

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

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

平成 19 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 北 徹

平成 20 年 3 月

目次

- I 研究者構成
- II 総括研究報告書・研究成果の刊行に関する一覧表
京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 北 徹
- III 分担研究報告書・研究成果の刊行に関する一覧表
 - 1. 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 横出正之
 - 2. 住友病院 松澤佑次
 - 3. 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 齋藤 康
 - 4. 山口大学医学部 循環病態内科学 松崎益徳
 - 5. 国際医療福祉大学 医療福祉研究科 佐々木淳
 - 6. 福岡大学 スポーツ科学部 田中宏暁
 - 7. 滋賀医科大学 福祉保健医学 上島弘嗣
 - 8. 京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学 稲垣暢也
 - 9. 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 鄭 忠和
 - 10. 杏林大学医学部 高齢医学 鳥羽研二
 - 11. 東京通信病院 宮崎 滋
 - 12. 国立循環器病センター 心臓内科・内科系集中治療科 宮崎俊一
 - 13. 大分大学医学部附属病院 循環病態制御講座 犀川哲典
 - 14. 筑波大学 人間総合科学研究科 田中喜代次
 - 15. 筑波大学 人間総合科学研究科 大藏倫博
 - 16. 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学 秋下雅弘
 - 17. 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 船橋 徹
 - 18. 東京慈恵会医科大学 新橋健診センター 和田高士
 - 19. 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病態制御学 金井恵理
 - 20. 国家公務員共済組合連合会 京阪奈病院 内科 上田之彦
 - 21. 京都大学大学院人間・環境学研究科 林 達也
 - 22. 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 久米典昭
 - 23. 京都大学大学院医学研究科 加齢医学 荒井秀典
 - 24. 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 堀内久徳
- IV 研究成果の刊行物・別冊

1. 研究者構成

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
 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
 班員構成

| 区分 | 氏名 | 所属 | 職名 |
|-------|-------|-------------------------|------|
| 主任研究者 | 北 徹 | 京都大学大学院医学研究科 循環器病態学 | 教授 |
| 分担研究者 | 横出正之 | 京都大学医学部附属病院 探索医療センター | 教授 |
| 分担研究者 | 松澤佑次 | 住友病院 | 院長 |
| 分担研究者 | 齋藤 康 | 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 | 教授 |
| 分担研究者 | 松崎益徳 | 山口大学医学部・循環病態内科学 | 教授 |
| 分担研究者 | 佐々木淳 | 国際医療福祉大学 | 教授 |
| 分担研究者 | 田中宏暁 | 福岡大学 スポーツ科学部 | 教授 |
| 分担研究者 | 上島弘嗣 | 滋賀医科大学 福祉保健医学 | 教授 |
| 分担研究者 | 稲垣暢也 | 京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学 | 教授 |
| 分担研究者 | 鄭 忠和 | 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 | 教授 |
| 分担研究者 | 鳥羽研二 | 杏林大学医学部 高齢医学 | 教授 |
| 分担研究者 | 宮崎 滋 | 東京通信病院 内科 | 内科部長 |
| 分担研究者 | 宮崎俊一 | 近畿大学 循環器内科学 | 主任教授 |
| 分担研究者 | 犀川哲典 | 大分大学医学部付属病院 循環病態制御講座 | 教授 |
| 分担研究者 | 田中喜代次 | 筑波大学 人間総合科学研究科 | 教授 |
| 分担研究者 | 大藏倫博 | 筑波大学 人間総合科学研究科 | 講師 |
| 分担研究者 | 秋下雅弘 | 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学 | 准教授 |
| 分担研究者 | 船橋 徹 | 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 | 講師 |
| 分担研究者 | 和田高士 | 東京慈恵医科大学 新橋健診センター | 所長 |
| 分担研究者 | 金井恵理 | 京都府立医大大学院医学研究科 循環器病態制御学 | 講師 |
| 分担研究者 | 林 達也 | 京都大学大学院 人間・環境学研究科 | 准教授 |
| 分担研究者 | 上田之彦 | 京阪奈病院 内科 | 内科部長 |
| 分担研究者 | 久米典昭 | 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 | 講師 |
| 分担研究者 | 荒井秀典 | 京都大学大学院医学研究科 加齢医学 | 講師 |
| 分担研究者 | 堀内久徳 | 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 | 講師 |

II. 総括研究報告書

・

研究成果の刊行に 関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

総括研究報告書

「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学

研究要旨：本班研究においては心血管イベントのハイリスク病態であるメタボリックシンドロームの病態、診断、介入法に関して研究を行った。ハイリスク患者をスクリーニングするため日本人における健診データを元にメタボリックシンドロームの発症予測が可能なプログラムを作成した。今後はこのプログラムを応用し、ハイリスク患者を早期に発見し、適切な指導を行うことが可能になる。また、ウエスト周囲径に代わりうる内臓肥満の評価項目としてのインピーダンス法の有用性を証明したことは、その臨床応用に向けて大きく前進した。さらにはメタボリックシンドロームに対する治療法として食事療法（理想体重 x25kcal）、運動療法（1日1万歩）を3ヶ月から6ヶ月継続することにより、内臓肥満、脂質異常症などのリスクファクターに対して十分な効果が得られることが実証された。メタボリックシンドローム患者に対する生活習慣指導のスタンダードとして今後診療に多いに役立つと考えられる。

分担研究者

松澤佑次 住友病院 院長

齋藤康 千葉大学・大学院医学研究院細胞治療学 教授

松崎益徳 山口大学・医学部・循環病態内科学 教授

佐々木淳 国際医療福祉大学 教授

田中宏暁 福岡大学スポーツ科学部 教授

上島弘嗣 滋賀医科大学・福祉保健医学教授

稲垣暢也 京都大学医学研究科・糖尿病栄養内科 教授

鄭忠和 鹿児島大学大学院（循環器・呼吸器・代謝内科学）教授

鳥羽研二 杏林大学・高齢医学 教授

宮崎滋 東京逡信病院 内科部長

宮崎俊一 近畿大学循環器内科 教授

田中喜代次 筑波大学・人間総合科学研究科 教授

大藏倫博 筑波大学・人間総合科学研究科 講師

秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科・加齢医学 准教授

犀川哲典 大分大学医学部・循環病態制御講座 教授

金井恵理 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学 助教

船橋徹 大阪大学分子制御内科学 准教授

横出正之 京都大学医学部附属病院探索医療センター 教授

林 達也 京都大学大学院人間・環境学研究科 准教授

久米典昭 京都大学・循環器内科学 講師

荒井秀典 京都大学・加齢医学 講師

堀内久徳 京都大学・循環器内科学 講師

和田高士 東京慈恵会医科大学新橋健診センター センター長

上田之彦 国家公務員共済組合連合会 京

A. 研究目的

メタボリックシンドローム (MetS) は今後我が国において増加することが懸念されている心血管疾患のハイリスクな病態として注目されている。診断基準が作成された現在いかに早期に MetS の予備軍を見いだし、適切な指導を行うことにより今後の心血管イベント発症の増加を抑制できるのかということが重要になっている。また、診断基準のなかでウエスト周囲径に関する問題点が提起されているため、その検証を目的としてインピーダンス法の有用性を検討し、臨床応用を目指す。さらには MetS の治療法として運動療法及び食事療法の基準を作成し、その効果を検証するとともに、体重・ウエスト周囲径の変化量、脂質データ、血糖値、血圧の改善、さらには高感度 CRP、アディポネクチン、可溶性 LOX-1、small dense LDL の変化を検討する。この調査研究により日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。

B. 研究方法

(1) 健診受診者のデータ解析をもとに MetS および高血圧、脂質異常症、糖尿病の発症リスクに関するコンピュータプログラムを作成する。

(2) MetS に対する治療法を確立するため運動 (1日1万歩)・食事療法 (理想体重 x 25kcal) による介入を行い、どの程度体重・ウエスト周囲径を減らせば、脂質データ、血糖値、血圧が改善し、どの程度合併症の進行が抑制できるかを検討する。この介入は運動教室、地域、病院など多施設で行い、

成人のみならず、高齢者においても行う。

(3) 現在 MetS の診断基準のなかで必須項目となっているウエスト周囲径に将来代わりうる内臓肥満の診断項目としてインピーダンス法による内臓肥満の評価を行うことにより、インピーダンス法が内臓肥満の指標として使用しうるかどうかにつき検討を行うとともに危険因子との関連に関する検討も加える。

(倫理面への配慮)

対象者の人権擁護について得られたデータに関しては単に統計上の数値として発表する。本プロトコールに関しては京都大学医の倫理委員会において承認された (C-30)。

C. 研究結果

(1) 心血管疾患のハイリスク患者のスクリーニングシステム構築

心血管疾患のハイリスク患者のスクリーニングのため、分担研究者 和田は生活習慣病リスクシミュレーションを開発した。本システムにより現在の脂質、血糖、血圧、ウエスト周囲径など危険因子を入力することにより今後5年以内の MetS、MetS 予備軍群の発症割合が表示される。さらに高血圧、脂質異常、糖尿病発症割合が表示される。

改善画面においては、発病リスク最強の生活習慣を改善した場合、どの程度発病リスクが軽減されるかも表示される。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。

(2) MetS に対する標準的治療法の確立

本研究班におけるもっとも大きな課題として MetS に対する治療指針の作成がある。本研究班では MetS 患者に対し、運動療法として1日1万歩の歩行、食事療法として理想

体重 x 25kcal のカロリー制限を 3 から 6 ヶ月行うことが MetS におけるリスク因子の改善にどの程度有効であるかを検討した。示した。

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。食事及び運動目標を達成した 24 名のみの解析結果を下に示す。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。

| 項目 | 0M | SD | 6M | SD | p value |
|------------------------------|-------|------|-------|------|---------|
| BW (kg) | 85.1 | 29.0 | 81.3 | 29.1 | 0.000 |
| ウエスト周囲径(cm) | 105.4 | 20.0 | 100.4 | 20.3 | 0.000 |
| FBS (mg/dl) | 117.8 | 19.2 | 117.5 | 20.4 | 0.958 |
| SBP (mmHg) | 140.2 | 14.0 | 137.4 | 15.4 | 0.157 |
| DBP (mmHg) | 81.3 | 10.8 | 82.1 | 9.8 | 0.252 |
| T-CHO (mg/dl) | 205.3 | 32.7 | 196.0 | 33.4 | 0.002 |
| HDL (mg/dl) | 45.8 | 10.8 | 47.9 | 10.0 | 0.000 |
| LDLc (mg/dl) | 127.2 | 28.0 | 119.7 | 26.8 | 0.035 |
| TG (mg/dl) | 144.6 | 60.4 | 127.5 | 55.2 | 0.021 |
| アポB (mg/dl) | 107.8 | 27.2 | 92.6 | 26.5 | 0.141 |
| AST (IU/L) | 28.8 | 9.3 | 25.9 | 7.8 | 0.008 |
| ALT (IU/L) | 36.4 | 21.8 | 28.5 | 13.6 | 0.067 |
| γ GTP (IU/L) | 39.8 | 23.9 | 39.4 | 18.6 | 0.006 |
| UA (mg/dl) | 6.1 | 1.0 | 6.0 | 1.0 | 0.356 |
| hs-CRP (高感度CRP) (μ g/l) | 6.49 | 0.95 | 5.68 | 1.25 | 0.000 |

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。

(3) 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

分担研究者船橋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よく、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。インピーダンス法による非肥満群（内臓脂肪面積 < 100 cm²）と比較して、肥満群（内臓脂肪面積 \geq 100 cm²）では MetS の心血管疾患危険因子数が有意に高かった。BMI < 25 kg/m² の非肥満であるにもかかわらず内臓脂肪面積 \geq 100 cm² 群は、BMI \geq 25 kg/m² の肥満でありながら内臓脂肪面積 < 100 cm² の群に比しても、危険因子数が有意に高かった (p < 0.0001)。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。また 1 年間の経過で、内臓脂肪面積の変化 (Δ VFA) と代謝異常の危険因子数 (Δ n) の変化との相関を検討したところ、 Δ VFA は有意に Δ n と相関を示した (p < 0.001)。内臓脂肪面積 \geq 100 cm² 群の中で、1 年後に内臓脂肪面積が減少した症例では、危険因子数が有意に低下していた (p < 0.05)。すなわち、1) 肥満の有無とかわからず内臓脂肪蓄積者に MetS の心血管疾患危険因子が集積すること、2) 内臓脂肪面積が減少すると危険因子数が有意に減少することが明らかとなった。

D. 考察

本研究班においては日本人における MetS の発症予測が可能なプログラムを作成することができた。今後はこのプログラムを応用

し、ハイリスク患者を早期に発見し、適切な指導を行うことが可能になると考えられる。また、ウエスト周囲径に代わりうる内臓肥満の評価項目としてのインピーダンス法の有用性を世界に先駆けて証明したことは、極めて意義が大きく、今後のMetS診療に大きく貢献すると考えられる。さらにはMetSに対する治療法としては食事療法（理想体重x25kcal）、運動療法（1日1万歩）を3ヶ月から6ヶ月継続することにより、耐糖能異常、高血圧への効果は十分とはいえないものの、体重、内臓肥満、脂質異常症に対して十分な効果が得られることが実証された。アディポネクチンへの影響は有意ではなかったが、高感度CRPは有意に低下を認めた。その他、保健指導による介入や運動教室による介入の結果も分担研究者により報告されており、今回の介入方法がMetS患者に対する生活習慣指導のスタンダードとして今後診療に多いに役立つと考えられる。ただ、達成率は病院においても25%程度にとどまり、いかにモチベーションが低い患者への指導を行うかが今後の課題と考えられる。

E. 結論

- 1) 心血管イベント発症に関するハイリスクであるMetS発症リスクを計算するプログラムを開発し、今後そのValidityを検証する。
- 2) MetS患者に対する標準指導法として毎日10000歩のウォーキングと理想体重x25カロリーの食事療法が有効であることが示された。
- 3) 内臓肥満の評価法としてウエスト周囲径に代わる評価法としてのインピーダンス法の有効性を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med.* 2007;39:482-94.
2. Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care.* 2007 Sep;30:2392-4
3. Ohashi K, Iwatani H, Kihara S, Nakagawa Y, Komura N, Fujita K, Maeda N, Nishida M, Katsube F, Shimomura I, Ito T, Funahashi T. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1910-7.
4. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol.* 2007;40:55-67.
5. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J.* 2007;71:623-30.
6. Hosseinkhani M, Hasegawa K, Ono K,

- Kawamura T, Takaya T, Morimoto T, Wada H, Shimatsu A, Prat SG, Suemori H, Nakatsuji N, Kita T. Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356:386-91.
7. Yoshida Y, Togi K, Matsumae H, Nakashima Y, Kojima Y, Yamamoto Y, Ono K, Nakamura T, Kita T, Tanaka M. CCN1 protects cardiac myocytes from oxidative stress via $\beta 1$ integrin-Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355:611-8.
8. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2387-96.
9. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:2478-84.
10. Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamazaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates formation of lipid-laden macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1050-6.
11. Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPARalpha activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. *Eur J Pharmacol.* 2007;561:206-13.
12. Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNFalpha in mice with insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354:727-34.
13. Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:236-44.
14. Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yashida MA, Ishiguro YS, Nakagawa H, Yamazaki M, Yano M, Kodama I, Matsuzaki M. Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 in press
15. Takumi T, Lee S, Hamasaki S, Toyonaga K, Kanda D, Kusumoto K, Toda H, Takenaka T, Miyata M, Anan R, Otsuji Y, Tei C. Limitation of angiography to identify the culprit plaque in acute myocardial infarction with coronary total occlusion: utility of coronary plaque temperature measurement to identify the culprit plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2197-203.
16. Choo J, Ueshima H, Jang Y.

- Sutton-Tyrrell K, El-Saed A, Kadowaki T, Takamiya T, Okamura T, Ueno Y, Nakamura Y, Sekikawa A, Curb JD, Kuller LH, Shin C. Difference in Carotid Intima-Media Thickness Between Korean and Japanese Men. *Ann Epidemiol*. 2007 in press
17. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*. 2007;30:663-8.
18. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A; Ueshima H for NIPPON DATA80 Research group. Is weak association between cigarette smoking and cardiovascular disease mortality observed in Japan explained by low total cholesterol? NIPPON DATA80. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1060-7.
19. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; for the NIPPON DATA80, 90 Research Group. The proportion of individuals with obesity-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA80, 90. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:691-8.
20. Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee, Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures: a 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population. *Circ J*. 2007;71:807-13.
21. 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, Egashira T, Hattori H, Shirahahi N, and Kita T. Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Arterioscl Thromb*, 14: 167-171, 2007
22. Sumi E, Iehara N, Akiyama H, Matsubara T, Mima A, Kanamori H, Fukatsu A, Salant DJ, Kita T, Arai H and Doi T. SOX9 regulates the expression of Col4a2 through transactivating its enhancer element in mesangial cells. *Am J Pathol*, 170: 1854-64, 2007.
23. Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, Toba K. Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;191:281-9.
24. Tanaka K, Yamada Y, Kobayashi Y, Sonohara K, Machida A, Nakai R, Kozaki K, Toba K. Improved cognitive function, mood and brain blood flow in single photon emission computed tomography following individual reminiscence

- therapy in an elderly patient with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2007;7:305-9.
25. Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya M, Yokote M, Toba K. White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality, and other symptoms of the geriatric syndrome in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2008; In press.
26. Kizaki T, Tizawa T, Sakurai T, Haga S, Taniguti N, Tjiri H, Watanabe K, K. Day N, Toba K, Ohno H. α_2 -Adrenergic receptor regulates TLR4-induced NF- α B activation through α -arrestin2. *Immunology.* 2008; In press.
27. Wada T et al. Effective prevention of metabolic syndrome: A motto for healthy habits- "none of one, less of two, more of three". *Obesity Res & Clin Prac* 1:133-138, 2007
28. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14: 267-277, 2007.
29. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Goals of dyslipidemia management. Executive summary of japan atherosclerosis society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14: 209-212, 2007
30. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14: 155-158, 2007
31. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14: 45-50, 2007.
2. 学会発表
1. 第21回国際血栓止血学会 (ISTH, 2007) (2007年7月、Geneva, スイス) H. Kondo, T. Tabuchi, R. Taniguchi, M. Kawato, T. Ikeda, T., Morimoto, T. Kita, H. Horiuchi 「Aspirin efficacy: analysis of whole blood-aggregation using the screen filtration pressure method」
 2. 第21回国際血栓止血学会 (ISTH, 2007) (2007年7月、Geneva, スイス) M.

- Kawato, R. Shirakawa, H. Kondo, T. Higashi, T. Ikeda, T. Kita, H. Horiuchi 「GTP-induced dense-granule secretion in platelets is mediated by Ral-exocyst pathway.」
3. American Heart Association 学術集会 (Orlando, 2007. 11) 「Increased platelet aggregability in obstructive sleep apnea syndrome patients is improved by nasal continuous positive airway pressure treatment Hisanori Horiuchi, Kensuke Sumi, Arata Tabuchi, Ryoji Taniguchi, Toru Oga, Kazuo Chin, Michiaki Mishima, Toru Kita
 4. 第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会(2007年10月、横浜) 合同シンポジウム 8:血栓・止血・血管領域における基礎研究と臨床との融合、堀内久徳「血小板顆粒放出必須制御系としての Rab27-Munc13-4 の同定とその異常による血球貪食症候群」
 5. 第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会(2007. 10. 11-13、横浜) 学会シンポジウム 4:細胞死と血液疾患、石井栄一、堀内久徳、安川正貴「分泌顆粒の異常と血液疾患」
 6. 第30回日本血栓止血学会学術集会(2007年11月、三重)ポスター発表「膜透過型血小板における GTP 刺激濃染顆粒放出の解析」川戸充徳、白川龍太郎、近藤博和、東智仁、池田智之、北徹、堀内久徳
 7. 第39回日本動脈硬化学会学術集会(2007年7月、大阪)ポスター発表「膜透過型血小板における GTP 刺激濃染顆粒放出の解析」川戸充徳、白川龍太郎、近藤博和、東智仁、池田智之、北徹、堀内久徳
 8. 第71回日本循環器学会学術集会(2007年3月、神戸)口頭発表「GTP-induced Dense Granule Secretion in Platelets is Mediated by Ral GTPase-Exocyst Pathway」Mitsunori Kawato, Ryutaro Shirakawa, Hirokazu Kondo, Tomohito Higashi, Toru Kita and Hisanori Horiuchi
 9. 第30回日本分子生物学会・第80回日本生化学会合同総会(2007年12月、横浜)「Rho によって制御される細胞質中の formin 蛋白質のよるアクチン重合」東智仁、池田智之、白川龍太郎、近藤博和、川戸充徳、大川克也、深井周也、濡木理、北徹、堀内久徳
 10. 第30回日本分子生物学会・第80回日本生化学会合同総会(2007年12月、横浜)「RalGAP の同定」白川龍太郎、川戸充徳、近藤博和、東智仁、池田智之、深井周也、濡木理、北徹、堀内久徳
 11. Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Koshimizu T, Shindo M, Kiyonaga A, Anzai K, Tanaka H. Effect of exercise and diet intervention on the anthropometric measures and metabolic risk factors in Japanese. 16th European Congress on Obesity. 2008年5月(Geneva, Switzerland)
 12. 林 達也. 岡崎医師会学術講演会(指定講演会)「生活習慣病の運動療法～健康増進のための3要素」 2007. 4. 10 岡崎市
 13. 林 達也. 第34回日本整形外科学会

- スポーツ医学研修会「内分泌・代謝系の運動生理とトレーニング効果」
2007. 8. 10 東京都.
14. 林 達也. 第3回京都糖尿病アカデミー「糖尿病患者が運動する意義とは何か」 2007. 9. 13 京都市
15. 鶴田佳津子・皆本圭美・芝崎美幸・足立路代・安達良典・藤原兌子・中尾一和・林 達也. 第28回日本肥満学会「運動プログラムにチェア・エクササイズを取り入れた中年女性肥満介入の臨床的有用性」 2007. 10. 20. 東京都.
16. 林 達也. 第2回生活習慣病予防士指導士研修会「メタボリックシンドロームの運動療法～痩せなくても運動すべき理由」 2007. 12. 16 守口市
17. 林 達也. 第17回赤穂糖尿病勉強会「糖尿病の運動療法－筋力トレーニングの臨床的意義」 2008. 3. 22 赤穂市
18. 小川純人, 山田思鶴, 浜達哉, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二. 高齢者のボディコンポジションに対する運動療法の長期効果. 第49回日本老年医学会 2007年6月 札幌
19. 長谷川浩, 小林義雄, 田中克明, 清水昌彦, 塚原大輔, 井上慎一郎, 竹下実希, 永井久美子, 神崎恒一, 鳥羽研二. 中高年女性における脊柱矯正・柔軟体操の経年的効果(4年次報告). 第49回日本老年医学会 2007年6月 札幌
20. 神崎恒一, 鳥羽研二, 小川純人, 秋下雅弘, 大内尉義, 浜達哉, 山田思鶴. 地域在住高齢者における運動の効果. 第49回日本老年医学会 2007年6月 札幌
21. 菊地令子, 岩田安希子, 守屋佑貴子, 鈴木訓之, 小林義雄, 田中克明, 杉山陽一, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 運動習慣を持つ高齢集団における転倒. 第49回日本老年医学会 2007年6月 札幌
22. 永井久美子, 神崎恒一, 橋本正良, 秋下雅弘, 鳥羽研二. 非侵襲的動脈硬化検査法の心血管系イベント予測因子としての有用性. 第39回日本動脈硬化学会 2007年7月 大阪
23. Tamura Y, Arai H, Sugimoto M, Murayama T, Ueda Y, Kanamori H, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M. C-C chemokine receptor-2 inhibitor ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db Mice. AHA Scientific Sessions 2007, Orlando. November 4-7, 2007
24. Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Kamei K, Yokode M. Mulberry leaf ameliorates the production of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. AHA Scientific Sessions 2007, Orlando. November 4-7, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 血清可溶型 LOX-1 測定による急性冠症候群の予後予知診断 (出願中)

ヒト可溶型 LOX-1 に対するモノクローナル抗体 (出願中)

発明者: 久米典昭

出願人: 京都大学

2. 有機ゲルマニウム化合物を有効成分とする
脂肪細胞の機能異常に関する疾患の予防
又は改善剤

出願番号：特願 2007-153453

出願日：2007 年 6 月 11 日

発明者：横出正之、荒井秀典

出願人：京都大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

| 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 |
|-------------------------------|--|---------------------|--|------------------|-----|------|---------|
| 田中早津紀・林達也 | Ⅱ. 運動療法 (3) 運動処方の特ピックス「レジスタンストレーニングとストレッチング」 | 津田謹輔・林達也 | 糖尿病カレントライブラリー⑧ 糖尿病の食事・運動療法. | 文光堂 | 東京都 | 2007 | 157-61 |
| 大藏倫博 | 全身持久性体力の測定と評価 C間接法 自転車運動 | 田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博 | 健康づくりのための体力測定評価法 | 金芳堂 | 京都 | 2007 | 15-21 |
| 大藏倫博 | メタボリックシンドロームの概念と診断基準 | 田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博 | 健康づくりのための体力測定評価法 | 金芳堂 | 京都 | 2007 | 150-153 |
| 田中喜代次、大藏倫博 | | | プロの知識・プロの技術シリーズ2「スマートダイエット」メタボリックシンドローム予防・改善のための減量指導 | 財団法人健康・体力づくり事業財団 | 東京 | 2007 | 1-71 |
| 松崎益徳 | 生の意味、死のゆくえ 生活習慣病と死からの生還 | 柳田邦男 静 慈圓 | 「生と死」の21世紀宣言 日本の知性15人による徹底討論 | 青海社 | 東京都 | 2007 | 275-294 |
| 柳田邦男 養老孟司 村田久行 手島 恵 松崎益徳 資延敏雄 | 〈討論〉一人ひとりに耳を傾け、聴くということ | 柳田邦男 静 慈圓 | 「生と死」の21世紀宣言 日本の知性15人による徹底討論 | 青海社 | 東京都 | 2007 | 345-366 |
| 廣 高史 松崎益徳 | 5 循環器系の疾患 5-3 循環器疾患の主要病態 2)心血管リモデリング | 杉本恒明 矢崎義雄 | 内科学 第九版 | 朝倉書店 | 東京都 | 2007 | 403-405 |
| 澁谷正樹 三浦俊郎 松崎益徳 | Chapter 3 病態と治療 3 心臓 | 伊藤貞嘉 | ファーマナビゲーター 利尿薬編 | メディカルレビュー社 | 東京都 | 2007 | 68-73 |
| 河村修二 松崎益徳 | ARB+β遮断薬 | 熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一 | 高血圧ナビゲーター | メディカルレビュー社 | 東京都 | 2008 | 276-277 |

| | | | | | | | |
|-------------------------|---|------------------------------|--|------------------|----|------|-----------|
| 田中喜代次 | ジェロントロジースポーツの生理学ー健康長寿を目指してー. | 長ヶ原誠ほか | ジェロントロジースポーツー成熟人生を“好く”生きる人のためのスポーツライフー | ジェロントロジースポーツ研究所 | 東京 | 2007 | 50-59 |
| 田中喜代次 | 第8章体力測定と評価 1. 体力と運動能力 (構成要素)・体力構成要素の測定法. | | 健康運動指導士養成講習会テキスト. | 財団法人健康・体力づくり事業財団 | 東京 | 2007 | 799-818 |
| 田中喜代次 | 第11章運動プログラムの管理 6. 生活習慣病(成人病)に対する適切な運動療法 (1) 肥満症 (生活習慣病予防を目的としたプログラム). | | 健康運動指導士養成講習会テキスト. | 財団法人健康・体力づくり事業財団 | 東京 | 2007 | 1223-1240 |
| 田中喜代次, 中田由夫, 野又康博 | b) 運動療法. IV. 脂質代謝異常の臨床 1. 高脂血症 5) 高脂血症の管理と治療 b高脂血症非薬物療法. | | 脂質代謝異常ー高脂血症・低脂血症ー. 日本臨床65巻増刊号7 | 日本臨床社 | 東京 | 2007 | 447-450 |
| 田中喜代次, 沼尾成晴, 藪下典子 | 第4章運動プログラムの作成するための科学的根拠 8. 高齢者における体脂肪と運動, 栄養. | 久野譜也, 松田光生, 福永哲夫, 川口毅, 烏帽子田彰 | 運動器の機能向上のための介護予防実践マニュアルー科学的根拠に基づく効果的かつ安全な実践に向けてー. | 社会保険研究所 | 東京 | 2007 | 112-117 |
| 田中喜代次, 中田実千 | Chapter4運動指導の実践と応用. | NPO 法人日本健康運動指導士会 | 特定保健指導における運動指導マニュアル. | サンライフ企画 | 東京 | 2007 | 77-122 |
| 田中喜代次 | 生活習慣病予防のための運動習慣化ガイドブック. | | | ノバルティスファーマ株式会社 | 東京 | 2007 | 1-54 |
| 田中喜代次, 阿久津智美, 新村由恵, 林容市 | 1 総説 運動プログラムとその実践. | 臨床スポーツ医学編集委員会 | 慢性疾患に対する身体活動のすすめかたーQOL向上への新しい具体策ー. 臨床スポーツ医学Vol. 24 臨時増刊号 | 文光堂 | 東京 | 2007 | 15-23 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|---|-------------------------|------------------|------------------------------|----|------|-------|
| 田中喜代次 木塚朝博 大藏倫博 | 健康づくりのための 体力測定評価法. | 田中喜代次, 木塚朝博, 大藏倫博 | | 金芳堂 | 京都 | 2007 | 1-199 |
| 田中喜代次 大藏倫博 | スマートダイエット メタボリック シンドローム予 防・改善のための 減量指導. | 田中喜代次, 大藏倫博 | | 財団法人 健康・体 力づくり 事業財団 | 東京 | 2007 | 1-71 |
| 田中喜代次 | 健康づくりに筑波 山登山を-自然や 景色を楽しみなが ら登山で活力年齢 アップ!- | 野末たく二 | 郷土の先達と ゆく筑波山. | 結エディ ット | 茨城 | 2007 | 117 |
| 和田高士 | | 和田高士 | 特定健診・メ タボ対策 | アスキー 出版 | 東京 | 2007 | 1-185 |

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 |
|------------------------------|---|----------|----|--------|------|
| Funahashi T, Matsuzawa Y. | Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. | Ann Med. | 39 | 482-94 | 2007 |

| | | | | | |
|--|---|------------------|--------|--------|------|
| Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. | Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. | Diabetes Care | Sep;30 | 2392-4 | 2007 |
|--|---|------------------|--------|--------|------|

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|-----|--------|------|
| Ohashi K, Iwatani H, Kihara S, Nakagawa Y, Komura N, Fujita K, Maeda N, Nishida M, Katsube F, Shimomura I, Ito T, <u>Funahashi T.</u> | Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. | Arterioscler Thromb Vasc Biol | 27 | 1910-7 | 2007 |
| Nishida M, <u>Funahashi T.</u> Shimomura I. | Pathophysiological significance of adiponectin. | Med Mol Morphol | 40 | 55-67. | 2007 |
| Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, _ <u>Horiuchi H.</u> Nakagawa Y, <u>Kita</u> <u>T.</u> Kimura T. | Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. | Circ J | 71 | 623-30 | 2007 |
| Hosseinkhani M, Hasegawa K, Ono K, Kawamura T, Takaya T, Morimoto T, Wada H, Shimatsu A, Prat SG, Suemori H, Nakatsuji N, <u>Kita T.</u> | Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells. | Biochem Biophys Res Commun | 356 | 386-91 | 2007 |
| Yoshida Y, Togi K, Matsumae H, Nakashima Y, Kojima Y, Yamamoto Y, Ono K, Nakamura T, <u>Kita T.</u> Tanaka M. | CCN1 protects cardiac myocytes from oxidative stress via $\beta 1$ integrin-Akt pathway. | Biochem Biophys Res Commun | 355 | 611-8. | 2007 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|-----|-----------|------|
| Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, <u>Kita T</u> , Shimatsu A, Hasegawa K. | Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. | Am J Physiol Heart Circ Physiol | 292 | H2387-96. | 2007 |
| <u>Okura T</u> , Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, <u>Tanaka</u> K. | Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. | Obesity (Silver Spring) | 15 | 2478-84 | 2007 |
| Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamazaki H, Schneider WJ, <u>Saito Y</u> . | A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates formation of lipid-laden macrophages. | Arterioscler Thromb Vasc Biol | 27 | 1050-6. | 2007 |
| Murakami K, Bujo H, Unoki H, <u>Saito Y</u> . | Effect of PPARalpha activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. | J Pharmacol | 561 | 206-13. | 2007 |
| Murakami K, Bujo H, Unoki H, <u>Saito Y</u> . | High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNFalpha in mice with insulin resistance. | Biochem Biophys Res Commun. | 354 | 727-34. | 2007 |