

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事業）

研究分担報告書

後ろ向きコホート調査・薬物療法、相互作用検討に関する研究

ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): SU 薬による重症低血糖との関連

研究分担者 渡邊 裕司（浜松医科大学 医学部 臨床薬理学 教授）

研究協力者 前川 真人（浜松医科大学 医学部 臨床検査医学 教授）

佐藤 亮介（浜松医科大学 医学部）

研究要旨 糖尿病治療薬であるスルフォニルウレア(SU)薬は膵β細胞におけるATP感受性 $K^+(K_{ATP})$ チャンネル結合部位により分類される。近年 ABCC8 遺伝子における Ser1369Ala variant と gliclazide (A site 結合 SU 薬)の血糖降下作用との関連が報告された。一方、glimepiride や glibenclamide といった A+B site 結合 SU 薬の血糖降下作用と Ser1369Ala variant との関連は依然不明である。本研究では、Case-control study により重症低血糖での入院加療を要した 2 型糖尿病患者 32 例(case 群)と、重症低血糖歴のない外来 2 型糖尿病患者連続 125 例(control 群)を対象に Ser1369Ala の genotyping を実施した。両患者群において、Ser1369Ala genotype の分布に差は認められず、アレル頻度に関しては Ala1369 minor allele の頻度がむしろ低血糖群において低い傾向が認められた。glimepiride, glibenclamide といった A+B site 結合 SU 薬による重症低血糖と ABCC8 遺伝子 Ser1369Ala variant との関連は否定的と考えられた。

A. 研究目的

糖尿病治療薬として広く用いられるスルフォニルウレア(SU)薬は膵β細胞におけるATP感受性 $K^+(K_{ATP})$ チャンネル結合部位により分類される。結合部位はそれぞれ A site, B site, および両者(A+B site)である。 K_{ATP} チャンネルを構成する subunit である Sulfonylurea receptor (SUR)1 は ABCC8 遺伝子によりコードされる。近年 ABCC8 遺伝子における Ser1369Ala variant と gliclazide (A site 結合 SU 薬)の血糖降下作用との関連が報告された。本研究は、glimepiride や glibenclamide といった A+B site 結合 SU 薬の血糖降下作用と Ser1369Ala variant との関連について検討する事を目的とした。

B. 研究方法

Case-control study において重症低血糖での入院加療を要した 2 型糖尿病患者 32 例(case 群)および重症低血糖歴のない外来治療を行う 2 型糖尿病患者連続 125 例(control 群)を対象に Ser1369Ala の genotyping を行った。すべての患者は glimepiride ないし glibenclamide にて治療されていた。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、また「臨床研究の倫理指針」、「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と審査に関するガイドライン」に則り実施した。すべての被験者から文書による同意を取得した。

C. 研究結果

重症低血糖 32 例(case 群)および重症低血糖歴のない 125 例(control 群)の両患者群において、Ser1369Ala genotype の分布に差は認められなかった(p-value 0.26)。アレル頻度に関しては Ala1369 minor allele の頻度がむしろ低血糖群において低い傾向がみられた(31% vs. 43%; OR: 1.65; 95%CI: 0.92-2.96; p-value 0.09)。

D. 考察

これまで報告のある A site 結合 SU 薬 gliclazide の場合と異なり、A+B site 結合 SU 薬である glimepiride や glibenclamide の場合は、Ser1369Ala variant と重症低血糖との関連は見いだせなかった。Ser1369Ala variant は A+B site 結合 SU 薬による重症低血糖のリスク因子として否定的である可能性が示唆された。

E. 結論

glimepiride, glibenclamide といった A+B site 結合 SU 薬による重症低血糖と ABCC8 遺伝子 Ser1369Ala variant との関連は否定的と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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事業）

分担研究報告書

軽度認知機能障害（MCI）およびアルツハイマー病における血中および脳脊髄液中の
アディポサイトカインに関する研究

分担研究者 大類 孝（東北大学大学院 医学系研究科 老年科学 准教授）

研究要旨 糖尿病、脂質異常症、高血圧および肥満症といったいわゆる生活習慣病は認知症発症の有意な危険因子であると報告されている。一方、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインは記憶や認知機能などの中枢神経機能に影響を与えられられている。アディポネクチン（AN）はアディポサイトカインの中で最も重要なものの一つであり、本研究では、アルツハイマー病（AD）の発症との関連性を検討するために、健常者、軽度認知機能障害（MCI）患者、およびAD患者の血中および脳脊髄液中のANを測定した。東北大学病院にて健常者28名（平均年齢72.5±2.8歳）、MCI18名（74.2±2.2歳）、およびAD患者27名（77.4±1.0歳）を対象とした。その結果、脳脊髄液中AN値と血中AN値との間には有意な正の相関が認められた（ $r = 0.4064$, $P < 0.0001$ ）。血中ANは、健常者に比べてMCIおよびAD患者で有意に高値だった（健常者 vs. MCI: $P < 0.05$; 健常者 vs. AD: $P < 0.05$ ）。脳脊髄液中ANは、健常者に比べてMCI患者で有意に高値だった（ $P = 0.027$ ）。健常者に比べてMCIおよびAD患者で血中ANの増加傾向が認められることは、アルツハイマー病の発症にアディポネクチンが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病、脂質異常症、高血圧および肥満症といったいわゆる生活習慣病は認知症発症の有意な危険因子であると報告されている。一方、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインは記憶や認知機能を含む中枢神経機能に影響を与えられられている。アディポネクチンはアディポサイトカインの中でも最も重要なものの一つであり、アルツハイマー病発症との関連性を検討するために、本研究

では健常者、軽度認知機能障害者（MCI）およびアルツハイマー病患者の血中および脳脊髄液中のアディポネクチンを測定し、それぞれの群における比較検討を行った。

B. 研究方法

東北大学病院老年科外来にて認知機能正常高齢者28名（平均年齢72.5±2.8歳、平均体格指数21.8±0.6 kg/m²）、軽度認知機能障害（MCI）患者18名（74.2±2.2

歳、 $21.9 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$)、およびアルツハイマー病患者 27 名 (77.4 ± 1.0 歳、 $21.7 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$) を無作為に選択した。アルツハイマー病の診断は NINCDA=ADRDA 診断基準に基づいて行った。血清と脳脊髄液の採取はすべて空腹時に行った。アディポネクチンの測定は ELIZA 法を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究はすべて対象者の同意を得て施行され、採取された検体はすべて匿名化されて扱われたため、個人のプライバシーは保護された。また、研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て後施行された。

C. 研究結果

脳脊髄液中アディポネクチン値と血中アディポネクチン値との間には有意な正の相関関係が認められた ($r = 0.4064$, $P < 0.0001$)。また、血中アディポネクチン値は、健常者 (NC) ($0.109 \pm 0.012 \text{ } \mu\text{g/l/kg}$ 体重) に比べて軽度認知機能障害 (MCI) 患者 ($0.202 \pm 0.031 \text{ } \mu\text{g/l/kg}$) およびアルツハイマー病患者 ($0.201 \pm 0.019 \text{ } \mu\text{g/l/kg}$) では有意に高値だった (NC vs. MCI: $P < 0.05$; NC vs AD: $P < 0.05$)。脳脊髄液中アディポネクチンは、健常者に比べて軽度認知機能障害 (MCI) で有意に高値だった ($P = 0.027$)。

D. 結論および考察

脳脊髄液中のアディポネクチン値は、血中のアディポネクチン値を反映している可能性が示唆された。健常者に比べて軽度認知機能障害 (MCI) およびアルツハイマー病患者で血中アディポネクチンの増加傾向が認められることは、アルツハイマー病の発症にアディポネクチンが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

該当なし

F. 知的財産の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合事業）

分担研究報告書

糖尿病大血管障害における CCN ファミリー分子 CCN3 の役割に関する検討

分担研究者 横手 幸太郎（千葉大学大学院 医学研究院 分子内科 教授）

研究協力者 竹本 稔（千葉大学大学院 医学研究院 分子内科 助教）

研究要旨 CCN3/NOV は CCN ファミリーに属するタンパクである。培養血管平滑筋細胞(SMC)を用いた検討から、CCN3 は TGF- β 非依存性に Notch 経路を介して SMC の増殖抑制作用を有すること、並びに SMC 遊走抑制作用も有することを明らかにした。CCN3 の in vivo における役割を検討する目的で CCN3 ノックアウトマウスを作成した所、ノックアウトマウスには発生過程の異常は認められず、血圧や大動脈血管壁の形態も野生型と比較して明らかな差異を示さなかった。しかしながら大腿動脈の内皮傷害後 3 週で認められる内膜肥厚は、野生型に比してノックアウトマウスで約 6 倍の増強を示した。また、糖尿病惹起マウス血管壁では CCN3 蛋白発現が減弱していた。CCN3 は SMC 増殖、遊走抑制作用を通じて内膜肥厚を抑制すると考えられる。この抗動脈硬化作用を有する CCN3 の糖尿状態血管壁における発現低下は糖尿病性大血管障害の発症・進展に關与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

我が国の糖尿病患者における心血管病 (cardiovascular disease: CVD) の発症頻度は非糖尿病群に比し 5～6 倍高いことが報告されている。しかしながらその発症進展機序に関してはまだ十分に明らかとなっていない。

CCN3/NOV は、CCN ファミリーに属する。CCN ファミリーとは Cystein-rich protein (Cyr61/CCN1)、Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2)、造血幹細胞の機能制御 [4] に関わる可能性や培養細胞を用いた検討では、幾つかの細胞種で細胞増殖抑制作用を有することが報告されている [5; 6]。また、Ellis ら [7] によれば、CCN3 mRNA がラットの大動脈に高発現し、頸動脈バルーン傷害後の肥厚内膜巣にもその発現が亢進すると報告されているが、CCN3 の動脈硬化病

Nephroblastoma overexpressed

(NOV/CCN3) の 3 つの分子の頭文字から名づけられたものであり、現在では Wnt-1 Induced Secreted Proteins 1-3 (WISP1-3/CCN4-6) が加わり 6 つの分子から構成され、IGFBP、VWC、TSP-1、CT ドメインといった 4 つのモジュール構造をとることを特徴としている [1; 2]。CCN3 の生体内における機能に関しては十分に明らかとなっていないが、腫瘍形成 [2]、軟骨や骨格筋、心臓の発達 [3]、変形成における役割に関しては明らかとなっていない。そこで今回我々は、糖尿病に合併率の高い動脈硬化の発症機序を探るべく、CCN ファミリー分子である CCN3/NOV の機能解析を行うことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

培養 SMC に対する CCN3 の作用をリコンビナント CCN3 タンパクを用いて検討した。

SMC の遊走能はボイデンチャンバー法を用いて、増殖能に関しては BrdU の取り込みを指標に評価した。また、CCN3 の生体内における機能解析を目的に CCN3 ノックアウトマウスをホモログスリコンビネーション法を用いて作成した。また血管内皮障害性内膜肥厚を CCN3 ノックアウトマウス並びに野生型で行い、内膜肥厚度を比較検討した。

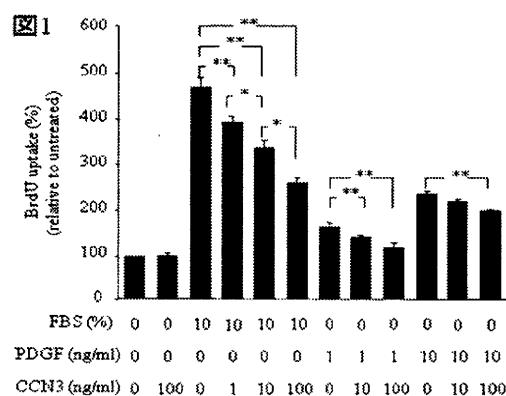
尚、組み換え DNA 実験、動物実験に関しては本施設の倫理委員会に諮り、許可を受けている (承認番号 18-44)

C. 研究結果

1. CCN3 の SMC における作用に関して

最初に CCN3 のマウス大動脈血管壁における発現を免疫組織染色法で検討したところ、CCN3 タンパクは血管内皮細胞には発現せず、血管壁中膜平滑筋細胞に発現していることを明らかにした。続いて、CCN3 の SMC に対する生物学的作用に関して検討を開始した。先に述べたように、動脈硬化病変の形成には SMC の増殖、遊走が重要なことや、既に CCN3 が他の細胞種において増殖抑制作用が報告されていることより、CCN3 の SMC 増殖抑制作用に関して検討を開始した。その結果、CCN3 リコンビナントタンパク (rCCN3) を SMC に添加し培養することにより、有意に細胞数の増加を減少させることや、BrdU の取り込みを指標に細胞増殖能を検討した所、rCCN3 添加によって濃度依存性に最大約 40%、血清添加や

血小板由来増殖因子 (PDGF) 添加による BrdU の取り込みを抑制することを明らかにした (図 1)。この時に用いた rCCN3 濃度は 10~100ng/ml であり、これまでに報告にある ELISA 法で測定されたヒト血中 CCN3 濃度の測定範囲内であることより、CCN3 が生理学的な濃度の範囲で SMC の細胞増殖抑制作用を有することが明らかとなった。さらに我々は血清添加による SMC 遊走能に CCN3 が与える影響をボイデンチャンバー法で検討したところ、rCCN3 は血清添加による SMC 遊走を濃度依存性に最大約 70%抑制することも明らかにした。

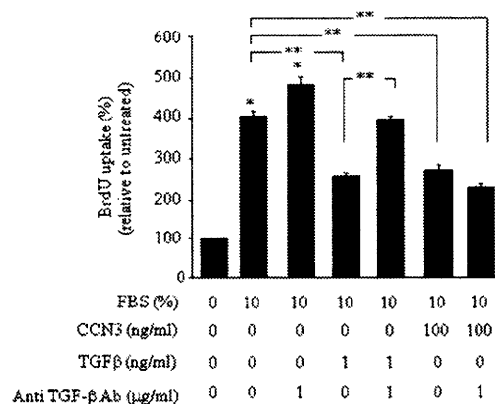


2. CCN3 の SMC 細胞増殖抑制機序に関して

続いて、著者らは CCN3 の SMC 増殖抑制作用機序に関して検討を開始した。細胞増殖抑制作用を持つ物質として Transforming growth factor beta (TGF-β) があり、TGF-β は最終的に p21 に代表される Cycline-dependent kinase inhibitor (CDKI) を活性化することで細胞周期が抑制され、細胞増殖を抑制することが知られている。そこで CCN3 の

CDKI mRNA 発現に対する影響を RT-PCR 法を用いて検討した。その結果、rCCN3 は TGF- β 同様に添加 12 時間において CDKI である p21、p15 の発現を増加させた。しかしながら、時間経過を追った所、CCN3 は添加後 12 時間で p21 mRNA 発現増加のピークをむかえるのに対して、TGF- β 添加では 24 時間以降に p21 mRNA 発現増加のピークをむかえることより、CCN3 が TGF- β とは別のシグナル経路を介して SMC 細胞増殖抑制作用を発揮することが示唆された。そこで CCN3 が TGF- β 非依存性に SMC 細胞増殖抑制作用を有するか否かを検討する目的で TGF- β 中和抗体を用いた実験を行った。その結果、1ng/ml の TGF- β は 100ng/ml の rCCN3 とほぼ同等の SMC 増殖抑制作用を持つが、その効果は TGF- β 中和抗体添加により完全に解除された一方で、rCCN3 の増殖抑制作用は TGF- β 中和抗体添加によって解除されなかった (図 2)。さらに、rCCN3 添加によって SMC における TGF- β の細胞内シグナル分子である Smad2 のリン酸化は促進されず、TGF- β の mRNA 発現や転写調節部位に TGF- β 反応領域を持つ plasminogen activator inhibitor 1 の転写活性を上昇させないことから CCN3 の増殖抑制作用への TGF- β の関与は否定的であった。

図2



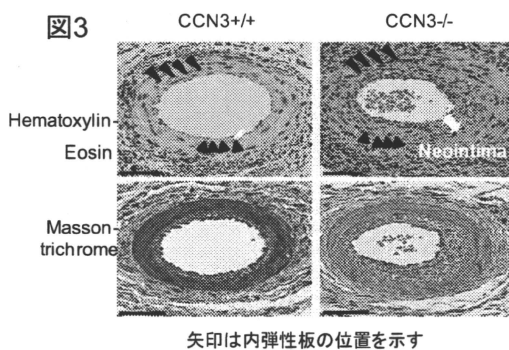
3. CCN3 と Notch 経路

近年、Katsuki ら[8]によって、CCN3 がその CT ドメインを介して Notch 受容体と結合し、その細胞内経路を介して p21 の発現上昇をもらして細胞周期を抑制することが報告された。彼らの実験は軟骨細胞である Kusa-1 を用いた検討であった為、著者らは SMC においても同様の結果が観察されるか否かを検討した。Notch 経路は Jagged1 等のリガンドが Notch1 受容体に結合すると γ -secretase の働きにより Notch1 の細胞内ドメインである Intracellular domain of Notch1 (ICN1) が形質膜より切り離され、ICN1 が核内移行しエフェクターと結合し、目的遺伝子を活性化することが知られている。そこで著者らは、rCCN3 添加による ICN1 の発現を免疫組織染色法で観察した。その結果、SMC において CCN3 添加後 30 分で ICN1 の発現増加を認めた。しかしながら、TGF- β 添加後 30 分では、ほんの僅かな ICN1 の発現を認めただけであった。さらに Notch シグナルをブロックするために γ -secretase inhibitor を加えることにより rCCN3 添加による p21

mRNA 発現上昇が部分的に抑制されることも明らかにした。これらの検討により、少なくとも CCN3 添加後比較的早期の細胞増殖抑制作用の機序の一部に TGF- β 経路とは独立して Notch 経路が関与している可能性が示唆された。

4. CCN3 ノックアウトマウスを用いた検討

これまでの *in vitro* の検討によって CCN3 が SMC 増殖、遊走抑制作用を持つことが示されたが、*in vivo* における CCN3 の作用はどうか。この疑問を解決する目的で我々は CCN3 ノックアウトマウス (CCN3 KO マウス) を作成した。このマウスは CCN3 タンパクをコードする 5 個のエクソンのうち、エクソン 2 からエクソン 5 まで欠損したマウスであり、完璧に CCN3 遺伝子を欠損したマウスである。*in vitro* においては細胞増殖抑制作用を有するにも関わらず、驚いたことに CCN3 KO マウスは発生過程に異常を認めず、血圧や大動脈血管壁の形態も野生型と比較して明らかな差異を示さなかった。そこで、内膜肥厚病変形成における CCN3 の役割を検討するために 10 週齢の CCN3 KO マウスおよび野生型マウス大腿動脈に Photochemically Induced Thrombosis (PIT)法を行い、血栓形成による内皮傷害を加え、3 週間後に局所の病理組織学的な解析を行った。その結果、CCN3 KO マウスにおいては野生型に比べ約 6 倍の血管壁内膜肥厚病変の増大を認めた (図 3) [9]。



5. 糖尿病惹起マウス血管壁における CCN3 の発現

糖尿病患者では健常者に比べて動脈硬化性病変や、冠動脈疾患に対する PCI 後の再狭窄率が高いことが知られている。そこで我々はストレプトゾトシン惹起糖尿病マウスの大動脈における CCN3 タンパクの発現を免疫組織染色法を用いて野生型と比較した。その結果、糖尿病惹起マウスの大動脈壁においては CCN3 蛋白の発現が野生型に比し有意に減弱していた。この結果は抗動脈硬化作用を有する CCN3 が糖尿病血管壁において発現低下することにより糖尿病状態の易血管障害性を来たしうる可能性を示唆するものであり、今後臨床検体においても糖尿病状態血管壁において CCN3 が発現低下しているのか否かの検討や、もし低下しているのであれば、その機序を探る事は糖尿病性大血管障害の発症機序の理解にも繋がることを期待される。

D. 考察

今回の我々の検討によって CCN3 が SMC の増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化抑制的に働くことが示唆された。CCN3 は血管の恒常性維持作用、特

に傷害時の血管保護作用を持つと考えられる。今後はさらに CCN3 の生物学的作用やその発現機構を解析することにより動脈硬化症の発症機序の理解や新しい治療法の開発に繋がる可能性が示唆される。

E. 次年度に向けた今後の展望

今回得られた結果を今後は実臨床の場でどのように生かしてゆくかが課題の一つである。現在我々は、血液、尿中 CCN3 濃度の測定を行っており、臨床データとの関連性を検討している。その結果、非常にプレリミナリーではあるが糖尿病患者でも特に血管合併症が進んだ患者では血中 CCN3 濃度が高値である可能性が示唆されている。今後さらに検討を重ねて、CCN3 が動脈硬化の新しいバイオマーカーとなり得るかを検討してゆきたい。

参考文献

- [1] D.R. Brigstock, R. Goldschmeding, K.I. Katsube, S.C. Lam, L.F. Lau, K. Lyons, C. Naus, B. Perbal, B. Riser, M. Takigawa, and H. Yeger, Proposal for a unified CCN nomenclature. *Mol Pathol* 56 (2003) 127-8.
- [2] B. Perbal, NOV story: the way to CCN3. *Cell Commun Signal* 4 (2006) 3.
- [3] E. Heath, D. Tahri, E. Andermarcher, P. Schofield, S. Fleming, and C.A. Boulter, Abnormal skeletal and cardiac development, cardiomyopathy, muscle atrophy and cataracts in mice with a targeted disruption of the Nov (Ccn3) gene. *BMC Dev Biol* 8 (2008) 18.
- [4] R. Gupta, D. Hong, F. Iborra, S. Sarno, and T. Enver, NOV (CCN3) functions as a regulator of human hematopoietic stem or progenitor cells. *Science* 316 (2007) 590-3.
- [5] C.T. Fu, J.F. Bechberger, M.A. Ozog, B. Perbal, and C.C. Naus, CCN3 (NOV) interacts with connexin43 in C6 glioma cells: possible mechanism of connexin-mediated growth suppression. *J Biol Chem* 279 (2004) 36943-50.
- [6] S. Benini, B. Perbal, D. Zambelli, M.P. Colombo, M.C. Manara, M. Serra, M. Parenza, V. Martinez, P. Picci, and K. Scotlandi, In Ewing's sarcoma CCN3(NOV) inhibits proliferation while promoting migration and invasion of the same cell type. *Oncogene* 24 (2005) 4349-61.
- [7] P.D. Ellis, Q. Chen, P.J. Barker, J.C. Metcalfe, and P.R. Kemp, Nov gene encodes adhesion factor for vascular smooth muscle cells and is dynamically regulated in response to vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 1912-9.
- [8] Y. Katsuki, K. Sakamoto, T. Minamizato, H. Makino, A. Umezawa, M.A. Ikeda, B. Perbal, T. Amagasa, A. Yamaguchi, and K. Katsube, Inhibitory effect of CT

domain of CCN3/NOV on proliferation and differentiation of osteogenic mesenchymal stem cells, Kusa A1. *Biochem Biophys Res Commun* 368 (2008) 808-14.

- [9] T. Shimoyama, S. Hiraoka, M. Takemoto, M. Koshizaka, H. Tokuyama, T. Tokuyama, A. Watanabe, M. Fujimoto, H. Kawamura, S. Sato, Y. Tsurutani, Y. Saito, B. Perbal, H. Koseki, and K. Yokote, CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 675-82.

F. 研究発表

1. 原著

1. Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, Nagano H, Mayama T, Ohkubo S, Lokshin M, Hosokawa H, Nakayama T, Suzuki Y, Sugano S, Sato E, Nagao T, Yokote K, Tatsuno I, Prives C. (2010) Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:7461-7466.
2. Iose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K, Kuwabara S. (2010) Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic

pain. *Clin Neurophysiol*. 121:719-724.

3. Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H. (2010) Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J*. 57:325-330.
4. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. (2010) Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb*. 30:17(6):601-9
5. Shimoyama, T., Hiraoka, S., Takemoto, M., Koshizaka, M., Tokuyama, H., Tokuyama, T., Watanabe, A., Fujimoto, M., Kawamura, H., Sato, S., Tsurutani, Y., Saito, Y., Perbal, B., Koseki, H., Yokote, K. (2010) CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 30:675-682.
6. Ohnishi, S., Fujimoto, M., Oide, T., Nakatani, Y., Tsurutani, Y., Koshizaka, M., Mezawa, M., Ishikawa, T., Takemoto, M., Yokote, K. (2010) Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol*

Int. 10,,319-323.

3. 症例・治験・手技

1. 横手幸太郎 (2010) Werner 症候群, 今日の診断指針, 6, 1219-1221.
2. 山本恭平、柳本沙奈美、久保田暁彦、寺野隆、服部憲幸、森田泰正、横手幸太郎 (2010) 糖尿病性ケトアシドーシスで発症し、併発した著名な高中性脂肪血症と重度急性膵炎の治療に血漿交換が有用であった一例。糖尿病、第 53 巻、第 8 号、613-618.

4. 総説

1. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. (2010) New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Expert Opin Pharmacother 5:817-28.
2. Iose, S., Misawa, S., Sakurai, K., Kanai, K., Shibuya, K., Sekiguchi, Y., Nasu, S., Noto, Y., Fujimaki, Y., Yokote, K., Kuwabara, S.(2010) Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. Clin Neurophysiol,121,719-724.
3. 横手幸太郎 (2010) 動脈硬化と脂質管理。ドクターサロン, 54, 49-53
4. 横手幸太郎 (2010) 肥満症。今日の治療指針, 2010 年版, 599-600.
5. 横手幸太郎 (2010) 脂質異常症・動脈硬化。NHK きょうの健康大百科, 2010 年 4 月 25 日発行, 44-49.
6. 横手幸太郎 (2010) HDL トレンド 炎症による HDL 逆転送系障害の作用点とメ

カニズム。The Lipid, 21, 82-83.

7. 藤本昌紀, 横手幸太郎 (2010) 脂質異常症 (高脂血症) 循環器疾患 最新の治療, 2010~2011, 455-460.
8. 目澤守人, 藤本昌紀, 横手幸太郎 (2010) 抗肥満薬の現状。Heart View, 14, 78-83.
9. 横尾英孝, 櫻井健一, 横手幸太郎 (2010) メタボリックシンドロームと脂質代謝異常。月刊糖尿病, 2, 42-49.
10. 横手幸太郎 (2010) 脂質異常症 (高脂血症)。高齢者に対する薬の安全処方, 6, 95-98.
11. 藤本昌紀, 横手幸太郎 (2010) エネルギー代謝の視点から。脳心血管抗加齢研究会機関誌 Anti-aging Science, 2, 73-77.
12. 目澤守人, 横手幸太郎 (2010) 脂質異常症治療薬 (スタチン、その他)。循環器治療薬ファーストブック, 2010 年 3 月 10 日発行, 51-55.
13. 竹本稔, 横手幸太郎 (2010) 生活習慣病の管理。循環器治療薬ファーストブック, 2010 年 3 月 10 日発行, 173-184.
14. 横手幸太郎 (2010) 包括的治療としてのメタボリックシンドローム対策。循環 plus, 10, 10-12.
15. 越坂理也, 横手幸太郎 (2010) リポ蛋白異常の診断アプローチ。動脈硬化予防, 9, 12-18.
16. 横手幸太郎 (2010) 動脈硬化生疾患予防のための高齢者に対する脂質異常症の治療。Medico, 41, 4, 128-132.
17. 横手幸太郎 (2010) 喫煙は脂質代謝に影響を及ぼすか? Life Style Medicine, 4, 2, 37-42.

18. 石川崇広、藤本昌紀、竹本稔、横手幸太郎 (2010) これからの治療と診療体制 3 薬物療法 : ②抗肥満作用のある各種薬剤。治療学,2010 年 4 月 10 日発行,44,4,78-81.
19. 佐久間一基、竹本稔、横手幸太郎 (2010) 治療法①「生活週間の改善」について。脂質異常症 こう診る・こう考える,27-38.
20. 鶴谷悠也、藤本昌紀、竹本稔、横手幸太郎 (2010) 脂質代謝改善薬としての抗肥満薬の可能性。Mebio,27,5,128-135.
21. 横手幸太郎 (2010) CKD と動脈硬化。循環 plus, 10, 7, 2-6.
22. 横手幸太郎 (2010) LDL コレステロールの測定:直接法か計算法か?千葉県医師会雑誌,62,806,187-188.
23. 北原綾、藤本昌紀、横手幸太郎 (2010) 特集:運動と生活習慣病のかかわりにせまる。運動継続の達成方法にせまる。Life Style Medicine,4,3,40-47.
24. 本城聡、横手幸太郎 (2010) Werner 症候群における軟部組織石灰化について。老年医学 update2010-11,68-72
25. 藤本昌紀、横手幸太郎 (2010) 新規エネルギー代謝抑制因子 Twist1 の活性調節機構およびクロマチン会合分子群網羅的解析。THERAPEUTIC RESEARCH,31,6,776-780.
26. 横手幸太郎 (2010) 糖尿病患者への脂質コントロールは早期から抗動脈硬化作用が得られる。日経メディカル,7,54-55
27. 横手幸太郎 (2010) 血小板由来増殖因子 (PDGF) 日本臨床,68,増刊号 7, 110-113.
28. 横手幸太郎 (2010) 脂質管理。月刊糖尿病, 2, 9, 115-122.
29. 竹本稔、横手幸太郎 (2010) メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白代謝異常の分子機構。医学のあゆみ, 234, 7, 8, 769-774.
30. 間山貴文、龍野一郎、横手幸太郎 (2010) 高脂血症。GUIDELINE 膠原病・リウマチ治療ガイドラインをどう読むか。改訂第 2 版, 172-178
31. 横手幸太郎 (2010) 薬物治療による HDL 上昇の臨床的有用性-ナイアシンを中心に-。The Lipid, 21, 3, 90-91.
32. 鶴谷悠也、藤本昌紀、横手幸太郎 (2010) 基礎疾患なく、後天的に LCAT 欠損症様の著しい低コレステロール血症を来した 1 例。PM 基礎・治療, 30, 7, 214-221.
33. 横手幸太郎 (2010) 細胞増殖・代謝制御と動脈硬化症。The Lipid, 21, 4, 68-75.
34. 横手幸太郎 (2010) 動脈硬化とメタボリックシンドローム。メディコピア 51, 動脈硬化をめぐって 予防と治療の新しい展開, FUJIREBIO INC, 28-39.
35. 横手幸太郎 (2010) 糖尿病・IGT におけるスタチンの役割:臨床的立場から。Medical View Point, 31, 第 11 号, 5.
36. 北本匠、横手幸太郎、江草玄士、大内尉義 (2010) 日常診療における高齢者の脂質管理と今後の課題。Geriatr.Med.48(9):1223-1235.
37. 横手幸太郎 (2010) 特集:高齢者の脂質異常症-特性に配慮した管理のすすめ- 序 文。 Geriatric

- Medicine,48(9):1169-1170.
38. 王子剛、竹本稔、横手幸太郎 (2010) 高血圧合併症としての脂質異常症の治療。心血管リスクを防ぐ！高血圧診療ガイド、南山堂、194-201.
 39. 櫻井健一、横手幸太郎 (2010) I. 糖尿病網膜症 持論 糖尿病網膜症と心血管イベント。糖尿病性細小血管症 (第2版) -発症・進展制御の最前線-, 日本臨床, 68, 9, 354-357.
 40. 滝口朋子、竹本稔、横手幸太郎 (2010) 糖尿病・高血圧合併例の脂質異常コントロール。日本医事新報, 4505, 36-38.
 41. 横手幸太郎 (2010) 【企画】第4回運動の視点から。Anti-aging Science, メディカルレビュー社, 2, 3, 68-75
 42. 横手幸太郎 (2010) 【脂質異常症】プロブコール。治療、南山堂、92, 2699-2703.
 43. 伊藤裕、Ele Ferrannini、小田原雅人、寺内康夫、横手幸太郎 (2010) 【座談会】糖尿病治療コンセプトの新展開-インスリン早期導入による膵β細胞保護の重要性-。内分泌・糖尿病・代謝内科、科学評論社、31, 5, 1-4.
 44. 横手幸太郎 (2010) 特集：血管細胞のシグナリング機構 細胞増殖制御分子と動脈硬化。細胞 The CELL、ニューサイエンス社、42, 13, 4 (530) -7 (533) .
 45. 寺本民生、内山真一郎、横手幸太郎、安田宜成 (2010) 【座談会】第3回幅広い患者さんの脳心血管イベント抑制を目指した脂質管理のために～各種診療ガイドラインに与えた、アトルバスタチンのインパクト～。週間日本医事新報、日本医事新報社、4519, C1-C7.
 46. 竹本稔、横手幸太郎 (2010) メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白代謝異常の分子機構。医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、234, 7, 8, 769-774.
 47. 竹本 稔、Christer Betsholtz、横手幸太郎 (2010) 糖尿病性腎症の機序解明に向けた大規模な糸球体特異的遺伝子の同定と機能解析。月刊糖尿病、医学出版、53, 221-223.
 48. 横手幸太郎 (2010) Werner 症候群。今日の診断指針, 6, 1219-1221
 49. 山本恭平、柳本沙奈美、久保田暁彦、寺野隆、服部憲幸、森田泰正、横手幸太郎 (2010) 糖尿病性ケトアシドーシスで発症し、併発した著名な高中性脂肪血症と重度急性膵炎の治療に血漿交換が有用であった一例。糖尿病、53, 8, 613-618.
 50. 佐久間一基、橋本直子、陶山佳子、永野秀和、今田映美、間山貴文、吉田知彦、田中知明、龍野一郎、横手幸太郎 (2010) 中枢性尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例。日本サルコイドーシス、肉芽腫性疾患学会雑誌、30, 59-65.

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事業）
分担研究報告書

医工連携による血管機能異常検出の試み

分担研究者 吉栖 正生（広島大学大学院 医歯薬研究科 循環病態学 教授）

研究要旨 医学部・工学部連携研究（医工連携）の枠組みを用いて、糖尿病を含む動脈硬化の危険因子によって障害される血管系の機能の異常を、新規技術により評価する試みを行っている。

A. 研究目的

本研究室では、医学部・工学部連携研究（医工連携）の枠組みを用いて、血管系の機能（血管内皮機能等）および血管系の構造の異常（腹部大動脈瘤等）を評価する試みを行っている。

近年、動脈硬化の初期病変として血管内皮機能の異常が指摘されている。非侵襲的に血管内皮機能を測定する方法として、血流依存性血管拡張反応（Flow-mediated Dilatation : FMD）が汎用されているが、熟練した検査担当者を必要とするなど多くの問題がある。

本研究では、血圧計のカフを利用し、カフ圧の加圧・減圧過程の脈波の振幅の最大値を求めることにより、非侵襲的かつ簡便に血管内皮機能の自動測定が可能なシステムの構築を試みる。

B. 研究方法

共同研究者の鶴川（日本光電）は、被検者の上腕ないし前腕にカフを巻き、そのカフ圧を自動的に制御して、カフに接続した圧力センサの脈波を安静時と駆血後反応性充血時で比較し、血管内皮機能を評価するシステムを考案していた。我々はその開発モデルを利用し、血管内皮機能との相関を検討している。

（倫理面への配慮）

装置の開発段階では開発者が被験者を兼ねている。

C. 研究結果

後述のように日本と米国で特許出願を行った。

D. 考察

糖尿病は、血管内皮機能異常を引き起こす原因の一つとして重要である。また糖尿病性腎症の病態と、血管内皮障害の病態の類似が指摘されている。

糖尿病のコントロールは血糖値やヘモグロビン A1c 値等を中心に行われているが、血管内皮機能測定値が、その測定法の劇的な簡便化により、薬剤選択等のマーカーの一つとして、より重要なものとなる可能性がある。

E. 結論

医工連携研究による血管機能の解析は、動脈硬化性疾患の診断と治療に新たな展開の可能性をもたらすだけでなく、新規機器の開発にも有用である。

F. 健康危険情報

特になし

- G. 研究発表
- 2010.9.9
1. 論文発表
3. New European Patent
Application EP10176310.0
Apparatus for Evaluating
Vascular Endothelial Function
Toshio Tsuji, Masao Yoshizumi,
Yukihito Higashi, Teiji Ukawa
(他 3 名、2 番目)
2010.9.13
1. Murata K, Fujita E, Kojima S,
Maeda S, Ogura Y, Kamei T, Tsuji
T, Kaneko S, Yoshizumi M, Suzuki
N. Noninvasive biological
sensor system for detection of
drunk driving. IEEE Trans Inf
Technol Biomed. 15:19-25, 2011
2. Okuhara K, Kisaka T, Ozono R,
Kurusu S, Inoue I, Soga J, Yano Y,
Oshima T, Kihara Y, Yoshizumi M.
Change in bilirubin level following
acute myocardial infarction is an
index for heme oxygenase
activation. South Med J.
103:876-881, 2010
3. Yoshida N, Okamoto M, Nanba K,
Yoshizumi M. Transthoracic
tissue Doppler assessment of left
atrial appendage contraction and
relaxation: their changes with
aging. Echocardiography.
27:839-846, 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
1. 血管内皮機能評価装置
辻 敏夫, 吉栖 正生 (他 5 名、2 番目)
日本国特許出願 2009-212533
2. New U.S. Patent Application
Apparatus for Evaluating
Vascular Endothelial Function
Toshio Tsuji, Masao Yoshizumi,
Teiji Ukawa (他 4 名、2 番目)

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合事業）

分担研究報告書

日本人2型糖尿病患者における各種脂質パラメータの冠動脈疾患予測能力

分担研究者 曾根 博仁（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 教授）

研究要旨 脂質異常症治療の最大の目的は、動脈硬化疾患とりわけ冠動脈疾患の予防である。冠動脈疾患のリスク予測に、どの脂質検査値を用いるのが最も鋭敏かつ簡便であるかについては検討が重ねられてきた。冠動脈疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者において、基本的な脂質検査である総コレステロール(TC)、HDL コレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)と、それらから算出される LDL-C、Non-HDL-C、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比、TG/HDL-C 比を加えた、それぞれの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を比較評価した。その結果、男性においてはどの指標も有意であったが、特に Non-HDL-C, TC/HDL-C 比, LDL-C/HDL-C 比が、一方女性においては TG がそれぞれ鋭敏な予測因子であった。

A. 研究目的

原発性高脂血症ならびにその他の脂質異常症の最大の治療目的は、冠動脈疾患予防である。冠動脈疾患のリスク予測に、どの脂質検査値を用いるのが最も鋭敏、簡便、かつ安価であるかについては、長年、検討が重ねられてきた。国際的に信頼され、臨床現場で汎用される最も基本的な脂質検査指標は、総コレステロール(TC)、HDL コレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)の3種類である。これらは、その測定精度や標準化について、歴史的に十分に検証がなされてきた。一方、この基本的な3種の実測値を用い、Friedwald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$) を用いて算出される LDL コレステロールも、人種を超えて、心血管疾患の発症予測に有用であることが確立し

ている。さらに、TC から HDL-C を引いた差分である Non-HDL コレステロール (Non-HDL-C) も、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、TG 画分を含有するため包括的な血清脂質の評価ができること、などから、わが国でも導入の機運が高まっている。さらに、TC/HDL-C 比、TC/HDL-C 比、TG/HDL-C 比など比を用いたパラメータも使われてきた。

これらの脂質パラメータのうち、どれがもっとも将来の動脈硬化疾患発症を鋭敏に予測できるかは、人種、性別、背景疾患などによって異なる可能性がある。心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者の日本人患者コホートにおいて、各種脂質マーカーの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を同時に比較検討した。

B. 研究方法

既報の日本人2型糖尿病患者コホート JDCS のデータベースにおいて、その登録時の TC、HDL-C、TG、LDL-C、Non-HDL-C、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比、TG/HDL-C 比のデータと開始後8年間に発症した冠動脈疾患リスクとの関係を、Cox の多変量解析を用いて検討した。

それぞれの脂質パラメータの間には、当然強い関連がみられるため、各パラメータを評価する際には、脂質指標としてはそれぞれを単独でモデルに投入した。脂質指標以外の調整因子としては、年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期血圧、喫煙（有無）、アルコール摂取量（3段階のカテゴリー化）を用いた。

C. 研究結果と考察（表）

男性においては、どの脂質パラメータも、bottom tertile に対する top tertile のハザード比が 2-4 と、予測パラメータとして有意かつ有用であると認められたが、特に Non-HDL-C、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比が鋭敏な指標であった。単独指標としての Non-HDL-C は、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比ほど強い予測指標とは言えなかったが、比を用いたそれらの指標と同程度の予測能を有し、計算が簡単な分だけ実臨床で使いやすい可能性はある。

一方女性においては、LDL-C 以外には、TG のみがりスクマーカーとして有意な

指標であり、冠動脈疾患発症の強い予測因子であった。TG/HDL-C も、TG 単独以上の有用性をもたらさなかった。なぜ女性においては TG が非常に強い予測指標であったのかは、現在のところ明らかではない。もともと日本人では HDL-C が高く、さらに女性では高いために、HDL-C の効果ははっきりでなかったことで、相対的に TG の影響力が大きくなった可能性や、TG に大きな影響を与える飲酒率が女性において低いことなどに関連している可能性がある、今後さらに検討していく必要があると考えられた。

D. 結論

日本の2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク予測のための脂質パラメータとして、男性では Non-HDL-C、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比が、一方女性においては TG が鋭敏な臨床脂質指標であった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

原著

1. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Imuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Low Transition Rate from Normo- and Low Microalbuminuria to Proteinuria in Japanese Type 2 Diabetics: the

- Japan Diabetes Complications Study (JDACS) . *Diabetologia* (in press)
2. Yokoyama H, Sone H, Yamada D, Honjo J, Haneda M. Contribution of glimepiride to basal-prandial insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* (in press)
 3. Sugawara A, Sato S, Totsuka K, Saito K, Kodama S, Fukushi A, Yamanashi Y, Matsushima E, Fujiwara Y, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto Y, Sone H. Factors associated with inappropriate weight loss attempts by early adolescent girls in Japan. *Eating and Weight Disorders.* (in press).
 4. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Totsuka K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Yamada N, Kosaka K, Sone H. Low Serum Potassium Levels and Risk of Type 2 Diabetes: Toranomon Hospital Health Management Center Study 1 (TOPICS 1). *Diabetologia* (in press)
 5. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 57:427-36, 2011.
 6. Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? : The Seiryō Clinic Study. *Atherosclerosis*, 210: 674-677, 2010.
 7. Kimura H, Kon N, Furukawa S, Mukaida M, Yamakura F, Matsumoto K, Sone H, Murakami-Murofushi K. Effect of endurance exercise training on oxidative stress in spontaneously hypertensive rats (SHR) after emergence of hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 32:407-415, 2010.
 8. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomised controlled trial. (the Japan Diabetes Complications Study) . *Diabetologia* 53:419-428, 2010
 9. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo

- H, Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota K, Kondo K. Effects of magnesium 1 on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition* 103:469-472, 2010.
10. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr* 49:119-126, 2010.
 11. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Tostuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women – A 56.5-Year Observational Study. *Annals of Epidemiology* 19:590-591, 2009
 12. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1432-1440, 2009.
 13. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb* 16:380-387,2009.
 14. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
 15. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A . Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 32 :1221-1223, 2009.
 16. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal

- insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 24:1212-9, 2009.
17. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
 18. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-92, 2009.
 19. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 32:959-965, 2009
- 総説
1. 児玉暁, 曾根博仁. 飲酒と心房細動リスクの関連. *肥満と糖尿病* 10:144-147, 2011.
 2. 曾根博仁. *Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Optimal Therapy*.3:15,2010.
 3. 曾根博仁. 生活習慣病の予防、健康面からの米を中心とした日本型食生活の有用性. *日経メディカル*. 12:142-143,2010
 4. 曾根博仁. 糖尿病血管合併症の疫学. *脈管学*.50:523-531,2010.
 5. 藤原和哉, 曾根博仁. 動脈硬化を克服するー現状と将来展望ー. *糖尿病診療マスター*8:613-621,2010
 6. 曾根博仁. 糖尿病診断基準の見直しを受けたこれからの糖尿病診断・治療のあり方. *よぼう医学*. 448:2, 2010
 7. 藤原和哉, 曾根博仁. α グルコシダーゼ阻害薬の特徴と種類、食後血糖のエビデンス. *糖尿病の最新治療*. 2:6-15.
 8. 曾根博仁. 特集: α グルコシダーゼ阻害薬 企画にあたって. *糖尿病の最新治療*. 2:5, 2010
 9. 藤原和哉, 曾根博仁. 糖尿病の治療薬ー最近の動向(その1) 茨城県糖尿病協会会報かいらく. 179:6, 2010
 10. 菅原歩美, 曾根博仁. 日本人の肥満の特徴. *漢方と最新治療*.