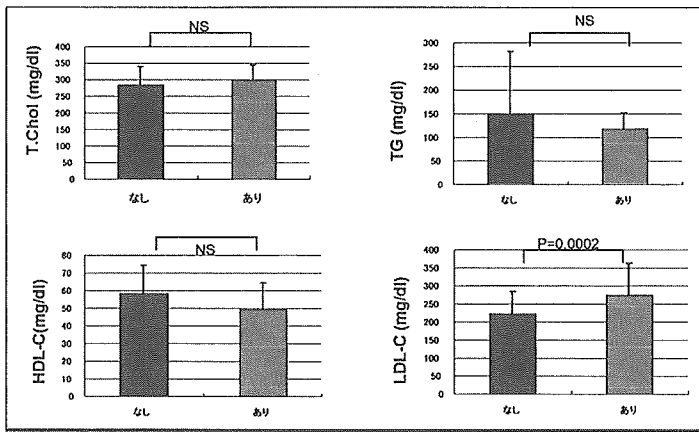


図3. 心血管疾患の有無の解析



(初診時血清脂質検査)

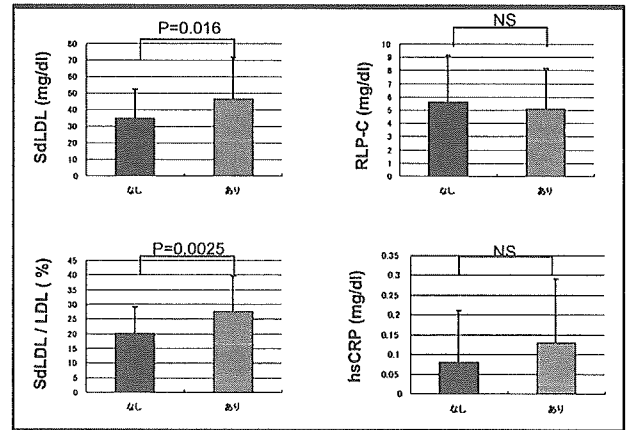


図6. Small dense LDL 値と
心血管疾患の既往 (84

例)

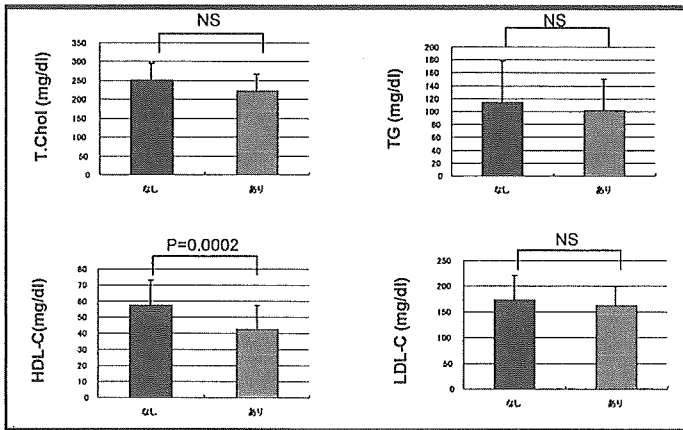


図4. 心血管疾患の有無の解析
(現在の血清脂質値)

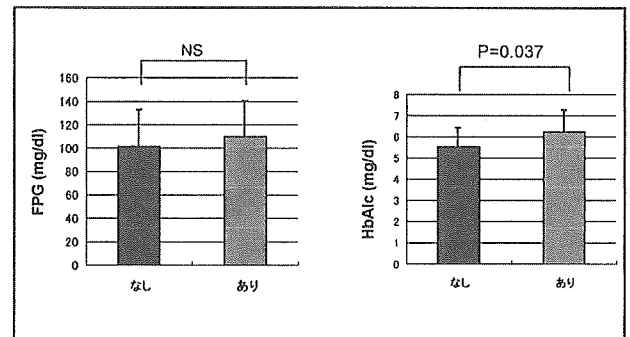


図7. 空腹時血糖値、HbA1c 値と
心血管疾患の既往

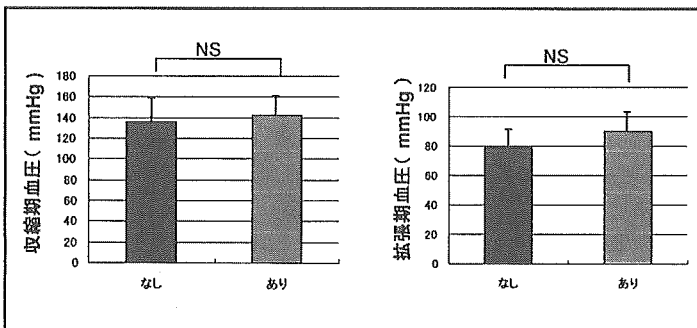


図5. 心血管疾患の有無の解析
(初診時血圧)

D. 考察

FH において、心血管疾患の既往の解

析を行い、年齢、男性、初診時の LDL-C 値、頸動脈狭窄度、small dense LDL 値、HbA1C 値に関連があることがわかった。初診時の平均年齢が約 44 歳であり、44 歳までの血清コレステロール値のコントロールが予後に大きな影響を及ぼすことから、FH は、できるだけ早期に診断をして、治療を開始することが重要であると言える。さらに、FH の場合、家族に冠動脈疾患患者を有する場合はほとんどであり、低 HDL 血症、年齢などのファクターが加われば、動脈硬化学会のガイドラインの患者カテゴリーで、B2-B3 に分類され、ターゲットの LDL-C 値は、140-120 mg/dl 以下となる。二次予防の場合、ターゲットの LDL-C 値は 100 mg/dl 以下であり、FH のほとんどの例で、ガイドラインの値まで低下させるのは困難であった。心血管疾患の既往のある例で HbA1C が高値であることから、耐糖能異常が FH における動脈硬化の進展に関係があることが示唆される。FH においては、糖尿病を含めた耐糖能異常を早期に発見し、血糖のコントロールを厳格に行うべきであることが示唆された。今後は、内臓肥満についても検討する予定である。

E. 結論

本研究において、我々は、FH の病態において、初診時の LDL-C 値、経過中の耐糖能異常が、心血管イベント発症に大きく関わっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka H, Kato H, Shoji T. The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*. in Press.

2. Umeda M, Harada-Shiba M, Uchida K, Nakayama Y. Photo-Control of the polyplexen formation between DNA and photo-cation eneratable water-soluble polymers. *Current Drug Delivery*. 2005;2:207-214

3. Nakayama Y, Masuda T, Nagaiishi M, Hayashi M, Ohira M, Harada-Shiba M, High performance gene delivery polymeric vector: Nano-Structured cationic star polymers(star vectors). *Current Drug Delivery*. 2005;2:53-57

2. 学会発表

国内学会

1. 南雲彩子、槇野久士、宮本恵宏、岡田定規、吉政康直、斯波真理子：LDL-アフェレシスを行いながら、妊娠、出産を行ったFHホモ接合体2例について、日本アフェレシス学会関西地方会（2005年12月）

2. 斯波真理子、横山信治、都島基夫、山崎卓、山本章、高木敦子、吉政康直、友池仁暢：家族性高コレステロール血症（FH）とAutosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) の臨床像、第

37回日本動脈硬化学会シンポジウム (2005年7月東京)

3. 安倍映里、高木敦子、大平望都、神野桂子、前田律子、斯波真理子：in vitroにおけるLDL受容体の細胞内取り込み機構のARH依存性について-in vivoとの差異-、第37回日本動脈硬化学会、一般演題 (2005年7月東京)

4. 大平望都、斯波真理子、安倍映里、神野桂子、前田律子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、福島重人、片岡一則：PEG-DETによるin vitroおよびin vivoの遺伝子導入の試み、第37回日本動脈硬化学会、一般演題 (2005年7月東京)

5. 斯波真理子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、片岡一則：Enhanced in vivo gene expression using PEG-DET、The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems (2005年7月東京)

6. 斯波真理子：循環器病に対する遺伝子治療への試み、遺伝子デリバリー研究会第5回シンポジウム、(2005年5月東京)

7. 大平望都、斯波真理子、安倍映里、神野桂子、前田律子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、福島重人、片岡一則：PEG-DETによるin vitroおよびin vivoの遺伝子導入の試み、遺伝子デリバリー研究会第5回シンポジウム、一般演題 (2005年5月東京)

8. 斯波真理子、横山信治、吉政康直、山本章：Target LDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia for prevention of cardiovascular events (横浜)、日本循環器学会、一般演題

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1 染色体性劣性高コレステロール血症遺伝子における新規変異/特許第 3709438

号/出願番号：特願 2002-130779/発明者：斯波真理子/出願人：国立循環器病センター総長/出願日：平成14年5月2日/公開番号：特開2003-319783/公開日：平成15年11月11日

2. 高コレステロール血症の疾患モデルマウス/出願番号：特願 2005-243938/発明者：斯波真理子/出願人：国立循環器病センター総長

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

健診受診者の心電図異常頻度からみた中性脂肪、HDL-Cの基準値設定の試み

分担研究者： 白井厚治

東邦大学医学部附属佐倉病院 内科学

目的：血清トリグリセリド、HDL-コレステロールの基準値設定の根拠は必ずしも確立されたものではない。昨年、前向き大規模調査でスタチンを服用している対象を用い、トリグリセリド値と心血管イベントとの関係の検討を行ったが明確な結果は得られなかった。今回、健診受診者の心電図異常発生率とトリグリセリド、HDL-コレステロールとの関係から、基準値設定の根拠を求めることを試みた。

対象と方法；都市部在住の健康診断受診者、2000年、2002年、2004年計、男性172,988名、女性73,144名（日本労働文化協会）。心電図異常は、1982年 ミネソタコード、2000年厚生労働省管理研究班の答申に基づき、

ST降下とT波異常の一方あるいは両者を持つものを心電図異常とした。糖尿病、高血圧の保有者は除いた。

結果：総コレステロール値と心電図異常の関係は、男性の場合、総コレステロール値140mg/dlのとき、心電図異常発生頻度は0.9%の最低値を示した。それ以上では、ほぼ直線的な相関関係を示し、140mg/dlの頻度に比し、180mg/dlでは、1.5倍、220mg/dlでは、2倍の発生率であった。女性もほぼ同様に、140mg/dlが最低頻度1.7%から、それ以上では、ほぼ直線的な相関関係を示し、180mg/dlでは、1.5倍、220mg/dlでは、2倍の発生率であった。

トリグリセリドについては、男性の場合、40mg/dlのとき、心電図異常は0.8%と最低値を示し、それ以上160mg/dlまでほぼ直線的な相関関係を示し、80mg/dlでは、1.5倍、140mg/dlでは、約2倍の発生率であった。女性では、40mg/dlが最低値2.3%。ついで200mg/dlまでは増加傾向を辿り、それ以上はプラトーであった。出現度1.5倍は80mg/dlが相当、2倍は160mg/dlであった。

HDL-コレステロールについては、男性の場合、70mg/dl以上で、心電図異常は1.2%と最低値を示し、それ以下は、指数関数的に増加した。最低値を1とすると、1.5倍は、40mg/dl、2倍頻度値は31mg/dl。女性でも、40mg/dlが最低値2.6%を示し、1.5倍は、40mg/dl、2倍頻度値は35mg/dl付近が想定された。

結論：トリグリセリドは、心電図異常のリスクになり、リスク最低値40mg/dlに比し、現在用いているトリグリセリド値150mg/dlは、約2倍の危険度に相当した。HDL-コレステロール40mg/dlは、1.5倍の危険度に相当した。

A. 研究目的

動脈硬化症への血清脂質の危険度は、従来コレステロールについては大規模前向き調査結果に基づき規定されてきたが、中性脂肪については、十分な前向き調査とそれに基づく根拠が必ずしも充分ではない。

昨年度2004年には、本研究班で、プラバスタチンを日本人に5年間投与した前向き試験のうち、九州脂質介入試験と千葉脂質介入試験結果を用いて、血清トリグリセリド値と心血管イベント発生との関わりを、メタアナリシスした。しかし、イベント発生例が少な

く、明確な結果が得られなかった。そこで、レムナントが従来からリスク因子としてあげられているので、レムナント出現に対するトリグリセリド閾値について、検診者で検索したところ、150mg/dl から出現しはじめることが判明した。

今年度2005年は、多数の検診受診者における虚血性心電図異常の出現率を指標にし、トリグリセリドとHDL-コレステロールの値の意味を明らかにできるかを検証した。その検証に当たっては、まず、総コレステロール値について、心電図異常が指標として適切であるかを先ず検討、ついで、トリグリセリド、HDLコレステロールについて検討した。

B. 研究方法

対象は、都市部を中心とした集団検診受診者で、2000年、2002年、2004年度の延べ男性172,988名、女性73,144名。年齢は、20歳から79歳まで。採血は、朝食抜きの午前中に行った。

心電図分析：

虚血性心電図変化として、今回は、以下を採用した。1982年 ミネソタコード、2000年厚生労働省管理研究班の基準を参考に、

ST降下 1) ST低下：ST・J降下 $>0.2\text{mV}$ かつST部水平・下向き $0.1\text{mV} < \text{ST} \cdot \text{J}$ 下降 $<0.2\text{mV}$ 、かつST部は水平・下向き
2) $0.05\text{mV} < \text{ST} \cdot \text{J}$ 下降 $<0.1\text{mV}$ 、かつST部は水平・下向き
3) $\text{ST} \cdot \text{J}$ 下降 $<0.05\text{mV}$ で、ST部が下向き

かつST部又はT最低部 $> \text{PR}$ 基線下 0.05mV
に加え、あるいは

T波異常 陰性T：陰性T $>0.5\text{mV}$
陰性T又は2相性：陰性T・2相性Tで、 0.1mV 陰性相 $<0.5\text{mV}$
T平低・陰性または2相性：Tが平低・陰性・2相性(㊦型)で陰性相 $<0.1\text{mV}$

を有する人とした。また、糖尿病、高血圧のある人は除いた。

C&D. 研究結果と考察

1. 総コレステロール値と心電図異常発生率

図1に示すごとく、総コレステロール値と心電図異常

の関係では、男性の場合、心電図異常発生頻度は総コレステロール値140 mg/dl のとき、最低頻度0.9%を示した。その頻度を1とすると、総コレステロール値が上昇すると共に、心電図異常の出現率も上昇し、ほぼ直線的な相関関係を示し、総コレステロール値140 mg/dl では、1.5倍、220mg/dl では、2倍の発生率であった。すなわち、心電図異常とコレステロールとは正相関にあり、総コレステロール正常上限220 mg/dl は、危険度2倍に相当すると意味づけられた。

一方、女性もほぼ同様に、図2に示すごとく、140 mg/dl が最低頻度1.7%から、それ以上では、ほぼ直線的な相関関係を示し、180 mg/dl では、1.5倍、220mg/dl では、2倍の発生率であった。

2. トリグリセリド値と心電図異常発生率

トリグリセリド値については、男性の場合、図3に示すごとく、40 mg/dl のとき、心電図異常は0.8%と最低値を示し、ついでそれ以上160mg/dl までほぼ直線的な相関関係を示し、80 mg/dl では、1.5倍、140 mg/dl では、約2倍の発生率であった。

女性では、図4に示すごとく40 mg/dl が最低値2.3%。ついで200mg/dl までは増加傾向を辿り、それ以上はプラトーであった。出現度1.5倍は80 mg/dl が相当、2倍は160 mg/dl であった。

3. HDL-コレステロール値と心電図異常発生率

HDL-コレステロールについては、男性の場合、図5に示すごとく、70 mg/dl 以上で、心電図異常は1.2%と最低値を示し、ついでそれ以下は、双曲線的に増加した。最低値を1とすると、1.5倍は、40 mg/d、2倍頻度値は31 mg/dl。

女性でも、図6に40 mg/dl が最低値2.6%。1.5倍値に相当した。

F. 結論

トリグリセリドの動脈硬化への閾値については、暫定的に、150mg/dl 前後が規定されているが、必ずしも明確な根拠は示されてこなかった。

今回の調査法として、心電図異常の出現率を指標にすることを試みた。本法が、適正法であるかについては、まず、コレステロール値について検証した。

コレステロール値と心電図異常発生率は、男女共に、

H. 知的財産権の出願、登録状況 なし

正の相関をしめし、総コレステロール値140mg/dlで最低頻度値を示した。これを1とすると、1.5倍値は、180mg/dl、2倍値は、220mg/dlが相当した。これより、従来、厚コレステロール血症の上限値は220mg/dlとされてきたが、この値は、日本人で心血管障害の観点からみると、約2倍の頻度で発生する値であると意味づけられた。男女間でもほぼ差が見られなかった。これらの事実は、この分析がある程度有効であることをも意味していると思われた。

トリグリセリドについても同様に、検討してみると、心電図異常とトリグリセリドは40-180mg/dlまでは、正相関が見られた。それ以上は、ほぼプラトーであった。すなわちトリグリセリド40mg/dlでは、心電図異常は最も低頻度0.9%であり、これを1とすると、1.5倍の頻度は、80mg/dl、2倍は140mg/dl前後であった。1

以上から、トリグリセリドは、180mg/dlまでは、心臓血管障害にリスクとして働くことが、確認され、それを指標にすると、現在用いられているトリグリセリド150mg/dlは、最も低頻度の値に比し、2倍発生させる値であることが判明した。女性については、トリグリセリド40mg/dlを最低値とし、おおよそ1.5倍は80mg/dl、2倍は、170mg/dlに相当した。

HDLコレステロールについては、男性の場合、70mg/dl以上で、心電図異常は1.2%と最低値を示し、ついでそれ以下は、それ以上では、最低値を1とすると、1.5倍は、40mg/d、2倍頻度値は31mg/dl。

女性でも、図6に40mg/dlが最低値2.6%。1.5倍値に相当した。

今回の心電図異常の発生を指標にした検証では、心電図異常所見の選択が問題となる。今回、T波異常単独も加えた。結果的に女性の方が異常発生頻度が男性に比べ高かった。このT波のみの異常は女性の多いことが知られており、その結果と思われた。今後、更にこれらの変化のない、より心筋虚血を反映する指標での再検討を予定している。

G. 研究発表 なし

I. 論文発表 なし

図1

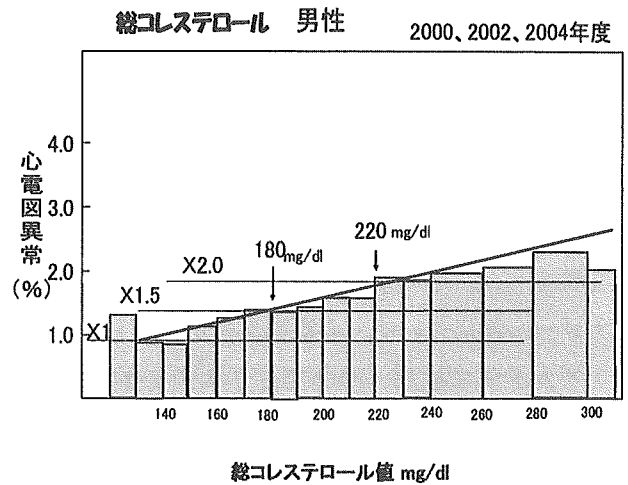


図2

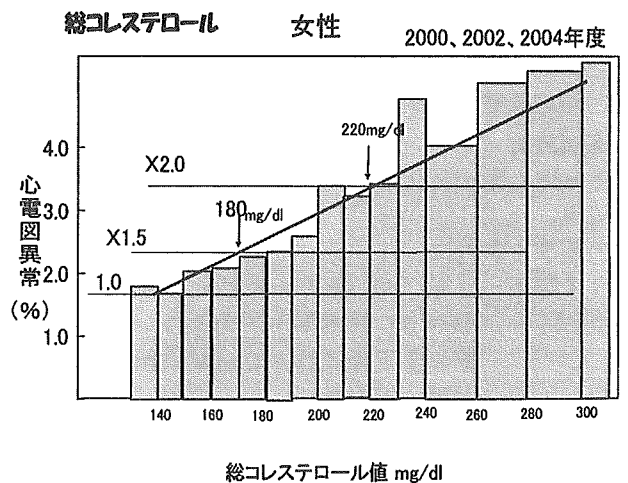


図 3

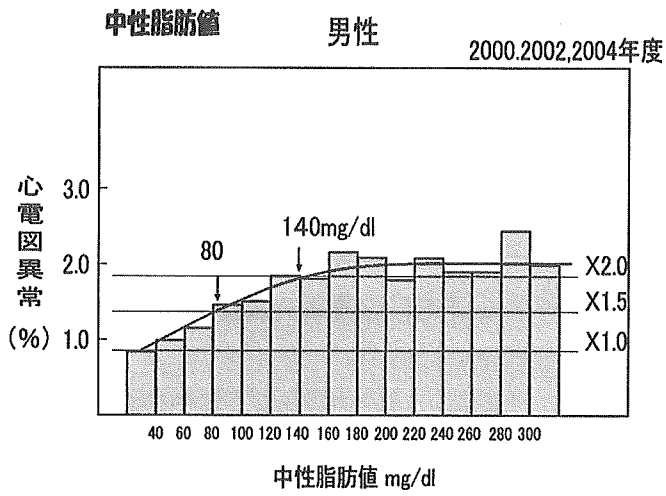


図 6

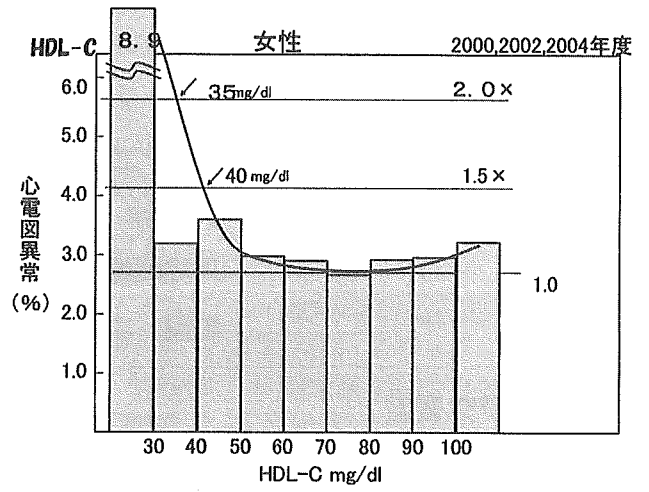


図 4

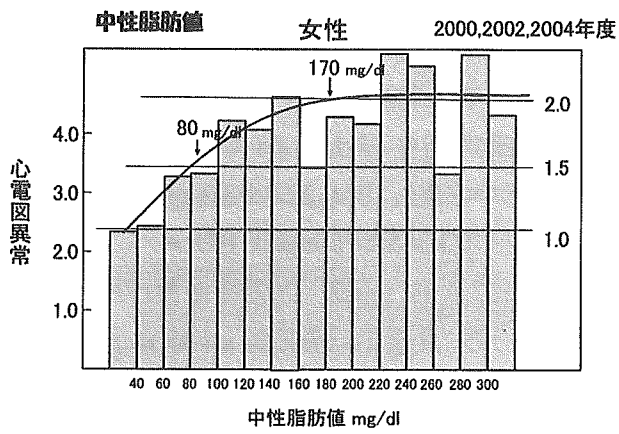
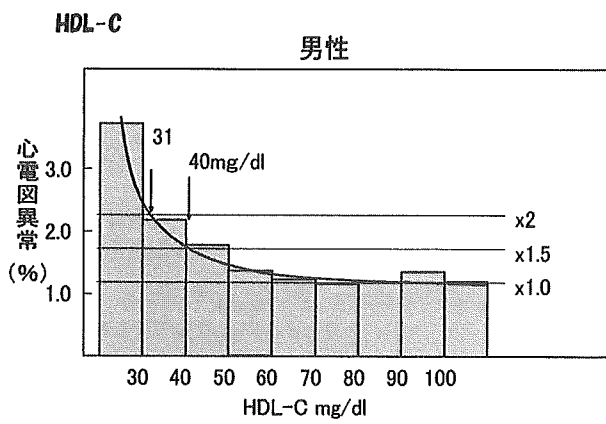


図 5



厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

食後血清トリグリセリド値の正常値設定の可能性について

分担研究者 小林淳二（金沢大学大学院医学系研究科生活習慣病講座）
研究協力者 野原 淳（金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座）
川尻剛照（金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学）
馬淵 宏（金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座）

研究要旨

平成 15 年度、石川県での成人病健診を受けた者 24377 名（男性 8223 名、女性 16154 名）の血清脂質データ解析結果から、食後の血清トリグリセリド (TG) 値の分布、上限を検討した。食後 TG の上限は男性で 214 mg/dl, 女性で 176 mg/dl, 男女合わせた全体で 188 mg/dl と考えられた。

A. 研究目的

日本人の空腹時血清トリグリセリド (TG) 値の正常値は 150mg/dl 未満とされているが、食後の血清 TG 値の分布、正常範囲についての研究はほとんどされていない。しかし、TG は血清総コレステロール (TC) 値と異なり、食事の影響を強くうけることが知られているので、その正常範囲については空腹時 TG とは別個に設定する必要がある。

本研究はこの点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 15 年度、石川県での成人病検診を受けた者 24377 名（M 8223 名、F 16154 名）中で空腹時 (n=12990 M/F 4676/8314) 並びに食後 (n=11387 M/F 3547/7840) 血清 TG 値の分布を明らかにした。TG は正規分布しないので、中央値、四分位偏差を用いて正常範囲を調べた。正常上限を、中央値+2 x 四分位偏差(正規分布の場合の標準偏差に相当)とした。

(倫理面への配慮)

特に該当しない。

C. 研究結果

食後の内訳は1時間以内が15.6%、2時間以内が50.4%、3時間以内79.5%であり4時間を超える者も12.8%いた。空腹時 TG 評価群は年齢 57±13 歳（以下、平均±標準偏差）、BMI 22.9±3.2 kg/m²、TC 203±35mg/dl、TG 105±70 mg/dl, HDL-C 62±15 mg/dl, LDL-C 127±33 mg/dl, 空腹時血糖(FPG) 97±19 mg/dl。一方、食後 TG 評価群は年齢 58±15 歳, BMI 22.9±3.3 kg/m², TC 196±35 mg/dl, TG 128±84 mg/dl, HDL-C 58±15 mg/dl, LDL-C 128±30 mg/dl, FPG 108±34 mg/dl。飲酒習慣は空腹時 TG、食後 TG 評価群ともに男性の 66%、女性の 18%に認めた。男女合わせた全体では空腹時 TG 中央値、上限はそれぞれ 89、149 mg/dl、食後 TG では 108,188 mg/dl。男女別では、男性で空腹時 TG はそれぞれ 100、170 mg/dl、食後 TG はそれぞれ 120、214 mg/dl。女性では空腹時 TG それぞれ 84、137、食後 TG はそれぞれ 103、176 mg/dl であった。

D. 考察

コレステロールは動脈硬化巣に蓄積するが、TG は存在しない。かつて、TG が動脈硬化の独立したり

スクファクターであることを否定する最も大きな根拠はこの点にあった。また、TG は HDL コレステロール (HDL-C) と逆相関することや、欧米では心血管イベントのリスクとして肥満の寄与度が高いことなどもあり、疫学研究や介入試験では HDL-C や肥満を補正することによって TG の有意性は消失してしまい、このことから TG の独立したリスクファクターとしての意義は認められてこなかった。実は日本では、欧米よりも早くから心血管イベント発症における高 TG 血症の重要性に注目し、精力的に研究が進められてきた。1993 年に報告された茎田らによる愛媛前向き疫学調査では、男性約 1,000 人を 15 年間追跡したところ、TG が 150mg/dL 未満の群と比べて 200mg/dL 以上の群では、虚血性心疾患の発症率が約 2 倍高くなった。1996 年、Hokanson らにより TG は動脈硬化症の独立したリスクであることが 17 つの研究のメタアナリシスの結果明らかされた。わが国では Iso らが食後 TG と動脈硬化症発症との関係を明らかにしている。それによると食後 TG 1mmol/l (約 88mg/dl) の上昇により、冠動脈疾患のリスクが男性で 1.29 倍、女性で 1.42 倍になる。高脂血症治療ガイドでは高 TG 血症の治療目標は空腹時 TG 150mg/dl 未満とされているが、TG は食事の影響を大きく受ける。したがって、高脂血症患者が食後で来院した場合、食後 TG がどのように分布するかあるいは一般人の上限ほどの程度なのかは重要な問題であるが、従来この研究はあまりされていないのが現状であった。また、一般に TG は男性で女性よりも高いことも知られている。本研究はこの点を明らかにすることを主たる目的とした。

本研究の問題点として、冠動脈疾患のリスクという観点からの検討をなされていないことである。今後、TG の治療目標値ということを考慮する場合にこの点を加味した設定が必須となると思われる。

E. 結論

食後の血清トリグリセリド (TG) 値の分布、正常範囲を平成 15 年度、石川県での成人病検診の結果をもとに算出した。食後 TG の上限は男性で 214 mg/dl、女

性で 176 mg/dl、男女全体では 188 mg/dl と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murase Y, Asano A, Kobayashi J, Yamaaki N, Mabuchi H. Impact of adiposity on carotid atherosclerosis in Japanese males with metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257:311-2.
- 2) Miwa K, Inazu A, Kobayashi J, Higashikata T, Nohara A, Kawashiri M, Katsuda S, Takata M, Koizumi J, Mabuchi H. ATP-binding cassette transporter G8 M429V polymorphism as a novel genetic marker of higher cholesterol absorption in hypercholesterolaemic Japanese subjects. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:183-8.
- 3) Murase Y, Yagi K, Kobayashi J, Nohara A, Asano A, Koizumi J, Mabuchi H. Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X. *Clin Chim Acta.* 2005;355:33-9.
- 4) Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Kobayashi J. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:111-9.
- 5) Kobayashi J, Mabuchi H. Severely elevated serum triglycerides in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia with the 317 cysteine to serine mutation in the LDL receptor gene. *Eur J Intern Med.* 2005;16:202-203.
- 6) Liang H, Murase Y, Katuta Y, Asano A, Kobayashi J, Mabuchi H. Association of LMNA 1908C/T polymorphism with cerebral vascular disease and diabetic nephropathy in Japanese men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:317-22.
- 7) Kobayashi J, Kusunoki M, Murase Y, Kawashiri M,

Higashikata T, Miwa K, Katsuda S, Takata M, Asano A, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H. Relationship of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase activity to serum adiponectin levels in Japanese hyperlipidemic men. *Horm Metab Res.* 2005;37:505-9.

8) Kawashiri MA, Higashikata T, Mizuno M, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Nozue T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H. Long-term course of lipoprotein lipase (LPL) deficiency due to homozygous LPL(Arita) in a patient with recurrent pancreatitis, retained glucose tolerance, and atherosclerosis.

J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 6541-4.

9) Kobayashi J, Murase Y, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo: response to Schneider et al. *Diabetes Care.* 2006; 29:181

10) Effects of raloxifene on adipocytokines in Japanese osteoporotic postmenopausal women with and without type 2 diabetes Murase Y, Kobayashi J, Asano A, Yamaaki N, Yonezawa K, Muramoto H, Mabuchi H. *Horm and Metabolic Research* (in press)

11) Effects of fenofibrate treatment on plasma ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in Japanese hyperlipidemic subjects with type 2 diabetes. Asano A, Kobayashi J, Murase Y, Nohara A, Kawashiri M, Inazu A, Shimizu M, Mabuchi H, *Pharmacotherapy*, (in press)

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当しない。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書 小児高脂血症ガイドラインの策定について

分担研究者 太田 孝男（琉球大学医学部 教授）

研究要旨 小児高脂血症診療ガイドライン策定のため、学童における高脂血症の特徴について検討した。琉球大学小児科及び那覇市医師会が行った生活習慣病健診受診学童 1174 名（男児 642 名、女児 532 名）について検討した。高脂血症分類では男児では IIa: 13.7%, IIb: 4.4%, IV: 9.2%であった。女児では IIa:10.7%, IIb: 4.5%, IV: 7.0%であった。非肥満学童(BMI percentile<95th)では男女共に IIb (男 2.9%、女 2.3%)及び IV 型 (男 6.4%、女 4.9%)が著減した。LDL-サイズについては肥満女児を除き、IIb で有意に小さくなっていた。インスリン抵抗性(HOMA-IR)と感受性(QUICKI)を検討したが、IIb 及び IV で抵抗性が強く、感受性が低下していた。男児では肥満、非肥満群ともに IIb 及び IV 型で HOMA-IR 及び QUICKI に有意な変化が認められた。しかし、女児では非肥満群では同様であったが、肥満群では HOMA-IR 及び QUICKI に有意な変化は認められなかった。以上の結果から小児では IIb 型及び IV 型、特に IIb 型については将来のメタボリックシンドロームへの移行も考えられ、家族性高コレステロール血症と同様な治療・管理が必要だと思われた。

A. 研究目的

小児期には家族性高コレステロール血症 (FH) のみならず、III 型高脂血症以外の殆ど全ての高脂血症が存在することが明らかになっている。将来の動脈硬化性心疾患の発症防止のためには小児期からの治療管理が必要だと思われるが、小児期の高脂血症の治療・管理については未だに賛否両論がある。本研究では小児期高脂血症各型の特徴を解析し、その治療管理のためのガイドラインの策定を目的とする。今年度は沖縄県の一部地域で行われている小児生活習慣病健診受診学童の高脂血症型の特徴について、糖脂質代謝両面から検討を行った。

B. 研究方法

沖縄県で私たちが行っている小児生活習慣病健診受診児 (1174 名: 男児 642 名、女児 532 名) を対象に血清脂質、アポ蛋白、インスリン、血糖、LDL 粒子サイズの測定を行った。LDL 粒子サイズはマルチゲルリー

ポ (第一化学薬品株式会社) を用いて測定し、生化学的検査は SRL に依頼して行った。採血は昼食前空腹時に行った (朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた)。

(倫理面への配慮)

各種検査についての同意は保護者より得た後、採血を行った。

C&D. 研究結果と考察

健診受診時の血清脂質データに基づき高脂血症型を判定した。判定基準には日本人学童血清脂質値 (Pediatr Int 44, 596-601, 2005) の 90 percentile 以上を総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、LDL-C のカットオフ値とした (TC >200 mg/dl、TG >124 mg/dl、LDL-C >130 mg/dl)。高脂血症分類は WHO 分類を用いた。データ解析は男女別に行った。

男子学童 642 名のうち、175 名 (27.3%) が高脂血症を

示した [正常児 351 名(77.5%)、IIa 型 88 名(13.7%)、IIb 型 28 名(4.4%)、IV 型 59 名(9.2%)]。脂質では HDL-C が IIb、IV で有意な低値を示した。また LDL 粒子サイズも IIb、IV で有意差を持って小粒子化していた。糖代謝ではインスリン抵抗性の指標として HOMA-IR、感受性指標として QUICKI を計算式に基づいて算出した。その結果、IIb 及び IV 型高脂血症児で HOMA-IR の上昇、QUICKI の有意な低下が認められた。小児生活習慣病検診では肥満児の割合が多く、また肥満は血清脂質や糖代謝に大きく影響するため、更に肥満児と非肥満児に分けて解析を行った。肥満児は国際基準に合わせ、BMI percentile $\geq 95^{\text{th}}$ を肥満児と定義した。非肥満児では HOMA-IR の上昇、QUICKI の低下は IIa でも認められた、しかしその程度は IIb、IV で大であった。肥満児では IIa には糖代謝の変化は認められず、IIb、IV で有意な変化が認められた。これらの結果から、肥満の影響を除いても IIb 及び IV 型高脂血症男児では脂質異常のみならず、インスリン抵抗性の増大と感受性の低下を伴っていることが明らかになった。

女兒 532 名のうち 118 名(22.2%)が高脂血症を示した [正常児 414 名(77.8%)、IIa 型 57 名(10.7%)、IIb 型 24 名(4.5%)、IV 型 37 名(7.0%)]。IIb 及び IV 型では男児と同様に HDL-C の有意な低下及び LDL 粒子サイズの小型化を示した。HOMA-IR 及び QUICKI についても男児と同様に IIb、IV 型に異常が認められた。非肥満女児では IIb、IV で男児と同様なインスリン抵抗性と感受性の変化が認められた。しかし、肥満女児では高脂血症型による糖代謝の違いは認められなかった。男児に比べ、肥満が糖代謝に及ぼす影響が高脂血症による影響より強いことが示唆された。

E. 結論

私達は幼児の IIb 型及び IV 型高脂血症が家族性複合型高脂血症(FCHL)と関連していることを既に報告している。今回の学童の検討でも IIb 及び IV 型高脂血症児では LDL 粒子が小型化し、FCHL の可能性が高いことが確認できた。さらに、インスリン抵抗性や感受性にも IIb、IV 型で変化が認められた。この変化は肥満の影響によるものだと考え、肥満と非肥満に分け

て検討した。しかし、肥満の影響だけでは説明できず、IIb や IV 型高脂血症に特有な可能性が強い結果であった。インスリン抵抗性の増加や高トリグリセリド血症はメタボリックシンドロームの症状に含まれており、将来、肥満を合併することで、IIb や IV 型高脂血症児はメタボリックシンドローム移行していくのかもしれない。言い換えれば、ハイリスク児である可能性が考えられた。また、最近、メタボリックシンドロームに FCHL や DM が合併することで虚血性心疾患の危険性が飛躍的に高まることが報告されている。この事実は小児の IIb 或いは IV 型高脂血症患児では必ず家族解析を行い FCHL の有無についても検討していく必要がある。今後、IIb 型や IV 型高脂血症、特に IIb 型では FH と同様な治療管理が小児期から必要であろう。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki N, Asato Y, Ohta T. Birth Weight and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Japanese Schoolchildren. *Pediatr Int* (2006, in press)

・Yoshida T, Kaneshi T, Shimabukuro M, Sunagawa M, Ohshiro T, Asato Y, Ohta T. Serum C-Reactive Protein and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors and Adipocytokines in Japanese Children (submitted)

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

青年層のメタボリックシンドロームに関する研究

分担研究者：石橋 俊 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門教授
研究協力者：長坂 昌一郎 同 講師

研究要旨：我が国におけるメタボリックシンドローム（MS）の診断基準（2005年）に基づいて、青年層のMSの臨床像について検討した。青年層では、MS因子の出現頻度は男性に多く、血圧高値が最も高頻度（20%）、次いで脂質高値（8%）が見られた。MS因子数が多いほど、腹囲も有意に大であり、青年層においても、MS因子と腹囲の関係が示された。

A. 研究目的

我が国の青年層におけるMSの臨床像を明らかにすること。

よび 65.6 cm であった。男性では 19 名（9%）が腹囲 85 cm 以上であったが、女性では腹囲 90 cm 以上は見られなかった。

B. 研究方法

本学の医学部学生 265 名（男性 202 名、女性 63 名、年齢 21-29 歳）を対象に、75gOGTT、脂質、血圧、血中 adiponectin などの測定を行ない、我が国のMSの診断基準（2005年）に基づき、その構成因子の頻度や、腹囲などとの関係を検討した。この研究は、自治医科大学生命倫理委員会の承認を受け、また対象者の同意を得て行なわれた。

血圧、脂質、空腹時血糖のうちいずれかのMS因子は、男性では 51 名（25%）、女性では 3 名（5%）に見られ、男性に高頻度であった。男性では 1 名（0.5%）がMSと診断された。男性では、血圧高値が最も高頻度（20%）で、次いで脂質高値（8%）が見られ、空腹時高血糖は見られなかった。

C. 研究結果

男性 202 名、女性 63 名の BMI は平均 22.2 および 19.9、腹囲は 76.5 お

男性では、MS因子数が増えるにつれ、腹囲は有意に増大していた（0個 76±6 cm、1個 79±7 cm、2個 83±11 cm、0個 vs 1個及び0個 vs 2個で P<0.02）。また0個と1個以上（79±8 cm）、1個以下（76±7 cm）と2個以

上の間にも有意差が見られた
($P<0.05$)。

男性では、脂質高値の有無により、
腹囲、75gOGTT によるインスリン抵
抗性、血中 adiponectin 濃度に有意差
が見られたが、血圧高値の有無では、
腹囲のみに有意差が見られた (デー
タ示さず)。

D. 考察

今回の対象者では、MS の頻度は低
く、全体として運動など生活習慣が
良好である者が多いためと思われた。
しかし男性では、いずれかの MS 因
子の出現が 1/4 の者に見られ、内訳は
血圧高値が最も高頻度で、次いで脂
質高値であった。これは、中年者の
健診などにおける異常の頻度と類似
する。また腹囲の基準を満たす者も
10%に見られた。

男性では MS 因子数が多いほど、腹
囲も有意に大であり、青年層におい
ても、MS 因子と腹囲の関係が示され
た。特に脂質高値は、腹囲の増大や
インスリン抵抗性、低 adiponectin 血
症との密接な関連が見られた。

E. 結論

青年層においても、MS 因子と腹囲
の関連が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N(The Japan Diabetes Complications Study Group): The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29:145-147, 2006.
- 2) Shinozaki S, Itabashi N, Rokkaku K, Ichiki K, Nagasaka S, Okada K, Fujimoto M, Ohtsuki M, Ishibashi S: Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes Res Clin Pract* 70: 183-192, 2005.
- 3) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Japan Diabetes Complications Study: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 室井理佳, 長坂昌一郎, 中村友厚, 後藤亜希子, 草鹿育代, 堀江均, 石橋俊: 若年耐糖能正常者における adiponectin と代謝症候群. 第 48 回日本糖尿病学会学術集会, 神戸, 2005 年 5 月 12 日-14 日 (糖尿病 48(suppl 2): S252, 2005)
- 2) 長坂昌一郎, 草鹿育代, 石橋俊, 谷口中, 清野裕, 中井義勝, 福島光夫, 松本一成, 徳山薫平: 簡便なインスリン感受性指標の評価ミニマルモデルによる検討. 第 48 回日本糖尿病学会学術集会, 神戸, 2005 年 5 月 12 日-14 日 (糖尿病 48(suppl 2): S67, 2005)
- 3) Okazaki H, Osuga J, Nishi M, Igarashi M, Tajima M, Sekiya M, Okazaki S, Yahagi N, Tsukamoto K, Suzuki R, Yamauchi T, Terauchi Y, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Shimano H, Yamada N, Aoki J, Arai H, Ishibashi S, Kadowaki T: A novel lipase that ameliorates both fatty liver and insulin resistance. 65th Scientific Sessions American Diabetes Association Annual Meeting, San Diego, June 10-14, 2005 (Diabetes 54 (suppl 1): A47, 2005)
- 4) Kusaka I, Nagasaka S, Muroi R, Nakamura T, Goto A, Ishibashi S: Hypoadiponectinemia in youth is associated with components of metabolic syndrome independent of

insulin sensitivity. 65th Scientific Sessions American Diabetes Association Annual Meeting, San Diego, June 10-14, 2005 (Diabetes 54 (suppl 1): A342, 2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

動脈硬化発症要因の遺伝子およびその重積性に関する研究

分担研究者 武城英明、齋藤 康

（千葉大学大学院医学研究院）

研究要旨 動脈硬化性疾患は高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。多様性の原因として重積した遺伝子異常の差異について、一般住民を対象にゲノム解析を行い、重積により動脈硬化を進展させる単一ヌクレオチド多型 SNPs を同定し従来の危険因子との関連を明らかにする。登録を終了した高脂血症を有する一般住民におけるゲノムワイド SNPs を解析し、537 検体、413SNPs の頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）および血清脂質値に対する多変量解析を行った。さらに、解析症例の非遺伝的危険因子を解析し、それらによる IMT への寄与を比較検討した。IMT の重回帰式は、それぞれ単独で IMT と相関する 5 種類の SNPs により得られた。これらの SNPs の重積による IMT 促進効果は、性別、加齢、血圧、HDL の危険因子による影響と同等であり、一般住民における動脈硬化の進展の多様性は、年齢、性別などの危険因子に加え、遺伝子多型の組み合わせにより生じる可能性が明らかになった。動脈硬化の診断に、従来の危険因子に加えて、遺伝子多型を考慮した診療体系が有用であると考えられる

A. 研究目的

動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、動脈硬化の進展は画一的でなく、様々な危険因子を合併することにより異なり、包括的に病態と生活様式を把握する必要がある。本研究は、動脈硬化症の進展の多様性をつくる原因の一つである遺伝的背景に着目し、遺伝子異常が重積することの効果について同一地区の一般住民を対象にゲノム解析を行うことにより明らかにする。そのために、単一ヌクレオチド多型 SNPs が重積することによる頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）の促進効果を解析する。

B. 研究方法

住民健診受診者の中から高脂血症を有する 1200 名について、性別、年齢、血圧、血清脂質等の動脈硬化の危険

因子を登録した。537 検体を対象に、Japanese Single Nucleotide Polymorphisms (JSNP) からゲノムワイドに抽出された 413SNPs の解析（高脂血症に関連していると考えられる 46SNPs を含む）を行った。動脈硬化の進展程度の指標として、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を計測、血中危険因子として酸化 LDL 濃度（MDA-LDL）を測定した。解析 SNPs と血清脂質値、動脈硬化進展指標について統計学的に重回帰解析を行った。血清脂質値は、2000 年の日本人の血清脂質調査の結果から年齢、性別を 40 才男性における数値に補正して解析に用いた。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析に関しては厚生科学審議会『遺伝子解析研究に付随する倫理問題に対応するための指針』に基づいた遺伝子解析実施大学の倫理委員会の承認の上、インフォ

ームドコンセント取得後、施行した。

C. 研究結果

高脂血症を有する一般住民 537 名における 413 種類の SNPs を解析した。対象の臨床的指標は、男女比 3:7、年齢 61±10 才、喫煙者 11%、総コレステロール値 249±37 mg/dl、中性脂肪値 129±77 mg/dl、HDL コレステロール値 53±18 mg/dl だった。高血圧は 12% にみられ、糖尿病の既往は除かれた。

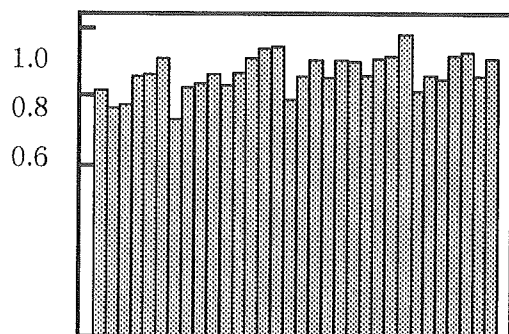
SNPs 解析は R>0.1 を有する SNPs を最初にスクリーニングした。その結果、統計学的有意な SNPs は IMT を規定する 16 種類（高脂血症関連 SNPs は含まれず）を同定した（図 1）。

#	chr-ID#	Gene Symbol	rs#	SNP-ID#	r	r
1	inv11-84	KIF9	rs3733092	BMS-JST006706	-0.176	0.176
2	inv13-26	MEP1A	rs2274658	BMS-JST070590	-0.153	0.153
3	inv8-64	PSMB7	rs4574	BMS-JST016664	0.135	0.135
4	inv8-80	SERPINA51	rs6119		0.122	0.122
5	inv8-11	INTERIM	rs1892168		-0.120	0.120
6	inv8-18	no link established	rs2288073		-0.119	0.119
7	inv9-66	EMR1	rs330677		0.117	0.117
8	inv11-92	KIR3DL2	rs3745894	BMS-JST007385	0.117	0.117
9	inv6-30	NPIH4	rs555164	BMS-JST179410	0.116	0.116
10	inv7-3	INTERM	rs1562900		0.115	0.115
11	inv12-45	LEPRE1	rs3738496	BMS-JST084250	0.114	0.114
12	inv11-71	KCNJ14	rs3745725	BMS-JST087202	-0.113	0.113
13	inv13-12	IKBKE/IKBE	rs3748022	BMS-JST089732	0.113	0.113
14	inv10-84	CHN2	rs3750103	BMS-JST102022	-0.113	0.113
15	inv10-83	CHL12	rs3765263	BMS-JST119380	0.110	0.110
16	inv10-89	CHSY1	rs3743193	BMS-JST084414	0.110	0.110

図 1 IMT と単層相関解析により抽出された SNPs

これらの抽出した SNPs と危険因子を合わせて下記の重回帰式を得た。

$$\begin{aligned}
 [IMT] = & 0.8223 - 0.08595 [女性] + 0.005203[年齢] \\
 & + 0.002172[最高血圧] - 0.002183[HDL] - \\
 & 0.04985[MEP1A] + 0.07177[INTERIM] + \\
 & 0.04165[LEPRE1] - 0.04425[CHN2] + \\
 & 0.04550[CHSY1]
 \end{aligned}$$



MEP1A	01000011110000001111110000111101
CHN2	00100010001110001110001110111011
LEPRE1	00010001001001101001101101110111
CHSY1	0000100010010101010101011011101111
INTERM	00000100010010110010110111011111

図 2 5 種類の SNPs ハプロタイプと IMT

重回帰式より得られた 5 種類の SNPs による各ハプロタイプの IMT を図 2 に示す。

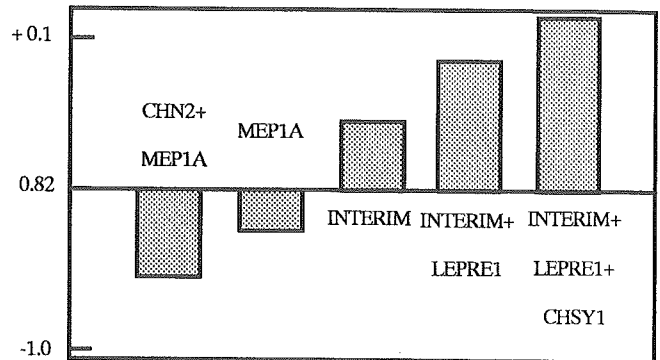


図 3 SNPs の重積による IMT の変動

これらの SNPs の重積による IMT 値を検査すると、図 3 に示すように、IMT は各 SNPs の重積により進展が異なることが明らかになった。

D&E. 考察および結論

本研究により、一般住民において SNPs が重積することにより、IMT が進展することが明らかになった。この促進効果は、従来の非遺伝因子と同様に認められることが明らかになり、今後、これらの遺伝因子が危険因子を介して IMT を亢進するのか検討する必要がある。今後、ハプロタイプ別の臨床プロファイルと IMT の関連を明らかにする解析が必要である。これらの結果を用いることにより、動脈硬化を促進する遺伝子とその重積による効果を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: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 Nov;230(10):742-8.

2: 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 Aug;48(8):1614-20. Epub 2005 Jun 30.

3: 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 Jun 17;331(4):964-70.

4: 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. Epub 2005 Apr 14.

5: 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*. 2005 Jun;288(6):E1128-36. Epub 2004 Dec 21.

6: Seki N, Bujo H, Jiang M, Shibasaki M, Takahashi K, Hashimoto N, Saito Y. A potent activator of PPARalpha and gamma reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*. 2005 Jan;178(1):1-7.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
<u>Mariko Harada-Shiba</u>	Gene Transfer and Target Diseases	K.Taira K.Kataoka T.Niidome	Non-viral Gene Therapy	Springer	Tokyo	2005	246-260
馬渕宏	私のコレステロール研究物語	馬渕宏	私のコレステロール研究物語	ライフサイエンス	東京	2005	p1~118
馬渕宏	高脂血症入門	馬渕宏	高脂血症入門	文光堂	東京	2005	p1~195

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
Kanda H, Kita Y, Okamura T, Kadowaki T, Yoshida Y, Nakamura Y, Ueshima H.	What factors are associated with high plasma B-type natriuretic peptide levels in a general Japanese population?	J Hum Hypertens.	19(2):	165-72.	2005 Feb
Sekikawa A, Ueshima H, Zaky WR, Kadowaki T, Edmundowicz D, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Egawa K, Kanda H, Kashiwagi A, Kita Y, Maegawa H, Mitsunami K, Murata K, Nishio Y, Tamaki S, Ueno Y, Kuller LH.	Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40-49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors.	Int J Epidemiol.	34(1):	173-9	2005 Feb
Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Tamaki S, Okayama A.	NIPPON DATA80 Research Group. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99	Am J Med.	118(3)	239-45.	2005 Mar

Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, Okayama A, Sugihara H, Kasamatsu T, Hirose K, Kinoshita M, Ueshima H.	Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan.	Circ J.	69(4)	404-8.	2005 Apr
Sumi E, Takechi H, Wada T, Arai H, 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
Arai H, 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
Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, et al	Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals.	Geriat Gerontol Int	5	293-297	2005
Arai H, 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
Arai H, 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
Chan DC, Watts GF, Ng TW,, Yamashita S, et al.	Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism	Clin Chem	51(3)	578-585	2005
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	25(3)	578-584	2005
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	25(11)	2422-2427	2005
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	In press	2006