慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	脂質異常症の質的な評価と動脈硬化性疾患の関連についての地域疫学研究
Sub Title	Assessment of quality of lipid parameters as a novel risk factor for cardiovascular diseases in community-based epidemiologic studies
Author	岡村, 智教(Okamura, Tomonori) 東山, 綾(Higashiyama, Aya) 沢村, 達也(Sawamura, Tatsuya) 武林, 亨(Takebayashi, Tōru) 大久保, 孝義(Ōkubo, Takayoshi)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	変性HDLを血中ApoA1含有LOX-1リガンドで評価した。喫煙は変性HDLを増加させるが、飲酒や運動習慣の影響はほとんど受けないこと、変性HDLは、糖尿病や高血圧などの交絡要因を調整しても冠動脈石灰化や動脈硬化性疾患（冠動脈疾患とアテローム血栓性梗塞）の発症と関連することが明らかとなった。しかし変性HDLは大動脈弾性機能の指標であるCAVI（Cardio Ankle Vascular Index）とは関連せず、また高齢層の冠動脈石灰化やラクナ梗塞とも関連しなかった。また今回検討したコホート内症例対照研究での動脈硬化性疾患の検討は追跡期間が短いため、追跡期間を延長した研究が今後必要である。 We have developed a novel ELISA by using recombinant LOX-1 and anti-apoA1 antibody to measure the activity of modified HDL(LOX-1 ligand containing apoA1, LAA). We selected 910 community-dwelling Japanese men aged 40-79 years and the multivariable adjusted odds ratio (95% confidence interval) per 1SD (standard deviation) of LAA for CAC (coronary artery calcification) was 1.14 (0.96-1.36) for all participants. Multivariable adjusted odds ratios per 1SD of LAA were 1.34 (1.02-1.76) and 0.97 (0.77-1.23) in men aged under 65 and 65 years and greater, respectively. Furthermore, we conducted a nested case-control study from a rural cohort study including 52 new incidences of atherosclerotic cardiovascular disease and 156 by matching with baseline year, sex age, and health check-up facility. In multivariable analysis, the matched odd ratio for the highest vs. lowest quartiles of LAA was 2.50 (0.70-8.86) and that for 1SD increment of LAA was 2.16 (1.28-3.64).
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2016～2019 課題番号：16H05249 研究分野：疫学・公衆衛生学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16H05249seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ５ 月 ２６ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｈ０５２４９

研究課題名（和文）脂質異常症の質的な評価と動脈硬化性疾患の関連についての地域疫学研究

研究課題名（英文）Assessment of quality of lipid parameters as a novel risk factor for cardiovascular diseases in community-based epidemiologic studies.

研究代表者
岡村　智教（OKAMURA, Tomonori）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：００３２４５６７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　11,500,000円

研究成果の概要（和文）：変性HDLを血中ApoA1含有LOX-1リガンドで評価した。喫煙は変性HDLを増加させるが、飲酒や運動習慣の影響はほとんど受けないこと、変性HDLは、糖尿病や高血圧などの交絡要因を調整しても冠動脈石灰化や動脈硬化性疾患（冠動脈疾患とアテローム血栓性梗塞）の発症と関連することが明らかとなった。しかし変性HDLは大動脈弾性機能の指標であるCAVI（Cardio Ankle Vascular Index）とは関連せず、また高齢層の冠動脈石灰化やラクナ梗塞とも関連しなかった。また今回検討したコホート内症例対照研究での動脈硬化性疾患の検討は追跡期間が短いため、追跡期間を延長した研究が今後必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では変性HDLとして世界で初めてLOX-1 ligand containing apolipoprotein AI（LAA）を測定する手法を開発した。そしてCTによる冠動脈石灰化、脳・心血管疾患の発症という異なるアウトカムとLAAとの関連を明らかにした。しかし冠動脈石灰化との関連は高齢者では認められず、横断研究としての限界を示した。また脳・心血管疾患発症との関連についてもコホートの追跡期間が短いため発症者数が少ないことなどが課題と考えられた。今後、LAAに対する治療介入の手法が重要となるが、喫煙者の場合、禁煙はLAA低下のために有用な介入手段であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have developed a novel ELISA by using recombinant LOX-1 and anti-apoA1 antibody to measure the activity of modified HDL(LOX-1 ligand containing apoA1, LAA). We selected 910 community-dwelling Japanese men aged 40-79 years and the multivariable adjusted odds ratio (95% confidence interval) per 1SD (standard deviation) of LAA for CAC (coronary artery calcification) was 1.14 (0.96-1.36) for all participants. Multivariable adjusted odds ratios per 1SD of LAA were 1.34 (1.02-1.76) and 0.97 (0.77-1.23) in men aged under 65 and 65 years and greater, respectively. Furthermore, we conducted a nested case-control study from a rural cohort study including 52 new incidences of atherosclerotic cardiovascular disease and 156 by matching with baseline year, sex age, and health check-up facility. In multivariable analysis, the matched odd ratio for the highest vs. lowest quartiles of LAA was 2.50 (0.70-8.86) and that for 1SD increment of LAA was 2.16 (1.28-3.64).

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：HDLコレステロール　LDLコレステロール　酸化・変性脂質　　sLOX-1　　疫学研究

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

LDL の上昇による高コレステロール血症は冠動脈性心疾患の重要な危険因子であるが、血中コレステロール値は脳出血とは負の相関を示し、総死亡率はむしろ低コレステロール領域で高い。多くの臨床研究で動脈硬化の原因としての高コレステロール血症の意義は確立されているが、コレステロールは細胞膜の重要な構成物質でもあるため、単純な LDL コレステロールの血中量だけで種々の病態との関連を論じることは危険である。一方、HDL コレステロールは動脈硬化性疾患の発症と負の相関を示すことが知られているが、ナイアシンを用いた AIM-HIGH 研究、CETP 阻害薬を用いた ILLUMINATE 試験 では、血中 HDL コレステロールを上昇させても動脈硬化性疾患の減少を認めなかった。また東北地方の疫学研究で非常に高い HDL レベルは必ずしも動脈硬化を抑制しないという報告もある。すなわち HDL の単純な血中量の増減は内臓脂肪蓄積やメタボリックシンドロームの随伴指標に過ぎない可能性があり、HDL そのものを治療のターゲットとするためにはその質的・機能的な評価が不可欠である。Lectin-like oxidized LDL Receptor (LOX-1)は内皮細胞における変性 LDL の受容体として知られており、酸化等で変性した LDL の血管内皮機能障害、催動脈硬化作用は LOX-1 を介している。申請者らが測定系を確立した LOX-1 への結合能で評価した変性 LDL（LOX-1 ligands containing ApoB, LAB）は、米国白人集団で頚動脈内膜中膜複合体の厚さと正の相関を認めたが、日本人集団では関連を認めなかった。その理由として日本人集団の HDL が高いことなどが推測されたが、HDL が高い対象者でも変性 LDL の動脈硬化促進作用はばらつきがあり、HDL についても質的な検討が必要と考えられた。従来から LDL や HDL の粒子サイズに基づく質的な評価も試みられているが、脂質値のみを用いた場合よりも動脈硬化性疾患との関連を強く認めるという報告と認めないとう報告が混在しており結果が一定していない。そのため、より効率的に動脈硬化性疾患のハイリスク者を同定するためには、LDL と HDL のサイズと質を同時に測る必要がある。LDL だけでなく酸化等で変性を受けた HDL も正規のコレステロール逆転送系ではなく、LOX-1 を介して取り込まれて血管内皮機能を障害する。現状ではそれを評価する測定系はないが、LAB 測定時の ApoB を ApoA1 に置き換えることで変性 HDL の測定系を確立できると考えられる。本研究では血中の LDL・HDL のサイズやその変性 LDL・HDL を測定し、動脈硬化性疾患の発症、頚動脈内膜中膜複合体(IMT)や冠動脈石灰化、大動脈の脈波など様々なアウトカムとの関連を検討する。これにより低 LDL や高 HDL であるにも関わらず動脈硬化性疾患のハイリスクとなってしまうというパラドックスの解明が可能となる。また LDL や HDL の変性やサイズの変化をもたらす生活習慣要因を明らかにすることにより、動脈硬化症の予防に有用な知見を得る。

２．研究の目的

本研究は LDL や HDL など血中のリポ蛋白の量だけでなく、そのサイズや質についても評価する。そしてこれらと頚動脈 IMT や大動脈脈波との関連についての横断研究、脳・心血管疾患の発症との関連についてのコホート内症例・対照研究を行う。リポ蛋白のサイズは、NMR（核磁気共鳴）スペクトロスコピー、homogeneous assay（小粒子 LDL）で計測する。特に変性 HDL の測定系は確立されていないため、特定の抗原部位の認識ではなく、LOX-1 レセプターから酸化・変性 HDL を測定する手法として、サンドイッチ enzyme immunoassay を用いて、LOX-1 に結合する ApoA1 含有リポ蛋白を測定する手法を開発する。

そしてこれと種々の動脈硬化性疾患のアウトカムとの関連を複数の集団で検証する。対象集団および主なアウトカムは以下の通りである。

1) 山形県鶴岡市（鶴岡メタボロームコホート研究）において、動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳梗塞）を発症した 150 人と同一コホート内から選んだ対照群 450 人の保存済み血清（発症者は発症前の検体）のリポ蛋白サイズ、変性 HDL を測定し、コホート内症例対照研究として動脈硬化性疾患との関連を検証する。

2)神戸市の 40～74 歳の地域住民 600 人を対象に大動脈の進展性を示す脈波指標である CAVI（Cardio Ankle Vascular Index）を計測し、リポ蛋白サイズ、変性 LDL・HDL との関連を検証する（神戸研究）。

3）滋賀県草津市の住民 1000 人の凍結血清で酸化・変性 HDL・LDL を測定する。既に先行研究（SESSA 研究）で被験者の高速 CT による冠動脈石灰化の撮影と超音波による頚動脈内膜中膜複合体（IMT）の計測、NMR（核磁気共鳴）スペクトロスコピーによるリポ蛋白サイズの計測が完了しており、これらの関連を検証可能である。以上の調査を通じてリポ蛋白サイズや質の評価が従来の危険因子を超えてそれぞれのアウトカムと関連するかどうかを検証できる。これによりリポ蛋白のサイズに加えて血管内皮機能と関連する LOX-1 への結合能から同定した変性 LDL と HDL と動脈硬化性疾患の関連についての疫学研究は世界で初めての試みである。これにより、脂質レベルが同程度であっても、動脈硬化性疾患の発症や頚動脈 IMT、冠動脈石灰化、大動脈脈波の増悪のリスクが高い個人を同定することが可能となる。

３．研究の方法

本研究は、リポ蛋白サイズおよびその質的な評価と様々な動脈硬化性指標との関連を検証する地域疫学調査から構成される。また現状では疫学調査に適用可能な変性 HDL 測定系がないためその開発も平行して行う。変性 HDL の測定は既に実用化している変性 LDL の測定手法を応用して LOX-1 への結合能で評価する。地域疫学調査のアウトカムとしては、1) 動脈硬化性疾患（冠

動脈疾患、脳梗塞）の発症、2）大動脈脈波（Cardio Ankle Vascular Index ，CAVI）、3）超音波で計測した頸動脈 IMT、4）CT による冠動脈石灰化、である。1）については複数のコホート研究の凍結血清を用いたコホート内症例対照研究を前向き研究のデザインとして行い、発症との因果関係を検証する。3)と 4)については既に先行研究で冠動脈石灰化の測定が終了している集団を対象としてその凍結保存血清を利用する。申請者は関連するこれらすべてのコホートと共同研究を通じて密接な連携体制を構築してきた。生活習慣に関連する要因については集団どうしの統合が可能な状態で情報が収集されている。

複数のコホート集団で変性 HDL を測定して種々の動脈硬化アウトカムとの関連を見ること、新しい変性 HDL の測定系を確立すること、これらの指標と生活習慣要因との関係をみてその予防方策を明らかにすることを目的としている。変性 HDL の測定系については、既に変性 LDL について研究分担者の沢村達也が測定法を確立した実績があり、既に疫学研究でも応用されている。今回の変性 HDL の測定はその手法を応用したものであり、サンドイッチ enzyme immunoassay に用い得る ApoB（LDL のアポ蛋白）を ApoA1(HDL のアポ蛋白)に入れ替えるものであり、測定系の新規開発についてはある程度目途をつけて研究を開始した。

４．研究成果

新しく開発した測定系の概要を示す。まず銅イオン存在下で酸化させた酸化 HDL を調整して変性 HDL のモデルとした。変性 LDL 受容体である LOX-1 に、この酸化 HDL が結合するかどうかを ELISA により検討すると、酸化していない HDL は LOX-1 に結合しなかったが、酸化 HDL では濃度依存性の結合が観察された。一方、LOX-1 と同じファミリーに属する他の蛋白質 dectin-1 は酸化 HDL と HDL のどちらにも結合しなかった。そこでこの LOX-1 を固相化する方法を用いて、ヒト血液検体中に存在する可能性のある変性 HDL の検出を試みた。血漿検体では、LOX-1 に結合し、ApoA1 を含むリポ蛋白質由来と考えられる比較的良好なシグナルが観察された。一方、血清でも、変性 HDL 活性は弱いものの特異的なシグナルが検出された。マニュアルでプレート洗浄を行ったところ、検出感度・特異性ともに悪化し特に血清で顕著だった。これを克服するために、検出用の抗 Apo A１抗体の種類、洗浄条件、試薬の組成と反応条件などを再検討し、再現性良く測定できる条件を確立することに成功した。さらに変性 HDL のリファレンスとなる標準品の改良と調整法の確立も同時に行って測定系を確立した。

まず血中 ApoA1 含有 LOX-1 リガンドを変性 HDL（LOX-1 ligand containing apolipoprotein AI,LAA）として測定する新しい測定手法を用いて、地域住民 男性 1009 人の変性 HDL を LAA として測定した。変性 HDL の平均値は 204±89.7 ng/ml であり、喫煙は HDL コレステロール（HDL-C）と負の相関を認めたが、LAA とは正の相関を示した。次いで神戸研究参加者男性 301 人、女性 699 人の凍結血清を用いて変性 HDL を測定した。このうち CAVI（Cardio Ankle Vascular Index）を測定した女性 413 人について LAA との関連をみた。LAAL の四分位群内の高 CAVI 者の割合（9.0 以上）は、7%、6%、15%、17%であったが（P= 0.013）、この関連は交絡要因を調整すると消失した。LAA と CT 所見による冠動脈石灰化所見との関連は、滋賀県草津市の脳・心血管疾患の既往歴がない 40-79 歳の地域住民男性 910 人を対象で検討された。HDL-C あるいは HDL particles（HDL-P)を含む交絡因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いて、冠動脈石灰化（Agatston score ≥10）に対する LAA 1SD（標準偏差）ごとのオッズ比を推定した。さらに年齢（65 歳未満、65 歳以上）による層化解析を実施した。冠動脈石灰化に対する LAA 1SD ごとのオッズ比（95%信頼区間）は 1.14 (0.96-1.36)であった。65 歳未満、65 歳以上における LAA 1SD ごとのオッズ比はそれぞれ 1.34 (1.02-1.76)、0.97 (0.77-1.23)であった。日本の壮年男性において、LAA は HDL や HDL-P と独立して冠動脈石灰化と関連していた。一方、LAA と頸動脈 IMT は関連を認めなかった。最終年度(新型コロナウィルス蔓延で延長した１年間も含む)は、論文の作成・公表を進めると同時に、山形県鶴岡市の鶴岡メタボロームコホート研究の参加者 11,002 人のうち、脳卒中を新規発症した 94 人を症例群とし、調査年度、性別、年齢（±3 歳）、調査施設を 1 対 3 でマッチさせた 282 人を対照群とするコホート内症例対照研究を行った。LAA は、誰も脳・心血管疾患を発症していないベースライン調査時に採取され－80℃で保存されていた凍結血清を用いて測定した。LAA と脳卒中の関連は直線的ではなく、第 2 四分位を基準とした脳卒中発症の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、第１四分位で 2.45(1.09-5.53)、第 3 四分位で 2.36(1.07-5.20)、第 4 四分位で 2.79(1.22-6.39)で J 字型の関連を示した。一方、冠動脈疾患とアテローム血栓性梗塞を合わせた「動脈硬化性疾患」をアウトカムにすると、LAA の１標準偏差あたりの多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は 2.16 (1.28-3.64)であった。測定法と冠動脈石灰化の論文は公表済み、コホート内症例対照研究の論文も投稿済みである。

本研究では変性 HDL として世界で初めて LOX-1 ligand containing apolipoprotein AI（LAA）を測定する手法を開発した。そして大動脈弾性機能の指標である CAVI（Cardio Ankle Vascular Index）、CT による冠動脈石灰化、頸動脈の IMT、脳・心血管疾患の発症などの異なるアウトカムを用いて LAA との関連を検証できた。交絡要因として高血圧や糖尿病、他の脂質異常症のマーカーを調整すると、CAVI との関連は消失したものの、冠動脈石灰化との関連、脳・心血管疾患の中でも冠動脈疾患とアテローム血栓性梗塞と LAA の関連は残り、変性 HDL である LAA が動脈硬化性疾患の危険因子であることが示唆された。しかし冠動脈石灰化との関連は高齢者では認められず、また頸動脈 IMT との関連も認めないなど横断研究としての限界を示した。また脳・心血管疾患発症との関連についてもコホートの追跡期間が短いため発症者数が少ないこと、ベー

スライン時に存在している既存の危険因子（糖尿病など）の影響が大きいことなどが課題と考えられた。したがってより追跡期間の長いコホート研究での追試が必要であり、脳・心血管疾患のその他の病型についても詳細に見て行く必要がある。また LAA が危険因子であることが確立した場合、その治療介入、予防介入の手法が重要となる。本研究では喫煙は明らかに LAA の上昇と関連を示したため、禁煙が LAA 低下のために有用な介入手段であることが示唆された。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　2件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Kakino A, Usami Y, Horiuchi S, Fujita Y, Kotanie K, Chenf CH, Okamura T, Sawamura T.	４．巻 26
２．論文標題 A novel cell-free, non-fluorescent method to measure LOX-1-binding activity corresponding to the functional activity of HDL.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	６．最初と最後の頁 947-958.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.47183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Hirata A, Kakino A, Okamura T, Usami Y, Fujita Y, Kadota A, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kondo K, Segawa H, Sawamura T, Miura K, Ueshima H; SESSA Research Group.	４．巻 313
２．論文標題 The relationship between serum levels of LOX-1 ligand containing ApoAI as a novel marker of dysfunctional HDL and coronary artery calcification in middle-aged Japanese men.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Atherosclerosis.	６．最初と最後の頁 20-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　0件／うち国際学会　4件）

１．発表者名 Okamura T, Kakino A, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Fujita Y, Zaid M, Usami Y, Hisamatsu T, Horiuchi S, Kunimura A, Sugiyama D, Kondo K, Sawamura T and Ueshima H.
２．発表標題 Serum modified HDL levels assessed by a novel assay was associated with coronary artery calcification in an apparently healthy population.
３．学会等名 European Society of Cardiology Congress, Munich 2018（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Sata M, Sugiyama D, Hirata A, Harada S, Iida M, Takebayashi T, Okamura T.
２．発表標題 Which traditional risk factors are associated with new onset of cardiovascular disease in the near future amongst Japanese community?
３．学会等名 First Asia-Pacific Congress on Cardiovascular Disease Prevention 2019（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名
平田 匠，垣野 明美，東山 綾，杉山 大典，久保田 芳美，西田 陽，久保 佐智美，宮松 直美，宮本 恵宏，沢村 達也，岡村 智教.

２．発表標題
一般住民における飲酒量とHDL-C・変性HDLの関連：神戸研究.

３．学会等名
第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会（大阪）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Okamura T, Sawamura T, Miura K, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Miyamastu N, Ueshima H.

２．発表標題
The effect of alcohol drinking and smoking on modified atherogenic high density lipoprotein cholesterol levels in a Japanese general population.

３．学会等名
European Society for Biomedical Research on Alcoholism Congress 2017, Crete, Greece（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Okamura T, Sata M, Iida M, Kakino A, Harada S, Hirata A, Kuwabara K, Sugiyama D, Sawamura T, Takabayashi T.

２．発表標題
Serum modified HDL was associated with cardiovascular disease in a Japanese community-based cohort.

３．学会等名
12th European Public Health Conference, Marseille, France（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
平田あや、垣野明美、岡村智教、門田文、藤吉朗、久松隆史、沢村達也、三浦克之、上島弘嗣.

２．発表標題
Serum levels of LOX-1 ligand containing ApoAI are associated with coronary artery calcification in middle-aged Japanese men

３．学会等名
第84回日本循環器学会学術集会（京都、Webに変更）

４．発表年
2020年

１．発表者名 佐田みずき，飯田美穂，垣野明美，原田成，平田あや，桑原和代，杉山大典，宇佐美陽子，藤田佳子，大木宏一，伊澤良兼，高橋愼一，武林亨，沢村達也，岡村智教.
２．発表標題 血清変性HDLと脳卒中発症との関連：鶴岡メタボロームコホート研究.
３．学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会（横浜、Webに変更）
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称	発明者	権利者
融合タンパク質、及びそれを用いた高密度リポタンパク質の測定キット	沢村達也、垣野明美	国立大学法人信州大学
産業財産権の種類、番号	**出願年**	**国内・外国の別**
特許、特願2018-024007	2018年	国内

〔取得〕　計0件

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	東山　綾 (HIGASHIYAMA Aya) (20533003)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	
研究分担者	沢村　達也 (SAWAMURA Tatsuya) (30243033)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	武林　亨 (TAKEBAYASHI Toru) (30265780)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	大久保　孝義 (OHKUBO Takayoshi) (60344652)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関