

受診して臨床的にFHヘテロ接合体であると診断され、CADを発症していない276例を対象として、CAD発症リスクの後ろ向き調査を行った。解析には、SPSS Vol. 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。276例中53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、アキレス腱厚さ、未治療時総コレステロール値、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、有意な違いを認められた(Table 1)。

	Total n=276	CAD(-) n=223	CAD(+) n=53	p value
Age (years)	43.6 ± 16.9	41.8 ± 17.6	51.3 ± 10.4	<0.001
Sex (Male), n (%)	100 (36.2%)	70 (31.4%)	28 (52.8%)	0.005
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 4.5	22.0 ± 4.9	23.2 ± 2.6	0.190
Achilles tendon thickness (mm)	12.9 ± 5.2	12.1 ± 4.6	15.5 ± 6.4	0.001
Total cholesterol (mg/dl)	333 ± 69	325 ± 63	366 ± 82	0.005
Triglyceride (mg/dl)	136 ± 81	129 ± 79	163 ± 84	0.425
HDL-C (mg/dl)	54 ± 27	56 ± 30	48 ± 16	0.741
LDL-C (mg/dl)	237 ± 67	227 ± 58	277 ± 58	<0.001
Smoking, n (%)	92 (33.3%)	58 (26.0%)	34 (64.2%)	0.017
Hypertension, n (%)	24 (8.7%)	11 (5.0%)	13 (24.5%)	<0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	11 (4.0%)	3 (1.3%)	8 (15.1%)	<0.001
Family history of CAD, n (%)	100 (36.2%)	72 (32.3%)	28 (52.9%)	0.032

Table 1 初診時に冠動脈疾患を有しないFHヘテロ接合体で、経過中にCADを引き起こした群：CAD(+)と引き起こさなかった群：CAD(-)の初診時の患者背景

	Total n=276	Numbers of risk factors besides LDL				
		0 80	1 104	2 55	3 27	4 or more 10
Age (years)	43.6 ± 16.9	39.4 ± 16.9	43.1 ± 18.7	44.8 ± 14.9	51.9 ± 10.0	53.9 ± 9.9
Sex (Male), n (%)	98 (35.5%)	18 (22.5%)	24 (23.0%)	29 (52.7%)	18 (66.7%)	9 (90%)
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 4.5	22.0 ± 6.2	21.5 ± 4.2	22.7 ± 3.1	23.6 ± 2.5	24.9 ± 2.3
ATT (mm)	12.9 ± 5.2	11.9 ± 4.3	11.9 ± 4.2	13.3 ± 5.6	15.5 ± 7.1	17.0 ± 6.2
TC (mg/dl)	333 ± 69	335 ± 81	335 ± 60	326 ± 66	332 ± 70	331 ± 86
TG (mg/dl)	136 ± 80	100 ± 46	122 ± 67	163 ± 96	172 ± 103	197 ± 64
HDL-C (mg/dl)	54 ± 27	56 ± 13	60 ± 39	52 ± 19	45 ± 17	39 ± 5
LDL-C (mg/dl)	237 ± 67	241 ± 83	235 ± 55	227 ± 62	244 ± 75	244 ± 85

Table 2 LDL-C以外の主要リスク因子の数別初診時の患者背景

LDL-C 以外の 主要リスク因 子数	n	Odds Ratio	95%CI	p value
0	80	1.0 (referent)	-	-
1	104	0		0.997
2	55	5.5	1.17-25.79	0.031
3	27	12.35	2.50-61.0	0.002
4 or more	10	48.68	5.33-444.4	0.001

Table. 3 ロジスティック解析による冠動脈疾患に対するオッズ比

LDL-C 以外の主要リスク因子の数別に 0、1、2、3、4 以上の 5 つのグループ分けをしたところ、リスク因子が増えるに従って、年齢、男性の割合、BMI 値、血清 TG 値、アキレス腱厚さの上昇、血清 HDL-C 値の低下を認めた。一方、TC 値と LDL-C 値はリスク因子の数にかかわらず一定であった (Table 2)。

LDL-C 以外の主要リスク因子の数とオッズ比をロジスティック解析したところ、0 に比べて 2 で 5.5 倍、3 で 12 倍、4 あるいはそれ以上で約 50 倍のリスクであることがわかった (Table 3)。

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。しかしながら、日本人の FH における危険因子の数と CAD リスクについてのデータは少ない。本研究結果より、FH における LDL 以外のリスク因子の CAD リスクへの関与が非常に大きいことがわかった。FH は、LDL 受容体関連遺伝子の変異により、LDL-C 値が高値になることにより、若年齢より動脈硬化が進行し、CAD を発症するが、LDL-C 値とともに、LDL-C 以外の主要リスクの存在が重要であることは、FH の診療において、LDL-C 値のみならず、LDL-C 以外のリスクのコントロールも重要であることを強調すべきであると考えられる。

E. 結論

FH においては、LDL-C 以外の主要リスク数が、CAD 発症には重要であり、FH の診療においては、LDL-C 値のコントロールとともに、これらのリスクのコントロールも極めて重要であることがわかった。

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

原著論文

1. 論文発表

(欧文)

1) Kang J, Tachibana Y, Kanata W, Mahara A, Harada-Shiba M, Yamaoka T

Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine(PEI)-pullulan carrir: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010; 18: 3946-3950

2) Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R, and Sawamura T C-Reactive protein uptake by macrophage cell line via class-A scavenger receptor. Clinical Chemistry, 2010; 56, 3: 478-481

3) 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 Atheroscl Thromb, 2010; 17, 7: 667-674

(和文) なし

Publishers, in press

2. 総説

欧文 なし

学会発表

(国内)

和文

1) 斯波真理子

「家族性高コレステロール血症 (FH)」
循環器病研究の進歩 (通巻50号) Vol.XXXI
No.1 25-33 2010

1) 斯波真理子

家族性高コレステロール血症
第10回動脈硬化教育フォーラム, 教育講演,
2010年2月, 広島

2) 山本剛史, 斯波真理子

「LDL受容体のあらたな制御機構と治療戦
略」

医学のあゆみ Vol.234 Nos.7,8 754-757
2010

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,
2010年2月, 東京

3) 斯波真理子, 山下貴裕

「ARHとPCSK9」
Medical Practice Vol.27 No.03 494-495
2010

3) 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

4) 斯波真理子, 山下貴裕

「家族性高コレステロール血症の治療」
Medical Practice Vol.27 No.03 527-532 2010

日本循環器学会, シンポジウム, 2010年3
月, 京都

5) 山本剛史, 斯波真理子

「PCSK9阻害薬の可能性」
Mebio, 2010; 27(5):54-62

4) 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, 2010年
3月, 広島

3. 著書

欧文

1) Iwamoto N, Harada-Shiba M

Intratracheal gene transfer using polyplex
nanomicelles and their application to
cardiology, Nanomedicine and Cardiovascular
System, edited by Victor R. Preedy, Science

5) 中谷理恵子, 宮本恵宏, 大畑洋子, 斯波真理子, 山下貴裕, 榎野久士, 岸本一 郎

医長障害を繰り返すミトコンドリア糖尿病
(3243変異)に対してBOT療法を検討した一
例

第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 口頭発表, 2010年5月, 岡山

6) 内田智士, 位高啓史, Qixian Chen, 長田健介, 宮田完二郎, 斯波真理子, 片岡一則

コンドロイチン硫酸添加型ナノミセルの機能解析—組織傷害性軽減による安全かつ効率的な遺伝子導入

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, 2010年6月, 北海道

7) 柴田映子, 井上麻衣, 宮田完二郎, 位高啓史, 西山伸宏, 石井武彦, 西川元也, 高倉喜高, 片岡一則, 斯波真理子

PEG-P [Asp-(DET)] を用いた気管内投与による遺伝子導入—臨床応用に向けての炎症変化軽減の試み—

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

8) 山本剛史, 斯波真理子, 和田俊輔, 生川径祐, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 今西武, 小比賀聡

新規PCSK9阻害薬の開発: 2', 4' -BNA/LHA修飾型人工核酸による抗高コレステロール血症作用の評価

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, 2010年6月, 北海道

9) 鎌田和加子, 橘洋一, 姜貞勲, 井上麻衣, 斯波真理子, 小比賀聡, 山岡哲二
糖修飾カチオン性キャリアを用いたsiRNAによる高コレステロール血症治療

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

10) 橘洋一, 鎌田和加子, 姜貞勲, 斯

波真理子, 山岡哲二

肝細胞指向性キャリアーを用いた抗ApoB si-RNAのデリバリー

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, 2010年 6月, 北海道

11) 和田俊輔, 山本剛史, 井上麻衣, 柴田映子, 山岡哲二, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子

機能性siRNA投与による家族性高コレステロール血症に対する新しい治療薬の開発

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

12) Harada-Shiba M, Makino H, Miyamoto Y, Kishimoto I, Iwamoto N, Yokoyama S, Tomoike H

Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia (FH)

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム, 2010年7月, 岐阜

13) Harada-Shiba M

Management of familial hypercholesterolemia (FH)

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム, 2010年7月, 岐阜

14) Harada-Shiba M

Long term effect of LDL-apheresis on familial hypercholesterolemia

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ランチョンセミナー, 2010年7月, 岐阜

15) Ohta N, Harada-Shiba M, Miyamoto Y, Makino H, Yamamoto S, Fujiyama H, Sano T, Sano M, Tomoike H

Genetic analysis of familial

hypercholesterolemia

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、
ポスター発表、2010年7月、岐阜

16) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Wada S, Torigoe H, Yamaoka T, Narukawa K, Imanishi T, Obika S

Antisense Therapy for Dyslipidemia :
2',4'-BNA/LNA-Modified Oligonucleotide
Targeting PCSK9

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、
ポスター発表、2010年7月、岐阜

17) Yuasa Y, Makino H, Osaki T, Mnamino N, Usami M, Ishikawa Y, Yoshimasa Y, Tomoike H, Harada-Shiba M

Proteomic analysis of substances removed by
LDL-Apheresis(LDL-A)treatment

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、
ポスター発表、2010年7月、岐阜

18) Wada S, Yamamoto T, Yamaoka T, Obika S, Harada-Shiba M

Therapeutic approach for homozygous familial
hypercholesterolemia by using
2',4'-BNA/LNA-modified small-interfering
RNA

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、
ポスター発表、2010年7月、岐阜

19) Asada T, Kodama M, Fujiwara A, Murakami M, Yoshida R, Sano T, Sano M, Ito Y, Hirano T, Harada-Shiba M

Analysis of LDL and sdLDL measurement in
familial hypercholesterolemia(FH) patients

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、
ポスター発表、2010年7月、岐阜

20) 姜貞勲, 橘洋一, 鎌田和加子, 馬原淳, 斯波真理子, 山岡哲二

プルラン修飾キャリアーによる Apo B
siRNAの肝臓選択的デリバリー

第59回高分子討論会、一般口演、2010年9
月、札幌

21) 和田俊輔, 山本剛史, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子

架橋型人工核酸2',4'-BNA/LNAを用いた
家族性高コレステロール血症に対する遺伝
子治療の開発

第4回バイオ関連化学シンポジウム、2010
年9月、大阪

22) 中谷萌夏, 斯波真理子, 山本剛史, 和田俊輔, 生川径祐, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 今西 武, 小比賀 聡

家族性高コレステロール血症治療を目的と
した高機能性核酸医薬の開発 (2)

第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、一
般口演、2010年10月、大阪

23) 小川浩司, 西垣孝行, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 西岡宏, 峰崎純一, 染川将太, 林輝行, 岩宮正, 池田智明, 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子

家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接
合型妊婦に関するLDL-apheresisの経験

第31回日本アフェレシス学会学術大会、
2010年11月、千葉

24) 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 尾崎司, 南野直人, 宇佐美眞, 斯波真理子

「LDL-Aによって除去される動脈硬化危険
因子について」排液Proteome解析からの検
討

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

25) 榎野久士, 岩本紀之, 岸本一郎,
斯波真理子

家族性高コレステロール血症ホモ接合体に
おけるLDLアファレシス治療

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

26) 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子
FHにおける妊婦とLDLアファレシス

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

27) 斯波真理子, 湯浅由美子, 榎野久
士, 岩本紀之, 宇佐美眞, 岡島年也

LDLアファレシスに除去される物質と病態

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

28) 山岡哲二, 斯波真理子, 姜貞勲,
山下敦, 鈴木彩香, 馬原淳

新しい病医物質除去システムへのチャレン
ジ: DNCS

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

29) 斯波真理子, 湯浅由美子, 榎野久
士, 岩本紀之, 宇佐美眞, 岡島年也

LDLアファレシスに除去される物質と病
態

第31回日本アファレシス学会学術大会,
2010年11月, 千葉

30) 山本剛史, 斯波真理子, 中谷萌夏,
和田俊輔, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲
二, 生川径祐, 今西武, 小比賀聡

2', 4' -BNA/LNA修飾型抗PCSK9アンチセ

ンス医薬の薬理評価

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスタ
ー発表, 2010年12月, 神戸

31) 和田俊輔, 山本剛史, 山岡哲二,
小比賀聡, 斯波真理子

糖部架橋型人工核酸2',4' -BNA/LNAを用い
た家族性高コレステロール血症に対する遺
伝子治療の開発

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスタ
ー発表, 2010年12月, 神戸

32) 橘洋一, 山下敦, 小宮山萌美, 鎌
田和加子, 姜貞勲, 森反俊幸, 鳥越秀峰, 斯
波真理子, 小比賀聡, 山岡哲二

抗PCSK9アンチセンスBNA徐放化による高
脂血症治療

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスタ
ー発表, 2010年12月, 神戸

33) 斯波真理子

家族性高コレステロール血症の病態と核酸
医療治療へのアプローチ

第20回アンチセンスシンポジウム, 招待講
演, 2010年12月, 神戸

34) 斯波真理子

原発性高コレステロール血症

第14回日本病態栄養学会年次学術集会,
2011年1月, 横浜

(国際)

1) Yamashita T, Harada-Shiba M,
Makino H, Ohata Y, Kishimoto I, Miyamoto Y,
Yamamoto A, Tomoike H

Long term LDL-apheresis prevents catastrophic

cardiovascular events in patients with homozygous familial hypercholesterolemia
XXth World Congress of the International Society for Heart Research, ポスター発表,
2010年5月13-16日、京都

2) Wada S, Harada-Shiba M, Yamamoto T, Sasaki K, Yamaoka T, Obika S, Torigoe H
Applying 2',4'-BNA/LNA-modified siRNA for familial hypercholesterolemia, 2010 Round Table in France, 2010年8月、France

3) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Narukawa K, Sasaki K, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S
Systemic administration of 2', 4'-BNA-LNA-modified anti-PCSK9 antisense, 6th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2010年10月、Dana Point、USA

他

出願人：国立循環器病研究センター研究所、大阪大学、東京理科大学

出願日：平成22年8月31日

H. 知的所有権の出願・取得状況

1) 脂質異常症治療薬剤としての化学修飾siRNA

出願番号：特願2010-020720

発明者：斯波真理子、小比賀聡、和田俊輔
他

出願人：ヒューマンサイエンス振興財団、大阪大学

出願日：平成22年2月1日

2) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤

出願番号：特願2010-195187

発明者：斯波真理子、小比賀聡、山本剛史

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研究

－登録データの状況および評価方法－

研究分担者 嘉田 晃子 国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 室員

研究要旨 冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標を用いた多施設共同 NADESICO 研究では、性差に注目し、冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標と要因の関係や、予後の複合心血管イベントと要因の関係等を明らかにしていく。今回、データの収集状況や登録されたデータの概略を把握し、診断に関する評価方法を検討した。

A. 研究目的

冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標を用いた多施設共同 NADESICO 研究において、データの収集状況と登録データの概略を把握し、診断についての評価方法の検討を行う。

B. 研究方法

2010年12月末までに登録されたデータ700例について、ベースラインデータの状況を把握するとともに、石灰化スコア（Agatston score）に基づく診断に関する評価・解析方法を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

C. 研究結果

主要なベースライン時の研究データは EDC（Electronic Data Capturing）システムを用いて収集された。対象例数は700例（男性383例、女性317例）であった。EDCシステムで収集されるデータ以外では、対象例のうち、テストステロ

ン、エストロゲン等の集中測定を行う検査値データが665件、質問票のデータが679件収集されており、EDCデータとほぼ同程度の進捗で収集、管理されている。

登録データについて、年齢は男性66（60-74）歳、女性66（50-74）歳であった（中央値、および範囲）。選択基準である冠動脈疾患の疑いの根拠は、胸痛症状が男性で168例（43.9%）、女性で212例（66.9%）、負荷心電図陽性が男性で74例（19.3%）、女性で55例（17.4%）、その他に非典型的胸部症状、心筋シンチ等での虚血症状、心電図異常などの理由によるものが男性で210例（54.8%）、女性で114例（36.0%）であった。

石灰化スコアは一括して独立して定量され、対象例のうち定量された症例は697例であった。石灰化スコアの分布は、男性では70.3（0～5444.5）、女性では7.7（0～2552.4）であった。

石灰化ありの症例（Agatston score=0）は男性では295人（77%）、女性では169人（53%）であった。性別年齢別の石灰化ありの割合は、表1のとおりであり、男女とも年齢が上がるとともに石灰化が増加を示した。

また、石灰化スコアを300以上の症例は、男性

82人(21.4%)、女性23人(7.3%)であり、男女の違いが広がる様子を示した。

表1. 性別年齢別石灰化ありの割合

	男性 石灰化あり n (%)	女性 石灰化あり n (%)
50～59歳	54 (60)	17 (32)
60～64歳	56 (76)	28 (39)
65～69歳	89 (81)	46 (54)
70～74歳	96 (88)	78 (74)
合計	295 (77)	169 (53)

D. 考察

登録データの状況について、2010年12月末のデータにより検討を行った。石灰化の頻度は女性より男性で高く、男女とも年齢とともに増加した。石灰化の割合は、前年度の症例数検討において設定した割合（男性で75%、女性で50%）とほぼ同様であった。したがって全体で1200例は、イベント発生率が石灰化ありで5%、石灰化なしで1.0や0.5%の場合、検出力80%以上で石灰化有無によるイベント発生の違いを検出できる例数と考えられる。

石灰化の分布は男性で高値に分布している特徴があり、年齢による違いがみられた。石灰化におけるより詳細な分析、カットオフ値の検討等においては、性別、年齢、その他の要因をサブグループとした解析、またはモデルに含めた解析が必要と考える。

また、イベントに対する石灰化スコアの診断能力を評価する際には、近年開発されてきている時間依存性の診断法の評価が有用であろう。

データの収集に関して、EDCによるベースラインデータは700例であり、石灰化データ、集中測定検査データ、質問票ともほぼ同程度に収集されてきている。今後、これらのベースラインデータとともに年度毎のイベント確認データの管理を的確に行い、最終の評価へつなげていきたい。

E. 結論

登録されたデータの概略を把握し、評価方法に関する検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Kada A, Yonemoto N. Characterizing diagnostic performance with combining several continuous test results. Montpellier, ISCB2010. 1 Sep 2010.

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：

西村邦宏（国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長）

榊原 恵、荒玉江里、高橋佳苗（国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部）

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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
内藤博昭	CTによる心筋組織性状の評価	川名正敏 坂井晶子	心血管CTパーフェクトガイド	中山書店	東京	2010	124-126
内藤博昭	心臓の解剖・病理	川名正敏 坂井晶子	心血管CTパーフェクトガイド	中山書店	東京	2010	142-147
渡邊哲, 久保田功	第4章. 各疾患のみかた と対応 D. 虚血性心疾患 2. 急性冠症候群 ⑨心筋 梗塞の長期予後と再発 防止.	永井良三, 川名正敏, 許俊鋭, 長谷川昭, 広井透雄, 三田村秀雄 山下武志	循環器研修ノート	診断と治療社	東京	2010	571-573
Iwamoto N, Harada-Shiba M.	Intratracheal gene transfer using polyplex nanomicelles and their application to cardiology.	Victor R. Preedy	Nanomedicine and Cardiovascular System	Science Publishers	New Hampsh ire, USA	未定	未定

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
植田初江, 内藤博昭	心筋梗塞	臨床放射線	56(1)	1-18	2011
Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamatsu S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoike H, Shimokawa H.	Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure.	Circ J.	74(12)	2612-2621	2010

Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, Nagaya N, Noguchi T, Yamada N, Morii I, Kawamura A, Doi K, Miyatake K, Tomoike H, Kangawa K.	The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction.	J Cardiovasc Pharmacol.	56(4)	413-419	2010
Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P, Uemura S, Ueshima H, Miki T.	Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project.	Hypertension	56(5)	973-980	2010
Hiura Y, Tabara Y, Kokubo Y, Okamura T, Miki T, Tomoike H, Iwai N.	A genome-wide association study of hypertension-related phenotypes in a Japanese population.	Circ J.	74(11)	2353-2359	2010
Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T.	Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIPP Suita study.	Am J Nephrol.	32(3)	279-286	2010
JCS Joint Working Group	Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version.	Circ J.	74(8)	1745-1762	2010
Yamamoto K, Uchida S, Kitano K, Fukuhara N, Okumura Kitajima L, Gunji E, Kozakai A, Tomoike H, Kojima N, Asami J, Toyoda H, Arai M, Takahashi T, Takahashi K.	TS-071, (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol hydrate, is a novel, potent and selective renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor with anti-hyperglycemic activity.	Br J Pharmacol.			2011
Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, Nonogi H, Iwai N.	Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction.	Clinical Chemistry	56(7)	1183-1185	2010

Goto Y.	Exercise training in post-CABG patients at low prognostic risk. Beyond recovery from surgery.	Circ J.	74	2548-2549	2010
Hiura Y, Tabara Y, Kokubo Y, Okamura T, Goto Y, Nonogi H, Miki T, Tomoike H, Iwai N.	Association of the functional variant in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase gene with low-density lipoprotein-cholesterol in Japanese.	Circ J.	74	518-522	2010
Kamakura T, Kawakami R, Nakanishi M, Ibuki M, Ohara T, Yanase M, Aihara N, Noguchi T, Nonogi H, Goto Y.	Efficacy of out-patient cardiac rehabilitation in low prognostic risk patients after acute myocardial infarction in primary intervention era.	Circ J.	75	315-321	2011
Wada T, Abe M, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otsuka Y, Goto Y, Nonogi H.	Coronary vasospasm secondary to allergic reaction following food ingestion: a case of type I variant Kounis syndrome.	Heart Vessels	25	263-266	2010
Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y.	Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study	Endocrine Journal	57(8)	727-733	2010
Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y.	The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita study	Hypertension Research	33	1238-1243	2010
Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H.	Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-Induced obese mice.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	30(2)	193-199	2010
Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H, JCARE-CARD Investigators.	Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure.	Int J Cardiol.			2010

Oyama N, Goto D, Sasaki T, Tsutsui H, Tamaki N, Terae S, Shirato H.	64-Slice MDCT imaging of endocardial cushion defect associated with other cardiac and extracardiac abnormalities.	J Cardiovasc Comput Tomogr.	4(3)	218-220	2010
Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Yokota T, Goto K, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H, JCARE-CARD Investigators.	Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan.	Circ J.	74(12)	2605-2611	2010
Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H.	Spirolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure.	Am Heart J.	160(6)	1156-1162	2010
Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Kubota I.	Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure.	J Card Fail.	17(3)	210-216	2011
Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Shishido T, Takahashi H, Nishiyama S, Kubota I.	Persistent abnormal value of late potential in Brugada syndrome associated with hypokalemia.	Ann Noninvasive Electrocardiol.	16(1)	104-106	2011
Kato S, Shishido T, Kutsuzawa D, Arimoto T, Netsu S, Funayama A, Ishino M, Niizeki T, Nishiyama S, Takahashi H, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I.	Iodine 123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction.	Ann Nucl Med.	24(9)	679-686	2010
Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Ishino M, Sasaki T, Suzuki S, Shishido T, Kubota I.	Serum YKL-40 predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure.	J Card Fail.	16(11)	873-879	2010
Hasegawa H, Arimoto T, Iwayama T, Kutsuzawa D, Nishiyama S, Nitobe J, Watanabe T, Sadahiro M, Kubota I.	Images in cardiovascular medicine. Silent myocardial ischemia in adult Bland-White-Garland syndrome.	Circ J.	74(10)	2239-2240	2010
Nishiyama S, Watanabe T, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Shibata Y, Konta T, Kawata S, Kato T, Fukao A, Kubota I.	Trends in coronary risk factors among patients with acute myocardial infarction over the last decade: the Yamagata AMI registry.	J Atheroscler Thromb.	17(9)	989-998	2010

Tamura H, Watanabe T, Hirono O, Nishiyama S, Sasaki S, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Kayama T, Kubota I.	Low wall velocity of left atrial appendage measured by trans-thoracic echocardiography predicts thrombus formation caused by atrial appendage dysfunction.	J Am Soc Echocardiogr.	23(5)	545-552	2010
佐久間亨、阿南郁子、福田国彦	Beyond 64-slice MDCT Dual Source CT	日獨医報	55	36-42	2010
Ota M, Anan I, Morimoto S, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Kawai M, Hongo K.	Severe lasting coronary spasm detected by multi-detector row computed tomography.	International Journal of Cardiology	in press		
Saihara K, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Yoshikawa A, Orihara K, Ogawa M, Oketani N, Fukudome T, Atsuchi N, Shinsato T, Okui H, Kubozono T, Ichiki H, Kuwahata S, Mizoguchi E, Fujita S, Takumi T, Ninomiya Y, Tomita K, Tei C.	Enjoying hobbies is related to desirable cardiovascular effects.	Heart Vessels	25	113-120	2010
Ichiki H, Hamasaki S, Nakasaki M, Ishida S, Yoshikawa A, Kataoka T, Ogawa M, Saihara K, Okui H, Orihara K, Shinsato T, Oketani N, Shirasawa T, Ninomiya Y, Kuwahata S, Fujita S, Takumi T, Iriki Y, Yoshino S, Matsushita T, Tei C.	Relationship between hyperglycemia and coronary vascular resistance in non-diabetic patients.	Int J Cardiol.	141	44-48	2010
Kuwahata S, Fujita S, Orihara K, Hamasaki S, Oba R, Hirai H, Nagata K, Ishida S, Kataoka T, Oketani N, Ichiki H, Iriki Y, Saihara K, Okui H, Ninomiya Y, Tei C.	High expression level of Toll-like receptor 2 on monocytes is an important risk factor for arteriosclerotic disease.	Atherosclerosis	209	248-254	2010
Kuwahata S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Yoshikawa A, Orihara K, Ogawa M, Oketani N, Saihara K, Okui H, Shinsato T, Kubozono T, Ichiki H, Fujita S, Takumi T, Yoshino S, Nakazaki M, Miyata M, Tei C.	Effect of uric acid on coronary microvascular endothelial function in women: association with eGFR and ADMA.	J Atheroscler Thromb.	17	259-269	2010

Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S, Ogihara T, Rakugi H, Kawano Y.	Additive interaction of metabolic syndrome and chronic kidney disease on cardiac hypertrophy and risk of cardiovascular disease in hypertension.	American Journal of Hypertension	23	290-298	2010
Kawano Y.	Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease.	Hypertension Research	33	181-191	2010
Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y.	Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension.	Journal of Human Hypertension	24	320-326	2010
Kawano Y, Horio T, Kamide K, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S.	Blood pressure and medication during long-term antihypertensive therapy based on morning home systolic blood pressure in hypertensive patients: HOSP (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure) substudy.	Clinical and Experimental Hypertension	32	239-243	2010
Horio T, Iwashima Y, Kamide K, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y.	Chronic kidney disease as an independent risk factor for new onset atrial fibrillation in hypertensive patients.	Journal of Hypertension	28	1738-1744	2010
Kang J, Tachibana Y, Kanata W, Mahara A, Harada-Shiba M, Yamaoka T.	Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine(PEI)-pullulan carrir.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	18	3946-3950	2010
Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R, Sawamura T.	C-Reactive protein uptake by macrophage cell Line via class-A scavenger receptor.	Clinical Chemistry	56 (3)	478-481	2010
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.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	17 (7)	667-674	2010
斯波真理子	家族性高コレステロール血症 (FH)	循環器病研究の進歩 (通巻50号)	31 (1)	25-33	2010

山本剛史, 斯波真理子	LDL受容体のあらたな制御機構と治療戦略	医学のあゆみ	234 (7.8)	754-757	2010
斯波真理子, 山下貴裕	ARHとPCSK9	Medical Practice	27 (3)	494-495	2010
斯波真理子, 山下貴裕	家族性高コレステロール血症の治療	Medical Practice	27 (3)	527-532	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

SAPIA

循環器臨床
サピア

6

心血管CT パーフェクトガイド

撮像から画像の解釈まで

【責任編集】 川名正敏

【編集協力】 坂井晶子



中山書店

動脈硬化, 冠動脈壁性状評価	
冠動脈におけるプラーク形成	東 晴彦, 植田初江 64
[COLUMN] プラーク安定化に薬物治療は有効か? —— 66	
冠動脈における clinical, subclinical な動脈硬化の CT イメージング	
佐藤裕一, 黒澤 功, 松本直也 69	
[COLUMN] ACS におけるプラークの性状 —— 70	
[COLUMN] CT によるプラーク脆弱性評価の落とし穴 —— 71	
冠動脈プラークの性状評価	元山貞子, 松本有司 74
MDCT による石灰化, 非石灰化プラークの検出 — ACS を予測できるか	
児玉隆秀, 近藤 武 80	
[COLUMN] CT 値のみに拠らないプラーク性状の判断 —— 84	
冠動脈ステント評価	平野雅春, 山科 章 85
[COLUMN] “性能” としての実効スライス厚とは? —— 88	
冠動脈バイパスグラフト (CABG) の評価	佐久間 亨 94
[COLUMN] on-pump CABG 術前に注意を要する大血管奇形 —— 95	
[COLUMN] CABG 術前における内胸動脈評価のポイント —— 96	
冠動脈奇形の CT angiography	坂井晶子 100
川崎病冠動脈病変	津田悦子, 神崎 歩, 黒崎健一 105
心機能と局所壁運動の評価	東野 博, 望月輝一 109
心筋 perfusion, viability の評価	城戸輝仁, 望月輝一 117
Advice From Expert CT による心筋組織性状の評価	内藤博昭 124
冠動脈疾患臨床に MDCT をどう使うか	大塚雅人, 内田吉枝 127
[COLUMN] 冠動脈 CTA のゲートキーパーとしての冠石灰化スコアリング —— 129	
[COLUMN] CT 装置・機種による冠動脈 CTA の適応の違い —— 134	
冠静脈評価の臨床的意義	山城荒平 137

3章 後天性心疾患と MDCT

心臓の解剖・病理	内藤博昭 142
[COLUMN] 生物の形は円筒型 —— 145	
心筋疾患	
肥大型心筋症, 拡張型心筋症, ARVC	寺岡邦彦, 関 徹也 148
[COLUMN] 遅延造影とは —— 151	