

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

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
(若手医師・協力者活用に要する研究)

総合研究報告書（平成 17～19 年度）

主任研究者 北 徹

平成 20（2008）年 3 月

目次

- I 総合研究報告
京都大学大学院医学研究科循環器内科学 北 徹
- II 研究成果の刊行に関する一覧表

I . 総合研究報告

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 (若手医師・協力者活用に要する研究))

総合研究報告書

「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」

主任研究者 名前 北 徹 所属 京都大学大学院医学研究科循環器内科教授

研究要旨：我々は厚生労働科学研究費の補助を得て、多施設共同で総計 97 例のメタボリックシンドローム症例を登録し、食事療法、運動療法により、腹囲、血清可溶性酸化 LDL 受容体 LOX-1 値や脂肪細胞分泌因子アディポネクチン値等を含め種々のメタボリックシンドロームに関わる指標が、どのように改善するかを見極める前向き臨床研究施行した。本臨床研究実施チームのそれぞれの専門性、立場からのこのメタボリックシンドロームに関する研究に計画立案の初期より協力し、実際の症例登録、食事・運動療法の指導、データベース構築、そして、データ解析まで関わってきた。全体では 97 例が解析対象となったが、京都大学病院では 33 例が登録され、前プロトコルを完遂できた 26 例を解析対象とすることができた。この研究実施を通して、若手医師、研究協力者は高い臨床研究遂行能力を獲得した。

A. 採択された研究事業での概要：
内臓肥満、高脂血症、耐糖能異常、高血圧などの危険因子が合併した病態であるメタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患のハイリスクな病態として注目され、2005 年 4 月に日本において新しい診断基準が作成された。このメタボリックシンドロームに対する治療方針としては運動と食事療法による減量が最も有効であると考えられているが、どの程度の運動を行い、どの程度の食事制限をすれば減量ができ、それぞれの危険因子が改善するかを明らかにすべくメタボリックシンドローム患者を対象にした前向きな研究を行った。登録症例に対し、運動療法と食事療法を行い、体重、ウエスト周囲径、さらに血清脂質値や血糖値、血圧を登録時と 6 ヶ月後で比較検討した。京都大学、千葉大学、東京大学、大分大学、山口大学、杏林大学において外来通院患者

を対象に介入を行った。全体で 97 名の参加者にて解析した。運動療法目標達成群は 30%、食事目標達成群は 77%、両者を達成した群は 25%にとどまった。大学病院外来において栄養士による栄養指導と医師による運動指導を行ったにもかかわらず、両者を達成したのは約 25%にとどまり、肥満者における生活習慣の改善の困難さが認められた。体重、ウエスト周囲径、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、AST、 γ -GTP、高感度 CRP は有意に低下し、HDL コレステロールは有意に上昇した。しかしながら、血糖、血圧には有意な差は認めなかった。他にも地域における保健指導による介入効果、運動教室による介入効果などについても解析した。いずれの施設においても食事・運動療法による介入は MetS に対する治療法として有効であることが示された。また高齢者においては運動

療法による介入を行ったが、比較的高齢な地域住民において、運動によって体重が減少すると腹囲、皮下脂肪は減少し、LDL-C や中性脂肪も低下した。一方、アディポネクチンは減少、LOX-1 は上昇したが、体重変化との相関は認められず、運動との因果関係は不明であった。

◆生活習慣病リスクシミュレーションの開発

我々は生活習慣病リスクシミュレーションを開発した。本システムの特徴として疾病別の発症リスク表示、推奨改善項目の表示、推奨改善項目適用時の再計算リスク表示、健康者と比較した場合のリスク表示があげられる。本リスクシミュレーションは、心血管疾患のハイリスク患者である MetS の予防及び生活指導のため役立つことが可能である。

◆内臓脂肪評価のためのインピーダンス法の有用性の検証

我々はインピーダンス法の内臓肥満、リスク因子との関係について解析し、BMI に関わらずインピーダンス法による内臓脂肪面積と CT による内臓脂肪面積と非常によい相関関係を持つことを明らかにした。この相関関係はウエスト周囲径と CT による内臓脂肪面積との相関関係より優れており、ウエスト周囲径に代わる内臓肥満の評価法としての有用性が明らかになった。今回の解析において多数の集団において、内臓脂肪蓄積者は危険因子合併が多いことが確認されるとともに、インピーダンス法の臨床応用への道が開かれた。

B. 採択された研究事業での研究実績：

2005 年の本多施設共同のスタートにあたって、本臨床研究実施チームは、症例の無理のない登録法の考案、症例への分かりやすい説明法（パンフレット作成等を含む）、収集すべきデータの選定、データベースの構築等を通じて、それぞれの専門性、立場よりその策定に協力した。京大病院における患者登録に際しては、患者への説明、同意書の取得等の Clinical Research Coordinator (CRC) 的な役割を果たし、協力医師とともに 33 例の症例登録（解析対象は 26 例）を行った。メンバーの栄養士は、本スタディの一環である栄養指導を行った。そして、自ら作成したデータベースを完成させ、文字通り、本研究の実際面を推進した。その過程において、臨床研究の全体像を把握し、実務面でのすべきことや、登録症例への協力要請の実際面にも精通してきた。また、実施チームは、本年度、現在進行中のいくつかの臨床研究の支援を行い、成果を上げ、そのデータを本メタリックシンドローム研究の側面データとした。このように臨床研究を行う上での改善点を拾い上げ、本研究の成功に努力した。さらに、臨床研究者およびその支援者の養成という意味においては、実施チームのメンバーの成長が顕著であり、一定以上の成果を収めたと考えている。

(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た。本研究はヘルシンキ宣言に乗っかって、また、個人情報保護法を遵守し行われた。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た。

C. 考察

食事および運動療法のメタボリックシンドロームにおける影響の研究を、2006年夏より段階的に開始し、全国規模で症例を登録し、97例が解析対象となった。食事指導はメンバーの栄養士が受け持ち、運動は、万歩計を用いて定量化した。京大病院での6ヶ月間の介入を終了したのは26名にとどまった。26名中10名の患者が食事・運動目標を達成した。食事目標のみの達成者は10名であった。このように、大学病院外来において栄養士による栄養指導と医師による運動指導を行ったにもかかわらず、両者を達成したのは約25%にとどまり、肥満者における生活習慣の改善の困難さが認められた。メタボリックシンドローム克服に向け、より達成しやすい環境を整え、それぞれの患者がより強い動機付けを持つようにしていかなければならない。

本臨床研究実施チームにおいてそれぞれの若手医師および研究協力者は、本メタボリックシンドロームの研究を通じ、臨床研究の具体的な進行を経験し、習熟した。今後、多くの臨床研究で今回の経験を生かし、活躍するであろうと思われる。実際、若手医師として参加した角江里子医師は、研究期間中であつたが高い能力が認められ、京都大学医学研究医科探索医療部の助教として採用された。同部門は、京大病院において臨床研究、特にトランスレーショナルリサーチを行うことに特化した部門である。また、小笹寧子医師は、運動療法に関して加わっていたが、現在、京大病院において心臓リハビリ部門を整備し、心疾患のリハ

ビリとともに、メタボリックシンドロームの運動療法にも力を入れている。また、研究協力者として参加した渡辺晴代氏には、臨床研究に習熟し、京大病院にて施行する他の臨床研究や臨床治験に中心的な役割を果たしつつある。このように、本メンバーの多くは、臨床研究を続けており、臨床研究推進者の養成という点については一定以上の成果を納めたといえる。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績：

- ・主任研究者 北徹は、エイコサペンタエン酸 (EPA) の心血管イベント予防効果に関する前向き研究に参加し、EPA の予防効果を証明した (JELIS スタディ)。

- ・指導医師 秀典を中心に、日本人における apolipoprotein E と methylenetetrahydrofolate reductase のポリモルフィズムに関する研究を施行した。

- ・指導医師 木村剛を中心に、血漿アディポネクチン値が高いほど心不全の予後が不良であることを示した。また、血清トロポニンT値やBNP値と心不全の予後との関係を明らかにした。

- ・指導医師 久米典昭、研究協力者 芳野麻里絵等は、酸化LDL受容体のひとつであるLOX-1と加齢性黄斑変性の関係を明らかにした。また、S-glutathionylated proteinsが酸化ストレスの指標になることを示した。

・指導医師 堀内久徳、研究協力者 渡邊晴代等は抗血小板療法を受けている症例の血小板凝集性解析の研究を施行した。また、全血凝集系を用いてアスピリンの効果をクリアに評価できることを示した。

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, <u>Kita T</u>	Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis	Circulation	112(6)	812-8	2005
Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, <u>Kita T</u> , et al	Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000.	J Arteriosclerosis Thrombosis	12(2)	98-106	2005
Arai H, Yamamoto A, <u>Kita T</u> , et al	Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000.	J Atheroscler Thromb	13	202-8	2006
Ueda A, Kume N, <u>Kita T</u> , et al	ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome.	Clin Chem	52	1210-1	2006
Eto H, Miyata M, Biro S, Otsuji Y, <u>Kita T</u> , Tei C, et al	Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury.	Biochem Biophys Res Commun	341	591-598	2006
Miyamoto S, Kawamura T, Ono K, <u>Kita T</u> , Hasegawa K. et al	Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo.	Circulation	113	679-690	2006

Setoyama T, Furukawa Y, <u>Kita T</u> , Kimura T, et al	Acute pleuropericarditis after coronary stenting: a case report.	Circ J	70	358-61	2006
Sasaki J, <u>Kita T</u> , Mabuchi H, et al	J-LIT Study Group., Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin.	Circ J	70	810-4	2006
Takeda T, Akao M, Kihara <u>Kita T</u> , et al	Serofendic acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes.	J Am Coll Cardiol	47	1882-90	2006
Yanagita M, Okuda T, Yanagisawa M, <u>Kita T</u> , et al	Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury.	<i>J Clin Invest</i>	116	70-79	2006
Hosokawa R, <u>Kita T</u> , Nohara R, et al	A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques.	J Nucl Med	47	863-7	2006
Zhuge X, Arai H, <u>Kita T</u> , et al	Protection of atherogenesis in thromboxane A2 receptor-deficient mice is not associated with thromboxane A2 receptor in bone marrow-derived cells.	Biochem Biophys Res Commun	351	865-71	2006
Nishi E, Hiraoka Y, <u>Kita T</u> , et al	Nardilysin enhances ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor through activation of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme.	J Biol Chem	281	31164-7 2	2006

Matsumoto-Ida M, <u>Kita T</u> , et al	Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion.	Circulation	114	1497-50 3	2006
Kondo H, Fukuda M, <u>Kita T</u> , Horiuchi H. et al	Constitutive GDP/GTP exchange and secretion-dependent GTP hydrolysis activity for Rab27 in platelets	J Biol Chem	281	28657-6 5	2006
Sato Y, <u>Kita T</u> , Fujiwara H, Takatsu Y, et al	Current understanding of biochemical markers in heart failure.	Med Sci Monit	12	RA252-2 64	2006
Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, <u>Kita T</u> .	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	344-9	2006
Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, <u>Kita T</u> , et al.	Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population.	J Atheroscler Thromb	14	167-71	2007
Harauma A, Murayama T, Ikeyama K, Sano H, Arai H, Takano R, <u>Kita T</u> , et al.	Mulberry leaf powder prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.	Biochem Res Commun	358	751-6	2007
Shimamoto K, <u>Kita T</u> , Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H.	Effects of hypertension and type 2 diabetes mellitus on the risk of total cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: implications from the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT).	Hypertens Res	30	119-23	2007

Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, <u>Kita T</u> , et al.	Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure.	Circ J	71	623-30	2007
Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, <u>Kita T</u> , et al.	Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.	Lancet	369	1090-8	2007
Kamei M, Yoneda K, Kume N, Suzuki M, <u>Kita T</u> , et al.	Scavenger receptors for oxidized lipoprotein in age-related macular degeneration.	Invest Ophthalmol Vis Sci	48	1801-7	2007
Hirai M, Ohbayashi T, Horiguchi M, Okawa K, Hagiwara A, Chien KR, <u>Kita T</u> , et al.	Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage in vivo.	J Cell Biol	176	1061-71	2007
Yoshida Y, Togi K, Matsumae H, Nakashima Y, <u>Kita T</u> , et al.	CCN1 protects cardiac myocytes from oxidative stress via beta1 integrin-Akt pathway.	Biochem Res Commun	355	611-8	2007
Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Kume N, <u>Kita T</u> , et al.	The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis.	J Lipid Res	48	768-81	2007
Ishino S, Mukai T, Kume N, Asano D, Ogawa M, Kuge Y, Minami M, <u>Kita T</u> , Shiomi M, Saji H.	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability--analysis in hypercholesterolemic rabbits.	Atherosclerosis	195	48-56	2007

Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K.	Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	292	H2387-9 6	2007
Nonaka K, Kume N, Urata Y, Seto S, Kohno T, <u>Kita T</u> , et al.	Serum levels of S-glutathionylated proteins as a risk-marker for arteriosclerosis obliterans.	Circ J	71	100-5	2007
Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, <u>Kita T</u> .	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	344-9	2007