

厚生労働科学研究研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の
総合的検討

(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成 16 年度 - 18 年度 総合研究報告書

主任研究者 横手 幸太郎

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

- I. 総合研究報告
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 --- 1
横手 幸太郎

- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

- III. 研究成果の刊行に関する別冊一式 ----- 19

I 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
総合研究報告書

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討
（若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 横手 幸太郎 千葉大学講師

研究要旨 糖尿病患者における心血管疾患の発症は、血糖コントロールだけでは十分に抑制することができず、合併する複数の代謝性リスクファクターの包括的な管理、特に高脂血症に対する治療が有効であると、主に海外から報告されている。一方、日本人を対象として糖尿病心血管病進展予防を目的とした大規模臨床研究はこれまでほとんど行なわれていない。そこで、各種高脂血症治療薬が日本人糖尿病・耐糖能異常患者における心血管イベントの発症、生命予後、生活の質に及ぼす影響を評価するための全国規模の多施設研究を企画し、その症例登録と追跡観察を有効に実施するため、千葉大学医学部附属病院において臨床研究実施チームを編成した。本チームの特色として、当院臨床試験部を中心とした組織された千葉臨床試験ネットワーク(Chiba University Clinical Research Network)と連携し、内分泌・代謝・老年病の専門性を活かして、効果的に研究を遂行する体制を確立した。この結果、全体研究 5,437 名の中で 276 名の糖尿病・耐糖能異常患者について初年度の登録を行ない、うち 248 名について第 2 年次の追跡調査を完了した。これらの症例は、班全体の症例と比較して血糖コントロールの指標には差がなかったものの、より厳しい脂質管理が達成され、心血管イベントの発生も低く抑えられている傾向がみられた。加えて本チームの活用により、糖尿病やメタボリックシンドローム症例に対する第 3 世代スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）の有効性についての比較調査を実施した。これらのスタチンはいずれも糖尿病患者の脂質異常の全般的改善効果に優れていたが、メタボリックシンドローム患者における脂質改善については、スタチンの種別による有効性の違いが示された。患者の特性に応じて、高脂血症治療薬を使い分けることの有用性を示唆する結果と考えられる。また高齢糖尿病患者において、ある種の合併症が高次脳機能の低下と相関することを見出し、服薬コンプライアンスの観点から注目される。以上の成績から、わが国における生活習慣病とその予後改善に関する臨床研究の実施にあたり、チームを育成し活用することの有用性を示すことができたと考える。本事業において育成したチームとその集積したノウハウは、主任研究者が現在千葉大学において実施している複数の臨床研究、さらには新しい臨床研究の遂行にあたっても応用性が高いものであり、今後発展が期待される。

A. 採択された研究事業での研究概要

食習慣の西洋化と社会の高齢化に伴い、わが国における糖尿病・耐糖能障害患者の急増が社会問題となっている。糖尿病患者には動脈硬化に基づく心血管疾患の発症頻度が世界的に高いことが知られ、その生命予後のみならず生活の質（Quality of Life:QOL）、ひいては医療経済にもも重大な影響を及ぼす。糖尿病患者における心血管疾患の発生は、血糖コントロールの改善だけでは十分に抑制することができず、むしろ合併する高脂血症に対する治療がイベント抑制に有効であるとの成績が海外から報告されている。しかし、わが国における日本人を対象とした臨床研究の成績は未だ乏しい。

そこで本研究では、糖尿病患者、耐糖能異常者、正常血糖者を対象として前向き追跡比較を実施し、観察期間における心血管障害の発症と高脂血症およびその治療成績との関連を解析することを全体研究（名古屋大学井口昭久班長）の目的とした。

その中で我々は、分担研究班員として、高齢者を含む糖尿病患者を千葉県内外において登録し、経年的に追跡評価する役割を担った。この過程において、若手医師および協力者を有効に活用し、円滑かつ成功裡に臨床研究を推進することを、本研究事業における目的とした。

千葉大学医学部附属病院において、2名の内分泌・代謝・老年病専門医師および臨床検査技師1名によって構

成される臨床研究実施チームを編成した。そして当病院臨床試験部を中心に整備された千葉臨床試験ネットワーク（Chiba University Clinical Research Network）と連携し、専門性を活かしつつ、調査・研究をより効果的に遂行する体制を確立した（図1）。

この結果、全体研究としては、糖尿病患者、耐糖能異常者ならびに正常血糖者計5,437名を対象に、nested case control cohort（前向き追跡比較対照）試験を実施した。共通検討項目として、①血糖、脂質、血圧、体重、ウエスト周囲径、②心血管合併症、生命予後、③高脂血症型、④投与薬剤を、それぞれ登録時およびその後年1回ずつ評価した。

個別研究としては、①可能な症例について頭部MRI所見による大脳白質病変の評価を行ない、糖尿病の程度や認知機能との関連を解析した。②糖尿病患者の動脈硬化予防への有用性が期待されている第3世代スタチン（ストロングスタチン）投与症例を対象に、スタチンの種別による全般的脂質改善作用および耐糖能への影響を解析した。

B. 採択された研究事業での研究実績

本研究事業では、若手医師、臨床研究協力者ならびにこれらに対する指導者各1名の計3名からなる臨床研究実施チームが、主任研究者のもと、全体研究および個別研究の遂行にあたった。千葉大学医学部附属病院に設置されている診療試験部および千葉県

下数十施設の医療機関からなる千葉臨床試験ネットワークとの連携により、専門性を活かしつつ効率的に試験を実施することができた。

全体研究：登録患者 5,437 名の内訳は、糖尿病患者 4,014 名、耐糖能異常者 302 名、正常血糖者 1,121 名であり、糖尿病患者の平均 HbA1c は $7.23 \pm 1.12\%$ だった（表 1）。糖尿病患者の半数に脂質低下薬が投与され、高脂血症合併糖尿病患者の脂質管理目標値達成率は 32.7% であった。高脂血症患者の 20% はストロングスタチンを服用しており、この群での管理目標達成率は 50% であった。1 年後の心血管イベント発生率は 3.57%（致死 0.63%、非致死 2.94%）であった。

個別研究：初年度に 276 症例の糖尿病患者を登録した。本年度（2 年後）までに 28 症例が脱落し、計 248 症例が最終的な有効解析対象となった。登録時（初年度）の主な臨床検査データの平均値は、HbA1c 7.16%、TC204mg/dl、TG179 mg/dl、HDL55.0 mg/dl、2 年後の平均値は HbA1c 7.63%、TC201 mg/dl、TG153 mg/dl、HDL55.3mg/dl であった。観察期間中、1 症例に非致死性の冠動脈イベントが発症した（発生率 0.4%）が、致死性イベントの発症はなかった。このイベント発生率は全体研究に比べ著しく低く、我々の登録症例における脂質平均値が日本動脈硬化学会の推奨する糖尿病患者の脂質管理目標値（TC<200）をほぼ達成できていたことが有益であった可能性があり、今後の解析結果が期待される。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 考察

本研究事業により整備を行った臨床研究実施チームは、複数の臨床医および臨床検査技師により構成され、実施する研究にふさわしい被験者の選択、倫理審査結果に基づくインフォームド・コンセントの取得、臨床検査成績の収集等に大きな力を発揮した。さらに、本学医学部附属病院臨床治験管理センターを基盤とする千葉臨床試験ネットワークと連携し、研究をより効果的に遂行する体制を確立することができた。

この結果、研究開始前の目標を上回る 276 症例の糖尿病患者を本チームにより登録し、このうち 248 症例を最終的な有効解析に供することができた。さらに、全体研究とは異なる視点からも解析を行ない、後述するように高齢糖尿病患者および高脂血症治療薬に関する新知見を得た。今後臨床試験コーディネーターをも活用することができれば、さらに効率のよい研究遂行体制を確立できるであろう。

これまで臨床研究実施の基盤整備が不十分であったわが国において、臨床医と協力者からなる研究チームを編成し、実際の研究推進において有効に機能することが明らかとなった意義は大きいと考えられる。本研究の登

録症例について、今後も可能な限り追跡を行なうとともに、主任研究者が分担研究者として参加している他の大規模臨床研究〔厚生労働科学研究費補助金による「糖尿病における血管合併症発症予防と進展に関する研究（JDICS：山田信博班長）」、「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療（DNETT-Japan：榎野博史班長）」、国際協力医学研究振興財団の「糖尿病予防のための戦略研究課題3（J-DOIT3：門脇孝班長）」〕の遂行にあたっては、本チームの経験を活用し、継承していきたい。

D. 健康危険情報
特にありません。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

千葉大病院糖尿病代謝内分泌内科へ入院した65歳以上の内分泌代謝疾患患者124例について頭部MRIを実施し大脳白質病変を評価したところ、認知機能MMSEと白質病変PVH(F値=7.88 $p < 0.01$)の間に負の、抑うつGDS-15と脳梗塞(F値=5.87 $p = 0.02$)の間には正の有意相関を得た(図2)。MMSEを応答変数とした解析では、糖尿病性腎症1期に比して3期以上の群で有意に低値を示した(図3)。高齢者うつスケールGDS-15を応答変数とした解析では、糖尿病性網膜症(有 5.88 vs 無 3.09)および神経障害(有 6.66 vs 無 3.3)の合併症例において有意に高値を示した。認知機能の低下や抑うつは、

服薬コンプライアンスや治療に対するモチベーションに影響を及ぼすため、高齢糖尿病患者の診療上注意すべき点と考えられた。

また、高頻度にインスリン抵抗性糖尿病と心血管病を合併する遺伝的早老症候群(ウエルナー症候群)患者20症例について、血中アディポサイトカインの異常を見出した。本症候群におけるアディポサイトカインや耐糖能、脂質異常症も内臓脂肪の蓄積と密接に関わり、核内受容体PPAR γ のアゴニストであるチアゾリジン誘導体の投与により、これらの代謝異常を包括的に是正できることを示した。

さらに、千葉県下39の医療施設の参加のもと、アトルバスタチン(A)とピタバスタチン(P)の脂質改善効果を前向き試験により比較検討した。計251症例の高コレステロール血症患者の登録を行ない、うち不適格症例除外ののち、204例がスタチン投与へ以降、内訳はA群が103例、P群が101例であった。4ヶ月の投与期間を経て最終的な有効解析対象例は191例(A群98例、P群93例)となった。患者背景は平均年齢が62歳、男女比は3:7、49%が糖尿病、36%が高血圧を合併し、28%は日本内科学会等の診断基準によるメタボリックシンドロームに該当した。家族性高コレステロール血症患者は2.5%、心筋梗塞既往症例は1.5%、脳梗塞既往症例は3.9%であった。

観察期間前後の、nonHDLc、TC、LDLc、TG低下率は、それぞれA群で-40.3%、

-31.1%、-44.1%、-10.7%、P群でそれぞれ-39.0%、-29.7%、-42.6%、-17.3%、いずれも統計学的に有意であった。いずれの項目についても、両薬剤群における低下率の比較では有意差はみられなかった。HDLCについては、P群で3.2%の有意な上昇($P=0.033$)を認めたが、A群の変化は1.7%($P=0.22$)であった。

なお、4ヶ月時点でのLDLCの絶対値はA群が98.4 mg/dl、P群が100.4 mg/dlであった。

メタボリックシンドローム合併症例については、LDLCの低下率がA群に比べP群で有意に大きく(図4)、またA群では腹部肥満が高度になるにつれnonHDLC低下率が有意に減弱した($P<0.05$) (図5)。症例の特性に応じたストロングスタチンの使い分けの有用性が示唆された。

A、P各群とも重篤な副作用の発現はなく、有害事象の発現率は同等であり、高齢者と若年者に対する効果も同様であった。

F. 研究発表

1. 論文発表 英文原著

Yokote, K., Honjo, S., Kobayashi, K., Fujioto, M., Kawamura, H., Mori, S., Saito, Y. (2004) Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52,1582-1583.

Yokote, K., Hara, K., Mori, S., Kadowaki, T., Saito, Y., Goto, M. (2004) Dysadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care.* 27,2562-2563.

Kawamura, H., Yokote, K., Asaumi, S., Kobayashi, K., Fujimoto, M., Maezawa, Y., Saito, Y., Mori, S. (2004) High Glucose-Induced Upregulation of Osteopontin Is Mediated via Rho/Rho Kinase Pathway in Cultured Rat Aortic Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 24,276-281.

Kobayashi, K., Yokote, K., Fujimoto, M., Yamashita, K., Sakamoto, A., Kitahara, M., Kawamura, H., Maezawa, Y., Asaumi, S., Tokuhisa, T., Mori, S., Saito Y. (2005) Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ. Res.* 96,904-912 (cover article).

Honjo, S., Yokote, K., Takada, A., Maezawa, Y., Kobayashi, K., Sonezaki, K., Saito, Y. (2005) Etidronate ameliorates painful soft tissue calcification in Werner syndrome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53,2038-2039.

Maezawa, Y., Yokote, K., Sonezaki, K., Fujimoto, M., Kobayashi, K., Kawamura, H., Tokuyama, T.,

Takemoto, M., Ueda S, Kuwaki, T., Mori, S., Wahren, J., Saito, Y. (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. Diabetes Metab. Res. Rev. 22,313-322.

Yokote, K., Kobayashi, K. and Saito, Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. Trends. Cardiovasc. Med. 16,240-245.

Hashimoto, N., Hatanaka, S., Yokote, K., Kurosawa, H., Yoshida, T., Iwai, R., Takahashi H., Yoshida K., Horie A., Sakurai K., Yagui K., Saito Y., Yoshida S. (2007) A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. Diabetes Res Clin Pract. 75,27-29.

和文原著・総説

横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 糖尿病における最大の死因としての心血管障害.最新医学 59,7-13.

曾根崎桐子, 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 高脂血症.薬局 55 増刊号,1223-1230.

河村治清, 浅海直, 横手幸太郎.(2004) オステオポンチン遺伝子発現に関する糖反応性エレメントの同定. Diabetes Frontier 15, 194-198.

徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 冠危険因子を治療する高脂血症.Heart View 8, 896-901.

小林一貴, 横手幸太郎. (2004) 糖尿

病・高血圧と動脈硬化.現代医療 36, 2415-2419.

横手幸太郎, 齋藤康.(2004) オーバービュー 動脈硬化の基礎研究の展望.現代医療 36, 2356-2359.

横手幸太郎, 高田亜紀, 齋藤康.(2004) 動脈硬化発症 endothelial progenitor cell(EPC). 臨床検査,48, 1379-1382.

横手幸太郎.(2004) 食後高脂血症.循環器医が治療する糖尿病と大血管障害.代田浩之,野出孝一編.メディカルレビュー社,東京.296-297.

横手幸太郎, 村野俊一, 齋藤康.(2004) 肥満症.高齢者の生活習慣病.大内尉義監修,井藤英喜担当編集.メディカルレビュー社,東京,82-91.

前澤善朗, 横手幸太郎, 山田研一.(2004) ACE 阻害薬.臨床に直結する内分泌・代謝疾患治療のエビデンス:ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック.阿部好文,西川哲男編.文光堂(東京),167-169.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) 動脈硬化.日本臨床63巻増刊号2,250 - 254.

横手幸太郎.(2005) PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京),199 - 200.

横手幸太郎.(2005) PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京),201 - 202.

横手幸太郎.(2005) PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子用語ライ

ブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社(東京), 203 - 205.

前澤善朗, 横手幸太郎.(2005) Cペプチドは糖尿病性腎症の初期変化を抑制する. 内分泌・糖尿病科 20, 279-286.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) 血管石灰化へのアプローチ: スタチン. THE BONE 19, 201-206.

本城聡, 横手幸太郎.(2005) 高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点-多剤併用時に気をつけること-. Medical Practice(別冊), 22-27.

横手幸太郎, 森聖二郎.(2005) 血小板由来増殖因子(PDGF). 日本臨床 63, 増刊号 8, 103-106.

徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康.(2005) シンバスタチン. 臨床麻酔 29, 1061-1063.

横手幸太郎, 小林一貴, 齋藤康.(2005) TGF- β シグナリングの役割. Molecular Medicine 42 臨時増刊号・生活習慣病の最前線, 296-300.

横手幸太郎.(2005) Werner 症候群. 講義録 内分泌・代謝学, 寺本民生・片山茂裕 編, メジカルビュー社(東京), 385-387.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの治療戦略. 医薬ジャーナル 41, 2485-2490.

横手幸太郎.(2005) 病的老化と性差. 日本老年医学会雑誌 42, 627-629.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの生活習慣指導: 高齢者肥満への対応と指導. 日本医

事新報 4257, 39-44.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドローム: 概念と展開. Mebio 23, 66-71.

横手幸太郎, 前澤善朗, 曾根崎桐子, 齋藤康.(2005) 糖尿病合併症 - 腎症. Annual Review 内分泌, 代謝 2005. 中外医学社(東京), 151-155.

小林一貴, 横手幸太郎, 齋藤康.(2005) 増殖因子とその受容体-PDGF, TGF- β . 糖尿病カレントライブラリー③ 糖尿病と動脈硬化, 柏木厚典 編. 文光堂, 55-59.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) インスリンと血管平滑筋細胞. 糖尿病学の進歩, 日本糖尿病学会 編. 診断と治療社 39, 215-216.

鎌谷洋一郎, 横手幸太郎, 齋藤康.(2006) 高脂血症の診断と治療についての説明と承諾. ホルモンと臨床 53, 1369-1372.

横手幸太郎, 齋藤康.(2006) メタボリックシンドローム: 薬物療法. 最新医学 61, 647-657.

横手幸太郎, 齋藤康.(2006) メタボリックシンドロームの概念. 臨床と研究 83, 71-75.

下山立志, 横手幸太郎(2006). 高脂血症治療薬の現在と今後. クリニカルプラクティス 25, 498-501.

横手幸太郎, 齋藤康(2006). メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. 日本臨床 64, 30-36.

横手幸太郎(2006). Werner 症候群とメタボリックシンドローム. 日本

臨床 64, 742-746.

本城聡, 横手幸太郎, 齋藤康.
(2006) 血管石灰化の予防と治療 日
本病院薬剤師会雑誌(1341-8815)42 卷
11号 1433-1435

佐藤誠也, 前澤善朗, 横手幸太郎, 齋
藤康. (2006) メタボリックシンドロ
ーム治療. 脈管学 46:475-480.

横手幸太郎. (2006) アミロイドー
シス. 今日の治療指針 2006. 山口徹,
北原光夫, 福井次矢総編集, 医学書院.
542.

横手幸太郎. (2007) メタボリック
シンドロームの治療戦略。メディカル
ダイジェスト 56, 40-47.

前澤善朗, 横手幸太郎, 齋藤康
(2007). メタボリックシンドローム
の管理－生活習慣改善－。血圧 14,
187-192

横手幸太郎. (2007) 糖尿病合併症.
今日の治療指針 2007. 山口徹, 北原
光夫, 福井次矢総編集, 医学書院
506-509.

2. 学会発表

国際学会

2006年7月 国際動脈硬化学会議
(イタリア、ローマ) にて発表。

国内学会

2007年4月 日本内科学会 (大阪)
において発表の予定。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

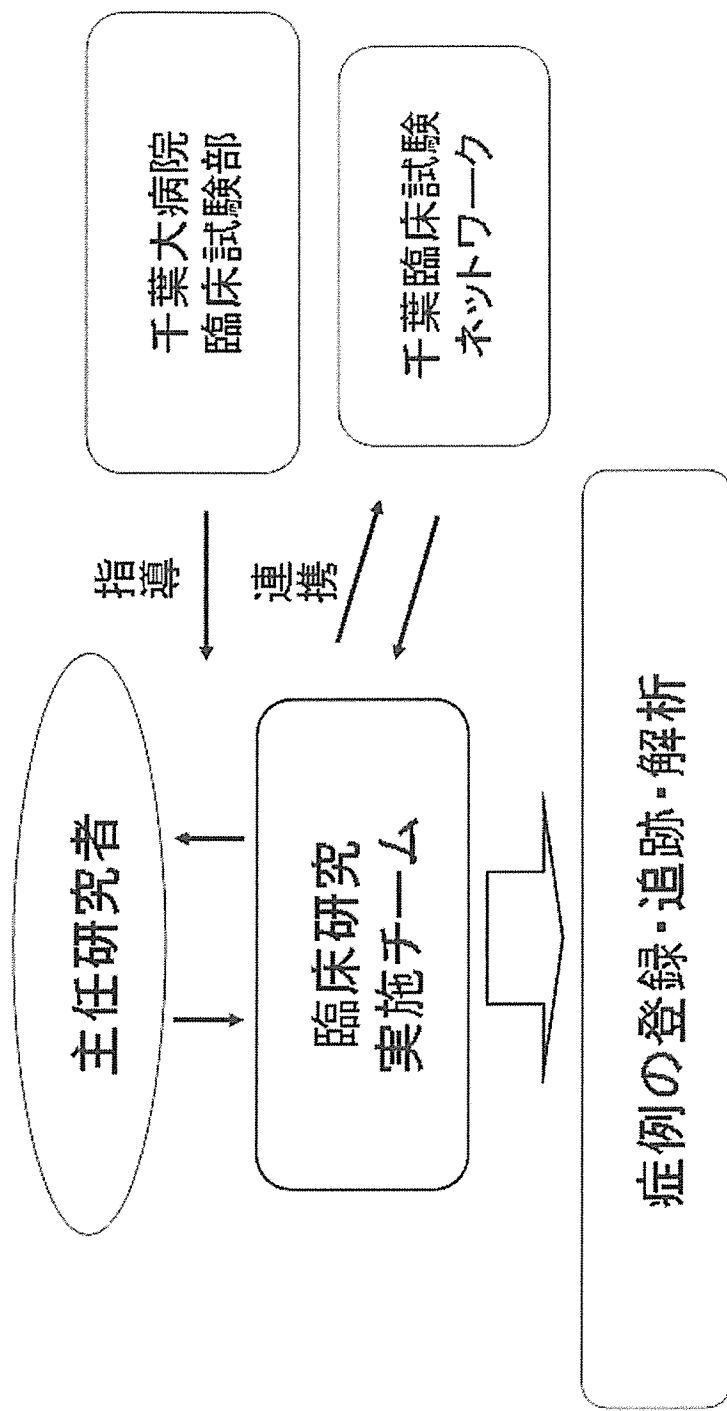


図1 本研究事業における臨床研究実施チームの位置づけ

表1 全体研究における登録症例5437例と臨床背景

	DM (N=4014)	IGT(N=302)	正常(N=1121)
年齢(歳)	67.2±9.0	64.7±7.3	66.6 ±4.1
内,65歳以上	60.4%	43.5%	52.5%
性(男/女)	1.115	1.88	1.31
FPS _(mg/dl)	159.4± 52.7	116.5 ±9.1	92.5 ±8.0
HbA _{1C} (%)	7.23±1.12	5.91 ±0.55	(5.24 ±0.28)
T-Chol(mg/dl)	203.1± 36.5	214.9 ±36.3	209.7 ±32.6
TG(mg/dl)	140.6±108.3	142.6±103.6	116.6± 68.5
HDL-Chol(mg/dl)	55.8±18.0	56.5±13.5	57.7 ±14.1
収縮期血圧(mmHg)	136.5 ±17.1	137.4±17.2	129.5±21.6
拡張期血圧(mmHg)	75.1±11.1	78.2±9.9	73.3±11.7
糖尿病治療法(食事/経口薬/インスリン)	(18.9/70.5/19.9%)		
高脂血症者	75.9%	70.8%	52.6%
高脂血症薬	49.7%	57.8%	58.0%
高血圧症者	77.6%	60.4%	40.9%
降圧薬	50.7%	56.5%	55.6%

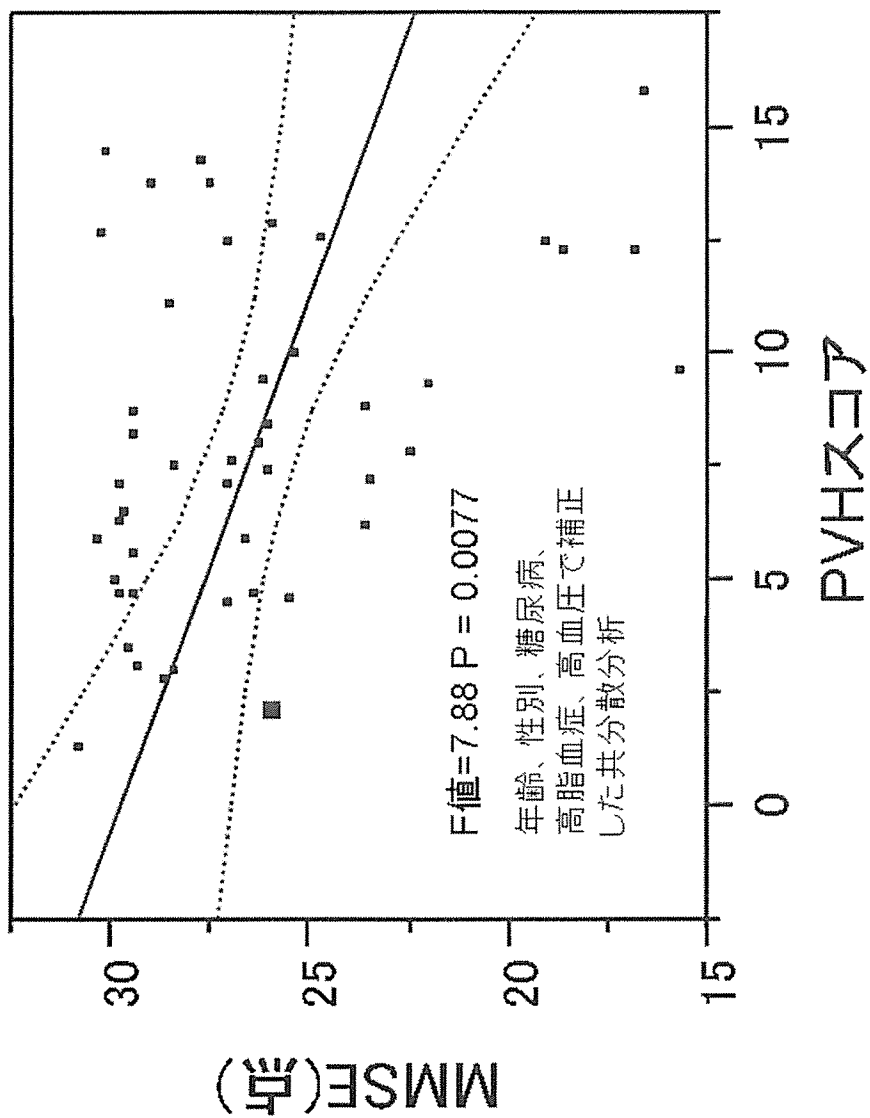


図2 脳室周囲白質高信号(PVH)の程度は認知機能と逆相関する

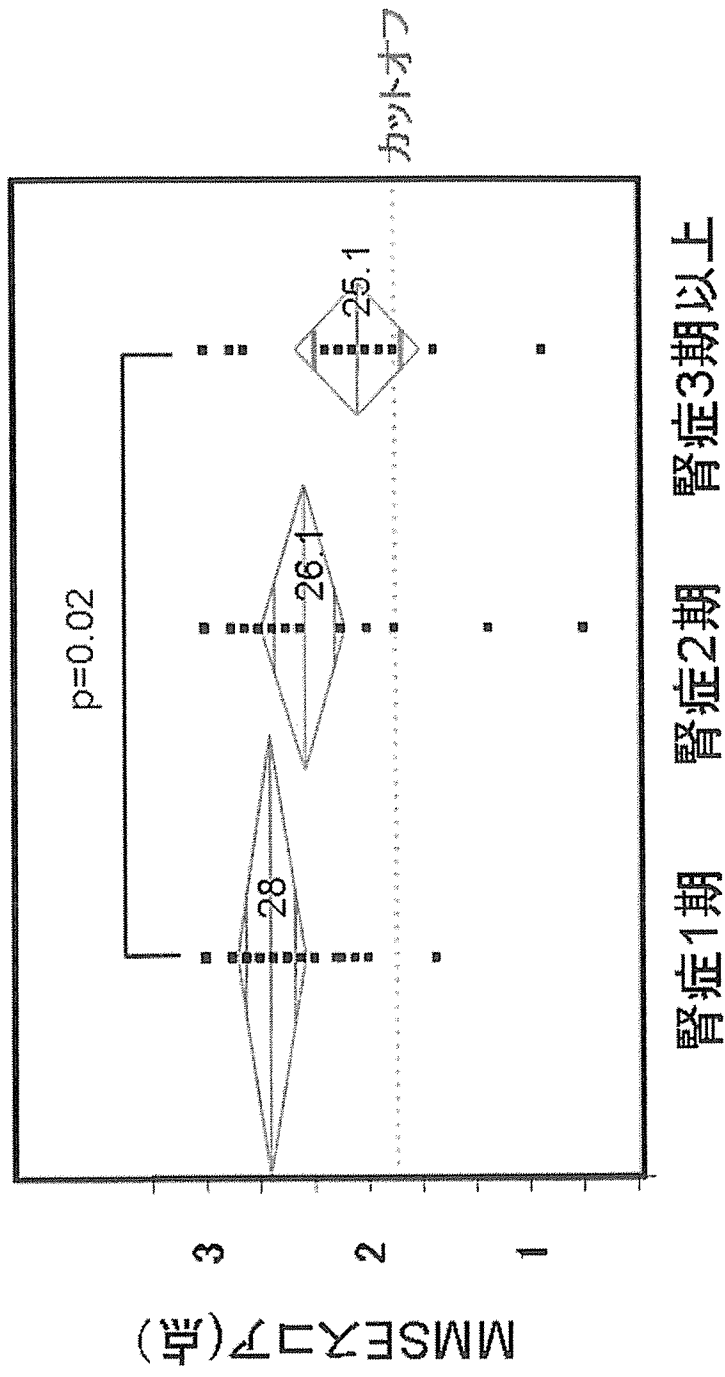


図3 2型糖尿病患者における腎症の病期と認知機能の関連

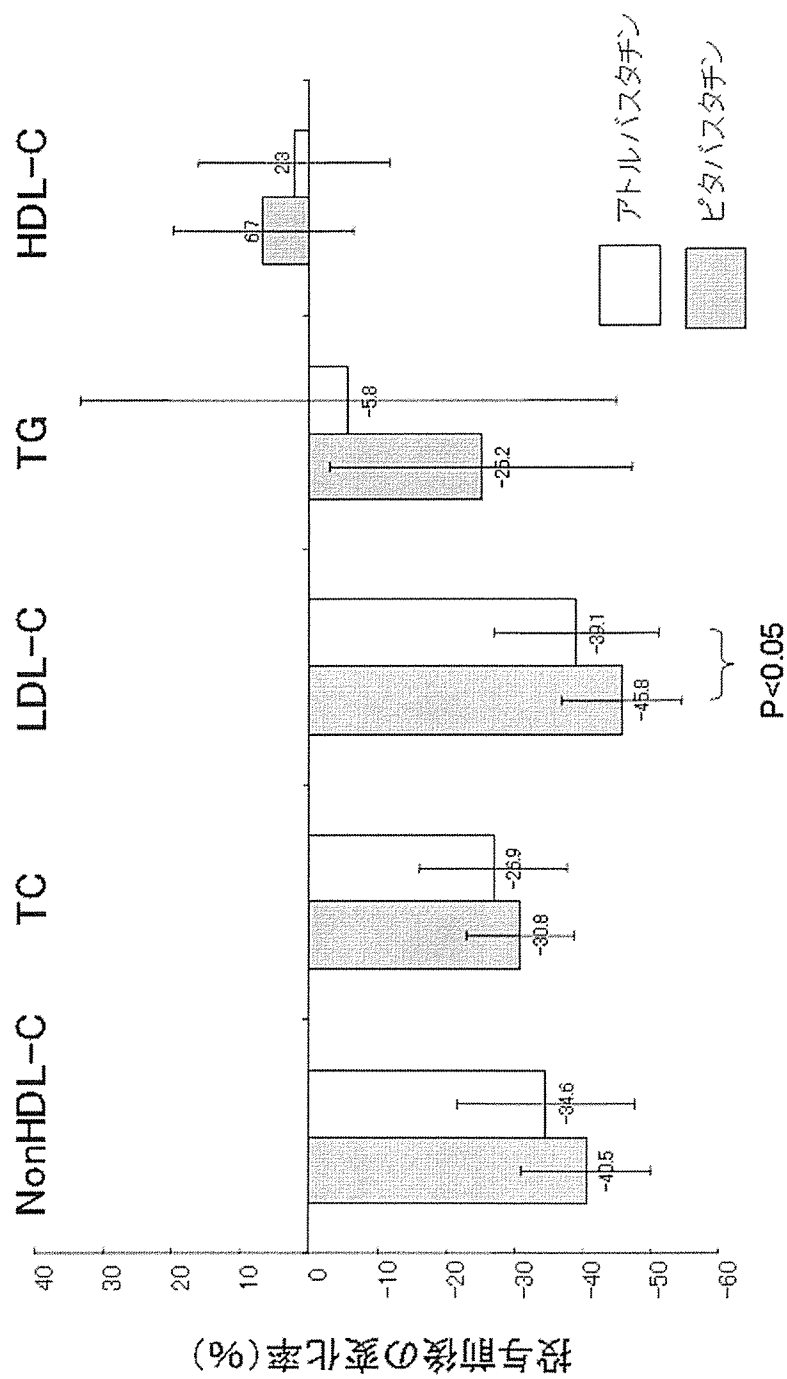


図4 メタボリックシンドローム患者におけるアトルバスタチンとピタバスタチンの脂質改善効果

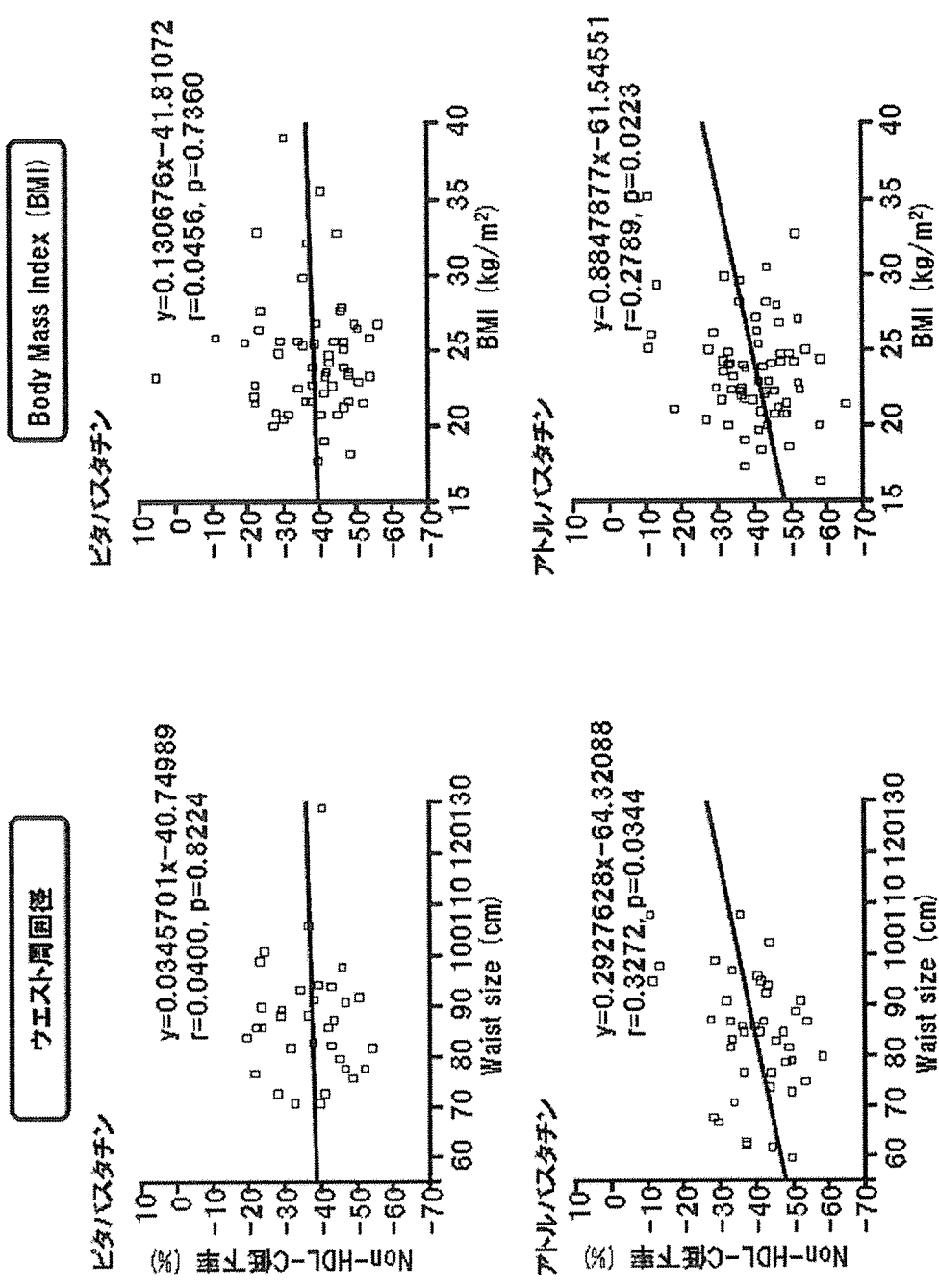


図5 スタチンの種別によるNon-HDLコレステロール低下率と体格の関係

Ⅱ 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

雑誌

- 1) Yokote, K., Honjo, S., Kobayashi, K., Fujioto, M., Kawamura, H., Mori, S., Saito, Y. (2004) Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52,1582-1583.
- 2) Yokote, K., Hara, K., Mori, S., Kadowaki, T., Saito, Y., Goto, M. (2004) Dysadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care.* 27,2562-2563.
- 3) Kawamura, H., Yokote, K., Asaumi, S., Kobayashi, K., Fujimoto, M., Maezawa, Y., Saito, Y., Mori, S. (2004) High Glucose-Induced Upregulation of Osteopontin Is Mediated via Rho/Rho Kinase Pathway in Cultured Rat Aortic Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 24,276-281.
- 4) Kobayashi, K., Yokote, K., Fujimoto, M., Yamashita, K., Sakamoto, A., Kitahara, M., Kawamura, H., Maezawa, Y., Asaumi, S., Tokuhisa, T., Mori, S., Saito Y. (2005) Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ. Res.* 96,904-912 (cover article).
- 5) Honjo, S., Yokote, K., Takada, A., Maezawa, Y., Kobayashi, K., Sonezaki, K., Saito, Y. (2005) Etidronate ameliorates painful soft tissue calcification in Werner syndrome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53,2038-2039.
- 6) Maezawa, Y., Yokote, K., Sonezaki, K., Fujimoto, M., Kobayashi, K., Kawamura, H., Tokuyama, T., Takemoto, M., Ueda S, Kuwaki, T., Mori, S., Wahren, J., Saito, Y. (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 22,313-322.
- 7) Yokote, K., Kobayashi, K. and Saito, Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends. Cardiovasc. Med.* 16,240-245.
- 8) Hashimoto, N., Hatanaka, S., Yokote, K., Kurosawa, H., Yoshida, T., Iwai, R., Takahashi H., Yoshida K., Horie A., Sakurai K., Yagui K., Saito Y., Yoshida S. (2007) A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. *Diabetes Res Clin Pract.* 75,27-29.
- 9) 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 糖尿病における最大の死因としての心血管障害. *最新医学* 59,7-13.

- 10) 曾根崎桐子, 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 高脂血症.薬局 55 増刊号,1223-1230.
- 11) 河村治清, 浅海直,横手幸太郎.(2004) オステオポンチン遺伝子発現に関する糖反応性エレメントの同定. Diabetes Frontier 15, 194-198.
- 12) 徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) 冠危険因子を治療する 高脂血症.Heart View 8, 896-901.
- 13) 小林一貴, 横手幸太郎. (2004) 糖尿病・高血圧と動脈硬化.現代医療 36, 2415-2419.
- 14) 横手幸太郎, 齋藤康.(2004) オーバービュー 動脈硬化の基礎研究の展望.現代医療 36, 2356-2359
- 15) 横手幸太郎, 高田亜紀, 齋藤康.(2004) 動脈硬化発症 endothelial progenitor cell(EPC). 臨床検査,48, 1379-1382.
- 16) 横手幸太郎, 齋藤康.(2005) 動脈硬化. 日本臨床 63 巻増刊号 2,250 - 254.
- 17) 横手幸太郎.(2005) PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社(東京),199 - 200.
- 18) 横手幸太郎.(2005) PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社(東京),201 - 202.
- 19) 横手幸太郎.(2005) PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社(東京),203 - 205.
- 20) 前澤善朗, 横手幸太郎.(2005) Cペプチドは糖尿病性腎症の初期変化を抑制する.内分泌・糖尿病科 20,279-286.
- 21) 横手幸太郎, 齋藤康.(2005) 血管石灰化へのアプローチ:スタチン.THE BONE 19, 201-206.
- 22) 本城聡, 横手幸太郎.(2005) 高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点-多剤併用時に気をつけること-.Medical Practice(別冊),22-27.
- 23) 横手幸太郎, 森聖二郎. (2005) 血小板由来増殖因子(PDGF).日本臨床 63,増刊号 8,103-106.
- 24) 徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康. (2005) シンバスタチン. 臨床麻酔 29, 1061-1063.
- 25) 横手幸太郎, 小林一貴, 齋藤康. (2005) TGF- β シグナリングの役割. Molecular Medicine 42 臨時増刊号・生活習慣病の最前線,296-300.
- 26) 横手幸太郎. (2005) Werner 症候群. 講義録 内分泌・代謝学, 寺本民生・片山茂裕 編, メジカルビュー社(東京),385-387.
- 27) 横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの治療戦略.医薬ジャーナル 41,2485-2490.