

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

総合研究報告書(平成 17～19 年度)

主任研究者 北 徹

平成 20 年 3 月

目次

- I 総合研究報告書
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
- III 研究成果の刊行物・別冊

Ⅰ. 総合研究報告書

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学

研究要旨：本研究においては心血管疾患のリスク因子としてのメタボリックシンドロームについてその頻度や病態の特徴を明らかにし、今後の診断基準に関する基礎データを得るとともに、健診を受けた2万人、累計10万件のデータから糖尿病、脂質異常、高血圧、メタボリックシンドローム発症の要因（家族歴、検査値、生活習慣）を抽出し、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、脂質異常症の各発症リスクを計算するプログラムを作成した。また、メタボリックシンドローム、交感神経機能の心血管リスクとしての意義を明らかにし、メタボリックシンドロームにおけるCRP、最大酸素摂取量、白血球数、血圧脈波の意義を明らかにした。メタボリックシンドロームの診断基準であるウエスト周囲径に替わる新たな内臓脂肪評価法として腹部インピーダンス法の意義を明らかにし、臨床応用への道を開いた。メタボリックシンドロームへの介入法として食事療法・運動療法の基準を作成し、その効果を地域、職域、運動教室、病院での介入ごとに明らかにした。さらには高齢者における運動療法での介入により、血液データのみならず、ADLの改善、認知機能の改善、うつスコアの低下を認めた。

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 東京通信病院 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 京阪奈病院 内科部長

田中 誠 京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部 准教授

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) 西暦 2000 年日本人の血清脂質調査、慈恵医大健診センターなどのデータより 2005 年 4 月に発表された MetS の診断基準に基づき、日本における MetS の頻度及び特徴を明らかにする。また、心筋梗塞患者の予後に

与える影響についても検討する。

(2) 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プログラムを作成し、ハイリスク患者のスクリーニングに応用する。

(3) 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×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。

(4) 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。MetS に対する介入プロトコ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) 日本における MetS の疫学及びその病態

分担研究者荒井は厚生科研費による研究である、西暦 2000 年の日本人の血清脂質調査の結果を解析した。MetS の頻度は男性 12.1%、女性 1.7%、全体で 7.8%であった。MetS の頻度は男性において顕著に多かった。また、男性においては内臓肥満と診断され

る人が約半数に達した。高脂血症、高血圧、耐糖能異常いずれも男性においてその頻度が高かった。男性においては30歳代から増加し始め40歳代以降の頻度はほぼ同程度であった。女性においては閉経前に診断基準を満たす人はほとんどおらず、閉経後に診断される人がほとんどであった(Arai, H et al. J Atheroscler Thromb. 2006)。

ウエスト周囲径が基準以上の人とそうでない人を比較すると男女ともにBMI、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール、HbA1c いずれにおいても基準以上の人のほうが有意に高値を示した。HDLコレステロールについては男女ともに内臓肥満群において有意に低値を示した。インスリンについては男性では内臓肥満群で有意に高値を示したが、女性では有意差を認めなかった。このように、MetSの診断基準による頻度は男性における陽性率が女性に比べ顕著に高かった。

分担研究者和田による断面調査でメタボリックシンドロームの有病率は8.3%（男性14%、女性3%）であった（日本人口動態統計補正）。70歳代は20歳代の17倍で加齢による増加を認めた。2000年からの年毎の有病率の変化では、全体的には著変は見られなかった。20、30歳代は減少、40歳以降は横ばいあるいは漸増傾向がうかがわれた。腹囲のカットオフ値については男性85cm、女性90cmの妥当性を検証した。その結果、このカットオフ値での病気を保有している数は男性1.8種類、女性1.8種類と全く同一であった(Wada, T et al Intern Med. 2007)。

分担研究者船橋はMetSと診断された人

を対象にブドウ糖負荷試験を行ったところ、男女とも約40%が糖尿病型と診断され、MetSと診断された患者における糖負荷試験の重要性が指摘された。

分担研究者宮崎は急性冠症候群にて入院した患者を追跡することにより、MetSでは急性冠症候群後の非致死的心事故の発生が多く、予後不良因子であることを明らかにした。その要因として肥満よりも糖尿病であることが中心的な問題でありCRPとともに予後規定因子として重要と考えられた(Takeno, M et al. Circ J. 2008)。

分担研究者佐々木はMetSにおいては脂肪肝および高ALT血症のオッズ比が5.95、4.23であり、MetSと脂肪肝および高ALT血症と関連を明らかにした。また、MetSの有無と白血球数およびCRP濃度に正の関連を認め、炎症マーカーがMetSの冠動脈硬化イベントリスクの評価に有用であることを示した。さらには脂肪肝と最大酸素摂取量は予防的な関連を見いだした(Sasaki, J AHA. 2005にて発表)。

分担研究者秋下は危険因子の重積が起りやすい高齢者において、内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積に関連しているかどうか検討した。都内診療所の老人健診を受診し生活が自立した65歳以上の男女218名（男性63名、平均年齢74.5±7.1歳、女性155名、平均年齢75.3±6.7歳）を対象とした。腹部CT（臍レベル）から内臓脂肪面積（VFA）、皮下脂肪面積（SFA）を求めた。男女別にVFAを4分位して検討したところ、VFAの増加に伴い危険因子保有数の増加が認められた（男女それぞれ $P<0.01$ 、 $P<0.001$ ）。前後期高齢者別の検討でも、VFAの増加に伴い危険因子保有数の増加が認められた。各危険因

子の有無とVFAとの関連を検討したところ、男女共に脂質代謝異常、高血糖群では有意にVFAが高値であったが、血圧に関しては男女共にVFAとの関連は認められなかった。

分担研究者犀川らは1998年から開始した2型糖尿病患者の自律神経機能検査のデータを基に、患者の予後調査を行った。186名を平均4.7年追跡したところ、19名に心・脳血管イベントが生じた。圧受容体反射(BRS) $\geq 6\text{mmHg/sec}$ の群、と $< 6\text{mmHg/sec}$ の群に分けてKaplan-Myer解析を行ったところ、BRS低下群で明らかにイベント発症率が高かった。この結果より心筋梗塞患者と同様に、2型糖尿病患者では、圧受容体反射値が、心・脳血管事故を予測する因子になりえることが示唆された(Takahashi, N et al 第72回日本循環器学会にて発表予定)。

分担研究者鄭らは検診を受診した1843例において、頸動脈内膜肥厚と上腕足首脈波伝播速度(baPWV)を含めた動脈硬化の危険因子との関連性について検討したところ、頸動脈内膜肥厚とbaPWVは良好な相関を示した。従って、baPWVは動脈硬化のスクリーニングとして有用と考えられた。また、従来の冠動脈危険因子の中では、高血圧が頸動脈内膜肥厚に最も強く関与することが示された(Kubozono, T et al AHA 2007にて発表)。

(2) 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。この成果はMetSおよびその構成疾患である高血圧、脂質異常症、糖尿病の各疾病の発症リスクを表示するITツール「生活習慣病リスクシミュレーション」として発表された。

(3) 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 $\times 25\text{kcal}$ 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。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。

また、身体・運動検査から、運動による握力、柔軟性、歩行機能の改善が認められ、臨床心理検査からうつ傾向の改善や認知機能の改善効果が認められた。これらの運動による効果は運動中止後1年間に渡って概ね持続した。

(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

分担研究者船橋は内臓脂肪の新たな評価法としてインピーダンス法に関する検討を行った。まず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 $<100\text{ cm}^2$ ）と比較して、肥満群（内臓脂肪面積 $\geq 100\text{ cm}^2$ ）ではMetSの心血管疾患危険

因子数が有意に高かった。BMI $<25\text{ kg/m}^2$ の非肥満であるにもかかわらず内臓脂肪面積 $\geq 100\text{ cm}^2$ 群は、BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$ の肥満でありながら内臓脂肪面積 $<100\text{ cm}^2$ 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(ΔVFA)と代謝異常の危険因子数(Δn)の変化との相関を検討したところ、 ΔVFA は有意に Δn と相関を示した($p<0.001$)。内臓脂肪面積 $\geq 100\text{ cm}^2$ 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($p<0.05$)。

また、血中アディポネクチン濃度は、ウエスト周囲径（男性($r=-0.272$)、女性($r=-0.255$))、インピーダンス法による内臓脂肪量（男性($r=-0.292$)、女性($r=-0.279$))と負の相関を示した。多数例においても血中アディポネクチン濃度は内臓脂肪蓄積者では低下していることが確認された(Okauchi, Y et al, Diabetes Care, 2007)。

すなわち、1) 肥満の有無とかわかわ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

本研究班は疫学研究者、運動療法研究者、循環器学研究者、代謝学研究者、老年医学研究者、管理栄養士などから形成され、心血管疾患のリスク因子、および心血管イベント発症のハイリスク病態であるメタボリ

ックシンドロームに関して、その病態、治療法を明らかにするための学際的でユニークな研究班である。

本研究班においては日本人におけるMetSの頻度、及び病態の特徴を明らかにし、MetSをはじめとする生活習慣病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標準治療法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. 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, and Kita T: Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000. *J Arteriosclerosis Thrombosis*. 12: 98-106, 2005

2 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, Shirahashi N, and Kita T: Polymorphisms in Four Genes Related to Triglyceride and HDL-cholesterol Levels in the General Japanese Population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 12: 240-250, 2005

3. Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T.: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1

- levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis: *Circulation*:112:812-8, 2005
4. Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H; J-LIT Study Group: The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. *Hypertens Res.* 11:879-887, 2005
 5. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H; 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
 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, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 13:202-8, 2006
 7. Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; The J-LIT Study Group. 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: 440-6, 2007
 8. Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K, Shikata K, Yamamura M, Ando K, Nishida K, Kasahara J, Kume N, Lopez LR, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Yasuda T, Kita T, Makino H, Matsuura E. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 48: 768-781, 2007
 9. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med.* 39:482-94, 2007
 10. 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.* 30:2392-4, 2007
 11. 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.* 27: 1910-7, 2007
 12. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of

- adiponectin. *Med Mol Morphol.* 40: 55-67, 2007
13. 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.* 71:623-30, 2007
14. 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).* 15:2478-84, 2007
15. 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.* 27:1050-6, 2007
16. 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.* 561:206-13, 2007
17. 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.* 354:727-34, 2007
18. 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.* 76: 236-44, 2007
19. 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.* 294: H1164-H1173, 2008
20. 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.* 50: 2197-203, 2007
21. 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.* 2008 in press
22. 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.* 30:663-8, 2007
23. 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.* 36:1060-7, 2007
24. 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.* 22:691-8, 2007
25. 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.* 71:807-13, 2007
26. 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
27. 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* 191:281-9, 2007
28. 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.* 7:305-9, 2007
29. 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.
30. Kizaki T, Tizawa T, Sakurai T, Haga S, Taniguti N, Tjiri H, Watanabe K, K. Day N, Toba K, Ohno H. β_2 -Adrenergic receptor regulates TLR4-induced NF- κ B activation through β -arrestin2. *Immunology.* 2008 In press.
31. 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
32. 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.
33. 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
34. 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
35. 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. メタボリックシンドロームと動脈硬化
北徹(京都大学 大学院循環器内科学) 第39回日本痛風・核酸代謝学会総会
2. Sasaki J, et al: The association of physical activity, maximal oxygen uptake and the metabolic syndrome in Japanese. American Heart Association Scientific Sessions 2005, Dallas Tx
3. 冠動脈血行再建後長期予後における軽度腎機能障害の影響
谷口良司(京都大学医学部附属病院 循環器内科), 古川裕, 江原夏彦, 春名克純, 西山慶, 静田聡, 中川義久, 北徹, 木村剛
日本冠疾患学会 2005年
4. 低 HDL-C 血症は初回冠動脈インターベンション後の心血管イベント発生を増加させる 多数例を対象とした多施設共同研究 中間解析より
春名克純(京都大学 大学院循環器内科学), 谷口良司, 江原夏彦, 西山慶, 静田聡, 古川裕, 中川義久, 木村剛, 北徹 *Journal of Cardiology* (0914-5087) 46 巻 Suppl. I 号 Page 329 (2005. 08)
5. 西暦 2000 年日本人血清脂質調査サブ解

析 内蔵肥満と血清脂質値との関係

荒井秀典(京都大学 大学院医学研究科加齢医学), 北徹 第 37 回日本動脈硬化学会総会

6. 虚血性心疾患に対する血行再建術後の突然死に関する検討

西山慶(京都大学 循環器内科), 西尾由貴子, 土井孝浩, 静田聡, 木村剛, 北徹
Journal of Cardiology (0914-5087) 46 巻 Suppl. 1 号 Page235 (2005. 08)

7. 血管壁プラークの形成と破綻 動脈硬化プラーク破綻と酸化 LDL・酸化 LDL 受容体

久米典昭(京都大学 大学院医学研究科循環器内科学), 北徹 第 38 回日本動脈硬化学会総会

8. Wada T, et al: Peculiarity of lifestyle and family history in the patients with the metabolic syndrome. The international health evaluation and promotion association Beppu conference 2006

9. Wada T, et al: Both recent and past smoking habits effect on the onset of metabolic syndrome. The international health evaluation and promotion association Beppu conference 2006

10. Wada T, et al: Incidence of diseases composed of metabolic syndrome. The international health evaluation and promotion association Beppu conference

2006

11. 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.

12. 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.

13. 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. 11.

14. 山崎芳浩、川村光信、矢野絵里加、陳里菜、宮崎滋、平田結喜緒：アディポネクチンとレプチンの日内変動と血糖コントロール前後の変化. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2006 年 5 月 25-27 日.

15. 矢野絵里加、川村光信、矢野絵里加、陳里菜、宮崎滋、平田結喜緒：Glucose-clamp および OGTT による血中アディポネクチンの変化とインスリン抵抗性に及ぼす影響. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2006 年 5 月 25-27 日.

16. Ashidate K, Kawamura M, Chin R, Yano E, Yamazaki Y, Miyazaki S, Teramoto T, Hirata Y: Rapid intravenous insulin

- infusion reduces plasma adiponectin levels. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, Italy, June 18-22, 2006.
17. Chin R, Kawamura M, Yano E, Yamazaki Y, Miyazaki S, Teramoto T, Hirata Y: Effect of endogenous and exogenous insulin on plasma adiponectin levels. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, Italy, June 18-22, 2006.
18. 山崎芳浩、川村光信、矢野絵里加、陳里菜、宮崎滋、平田結喜緒：アディポネクチンとレプチンの日内変動と血糖コントロール前後の変化。第 38 回日本動脈硬化学会総会・学術集会。2006 年 7 月 13-14 日。
19. Kumahara H, Taketomo M, Nakamura A, Hirata A, Doi Y, Mori S, Tobina T, Yamamoto H, Yoshida R, Kayashima M, Maruyama I, Hashiguchi T, Kiyonaga A, Shindo M, Tanaka H. Home based bench step exercise attenuates metabolic syndrome risk in middle-aged and older adults. Physical Activity + Obesity, International Congress Satellite Conference. 2006 年 8 月 (Brisbane, Australia)
20. 武友麻衣, 土井由紀子, 坂井洋子, 田中宏暁. 勤労者に対する在宅型ステップ運動プログラムの有効性. 第 14 回日本健康体力栄養学会. 2007 年 3 月 (千葉)
21. 林秀生, 樋口元, 山田思鶴, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二. 地域在住高齢者の生活習慣病指標に対する転倒予防運動教室の効果. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢
22. 菊地令子, 山崎智子, 杉山陽一, 町田綾子, 馬場幸, 長谷川浩, 神崎恒一, 井形昭弘, 鳥羽研二. 運動習慣のある集団における転倒の縦断変化:2 年次報告. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢
23. 末光有美, 大荷満生, 金子光伸, 水川真二郎, 神崎恒一, 秦葭哉, 鳥羽研二. 高齢者のメタボリック症候群と炎症性サイトカイン 壮年者単純性肥満との比較. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢
24. 杉山陽一, 長谷川浩, 小林義雄, 田中克明, 園原和樹, 神崎恒一, 鳥羽研二. もの忘れ外来通院中の高齢者における携帯型加速度計で測定した活動量と総合機能評価 (CGA) との関係. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢
25. 長谷川浩, 杉山陽一, 園原和樹, 小林義雄, 田中克明, 清水昌彦, 井上慎一郎, 馬場幸, 神崎恒一, 鳥羽研二. 中高年女性における脊柱矯正・柔軟体操の経時的効果 (3 年次報告). 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢
26. 神崎恒一 (杏林大学 医学部高齢医学), 杉山陽一, 三田有実子, 田中克明, 町田綾子, 馬場幸, 長谷川浩, 大荷満生, 鳥羽研二, 井形昭弘. 運動習慣と活力度 体操三

井島システム研究. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢 .

27. 田中喜代次, 藪下典子, 林容市, 坂井智明, 中田由夫, 大藏倫博, 竹田正樹, 檜山輝男. 循環器系疾患による死亡者と生存者における活力度の比較. 第 24 回臨床運動療法研究会, 大阪, 2006. 4. 15.

28. Nakagaichi M, Katayama Y, Tanaka K. Effect of exercise training and dietary restriction on whole blood fluidity in obese middle-aged women. The 53rd annual meeting of American College of Sports Medicine. Denver, 2006. 5. 31-6. 3.

29. Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Shimura Y, Schwingel A, Tanaka K. Effects of exercise during diet-induced weight loss on bone mineral density in obese middle-aged men. The 53rd annual meeting of American College of Sports Medicine, Denver, 2006. 5. 31-6. 3.

30. 田中喜代次. 肥満研究に関する未解決の課題. 第 25 回臨床運動療法研究会, 茨城, 2006. 7. 29.

31. Katayama Y, Tanaka K, Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Matsuo T, Okubo H, Nakagaichi M. Serum lipid changes do not influence on blood fluidity during a weight-loss intervention in obese Japanese women: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.

32. Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Okura T, Tanaka K. Effect of leisure-time exercise after weight reduction on maintenance of weight and CHD risk factors: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.

33. Numao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Shimura Y, Ohkawara K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Gender differences in fat kinetics and substrate utilization during endurance exercise in obese subjects: The SMART study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.

34. Ohkawara K, Nakadomo F, Nakata Y, Numao S, Katayama Y, Okura T, Tanaka S, Tanaka K. Regional fat mass changes during weight-loss intervention in Japanese men: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.

35. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effect of aerobic exercise training on metabolic syndrome in response to weight reduction: A clinical intervention study of obese Japanese women: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.

36. Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Numao

- S, Katayama Y, Yabusita N, Okura T. Effects of weight reduction on vital age of obese women -diet vs diet and exercise-: The SMART Study. The 10th International Congress on Obesity, Sydney, Australia, 2006. 9. 3-8.
37. 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」
38. 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.
39. 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
40. Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Koshimuzu 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. 2007年5月 (Geneva, Switzerland)
41. 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
42. 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.
43. 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
44. 鴫田佳津子・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.
45. 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
46. 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
47. 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, 高齡

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

48. 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

49. 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

50. 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

51. 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

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

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

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
和田高士	図解でよくわかる メタボリックシン ドローーム	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
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 ー社	東京都	2007	68-73