

慢性閉塞性肺疾患患者における
Multi-slice computed tomography(MSCT)を用いた冠動脈病変の検討

研究分担者 二藤部丈司 久保田功 山形大学医学部内科学第一講座

研究要旨 慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)患者の死亡原因として心血管病が約 25%を占めるが、その理由は定かでない。運動耐容能の低下、肺過膨張によって COPD 患者は運動負荷試験や心エコーによる心血管病の評価が困難な場合が多い。今回、COPD 患者に対して、心臓 CT を施行して、主に冠動脈病変の有無とその特徴を評価した。冠危険因子の有する対象群との比較において、冠動脈狭窄数は同程度であったが、冠動脈の石灰化容積が COPD 群において有意に高値を示した。COPD 患者において、冠動脈イベントと関連するとされる冠動脈の石灰化は、安静時の低酸素分圧が独立した危険因子となった。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における冠動脈病変の有病率とその特性について MSCT を用いて検討する。

B. 研究方法

男性 COPD 患者 50 名及び対照群として虚血性心疾患が疑われた男性 48 名に対し、MSCT を施行した。評価項目は冠動脈狭窄（50%狭窄以上）と冠動脈石灰化容積 (Calcification volume; CV)とした。造影 CT 画像を用いて、各冠動脈毎に 500HU 以上の CT 値を示す容積を CV として算出した。また、COPD 患者群において石灰化の有無により、冠危険因子・呼吸機能・冠動脈狭窄に関し比較検討した。

（倫理面への配慮）

書面による患者の同意のもと、得られたデ

ータは匿名化し使用した。

C. 研究結果

COPD 群は対照群に比べて BMI は有意に低かった。2 群間の冠動脈の狭窄病変数は同等であり、冠動脈全体の石灰化容積は有意に COPD 群で高値であった (CV(log) 1.7 ± 0.8 vs 1.3 ± 0.7 ml $p < 0.05$)。また、冠動脈に石灰化を有する COPD 群は、石灰化を有さない群に比較して、有意に冠動脈狭窄病変が多く、安静時酸素分圧が低下していたが、対標準 1 秒量に差はなかった。単変量解析において、石灰化病変の有無に対して安静時酸素分圧が関連していた (Odds ratio 0.415, 95% CI 0.189-0.909, $P = 0.028$)

D. 考察

狭心症状を有さない COPD 患者に対する CT による冠動脈の評価は、狭窄のみならず、

石灰化情報も把握することに有用であった。心血管イベント発症に関連するこの石灰化は、COPD 患者においては、低酸素血症がそのリスクとなっていることを示した。石灰化の詳細なメカニズムは不明だが、COPD 患者に対する十分な酸素投与は、心血管イベントを減少させうることが予想される。また、COPD 患者に対して心臓 CT をおこなうことは冠動脈疾患の有無とリスク層別化が可能になると考えられる。今後は COPD 患者の冠動脈石灰化がイベント発症に関連するかどうか前向き検討が必要である。

E. 結論

COPD 患者は、冠危険因子を有する症例と同等の冠動脈狭窄を有していた。また、より強い石灰化をきたしやすく、その要因として低酸素血症が関連していると考えられる。COPD 患者に対する MSCT は冠動脈病変のスクリーニングとして有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 長谷川寛真、二藤部丈司：慢性閉塞性肺疾患患者における Multi-slice computed tomography(MSCT)を用いた冠動脈疾患の検討. 日本内科学会総会 東京 4月 2010年.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの 関東地域での症例登録体制の作成と運用

研究分担者 吉村道博 東京慈恵会医科大学 循環器内科学 教授

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本研究では関東地域における冠動脈マルチスライス CT 検査実施施設において症例登録体制を作成し、コホートを作成する。本年度は症例登録体制の作成と症例登録を開始した。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国規模で多施設病院において冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた患者 2,000 名（男性；1,000 名、女性；1,000 名）を登録し、循環器疾患発症とその関連死亡の発症を追跡するコホート研究である。我々は、関東地域の 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している施設で登録体制を作成し、運用する。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈 CT 検

査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

関東地域の 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している登録参加施設として、東京慈恵会医科大学において参加を得ることができた。すでに、拠点病院となる東京慈恵会医科大学では倫理委員会の承認を受け 8 症例の登録を開始している。

D. 考察

関東地域は日本全体の中で最も多くの人口を有し、特に東京都は全国から人口が集積し、世界でも最も人口の多い都市圏である。特に女性の生活スタイルは日本の他の地域と比べて異なっていることが予想される。本地域において多くの症例が登録され他の地域の結果と比較されることは本研究の日本の医療における普遍性を確立する上でも重要な意義を有すると考える。

E. 結論

関東地域で 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している施設が参加する症例登録体制を作成することができ、症例登録を開始した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 阿南郁子、佐久間亨、福田国彦：冠動脈疾患患者における 2 管球心臓 CT の診断能に関する検討. 臨床放射線 54(1): 170-175、2009.
- 2) Ito K、Ogawa T Yoshimura M : Severe coronary spasm occasionally detected by coronary computed tomography. European Heart Journal 30 (22) : 2768、2009.
- 3) 阿南郁子、佐久間亨 : Dual-source CT. Rad Fan 7(10) : 20-22、2009

2. 学会発表

- 1) Ogawa T et al: Additional evaluation for ischemia is required to perform CAG after MSCT. The 73rd annual scientific meeting of

the Japanese circulation society、Osaka、March、2009.

- 2) 阿南郁子ほか：心臓 CT における冠動脈狭窄度と fractional flow reserve (FFR) との関連性. 第 74 回日本循環器学会総会、京都、3 月、2009 年.
- 3) 阿南郁子ほか：5 年の経過で病変部に動脈硬化性狭窄を来した冠攣縮性狭心症の一例. 69 回心臓血管放射線研究会、東京、6 月、2009 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

研究協力者

福田国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線医学教授)

佐久間 亨 (東京慈恵会医科大学 放射線医学)

川井 真 (東京慈恵会医科大学 循環器内科学)

阿南郁子 (東京慈恵会医科大学 放射線医学)

冠動脈内皮機能に及ぼす HDL と酸化 LDL の性差に関する研究

研究分担者 鄭 忠和 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 教授

研究要旨 これまでの研究にて、閉経後女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことを報告してきた。本年度は新たに、なぜ女性においてのみ HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすのか、より詳しいメカニズム解明のために、酸化 LDL との関連を検討した。代表的な酸化 LDL である MDA-LDL の平均値は男女で有意差認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めることを明らかにした。女性では、HDL コレステロールが抗酸化作用を介して酸化 LDL を減弱させ、冠動脈血管内皮を改善することが示唆された。

A. 研究目的

近年の性差に注目した研究により、虚血性心疾患の成因、出現症状、危険因子などに性差のあることが明らかになりつつある。また、閉経後女性の虚血性心疾患発症率が男性と同様に増加することは疫学的に知られている。一方、動脈硬化の初期段階において、血管内皮機能が低下することも明らかになっているが、血管内皮機能に影響する危険因子の性差についての検討は十分になされていない。本研究の目的は、閉経後女性における冠動脈の血管内皮機能に及ぼす危険因子について検討することである。

B. 研究方法

対象は、冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変（狭窄率>30%）を認めない閉経後女性 50 名（平均年齢 68±8 歳）、男性 93 名（平均年齢 66±8 歳）である。冠動脈左前下降枝に選択的にパパベリンを投与し、血流依存性血管拡張反応（%FMD）を測定して、冠動脈内皮機能を評価した。ニトログリセリン投与時の血管拡張反

応（%NTG）も内皮非依存性血管機能として評価した。寄与因子として、Body mass index(BMI)、平均体血圧（mean BP）、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、空腹時血糖、HOMA-R、C-reactive protein(CRP)、を測定し、冠動脈内皮機能との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコールは、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、それぞれの症例には、書面にて研究参加への承諾を得た。

C. 研究結果

%FMD に男女差は認めなかった（10.6±11.7 vs.10.1±8.8）。寄与因子として検討した BMI、中性脂肪、LDL コレステロール（LDL-C）、空腹時血糖、平均体血圧については両群間に有意差を認めなかった。しかし、喫煙率は男性群が、HDL コレステロール(HDL-C) は女性群が優位に高値を示した（34% vs.

4% , $p < 0.01$, 52 ± 15 vs. 60 ± 16 mg/dl, $p < 0.01$ 。閉経後女性群では、単回帰分析で %FMD と中性脂肪は有意な負の相関を認め ($r = -0.30$, $p < 0.05$)、%FMD と HDL-C は有意な正の相関を認めた ($r = 0.38$, $p < 0.01$)。男性群では上記因子と %FMD との間に相関を認めなかった。閉経後女性群における中性脂肪、HDL-C、LDL-C を用いた重回帰分析では HDL-C のみが %FMD と有意な正の相関を示した ($p < 0.05$)。

なぜ女性においてのみ HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすのか、より詳しいメカニズム解明のために、代表的な酸化 LDL である MDA-LDL を追加測定、検討した。MDA-LDL の平均値は男女で有意差認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めた ($r = -0.45$, $p < 0.02$)。

D. 考察

HDL コレステロールの心血管死亡率に及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されているが、これは、女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことがその機序の一因になると考えられた。また、女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことを示唆している。

E. 結論

正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-C は冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- 1) Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kataoka, Naoya Oketani, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Satoshi Yoshino, Chuwa Tei. : HDL-cholesterol as a mediator to inhibit the uptake of oxidized LDL and a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. American College of Cardiology Congress Orland, 29 May-01 April, 2009

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

研究協力者

宮田 昌明 (鹿児島大学大学院)

皆越 眞一 (国立病院機構鹿児島医療センター)

瀬戸口 学 (国立病院機構鹿児島医療センター)

李 相崎 (鹿児島市立病院)

鳥居 博行 (鹿児島市医師会病院)

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート 女性ホルモン動態の評価

分担研究者 池田智明 国立循環器病センター 周産期治療部 部長

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本研究では女性ホルモン動態の検討を行った。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は全国の少なくとも 5 つの地域の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた女性 1,000 人以上と男性 1,000 人以上からなる冠動脈疾患を疑われた患者を対象とする前向きコホート研究である。臨床情報として、

性別、身長、体重、腹囲、既往症、現症、血圧、脈拍、高血圧症の有無、降圧剤内服内容、糖尿病の有無、糖尿病治療薬内服内容、脂質異常症の有無、高脂血症治療薬内服内容、登録時の併用薬剤、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖、HbA1C、Na、K、Cl、尿所見（蛋白、糖）を収集するとともに血清エストロゲン、テストステロンを測定した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とした疫学であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意・説明文書を含む研究実施計画書について、各施設の倫理委員会（HEC: Hospital Ethical Committee）から文書による承認を得る。データは国立循環器病センター臨床研究センターデータセンターが作成するデータベース管理システムによって連結可能匿名化を行い中央管理される。個人情報や症例報告書やデータベースに残さない。集積するデータは症例報告書に示す項目とし、使用者を制限し使用者認証を施す。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断される場合には、再同意を取得することとする。

C. 研究結果

2009年10月末時点で314名のエントリーがあり、男女はほぼ同数であった。ほぼ全例でホルモンの測定がなされていた。

性別 男	161	51%
女	153	49%
冠動脈疾患の疑い根拠		
胸痛症状	177	56%
運動負荷心電図検査	61	19%
その他	141	45%

D. 考察

男女同数のエントリーがありホルモンの測定ができているため、解析が可能であると考える。

E. 結論

性ホルモンの循環器疾患に関するエビデンスを検討できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田智明、根木玲子、菅幸恵、高橋淳、飯原弘二、宮本亨.もやもや病における硬膜外麻酔下無痛分娩. 脳神経外科ジャーナル. 18(5),376-382, 2009.
- 2) 池田智明. 胎児機能不全—実例と解説—,日本産科婦人科学会雑誌, 61(7), 1306-1316, 2009.
- 3) 池田智明. 産科医と麻酔科医のさらなる連携の為に:母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法, 麻酔, 58, S21-S31, 2009.
- 4) 池田智明. 心臓病をもった女性の妊娠と分娩. 心臓・日本心臓財団. 41(4),

377, 2009

- 5) 池田智明、菅幸恵.胎児心拍数モニター
の意義—過去から現在までを振り返って. 臨床検査. 53(4), 409-415, 2009.

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

なし

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究
：追跡研究デザインの設定と吹田コホートにおける性差の検討

分担研究者 岡村 智教 国立循環器病センター予防検診部
研究協力者 小久保 喜弘 国立循環器病センター予防検診部
東山 綾 国立循環器病センター予防検診部

研究要旨：循環器疾患の予防や治療において従前から性差の問題は重要な課題として認識されてきた。しかしながら女性の循環器疾患の絶対リスクが低いこと、危険因子の保有者の頻度が少ないことなどから公衆衛生上の対策としてはあまり重視されてこなかった。NADESICO 研究は、何らかの理由によって冠動脈 CT 検査を撮影した集団を対象として、男性と比較して女性の冠動脈性心疾患発症イベントを追跡する研究である。その際、既存の危険因子がイベントに与える影響の性差を明らかにしておく必要がある。そこで都市部のコホート研究である吹田研究で性差に視点を置いて危険因子と心血管イベントとの関連を解析した（12 年追跡）。LDL コレステロール（LDLC）と心筋梗塞の関連をみると、男性では LDLC の第 5 quintile ($\geq 151\text{mg/dl}$) のリスクは、第 1 quintile ($< 98\text{ mg/dl}$) を 1 とすると 3.73（95%信頼区間(CI): 1.25-11.1）であった。しかし女性では LDLC の第 5 quintile (164 mg/dl 以上) の心筋梗塞リスクは、1.78（95%信頼区間(CI): 0.66-4.77）であった。コレステロールとは別に 40～74 歳の 3911 人を追跡して、メタボリックシンドローム (Mets) と喫煙の有無で 4 群に分けて、循環器疾患発症との関連を検討した。その結果、相対リスクをみると女性の Mets+喫煙群が最もハイリスクで、ハザード比は Mets なしかつ非喫煙に比し 5 倍であった。また絶対リスクでも男性の Mets+喫煙群の循環器疾患発生率は 8.72 / 1000 人年、女性の Mets+喫煙群の循環器疾患発生率は 8.67 / 1000 人年とほぼ匹敵した。全体として女性の循環器疾患の発症数は多くなく、ハイリスク者の頻度も低い。個人としては Mets+喫煙群のように男性のハイリスク群と同程度の絶対リスクを有する者も一定数存在することが示された。これとは別に NADESICO 研究における冠動脈石灰化の性差の解析方法（断面研究）についても検討した。今後、追跡期間中のイベント率を考慮して追跡調査における最適な解析方法を考えていく予定である。

A. 研究目的

循環器疾患の予防を考える際に性差の問題は避けて通ることができない。古くは Framingham 研究で、年齢、高血圧、高コ

レステロール症、喫煙と並んで性差（男性であること）は冠動脈性心疾患の危険因子であることが示されていた。しかし年齢と並んで「制御できない危険因子」とであると

いう考えがあるため、公衆衛生の領域ではあまり正面から取りあげられてこなかった。

地域集団における女性の冠動脈性心疾患の発症率は男性より低く、おそらく閉経前の日本人女性の発症率は世界で最も低い範疇に属する。しかしながら冠動脈の石灰化を伴うようなハイリスク女性における冠動脈性心疾患発症リスクが、男性と比して高いかどうかについては疫学的な知見が乏しい。またハイリスク者の中には生活の質に何の支障もない健常人に近い者から複数の危険因子保有者、さらには実際に冠動脈性心疾患を有する者まで幅が広いと考えられる。

そこで今後の追跡調査の方向性を検討するため国立循環器病センターで実施しているコホート研究（吹田研究）のデータを再解析して性差の規定要因を明らかにした。また冠動脈石灰化に関する解析手法についても既存の研究報告等を分析し検討した。

B. 研究方法

1) 吹田研究

吹田研究は、平成元年（1989年）に吹田市の住民基本台帳から30～79歳の市民12,200人を無作為抽出することから開始された。研究協力について承諾を得られた6,485名が一次コホート集団として今回の研究対象となっている。対象者は2群に分けられ、それぞれ2年おきに予防検診部で循環器健診を受診している。この健診は平成19年度末までは吹田市の基本健康診査として、平成20年度からは特定健診および後期高齢者医療制度に伴う健診として行われている。

コホート研究としての吹田研究のエンド

ポイントは脳卒中および心筋梗塞の発症である。前述のように吹田研究対象者は2年に1回、予防検診部を受診して健診を受けることになっており、その際、脳卒中と心筋梗塞の発症歴についての確認をしている。さらに毎年、全対象者に質問紙を送付してこれらの疾患の有無を確認する。健診未受診者や質問紙の未返送者に対しては電話で本人や家族等に連絡を取り、発症が疑われる者がいないかどうかを調査している。診断基準はUS National Survey of Stroke Criteria（脳卒中）およびMONICAの基準（心筋梗塞）を用いている。次のステップとしてリストアップされた者を対象として、本人の同意を得て入院医療機関で画像診断を含むカルテ調査を行い最終的な発症の有無や病型を確定している。また人口動態統計の目的外利用申請で脳卒中と心筋梗塞の死亡についても把握している。

今回は冠動脈性心疾患の主要な危険因子であるLDLコレステロール、メタボリックシンドローム、喫煙についての性差を検討した。

2) NADESICO 研究における解析指針の検討

本邦における冠動脈CTを用いた疫学研究はほとんどない。先行研究として分担研究者が現在も関わっている冠動脈石灰化の日米比較研究の解析手法を参考にして、本研究における一次解析指針を検討した（断面研究）。

C. 研究結果

1) 吹田研究:LDLコレステロール(LDLC)
吹田研究の一次コホートの対象者のうち、
①循環器疾患の既往歴なし、②脂質異常症

の薬物治療を行っていない、③10時間以上の空腹時採血を遵守、④採血時の年齢が75歳未満、⑤トリグリセリド(TG)<400 mg/dlという条件を満たす30~74歳の4,694人(男性2,169人、女性2,525人)を対象として、ベースラインのLDLCと循環器疾患発症の関連を検討した。LDL-CはFriedewald式で求めた。

平均追跡期間は11.9年であり、心筋梗塞80例が発症した。年齢、BMI、高血圧、糖尿病、HDL、喫煙、飲酒をCoxの比例ハザードモデルで調整してLDLCと心筋梗塞リスクを検討した。男性ではLDLC第5 quintile (≥ 151 mg/dl)の心筋梗塞リスクは、第1 quintile (<98 mg/dl)を1とすると3.73 (95%信頼区間(CI): 1.25-11.1)であった。しかし女性ではLDLCの第5 quintile (164 mg/dl以上)の心筋梗塞リスクは、1.78(95%信頼区間(CI): 0.66-4.77)であった。NIPPONDATA80の総コレステロールと冠動脈性心疾患死亡の関係から類推すると1)、LDLCの場合、男性では140-160の間から、女性では180以上からリスクが上昇すると考えられたため女性の第5 quintileでは未だリスク上昇に至っていない可能性が高い。しかしイベント数の関係でこれより上の区分を設定することはできなかった。

2) メタボリックシンドロームと喫煙

メタボリックシンドロームはLDLC系とは別の起序で動脈硬化性疾患の発症と関連している。また欧米に比して日本人男性の喫煙率は未だ高い。そこで吹田研究でメタボリック症候群(MetS)と喫煙の循環器疾患発症リスクと人口寄与危険割合(Population Attributable Fraction, PAF)を検討した。吹田研究の40~74歳の3911

人を追跡し、Metsと喫煙の有無で4群に分けて、循環器疾患発症との関連を検討した。MetSの定義は、吹田研究で日本基準よりも循環器疾患の発症と強い関連を示していたmodified NCEP ATPIII基準を用いて、そのうち3項目以上持つものをMetSとした。

2) これは最近提唱されたメタボリックシンドロームの統一基準3)にほぼ等しい(血糖値のカットオフ値のみやや高い; 110 mg/dl以上)。

ベースラインの喫煙率は、男性49.5%、女性11.1%、MetSの有病率は男性19.8%、女性23.5%であった。男性における各群の循環器疾患(脳卒中+心筋梗塞)ハザード比は、喫煙のみで2.07(95%信頼区間(CI): 1.26-3.40)、MetSのみで2.09(95%CI: 1.08-4.04)、両方で3.56(95%CI: 1.89-6.72)であった。女性では喫煙のみで2.67(95%CI: 1.07-6.65)、MetSのみで2.33(95%CI: 1.25-4.34)、両方で4.84(95%CI: 1.81-13.0)であった。相対リスクをみると女性のMets+喫煙群が最もハイリスクでハザード比は約5倍であった。また絶対リスクでも男性のMets+喫煙群の循環器疾患発生率は8.72/1000人年だったのに対し、女性のMets+喫煙群の循環器疾患発生率は8.67/1000人年とほぼ匹敵し、絶対リスクは同等であった。

人口寄与危険割合は、男性では喫煙のみで21.8%、MetSのみで7.5%、両方で11.9%、女性は喫煙のみで6.7%、MetSのみで22.4%、両方で7.1%であった。

3) 解析方法の検討

40歳代男性を対象として日米の冠動脈石灰化を比較したEra-Jump研究4)では日米で石灰化の有病率に大きな差を認めた

(日本人 9.3%、日系米人 26.1%、米国白人 31.4%)。日系人と米国白人の有病率に差がないことから日米の差は遺伝的なものではなく生活環境要因に起因すると考えて、統計モデル 5) に順次、共変量を変えたモデルを作成した。そして両群の調整有病率の差が最も小さくなるモデルを探索し、その際の共変量を両群の差を最も大きく規定している要因として抽出した。その結果、魚介類由来の n-3 系脂肪酸 (EPA、DHA) を調整した場合だけ両群の差が非常に小さくなることが観察された (日本人 15.5%、米国白人 20.5%)。本研究でも冠動脈石灰化の横断研究においては、「日米」を「男女」に置き換えることにより同様の検討が可能である。一方、追跡研究については実際のイベント率をみて最もフィットした統計手法を検討する必要がある。いずれにせよ男女差を最も規定している危険因子を同定することは本研究の趣旨から見て重要である。

D. 考察

一般的に公衆衛生では集団全体のリスクに、臨床では個人のリスクに重点を置いて研究が行われる。循環器疾患の予防について女性では元々絶対リスクが低いこと、危険因子の保有者が少ないことから公衆衛生上の対策としては重視されてこなかった。しかしながら吹田研究での検討で、確かに LDLC は女性の循環器疾患発症への寄与は小さかったものの、喫煙と Mets については別の考え方が必要なが示された。全体として女性の循環器疾患発症数は多くなく、ハイリスク者の頻度も低い、個人としては男性のハイリスク群と同程度の絶対リスクを有する者も一定数存在することも

明らかとなった。昨年度までの吹田研究の結果から、女性は男性に比して相対的に耐糖能異常の影響が大きいことも示されており、これは Mets と同じものを別の側面から見ていると考えられる。

今後、NADESICO 研究の解析においては、まず参加者の属性が一般集団のどのあたりに近いのかを慎重に見極める必要がある。ハイリスク群またはそれ以上に患者集団に近いのかによって性差の位置づけも異なる。吹田研究からはハイリスクになるほど性差の意義が薄れてくると予測されるが、それを実際の被験者で確認する必要がある。またハイリスク者のイベント発生率に性差がなくても、ハイリスク者の頻度が異なれば集団全体の予防という公衆衛生的観点からはやはり性差が存在することになる。両方の側面から性差医療に資する研究成果を出していくべきである。

E. 結論

今まで循環器疾患の予防や治療において性差の重要性は認識されていたが本邦における知見は乏しかった。本研究は、一般集団と患者集団の中間的なリスク集団での追跡研究であり、冠動脈性心疾患予防に新たなエビデンスを追加できると考える。

(参考文献)

- 1) Okamura T, et al. Atherosclerosis; 190: 216-23 2007
- 2) Kokubo Y, et al. Hypertens Res; 31: 2027-35 2008
- 3) Alberti KG, et al. Circulation; 120: 1640-1645 2009
- 4) Sekikawa A, et al. J Am Coll Cardiol; 52:

417-24 2008

- 5) Spiegelman D, et al. Am J Epidemiol; 162:
199-200 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura T, et al. Risk prediction tools for cardiovascular disease based on Japanese cohort studies. Hypertens Res 2009; 32: 1053-1054. 2009.
- 2) Higashiyama A, Okamura T, et al. Risk of Smoking and Metabolic Syndrome for Incidence of Cardiovascular Disease. Comparison of Relative Contribution in Urban Japanese Population: The Suita Study. Circ J; 73: 2258-2263, 2009.
- 3) Okamura T, et al. A. Low-density-lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. Atherosclerosis; 203: 587-592, 2009.

2. 学会発表

- 1) 岡村智教、他. メタボリックシンドローム、高 LDL コレステロール血症と心筋梗塞、脳卒中発症の関連-吹田研究における 12 年間の追跡調査. 埼玉 1 月 9 日、10 日 第 20 回日本疫学会学術総会. 2010 年

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート 高血圧の評価

分担研究者 河野雄平 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 部長

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本研究では高血圧の評価の検討を行った。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は全国の少なくとも 5 つの地域の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた女性 1,000 人以上と男性 1,000 人以上からなる冠動脈疾患を疑われた患者を対象とする前向きコホート研究である。臨床情報として、

性別、身長、体重、腹囲、既往症、現症、血圧、脈拍、高血圧症の有無、降圧剤内服内容、糖尿病の有無、糖尿病治療薬内服内容、脂質異常症の有無、高脂血症治療薬内服内容、登録時の併用薬剤、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖、HbA1C、Na、K、Cl、尿所見（蛋白、糖）を収集した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とした疫学であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意・説明文書を含む研究実施計画書について、各施設の倫理委員会（HEC: Hospital Ethical Committee）から文書による承認を得る。データは国立循環器病センター臨床研究センターデータセンターが作成するデータベース管理システムによって連結可能匿名化を行い中央管理される。個人情報や症例報告書やデータベースに残さない。集積するデータは症例報告書に示す項目とし、使用者を制限し使用者認証を施す。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断される場合には、再同意を取得することとする。

C. 研究結果 2009 年 10 月末時点で 314 名のエントリーがあり、男女はほぼ同数であった。その中で高血圧を有するものは男性で 97 名（60.2%）、女性で 90 名（58.8%）であ

った。

D. 考察

男女同数のエントリーがあり高血圧の有無と血圧が記録されており、その病態解析が可能であると考えられる。

E. 結論

高血圧の循環器疾患に関するエビデンスを検討できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Suzuki C, Nakata H, Yoshihara F, Nakahama H, Kawano Y: Renal artery stenosis and renal parenchymal change in patients with abdominal aortic aneurysm proven by autopsy. *Kidney Blood Pres Res* 32: 11-16, 2009.
- 2) Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Kawano Y: Genetic polymorphisms of L-type calcium channel $\alpha 1C$ and $\alpha 1D$ subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effect of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 73: 732-740, 2009.
- 3) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y: 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.

- 4) 河野雄平：家庭血圧，24時間血圧を
実地臨床に活かす. *医学のあゆみ*
230: 408-412, 2009.
- 5) Tanaka H, Munakata M, Kawano Y,
Ohishi M, Shoji T, Sugawara J,
Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H,
Sawayama T, Ozawa T: Comparison
between carotid-femoral and
brachial-ankle pulse wave velocity as
measures of arterial stiffness. *J*
Hypertens 27: 2022-2027, 2009.

2. 学会発表

①特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
なし

家族性高コレステロール血症の性差

分担研究者 斯波真理子 国立循環器病センター研究所・室長

研究要旨 家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FH ヘテロ接合体は、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症(CAD)を主徴とし、動脈硬化症による冠動脈疾患がその予後を規定している。当院代謝内科受診歴のある FH ヘテロ接合体 329 例のうち、CAD を有する例は 101 例であった。初発の CAD イベントを発症した年齢について男女差を解析すると、男性において平均 59.4 ± 9.6 歳、女性において 46.3 ± 10.6 歳であり、平均で 13 歳の違いを認められた。CAD を有する患者の初診時における臨床像は、高年齢、男性に高頻度、高 BMI 値、初診時の総コレステロール値、LDL コレステロール値が高値、HDL コレステロール値が低値、高血圧、糖尿病を高頻度に合併、喫煙の習慣を持つ例が多いことなどがわかった。男女別では、男性で高年齢、高 BMI 値、初診時の総コレステロール値、LDL コレステロール値が高値、高血圧を高頻度に合併、喫煙の習慣を持つ例が多かった。一方、女性では、高年齢、高 BMI 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値が高値、高血圧、糖尿病を高頻度に合併、冠動脈疾患家族歴の頻度が高い、喫煙の習慣を持つ例が多かった。FH ヘテロ接合体全体のロジスティック解析では、喫煙歴と LDL-C > 270 mg/dl に有意差を認められた。男女別解析では、男性においては喫煙歴のみ、女性においては LDL-C > 270 mg/dl のみ有意差を認められた。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FH ヘテロ接合体は、高 LDL コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を呈する。動脈硬化症の発症や進展において、性差が大きく影響されることは広く知られており、FH においても男性においてより若年例より動脈硬化症による冠動脈疾患を認める。本研究においては、国立循環器病センター代謝内科に受診歴のある FH ヘテロ接合体

329 例のうち、冠動脈に有意狭窄を有する 101 例について、男女別にその発症年齢について調査した。さらに、男女別にロジスティック解析を行い、男女それぞれについて、有意差を有する因子について解析を行った。

B. 研究方法

国立循環器病センター代謝内科を受診して臨床的に FH ヘテロ接合体であると診断された 329 例を対象として、初発の CAD イベントの年齢について解析を行った。

解析には、SPSS Vor. 16 を用いた。

C. 研究成果

FH ヘテロ接合体の臨床像を表 1 に示す。329 例中 101 例について、CAD を有していた。CAD (-) 群と CAD(+)群に分けて、動脈硬化のリスクの違いを検討したところ、年齢、性別、BMI、未治療時総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、高血圧、糖尿病、CAD 家族歴、喫煙について、有意な違いを認めた。CAD 初発年齢は、男性において 59.4 ± 9.6 歳、女性において 46.3 ± 10.6 歳であった。

	Total subjects (n=329)	CAD(+) (n=101)	CAD(-) (n=228)	p value
年齢 (歳)	43.8±16.0	48.9±10.2	41.6±17.6	<0.001
性別 (男性/女性、男性 %)	139/190 (42.2%)	66/35 (65.3%)	73/155 (32.0%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.0±3.2	23.0±2.7	22.6±3.3	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	319±70	333±85	313±61	0.039
中性脂肪 (mg/dl)	132±80	139±61	129±87	NS
HDLコレステロール (mg/dl)	50±17	42±14	54±17	<0.001
LDL コレステロール (mg/dl)	241±72	259±84	232±65	<0.001
高血圧 (n, %)	54 (16.4%)	33 (32.7%)	21 (9.2%)	<0.001
糖尿病 (n, %)	13 (4%)	8 (7.9%)	5 (2.2%)	0.014
冠動脈疾患家族歴 (n, %)	121 (36.8%)	46 (45.5%)	75 (32.9%)	0.028
喫煙 (n, %)	127 (38.6%)	72 (71.3%)	55 (24.1%)	<0.001

表 1.FH ヘテロ接合体の臨床像

最初の CAD イベントが起きた男女別年齢分布を図 1 に示す。男性のほうが、初発 CAD イベントが若年齢に分布していること、男性では 30 歳～40 歳台に発症のピークが存在することがわかった。一方、女性では、初発 CAD イベントは 50 歳台～60 歳台にピークが存在した。MI の発症についても、CAD と同様であった。

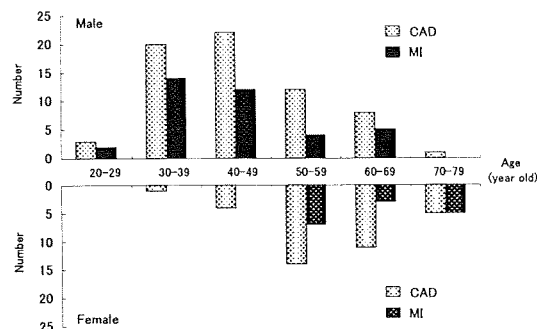


図 1. 最初の CAD イベントおよび心筋梗塞(MI)の男女別年齢分布

次に、表 1 のうちの男性のみを抽出して、冠動脈疾患の有無についてのデータを表 2 に示す。男性 139 例中 66 例において冠動脈疾患を有しており、初診時の臨床像では、年齢、BMI、総コレステロール値、LDL コレステロール値、高血圧の有無、喫煙習慣の有無において有意差を認めた。

	Total subjects (n=139)	CAD(+) (n=66)	CAD(-) (n=73)	p value
年齢 (歳)	40.7±14.1	45.7±9.3	36.2±16.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.1±3.0	23.3±2.8	22.9±3.2	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	342±76	372±84	318±59	0.039
中性脂肪 (mg/dl)	161±94	165±84	158±101	NS
HDLコレステロール (mg/dl)	49±36	43±15	53±45	NS
LDL コレステロール (mg/dl)	242±71	281±82	216±48	<0.02
高血圧 (n, %)	33 (24.0%)	24 (49%)	9 (12%)	<0.001
糖尿病 (n, %)	7 (5%)	2 (3%)	5 (8%)	NS
冠動脈疾患家族歴 (n, %)	61 (44%)	30 (46%)	31 (43%)	NS
喫煙 (n, %)	108 (78.0%)	63 (95%)	45 (62%)	<0.001

表 2. CAD 発症の初診時臨床像 (男性)

一方、女性では、高年齢、高 BMI 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値が高値、高血圧、糖尿病を高頻度に合併、冠動脈疾患家族歴の頻度が高い、喫煙の習慣を持つ例が多かった。

	Total subjects (n=190)	CAD(+) (n=35)	CAD(-) (n=155)	p value
年齢(歳)	46.8±16.9	56.4±7.8	44.7±17.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.5±2.9	22.4±3.1	21.8±5.3	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	342±81	407±111	328±64	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	121±66	144±92	116±59	NS
HDLコレステロール (mg/dl)	56±16	52±14	57±16	NS
LDLコレステロール (mg/dl)	246±80	311±128	234±62	<0.001
高血圧 (n, %)	21 (11.0%)	10 (28%)	11 (7%)	<0.001
糖尿病 (n, %)	10 (5%)	6 (17%)	4 (2.5%)	<0.001
冠動脈疾患家族歴 (n, %)	63 (33%)	17 (48%)	46 (30%)	0.013
喫煙 (n, %)	32 (17%)	11 (31%)	21 (14%)	<0.001

表 3. CAD 発症の初診時臨床像 (女性)

ロジスティック解析を用いて、FH における CAD リスクを解析したところ、FH 全体では、喫煙歴 (p<0.001) と LDL-C>270 mg/dl (p<0.01) が有意差を有していた (表 4)。男女別解析では、男性において喫煙歴 (p=0.002) において有意差を認め、一方、女性においては、LDL-C>270 mg/dl (p=0.015) において有意差を認めた。

FH 全体			
Categories	Odds Ratio	95%CI	P value
冠動脈疾患家族歴	1.080	0.440-2.647	0.867
喫煙歴	8.224	2.866-23.594	<0.001
低HDL-C	1.381	0.520-3.666	0.518
200≤LDL-C<270	0.673	0.248-1.827	0.673
270≤LDL-C	4.292	1.449-12.715	<0.01

男性			
Categories	Odds Ratio	95%CI	P value
冠動脈疾患家族歴	0.561	0.136-2.322	0.425
喫煙歴	32.835	3.471-310.581	0.002
低HDL-C	0.933	0.234-3.717	0.921
200≤LDL-C<270	1.335	0.297-5.999	0.706
270≤LDL-C	5.325	0.964-29.417	0.055

女性			
Categories	Odds Ratio	95%CI	P value
冠動脈疾患家族歴	3.313	0.694-15.807	0.133
喫煙歴	2.331	0.364-14.921	0.372
低HDL-C	1.326	0.211-8.348	0.764
200≤LDL-C<270	0.340	0.054-2.157	0.253
270≤LDL-C	8.523	1.505-48.249	0.015

表 4. CAD リスクのロジスティック解析

D. 考察

FH は、生下時より LDL コレステロール値が高値で、若年齢より動脈硬化が進行する遺伝病である。FH は CAD を高頻度に有し、その予後を規定していることから、CAD

をいかに予防するかが治療上、最も重要である。また、FH は CAD の予後が男女別で大きく異なることが知られ、本研究結果でも同様であった。そこで、FH において CAD のリスクとなる因子を男女別に解析することは、FH の診療を行う上で重要である。本研究結果より、男性においては、初診時の臨床像で年齢、BMI、総コレステロール値、LDL コレステロール値、高血圧の有無、喫煙習慣の有無において有意差を認めたが、糖尿病の合併では有意差を認めなかった。また、女性においては、高年齢、高 BMI 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値が高値、高血圧、糖尿病を高頻度に合併、冠動脈疾患家族歴の頻度が高い、喫煙の習慣について有意差を認め、女性においては糖尿病の合併に有意差を認めた。FH における CAD 発症は、男性では 30 歳～40 歳台に多く、女性においては 50 歳～60 歳台に多い。これらのことから、FH においては、男性では、喫煙歴が一番大きなリスクとなり、女性では、糖尿病の合併や、初診時の LDL コレステロール値などが CAD 発症の大きなリスクとなっていることが示唆された。

E. 結論

FH においては、女性に比べて男性で CAD を若年齢時に引き起こしやすく、その一番大きなリスクは喫煙であった。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yokoyama S: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, in press
- 2) Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N and Kataoka K: Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol Ther*,; 17:1180-1186. 2009
- 3) Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y and Niidome T: In vivo siRNA delivery with dendritic poly(L-lysine) for the treatment of hypercholesterolemia. *Mol Biosyst*,; 5:1306-1310. 2009
- 4) Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R and Sawamura T: C-reactive protein uptake by macrophage via class A scavenger receptor. *Clin Chem*, in press
- 5) Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okumura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T : A novel Thr56Met mutation of

the autosomal recessive

hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J. Atheroscler Thromb*, in press

2.学会発表

国内学会

- 1) 鈴木彩香、馬原淳、山下敦、姜貞勲、森反俊幸、斯波真理子、山岡哲二：血中LDL濃度の低下効果を有するガラクトース修飾デキストラン硫酸の合成と評価 日本再生医療学会、ポスター発表 広島 3月2010年
- 2) 斯波真理子：家族性高コレステロール血症の性差 日本性差医学医療学会 シンポジウム、東京 2月2010年
- 3) 斯波真理子：Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia 日本循環器学会 シンポジウム 京都 3月2010年
- 4) Tachibana Y, Kamata W, Kang J, Harada-Shiba M, and Yamaoka T:Development of siRNA carrier for liver targeting, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 福岡 2009年
- 5) Kamata W, Tachibana Y, Kang J, Miyata H, Harada-Shiba M, Obika S, Yamaoka T: Hepatocyte-specific siRNA delivery for treating familial hypercholesterolemia, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 福岡 2009年

- 6) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Wada S, Torigoe H, Yamamoka T, Narukawa K, Imanishi T and Obika S: Therapeutic application of 2',4'-BNA/LNA-modified oligonucleotide for the treatment of hypercholesterolemia, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 福岡 2009 年
- 7) Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Higuchi Y, Kawakami S, Hashida M, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T, Systemic oligonucleotide delivery with dendritic poly(L-lysine) into the mouse models of the liver diseases, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 福岡 2009 年
- 8) Suzuki A, Miyata K, Itaka K, Nishiyama N, Miyata H, Inoue M, Shibata E, Yamaguchi S, Ishii T, Kataoka K, Harada-Shiba M: Safe and efficient gene delivery to cystic fibrosis cells by using polyplex nanomicelles, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 福岡 2009 年 湯浅由美子、槇野久士、尾崎司、南野直人、宇佐美眞、吉政康直、斯波真理子:
- 9) 「LDL-アフェレーシス (LDL-A)」治療時に除去される物質のプロテオーム解析
日本アフェレーシス学会 一般演題 札幌 9 月 2009 年
- 10) 斯波真理子、山本剛史、山岡哲二、小比賀聡、小川浩司、峠崎純一、西岡宏、西垣孝幸、吉田幸太郎、槇野久士: 「家族性高コレステロール血症(FH)に対する治療法の変遷と今後の展望」第 30 回日本アフェレーシス学会 シンポジウム 札幌 9 月 2009 年 11.
- 11) 槇野久士、湯浅由美子、吉政康直、斯波真理子 「LDL アフェレーシスにより除去される分子の検討」第 30 回アフェレーシス学会 シンポジウム 札幌 9 月 2009 年
- 12) 宮本恵宏、吉政康直、斯波真理子、太田直孝、山本賢、藤山啓美、佐野隆宏、佐野道孝: 「遺伝子診断に基づく家族性高コレステロール血症の診断基準の有用性の検討」第 16 回日本遺伝子医療学会大会一般口演口頭発表 北海道 7 月 30 日～8 月 1 日 2009 年
- 13) Suzuki A, Obika S, Yamaoka T, Torigoe H, Miyata H, Jinno K, Inoue M, Nagumo A, Gouda M, Harada-Shiba M: Therapeutic use of bridged nucleic acid(BNA) for the treatment of hypercholesterolemia」第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会ポスター発表山口 7 月 17 日～18 日 2009 年
- 14) Yuasa Y, Makino H, Sugisawa T, Nishimura M, Osaki T, Minamino N, Usami M, Yoshimasa Y, Tomoike H, Harada-Shiba M, Proteomic analysis of substances removed by LDL-Aperesis(LDL-A) Treatment 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ポ