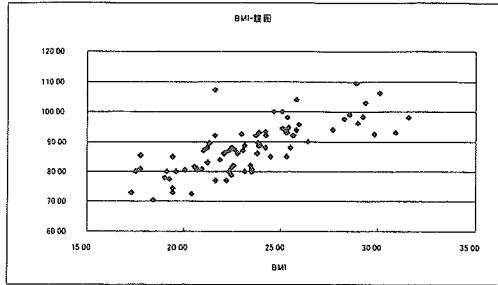
1. 腹囲と BMI の関係（図1A-C）：腹囲と

BMIは強く相関した（ $r=0.75$ ）。相関は女性（ $r=0.68$ ）に比べ男性（ $r=0.86$ ）に強かった。

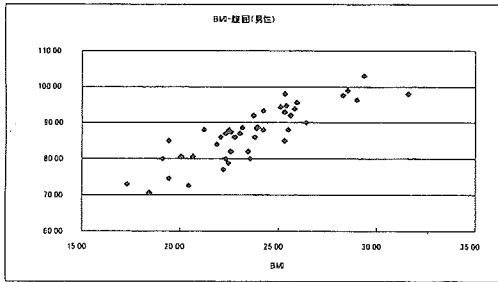
2. BMIとアスピリン単独服用時の血小板機能（凝集性）の関係：抗血小板薬アスピリンの心血管イベント抑制効果が証明され、広くイベント予防を目的として投与されている。しかし、アスピリンの効果には個人差が大きく、血小板機能抑制効果の低い症例でリスクが上昇していることが明らかとなっている。本研究では、血小板凝集性を測定しており、抗血小板薬としてアスピリンのみを服用している症例において、BMIと血小板凝集性の関係を解析した。血小板凝集能は、広く用いられている光透過度による血小板凝集計を用い、刺激は5濃度のコラーゲンを用いた。そして、50%凝集を与えるコラーゲン濃度をPATI値として解析した。PATI値は大きいほど、血小板は凝集しにくい。健常人（35症例の検討）では、薬剤非服用時では、コラーゲンPATI値 $0.48 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ （平均 $\pm$ 標準偏差）が2週間のアスピリン服用にて $2.16 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$ となることを確認している（投稿準備中）。

図2に示すように、BMIとアスピリン単服用下の血小板凝集性に相関はなかった。

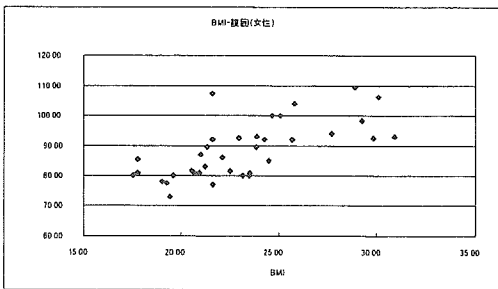
(図1A) 腹囲とBMIの関係(男性45例、女性36例)  $r=0.75$



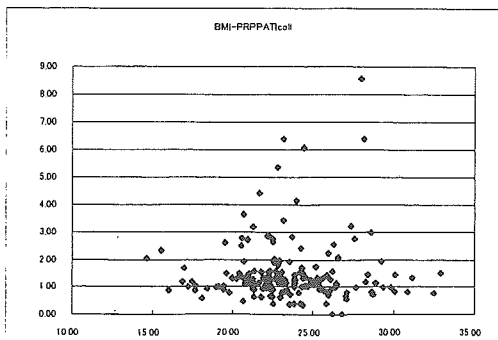
(図1B) 腹囲とBMIの関係(男性45例)  $r=0.86$



(図1C) 腹囲とBMIの関係(女性36例)  $r=0.68$



(図2) アスピリン単服用症例におけるBMIと血小板凝集性の関係 ( $r=0.03$ )



#### D. 考察

腹囲とBMIの相関はきわめて強かった。特に男性においては、相関係数0.86と強い相関を示した。男性においては、腹囲に変えて、BMIでも代償可能かと考えられる。

BMIとアスピリン服用下の血小板凝集性は相関しなかった。肥満度そのものは血小板凝集へ影響しない可能性が考えられた。

アスピリン服用患者の血小板凝集性は、健康人が2週間アスピリンを服用した場合より、亢進していた。時間とともにアスピリンの効果が減弱するのか、あるいは、心血管疾患ハイリスク患者はもともと血小板凝集性が高く、アスピリンでも十分に抑えられない可能性が考えられる。更なる解析が必要である。

#### E. 結論

心血管疾患ハイリスク患者において、BMIと腹囲は強く相関した。アスピリンの血小板凝集抑制効果とBMIは相関しなかった。

#### 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) K. Yamamoto, E. Ishii, H. Horiuchi, I. Ueda, S. Ohga, M. Nishi, Y. Ogata, M. Zaitso, A. Morimoto, T. Hara, S. Imashuku, T. Sasazuki, M. Yasukawa. Mutations of *syntaxin 11* and *SNAP23* genes as causes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis were not found in Japanese people (2005) *J. Hum. Genet.* 50, 600-603

- 2) E. Ishii, I. Ueda, R. Shirakawa, K. Yamamoto, H. Horiuchi, S. Ohga, K. Furuno, A. Morimoto, M. Imayoshi, Y. Ogata, M. Sako, K. Koike, A. Sakata, H. Takada, T. Hara, S. Imashuku, T. Sasazuki and M. Yasukawa (2005) Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood* 105: 3442-3448
- 3) H. Horiuchi (2006) Recent advance in antiplatelet therapy: mechanisms, evidence and approach to the problems. *Ann. Med.* In press
- 4) Mizumoto H, Hata D, Yamamoto K, Shirakawa R, Yokoyama A, Matsubara H, Kobayashi M, Nishikomori R, Adachi S, Nakahata T, Kita T, Horiuchi H, Yasukawa M, and Ishii E (2005) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with *MUNC13-4* mutation: a case report. *Eur. J. Pediat.* in press.
- 5) R. Shirakawa, T. Higashi, H. Kondo, A. Yoshioka, T. Kita, H. Horiuchi (2005) Purification and functional analysis of a Rab27 effector Munc13-4 using a semi-intact platelet dense-granule secretion assay. *Methods Enzymol.* 403, 778-788
- 2.学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 1) Gordon Conference on Cell Biology of Megakaryocytes and Platelets 「Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense-core granule secretion in platelets Ryutaro Shirakawa, Tomohito Higashi, Arata Tabuchi, Hirokazu Kondo, Mitsunori Kawata, Mitsunori Fukuda<sup>f</sup>, Toru Kita & Hisanori Horiuchi
- 2) 第47回日本老年医学会「動脈血栓症の引き金となる血小板活性化の分子メカニズムの解明」堀内 久徳
- 3) 第42回日本臨床分子医学会「血小板放出制御因子Munc13-4の同定とその異常による家族性血球貪食症候群」白川龍太郎、堀内久徳、石井栄一、安川正貴、山本健、笹月健彦、北徹
- 4) 第13回日本血管生物医学会「活性化血小板における濃染顆粒放出メカニズムの分子的解明」近藤博和、堀内久徳、白川龍太郎、東智仁、川戸充徳、北徹
- 5) 第37回日本動脈硬化学会「抗血小板療法効果判定法開発のための血小板凝集能指標の確立」谷口良司、近藤博和、川戸克徳、田淵新、北徹、堀内久徳
- 6) 第28回日本血栓止血学会「活性化血小板における濃染顆粒放出メカニズムの分子的解明」近藤博和、白川龍太郎、東智仁、川戸充徳、北徹、堀内久徳
- 7) 第28回日本血栓止血学会「血小板凝集と全血凝集指標の比較解析:アスピリン服用健常人の解析」堀内久徳、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
- 8) 第52回臨床検査医学会「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、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
- 9) 第28回日本分子生物学会「インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3を介した血小板凝集におけるアダプター分子ShcAの関与」東智仁、白川龍太郎、北徹、堀内久徳

H. 知的財産権の出願・登録状況：

(予定を含む。)

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他: なし

## IV. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤井崇史, 松崎益徳	急性心筋梗塞の診療 エビデンス集-EBMよ り作成したガイドラ イン-(2001)	日野原重明	TODAY'S THERAPY 2003 今日の治療指 針	医学書院	東京	2005	1532-1535
松崎益徳	慢性うっ血性心不全	矢崎義夫, 菅野健太郎	疾患別最新処方	メジカルビ ュー社	東京	2005	92-95
大草知子, 松崎益徳	COPERNICS	倉林正彦, 山岸昌一	酸化ストレスナビ ゲーター	メディカル レビュー社	東京	2005	176-177
上山 剛, 松崎益徳, 清水昭彦	心不全のペースメー カ治療-両心室ペー シングを中心に-	相沢義房	新目でみる循環器 病シリーズ 心臓 ペースメーカー・植込 み型除細動器	メジカルビ ュー社	東京	2005	126-135
吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太 郎, 松崎益徳	序文	吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳	新・心臓病診療ブ ラクティス 4.冠 動脈疾患を診る I	文光堂	東京	2005	
梅本誠治, 松崎益徳	1) 冠動脈硬化とコレ ステロール	吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳	新・心臓病診療ブラ クティス 4.冠動 脈疾患を診る I	文光堂	東京	2005	22-26
廣 高史, 松崎益徳	Topics 血管リモデリ ング	吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳	新・心臓病診療ブラ クティス 4.冠動 脈疾患を診る I	文光堂	東京	2005	375-377
岡村誉之, 松崎益徳	Topics optical coherence tomography (OCT)	吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳	新・心臓病診療ブラ クティス 4.冠動 脈疾患を診る I	文光堂	東京	2005	401-403

三浦俊郎, 澁谷正樹, 亀谷良介, 松崎益徳	XI. 特論-カテコール アミン-病態と疾患 からみたカテコール アミン 心不全発症 と進展に及ぼすカテ コールアミンの作用	松尾壽之	臨床分子内分泌学 (2)-心血管内分泌 代謝系(下)-	日本臨床	東京	2005	553-558
藤井崇史, 松崎益徳	交感神経抑制薬	堀内正嗣, 浦信行, 北風政史, 光山勝慶, 森下竜一	臓器保護を考慮し たチャート式 高 血圧併用療法	メディカル レビュー社	東京	2005	30-31
笠貫 宏, 松崎益徳	序文	笠貫 宏, 松崎益徳	心不全と不整脈- 慢性心不全の生命 予後改善のために	南江堂	東京	2005	
三浦俊郎, 松崎益徳	第I章 心不全の病 態を理解する 2 慢 性心不全の病態	笠貫 宏, 松崎益徳	心不全と不整脈- 慢性心不全の生命 予後改善のために	南江堂	東京	2005	8-13
田中申明, 松崎益徳	I. 心・血管 2. 心臓 1) 虚血性心疾患		臨床医のための超 音波診断アトラス	永井書店	東京	2005	58-70
大草知子, 松崎益徳	総論1. 心不全の病態	堀 正二	シミュレーション 内科 心不全を探 る	永井書店	東京	2005	3-11
廣 高史, 松崎益徳	D. 超音波・内視鏡検査 I. 血管内エコー法		必携 診療マニユ アル 診断から治 療まで	中外医学社	東京	2005	954-958
小林茂樹, 矢野雅文, 松崎益徳	β遮断薬導入に苦慮 しその効果の発現に 長期間を要した拡張 型心筋症の一例		EBM REPORT. Heart Failure No. 8	ライフサイ エンス出版	東京	2005	24-26
筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	心不全に挑む・患者を 救う 序文	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病診療ブラ クティス 6. 心不 全に挑む・患者を救 う	文光堂	東京	2005	1
藤井崇史, 松崎益徳	1. 治療法のフローチ ャート	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病診療ブラ クティス 6. 心不 全に挑む・患者を救 う	文光堂	東京	2005	210-214

大草知子, 松崎益徳	1. 治療法のフロッ チャー	筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳	新・心臓病診療ブ ラクティス 6. 心不 全に挑む・患者を救 う	文光堂	東京	2005	264-271
河村修二, 松崎益徳	慢性心不全の治療 6. ジギタリスはもう 必要ないのか?	三田村秀雄, 川名正敏, 山科章, 桑島巖	EBM循環器疾患の治 療2006-2007	中外医学社	東京	2005	235-239
豊田隆謙, 及川眞一, 松崎益徳, 齋藤 康	第1回脂質管理の現状 と展望		徹底討議 高脂血 症をどう捉えるか	医事出版社	東京	2005	6-16
松崎益徳	序	松崎益徳	循環器疾患の画像 診断	医事出版社	東京	2005	3
廣 高史, 松崎益徳	Ⅱ. 観血的診断 2. 血 管内エコー 1) 組織 性状評価	松崎益徳	循環器疾患の画像 診断	医事出版社	東京	2005	62-68
大草知子, 松崎益徳	第5章 慢性心不全の ガイドライン	堀 正二	最新医学別冊 新 しい診断と治療の ABC 33 慢性心不全	最新医学社	東京	2005	193-202
藤井崇史, 松崎益徳	AHA「女性のための心 血管疾患予防ガイド ライン2004年」解説	天野恵子, 山口徹	性差からみた女性 の循環器疾患診療	メジカルビ ュー社	東京	2006	217-224
松崎益徳	僧帽弁膜症	松崎益徳	TODAY'S THERAPY 2006 今日の治療指 針	医学書院	東京	2006	286-287
鳥羽研二	老化度の測定	平井俊策	新・老化学	ワールドフ ランニング	東京	2005	111-124
鳥羽研二	排尿障害にどうアプ ローチするか.	堀江重郎	治療学	ライフサイ エンス出版	東京	2005	1231-1242
鳥羽研二	高齢者の排尿障害を 巡る問題	堀江重郎	治療学	ライフサイ エンス出版	東京	2005	1191-1195



鳥羽研二	高齢者医療の実情に合った評価法を確立	坂井文彦	性差と医療	じほう	東京	2005	793-795
鳥羽研二	高齢者総合的機能評価とは	飯島節	Geriat. Med	ライフサイエンス	東京	2005	549-552
鳥羽研二	高齢者総合的機能評価ガイドラインの簡易版を用いて介護予防の推進を	吉野晶雄	GPnet	厚生科学研究所	東京	2005	47-52
鳥羽研二	高齢者総合的機能評価ガイドライン・理解と臨床的活用法	鳥羽研二	医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2005	193-196
宮崎 滋	メボリックシンドロームの診断基準	片山 茂裕 宮崎 滋	肥満、メボリックシンドローム診療ガイドライン	メディカルビュー社	東京	2005	12-17
宮崎 滋	心臓病と肥満	山口 徹 堀 正二	循環器疾患 最新の治療 2006-2007	南江堂	東京	2006	441-444
田中 誠	退院支援、在宅医療のための地域医療ネットワークの構築	大内尉義	高齢者の退院支援と在宅医療	メディカルビュー社	東京	印刷中	

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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

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
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
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 Geriatr Gerontol	41(3)	271-280	2005
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
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
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	19(8)	711-7	2005
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
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	29(6)	745-8	2005
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
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
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
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
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

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	2005
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
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
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
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
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
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
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
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
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
Akamizu T, Murayama T, Teramukai S, Miura K, Bando I, Irako T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Tada H, Matsuyama A, Kojima S, Wada T, Wakatsuki Y, Matsubayashi K, Kawakita T, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Kangawa K.	Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure.	J Endocrinol	188	333-344	2006

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.	50(4)	203-9	2005
Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y.	Roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes.	Am J Physiol Endocrinol Metab	288(6)	E1128-36	2005
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	178(1)	1-7	2005
Masakazu Tanaka, Seiji Umemoto, Shinji Kawahara, Makoto Kubo, Shinichi Itoh, Kyoko Umeji, Masunori Matsuzaki	Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Altered the Activation of Cu/Zn-Containing Superoxide Dismutase in the Heart of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats	Hypertens Res	28(1)	67-77	2005
Shigetake Sasayama, Takeyoshi Kunieda, Hitonobu Tomoike, Masunori Matsuzaki, Kunio Shirato, Takayuki Kuriyama, Tohru Izumi, Hideki Origasa, Paul LM van Giersbergen, Jasper Dingemans, Satoshi Tanaka	Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on Hemodynamics, Symptoms and Functional Capacity in Japanese Patients with Severe Pulmonary Hypertension	Circ J	69(2)	131-137	2005
Masafumi Yano, Yasuhiro Ikeda, Masunori Matsuzaki	Altered intracellular Ca <sup>2+</sup> handling in heart failure	J Clin Invest	115(3)	556-564	2005
Toshio Ogihara, Masunori Matsuzaki, Hiroaki Matsuoka, Kazuaki Shimamoto, Kazuyuki Shimada, Hiromi Rakugi, Seiji Umemoto, Akira Kamiya, Norihiro Suzuki, Hiroo Kumagai, Yasuo Ohashi, Shuichi Takishita, Keishi Abe, Takao Saruta	The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial : Rationale and Design	Hypertens Res	28(4)	331-338	2005
Shinji Kawahara, Seiji Umemoto, Masakazu Tanaka, Kyoko Umeji, Susumu Matsuda, Makoto Kubo, Masunori Matsuzaki	Upregulation of Akt and eNOS Induces Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Hypertension In Vivo	J Cardiovasc Pharmacol	45(4)	367-374	2005

Tao-Sheng Li, Masanori Hayashi, Hiroshi Ito, Akira Furutani, Tomoaki Murata, <u>Masunori Matsuzaki</u> , Kimikazu Hamano	Regeneration of infarcted myocardium by intramyocardial implantation of ex vivo transforming growth factor- $\beta$ -preprogrammed bone marrow stem cells	Circulation	111(19)	2438-2445	2005
Akihiro Murashige, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, Koji Imoto, Takashige Murata, Yusaku Fukumoto, <u>Masunori Matsuzaki</u>	Detection of Lipid-Laden Atherosclerotic Plaque by Wavelet Analysis of Radiofrequency Intravascular Ultrasound Signals - In Vitro Validation and Preliminary In Vivo Application -	J Am Coll Cardiol	45(12)	1954-1960	2005
Tetsuro Oda, Masafumi Yano, Takeshi Yamamoto, Takahiro Tokuhisa, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Tomoko Ohkusa, Yasuhiro Ikeda, Shigeki Kobayashi, Noriaki Ikemoto, <u>Masunori Matsuzaki</u>	Defective Regulation of Interdomain Interactions Within the Ryanodine Receptor Plays a Key Role in the Pathogenesis of Heart Failure	Circulation	111(25)	3400-3410	2005
Koji Imoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, Akihiro Murashige, Yusaku Fukumoto, Genta Hashimoto, Takayuki kamura, Jutaro Yamada, Koji Mori, <u>Masunori Matsuzaki</u>	Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging.	J Am Coll Cardiol.	46	1507-1515	2005
Kazuaki Shimamoto, Toru Kita, Hiroshi Mabuchi, <u>Masunori Matsuzaki</u> , Yuji Matsuzawa, Noriaki Nakaya, Shinichi Oikawa, Yasushi Saito, Jun Sasaki, Hiroshige Itakura, 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	28(11)	879-887	2005
Koichi Yoshimura, Hiroki Aoki, Yasuhiro Ikeda, Kozo Fujii, Norio Akiyama, Akira Furutani, Yoshinobu Hoshii, Nobuyuki Tanaka, Romeo Ricci, Tokuhiko Ishihara, Kensuke Esato, Kimikazu Hamano, <u>Masunori Matsuzaki</u>	Regression of Abdominal Aortic Aneurysm by Inhibition of c-Jun N-Terminal Kinase	Nat Med	11	1330-1338	2005
Masafumi Yano, Shinichi Okuda, Toshiro Oda, Hiroki Tateishi, Mamoru Mochizuki, Toshiyuki Noma, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Noriaki Ikemoto, <u>Masunori Matsuzaki</u>	Correction of defective inter-domain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure	Circulation	112	3633-3643	2005

Masafumi Yano, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Masunori Matsuzaki	Mechanism of disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia	Nat Clin Pract Cardiovasc Med	in press		2005
Mitsui R, Fukushima M Inagaki N et al.	Factors responsible for deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men.	Metabolism	55(1)	53-58	2006
Suzuki H, Fukushima M, Inagaki N et al.	Effects of thorough mastication on postprandial plasma glucose concentrations in nonobese Japanese subjects.	Metabolism	54(12)	1593-1599	2005
Kawasaki Y, Taniguchi A, Inagaki N et al.	Soluble TNF receptors and albuminuria in non-obese Japanese type 2 diabetic patients.	Horm Metab Res	37(10)	617-621	2005
Ohya M, Taniguchi A, Inagaki N et al.	Three measures of tumor necrosis factor $\alpha$ activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients.	Metabolism	54(10)	1297-1301	2005
Hideyuki Eto, Masaaki Miyata, Noriaki Kume, Manabu Minami, Hiroyuki Itabe, Koji Orihara, Shuichi Hamasaki, Sadatoshi Biro, Yutaka, Otsuji, Toru Kita, Chuwa Tei	Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) in smooth muscle cells after vascular injury	Biochemical and Biophysical Research Communications.	341	591-598	2006
Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K	Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition.	Clin Chim Acta.	364	328-34	2006
Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y.	Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension.	Hypertens Res	28	1-7	2005

Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K.	Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats.	Hypertension.	45	1188-93	2005
Seki T, Iwasaki K, Arai H, Sasaki H, Hayashi H, Yamada S, Toba K.	Acupuncture for dysphagia in poststroke patients: a videofluoroscopic study.	J Am Geriatr Soc.	53	1083-4	2005
Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K.	Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex hormones in elderly women with dementia.	J Am Geriatr Soc.	53	1076-7	2005
Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, Morimoto S, and Toba K	Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals.	Geriatr Gerontol Int	5	293-297	2005
鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋泰, 松林公蔵, 西永正典, 山田思鶴, 高橋龍太郎, 西島令子, 小林義雄, 町田綾子, 秋下雅弘, 佐々木英忠	転倒者ハイリスク者の早期発見の評価方法作成ワーキンググループ: 転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証.	日老医誌	42	346-352	2005
山田思鶴, 鳥羽研二	痴呆に対するデイ・ケアの効果及び任意選択性作業療法の比較検討.	日老医誌	42	83-89	2005
馬場幸, 寺本信嗣, 長谷川浩, 町田綾子, 秋下雅弘, 鳥羽研二	痴呆高齢者に対する嚥下障害のスクリーニング方法の検討: 簡易嚥下誘発試験と反復唾液嚥下テストの比較.	日老医誌	42	323-327	2005
鳥羽研二	介護予防, 考え方と問題点 介護保険制度の見直しにあたって	日老医誌	42	383-391	2005
鳥羽研二	老年症候群, 転倒寝たきり予防のために	精神経誌	107	354-358	2005
Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Ohkawara K, Nakata Y, Tanaka K	Effects of obesity phenotype on fat metabolism in obese men during endurance exercise.	Int J Obes			In press

Hayashi Y, Nagasaka S, Takahashi N, Kusaka I, Ishibashi S, Numao S, Lee DJ, Taki Y, Ogata H, Tokuyama K, Tanaka K	A single bout of exercise at higher intensity enhances glucose effectiveness in sedentary men.	J Clin Endocrinol Metab	90	4035-4040	2005
Okura T, Nakata Y, Lee DJ, Ohkawara K, Tanaka K	Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss.	Int J Obes	29	1259-1266	2005
林容市, 田中喜代次, 中垣内真樹, 木竜徹	強度を自己選択した運動中における骨格筋活動と強度認知との関係.	体育学研究	50	437-447	2005
林容市, 田中喜代次, 曾根博仁, 久野譜也.	短期間の運動が中高齢者の内臓脂肪面積および糖代謝能に及ぼす影響.	体力科学	54	305-314	2005
片山靖富, 中垣内真樹, 田中喜代次	MC-FANを用いた血液流動性(血液通過時間)測定の再現性.	日本バイオレオロジー学会誌	19	100-106	2005
中田由夫, 田中喜代次, 大河原一憲, 片山靖富, 沼尾成晴.	体格・体組成が減量に伴う骨量変化に与える影響.	肥満研究	11	58-62	2005
中田由夫, 田中喜代次, 藪下典子, 藤村透子, 阿久津智美.	肥満女性における体格・体組成が骨量に与える影響.	肥満研究	11	174-177	2005
中田由夫, 田中喜代次, 大藏倫博, 大河原一憲, 李東俊.	ADRB3遺伝子多型が減量抵抗性に及ぼす影響: The SMART Study.	肥満研究	11	301-305	2005
大河原一憲, 田中喜代次, 中塘二三生, 中田由夫, 片山靖富, 山田真生, 櫻井進, 谷川武.	睡眠呼吸障害に対する短期減量プログラムの有用性.	体力科学	54	325-334	2005
大河原一憲, 田中喜代次, 中田由夫, 片山靖富, 沼尾成晴, 藪下典子, 林容市, 中塘二三生.	多周波数BI法による肥満女性の体水分量の推定精度.	肥満研究	11	290-295	2005
中田由夫, 田中喜代次, 大藏倫博, 大河原一憲, 李東俊	ADRB3遺伝子多型が減量抵抗性に及ぼす影響: The SMART Study	肥満研究	11	301-305	2005
魏丞完, 大藏倫博, 中田由夫, 大河原一憲, 沼尾成晴, 片山靖富, 田中喜代次	肥満度と介入方法の違いが内臓脂肪型肥満者の減量効果に及ぼす影響	肥満研究	印刷中		



Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Hiyama T, Amagai H, Tanaka K	Intra-abdominal fat area for the prevention of metabolic disorders in pre- and post-menopausal obese women before and after weight reduction	Circulation Journal	In press		
田中 誠、横出正之	大学病院における地域医療連携の課題とこれからの展望～大学病院医師と地域診療所医師へのアンケート調査の解析	日本老年医学会雑誌	印刷中		
Tanaka M and Yokode M	Attitudes of medical students and residents toward multidisciplinary team approach.	Med Educ.	39	1255-1256	2005
Morioka M, Tanaka M, Matsubayashi K and Kita T	Acceptance of memory impairment and satisfaction with life in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.	Geriat. Gerontol. Int.	5	122-126	2005
Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiya A, Nishida M, Yamaguchi T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I.	A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance.	Diabetes Care.	28	51-453	2005
Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H	Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma.	Thromb Res.	115	483-490	2005
Brekke HK, Lenner RA, Taskinen MR, Mansson JE, Funahashi T, Matsuzawa Y, Jansson PA	Lifestyle modification improves risk factors in type 2 diabetes relatives.	Diabetes Res Clin Pract	68	18-28	2005
Maruyoshi H, Kojima S, Otsuka F, Funahashi T, Kaikita K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Shimomura I, Ogawa H.	Hypoadiponectinemia is associated with coronary artery spasm in men.	Circ J.	69	1154-1156	2005

Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, Ohashi K, Kihara S, <u>Funahashi T</u> , Rakugi H, Ogihara T	Association of hypoadiponectin-emia with smoking habit in men.	Hypertension.	45	1094-1100	2005
Ruige JB, Ballaux DP, <u>Funahashi T</u> , Mertens IL, Matsuzawa Y, Van Gaal LF:	Resting metabolic rate is an important predictor of serum adiponectin concentrations: potential implications for obesity-related disorders.	Am J Clin Nutr.	82	21-25	2005
Hayashida K, Kume N, et al:	Serum soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome. A novel marker for early diagnosis	Circulation	Vol. 112	812-818	2005
Sumi E, Takechi H, Wada T, <u>Arai H</u> , et al	Comprehensive geriatric assessment for outpatients is important for the detection of functional disabilities and depressive symptoms associated with sensory impairment as well as for the screening of cognitive impairment	Geriat Gerontol Int			In press
<u>Arai H</u> , Takechi H, Wada T, Ishine M, Wakatsuki Y, et al	Usefulness of measuring serum markers in addition to comprehensive geriatric assessment for cognitive impairment and depressive mood in the elderly	Geriat Gerontol Int			In press
<u>Arai H</u> , Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al	Polymorphisms in four genes related to triglyceride and HDL-cholesterol levels in the general Japanese population in 2000	J Atheroscler Thromb	12(5)	240-50	2005
<u>Arai H</u> , Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al	Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000	J Atheroscler Thromb	12(2)	98-106	2005
K.Yamamoto, E. Ishii, <u>H. Horiuchi</u> , I. Ueda, S. Ohga, M Nishi, Y Ogata, M Zaitso, A Morimoto, T. Hara, S. Imashuku, T. Sasazuki, M. Yasukawa	Mutations of <i>syntaxin 11</i> and <i>SNAP23</i> genes as causes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis were not found in Japanese people	J. Hum. Genet.	50	600-603	2005

E. Ishii, I. Ueda, R. Shirakawa, K. Yamamoto, <u>H. Horiuchi</u> , S. Ohga, K. Furuno, A. Morimoto, M. Imayoshi, Y. Ogata, M. Sako, K. Koike, A. Sakata, H. Takada, T. Hara, S. Imashuku, T. Sasazuki and M. Yasukawa	Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions.	Blood	105	3442-3448	2005
<u>H. Horiuchi</u>	Recent advance in antiplatelet therapy: mechanisms, evidence and approach to the problems.	Ann. Med	印刷中		2006
Mizumoto H, Hata D, Yamamoto K, Shirakawa R, Yokoyama A, Matsubara H, Kobayashi M, Nishikomori R, Adachi S, Nakahata T, <u>Kita T</u> , <u>Horiuchi H</u> , Yasukawa M, and Ishii E	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with <i>MUNC13-4</i> mutation: a case report.	Eur. J. Pediat.	印刷中		2006
R. Shirakawa, T. Higashi, H. Kondo, A. Yoshioka, <u>T. Kita</u> , <u>H. Horiuchi</u>	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

## V. 研究成果の刊行物・別刷