

シンδροームの有無を判定した。

男性では、参加者 13 名全員の腹囲が 85cm を越えており、うち 12 名で、血糖値、血清脂質、血圧のうち 2 項目以上を満たすか、ないしは、これらの項目において薬物服用中であったため、メタボリックシンδροームと判定した。残る 1 名についても、腹囲が 95.5cm で高血圧症を合併しており、空腹時血糖値も 109mg/dl と高値を示したため、参加者全員をメタボリックシンδροーム患者として追跡した。

女性では、15 名中 14 名で腹囲が 90cm を越えていた。このうち、血糖値、血清脂質、血圧のうち 2 項目以上を満たし、ないしは、これらの項目において薬物服用中の者、すなわちメタボリックシンδροームと判定される者は 9 名であった。残りの 5 名はいずれも 1 項目陽性、ないしは薬物治療中であった。腹囲が 90cm 未満であった 1 名は（腹囲 87cm）、BMI が 27.1 と高く、血糖値、血清脂質、血圧 3 項目ともメタボリックシンδροームの判定基準を満たしていた。こうして、女性教室については、メタボリックシンδροームとその「予備軍」のための健康教室として、初回参加者全員をフォローすることとした。

2. 介入前（初回教室時）データ

表 1、表 2 に教室参加者の初回参加時の計測結果を示す。男性は群全体として見た場合、腹囲 93.6 ± 7.1 cm、収縮期圧 156 ± 17 mmHg、拡張期圧 86 ± 10 mmHg、血糖 120 ± 25 mg/dl、中性脂肪 180 ± 190 mg/dl（平均±標準偏差）とメタボリックシンδροームの基準を 4 項目とも満たしていた。女性については、腹囲 94.3 ± 4.5 cm、

収縮期圧 148 ± 16 mmHg、血糖 114 ± 26 mg/dl（平均±標準偏差）とメタボリックシンδροームの基準を 3 項目満たしていた。

D. 考察

既定のプロトコールでは、75 歳までの高齢者をエントリーさせることが可能であったが、今回の教室は集団での運動・食事指導を基本においたため、対象を 65 歳未満に限定して実施した。高齢者では若年者と日常生活パターンが異なること、運動指導においてより慎重な配慮が必要なこと、食事習慣も若年者と異なる場合が多いことなどの点を考慮した。

教室の開催日と時間設定は、男性教室は仕事を持っている男性が参加しやすいよう日曜の午前中に、また、家庭の主婦が大半を占める女性教室では平日の午前中から昼食を含んで午後早い時間帯にかけての実施を予定した。しかしながら、前述のように、教室への申込者は、参加を呼びかけた男性 125 名中 15 名で実際の参加者は 13 名、女性では 108 名中 15 名（全員が参加）にとどまった。平成 19 年度は、今回と同様の調査を、篠山市に隣接して位置する丹波市（平成 17 年 3 月人口 73,112 人）にても実施してゆく予定であり、より多くの参加者が得られるよう広報やダイレクトメールの工夫を検討している。

E. 結論

兵庫県篠山市において行われた平成 18 年度住民検診で得られた結果をもとにメタボリックシンδροーム患者をピックアップし、健康教室開催を通じて、食事と運動を

中心とする生活習慣改善介入を開始した。同様の介入を平成 19 年に兵庫県丹波市においても実施する予定である。得られた成績は平成 19 年度の報告書に記載する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 田中早津紀, 林 達也. 生活習慣病と運動. *BIO Clinica*. 2006 21(8):674-8.
2. 田中早津紀, 豊田太郎, 林 達也. 運動療法. *最新医学*. 2006 61(3月増刊号メタボリックシンドローム前篇): 658-67.
3. 梅田陽子, 鵜田佳津子, 林 達也. 運動効果の機序は? 肥満と糖尿病. 2006 5(1):36-8.
4. 林 達也. 第 27 回認定内科専門医会近畿支部教育セミナーまとめ「糖尿病治療において運動療法を取り入れる意義はなにか」. *内科専門医会誌*. 2006 18(2):216-54.
5. 林 達也. 「運動不足病」健康作りの切り札、筋力トレーニング. *Strength & Conditioning*. 2006 13(5):54-7.
6. 林 達也. “やってみてわかる運動療法”をどう進めるか. 肥満と糖尿病. 2006 5(別冊 5 第 5 回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会記録集):141-7.
7. 田中早津紀, 豊田太郎, 林 達也. 運動療法の分子レベルでの効果—AMP キナーゼに関する最近の知見. *Diabetes Journal*. 2006 34(1):1-8.

8. Miyamoto L, Toyoda T, Hayashi T, Yonemitsu S, Nakano M, Tanaka S, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Inoue G, Fushiki T, Nakao K. Effect of acute activation of 5'-AMP-activated protein kinase on glycogen regulation in isolated rat skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007 102(3):1007-13.

9. Nakano M, Hamada T, Hayashi T, Yonemitsu S, Miyamoto L, Toyoda T, Tanaka S, Masuzaki H, Ebihara K, Ogawa Y, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Otaka A, Fushiki T, Nakao K. Alpha2 isoform-specific activation of 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -d-ribose at a physiological level activates glucose transport and increases glucose transporter 4 in mouse skeletal muscle. *Metabolism*. 2006 55(3):300-8.

2. 学会発表

1. 林 達也. 運動による骨格筋糖代謝活性化とその分子機構. 第 2 回臨床分子医学研究会, 東京, 12 月 23 日, 2006.
2. 鵜田佳津子, 梅田陽子, 藤原兌子, 中嶋貞枝, 椿野美穂, 林 達也. 椅子を用いた家庭用運動プログラムビデオの有用性と生活習慣病関連指標への効果. 第 43 回日本糖尿病学会近畿地方会, 京都, 11 月 18 日, 2006.
3. 梅田陽子, 藤林真美, 園田幸子, 林みづる, 橘 千鶴, 林 達也, 森谷敏夫. 有疾患・高齢者向け有酸素運動“ココから体操”の有用性の検討. 第 43 回日本糖

- 尿病学会近畿地方会，京都，11月18日，2006.
4. 林 達也，鵜田佳津子. 糖尿病と肥満症改善のための運動療法 そのコンセプトと実現性. 第3回循環器疾患治療学術講演会，京都，9月30日，2006.
5. Satsuki T, Toyoda T, Shimizu Y, Nakao K, Hayashi T. High-fat diet reduces the stimulatory effects of a single bout of exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. 第61回日本体力医学会大会(国際セッション)，神戸，9月25日，2006.
6. 林 達也，鵜田佳津子. 生活習慣病予防・糖尿病の運動療法. 第11回日本糖尿病教育・看護学会学術集会，京都，9月17日，2006.
7. Satsuki T, Hayashi T, Shimizu Y, Toyoda T, Nakao K. High-fat diet reduces the stimulatory effects of a single bout of exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. American Diabetes Association's 66th Scientific Sessions, Washington DC, 6月12日，2006.
8. 梅田陽子，鵜田佳津子，久保摩里子，小笹寧子，木村 剛，藤原兌子，中尾一和，林達也. チェア・エクササイズ形式での有酸素運動・レジスタンストレーニングの臨床的有用性. 第70回日本循環器学会総会・学術集会，名古屋，3月25日，2006.
9. 林達也. 肥満症の運動療法. 第16回臨床内分泌代謝 Update, 金沢，3月25日，2006.
10. 林 達也. 肥満症・糖尿病改善のための運動療法. 第3回新津糖尿病運動療法研究会，新潟，3月3日，2006.
11. 林 達也. 運動療法の糖代謝改善メカニズム. 第9回運動心臓病学研究会，東京，2月25日，2006.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- なし
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 田中 誠

所属 京都大学

研究要旨：これからの高齢社会においては、医療は入院治療だけでは決して完結せず、タイムリーな支援計画により入院から退院後の療養生活へスムーズにつなげて、質の高い在宅療養生活を実現することが重要な課題である。そこで、本研究においては、心臓病患者を対象に退院支援の必要な患者を入院早期に見いだすためのスクリーニング法を開発し、その妥当性を評価した。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの結果生じる心血管疾患を有する患者においては、再入院を予防しQOLの高い在宅療養を送るために退院計画に基づいた支援を行うことが重要である。退院時に支援の必要な患者を入院後早期に見だし、退院後の療養生活へのスムーズな移行を実現するために、心疾患患者に対する入院時スクリーニング法を開発し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院循環器内科に、平成17年4月1日から平成18年3月31日までの期間に入院した全患者1080名を対象に、入院時に病棟看護師が10項目について記録した。10項目は年齢、性、心不全の有無、虚血性心疾患の有無、緊急入院、1ヶ月以内の再入院、独居または高齢夫婦、介護者の有無、基本的ADL要介護、手段的ADL要介護である。退院時の退院支援の必要性を予測するためのロジスティックモデルを前半6ヶ月に入院した患者で作成し、後半6ヶ月の患者でその妥当

性を評価した。なお、期間中、当医療部スタッフが病棟医師、看護師と週1回カンファレンスを開き、病棟の全患者の退院計画について協議した。

（倫理面への配慮）

患者データは匿名化し厳重に保管した。

C. 研究結果

1. 平成17年4月から9月まで516名の入院があり、そのうち20名（3.9%）において入院経過中、退院支援が必要と判断された。

2. そこで、入院時に記載された10項目のうち、どの項目が要退院支援に関わっているかを調べるために、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、緊急入院、1ヶ月以内の再入院、独居・高齢夫婦、基本および手段的ADLの低下の5項目が有意な因子であることが判明した。

3. これら有意と判定された5項目の重回帰係数をもとにロジスティック式 $P=e^{BX}/1+e^{BX}$ ($BX=B_0+B_1X_1+\dots+B_5X_5$, B は各項目の回帰係数、 X は各項目の有無0または1) を作成した。

4. 平成17年10月から平成18年3月までに入院した全患者564名について各患者のPを計算し、 $P > 0.5$ が退院時の退院支援の必要性を予測できるかどうか解析した。その結果、ROCは0.89であり、感度、特異度はそれぞれ0.85、0.86であった。

D. 考察

緊急入院、1ヶ月以内の再入院、独居・高齢夫婦、基本のおよび手段的ADLの低下の5項目からなる入院時スクリーニングシートおよびそこから算出されるP値は退院支援の必要性を予測するのに有用であった。

E. 結論

心臓病患者のQOLの高い在宅療養生活の実現のためには、上記5項目に注意して適切な評価とタイムリーな支援計画を提供することが特に重要である。

F. 健康危険情報

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. 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 2006;43:230-235.

2. Tanaka M, Yokode M. Collaboration between university hospitals and local medical communities in Japan evaluated by a questionnaire among doctors. *Geriatr. Gerontol. Int.* (2006)

6:209-215.

3. Tanaka M, Yamamoto H, Kita T, Yokode M. Early prediction of the need for nonroutine discharge planning for the elderly. 投稿中

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 田中 誠、横出正之 入院時スクリーニングシートの開発と有用性の評価 第48回日本老年医学会総会 金沢 2006年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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 （ 京都大学 荒井 秀典 ）

研究要旨

メタボリックシンドロームは心血管疾患のハイリスク病態であり、この病態解析が心血管イベント抑制のための最重要課題である。本研究においては現在のメタボリックシンドロームの診断基準を検証するため、西暦2000年に行われた日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径を測定し得た3264名につき、特に女性のHDLコレステロールと腹囲に関するカットオフ値に関して解析を行った。その結果女性においてはHDLコレステロールのカットオフは現行の40mg/dlより、50mg/dlのほうがより内臓肥満との関連がみられた。一方腹囲に関しては80cmのほうが感度、特異度の合計が高かった。それらの基準を用いて再解析したところ、70歳以上のメタボリックシンドロームの頻度は男女ほぼ同程度になった。今後はさらに女性の基準に関する解析を進めていく必要があると思われる。

A. 研究目的

生活習慣の欧米化に伴い、メタボリックシンドロームの増加が懸念されている。メタボリックシンドロームは心血管疾患のハイリスク病態であり、この病態解析が心血管イベント抑制のための最重要課題である。これまで我々は女性のメタボリックシンドロームの頻度が男性に比べ、著明に少ないことを明らかにしたが、この差は欧米では認められていない。今回我々はメタボリックシンドロームの診断基準となっているHDLコレステロール値と腹囲に関してさらに解析を行った。

B. 研究方法

西暦2000年に行われた日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径を測定した

3264名（男性1917名、女性1347名）の血清脂質、血糖、インスリン、HbA1c、血圧、BMIを用いて解析を行った。診断基準は2005年4月に発表された日本の診断基準を用いた。すなわち、必須項目として内臓肥満 ウエスト周囲径が男性 85cm以上、女性 90cm以上に加えて以下の項目から2つ以上

①高トリグリセリド血症 150mg/dl以上かつ

または低HDLコレステロール血症 40mg/dl未満

②高血圧 130/85mmHg以上

③耐糖能異常 空腹時血糖 110mg/dl以上を用いた。

統計手法としてOzz比の算出とROC (Receiver operating characteristics)

曲線を求めた。ROC 曲線は ATPIII (2005 年)の基準から計算した。

(倫理面への配慮)

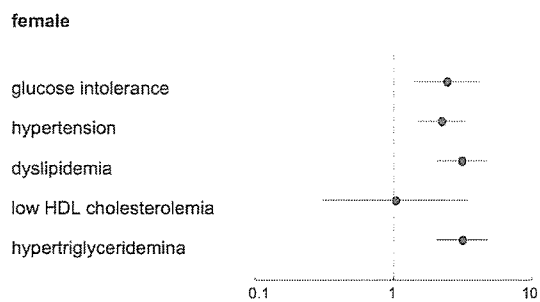
本研究は京都大学医の倫理委員会において承認された。

C&D. 研究結果と考察

まず、男性における内臓肥満と各リスクとのオッズ比を解析すると耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症と内臓肥満との間には有意な相関関係が認められた。

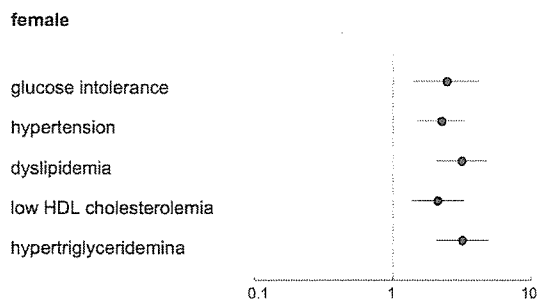
一方女性においては低 HDL コレステロール血症以外は有意な相関関係が認められた。

図 1 内臓肥満と各リスクとのオッズ比 (女性)



しかしながら、HDL コレステロールのカットオフ値を 50mg/dl とすると図 2 に示すように有意な相関関係が認められた。

図 2 内臓肥満と各リスクとのオッズ比 (女性)



また、ATPIII の基準を元にしてではある

が、複数のリスクを予測する腹囲の感度、特異度の最も優れた点を ROC 曲線を作成することにより求めた。その結果女性においては約 80cm が最も感度、特異度の合計が高かった(図 3)。

これらの結果をもとに女性において HDL コレステロールのカットオフ値を 50mg/dl、腹囲のカットオフを 80cm とした場合のメタボリックシンドロームの頻度を図 4 に示す。図に示すようにこれらの基準を適応すると 70 歳代におけるメタボリックシンドロームの頻度はほぼ男女同程度となり、心血管イベント発症のリスクと相関すると考えられる。

図 3 複数のリスクを予測する腹囲の ROC 曲線

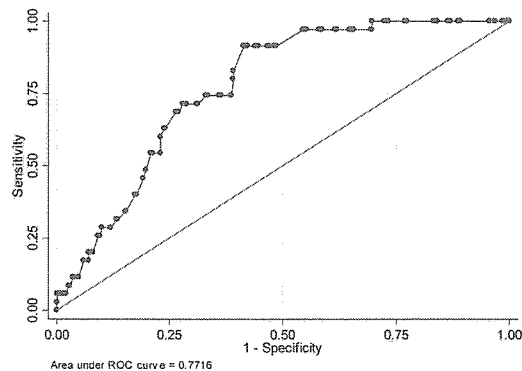
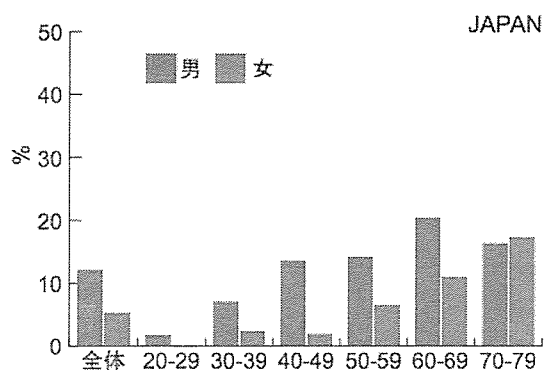


図 4 女性における HDL コレステロールのカットオフ値 50mg/dl、腹囲 80cm とした場合の各年代別、男女別メタボリックシンドロームの頻度



E. 結論

今回の解析では女性における HDL コレステロールのカットオフ値は 50mg/dl のほうが 40mg/dl より、内臓肥満との相関を示した。また、腹囲に関しては 80cm のほうが、他のリスクの重なりとの相関が強く見られた。今後はこれらの基準に関して心血管疾患や糖尿病の発症頻度に関するデータを蓄積すべきであろう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito

Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, and Kita T. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the General Japanese Population in 2000. J Arteriosclerosis Thrombosis, 13: 202-208, 2006

2. 学会発表

1. 第 14 回生体パーオキシサイド研究会(平成 18 年 8 月 12 日、仙台 勝山館)
動脈硬化発症におけるリポ蛋白の酸化変性の意義について

荒井秀典

2. 第 38 回日本動脈硬化学会(平成 18 年 7 月 13, 14 日、東京国際フォーラム)

シンポジウム 4 発達、加齢、性差を考慮した高脂血症・動脈硬化の管理

高齢者における脂質管理はどうあるべきか

荒井秀典

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（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 久米典昭

所属 京都大学循環器内科学

研究要旨：粥状動脈硬化の進展とプラーク破綻に重要な役割を演じる酸化 LDL に対する受容体 LOX-1 の可溶性分子(sLOX-1)の血中濃度が急性冠症候群の超急性期診断に優れたバイオマーカーとなることを示したが、さらに前向きな研究により中長期的な再発症と死亡の予測における有用性を明らかにした。

A. 研究目的

LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その発現は催炎症性の刺激により誘導されるとともに、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出されることが示されている。可溶性 LOX-1(sLOX-1)の血中濃度が急性冠症候群の急性期に上昇し、さらにその診断感度・特異度が従来からのマーカーであるトロポニン T および心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)と比較しても優れていることを私も明らかにした。しかしながら、急性冠症候群の予後予測における有用性に関しては未だ明らかにされていない。そこで、急性冠症候群発症急性期に sLOX-1 (および他の関連バイオマーカー) が測定された症例のその後の臨床経過をフォローアップしたデータを解析することにより、急性冠症候群発症後の予後予測（急性冠症候群再発症および死亡）に sLOX-1 値が有用であるかを他のバイオマーカーと比較して検討した。

B. 研究方法

旧来のポリクローナル抗体を用いた

ELISA 法で急性冠症候群発症急性期に sLOX-1 値が測定された急性冠症候群 94 例を対象とし、最長でその後約 7 年間の臨床経過を解析した。

（倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会に申請し、承認を受けた。文書を用いて患者に説明し、インフォームドコンセントの得られた症例のみを対象とした。

C. 研究結果

急性冠症候群 94 例のうち、13 例が経過観察中に死亡あるいは急性冠症候群が再発症し（再発死亡群）、残りの 81 例は再発症することなく生存した（非再発生存群）。初回発症時の血清 sLOX-1 値は、再発死亡群で有意に高い値を示した ($p<0.0001$) が、同時に測定した高感度 CRP 値、トロポニン T 値には両群で有意差を認めなかった。Cox ハザード解析でも sLOX-1 のみが再発死亡に有意に関連した ($p<0.05$)。Kaplan-Meier 曲線を比較したところ、カットオフ値を 3ng/ml, 5ng/ml いずれに設定しても有意に高値群で早期の再発と死亡が多かった (Logrank: $p<0.005$, $p<0.001$)。

D. 考察

急性冠症候群の急性期に sLOX-1 の値がより高値であることは、おそらくは多くのより不安定なプラークが存在することを反映し、その後の急性冠症候群の再発症および死亡のリスクを予見することが、比較的少数例での解析ではあったものの、統計学的に明らかな有意差として示され、予後予測における有用性が明らかになった。さらに急性期以外での測定により、可溶性 LOX-1 が発症のリスクを予見できるかを、大規模な前向き試験により今後明らかにする必要がある。また、内臓肥満やメタボリックシンドロームを有する症例での sLOX-1 値や、運動、食事などの生活習慣による改善効果も今後検討される予定である。

E. 結論

前向き試験による検討により、可溶性 LOX-1 値が、急性冠症候群の再発および死亡のリスクを予見するバイオマーカーであることが示された。さらに、慢性期での測定や、急性冠症候群未発症でメタボリックシンドロームなどの危険因子をもつ患者での初回発症リスクとその予後が予測できるか、そして、メタボリックシンドロームの改善による発症リスク低下効果と、このバイオマーカーの変動が関連するか、などが検討される予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきものはない。

G. 研究発表

1.論文発表

1) Ueda A, Kume N, Hayashida K,

Inui-Hayashida A, Asai M, Kita T, Kominami G: ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome. Clin. Chem. 52: 1210-1211, 2006

2.学会発表

1) Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T: Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific serum marker for acute coronary syndrome -comparisons with troponin T, H-FABP. 第14回国際動脈硬化学会 (ISA)ワークショップ、2006年6月18-22日、ローマ、イタリア
2) 久米典昭、北 徹:「酸化 LDL 受容体 LOX-1 とメタボリックシンドローム」、第38回日本動脈硬化学会シンポジウム「メタボリックシンドロームと血管機能」、2006年7月13-14日、東京

3) Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T: Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) is a prognostic biomarker after acute coronary syndrome to predict recurrence or death. 米国心臓病学会 (ACC)、2007年3月25-27日、ニューオーリンズ、米国

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

血清可溶性 LOX-1 測定による急性冠症候群の予後予知診断 (出願中)

ヒト可溶性 LOX-1 に対するモノクローナル抗体 (出願中)

2.実用新案登録

なし。

3.その他

特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「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19年3月において登録症例数は470例を超え、現在、ベースラインデータを横断的に解析中である。予備解析では、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、糖尿病患者においては、アスピリン服用中において、血小板凝集性は、非糖尿病患者に比べて亢進していた。

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19年3月において登録症例数は470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. 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、糖尿病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 ± 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 ± 1.16

μg/ml となることを確認している(投稿中)。

さて、抗血小板剤として 80-160 mg を毎日服用している 135 例について解析した。40 例は糖尿病の治療を受けており、受けていない 95 例と比較した。コラーゲンによる血小板凝集性を示す PATI 値は、糖尿病群で 1.11 ± 0.64 g/ml、非糖尿病群で 1.64 ± 1.24 g/ml であり、アスピリン服用下の血小板性は糖尿病群で、亢進していた。

D. 考察：糖尿病患者では、血小板凝集性が亢進していることがすでに報告されている。しかし、ハイリスク患者への予防効果が確立しているアスピリン服用下の血小板凝集性に関しては、糖尿病ではアスピリン服用下でも凝集性が亢進しているとする報告が 1 つあるのみ (Angilollilo 他) である。我々の解析でも、アスピリン服用下でも凝集性が亢進していた。糖尿病は、心血管イベントの危険因子であるが、アスピリン効果の減弱がひとつの原因になっている可能性もあろう。さらに、解析を続け、血小板凝集抑制の程度と予後との関連等を明らかにしていく必要がある。

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. T. Tamura, Y. Furukawa, R. Taniguchi, Y. Sato, K. Ono, H. Horiuchi, Y.

Nakagawa, T. Kita, T. Kimura (2007) Serum adiponectin level is an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* in press

2. Sato Y, Shirakawa R, Horiuchi H, Dohmae N, Fukai S, Nureki O. (2007) Asymmetric Coiled-Coil Structure with Guanine Nucleotide Exchange Activity. *Structure* 15:245-252.
3. H. Kondo, R. Shirakawa, T. Higashi, M. Kawato, M. Fukuda, T. Kita, and H. Horiuchi (2006) Constitutive GDP/GTP exchange and secretion-dependent GTP hydrolysis activity for Rab27 in platelets *J. Biol. Chem.* 281(39):28657-65
4. S. Saxena, H. Horiuchi, and M. Fukuda (2006) Rab27a regulates epithelial sodium channel (ENaC) activity through synaptotagmin-like protein (SLP-5) and Munc13-4 effector mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 344(2):651-7. Epub 2006 Apr 7
5. H. Horiuchi, R. Shirakawa, H. Kondo, T. Higashi, M. Kawato, and T. Kita (2006) Elucidation of molecular mechanism of platelet activation: Dense granule secretion is regulated by small GTPase Rab27 and its effector Munc13-4. *Geront. Int.* 6, 205-208.

6. H. Horiuchi (2006) Recent advance in antiplatelet therapy: mechanisms, evidence and approach to the problems. *Ann. Med.* 38, 162-172

7. 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 (2006) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with *MUNC13-4* mutation: a case report. *Eur. J. Pediat.* 165, 384-388.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

American Society for Cell Biology, 12月, San Diego

Horiuchi H: Establishment of a Novel Actin Polymerization Assay Using Cytosol and Characterization of Mammalian Formin Daaml.

COE国際シンポジウム「細胞内輸送-分子機構から疾患まで」11.1-2、群馬

1) Horiuchi H: Elucidation of molecular mechanism of platelet secretion (招待講演)

2) Kondo H, Shirakawa R, Higashi T, Kawato M, Ikeda T, Fukuda M, Kita T, and Horiuchi H: Constitutive GDP/GTP exchange activity and secretion-dependent GTP hydrolysis activity for Rab27 in platelets.

国内学会：

第14回血管生物医学会学術大会、12.13-15、東京

Kawato M, Shirakawa R, Kondo H, Higashi T, Ikeda T, Kita T and Horiuchi H: GTP-induced Dense Granule Secretion in Platelets is Mediated by Ral GTPase-Exocyst Pathway.

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
山本 健, 松崎益徳	VII うっ血性心不全 1 急性心不全	山口徹 堀正二	循環器疾患最新 の 治 療 2006-2007	南江堂	東京	2006	239-243
中村浩士, 松崎益徳	VII. 心筋疾患 3. 拘束 型心筋症	松崎益徳, 吉川純一	臨床心臓病学 Clinical Cardiology	文光堂	東京	2006	368-370
梅本誠治, 松崎益徳	動脈硬化と心臓病		生活習慣キー ワード2	医事出版社	東京	2006	94-95
大草知子, 松崎益徳	III 心不全を治す 慢 性心不全の薬物療法	堀正二	新 目でみる 循環器病シリ ーズ9 心不全 - 診断・治 療・管理 -	メジカル・ユ ー 社	東京	2006	167-178
藤井崇史, 松崎益徳	総論 虚血性心疾 患の分類と疫学	奥村謙	シミュレイシ ョン内科 心 筋梗塞・狭心 症を探る	永井書店	東京	2006	3-7
松崎益徳, 廣 高史, 藤井崇史	I. 急性冠症候群の 成因と病態3 急性冠 症候群の画像診断		循環器疾患の 成因 - 総説 論文集第4集 -	ライフサイ エンス出版 -	東京	2006	169-191
梅本誠治, 神谷 晃, 松崎益徳, 荻原俊男	IV 大規模臨床試験 我が国の大規模試験 COPE Trial	荒川規矩男	高血圧 (第3 版) 下 - 最新の動向 -	日本臨床	東京	2006	470-474
橋本 亮, 松崎益徳	II Step 3 動脈硬化 による臓器障害 A 心不全	斎藤康 山田信博	動脈硬化診療 マニュアル	南江堂	東京	2006	188-192
村田和也, 松崎益徳	VI. 循環器疾患 5. 循環器疾患の検査法 4. 超音波 2. ドプラ 法	金澤 一郎 北原 光夫 山口 徹 小俣 政男	内科学 I	医学書院	東京	2006	605-609
田中伸明, 松崎益徳	5章 臨床所見 4 心 エコー図	今泉 勉 古賀義則	肥大型心筋症 ハンドブック	日本医事新 報社	東京	2007	108-120

河村修二, 松崎益徳	Ⅲ急性肺循環障害 急性肺水腫	中野 起	新 目でみる 循環器病シリ ーズ16 肺循 環障害	メジカルビ ュー社	東京	2007	176-182
和田高士	図解でよくわかるメ タボリックシンドロ ーム	和田高士	図解でよくわ かるメタボリ ックシンドロ ーム	保健同人社	東京	2006	1-167
和田高士	動脈の生理機能検査	日本未病シ ステム学会	未病医学入門	金芳堂	京都	2006	78-82

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
Mima A, Matsubara T, Arai H, Kita T, et al	Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy.	Lab Invest	86	927-939	2006
Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al	Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin.	Circ J	70	810-814	2006
Roriz-Cruz M, Rosset I, Kita T, et al	Age, social stratum, and obesity in latin america: similarities in the inequalities for older people.	J Am Geriatr Soc	54	559-560	2006
Matsubara T, Abe H, Kita T, et al	Expression of Smad1 is directly associated with mesangial matrix expansion in rat diabetic nephropathy.	Lab Invest	86	357-368	2006
Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, et al	Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT).	Atherosclerosis	191	440-446	2007
Arai H, Yamamoto A, Kita T, et al	Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000.	J Atheroscler Thromb	13	202-208	2006
Taniguchi R, Sato Y, Kita T, et al	Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies.	Heart Vessels	21	344-349	2006
Tabuchi M, Inoue K, Kita T, et al	The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis.	J Lipid Res	48	768-781	2007

Ihino S, Mukai T, Kita T, et al	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability- analysis in hypercholesterolemic rabbits.	Atherosclerosis		in press	2007
Roriz-Cruz M, Rosset I, Kita T, et al	Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling brazilian people.	J Am Geriatr Soc	55	374-382	2007
T Tokuhisa, M Yano, M Matsuzaki, et al	AT1 Receptor Antagonist Restores Cardiac Ryanodine Receptor Function, Rendering Isoproterenol-Induced Failing Heart Less Susceptible to Ca ²⁺ -Leak Induced by Oxidative Stress	Circ J	70	777-786	2006
I Nagaoka, K Matsui, M Matsuzaki, M Horie, et al	Novel Mutation of Plakophilin-2 Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy	Circ J	70	933-935	2006
K Umeji, S Umemoto, S Itoh, M Tanaka, S Kawahara, T Fukai, M Matsuzaki	Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR γ , and aortic stiffness in hypercholesterolemia	Am J Physiol Heart Circ Physiol	291	H2522-H253 2	2006
K Miyauchi, T Kimura, M Matsuzaki, et al	Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS) -Rationale and Design-	Circ J	70	1624-1628	2006
Y Kishida, N Tanaka, M Matsuzaki, et al	Aging and transmitral flow pattern in patients with systemic hypertension	J Med Ultrasonics	33	211-215	2006
T Sato, T Ohkusa, M Matsuzaki, et al	High Ambient Pressure Produces Hypertrophy and Up-Regulates Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca ²⁺ Regulatory Proteins in Cultured Rat Cardiomyocytes	Hypertens Res	29	1013-1020	

T Ueyama, A Shimizu, M Matsuzaki, et al	Different Effect of the Pure Na ⁺ Channel-Blocker Pilsicainide on the ST-Segment Response in the Right Precordial Leads in Patients With Normal Left Ventricular Function	Circ J	71	57-62	2007
A Shimizu, T Ueyama, M Yoshiga, A Sawa, S Suzuki, N Sugi, M Matsuzaki	Spectral Analysis of Atrial Fibrillation Cycle Lengths: Comparison Between Fast Fourier Transform Analysis and Autocorrelation Function Analysis Using Multipurpose Physio-Informatic Analysis Software	Circ J	71	242-251	2007
T Takayama, T Hiro, M Yamagishi, H Daida, S Saito, T Yamaguchi, M Matsuzaki	Rationale and Design for a Study Using Intravascular Ultrasound to Evaluate Effects of Rosuvastatin on Coronary Artery Atheroma in Japanese Subjects: COSMOS Study (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rsvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects)	Circ J	71	271-275	2007
Sasaki J, Iwashita M, and Kono S.	Statins:Beneficial or Adverse for Glucose Metabolism.	J Atheroscler Thromb	13	123-129	2006
Koba S, Sasaki J.	Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence.	J Atheroscler Thromb	13	267-280	2006
Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Ueshima H, et al	Combined cardiovascular risk factors and outcome.	Circulation Journal	70	960-964	2006
Kadowaki T, Okamura T, Ueshima H, et al	Higher levels of adiponectin in American than in Japanese men despite obesity.	Metabolism	55	1561-3	2006
Kadowaki T, Sekikawa A, Ueshima H, et al	Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study.	Int J Obes (Lond).	30	1163-5	2006

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	53-58	2006
Nabe, K., Fujimoto, S., Inagaki, N., et al.	Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H ⁺ concentration in pancreatic islets.	Endocrinology	147	2717-2727	2006
Sassa, M., Fukuda, K., Inagaki, N., et al.	A single transplantation of the islets can produce glycemic stability and reduction of basal insulin requirement.	Diabetes Res. Clin. Pract.	73	235-240	2006
Yamada, Y., Fukuda, K., Inagaki, N., et al.	SUIT, secretory units of islets in transplantation: An index for therapeutic management of islet transplanted patients and its application to type 2 diabetes.	Diabetes Res. Clin. Pract.	74	222-229	2006
Yamada, C., Nagashima, K., Inagaki, N., et al.	Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis.	Eur. J. Pharmacol.	553	67-72	2006
Yamada, K., Hosokawa, M., Inagaki, N., et al.	The spontaneously diabetic Torii rat with gastroenteropathy.	Diabetes Res. Clin. Pract.	75	127-134	2007
Hamasaki, A., Yamada, Y., Inagaki, N., et al.	Adult pancreatic islets require differential pax6 gene dosage.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	353	40-46	2007
Izuka, M., Fukushima, M., Inagaki, N., et al.	Factors responsible for glucose intolerance in Japanese subjects with impaired fasting glucose.	Horm. Metab. Res.	39	41-45	2007
Kubozono T, Miyata M, Tei C, et al	Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility.	Circ J	71	89-94	2007