

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 今 井 潤

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入 -----	1
今井 潤	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	31

I. 総合研究報告書

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入

主任研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学(併)医学系研究科臨床薬学分野 教授

研究要旨

岩手県大迫町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝的要因および環境要因についての検討を行い、以下の知見を得た。

1) RGS2 (regulator of G protein signaling-2) 遺伝子・ウェルナー症候群 WRN 遺伝子の各多型が、それぞれ高血圧発症・糖尿病発症と関連していることを明らかにした。2) 肝細胞増殖因子 HGF 遺伝子多型が非肥満者・女性の高血圧リスクと関連している可能性を示した。3) Urotensin2 遺伝子多型が高血圧・糖尿病と、GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D1) 遺伝子・味覚細胞うまみ受容体 TAS1R2 遺伝子・転写因子 FOXC2 の各遺伝子多型が糖尿病と、アディポネクチン遺伝子・Uncoupling Protein2 遺伝子・サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子の各遺伝子多型が高血圧と、Urocortin3 遺伝子・ β アドレナリン受容体の各遺伝子多型が種々の血圧変動と、また Interleukin-10 遺伝子多型が長寿と関連している可能性を示した。また、膵ベータ細胞小胞体ストレス反応関連遺伝子が糖尿病の重要候補遺伝子であることを示した。4) 詳細な家族歴・血圧情報に基づき、高血圧の同胞相対危険度(λ_s)を算出した($\lambda_s=2.311$)。長寿である親の子の血圧レベルは低く、高血圧有病率も低いことを見出した。5) 高血圧・糖尿病発症と共通に関連する環境要因として、高齢・肥満を同定した。6) 75g 経口糖負荷試験 2 時間後の血漿インスリン値が糖尿病リスクに関連していることを明らかにした。大迫女性住民におけるメタボリック症候群の頻度は 1%であるがインスリン抵抗性は 20%に存在することを見出した。7) 24 時間血圧・家庭血圧を用い、危険因子表現型としての新規血圧パラメーターを同定した。8) イムノクロマトグラフィー試験紙を用いて簡便に遺伝子型を判定し得る遺伝子診断法 CASSOH 法、および CASSOH 法のマルチプレックス化により複数の遺伝子型判定を可能とした CASSOH-ELISA 法を開発した。また、唾液からの簡易 DNA 調製を行う新技術を開発した。

今後、本研究成果に基づいて効果的な予防的介入方法に関する検討を行うことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧・糖尿病の予防対策が可能となることが期待される。

分担研究者

岡 芳知

東北大学大学院医学系研究科
分子代謝病態学分野・教授

荻原 俊男

大阪大学大学院医学系研究科
加齢医学講座・教授

檜垣 實男

愛媛大学医学部
第二内科学講座・教授

松原 洋一

東北大学大学院医学系研究科
遺伝病学分野・教授

戸恒 和人

東北大学大学院薬学研究科

臨床薬学分野・助教授

大久保 孝義

東北大学大学院薬学研究科

医薬開発構想寄附講座・助教授

A. 研究目的

医療費を削減し、国民の健康寿命をより一層延長することは、我が国の厚生労働行政の重要な課題である。そのためには、生活習慣病を疾患確立期前に、予知、予防し、発症者数を減らすとともに、疾患確立期後の患者に対しては合併症への進展を食い止めるための具体的な施策を講じる必要がある。

本研究の目的は、生活習慣病の中でも、重篤な各種合併症を惹起する高血圧および糖尿病の発症、進展機序に関わる遺伝因子及びこれと相互作用をもつ環境要因とを解明するとともに、遺伝子型に応じたオーダーメイド生活指導を含む予防医療を確立することである。

本研究は、岩手県大迫町におけるコホート研究である大迫研究において実施される。大迫研究では、24時間血圧・家庭血圧に基づく詳細な臨床像および豊富な中間型表現型として利用可能な臨床情報および嗜好・運動・栄養等の詳細な検討が実施されているのみならず、前向きに追跡研究が行えるという特徴がある。本研究は、この大迫研究に遺伝子解析技術を導入することにより、疾患感受性遺伝子を持つ保因者に対する一次ケア手法として、各遺伝子タイプに応じたオーダーメイド生活指導を確立することを目的としている。本研究の成果は具体的な生活習慣病予知・予防方法の確立、合併症への進展防止、ひいては生活習慣病罹患患者数の低減に大いに役立つことが期待される。

B. 研究方法

本研究の対象地域は岩手県稗貫郡大迫町である。大迫町は盛岡市の南東 20km、仙台市の

北 100km に位置し、北上山地に囲まれた農村であり、内川目・外川目・亀が森・大迫の 4 地区から構成されている。

平成 12 年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性 3318 名、女性 3619 名の計 6937 名であり、65 歳以上の高齢者人口割合は、29.8%である。

大迫町では、1988-1995 年(第 1 期)、1997-2000 年(第 2 期)、2001-2004 年(第 3 期)の 3 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施しており、第 1 期 4236 名、第 2 期 2460 名、第 3 期 2446 名が家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中 第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

また、家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 502 名が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

さらに、上記の頭部 MRI 測定事業参加者に対して、逐次、頚動脈超音波検査、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)、および動脈硬化関連血液生化学パラメーター(フィブリノーゲン、リポ蛋白質(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP、アディポネクチン)、脈波伝播速度、等の測定を開始してきた。

これに加え、近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 307 名が、これまで本事業に参加し測定を行った。

また、第 1 期の後半より、DNA 抽出のための採血を実施しており、2005 年 8 月末までに、2237 名より DNA 検体を採取している。また、1998 年 2 月に 35 歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268 名より有効回答を得ている。また、大迫町との業務委託契約に基づき、追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

大迫研究は、定期的に東北大学倫理委員会の承認を受けて継続されている。また、ヒトの遺伝子解析研究については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分な配慮を行うことと、検体の保存と将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ 2001 年 3 月 29 日に交付された 3 省庁合同ガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、ヒトゲノム研究審査申請書「高血圧および関連合併症における疾患感受性遺伝子の解析」に、共同研究先も明記した上で、東北大学・大阪大学・愛媛大学の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

① 高血圧発症の遺伝・環境要因相互作用に関

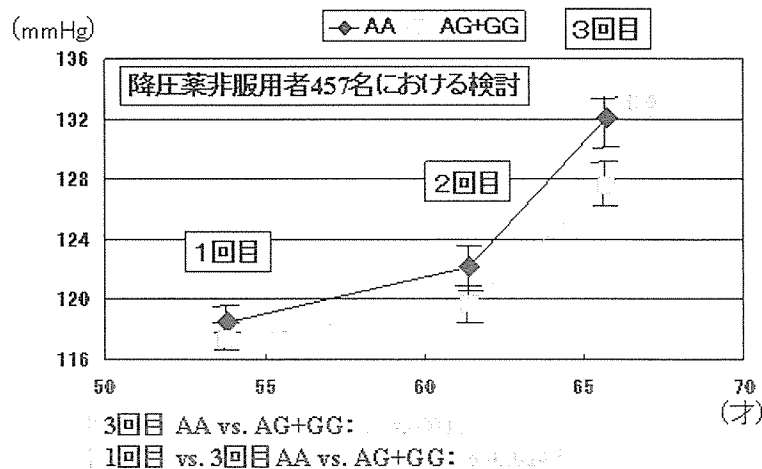
する研究(今井・荻原・檜垣・戸恒・大久保)

多因子疾患である本態性高血圧の感受性遺伝子解析では、表現型である血圧測定信頼性と年齢の影響が結果を大きく左右する。大迫研究では15年以上にわたる随時血圧、家庭血圧のデータ等が蓄積されており、加齢に伴う血圧の変化を高い信頼性で評価できる。

RGS2(Regulator of G protein signaling-2) はノックアウトマウスで50mmHgの血圧変化を示し高血圧感受性遺伝子の候補とされる。このうちの遺伝子A/G多型(rs#3767489)と平均12年の家庭血圧の変化との関連を検討したところ。AA保有者で有意な血圧上昇を認め、交絡因子(性、年齢、BMI)補正後も、12年間にわたる血圧上昇の平均にはAA: 13.5±1.14mmHg, AG+GG:

10.2±0.85mmHgと有意差(p=0.0143)が認められた。(図1)

図1 RGS2遺伝子多型別家庭血圧の変化



血管内皮機能に関与する肝細胞増殖因子遺伝子(HGF)のイントロン13のC/A多型 HGF/Aアレ

ル保有者でもオッズ比が 1.7(1.0-2.9)と有意に高値であり、特に非肥満者・女性においてその傾向が顕著であった(表1)。

表1 肝細胞増殖因子C/A多型と高血圧リスク

	高血圧(%)			P
	CC	CA, AA	オッズ比(95%CI)	
男性(n=323)	42.4	39.0	1.42 [*] (0.73-2.86)	0.63
女性(n=331)	46.0	29.1	2.63 [*] (1.32-5.50)	0.019
非肥満者(n=335)	31.2	14.6	2.79 ^{**} (1.23-7.25)	0.013
肥満者(n=319)	54.3	46.7	0.84 ^{**} (0.53-1.35)	0.25

^{*}Body mass index (BMI)と年齢を補正。^{**}性・年齢を補正。CI, 信頼区間

ウロテンシン IIrs228648 変異は高血圧リスクと関連しており、とくに夜の家庭拡張期血圧が mutant homo で高値を示した(p<0.02)。

メタボリック症候群の主要な関連因子の一つであるアディポネクチン血中濃度が 1/3 に低下する ACDC/1164T 多型保有者では、90%以上の高血圧リスクを認めた。またメタボリック症候群と関連が深い Uncoupling Protein 2 (UCP) 遺伝子多型も高血圧リスクとなる可能性を明らかにした。また血中のアディポネクチン濃度の低下は高血圧や冠動脈疾患リスクを高めること、アディポネクチンの血中濃度減少に喫煙も影響を及ぼすこと、を報告した。

サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子 (TSC) の Arg904Gln(G2736A) 多型 (TSC/G2736A) は、A2736 アレル保有者において高血圧罹患リスクを 1.8 倍高め、特に若年発症の女性ではその傾向が顕著であった。A2736 アレル保有者では、食塩感受性が強く、利尿薬反応性に優れる傾向が認められた。

コルチコトロピン放出因子(CRF)ファミリーに属する新規ペプチドでありストレス緩和作用を持つことが報告されている Urocortin III の R91G 多型は白衣高血圧と関連しており、ストレス反応時における血圧値の変化に関連していることが示唆された。

β 1 アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB1*) Arg389Gly, Ser49Gly 多型、 β 2 アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB2*) の Arg16Gly, Gln27Glu 多型、 β 3 アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB3*) の

Trp64Arg 多型と高血圧との関連を検討したところ、*ADRB1*/Arg389 ホモ接合体は家庭血圧日間変動の増大と、*ADRB1*/Ser49 アレルは家庭心拍数増加と有意な関連を示した。また、*ADRB2*/Gly16 アレルは、体重増加を伴う血圧上昇、インスリン抵抗性の増悪・脂肪蓄積・ノルエピネフリン増加、さらには減量後のリバウンドの大きさとも関連することが示された。

抗炎症性サイトカイン Interleukin-10 -592 C/A 多型の A アレル頻度は高齢者群で若年者に比べ有意に高く、寿命と関連している可能性が示唆された。

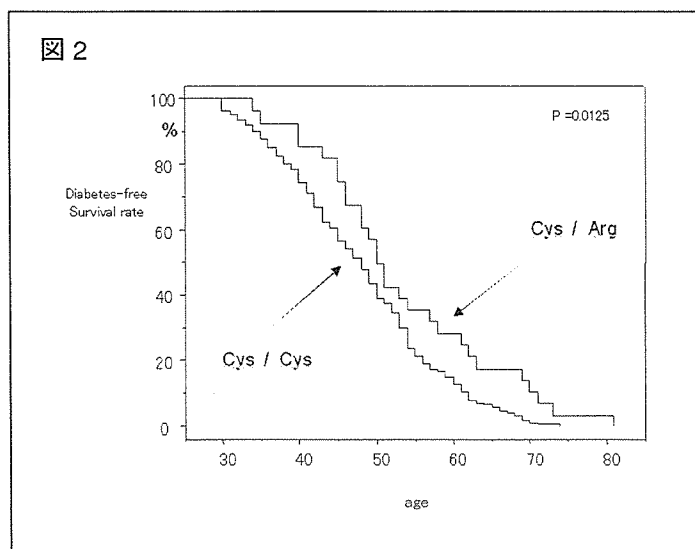
24 時間自由行動下血圧・家庭血圧に基づいた正確な高血圧者情報、およびアンケート調査により得られた同胞高血圧罹患情報をもとに、罹患同胞対法を用いた高血圧発症遺伝子同定に不可欠である同胞相対危険度 (λ_s) を算出した。 λ_s は 2.311 であった。

親の長寿と血圧との関連について検討したところ、両親それぞれにおいて、長寿である親の子の血圧レベルは低く、高血圧有病率も低いことを見出した。またこの関連は家庭血圧を利用することで、より鋭敏に捉えられた。

生活習慣アンケート調査に参加し、家庭血圧を測定した 520 名の正常血圧者中、約 4 年間に 148 名 (28%) が高血圧を発症した。高血圧発症リスクの有意な独立した予測因子は、高齢・肥満・男性・脳卒中の既往・ウイスキーの飲酒、であった。
② 糖尿病の遺伝・環境要因相互作用に関する研究(今井・岡・戸恒・大久保)

早期老化症候群の代表的疾患であり、老化、成人病のモデル疾患として注目されているウェルナー症候群の原因遺伝子 WRN 遺伝子 1367 番アミノ酸 Cys/Arg 多型と2型糖尿病発症との関連について検討したところ、図 2 に示すように Cys/Arg

群の Diabetes-free survival curve は Cys/Cys 群に比して右方へシフトしており、Cys/Arg 群は Cys/Cys 群に比べてより高齢になってから糖尿病を発症していることが示された($p=0.0125$)。



Urotensin II は生体における最も強力な循環調節因子であり、骨格筋などの循環調節を介して、インスリン感受性を制御することが想定される。そこで2型糖尿病患者と正常対照者、各 20 例を対象に Urotensin II (UTS2) 遺伝子多型を検索し、計 24 個の SNP を同定した。次に2型糖尿病患者 155 例と高齢正常者 147 例を対象に、各 SNP の2型糖尿病を有する頻度を比較したところ、アミノ酸置換(Ser89Asp)を伴う SNP (3836T/C) のアレル頻度が、2型糖尿病患者で対照群の高齢正常者に比べて有意に高いことを見出した。

舌の甘み受容体から中枢への甘みシグナルは、中枢からの刺激によるインスリン分泌 (cephalic phase insulin secretion) の主要な因子であり、2型糖尿病患者やその近親者では遺伝的な甘み感受性の低下が報告されている。そこで、2型糖尿病患者と正常対照者、各 20 例を対象に、甘み受容体遺伝子 TAS1R2 の多型を検索した。TAS1R2 遺伝子の翻訳領域のみで、計 13 個の SNP を同定した。次に、2型糖尿病患者 388 例と高齢正常者 176 例、耐糖能正常者 240 例を対象

に、各 SNP の頻度を検索し、317Arg (949G/950C) のアレル頻度は、2型糖尿病患者 (0.07) で対照群の高齢正常者 (0.023, $p=0.0022$) や耐糖能正常者 (0.021, $p=0.00023$) に比べて有意に高いことを見出した。

糖尿病候補遺伝子座の一つ 6p22.3-p22.2 にある GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D 1) 遺伝子 (GPLD1 は細胞膜の GPI-glycan を水解し、inositol-glycan を遊離する酵素) の遺伝子多型頻度を 2 型糖尿病患者と健常者間で比較し、V30I 多型でにおける 30I のアレル頻度が、糖尿病患者で対照群に比べて有意に高いことを見出した。

近年の2型糖尿病発症の増加に、ライフスタイル変化に伴うインスリン抵抗性の増加が大きく関わっていることに着目し、フォークヘッドファミリーに属する転写因子 FOXC2 の 5' 非蛋白翻訳プロモーター領域内の C-512T 多型について検討を行った。耐糖能正常者において C/C 多型を有する者に比べて T/T を有する者では、GTT2 時間の血糖値・血清インスリンおよび血清中性脂肪が有

意に低値であり、FOXC2遺伝子多型とインスリン抵抗性の関連が日本人においても存在し、一部の糖尿病の発症に関与する可能性が示唆された。

近年のライフスタイル変化によるインスリン需要増大のなかで膵β細胞小胞体ストレス反応関連遺伝子は重要な候補であることを、ウオルフラム症候群原因遺伝子 WFS1 と小胞体ストレスについての検討を通じ明らかにした。

生活習慣アンケート調査に参加し、その平均2.2年後に75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を受け、OGTT 以前に糖尿病の診断・治療を受けたことのない450人について、生活習慣とOGTTパターンとの関連を分析した。糖尿病発症リスクの有意な独立した予測因子は、高齢・肥満・高血圧の既往であった。

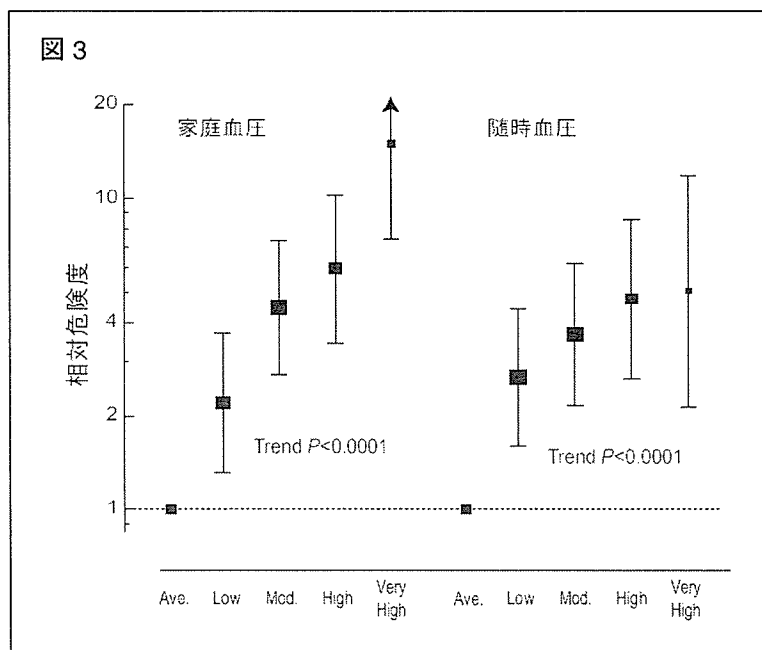
75g 経口糖負荷試験 (OGTT) 2 時間後の血漿インスリン値 (IRI)が糖尿病発症リスクと関連して

いることを明らかにした。IRI64mU/L 以上の場合、糖尿病発症リスクは 3.76 倍となった($p<0.001$)。

ウエスト周囲径 (男性 85cm 以上、女性 90cm 以上) を必須項目とするメタボリック症候群診断基準検討委員会による新しい診断基準を用いると、大迫女性住民におけるメタボリック症候群の頻度は 1%であるが HOMA-R1.73 以上のインスリン抵抗性は 20%に存在することを見出した。

③ 血圧値および他の循環器疾患危険因子の相互作用に関する研究(今井・大久保・戸恒)

JNC-7 ならびに 2003 ESH-ESC で提唱された血圧および他の危険因子に基づいた高血圧重症度の分類法の脳卒中予測脳を比較したところ、包括的分類である 2003 ESH-ESC リスク分類が脳卒中発症リスクの予測により有用であった。(図 3)



④ 血圧の新規表現型に関する研究(今井・大久保・戸恒)

現在高血圧領域においては高血圧前症の存在、血圧日内変動への着目など、2者択一的な表現系にとらわれない指標が数多く報告され、これ

らに着目することで高血圧に関連した微細な遺伝子多型を見いだす可能性が示唆される。

血圧日内変動と脳卒中・心疾患発症死亡に関する詳細な検討を行ったところ、脳梗塞・心疾患に関しては夜中の血圧の関与が高く、日中の血

圧の関与が低いこと、一方で、脳出血に関しては日中の血圧レベル、大きい夜間降圧度、大きいモーニングサージが関与していることを明らかにした。

朝・起床時の家庭血圧測定値と、晩・就寝前の血圧値は異なる場合が多いが、朝・晩それぞれの家庭血圧値の臨床的意義は明らかではなかった。そこで朝の家庭血圧、晩の家庭血圧それぞれの脳卒中予後予測能を比較分析したところ、朝の家庭血圧のみで高血圧の症例は、朝・晩ともに家庭血圧で高血圧と判定された症例と同程度に高い脳卒中リスクを有していた。一方、晩の家庭血圧のみの高血圧症例は、朝・晩ともに正常血圧域の症例と脳卒中リスクに有意差がなかった。この傾向は服薬群で一層顕著であり、早朝血圧値の重

要性が示唆された。(図 4)

⑤ テーラーメイド医療に向けた新規遺伝子診断法の開発(松原)

高血圧・糖尿病の発症や病態に関連する遺伝子多型(とくにSNP)を臨床面で活用し、オーダーメイド医療として結実させるためには、診療の場で簡便・迅速に実施が可能な遺伝子検査法の開発が求められることから、イムノクロマトグラフィー試験紙を用いて簡便に遺伝子型が判定できる遺伝子診断法CASSOH法を開発した(図 5)。さらにCASSOH法のマルチプレックス化により複数の遺伝子型判定を可能としたCASSOH-ELISA法を開発した。また、唾液からの簡易 DNA 調製を行う新技術を開発した。

図 4 各群の脳卒中発症リスク

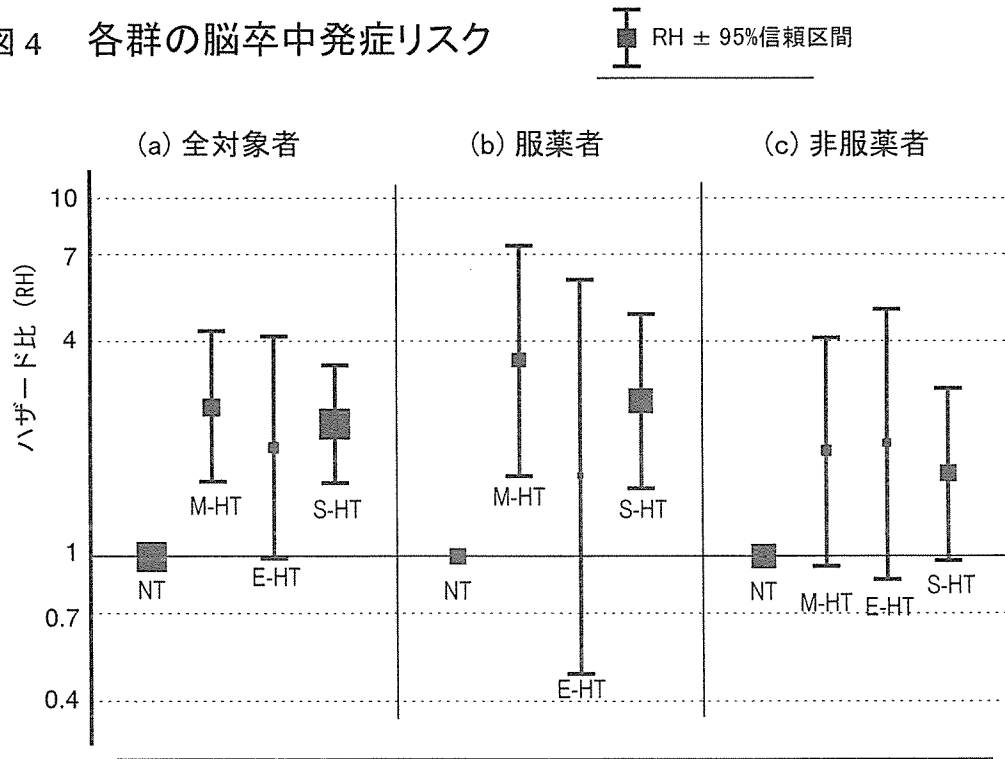
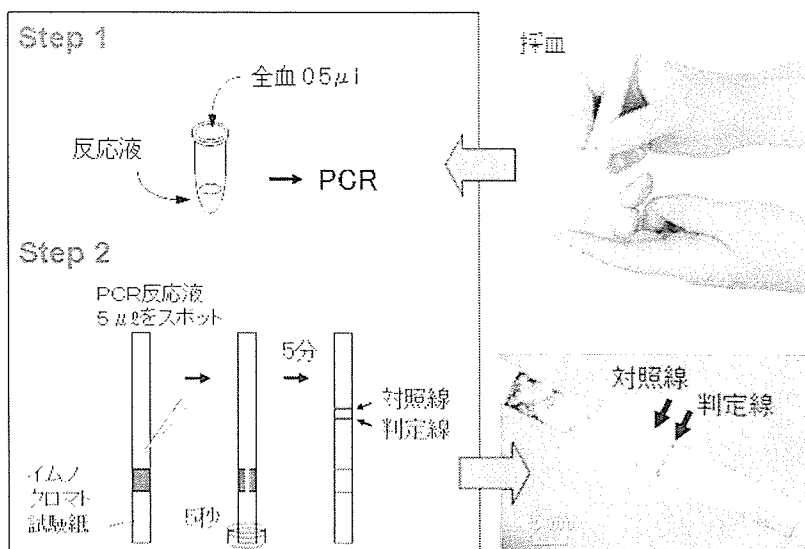


図 5



D. 考察

大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝要因および環境要因についての検討を行い、上記の如くいくつかの関連する因子を同定した。

特に、家庭血圧の経時的変化を指標にした感受性遺伝子解析は、テーラーメイド医療実施のための有用な手法と考えられる。

高血圧・糖尿病をはじめとする生活習慣病は自覚症状に乏しいことから、国民全体に対して、行政主体のキャンペーンを行っても効果には限度がある。具体的な遺伝因子、およびその影響を作用する環境要因を明確にし、個人の体質に応じた個別指導を行うことは、生活習慣病の発症予防、重篤な合併症への進展予防や循環器死亡の減少が図られるのみならず、多剤服用による医療費の高騰や副作用の軽減、QOL を維持することにより高齢者の自立と介護費用の削減にもつながることが期待される。また日本人の体質に応じた具体的な危険因子の同定およびこれに応じた至適療法の確立は、副作用の予防や無駄な薬剤の投与、非効果的な民間療法などの淘汰にも直結する効果的かつ即効的な施策といえる。

24 時間血圧・家庭血圧に基づく詳細な臨

床像および豊富な中間型表現型として利用可能な臨床情報、詳細な環境因子に関する情報を併せ持つのみならず、前向きに追跡研究が行える本研究より得られる知見は、厚生労働行政において直ちに活用できるものであり、具体的な生活習慣病予知・予防方法の確立、合併症への進展防止、ひいては生活習慣病罹患患者数の低減に大いに役立つことが期待される。

E. 結論

岩手県大迫町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝要因および環境要因についての検討を行い、いくつかの関連する要因を同定した。

今後、新たな遺伝要因・環境要因の探索を行うとともに、24 時間血圧・家庭血圧・OGTT インスリン等の詳細な表現型に基づき、上記の遺伝要因・環境要因の相互作用、および効果的な遺伝子診断・予防的介入方法に関する検討を行うことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧・糖尿病の予防対策を可能とす

るような知見が得られることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Katsuya T. et al. Salt Sensitivity of Japanese from the Viewpoint of Gene Polymorphism. *Hypertens Res.* 26: 521-525, 2003.
- [2] Katsuya T. et al. Genetic risk factors for cerebral infarction using data from a largescale genetic epidemiological study: the Ohasama Study. *Geriat Gerontol Int.* 3: 150-153, 2003.
- [3] 杉本研 他。高血圧における遺伝因子の関与～高血圧感受性遺伝子の遺伝子他型、遺伝子発現の解析から～ *血圧* 11:77-80, 2004.
- [4] 大久保孝義 他。大迫研究にみる家庭血圧の重要性 *日医雑誌* 131: NKG16-18, 2004.
- [5] Imai Y, et al. Epidemiology of hypertension based on ambulatory blood pressure monitoring and self-measurement of blood pressure at home. *Journal of Health Science.* 50: 113-119, 2004.
- [6] Imai Y, et al. Practical aspect of monitoring hypertension based on self-measured blood presser at home. *Internal Medicine.* 43: 771-778, 2004.
- [7] Sugimoto K, et al. Association between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Essential Hypertension: the Ohasama Study. *Hypertension Research.* 27: 551-556, 2004.
- [8] Ohashi K, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 43: 1195-2000, 2004.
- [9] Matsuo A, et al. G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women. *Journal of Hypertension.* 22: 2123-2127, 2004.
- [10] Motone M, et al. Association between hepatocyte growth factor gene polymorphism and essential hypertension. *Hypertension Research.* 27: 247-251, 2004.
- [11] Iwashima Y, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 43: 1318-1323, 2004.
- [12] Murakami K, et al. Insulin resistance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation J.* 68: 650-655, 2004.
- [13] Okura T, Higaki J, et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 17: 240-244, 2004.
- [14] Asayama K, et al. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification :the Ohasama study. *Stroke* 35: 2356-2361, 2004.
- [15] Ohkubo T, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? : 10-year follow-up results from the Ohasama study. *Journal of Hypertension.* 22: 1099-1104, 2004.
- [16] Ohkubo T, et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Pressure Monitoring.* 9: 315-320, 2004.
- [17] Hozawa A, et al. Prognostic Value of Home Heart Rate for Cardiovascular Mortality in the General Population: The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension.* 17: 1005-1010, 2004.
- [18] Kimura A, et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. *Journal*

of Hypertension 22: 2277-2283, 2004.

[19] Inukai K, et al. Carboxy terminus of glucose transporter GLUT3 contains an apical membrane targeting domain. *Mol Endocrinol.* 18: 339-349, 2004.

[20] Anno T, et al. Overexpression of constitutively activated glutamate dehydrogenase induces insulin secretion through enhanced glutamate oxidation. *Am J Physiol.* 286: E280-E285, 2004.

[21] Takahashi K, et al. Promoter polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) confers susceptibility to autoimmune type 1 diabetes mellitus in Japanese. *Tissue Antigens.* 63: 231-236, 2004.

[22] Ishihara H, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet.* 13: 1159-1170, 2004

[23] Suzuki S, et al. Genetic variations at urotensin II and urotensin II receptor genes and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese. *Peptides.* 25: 1803-1808, 2004.

[24] Yamaguchi S, et al. Endoplasmic reticulum stress and N-glycosylation modulate expression of WFS1 protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 325: 250-256, 2004.

[25] Ishigaki Y, et al. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes.* 54: 322-332, 2005.

[26] Imai J, et al. Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 326: 402-409, 2005.

[27] Totsune K, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with

progress of diabetic nephropathy. *Peptides.* 25: 1809-1814, 2004.

[28] Totsune K, et al. Measurement of urotensin. *Nippon Rinsho.* 62: Suppl 9: 705-708, 2004.

[29] Shao C, et al. Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet.* 49: 115-122, 2004.

[30] Kayano S, et al. A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet.* 130A: 40-44, 2004.

[31] Kanno K, et al. Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *Am J Med Genet.* 127A: 11-16, 2004.

[32] Hasegawa K, et al. Variations in C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet.* 115: 295-301, 2004.

[33] Hiratsuka M, et al. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) influencing drug response by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Drug Metabol Pharmacokin.* 19: 303-307, 2004.

[34] Kamada F, et al. Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun.* 5(7): 540-547, 2004.

[35] Yang X, et al. Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B(12)-responsive methylmalonic acidemia: identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab.* 82: 329-333, 2004.

[36] Ohkubo T, et al. The value of self-measured home blood pressure in

- predicting stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 6: 163-173, 2006.
- [37] Metoki H, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension*. 47: 149-154, 2006.
- [38] Hashimoto J, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *American Journal of Hypertension*. 19: 27-32, 2006.
- [39] Ohkubo T, et al. Prognosis of “masked hypertension” and “white-coat hypertension” detected by 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *Journal of the American College of Cardiology*. 46: 508-515, 2005.
- [40] Kikuya M, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 45: 240-245, 2005.
- [41] Hashimoto J, et al. Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse wave velocity: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 18: 477-485, 2005.
- [42] Ugajin T, et al. White-Coat hypertension as a risk factor for development of home hypertension: the Ohasama study. *Archives of Internal Medicine*. 165: 1541-1546, 2005.
- [43] Asayama K, et al. Use of 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *European Heart Journal*. 26: 2026-2031, 2005.
- [44] Yamaguchi J, et al. Factors affecting home-measured resting heart rate in the general population: The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension*. 18: 1218-1225, 2005.
- [45] Takahashi K, et al. Expression of urocortin3/stresscopin in human adrenal glands and adrenal tumors. *Peptide*. 27: 178-182, 2006.
- [46] Hirai M, et al. WRN gene 1367 Arg allele protects against development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 69: 287-292, 2005.
- [47] Shigaki Y, et al. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes*. 54: 322-332, 2005.
- [48] Imai J, et al. Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 326: 402-409, 2005.
- [49] Iwasaki N, et al. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet*. 50: 92-98, 2005.
- [50] Ueda K, et al. Endoplasmic reticulum stress induces Wfs1 gene expression in pancreatic β -cells via transcriptional activation. *Eur J Endocrinol*. 153: 167-176, 2005.
- [51] Masuo K, et al. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*. 111(25): 3429-3434, 2005.
- [52] Masuo K, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens*. 18(7): 1009-1014, 2005.
- [53] Masuo K, et al. Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through

polymorphisms in the beta2-adrenoceptor. *Am J Hypertens.* 18(11): 1508-1516, 2005.

[54] Iwashima Y, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension.* 45(6): 1094-1100, 2005.

[55] Aoki Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 37: 1038-40, 2005.

[56] Niihori T, et al. Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet.* 50: 192-202, 2005.

[57] Otomo J, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16: 137-45, 2005.

[58] Suzuki Y, et al. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Hum Mutat.* 26: 285-290, 2005.

[59] Niihori T, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 38: 294-6, 2006.

[60] Kurata M, et al. Association between carotid hemodynamics and asymptomatic white and gray matter lesions in patients with essential hypertension. *Hypertension Research.* 28: 797-803, 2005.

[61] Manabe S, et al. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 19: 787-791, 2005.

[62] Manabe S, et al. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 46: 735-739,

2005.

[63] Shigematsu Y, et al. Relation of genetic predisposition and insulin resistance to left ventricular hypertrophy in hypertension. *American Journal of Hypertension.* 18: 457-463, 2005.

[64] Kurata A, et al. Sex-related differences in relations of uric acid to left ventricular hypertrophy and remodeling in Japanese hypertensive patients. *Hypertension Research.* 28: 133-139, 2005.

[65] Ogimoto A, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) in patients with coexistent hypertrophic cardiomyopathy and coronary spastic angina. *Journal of Molecular Medicine.* 83: 619-625, 2005.

2. 学会発表

[1] 檜尾好徳、鈴木進 et al. Urotensin 2 遺伝子多型の 2 型糖尿病発症における役割。平成 15 年度日本糖尿病学会総会

[2] Ogimoto A, et al. Relation between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session, March 30-April 2, 2003, Chicago, Illinois, USA. *Journal of American College of Cardiology* 41(suppleA): 146A, 2003]

[3] 檜垣實男. 循環器薬の標的分子とクリニカルファーマコジェネティクス. 千里ライフサイエンスセミナー「ファーマコジェノミクスと臨床的エビデンス」(2003 年 2 月 27 日:大阪)

[4] 大蔵隆文、檜垣實男. 高血圧性臓器障害の臨床的評価. 第 51 回日本心臓病学会シンポジウム(2003 年 9 月 10 日:東京)

[5] Ogimoto A, et al. Relation Between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients With

Hypertrophic Cardiomyopathy. 第 67 回日本循環器学会総会(2003 年 3 月 28-30:福岡)
[Jpn Circ J 67(suppl.I): 227, 2003]

[6] 三好賢一、福岡富和、渡邊早苗、大蔵隆文、檜垣實男. メサンギウム細胞増殖における転写因子 C/EBP δ の役割. 第 10 回日本遺伝子診療学会大会(2003 年 7 月 24-25 日:大阪)

[7] 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2004 年 5 月 13-15 日, 東京

(1) 石原寿光, 田村明, 高橋累, 山田高弘, 山口賢, 武井大祐, 岡芳知. 糖尿病をきたすウオルフラム症候群原因遺伝子産物 WFS1 蛋白の機能

(2) 長谷川豊, 片桐秀樹, 荻原健英, 石垣泰, 山田哲也, 今井淳太, 宇野健司, 高俊弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知. 骨髄細胞による部分膵切除後の β 細胞再生の可能性

(3) 石垣泰, 片桐秀樹, 山田哲也, 高俊弘, 長谷川豊, 宇野健司, 今井淳太, 檜尾好徳, 荻原健英, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知. 肝への UCP1 遺伝子導入による肥満・糖尿病治療の試み

(4) 山田哲也, 片桐秀樹, 石垣泰, 荻原健英, 今井淳太, 宇野健司, 長谷川豊, 高俊弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知. 内臓脂肪をターゲットにした UCP1 遺伝子導入による肥満 2 型糖尿病治療の試み

(5) 宇野健司, 片桐秀樹, 山田哲也, 荻原健英, 石垣泰, 今井淳太, 長谷川豊, 高俊弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知. 肝への PPAR γ 遺伝子導入による耐糖能改善とその機構

(6) 高橋和眞, 佐藤譲, 吉田あゆ美, 平井完史, 石原寿光, 檜尾好徳, 鈴木進, 片桐秀樹, 岡芳知. NOD マウス骨髄由来樹状細胞の interleukin 6 低産生性とその意義

(7) 田村明, 石原寿光, 高橋累, 山口賢, 山田高弘, 武井大祐, 檜尾好徳, 鈴木進, 荻原健英, 片桐秀樹, 佐藤譲, 岡芳知. WFS1 欠損マウスの解析:系統差とアポトーシスの亢進

(8) 檜尾好徳, 鈴木進, 平井完史, 鈴木千登世, 善積信介, 山田高弘, 石原寿光, 高橋和眞, 佐藤譲, 荻原健英, 片桐秀樹, 佐々木明徳, 秦敬子, 宮城妙子, 岡芳知. ガングリオシド糖鎖異常とインスリン抵抗性

(9) 平井完史, 鈴木進, 檜尾好徳, 山田高弘, 善積信介, 石原寿光, 高橋和眞, 鈴木千登世, 荻原健英, 片桐秀樹, 佐藤譲, 岡芳知. 2 型糖尿病における甘み受容体遺伝子 TAS1R2 遺伝子多型の関連

[8] Ogimoto A, Higaki J, et al. Effect of the G-protein beta-3 subunit (GNB3) gene variant on cardiovascular event in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. European Society of Cardiology 2004, August 28-September 1, 2004, Munich Germany. European Heart Journal 25: S356, 2004.

[9] 檜垣實男. 腎障害を合併した高血圧患者に対するテーラーメイド治療. 第 52 回日本心臓病学会学術集会(2004 年 9 月 13 日-15 日、京都)

[10] Ogimoto A, Higaki J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (Glu298Asp) in patients with coexistent hypertrophic cardiomyopathy and coronary vasospasm. 第 68 回日本循環器学会総会(2004 年 3 月 27 日-29 日、東京)

[11] Shigematsu Y, Higaki J, et al. Genetic predisposition to hypertension versus insulin resistance as risk factor for hypertensive left ventricular hypertrophy. 第 68 回日本循環器学会総会(2004 年 3 月 27 日-29 日、東京)

[12] 大木元明義, 檜垣實男他. 拡張型心筋症の心血管イベント発症に対する各種修飾遺伝子多型の影響. 第 101 回日本内科学会総会(2004 年 4 月 8 日-10 日、東京)

[13] 檜垣實男. 高血圧の成因と最新の治療. 第 30 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会(2004 年 6 月 6 日、徳島) Urotensin II の一塩基多型の検討. 戸恒和人、

廣瀬卓男、今井潤 他. (第 48 回日本腎臓学会学術総会 予定)

[14] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Hozawa A, Ohmori K, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y: Prediction of stroke by home versus screening blood pressure measurements in relation to JNC-7 classification: the Ohasama study. 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, September 2003

[15] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y: Prediction of stroke by home versus screening blood pressure measurements in relation to 2003 ESH-ESC classification: the Ohasama study. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2004, Munich, August 2004

[16] 浅山 敬、大久保孝義、菊谷昌浩、目時弘仁、星 晴久、橋本潤一郎、戸恒和人、佐藤 洋、今井 潤: 2003 ESH-ESC分類に基づいた家庭血圧と随時血圧の脳卒中発症予測能: 大迫研究。第 27 回日本高血圧学会、宇都宮市

[17] Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y: Prognostic significance of morning pressor surge and nocturnal dipping for stroke risk: the Ohasama Study. American Heart Association Scientific Sessions 2004, New Orleans, LA, USA, Nov 2004.

[18] Metoki H, Ohkubo T, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Imai Y: Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressures on the risks of cerebro and cardiovascular mortality. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, March 2005

[19] 目時弘仁、大久保孝義、菊谷昌浩、浅

山敬、齋藤伸、橋本潤一郎、戸恒和人、星晴久、佐藤洋、今井潤: 血圧日内変動と脳卒中発症—大迫研究—

第27回日本高血圧学会(平成 16 年 10 月 9 日 栃木)

[20] 菊谷昌浩、大久保孝義、浅山 敬、目時弘仁、星 晴久、橋本潤一郎、戸恒 和人、佐藤 洋、今井 潤. 家庭血圧による血圧日間変動の生命予後予測能. 第 27 回日本高血圧学会 (平成 16 年 10 月 9 日 栃木)

[21] 松原洋一: ベッドサイド遺伝子診断のための簡便な遺伝子多型・変異検出法の開発 第 107 回日本小児科学会学術集会ワークショップ(平成 16 年 4 月 9 日、岡山)

[22] 鈴木洋一、松原洋一ほか: 喘息発症における receiver-operating characteristic curve を用いた遺伝子検査の有用性 日本人類遺伝学会第 49 回大会(平成 16 年 10 月 14 日、東京)

[23] Matsubara Y, et al: A novel DNA diagnostic method for point-of-care genetic testing: competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization with enzyme-linked immunosorbent assay. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, October 27, 2004, Toronto.

[24] The 65rd scientific sessions of American Diabetes Associations. 6.10-6.14, 2005, San Diego, USA

(1) Poster Presentation : A Role of eNOS in Pancreatic β Cell Regeneration After Bone Marrow Transplantation in Streptozotocin-induced Diabetic Mice.

Hasegawa Y, Katagiri H, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao Junhong, Oka Y

(2) Poster Presentation : Depression-associated factors in Japanese

subjects with diabetes.

Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Yamashita M, Ohara A, Hinokio Y, Sora I, Matsuoka H, Oka Y

(3) Poster Presentation : Hepatic PPAR γ expression induced redistribution of fat storage and improved insulin resistance in obese mice.

Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Oka Y

(4) Poster Presentation: Dissociation of 5-HT_{2C} receptor signaling and central melanocortin pathways in the regulation of appetite

Nonogaki K, Oka Y

(5) Poster Presentation: Modulation of Hypothalamic Leptin Resistance by Signals from Intra-Abdominal Fat Tissue.

Yamada T., Katagiri H., Ishigaki Y., Oka Y.

[25] 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会 2005 年 5 月 12 日-14 日, 神戸市

(1) heme oxygenase 遺伝子プロモーター多型と 2 型糖尿病の臨床像との関連: 檜尾 好徳、鈴木 進、鈴木千登世、沖本 久志、善積 信介、山田 高弘、平井 完史、石垣 泰、石原 寿光、高橋 和眞、荻原 健英、片桐 秀樹、岡 芳知

(2) NOD マウスにユニークな CD204 陽性樹状細胞のファノタイプと機能に関する研究: 高橋 和眞、佐藤 譲、石垣 泰、平井 完史、石原 寿光、檜尾 好徳、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、岡 芳知

(3) WFS1 欠損膵 β 細胞における小胞体ストレス下の代謝分泌関連: 石原 寿光、田村 明、高橋 累、山田 高弘、山口 賢、鴛田 藍、武井 大祐、檜尾 好徳、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、宮崎 純一、岡 芳知

(4) WFS1 欠損膵島における小胞体ストレス応答の検討: 山田 高弘、石原 寿光、鴛田 藍、山口 賢、高橋 累、田村 明、武井 大

祐、檜尾 好徳、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、岡 芳知

(5) WFS1 欠損マウスにおける小胞体ストレス応答ならびに β 細胞脱落への遺伝的背景の関与: 高橋 累、石原 寿光、田村 明、山田 高弘、山口 賢、鴛田 藍、武井 大祐、檜尾 好徳、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、岡 芳知

(6) WFS1 蛋白による細胞内カルシウム動態制御機構の解析: 武井 大祐、石原 寿光、田村 明、高橋 累、山田 高弘、山口 賢、鴛田 藍、檜尾 好徳、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、岡 芳知

(7) 肝臓のエネルギー消費亢進が脂肪組織・筋肉・視床下部に及ぼす影響: 石垣 泰、片桐 秀樹、山田 哲也、荻原 健英、今井 淳太、宇野 健司、長谷川 豊、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(8) 肝における PPAR γ 過剰発現は脂肪肝の増悪をきたすが耐糖能を改善する: 宇野 健司、片桐 秀樹、山田 哲也、荻原 健英、石垣 泰、今井 淳太、長谷川 豊、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(9) 肝へのガングリオシド特異的シアリダーゼ NEU3 遺伝子導入によるインスリン感受性と耐糖能改善の分子機序: 善積 信介、鈴木 進、鈴木千登世、山田 高弘、沖本 久志、平井 完史、檜尾 好徳、荻原 健英、片桐 秀樹、山口 壹範、宮城 妙子、岡 芳知

(10) 急性の高インスリン血症は血中アディポネクチン濃度を低下させる: 平井 完史、石垣 泰、野々垣勝則、檜尾 好徳、山田 高弘、善積 信介、沖本 久志、高橋 和眞、石原 寿光、荻原 健英、片桐 秀樹、鈴木 進、岡 芳知

(11) 血中グレリン濃度と脳内メラノコルチン系による食欲調節機構: 野々垣勝則、岡 芳知

(12) 骨髄移植に伴う STZ 膵 β 細胞障害後の再生における eNOS の役割: 荻原 健英、片桐 秀樹、長谷川 豊、石垣 泰、山田 哲也、

今井 淳太、宇野 健司、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(13) 骨髄移植による WFS1 遺伝子欠損マウスにおける慢性 B 細胞障害の改善: 長谷川 豊、片桐 秀樹、荻原 健英、石原 寿光、石垣 泰、山田 哲也、今井 淳太、宇野 健司、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(14) 新規動脈硬化診断法(血管壁弾性特性測定)の糖尿病患者での有用性: 沖本 久志、石垣 泰、小岩 喜郎、長谷川 英之、金井 浩、荻原 尚、反中 由直、檜尾 好徳、平井 完史、山田 高弘、善積 信介、田村 明、山田 哲也、石原 寿光、高橋 和眞、荻原 健英、鈴木 進、片桐 秀樹、岡 芳知

(15) 腹腔内脂肪組織による視床下部レプチン感受性調節: 山田 哲也、片桐 秀樹、石垣 泰、荻原 健英、今井 淳太、宇野 健司、長谷川 豊、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(16) マウス肝への活性型 PDX1 遺伝子導入によるインスリン欠乏糖尿病の治療: 今井 淳太、片桐 秀樹、荻原 健英、石垣 泰、山田 哲也、宇野 健司、長谷川 豊、高 俊弘、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

(17) マウス肝臓への活性型 PDX1 遺伝子導入の効果: 今井 淳太、片桐 秀樹、長谷川 豊、宇野 健司、山田 哲也、石垣 泰、鈴木 進、荻原 健英、岡 芳知

(18) ミニマルモデル検査によるインスリン感受性 SI 腸腰筋 CT 値との関連の検討: 鈴木 慎二、赤井 裕輝、福澤 正光、平井 敏、早坂 恭子、永富 良一、岡 芳知

(19) 余剰脂肪蓄積が糖代謝に及ぼす影響: 高 俊弘、片桐 秀樹、石垣 泰、山田 哲也、荻原 健英、今井 淳太、宇野 健司、長谷川 豊、檜尾 好徳、鈴木 進、岡 芳知

[26] 41st Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes. 9.11-15, 2006, Athens, Greece.

(1) Type 2 arginase gene promoter

microsatellite polymorphism influences development of type 1 diabetes mellitus in Japanese.

Takahashi K, Maruyama T, Shimada A, Kinouchi Y, Suzuki S, Shimosegawa T, Satoh J, Oka Y

(2) Increased Hepatic Levels of plasma membrane-associated sialidase, NEU3, Induce insulin sensitivity and glucose tolerance.

Suzuki S, Yoshizumi S, Hirai M, Hinokio M, Yamada T, Yamaguchi K, Miyagi T, Oka Y.

[27] Keystone Symposia: Diabetes Mellitus and the Control of Cellular Energy Metabolism. 1.21-1.26, 2006, Vancouver, British Columbia, Canada

(1) Role of eNOS in Beta Cell Regeneration after Bone Marrow Transplantation in STZ-Diabetic Mouse Models (Oral presentation). Ogihara T, Katagiri H, Hasegawa Y, Oka Y.

[28] 15th European Meeting of Hypertension, Katsuya T, Fu Y, Ohkubo T, Sugimoto K, Kikuya M, Metoki H, Totsune K, Rakugi H, Imai Y, Ogihara T. Beta 1 adrenoceptor gene polymorphism increase the risk for hypertension in hypertensive patients, 2005.6.19 Milan, Italy.

[29] 59th Annual Fall Conference and Sessions of the Council for High Blood Pressure Research, Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakuugi H, Ogihara T, Tuck ML, 2005.9.23 Washington D.C. U.S.A.

[30] 第 28 回日本高血圧学会総会、勝谷友宏、田原康玄、大久保孝義、菊谷昌浩、目時弘仁、戸恒和人、小原克彦、楽木宏実、三木哲郎、今井潤、荻原俊男、RGS2 遺伝子多型と 12 年間の家庭血圧変化の関連: 大迫研究, 2005.9.17, 旭川

[31] Kurata M et al. Carotid hemodynamics and white matter lesions in patients with

essential hypertension. American Society of Hypertension 20 th Annual Meeting and Scientific Exposition, May 14-18, 2005, San Francisco, USA. (American Journal of Hypertension 18: 167A, 2005)

[32] Manabe S, et al. Angiotensin II receptor antagonist improves renal function by the reduction of renal peripheral artery resistance. American Society of Hypertension 20 the Annual Meeting and Scientific Exposition, May 14-18, 2005, San Francisco, USA. (American Journal of Hypertension 18: 131A, 2005).

[33] Watanabe S, et al. Improvement of insulin resistance and microalbuminuria in patients with essential hypertension by the angiotensin II receptor blocker. Fifteenth European Meeting on Hypertension, June 17-21, 2005, Milano, Italy. (Journal of Hypertension 23: S106, 2005).

[34] Kurata M, et al. The relation between plasma osteopontin levels and target organ damages in patients with essential hypertension. American Heart Association Scientific Session 2005. November 13-16, 2005, Dallas, Texas, USA. (Circulation 112: Suppl II -607, 2005)

[35] Ogimoto A, et al. Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Session 2005. November 13-16, 2005, Dallas, Texas, USA. (Circulation 112: Suppl-410, 2005)

[36] Urocortin III (Ucn III)の遺伝子多型と高血圧症と関連の検討. 前嶋 隆弘, 戸恒和人, 広瀬 卓男, 今井潤 他. 第28回日本高血圧学会総会(2005年9月16日:旭川)

[37] Urocortin III polymorphism is associated with blood pressure. K Totsune, T Maejima, T

Hirose, Y Imai, et al. ASN 38th Annual Renal Week Meeting (Nov. 8-13, 2005 in Philadelphia)

[38] 第28回日本高血圧学会総会 2005年9月15日-17日, 旭川市

(1) 朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性～脳卒中発症予測能の観点から～:大迫研究
浅山 敬、大久保 孝義、小原 拓、菊谷 昌浩、目時 弘仁、井上 隆輔、星 晴久、橋本 潤一郎、戸恒 和人、佐藤 洋、今井 潤

(2) 24時間自由行動下血圧測定から得られる4つの血圧因子(収縮血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧)の脳卒中発症予測能
井上 隆輔、大久保 孝義、菊谷 昌浩、浅山 敬、目時 弘仁、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、今井 潤

(3) 白衣高血圧・仮面高血圧の頸動脈病変:大迫研究

原 梓、大久保 孝義、菊谷 昌浩、小原 拓、目時 弘仁、井上 隆輔、浅山 敬、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

(4) 異なる病型の脳卒中発症に対する一日の各時間帯における血圧のリスクの比較検討-大迫研究

目時 弘仁、大久保 孝義、菊谷 昌浩、浅山 敬、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

(5) 自由行動下血圧測定による血圧短期変動および心拍短期変動の脳卒中予後予測能-大迫研究

菊谷 昌浩、大久保 孝義、浅山 敬、目時 弘仁、井上 隆輔、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

(6) 家庭血圧による夜間血圧、夜間血圧降下度の評価 -大迫研究-

細畑 圭子、菊谷 昌浩、大久保 孝義、浅山 敬、目時 弘仁、小原 拓、井上 隆輔、星 晴久、橋本 潤一郎、戸恒 和人、佐藤 洋、今井 潤