

新規動脈硬化分子イメージングの開発

動脈硬化分子イメージングチーム（課題番号：117011）

研究期間：平成 23 年 7 月 22 日～平成 26 年 3 月 31 日

研究代表者：朔 啓二郎 研究員名：上原吉就、三浦伸一郎、小川正浩

研究成果：

[背景および目的]

コレステロールが高いことは心血管疾患のリスクを増加させることは誰もが疑う余地のない事実であるが、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL）の低値もまた、LDL コレステロールの高値以上に心血管疾患のリスクを増加させることが Framingham 試験や PROCAM 試験を代表とする多くの大規模疫学研究・臨床試験によって明らかにされている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は強力なコレステロール低下作用をもち、さまざまな前向き臨床試験において心血管病リスクを 30%～40% 抑えることが明らかになっていることから、今日では心血管病の標準治療薬という位置づけが確立されている。しかしながら、過半数の人がスタチンを服用しているにもかかわらず、その恩恵

に与かっていないのも事実である。これまでの多くの研究から HDL コレステロールの虚血性心疾患への影響は、HDL が 1.2mg/dl 増加することに虚血性心疾患のリスクは少なくとも 3% 減少することが明らかにされている。HDL の主作用は組織の過剰なコレステロールを引き抜くことにあるが、それ以外に多面的な抗動脈硬化作用が多く認められる（図 1）。近年、抗動脈硬化治療として、この HDL コレステロールの増加あるいは HDL の機能増強を標的とした新たなアプローチによる動脈硬化疾患の治療戦略が注目されている。1999 年 ATP-Binding Cassette Transporter (ABC) A1 脂質輸送体が家族性 HDL 欠損症の原因遺伝子として同定され、この膜トランスポーターがコレステロールを細胞内から細胞外へ輸送することにより HDL が新生され、細胞の余剰コレステロールを排出していることが判明

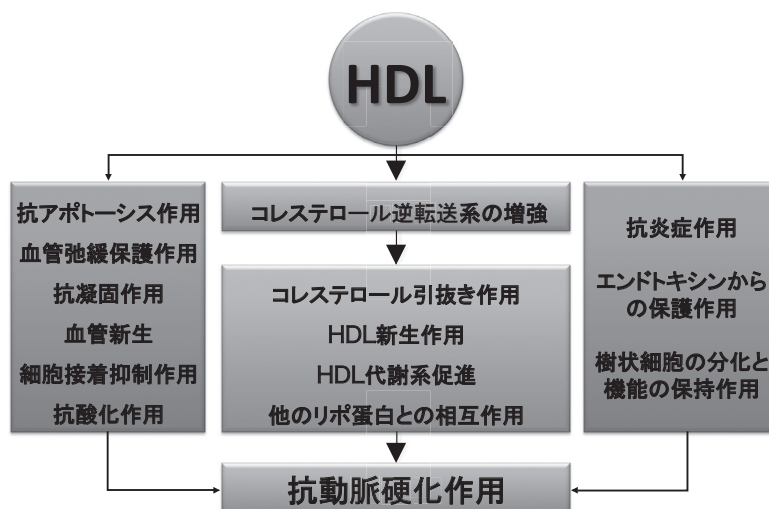


図 1 HDL の主作用と多面的作用

した。ここで重要なことはこの ABCA1 が HDL を新生する為最も大切な分子であることである。HDL のコレステロール量を上昇させる新規薬剤として、コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬が臨床応用されようとして注目されているが、CETP 阻害薬トルセトラピブの臨床試験の結果から、その HDL の質を疑問視している研究者も少なからず存在している。

私たちは、以前から HDL の機能を増強させる合成 HDL の開発を進めており、この一連の研究を「HDL 治療」と名付け「心血管病の先進医療戦略 — HDL 治療の確立へ向けた各種病態の分子機構の解明とその応用」をテーマに、基礎的研究を行ってきた。つまり、様々な合成した HDL を用いて HDL のコレステロール逆転送作用のみならず多面的効果の分子機構を解明し、「HDL 治療」の Translational Research の達成に向けての準備を行い、基礎研究から様々な研究成果 (HDL の抗動脈硬化作用の増強効果、内皮管腔形成促進作用、血管新生作用、心リモデリング抑制や致死的な不整脈抑制作用など) を報告してきた。しかしながら、これら既存の合成 HDL には強力にコレステロールを引き抜くと同時に様々な問題点も指摘されている。強力なコレステロール引き抜き作用のため溶血やリン脂質による細胞毒性あるいは、非生理的な HDL 粒子の形成も危惧されている。そのことから ABCA1 依存的に作用し、生体内にて HDL を自己形成する実用化に適した新規アポ蛋白 A-I 模倣 (iCE; inducible Cholesterol Efflux) ペプチドの開発に着手し成功してきた (FAMP = Fukuoka University ApoA-I Mimetic Peptide; 特許出願中: 特願 2011-529947; 出願者: 朔啓二郎、上原吉就、安東勢津子)。このペプチドは強固な両親媒性 α ヘリックス構造を保持し、ABCA1 を介したコレステロール efflux を増加することがわかっている。本

研究では、FAMP ペプチドの抗動脈硬化作用および作用機序の検討する。

FAMP を用いて動脈硬化および急性冠症候群 (ACS) の診断および治療の二面から研究を行う。もし本ペプチドが強力な動脈プラーク退縮作用を持つのであれば、動脈硬化の診断法としては、FAMP が動脈硬化巣に進入し蓄積されたコレステロールを細胞外に搬出するなら、そのペプチドを標的にした動脈硬化分子イメージングが可能になるのではないかと仮説から考えた。つまり、FAMP の動脈硬化治療薬としての開発と共に、動脈硬化診断薬としての展開を目指す。実験動物において動脈硬化プラークへの FAMP の進入および FAMP をトレーサーとして用いた PET (positron emission tomography) 画像による動脈硬化分子イメージングを成功させることを目的とした。

[研究の方法]

- ・全自動ペプチド固相合成装置を用いて Fmoc 法を用いて、既開発のペプチド FAMP (H-ALE HLF TLY EKA LKA LED LLK KLL-OH、下線はヒトアポ A-I と異なるアミノ酸を示す) の合成を行った。また N-末端に acd を結合させた傾向標識 acd-FAMP を合成・精製も併せて行った。ペプチドは HPLC および MALDI-TOF-Mass を用いて合成を確認した。
- ・放射線ラベル (^3H) コレステロールを用い、ApoA-I、HDL、FAMP およびペプチド存在下にて、それぞれ依存性の細胞 cholesterol efflux を測定した。
- ・PET (positron emission tomography) 画像で FAMP による動脈硬化分子イメージング法の確立のために、FAMP に対し、キレーターである 1,4,7,10-tetraazacy-

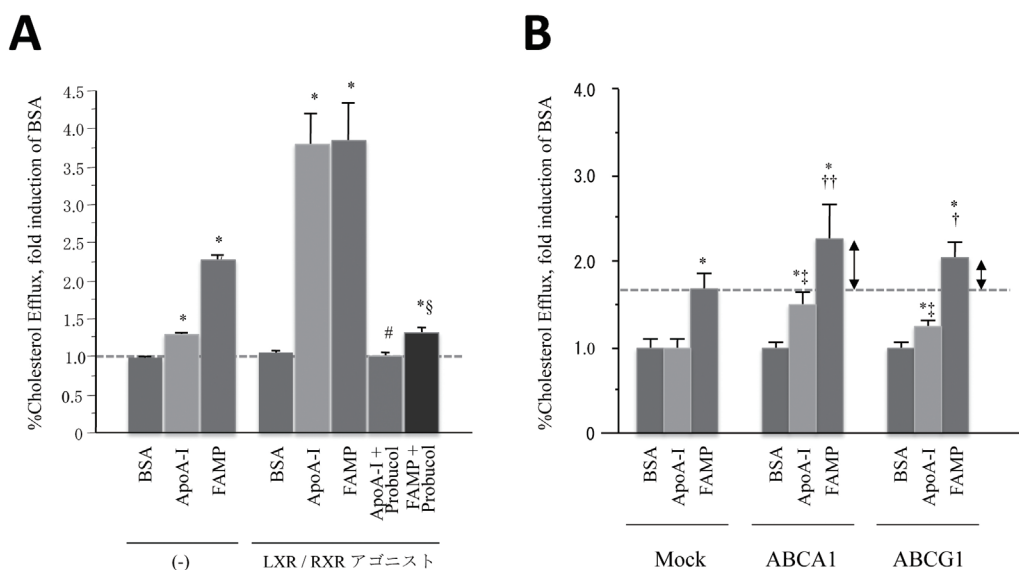


図 2

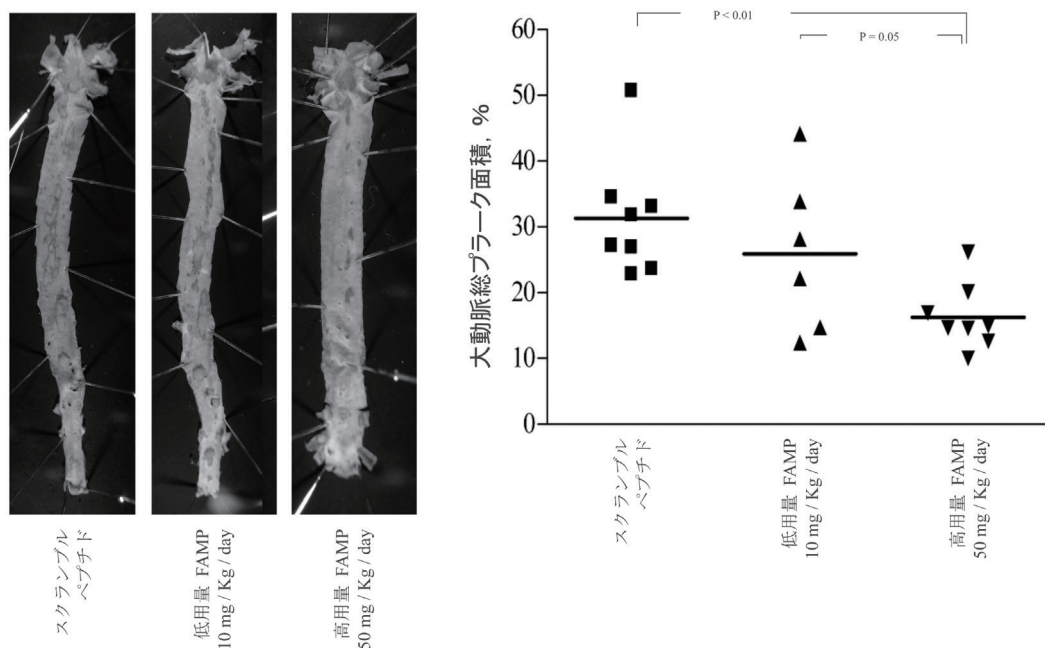


図 3

clododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) で修飾し、ポジトロン放出金属核種 ^{68}Ga 標識した。

- ・ JW ウサギ、WHHL-MI 動脈硬化ウサギを用いて、 ^{68}Ga -DOTA-FAMP の体内でのクリアランス (減衰率)、各臓器への取り込み状況を確認する。
- ・ PET 撮像は ^{68}Ga -DOTA-FAMP およびコントロールペプチドを経静脈内投与後、2 時間にて行った。
- ・ PET 画像取得後、実験動物は屠殺し、Positron Planar Imaging System (PPIS) および γ カウンターによる病変部位への核種の取り込みを検討する。また、標的血管の核種の減衰を比較した。

[研究成果]

ヒトアポ A-I の deletion mutant を用いた結果からアポ A-I の C 末端が ABCA1 と相互作用するために重要な部位であることがこれまでに報告されている。同部位近傍のヒトアポ A-I (196-219 部位) のアミノ酸配列を基本としてより強固に α ヘリックス構造をとるように数々の長さで、あらゆるアミノ酸置換を行ったさまざまなペプチドを合成した結果、24 アミノ酸残基から成る FAMP (type-5) は強固な両親媒性 α ヘリックス構造を保持し、ABCA1 を介したコレステロール efflux を増加させることによって HDL (pre- β HDL) を新生することが明らかとなった (図 2A)。FAMP は ABCA1 に作用するべく設計されたペプチドであるが故、図 2B に示すように ABCA1 過剰発現した細胞ではコレステロール引抜き能力は顕著に増加しており、アポ A-I と同様 ABCA1 依存的に作用していることが明らかになった。しかしながら、

ABCG1 過剰発現した細胞においてもコレステロール引抜き能力が有意に増加していることから、ABCA1 以外の経路にも一部コレステロールを引抜いていることが明らかになった。

さらに *in vitro* において FAMP をヒト血漿と 37°C でインキュベーションすると成熟した α HDL から pre- β HDL への転換が認められ、また HDL の機能活性も増加することが明らかとなった。この現象は上記の efflux よって HDL が新生される経路とは独立して生じる pre- β HDL 新生作用と考えられる。

アポ E ノックアウトマウスに高脂肪食を負荷した動脈硬化モデルにおいては、FAMP の 16 週間投与 (週 3 回、腹腔内投与) では HDL-C レベルの有意な増加は認められていないが、有意かつ顕著な大動脈プラーク退縮効果が認められた (図 3)。HDL-C の増加なしにプラークを退縮させるという HDL 標的治療として一見矛盾した結果のように思われるが、FAMP が HDL のコレステロール量には変化させず、その組成を変化させている可能性が示唆された。そこで FAMP の 16 週間治療後における HDL の質的検討を行うと、リポ蛋白 HPLC 解析において小粒子 HDL のフリーコレステロール量が有意に増加しており、また HDL の efflux capacity が有意に増加していた (図 4A)。これらのことから FAMP は *in vivo* においても原始 HDL つまり pre- β HDL の新生を増加させ HDL の機能活性も増加することが明らかとなった。また、FAMP の抗動脈硬化作用を証明するように治療後の高感度 CRP は有意に低下を示していた (図 4B)。

ところで、FAMP は本当に動脈硬化局所に作用して効果を発揮しているのか？あるいは、他のリポ蛋白に

作用して効果を発揮しているのか？私たちはキレーターを付加した FAMP に ^{68}Ga 放射線ラベルしたトレーサー (^{68}Ga -DOTA-FAMP) を開発に成功した (図 5)。この ^{68}Ga -DOTA-FAMP の経静脈投与では、動脈硬化ウサギでの大動脈プラーク組織局所に強く集積し、プラーク退縮作用を發揮している事が明確になった (図 6)。プラーク組織局所に侵入、集積するのであれば、この ^{68}Ga -DOTA-FAMP を PET/CT トレーサーとして用いることによって、動脈硬化プラーク PET イメージングが可能になるのではないかと仮説のもと、in vivo モデルを用いて検討した。家族性高コレステロール血症 (WHHL-MI) ウサギにおいて、 ^{68}Ga -DOTA-FAMP トレーサー投与 2 時間後による PET イメージングでは、正常 JW ウサギでは大動脈は全く描出されないことと対照的に WHHL-MI ウサギではプラーク部位を中心に ^{68}Ga -DOTA-FAMP トレーサーの高度な集積が認められている (図 7)。こ

の HDL を標的とした動脈硬化プラーク PET イメージングの開発は世界で初めての試みであり、FAMP の治療薬としての側面だけではなく診断薬としての有用性も期待されている。HDL 標的イメージングの最大の問題点としては、その標的分子の詳細が明確ではない事にあるが、その点が逆に最大の利点となる可能性も興味深い。つまり HDL が機能しなければならない局所をイメージングできるという点である。これまでに多くの動脈硬化プラークに対する PET トレーサーが開発された経緯があるが、いずれも臨床応用には至っておらず、糖の取り込みを標的とした FDG-PET が未だ主流となっている。その理由の 1 つとしては、多くのトレーサーが動脈硬化部位に発現する特定分子に対する抗体であるため、臨床応用が困難となるケースが多いことに起因しているのかもしれない。その点においても HDL 標的イメージングの臨床応用には多くの期待が寄せられており、今後のヒトへ

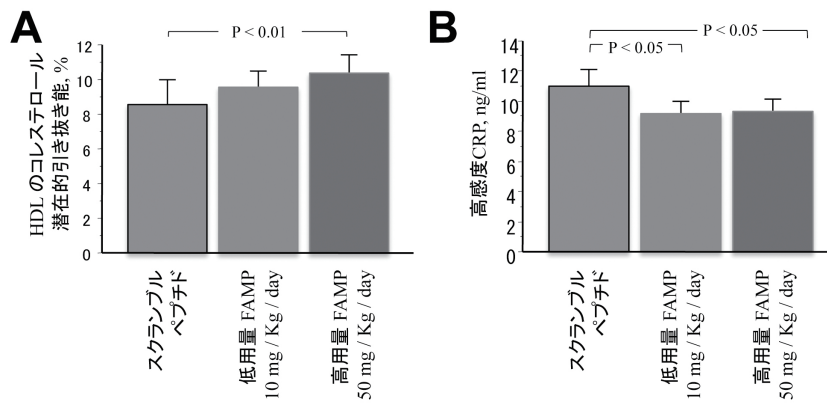


図 4

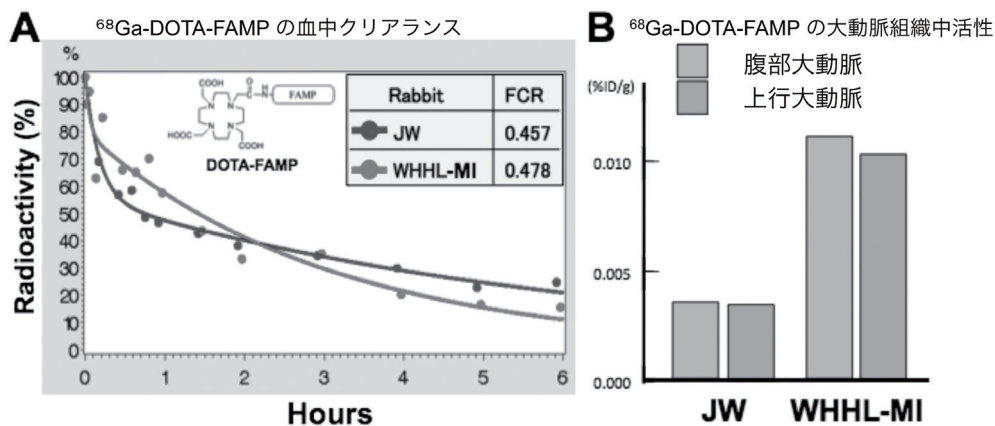
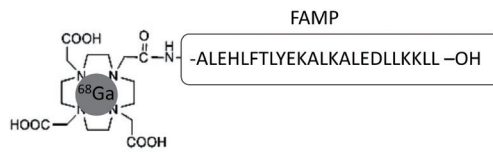


図 5 ^{68}Ga -DOTA-FAMP の構造

の臨床応用を精力的に進めている。

この FAMP を用いた動脈硬化分子イメージングは従来のイメージングとは全く異なったアプローチのものであり、生体が実際にコレステロールを過剰と判断している血管組織（プラーク）に作用して、アクティブな動脈硬化巣のイメージングができる可能性を秘めている。HDL を標的とした本研究は世界発の研究であり、今後更なる研究の展開を福岡大学から世界に発信していきたい。

[謝辞]

本研究の一部は、福岡大学研究推進部の研究経費によるものである。（課題番号：117011）

[関連業績]

E.Yahiro, Y.Uehara, E.Kawachi, S.Ando, SI.Miura, K.Saku : Improved Survival Rate after Myocardial Infarction using an Inducible Cholesterol Efflux (iCE) Peptide: FAMP, *IJC Heart & Vessels*, in press, 2014
 Shin-ichiro Miura, Yasunori Suematsu, Yoshino Matsuo, Satoshi Imaizumi, Eiji Yahiro, Yoshinari Uehara, Keijiro Saku : Induction of endothelial tube formation and anti-inflammation by newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide, *IJC Metabolic & Endocrine*, in press, 2014
 Y.Uehara, K.Saku : High-density lipoprotein and atherosclerosis: Roles of lipid transporters, *World J Cardiol*, in press, 2014
 T.Yamamoto, SI.Miura, Y.Shiga, Y.Nagata, Y.Miyase, Y.Suematsu, Y.Uehara, K.Saku : A relative difference in

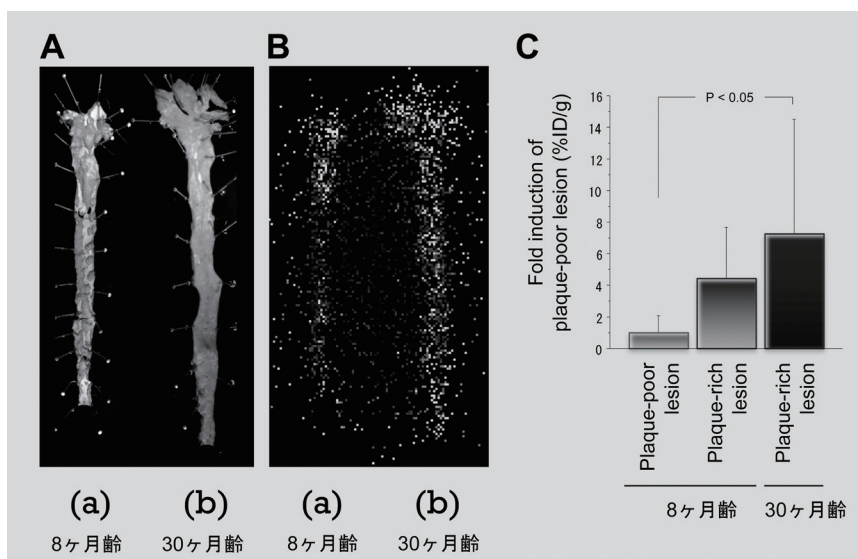


図6 大動脈プラーク部位へ集積する

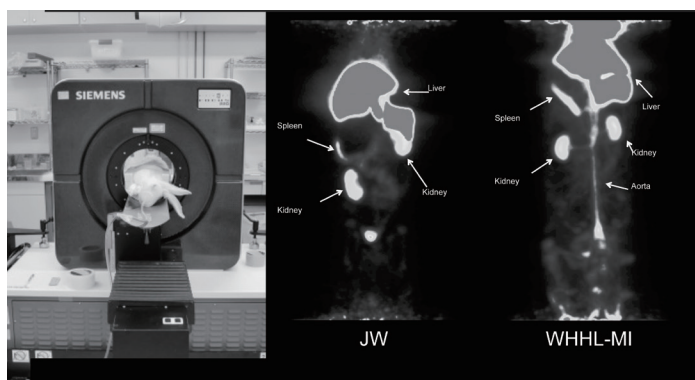


図7 ⁶⁸Ga-DOTA-FAMP を用いた JW および WHHL-MI ウサギの PET 撮像

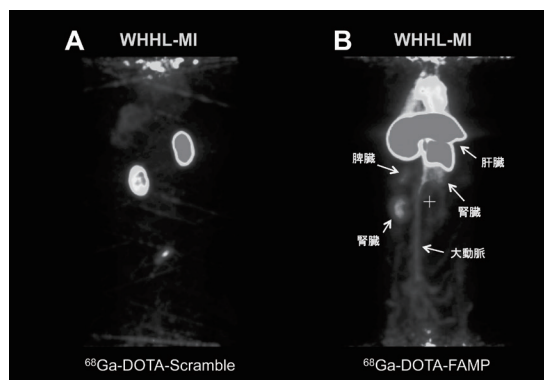


図8 WHHL-MI ウサギにおける ⁶⁸Ga-DOTA-FAMP および ⁶⁸Ga-DOTA-Scramble ペプチドを用いた PET 撮像

- blood pressure between arms by synchronal measurement is associated with hypertension, *Experimental and Clinical cardiology*, in press, 2014
- Ike A, Shirai K, Nishikawa H, Iwata A, Yahiro E, Sugihara M, Kawamura A, Uehara Y, Zhang B, 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, 2014
- Nagata I, Ike A, Nishikawa H, Zhang B, Sugihara M, Mori K, Iwata A, Kawamura A, Shirai K, Uehara Y, Ogawa M, Miura SI, Saku K. : Associations between lipid profiles and MACE in hemodialysis patients with percutaneous coronary intervention: From the FU-Registry., *J Cardiol*, in press, 2014
- Shiga Y, Miura SI, Norimatsu K, Hitaka Y, Nagata I, Koyoshi R, Morii J, Kuwano T, Uehara Y, Inoue A, Shirohara T, Fujisawa K, Matsunaga E, Saku K. : Efficacy and safety of combination therapy of high-dose losartan and hydrochlorothiazide in patients with hypertension., *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, in press, 2014
- T.Shimizu, SI.Miura, H.Tanigawa, Y.Uehara, K.Saku : Rosuvastatin activates ABCA1-dependent efflux ex vivo and promotes reverse cholesterol transport in macrophage cells in mice fed a high-fat diet, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, in press, 2014
- Suematsu Y, Miura SI, 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 & Vessels*, 2, 8-14, 2014
- 上原吉就, 朔 啓二郎 : アポ蛋白 A-I を標的とした新しい動脈硬化治療戦略 : FAMP, J-ISCP 会誌「心血管薬物療法」, 2 (1), 3-8, 2014
- 上原吉就, 朔 啓二郎 : 最新肥満症学 - 基礎・臨床研究の最前線 - 禁煙と肥満, *日本臨床*, 72 (増刊号4), 720-723, 2014
- 上原吉就, 朔 啓二郎 : 特集 : HDL機能と病態・創薬 II. HDLを標的とした動脈硬化性疾患治療の現状と未来 4. 人工HDL, *The Lipid*, 25 (3), 86-94, 2014
- 上原吉就, 朔 啓二郎 : 特集 心筋梗塞最前線 ~ 心筋梗塞のリスクファクター, *治療*, 96 (3), 234-242, 2014
- Miyase Y, Miura S, Shiga Y, Nakamura A, Norimatsu K, Nishikawa H, Saku K. The ratio of low-frequency to high-frequency in ambulatory electrocardiographic monitoring immediately before coronary angiography as a predictor of the presence of coronary artery disease. *J Clin Med Res* 6(1):36-43 2014
- Miura SI, Matsuo Y, Nakayama A, Tomita S, Suematsu Y, Saku K. Ability of the new AT1 receptor blocker azilsartan to block angiotensin II-induced AT1 receptor activation after wash-out. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 15(1):7-12 2014
- Serikawa T, Miura S, Okabe M, Hongo H, Tokutome M, Yoshikawa T, Takesue K, Adachi S, Osaka K, Matsukawa R, Yanagi D, Nozoe M, Kozai T, Hironaga K, Saku K, Yamamoto Y. The ratio of eicosapentaenoic acid to arachidonic acid is a critical risk factor for acute coronary syndrome in middle-aged older patients as well as younger adult patients. *Journal of Cardiology* 63(1):35-40 2014
- Nakamura A, Miura SI, Sugihara M, Miyase Y, Norimatsu K, Shiga Y, Nishikawa H, Saku K. Contrast between innovator drug- and generic drug-induced renal dysfunction on coronary angiography (CONTRAST study). *Heart Vessels* 29(5):603-610 2014
- 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.*, 2 (3), e000048, 2013
- Yahiro E, Miura SI, Imaizumi S, Uehara Y, Saku K. : Chymase inhibitors, *Curr Pharm Des.*, 19 (17), 3065-71, 2013
- Uehara Y, Fujimi K, Yahiro E, Abe S, Devarajan S, Saku K, Urata H : Induction of tissue angiotensin II -forming activity in two-kidney, one-clip hypertensive hamster model, *World J Hypertens*, 3 (2), 9-17, 2013
- Kawachi E, Uehara Y, Hasegawa K, Yahiro E, Ando S, Wada Y, Yano T, Nishikawa H, Shiomi M, Miura S, Watanabe Y, Saku K. : Novel molecular imaging of atherosclerosis with gallium-68-labeled apolipoprotein a-I mimetic Peptide and positron emission tomography., *Circ J.*, 77 (6), 1482-9, 2013
- Imaizumi S, Miura SI, Yahiro E, Uehara Y, Komuro I, Saku K. : Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers., *Curr Pharm Des.*, 19 (17), 3002-8., 2013
- Tanaka T, Miura S, Tanaka M, Uehara Y, Hirano T, Saku K. : Efficacies of Controlling Morning Blood Pressure and Protecting the Kidneys by Treatment With Valsartan and Nifedipine CR or Valsartan and Amlodipine (MONICA Study), *J Clin Med Res.*, 5 (6), 432-40, 2013
- Uehara Y, Miura SI, Yahiro E, Saku K. : Non-ACE pathway-induced angiotensin II production, *Curr Pharm Des.*, 19 (17), 3054-9, 2013
- Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuro-

- ki M, Saku K. : Therapeutic Approaches to the Regulation of Metabolism of High-Density Lipoprotein – Novel HDL-Directed Pharmacological Intervention and Exercise –, *Circ J*, 77 (11), 2651-63, 2013
- Miura S, Okabe A, Matsuo Y, Karnik SS, Saku K. U n i q u e binding behavior of the recently approved angiotensin II receptor blocker azilsartan compared with that of candesartan. *Hypertension Research* 36:134-139 2013
- Sugihara M, Miura S, Nishikawa H, Ike A, Mori K, Iwata A, Kawamura A, Saku K. Characteristics of patients and types of lesions in patients with drug-eluting or bare-metal stent implantation in small coronary arteries From the FU-Registry. *Journal of Cardiology* 61:117-121 2013
- Suematsu Y, Murasato Y, Miura S, Horiuchi M, Yamamoto T, Takata K, Saku K. Safety and feasibility of high-dose administration of nicorandil before reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Intervention Therapeutics*. 28(4):352-61 2013
- Kumagai N, Miura S, Zhang B, Noda K, Saku K, Zenith Trial Investigators. Effects of ezetimibe on hypercholesterolemia in the lipid profile patients with metabolic syndrome : Zenith Trial. *IJC Metabolic & Endocrine* 7月12日 2013
- Morii J, Miura S, Ike A, Shiga Y, Sugihara M, Iwata A, Kawamura A, Nishikawa H, Saku K. Comparison of the efficacies of irbesartan and olmesartan after successful coronary stent implantation. *Intern Med*. 52(7):713-9 2013
- Miura S, Nakao N, Hanzawa H, Matsuo Y, Saku K, Karnik SS. Reassessment of the unique mode of binding between angiotensin II type 1 receptor and their blockers. *PLoS One*. 8;8(11):e79914. 2013
- Baba Y, Higuchi M, Abe H, Fukuyama K, Onozawa R, Uehara Y, Inoue T, Yamada T. : Anti-cholinergics for axial symptoms in Parkinson's disease after subthalamic stimulation, *Clin Neurol Neurosurg*, 114 (10), 1308-11, 2012
- Zhang B, Kawachi E, Matsunaga A, Imaizumi S, Noda K, Uehara Y, Miura SI, Yoshinaga K, Kuroki M, Saku K. : Reactivity of Direct Assays for Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Toward Charge-Modified LDL in Hypercholesterolemia., *Circ J*, 76 (9), 2241-8., 2012
- Ayaori M, Yakushiji E, Ogura M, Nakaya K, Hisada T, Uto-Kondo H, Takiguchi S, Terao Y, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Yogo M, Uehara Y, Kagechika H, Nakanishi T, Ikewaki K. : Retinoic acid receptor agonists regulate expression of ATP-binding cassette transporter G1 in macrophages., *Biochim Biophys Acta*, 1821 (4), 561-72, 2012
- Kiya Y, Miura S, Matsuo Y, Karnik SS, Saku K. Abilities of candesartan and other AT1 receptor blockers to impair angiotensin II-induced AT1 receptor activation after washout. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 13(1):76-83 2012
- Noda K, Zhang B, Iwata A, Nishikawa H, Ogawa M, Nomi-yama T, Miura S, Sako H, Matsuo K, Yahiro E, Yanase T, Saku K, on behalf of the STYLIST Study Investigators. Lifestyle changes through the use of delivered meals and dietary counseling in a single-blind study. The STYLIST study. *Circulation Journal* 76(6):1335-1344 2012
- Koyoshi R, Miura S, Kumagai N, Shiga Y, Mitsutake R, Saku K. Clinical Significance of Flow-Mediated Dilation, Brachial Intima-Media Thickness and Pulse Wave Velocity in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* 76(6):1469-1475 2012
- Fukuda Y, Sumi-Inoue Y, Matsumoto K, Kubota K, Sumi S, Tojo H, Yamanouchi Y, Miura S, Saku K, Urata H. Pleiotropic Effects of High-dose losartan on Uricosuria and Increased High Molecular Weight Adiponectin in Hypertensive Patients *Therapeutic Research* 33(2):221-228 2012
- Fukushima M, Miura S, Mitsutake R, Fukushima T, Fukushima K, Saku K. Cholesterol Metabolism in Patients With Hemodialysis in the Presence or Absence Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* 76(8):1980-1986 2012
- Arimura T, Miura S, Ike A, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Saku K. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. *Journal of Cardiology* 60:111-118 2012
- Shiga Y, Miura S, Hitaka Y, Saku K. Right aortic arch with Kommerell's diverticulum using 64-MDCT. *Intern Med*. 51(11):1437-1438 2012
- Miura S, Kiya Y, Hanzawa H, Nakao N, Fujino M, Imaizumi S, Matsuo Y, Yanagisawa H, Koike H, Komuro I, Karnik SS, Saku K Small molecules with similar structures exhibit agonist, neutral antagonist or inverse agonist activity toward angiotensin II type 1 receptor. *PLoS One* 7(6):e37974 2012
- Machida M, Miura S, Matsuo K, Ishikura H, Saku K. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of Cardiology* 60:503-507 2012
- Shimizu T, Miura S, Takeuchi K, Tashiro T, Saku K. Effects of gender and aging in patients who undergo coronary artery bypass grafting: From the FU-Registry *Cardiol J* 19(6):618-24 2012
- Iwata A, Miura S, Tanaka T, Ike A, Sugihara M, Nishikawa H, Kawamura A, Saku K. Plasma pentraxin-3 levels are associated with coronary plaque vulnerability and are decreased by statin. *Coron Artery Dis*. 23(5):315-21. 2012
- 今泉聡, 上原吉就, 朔啓二郎. : TG-rich HDL., *Heart View*, 16 (12 (増刊号)), 250-253, 2012

高田耕平, 上原吉就, 朔啓二郎. : 低HDL-C血症 - コレステロール逆転送系と動脈硬化を識る -, *Heart View*, 16 (10), 20-26, 2012

M Takahira, K Noda, M Fukushima, B Zhang, R Mitsutake, Y Uehara, M Ogawa, T Kakuma, K Saku : A Randomized, Double-blind, Controlled, Comparative Trial of Formula Food Containing Soy Protein Versus Milk Protein in Visceral Fat Obesity: FLAVO study, *Circ J*, 75 (9), 2235-43, 2011

Iwata A, Miura SI, Zhang B, Imaizumi S, Uehara Y, Shiomi M, Saku K. : Antiatherogenic effects of newly developed apolipoprotein A-Imimetic peptide/phospholipid complexes against aortic plaque burden in Watanabe-heritable hyperlipidemic rabbits., *Atherosclerosis*, 218 (2), 300-7, 2011

Baba Y, Higuchi MA, Fukuyama K, Abe H, Uehara Y, Inoue T, Yamada T. : Effect of chronic kidney disease on excessive daytime sleepiness in Parkinson disease., *Eur J Neurol*, 18 (11), 1299-303, 2011

Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, Terao Y, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Hisada T, Uehara Y, Ogura M, Sasaki M, Komatsu T, Horii S, Mochizuki S, Yoshimura M, Ikewaki K. : Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR γ /LXR α pathway: Findings from in vitro and ex vivo studies., *Atherosclerosis*, 219 (1), 141-50, 2011

Kitajima K, Miura SI, Yamauchi T, Uehara Y, Kiya Y, Rye KA, Kadowaki T, Saku K. : Possibility of increasing cholesterol efflux by adiponectin and its receptors through the ATP binding cassette transporter A1 in HEK293T cells., *Biochem Biophys Res Commun*, 411 (2), 305-11., 2011

Y.Uehara, B.Zhang, K.Saku : Tangier Disease, *Advances in the Study of Genetic Disorders*, 8, 239-254, 2011

Sugihara M, Miura S, Takamiya Y, Kiya Y, Arimura T, Iwata A, Kawamura A, Nishikawa H, Yamagishi S, Saku K. Significance of pigment epithelium-derived factor levels with angiotensin II type 1 receptor blockers in patients with successful coronary stent implantation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 12:320-325 2011

Takamiya Y, Miura S, Tsuchiya Y, Fukuda Y, Zhang B, Kuwano T, Ike A, Yanagi D, Kubota K, Mori K, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Miller N, Matsuo K, Shirai K, Saku K. Angiographic late lumen loss at the site of overlap of multiple CypherTM sirolimus-eluting stents: ALSOCE study *Journal of Cardiology* 57(2):187-193 2011

Ike A, Nishikawa H, Shirai K, Mori K, Kuwano T, Fukuda Y, Takamiya Y, Yanagi D, Kubota K, Tsuchiya Y, Zhang B, Miura S, Saku K. Impact of Glycemic Control on the

Clinical Outcome in Diabetic Patients With Percutaneous Coronary intervention - From the FU-Registry - *Circulation Journal* 75(4):791-799 2011

Saku K, Zhang B, Noda K, The PATROL Trial Investigators. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and, Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL) - The PATROL Trial - *Circulation Journal* 75:1493-1505 2011

Kuwano T, Miura S, Shirai K, Ike A, Mori K, Shimizu T, Zhang B, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Saku K. Serum Levels of Bilirubin as an Independent Predictor of Coronary In-Stent Restenosis: A New Look at an Old Molecule. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 18(7):574-583 2011

Shiga Y, Miura S, Mitsutake R, Yamagishi S, Saku K. Significance of Plasma Levels of Pigment Epithelium-derived Factor as Determined by Multidetector Row Computed Tomography in Patients with Mild Chronic Kidney Disease and/ or Coronary Artery Disease. *J Int Med Res.* 39(3):880-890 2011

Iwata A, Miura S, Morii J, Yamagishi S, Saku K. Association between plasma pigment epithelium-derived factor levels and tissue characteristics of coronary plaque using integrated backscatter intravascular ultrasound. *Intern Med.* 50:1889-1894 2011

Arimura T, Miura S, Sugihara M, Iwata A, Yamagishi S, Saku K. Association Between plasma levels of pigment epithelium-derived factor and renal dysfunction in patients with coronary artery disease. *Cardiol J* 18:515-520 2011

Mito T, Miura S, Iwata A, Morii J, Sugihara M, Ike A, Mori K, Kawamura A, Nishikawa H, Zhang B, Saku K. Determination of the cut-off plasma adiponectin level associated with a lower risk of restenosis in patients with stable angina. *Coronary Artery Dis.* 22:451-457 2011

朔啓二郎, 上原吉就, 三浦伸一郎, 谷川宏之, 張波, 木谷嘉博, 今泉聡, Srinivasa T.Reddy : HDL研究から HDL治療へ, *循環器専門医*, 19(1), 8-17, 2011

鬼木幸祐, 上原吉就, 朔啓二郎. : 特集 動脈硬化リスク因子のupdate. HDLとその周辺, *循環器内科*, 70(2), 135-142, 2011