

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26460664

研究課題名（和文）新しい動脈硬化診断指標：HDL機能測定の確立と臨床意義の解明

研究課題名（英文）Exploration of HDL functional measurement as a novel biomarker for atherosclerosis

研究代表者

瀬川 波子（Bo, Zhang）

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） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、2型糖尿病合併安定狭心症（SCAD）患者において、HDLの機能と血管内超音波（IVUS）による冠動脈動脈硬化との関連を、多変量データ解析（MVDA）法にて検討した。冠動脈責任病変（プラーク）の線維組成は、IB-IVUSにて計測した。OPLS法により、HDLの抗酸化能は、冠動脈プラークの線維成分及び線維被膜の厚み両方と関連し、HDLのコレステロール引き抜き能及びHDLの主要蛋白アポリポ蛋白A-1は、主に冠動脈プラークの線維成分と関連することが示された。つまり、HDLの機能は、2型糖尿病合併安定狭心症（SCAD）患者において、冠動脈プラークの安定性と関連することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：This study examined the association between the HDL functionality and coronary atherosclerosis, as assessed by intravascular ultrasound (IVUS), in patients with stable coronary artery disease (SCAD) who had type 2 diabetes mellitus (T2DM), using multivariate data analysis (MVDA). HDL efflux capacity and HDL inflammatory index were used as functional measurement of HDL. Coronary plaque volume/area and composition of target lesion were measured using gray-scale IVUS and IB-IVUS. OPLS (orthogonal partial squares projections of latent structures) model indicated that HDL inflammatory index was associated with both the fibrosis content and the thickness of fibrous cap of coronary plaque, while HDL efflux capacity and apolipoprotein A-1, the major protein of HDL, was mainly associated with the fibrosis content of coronary plaque. This finding suggests that HDL function is related to the vulnerability of coronary plaque in SCAD patients with T2DM..

研究分野：脂質異常症，動脈硬化

キーワード：高比重リポ蛋白 動脈硬化病変 血管内超音波 多変量データ解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞) CAD)の危険因子が多数存在することが疫学研究により明かにされている。その中でも動脈硬化は主要な危険因子である。血中低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)の増加と高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)の低下が動脈硬化症の発症に関連する。

(2) スタチン(薬)による血中LDL-C値の低下は、CAD発症を減少させた。一方、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)阻害薬によるHDL-C値の増加は、CAD発症リスクの減少につながらなかった。その主な原因として、HDLの機能異常(HDL dysfunction)が指摘されている¹。

(3) 合成HDL(HDLの主要蛋白であるアポリポ蛋白(apo)A-1とリン脂質の複合体)は、急性冠症候群(ACS)患者への短期投与で、血管内超音波(IVUS)による動脈硬化病変(プラーク)が減少させることが示されている。

(4) HDLは多面の抗動脈硬化作用を有する:コレステロール逆転送系における役割の他に、LDLの酸化に対する保護作用、抗炎症作用などがある。HDLの機能測定指標としてマクロファージからのコレステロール引き抜き能(HDL efflux capacity: HEC)とLDL酸化に対する保護能(HDL inflammatory index: HII)などが報告されている。

(5) 動脈硬化不安定プラークの破綻はCAD発症の引き金である。従って、HDLの機能と動脈硬化プラークの量と質との関連の検討は、重要である。

2. 研究の目的

(1) 本研究は新しい動脈硬化の診断指標を確立ことを目的としている。安定狭心症(SCAD)患者において、HDLの機能測定と冠動脈プラーク安定性との関連を検討した。

3. 研究の方法

(1) 研究対象は2型糖尿病(T2DM)合併安定狭心症38名(男性26名,女性12名)とした。

(2) 冠動脈プラーク解析は冠動脈責任病変において行った。プラークの体積・断面積はGray-scale IVUSにより、冠動脈プラークの各組織的性状(lipid pool, fibrosis, dense fibrosis, calcification)はintegrated backscatter (IB) IVUSにより計測した。

(3) 血中脂質, リポ蛋白, アポ蛋白, 遊離脂肪酸, 血糖, HbA_{1c}, 炎症マーカー, 及び他の臨床検査項目は、冠動脈インターベンション(PCI)前の安定期に採血した検体で行った。HDLの機能測定指標として、HDLのコレステロール引き抜き能(HDL efflux capacity, HEC)とLDL酸化に対する保護能(HDL inflammatory index, HII)を測定した²。

(4) データの統計解析は、SAS(Statistical Analysis System, SAS Institute)を用いて行った。性別などのカテゴリー変数

(category variable)の男性と女性の間の群間比較は、カイ二乗検定及びフィッシャーの精確確率検定によって行った。連続変数の群間比較は、Wilcoxon rank sum testによって行った。2つの変数の間の相関関係はSpearman相関にて検討した。カテゴリー変数は数量化して解析した。データの分布は、Shapiro-Wilk法によって確認した。多変量データ解析(MVDA)のためのデータ変換は、Box-Cox法によって変換した。

(5) 多変量データ解析(multivariate data analysis, MVDA)は、SIMCA(MKS Umetrics, Version 14)を用いて行った³。データの前処理(preprocessing)として、オートスケールを実行した(分散スケール後平均化, 平均0, 分散1)。血清検体測定データ及びIVUSによるプラーク測定パラメータを含む変数間の関係は、主成分分析(principal component analysis, PCA)モデルによって解析した。PCAでは、説明変数から、なるべく情報量の大きくなるように潜在変数(主成分)を計算している。潜在変数(latent variable, LV)は説明変数の線形結合で表されると仮定している。

HDL関連パラメータ(HDL-C, apoA-1, HDL機能測定)(X変数ブロック)とIVUSによるプラーク測定パラメータ(プラーク体積, 線維成分, 脂質成分)(Y変数ブロック)の関係はOPLS(orthogonal partial least squares projections of latent structures)モデルによって解析した。PLSは、X変数ブロックからY変数ブロックへの回帰予測モデルを構築するために、PCAからの拡張である。OPLSはX変数の変動からさらに、Y変数と関係しない成分とY変数への予測成分に分けられる。

4. 研究成果

(1) 冠動脈疾患の危険因子及び発症率に性差が存在することが知られている。

表1に男性及び女性糖尿病合併安定狭心症CAD(T2DM-SCAD)患者の特性を示す。患者の平均年齢は70才で、約8割がCAD危険因子の高血圧・脂質異常症を持ち、97%がスタチン(薬)の治療を受けていた。男性と女性の患者特性はマッチしていた。

(2) 表2に、T2DM-SCAD患者の血清脂質, リポ蛋白, HDL機能測定, アポ蛋白, 遊離脂肪酸, 炎症マーカーなどの検査データを示す。男性, 女性のHDL-C値の平均はそれぞれ47, 55 mg/dLで、低HDL-C血症の診断基準の40 mg/dLより高い値を示した。全患者のLDL-C値の平均は88 mg/dLで、スタチン(薬)の治療により低下していた。

(3) 表3にGray-scale IVUSにより計測した冠動脈プラークの体積とIB-IVUSにより計測した冠動脈プラークの各組織的性状(lipid pool, fibrosis, dense fibrosis, calcification)のデータを示す。男性と女性ともに、冠動脈責任病変において、高いパーセントプラーク体積(PAV: 73.4%, 72.9%)

とパーセント脂質体積 (percent lipid volume: 59.3%, 53.3%) を示した。血管体積 (vessel volume) とプラーク体積 (TAV) は、女性では、男性に比して、少なく、性差があった。

表 1. Characteristics of SCAD patients with T2DM

	Overall (n=38)	Men (n=26)	Women (n=12)	P value
Age, y	70 ± 9	70 ± 8	70 ± 11	0.90
BMI, Kg/m ²	25 ± 4	25 ± 4	24 ± 5	0.50
Smoking, n (%)	5 (13%)	4 (15%)	1 (8%)	0.55
Hypertension, n (%)	30 (79%)	21 (81%)	9 (75%)	0.69
Dyslipidemia, n (%)	32 (84%)	22 (85%)	10 (83%)	0.92
Hyperuricemia, n (%)	6 (16%)	6 (23%)	0 (0%)	0.07
CKD, n (%)	20 (53%)	15 (58%)	5 (42%)	0.36
Prior MI, n (%)	8 (21%)	5 (19%)	3 (25%)	0.69
Prior PCI, n (%)	15 (39%)	9 (35%)	6 (50%)	0.37
Prior CABG, n (%)	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0.49
Number of diseased vessel, n				
1 / 2 / 3	18 / 11 / 9 (47% / 29% / 24%)	14 / 8 / 4 (54% / 31% / 15%)	4 / 3 / 5 (33% / 25% / 42%)	0.20
Target vessel, n				
LAD / LCx / RCA / LMT	14 / 5 / 18 / 1	8 / 3 / 14 / 1	6 / 2 / 4 / 0	0.54
Stent, n				
DES / BMS	37 / 1	25 / 1	12 / 0	0.49
Medications, %				
Statin	37 (97%)	25 (96%)	12 (100%)	0.49
Ezetimibe	3 (8%)	3 (12%)	0 (0%)	0.22
EPA	7 (18%)	5 (19%)	2 (17%)	0.85
Sitagliptin	17 (45%)	10 (38%)	7 (58%)	0.25
Insulin	10 (26%)	5 (19%)	5 (42%)	0.14
Biguanide	11 (29%)	8 (31%)	3 (25%)	0.72
Sulfonylurea	5 (13%)	5 (19%)	0 (0%)	0.10
α-GI	11 (29%)	7 (27%)	4 (33%)	0.69
Thiazolidine	4 (11%)	3 (12%)	1 (8%)	0.76
ARB	25 (66%)	18 (69%)	7 (58%)	0.51
ACE-I	2 (5%)	1 (4%)	1 (8%)	0.56
CCB	26 (68%)	16 (62%)	10 (83%)	0.18
β-blocker	3 (8%)	3 (12%)	0 (0%)	0.22
Diuretics	9 (24%)	8 (31%)	1 (8%)	0.13
Aldosterone blocker	3 (8%)	1 (4%)	2 (17%)	0.17
Long-acting nitrate	2 (5%)	1 (4%)	1 (8%)	0.56
Nicorandil	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0.49
Aspirin	38 (100%)	26 (100%)	12 (100%)	
Thienopyridine	38 (100%)	26 (100%)	12 (100%)	
OAC	2 (5%)	1 (4%)	1 (8%)	0.56

表 2. Serum levels of lipids and lipoproteins and clinical laboratory data in SCAD patients with T2DM

	Overall (n=38)	Men (n=26)	Women (n=12)	P value
Serum lipids and lipoproteins				
TG, mg/dL	149 ± 76	152 ± 75	144 ± 82	0.69
LDL-C, mg/dL	88 ± 24	84 ± 26	96 ± 20	0.12
sdLDL-C, mg/dL	32 ± 15	32 ± 15	34 ± 16	0.64
HDL-C, mg/dL	50 ± 14	47 ± 11	55 ± 18	0.18
Functional measurement of HDL				
Cholesterol efflux capacity, (%)	14.2 ± 1.4	13.9 ± 1.3	14.7 ± 1.5	0.12
HDL inflammatory index	1.10 ± 0.20	1.12 ± 0.19	1.05 ± 0.24	0.18
Apolipoproteins				
ApoA1, mg/dL	94 ± 22	89 ± 21	103 ± 22	0.10
ApoB, mg/dL	22 ± 8	20 ± 6	26 ± 10	0.10
ApoC2, mg/dL	4.8 ± 1.8	4.7 ± 1.7	4.9 ± 2.0	0.63
ApoC3, mg/dL	12.9 ± 3.3	12.8 ± 3.1	13.2 ± 3.7	0.55
Free fatty acids				
LA, μg/mL	34 ± 11	33 ± 12	37 ± 9	0.18
AA, μg/mL	173 ± 31	165 ± 28	190 ± 33	0.025
EPA, μg/mL	80 ± 57	82 ± 53	77 ± 68	0.15
Ratio of EPA/AA	0.50 ± 0.42	0.53 ± 0.42	0.43 ± 0.43	0.06
DHA, μg/mL	125 ± 35	125 ± 37	127 ± 34	0.76
Other clinical laboratory measurements				
CRP, mg/dL	0.13 ± 0.20	0.13 ± 0.23	0.11 ± 0.10	0.75
eGFR, mL/min/1.73m ²	61 ± 15	59 ± 14	64 ± 17	0.43
UA, mg/dL	5.2 ± 1.4	5.6 ± 1.4	4.4 ± 1.1	0.015
HbA1c, (%)	7.0 ± 1.0	7.0 ± 1.1	7.1 ± 0.8	0.38
FBS, mg/dL	103 ± 23	106 ± 21	98 ± 26	0.20
SBP, mmHg	129 ± 17	131 ± 19	124 ± 11	0.43
DBP, mmHg	69 ± 12	72 ± 12	64 ± 8	0.038
LVEF, (%)	66 ± 9	64 ± 10	69 ± 8	0.18

(4) 図 1 のヒートマップに、年齢、体格指数 (BMI) などの患者特性、HDL 関連測定など血清検体測定データ、IVUS によるプラーク測定パラメータを含む変数の間の相関関係を示す。正の相関が赤色で、負の相関は青色して示した。カテゴリー変数はダミー変数に変換した。男性は 1, 女性は 0 にコーディング

した。図 1 に示すように、多くの変数はお互いに関係していた。HDL-C 値は、HDL のコレステロール引き抜き能 (HDL efflux capacity, HEC) 及び HDL の主要蛋白 apoA-1 との間に強い相関があったが、LDL 酸化に対する保護能 (HDL inflammatory index, HII) との間には弱い相関しかなかった。また、Gray-scale IVUS 及び IB-IVUS により計測した冠動脈プラークのパラメータの間に強い相関が存在することが分かった。

表 3. Gray-scale IVUS and IB-IVUS parameters of SCAD patients with T2DM

	Overall (n=38)	Men (n=26)	Women (n=12)	P value
Gray-scale IVUS parameters				
3D IVUS parameters				
PAV, %	73.3 ± 5.5	73.4 ± 5.5	72.9 ± 5.8	1.0
TAV, m ³	89.0 ± 32.5	97.9 ± 33.3	69.7 ± 20.8	0.005
Vessel volume, m ³	121.3 ± 42.4	132.7 ± 41.9	96.5 ± 32.8	0.005
Lumen volume, m ³	32.3 ± 13.4	34.8 ± 12.1	26.8 ± 15.0	0.013
2D IVUS parameters				
PAA, %	82.8 ± 5.5	83.4 ± 5.9	81.6 ± 4.4	0.23
TAA, m ²	10.6 ± 4.2	11.9 ± 4.4	8.0 ± 2.1	0.007
Vessel area, m ²	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.8 ± 0.6	0.16
Lumen area, m ²	12.7 ± 4.8	14.1 ± 5.0	9.8 ± 2.5	0.006
IB-IVUS parameters				
3D IVUS parameters				
Plaque components				
Lipid volume, m ³	52.2 ± 24.1	58.9 ± 24.8	37.9 ± 15.0	0.010
Fibrosis volume, m ³	31.3 ± 14.1	33.3 ± 15.8	26.9 ± 8.2	0.15
Dense fibrosis volume, m ³	3.8 ± 2.4	4.1 ± 2.5	3.2 ± 1.9	0.26
Calcified volume, m ³	1.3 ± 1.3	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.3	0.68
Plaque composition				
Percent lipid volume, %	57.4 ± 12.6	59.3 ± 13.6	53.3 ± 9.4	0.13
Percent fibrosis volume, %	36.3 ± 10.6	34.7 ± 10.6	39.9 ± 10.1	0.24
Percent dense fibrosis volume, %	4.4 ± 2.3	4.4 ± 2.4	4.6 ± 2.1	0.63
Percent calcified volume, %	1.5 ± 1.3	1.4 ± 1.3	1.7 ± 1.5	0.58
2D IVUS parameters				
Plaque components				
Lipid area, m ²	6.9 ± 3.6	7.9 ± 3.8	4.7 ± 1.8	0.007
Fibrosis area, m ²	3.1 ± 1.4	3.3 ± 1.6	2.7 ± 1.0	0.16
Dense fibrosis area, m ²	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.17
Calcified area, m ²	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.63
Plaque composition				
Percent lipid area, %	62.0 ± 14.3	64.4 ± 14.5	56.8 ± 12.9	0.12
Percent fibrosis area, %	31.3 ± 10.7	29.6 ± 10.3	35.2 ± 10.9	0.14
Percent dense fibrosis area, %	4.2 ± 2.9	4.3 ± 3.3	4.0 ± 2.1	0.94
Percent calcified area, %	1.5 ± 1.8	1.5 ± 2.0	1.4 ± 1.5	0.79

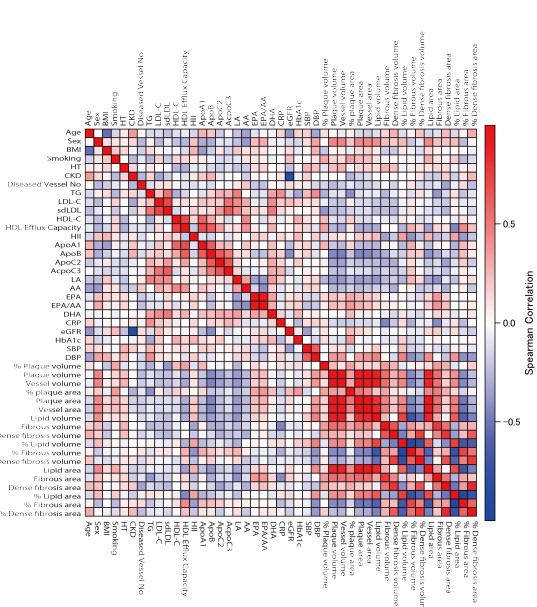


図 1. Heat map for spearman correlations between serum levels of lipids, lipoproteins, clinical laboratory data, and coronary plaque parameters measured by gray-scale IVUS and IB-IVUS in SCAD patients with T2DM

(5) 本研究では、患者数が少ないが、お互

いに独立していない説明変数（X変数，予測因子）が多数ある。さらに，お互いに独立していない目的変数（Y変数，アウトカム変数）も多数がある。このようなデータでHDL 関連因子と冠動脈プラークの関連を検討するために，従来の多重回帰分析が適さないので，多変量データ解析（MVDA）を試みた。

多変量データ解析法の1つである主成分分析（PCA）は，多次元のデータを持つ情報をできるだけ損なわずに低次元空間に情報を縮約（reduction）する方法である。

主成分分析（PCA）を行った結果，第1主成分PC1と第2主成分PC2には，それぞれ全体の21%（eigenvalue: 7.1）と15%（eigenvalue: 4.9）の情報量が縮約された。（6）図2は，各患者の主成分得点（score）のプロットを示す。図3は，各変数の因子負荷量（loading）のプロットを示す。図3に示すように，冠動脈プラークに対する二次元（2D）IVUSパラメータ（面積，aV, aL, aF, aD）と三次元（3D）IVUSパラメータ（体積，vV, vL, vF, vD）は，第1主成分PC1と第2主成分PC2の因子負荷量がほぼ同じで，同じ情報量を持つことが分かった。

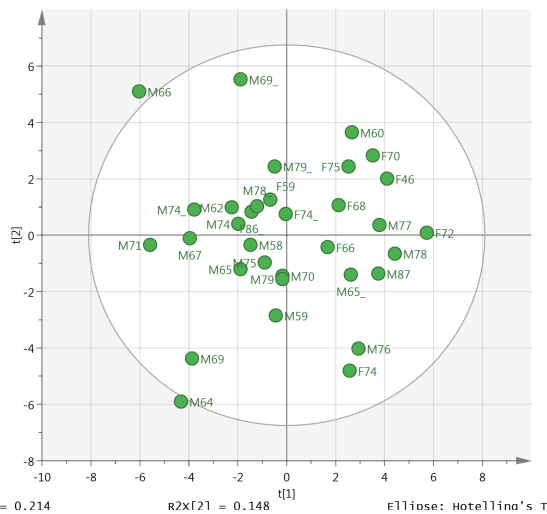


図2. PCA score plot of PC1 and PC2

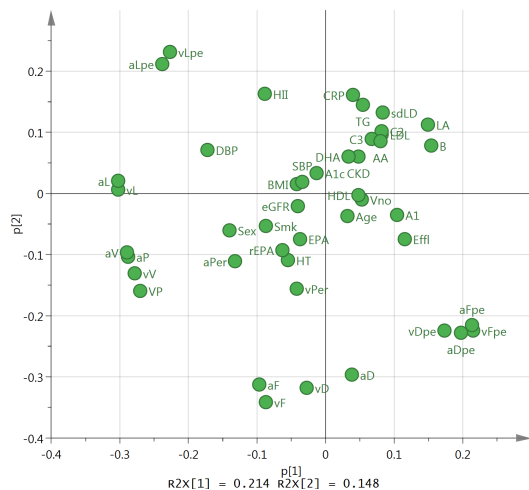


図3. PCA loading plot of PC1 and PC2
（7）もう一つの多変量データ解析法PLSは，

回帰問題に対応するためのPCAの拡張である。PLSでは，多数の独立していないX変数から1つまたは多数のY変数を予測する回帰モデルを構築する。OPLS(orthogonal PLS)は，さらにX変数の変動からY変数を予測する(predictive)部分と関係しない(orthogonal)部分を分けられる。OPLS法でデータ分析を行った。2つの予測成分(predictive X-Y, P1, P2)と1つのYに関係しないX成分(orthogonal X, O1)からなるOPLS回帰モデルでは，P1とP2はX変数の変動(variation)の12%と10%，Y変数の変動の45%と36%を説明(explain)した。O1はX変数の変動の16%を説明した。（8）図4はOPLS主成分得点（t1 t2, X変数を縮約する）のプロットを示す。図5は，XとY変数の因子負荷量のプロットを示す。表4に示すように，OPLS第1成分P1（図5の横軸）はプラークのパーセント脂質とパーセント線維成分（プラークの脂質と線維成分の組成）を主に説明し，OPLS第2成分P2（図5の縦軸）はプラークの体積と線維の体積（線維性被膜の厚み）を主に説明している。つまり，P1とP2にプラークの安定性の情報が縮約されている。

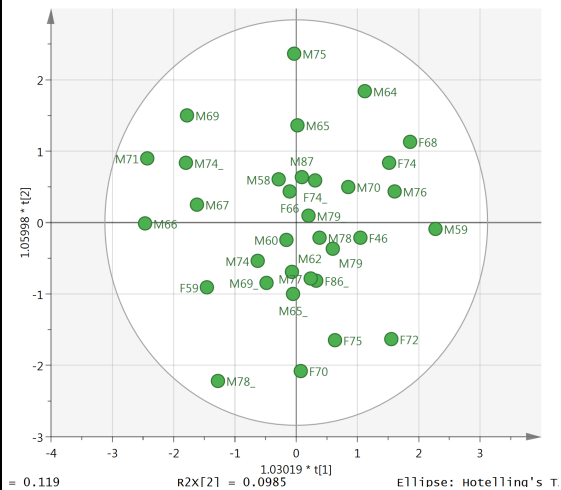


図4. OPLS score plot of PC1 and PC2

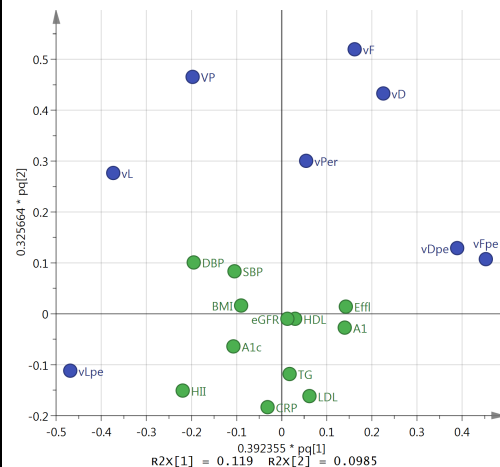


図5. OPLS loading plot of PC1 and PC2

表 4. Explained variation of the 8 responses by the first and second OPLS predictive components

Var ID (Primary)	M1.R2VY[1]	M1.R2VY[2]
vPer	0.000	0.029
VP	0.151	0.236
vL	0.455	0.084
vF	0.031	0.354
vD	0.041	0.102
vLpe	0.489	0.004
vFpe	0.470	0.026
vDpe	0.181	0.001

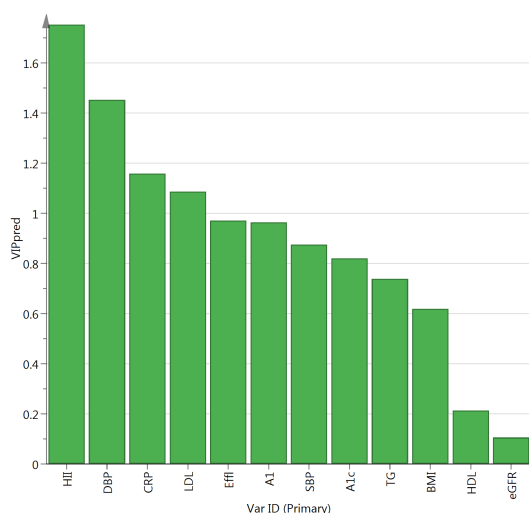


図 6. VIP plot, which reflects the importance of variables/terms in the methods in the model both with respect to Y, i.e., its correlation to all the responses, and with respect to X (the projection). Terms in the model with a VIP >1 are important

表 5. VIP of predictors

Var ID (Primary)	M1.VIPpred
HII	1.75
DBP	1.45
CRP	1.16
LDL	1.09
Effl	0.97
A1	0.96
SBP	0.88
A1c	0.82
TG	0.74
BMI	0.62
HDL	0.21
eGFR	0.11

(9) 図 6 は X 変数 (説明変数, 予測因子) の VIP プロットを示す。VIP 値の高い変数は, 重要な予測因子である。表 5 に示すように, HDL の機能測定指標 HII は最も高い VIP を有した。つまり, HII 低値 (HDL の抗酸化能が

高い) は, 安定プラーク (冠動脈プラークの線維被膜が厚く, 線維成分が多い) と関連する。HDL のコレステロール引き抜き能 (HDL efflux capacity, Effl) は LDL-C 値の次に, アポ A-1 と同等な VIP を持つ。つまり, アポ A-1 は HDL のコレステロール引き抜き能を決めている。図 5 に示すように, HII (HDL の抗酸化能) は, 冠動脈プラークの線維被膜の厚さと線維成分両方と関連するに對して, HDL のコレステロール引き抜き能とアポ A-1 は, 冠動脈プラークのパーセント線維成分とパーセント脂質 (プラークの組成) と関連した。(10) 以上の多変量データ解析 (MVDA) の結果により, HDL のコレステロール引き抜き能と HDL の抗酸化能は, お互いに相関しないものの, 両方が冠動脈プラークの安定性に寄与することが示された。つまり, HDL の機能測定は, 新しい動脈硬化診断の指標になり得るのである。

< 引用文献 >

- 1) Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, et al. Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein. Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise. *Circ J.* 2013;77:2651-2663
- 2) Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, et al. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J.* 2014;78:2955-2962
- 3) Eriksson L, Byrne T, Trygg J, Wikström C. *Multi- and Megavariate Data Analysis Basic Principles and Applications*, Third revised edition. Sweden: Umetrics Academy; 2013.

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 11 件)

1. Idemoto Y, Miura S, Norimatsu K, Suematsu Y, Hitaka Y, Shiga Y, Morii J, Imaizumi S, Kuwano T, Iwata A, Zhang B, Ogawa M, Saku K. Evaluation of the antithrombotic abilities of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Total Thrombus-formation Analysis System(R). *Heart Vessels* (2017); 32:309-316. (査読有)
2. Gondo K, Ike A, Ogawa M, Shirai K, Sugihara M, Nishikawa H, Iwata A, Kawamura A, Mori K, Zhang B, Miura S, Yasunaga S, Saku K. Is a bare-metal stent still useful for improving the outcome of percutaneous coronary intervention?

- From the FU-Registry. J Cardiol (2017); 69:652-659. (査読有)
3. Takata K, Imaizumi S, Zhang B, Miura S, Saku K. Stabilization of high-risk plaques. Cardiovasc Diagn Ther (2016); 6:304-321. (査読有)
 4. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Yahiro E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, Matsuo Y, Nakajima K, Yasuno T, Jimi S, Zhang B, Uehara Y, Miura S, Saku K. The ApoA-I mimetic peptide FAMP promotes recovery from hindlimb ischemia through a nitric oxide (NO)-related pathway. Int J Cardiol (2016); 207:317-325. (査読有)
 5. Suematsu Y, Miura S, Zhang B, Uehara Y, Ogawa M, Yonemoto N, Nonogi H, Nagao K, Kimura T, Saku K, Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study G. Association between dental caries and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. J Cardiol (2016); 67:384-391. (査読有)
 6. Norimatsu K, Miura S, Suematsu Y, Shiga Y, Miyase Y, Nakamura A, Zhang B, Saku K. Association between pentraxin 3 levels and aortic valve calcification. J Cardiol (2016); 68:76-82. (査読有)
 7. Kumagai N, Ogawa M, Zhang B, Koyoshi R, Morii J, Yasuda T, Matsumoto N, Matsuo K, Saku K. Paradoxical nocturnal elevation of sympathetic tone and spontaneous ventricular fibrillation in Brugada syndrome. J Cardiol (2016); 67:229-235. (査読有)
 8. Hitaka Y, Ogawa M, Zhang B, Goto S, Nagata Y, Morii J, Imaizumi S, Yasuda T, Matsumoto N, Matsunaga A, Saku K. Circadian variations in laboratory measurements of coagulation assays after administration of rivaroxaban or warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Cardiol (2016); 68:529-535. (査読有)
 9. Shimizu T, Tanigawa H, Miura S, Kuwano T, Takata K, Suematsu Y, Imaizumi S, Yahiro E, Zhang B, Uehara Y, Saku K. Newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. Int J Cardiol (2015); 192:82-88. (査読有)
 10. Nagata I, Ike A, Nishikawa H, Zhang B, 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 (2015); 65:105-111. (査読有)
 11. Ike A, Shirai K, Nishikawa H, Iwata A, Yahiro E, Sugihara M, Kawamura A, Uehara Y, Zhang B, Ogawa M, Mori K, Miura S, 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 (2015); 65:390-396. (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

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

今泉 聡 (IMAIZUMI, Satoshi)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号: 60609478

岩田 敦 (IWATA, Atsushi)
福岡大学・医学部・講師
研究者番号: 00412586