

- of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 77: 934-943, 2013.
62. Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M; Justification For Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of long-term intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness--Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) extension study. *Circ J* 77: 1526-1533, 2013.
 63. Nishizaki Y, Yamagami S, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, Yamashita H, Yokoyama T, Uehara Y, Daida H. Japanese features of native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci: case reports and a literature review. *Intern Med* 52: 567-572, 2013.
 64. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *CardiovascDiabetol* 12: 38-46, 2013.
 65. Daida H, Iwase T, Yagi S, Ando H, Nakajima H. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe. *Circ J* 77: 1518-1525, 2013.
 66. Yamazaki T, Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yokoi H, Yoshida M; Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Intensive lipid-lowering therapy for slowing progression as well as inducing regression of atherosclerosis in Japanese patients: subanalysis of the JART study. *Int Heart J* 54: 33-39, 2013.
 67. Kawashiri MA, Yamagishi M, Sakamoto T, Takayama T, Hiro T, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Impact of Intensive Lipid Lowering on Lipid Profiles Over Time and Tolerability in Stable Coronary Artery Disease: Insights From a Subanalysis of the Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS). *Cardiovasc Ther* 31: 335-343, 2013.
 68. Sugihara M, Odagiri F, Suzuki T, Murayama T, Nakazato Y, Unuma K, Yoshida K, Daida H, Sakurai T, Morimoto S, Kurebayashi N. Usefulness of running wheel for detection of congestive heart failure in dilated cardiomyopathy mouse model. *PLoS One* 8(1):e55514, 2013.
 69. Nishizaki Y, Daida H. Red blood cell distribution width for heart failure. *Intern Med* 52(3):417, 2013.
 70. Nishitani M, Shimada K, Masaki M, Sunayama S, Kume A, Fukao K, Sai E, Onishi T, Shioya M, Sato H, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Effect of cardiac rehabilitation on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 61:216-221, 2013.
 71. Fukushima Y, Daida H, Morimoto T, Kasai T, Miyauchi K, Yamagishi S, Takeuchi M, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the

- JAPAN-ACS sub-study. *CardiovascDiabetol* 12:5, 2013.
72. Ogita M, Miyauchi K, Morimoto T, Daida H, Kimura T, Hiro T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome—subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 226:275-280, 2013.
73. Matsumori R, Miyazaki T, Shimada K, Kume A, Kitamura Y, Oshida K, Yanagisawa N, Kiyanagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Mokuno H, Daida H. High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocytes correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 99:12-18, 2013.
74. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 415:191-194, 2013.
75. Kasai T, Miyauchi K, Yanagisawa N, Kajimoto K, Kubota N, Ogita M, Tsuboi S, Amano A, Daida H. Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease. *Heart*. 99:22-29, 2013.
76. Sumi S, Origasa H, Houkin K, Terayama Y, Uchiyama S, Daida H, Shigematsu H, Goto S, Tanaka K, Miyamoto S, Minematsu K, Matsumoto M, Okada Y, Sato M, Suzuki N. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. *Int J Stroke* 8:251-257, 2013. Dohi T, Kasai T, Miyauchi K, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 60: 438-442, 2012 (学会発表)
1. 第43回 動脈硬化学会総会・学術集会. 札幌
- Ohmura H, Fukushima Y, Daida H, et al. The effects of pitavastatin on plasma levels of apolipoprotein C-III in subjects with lower levels of HDL-C.
 - Fukushima Y, Ohmura H, Daida, et al. The effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidemia and endothelial function in patients with type IIb hyperlipidemia.
 - Matsumori R, Daida H, Shimano H, et al. PEGylated and quaternized polyamine nanogel a novel bile salt sequestering agent, ameliorates dyslipidemia through reduction of VLDL and LDL cholesterol.
 - Miyazaki T, Aikawa M, Daida H, et al. Molecular imaging identify subclinical inflamed atherosclerotic plaque.
2. The 84th Scientific Sessions 2011, American Heart Association, Orlando, USA
- Matsumori R, Shimano H, Daida H, et al. PEGylated Quaternized Polyamine Nanogel Prevents Development of Atherosclerosis in Mice through Novel Mechanism of Raising HDL.
 - Sai E, Shimada K, Daida H, et al. Multiple Biomarker Panels for Risk Assessment of Cardiocerebrovascular Events and Mortality after Elective Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stent.
 - Hirose K, Iwabuchi K, Daida H, et al. M1, but Not M2 Macrophages, Characteristically Respond to Oxidized Low-Density Lipoprotein: Transcriptional Analysis in Human Polarized Macrophages.

- Tsuboi S, Miyauchi K, Daida H, et al. Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Mortality in Diabetic Patients after Percutaneous Coronary Intervention.
- Ogita M, Miyauchi K, Daida H, et al. Decreased Circulating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Plaque Regression in Patients with Acute Coronary Syndrome.
- Sonomi Maruyama, Noriyuki Ouchi, Daida H, et al. A Fat-Derived Factor Omentin Functions as a Modulator of Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization.
- 代田浩之. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する 一次予防高リスク患者におけるプラバスタチン投与下でのLDLコレステロール値と心血管疾患との関係 APPROACH-J Study 主解析結果. 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集 44回: 128, 2012
- 内藤 亮, 宮内克己, 葛西隆敏ほか. 急性冠症候群患者のスタチンとエゼチミブ併用でのプラーク退縮効果: 吸収・合成マーカーの意義. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 447, 2012
- 坪井秀太, 宮内克己, 荻田 学ほか. PCI後糖尿病患者の長期転帰における基準血圧値の影響 (Impact of baseline blood pressure on long-term outcomes in diabetic patients after PCI). 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 445, 2012
- 蔡 榮龍, 島田和典, 宮内克己ほか. 待機的冠動脈形成術後患者におけるシスタチンC測定の臨床的有用性. 日本心臓病学会 7巻Suppl.I: 431, 2012
- 吉原琢磨, 島田和典, 蔡 榮龍ほか. イルベサルタンの降圧効果および腎保護作用における検討. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 423, 2012
- 市川良子, 大門雅夫, 川田貴之ほか. 2型糖尿病患者における内臓脂肪が左室拡張能に与える影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 373, 2012
- 松永江律子, 木下良子, 比企 誠ほか. 2型糖尿病患者の冠動脈疾患の診断におけるMDCT検査の有用性: 糖尿病患者においての無症候性冠動脈病変の捉え方. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 350, 2012
- 内藤 亮, 宮内克己, 荻田 学ほか. 長期臨床転帰における急性冠動脈症候群を有する非糖尿病患者の急性高血糖とHbA1cの影響 (Impact of acute hyperglycemia and HbA1c in non-diabetic patients with acute coronary syndrome on long-term clinical outcomes). 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 332, 2012
- 宮崎哲朗, 島田和典, 鬼柳 尚ほか. 非糖尿病本態性高血圧患者におけるカンデサルタンのグルコース・インスリン分泌に対する影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 300, 2012
- 西谷美帆, 島田和典, 砂山 聡ほか. 高齢冠動脈バイパス術後患者における糖尿病の影響: 心臓リハビリテーション前後の運動耐容能・筋力・筋肉量の比較. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 281, 2012
- 西崎祐史, 島田和典, 谷 樹昌ほか. 都市部在住者の血中脂肪酸濃度および脂肪酸バランスと冠動脈疾患および急性冠症候群との関連: 多施設共同横断研究の結果から. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 273, 2012
- 宮内克己, 代田浩之. 日本人冠動脈疾患予防における脂質管理目標: 二次予防における脂質管理. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I:184, 2012

- 冠動脈疾患の2次予防：残された課題. 日本成人病（生活習慣病）学会誌 38巻: 48, 2012
 - Kawata T. Prognostic Value of Coronary Flow Reserve on Long-Term Outcome in Asymptomatic Diabetic Patients without Overt Cardiovascular Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Maruyama S. A Fat-derived Secreted Factor Omentin Promotes Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Matsumori R. PEGylated-quaternized-polyamine Nanogel, a Novel Bile Acid Sequestrant, Ameliorates Dyslipidemia and Reduces Atherosclerosis in Low-density Lipoprotein Receptor-Deficient and Apo- lipoprotein E-Deficient Mice. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Ogita M. Increased Circulating Soluble LR11 in Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Ogita M. Association between Circulating Adiponectin and Lipid Plaque Regression using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Stable Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Fukushima Y, Ohmura H. Plasma Levels of Myeloperoxidase are Possible Biomarker of Coronary Plaque Vulnerability and Possible Predictor of Responsibility to Lipid-Lowering Therapy. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 - Kawaguchi Y. Impact of Admission Glycosylated Hemoglobin on Long-term Mortality in Nondiabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- 平成24年度**
1. 代田浩之. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する 一次予防高リスク患者におけるプラバスタチン投与下でのLDLコレステロール値と心血管疾患との関係 APPROACH-J Study 主解析結果. 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集 44回: 128, 2012
 2. 内藤 亮, 宮内克己, 葛西隆敏ほか. 急性冠症候群患者のスタチンとエゼチミブ併用でのプラーク退縮効果：吸収・合成マーカーの意義. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 447, 2012
 3. 坪井秀太, 宮内克己, 荻田 学ほか. PCI後糖尿病患者の長期転帰における基準血圧値の影響（Impact of baseline blood pressure on long-term outcomes in diabetic patients after PCI）. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 445, 2012
 4. 蔡 榮龍, 島田和典, 宮内克己ほか. 待機的冠動脈形成術後患者におけるシスタチンC測定の臨床的有用性. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 431, 2012
 5. 吉原琢磨, 島田和典, 蔡 榮龍ほか. イルベサルタンの降圧効果および腎保護作用における検討. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 423, 2012
 6. 市川良子, 大門雅夫, 川田貴之ほか. 2型糖尿病患者における内臓脂肪が左室拡張能に与える影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 373, 2012
 7. 松永江律子, 木下良子, 比企 誠ほか. 2型糖尿病患者の冠動脈疾患の診断におけるMDCT検査

- の有用性：糖尿病患者におけるの無症候性冠動脈病変の捉え方. 日本心臓病学会誌 7巻 Suppl.I: 350, 2012
8. 内藤 亮, 宮内克己, 荻田 学ほか. 長期臨床転帰における急性冠動脈症候群を有する非糖尿病患者の急性高血糖とHbA1cの影響 (Impact of acute hyperglycemia and HbA1c in non-diabetic patients with acute coronary syndrome on long-term clinical outcomes). 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 332, 2012
 9. 宮崎哲朗, 島田和典, 鬼柳 尚ほか. 非糖尿病本態性高血圧患者におけるカンデサルタンのグルコース・インスリン分泌に対する影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 300, 2012
 10. 西谷美帆, 島田和典, 砂山 聡ほか. 高齢冠動脈バイパス術後患者における糖尿病の影響：心臓リハビリテーション前後の運動耐容能・筋力・筋肉量の比較. 日本心臓病学会誌 7巻 Suppl.I: 281, 2012
 11. 西崎祐史, 島田和典, 谷 樹昌ほか. 都市部在住者の血中脂肪酸濃度および脂肪酸バランスと冠動脈疾患および急性冠症候群との関連：多施設共同横断研究の結果から. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 273, 2012
 12. 宮内克己, 代田浩之. 日本人冠動脈疾患予防における脂質管理目標：二次予防における脂質管理. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I:184, 2012
 13. 冠動脈疾患の2次予防：残された課題. 日本成人病（生活習慣病）学会誌 38巻: 48, 2012
 14. Kawata T. Prognostic Value of Coronary Flow Reserve on Long-Term Outcome in Asymptomatic Diabetic Patients without Overt Cardiovascular Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 15. Maruyama S. A Fat-derived Secreted Factor Omentin Promotes Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 16. Matsumori R. PEGylated-quaternized-poly-amine Nanogel, a Novel Bile Acid Sequestrant, Ameliorates Dyslipidemia and Reduces Atherosclerosis in Low-density Lipoprotein Receptor-Deficient and Apo- lipoprotein E-Deficient Mice. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 17. Ogita M. Increased Circulating Soluble LR11 in Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 18. Ogita M. Association between Circulating Adiponectin and Lipid Plaque Regression using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Stable Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 19. Fukushima Y, Ohmura H. Plasma Levels of Myeloperoxidase are Possible Biomarker of Coronary Plaque Vulnerability and Possible Predictor of Responsibility to Lipid-Lowering Therapy. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 20. Kawaguchi Y. Impact of Admission Glycosylated Hemoglobin on Long-term Mortality in Nondiabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 21. Miyazaki T. Increased Adiponectin Levels in Coronary Circulation are Associated with

- Myocardial Injury, Inflammation and Restenosis in Patients with Percutaneous Catheter Intervention. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
22. Dohi T. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 23. Miyauchi K. Effect of Aldosterone on Coronary Plaque Volume in Hypertensive Patients with Stable Coronary Artery Disease ALPS-J Subanalysis. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 24. Tamura H. Correlation between Circulating Serum MCP-1 and Plaque Progression in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 25. Sai E, Shimada K, et al. Association between Myocardial Triglyceride Content and Cardiac Function in Healthy Subjects and Endurance Athletes: Assessed by 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 126: A14142, 2012
 26. Katoh Y, Nagamine S, Wada T, et al. Association of Plasma Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio with Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy -TTC). *Circulation* 126: A18475, 2012
 27. Daimon M, Kawata T, Miyazaki S, et al. Natriuretic Peptide Level in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 126: A9451, 2012
 28. Ogita M, Miyauchi K, Naito R, et al. Synergic Impact of C-reactive Protein and High-density Lipoprotein Cholesterol on Long-term Clinical Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Treated With Statin. *Circulation* 126: A9451, 2012
 29. Ohmura H, Fukushima Y, Daida H, et al. Plasma levels of myeloperoxidase are possible biomarker of coronary plaque vulnerability and predictor of responsibility to lipid-lowering therapy. 80th European Atherosclerosis Society Congress, 2012 Miyazaki T. Increased Adiponectin Levels in Coronary Circulation are Associated with Myocardial Injury, Inflammation and Restenosis in Patients with Percutaneous Catheter Intervention. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 30. Dohi T. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 31. Miyauchi K. Effect of Aldosterone on Coronary Plaque Volume in Hypertensive Patients with Stable Coronary Artery Disease ALPS-J Subanalysis. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
 32. Tamura H. Correlation between Circulating Serum MCP-1 and Plaque Progression in

Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012

33. Sai E, Shimada K, et al. Association between Myocardial Triglyceride Content and Cardiac Function in Healthy Subjects and Endurance Athletes: Assessed by 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 126: A14142, 2012
34. Katoh Y, Nagamine S, Wada T, et al. Association of Plasma Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio with Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy -TTC). *Circulation* 126: A18475, 2012
35. Daimon M, Kawata T, Miyazaki S, et al. Determinant Factors of Elevated Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 126: A9451, 2012
36. Ogita M, Miyauchi K, Naito R, et al. Synergic Impact of C-reactive Protein and High-density Lipoprotein Cholesterol on Long-term Clinical Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Treated With Statin. *Circulation* 126: A9451, 2012
37. Ohmura H, Fukushima Y, Daida H, et al. Plasma levels of myeloperoxidase are possible biomarker of coronary plaque vulnerability and predictor of responsibility to lipid-lowering therapy. 80th European Atherosclerosis Society Congress, 2012

平成25年度

1. 110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Panel discussion: Development of a social system for the best medical quality and security: 4. Investigation of cause of death in cardiovascular disease--current status and problems]. Daida H,

Suzuki H. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2013 Sep 10;102(9):2341-6.

2. 森永弘章(順天堂大学循環器内科), 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 岡崎真也, 代田浩之. CHADS2 スコアは糖尿病合併重症冠動脈疾患の死亡・脳卒中の予測因子となりうる. *脈管学* 53 : S135(2013.09)
3. 松本紘毅(順天堂大学医学部), 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 岡崎真也, 代田浩之. 末梢動脈疾患を合併する冠インターベンション施行患者の長期予後とその臨床的特徴と予後. *脈管学* 53 : S121-S122(2013.09)
4. 石橋陽介, 関田学, 住吉正孝, 小松さやか, 小松かおる, 林英守, 戸叶隆司, 中里祐二, 代田浩之. 内因性房室伝導障害と迷走神経の過緊張による発作性房室ブロックの比較検討. *心電図* 33 : S-4-193(2013.09)
5. 山下晴世, 森永弘章, 瀬底正宏, 西崎祐史, 藤本進一郎, 山上伸一郎, 代田浩之. 虚血の判定に冠血流予備量比が有効で、虚血の解除により心拍依存性左脚ブロックが消失した一例. *日本心臓病学会誌* 8 : Suppl.I 665(2013.09)
6. 西崎祐史, 山上伸一郎, 瀬底正宏, 藤本進一郎, 山下晴世, 代田浩之. トルバプタン追加投与によりフロセミド作用増強効果を認めうっ血の解除に成功した高齢心不全の1例. *日本心臓病学会誌* 8 : Suppl.I 663(2013.09)
7. 森永弘章, 宮内克己, 坪井秀太, 荻田学, 葛西隆敏, 小西宏和, 内藤亮, 田村浩, 岡崎真也, 代田浩之. PCI後の腎機能不全患者の死亡率に対する赤血球細胞分布幅の影響(Impact of Red Cell Distribution Width On Mortality in Patients with Renal Insufficiency After PCI) *日本心臓病学会誌* 8 : Suppl.I 638(2013.09)
8. 比企優, 宮内克己, 岡崎真也, 田村浩, 荻田学, 華藤芳輝, 坪井秀太, 小西宏和, 内藤亮, 蔵田健, 代田浩之. 若年発症急性冠症候群患者の臨床

- 的・冠動脈造影上の特徴と長期予後。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 616(2013.09)
9. 蔡榮龍, 島田和典, 横山貴之, 宮崎哲朗, 廣瀬邦章, 市川良子, 圓山雅己, 比企誠, 大門雅夫, 代田浩之. 1H-MRS を用いた心筋内中性脂肪測定と拡張能評価項目との検討。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 600(2013.09)
10. 小西宏和, 宮内克己, 内藤亮, 坪井秀太, 荻田学, 葛西隆敏, 田村浩, 岡崎真也, 代田浩之. 左室機能保持された急性心筋梗塞患者における β 遮断薬の長期治療成績。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 590(2013.09)
11. 圓山雅己, 大門雅夫, 市川良子, 宮崎彩記子, 川田貴之, 大村寛敏, 鈴木宏昌, 天野篤, 代田浩之. 新しいタイプの生体弁 Trifecta 本邦における大動脈弁狭窄症患者に対する弁置換術後早期成績。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 541(2013.09)
12. 内藤亮, 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 小西宏和, 葛西隆敏, 岡崎真也, 代田浩之. 診療における小型 EES の安全性と治療効果(The safety and efficacy of small size of EES in clinical practice) 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 526(2013.09)
13. 内藤亮, 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 小西宏和, 葛西隆敏, 岡崎真也, 代田浩之. Sirolimus と paclitaxel 溶出性ステントの長期治療成績の比較(Comparison of long-term clinical outcomes between Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents) 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 526(2013.09)
14. 華藤芳輝, 宮内克己, 岡崎真也, 田村浩, 坪井秀太, 小西宏和, 内藤亮, 蔵田健, 代田浩之. ロータブレードステント後の予後 BMS と SES、PES、EES の再造影所見と長期予後の比較 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 519(2013.09)
15. 吉原琢磨, 島田和典, 深尾宏祐, 代田浩之. 多価不飽和脂肪酸は大動脈瘤の形成を抑制するか大動脈瘤モデルマウスによる検討 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 517(2013.09)
16. 市川良子, 大門雅夫, 川田貴之, 宮崎彩記子, 圓山雅己, 星野祐里子, 牧正彬, 大村寛敏, 鈴木宏昌, 代田浩之. 2 型糖尿病患者(高血圧合併、非合併)と高血圧症患者の心機能の比較検討。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 515(2013.09)
17. 須田翔子, 葛西隆敏, 加藤隆生, 市川良子, 大村貴康, 岩間義孝, 宮崎哲朗, 高木篤俊, 宮内克己, 代田浩之. 左室収縮機能不全を有し急性心不全で入院した症例における睡眠時無呼吸症の頻度と関連因子。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 479(2013.09)
18. 坪井秀太, 宮内克己, 荻田学, 葛西隆敏, 小西宏和, 内藤亮, 田村浩, 岡崎真也, 諏訪哲, 代田浩之. 待機的経皮冠動脈インターベンション(PCI)後の脳卒中の発症率に対する赤血球細胞分布幅の影響(Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Incidence of Stroke After Elective Percutaneous Coronary Intervention). 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 472(2013.09)
19. 横山美帆, 宮内克己, 島田和典, 荻田学, 久米淳美, 深尾宏祐, 蔡榮龍, 吉原琢磨, 大坂裕通, 岡崎真也, 塩谷みき, 小林洋一, 濱寄裕司, 辻田裕昭, 木庭新治, 代田浩之. 急性冠症候群患者の冠動脈プラーク退縮における回復期心臓リハビリテーションの効果。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 460(2013.09)
20. 小西宏和, 岡崎真也, 内藤亮, 荻田学, 坪井秀太, 田村浩, 葛西隆敏, 宮内克己, 代田浩之. PCI 施行した糖尿病患者において CHADS2 score と HAS-BLED score は脳卒中の予測因子となるか。日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 451(2013.09)
21. 大村寛敏, 代田浩之, 綿田裕孝, 三田智也. 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の短期血糖管理に対する有効性と長期の心血管イベントに関する追跡調査(SPIRITS-J 中間報告). 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 362(2013.09)

22. 瀬底正宏, 西崎祐史, 山上伸一郎, 藤本進一郎, 山下晴世, 代田浩之. 難治性甲状腺クリーゼに伴う心不全にトルバプタンが有効であった 1 例. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I339(2013.09)
23. 藤本進一郎, 近藤武, 高村和久, 松永江律子, 木下良子, 高瀬真一, 代田浩之. 冠動脈 CT からみた急性冠症候群における年齢層による責任プラークの特徴の違いについて. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 330(2013.09)
24. 森永弘章, 宮内克己, 坪井秀太, 葛西隆敏, 内藤亮, 小西宏和, 野澤由美, 荻田学, 田村浩, 岡崎真也, 蔵田健, 代田浩之. 冠動脈疾患患者での CHA2DS2-VASc Score の脳梗塞・総死亡に対する予測因子としての有用性. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 328(2013.09)
25. 宮崎哲朗, 比企優, 高木篤俊, 加藤隆生, 須田翔子, 葛西隆敏, 島田和典, 宮内克己, 代田浩之. CCU 患者における血中 DPP-IV 濃度と心不全との関連. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 319(2013.09)
26. 宮崎哲朗, 加藤隆生, 高木篤俊, 須田翔子, 比企優, 葛西隆敏, 島田和典, 宮内克己, 代田浩之. CCU 患者における血中多価不飽和脂肪酸濃度と心不全ならびに院内死亡との関連. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I318(2013.09)
27. 代田浩之.Management and Two-year Long-term Clinical Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome in Japan: The PACIFIC Registry. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 15-17, 2013

G.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（原発性高脂血症に関する調査研究事業）

（総合）研究報告書

「アポ蛋白B-48濃度測定と動脈硬化リスク評価の有効性」

分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科

総合地域医療学寄附講座 教授

研究要旨

食後に小腸から産生されるカイロミクロン(CM)の水解産物であるカイロミクロンレムナント(CM-R)は動脈硬化プラークを形成・進展させることが基礎実験で示されているが、臨床評価は不十分である。我々はCM-Rの動脈硬化リスクの定量的評価を目的として、CM・CM-R1粒子に1個含まれるアポリポ蛋白(アポ)B-48の濃度測定およびその自動測定化に成功した。本研究ではアポB-48濃度測定による動脈硬化リスク状態の定量的評価およびその有用性に関して検討を続けている。H23年度は、治療介入されている原発性高脂血症患者においてアポB-48濃度を測定し、家族性III型高脂血症では他の原発性高脂血症患者よりもアポB48/TG比が有意に高値であり、同指標はレムナント蓄積のスクリーニングに用いられることを見いだした。H24年度は、冠動脈造影検査を行った患者でアポB-48濃度の測定を行い、空腹時アポB-48濃度は冠動脈疾患(CHD)群(75%以上の狭窄あり、96例)では年齢性別BMIを一致させた非CHD群67例より有意に高値であり(6.9 ± 2.6 vs $3.9 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.0001$)、動脈硬化リスクに関連するバイオマーカーの中で最も強くCHD罹患率に相関し、アポB-48濃度高値と高TG、低HDL-C、高HbA1c、低adiponectin血症の重複はCHD罹患率を上昇させることを見いだした。H25年度は、健診例で空腹時アポB-48濃度を測定し、アポB-48濃度は男性・閉経女性、BMI 25kg/m^2 以上、脂質異常症およびメタボリックシンドローム患者で高値であり、リスク因子数の増加とともに増加し、脂質異常のない健常例では基準値上限; $5.7 \mu\text{g/mL}$ 、基準範囲(平均 $\pm 1.96\text{SD}$); 0.74 - $5.65 \mu\text{g/mL}$ で分布することを示した。さらに阪大病院受診例でアポB-48濃度を測定し、尿蛋白陽性群あるいはeGFR低値群で有意に高値であり、その重複によりさらに上昇した。eGFRはlogアポB-48濃度とlogアポB-48/TG比と強く逆相関し、logアポB-48/TG比はeGFR低下の有意な規定因子であった。以上のように、空腹時アポB-48濃度はCM-R蓄積リスクを評価するのに有用であり、アポB-48濃度高値は虚血性心疾患やCKDなどの動脈硬化性疾患のリスク上昇と相関していた。

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学講座 特任助教 増田大作、大学院生 川瀬 都

大阪大学保健センター 准教授 西田 誠

大阪大学医学部附属病院 臨床検査部 花田浩之、大久保学

奥羽大学 薬学部疾患薬理・臨床医学 教授 衛藤雅昭、奥羽大学附属病院 内科 斉藤美恵子

東京慈恵会医科大学 臨床医学研究所 客員教授 多田紀夫、臨床検査医学講座 教授 吉田博

セントマーガレット病院 健康管理センター 新井俊彦

A. 研究目的

高LDLコレステロール (LDL-C) 血症のみならず、高トリグリセライド(TG)血症は動脈硬化性疾患の危険因子でありI型、IIb型、III型、IV型及びV型高脂血症において認められる。この背景にはTGリッチリポ蛋白 (TRL、小腸由来のカイロミクロン[CM]および肝臓由来のVLDL)の増加が存在しており、それがリポ蛋白リパーゼ (LPL)により水解されて生じたレムナントリポ蛋白(RLP)の蓄積も認められている。このRLPの蓄積はsmall dense LDLの蓄積、低HDL-C血症を合併させるのみでなく、血管壁に直接浸潤し、マクロファージの泡沫化や血小板凝集能の促進作用を有し動脈硬化惹起性を有している。食後にこのTRLおよびRLPが増加した状態が食後高脂血症であり、動脈硬化性疾患との相関が指摘されている。レムナントの評価にはレムナントコレステロール(RLP-C、RemL-C)測定がすでに確立されているが、食後高脂血症の状態が増加しているのはCM由来のカイロミクロンレムナント(CM-R)であり、これらCMおよびCM-Rの定量的評価が求められていた。これに対し我々は世界に先駆けてCM1粒子に1分子存在するアポB-48の測定系を開発した(ELISA法¹・CLEIA法²)。以後我々は空腹時アポB-48濃度は食後高脂血症患者(IIb型高脂血症³やCD36欠損症⁴、やカイロミクロン蓄積を有する患者¹)で有意に高値であり、食後のTG値の推移と強く相関する食後高脂血症のマーカーであり⁵、空腹時TG値正常群(100<TG<150 mg/dl)において頸動脈内中膜複合体の肥厚度と相関する事を見いだした⁶。さらに食後高脂血症のメカニズムをCD36欠損状態をモデルに検討したところ、本病態では小腸での脂肪酸・カイロミクロンの過剰な産生が存在し⁷、Ezetimibeやfenofibrateは小腸での脂肪酸の吸収抑制を介して食後高脂血症を抑制することを突き止めた⁸⁻¹⁰。以上のことから、空腹時アポB-48濃度はCM-Rの蓄積を反映し、レムナントによる動脈硬化の発症進展を示すマーカーである可能性が示唆され、その分布や動脈硬化性疾患との相関についてH23年度からH25年度にかけて検討を続けている。

H23年度は、レムナントの蓄積を示すアポB-48濃度が、レムナントが蓄積する家族性III型高脂血症のスクリーニングに有効であるかについて検討した。同疾患はアポEの遺伝的な異常により蓄積したレムナントにより早発性の動脈硬化性疾患をしばしば合併し、その診断にはPAG電気泳動(broad β patternの確認)やアポE

フェノタイプ確認(アポE2/2またはアポE欠損)を要し手技が煩雑で時間を要する。また脂質異常症の患者ではTC値やTG値から治療介入がされるためいずれも改善しており、この数値から本症の患者をスクリーニングすることは難しい。我々の治療介入前のアポB-48濃度の検討では、アポB-48濃度はI型・III型・V型高脂血症で高値であり、とくにIII型高脂血症患者のみでアポB-48/TG比が有意に高値であった。これはレムナントの蓄積を示すものであり、同じくレムナントの蓄積を示すリポ蛋白電気泳動におけるbroad β patternは薬物治療後も残存していた。よって治療介入後のIII型高脂血症のスクリーニングにおいてアポB48/TG比が有用かを検討した。

H24の検討ではカイロミクロンレムナントの蓄積を示す空腹時アポB-48濃度が代表的な動脈硬化性疾患である狭心症の罹患率と相関するか、また他の動脈硬化性疾患リスク因子との重複により如何にハイリスク状態となるかを冠動脈造影を行った患者を対象として検討を行った。

H25年度の検討では、健康診断受診例を用いてアポB-48濃度はどのような背景因子を有する対象で高値となるかを検討し、また脂質異常を有さない集団における正常範囲(upper limitおよびreference interval)の決定を目指して検討を行った。また動脈硬化性疾患の進行に関連する慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)を有する患者群をにおける空腹時アポB-48濃度測定を行い、CM-Rの蓄積とCKD病態の悪化が相関を有するかどうかを検討した。

¹ J Lipid Res. 2003;44:1256-1262. ² Clin Chim Acta. 2012;413:160-165. ³ Eur J Clin Invest. 2009;39(8):689-98. ⁴

J Lipid Res, 2009;50(5):999-1011. ⁵ J Atheroscler Thromb. 2011;18:1062-70. ⁶ Atherosclerosis. 2011;218:226-32. ⁷ J Lipid Res, 2009;50(5):999-1011.

⁸ Eur J Clin Invest. 2009;39(8):689-98. ⁹ J Atheroscler Thromb. 2010;17(9):914-24. ¹⁰ J Atheroscler Thromb 2010;17(6):610-8.

(倫理面への配慮)

本研究はすべて大阪大学医学部附属病院・大阪大学保健センター・奥羽大学附属病院・慈恵医大柏病院・セントマーガレット病院の各IRBにて承認され、測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄された。被験者に不利益が生じた場合には同意撤回及び相談可能とし、

参加者の権利に配慮した。

B. 研究方法

(平成23年度)

[対象]大阪大学医学部附属病院に通院中で、既に診断され投薬治療中の高脂血症患者(I型6名、IIa型62名、IIb型66名、III型12名、IV型22名、V型23名)および高脂血症を有さない正常群25名。

[方法]以下の項目を測定し、各群間での有意差検定を行った;TC、TG、HDL-C、LDL-C、アポ蛋白濃度(AI, AII, B, CII, CIII, E、アポB-100 (ELISA法)、アポB48 (CLEIA法)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、空腹時血糖、HbA1c、インスリン

(平成24年度)

[対象]大阪大学医学部附属病院あるいは関連施設にて冠動脈カテーテル検査を実施した脂質代謝異常治療薬の内服を行っていない患者(189名)

[方法]冠動脈の主要3分枝に75%以上の有意狭窄を1ヶ所でも有する症例を冠動脈疾患(CHD)群とし(96例)、年齢性別BMIを一致させた狭窄を有さない非CHD群(67例)と比較する。以下の項目を測定して有意差検定を行い、さらにこれらの測定項目を説明変数、冠動脈疾患罹患の有無を目的変数としてMultiple logistic regression analysisを行う(age, sex, smoking, BMI, TC, TG, HDL-C, LDL-C, 収縮期血圧、拡張期血圧、FPG, HbA1c, アポB-48, adiponectin)。またアポB-48濃度のcut-off値を決定しその高値・低値と他の動脈硬化性疾患リスク因子(高TG血症 $\geq 150\text{mg/dl}$ 、低HDL-C血症 $< 40\text{mg/dl}$ 、高HbA1c血症 $\geq 5.8\%$ 、低アディポネクチン血症 $< 4.0\ \mu\text{g/ml}$)が重複した場合の冠動脈疾患罹患率について有意差があるかどうかを検討した。

(平成25年度)

[対象]大阪大学医学部附属病院・大阪大学保健センター・慈恵医大柏病院・セントマーガレット病院に健康診断で来院し多無投薬の連続516症例。および、大阪大学医学部附属病院に通院中の264症例

[方法]BMI、ウェスト周囲径、血圧、LDL-C、TG、HDL-C、アポB-48を測定し、アポB-48濃度を年齢・閉経前後・脂質代謝異常の有無と因子数、MetSの有無と因子数で比較する。さらに、脂質代謝異常を有さない332例のアポB-48濃度の分布を平均値 $\pm 2.58\text{SD}$ の外れ値の除外を繰り返し、基準値上限、基準範囲(平均 $\pm 1.96\text{SD}$)を決定した。阪大病院通院症例についてはさらに推定糸球体濾過量(estimated Glo-

merular Filtration Rate, eGFR)および定性的尿蛋白量(-, \pm , +, 2+, 3+)を測定し、eGFR高値群($> 60\ \text{mL/min/1.73 m}^2$)および低値群、尿蛋白陽性($\geq 1+$)および陰性で4群に分け群間で測定した項目の比較およびMultiple regression analysisによるeGFRと最も強い相関を示す因子を検討した。

C. 研究結果

(H23年度)

高脂血症の各表現型の患者における治療介入後の脂質プロファイルを表1に示す。治療介入によりLDL-C・アポB濃度は正常群と有意差がなかったが、フィブラート等の投与にかかわらずI型、III型、V型患者で有意なTGおよびアポB-48濃度の高値を認めた。特に、アポB-48/TG比はIII型患者でのみ有意な高値を示しており、投薬後もその有意差は維持されていた(表1および文献1)。家族性III型高脂血症の診断のためのCut-Off値を検討すると0.110であった(ROC解析;sensitivity:0.750, AUC=0.895)。さらに、従来報告されている他の家族性III型高脂血症のスクリーニング法(apoE/apoB比¹、apoB/TC²、TC/apoBおよびTG/apoB³、nonHDL-C/apoB⁴、apoE/apoCIII⁵)と今回のアポB-48/TG比を比較すると、III型患者が他の高脂血症患者と比較して有意差を認める指標はアポB-48/TG比のみであった(表2)。以上のことから、アポB-48/TG比は家族性III型高脂血症患者の検出能に優れており、極めて有意なマーカーであることが判明した(Error rate;2.8%)、前述の他指標との組み合わせによりError rateは低下した(アポB-48/TG比、apoE/apoB比、apoB/TC比、TC/apoB比、TG/apoB比の5項目の組み合わせで0.9%)。

(文献)¹ *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 31:743-747, 1993、² *Clin Chem* 51:904-907, 2005、³ *J Clin Lipidol* 1:256-263, 2007、⁴ *J Clin Lipidol* 4:99-104, 2010、⁵ *Clin Chim Acta* 348:35-40, 2004

(H24年度)

冠動脈疾患群は非冠動脈疾患群と比較して空腹時血糖、HbA1cが有意に高値でありHDL-Cおよびadiponectin値が有意に低値であった。また、アポB-48およびTG値も有意に高値であり、その有意差は最も高値であった($P < 0.0001$)(表3)。ROC解析により(AUC-ROC;0.79)、アポB-48のcut-off値は $4.34\ \mu\text{g/ml}$ だった(sensitivity, 0.82; 1-specificity, 0.33; predictive positive value, 79; predictive negative value, 61)。冠動脈疾患罹患率に与える代謝マーカーの影響についてlogistic regression analysisを行ったと

ころ、相関の見られた喫煙、HDL-C、TG、FPG、HbA1c、Log-アポB-48濃度およびLog-adiponectin値のうちlog-アポB-48濃度が最も強く冠動脈疾患の罹患に相関していた(表4)。さらにアポB-48濃度の高値($\geq 4.34 \mu\text{g/ml}$)及び低値と、高TG、低HDL-C、高HbA1c、低adiponectin濃度の併存の有無について冠動脈疾患罹患率を検討すると、高アポB-48濃度および他の項目が併存しているときに最も高く、また他の項目が単独で存在するより高アポB-48濃度が単独で存在している方がより高値であった。(H25年度)

空腹時アポB-48濃度は男性で高値であり($3.8 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ vs $2.4 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$)(図1-1)、BMI 25kg/m^2 以上($4.4 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ vs $2.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$)およびMetS患者($6.5 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ vs $3.0 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$)において有意に高値であり、脂質異常やMetSのリスク因子の増加に相関して上昇していた(図2)。さらに、脂質代謝異常を有さない332例を用い検討した結果、空腹時アポB-48濃度の基準値上限は $5.7 \mu\text{g/ml}$ 、平均値は $2.04 \mu\text{g/ml}$ (基準範囲; $0.74\text{-}5.65 \mu\text{g/ml}$)と判明した。全体を尿蛋白陽性あるいは陰性、またはeGFR高値群と低値群に分けた場合、尿蛋白陰性群よりも陽性群が、またeGFR低値群が高値群よりもアポB-48値は高値に分布し、logアポB-48濃度およびlogアポB-48/TG比は高eGFR尿蛋白陽性群、低eGFR尿蛋白陰性群、低eGFR尿蛋白陽性群が高eGFR尿蛋白陰性群に比較して有意に高値であり、その相違は測定項目の中で最も強かった(表5)。さらに、検査項目ごとの相関の検討では、eGFRはlogアポB-48濃度とlogアポB-48/TG比と強く相関していたが、蛋白尿はlogアポB-48比と強く相関していた(表6,7)。この結果、eGFR低値および尿蛋白陽性は高アポB-48濃度の独立した規定因子である事が判明し、アポB-48濃度の上昇は心血管イベントのみではなく腎機能障害のリスクを増加させる事が判明した。

D. 考察

3年間にわたる検討を通じて、我々は現在、スタチンの登場によってコントロールが可能になりつつある高LDL-C血症とは別の”residual risk”としての高レムナント血症の病態をとらえるべく、カイルミクロンレムナントを定量的に把握することが可能となった血清アポB-48濃度を様々な病態の患者や健康対象において測定した。H21年度の検討では、既に治療介入されている脂質代謝異常の患者の本邦での病態もあわせて検討した。高LDL-C血症患者に

対しスタチンが投与されLDL-C $< 140 \text{mg/dl}$ が達成されているが、高TG血症に対してはフィブラートやEPAにより有意なTG値の低下を認める症例もあるが、治療効果不十分な例も混在している。投薬治療後の患者においてもアポB-48/TG比は有意な高値を示しており、予想通り治療介入にも関わらずレムナントは依然蓄積していることが判明した(表1)。家族性III型高脂血症患者においてはapoE蛋白の異常によりレムナントの肝細胞内への取り込みが障害されており、レムナントが増加している。このレムナントに作用するLPLあるいはHLの活性には異常がないため、蓄積しているレムナントはTGは少なく相対的にコレステロール含量が増加した粒子が中心と考えられる。このため、アポB-48をTGで除したアポB-48/TG比は高値となる。我々の以前の検討では高TG血症治療薬のフィブラートは小腸由来カイルミクロン産生の抑制とLPLの活性を亢進させるが、アポEの異常がある場合CM-Rのクリアランスは改善しない。結果、家族性III型高脂血症では治療介入によってもそのカイルミクロンレムナントの蓄積は改善を認めておらず、依然動脈硬化惹起性が残存しているものと考えられる。よって、本疾患の治療には、ニコチン酸誘導体やEPA、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)、スタチンやプロブコールの併用によるレムナント減少、抗血小板作用、抗酸化作用や血管炎症の改善など、脂質代謝異常の治療以外の介入も必要であることが推察される。

また、H24の検討では空腹時アポB-48濃度が冠動脈疾患の罹患に相関し、高アポB-48濃度がメタボリックシンドロームのリスク項目と重複すると冠動脈疾患の罹患率が上昇させることが明らかとなった。アポB-48濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以下に中心的に分布しており、冠動脈疾患群において高値であることが判明した。冠動脈疾患患者群においてはMetSの構成因子である脂質代謝異常(高TG/低HDL-C)、高血糖、高血圧が非冠動脈疾患患者群と比較してより有意に蓄積しており(表3)、このことは冠動脈疾患患者においては食後レムナント代謝の障害を来すインスリン抵抗性を背景に持ち、両者による動脈硬化惹起性が存在し続けていることを示している。カイルミクロンレムナントの蓄積を表す空腹時アポB-48の濃度はmultiple regression analysisの結果他の冠動脈疾患のリスクファクターよりも最も強力な相関を有していた(表4)。さらに、MetSの項目と重複した場合に冠動脈疾患の罹患率は最も高くな

ったが(図1)、これらの項目自身もレムナントの代謝障害と関連していることが指摘されており、相乗的な動脈硬化惹起性の悪化に繋がっているものと考えられる。これらCM-Rの蓄積に対してはatorvastatinおよびfenofibrateが有効であることが示されている。我々の検討でも、小腸コレステロールトランスポーターであるezetimibeが食後高脂血症を改善することを示しているが、これは小腸でのカイロミクロンの産生を抑えていることがわかっている。今後、このような治療介入により食後高脂血症が有効に改善されているか否かについての検討が空腹時アポB-48値の測定により進められていけば残存リスクとしてのレムナントの蓄積に対する治療介入に取って極めて有意義であると考えられる。

さらに、H25の検討では健診例における空腹時アポB-48濃度の分布を検討し、さらにCKD患者における尿蛋白やeGFRの低下とアポB-48濃度の間の相関を見出した。4施設516人の健診例を登録し検討したところ、空腹時アポB-48濃度は男性および閉経後女性において高値であり、女性ホルモンによるレムナント蓄積改善を示唆する結果であった。さらに、脂質代謝異常や肥満、MetSはそのリスク因子が1個でも存在するとアポB-48濃度が上昇した。この結果を受けて脂質代謝異常を有さない健常例を検討したところ基準値上限は5.7 μ g/mLの結果を得た。H24年の検討で冠動脈疾患罹患率でのアポB-48のcut-off値は4.34 μ g/mlであり、今回の基準値上限よりも低い結果であった。この事は冠動脈リスクの集積がアポB-48濃度の上昇で示されるCM-Rの蓄積が比較的少ない状態からも存在することを示しており、冠動脈リスク評価に関して更なる評価項目の検討が必要である事が示唆された。現在の動脈硬化性疾患ガイドラインにはこのマーカーは含まれておらず、潜在的な動脈硬化リスクに適切なスクリーニングマーカーの開発が急がれる。さらに、CKD患者に認められる蛋白尿の有無、eGFRの低下の有無とアポB-48濃度との相関について検討し、表5に示すように尿蛋白陽性群およびeGFR高値群でアポB-48値は高値であり、クリアランスの低下によるCM-Rの血管内蓄積を示唆する結果が得られた。またlogアポB-48濃度およびlogアポB-48/TG比はeGFRの低下・尿蛋白の出現がいずれかでも高値となり、その両者の重複でより上昇した。多変量解析でもこれらはeGFR低下の有意な規定因子であったことから、CM-Rの蓄積はeGFRの低下に強く影響を与えられている事が示唆された。このことはCKDに

よるeGFRの低下・クリアランスの低下はCM-Rの蓄積を招き、心血管イベントを増加させ、さらにCM-Rの蓄積はeGFRを悪化させる悪循環を形成している事が示唆された。

E. 結論

継続してカイロミクロンレムナントの蓄積を示唆する血清アポB-48濃度測定の有用性について検討を行い、以下の知見を得た；1、治療介入中の家族性III型高脂血症患者のスクリーニングにアポB-48/TG比の高値が極めて有用であること、2、空腹時アポB-48濃度が冠動脈疾患の罹患に相関し、高アポB-48濃度がメタボリックシンドロームのリスク項目と重複すると罹患率を上昇させること、3、脂質異常を有さない健常者における空腹時アポB-48濃度の基準値上限は5.7 μ g/mL (基準範囲;0.74-5.65 μ g/mL) であり、CKDにおいて認められるeGFRの低下・尿蛋白野出現によりアポB-48濃度が増加しCKDの病態の進行と相関すること、が判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oya T, Monden Y, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):226-32.

Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakao H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting Serum Apolipoprotein B-48 Can be a Marker of Postprandial Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(12):1062-70.

Hanada H, Mugii S, Okubo M, Maeda I, Kuwayama K, Hidaka Y, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Ohama T, Matsuyama A, Ishigami M, Nishida M, Komuro I, Yamashita S. Chemiluminescence enzyme immunoassay for apolipoprotein B-48

and its clinical applications for evaluation of impaired chylomicron remnant metabolism. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):160-5.

Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S. Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(3):263-75.

Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Matsuyama A, Sakai N, Komuro I, Yamashita S. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(9):992-9.

Mugii S, Hanada H, Okubo M, Masuda D, Takeoka K, Hidaka Y, Ohama T, Matsuyama A, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Thyroid function influences serum apolipoprotein B-48 levels in patients with thyroid disease. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(10):890-6.

Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Toyama-Nakagawa Y, Nishida M, Ishigami M, Saito M, Eto M, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Apolipoprotein B-48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(9):862-71.

Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Tada N and Yamashita S. Reference Interval of Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals (*J Atheroscler Thromb*印刷中)

Okubo M, Hanada H, Matsui M, Hidaka Y, Masuda D and Yamashita S. Serum Apolipoprotein B-48 Levels Are Associated with Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate and Increased Proteinuria (投稿中)

Okubo M, Hanada H, Matsui M, Hidaka Y, Masuda D and Yamashita S. Serum Apolipoprotein B-48 Levels Are Associated with Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate and Increased Proteinuria (投稿中)

2. 学会発表

日本動脈硬化学会学術集会(H23,H24, H25)

日本循環器学会学術集会(H23, H24, H25)

European Society of Cardiology(H24)

European Atherosclerosis Society(H23, H24, H25)

American Heart Association(H23, H25)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

表 1 治療中患者の脂質プロファイル

	I	IIa	IIIb	III	IV	V	正常群 (NC)
TC (mg/dl)	227±59	226±49*	210±47	209±63	192±34	237±65*	195±31
HDL-C (mg/dl)	31±14***	67±16*	56±13	60±12	43±15**	41±11***	59±14
LDL-C (mg/dl)	76±40	137±44	122±25	85±47	115±31	111±47	118±23
TG (mg/dl)	1096±610***	103±62	156±71	213±122**	190±120	571±440***	95±44
ApoB (mg/dl)	79±34	107±27	107±25	84±48	105±24	120±32*	91±19
ApoE (mg/dl)	10.5±2.8***	4.9±1.5	4.9±1.3	10.3±3.4***	6.3±4.9	8.6±4.9***	4.9±1.1
ApoCIII (mg/dl)	21.9±5.3***	10.3±3.0	11.1±4.0	13.4±5.4	12.1±8.1	20.1±12.8***	8.2±2.4
nonHDL-C (mg/dl)	195±63*	159±49	144±28	148±67	142±47	186±76***	136±27
ApoB48 (µg/ml)	24.7±8.4**	3.5±3.8	5.5±5.2	22.9±11.9***	8.4±15.1	19.6±14.4***	3.3±2.3
ApoB48 / TG ratio	0.026±0.010	0.032±0.016	0.035±0.034	0.137±0.08****	0.026±0.017	0.038±0.017	0.036±0.019

***p<0.0001 vs other types of HLP and NC analysis of variance by Dunnett's multiple comparison test and the Wilcoxon's Rank Sum test.

Values are expressed as means ± S.D. Normally distributed variables were analyzed by one-way ANOVA with Dunnett's Multiple Comparison test and the nonparametric variables (apoB-48 and apoB-48/TG ratio) were analyzed by Kruskal-Wallis' test with Steel's test between NL and other type of HL. *p < 0.05 vs NL, **p < 0.01 vs NL, ***p < 0.001 vs NL.

表 2 薬物治療介入後の家族性III型高脂血症簡易判別のための他指標との比較

	NL (n=25)	type I (n=6)	type IIa (n=62)	type IIb (n=66)	type III (n=12)	type IV (n=22)	type V (n=23)
apoE/apoB	0.05±0.01 †	0.15±0.07 ***	0.05±0.02 †	0.05±0.01 †	0.15±0.05 ***	0.06±0.04 †	0.07±0.04 †
apoB/TC	0.47±0.06 †	0.37±0.16 **	0.47±0.06	0.51±0.05 †, ‡	0.38±0.09 ***	0.55±0.07****, †	0.51±0.06 †
TC/apoB	2.17±0.27 §	3.75±3.17 ***, §	2.15±0.27 §	1.88±0.45 †	2.76±0.57*	1.78±0.46 †	1.89±0.48 †
TG/apoB	1.02±0.36	20.99±24.3 ****, †	0.97±0.48	1.42±0.56	2.49±0.94	1.75±1.19	5.17±4.66 **
non-HDL-C /apoB	1.49±0.07	3.33±3.07 ***, †	1.48±0.11	1.03±0.64 *, §	1.83±0.25	1.36±0.32	1.55±0.47
apoE/apoCII	0.30±0.04 †	0.36±0.00 †	0.40±0.03 ***, †	0.52±0.04 ***, †	0.62±0.01 ***	0.70±0.04 ***	0.97±0.25 ***
apoB48/TG ratio	0.036±0.019 †	0.026±0.010 †	0.032±0.016 †	0.035±0.034†	0.137±0.08 ***	0.026±0.017†	0.038±0.017 †

All data are expressed as means ± S.D. Multiple comparisons between NL and any types of HL were analyzed by Dunnett's Multiple Comparison test or Steel's test (apoB-48/TG ratio). *p < 0.05 vs NL, **p < 0.01 vs NL, ***p < 0.001 vs NL. Multiple comparisons between type III HL and NL or any types of HL were analyzed by Dunnett's Multiple Comparison test or Steel's test (apoB-48/TG ratio). § p<0.05 vs type III HL, †p<0.001 vs type III HL.

正脂血症とIII型のみで有意差をみとめ、かつ、他の高脂血症群と有意差をみとめるのは、apoB48/TG ratioのみ。1

表3 脂質・糖質代謝のマーカーと冠動脈疾患の罹患の有無

Table 1 Clinical Profiles of the Non-CAD subjects and the patients with CAD

	non-CAD (n = 67)	CAD (n = 96)
Age (years)	62.7 ± 10.8	65.1 ± 9.9
Sex [†] (m vs. w)	49 vs. 18	71 vs. 25
Smoking (%)	48.2	60.4
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.6	24.4 ± 2.8
Prevalence of Dyslipidaemia [‡] (%)	40.2	66.7
TC (mg/dL)	197.6 ± 37.1	199.5 ± 36.5
TG (mg/dL)	121.4 ± 37.1	163.1 ± 83.3* [§]
HDL-C (mg/dL)	49.5 ± 13.3	43.8 ± 13.2* [§]
LDL-C (mg/dL)	125.1 ± 34.3	125.5 ± 34.3
Prevalence of Hypertension [‡] (%)	64.1	78.2
Systolic BP (mmHg)	130.0 ± 17.2	130.0 ± 22.9
Diastolic BP (mmHg)	74.6 ± 10.6	75.4 ± 12.2
Prevalence of drug-treated patients (%)	53.1	68.3
Prevalence of High fasting glucose [‡] (%)	19.3	40.0
FPG (mg/dL)	100.5 ± 25.1	116.7 ± 42.4* [§]
HbA1c (%)	5.4 ± 1.0	6.3 ± 1.7* [§]
Fasting apo B-48 µg/mL	3.9 ± 2.4	6.9 ± 2.6** [§]
Adiponectin µg/mL	7.8 ± 4.3	6.4 ± 4.2* [§]
Prevalence of the metabolic syndrome		
In Japanese criteria (%)	17.2	29.2* [§]
In NCEP-ATPIII criteria (%)	22.6	53.1* [§]

表4 Multiple Regression Logistic Analysis による脂質・糖質代謝のマーカーと冠動脈疾患罹患の有無との相関

Table 2 Univariate and multivariate analyses of correlations between the existence of coronary artery disease and various metabolic parameters

	Univariate P value	Multivariate P value
Age	0.1581	—
Sex	0.3698	—
Log-BMI	0.4645	—
Smoking	0.0492	—
TC	0.7440	—
LDL-C	0.8508	—
HDL-C	0.0085	0.3721
Triglyceride	0.0017	0.1098
Systolic BP	0.9747	—
Diastolic BP	0.6757	—
FPG	0.0081	0.6110
HbA1c	0.0008	0.3036
Log-apo B-48	< 0.0001	< 0.0001
Log-APN	0.0239	0.6039

BMI, body mass index; TC, total cholesterol; BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, haemoglobin A1c. APN, adiponectin. Univariate analysis was assessed using Pearson's correlation analysis. Multivariate analysis was assessed using stepwise multiple regression analysis.

図1 空腹時アポ B-48 の高値と他の動脈硬化性疾患リスク因子の重複と冠動脈疾患罹患率

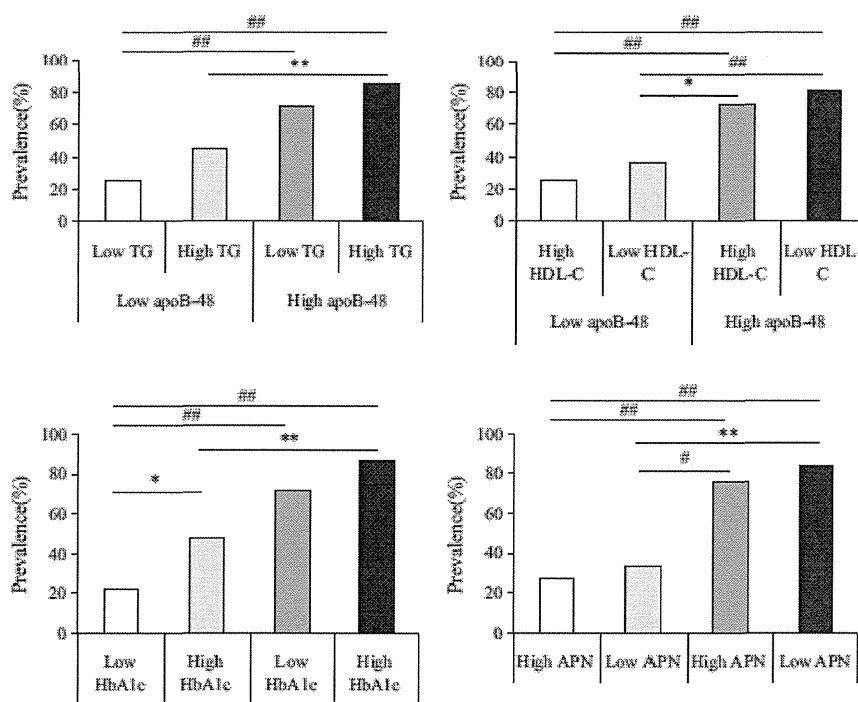
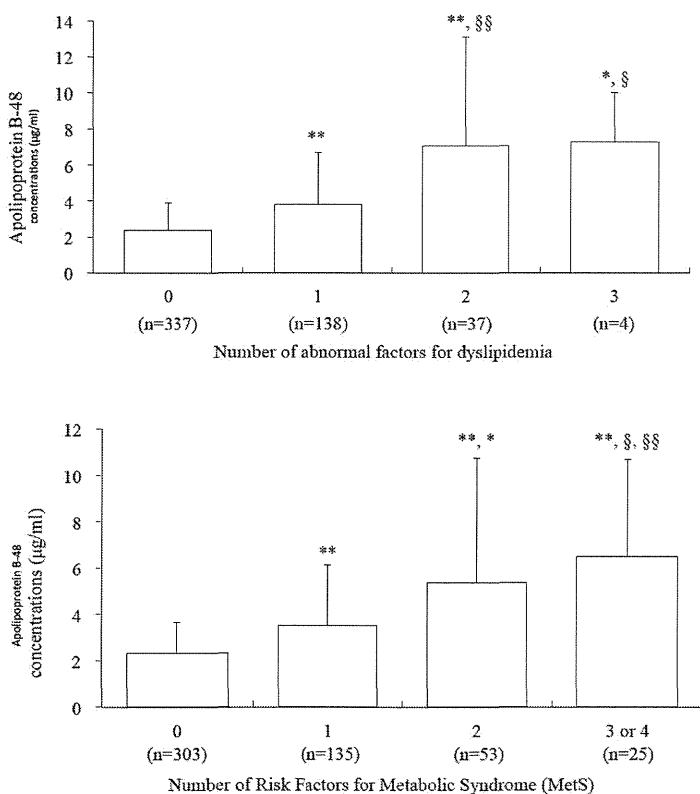


図2 脂質異常因子数・MetS 因子数とアポ B-48 濃度の分布



(* p<0.01, ** p<0.001 against cases with no abnormal factor, § p<0.05, §§ p<0.001 against cases with 1 abnormal factor, assessed by Mann-Whitney U test)

表 5 eGFR 値および尿蛋白の有無と測定項目

	High eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)		Low eGFR (<60 ml/min/1.73m ²)		p values*
	without proteinuria	With proteinuria	without proteinuria	with proteinuria	
Age (year)	60±15	61±17	65±12	63±13	0.215
Sex (m/f)	26/24	38/37	39/35	35/30	0.88
BMI (kg/m ²)	22±4	22±3	23±3	23±4	0.362
Diabetes (%)	16 (32)	27 (36)	21 (28)	24 (37)	0.581
Prevalence of drug-treated patients (%)	7 (14)	10 (14)	10 (14)	13 (20)	0.666
Systolic BP (mmHg)	123±24	122±18	122±21	136±23 ^{bd}	0.000
Diastolic BP (mmHg)	76±13	74±11	72±10	77±14	0.052
Prevalence of drug-treated patients (%)	10 (20)	26 (35)	30 (41)	43 (66) ^{bd}	0.000
eGFR (ml/min/1.73m ²)	80±18	79±16	36±16 ^c	34±17 ^c	0.000
UA (mg/dl)	5.3±1.2	5.3±1.5	6.8±1.3 ^{bc}	7.0±1.6 ^{bc}	0.000
Prevalence of drug-treated patients (%)	8 (16)	7 (9)	10 (14)	25 (38) ^{cd}	0.000
T-CHO (mg/dl)	194±42	205±58	296±47	205±70	0.648
Log-TG	2.0±0.2	2.2±0.2 ^b	2.1±0.2 ^b	2.1±0.2 ^b	0.000
HDL-C (mg/dl)	62±16	55±19	57±16	60±26	0.209
LDL-C (mg/dl)	109±44	121±49	114±41	117±48	0.495
Non-HDL-C(mg/dl)	133±40	150±55	139±33	145±63	0.301
Log-ApoB-48	0.57±0.28	0.74±0.29 ^b	0.78±0.32 ^b	0.89±0.26 ^{bc}	0.000
Log-ApoB-48/TG	0.28±0.13	0.35±0.13 ^b	0.35±0.16 ^b	0.41±0.11 ^{bc}	0.000

Data represent the means ± S.D. Comparisons between patients were divided into 4 groups based on eGFR and proteinuria. We divided all subjects (n=229) into low (<60 ml/min/1.73m²) and high (>60 ml/min/1.73m²) eGFR levels; these two groups were also divided according to without or with proteinuria (by dipstick). p values refer to results after analysis with adjustment for age, gender, and BMI. BMI, Body mass index; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UA, uric acid; T-CHO, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol.

* p values for ANOVA test or χ^2 test.

^b Bonferroni's post-hoc analysis < 0.05 vs High eGFR without proteinuria.

^c Bonferroni's post-hoc analysis < 0.05 vs High eGFR with proteinuria.

^d Bonferroni's post-hoc analysis < 0.05 vs Low eGFR without proteinuria.

表6 尿蛋白の有無と測定項目の相関

	Coefficient	Univariate <i>p</i> value
age	-0.1123	0.0826
BMI	-0.0195	0.7653
Systolic BP	-0.2034	0.0017
Diastolic BP	-0.1151	0.0782
eGFR	-0.0240	0.7057
T-CHO	0.0515	0.4262
Log-TG	0.2876	0.0000
HDL-C	-0.1475	0.0220
LDL-C	0.0954	0.1398
Non-HDL-C	0.0930	0.1502
Log-ApoB-48	0.2622	0.0000
Log-ApoB-48/TG	0.0876	0.1751

表7 eGFR値と測定項目の相関

	Coefficient	Univariate <i>p</i> value
age	-0.3938	0.0000
BMI	-0.1121	0.0843
Systolic BP	-0.1208	0.0646
Diastolic BP	-0.0223	0.7341
Urin protein	-0.0244	0.7057
T-CHO	0.0489	0.4498
Log-TG	-0.0218	0.7359
HDL-C	-0.0270	0.6764
LDL-C	-0.0106	0.8704
Non-HDL-C	-0.2693	0.0000
Log-ApoB-48	-0.3090	0.0000
Log-ApoB-48/TG	-0.3161	0.0000