Ⅱ．分担研究報告書

１．　急性冠症候群患者における血清ナルディライジンの時系列解析

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

血中自己抗体検出と新規炎症マーカーを用いた急性冠症候群予知因子および治療標的の探索

―急性冠症候群患者における血清ナルディライジンの時系列解析―

研究分担者：木村　剛（京都大学大学院医学研究科　循環器内科学　教授）

研究要旨

ACS による死亡の多くは院外死であり、その背景には有意狭窄のない vulnerable な冠動脈プラークや無症候性心筋虚血が存在すると推測される。しかしながら、それらの存在を検出できるバイオマーカーは存在しない。我々はメタロプロテアーゼ、ナルディライジン（NRDc）の高感度測定系を構築し、心筋梗塞症例で血清 NRDc が上昇していることを明らかにした。今回我々は、ACS を心筋壊死（心筋トロポニンの上昇）の有無により心筋梗塞と不安定狭心症に分類し、それぞれ発症後の時系列採血による検討を行った。その結果、血清 NRDc がトロポニン T や CK 陰性である ACS 発症後超早期より有意に上昇していること、TnT 陰性、CK 陰性の不安定狭心症群においても TnT 陽性、CK 陰性の心筋梗塞群と同等に上昇していることが明らかになった。以上から、血清 NRDc が心筋虚血マーカーとなる可能性が示唆された。

Ａ．研究目的

経皮的冠動脈インターベンションの普及により、ACS による院内死亡率は大幅に低下したが、ACS による死亡の多くを占める発症早期の院外死をいかに抑制するかは喫緊の課題である。院外死の背景には、有意狭窄のない vulnerable な冠動脈プラークや無症候性心筋虚血が存在すると推測されるが、それらの存在を検出できるバイオマーカーは存在しない。

我々はメタロプロテアーゼ、ナルディライジン（NRDc）が、炎症性サイトカインや増殖因子の活性化を介して、炎症性疾患や悪性腫瘍の病態を制御していることを報告してきた。さらに ACS 症例入院時採血の検討から、健常者と比較して血清 NRDc が有意に上昇することを明らかにした。

本研究では、ACS 診断マーカーとしての血清 NRDc の有用性をさらに明らかにするため、ACS を心筋壊死（心筋トロポニンの上昇）の有無により心筋梗塞と不安定狭心症に分類し、それぞれ発症後の時系列採血による検討を行った。

Ｂ．研究方法

2013 年 7 月から 2014 年 12 月にかけて京都大学附属病院循環器内科に入院し、緊急冠動脈造影にて有意狭窄を認め ACS と診断された連続 46 症例の、入院時および入院後 6 時間おき（CK のピークが確認されるまで）に採取した血清について、ヒト血清 NRDc 高感度 ELISA（測定感度 50pg/ml）を用いて血清 NRDc を測定し、同時に測定した CK、トロポニン T を含む一般血液生化学検査結果との比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会で審査を受け承認されたものである。「心

血管疾患患者における血中バイオマーカーおよびRNA 発現レベルと病態との関連の検討」（ヒト遺伝子解析承認番号 G-322）」、「急性冠症候群予知を可能にするバイオマーカーの探索」：（疫学研究承認番号 E2030）。本研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づいて実施する。また、個人情報の保護に関する(平成 15 年法律第 57 号)の規定を遵守し、個人データの安全管理のための必要かつ適切な処置、個人情報の取り扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取り扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。

C．研究結果

ACS と診断された 46 例中、現時点で解析可能な 32 例中 12 例が入院時にトロポニン T（TnT）陰性、CK 陰性（グループ 1）、10 例が TnT 陽性、CK 陰性、10 例が TnT 陽性、CK 陽性であった。それぞれのグループの入院時血清 NRDc は、グループ 1: 3338±1096 pg/ml、グループ 2: 3237±1200 pg/ml、グループ 3: 7719±1200 pg/ml、であった。グループ 3 の血清 NRDc はグループ 1, 2 と比較して有意に高かったが、グループ 1 とグループ 2 の間に有意差は認めなかった。一方健康成人 112 人の血清 NRDc: 518±190 pg/ml と比較すると、グループ 1、グループ 2 の血清 NRDc はいずれも有意に上昇していた。一方入院時の陽性率で比較すると、心臓型脂肪酸結合タンパク（H-FABP）陽性率 75%、TnT 陽性率 65%に対して、血清 NRDc 陽性率は 95%と高い値を示した。

D．考察

ESC/ACCF/AHA/WHF 合同タスクフォースにて、心筋梗塞の universal definition として臨床上の心筋虚血に一致して心筋壊死が確認された場合に心筋梗塞と診断し、心筋壊死の有無は心筋トロポニンの上昇の有無で判断することが提唱された。近年心筋トロポニンの測定系の感度が上がり、従来は心筋壊死を伴わない不安定狭心症と診断された症例にも、微少心筋壊死を伴う症例がかなり含まれていることがわかってきた。一方、心筋トロポニンの上昇を認めない不安定狭心症を感度、特異度とも良好に診断できるバイオマーカーは存在しない。

本研究で我々は、臨床上心筋虚血が示唆され、緊急冠動脈造影にて有意狭窄を認めたが、入院時 TnT は陰性である不安定狭心症群（グループ 1）において、血清 NRDc が有意に上昇していることを示した。さらに、入院時の H-FABP 陽性率と比較しても血清 NRDc は高い陽性率を示しており、血清 NRDc が TnT で検出できない微少心筋障害を検出している可能性、あるいは心筋虚血の鋭敏なマーカーである可能性が示唆された。以上から、NRDc の ACS の超早期診断バイオマーカーとしての有用性、ACS 予知マーカーとなる可能性が示唆された。

E．結論

今回の解析結果から、血清 NRDc がトロポニン T や CK-MB が陰性である ACS 発症後超早期より有意に上昇していることが明らかになった。今後長浜コホートとの提携にて約 10000 例の後ろ向きコホート試験を行い、ACS 発症前に NRDc が上昇しているかどうかを検討し、予知能の検討を行う。

F．研究発表

1．論文発表

1. Abe M, Morimoto T, Akao M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Kita T, Kimura T. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. ***Am J Cardiol*** 2014;114:362-368.
2. Ashida N, Kishihata M, Tien DN, Kamei K, Kimura T, Yokode M. Aspirin

augments the expression of Adenomatous Polyposis Coli protein by suppression of IKKβ. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2014;446:460-464.

3. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang Y-, Garcia-Garcia HM, Morel M-, Farooq V, Shiomi H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Lemos PA, Kimura T, Steyerberg EW, Serruys PW. Predictive performance of SYNTAX score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease - Analysis of CREDO-Kyoto registry. ***Circulation Journal*** 2014;78:1942-1949.
4. Goto K, Nakai K, Shizuta S, Morimoto T, Shiomi H, Natsuaki M, Yahata M, Ota C, Ono K, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Takatsu Y, Tamura T, Takizawa A, Inada T, Doi O, Nohara R, Matsuda M, Takeda T, Kato M, Shirotani M, Eizawa H, Ishii K, Lee J-, Takahashi M, Horie M, Takahashi M, Miki S, Aoyama T, Suwa S, Hamasaki S, Ogawa H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. ***Am J Cardiol*** 2014;114:70-78.
5. Hanazawa K, Kaitani K, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Kondo H, Tamura T, Izumi C, Shizuta S, Kimura T, Nakagawa Y. Effect of radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation on the left atrial function: Assessment by 320-row multislice computed tomography. ***Int J Cardiol*** 2015;179:449-454.
6. Hattori N, Nomoto M, Kimura T, Kikuchi S, Enomoto H, Yoshizawa K, Tamaoka A, Hatano T, Murata M, Hasegawa K, Tanaka K, Arahata Y, Kanda F, Kashihara K, Yamamoto M, Nishikawa N, Tsuboi Y, Ohya Y. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. ***Parkinsonism and Related Disorders*** 2014;20:819-823.
7. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo. ***Scientific Reports*** 2014;4.
8. Imai M, Kimura T, Morimoto T, Saito N, Shiomi H, Kawaguchi R, Kan H, Mukawa H, Fujita H, Ishise T, Hayashi F, Nagao K, Take S, Taniguchi H, Sakamoto H, Yamane T, Shirota K, Tamekiyo H, Okamura T, Kishi K, Miyazaki S, Yamamoto S, Yamaji K, Kawasaki T, Taguchi E, Nakajima H, Kosedo I, Tada T, Kadota K, Mitsudo K. Impact of angiographic peri-stent contrast staining (PSS) on late adverse events after sirolimus-eluting stent implantation: An observation from the multicenter j-Cypher registry PSS substudy. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;29:226-236.
9. Ioroi T, Akao M, Iguchi M, Kato M, Kimura T, Izumi Y, Akaike A, Kume T. Serofendic acid protects against

myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. ***Journal of Pharmacological Sciences*** 2014;126:274-280.

10. Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, Takayama M, Kitagawa K, Nishikawa M, Miyazaki S, Ikeda Y, Nakamura M, Saito S. Prasugrel, a Third-Generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary Intervention: Phase III, randomized, double-blind study. ***Circulation Journal*** 2014;78:2926-2934.
11. Kato M, Kimura T, Kimura T, Hara T. Safety and effectiveness of controlled-release paroxetine in routine clinical practice: results of a postmarketing surveillance study of patients with depression. ***Neuropsychiatric Disease and Treatment*** 2015;11:435-452.
12. Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tamura T, Nishikawa R, Yano M, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Long-term efficacy and safety outcomes after unrestricted use of drug-eluting stents in patients with acute coronary syndrome - Mortality and major bleeding in a single-center registry. ***Circulation Journal*** 2014;78:1628-1635.
13. Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Clinical impact of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy. ***Circulation Journal*** 2015;79:839-846.
14. Kawase Y, Saito N, Watanabe S, Bao B, Yamamoto E, Watanabe H, Higami H, Matsuo H, Ueno K, Kimura T. Utility of a scoring balloon for a severely calcified lesion: Bench test and finite element analysis. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;29:134-139.
15. Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, Isshiki T, Kanazawa S, Ito H, Ikeda S, Forrest B, Zarins CK, Hlatky MA, Norgaard BL. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;30:38-44.
16. Ko E, Natsuaki M, Toyofuku M, Morimoto T, Matsumura Y, Oi M, Motohashi Y, Takahashi K, Kawase Y, Tanaka M, Kitada M, Yuzuki Y, Tamura T, Inoue K, Mitsudo K, Kimura T. Sirolimus-eluting stent implantation for ostial right coronary artery lesions: Five-year outcomes from the j-Cypher registry. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;29:200-208.
17. Kubo T, Akasaka T, Kozuma K, Kimura K, Fusazaki T, Okura H, Shinke T, Ino Y, Hasegawa T, Takashima H, Takamisawa I, Yamaguchi H, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, Nakagawa Y, Muramatsu T, Morino Y, Kimura T. Vascular response to drug-eluting stent with biodegradable vs. durable polymer - Optical coherence tomography substudy of the next. ***Circulation Journal*** 2014;78:2408-2414.
18. Kuwabara Y, Horie T, Baba O, Watanabe

S, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakao T, Nishino T, Otsu K, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-451 exacerbates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy in mice through suppression of the LKB1/AMPK pathway. ***Circ Res*** 2015;116:279-288.

19. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (5-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). ***Am J Cardiol*** 2014;114:555-561.
20. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions≤50% versus >50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). ***Am J Cardiol*** 2014;114:988-996.
21. Nagao K, Sowa N, Inoue K, Tokunaga M, Fukuchi K, Uchiyama K, Ito H, Hayashi F, Makita T, Inada T, Tanaka M, Kimura T, Ono K. Myocardial expression level of neural cell adhesion molecule correlates with reduced left ventricular function in human cardiomyopathy. ***Circulation: Heart Failure*** 2014;7:351-358.
22. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, Hamanaka I, Wakatsuki T, Sugano T, Kawai K, Akasaka T, Tanaka N, Kimura T. Prevalence of visual–functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;29:300-308.
23. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, Hamanaka I, Wakatsuki T, Sugano T, Kawai K, Akasaka T, Tanaka N, Kimura T. Modification of treatment strategy after FFR measurement: CVIT-DEFER registry. ***Cardiovascular Intervention and Therapeutics*** 2014;30:12-21.
24. Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yamaji K, Ando K, Shizuta S, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Tamura T, Shirotani M, Miki S, Matsuda M, Takahashi M, Ishii K, Tanaka M, Aoyama T, Doi O, Hattori R, Kato M, Suwa S, Takizawa A, Takatsu Y, Shinoda E, Eizawa H, Takeda T, Lee J-, Inoko M, Ogawa H, Hamasaki S, Horie M, Nohara R, Kambara H, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T. Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent long-term (5-7 years) follow-up of the coronary revascularization demonstrating outcome study-kyoto registry cohort-2. ***Circulation: Cardiovascular Interventions*** 2014;7:168-179.
25. Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Shiomi H, Ono K, Kimura T. Effect of statin therapy on cardiovascular outcomes after coronary

revascularization in patients ≥80 years of age: Observations from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. ***Atherosclerosis*** 2014;237:821-828.

26. Ohki T, Yokoi H, Kichikawa K, Kimura T, Snyder SA, Ragheb AO, O'Leary EE, Jaff MR, Ansel GM, Dake MD. Two-year analysis of the Japanese cohort from the Zilver PTX randomized controlled trial supports the validity of multinational clinical trials. ***Journal of Endovascular Therapy*** 2014;21:644-653.
27. Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler SF, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, Takahashi R, Kita T, Kimura T, Nishi E. Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α-secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model. ***Neurobiol Aging*** 2014;35:213-222.
28. Oshita K, Itoh M, Hirashima S, Kuwabara Y, Ishihara K, Kuwahara K, Nakao K, Kimura T, Nakamura K-, Ushijima K, Takano M. Ectopic automaticity induced in ventricular myocytes by transgenic overexpression of HCN2. ***J Mol Cell Cardiol*** 2015;80:81-89.
29. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutyifa V, Ruwald A-H, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in High-Risk Cardiomyopathy Patients with Implantable Defibrillators: Frequency, Risk Factors, Mechanisms, and Association with Mortality: Results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT) Study. ***Circulation*** 2014;129:545-552.
30. Saito S, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, Takayama M, Kitagawa K, Nishikawa M, Miyazaki S, Nakamura M. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome - The PRASFIT-ACS study -. ***Circulation Journal*** 2014;78:1684-1692.
31. Sasaki N, Kunisawa S, Otsubo T, Ikai H, Fushimi K, Yasumura Y, Kimura T, Imanaka Y. The relationship between the number of cardiologists and clinical practice patterns in acute heart failure: A cross-sectional observational study. ***BMJ Open*** 2014;4.
32. Shiomi H, Kozuma K, Morimoto T, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, Morino Y, Akasaka T, Abe M, Suwa S, Muramatsu T, Kobayashi M, Dai K, Nakao K, Uematsu M, Tarutani Y, Fujii K, Simonton CA, Kimura T. Long-term clinical outcomes after everolimus- and sirolimus-eluting coronary stent implantation: Final 3-year follow-up of the randomized evaluation of sirolimus-eluting versus everolimus-eluting stent trial. ***Circulation: Cardiovascular Interventions*** 2014;7:343-354.
33. Shiomi H, Morimoto T, Makiyama T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Onodera T, Takatsu Y, Mitsudo K, Kita T, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Komiya T, Yamazaki F, Nishiwaki N, Kimura T. Evolution in practice patterns and long-term outcomes of coronary

revascularization from bare-metal stent era to drug-eluting stent era in Japan. ***Am J Cardiol*** 2014;113:1652-1659.

34. Suematsu Y, Miura S-, Zhang B, Uehara Y, Tokunaga M, Yonemoto N, Nonogi H, Nagao K, Kimura T, Saku K. Associations between the consumption of different kinds of seafood and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. ***IJC Heart and Vessels*** 2014;2:8-14.
35. Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Morimoto T, Akao M, Nakatsuma K, Ono K, Makiyama T, Shizuta S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Effect of preinfarction angina pectoris on long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. ***Am J Cardiol*** 2014;114:1179-1186.
36. Tazaki J, Morimoto T, Sakata R, Okabayashi H, Yamazaki F, Nishiwaki N, Mitsudo K, Kimura T. Impact of statin therapy on patients with coronary heart disease and aortic aneurysm or dissection. ***Journal of Vascular Surgery*** 2014;60:604-612.e2.
37. Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida N. AMAP1 as a negative-feedback regulator of nuclear factor-κB under inflammatory conditions. ***Scientific Reports*** 2014;4.
38. Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Hamasaki S, Ohishi M, Nakashima H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Imoto Y, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Shimamoto M, Nishiwaki N, Komiya T, Kimura T. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary artery bypass grafting compared with those after percutaneous coronary intervention: A report from the coronary revascularization demonstrating outcome study in Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. ***Circulation: Cardiovascular Interventions*** 2014;7:482-491.
39. Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Maenaka K, Park EY, Kondo N, Shirakawa M, Tochio H, Kato Z. The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. ***Nature Communications*** 2014;5.
40. Watanabe S, Horie T, Nagao K, Kuwabara Y, Baba O, Nishi H, Sowa N, Narazaki M, Matsuda T, Takemura G, Wada H, Hasegawa K, Kimura T, Ono K. Cardiac-specific inhibition of kinase activity in calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-β leads to accelerated left ventricular remodeling and heart failure after transverse aortic constriction in mice. ***PLoS ONE*** 2014;9.
41. Yamada S, Nakamura J, Asada M, Takase M, Matsusaka T, Iguchi T, Yamada R, Tanaka M, Higashi AY, Okuda T, Asada N, Fukatsu A, Kawachi H, Graf D, Muso E, Kita T, Kimura T, Pastan I, Economides AN, Yanagita M.

Twisted gastrulation, a bmp antagonist, exacerbates podocyte injury. ***PLoS ONE*** 2014;9.

42. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Kamakura S, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca2+ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. ***Cardiovasc Res*** 2014;104:183-193.
43. Yamaji K, Kubo S, Inoue K, Kadota K, Kuramitsu S, Shirai S, Ando K, Nobuyoshi M, Mitsudo K, Kimura T. Association of localized hypersensitivity and in-stent neoatherosclerosis with the very late drug-eluting stent thrombosis. ***PLoS ONE*** 2014;9.
44. Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Abbott RD, Okamura T, Takashima N, Torii S, Saito Y, Hisamatsu T, Miyagawa N, Ohkubo T, Kadota A, Sekikawa A, Maegawa H, Nakamura Y, Mitsunami K, Ueshima H, Horie M, Nakano Y, Yamamoto T, Ogawa E, Miyazawa I, Murata K, Nozaki K, Shiino A, Araki I, Tsuru T, Toyama I, Ogita H, Kurita S, Maeda T, Miyamatsu N, Kita T, Kimura T, Nishio Y, Barinas-Mitchell EJM, Edmundowicz D, Hozawa A, Okuda N, Higashiyama A, Nagasawa S, Kita Y, Kadowaki T, Kadowaki S, Murakami Y, Ohno S. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. ***Atherosclerosis*** 2015;239:444-450.

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