

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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

放射性標識脂肪酸誘導体を用いる薬効評価に関する研究

研究分担者 間賀田泰寛 浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター 教授

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症治療薬として期待されるカプリン酸およびトリカプリンの生体内動態評価を可能とすることを目的として、これら化合物の C-11 標識反応の開発とそのマウス体内動態に関する検討を行った。さらに今年度はカプリン酸の心筋代謝中鎖脂肪酸としての有用性を確認するため、同じ中鎖脂肪酸に分類される C-11-オクタン酸を合成し、その体内動態を比較検討した。その結果、C-11-カプリン酸は中鎖脂肪酸でありながら、投与初期に心筋に高く取り込まれることが示された。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症の治療薬として中鎖脂肪酸であるカプリン酸を構成成分とする中性脂肪、トリカプリンを標的として検討が進められている。医薬品とするためにはその薬物動態追跡が必要となる。また、病態モデルを用いたトリカプリンの体内動態もまだ詳細には知られていない。そこで本研究では、ポジトロン放出核種で標識されたトリカプリンおよびカプリン酸を開発し、その体内動態を解剖法あるいは Positron Emission Computed Tomography (PET) カメラを用いて追跡すること目的として検討を行った。これまでカプリン酸の α 位を C-11 標識することが出来たので、炭素 10 個を有するカプリン酸の有用性を確認することを目的として、同様に中鎖脂肪酸に分類される、炭素 8 個を有するオクタン酸とその体内動態を比較検討することとした。

B. 研究方法

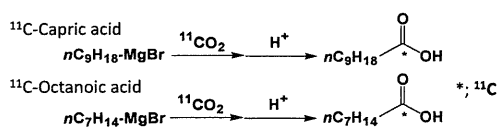
C-11 標識オクタン酸は α 位標識 C-11 カプリン酸と同様に、対応するグリニア試薬を用いて合成することとした。すなわち、本施設に設置の住友重機械工業製サイクロトロン、CYPRIS-12S を用いて加速した陽子線をターゲットボックス内に封入した 99.99995% の純窒素ガスに照射し、 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ の核反応により C-11 を製造した。得られた C-11 は CO_2 の化学形として自動合成装置中に回収され、グリニア反応および引き続き加水分解により目的とする C-11-オクタン酸を得た。

得られた C-11-オクタン酸を 6 週齢 ddY マウスに尾静脈より投与し、一定時間後にと殺して、血液、各臓器を取り出した。それぞれ組織重量、放射エネルギーを測定して、各臓器への取り込み量を %dose/g として求めた。

（倫理面への配慮）

所属する研究機関で定めた倫理規定等を

遵守し研究を遂行した。



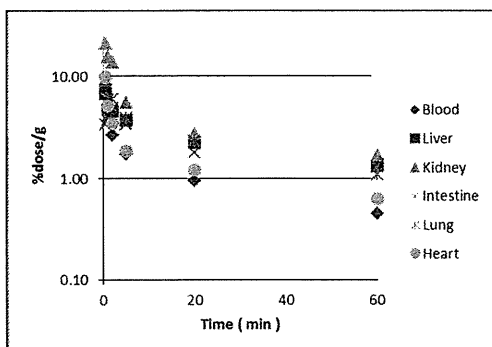
C-11 標識中鎖脂肪酸の合成

C. 研究結果

C-11-オクタン酸は自動合成装置を使用することにより、対応するグリニア試薬を用いて、C-11-カプリン酸同様、高い放射化学的収率、放射化学的純度で得ることが出来た。

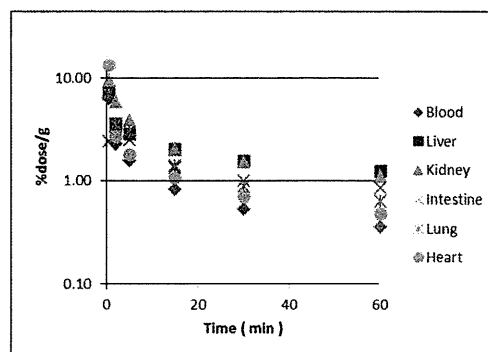
両標識体共に、血中からのすみやかなクリアランスを示した。心筋への両標識体の取り込み量を比較したところ、C-11-カプリン酸の方が投与初期において高い取り込みを示した。特に投与 30 秒後の早期には、心筋/血液比が約 2 となり、C-11-オクタン酸の 1.1 に比較して高い取り込みを示した。その後、両標識体共にすみやかなクリアランスを示した。また、両標識体とも相対的に高い肺への取り込みを示した。

D. 考察



C-11-オクタン酸のマウス体内動態

両標識体はいずれも中鎖脂肪酸に分類



C-11-カプリン酸のマウス体内動態

される。また、長鎖脂肪酸としてはパルミチン酸などが生体内に存在し、心筋ではエネルギー源として用いられるとともに、肝臓ではより高分子へと変換され蓄積されることが知られている。これに対し、C-11-オクタン酸は肝臓においてβ酸化により代謝されることが知られている。C-11-カプリン酸は炭素鎖の長さとしてC-11-オクタン酸より炭素2個分長いのみであるが、C-11-オクタン酸に比較して、脂溶性の違いによるものと考えられる投与早期における高い心筋への取り込みが観察されたが、肝臓へのリテンションについては大きな違いは認められなかった。また、いずれの標識体も相対的に高い肺への集積が認められることから、今回の検討では評価していないが、体内でβ酸化を受け、C-11-CO₂として呼気中へ排出されているのではないかと予想された。

E. 結論

カプリン酸の心筋代謝中鎖脂肪酸としての有用性を確認するため、同じ中鎖脂肪酸に分類されるC-11-オクタン酸を合成し、その体内動態を比較検討した。その

結果、C-11-カプリン酸は中鎖脂肪酸でありながら、投与初期に心筋に高く取り込まれることが示されるとともに、 β 酸化により代謝されていることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

TGCV 患者に対する中鎖脂肪酸食事療法に関する研究
MCFA 食の継続の必要性と介入方法について検討

研究分担者 安井洋子 大阪市立大学大学院 生活科学研究科 食・健康科学専攻 准教授

研究要旨

遠隔地に居住する在宅における中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV)患者の中鎖脂肪酸 (MCFA) を含む MCFA 食の継続の必要性と介入方法について検討したので報告する。対象は背景が異なる 2 症例。症例 1 は 40 歳代女性で、TGCV の症状である myopathy が進行し、家族による食事・生活支援が乏しく介護施設、訪問介護員を利用するなど社会的支援を必要としていた。コンプライアンスが悪く MCFA 食の継続が不十分であり、そのため、体重は減少し日常生活動作 (activities of daily living:ADL) は大幅に低下した。一方、症例 2 は 60 歳代男性で、充足した家族の食事・生活支援、医療者側とのコミュニケーションが維持できたことにより、約 2 年 6 ヶ月間 MCFA 食を継続することで体重の維持だけではなく、筋肉量増加により ADL が向上した。TGCV 患者に対し MCFA 食の継続は ADL に影響を与えるなど必須である。特に遠隔地においては患者とコミュニケーションを維持し信頼関係を築くなど、積極的な介入・支援が重要であり患者の QOL に影響を与えた。

A. 研究目的

Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) 遺伝子に変異を有する TGCV 患者に対し、中鎖脂肪酸を含む MCFA 食摂取の必要性と、食事継続の介入方法について検討した。TGCV 患者において MCFA 食の継続は重要であるが、継続するためには MCFA の食品選定と利用方法および入手が適切かつ容易であり、効率の良い食事摂取方法であることが必要とされる。また、患者自身のモチベーションを維持することが必須となる。我々は、遠隔地に居住する在宅での MCFA 食について 2 症例介入し、食事記録により継続状況と栄

養素摂取状況について評価した。また、外来通院時の体成分分析装置 Inbody 測定結果による、体重、体脂肪量、筋肉量の変化についても検討した。

B. 研究方法

ATGL 遺伝子に変異を有し、myopathy を認める症例で、東北地方に居住する在宅療養中の 2 症例を対象とした。

■症例 1 (40 歳代女性)

家族による食事・生活支援は乏しく、TGCV の症状である myopathy が進行し ADL が低下したため、食事・生活は通所介護サービス (デイサービス) や訪問介

護員など社会的援助を必要としていた。MCFA 含有食はデイサービスでの昼食時に提供した。電話やメールにて食事摂取、身体状況の把握および精神的サポートを行った。より正確に状況を把握するため介護施設や近隣の支援者と電話や電子メールにより情報入手した。また、ADL 確認のため不定期ではあるが患者訪問を行った。

■症例 2 (60 歳代男性)

Myopathy による四肢の筋力低下を認めるが、社会的支援は不要である。家族による食事・生活支援は充足し、MCFA 食摂取状況、身体状況を患者本人と家族により電話や電子メールにて確認した。食事記録は毎月連続する 3 日間の食事内容を記録、撮影し、郵送にて送付されたデータから栄養価を計算し評価した。また、毎月の外来通院時(東北大学病院)の体成分分析装置 Inbody 測定結果による体重、体脂肪量、筋肉量について解析し評価した。これらの結果および MCFA 食についてのアドバイスを適宜行った。身体状況確認、直接的コミュニケーションをとるため、不定期に患者本人と家族を訪問した。

(倫理面の配慮)

本研究は大阪大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

症例 1 について：MCFA 食は在宅で摂取することはなく、介護施設で MCFA 含有食品を昼食時 3 回/週の摂取のみであった。リハビリは介護施設では困難であり

継続していなかった。普段のエネルギー摂取量は 400~600kcal/日と少なく身体活動レベルが低い 30~49 歳女性の日本人の食事摂取基準(2015 年版)の推定エネルギー必要量 1750kcal/日の 1/4~1/3 程度に相当し、H26 年 4 月に 33.9kg (BMI 14.1kg/m²) あった体重が約 1 年後の 3 月には 31kg (BMI:12.9kg/m²) に減少した。また、四肢の筋力低下により右手を自力で動かすことができなくなり、洗顔、歯磨き、トイレでの排尿排便は完全介護を要するなど、ADL が大幅に低下した。

症例 2 について：MCFA 食の摂取は家族の支援により外食時も継続し、リハビリも同様に継続していた。約 2 年 6 ヶ月間の摂取エネルギーの平均は 1503±147kcal で、体重は MCFA 食摂取前には 51kg (BMI 20.8kg/m²) であったが現在も 50.8kg (BMI 20.7kg/m²) と維持し、MCFA 以外の油脂摂取量 40.1g が 28.4g に減量することにより体脂肪量は 16kg から 14.3kg に減少した。筋肉量は 33.1kg から 34.6kg に増加することで、上腕を拳上維持することが可能となりお箸を従来とお持ちことや、自動車の運転が可能になった。MCFA 食を継続摂取することで、ADL が向上した。

D. 考察

症例 1 は、家族の支援はなく限られた社会的支援であり、また、遠隔地のため積極的なコミュニケーションをとることが僅少であったため、MCFA 食の摂取、リハビリに対する患者のモチベーションを維持することができなかった。その結果、体重、筋肉量が減少し ADL も大幅に

低下した。しかし、介護施設での昼食時にはMCFA含有食品を摂取し、訪問時に共食すると摂取量が増加したことは、社会的支援の継続や積極的なコミュニケーションをとることでMCFA食の継続が可能になると考える。症例2においては、MCFA食の調理、食品の利用など家族の支援や患者および家族と定期的にコミュニケーションをとることで、患者のモチベーションが維持されMCFA食およびリハビリを約2年6ヵ月間継続するに至っている。その結果、体重は維持、筋肉量が増加し、体脂肪量が減少を示し、自動車の運転やの農作業の手伝いが可能となるなどQOL向上につながった。

MCFA食の継続には医療者が現状を定期的に、正確に把握し情報共有することが重要と思われる。そのためには、患者の近隣で支援者を募り、積極的にコミュニケーションをとることが必要である。遠隔地への訪問は患者背景の環境を把握することができ、近隣支援者との信頼関係を結ぶためにも意義ある活動であり、在宅での食事療法に影響を与えることが分かった。

E. 結論

TGCV患者においてMCFA食、リハビリを継続することで、体重維持、筋肉量増加、体脂肪量が減少し、その結果、患者のQOLが向上した。しかし、継続困難な状態が続くと体重および筋肉量も減少しADLも大幅に低下した。遠隔地に居住する在宅でのMCFA食の継続は、患者のみならず家族や近隣支援者とコミュニケーションを積極的にとることが重要であ

る。積極的なコミュニケーションは、患者との信頼関係を築き患者のモチベーションを高め在宅での食事療法の継続をもたらした。医療者の積極的な介入・支援が患者QOLに影響を与えた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発

研究分担者 安野哲彦 福岡大学病院 医学部腎臓・膠原病内科 助教

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV)は心筋細胞や骨格筋に中性脂肪が蓄積する疾患である。細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase(ATGL)の作用不全が原因とされている。福岡大学にて TGCV と特徴が似ており類縁疾患と考えられる症例を経験しており、その病態解明を行っている。スフィンゴミエリンの蓄積、カルニチン製剤が著効しており、その病態解明のために次世代シーケンス、質量分析にて解析を継続している。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症は心筋細胞や骨格筋に中性脂肪が蓄積する疾患である。細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase(ATGL)の作用不全が原因とされている。福岡大学にて TGCV と特徴が似ており類縁疾患と考えられる症例を経験しており、その病態を解明するため研究を開始した。

B. 研究方法

患者から得られた線維芽細胞を用いて、電子顕微鏡、脂質の蛍光染色、エクソーム解析、質量分析による解析。エルカルチン、ニーマンピック病の治療薬であるミグルスタットを投与し変化をみる。

(倫理面の配慮)

遺伝性疾患の可能性があり、遺伝病性疾患として福岡大学病院の倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

電子顕微鏡による解析では線維芽細胞内にスフィンゴミエリンの蓄積を疑う形態があり、質量分析においてもスフィンゴミエリンが通常の 1.5 倍検出された。ミグルスタットの投与にてスフィンゴミエリンの蓄積が減ることを確認した。エクソーム解析と質量分析による解析は終了しており、病態解明に向けた分析を行っている。

D. 考察

スフィンゴミエリンの蓄積が特徴的な疾患は、ニーマンピック病が知られているが、特徴的な身体的所見、遺伝子、生化学的な解析でも否定的だった。ATGL 欠損症はエルカルチンの効果がないとされているが、本症例に投与したところ筋力低下などの身体所見が改善した。特徴的な所見がなく確定診断には至っていない。

ないため、次世代シーケンスによる責任遺伝子の同定、質量分析による生化学的解析が必要である。

E. 結論

TGCV の類縁疾患を解析しており、この症例を通して、さらに TGCV の病態を解明することを目標としている。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tetsuhiko Yasuno, Kenji

Osafune et al.

Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency

Biochemical and Biophysical Research Communications

448 (2014) 175-181

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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

ATGL 欠損マウスを用いた血管障害カフモデルの研究

研究分担者 山田壮亮 産業医科大学第二病理学 講師

研究要旨

ATGL 欠損による脂質代謝異常が動脈硬化を促進させるメカニズム、ひいては中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV) の表現形の一つである求心性内膜肥厚の病態メカニズムを解明することを目的とする。ATGL 欠損マウスを用いて、血管障害モデルの一つであるカフモデルを施行した。ATGL 欠損による脂質（特に中性脂肪）代謝異常は、当モデルにおける外膜側よりの刺激を誘発している可能性が示唆された。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、中性脂肪が心筋細胞や冠状動脈、骨格筋などに蓄積し、重症心不全や冠動脈求心性狭窄、ミオパチー等を惹き起こす疾患である。現在までのところ、TGCV の原因遺伝子として、*adipose triglyceride lipase (ATGL)*が報告されている。*ATGL* knockout mouse、ホモ(*ATGL*^{-/-})を用いた血管障害モデルを作製し、TGCV の phenotype として、上記の中でも特に重要な冠動脈求心性狭窄発症のメカニズムを詳らかにしたい。

B. 研究方法

右大腿動脈にカフを巻き付け留置し、10日後にカフと共に動脈を採取した。外膜炎症や低酸素刺激等を起因とした血管障害モデルの一つ、カフモデルを施行することで、内膜肥厚による求心性狭窄をイメージした。

さらに、*ATGL*^{-/-}の大動脈由来平滑筋細胞(SMCs)を培養し、3μ pore sizeの transwell chamberを用いて、chamber内に遊走因子の一つである platelet-derived growth factor (PDGF)-BBを、chamber外に炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF)-αを各々加え、22時間後に chamber底部のフィルター下面へ遊走 migrationしたSMCsの個数を計測した。

(倫理面への配慮)

所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守し研究を遂行した。

C. 研究結果

対照群である wild type (WT; C57BL/6J) では内膜肥厚が軽微なのに対し、*ATGL*^{-/-}では有意に進展しており、血管内腔が高度に求心性狭窄を呈していた。これら肥厚内膜を構成するのは主に遊走

migration してきた SMC であった。*ATGL*^{-/-}の大腿動脈壁では、肥厚内膜から外膜にかけて脂肪沈着が同定されている。また、WT と比較して *ATGL*^{-/-}では、外膜に浸潤するマクロファージの集簇が有意に高度であり、これらマクロファージに一致して TNF- α の高発現を伴っていた。

さらに *in vitro* 実験において、chamber 内に PDGF-BB を加えた際にのみ（つまり、chamber 外の TNF- α の存在如何に関わらず）、*ATGL*^{-/-}の SMCs では、WT に比べて、遊走細胞の数が有意に多く見られた。

D. 考察

当カフモデルでは 'response to injury hypothesis (inside-out-signaling)' で最も重要な初期 event である、血管内皮障害が理論上、起き得ない。ここに、動脈硬化発症メカニズムにおける outside-in-signaling の重要性が、我々に認識される。これは、外膜における炎症細胞（マクロファージを含む）から産生される、TNF- α といった cytokine だけでなく、外膜に豊富に存在する脂肪細胞から産生される adipokine 等々も、その大きな一翼を担っていることが推察されよう。特に後者は、*ATGL* 欠損による脂質代謝異常 (TGCV) と動脈硬化との関連性における研究において、重要な factor の一つになり得るかもしれない。しかしながら、現在までの *in vivo* および *in vitro* 実験の結果からは、inside-out-signaling による *ATGL* 欠損 SMCs の遊走能亢進が、内膜肥厚を進展させる可能性に言及されたのみであり、outside-in-signaling 因子

に関しては今後の課題である。

E. 結論

当カフモデルは、TGCV の一表現形である冠動脈求心性狭窄の有益な動物モデルである。*ATGL* 欠損による脂質代謝異常が外膜側よりの刺激 (outside-in-signaling) を誘発している可能性があることを見出したことより、そのメカニズムを解明する発端となり得る。今後その signal 経路をさらに模索すべく検討中である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・第 104 回日本病理学会総会（名古屋、2015 年 4 月）「*ATGL* 欠損 SMCs の遊走能亢進は、動脈内膜肥厚を進展させる」
- ・第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（仙台、2015 年 7 月 発表予定）
- ・第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（東京、2014 年 7 月）「Depletion of Adipose Triglyceride Lipase Exacerbates Cuff Injury-Induced Vascular Remodeling By Increased Medial Apoptosis and Enhanced Adventitial Inflammation」

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

なし

[IV]

研究成果の刊行一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
武田晴治, <u>惠 淑萍</u> , 千葉仁志	バイオセンサの迅速・簡易・高機能化技術と課題解決書：過酸化脂質・酸化LDL測定のためのバイオセンサ	天願ルイス	バイオセンサの先端科学技術と新製品への応用開発	(株) 技術情報協会	東京	2014	9節
<u>長澤康行</u>	第3章小児における脂質状態の評価第4章小児におけるコレステロール低下薬物療法	日本腎臓学会	慢性腎臓病の脂質管理のためのKDIGO診療ガイドライン	東京医学社	東京	2014	18-22
<u>長澤康行</u>	高齢者における鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症について	萩原俊男 樂木宏美	高齢者における鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症について	先端医学社	東京	2014	190
<u>羽尾裕之</u>	病理医からみた冠動脈イメージングモダリティ	天野哲也	循環器内科	科学評論社	東京	2014	555-559

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashi M, <u>Hirano K</u> , Kobayashi K, Ikeda Y, Issiki A, Otsuka T, Suzuki A, Yamaguchi S, <u>Zaima N</u> , Hamada S, Hanada H, Suzuki C, <u>Nakamura H</u> , Nagasaka H, Miyata T, Miyamoto Y, <u>Kobayashi K</u> , <u>Naito H</u> , Toda T.	Distinct Cardiac Phenotype between Two Homozygotes Born in a Village with Accumulation of a Genetic Deficiency of Adipose Triglyceride Lipase.	Int J Cardiol	192	30-32	2015
<u>Hirano K</u> , Ikeda Y, <u>Sugimura K</u> , Sakata Y.	Cardiomyocyte steatosis and defective washout of iodine-123-b-methyl iodophenyl-pentadecanoic acid in genetic deficiency of adiposetriglyceride lipase.	Eur Heart J	36(9)	580	2015
Ikeda Y, <u>Zaima N</u> , <u>Hirano K</u> , Mano M, <u>Kobayashi K</u> , <u>Yamada S</u> , Yamaguchi S, Suzuki A, Kanzaki H, Hamasaki T, <u>Kotani J</u> , Kato S, Nagasaka H, Setou M, <u>Ishibashi-Ueda H</u> .	Coronary triglyceride deposition in contemporary advanced diabetics.	Pathol Int	64(7)	325-335	2014
Suzuki A, Nagasaka H, Ochi Y, <u>Kobayashi K</u> , <u>Nakamura H</u> , Nakatani D, Yamaguchi S, Yamaki S, Wada A, Shirata Y, <u>Hui SP</u> , Toda T, Kuroda H, Chiba H, <u>Hirano K</u> .	Peripheral leucocytes' anomaly detected with routine automated hematology analyzer sensitive to adipose triglyceride lipase deficiency manifesting neutral lipid storage disease with myopathy/triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Mol Genet Metab Rep.	1	249-253	2014
Kaneko K, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Kato M, <u>Sugimura K</u> , Sakata Y, Ikeda Y, <u>Hirano K</u> , Aoki M.	A novel mutation of PNPLA2 causes neutral lipid storage disease with myopathy and triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Neuromuscul Disord	24(7)	634-641	2014
Yamaguchi S, <u>Zhang B</u> , Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Nagasaka H, Suzuki A, Miida T, <u>Yamada S</u> , Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, <u>Hirano K</u> .	Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique	J Lipid Res.	55(5)	905-918	2014

Shimizu K, Ogura H, Wasa M, Hirose T, Shimazu T, Nagasaka H, <u>Hirano K</u> .	Refractory hypoglycemia and subsequent cardiogenic shock in starvation and refeeding: report of three cases	Nutrition.	30(9)	1090-1092	2014
Hara Y, Kawasaki N, <u>Hirano K</u> , Hashimoto Y, Adachi J, Watanabe S, Tomonaga T.	Quantitative proteomic analysis of cultured skin fibroblast cells derived from patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Orphanet J Rare Dis.	8(1)	197	2013
<u>Hirano K</u> , Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, <u>Zaima N</u> , Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, <u>Kobayashi K</u> , Toda T, Fukushima N, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Tavian D, Nagasaka H, <u>Hui SP</u> , Chiba H, Sawa Y, Hori M.	Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- γ in patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy	Biochem Biophys Res Commun.	443(2)	574-579	2014
Ikeda Y, <u>Hirano K</u> (equal contribution), Fukushima N, Sawa Y.	A novel type of human spontaneous coronary atherosclerosis with triglyceride deposition	Eur Heart J.	35(13)	875	2014
<u>Inaba T</u> , Nomura N, Takahashi M, Ishizuka K, Yoshika K, Yuasa S, Nakanishi M, Fujita N.	Characteristic scattergram of white blood cells obtained using the Pentra MS CRP hematology analyzer in a patient with neutral lipid storage disease	Laboratory Hematology	19	27-29	2013
Sata H, Shibayama H, Maeda I, Habuchi Y, Nakatani E, Fukushima K, Fujita J, <u>Ezoe S</u> , Tadokoro S, Maeda T, Mizuki M, Kosugi S, Nakagawa M, Ueda S, Iida M, Tokumine Y, Azenishi Y, Mitsui H, Oritani K, Kanakura Y.	Quantitative polymerase chain reaction analysis with allele-specific oligonucleotide primers for individual IgH VDJ regions to evaluate tumor burden in myeloma patients.	Exp Hematol.	in press	in press	2015
Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, <u>Ezoe S</u> , Murotani K, Hoshino S, Seno H.	Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis).	Psychopharmacology (Berl).	232	155-164	2015

Fuda H, Watanabe M, <u>Hui SP</u> , Joko S, Okabe H, Jin S, Takeda S, Miki E, Watanabe T, Chiba H.	Anti-apoptotic effects of novel phenolic antioxidant isolated from the Pacific oyster (<i>Crassostrea gigas</i>) on cultured human hepatocytes under oxidative stress	Food Chemistry	176	226-233	2015
Shrestha R, <u>Hui SP*</u> , Imai H, Hashimoto S, Uemura N, Takeda S, Fuda H, Suzuki A, Yamaguchi S, Hirano K, Chiba H. (*CA)	Plasma capric acid concentrations in healthy subjects determined by high-performance liquid chromatography	Ann Clin Biochem	in press	in press	2015
Shrestha R, <u>Hui SP*</u> , Miura Y, Yagi A, Takahashi Y, Takeda S, Fuda H, Chiba H (*CA)	Identification of molecular species of oxidized triglyceride in plasma and its distribution in lipoproteins	Clin Chem Lab Med	in press	in press	2015
<u>惠 淑萍</u>	LC/MS を用いた過酸化脂質および生理活性脂質の分析	臨床病理	62(3)	283-290	2014
Ohkawa F, Takeda S, <u>Hui SP</u> , Sakurai T, Jin S, Fuda H, Chiba H.	Evaluation of antioxidant activity of natural and synthetic compounds against LDL oxidation using CNT electrodes	IEEE Sensors J	14(2)	532-537	2014
Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, <u>Hirano K</u> , Sakurai T, <u>Hui SP</u> , Ohura T, Usui H, Yorifuji T, Hirayama S, Ohtake A, Miida T.	Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children during the first early of life	Clinica Chimica Acta	433	1-4	2014
Nishimukai M, Maeba R, Yamazaki Y, Nezu T, Sakurai T, Takahashi Y, <u>Hui SP</u> , Chiba H, Okazaki T, Hara H.	Serum choline plasmalogens, particularly those with oleic acid in sn-2, are associated with proatherogenic state	J Lipid Res	55(5)	956-965	2014
Shrestha R, <u>Hui SP*</u> , Sakurai T, Yagi A, Takahashi Y, Takeda S, Jin S, Fuda H, Chiba H. (*CA)	Identification of molecular species of cholesteryl ester hydroperoxides in very low-density and intermediate-density lipoproteins	Ann Clin Biochem	51(6)	662-671	2014
Fujita Y, <u>Kozawa J</u> , Iwahashi H, Yoneda S, Uno S, Yoshikawa A, Okita K, Eguchi H, Nagano H, Imagawa A, Shimomura I.	Increment of serum C-peptide measured by glucagon test closely correlates with human relative beta-cell area	Endocrine Journal	in press	in press	2015

Fukuda S, Hirata A, Nishizawa H, Nagao H, Kashine S, Kimura T, Inoue K, Fujishima Y, Yamaoka M, <u>Kozawa J</u> , Kitamura T, Yasuda T, Maeda N, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I.	Systemic arteriosclerosis and eating behavior in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation.	Cardiovascular Diabetology	14	8	2015
Okita K, Iwahashi H, <u>Kozawa J</u> , Okauchi Y, Funahashi T, Imagawa A, Shimomura I.	Usefulness of the insulin tolerance test in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy.	Journal of Diabetes Investigation	5	305-12	2014
Nagata I, Ike A, Nishikawa H, <u>Zhang B</u> , Sugihara M, Mori K, Iwata A, Kawamura A, Shirai K, Uehara Y, Ogawa M, Miura S, Saku K.	Associations between lipid profiles and MACE in hemodialysis patients with percutaneous coronary intervention: from the FU-Registry	J Cardiol	65	105-111	2015
Ike A, Shirai K, Nishikawa H, Iwata A, Yahiro E, Sugihara M, Kawamura A, Uehara Y, <u>Zhang B</u> , Ogawa M, Mori K, Miura SI, Saku K.	Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients-From the FU-Registry	J Cardiol	in press	in press	2014
Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, <u>Zhang B</u> , Hirose S.	Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy	Brain Dev	36	613-619	2014
Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, <u>Zhang B</u> , Kakinuma N, Haga Y, Watanabe K, Takeda S, Okada M, Ueno S, Kaneko S, Takashima S, Hirose S.	Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy	Epilepsy Res	108	420-432	2014

Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, <u>Zhang B</u> , Tsuji S, Hirose S.	Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood	Neurology	82	482-490	2014
Shimizu T, Miura S, Tanigawa H, Kuwano T, <u>Zhang B</u> , Uehara Y, Saku K.	Rosuvastatin activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux ex vivo and promotes reverse cholesterol transport in macrophage cells in mice fed a high-fat diet	Arterioscler Thromb Vasc Biol	34	2246-2253	2014
Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, Matsuo Y, Tsukahara H, Noda K, Yahiro E, <u>Zhang B</u> , Uehara Y, Miura S, Saku K.	Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality	Circ J	78	2955-2962	2014
Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Imaizumi Y, <u>Zhang B</u> , Nabeshima K, Mori MX, Katsurabayashi S, Shirasaka Y, Okano H, Hirose S.	A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells	Mol Brain	6	19	2013
Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, <u>Naito H</u> .	Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography.	Jpn J Radiol.	32(7)	375-82	2014
Fukuda T, Matusda H, Sanda Y, Morita Y, Minatoya K, Kobayashi J, <u>Naito H</u> .	CT findings of risk factors for persistent type II endoleak from inferior mesenteric artery to determine indicators of preoperative IMA embolization.	Annals of Vascular Diseases	7(3)	274-9	2014

中尾俊之、菅野義彦、 <u>長澤康行</u> 、 金澤良枝、秋葉 隆、佐中 孜、 渡邊有三、政金生人、友 雅司、 平方秀樹、秋澤忠男、水口 潤	慢性透析患者の食事療法基準	日本透析学会雑誌	47(5)	287-291	2014
<u>長澤康行</u>	体液量の評価	腎と透析	7	15-18	2014
神出 計、樂木宏美、 <u>長澤康行</u> 、 田村尚久、曾根正勝	二次性高血圧 up-to-date 何をどこまで検査する	日本内科学会雑誌	103	188-197	2014
<u>Nagasawa Y</u> , Hasuike Y, Nanami M, Kuragano T, Nakanishi T.	Albuminuria and hypertension: the chicken or the egg?	Hypertens Res	38(1)	8-10	2014
Mikuni M, <u>Nakamura H</u> , Muto M, Ikeda E.	Analysis of Risk Prediction in the Principal Organs Based on Pathological Findings of Cutaneous Small-Vessel Vasculitis.	Intern Med.	in press	in press	2015
Sugiyama E, Takenaka T, Kato M, Minoshima A, Muto H, Noriyasu K, Fujita M, Sato M, Betsuyaku T, Inoue H, Okamoto H, Kunishige H, Ishibashi Y, Tsukamoto E, <u>Nakamura H</u> , Hasebe N.	Isolated cardiac sarcoidosis requiring open-chest myocardial biopsy for differentiation from malignant lymphoma.	J Cardiol Case.	9	239-242	2014
Kuno T, <u>Nakamura H</u> , Endo Y, Saito K, Yamazaki H, Motoda H, Numasawa Y, Shimizu K, Takayashi T.	Clinical history and colliquative myocytolysis are keys to the diagnosis of shoshin beriberi.	Case Rep Pathol.	2014	506072	2014
Oda S, Fujii Y, Takemoto H, Nomura S, Nakayama H, Toyota Y, <u>Nakamura H</u> , Teragawa H.	Heart failure in which coronary spasms played an important role.	Intern Med.	53	227-232	2014
<u>中村浩士</u>	心筋炎モデルから考える心筋炎の病態	呼吸と循環	63	937-41	2015
<u>中村浩士</u>	膠原病における心血管疾患	臨床循環器	4	19-24	2014