

する予定である。

#### 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、おそらくはより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、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、sLOX-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予定である。また、内臓肥満やメタボリック症候群を有する症例での sLOX-1 値や、運動、食事などの生活習慣による改善効果も検討する予定である。

#### E. 結論

前向き試験による検討により、sLOX-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。また、LOX-1 が RLP の受容体であることも明らかとなった。RLP は心臓突然死との関連も示されており、今後は、sLOX-1 値と RLP-C、心臓突然死などとの関連も検討する方向で進める予定である。

#### 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

Aramaki Y, Mitsuoka H, Toyohara M, Jinnai T, Kanatani K, Nakajima K, Mukai E, Yamada Y, Kita T, Inagaki N, Kume N: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) acts as a receptor for remnant-like lipoprotein particles (RLPs) and mediated RLP-induced migration of vascular smooth muscle cells.

Atherosclerosis 2008 in press

##### 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) 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

2) 久米典昭、三岡仁和、林田和隆、田中昌、北 徹: Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) is a prognostic biomarker for acute coronary syndrome to predict recurrence and death. 第39回日本動脈硬化学会総会学術集会シンポジウム、2007年7月13-14日、大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1.特許取得

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)

##### 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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームに対する食事・運動介入」

分担研究者 名前 荒井秀典 所属 京都大学大学院医学研究科加齢医学

研究要旨：京大病院に通院中の患者でメタボリックシンドロームと診断された患者に対し、食事指導・運動指導を行うことにより、メタボリックシンドロームの各パラメータがどのように変化するかを検討した。介入を行った26名の中で、食事・運動目標達成群は10名にとどまり、10名は食事目標のみ達成した。食事・運動目標達成群においては体重、ウエスト周囲径、アポB及び高感度CRPは有意に低下したが、他のパラメータは改善傾向を示すものの、有意差を示すに至らなかった。今回の介入研究により、メタボリックシンドローム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。

A. 研究目的

近年生活習慣の欧米化により高脂血症、糖尿病などの疾患が日本をはじめとして世界中で増加しており、動脈硬化性疾患の増加が懸念されている。なかでも内臓肥満、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については明らかになっていない。今回の計画においては今回作成された新しい診断基準で診断を行ったメタボリックシンドローム患者において運動療法と食事療法を行うことにより、どの程度体重、ウエスト周囲径が減少し、さらには血清脂質値や血糖値、血圧が改善するかについて検討する。

B. 研究方法

1. 対象：京大病院に通院中で平成17年4月に作成された日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準を用いてメタボリックシンドロームと診断された患者の中で40～75歳の男性、女性。急性心筋梗塞発症後6ヶ月以内の患者、不安定狭心症の患者、重篤な心疾患の既往・合併のある患者、心血管再建術施行後6ヶ月以内の患者、重篤な肝疾患または腎疾患（血清クレアチニン2.5mg/dl以上）を合併している患者、悪性腫瘍を合併している患者、コントロール不良の糖尿病患者あるいは高血圧患者、全身麻酔での手術を予定している患者、関節疾患などのために運動療法ができない患者、その他主治医が不相当と判断した患者は除く。

2. 調査・観察・検査項目

運動/食事療法施行前の検査項目

年齢、性別、身長、体重、BMI、立位でのウエスト周囲径、血圧、脈拍数、喫煙歴、アルコール摂取量、既往歴（高脂血症、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害の

有無)、家族歴(高脂血症、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害の有無)使用薬剤(高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤、抗血小板薬など)

採血項目:12時間以上の絶食空腹時、血清脂質:総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、クレアチニン、尿酸、BUN、空腹時血糖、CPK、HbA1cを必須項目とする。アディポネクチン、可溶性LOX-1、高感度CRP、small dense LDLは介入開始前と6ヶ月後に測定する。

### 3. 介入方法

メタボリックシンドロームの診断基準を満たし、本研究への参加の同意を得たものに対し、以下の介入を行う。運動・食事による介入を行う試験期間は6ヶ月とする。

(A) 運動処方:原則として30分/日以上、3回/週以上

1. 歩数計で10000歩/日以上(週5日以上)を推奨する。

(B) 食事療法

食事:原則として推奨摂取エネルギー 男女とも理想体重(身長(m)<sup>2</sup>x22) x 25kcal/日とする。

病態栄養部において栄養士が栄養指導を行い、自己申告で月3日間の栄養摂取量を食事記録法により栄養士が評価する(3, 6ヶ月後)。これにより平均のエネルギー摂取量を計算する。

原則として投与中の薬剤の変更は研究期間中行わないこととするが、臨床的に必要な場合は変更を認める。なお、運動療法および食事療法を継続するにあたって、なんらかの問題が生じた場合には研究を中止する。

(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&D. 研究結果と考察

37歳から75歳までの男女33名から研究参加の同意を得たが、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。表1に示すように食事・運動目標達成群において有意に体重、ウエスト周囲径、アポB、高感度CRPが減少した。LDLコレステロール、中性脂肪、血圧、血糖、HbA1cも低下傾向を示したが、有意差は示さなかった。HDLコレステロール、アディポネクチンは増加傾向を示した。今回の介入ではnが十分ではなく、体重、ウエスト周囲径、アポB、高感度CRP以外に有意差は出なかったが、nを増やせば有意差が出るものと期待される。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。また、目標達成群と非達成群を比較するとウエスト周囲径、HbA1cが高い傾向が認められたが、統計学的に有意差はなかった。

### E. 結論

メタボリックシンドローム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。

	食事・運動速成群		食事速成群		非速成群	
	平均値	変化率(%)	平均値	変化率(%)	平均値	変化率(%)
体重	73.1	-6.1	75.0	-2.2	74.2	1.9
ウエスト周囲径	96.1	-5.7	97.4	-0.4	102.2	0.7
収縮時血圧	143.2	-5.2	144.1	-3.7	132.4	-3.6
拡張時血圧	84.0	3.7	83.5	0.7	76.2	1.6
総コレステロール	209.5	-7.3	201.3	1.3	170.0	-1.6
HDL	46.2	5.5	53.0	2.1	49.2	6.1
LDL直接	124.9	-9.9	118.6	-3.6	95.6	-8.4
LDL計算	128.7	-8.2	126.4	1.5	99.0	-10.3
トリグリセリド	166.0	-26.6	112.1	20.2	109.0	20.0
AST	26.2	-11.1	26.3	-9.5	26.4	19.7
ALT	32.4	-20.7	38.1	-22.8	30.2	31.8
γ-GTP	45.5	-13.2	67.8	-2.5	31.4	31.2
空腹時血糖	115.9	-1.6	128.3	-3.2	135.2	1.2
HbA1c	6.3	-2.2	6.6	1.0	7.2	1.9
アポリポ蛋白B	107.8	-14.1	98.3	-4.1	64.0	-7.4
アポリポ蛋白A1	128.6	-1.4	142.3	1.9	131.3	7.4
アディポネクチン	5.7	8.0	6.9	3.3	6.9	-4.4
高感度CRP	6.7	-10.9	7.4	-11.3	7.9	-8.8

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mima A, **Arai H**, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Araki M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, and Doi T. Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Diabetes*, in press.
- 2) Inada A, Kanamori H, **Arai H**, Akashi T, Araki M, Weir GC, and Fukatsu A. A model for diabetic nephropathy: advantages of the inducible cAMP early repressor transgenic mouse over the streptozotocin-induced diabetic mouse. *J Cell Physiol*, in press
- 3) Xu Y, **Arai H**, Murayama T, Kita T, and Yokode M. Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 363: 782-787, 2007.
- 4) Kanamori H, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Nagai K, Takahashi T, Abe H, Iehara N,

Fukatsu A, Okamoto H, Kita T, Doi T, **Arai H**. Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 360: 772-777, 2007

5) Inada A, **Arai H**, Nagai K, Miyazaki J, Nomura K, Kanamori H, Yamada Y, Akashi K, Weir GC, Seino Y, Fukatsu A Gender Difference In ICER Iy Transgenic Diabetic Mouse. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71: 1920-1926, 2007

6) **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

7) 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.

### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

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 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。確定登録症例数は470例、現在、ベースラインデータを横断的に解析中である。昨年度は、抗血小板剤としてアスピリンを単独に服用している糖尿病患者の血小板凝集性は、非糖尿病患者に比べて亢進していることを報告したが、アスピリンを単独服用患者について、本年度はさらに解析を進め、喫煙中の患者では非喫煙者に比べて血小板凝集性が亢進していること、コレステロール降下薬スタチンを服用中の患者では、非服用者に比べて凝集性が減弱していることを見出した。

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) 等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4月までの2年間の登録症例数は470例、現在、横断的解析を行っている。

（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

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  $0.48 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ （平均±標準偏差）が2週間のアスピリン服用に

て  $2.16 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$  となることを確認している (A. Tabuchi 他 (2008) *Circ J* 72, 420-426)。また、screen filtration pressure 法による全血凝集の解析によってもアスピリンの効果について PATI 値を用い評価可能である (A. Tabuchi 他 (2008) *Circ J* 72, 420-426)

さて、抗血小板剤として 80-160 mg を毎日服用している current-smoker (CS group) 64 例、smoking-cessation patients (SC group) 156 例、never-smoker (NS group) 68 例について解析した。コラーゲン刺激による光透過度による PATI 値は、CS、SC、NS 群それぞれ、 $1.31 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.62 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.80 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$  であった。コラーゲン刺激による全血法による PATI 値は CS、SC、NS 群それぞれ、 $0.80 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.03 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.09 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$  であった。このように、CS グループは、SC および NS グループに比べ、アスピリン投与下の血小板凝集性は亢進していた ( $p < 0.05$ )。

また、抗血小板剤として 80-160 mg を毎日服用しているスタチン服用中の 134 例 (ST 群) と非服用中の 45 例 (非 ST 群) について解析した。血清 LDL 値は ST 群  $83.5 \pm 13 \text{mg/dl}$ 、非 ST 群は、 $82.6 \pm 11 \text{mg/dl}$  と有意差はなかった。コラーゲン刺激による光透過度による PATI 値は、ST、非 ST 群それぞれ、 $1.82 \pm 1.37 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.36 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$  であった。コラーゲン刺激による全血法による PATI 値は、ST、非 ST 群それぞれ、 $1.05 \pm 1.05 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.84 \pm 0.60 \mu\text{g/ml}$  であった。このように、ST グループは、非 ST グループに比べ、アスピリン投与下の血小板凝集性は減弱していた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察：

喫煙は心血管イベントのリスクファクターであるが、アスピリン単独服用中の血小板凝集性が喫煙者で亢進しており、亢進した血小板凝集性がイベント発症を来しやすい原因のひとつかもしれない。また、スタチン服用中の患者では、非服用者と血清 LDL 値は同等であるにも関わらず、スタチンが血小板凝集性事態を低下させている可能性が考えられた。

#### E. 結論

喫煙者でアスピリンの血小板凝集抑制効果の減弱が認められた。スタチンは、アスピリンの効果を増強する可能性がある。

#### 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. Higashi T, Ikeda T, Shirakawa R, Kondo H, Kawato M, Horiguchi M, Okuda T, Okawa K, Fukai S, Nureki O, Kita T, Horiuchi H (2008) Biochemical characterization of the Rho GTPase-regulated actin assembly by diaphanous-related formins, mDial and Daaml, in platelets. *J Biol Chem* [Epub 2008 Jan 24]
2. A. Tabuchi, R. Taniguchi, K. Takahashi, H. Kondo, M. Kawato, T. Morimoto, T.

- Kimura, T. Kita, H. Horiuchi (2008) Aspirin action on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method. *Circ J* 72, 420-426
3. M. Kawato, R. Shirakawa, H. Kondo, T. Higashi, S. Fukai, O. Nureki, T. Kita, H. Horiuchi (2008) GTP-induced dense-granule secretion in platelets is mediated by Ral GTPase-exocyst pathway. *J Biol Chem* 283, 166-174 [Epub 2007 Oct 15]
4. Y-W Lin, H. Horiuchi, I. Ueda, M. Nambu (2007) Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. *Leuk Lymphoma*. 48, 2447-2451.
5. K. Nagafuji, A. Nonami, T. Kumano, Y. Kikushige, G. Yoshimoto, K. Takenaka, K. Shimoda, S. Ohga, M. Yasukawa, H. Horiuchi, E. Ishii, M. Harada (2007) Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 92, 978-981.
6. M. Yamashita, T. Higashi, S. Suetsugu, Y. Sato, T. Ikeda, R. Shirakawa, T. Kita, T. Takenawa, H. Horiuchi, S. Fukai, O. Nureki (2007) Crystal structure of human DAAM1 formin homology 2 domain. *Genes Cells* 12, 1255-1265
7. E. Ishii, S. Ohga, S. Imashuku, M. Yasukawa, H. Tsuda, I. Miura, K. Yoamamoto, H. Horiuchi, K. Takada, K. Ohshima, S. Nakamura, N. Kinukawa, K. Oshimi, K. Kawa (2007) Nation-wide survey analysis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in Japan. *Int J Hematol* 86:58-65.
8. 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* 71, 623-630.
9. Y. Sato, R. Shirakawa, H. Horiuchi, N. Dohmae, S. Fukai, O. Nureki (2007) Asymmetric coiled-coil structure with guanine nucleotide exchange activity. *Structure* 15, 245-252.
- (邦文雑誌)
10. 川戸充徳、白川龍太郎、北徹、堀内久徳 (2007) 血小板顆粒放出の分子メカニズム、日本血栓止血誌 in press
2. 学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
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 71 回日本循環器学会学術集会 (2007 年 3 月、神戸) 「Lower efficacy of aspirin in diabetic patients」近藤博和
  10. 第 71 回日本循環器学会学術集会 (2007 年 3 月、神戸) 「GDP/GTP Cycle of Rab27 is Regulated by Constitutive GDP/GTP Exchange Activity and Secretion-dependent GTP Hydrolysis Activity in Platelets」近藤博和

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蛋白質によるアクチン重合」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

12. 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

13. 第72回日本循環器学会学術集会（2008年3月、福岡予定）「Anti-platelet Effects of Statins in Patients under Aspirin Therapies」池田智之他

14. 第72回日本循環器学会学術集会（2008年3月、福岡予定）「Platelet Aggregability under Aspirin Therapy in Smokers is Higher than That in Non-Smokers」池田智之他

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

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
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	1223-124 0
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章運動プログラムを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- 科学的根拠に基づく効果的かつ安全な実践に向けて -	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 - QOL向上への新しい具体策 - . 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
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 ー社	東京都	2007	68-73
河村修二 松崎益徳	ARB+ $\beta$ 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 ー社	東京都	2008	276-277

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
Takeo T, Yasuda S, Otsuka Y, Morii I, Kawamura A, Yano K and Miyazaki S.	The Impact of Metabolic Syndrome on the Long Term Survival in Patients with Acute Myocardial Infarction: a potential association with C-Reactive Protein.	Circ J		in press	2008
長谷川泰隆, 和田高士ほか	複数の生活習慣病に対応したリスクシミュレーション機能の開発	総合健診	34	249	2007
和田高士ほか	メタボリックシンドローム対応リスクシミュレーション.	MEDIX	47	4-7	2007
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
Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, Ebihara K, Shiuchi T, Ishii T, Arai N, Hirata M, Yamamoto H, Hayashi T, Hosoda K, Minokoshi Y, Nakao K.	Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high-fat diet.	Cell Metab	5(5)	395-402	2007

Arai N, Masuzaki H, Tanaka T, Ishii T, Yasue S, Kobayashi N, Tomita T, Noguchi M, Kusakabe T, Fujikura J, Ebihara K, Hirata M, Hosoda K, Hayashi T, Sawai H, Minokoshi Y, Nakao K.	Ceramide and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase are two novel regulators of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity in cultured preadipocytes.	Endocrinology	148(11)	5268-77	2007
Tanaka S, Hayashi T, Toyoda T, Hamada T, Shimizu Y, Hirata M, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Fushiki T, Nakao K.	High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle.	Metabolism	56(12)	1719-28	2007
田中早津紀, 林達也.	運動とAMPキナーゼ.	Life Style Medicine	1(1)	70-5	2007
鴫田佳津子・梅田陽子・藤原兌子・中島貞枝・椿野美穂・田村雅代・林達也.	椅子座位による運動プログラムをとり入れた健康増進教室.	臨床運動療法研究会誌	9(1)	1-5	2007
鴫田佳津子・梅田陽子・藤原兌子・渡邊祐巳・林達也.	椅子を補助に用いた高齢者の転倒予防運動プログラムの実践経験.	臨床運動療法研究会誌	9(1)	6-9	2007
鴫田佳津子・梅田陽子・中尾一和・林達也.	糖尿病における運動療法について 椅子に座ったままおこなうチェア・エクササイズを紹介.	訪問看護と介護.	12(10)	839-43	2007
Mima A, Arai H, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Araki M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Ichihara N, Fukatsu A, Kita T, and Doi T.	Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy.	Diabetes	In press		2008

Inada A, Kanamori H, Arai H, Akashi T, Araki M, Weir GC, and Fukatsu A.	A model for diabetic nephropathy: advantages of the inducible cAMP early repressor transgenic mouse over the streptozotocin-induced diabetic mouse.	J Cell Physiol	In press		2008
Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, and Yokode M	Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury	Biochem Biophys Res Commun	363:	782-787	2007
Kanamori H, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Nagai K, Takahashi T, Abe H, Iehara N, Fukatsu A, Okamoto H, Kita T, Doi T, Arai H	Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy.	Biochem Biophys Res Commun. :	360	772-777	2007
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
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

Hang Xi, Masahiro Akishita, Kumiko Nagai, Wei Yu, Hiroshi Hasagawa, Masato Eto, <u>Kenji Toba</u>	Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis.	Atherosclerosis	191	281-289	2007
Tanaka K, Yamada Y, Kobayashi Y, Sonohara K, Machida A, Nakai R, Kozaki K, <u>Toba K</u>	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	7	305-9	2007
<u>鳥羽研二</u>	認知症高齢者に対する医療と介護 —問題点と今後の改革の視点—	Geriat. Med	45(2)	123-128	2007
平山俊一、菊地令子、井上慎一郎、塚原大輔、末光有美、小林義雄、杉山陽一、長谷川浩、神崎恒一、井上剛輔、 <u>鳥羽研二</u>	超高齢者におけるクレアチニンクリアランス推定式の比較検討	日本老年医学会雑誌	44(1)	90-94	2007
金信敬、 <u>鳥羽研二</u> 、折茂肇	太極拳運動実施高齢者の健康関連 QOL 同年代国民標準値との比較	日本老年医学会雑誌	44	339-44	2007
<u>鳥羽研二</u>	高齢者の排尿障害・管理の諸問題	Geriat. Med	45(4)	393-397	2007
<u>鳥羽研二</u>	認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から	日本老年医学会雑誌	44(3)	305-307	2007
<u>鳥羽研二</u>	新たな認知症のケアネットワークの構築に向けて	Geriat. Med	45(9)	1073-1076	2007
<u>鳥羽研二</u>	ケアネットワークの構築 1) 新しい認知症のケアネットワーク 中核施設: もの忘れセンター	Geriat. Med	45(9)	1089-1092	2007
<u>Kenji Toba</u>	Risk assessment for falls in the elderly population	Geriatrics and Gerontology International	8 (Suppl. 1)	S26-S28	2008

Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya M, Yokote M, <u>Toba K.</u>	White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality, and other symptoms of the geriatric syndrome in the elderly	Geriatr Gerontol Int	In Press		2008
Takako Kizaki, Tetsuya Izawa, Takuya Sakurai, Shukoh Haga Naoyuki Taniguti, Hisao Tjiri, Kenji Watanabe, Noorbi K. Day, <u>Kenji Toba</u> , and Hideki Ohno	$\alpha_2$ -Adrenergic receptor regulates TLR4-induced NF- $\alpha$ B activation through $\alpha$ -arrestin2	Immunology	in press		2008
神崎恒一、村田久、菊地令子、杉山陽一、長谷川浩、井形昭弘、 <u>嶋羽研二</u>	活力度指標の信頼性、妥当性および、活力度指標と加齢、運動との関連性に関する検討	日本老年医学会雑誌	In Press		2008
Takahashi N, Anan F, Nakagawa M, Yufu K, Shinohara T, Tsubone T, Goto K, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu H.	Hypoadiponectinemia in Type 2 Diabetes in Men Is Associated With Sympathetic Overactivity as Evaluated by Cardiac $^{123}$ I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy	Metabolism	56	919-924	2007
Shigematsu S, Takahashi N, Hara M, Yoshimatsu H, Saikawa T.	Increased incidence of coronary In-stent restenosis in type 2 diabetic patients is related to elevated serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein.	Circ J	71	1697-1702	2007
Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamzaki H, Schneider WJ, Saito Y.	A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates a formation of lipid-accumulated macrophages.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	27(5)	1050-6	2007

Kubota Y, Unoki H, Bujo H, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y.	Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF-alpha expressions in visceral fat.	Biochem Biophys Res Commun.	368	81-87	2008
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.	561(1-3)	206-13	2007
Matsuo T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Tanaka K, Fukasawa N, Ota H, Muto T.	Age- and gender-specific BMI in terms of the lowest mortality in Japanese general population.	Obesity	(in press)		
Nakata Y, Ohkawara K, Lee DJ, Okura T, Tanaka K.	Effects of additional resistance training during diet-induced weight loss on bone mineral density in overweight premenopausal women.	J Bone Miner Metab	(in press)		
Numao S, Suzuki M, Matsuo T, Nomata Y, Nakata Y, Tanaka K.	Effects of acute aerobic exercise on high-molecular weight adiponectin.	Med Sci Sports Exerc	(in press)		
Shigematsu R, Okura T, Nakagaichi M, Tanaka K, Sakai T, Kitazumi S, Rantanen T.	Square-stepping exercise and fall risk factors in older adults: A single-blind randomized controlled trial.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci	63	76-82	2008
林容市, 荒井弘和, 沼尾成晴, 中垣内真樹, 田中喜代次.	運動時間の非設定が有酸素性運動時に自己選択される強度レベルに及ぼす影響.	体育学研究	(in press)		
中村容一, 田中喜代次, 藪下典子, 松尾知明, 中田由夫, 室武由香子.	健康関連QoLの維持・改善を目指した地域における健康づくりのあり方.	体育学研究	(in press)		
清野諭, 藪下典子, 金美芝, 深作貴子, 大藏倫博, 奥野純子, 田中喜代次.	ハイリスク高齢者における「運動器の機能向上」を目的とした介護予防教室の有効性.	厚生の指標	(in press)		

田中喜代次, 松尾知明, 堀田紀久子.	生活習慣病対策における新しいアプローチ (オーダーメイド運動処方による生活習慣病対策).	臨床スポーツ医学	25	103-108	2008
笹井浩行, 片山靖富, 沼尾成晴, 中田由夫, 田中喜代次.	中年肥満男性における運動実践が内臓脂肪に及ぼす影響: 食事改善との比較.	体力科学	57	89-100	2008
Matsuo T, Okura T, Nakata Y, Yabushita N, Numao S, Sasai H, <u>Tanaka K.</u>	The influence of physical activity-induced energy expenditure on the variance in body weight change among individuals during a diet intervention.	Obesity Research & Clinical Practice	1	109-117	2007
Murakami T, Horigome H, <u>Tanaka K.</u> , Nakata Y, Ohkawara K, Katayama Y, Matsui A.	Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity.	Thromb Res	119	45-53	2007
Murakami T, Horigome H, <u>Tanaka K.</u> , Nakata Y, Katayama Y, Matsui A.	Effects of diet with or without exercise on leptin and anticoagulation proteins levels in obesity.	Blood Coagul Fibrinolysis	18	389-394	2007
Nakamura Y, <u>Tanaka K.</u> , Yabushita N, Sakai T, Shigematsu R.	Effects of exercise frequency on functional fitness in older adult women.	Arch Gerontol Geriatr	44	163-173	2007
Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Ohkawara K, Nakata Y, Okura T, <u>Tanaka K.</u>	Plasma fat concentration increases in visceral fat obese men during high-intensity endurance exercise.	Obesity Research & Clinical Practice	1	273-279	2007
Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Ono Y, Matsuo T, Sone H, <u>Tanaka K.</u>	Effect of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men.	Obesity Research & Clinical Practice	1	213-221	2007
Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, <u>Tanaka K.</u>	Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction.	Obesity	15	2478-2484	2007

Schwingel A, Nakata Y, Ito LS, Chodzko-Zajko WJ, Shigematsu R, Erb CT, Oba-Shinjo SM, Matsuo T, Shinjo SK, Uno M, Marie SK, <u>Tanaka K.</u>	A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome and its components among native Japanese and Japanese Brazilians residing in Japan and Brazil.	Eur J Cardiovasc Prev Rehabil	14	508-514	2007
Schwingel A, Nakata Y, Ito LS, Chodzko-Zajko WJ, Erb CT, Shigematsu R, Oba-Shinjo SM, Matsuo T, Shinjo SK, Uno M, Marie SK, <u>Tanaka K.</u>	Central obesity and health-related factors among middle-aged men: a comparison among native Japanese and Japanese-Brazilians residing in Brazil and Japan.	J Physiol Anthropol	26	339-347	2007
Schwingel A, Nakata Y, Ito LS, Chodzko-Zajko WJ, Shigematsu R, Erb CT, Souza SM, Oba-Shinjo SM, Matsuo T, Marie SK, <u>Tanaka K.</u>	Lower HDL-cholesterol among healthy middle-aged Japanese Brazilians in Sao Paulo compared to Natives and Japanese-Brazilians in Japan.	Eur J Epidemiol	22	33-42	2007

<p>Tanabe A, Yanagiya T, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Nakamura T, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Hamaguchi K, Shimada T, <u>Tanaka K</u>, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y, Hotta K.</p>	<p>Functional SNPs in the Secretogranin III (SCG3) Gene that Forms Secretory Granules with Appetite-Related Neuropeptides are Associated with Obesity.</p>	<p>J Clin Endocrinol Metab</p>	<p>92</p>	<p>1145-1154</p>	<p>2007</p>
<p>Yanagiya T, Tanabe A, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, <u>Tanaka K</u>, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y, Hotta K.</p>	<p>Association of single nucleotide polymorphisms in MTMR9 gene with obesity.</p>	<p>Human Molecular Genetics</p>	<p>16</p>	<p>3017-3026</p>	<p>2007</p>