

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

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学医学部附属病院老年内科

研究要旨 1 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症(FH)患者の動脈硬化性疾患合併と遺伝子変異の関連を検討した。2.当該地区の原発性高脂血症患者に対する病診連携状況について調査した。3. 全国規模の糖尿病コホート研究にて動脈硬化性疾患合併要因を年代別に検討し、高脂血症薬の作用及び作用機序を検討した。

方法)1.当科及び関連施設の FH 通院患者 80 名を高年齢者、非高年齢者に分類し、動脈硬化性疾患合併、遺伝子変異の関連及び検査値等を比較した。頸動脈エコー及び血流依存性血管拡張反応(FMD)、遺伝子変異(主要 6 因子)、PCSK9 蛋白質定量を行い、関連血液成績等と比較した、2.当該地区の原発性高脂血症患者にの病診連携状況を当科対象に解析した。3. 全国 40 病院で2型糖尿病患者 4014 名(平均 67 歳)の前向きコホート研究を施行し、5.5 年及び 8.8 年経過時の虚血性心疾患、脳血管障害(IHD,CVA)及び三大合併症の危険因子を検討した。ケースコホート研究は 405 名のサブコホートにて 5.5 年時の IHD/CVA への高脂血症治療薬の効果を検討した。

結果)1.FH 患者:非高年齢者 39 名,高年齢者 41 名, IHD/CVA の合併は各々 37, 27%, LDL 受容体変異を 50%に,PCSK9 ヘテロダイマー,フリーフラグメント高値を 10%に認めたが例数も少なく IHG 自体との関連等は有意ではなかった。FMD は IMT や直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢及び一定期間の LDL コントロールの関与が示唆された。2.過去3年間に東海三県の大学,公立病院小児科,産婦人科より 20 件の相談を受け小児脂質異常症への関心が示された。FHhomo(疑)、FH 重症ヘテロ等様々な疾患が示唆された。3. 5.5 年経過時 3378 例:追跡率 84%で、登録時糖尿病罹病期間 9.6±8.0 年。IHD 152 例,発症率 0.78%,CVA 104 例,0.56%を認めた。IHD:非高年齢者で HbA1C 値、前期高年齢者に LDL/HDL 比、後期高年齢者は HDL-C が、CVA:高年齢者に HDL-C が負の risk だった。8.8 年で IHD,CVA,死亡は各々 218,138,144 例認め、IHD は後期高年齢者で登録時 LDL-C が、CVA は全年代で登録時低 HDL-C が risk で、年代により危険因子が異なっていた。ケースコホート研究ではスタチン無投薬群では IHD,CVA 共加齢にて発症率が上昇した。IHD ではスタチン新規,継続群の発症率が高く、スタチン効果は不十分であったが CVA では非服薬者の発症率が高く、CVA は服薬者の発症率が半減し、直接作用の影響が強い傾向にあった。

A. 研究目的 1 当科及び関連施設でも家族性高コレステロール血症(FH)患者の高齢化がすすむ。近年、LDL 受容体異常とされる FH の遺伝子異常は 6 割程度は詳細に探索可能になり見も増えている。高年齢者の比較的多い報告者所属施設及び関連施設にて動脈硬化性疾患合併と遺伝子変異の関連を検討した。2.当該研究班の班員名簿が難病情報センターの HP に掲載され、動脈硬化学会による診断基準等の改訂が周知されるに連れ、近隣病院から当該地区の原発性高脂血症患者に対する問い合わせが増えている。当該施設を対象に、原発性高脂血症の病診連携状況について調査した。3. 全国規模の糖尿病コホートにて動脈硬化性疾患合併要因を脂質を中心に年代別に検討した。同研究対象患者の高脂血症薬の作用及び作用機序を検討した。

B. 研究方法

1.当科及び関連施設の FH 通院外来患者 80 名を高年齢者、非高年齢者に分類し、動脈硬化性疾患合併(IHD,CVA)と遺伝子変異の関連を検討した。頸動脈エコー及び血流依存性血管拡張反応(FMD)、関連血液成績等と遺伝子変異(主要 6 因子)、PCSK9 蛋白質定量を行い、比較検討した。FH ヘテロ罹患者の高齢化と動脈硬化性疾患罹患度を検討した。

2.当該地区の原発性高脂血症患者に対する病診連携状況を過去 3 年間当科対象に解析した。

3. 全国 40 病院にて 2004 年より前向きコホート研究として施行している 2 型糖尿病患者 4014 名(平均 67 歳)の 5.5 年及び 8.8 年経過時の虚血性心疾患、脳血管障害(IHD,CVA)及び三大合併症の危険因子を検討した。ケースコホート研究は上記 4014 名より、研究開始時に選定した 405 名のサブコホートと、今回は 5.5 年時点での IHD/CVA 罹患者 256 名に対し、登録時からイベント発症直前又は 5.5 年経過時まで毎年

採血結果及び治療薬を調査し、治療薬変更時はその直前値を調べる事で、薬剤効果と動脈硬化性疾患への高脂血症治療薬-主としてスタチンの効果を検討した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

C. 研究結果

1. FH患者: 65歳で区分すると非高齢者は39名, 高齢者は41名, 調査時までのIHD/CVAの合併は各々37, 27%, LDL受容体変異を50%に, PCSK9ヘテロダイマー, フリーフラグメント高値を10%に認めた。例数も少なくIHD, CVAとの関連には有意差を認めなかった。FMDはIMTや直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢及び一定期間のLDLコントロールの関与が示唆された。

2. 過去3年間に東海三県の大学, 公立病院小児科, 産婦人科より20件の相談を受け小児脂質異常症への関心を感じた。FH homo疑, FH重症ヘテロ, リポプロテインリパーゼ変異体等様々な疾患が示唆された。

3. 5.5年経過時3,378例: 追跡率84%で、登録時糖尿病罹病期間 9.6 ± 8.0 年。IHD 152例, 発症率0.78%, CVA 104例, 0.56%を認めた。IHD: 非高齢者でHbA1C値、前期高齢者にLDL/HDL比、後期高齢者はHDLが、CVA: 後期高齢者にHDL-Cが負のriskだった。8.8年ではIHD, CVA, 死亡は各々218, 138, 144例認め、IHDは後期高齢者で登録時LDL-Cが、CVAは全年代で登録時低HDL-Cがriskで、年代により危険因子が異なった。ケースコホート研究ではスタチン無投薬群ではIHD, CVA共加齢にて発症率が上昇した。IHDはスタチン新規, 継続群の発症率が高く、スタチン効果は不十分であったがCVAでは非服薬者の発症率が高く、CVAは服薬者の発症率が半減し、直接作用の影響が強い傾向にあった。

D. 考察

1. 家族性高コレステロール血症(FH)の遺伝子変異がLDL受容体に限らず、PCSK9等にも及ぶ事が報告され、一般にも受け入れられつつ有る。一方、スタチン製剤の普及等でFHが少なからず見落とされ、通常の高脂血症患者として治療されてい

る危険性が指摘されている。生下時から脂質異常症を認めるため、成人検診時等では同程度の脂質異常症でも冠動脈疾患罹患率は高い。常染色体優性遺伝であるがために家族調査は必須である。FHの原因遺伝子検索が研究段階から普及段階へひrogる一步と考えたい。高齢のFH患者も度々経験する。これまでの当科の検討では、遺伝子変異の特性はまだ不明だが、後期高齢者を中心に今後も検討を進めていく意義が有ると考える。FH患者に冠動脈疾患が早発する事は周知されるが、種々応用される各種動脈硬化症のバイオマーカー(血液検査やFMDやIMT等の画像診断)で、何れが有用かの検討は意外に少ない。当研究班が先頭に立ち調査検討する時期に来ているように思われる。

2. 報告者所属地域の影響もあるのか。過去3年間に東海三県の大学, 公立病院小児科, 産婦人科より20件の相談を受け小児脂質異常症への関心が強い事が明らかになった。従来は関連の班員の先生方に随時遺伝子検索を依頼し、病態や家族歴により市販6項目でのスクリーニングにとどめたり、必ずしも系統的解析は出来ていなかった。当研究班でも各班員施設で経験した症例の遺伝子スクリーニングを一体的に可能にすべく努力がなされている。一層の進展を期待したい。

3. 後期高齢者1000名余りを含む2型糖尿病患者コホート研究も9年度調査を迎えた。追跡率がやや低下したが、今後、介護要因等までのsurrogate markerを探索していきたい。HDL-CとCVAの関連はlegend効果も含め大変興味深く、本邦ならではの研究と自負する。更に我々はコホート研究での薬効評価と言う興味深い研究を進めている。脂質異常症治療薬の約9割を占めるスタチン製剤がIHDとCVAに対照的な効果を示した事は興味深い。所謂 healthy effectを含め今後更に、その直接作用につき、検討解析を進めていく予定である。

E. 結論

1) FH患者は、65歳で区分すると高齢者が5割以上を占めたが、IHD/CVAの合併率は同世代者に比し有意に高値であった。LDL受容体変異を50%に、PCSK9ヘテロダイマー, フリーフラグメント高値を10%に認めたが例数も少なくIHD等との関連はまだ認められなかった。FMDはIMTをIHDの

surrogate marker にと検討したが、まだ有意な成績はでていない。東海三県の大学、公立病院小児科、産婦人科より小児脂質異常症を中心に想像以上の相談を受けている。報告者が老年内科所属で、通常の医師会講演等でも、家族性高コレステロール血症の一般的な話になりがちである事を考慮すると、実数はかなり多いはずで、班としての対応も求められると思われた。2型糖尿病コホート研究の結果はFHの重症性、特殊性を考慮する上でも貴重な成績と考える。また薬剤効果についての検討も課題が多く今後も更に進めていくべきものと考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1: Hayashi T, Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan Arch Gerontol Geriatr 2011;53:242-244
- 2: Claudio Napoli, Francesco Cacciatore, Hayashi T, Amelia Casamassimi, Costanza Casini, Mohammed Al-Omran, Louis J. Ignarro Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. Atherosclerosis 2011; 215:9-22
- 3: Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro L.J., Hattori Y. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. J Pharmacol Exp Ther 2011;337:591-599
- 4: Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:86-91.
- 5: Hayashi T, Ina K, Maeda M, Nomura H. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Nitric Oxide. 2011;24:199-203.
- 6: Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qunfang D, Ina K, Hayashi T. The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: the effect on hyperlipidemia and aging. Life Sci. 2011;88:425-431.
- 7: 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. 2011;53:8-12.
- 8: Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type v hyperlipoproteinemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19:1-12
- 9: Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men Int. J. Cardiology 2012 ; 155: 257-261
- 10: Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N. Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL-Cholesterol in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012;19:207-212
- 11: Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N. Management of Type IIb Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19:105-114
- 12: Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Cardiovascular Diabetology 2013 12:10. doi: 10.1186/1475-2840-12-10.
- 13: Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. Geriatr Gerontol Int. 2013 doi: 10.1111/ggi.12168.

14: Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakshima H, Kuzuya M. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:28-34.

15: Hayashi T, Kotania H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro L. J. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014.111.1168-1173

16: Hayashi T, Yamaguchi T, Taguchi K, Ina K, Maeda M, Sakakibara Y, Kuzuya M, Hattori Y. eNOS-Dependent Anti-senescence Effect of the Calcium Channel Blocker Nifedipine in Human Endothelial Cells. *PLOS ONE* 2014 (in press)

【書籍】

1. 林 登志雄 疾患からみた薬理学 改訂3版 骨粗鬆症 2011 pp.132-141

2. Hayashi T. Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health Volume 1 Primary Risk Factors: 2 Aging, 3, Gender pp.25-52, Wakabayashi I. and Groschner K. eds. Springer. 2013

【総説】

1. 林 登志雄 高齢者の糖尿病 V.1.大血管合併症 日本臨床 71:1999-2004:2013

2. 林 登志雄「アミノ酸機能のニューパラダイム」L-arginine と L-citrulline 生化学 2014:86 (印刷中)

3. 林 登志雄 エストロゲンと血管機 2014:39(印刷中)

2. 学会発表(主なもののみ)

< 国内 >

#1 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19-21日札幌

1. 脂質異常症合併糖尿病患者の薬物療法における医療経済解析用アセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#2 第53回日本老年医学会学術集会 2011年6月15-17日 東京

2. 糖尿病合併心血管病への動脈硬化危険因子の影響-5年度調査-林 登志雄, 伊奈孝一郎, 大類孝, 井藤英喜, 荒木厚, 横手幸太郎, 吉栖正生, 梅垣宏行, 野村秀樹

3. 高血圧モデル・アンジオテンシンIIによる血管内

皮細胞老化はHMG-CoA還元酵素阻害剤により回復する。林 登志雄, 伊奈孝一郎

4. 細胞老化抑制物質の検討-高グルコースモデルを用いて- 林 登志雄, 伊奈孝一郎

5. 在宅医療において在宅死を規定する因子について 伊奈孝一郎, 林 登志雄, 野村秀樹, 広瀬貴久, 野々垣禅, 鈴木祐介

6. 糖尿病合併脂質異常症患者薬物療法における医療経済解析のためのアセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#3. 日本アミノ酸学会第4回夏のシンポジウム

アミノ酸は生活習慣病に役立つか?-アミノ酸とエネルギー代謝制御の視点から-2011年9月9日新潟
7. 動脈硬化症とアミノ酸 -アルギニン, シトルリンを中心に- 林 登志雄

#4. 第5回日本アミノ酸学会年次集会:アミノ酸と臨床栄養に関するワークショップ 同11月10日 名古屋

8. 生活習慣病、老化とアミノ酸 林 登志雄

#5. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 2012年5月17-19日 横浜

9. 糖尿病性患者における心血管病発症リスクの年代別,性別検討成績:HDL-C と LDL-C/HDL-C 比の意義について 林 登志雄, 川嶋成乃亮, 井藤英喜, 荒木厚, 曾根博仁, 渡邊裕司, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 服部良之, 伊奈孝一郎, 野村秀樹

#6. 第52回日本老年医学会学術集会 2012年6月28-30日 東京

一般演題優秀演題賞候補セッション

10. 糖尿病性心血管病危険因子の検討:5.5年コホート研究より 林 登志雄, 井藤英喜, 荒木厚, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 伊奈孝一郎, 梅垣宏行, 野村秀樹
一般演題

11. 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)の効果 伊奈孝一郎, 林 登志雄

12. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄

13. 脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-コホート研究 5.5年の医療経済効果 林登志雄, 伊奈孝一郎, 野村秀樹

14. 核内受容体と細胞老化-肝臓 X 受容体の作用を中心に-林 登志雄, 伊奈孝一郎

#7. 第12回 日本NO学会学術集会 2012年6月
29-30日神戸
15. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林登志雄
16. 食後高血糖モデル: グルコース間歇刺激による血管内皮細胞老化機序の検討 前田守彦, 林登志雄, 山口知恵, 飯田麻由
#8. 日本基礎老化学会 第35回大会 2012年7月
26-27日 船橋
17. ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮細胞老化抑制作用について 山口知恵, 飯田麻由, 林登志雄
#9. 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2012年
7月19-20日 福岡
18. シンポジウム2. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: The roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio Hayashi T.
#10. 日本循環薬理学会 2012年11月30日 富山
19. シンポジウム: 糖尿病病態における血管内皮細胞機能研究の新しい展開: 糖尿病性心血管病における血管内皮細胞の役割-細胞老化への寄与を中心に- 林登志雄
#11. 第28回日本老年学会総会(老年医学会, 同歯科医学会, 同社会学会, 同看護学会, 同精神医学会, 基礎老化学会, ケアマネジメント学会合同学会, 隔年開催) 6月大阪
20. 最優秀演題候補優秀演題 高脂血症薬の2型糖尿病罹患患者心血管病合併予防効果について-非高齢者から後期高齢者までの年代別検討 林登志雄 他,
21. 一般演題 糖尿病性心血管病危険因子の検討: 5.5年コホート研究より 林登志雄, 井藤英喜, 荒木厚, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 伊奈孝一郎, 野村秀樹
22. 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)の効果 伊奈孝一郎, 林登志雄
23. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林登志雄
24. 脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-コホート研究 5.5年の医療経済効果 林登志雄, 伊奈孝一

郎, 野村秀樹

25. 核内受容体と細胞老化-肝臓 X 受容体の作用を中心に- 林登志雄, 伊奈孝一郎

#12. 第36回日本基礎老化学会一般演題

26. 後期高齢者テロメア長測定の意義について 飯田万由, 林登志雄, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 山口知恵

27. Liver X 受容体アゴニストにより内皮細胞老化は抑制される. 林登志雄, 山口知恵, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 飯田万由

28. 食品成分(L-シトルリン及びL-アルギニン)投与が動脈硬化及び血管老化の進展抑制に及ぼす影響に関する研究. 山口知恵, 林登志雄, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 飯田万由

29. 高グルコース間歇刺激による血管内皮細胞の老化機序について 前田守彦, 林登志雄, 山口知恵, 伊奈孝一郎, 飯田万由

30. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013年7月19-20日東京 優秀演題 血管内皮細胞老化は肝X受容体アゴニストにより制御される 林登志雄

<海外>

#13 9th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics Gerontology and Geriatrics 2011 23-27 Oct. 2011 Melbourne Australia

1. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals. Hayashi T, Ina K, Nomura H and on behalf of JCDM investigators

2. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. Hayashi T, Hirai H, Maeda M, Ina K.

#14. 2012 Annual Scientific Meeting of the American Geriatrics Society. May 3-5, 2012. at the Washington State Convention and Trade Center in Seattle, Washington. USA

3. A calcium channel blocker characteristically prevents endothelial senescence: Possible implication for atherosclerosis Hayashi T.

4. Association of ERα PvuII and eNOS G894T polymorphisms with obesity and related diseases in elderly postmenopausal women: A 7-years prospective study in a community in China. Q. Ding, X. Zhang, N. Ge, T. Hayashi, F. Luo, J. Zhang, Z. Wan, L. Cao.

#15. 2012 48th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).Oct.1-5, Berlin, German

5.Predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in late elderly diabetic individuals: the roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio. Hayashi T, Itoh H, Araki H, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Noda K, Ina H, Nomura H, Japan.CDM Investigator group.

#16. The Gerontological Society of America's 65th Annual Scientific Meeting, taking place in San Diego, CA from November 14-18, 2012. Oral presentation

6. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: The roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio. Hayashi T.

7.Endothelial cellular senescence is inhibited by Liver X receptor agonist. Hayashi T, Ina K.

8.The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Hayashi T, Ina K.

9. Importance of HDL Cholesterol Levels in Diabetic Individuals With Type IIb Dyslipidemia —5-Year Survey of

Cardiovascular Events—Ina K, Hayashi T

17. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics:World Congress June 23-27 Seoul Korea

Symposium Necessity of specific treatment of life style related disease for elderly.

10. Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study-New findings in late elderly . Hayashi T.

11. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals . Hayashi T.

Symposium : Necessity of specific treatment of life style related disease for late elderly.

12. East Asian Research for Health and Longevity supported by JSPS. Hayashi T.

Symposium: HEALTH AND LONGEVITY OF EAST ASIAN ELDERLY FEMALE”.

13. Medical economic analysis of elderly diabetic individuals. Hayashi T.

14. Panel symposium: Elder Healthcare burden; Is there best way for medical cost saving? Hayashi T.

18. 2013 49th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Sep.20-25 Balcerona.Spain

15. The effect of HMG-CoA reductase inhibitor of ischaemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Hayashi T, et al. (Diabetologia 56 suppl 1 S5)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Hayashi T.</u>	Aging	Wakabayashi I . and Groschner K	Interdisciplinary Concepts in Cardio- vascular Health Vol P/primary Risk Factors	Springer	ドイツ	2013	PP22-34
<u>Hayashi T.</u>	Gender	Wakabayashi I . and Groschner K	Interdisciplinary Concepts in Cardio- vascular Health Vol_1 Primary Risk Factors	Springer	ドイツ	2013	PP35-46

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Hayashi T.</u> , Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y.	Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan	Arch Gerontol Geriatr	53	242-244	2011
Claudio Napoli, Francesco Cacciatore, <u>Hayashi T.</u> , Amelia Casamassimi, Costanza Casini, Mohammed Al-Omran, Louis J. Ignarro	Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation.	Atherosclerosis	215	9-22	2011
Matsui-Hirai H, <u>Hayashi T.</u> , Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro L.J., Hattori Y	Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide.	J Pharmacol Exp Ther	337	591-599	2011
<u>Hayashi T.</u> , Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K	Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients.	Cardiovasc Diabetol.	10	86-91	2011
<u>Hayashi T.</u> , Ina K, Maeda M, Nomura H.	The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis.	Nitric Oxide.	24	199-293	2011
Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qunfang D, Ina K, <u>Hayashi T.</u>	The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis.	Life Sci.	88	425-431	2011

Ina K, <u>Hayashi T</u> , 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.	53	8-12	2011
Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, <u>Hayashi T</u> , Sone H, Suzuki H, Yamada N.	Diagnosis and management of type I and type v hyperlipoproteinemia.	J Atheroscler Thromb	19	1-12	2012
Ochiai M, <u>Hayashi T</u> , Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K	Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men	Int. J. Cardiology	155	257-261	2012
Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, <u>Hayashi T</u> , Gotoda T, Suzuki H, Yamada N	Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL-Cholesterol in Japan.	J Atheroscler Thromb.	19	207-212	2012
Arai H, Ishibashi S, Bujo H, <u>Hayashi T</u> , Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N.	Management of Type IIb Dyslipidemia.	J Atheroscler Thromb	19	105-110	2012
<u>Hayashi T</u> , Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohruai T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K	Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age	Cardiovascular Diabetology	12	10-16	2013
Umegaki H, <u>Hayashi T</u> , Nomura H, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakshima H, Kuzuya M.	Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly.	Geriatr Gerontol Int	13	18-23	2013
Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohruai T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group.	Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events	Geriatr Gerontol Int	13	in press	2013
<u>Hayashi T</u> , Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohruai T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H; Japan CDM group	Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age.	Cardiovasc Diabetology	12	11-18	2013
<u>Hayashi T</u> , Kotani H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro L. J.	Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes.	PNAS USA	111	1168-1173	2014
Hayashi T, Yamaguchi T, Taguchi K, Ina K, Maeda M, Sakakibara Y, Kuzuya M, Hattori Y.	eNOS-Dependent Anti-senescence Effect of the Calcium Channel Blocker Nifedipine in Human Endothelial Cells.	PLOS ONE		in press	2014