

平成22年5月21日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17019008  
 研究課題名（和文）臨床データとゲノム情報の統合を基礎とした疾患のシステムの理解と医療への応用  
 研究課題名（英文）The systematic analysis on the diseases through the integration of the clinical data with the genomic information  
 研究代表者  
 永井 良三 (NAGAI RYOZO)  
 東京大学医学部付属病院・教授  
 研究者番号：60207975

研究成果の概要（和文）：本研究計画では「生命システムの破綻」の表現型としての臨床情報を日常臨床の中から網羅的・体系的に収集することと、ゲノム研究、疾患メカニズム研究の知見を統合することによって、生命・疾患を系統的に理解し、それに基づいて個々人への最適で、安全かつ効率的な医療を提供することを目指した。東京大学医学部附属病院において、ゲノム-臨床情報統合データベースシステムの構築と運用を実現した。このデータベースを駆使して生活習慣病発症進行と相関する遺伝子多型を同定した。これまでわれわれが行ってきた分子生物学的検討で心血管病に重大な影響をもたらすことが解明されてきた因子、例えば転写因子 KLF5 のプロモーター領域の SNP が心血管病発症と有意相関することを確認し、分子生物学的検討でその SNP が有する生物学的意義を解明した。ゲノム情報とデータベースに時系列表示された臨床情報とを統合することにより疾患の遺伝的危険因子を同定し、さらに疾患メカニズム解析研究まで発展させることができた。

研究成果の概要（英文）：The onset and/or progression of the diseases could mean the expression of the “failure of the life system”. The purpose of this study is to understand the life system and the mechanism of the diseases through the integration of the clinical data with the genomic information. In addition, applying its outcomes to the basic research, we could get the theoretical rationale for the best individualized medicine. In this study, we realized the construction and practical use of the systematic database system unifying the comprehensive clinical data and genomic information in the University of Tokyo Hospital. Using this database system, we examined many SNPs which were reported to be associated with cardiovascular diseases and/or diabetes, and identified novel significant SNPs. For example, the SNP in the promoter region of transcription factor KLF5 is here demonstrated to be related to the progression of cardiovascular analysis. The pathophysiological meaning of this KLF5 SNP was also clarified in this study. Like this, in this study, the integration of the clinical data with the genomic information was performed to find out the novel useful clinical markers as well as the pathophysiological mechanisms, both of which are applicable to the individualized medicine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17年度	33,900,000	0	33,900,000
18年度	34,000,000	0	34,000,000
19年度	33,700,000	0	33,700,000
20年度	30,000,000	0	30,000,000
21年度	30,000,000	0	30,000,000
総計	161,600,000	0	161,600,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：データベース、ゲノム、生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

臨床現場においては患者の診療記録として、膨大な情報を保有、運用している。疾患を生命システムの破綻によって引き起こされる状態と捉えたとき、この診療情報の中に生命システム理解の鍵が含まれていることは間違いのないところである。しかしながらこのような日常臨床の情報を有効に利用するシステムの開発は行われてこなかった。診療情報をリアルタイムに、統計解析可能な形で提供するシステムの開発によって、低コストで数千に及ぶ症例の予後調査およびその修飾因子の検定が可能となる。これによって、疾患メカニズムの理解と、ゲノムと環境要因を総合した上での最適な治療法選択が可能となるのみならず、診療プロセスの質や安全性の評価と運用に多大なインパクトを与えるものと考えられる。

## 2. 研究の目的

日本人の主要な疾患である心血管疾患と糖尿病を含む生活習慣病は、生活習慣などの環境因子と遺伝素因の各々が相互作用し、その結果システムとしての生命の営みに破綻を来している状態と捉えることができる。本研究計画では「生命システムの破綻」の表現型としての臨床情報を日常臨床の中から網羅的・体系的に収集することと、ゲノム研究・モデル動物などを用いた疾患の *in vivo* 研究の知見を統合することによって、生命・疾患のシステムの理解を基盤とする個人への最適で、安全かつ効率的な医療の提供を目指す。本研究計画では、1) 臨床用途に耐えるゲノム-臨床情報統合データベースシステムの構築と臨床での運用を推進する。2) データベースとゲノム情報の統合により生命システム破綻を引き起こす要因を抽出・同定し、さらに発症メカニズム解明のために *in vivo* の遺伝子機能解析と遺伝子ネットワーク研究を中心とした基礎的研究を展開する。3) 臨床情報データベースの導入と運用による循環器・糖尿病領域におけるテーラーメイド医療の実用化を推進することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)ゲノム-臨床情報統合データベースシステムの構築と運用

疾患のシステムの理解を目的としたデータ収集・管理と、日常診療へのデータベース情報のフィードバック、新規診断法の臨床評価、に耐える堅牢かつ柔軟なシステム構築を行う。実際に循環器内科および糖尿病代謝内

科の入院・外来診療での運用を通して、システムの評価および改善を行う。循環器疾患に関しては心臓カテーテル検査の情報を解析できるシステムを運用中であるがこの改善を行う。また、他科・他病院とのデータ連携について基礎的検討を行う。

### (2)ゲノム情報に基づく治療インターベンションの効果についての検討

心血管病と有意相関があると報告されてきた遺伝子多型に関して本研究で収集したゲノムサンプルを対象に追試をおこなう。これまでわれわれが行ってきた分子生物学的検討で心血管病に重大な影響をもたらすことが解明されてきた因子の遺伝子多型も解析対象に加える。転写因子KLF5などを考えている。ゲノム情報とデータベースに時系列表示された臨床情報とを統合することにより疾患の遺伝的危険因子および治療効果を規定する遺伝子マーカーを同定・検証する。

### (3)データベースとゲノム情報の統合により生命システム破綻を引き起こす要因の抽出・同定

ゲノム多型の遺伝子発現・蛋白機能への影響をバイオインフォマティクスで検討するとともに、遺伝子改変マウスデータベース、多様な遺伝子発現データベースを用いることによってその生物学的意義を推測する。その過程で得られた新しい遺伝要因についても臨床情報データベースにフィードバックしその有効性を検証する。

## 4. 研究成果

### (1)データベースシステムについて

診療現場では無数の情報が生み出されるが容易には臨床研究において二次利用できないのが現状である。統合的解析のためには診療情報の構造化・可視化が必要であると考えた。我々が考える診療・臨床研究対応型の臨床情報統合データベースシステムとは、専任リサーチナースにより日々入力され蓄積されていく「質の高い」診療情報と心臓カテーテル検査をはじめとする画像情報とをシームレスに統合するものである。入力されたデータは時系列表示され、診療現場へのリアルタイムな情報提供はもとより、ゲノム研究・臨床研究に即利用できる、そのようなシステムづくりを目指した。

データベースを円滑に運用するためには入力データの標準化、記述言語の統一が必須である。これは病名ひとつをとっても然りでありひとつの病名が複数の疾患概念を包含する

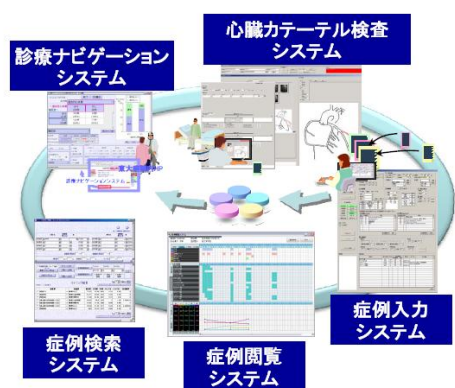
ようなことがあってはデータベースとしての質を損なうということになる。そこで我々は ICD10 を参考に東大病院循環器内科病名マスターを作成、明確な診断クライテリアを定義し共有している。さらに臨床研究での利用を見据えて日本心血管インターベンション学会レジストリーシステムで要求される項目を心臓カテーテル検査レポートシステムに実装し運用している。このように記述言語の統一、標準入力項目を確実に集積するための入力インターフェイスの作成をおこなった。

入力済みデータのクレンジングを定期的に行う一方で、データマネージャーを養成し、入力データの正確性確保につとめた。既に、3,500 症例以上のデータの蓄積を完了した。

従来から存在した心臓カテーテル検査データベースシステムに本格的な改変を加え、冠動脈病変の時系列的变化を side-by-side でビジュアルに捉えることができるようディスプレイも工夫を加えた。

院内専用ホームページ MULINS のコンテンツに症例簡単検索システムを追加し、キーワードを入力することにより該当する患者の総数、内訳がリアルタイムの情報に基づいて表示されるサービスを開始した。例を挙げると、「糖尿病」、「虚血性心疾患」と入力することで、虚血性心疾患群で糖尿病を有するのは 37%、非供血性心疾患群では糖尿病を有するのは 20% という円グラフを描き、「糖尿病は虚血性心疾患の重大なリスクである」という一目瞭然のデータを前に患者教育を行うことが出来る。また、糖尿病の有無別に PTCA 後再狭窄の発生率を時系列で比較することも出来る。さらに循環器内科でフォローアップしている患者の薬剤処方率をリアルタイムに把握することも可能である。

最終的には病院間をつなぐ臨床情報ネットワークシステムを構築するのが我々の目標である。そのためにも入力項目の標準化、入力作業の簡便化を図っておく必要がある。また、個人識別情報を完全に削除したデータセットを作成する必要がある。東京医科歯科大学循環器内科との連携を前提にした準備作業を進行させた。



## (2) SNP 解析

構築した臨床情報データベースおよび心臓カテーテル情報データベースを用い、SNP 解析をおこなった。

850 名の心筋梗塞患者および 670 名の対照群のゲノム DNA をもちいて約 40 種類の心血管作働物質遺伝子多型を候補として解析をおこなった。これらはすべて以前に心筋梗塞や動脈硬化と有意相関が報告されている SNP であり、遺伝子マーカーとして有望かどうかを追試した。最終的にアドレナリンβ2 受容体遺伝子コーディング領域の SNP は唯一心筋梗塞発症との間に有意な相関を認めた。しかしながら他の SNP に関しては約 200 名の予備的検討により相関が疑われたものの、500 名までスケールアップして検証すると再現性が得られなくなった。当初予想していたよりも心筋梗塞の遺伝子マーカーとなりうる遺伝子多型は少ないことがわかった。

他にも候補遺伝子アプローチで Superoxide dismutase (SOD) 遺伝子、転写因子遺伝子 (KLF5、ARID5B) の SNPs に関して解析をおこなった。

MnSOD (Manganese superoxide dismutase) 遺伝子の非同義置換 Ala16Val が冠動脈疾患発症と有意に相関することを新たに見出した (Val/Val vs non Val/Val での補正後オッズ比は 1.49)。MnSOD は活性酸素消去に関与する酵素であり、酵素活性低下をきたす Val/Val 型では活性酸素の除去能が低下し血管壁に負の効果をもたらすと予想されるが、事実 Val/Val 型症例マクロファージでは酸化 LDL 処理後にアポトーシスを起こす比率が高いことを確認した。

ARID5B は血管系細胞、脂肪細胞などに高発現する転写因子である。血管平滑筋の分化・脱分化、さらには脂肪細胞分化、肥満にも密接にかかわる転写因子である。ARID5B 遺伝子ノックアウトマウスでは脂肪組織量が少なく肥満抵抗性である。ARID5B には 16 個の SNPs が存在するが、そのうちの 4SNPs (SNP 4-5-6-7) がハプロタイプを構成し、C-A-A-T が冠動脈疾患発症と有意に相関するというデータを得た。さらに 2 型糖尿病とハプロタイプとの有意な相関、血中アディポネクチン (抗糖尿病作用を有する) 濃度と SNP との有意な逆相関が確認できた。

一方、2 型糖尿病に関連する遺伝子多型として AMPK α サブユニット遺伝子、HNF-4A 遺伝子、TCF7L2 遺伝子、HHEX 遺伝子の SNP 解析をおこない成果を公開している。

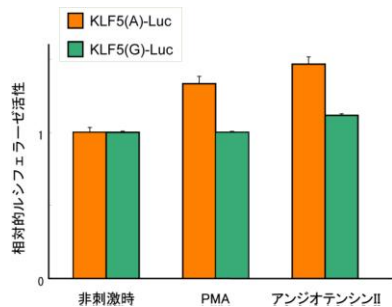
これまで心血管病など common disease は common variant (遺伝子多型) によるとされ (common disease-common variant 仮説)、その遺伝子解析はおもに遺伝子多型を中心におこなわれてきた。本研究での解析でも心血管病と「真に」相関する遺伝子多型は少ないこと、相関する場合でもその相対危険度は

1.2-1.5 と低いことが明らかとなった。最近、より稀な遺伝子変異 (Rarer variant) の重要性が注目されている。頻度は遺伝子多型に比べて稀であるが、生物学的には強いインパクトをもたらす病態とのリンクも強い。個の医療に大きく貢献することが期待される。フラミンガム研究のサンプルを用いた解析で、一般人口における原因不明心肥大に遺伝子多型ではなく Rarer variant が関与していることが報告されている。その研究では遺伝性の心筋疾患である肥大型心筋症を「心肥大のモデル疾患」ととらえ、肥大型心筋症の原因遺伝子を参考に心肥大原因遺伝子の候補を絞り込んでいる。遺伝子多型に加えて Rarer variant をも解析候補とみなし、解析方法としてダイレクトシーケンシング法を併用して網羅的解析をおこなったが、現時点では有意な結果を得ることはできていない。

### (3) SNP 解析にはじまるメカニズム解析

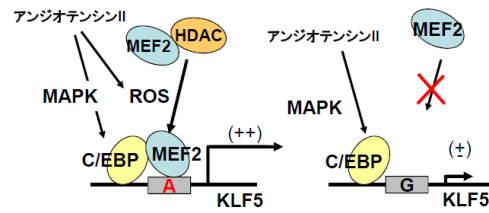
我々は転写因子 KLF5 を心血管系の外的ストレスに応じた組織リモデリングを制御する鍵分子として報告してきた。KLF5 は血管平滑筋の形質変換に必須の転写因子であり傷害後の血管壁反応 (冠動脈 PTCA 後再狭窄など) に関与する。本研究では、まず KLF5 転写ネットワークに関わる遺伝子群と、KLF5 と同様に組織リモデリングに関わる遺伝子群の解析を行った。その結果、KLF5 の 5' 隣接領域 (転写開始点より 1000bps 上流) に高血圧発症と関連する SNP A/G を見いだした。この SNP は冠動脈硬化重症度、冠動脈形成術後再狭窄率などにも関連することが明らかとなった。いずれも A 型で有意に多い。

A 型と G 型の違いは非刺激下では KLF5 活性に影響しないが、G 型では、PMA やアンジオテンシン II 刺激による KLF5 プロモーター活性化が有意に減弱しており、ストレスに応じた KLF5 発現制御にこの SNP を含む領域が重要であると考えられた。



この SNP は MEF2 結合配列中に存在しており、G 型では、MEF2 結合がみられなくなる。また、アンジオテンシン II 刺激で MAPK-C/EBP のパスウェイはかわらず活性化するが、ROS を介した MEF2 のパスウェイが障害され、MEF2 は C/EBP とプロモーター上で相互作用ができなくなり、アンジオテンシン II 刺激による KLF5 プロモーター活性化障害がおこることを明ら

かにした。



このように、SNP 解析を糸口に、KLF5 転写因子ネットワークの解明をおこなうことができた。

### (4) 臨床研究への SNP 解析の組み込み

反復しておこなうことの多い心臓カテテル検査のデータを時系列で管理しているというシステムの強みを生かして、治療部位以外の冠動脈病変進行を予測する因子の同定を目的とした臨床研究を展開している。男性、糖尿病、腎機能障害などがリスクとして同定されているが、この研究に SNP 解析を組み込んで展開した。ゲノムワイド解析で冠動脈疾患発症との有意相関が報じられた 9p21 領域の tagSNP rs10757278A/G を解析したところ、病変進行との有意相関を認めることが明らかになった。現在さらに症例数を増やして検証中である。

### 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 26 件)

- (1) Morita H, Nagai R. Smoking exposure, 17q21 variants, and early-onset asthma. N Engl J Med. 360 (12):1255 (2009) (査読有)
- (2) Morita H, Nagai R. Genetically elevated C-reactive protein and vascular disease. N Engl J Med. 360 (9):934 (2009) (査読有)
- (3) Omori S, Tanaka Y, Horikoshi M, Takahashi A, Hara K, Hirose H, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Kadowaki T, Nakamura Y, Maeda S. Replication study for the association of new meta-analysis-derived risk loci with susceptibility to type 2 diabetes in 6,244 Japanese individuals. Diabetologia. 52(8):1554-60 (2009) (査読有)
- (4) Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa Y, Osawa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H, Ido K, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Takeda J, Maeda E, Yamamoto K, Tokunaga K, Ma RC, So WY, Chan JC, Kamatani N, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Construction of a prediction model for type 2 diabetes

mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet.* 54(4):236-41 (2009) (査読有)

(5) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 40(9):1092-7 (2008) (査読有)

(6) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, Ng DP, Holmkvist J, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen T, Nurbaya S, Tsunoda T, Kubo M, Babazono T, Hirose H, Hayashi M, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Tai ES, Pedersen O, Kamatani N, Kadowaki T, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet.* 40(9):1098-102 (2008) (査読有)

(7) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 15(8):914-920 (2009) (査読有)

(8) Suzuki T, Sawaki D, Aizawa K, Munemasa Y, Matsumura T, Ishida J, Nagai R. Kruppel-like factor 5 shows proliferation-specific roles in vascular remodeling, direct stimulation of cell growth, and inhibition of apoptosis. *J Biol Chem.* 284(14):9549-9557 (2009) (査読有)

(9) Nagai R, Izumi T, Kurabayashi M, Daida H, Tojo T, Hasegawa A, Miyauchi K, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Yamazaki T; JCADII Investigators. Rationale and design of a study to examine lower targets for low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in coronary artery disease patients. *Circ J.* 72(4):515-520 (2008) (査

読有)

(10) Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Kohro T, Amiya E, Sugiyama T, Fujita T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Genetic variations of Mrf-2/ARID5B confer risk of coronary atherosclerosis in the Japanese population. *Int Heart J.* 49(3):313-327 (2008) (査読有)

(11) Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-delta. *Nat Med.* 14(6):656-666 (2008) (査読有)

(12) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Matsumura T, Sawaki D, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits functional interaction of transcription factors Kruppel-like factor 5 and retinoic acid receptor-alpha. *FEBS Lett.* 582(12):1755-60 (2008) (査読有)

(13) Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S, Kadowaki T. Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia.* 51(5):827-35 (2008) (査読有)

(14) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest.* 118(2):710-21 (2008) (査読有)

(15) Munemasa Y, Suzuki T, Aizawa K, Miyamoto S, Imai Y, Matsumura T, Horikoshi M, Nagai R. Promoter region-specific histone incorporation by the novel histone chaperone ANP32B and DNA-binding factor KLF5. *Mol Cell Biol.* 28(3):1171-81 (2008) (査読有)

(16) Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia.* 50(12):2461-6 (2007) (査読有)

(17) Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y,

Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 13(3), 332-9 (2007) (査読有)

(18) Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia.* 50(4), 747-51 (2007) (査読有)

(19) Horikoshi, M., Hara, K., Ohashi, J., Miyake, K., Tokunaga, K., Ito, C., Kasuga, M., Nagai, R., Kadowaki, T. A polymorphism in the AMPKalpha2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 55(4), 919-23 (2006) (査読有)

(20) Hara, K., Horikoshi, M., Kitazato, H., Ito, C., Noda, M., Ohashi, J., Froguel, P., Tokunaga, K., Tobe, K., Nagai, R., Kadowaki, T. Hepatocyte nuclear factor-4alpha P2 promoter haplotypes are associated with type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 55(5), 1260-4 (2006) (査読有)

(21) Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasako T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab.* 8(1): 49-64 (2008) (査読有)

(22) Fujimoto H, Taguchi JI, Imai Y, Ayabe S, Hashimoto H, Kobayashi H, Ogasawara K, Aizawa T, Yamakado M, Nagai R, Ohno M. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 29(10): 1267-74 (2008) (査読有)

(23) Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K,

Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 6(1): 55-68 (2007) (査読有)

(24) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 29(6): 1357-62 (2006) (査読有)

(25) Matsumura T, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Muto S, Horikoshi M, Nagai R. The deacetylase HDAC1 negatively regulates the cardiovascular transcription factor Kruppel-like factor 5 through direct interaction. *J Biol Chem.* 280(13): 12123-9 (2005) (査読有)

(26) Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes. *Diabetologia* 48(7): 1307-14 (2005) (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

(1) Nagai R. Cardiovascular remodeling and energy metabolism through Kruppel-like transcription factor 5. International Symposium on Atherosclerosis (Boston, USA), 2009. 6. 16. [図書] (計 1 件)

(1) 森田啓行、永井良三. 循環器疾患と遺伝子異常 (中山書店 2009)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永井 良三 (NAGI RYOZO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 6 0 2 0 7 9 7 5

### (2) 研究分担者

原 一雄 (HARA KAZUO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 5 0 3 5 9 6 0 0

森田 啓行 (MORITA HIROYUKI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 6 0 3 2 3 5 7 3

### (3) 連携研究者

なし