

- 満の影響。第 82 回日本内分泌学会学術総会。2009. 4. 23、前橋
- 2) 中山智祥、付真彦、佐藤直之、泉洋一、笠巻祐二、進藤敦史、太田昌克、相馬正義、青井則子、佐藤三佳乃、小沢友紀雄、マーイートン。  
20-hydroxyeicosatetraenoic 酸 (20-HETE) 産生に係る変換酵素 CYP4F2 遺伝子ハプロタイプと心筋梗塞との関連。第 82 回日本内分泌学会学術総会。2009. 4. 25、前橋
- 3) 相馬正義、菅間薫、小菅琴子、羽毛田公、林健太郎、上野高浩、中山智祥、道場信孝、日野原重明。17 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子(CYP17A1)多型は高齢者における体脂肪量と腰椎骨密度に影響する。第 82 回日本内分泌学会学術総会。2009. 4. 25、前橋
- 4) 山口舞、中山智祥、付真彦、永沼高廣、佐藤直之、相馬正義、道場信孝、日野原重明、森田昭彦、水谷智彦。カルシウム依存性カリウムチャンネル遺伝子とアテローム硬化性疾患との関連について。第 16 回日本遺伝子診療学会大会。2009. 7. 31、札幌
- 5) 中山智祥、永沼高廣、佐藤直之、付真彦、伊澤則子、菱木三佳乃、相馬正義、山口舞。細胞外スーパーオキシドスムターゼ遺伝子と本態性高血圧症との関連解析。第 32 回日本高血圧学会総会。大津、2009. 10. 2
- 6) 青井則子、中山智祥、相馬正義、菱木三佳乃、小菅琴子、佐藤直之、泉洋一、松本絃一。インスリン様成長因子 1 (IGF1) 遺伝子多型と心筋梗塞との関連解析。第 32 回日本高血圧学会総会。大津、2009. 10. 2
- 7) 上野高浩、福田昇、常見朋子、松本太郎、本江純子、田平和宣、松本史郎、名倉千苗美、斎藤穎、相馬正義、松本絃一。前駆脂肪細胞の遊走は C-C motif chemokine receptor 1 を介して促進される。第 32 回日本高血圧学会総会。大津、2009. 10. 2
- 8) 青井則子、中山智祥、相馬正義、菱木三佳乃、小菅琴子、佐藤直之、松本絃一、浅井聡。Association Study Between the Insulin-like Growth Factor-1 Gene and Myocardial Infarction in Japanese Subject. インスリン成長因子 1 (IGF1) 遺伝子多型と心筋梗塞との関連性の検討について。第 32 回日本分子生物学会年会。横浜、2009. 12. 11
- 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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究

研究分担者 土橋卓也 国立病院機構九州医療センター高血圧内科 医長

研究要旨：高血圧患者におけるロサルタンの尿酸動態に及ぼす影響についての検討

A. 研究目的

高血圧に合併することが多い高尿酸血症は血圧とは独立した心血管病のリスクとなることが報告されており、高血圧患者における尿酸管理の重要性が強調されている。そこで本研究では尿酸排泄促進作用が報告されているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) のロサルタンが高血圧患者の尿酸動態に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

1) ARB 未服用の高血圧患者 73 名（平均年齢 61 歳、男性 29 名、女性 44 名）に対してロサルタン（平均 35mg、43 名）または他の ARB（30 名）を投与し、その投与前（平均 94 日）および投与後（平均 175 日）に 24 時間家庭蓄尿を行って尿酸クリアランス (CUA)、尿酸クリアランス/クレアチンクリアランス比 (CUA/Ccr) を評価した。

2) ロサルタン以外の ARB 服用下の高尿酸血症合併高血圧患者 28 名（平均年齢 66 歳、男性 22 名、女性 6 名）を対象として ARB をロサルタンに変更し、投与前および投与後平均 1.7 ヶ月に随時尿中尿酸/クレアチニン (UUA/Ucr) を評価した。

いずれの研究についても患者に詳細な説明を行い、同意を得た。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示）を遵守する。

C. 研究結果

1) ロサルタン群では CUA の増加 ( $6.4 \pm 2.7$  から  $7.0 \pm 3.1$  ml/min) と CUA/Ccr の増加 ( $8.1 \pm 2.7$  から  $8.6 \pm 2.8$  %) を伴って血清尿酸値が  $5.53 \pm 1.33$  から  $5.30 \pm 1.40$  mg/dl へと有意に ( $p < 0.05$ ) 低下したのに対し、他の ARB 群では CUA、CUA/Ccr はいずれも変化せず、血清尿酸値は  $5.78 \pm 1.24$  から  $6.28 \pm 1.50$  mg/dl へと有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇した。全対象者における分析において血清尿酸値の変化は尿酸クリアランスの変化と有意な負の相関 ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.01$ ) を示し、血清尿酸値の低下を目的変数とした多変量回帰分析では血清クレアチニンの上昇とともにロサルタンの投与が有意な説明変数として検出された。

2) 他の ARB からロサルタンへの変更により UUA/Ucr は  $0.39 \pm 0.16$  から  $0.56 \pm 0.30$  へと有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇し、血清尿酸値は  $6.9 \pm 1.3$  から  $6.0 \pm 1.1$  mg/dl へ

と有意に ( $p < 0.01$ ) 低下した。尿酸動態の改善は尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン投与の有無に関わらず認められた。

#### D. 考察

近年メタボリック症候群に代表される代謝異常を合併した高血圧が増加しており、多面的リスク管理が心血管病の予防に重要であることが強調されている。尿酸も心血管病のリスク因子であることが報告されていることから、降圧薬治療に際しては、尿酸管理も合わせて行うことが重要である。本研究では腎尿細管のURAT1に作用して尿酸排泄促進作用を発揮することが報告されているロサルタンを通常用量使用することによって尿酸クリアランスの増加を介した血清尿酸値の有意な低下をもたらすことが明らかとなった。高血圧患者に合併する高尿酸血症はほとんど排泄低下型であることから、尿酸排泄を促進する薬剤は高血圧患者の尿酸管理にきわめて有用と思われる。

#### E. 結論

ロサルタンは高血圧患者の尿酸クリアランスを増加させ、血清尿酸値を低下させることが明らかとなった。ARB/利尿薬合剤の登場により利尿薬を使用される機会も増加しているが、尿酸に対する悪影響を最小限にとどめるためにも尿酸排泄促進作用を有するロサルタンの使用が有用であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表：

- 1) 宮田恵里、大田祐子、尾中宇蘭、土橋卓也、高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄促進作用：24時間家庭蓄尿を用いた検討. 血圧. 2010年：17(1)：67-69.
- 2) 大田祐子、土橋卓也、宮田恵里、高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄増加作用：他のARBからの変更例での検討. 血圧. 2010年：17(1)：70-72.

##### 2. 学会発表：

- 1) 宮田恵里、大田祐子、尾中宇蘭、土橋卓也、高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄促進作用：24時間家庭蓄尿を用いた検討. 第32回日本高血圧学会総会、2009年、大津市
- 2) 大田祐子、土橋卓也、宮田恵里、高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄増加作用：他のARBからの変更例での検討. 第32回日本高血圧学会総会、2009年、大津市

#### 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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究  
高齢者における脳卒中後血圧高値に対する危険因子の解明

研究分担者 森本茂人 金沢医科大学高齢医学 教授

研究要旨：施設入所高齢者 172 例につき血清 hMPV IgG 抗体価を測定した。腎不全例、糖尿病例は除外した。高齢者高血圧例 (>140/90 mmHg または降圧薬服用例、92 例) の  $\log(2)$  (抗体価) は非高血圧例 (80 例) に比し有意 ( $p=0.004$ ) の高値を示した。年齢、性別、高血圧、血清 CRP 値、ApoE4 型、ラクナ梗塞、肺炎既往を交絡因子とした重回帰分析において、高血圧、血清 CRP 値、ApoE4 型、ラクナ梗塞はそれぞれ  $\log(2)$  (抗体価) の高値に対する独立有意関与因子であり、高血圧の  $\log(2)$  (hMVP 抗体価) に対する Odds 比は 2.38 (1.46 - 3.88) であった。

A. 研究目的

ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は小児の急性上気道炎の原因ウイルスとして 2001 年発見され、我が国でも小児における感染率は高く 10 歳までに抗体価はほぼ 100%陽性となる。我々は高齢者入所施設における hMPV による肺炎を伴う集団感染を報告した (J Am Geriatr Soc 2006)。hMPV は高齢者に至るまで繰り返し感染することが知られている。今回、hMPV 抗体価と高齢者高血圧との関連につき検討した。

B. 研究方法

施設入所高齢者 172 例 (65-99 歳、男 68 例、女 104 例) につき、血清 hMPV IgG 抗体価 (三菱化学)、血清 CRP 値、アポリポrotein E (ApoE) 型、他臨床背景につき調査した。腎不全例、糖尿病例は除外した。2 群比較は Mann-Whitney U 検定、

2 変数間の相関は Spearman 順位相関検定、 $\log(2)$  (血清 hMPV IgG 抗体価) に対する独立有意関与因子の検定には重回帰分析 (stepwise 法) を用いた。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省告示) を遵守する。

C. 研究結果

高齢者 172 例の hMPV 抗体価は全例陽性で、40-5120 倍希釈と幅広く分布していた (中央値 640 倍) が、 $\log(2)$  (血清 hMPV IgG 抗体価) に男女間に有意差は無く ( $p=0.498$ )、また年齢とも有意相関を認めなかった ( $\rho=0.043$ ,  $p=0.580$ )。一方、高齢者高血圧例 (>140/90 mmHg または降圧薬服用例、92 例) の  $\log(2)$  (抗体価) は非高血圧例 (80 例) に比し有意 ( $p=0.004$ ) の高値を示した。また  $\log(2)$  (抗体価) は、ApoE4 型 27 例 (homo : 2 例、hetero : 25

例) でこれ以外の型 145 例比し、脳 CT 上のラクナ梗塞例 40 例でこれ以外例 132 例に比し、それぞれ有意 ( $p=0.020$ ) に高値を示した。さらに  $\log(2)$  (抗体価) と血清 CRP 値は有意の正の相関を示した ( $\rho=0.151$ ,  $p=0.049$ )。一方、肺炎既往例 34 例ではこれ以外例 138 例に比し、 $\log(2)$  (抗体価) は高値傾向 ( $p=0.188$ ) を認めたと、他の調査因子に  $\log(2)$  (抗体価) に対する関与傾向 ( $p<0.2$ ) は認められなかった。年齢、性別、高血圧、血清 CRP 値、ApoE4 型、ラクナ梗塞、肺炎既往を交絡因子とした重回帰分析において、高血圧、血清 CRP 値、ApoE4 型、ラクナ梗塞はそれぞれ  $\log(2)$  (抗体価) の高値に対する独立有意関与因子であり、高血圧の  $\log(2)$  (hMVP 抗体価) に対する Odds 比は 2.38 (1.46 - 3.88) であった。

#### D. 考察

我々は 2005 年 1 月長期療養型老人病院における高齢者 8 例 (うち 2 例肺炎) の hMPV 院内集団感染を報告した (J Am Geriatr Soc 2006; 54: 177-80)。以後、高齢者の hMPV 感染は世界中で報告されるようになってきている。カナダで長期療養型老人施設で重症呼吸器感染爆発が報告され (Clin Infect Dis, 2007)、アメリカで長期療養型老人施設で夏期の感染爆発も報告されている (J Infect Dis. 2007)。さらにオランダで hMPV に対するワクチン開発の動きも見られる (J Clin Virol, 2008)。我々は、高齢者の小血管性認知症例において hMVP 抗体価が高値を示すことを報告した (J Am Geriatr Soc 56:361-362, 2008.)。今回の検討により、

高齢者正常血圧例に比し高齢者高血圧例で hMVP 抗体価が有意の高値を示したことから、次の 2 つの可能性が考えられる。まず、繰り返す hMVP の感染が小動脈硬化を起こし、高齢者高血圧の原因の 1 つとなっている可能性である。他の可能性は高血圧を引き起こす体質そのものと hMVP に対する易感染性感染症とが共通の基盤を持っている可能性である。単純ヘルペスウイルス 2 型感染、西ナイル熱ウイルスの易発症性に対し、高血圧の存在が知られている。今後の詳細な検討でこれらの可能性の機序につき精査したい。

#### E. 結論

今回、高齢者において高血圧は、インフルエンザ様の集団感染・肺炎の原因となる hMPV 感染の関与因子であることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Li Zeng, Rui Chen, Fengxial Liang, Tsuchiya H, Murai H, Nakahashi T, Iwai K, Takahashi T, Kanda T and Morimoto S. Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related disease. Geriatr Gerontol Int 2009;9:7-16.
- 2) 中橋 毅、森本茂人. 高齢者高血圧. 日本臨床 67 増刊 (7) 2009:535-540.
- 3) 中橋 毅、森本茂人. 心血管死亡および急性心筋梗塞の予測因子としての

頰動脈雑音 -メタ解析-. 血圧:

2009:16(1):10-11.

- 4) 森本茂人. 老年症候群に対する薬物療法. -高齢者の薬物療法のポイント-. Modern Physician 2009:29(1):17-22.

2. 学会発表

- 1) Nakahashi T, Atsumi M, Murai H, Yano H, Nomura K, Tsuchiya H, Iwai K, Morimoto S. Factors influencing prognosis of the frail elderly. 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Paris, France, July 7, 2009.
- 2) Murai H, Nakahashi T, Yano H, Atsumi M, Nomura K, Tsuchiya H, Iwai K, Morimoto S. The atrophy of parahippocampal gyrus and lipid metabolism. A VSRAD analysis of senile dementia. 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Paris, France, July 7, 2009.
- 3) Morimoto S, Hamazaki Y, Wakabayashi K, Ishigami K, Zeng L, Mikiko A, Koizumi Y, Sakai J, Yano H, Nakahashi T, Koshi Nakamura, Fukuma K, Morikawa Y, Kanda K, Nakagawa H: Hypertension is a risk factor for depression in young-old female residents in Japan. International Session. The 32nd Annual Meeting, Japan Society of Hypertension. Shiga, Japan, October 1, 2009.

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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

血圧異常日内変動および開眼片足立ち時間と軽度認知機能障害との関連

研究分担者 三木哲郎 愛媛大学プロテオ医学研究センター抗加齢制御ゲノム部門 教授

研究要旨：アルツハイマー型認知症(dementia of alzheimer's type; DAT)の効果的な治療法の実現に大きな期待が高まってきた現在、認知症の早期診断の臨床的意義が大きくなってきた。これにともない軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)が注目されている。これはDATなどの認知症とはいえないが知的に正常ともいえない状態である。MCIからのDAT発症は年間4%~7%とされ非MCIより高いことが報告されている。

われわれは最近「血圧の異常日内変動」がMCIの独立した危険因子として関与していることを報告した。血圧の異常日内変動は認知機能障害を含む脳血管障害の指標となる。特に夜間血圧が正常パターンのdipper(夜間血圧が10-19%下がるもの)に対してそれ以外の異常血圧変動群とMCIの関連を評価した。MCI群は有意に高齢、apolipoprotein E(Apo E)のe4アリルを持つ頻度が高いことが報告されているが、多重ロジスティック回帰分析でこれら交絡因子を補正したあとも血圧の異常日内変動があることはMCI存在の強力な決定因子であった。

さらにわれわれは「開眼片足立ち検査」が簡便な脳萎縮診断を介してMCIおよびDATの評価指標になる可能性も報告した。立位動揺性の指標として重心動揺計を用いて測定する「重心移動距離および面積」が知られている。開眼片足立ち検査は特別な機器を必要としない簡便な検査でありながら「脳萎縮」と相関があり、MCI群では健常群に比して有意な開眼片足立ち時間の低下をみとめ、さらにアルツハイマー病患者では著しい片足立ち時間の短縮(40秒未満)を認めた。これらの結果より開眼片足立ち検査が簡便な脳萎縮診断を介して認知機能低下の評価指標になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

アンチエイジングドック(抗加齢ドック)の検診データを通して認知機能の進展予防につながる知見を見出すための横断研究を行うこと。

B. 研究方法

アンチエイジングドックは開始から順

調に受診者数が増加しており平成22年1月現在で1400名を越える受診者があった。これらのうち研究同意を得られた受診者の検査データを用いて認知機能低下の関連を見出す。今回の研究では血圧日内変動および重心動揺と認知機能との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守する。

### C. 研究結果

1) 24時間自由行動下血圧（ABPM）で評価した血圧異常日内変動とMCIとの関連

MCIは正常認知機能と認知症の間の病態と考えられている。現在までの疫学調査から一般的にはMCIの4%~7%が一年間にDATに移行するとの報告が多い。一方血圧の異常変動は認知機能障害を含む脳血管障害指標となる。夜間血圧変動パターンは正常血圧パターンのdipper（夜間血圧が10-19%下がるもの）に対してそれ以外の異常血圧変動群であるextreme dippers（夜間血圧が20以上下がるもの）、non-dippers（夜間血圧が0-9%下がるもの）、risers（夜間血圧が上がるもの）とMCIの関連を評価した。MCI群は有意に高齢（MCI 74±6歳、正常67±6歳、 $P < 0.001$ ）かつapolipoprotein E(Apo E)のe4アリルを持つ頻度も高かった（それぞれ36.8, 18.9%,  $P=0.018$ ）。夜間の収縮期血圧は両者で差がなかった（10±12% and 12±8%,  $P=0.291$ ）。コントロールに比較してMCIの頻度はextreme dippersで32.0%, non-dippersで30.0%, risersでは50.0%とdippersの13.2%と比較して有意に高かった（ $P=0.018$ ）。多重ロジスティック回帰分析でもこれらがApo Eのe4遺伝子タイプを含む考えられる交絡因子を補正したあともMCI存在の強力な決定因子であった。（オッズ比3.062,  $P=0.039$ ）。

2) 重心同様検査および開眼片足立ち検査による立位動揺性と脳萎縮・認知機能障害との関連性との関連

抗加齢ドックを受診した390例（平均年齢67±7歳、男性151例）を対象とした。明らかな脳血管疾患の既往があるものは除外した。疾患群としては臨床的に診断されたアルツハイマー病患者21例（平均年齢79±6歳、男性6名）。診断はNINCDS-ADRDAの診断基準により行った。動脈硬化性指標であるPWVやIMTと側脳室下角面積（THA）は相関を認めた。立位動揺性の指標である重心移動距離・面積ともに、THAとは有意な正相関を示し、年齢を調整した検討でもTHAのみが立位動揺性と相関した。無症候性脳血管障害が脳萎縮と相関する報告が多数あり、無症候性ラクナ梗塞、微小脳出血、脳室周囲白質病変（PVH）について、THAとの関係を検討した。3つの指標の中ではPVHのGrade 1以上、すなわちPVHがわずかでも存在すると、THAは有意に拡大していた。次に対象者を、開眼片足立ち時間20秒ごとに4つの群に分けて、THAとの関係を検討した結果60秒間立位が可能であったものに比べて、片足立ち時間が40秒未満の群で有意にTHAは拡大していた。立位動揺性と脳萎縮の関係をさらに評価するために、THAに対する重回帰分析を行ったところ、年齢や身長、降圧薬の服用、PVHの有無を補正しても、重心移動距離の増加と開眼片足立ち時間40秒未満とはTHA拡大の独立したリスク指標であることが明らかであった。立位での動揺性の増加が脳の器質的障害と有意に相関したことから、脳の機能的障害である認知機能の



低下と片足立ち時間との相関について検討した。その結果、MCI 群では健常群に比して有意な片足立ち時間の低下をみとめ、さらにアルツハイマー病患者では著しい片足立ち時間の短縮を認めた。以上のことより立位動揺性の指標である重心移動距離および面積は脳萎縮と相関があり、開眼片足立ち時間が 40 秒未満の者では、有意な側脳室下角面積の拡大を示した。MCI 群、DAT 患者群は健常群に対して開眼片足立ち時間が有意に短縮していた。

#### 結果

1. 高齢者の立位動揺性の低下は脳萎縮を介して認知機能と相関した。
2. 開眼片足立ち検査が簡便な脳萎縮や認知機能低下の評価指標になる可能性が示唆された。

#### D. 考察

高齢者を中心とした QOL を考える上では今回の横断研究の結果のみならず、認知症に関する長期的な予後の検討が必要であり、今回の抗加齢ドックを通して得られたデータの縦断研究をおこなうことで、今後も老年医学、抗加齢医学に関する知見が得られるものと考えている。

#### E. 結論

アンチエイジングドック（抗加齢ドック）のデータから加齢バイオマーカーを探索するわれわれのプロジェクトは、寝たきり防止を主とした高齢化社会の医療費抑制の観点から有意義な研究である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

- 1) Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res.* 2010;33:32-6.
- 2) Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi M, Uetani E, Ochi N, Kohara K, Miki T. Association between short one-leg standing time and speed of sound of calcaneal bone in a general population: The Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) study. *Geriatr Gerontol Int.* 2010:in press.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(別添5)

### III. 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
Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Kawano Y	Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese.	Hypertens Res	32	1112-1118	2009
神出 計, 宮田敏行, 河野雄平, 友池仁暢	高血圧テーラーメイド治療を目指した薬理遺伝学的アプローチ	循環器専門医	17	62-67	2009
Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii Y, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y.	Genetic polymorphisms of L-type calcium channel $\alpha 1C$ and $\alpha 1D$ subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers.	Circ J	76	732-740	2009
神出 計, 宮田敏行, 花田裕典, 河野雄平	高血圧テーラーメイド医療の展望	血圧	16	691-694	2009
河野雄平	各種降圧薬の中心動脈圧の低下効果.	血圧	16	777-781	2009
Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J,	Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness.	J Hypertens	27	2022-2027	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T					
Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, <u>Kawano Y</u>	Relationship between blood pressure category and the incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease.	Stroke	40	2674-2679	2009
Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, Katsuya T, Akasaka H, Saitoh S, Sugimoto K, Oguro R, Congrains A, Shimamoto K, Ogihara T, <u>Rakugi H.</u>	Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese.	Hypertens Res	33	214-218	2010
Fu Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Shindo A, Ohta M, <u>Soma M</u> , Aoi N, Sato M, Ozawa Y, Ma Y, Matsumoto K,	A haplotype of the CYP4F2 gene associated with myocardial infarction in Japanese men.	Mol Genet Metab	96(3)	145-147	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doba N, Hinohara S.					
Ueno T, Fukuda N, Nagase H, Tsunemi A, Tahira K, Matsumoto T, Hiraoka-Yamamoto J, Ikeda K, Mitsumata M, Sato Y, <u>Soma M</u> , Matsumoto K, Yamori Y.	Atherogenic dyslipidemia and altered hepatic gene expression in SHRSP. Z-Leprfa/IzmDmcr rats.	Int J Mol Med	23(3)	313-320	2009
Ueno T, Tabara Y, Fukuda N, Tahira K, Matsumoto T, Kosuge K, Haketa A, Matsumoto K, Sato Y, Nakayama T, Katsuya T, Ogiwara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, <u>Soma M</u> .	Association of SLC6A9 gene variants with human essential hypertension.	J Atheroscler Thromb	16(3)	201-206	2009
Ueno T, Watanabe H, Fukuda N, Tsunemi A, Tahira K, Matsumoto T, Takayama T,	Influence of genetic polymorphisms in oxidative stress related genes and smoking on plasma MDA-LDL, soluble CD40 ligand, E-selectin and soluble ICAM1 levels in patients with coronary artery disease.	Med Sci Monit	15(7)	CR341-348	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiku M, Saito S, Sato Y, Hirayama A, Matsumoto K, <u>Soma M.</u>					
Naganuma T, Nakayama T, Sato N, Fu Z, Yamaguchi M, <u>Soma M</u> , Aoi N, Usami R, Doba N, Hinohara S.	Haplotype-based case-control study between human apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1 gene and cerebral infarction.	Clin Biochem	42 (15)	1493-1499	2009
Yamaguchi M, Nakayama T, Fu Z, Naganuma T, Sato N, <u>Soma M</u> , Doba N, Hinohara S, Morita A, Mizutani T.	Relationship between haplotypes of KCNN4 gene and susceptibility to human vascular diseases in Japanese.	Med Sci Monit	15(8)	CR389-397	2009
Wang Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Ohta M, <u>Soma M</u> , Aoi N, Ozawa Y, Ma Y.	The purinergic receptor P2Y <sub>2</sub> , G-protein coupled, 2 (P2RY2) gene associated with essential hypertension in Japanese men.	J Hum Hypertens	in press		2009
Nakazato T, Nakayama T, Naganuma T, Sato N, Fu Z, Wang Z, <u>Soma M</u> , Sugama K, Hinohara S, Doba N.	Haplotype-based case-control study of receptor (calcitonin) activity-modifying protein-1 gene in cerebral infarction.	J Hum Hypertens	in press		2009
Wang Z, Nakayama T,	Purinergic receptor P2Y <sub>2</sub> , G-protein coupled, 2 (P2RY2)	Hypertens Res	2(11)	989-996	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato N, Yamaguchi M, Izumi Y, Kasamaki Y, Ohta M, <u>Soma M</u> , Aoi N, Ozawa Y, Ma Y, Doba N, Hinohara S.	gene is associated with cerebral infarction in Japanese subjects.				
Wang ZX, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Ohta M, <u>Soma M</u> , Aoi N, Matsumoto K, Ozawa Y, Ma YT, Doba N, Hinohara S.	Association of the Purinergic Receptor P2Y <sub>2</sub> , G-Protein Coupled, 2 (P2RY2) Gene With Myocardial Infarction in Japanese Men.	Circ J	73 (12)	2322-2329	2009
Naganuma T, Nakayama T, Sato N, Fu Z, <u>Soma M</u> , Yamaguchi M, Shimodaira M, Aoi N, Usami R.	Haplotype-based case-control study on human apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1 gene and essential hypertension.	Am J Hypertens	23(2)	186-191	2010
宮田恵里、大田祐子、尾中宇蘭、 <u>土橋卓也</u>	高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄促進作用：24時間家庭蓄尿を用いた検討	血圧	17(1)	67-69	2010
大田祐子、 <u>土橋卓也</u> 、宮田恵里	高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄増加作用：他のARBからの変更例での検討	血圧	17(1)	70-72	2010
Li Zeng, Rui Chen, Fengxial Liang, Tsuchiya H, Murai H, Nakahashi T,	Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related disease	Geriatrics & gerontology international	9	7-15	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwai K, Takahashi T, Kanda T and <u>Morimoto S</u>					
中橋 毅、 <u>森本茂人</u>	高血圧 下 -日本における最新の研究動向- 臨床編 IX その他の高血圧の治 療 高齢者高血圧	日本臨床	67 増刊 (7)	535-540	2009
中橋 毅、 <u>森本茂人</u>	心血管死亡および急性心筋梗塞の 予測因子としての頸動脈雑音—メ タ解析	血圧	16(1)	10-11	2009
<u>森本茂人</u>	老年症候群に対する薬物療法—高 齢者の薬物療法のポイント— 薬剤性老年症候群 認知機能、 排尿障害、誤嚥	Modern Physician	29(1)	17-22	2009
Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, <u>Miki T, Kohara K.</u>	Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study.	Hypertens Res	33	32-36	2010



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

ORIGINAL ARTICLE

# Association of *PLA2G7* polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese

Yoshikazu Miwa<sup>1,2</sup>, Kei Kamide<sup>1</sup>, Shin Takiuchi<sup>1</sup>, Masayoshi Yoshii<sup>1</sup>, Takeshi Horio<sup>1</sup>, Chihiro Tanaka<sup>3</sup>, Mariko Banno<sup>3</sup>, Toshiyuki Miyata<sup>3</sup> and Yuhei Kawano<sup>1</sup>

Although the plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase (pPAF-AH) gene (*PLA2G7*) polymorphisms are reportedly associated with atherosclerotic diseases, their effects in hypertensive patients have not been well examined. Thus, we genotyped V279F, a loss-of-function mutation commonly seen in the Japanese, and I198T and A379V commonly seen in Caucasians, and investigated the (1) ethnic differences in the frequencies and (2) association of these variants with prevalence of carotid plaque in 733 treated hypertensive Japanese patients. The distribution of V279F (V allele 75.1% and F allele 24.9%) in hypertensive patients was similar to that previously reported in the healthy Japanese; however, allele frequencies of I198T (I allele 71.7% and T allele 28.3%) and A379V (A allele 84.7% and V allele 15.3%) were markedly different from those reported in Caucasians. In addition, V279F and I198T showed a strong linkage disequilibrium ( $D' = 1.0$ ,  $r^2 = 0.89$ ). The phenotypes showed no difference among genotypes for each polymorphism except for the blood pressure level in I198T in women. Carotid plaque was significantly more prevalent in subjects with 279F and 198T than in those with the wild type among men but not women, whereas A379V did not affect it. In multivariate logistic regression analyses, 279F and 198T were detected as an independent risk factor even after adjustments for other atherosclerotic risk factors in men. Taken together, our data suggest an ethnic difference and the possible involvement of genetic polymorphisms of *PLA2G7* in the prevalence of carotid atherosclerosis in the hypertensive Japanese, especially in men.

*Hypertension Research* (2009) 32, 1112–1118; doi:10.1038/hr.2009.151; published online 18 September 2009

**Keywords:** atherosclerosis; intima-media thickness; PAF-AH; *PLA2G7*; polymorphism

## INTRODUCTION

The oxidation of low-density lipoprotein (LDL) is now recognized as a major initiator of atherosclerosis.<sup>1,2</sup> The LDL oxidation reportedly involves a platelet-activating factor (PAF), a potent lipid mediator implicated in inflammatory reactions.<sup>3,4</sup> Local inflammation in the vascular wall immediately triggers the production of chemical mediators, and at the same time induces leukocyte adhesion to the endothelium mainly through P-selectin.<sup>3</sup> Chemical mediators such as thrombin and bradykinin increase the expression of PAF on the endothelial surface and activate leukocytes. Activated leukocytes further stimulate the formation of oxidized lipid. Thus, local synthesis of PAF in the vascular wall may increase the production of oxidized LDL and modify the atherogenic process.

In plasma, PAF is hydrolyzed and inactivated by a specific enzyme, PAF-acetylhydrolase (PAF-AH; EC 3.1.1.47), a  $Ca^{2+}$ -independent phospholipase  $A_2$ .<sup>5</sup> Plasma PAF-AH (pPAF-AH) has a relatively broad substrate specificity for phospholipids, and can catalyze and inactivate not only PAF but also PAF-like oxidized lipids.<sup>6</sup> This enzyme activity has been reported to correlate with several inflammatory

diseases such as asthma,<sup>7,8</sup> systemic lupus erythematosus<sup>9</sup> and juvenile rheumatoid arthritis.<sup>10</sup> Furthermore, previous reports have revealed that the polymorphism of pPAF-AH gene (*PLA2G7*) influences its activity. Miwa *et al.*<sup>11</sup> discovered an autosomal recessive heredity form of pPAF-AH deficiency in Japanese families. Stafforini *et al.*<sup>12</sup> investigated these pPAF-AH-deficient families and found a point mutation, T for G at position 994 in exon 9, which results in an amino acid substitution Phe for Val at residue 279 (994 G>T; V279F) at the active site of pPAF-AH. The activity of pPAF-AH was decreased about 50% in subjects with 279V/F<sup>12</sup> and completely abolished in subjects with 279F/F, 4% of healthy Japanese adults.<sup>11</sup> There have been several reports of a significant association between this polymorphism and atherosclerotic diseases such as coronary artery disease,<sup>13</sup> stroke<sup>14</sup> and atherosclerotic occlusive disease.<sup>15</sup> Although V279F is rare in Caucasians, other genetic mutations (R92H, I198T and A379V) have been described in European populations.<sup>16</sup> I198T and A379V were associated with atopy and asthma, probably due to a decrease in the affinity of pPAF-AH for substrate.<sup>17</sup> However, the frequencies and

<sup>1</sup>Division of Hypertension and Nephrology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan; <sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan and <sup>3</sup>Research Institute, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan  
 Correspondence: Dr Y Miwa, Department of Clinical Pharmacology, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.  
 E-mail: ymiwa@clipharm.med.kyushu-u.ac.jp

Received 14 January 2009; revised 5 August 2009; accepted 20 August 2009; published online 18 September 2009

the effects on atherosclerosis of these variants in the Japanese have not been fully examined.

Hypertension is well recognized as a major cause of atherosclerotic complications. At high blood pressure, excessive production of angiotensin II<sup>18</sup> and hemodynamic changes such as increased pulsatile stretch<sup>19</sup> are reported to produce oxidative stress. pPAF-AH may be expressed to compensate for the increase in PAF and PAF-like oxidized lipids under these conditions. In fact, increased pPAF-AH activity was reported in patients with essential hypertension.<sup>20</sup> However, no study has examined the effect of PLA2G7 polymorphism on atherosclerosis in hypertensive patients. Therefore, in this study, we investigated the frequency and association with carotid atherosclerosis of three functional PLA2G7 polymorphisms (I198T, V279F and A379V) in Japanese patients with essential hypertension.

## METHODS

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Review Committee of the National Cardiovascular Center. Written informed consent was obtained from all patients.

### Hypertensive patients

A total of 953 hypertensive patients (522 men and 431 woman) were initially recruited from the Division of Hypertension and Nephrology at the National Cardiovascular Center as reported previously.<sup>21,22</sup> Patients with secondary hypertension, severe hyperlipidemia (total cholesterol >7.8 mmol<sup>-1</sup> (300 mg per 100 ml) and/or triglyceride >4.5 mmol<sup>-1</sup> (400 mg per 100 ml)), severe diabetes (HbA1c >10.0% and/or under insulin treatment) and severe renal failure (serum creatinine >177 mmol<sup>-1</sup> (2.0 mg per 100 ml)) were excluded. Therefore, 733 outpatients with essential hypertension (395 men, 338 women, average age 65.0 ± 10.5 years old) were analyzed. All of the participants were Japanese. Hypertension was defined as systolic blood pressure of ≥140 mm Hg, diastolic blood pressure of ≥90 mm Hg, or the current use of antihypertensive medication. Hyperlipidemia was defined as LDL cholesterol ≥3.6 mmol<sup>-1</sup> (140 mg per 100 ml) or current use of antihyperlipidemia medication. Diabetes was defined as fasting plasma glucose ≥7.0 mmol<sup>-1</sup> (126 mg per 100 ml) or HbA1c ≥6.5% or current use of the antidiabetic medication. Study subjects underwent routine laboratory tests including electrolytes, renal function, blood glucose and HbA1c.

### Clinical parameters

At the time of the physical examination, blood pressure, body mass index, and a hematological and biochemical profile were determined. The measurements were performed in the morning after an overnight fast. Information on age, smoking and drinking status, and history was obtained through a questionnaire and interview. Blood pressure was measured after 15 min of quiet rest in the supported right arm of seated subjects with a mercury sphygmomanometer, the cuff size of which was adjusted to the arm's circumference. Three measurements made at intervals of more than 2 min were averaged. Total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride levels were enzymatically determined using an autoanalyzer. The LDL cholesterol level was calculated using Friedewald's equation. The fasting plasma glucose and HbA1c levels were determined by standard laboratory methods.

### Genotyping of polymorphisms

Three polymorphisms of PLA2G7 (I198T, V279F and A379V) were genotyped using the TaqMan PCR system as described previously.<sup>23</sup> The sequences of PCR primers and probes for the TaqMan PCR method were as follows: I198T; primers, 5'-GAAGGGGAGGAGCATGCATAAA-3' and 5'-TCAGGGTCTTAGGTAGAGCCAA-3', probes, Fam-TGCAGAAATAGGGGAC-MGB (for the I allele) and Vic-CAGAAACAGGGGACAA-MGB (for the T allele), V279F; primers, 5'-GGGAAAAATAGCAGTAATGGACA-3' and 5'-ACTCCAAGAGATCCCTTCTCACT-3', probes, Fam-CAACGGTATTTCAGAC-MGB (for the V allele) and Vic-AGCAACGTTATTTCAGA-MGB (for the F allele), A379V;

primers, 5'-ACATGCTCAAATTAAGGGGAGACAT-3' and 5'-AGAATGCTAATGAAGCTTTGTTGCT-3', probes, Fam-ATTCAAATGTAGCTATTGAT-MGB (for the V allele) and Vic-TTCAAATGCAGCTATTGA-MGB (for the A allele).

### Carotid artery ultrasonography

Ultrasonography of both carotid arteries was performed and it measured the mean intima-media thickness (C-IMT) and maximum IMT (C-IMT<sub>max</sub>) as described previously.<sup>24,25</sup> A plaque was defined as a local thickening of the vascular wall (IMT ≥1.2 mm) in both common carotid arteries and bifurcations (near and far walls). Two independent sonographers who were masked from the clinical data performed the measurements.

### Statistical analysis

The Hardy-Weinberg equilibrium was assessed by  $\chi^2$  analysis. Linkage disequilibrium (LD) was calculated using the SNP Alyze version 2.1 (DYNACOM, Mohara, Japan). To measure LD between polymorphisms, Lewontin's  $D'$  and  $r^2$  values were calculated. An analysis of variance was used to compare the mean values among genotypes for each polymorphism. Frequencies of carotid plaques were compared by  $\chi^2$  analysis or the Cochran-Armitage test. The association with the prevalence of plaques was examined in each gender through logistic regression analysis considering the potential confounding risk variables including age, body mass index, current smoking, duration of hypertension, hyperlipidemia, diabetes, antihypertensive agents and lipid-lowering therapy. For multivariate risk predictors, the adjusted odds ratios were given with 95% confidence intervals. All statistical analyses were performed using JMP IN Version 5.1.1. J (SAS Institute, Cary, NC, USA).  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### Clinical characteristics of hypertensive patients with or without carotid plaques

Table 1 shows the clinical characteristics of hypertensive patients. Age, smoking ratio, duration of hypertension and HbA1c were significantly higher in patients with plaques than in those without, in both genders. Complicated ratios of obesity, hyperlipidemia and diabetes that cause atherosclerosis did not differ between the two groups in men. However, in women, hyperlipidemia was more frequent in patients with plaques. Obesity and diabetes also tended to be frequent. For the agents used, ratios of angiotensin II receptor blockers and/or angiotensin-converting enzyme inhibitors, and diuretics did not differ between the groups. In contrast, calcium channel blockers and  $\alpha$ -blockers were highly used in hypertensive patients with plaques. The number of antihypertensive agents was also greater only in men. Lipid-lowering agents were highly used in patients with plaques in women.

### Genotype distributions and LD

Three polymorphisms of PLA2G7 (V279F, I198T and A379V) were genotyped in all hypertensive patients. Genotype distributions and characteristics for each polymorphism are shown in Table 2. The control for deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium gave nonsignificant results for any polymorphism. Allele frequencies for V279F were V allele 75.1% and F allele 24.9%, not so different from the values reported in the healthy Japanese.<sup>26</sup> However, the frequencies for I198T (I allele 71.7% and T allele 28.3%) and A379V (A allele 84.7% and V allele 15.3%) were markedly different from those reported recently in hypercholesterolemic Sicilians (I198T (I allele 30.5% and T allele 69.5%) and A379V (A allele 33.9% and V allele 66.1%)).<sup>27</sup> I198T and V279F showed a strong LD ( $D'=1.0$ ,  $r^2=0.89$ ), whereas no association was found between I198T and A379V, or between V279F and A379V. For each polymorphism, no significant differences were observed in age, smoking ratio, BP, LDL-C and HbA1c between genotypes in men. However, in women, the systolic

Table 1 Clinical characteristics of the hypertensive patients

	Patients without carotid plaques (men 142, women 139)	Patients with carotid plaques (men 253, women 199)	P-value
Age, year			
Men	58.2 ± 11.9	67.2 ± 9.4	<0.001
Women	64.3 ± 10.3	68.0 ± 8.6	0.003
BMI, kg m <sup>-2</sup>			
Men	24.8 ± 3.8	24.1 ± 4.4	0.152
Women	23.6 ± 4.1	23.5 ± 4.4	0.787
Smoking, %			
Men	9.2	22.9	<0.001
Women	0	7.5	<0.001
Duration of HT, year			
Men	15.8 ± 10.2	18.9 ± 11.4	0.008
Women	15.2 ± 10.0	19.6 ± 10.4	<0.001
Systolic BP, mm Hg			
Men	140.6 ± 16.0	137.4 ± 16.8	0.083
Women	140.5 ± 18.3	144.0 ± 18.9	0.105
Diastolic BP, mm Hg			
Men	87.7 ± 10.1	82.1 ± 10.3	<0.001
Women	83.8 ± 11.3	82.6 ± 11.2	0.351
HDL cholesterol, mmol l <sup>-1</sup>			
Men	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.337
Women	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4	0.122
LDL cholesterol, mmol l <sup>-1</sup>			
Men	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.7	0.071
Women	3.3 ± 0.7	3.3 ± 0.7	0.279
FPG, mmol l <sup>-1</sup>			
Men	5.7 ± 1.1	5.9 ± 1.2	0.236
Women	5.4 ± 0.6	5.5 ± 1.0	0.119
HbA1c, %			
Men	5.5 ± 0.6	5.7 ± 0.6	0.005
Women	5.4 ± 0.5	5.6 ± 0.6	0.008
Other atherosclerotic risks			
Obesity, %			
Men	38.7	42.8	0.491
Women	26.6	35.7	0.079
Hyperlipidemia, %			
Men	36.6	40.3	0.471
Women	48.9	61.3	0.024
Diabetes, %			
Men	9.2	12.3	0.349
Women	2.9	7.5	0.068
Antihypertensive drugs			
ARBs and/or ACEIs, %			
Men	53.5	54.9	0.786
Women	49.6	45.7	0.480
CCBs, %			
Men	65.5	75.1	0.042
Women	63.3	72.9	0.062
β-Blockers, %			
Men	33.8	41.1	0.153
Women	27.3	33.2	0.255
α-Blockers, %			
Men	11.3	19.8	0.030
Women	5.8	10.1	0.160

Table 1 Continued

	Patients without carotid plaques (men 142, women 139)	Patients with carotid plaques (men 253, women 199)	P-value
Diuretics, %			
Men	18.3	21.7	0.419
Women	23.7	25.6	0.694
Number of drugs			
Men	1.8 ± 1.1	2.2 ± 1.3	0.008
Women	1.7 ± 1.1	1.9 ± 1.1	0.124
Lipid-lowering drugs, %			
Men	17.6	25.7	0.066
Women	29.5	42.7	0.013

Abbreviations: ACEIs, angiotensin-converting enzymes; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CCBs, calcium channel blockers; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Differences in continuous variables and frequencies between groups were analyzed with Student's *t*-test and  $\chi^2$ -test, respectively.

blood pressure and diastolic blood pressure levels were significantly lower in subjects with T allele in I198T (I/T+T/T, 198T) than in those with 198I/I. V279F also showed a similar tendency, however, without statistical significance. The frequencies of obesity, hyperlipidemia and diabetes, and the kinds and numbers of antihypertensive agents and lipid-lowering agents also showed no significant differences (data not shown).

**Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis**  
We next investigated the degree of carotid atherosclerosis for each PLA2G7 polymorphism. When the absolute values of C-IMT or C-IMT<sub>max</sub> were compared by ANOVA (analysis of variance), the subjects with T/T of I198T had significantly greater C-IMT than those with I/I (Figure 1). Similarly, subjects with F/F of V279F had significantly greater C-IMT than those with V/F or V/V. The associations with C-IMT<sub>max</sub> were not significant in all polymorphisms, although I198T and V279F showed tendencies similar to C-IMT. Furthermore, as shown on the upper side of Table 3, the prevalence of carotid plaque was significantly associated with I198T or V279F but not with A379V in the codominant genetic model. A significant increase in the prevalence of carotid plaque was observed in subjects with 198T and with F allele in V279F (V/F+F/F, 279F) compared with those with wild type (198I/I and 279V/V) in men. In women, these variants also tended to associate with carotid plaques, without, however, being statistically significant. A379V did not affect the prevalence of plaques in either gender. In the multivariate logistic regression analysis, an association between the two variants (198T and 279F) and plaques remained even after adjusting for age (Model 1), age and other atherosclerotic risk factors (Model 2), and age, other atherosclerotic risk factors and factors contributing to carotid plaques such as antihypertensive and lipid-lowering drugs (Model 3) in men (Table 4). Also, in women, 279F was detected as an independent risk factor for carotid plaques after adjusting for other variables (Model 2 and Model 3).

## DISCUSSION

In this study, we found apparent differences of allele frequency between the Caucasians and the Japanese in I198T and A379V of the