

201024011B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 20 年度～ 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 山田 信博

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究 山田信博 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 88

III. 研究成果の刊行物・印刷 94

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 山田信博 筑波大学学長

研究要旨

原発性高脂血症の診療実態の把握および病因解明、治療のために以下の研究を行った。

家族性高コレステロール血症（FH）では、スタチンがFHの冠動脈イベント発症を遅らせていることを明らかとした。プロブコール内服中のFH患者では心血管イベント発症リスクが有意に低下していた。急性冠症候群でアキレス腱肥厚を有する患者は触診で男性20%、女性14%、アキレス腱軟線撮影で9mm以上の患者が半数以上いることも明らかとなり、FHを早期に診断・介入することが重要である。

小児の高LDL-C血症には遺伝的な要因が強いのにに対し、高TG血症や低HDL-C血症では肥満やインスリン抵抗性と関連していた。小児の高LDL-C血症では、家族解析を行い家族性高コレステロール血症などの早期診断につなげていく必要があると考えられた。

原発性高脂血症のゲノム解析では、いくつかの遺伝子が血清脂質値に影響を与えていることを示した。血中トリグリセリド（TG）値と *MLXIPL*, *ANGTPL3*, *TRIB1*, *GALNT2* 上のSNPsとの間に有意な相関を認めた。実際、リポタンパクリパーゼ（LPL）が正常な高度高TG血症患者で *angptl3* 濃度が正脂血症患者よりも高値の傾向が認められた。しかし、血清TG値と *angptl3* および4濃度には有意な相関が認められず、今後さらなる検討が必要と考えられた。LPLが正常な高度高TG血症患者のなかにアポA-V遺伝子変異を有する例が存在することが明らかとなった。LDLコレステロール（LDL-C）値と *SORT1*ならびに *TRIB1* 上のSNP遺伝子型との間に有意な相関を認めた。PCSK9の遺伝子変異は、日本人の高LDL-C血症と低LDL-C血症患者で比較的高頻度に認められた。

HDLの生成については、ABCA1とアポA-IによるHDL新生は細胞表面で起こることを明らかとした。また、ABCA1の転写制御について、AP2、LXR、PPARsを介した経路があることを明らかとした。ABCA1分解抑制をターゲットとした創薬がHDL産生増加薬となりうることを示した。

導入脂肪細胞を自己移植することで、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症をターゲットにヒトに臨床応用するための基礎的な検討を行った。現在、遺伝子治療臨床研究実施計画書を厚労省に申請し、現在照会事項に対する各種試験を遂行中である。

2型糖尿病コホートと冠動脈CTの結果から、2型糖尿病患者の冠動脈疾患の予測因子として non-HDL-C が有用であることを明らかとした。

本研究班で作成した家族性高コレステロール血症および non-HDL-C ガイドラインの検証を行った。LDL受容体遺伝子変異を有する患者を対象とした場合、本研究班で作成したFHの新診断基準によってFHを診断する感度は約100%、特異度は50~60%、PCSK9遺伝子変異を有するFHでは、感度83%であった。日本人2型糖尿病患者における non-HDL-C の冠動脈疾患発症のハザード比はLDL-Cのハザード比と同等であった。また、I型・V型高脂血症、小児FH、IIb型高脂血症、HDLの診療ガイドラインを作成した。

本研究班の長年にわたる研究成果と患者会の活動により、平成21年に家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患として認定された。

分担研究者

及川 眞一	日本医科大学内科学講座 教授
横山 信治	名古屋市立大学大学院医学系研究科 基礎医科学講座 教授
白井 厚治	東邦大学医学部附属佐倉病院 内科講座 教授
石橋 俊	自治医科大学内科学講座 教授
太田 孝男	琉球大学医学部育成医学 教授
武城 英明	千葉大学大学院医学研究院 教授
山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 准教授
後藤田貴也	東京大学医学部附属病院 臨床分子疫学講座 准教授
林登志雄	名古屋大学大学院医学系研究科 講師
荒井 秀典	京都大学人間健康科学研究科 教授
小林 淳二	金沢大学大学院医学系研究科 教授
斯波真理子	国立循環器病センター研究所 バイオサイエンス部 室長
衛藤 雅昭	奥羽大学薬学部疾患薬理学 教授
曾根 博仁	筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授
鈴木 浩明	筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授

A. 研究目的

原発性高脂血症の診療実態の把握および病因解明を通じて、原発性高脂血症の早期診断・介入に役立てることを目的とする。また、有効な薬剤のない原発性低HDL血症の治療のためのHDL増加薬や治療法のない希少疾患の遺伝子治療開発を目指す。ガイドラインを作成することにより、原発性高脂血症の診断・治療の標準化を目指す。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症 (FH)

急性冠症候群 (ACS) 患者におけるアキレス腱肥厚の頻度と特徴について検討した。

FHヘテロ接合体患者を対象に、FH治療の変遷と冠動脈イベントについて検討した。また、愛知県内の病院に電話照会を行い、LDLアフェレーシスの使用実績および有用性について検討した。

FHヘテロ接合体410名をコホートとし、プロブコール投与群と非投与群に分け、心血管イベント発生について後ろ向きに解析した。

臨床的に家族性高コレステロール血症と診断された200名についてLDL受容体およびPCSK9、ARHの各遺伝子について遺伝子解析を行った。

フィブラート系薬が血漿PCSK9濃度に与える影響について、耐糖能異常を伴う脂質異常患者14名を対象に検討した。

2. III型高脂血症

未治療の日本人III型高脂血症26名を対象として、III型高脂血症の診断基準の改定について検討を行った。さらに、脂質異常症治療薬を内服中の患者において、アポB48/TG比が家族性III型高脂血症の診断に有効か否かについて検討した。

3. 高脂血症と冠動脈疾患

日本人2型糖尿病患者コホートJDACSのデータベースを用いて、開始後8年間に起きた冠動脈疾患について、その登録時の脂質値のデータを用い、既知の心血管危険因子で調整した、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

冠動脈CTを行った2型糖尿病患者72例を対象に、冠動脈の不安定プラークと関連している臨床指標について検討した。

採血時点で心血管疾患の既往がない2型糖尿病患者171名について、冠動脈疾患および脳梗塞の発症と血清Lp(a)濃度との関連について解析した。

40歳から79歳までの男女2366名(女性941名)を対象に、各年代におけるMetSの頻度および各代謝異常の頻度、特徴について検討した。

日本人一次予防コホート(吹田スタディ)の血清2034検体を用いて、small dense LDLコレステロールと心血管疾患発症率について検討した。

食前トリグリセリド(TG)値 $\leq 150\text{mg/dl}$ で冠動脈造影を行った65名に脂肪負荷を行い、TGの増加量と冠動脈狭窄の有無との関係を検討した。

4. 学童期の高脂血症

小児生活習慣病検診受診児を対象に、血清脂質値、血糖、インスリン、アディポネクチン、CRPを測定し、体重やインスリン抵抗性が脂質値に与える影響について検討した。

5. ゲノム解析

自治医科大学大規模地域ゲノムバンクと千葉大学で有する住民検診者、西暦2000年日本人の血清脂質調査登録者のゲノムデータから、ゲノムと脂質異常・動脈硬化との関連について検討した。

一般健診受診者を対象にPCSK9の変異がLDL-C値に与える影響について検討した。

高度中性脂肪血症患者69例を対象に、LPL蛋白量と活性、血清Angptl3蛋白定量、遺伝子検索(LPL、GPIHBP1、Lmf1、アポリポタンパクA-V)を行った。また、血清TG値が 500mg/dl を越えたことのある38例に対してLPL蛋白量・活性、HTGL活性、血漿angptl3および4、アポA-V濃度を測定し、血清TG値との関連について検討した。

6. HDL

FH症例のうち、プロブコール投与群21例、非投与群15例の血液を採取し、AAPH induced LDL oxidationにおけるHDL添加による抗酸化能解析、HDL上に存在するタンパクの活性と抗酸化能との関連について検討した。

HDLの生成に関与する ABCA1 の発現制御と、ABCA1による HDL 新生の活性制御と生理的役割について検討した。カルパインおよびカルモジュリンが ABCA1 分解に与える影響について検討した。

7. 遺伝子治療

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 遺伝子を導入した前駆脂肪細胞の LCAT 発現や移植細胞の薬効評価を行うための人工リポソームを基質とする高感度測定法を確立した。患者血清に前脂肪細胞が分泌した LCAT 蛋白を添加し、添加後の HDL の成熟の度合いを 2 次元電気泳動と ApoA-I に対するウェスタンブロット法を組み合わせることで評価した。移植用細胞の脂肪細胞分化誘導処理による変化および免疫不全マウスでの生着性および安全性について検討した。

8. 原発性高脂血症診療ガイドライン

I 型・V 型高脂血症ガイドライン、IIb 型高脂血症ガイドライン、HDL 診療ガイドラインを作成した。

当研究班で作成した FH 新診断基準の妥当性を検証するために、LDL 受容体および PCSK9 遺伝子異常のある家族性高コレステロール血症患者を対象に、新診断基準による感度・特異度を求めた。

当研究班で作成した高 TG 血症ガイドラインのうち、non-HDL-C の有用性について検討するために、JDSC コホートを用いて、心血管イベントと non-HDL-C および LDL-C との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

(倫理的配慮)

各分担研究者の所属施設における倫理基準を遵守した。

C. 研究結果&D. 考察

1. 家族性高コレステロール血症

1.1. ACS とアキレス腱肥厚

ACS と診断された 237 例 (男性 180 例、女性 57 例) のうち、アキレス腱肥厚を有するものは、男性 20%、女性 14%であった。本研究班で作成した FH ヘテロ接合体の診断基準 (FH index 法) を用いると、FH ヘテロ接合体の確診例は 5.5%、疑い例は 17.3%であった。すなわち、ACS を発症する患者の 22.8%が FH もしくはその可能性がある患者であった。アキレス腱の触診のみではアキレス腱黄色腫を見逃す可能性があり、平成 22 年度は、同意の得られた ACS 患者全例 (18 例) に対してアキレス腱軟線撮影とアキレス腱超音波検査を施行した。この結果、アキレス腱触診でアキレス腱肥厚が認められた 5 例全例と触診でアキレス腱肥厚がないと判断された症例のうち 5 例で、アキレス腱肥厚が 9mm 以上であった。FH index 法による

FH ヘテロ接合体疑い例が 18 例中 11 例 (61%) 存在した。ACS 急性期には LDL-C は著明に低下していることを考えると、ACS における FH の頻度は高いものと想定される。FH 診断は、本人だけでなく血縁者の家族性高コレステロール血症の早期発見・早期治療にもつながる点でも重要である。現在、同意を得られた患者については LDL 受容体遺伝子解析を行っている。

アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚とアキレス腱超音波でのアキレス腱厚には有意な正の相関が認められた。アキレス腱超音波は、アキレス腱軟線撮影でアキレス腱と軟部組織との境界が不明瞭な症例でもアキレス腱と軟部組織との境界をはっきりと描出でき、アキレス腱黄色腫の診断に有用である可能性がある。今後、症例数を増やし、検討していく必要がある。

1.2. 家族性高コレステロール血症診療の変遷

ストロングスタチンとコレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブの発売により、FH 患者であっても LDL-C 値を十分コントロールできるようになった。FH ヘテロ接合体患者数は 68 名 (女性 35 名) での検討では、LDL-C 値 (平均±SD) は、初診時: 229.4±30.9mg/dl、6 年前: 150.2±30.0mg/dl、4 年前: 135.2±31.6mg/dl、平成 21 年: 122.7±25.7mg/dl であった。薬剤は、レギュラースタチンとストロングスタチンが、6 年前で各々 31.5%、23.8% 使用され、平成 21 年で各々 36.5%、50.8% に使用されていた。ストロングスタチンの倍量投与は 40% にすぎず、エゼチミブなどの併用患者が増加していた。

FH ヘテロ接合体患者 329 例を、冠動脈イベントを起こした時期が、スタチンが処方できるようになった 1989 年 10 月以前と以後の 2 群に分け、各々グループ 1 とグループ 2 とした。冠動脈疾患初発年齢 (平均±標準偏差) は、グループ 1 で 46.9±9.6 歳、グループ 2 で 54.2±13.2 歳であり、有意差が認められた ($p=0.002$)。グループ 1 とグループ 2 で、初診時の臨床像は、喫煙がグループ 1 で有意に多い以外、差を認めなかった。イベント時の臨床像においては、総コレステロール値、LDL-C 値がグループ 1 で有意に高値であり、薬物療法の割合はグループ 2 で有意に高率であった。喫煙、性別、LDL-C 値、スタチン服用、コレステラミン服用、プロブコール服用、アスピリン服用を交絡因子として調整したところ、スタチン服用のみでグループ 1 とグループ 2 の年齢差が有意ではなくなった。これらの結果から、診断早期からのスタチンによる厳格な LDL-C 値の管理が FH の心血管イベントを抑制するうえで重要であることが示唆された。

しかし、これらの薬剤でも十分 LDL-C 値を低下させることができない症例もあり、このような症

例では、LDL アフェレーシスが冠動脈疾患の予防のために有用である。実際、愛知県内の病院の調査では、現在 12 例（1 例はホモ接合体）が LDL アフェレーシスを受けていたが（平均 10 年、虚血性心疾患の既往を有するものは 92%）、経過中に虚血性心疾患を生じたものは、男性 1 名のみであった。このことから、LDL アフェレーシス療法は、FH ホモ接合体だけでなく、薬物療法で LDL-C 値のコントロールが不十分な FH ヘテロ接合体の冠動脈イベントの予防にも有用であると考えられた。しかし、LDL アフェレーシス療法は金銭的な負担が大きく、LDL アフェレーシス療法を行っていた患者でも中止せざるを得ない症例がある。当研究班の働きかけもあり、2009 年 10 月から FH ホモ接合体が特定疾患に認定されたが、重症のヘテロ接合体も認定されることが期待される。

1.3. 家族性高コレステロール血症の遺伝子解析

臨床的に家族性高コレステロール血症と診断された 200 例のうち、92 例（46%）に 29 種類の LDL 受容体遺伝子変異が検出された。そのうち、C338S 変異は冠動脈疾患の合併が高頻度であった。PCSK9 変異は、2 種類、9 例（9%）に認められた。ARH 変異は 1 種類、2 例（1%）に認められた。PCSK9 遺伝子変異による家族性高コレステロール血症は、LDL 受容体変異によるものと比べて、未治療時の LDL コレステロール値およびアキレス腱厚は低値に分布していた。LDL 受容体遺伝子変異例の 96.8%、PCSK9 遺伝子変異例の 80%が、FH index 法により診断されることが示された。

LDL 受容体遺伝子変異によって冠動脈疾患合併頻度が異なった。このことは、LDL 受容体遺伝子解析が家族性高コレステロール血症確定診断だけでなく、予後推定にも利用可能であることを示唆している。

PCSK9 遺伝子変異は、家族性高コレステロール血症のなかでも比較的軽症であることが明らかとなったが、平成 19 年の本研究班で報告した FH index 法は、PCSK9 による遺伝子変異例の家族性高コレステロール血症の診断にも有用であることが明らかとなった。また、ARH はホモ接合体において高コレステロール血症と巨大な黄色腫、若年性冠動脈疾患を発症する常染色体劣性遺伝疾患であるが、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体と診断された例に ARH のヘテロ接合体の存在が明らかとなり、ARH の機能を解明する手がかりとなると考えられた。

遺伝子解析した症例のうち、44%には LDL 受容体、PCSK9、ARH に遺伝子変異は認められなかった。プロモーター領域の遺伝子変異や遺伝子の欠失例は診断出来ていないが、未知の遺伝子変異が存在する可能性もある。

1.4. プロブコール

プロブコールは LDL-C 低下作用に加えて抗酸化作用を有し、アキレス腱黄色腫の退縮をもたらす薬剤である。FH ヘテロ接合体患者のうち、一次予防群では、プロブコール投与群 233 名、プロブコール非投与群は 89 名であった。二次予防群では、プロブコール投与群 74 名、プロブコール非投与群 14 名であった。Kaplan-Meier 法により、一次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したが、両群では生存曲線に有意な差は認められなかった。一方、二次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討すると、イベント発生はプロブコール投与群で有意に抑制されていた（ハザード比 0.13; 95% 信頼区間, 0.05-0.34, $p < 0.001$ ）。これまで、プロブコールの投与が冠動脈疾患の予防に有効かどうかエビデンスがなかった。後ろ向き解析ではあるが、二次予防においてプロブコール群で有意に心血管イベントが低下していたことは、プロブコールの投与が心血管イベントを抑制する可能性を示唆するものであり、今後ランダム化比較試験が行われることが期待される。

1.5. PCSK9

PCSK9 は、LDL 受容体を分解し、血清コレステロール上昇をもたらす。スタチンは強力な LDL-C 低下作用をもつ反面、PCSK9 を増加することが知られている。一方、脂質低下剤フィブラートの PCSK9 の効果については、スタチンほど明らかではない。今回、ベザフィブラート (BEZ) とフェノフィブラート (FEN) の PCSK9 に及ぼすに効果を明らかにした。PCSK9 濃度は、BEZ で +40% ($p < 0.001$)、FEN で +67% ($p < 0.001$) 増加した。フィブラートの投与により LDL-C の上昇が認められることがあるが、これにフィブラートによる PCSK9 の上昇が関与している可能性が示唆された。また、PCSK9 の発現上昇の機序はスタチンとフィブラートで異なると考えられている。今後、これらの機序をもとに PCSK9 の発現を阻害する薬剤が開発されれば、より効率的に LDL-C を低下させることが可能となると考えられる。

2. III 型高脂血症

家族性 III 型高脂血症はアポ E 遺伝子の異常による遺伝疾患で、レムナントリポ蛋白の蓄積により、早発性の動脈硬化性疾患を合併する。未治療の日本人 III 型高脂血症患者 26 名を対象に、血漿中の脂質、レムナントコレステロール (RLP-C)、LDL-C (直接法)、アポ E 濃度を分析した。アポ E 遺伝型は全員アポ E2/2 遺伝型 (表現型) であった。PAG 電気泳動法では、VLDL と LDL バンドの間に幅広いミッドバンド (レムナント) を認めた。平均血中 TG 値 374mg/dl、平均総コレステロール値 256mg/dl と両方高値であった。TG 値 > 総コレ

ステロール値がⅢ型高脂血症の特徴であった。直接法による平均LDLコレステロール値は75mg/dlと低値であった。平均アポE値は17.0mg/dlと高値であった。平均RLP-C値は49.0mg/dlと異常高値であった。平均RLP-C/TG比は0.14と0.10以上の症例が多く、Ⅲ型高脂血症の診断に有用と考えられた。

血清アポB48値はI型、III型、V型高脂血症の患者で有意な高値を示したが、アポB48/TG比は家族性III型高脂血症の患者でのみ高値を呈し、薬物治療下においても非投与下においても、診断的意義は大きかった。ROC解析におけるアポB48/TG比のカットオフ値は、0.064であった。

現在のIII型高脂血症診断基準は、アポB48やレムナントを測定できなかった時代に作成されたものであり、アポB48/TG比やRLP-C/TG比を取り入れた新しいIII型高脂血症の診断基準の作成が必要と考えられる。特に、アポB48/TG比は治療後の症例でもIII型高脂血症の予測に有用であり、診断的価値は大きいと考えられる。

3. 高脂血症と冠動脈疾患

3.1. 2型糖尿病における冠動脈疾患と脂質

2型糖尿病コホート(JDCS)での検討では、男性においては、どの脂質パラメーターも、冠動脈疾患発症のハザード比が1.2~1.6と有意であり、non-HDL-Cが最も鋭敏な指標であった。一方、女性においてはnon-HDL-Cとトリグリセリド値が有意な指標であった。

冠動脈CTでの検討では、高血圧、糖尿病罹病期間、頸動脈超音波におけるmax IMTが冠動脈病変の独立した予測因子であった。一方、冠動脈不安定プラークの独立した予測因子は、LDL-C/HDL-C(L/H)比と頸動脈の不安定プラークであった。総コレステロール、LDL-C、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、L/H比と冠動脈不安定プラークの個数との関連を解析すると、LDL-C、non-HDL-C、L/H比と冠動脈不安定プラークの個数に有意な関連が認められた。これらの結果より、冠動脈プラークの不安定化には、脂質代謝異常が関与していることが示唆された。

2型糖尿病のコホート研究および冠動脈CT所見から、non-HDL-Cは2型糖尿病患者の冠動脈疾患発症の予測に有用であると考えられた。

2型糖尿病におけるLp(a)の動脈硬化背疾患に対する影響を後ろ向きに解析した。冠動脈疾患発症の有無では、ベースラインにおける血清Lp(a)濃度に優位な差は認めなかった。脳梗塞を発症した患者のベースライン時の血清Lp(a)濃度は、発症しなかった患者に比べて高値の傾向を認めた。日本人における血清Lp(a)濃度に関する観察研究は少ないが、Lp(a)が脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されている。本研究は、後ろ向き観

察研究であり、症例数が少ないが、本研究においても血清Lp(a)濃度の上昇は、脳梗塞の発症と関連している可能性が示唆された。

3.2. small dense LDL

IIb型高脂血症では、約50%にsmall dense LDLを、約90%にmid bandを認めた。糖尿病もしくはMetSを合併するIIb型高脂血症の頻度も約半数と高率であった。MetSと診断された人の中でIIb型高脂血症を合併した人における高血圧、耐糖能異常の合併率は、男女ともコホート全体より約3倍高かった。

吹田スタディにおいてsmall dense LDLと冠動脈疾患の発症について検討した。全体および男性においてsmall dense LDLコレステロール値が高くなるほど冠動脈疾患の発症リスクが有意に増加することが明らかとなった。Small dense LDLの最も高いQ4における冠動脈疾患の発症リスクは最も低いQ1の3~4倍であった。女性においては、有意差が認められなかった。本研究において、small dense LDLが日本人の一次予防コホートにおいて冠動脈疾患の発症と関連していることが明らかとなり、脂質管理において、LDLコレステロールとともに、small dense LDLコレステロール測定の意義があることが示唆された。

3.3. メタボリックシンドローム

加齢とMetSの頻度を検討すると、男性ではいずれの年代においてもMetSの頻度に大きな差は認めなかったが、女性では加齢とともにMetSの頻度が増加した。これは、MetSの頻度は異なるものの、日本基準でもATPIII基準でも同様であった。高血圧と耐糖能異常の頻度は、男女ともに加齢によって増加したが、男性では腹部肥満と低HDL-C血症の頻度が年代を通じてそれほど変化せず、高TG血症の頻度は減少した。一方、女性では、50歳以降に腹部肥満と高TG血症が増加しており、これがMetS頻度の増加に影響していると考えられた。これらのことから、女性においては、高齢期を迎えるまでの生活習慣の改善がMetSの予防に重要であると考えられた。

3.4. 食後高脂血症

食後高脂血症は動脈硬化の危険因子とされており、脂肪負荷後の血清TG値により判別できるという報告がある。しかし、脂肪負荷後のTG値は、負荷前のTG値と相関しており、食後高脂血症は、単に食前のTG値の違いを見ている可能性がある。今回の結果では、冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影を施行された血清TG値が150mg/dl以下の症例で、冠動脈病変の有無で脂肪負荷後のTG値を比較しても、両群の負荷前のTG値および負荷後のTG上昇量に有意な差を認めなかった。今回の結果と空腹時TG値と負荷後のTG値が相関することを合わせて考えると、空腹時TG値が正常な患者に

脂肪負荷を行うメリットは少ないと考えられる。

4. 学童期における高脂血症

小児生活習慣病検診受診児について、体重と脂質異常症の関連について解析した。

脂質異常症と BMISD との関連をロジスティック回帰分析で検討すると、男児の脂質異常は、HDL-C 以外は BMISD と相関が認められなかった。女児は、全ての脂質異常は BMISD と有意に関連していた。HOMA-IR で補正すると、男児の BMISD と低 HDL-C 血症との関連は消失し、女児でも低 HDL-C 血症以外の脂質異常相対危険度との有意な相関は消失した。男女とも、高 LDL-C 血症は体重とは関連がなかった。以上から、肥満に認められる脂質異常症は高 LDL-C 血症以外はインスリン抵抗性による二次性の異常と考えられた。一方、高 LDL-C 血症は、遺伝的な要因が強く関与している、すなわち原発性高脂血症である可能性が示唆された。今後、高 LDL-C 血症児については、家族解析を行い、家族性高コレステロール血症などの早期診断につなげていく必要があると考えられた。

小児においては、hCRP と高脂血症は関連しないことが示された。一方、アディポネクチンについては、男女ともに IV 型高脂血症で有意に低値を示し、II b 型高脂血症でも低値の傾向が認められた。アディポネクチン値は、BMISD と HOMA-IR で補正すると、女児では正脂血症群と IV 型高脂血症群の有意差は消失したが、男児では有意差が残り、男児においては、体重やインスリン抵抗性に依存しないアディポネクチンとトリグリセリド代謝との関連が示唆された。

5. ゲノム解析

5.1. 高脂血症に関するゲノムワイド解析

自治医科大学地域ゲノムバンクのデータをもとにゲノムワイド解析を行った。新規座位のうち、血中 TG 値と MLXIPL, ANGPTL3, TRIB1, GALNT2 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた。LDL-C 値と SORT1 ならびに TRIB1 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた。MVK/MMAB ならびに NCAN/CILP2/PBX4 は、血清脂質値との相関を示さなかった。

5.2. 脂質異常関連遺伝子異常と頸動脈硬化

IMT を規定する 3SNPs によるゲノタイプ別解析から 8 種類のゲノタイプの中で 1 ゲノタイプ (CHN2/MEP1A/INTERM: A/T/C) において、高コレステロール血症により IMT が有意に増大した。2 ゲノタイプにおいて高 HDL-C 血症により IMT が有意に増大した。LDL-C 値、HDL-C 値、TG 値と最も関連する SNP である LRP5、CETP D442G、MC3R の各ゲノタイプ別による IMT 値の比較検討を行ったが、全対象、各ゲノタイプ対象ともに、LRP5、CETP D442G または MC3R

による差異を認めなかった。

5.3. IIb 型高脂血症に関する遺伝子多型

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査における遺伝子多型解析では、IIb 型を示す人では、APOC3-SstI S2 アレルを有する者が有意に多かった。

5.4. PCSK9 遺伝子変異と血清 LDL-C 値

PCSK9 は、LDL 受容体の EGF-A ドメインに結合し、LDL 受容体の異化を促進する蛋白である。これまでにいくつかの機能獲得型変異と機能喪失型変異が知られており、各々、LDL 受容体の発現低下と発現亢進を引き起こし、高 LDL コレステロール血症および低 LDL コレステロール血症の原因遺伝子の一つとされている。本研究でも、PCSK9 の機能獲得型変異 E32K の遺伝子保有者は、一般健康診断受診者の 1.7% と比較的高頻度に認め、高コレステロール血症と関連していた。さらに、臨床的に家族性高コレステロール血症と診断された患者の 6.4% に認められ、PCSK9 の E32K 変異が遺伝性高コレステロール血症の成因の一つであることが明らかとなった。一方、家族性低βリポタンパク血症が疑われた LDL-C 値低値の 15 例のうち 2 例に PCSK9 の R93C 変異を認めた。この変異は、PCSK9 の機能喪失型変異と予想され、現在 LDL 受容体活性への影響について検討中である。この R93C 変異は、日本人の LDL-C 値低値と強い相関があることが報告されており、日本人の低 LDL-C 血症の common な変異である可能性がある。

5.5. 高度高トリグリセリド血症発症

高度高トリグリセリド血症 69 例中、LPL が正常である例は 63.8% と半数以上であった。アポ A-V 遺伝子の G185C 変異の頻度が正脂血症例に比べて高頻度であった。GPIHBP1 遺伝子、Lmf1 遺伝子の既知の変異について検討したが、いずれの遺伝子でも変異例は認められなかった。血清 Angptl3 濃度は、正脂血症例に比べて高値の傾向が認められた。

一方、血清トリグリセリド値が 500mg/dl を超える症例 38 例での検討では、angptl3 もしくは angptl4 と血清トリグリセリド値、LPL 活性、HTGL 活性との間に有意な相関は認められなかった。アポ A-V 濃度と血清トリグリセリド値には有意な正の相関が認められた。著しいアポ A-V 値の低値を呈する症例にアポ A-V の複合ヘテロ接合体が認められた。

これら 2 つの研究結果から、アポ A-V の遺伝子異常が LPL 正常の高度高トリグリセリド血症の発現に関与していることが示された。一方、GPIHBP1 遺伝子や Lmf1 遺伝子の変異が日本人の高度高トリグリセリド血症の発症にはほとんど関与していないと考えられた。Angptl3 と 4 の高

度高トリグリセリド血症への関与については、今後の検討課題である。

6. HDL

6.1. プロブコール

HPLC 解析の結果、プロブコール投与群の HDL 粒子径は非投与群に比べ小粒子化していた。プロブコール投与群の HDL は、有意に抗酸化能が亢進しており、プロブコールの抗動脈硬化作用に関与している可能性が示唆された。

6.2. ABCA1 発現制御と HDL 産生

ABCA1 と LCAT は、コレステロール異化のための末梢細胞からのコレステロール搬出の二大機構である。ABCA1 と LCAT のダブルノックアウトマウスでは、劇的なコレステロールの蓄積が認められず、コレステロール逆転送系には、多くのバックアップが存在することが示唆された。

HDL 代謝と生体防御システムの関連を、ABCA1 相同遺伝子 ABCA7 の機能の解析を通じて明らかにしている。1) ABCA7 は ABCA1 と 66% 以上の相同生を持ち、強制発現させると ABCA1 と同様 apoA-I などによる HDL の産生を媒介が、内因性の ABCA7 はこの機能を持たず、細胞貪食作用を促進させた。さらに ABCA7 遺伝子の発現は LXR ではなく SREBP による、細胞ステロールに関して逆向きの制御をうけた。

2) ABCA7 は ABCA1 と同様ヘリックス型 HDL アポ蛋白質により安定化され、これによって細胞の貪食作用が昂進した。3) また、SREBP による促進制御により、スタチン投与時での細胞ファゴサイトーシスの増加が認められた。

6.3. 低 HDL 血症治療薬創薬のための基礎的検討

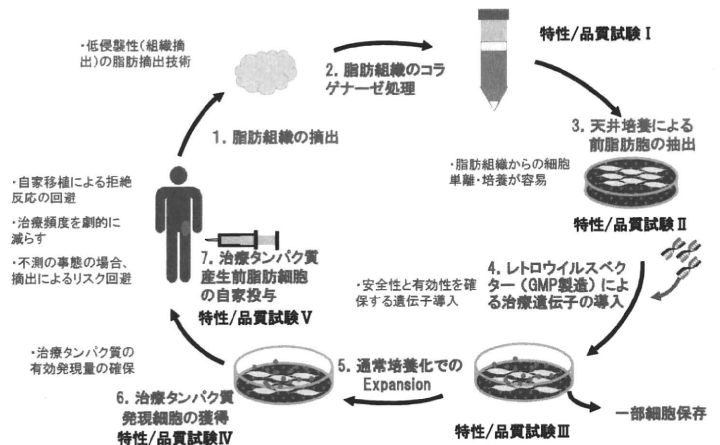
原発性低 HDL 血症の治療のために、HDL 産生蛋白質である ABCA1 の活性増加の手段の検索を行っている。プロブコールの代謝物であるスピロキノン (SQ)、ジフェノキノン (DQ) はともに ABCA1 mRNA 量に影響を与えることなく ABCA1 蛋白質を増加させた。これは、SQ、DQ が ABCA1 のカルpain 分解を抑制することが関与していた。高コレステロール食ウサギに SQ、DQ を投与すると血漿 HDL は上昇し、8 週間投与によって、大動脈壁への脂質沈着は、いずれも有意に抑制されていた。カルモジュリン阻害薬はカルモジュリンの ABCA1 への結合を増加させ、その結果、ABCA1 分解抑制による ABCA1 蛋白質と HDL 産生の増加をもたらした。これらの結果は、ABCA1 の分解抑制をターゲットとした薬剤開発が、低 HDL 血症の治療と動脈硬化の予防につながる可能性を示唆している。

これまで、ABCA1 遺伝子の転写は、細胞内コレステロールを検知する LXR α によって促進され、ステロール代謝による直接的制御が ABCA1 遺伝

子の転写に重要であるとされている。しかし、脂肪酸や糖代謝にかかわる PPAR による制御も知られており、これらも LXR 系を介することを以前に報告した。この機序について検討した結果、PPAR α 、 β/δ 、 γ の各サブタイプとも ABCA1 遺伝子の転写促進には LXR α を介し、しかも LXR α 自身が PPAR α の転写促進を行うことから、LXR α と PPAR α の間には、遺伝子転写促進の propagation loop が存在することが示唆された。また、PPAR α 欠損マウスでは HDL 代謝に見るべき変化がないことから、この回路は他の PPAR についても存在していると考えられた。

7. 遺伝子治療

移植用細胞の分化誘導処理に関しては、未分化細胞への変化が認められなかった。魚眼病 (T123I 変異) 患者血清において、ApoA-I 含有 HDL が添加した LCAT の用量依存的に高分子側にシフトすること、すなわち HDL の成熟に寄与することを明らかにした。このことは、前脂肪細胞が分泌する LCAT 蛋白質が、患者血清中に補充された際に薬効が期待できることを示している。現在、国内臨床試験の申請を行うとともに、アムステルダム大学アカデミックメディカルセンター (Kastelein 教授) との国際共同研究を進めている。



移植後の持続的な LCAT 産生を確保するための移植細胞の生着率向上を目的とする製剤化検討を実施した。臨床で手術の際に利用されているフィブリンゲルを移植細胞懸濁液に混合する scaffold として使用したところ、細胞の生存と LCAT 蛋白質の血中への分泌は、マウスでの移植実験で scaffold として頻用されるマトリゲルと同等の結果が得られた。

本研究は、すでに形成外科領域で行われている脂肪吸引、脂肪移植を応用して遺伝子導入脂肪細胞を製品化し、自己移植により目的蛋白質を長期にわたり安定して補充するという、これまで医療経済的に蛋白質補充が困難であった稀な難治性疾患に広く応用することが可能な新規技術である。

平成 22 年 4 月、厚生労働省へ遺伝子治療実施計

画を申請し、厚生科学審議会により審査され、現在追加検討中である。

8. 原発性高脂血症診療ガイドライン

8.1. 家族性高コレステロール血症新診断基準 FH-Index 法の検証

国立循環器病センターで FH ヘテロ接合体と診断された 183 例について、未治療時の総コレステロール値とその頻度について検討すると、FH ヘテロ接合体の 15%が、血清総コレステロール値 <260mg/dl であった。また、18.3%の症例でアキレス腱黄色腫を有していなかった。臨床的に FH ヘテロ接合体と診断された 180 例に対して LDL 受容体の遺伝子解析を行い、98 例に変異を認めた。遺伝的に FH であると確定診断された 98 例について、平成 19 年度に作成した FH 診療ガイドラインの診断基準 (FH index 法) を用いて、LDL 受容体遺伝子変異以外の情報から、どの程度診断が可能であるかを検討し、感度は 97%であった。

対象患者 221 名中 167 名に LDL 受容体遺伝子変異が確認された。また、PCSK9 遺伝子の E32K 部分の変異の有無を解析した。221 名を新しい FH 診断基準に基づいて点数化した。診断基準の項目 1~4 の点数の和が 8 以上 (FH 確定) をカットポイントとした場合、LDL 受容体遺伝子変異を有する症例を検出する感度および特異度は、それぞれ 96%と 46%であった。ROC 曲線下面積が最大となるカットポイントは 14 (感度 65%、特異度 78%) であった。

外来患者のハイリスク IIa 患者 98 名中、旧基準で診断された FH ヘテロ接合体患者は 78 名であった。これらの FH ヘテロ接合体患者において、新しい FH 診断基準の外来で判定可能な項目 1~4 で初診時スコア 8 点以上を満たしたのは 59%、遺伝子変異を含めると 79.5%、受容体低下を含めると 100%となった。項目 1~4 におけるスコア 8 点以上の感度 0.5898、特異度 1、スコア 6 点以上で感度 0.7179、特異度 1、3 点以上で感度 0.8718、特異度 0.8 であった。

国立循環器病センターにて高 LDL コレステロール血症、黄色腫、家族歴などの臨床所見により FH ヘテロ接合体と診断され、遺伝子解析の同意を得た 200 例に対して LDL 受容体遺伝子の解析を行い、全体の 46%の患者に 28 種類の変異を見出した。同じ集団について PCSK9 遺伝子に関して解析を行った。PCSK9 機能上昇変異を示す、V4I および E32K 変異を 9%の患者に認めた。これらの PCSK9 に機能上昇変異を認めた患者群は、LDL 受容体変異を認めた患者群に比し、未治療時の LDL コレステロール値が低い傾向にあること、アキレス腱の厚さが薄い傾向にあること、冠動脈疾患の合併の頻度が低いことが示唆された。LDL

受容体に遺伝子変異を有する患者は、FH 診療ガイドラインの FH Index は 96 例中 93 例が 8 点以上であったが、PCSK9 に変異を有する患者は、18 例中 15 例が 8 点以上であり、FH Index 法が PCSK9 に遺伝子変異を有する FH においても診断が可能であることが示唆された。

これらの研究結果より、旧診断基準では LDL 受容体活性を測定しない場合、少なくない FH ヘテロ接合体患者が見落とされている可能性が示唆された。LDL 受容体変異を有する高コレステロール血症患者を FH とすると、新しい FH 診断基準で遺伝子診断や LDL 受容体活性の測定を行わなくても FH と診断できる感度はほぼ 100%と十分なものであった。一方、特異度は 50%~60%と低く、LDL 受容体遺伝子異常以外の高コレステロール血症患者を多く拾ってしまうことが明らかとなった。しかし、旧基準で診断された FH 患者を対象とした結果では、逆に感度が低く、特異度が高いという結果となっている。これは、これまで LDL 受容体活性を指標に家族性高コレステロール血症と診断された患者の中に、LDL 受容体遺伝子異常を有さない患者が少なからず存在することを示している。新しい FH の診断基準は、PCSK9 変異を有する症例についても FH と診断できることを示しており、FH の発症に未知の異常が関与している可能性が示唆された。

8.2. 高トリグリセリド血症ガイドラインの検証

冠動脈疾患の発症には、LDL-C、TG、HbA1C が、また、脳卒中においては収縮期血圧が上位にみられた。そして、大血管合併症全体としてみると、喫煙を含めて古典的な心血管疾患リスクファクターが全てそろった。血清脂質指標として、LDL-C、HDL-C の代わりに non-HDL-C を説明変数に投入すると、脂質マーカーとしては non-HDL コレステロールのみが残存した。このことより、日本人 2 型糖尿病患者において、non-HDL コレステロールが性別を問わない有用な冠動脈疾患リスクファクターであることが示唆された。総コレステロール/HDL-C 比は、LDL-C や non-HDL-C を超える有用性は認められなかった。

8.3. 原発性高脂血症ガイドライン

I 型・V 型高脂血症診療ガイドライン、II b 型診療ガイドライン、III 型診療ガイドライン、HDL 診療ガイドライン、小児 FH 診療ガイドラインを作成し、現在、Journal Atherosclerosis and Thrombosis に投稿準備中である。

E. 結論

1. 家族性高コレステロール血症の診療実態調査を行い、治療法の進歩により患者の予後は改善していることが明らかとなったが、ACS を発症する患者に家族性高コレステロール血症合併例が少

なからず存在することが示唆され、早期診断・早期介入について検討する余地がある。

2. 小児の高LDL-C血症は遺伝的な関与が大きく、高TG血症と低HDL-C血症は肥満の影響が大きい。

3. LDL受容体遺伝子解析により家族性高コレステロール血症患者の予後を推定できる可能性がある。

4. III型高脂血症の診断にRLP-C/TG比やアポB48/TG比が有用である可能性がある。

5. 日本人の脂質異常症に関与する遺伝子異常およびSNPsを明らかとした。特に、PCSK9の変異は比較的頻度が高く、日本人の高LDL-C血症と低LDL-C血症の両者に関与していることが示唆された。

6. ABCA1の分解抑制がHDL増加薬のターゲットとなりうる。

7. 前脂肪細胞にヒトLCAT遺伝子を導入した自家脂肪細胞移植をLCAT欠損症の遺伝子治療として計画している。この方法は、蛋白補充が必要な希少遺伝疾患の遺伝子治療にも応用可能である。

8. 原発性高脂血症に関する診療ガイドラインを作成した。また、作成したFH診断基準とnon-HDL-Cを患者に適応した結果、その妥当性が示された。

F.研究発表

論文発表

1. 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)
2. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro 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)
3. 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* (in press)
4. 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)
5. 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*, (in press)

6. Kimura H, Kon N, Furukawa S, Mukaida M, Yamakura F, Matsumoto K, Sone H, Murofushi MK. Effect of endurance exercise training on oxidative stress in spontaneously hypertensive rats (SHR) after emergence of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 32:407-415, 2010
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, Yokoyama S. Roles of ATP-Binding Cassette Transporter A7 in Cholesterol Homeostasis and Host Defense System. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Dec 14. [Epub ahead of print]
11. Akita N, Tsujita M, Yokota T, Gonzalez FJ, Ohte N, Kimura G, Yokoyama S. High density lipoprotein turnover is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. *J Atheroscler Thromb*. 17: 1149-59, 2010.
12. Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, Fitzgerald ML, Yokoyama S. Helical apolipoproteins of high-density lipoprotein enhance phagocytosis by stabilizing ATP-binding cassette transporter A7. *J Lipid Res*. 51: 2591-9, 2010.
13. Iwamoto N, Lu R, Tanaka N, Abe-Dohmae S, Yokoyama S. Calmodulin interacts with ATP binding cassette transporter A1 to protect from calpain-mediated degradation and upregulates high-density lipoprotein generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 30: 1446-52, 2010
14. Sofat R, Hingorani AD, Smeeth L, Humphries SE, Talmud PJ, Cooper J, Shah T, Sandhu MS, Ricketts SL, Boekholdt SM, Wareham N, Khaw KT, Kumari M, Kivimaki M, Marmot M, Asselbergs FW, van der Harst P, Dullaart RP, Navis G, van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Thompson JF, McCaskie P, Palmer LJ, Arca M, Quagliarini F, Gaudio C, Cambien F, Nicaud V, Poirer O, Gudnason V, Isaacs A, Witteman JC, van Duijn CM, Pencina M, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ordovas J, Li TY, Kakko S, Kauma H, Savolainen

- MJ, Kesäniemi YA, Sandhofer A, Paulweber B, Sorli JV, Goto A, Yokoyama S, Okumura K, Horne BD, Packard C, Freeman D, Ford I, Sattar N, McCormack V, Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, Kastelein JJ, Deanfield J, Casas JP. Separating the mechanism-based and off-target actions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors with CETP gene polymorphisms. *Circulation*. 2010; 121: 52-62.
15. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y. Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
16. Kojima Y, Kimura T, Nakagawa K, Asai A, Hasumi K, Oikawa S, Miyazawa T. Effects of mulberry leaf extract rich in 1-deoxynojirimycin on blood lipid profiles in humans. *J Clin Biochem Nutr*. 2010; 47: 155-61.
17. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakamura Y, Kamatani N. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2010 ; 55: 738-42.
18. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, Matsuzaki M, Origasa H, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y; JELIS Investigators. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J*. 2010;74:1451-7.
19. Shoji N, Nakagawa K, Asai A, Fujita I, Hashiura A, Nakajima Y, Oikawa S, Miyazawa T. LC-MS/MS analysis of carboxymethylated and carboxyethylated phosphatidylethanolamines in human erythrocytes and blood plasma. *J Lipid Res*. 2010;51:2445-53.
20. Nakajima Y, Sato K, Sudo M, Nagao M, Kano T, Harada T, Ishizaki A, Tanimura K, Okajima F, Tamura H, Sugihara H, Tsuda K, Oikawa S. Practical dietary calorie management, body weight control and energy expenditure of diabetic patients in short-term hospitalization. *J Atheroscler Thromb*. 2010 ;17: 558-67.
21. Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, Sugawara M, Goto Y, Yamada N, Oikawa S, Ando K, Ishizuka N, Yamazaki T, Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)-a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J*. 2010 ; 159: 361-369.e4.
22. Saito Y, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H. Obesity as a risk factor for coronary events in Japanese patients with hypercholesterolemia on low-dose simvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 270-7.
23. Kano T, Sugihara H, Sudo M, Nagao M, Harada T, Ishizaki A, Nakajima Y, Tanimura K, Okajima F, Tamura H, Ishii S, Shibasaki T, Oikawa S. Comparison of pituitary-adrenal responsiveness between insulin tolerance test and growth hormone-releasing peptide-2 test: a pilot study. *Peptides*. 2010; 31: 657-61.
24. Ohira M, Endo K, Oyama T, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Saiki A, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y, Shirai K. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. *Metabolism*. 2011; 60: 78-85.
25. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Relationship between Two AMI Risk Factors: Low Serum Lipoprotein Lipase Mass and Hypoadiponectinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
26. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, Miyashita Y, Yamamura S, Takahashi M. Contradictory Effects of β 1- and α 1-Adrenergic Receptor Blockers on Cardio-Ankle Vascular Stiffness Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2010 Nov 6. [Epub ahead of print]
27. Nagayama D, Saiki A, Endo K, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Ohira M, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 1796-801.
28. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Nagumo A, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Shirai K. Effect of ezetimibe monotherapy on lipid metabolism and arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2010 ; 17: 1070-6.
29. Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, Miyashita Y, Shirai K. Pioglitazone decreases plasma angiotensin II concentration in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 651-7.
30. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, Hirano K, Suzuki M, Mikamo H, Nakagami T, Shirai K. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb*. 2010 ;17: 517-25.
31. Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito

- Y, Shirai K. Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 581-4.
32. Ohta K, Sekiya M, Uozaki H, Igarashi M, Takase S, Kumagai M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Nishi M, Okazaki H, Iizuka Y, Yahagi N, Yagyu H, Fukayama M, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S, Osuga JI. Abrogation of neutral cholesterol ester hydrolytic activity causes adrenal enlargement. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Nov 25. [Epub ahead of print]
33. Nagashima S, Yagyu H, Takahashi N, Kurashina T, Takahashi M, Tsuchita T, Tazoe F, Wang XL, Bayasgalan T, Sato N, Okada K, Nagasaka S, Gotoh T, Kojima M, Hyodo M, Horie H, Hosoya Y, Okada M, Yasuda Y, Fujiwara H, Ohwada M, Iwamoto S, Suzuki M, Nagai H, Ishibashi S. Depot-Specific Expression of Lipolytic Genes in Human Adipose Tissues. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Nov 11.
34. Igarashi M, Osuga J, Uozaki H, Sekiya M, Nagashima S, Takahashi M, Takase S, Takanashi M, Li Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Hosokawa M, Fledelius C, Jacobsen P, Yagyu H, Fukayama M, Nagai R, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S. The critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages. *Circ Res*. 2010; 107: 1387-95.
35. Holmes RS, Wright MW, Laulerkind SJ, Cox LA, Hosokawa M, Imai T, Ishibashi S, Lehner R, Miyazaki M, Perkins EJ, Potter PM, Redinbo MR, Robert J, Satoh T, Yamashita T, Yan B, Yokoi T, Zechner R, Maltais LJ. Recommended nomenclature for five mammalian carboxylesterase gene families: human, mouse, and rat genes and proteins. *Mamm Genome*. 2010 ; 21: 427-41.
36. Okada K, Yagyu H, Kotani K, Miyamoto M, Osuga J, Nagasaka S, Ishibashi S. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2010; 57: 903-8.
37. Eto K, Tumenbayar B, Nagashima S, Tazoe F, Miyamoto M, Takahashi M, Ando A, Okada K, Yagyu H, Ishibashi S. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89: 52-7.
38. Nakayama K, Bayasgalan T, Tazoe F, Yanagisawa Y, Gotoh T, Yamanaka K, Ogawa A, Munkhtulga L, Chimedregze U, Kagawa Y, Ishibashi S, Iwamoto S: Jichi Medical University Promotion Team of a Large-scale Human Genome Bank for All over Japan. A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle. *Hum Genet*. 2010; 127: 685-90.
39. Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, Nishi M, Kubota M, Teraoka Y, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Gotoda T, Ishibashi S, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem*. 2010; 285: 11681-91.
40. Uurtuya S, Kotani K, Taniguchi N, Yoshioka H, Kario K, Ishibashi S, Yamada T, Kawano M, Khurelbaatar N, Itoh K, Lkhagvasuren T. Comparative study of atherosclerotic parameters in Mongolian and Japanese patients with hypertension and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 181-8.
41. Munkhtulga L, Nagashima S, Nakayama K, Utsumi N, Yanagisawa Y, Gotoh T, Omi T, Kumada M, Zolzaya K, Lkhagvasuren T, Kagawa Y, Fujiwara H, Hosoya Y, Hyodo M, Horie H, Kojima M, Ishibashi S, Iwamoto S. Regulatory SNP in the RBP4 gene modified the expression in adipocytes and associated with BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 1006-14.
42. Igarashi M, Osuga J, Isshiki M, Sekiya M, Okazaki H, Takase S, Takanashi M, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Fujita T, Nagai R, Kadowaki T, Ishibashi S. Targeting of neutral cholesterol ester hydrolase to the endoplasmic reticulum via its N-terminal sequence. *J Lipid Res*. 2010 ; 51:274-85.
43. Ohshiro T, Mabuchi H, Ohta T. An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 1113.
44. Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Aso M, Saito Y. Disturbed apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in fish-eye disease are improved by the lecithin:cholesterol acyltransferase produced by gene-transduced adipocytes in vitro. *Mol Genet Metab*. 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
45. Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Fukamachi I, Tokutake T, Ebinuma H, Takubo K, Kaneko H, Kasuga K, Kakita A, Takahashi H, Bujo H, Saito Y, Nishizawa M. Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30: 28-32.
46. Unoki-Kubota H, Yamagishi S, Takeuchi M, Bujo H, Saito Y. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation end product (AGE) formation ameliorates insulin resistance in obese, type 2 diabetic mice. *Protein Pept Lett*. 2010 ; 17: 1177-81.
47. Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Ohama T,

- Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 891-900.
48. Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Tochino Y, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Molecular mechanisms of ezetimibe-induced attenuation of postprandial hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 914-24.
49. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb*. 2010 ;17: 436-51.
50. Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Tochino Y, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Fenofibrate reduces postprandial hypertriglyceridemia in CD36 knockout mice. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 610-8.
51. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, Sougawa N, Ohyama R, Sawa Y, Matsuyama A. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 568-77.
52. Yamamoto T, Watanabe K, Inoue N, Nakagawa Y, Ishigaki N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Yahagi N, Gotoda T, Yamada N, Shimano H. Protein kinase C β mediates hepatic induction of sterol-regulatory element binding protein-1c by insulin. *J Lipid Res*. 2010; 51: 1859-70.
53. Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K, Hayashi T. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*. 2010; 53: 2256-63.
54. Ina K, Hayashi T, Nomura H, Ishitsuka A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 May 31. [Epub ahead of print]
55. Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of endothelial senescence by the regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 ;10: 115-30.
56. Arai H, Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome --sub-analysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 1096-107.
57. Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H. C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2010 ; 17: 219-28.
58. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J; the Hokuriku FH Study Group. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*. 2010 Nov 13. [Epub ahead of print]
59. Nozue T, Higashikata T, Inazu A, Kawashiri MA, Nohara A, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Identification of a novel missense mutation in the sterol 27-hydroxylase gene in two Japanese patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Intern Med*. 2010; 49: 1127-31.
60. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J, Mabuchi H. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 166-72.
61. 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*. 2010; 17: 667-74.
62. Kang JH, Tachibana Y, Kamata W, Mahara A, Harada-Shiba M, Yamaoka T. Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine (PEI)-pullulan carrier. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18: 3946-50.
63. Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okamura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T. A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17: 131-40.
64. 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. *Clin Chem*. 2010; 56: 478-81.
65. Danno H, Ishii KA, Nakagawa Y, Mikami M, Yamamoto T, Yabe S, Furusawa M, Kumadaki S, Watanabe K, Shimizu H, Matsuzaka T,

- Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. The liver-enriched transcription factor CREBH is nutritionally regulated and activated by fatty acids and PPARalpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391: 1222-7.
66. 鈴木浩明, 高橋昭光, 矢藤繁, 小林和人, 古田淳一, 島野仁, 山田信博: 乳児期に著明な高コレステロール血症と黄色腫を発症し、胆汁酸吸着レジンが著効した1症例. *Progress in Medicine* 30: 556-62, 2010
67. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. 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 (JDACS). *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:380-7.
68. Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Takase S, Nishi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Ohashi K, Iizuka Y, Yagyu H, Gotoda T, Nagai R, Shimano H, Yamada N, Kadowaki T, Ishibashi S, Osuga J. Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;387:511-5.
69. Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, Yahagi N, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Urayama O, Yamada N, Shimano H. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;385:492-6.
70. 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: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:2024-35.
71. 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.* 2009; 32:959-65.
72. Watanabe K, Okamoto F, Yokoo T, Iida KT, Suzuki H, Shimano H, Oshika T, Yamada N, Toyoshima H. SPARC is a major secretory gene expressed and involved in the development of proliferative diabetic retinopathy. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:69-76.
73. Iwasaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Ishikawa M, Kato T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Nuclear SREBP-1a causes loss of pancreatic beta-cells and impaired insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;378:545-50.
74. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:585-92.
75. Mano-Otagiri A, Iwasaki-Sekino A, Nemoto T, Ohata H, Shuto Y, Nakabayashi H, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T. Genetic suppression of ghrelin receptors activates brown adipocyte function and decreases fat storage in rats. *Regul Pept.* 2010; 160: 81-90.
76. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2009 Oct 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19851340.
77. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 2009 Oct;206(2):535-9.
78. Hossain MA, Tsujita M, Akita N, Kobayashi F, Yokoyama S. Cholesterol homeostasis in ABCA1/LCAT double-deficient mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(12):1197-205.
79. Nishida T, Ito J, Nagayasu Y, Yokoyama S. FGF-1-induced reactions for biogenesis of apoE-HDL are mediated by src in rat astrocytes. *J Biochem.* 2009;146(6):881-6.
80. Arakawa R, Tsujita M, Iwamoto N, Ito-Ohsumi C, Lu R, Wu CA, Shimizu K, Aotsuka T, Kanazawa H, Abe-Dohmae S, Yokoyama S. Pharmacological inhibition of ABCA1 degradation increases HDL biogenesis and exhibits antiatherogenesis. *J Lipid Res.* 2009;50(11):2299-305.
81. Lu R, Ito J, Iwamoto N, Nishimaki-Mogami T, Yokoyama S. FGF-1 induces expression of LXRalpha and production of 25-hydroxycholesterol to upregulate the apoE gene in rat astrocytes. *J Lipid Res.*

- 2009 ;50(6):1156-64.
82. Ogata M, Tsujita M, Hossain MA, Akita N, Gonzalez FJ, Staels B, Suzuki S, Fukutomi T, Kimura G, Yokoyama S. On the mechanism for PPAR agonists to enhance ABCA1 gene expression. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):413-9.
83. Teramoto T, Ohashi Y, Nakaya N, Yokoyama S, Mizuno K, Nakamura H; MEGA Study Group. Practical risk prediction tools for coronary heart disease in mild to moderate hypercholesterolemia in Japan: originated from the MEGA study data. *Circ J*. 2009;72:1569-75.
84. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Shirai K. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):621-6.
85. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Shirai K. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):539-45.
86. Sasaki H, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. Protective effects of efonidipine, a T- and L-type calcium channel blocker, on renal function and arterial stiffness in type 2 diabetic patients with hypertension and nephropathy. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):568-75.
87. Nakamura K, Iizuka T, Takahashi M, Shimizu K, Mikamo H, Nakagami T, Suzuki M, Hirano K, Sugiyama Y, Tomaru T, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Association between cardio-ankle vascular index and serum cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Aug;16(4):371-9.
88. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Clinical significance of serum 7-ketocholesterol concentrations in the progression of coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(4):363-70.
89. Ohira M, Miyashita Y, Murano T, Watanabe F, Shirai K. Metformin promotes induction of lipoprotein lipase in skeletal muscle through activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Metabolism*. 2009;58(10):1408-14.
90. Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y, Shirai K. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009;58(5):708-13.
91. Sekiya M, Osga J, Nagashima S, Ohshiro T, Igarashi M, Okazaki H, Takahashi M, Tazoe F, Wada T, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Nishi M, Takase S, Yahagi N, Yagyu H, Ohashi K, Nagai R, Kadowaki T, Furukawa Y, Ishibashi S. Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis. *Cell Metab*. 2009;10(3):219-28.
92. Tokuyama K, Nagasaka S, Mori S, Takahashi N, Kusaka I, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Ishibashi S. Hepatic insulin sensitivity assessed by integrated model of hepatic and peripheral glucose regulation. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(8):487-92.
93. Nakayama K, Bayasgalan T, Yamanaka K, Kumada M, Gotoh T, Utsumi N, Yanagisawa Y, Okayama M, Kajii E, Ishibashi S, Iwamoto S; Jichi Community Genetics Team (JCOG). Large scale replication analysis of loci associated with lipid concentrations in a Japanese population. *J Med Genet*. 2009;46(6):370-4.
94. Sun L, Ishida T, Yasuda T, Kojima Y, Honjo T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Ishibashi S, Hirata K, Hayashi Y. RAGE mediates oxidized LDL-induced pro-inflammatory effects and atherosclerosis in non-diabetic LDLreceptor-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2): 371-81.
95. Matsuo M, Ebinuma H, Fukamachi I, Jiang M, Bujo H, Saito Y. Development of an immunoassay for the quantification of soluble LR11, a circulating marker of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2009 ;55(10):1801-8.
96. Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, Miyazaki A, Fukamachi I, Bujo H, Saito Y. Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2009 ;204(2):595-600.
97. Yamashita S, Kawase R, Nakaoka H, Nakatani K, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Sandoval JC, Masuda D, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M. Differential reactivities of four homogeneous assays for LDL-cholesterol in serum to intermediate-density lipoproteins and small dense LDL: comparisons with the Friedewald equation. *Clin Chim Acta*. 2009;410(1-2):31-8.
98. Koseki M, Matsuyama A, Nakatani K, Inagaki M, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Sandoval JC, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Matsuura F, Nishida M, Ishigami M, Hirano K, Sakane N, Kumon Y, Suehiro T, Nakamura T, Shimomura I, Yamashita S. Impaired insulin secretion in four Tangier disease patients with ABCA1 mutations. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(3):292-6.
99. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Sandoval JC, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Yamashita S. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia

- in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 2009 ;39(8):689-98.
100. Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug? *Atherosclerosis.* 2009;207(1):16-23.
101. Sato I, Ishikawa Y, Ishimoto A, Katsura S, Toyokawa A, Hayashi F, Kawano S, Fujioka Y, Yamashita S, Kumagai S. Significance of measuring serum concentrations of remnant lipoproteins and apolipoprotein B-48 in fasting period. *J Atheroscler Thromb.* 2009 ;16(1):12-20.
102. Adachi H, Fujiwara Y, Kondo T, Nishikawa T, Ogawa R, Matsumura T, Ishii N, Nagai R, Miyata K, Tabata M, Motoshima H, Furukawa N, Tsuruzoe K, Kawashima J, Takeya M, Yamashita S, Koh GY, Nagy A, Suda T, Oike Y, Araki E. Angptl 4 deficiency improves lipid metabolism, suppresses foam cell formation and protects against atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(4):806-11.
103. Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Yu ZY, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. *Life Sci.* 2009;85(7-8):316-21.
104. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM Group. 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.* 2009;32(7):1221-3.
105. Super Science High School Consortium. Japanese map of the earwax gene frequency: a nationwide collaborative study by Super Science High School Consortium. *J Hum Genet.* 2009 ;54(9):499-503.
106. Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. The ratio of high-molecular weight adiponectin and total adiponectin differs in preterm and term infants. *Pediatr Res.* 2009;65(5):580-3.
107. Ohshiro T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):698-701.
108. Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M. Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):388-94.
- 109 Koike T, Kitajima S, Yu Y, Li Y, Nishijima K, Liu E, Sun H, Waqar AB, Shibata N, Inoue T, Wang Y, Zhang B, Kobayashi J, Morimoto M, Saku K, Watanabe T, Fan J. Expression of human apoAII in transgenic rabbits leads to dyslipidemia: a new model for combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 ;29(12):2047-53.
110. Oka R, Kobayashi J, Miura K, Nagasawa S, Moriuchi T, Hifumi S, Miyamoto S, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Takeda Y, Mabuchi H, Yagi K, Yamagishi M. Difference between fasting and nonfasting triglyceridemia: the influence of waist circumference. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):633-40.
111. Nohara A, Kobayashi J, Mabuchi H. Retinoid X receptor heterodimer variants and cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(4):303-18.
112. Tsuchida M, Kawashiri MA, Tada H, Takata M, Nohara A, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Marked aortic valve stenosis progression after receiving long-term aggressive cholesterol-lowering therapy using low-density lipoprotein apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Circ J.* 2009;73(5):963-6.
113. Miyazaki O, Fukamachi I, Mori A, Hashimoto H, Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H, Kobayashi J. Formation of prebeta1-HDL during lipolysis of triglyceride-rich lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(1):55-9.
- 114 Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, Moriuchi T, Mabuchi H, Yamagishi M, Takeda Y, Hifumi S, Inazu A, Nohara A, Kawashiri MA, Kobayashi J. Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):100-5.
115. Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Mori M, Tsuchida M, Takata M, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Yachie A, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel method for determining functional LDL receptor activity in familial hypercholesterolemia: application of the CD3/CD28 assay in lymphocytes. *Clin Chim Acta.* 2009;400(1-2):42-7.
116. Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Tada H, Tsuchida M, Kaneko Y, Nozue T, Nohara A, Okada T, Kobayashi J, Michishita I, Mabuchi H, Yamagishi M. Apolipoprotein B gene mutations and fatty liver in Japanese hypobetalipoproteinemia. *Clin Chim Acta.* 2009;399(1-2):64-8.
117. Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T. In vivo siRNA delivery with dendritic poly(L-lysine) for the treatment of hypercholesterolemia. *Mol Biosyst.* 2009;5(11):1306-10.
118. Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K,

- Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K. Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol Ther*. 2009;17(7):1180-6.
119. 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*. 2009;4(9):1432-40.
120. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Totsuka 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. *Ann Epidemiol*. 2009;19(8):590-1.
121. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 ;32(9):1737-42.
122. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama S, Sone H. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology*. 2009;20(3):464-5.
123. 庄子真樹, 仲川清隆, 浅井明, 及川 眞一, 宮澤陽夫. ヒト血中の脂質グリケーション後期産物の LC-MS/MS 分析. *脂質生化学研究* 2009; (51): 36-38.
124. 中田和宏, 伊勢雄也, 菅谷量俊, 小坂好男, 片山志郎, 及川 眞一, 野澤(石井)玲子, 竹内幸一. スタチン系薬剤の情報提供が服薬コンプライアンスに与える影響の検討 薬局薬剤師による横紋筋融解症に関する情報提供について *医療薬学* 2009; 35(8): 542-550
125. 石垣泰, 及川 眞一, 片桐秀樹, 岡芳知. Lp(a)アイソフォームの糖尿病性腎症発症に及ぼす影響. *Therapeutic Research* 2009; 30(9): 1435-1436.
126. 斉藤香雄, 湯川進, 飯野靖彦, 木村健二郎, 杉山敏, 西沢良記, 平野勉, 武曾恵理, 宗正敏, 頼岡徳在, 酒井聡一, 小椋陽介, 服部元史, 及川 眞一, 山崎力. 高脂血症を合併した 2 型糖尿病性腎症における HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンの腎保護効果を検討する多施設共同研究 (MIDN Study) 最終報告. *Therapeutic Research*. 2009; 30(9): 1439-1441.
127. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence and adult mortality. *Epidemiology*. 2009;20(3):463-4.
128. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med*. 2008;25(12):1426-32.
129. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study 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*. 2009;24(4):1212-9.
130. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, Kato T, Kumadaki S, Inoue N, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Yamada N, Shimano H. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res*. 2008;49:2524-34.
131. Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, Baba M, Kishikawa H, Nakamura J, Oikawa S, Yamada N, Yasuda H, Shigeta Y; ADCT Study Group. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med*. 2008;25:818-25.
132. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(3):116-21.
133. Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, Okazaki H, Tamura Y, Igarashi M, Takase S, Harada K, Okazaki S, Iizuka Y, Ohashi K, Yagyu H, Okazaki M, Gotoda T, Nagai R, Kadowaki T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. 2008 ;49(8):1829-38.
134. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, YatohS, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes*. 2008; 57:2382-92.
135. Inoue N, Yahagi N, Yamamoto T, Ishikawa M, Watanabe K, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Hasty AH, Toyoshima H, Yamada N, Shimano H. Cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, is involved in adipocyte differentiation and hypertrophy, linking to obesity, and insulin resistance. *J Biol Chem*. 2008;283(30):21220-

- 9.
136. Takekoshi K, Isobe K, Suzuki H, Nissato S, Kawakami Y, Kawai K, Yamada N. R46Q mutation in the succinate dehydrogenase B gene (SDHB) in a Japanese family with both abdominal and thoracic paraganglioma following metastasis. *Endocr J*. 2008;55(2):299-303.
137. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse Elov1-6 promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;368(2):261-6.
138. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. *Regul Pept*. 2008 29;151(1-3):164-9.
139. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008;200(1):135-40.
140. Itakura H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K; J-LIT Study Group. Relationship between coronary events and serum cholesterol during 10 years of low-dose simvastatin therapy: long-term efficacy and safety in Japanese patients with hypercholesterolemia in the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Extension 10 Study, a prospective large-scale observational cohort study. *Circ J*. 2008; 72(8):1218-24.
141. Ibusuki D, Nakagawa K, Asai A, Oikawa S, Masuda Y, Suzuki T, Miyazawa T. Preparation of pure lipid hydroperoxides. *J Lipid Res*. 2008;49(12):2668-77.
142. Tanimura K, Nakajima Y, Nagao M, Ishizaki A, Kano T, Harada T, Okajima F, Sudo M, Tamura H, Ishii S, Sugihara H, Yamashita S, Asai A, Oikawa S. Association of serum apolipoprotein B48 level with the presence of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(3):338-44.
143. Hotta K, Nakamura M, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y. INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53(9):857-62.
144. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y, Sasaki J, Oikawa S, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke*. 2008;39(7):2052-8.
145. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53(6):546-53.
146. Nishimaki-Mogami T, Tamehiro N, Sato Y, Okuhira K, Sai K, Kagechika H, Shudo K, Abe-Dohmae S, Yokoyama S, Ohno Y, Inoue K, Sawada J. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell lines. *Biochem Pharmacol*. 2008;76(8):1006-13.
147. Lu R, Arakawa R, Ito-Osumi C, Iwamoto N, Yokoyama S. ApoA-I facilitates ABCA1 recycle/accumulation to cell surface by inhibiting its intracellular degradation and increases HDL generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10):1820-4.
148. Iwamoto N, Abe-Dohmae S, Lu R, Yokoyama S. Involvement of protein kinase D in phosphorylation and increase of DNA binding of activator protein 2 alpha to downregulate ATP-binding cassette transporter A1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Dec;28(12):2282-7.
149. Hossain MA, Tsujita M, Gonzalez FJ, Yokoyama S. Effects of fibrate drugs on expression of ABCA1 and HDL biogenesis in hepatocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 51(3):258-66.
150. Hu W, Abe-Dohmae S, Tsujita M, Iwamoto N, Ogikubo O, Otsuka T, Kumon Y, Yokoyama S. Biogenesis of HDL by SAA is dependent on ABCA1 in the liver in vivo. *J Lipid Res*. 2008 Feb;49(2):386-93.
151. Murano T, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. A case of obstructive jaundice with severe hypercholesterolemia probably due to lipoprotein-Y. *J Atheroscler Thromb*. 2008; 15(5):276-80.
152. Saiki A, Koide N, Watanabe F, Murano T, Miyashita Y, Shirai K. Suppression of lipoprotein lipase expression in 3T3-L1 cells by inhibition of adipogenic differentiation through activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism*. 2008 Aug;57(8):1093-100.

153. Oyama T, Saiki A, Endoh K, Ban N, Nagayama D, Ohhira M, Koide N, Miyashita Y, Shirai K. Effect of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, on serum lipoprotein lipase mass levels and common carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus treated by sulfonylurea. *J Atheroscler Thromb*. 2008 Jun;15(3):154-9.
154. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Effect of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(3):138-45.
155. Endo K, Oyama T, Saiki A, Ban N, Ohira M, Koide N, Murano T, Watanabe H, Nishii M, Miura M, Sekine K, Miyashita Y, Shirai K. Determination of serum 7-ketocholesterol concentrations and their relationships with coronary multiple risks in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Apr;80(1):63-8.
156. Yokosuka K, Kawashima T, Okada N, Wakabayashi T, Kawashima S, Kuroda T, Nishi Y, Tanabe M, Gotoh T, Shirai K, Matsuzawa Y. Impaired consciousness caused by a metastatic adrenal tumor of pulmonary adenocarcinoma. *Intern Med*. 2008;47(2):109-12.
157. Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Sekiya M, Tajima M, Takase S, Takanashi M, Ohta K, Tamura Y, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Amemiya-Kudo M, Nakagawa Y, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages. *J Biol Chem*. 2008;283(48):33357-64.
158. Tazoe F, Yagyu H, Okazaki H, Igarashi M, Eto K, Nagashima S, Inaba T, Shimano H, Osuga J, Ishibashi S. Induction of ABCA1 by overexpression of hormone-sensitive lipase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Nov 7;376(1):111-5.
159. Inaba T, Yagyu H, Itabashi N, Tazoe F, Fujita N, Nagashima S, Okada K, Okazaki M, Furukawa Y, Ishibashi S. Cholesterol reduction and atherosclerosis inhibition by bezafibrate in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Hypertens Res*. 2008 May;31(5):999-1005.
160. Kusaka I, Nagasaka S, Horie H, Ishibashi S. Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? *Diabetes Obes Metab*. 2008 Nov;10(11):1039-46.
161. Kawano M, Nagasaka S, Yagyu H, Ishibashi S. Pitavastatin decreases plasma prebeta1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2008 Feb;15(1):41-6.
162. Kuramochi D, Unoki H, Bujo H, Kubota Y, Jiang M, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Matrix metalloproteinase 2 improves the transplanted adipocyte survival in mice. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(10):752-9.
163. Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang M, Nakayama T, Saito Y. Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(10):1213-21.
164. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008; 201(2): 345-52.
165. Yamashita S, Bujo H, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(6):292-303.
166. Jiang M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schneider WJ, Saito Y. Ang II-stimulated migration of vascular smooth muscle cells is dependent on LR11 in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2733-46.
167. Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(6): 902-11.
168. Kaneko K, Yagui K, Tanaka A, Yoshihara K, Ishikawa K, Takahashi K, Bujo H, Sakurai K, Saito Y. Aquaporin 1 is required for hypoxia-inducible angiogenesis in human retinal vascular endothelial cells. *Microvasc Res*. 2008; 75(3):297-301.
169. Kubota Y, Unoki H, Bujo H, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF-alpha expressions in visceral fat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;368(1):81-7.
170. Masuda D, Hirano K, Oku H, Sandoval JC, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Yamashita Y, Takada M, Tsubakio-Yamamoto K, Tochino Y, Koseki M, Matsuura F, Nishida M, Kawamoto T, Ishigami M, Hori M, Shimomura I, Yamashita S. Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CD36 deficiency. *J Lipid Res*. 2009; 50(5):999-1011.
171. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S,