

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590699

研究課題名(和文) cITP法を用いたリポ蛋白分析から脂質異常症の病態・生理・機能を解明する

研究課題名(英文) Exploring the pathophysiology of dyslipidemia using cITP lipoprotein analysis

研究代表者

瀬川 波子 (SEGAWA, Namiko)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：80352251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：高比重リポ蛋白(HDL)は抗動脈硬化作用を有する。キャピラリー等速電気泳動(cITP)法によるリポ蛋白分析法は、HDLとLDLの亜分画を分離し、定量することができる。本研究では、まず、cITP法によるリポ蛋白分析が、低HDL-C血症の鑑別診断に有用であることを示した。次に、家族性高コレステロール血症の動物モデルであるWHHLウサギにおいて、合成HDL(アポA-I模倣ペプチドとリン脂質の複合体)の動脈硬化進展抑制機序のひとつとしてLDL亜分画へのリモデリング効果であることを示した。さらに、内臓肥満女性において、腹部皮下脂肪量がHDL代謝と関連することを示した。

研究成果の概要(英文)：High-density lipoprotein (HDL) has anti-atherogenic properties. Capillary isotachopheresis (cITP) separates plasma lipoproteins into 3 HDL subfractions and 3 LDL subfractions. In the present study, first, we show that that cITP lipoprotein analysis is useful in the differential diagnosis of hypoalphalipoproteinemia (HA). Next, we show that recombinant HDL (a complex of apolipoprotein AI mimetic peptide and phospholipids) had a significant effect on the remodeling of LDL subfractions in WHHL rabbits, an animal model of human familial hypercholesterolemia, indicating that remodeling effects on LDL subfractions is one of the mechanisms of the anti-atherogenic effects of recombinant HDL. Finally, we found that in female subjects with increased visceral fat, the subcutaneous fat area is associated with cITP sHDL, indicating that subcutaneous fat may have an effect on HDL metabolism.

研究分野：リポ蛋白質代謝と動脈硬化

キーワード：リポ蛋白質分析 脂質異常症 キャピラリー等速電気泳動法 低HDL-C血症 HDL治療 合成HDL LDL亜分画 HDL亜分画

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脂質異常症 [高 LDL (低比重リポ蛋白) コレステロール(C)血症、高 TG (トリグリセリド) 血症、低 HDL (高比重リポ蛋白) コレステロール血症] は動脈硬化の最も重要な危険因子であり、その診断は動脈硬化の予防・治療において重要である。脂質異常症は原発性と二次性脂質異常症に分類され、高脂血症は増加するリポ蛋白の種類によって、a、b、型に分類される。二次性脂質異常症を呈する病態は糖尿病、メタボリックシンドローム、甲状腺機能異常、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、ネフローゼ症候群などを含む代謝性疾患、内分泌疾患、肝疾患、腎疾患などがある。

(2) 脂質異常症の病態を把握するために、血漿リポ蛋白分析は不可欠である。リポ蛋白分画とリポ蛋白亜分画を同時に分離できる、リポ蛋白の荷電を利用したキャピラリー等速電気泳動 (cITP; capillary IsoTachoPhoresis) 法は 2001 年にドイツの研究グループによって報告された。本法 (cITP リポ蛋白分析法) は、ゲルなど担体を使用せず、leading buffer と terminating buffer の間にサンプルを挟んでキャピラリー管の中でリポ蛋白分離する方法で、リポ蛋白分画と亜分画が同時に分離できる; 脂質染色 (NBD-ceramide) 蛍光をアルゴンレーザーで検出するので、分析感度が高い (必要なサンプル量が僅か数  $\mu\text{l}$ ); 短いキャピラリー管を使用するので、分離時間が短い (数分間) などの利点がある。

(3) 我々は 2003 年から cITP リポ蛋白分析法の臨床現場での実用化を目標とした開発を始め、cITP 法による酸化 LDL 測定法を確立し、cITP 速動性 (陰性荷電) LDL 亜分画の臨床意義及び cITP リポ蛋白分析の脂質異常症治療法の評価への応用などについて検討した。さらに小粒子速動性 LDL (small, dense fast-migrating LDL) 測定法を開発し、いくつかの臨床に応用した。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究は cITP リポ蛋白分析から、主に HDL 亜分画を焦点に、脂質異常症の詳細な病態・生理・機能を解明し、治療分野での応用開発を目的としている。HDL 代謝と LDL 代謝の統合から、cITP 法の低 HDL-C 血症の病態の鑑別における有用性について検討する。HDL 治療の抗動脈硬化機序を解明するために、WHHL ウサギにおける合成 HDL の LDL 亜分画に及ぼす効果を検討する。内臓肥満者において、HDL の代謝障害を反映する HDL 亜分画と腹部内臓脂肪と腹部皮下脂肪の関係を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 低 HDL-C 血症

(hypoalphalipoproteinemia, HA) の鑑別診断の検討には、LCAT (レシチン: コレステロ

ールアシルトランスフェラーゼ) 欠損症患者、胆汁うっ滞患者、アポ A-I 欠損症患者及びタンジール病 (Tangier disease) 患者からの血症サンプルを用いて cITP 分析を行った。cITP によるリポ蛋白分析は以前報告した方法で行った<sup>1-3</sup>。

(2) 合成 HDL の抗動脈硬化機序の検討には、家族性高コレステロール血症の動物モデルである WHHL ウサギを用い、合成 HDL はアポ A-I 模倣ペプチドとリン脂質の複合体 (ETC-642) を用いた。WHHL ウサギ 21 匹を対照群 (n=8)、低用量群 (n=5) と、高用量群 (n=8) に分けて、それぞれ、バッファ、低用量 ETC-642 と高用量 ETC-642 をウサギの耳静脈よりインフュージョンした。インフュージョンは週 2 回、3 ヶ月間行った。投与前と投与終了後に、腹部大動脈硬化プラークは血管内超音波 (IVUS) にて測定した。採血は、0 ヶ月、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月対側の耳静脈により行った。血漿リポ蛋白分画は、定量超遠心によって分離した<sup>1</sup>。血漿及び  $d > 1.019 \text{ g/mL}$ 、 $d > 1.035 \text{ g/mL}$ 、 $d > 1.040 \text{ g/mL}$  分画中の血漿脂質、リポ蛋白と、cITP リポ蛋白亜分画<sup>1-3</sup> を測定した。大粒子 (lbLDL, large, buoyant LDL) 分画と小粒子 (sdLDL, small, dense LDL) 分画中の脂質及びリポ蛋白は計算により求めた。

(3) 腹部脂肪量と HDL 亜分画の検討には、腹部コンピューター断層撮影 (CT) による腹部内臓脂肪組織 (VAT) の面積が  $100 \text{ cm}^2$  以上の男性 12 名 (平均年齢: 48 歳) 及び女性 36 名 (平均年齢: 62 歳) を対象とした。腹部皮下脂肪組織 (SAT) の量 (面積) と腹部周囲径 (CW) も同時に計測した。血漿リポ蛋白亜分画は cITP 法を用いて測定した<sup>1-3</sup>。

(4) データの統計解析は、SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute) を用いて行った。WHHL ウサギにおける合成 HDL 投与期間中の血漿脂質パラメーター及び cITP LDL 亜分画の変化は反復測定分散分析法にて検討した。cITP LDL 亜分画の変化と動脈硬化プラークの変化との関係は Spearman 相関にて検定した。

## 4. 研究成果

(1) 図 1 に示す様に、cITP 法によるリポ蛋白

分析法では、HDL、TRL と、LDL が同時に分離される。さらに、電気泳動移動度により、HDL 分画が速移動性 HDL (peak 1: fHDL, fast-migrating HDL)、中間移動性 HDL (peak 2: iHDL, intermediate-migrating HDL) と、遅移動性 HDL (peak 3: sHDL, slow-migrating HDL) 亜分画に分画される。正常人では、fHDL が主な分画であり、sHDL がマイナーな分画である。

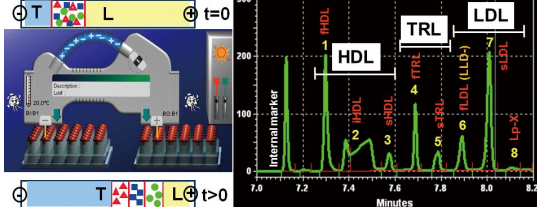
TRL 分画が速移動性 TRL (peak 4: fTRL) と遅移動性 TRL (peak 5: sTRL) 亜分画に分離される。アガロースゲル電気泳動で原点に残るカイロミクロン (CM) は、cITP 法では fTRL

として分離される。VLDL-IDL は sTRL として分離される<sup>1-3</sup>。

LDL 分画は、速移動性 LDL (peak 6: fLDL) と遅移動性 LDL (peak 7: sLDL) 亜分画と、マイナーな LDL 分画(peak 8)に分離される。

### cITP法による血漿リポ蛋白分析

血漿リポ蛋白質は、cITP法により3つのHDL亜分画 (peak #1, 2, 3: fHDL, iHDL, sHDL)、2つ中性脂肪リッチリポ蛋白(TRL: CM, VLDL, IDL) 亜分画(peak #4, 5: fTRL, sTRL)と、3つのLDL亜分画(peak #7, 8, 9: fLDL, sLDL, Lp-X)を分離される。



fHDL, iHDL, sHDL: fast-, intermediate-, and slow-migrating HDL  
fTRL and sTRL: fast- and slow-migrating TRL (triglyceride-rich lipoprotein)  
fLDL and sLDL: fast- and slow-migrating LDL  
Lp-X: lipoprotein-X, 原発性胆汁性肝硬変(PBC)により胆汁うっ滞が発生すると胆汁成分が血中へ逆流することにより高頻度に出現する異常リポ蛋白。

図 1. cITP リポ蛋白分析法

(2) LCAT は血中 HDL の成熟において重要な酵素である。LCAT の作用により、HDL の表層にある遊離コレステロール (FC) はコレステロールエステル (CE) に変換されて HDL 粒子の内部に移動する。それによって、円盤状の新生 HDL (pre-HDL) が球状の HDL に成熟し、小粒子 HDL<sub>3</sub> が大粒子 HDL<sub>2</sub> となる。

LCAT 欠損症では、低 HDL-C 血症を示す。LCAT 欠損症においてアポ E-リッチ pre-HDL の上昇が報告されている。図 2 に正常者と LCAT 欠損患者のリポ蛋白プロフィールを示す。LCAT 欠損症では、正常者に比して、fHDL の減少と sHDL の増加が著明である。これは、HDL の成熟障害を示す。また、正常者で見られないピーク 8 として分離される LDL 亜分画が LCAT 欠損症患者では著明に増加した。この LDL 亜分画 (peak 8) は、後述するように胆汁うっ滞患者では著明に増加しており (図 3) 異常なリポ蛋白 LpX であることが考えられる。つまり、LCAT 欠損の場合に、LDL 分画のコレステロールのエステル化も障害され、異常な LpX が検出される。

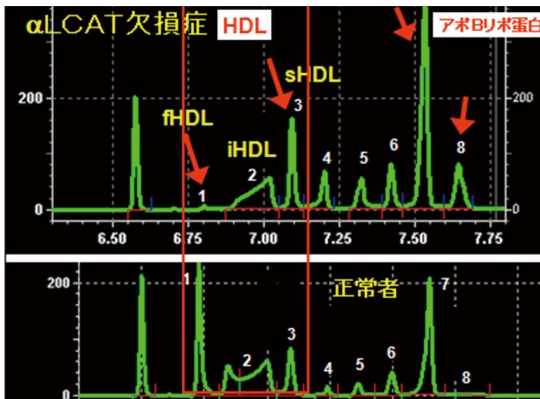


図 2. 正常者と LCAT 欠損症患者の cITP リポ蛋白プロフィール

(3) 胆汁うっ滞の場合に、胆汁成分 (ビリルビン、胆汁酸、FC、リン脂質) が血中へ逆

流することにより異常リポ蛋白 LpX が高頻度に出現する。しかし、臨床で応用できる LpX の定量する方法はなかった。図 3 に示すように、胆汁うっ滞患者では、ピーク 8 の LDL 亜分画が著明に増加した。このことは、cITP 法によるリポ蛋白分析では、LpX はピーク 8 の LDL 亜分画として分離され、定量できることを示した。また、cITP リポ蛋白プロフィールから、胆汁うっ滞患者において HDL-C が著明に低下していることが示された。

(4) アポ A-I は HDL の主要構成蛋白である。アポ A-I 欠損症では低 HDL-C 血症を示す。図 4 (上のパネル) にアポ A-I 欠損症の cITP リポ蛋白プロフィールを示す。cITP fHDL 亜分画が著しく低下したが、sHDL 亜分画は著明な減少は見られなかった。この結果は、fHDL はアポ A-I 含有 HDL 亜分画であり、sHDL は他のアポ蛋白 (アポ A-II, D, E, IV など) を含む HDL 亜分画であることを示した。アポ A-I 欠損症では、cITP LDL 亜分画が正常であることから、アポ A-I 欠損による低 HDL-C が LDL の代謝に影響を及ぼさないことが示された。

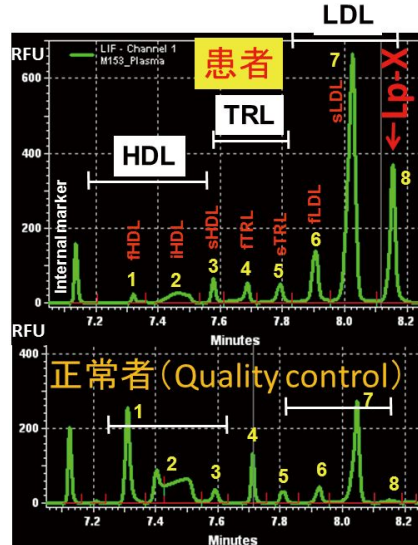


図 3. 正常者と胆汁うっ滞患者の cITP リポ蛋白プロフィール

(5) ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターA1 (ABCA1) は HDL の産生において不可欠である。ABCA1 が細胞からコレステロールとリン脂質を運び出し、lipid-poor アポ A-I に渡すことにより HDL が産生される。ABCA1 の遺伝子変異は低 HDL-C 血症を呈するタンジール病の原因である。図 4 (下のパネル) にタンジール病患者の cITP リポ蛋白プロフィールを示す。タンジール病患者では、cITP fHDL と sHDL 亜分画が検出されないことが分かった。このことは、ABCA1 欠損により、HDL が産生されないことを示している。また、タンジール病患者では、cITP LDL 亜分画の分布は著明に変化した: fLDL は著しく増加、sLDL は著しく減少した。これは、ABCA1 欠損は LDL 代謝にも影響を及ぼすことを示した。

cITP fTRL と sTRL 亜分画が著明に増加した

ことから、LDL 亜分画分布の変化は、LDL の TG 含有量の増加とコレステロール含有量の減少によるものであると考えられる。つまり、ABCA1 の欠損が VLDL のコレステロール含有量の欠乏を引き起こすことによって、VLDL の代謝異常を引き起こし、LDL の脂質組成を変化させた。TRL 除去血漿を分析することにより、fLDL 亜分画より電気泳動移動度の速い陰性荷電 LDL (vfLDL, very fast-migrating LDL) <sup>4</sup> の著明な増加を発見した。

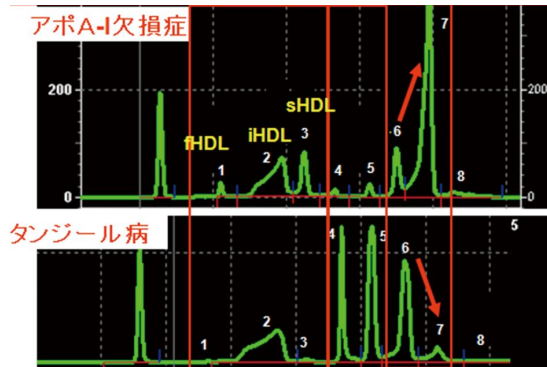


図 4. アポ A-I 欠損症とタンジール病患者の cITP リポ蛋白プロフィール

(6) 以上の結果より、cITP リポ蛋白プロフィールの分析は、低 HDL-C 血症の病態解析と鑑別診断に有用であることが示された。

(7) HDL の抗動脈硬化作用は、HDL のコレステロール逆転送系における役割が主とされているが、HDL が抗酸化・抗炎症などの多面的な作用も有する。HDL を標的とした HDL 治療は動脈硬化性疾患の治療法として注目されている。アポ A-I とリン脂質の複合体である合成 HDL が急性冠症候群の患者において動脈硬化を退縮させたことが 2003 年に報告された。

合成 HDL の抗動脈硬化機序は、pre-HDL の増加によると従来考えられてきたが、我々は合成 HDL がヒト血漿と反応させた時に、速動性 LDL の減少を観察した。また、WHHL ウサギでは、陰性荷電変性 LDL が多いことを観察した。本研究では、合成 HDL の *in vivo* での LDL 亜分画に対する効果及び合成 HDL の抗動脈硬化作用との関連を検討した。合成 HDL はアポ A-I 模倣ペプチドとリン脂質の複合体 (ETC-642、米国ファイザー社との共同研究) を用いた。

(8) 表 1 に WHHL ウサギの特性を示す。図 5 に IVUS により定量した各群の動脈硬化プラーク体積の変化を示す。対照群では、動脈硬化の進展が見られたが、合成 HDL 高用量投与群では、動脈硬化の進展が抑制された。

	Control (n=8)	Low-dose ETC-642 (15 mg/kg) (n=5)	High-dose ETC-642 (50 mg/kg) (n=8)
Age (y)	11.8 ± 3.0	11.4 ± 3.1	11.6 ± 3.8
Sex (F/M)	6 / 2	2 / 3	4 / 4
BW (kg)	2.8 ± 2.8	2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.2

表 1. WHHL ウサギの合成 HDL 投与前の特性

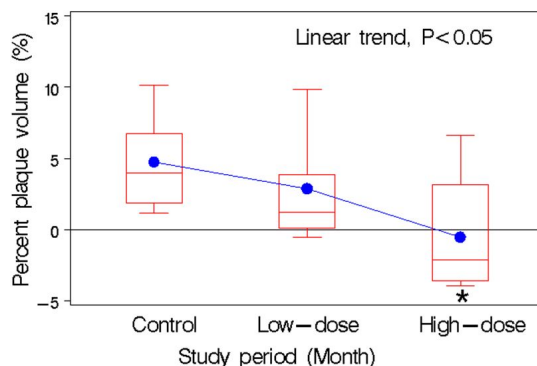


図 5. アポ A-I 欠損症とタンジール病患者の cITP リポ蛋白プロフィール

(9) 図 6 に WHHL ウサギにおける合成 HDL 投与期間中の cITP 法による血漿リポ蛋白プロフィールの変化を示す。合成 HDL 投与前では、WHHL ウサギにおいて、ヒトで見られる正常な sLDL 亜分画及び陰性荷電変性 LDL である fLDL は検出されなかった。cITP sTRL 亜分画 (ピーク 4) と fTRL 亜分画 (ピーク 5) は主なりポ蛋白分画であった。TRL 除去分画 (d>1.019 g/dL 超遠心分画) での cITP リポ蛋白分析により、LDL は vfLDL (very fast-migrating LDL) と vvfLDL (very very fast-migrating LDL) として分離されることが示された。vvfLDL と vfLDL 亜分画はそれぞれ fTRL と sTRL と同じ電気泳動移動度を有することが分かった。そのため、WHHL ウサギでの LDL 亜分画の定量は TRL 除去分画で行った。

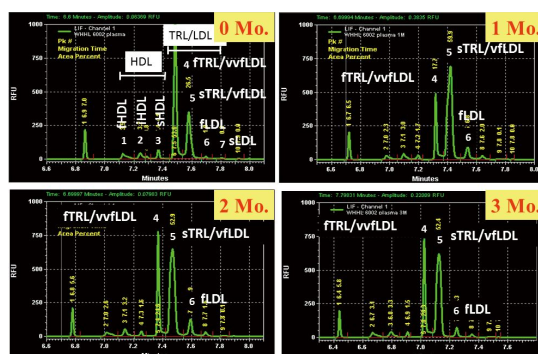


図 6. WHHL ウサギにおける合成 HDL 投与期間中の血漿リポ蛋白亜分画の変化

(10) 図 6 に示すように、合成 HDL 投与後 1 か月、2 か月と、3 か月のリポ蛋白亜分画の分布は、合成 HDL 投与前後比べて逆転した。TRL 除去分画での分析により、vvfLDL が著明に減少し、vfLDL が増加したことが示された。このことは、合成 HDL の投与が LDL のリモデリングを引き起こしたことを示した。

(11) 図 7 に血漿小粒子 LDL 分画での cITP リポ蛋白亜分画を示す。小粒子 vvfLDL は著しく減少し、小粒子 vfLDL も明らかに減少した。このことから、合成 HDL は動脈硬化惹起



性小粒子 LDL を減少したことを示した。  
 (12) 図 8 と図 9 に cITP vvfLDL 及び小粒子 LDL (sdLDL) 濃度の変化と動脈硬化プラーク体積の変化との関係を示す。ここで、cITP vvfLDL と小粒子 LDL の変化は動脈硬化プラーク体積の変化と相関することが示された。このことは、陰性荷電変性 LDL と小粒子 LDL の減少が合成 HDL の抗動脈硬化作用に寄与することが示された。つまり、LDL へのリモデリング効果は、合成 HDL の新しい抗動脈硬化作用機序であると考えられる。

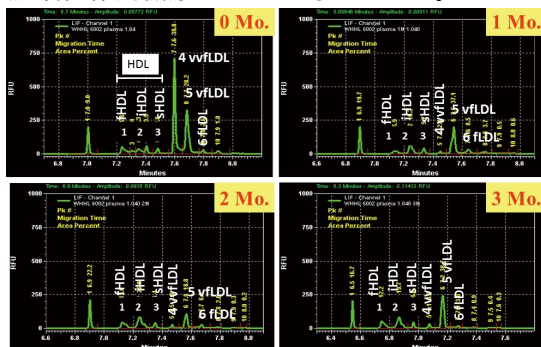


図 7. WHHL ウサギにおける合成 HDL 投与期間中の cITP 法による血漿 d>1.040 g/mL 分画 (小粒子 LDL) でのリポ蛋白亜分画の変化

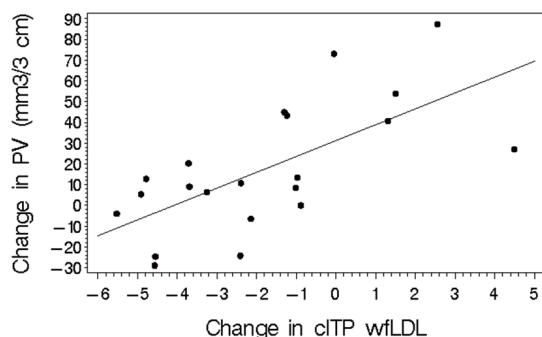


図 8. WHHL ウサギにおける cITP 陰性荷電 vvfLDL 亜分画の変化と IVUS による動脈硬化プラークの変化との相関

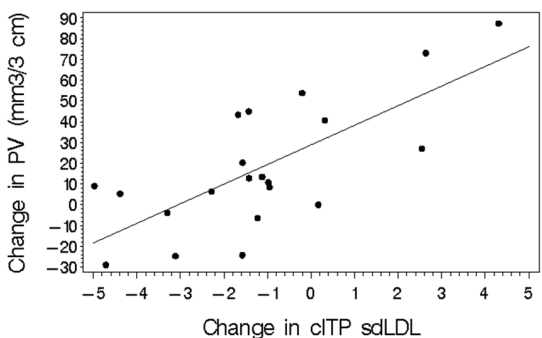


図 9. WHHL ウサギにおける cITP 小粒子 LDL 分画の変化と IVUS による動脈硬化プラークの変化との相関

(13) HDL はアガロースゲル電気泳動法により HDL と pre-HDL に分離される。pre-HDL はコレステロールの引き抜き能力が強いいため、抗動脈硬化作用があると考えられる。しかし、虚血性心疾患患者では、pre-HDL

の血中濃度が高いことが報告されており、pre-HDL から HDL への成熟が障害されていると推測される。

メタボリックシンドローム患者では、高頻度に低 HDL-C 血症が合併する。本研究は、内臓脂肪面積が 100 cm<sup>2</sup> 以上の対象者において、腹部内臓脂肪組織 (VAT) や腹部皮下組織 (SAT) の分布と cITP HDL 亜分画の関係を検討した。

(14) 女性は、男性と比べて、体格指数 (BMI) に差はなかったが、内臓脂肪量が低く、体脂肪率と皮下脂肪量が有意に高かった。女性において、レプチン、アポ A-I と、cITP sHDL も高値を示した。BMI は、男性と女性ともに SAT と相関し、VAT と相関しなかった。WC は男性と女性ともに SAT と相関したが、男性においてのみ VAT と相関した。女性において、VAT は空腹時血糖及び HbA1c と正に相関し、SAT はレプチン、C 反応性蛋白 (CRP)、cITP sHDL と正に相関した。男性と女性において、cITP fHDL と sHDL は、血清脂質と異なる関係を示した、つまり、fHDL は TG と負に相関し、HDL-C とアポ A-I と正に相関したが、sHDL は TG、HDL-C とアポ A-I と相関しなかった。多変量解析では、女性において、年齢、VAT、レプチン、CRP で補正しても、SAT と sHDL の間に有意な関連を示した。

つまり、男性と女性は腹部脂肪組織の分布が異なり、女性の腹部皮下脂肪は cITP sHDL 亜分画と関連した。このことから、内臓脂肪組織量が多い場合は、腹部皮下脂肪組織量は、HDL 代謝に影響する可能性が示唆された。

#### < 引用文献 >

- 1) Zhang B, Matsunaga A, Rainwater DL, Miura S, Noda K, Nishikawa H, et al. Effects of rosuvastatin on electronegative LDL as characterized by capillary isotachopheresis: the ROSARY Study. *J Lipid Res.* 2009;50:1832-1841
- 2) Zhang B, Miura S, Yanagi D, Noda K, Nishikawa H, Matsunaga A, et al. Reduction of charge-modified LDL by statin therapy in patients with CHD or CHD risk factors and elevated LDL-C levels: the SPECIAL Study. *Atherosclerosis.* 2008;201:353-359
- 3) Zhang B, Bottcher A, Imaizumi S, Noda K, Schmitz G, Saku K. Relation between charge-based apolipoprotein B-containing lipoprotein subfractions and remnant-like particle cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 2007;191:153-161
- 4) Zhang B, Uehara Y, Hida S, Miura S, Rainwater DL, Segawa M, et al. Effects of reconstituted HDL on charge-based LDL subfractions as characterized by capillary isotachopheresis. *J Lipid Res.* 2007;48:1175-1189

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Yamaguchi S, Zhang B, Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Segawa M, Nagasaka H, Suzuki A, Miida T, Yamada S, Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, Hirano K. Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestine by an in situ perfusion technique. *J Lipid Res.* (May) 2014;55(5):905-918. 査読有.
2. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, Matsuo Y, Tsukahara H, Noda K, Yahiro E, Zhang B, Uehara Y, Miura S, Saku K. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J.* 2014;78(12):2955-2962. 査読有.
3. Suematsu Y, Miura S, Zhang B, Uehara Y, Tokunaga M, Yonemoto N, Nonogi H, Nagao K, Kimura M, Saku K. Associations between the consumption of different kinds of seafood and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. *IJC Heart & Vessels.* 2014;2:8-14. 査読有.
4. Shimizu T, Miura S, Tanigawa H, Kuwano T, Zhang B, 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.* (Oct) 2014;34(10):2246-2253. 査読有.
5. Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, 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.* (Mar) 2014;108(3):420-432. 査読有.
6. Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, Saku K. Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein. Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise. *Circ J.* 2013;77(11):2651-2663. 査読有.
7. Uehara Y, Ando S, Yahiro E, Oniki K, Ayaori M, Abe S, Kawachi E, Zhang B, Shioi S, Tanigawa H, Imaizumi S, Miura S, Saku K. FAMP, a novel apoA-I mimetic peptide, suppresses aortic plaque formation through promotion of biological HDL function in ApoE-deficient mice. *J Am Heart Assoc.* (Jun) 2013;2(3):e000048. 査読有.
8. Zhang B, Kawachi E, Matsunaga A, Imaizumi S, Noda K, Uehara Y, Miura S, Yoshinaga K, Kuroki M, Saku K. Reactivity of direct

assays for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol toward charge-modified LDL in hypercholesterolemia. *Circ J.* 2012;76(9):2241-2248. 査読有.

9. Noda K, Zhang B, Iwata A, Nishikawa H, Ogawa M, Nomiyama T, Miura S, Sako H, Matsuo K, Yahiro E, Yanase T, Saku K, Investigators SS. Lifestyle changes through the use of delivered meals and dietary counseling in a single-blind study. The STYLIST study. *Circ J.* 2012;76(6):1335-1344. 査読有.
10. Takahira M, Noda K, Fukushima M, Zhang B, Mitsutake R, Uehara Y, Ogawa M, Kakuma T, Saku K. Randomized, double-blind, controlled, comparative trial of formula food containing soy protein vs. milk protein in visceral fat obesity. -FLAVO study. *Circ J.* 2011;75(9):2235-2243. 査読有.
11. Saku K, Zhang B, Noda K, Investigators PT. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J.* 2011;75(6):1493-1505. 査読有.
12. Iwata A, Miura S, Zhang B, Imaizumi S, Uehara Y, Shiomi M, Saku K. Antiatherogenic effects of newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide/phospholipid complexes against aortic plaque burden in Watanabe-heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis.* (Oct) 2011;218(2):300-307. 査読有.

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]  
出願状況(計0件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

瀬川 波子 (SEGAWA, Namiko = ZHANG, Bo)  
福岡大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80352251

### (2)研究分担者

朔 啓二郎 (SAKU, Keijiro)  
福岡大学・医学部・教授  
研究者番号: 40183371

松永 彰 (MATSUNAGA, Akira)  
福岡大学・医学部・教授  
研究者番号: 60221587

三浦 伸一郎 (MIURA, Shin-ichiro)  
福岡大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20343709