

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の個別化医療実現のための研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 純一

平成17(2005)年 4月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の個別化医療実現のための研究-----	1
吉川 純一	
II. 分担研究報告	
1. 遺伝子多型解析に関する研究 -----	7
東 純一	
2. 拡張型心筋症に対する 個別化医療実現のための研究 -----	12
岡本 洋	
3. 拡張型心筋症に対する 個別改良実現のための研究 -----	15
北畠 顕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	

研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法の個別化医療実現のための研究

主任研究者

吉川 純一
大阪市立大学大学院医学研究科
循環器病態内科学

研究要旨

拡張型心筋症は、進行性に心機能が低下し、心不全増悪そして死にいたる疾患である。近年、アドレナリンβ受容体に対する遮断薬が心不全の進行を抑制し、死亡率の低下、心事故頻度の低下、入院回数の減少をもたらすことが示された。しかしながら、β遮断薬療法に関する未解決の問題点として、（１）β遮断薬療法に対しresponder、non-responderが存在し、non-responderへのβ遮断薬の投与は心不全を増悪させる危険性が高いこと、（２）最終投与量が、症例により著しく異なることから投与目標量に指標がないこと、が挙げられる。そこで、（１）アドレナリン受容体遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子の遺伝子多型に基づきβ遮断薬療法に対する反応性を予測し、responder、non-responderの推定を実現すること（２）β遮断薬代謝酵素の多型により血中濃度を予測し最終投与量の目標値を遺伝子多型ごとに設定すること、を目的として、本研究を施行した。遺伝子解析手法はprimer extension法を用い、SNPs解析を行った。アドレナリンシグナルの上流および下流に関係する遺伝子群の中から、日本人における多型頻度が、約10%以上である遺伝子多型もしくは文献的に機能変化が明らかになっている多型を抽出し、総数73遺伝子173SNPs、2Ins/Delに関して多型頻度とβ遮断薬に対する反応性を検討した。ACEとeNOSの遺伝子多型の組み合わせにより、β遮断薬に対する有効性を予測できる可能性が示された。また、responder/nonresponderのそれぞれの群内における変異アレルの偏りを解析した結果、ノルアドレナリン系の賦活化に関係する遺伝子(2遺伝子)、代謝に関係する遺伝子(1遺伝子)、受容体後シグナル伝達に関与する遺伝子(2遺伝子)、アドレナリンシグナルの下流シグナルに関係する遺伝子(1遺伝子)、その他(1遺伝子)に有意な相関(p値0.05未満)を確認した。これらのうちで、3遺伝子に関しては、p値0.01未満であった。さらに、これらの遺伝子多型を組み合わせることで、約85%の確率でresponder/non-responderが予測可能である計算式を考案できた。β遮断薬の代謝酵素であるCYP2D6の遺伝子多型と反応性・薬物血中濃度の相関に関する検討では、CYP2D6の遺伝子多型と反応性に相関を認めず、また、薬物血中濃度と薬物反応性にも相関は認められなかった。また、今回遺伝子多型判定中、アドレナリン受容体に1個、その下流のシグナル伝達タンパクの遺伝子に2個の新規のSNPsを見出した。心不全においてβ遮断薬治療によって心機能が改善するメカニズムは現在まで明らかにされたとはいえないが、本研究の結果は、β遮断薬の心機能改善の作用機序のみならず心不全の病態解明に貢献するものと期待される。

総括研究者 吉川 純一
大阪市立大学大学院
医学研究科
循環器病態内科学
教授

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い心血管系疾患およびその終末像である慢性心不全は年々増加しており、医学的かつ社会的な問題となりつつある。拡張型心筋症は

慢性心不全の主要原因疾患のひとつであり、進行性に心機能が低下し、心不全が増悪しついには死にいたる疾患である。近年、アドレナリンβ受容体に対する遮断薬が心不全の進行を抑制し、死亡率の低下、心事故頻度の低下、入院回数の減少をもたらすことが示された。しかしながら、β遮断薬療法に関する未解決の問題点として、（１）β遮断薬療法に対しresponder、non-responderが存在し、non-responderへのβ遮断薬

の投与は心不全を増悪させる危険性が高いこと、(2)最終投与量が、症例により著しく異なることから投与目標量に指標がないこと、が挙げられる。そこで本研究は(1)アドレナリン受容体遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子の遺伝子多型に基づきβ遮断薬療法に対する反応性を予測し、responder、non-responderの推定を実現すること、(2)β遮断薬代謝酵素の多型により血中濃度を予測し最終投与量の目標値を遺伝子多型ごとに設定することを目的とした。最終目標としては、心不全におけるβ遮断薬療法の個別化適正医療を実現すること、具体的には薬物標的遺伝子の遺伝子多型判定によるresponderの選定(質の適正化)とβ遮断薬の代謝酵素の多型判定に基づく投与量設定(量の適正化)を実現することにある。

B. 研究方法

(1)本研究では拡張型心筋症におけるアドレナリン受容体遺伝子多型を検討し、拡張型心筋症における遺伝子多型出現頻度を健常人と比較した。また、(2)拡張型心筋症患者を心臓超音波検査から、β遮断薬投与により心機能が改善する群(responder)と改善しない群(non-responder)に分類し、アドレナリン受容体遺伝子多型とβ遮断薬治療の反応性を検討した。また、(3)多くのβ遮断薬は抗酸化作用を有しており、酸化ストレス関連遺伝子の機能的な差異がβ遮断薬の有効性を規定している可能性がある。そこで、酸化ストレス関連遺伝子の遺伝子多型に関し、拡張型心筋症における頻度解析、β遮断薬治療に対するresponder、non-responderでの頻度解析を行った。遺伝子多型としては、MnSOD(Ala16Val)、eNOS(Glu298Asp)、ApoE(ε2/3/4)、PAF-AH(Val279Phe)、ACE(I/D)、ET受容体(C1363T)を解析対象とした。さらには、(4)β遮断薬治療を受けている拡張型心筋症患者におけるCYPs遺伝子多型を解析すると

ともに血中薬物濃度の測定を行った。両データを参照し、遺伝子多型に基づいたβ遮断薬投与量設計を行った。特にnon-responderにおける遺伝子多型および血中濃度から過剰投与症例を抽出し、CYPs遺伝子多型に基づく「量」の個別化適正投与の有用性を検討した。

遺伝子解析手法としては、PCR-RFLP法、Allele specific PCR法、primer extension法、direct sequence法を組み合わせを行い、SNPs解析のバリデーションを十分に行った。

上記のようなゲノム疫学的なアプローチに加え、プロモーター領域のSNPで統計学的有意差を得たものに関しては、培養心筋細胞、血管内皮細胞、神経細胞を用いてプロモーターアッセイを行い、SNPsの生物学的意義を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は、大阪大学大学院薬学研究科にて大阪大学ヒトゲノム倫理委員会の承認のもと実施した。各医療機関で匿名化した血液サンプルからDNAを精製し多型判定を行った。精製したDNAは大阪大学大学院薬学研究科にて管理保存した。

血液検体の採取は、大阪市立大学および北海道大学倫理委員会の承認のもと実施した。北海道大学および大阪市立大学循環器内科受診中の患者から承諾書を得たのち採血を行った。承諾書は倫理委員会の同意に基づき作成した。採取した血液サンプルは、両医療機関にて匿名化したのち大阪大学に発送した。

C. 研究結果

β遮断薬に対する反応性の研究では、当初よりも解析対象遺伝子、解析対象SNP数を増加させた。すなわち、当初予定していた遺伝子多型に加えて、アドレナリンシグナルの上流および下流に関係する遺伝子群の中から、日本人における多型頻度が、約10%以上である遺伝子多型もしくは文献的に機能変化が明らかに

なっている多型を抽出し、総数73遺伝子173SNPs、2Ins/De1に関して多型頻度と β 遮断薬に対する反応性を検討した。その結果、いくつかの重要な知見を得た。

まず、ACEとeNOSの遺伝子多型の組み合わせにより、 β 遮断薬に対する有効性を予見できる可能性が示された。また、responder/ nonresponderのそれぞれの群内における変異アレルの偏りを解析した結果、ノルアドレナリン系の賦活化に関係する遺伝子(2遺伝子)、代謝に関係する遺伝子(1遺伝子)、受容体後シグナル伝達に関与する遺伝子(2遺伝子)、アドレナリンシグナルの下流シグナルに関係する遺伝子(1遺伝子)、その他(1遺伝子)に有意な相関(p値0.05未満)を確認した。これらのうちで、3遺伝子に関しては、p値0.01未満であった。これらの遺伝子多型が心不全に対する β 遮断薬の有効性と相関するとの報告は、これまでない。

β 遮断薬の代謝酵素であるCYP2D6の遺伝子多型と反応性・薬物血中濃度の相関に関する検討では、CYP2D6の遺伝子多型と反応性に相関を認めず、また、薬物血中濃度と薬物反応性にも相関は認められなかった。

また、今回遺伝子多型判定中、アドレナリン受容体に1個、その下流のシグナル伝達タンパクの遺伝子に2個の新規のSNPsを見出した。

D. 考察

これまで心不全に対する β 遮断薬の有効性は、原因疾患に依存するとの報告があり、本研究では、特発性拡張型心筋症に限定して有効性を検討した。その結果、上述のように、ACE/eNOSの組み合わせに加え、7遺伝子に関して、統計学的有意性をもって多型頻度と β 遮断薬の有効性とに相関を示すデータを得た。これまで β 遮断薬の有効性が、心筋の交感神経活性を検討する心筋シンチグラフィであるMIBGにより予見が可能とする報告があった。今回相関が認めら

れた遺伝子群には、MIBGのデータに影響を与えると予測される遺伝子が含まれており、現在、その多型の生物学的意義を検討中である。

これまでの報告は、単一の遺伝子多型頻度と反応性の相関を検討したものがほとんどであったが、拡張型心筋症の心不全病態は、複数遺伝子の組み合わせにより決定されると考えられる。従って、 β 遮断薬の有効性も複数の遺伝子多型の組み合わせによって決定される可能性が高く、今回得られたデータを複数因子の組み合わせとして解析する必要があると考えている。そこで今回、7個遺伝子多型を組み合わせで評価することにより、約85%の確率でresponder/non-responderが予測可能である計算式を考案できた。

なお、今回の研究では、 β 遮断薬に対する反応性と薬物血中濃度に相関を認めなかった。その原因のひとつとして、今回の症例は外来通院症例が多く、 β 遮断薬の最終内服時間と採血時間の関係の把握が必ずしも厳格ではなかった可能性も否定できない。患者に協力を得て、日誌をつけていただくなど、患者の服薬状況を正確に把握できるような試験デザインを採用する必要があるかもしれない。

E. 結論

本研究により、特発性拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の有効性を投与以前に予見する遺伝的因子として、eNOS/ACE遺伝子多型の組み合わせに加え、7遺伝子を候補遺伝子として挙げた。これらの遺伝子の有効性をさらに確認するとともに、 β 遮断薬療法の適否を個別に判定する、ゲノム情報に基づいた反応性予測システムを構築し、拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法の個別化医療を実現する第一歩としたい。また、今回提案した候補遺伝子の意義を臨床的に実証するためにも、本研究体制の発展的継続を期待する。

F.健康危険情報

特に認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ike naga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Ito T, Fujio Y, Azuma J. CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J.* 2004;4:34-39.
2. Otani M, Fukuda T, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, Azuma J. Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 ;59:395-399.
3. Ohmoto M, Watanabe Y, Ohno M, Fukuda T, Azuma J, Akazawa K. Physiologically based Pharmacokinetic Model of Venlafaxine considering CYP2D6 polymorphisms. *Trans. Jpn. Soc. Med. Bio.Eng.* 2003; 41, 440-448.
4. Tsukamoto T, Ito Y, Noriyasu K, Morita K, Katoh C, Okamoto H, Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging –comparison with results of O-15 water PET-. *Circulation J.* 2005 69(2): 188-193.
5. Watanabe T, Miyatake T, Kumamoto H, Mafune N, Kubota S, Okamoto H, Murashita T, Uede T, and Yasuda K. Adenovirus-mediated CTLA4 immunoglobulin G gene therapy in cardiac xenotransplantation. *Transplantation Proceedings* 36 (8), 2004, 2478-2479
6. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akinoto M, Uede T, Kitabatake A, Nishihira J. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol.* 2004 37(2):557-66.
7. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in

angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2004 43(6):1195-201.

8. Arai K, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Takemoto Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Kasanuki H, Yoshikawa J. Accuracy of measurement of left ventricular volume and ejection fraction by new real-time three-dimensional echocardiography in patients with wall motion abnormalities secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004 ;94:552-558.
9. Hyodo E, Hozumi T, Takemoto Y, Watanabe H, Muro T, Yamagishi H, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Early detection of cardiac involvement in patients with sarcoidosis by a non-invasive method with ultrasound tissue characterization. *Heart* 2004;90:1275-1280.
10. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ujino K, Matsumura Y, Watanabe H, Fujimoto K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Early Recovery of Impaired Coronary Flow Reserve by Carvedilol Therapy in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Serial Transthoracic Doppler Echocardiographic Study *J Am Coll Cardiol* 2005;45:318-319.
11. Oe H, Hozumi T, Arai K, Matsumura Y, Negishi K, Sugioka K, Ujino K, Takemoto Y, Inoue Y, Yoshikawa J. Comparison of accurate measurement of left ventricular mass in patients with hypertrophied hearts by real-time 3D echocardiography vs. magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2005 in press.

2. 学会発表

1. Nonen S, Okamoto H, Kubota T, Fujio Y, Kitabatake A, Azuma J; The effects of beta-blocker related gene polymorphisms on heart failure risk in Japanese population : The 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, Australia, 1-6,

August 2004.

2. Fukuda T, Otani M, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, Azuma J
Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. 2nd Annual Meeting of the International Society of Pharmacogenomics (ISP) JOINT MEETING WITH THE PacificRim Association for Clinical Pharmacogenetics (PRACPG), Los Angeles, USA 2003年11月2日～3日
3. Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Itoh T, Fujio Y, Azuma J Effect of CYP3A5 genotype on nifedipine pharmacokinetics in healthy volunteers 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC 2004) Kyoto, Japan 2004年5月29日～6月3日
4. 南畝晋平、岡本洋、久保田智子、野崎裕美子、山本勇、根来伸治、加藤修、濱口智幸、葎山稔、竹本恭彦、吉川純一、北島顕、藤尾慈、東純一 β_2 アドレナリン受容体遺伝子多型のハプロタイプと慢性心不全との関連 第25回日本臨床薬理学会 静岡 2004年9月17～18日
5. 福田和大、福田剛史、池永有香、西田裕子、猶原雅和、真宇根寛美、東純一 日本人におけるCYP2D6遺伝子多型の頻度解析：-1584C/G変異に基づく再検討 第24回日本臨床薬理学会 横浜 2003年12月11日～12日
6. Hiroshi Okamoto Genetic Responder Analysis in Beta-blocker Treatment in Heart Failure
Panel Discussion: Epidemiology and Clinical Trials in Heart Failure
The 7th Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society
October 24, 2003 Osaka, Japan
7. 武隈 洋、清川 真美、山 浩二郎、米澤 一也、岡本 洋、菅原 満、北島 顕、宮崎 勝巳 カルベジロール血漿中濃度に及ぼすグルクロン酸抱合能の影響
第21回日本TDM学会学術大会 2004. 6.

5-6 大阪

8. 岡本 洋、秋野 正敏、松井 裕、米沢 一也、小野塚 久夫、菅原 満、東 純一、北島 顕 拡張型心筋症患者における β 遮断薬薬剤反応性と遺伝子多型性解析
2004年4月9日、第101回日本内科学会総会、東京
9. 岡本 洋、北島 顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF) 第8回日本心不全学会シンポジウム 2 「わが国における慢性心不全の診断・病態・治療」 2004年10月1日、岐阜
10. 岡本 洋 テーラード心臓病学へのアプローチ
心不全における β 遮断薬治療の現状と将来展望—
内科学セミナー、ウインターセッション
2003年12月2日、札幌
11. 岡本 洋、後藤 大祐、北島 顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)
第24回日本臨床薬理学会シンポジウム1
「研究者主導の臨床研究実施上の問題点—介入試験と観察研究—」
2003年11月4日、パシフィコ横浜
12. 慢性心不全における β 遮断薬のテーラード医療
2004.8.20第26回北海道循環器病研究会
札幌 日本2004
13. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ujino K, Matsumura Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J.
Improvement in coronary flow reserve after administration of carvedilol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a transthoracic Doppler echocardiographic study.
European Society of Cardiology Congress 2004
14. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ujino K, Matsumura Y, Watanabe H, Fujimoto K, Yoshiyama M, Yoshikawa J.
Recovery of Impaired Coronary Flow

Reserve by Carvedilol Therapy in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

American College of Cardiology
54th Annual Scientific Session

2005年3月8日

15. Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Matsumura Y, Takagi Y, Ujino K, Yoshiyama M, Yoshikawa J.

Improvement of Left Ventricular Dyssynchrony by Carvedilol Therapy in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy : Analysis using Strain Echocardiography.

American College of Cardiology
54th Annual Scientific Session

2005年3月7日

16. 杉岡憲一、穂積健之、竹本恭彦、氏野経士、藤本浩平、松村嘉起、新井光太郎、渡辺弘之、室生卓、竹内一秀、吉川純一

Carvedilol投与による拡張型心筋症の冠循環に対する影響：経胸壁ドプラ心エコー図による経時的検討

第15回日本心エコー図学会学術集会

2004（平成16）年4月24日

17. 杉岡憲一、穂積健之、竹本恭彦、氏野経士、藤本浩平、松村嘉起、室生卓、葭山稔、竹内一秀、吉川純一

拡張型心筋症の冠循環に対するカルベジロール投与の影響-経胸壁ドプラ心エコー図による経時的検討

第52回日本心臓病学会学術集会

2004（平成16）年9月14日

18. 竹本恭彦、穂積健之、杉岡憲一、氏野経士、松村嘉起、葭山稔、竹内一秀、吉川純一

拡張型心筋症におけるベータ遮断薬による局所心筋収縮同期性の改善効果：心エコーストレイン法による検討

第52回日本心臓病学会学術集会

2004（平成16）年9月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

心不全治療における β 遮断薬反応性を予測する遺伝子多型群及びその診断的、治療的利用 (出願予定) 東 純一、藤尾 慈、福田剛史、南畝晋平、北畠顕、岡本洋、吉川純一、葭山稔、竹本恭彦

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

研究要旨

拡張型心筋症におけるβ遮断薬の個別化適正使用を目指し、β遮断薬に対する心不全の反応性とβ遮断薬関連遺伝子の遺伝子多型の関係を検討した。その結果、ACE/eNOSの組み合わせに加え、7遺伝子に関して、統計学的有意性をもって多型頻度とβ遮断薬の有効性との間に相関を示すデータを得た。これらの遺伝子群については、これまでβ遮断薬の反応性に関する報告はない。今後、大規模臨床試験との提携により臨床的妥当性を検証することが重要であると考えられる。

分担研究者 東 純一
大阪大学大学院薬学研究科
臨床薬効解析学

A. 研究目的

拡張型心筋症の治療において、β遮断薬は、心不全治療薬としての地位を確立し、ACE阻害薬とならび第一選択薬となりつつある。β遮断薬は、その陰性変力作用から、元来は、不全心の機能を悪化させると考えられ、心不全の禁忌薬とされてきた。その後、心不全症例に対して慎重にβ遮断薬を投与することにより、50～70%の症例において心機能が改善し、生命予後も改善することが明らかになった。しかし、現在、問題点として、

- 1) 心機能の改善しない例に対しては、β遮断薬は心不全を悪化させる可能性がある
- 2) 心機能の改善までに6ヶ月の時間が必要であり、その間、β遮断薬の継続の可否の判断ができないことが挙げられる。これらの問題点を解決するためには、拡張型心筋症患者に、β遮断薬を投与する前に、その例が有効かどうか(responderかnon-responderか)を予測する方法を確立する必要があると考えられる。本研究では、拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法において、ファーマコゲノミクスの立場から、responder / non-responderを予測する遺伝子多

型を提案することを目的とした。

B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院、北海道大学医学部附属病院およびその関連施設に、入院・通院中の拡張型心筋症患者で、β遮断薬治療を受けている、もしくは受けていた者を対象とした。(倫理的な面に関しては後述。)

responder / non-responderの判定は、投与後、6ヶ月の経過中、心エコー上、FSが3%以上改善した症例をresponderとした。

β遮断薬の本来の作用標的である交感神経系に関連した遺伝子群に加え、付加的な作用として知られている抗酸化作用、血管内皮制御作用などに関連した遺伝子も加え多型解析を行なった。実際に解析した遺伝子を以下に示す：

Adrenergic a1A receptor

Adrenergic a1B receptor

Adrenergic a1D receptor

Adrenergic a2A receptor

Adrenergic a2B receptor

Adrenergic a2C receptor

Adrenergic b1 receptor

Adrenergic b2 receptor

Adrenergic b3 receptor

Noradrenaline transporter
Tyrosine hydroxylase
Dopa decarboxylase
Monoamine oxidase A
Monoamine oxidase B
Dopamine b hydroxylase
COMT
Endothelin 1
Endothelin 2
Endothelin receptor A
Endothelin receptor B
Aldosterone synthase
Angiotensinogen
Angiotensin converting enzyme
Angiotensin typeII receptor 1
Angiotensin typeII receptor 2
Mineralocorticoid receptor
Superoxide dismutase2, mitochondrial
Superoxide dismutase3, extracellular
Nitric oxide synthase 3
Apo E
Platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma
Glutamate-systeine ligase, Catalytic subunit
Glutamate-systeine ligase, Modifier subunit
Paraoxonase 1
Paraoxonase 2
Calcium sensing receptor
Sarcoendoplasmic reticulum ATPase 2A2
Ryanodine receptor 2
Ryanodine receptor 3
FK506 binding protein 1B
Muscle A kinase anchoring protein

barrestin 1
barrestin 2
Adrenergic, beta, receptor kinase 1
Adrenergic, beta, receptor kinase 2
G protein-coupled receptor kinase 5
G-protein beta 3
G-protein beta subunit 4
Adenylate cyclase 8
Adenylate cyclase9
Guanine nucleotide-binding protein alpha subunit
alpha Adducin
Sodium epithelial channel
prostacyclin synthase
Tumor necrosis factor
Transforming growth factor, beta 1
Adenosine monophosphate deaminase 1
Interleukin 10
Insulin-like growth factor 1
Matrix Metalloproteinase 1
Matrix Metalloproteinase 2
Matrix Metalloproteinase 3
Matrix Metalloproteinase 8
Matrix Metalloproteinase 9
Matrix Metalloproteinase 11
Matrix Metalloproteinase 13
GATA binding factor 4
GATA binding factor 6
Myosin binding protein C, cardiac
Natriuretic peptide precursor B
Natriuretic peptide precursor A
Nerve growth factor
CYP2J2
対象とした多型は、すでに機能が

明らかにされている、もしくは、日本人において頻度が10%以上であるということに基づき選定した。また、可能な限り、1遺伝子から複数の多型を選定し、ハプロタイプ化のための準備とした。

また、候補遺伝子のいくつかに関しては、心臓に発現していることを確認するために、cDNAライブラリー、マウス心不全由来cDNAを用いて、PCR等により発現の有無を確認した。

多型判定の方法は、PCR-RFLP法もしくは、primer extension法を用いた。判定困難例に関しては、日立製作所に解析を依頼した。

(倫理的配慮) 遺伝子解析は、大阪大学大学院薬学研究科にて大阪大学ヒトゲノム倫理委員会の承認のもと実施した。各医療機関で匿名化した血液サンプルからDNAを精製し多型判定を行った。精製したDNAは大阪大学大学院薬学研究科にて管理保存した。

血液検体の採取は、大阪市立大学および北海道大学倫理委員会の承認のもと実施した。北海道大学および大阪市立大学循環器内科受診中の患者から承諾書を得たのち採血を行った。承諾書は倫理委員会の同意に基づき作成した。採取した血液サンプルは、両医療機関にて匿名化したのち大阪大学に発送した。

プロモーター領域の遺伝子多型により、responder / non-responderの判定の予測が可能になることが期待される例があった(結果の項、参照)。その例においては、未だ、多型の機能、リンクしている多型など必要な情報が明らかでなかったため、以下の実験を追加した:

① 遺伝子内の他の多型を併せて判定し、日本人におけるハプロタイプの決定を試みた

② 培養細胞を用いてプロモーターアッセイを行い、機能の判定を行なった。

C. 研究結果

拡張型心筋症症例における β 遮断薬に対する反応性を規定する遺伝子の検索を行なう上で、申請時よりも解析対象遺伝子、解析対象SNP数を増加させた。すなわち、当初予定していた遺伝子多型に加えて、アドレナリンシグナルの上流および下流に係る遺伝子群の中から、日本人における多型頻度が、約10%以上である遺伝子多型もしくは文献的に機能変化が明らかになっている多型を抽出し、総数73遺伝子173SNPs、2Ins/Delに関して多型頻度と β 遮断薬に対する反応性を検討した。その結果、いくつかの重要な知見を得た。

① ACEとeNOSの遺伝子多型の組み合わせにより、 β 遮断薬に対する有効性を予測できる可能性が示された。

② responder / non-responderのそれぞれの群内における変異アレルの偏りを解析した結果、ノルアドレナリン系の賦活化に係る遺伝子(2遺伝子)、代謝に係る遺伝子(1遺伝子)、受容体後シグナル伝達に係る遺伝子(2遺伝子)、アドレナリンシグナルの下流シグナルに係る遺伝子(1遺伝子)、その他(1遺伝子)に有意な相関(p値0.05未満)を確認した。これらのうちで、3遺伝子に関しては、p値0.01未満であった。これらの遺伝子多型が心不全に対する β 遮断薬の有効性と相関するとの報告はこれまでにない。

また、これら7遺伝子を組み合わせることで、約85%の確率でresponder / non-responderを予測するシステムを構築した。(これらの結果は、特許出願予定)

③ ②で述べた遺伝子変異の中にプロモーター領域の多型が含まれていた。この多型は、機能が不明であったため、同遺伝子内に報告されている他の多型を判定し、ハプロタイプ化を行なった。

併せて、プロモーター・リポータープラスミドを作製しプロモーター

活性を検討した。その結果、変異は、プロモーター活性に影響を与えることが明らかになった。(これらの結果は論文作成中)

④β遮断薬の代謝酵素であるCYP2D6の遺伝子多型と反応性・薬物血中濃度の相関に関する検討では、CYP2D6の遺伝子多型と反応性に相関を認めず、また、薬物血中濃度と薬物反応性にも相関は認められなかった。

⑤今回遺伝子多型判定中、アドレナリン受容体に1個、その下流のシグナル伝達タンパクの遺伝子に2個の新規のSNPsを見出した。

D. 考察

遺伝子多型の頻度には人種差があり、ファーマコゲノミクス研究は、人種ごとに施行する必要がある。例えば、これまで、β受容体遺伝子(β1とβ2)の遺伝子多型が、β遮断薬の心不全に対する有効性に影響を与えるという報告が海外のグループからなされてきた。しかしながら、今回の研究結果では、症例数に問題を残すもののβ1、β2に関してこれまで報告されてきた有効性の差の有意性を確認する事ができなかった。このことは、海外データをそのままの形で受け入れられないことを再認識させた。海外のデータとの違いとしては、心不全の重症度が日本と欧米では異なることにある可能性が考えられる。たとえば、5年生存率で比較した場合、日本人の心筋症は、海外の例に比して予後がよいとされている。いずれにしても、人種差の原因の如何に関わらず、引き続き症例数の増加を試み、日本人独自のデータを蓄積し、得られたデータを検証する必要があると考えられる。

これまで心不全に対するβ遮断薬の有効性は、原因疾患に依存するとの報告があり、本研究では、特発性拡張型心筋症に限定して有効性を検討した。その結果、上述のように、ACE/eNOSの組み合わせに加え、7遺伝子に関して、統計学的有意性をもって多型頻度とβ遮断薬の有効性とに相関を示すデータを得た。これまで

β遮断薬の有効性を、心筋の交感神経活性を検討する心筋シンチグラフィであるMIBGにより予見が可能とする報告があった。今回相関が認められた遺伝子群には、MIBGのデータに影響を与えると予測される遺伝子が含まれている。

さらに、これまでの報告は、単一の遺伝子多型頻度と反応性の相関を検討したものがほとんどであった。今回、新たな試みとして、β遮断薬の有効性の予測を、複数の遺伝子多型の組み合わせに基づいて検討した。その結果、約85%の確率で、反応性を予測しうるプロトコールを作成した。複数の多型の組み合わせから、薬効を予測しようとする試みは極めてユニークである。

なお、今回の研究では、β遮断薬に対する反応性と薬物血中濃度に相関を認めなかった。その原因のひとつとして、今回の症例は外来通院症例が多く、β遮断薬の最終内服時間と採血時間の関係の把握が必ずしも厳格ではなかった可能性も否定できない。患者に協力を得て、日誌をつけていただくなど、患者の服薬状況を正確に把握できるような試験デザインを採用する必要があるかもしれない。

E. 結論

心不全症例に対してβ遮断薬を導入する場合、極めて少量から徐々に増量することから、最終投与量の決定までに長時間要すること、また、その有効性を確認できるまで約6ヶ月を要することが、患者および社会の大きな負担となる。本研究の結果、特発性拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法の有効性を投与以前に予測する遺伝的因子として、eNOS/ACE遺伝子多型の組み合わせに加え、7遺伝子が候補遺伝子として挙げられた。β遮断薬の治療前にこれらの遺伝子多型を判定することにより、治療対象とする症例を選択し、患者負担・社会負担が軽減される可能性が期待される。これらの遺伝子の有効性をさらに確認するとともに、これらの遺伝子多型に基づいて、β遮断薬療法の適否を個別に判定するプロトコールを改良し、拡張型心筋症に対するβ

遮断薬療法の個別化医療を実現する第一歩としたい。さらに、最後に、今回得られたデータが、拡張型心筋症にかぎらず、広く心不全治療に有用である可能性を付記したい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Ito T, Fujio Y, Azuma J. CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J.* 2004;4 :34-39.

Otani M, Fukuda T, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, Azuma J. Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 ;59:395-399.

Ohmoto M, Watanabe Y, Ohno M, Fukuda T, Azuma J, Akazawa K. Physiologically based Pharmacokinetic Model of Venlafaxine considering CYP2D6 polymorphisms. *Trans. Jpn. Soc. Med. Bio.Eng.* 2003; 41, 440-448.

2.学会発表

Nonen S, Okamoto H, Kubota T, Fujio Y, Kitabatake A, Azuma J; The effects of beta-blocker related gene polymorphisms on heart failure risk in Japanese population : The 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, Australia, 1-6 August 2004

Fukuda T, Otani M, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, Azuma J. Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers 2nd Annual Meeting of the International Society of Pharmacogenomics (ISP) JOINT MEETING WITH THE PacificRim Association for Clinical

Pharmacogenetics (PRACPG), Los

Angels, USA 2003年11月2日～3日

南畝晋平、岡本洋、久保田智子、野崎裕美子、山本勇、根来伸治、加藤修、濱口智幸、葭山稔、竹本恭彦、吉川純一、北畠頭、藤尾慈、東純一 β_2 アドレナリン受容体遺伝子多型のハプロタイプと慢性心不全との関連 第25回日本臨床薬理学会 静岡 2004年9月17～18日

福田和夫、福田剛史、池永有香、西田裕子、猶原雅和、真宇根寛美、東純一 日本人におけるCYP2D6遺伝子多型の頻度解析：-1584C/G変異に基づく再検討 第24回日本臨床薬理学会 横浜 2003年12月11日～12日

Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Itoh T, Fujio Y, Azuma J. Effect of CYP3A5 genotype on nifedipine pharmacokinetics in healthy volunteers 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress(PSWC 2004) Kyoto, Japan

2004年5月29日～6月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

心不全治療における β 遮断薬反応性を予測する遺伝子多型群及びその診断的、治療的利用 (出願予定) 東純一、藤尾慈、福田剛史、南畝晋平、北畠頭、岡本洋、吉川純一、葭山稔、竹本恭彦

2.実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

研究要旨

拡張型心筋症におけるβ遮断薬による薬物治療を取り上げ、日本人の特性に配慮したβ遮断薬至適用量を確認し、さらに、至適用量におけるレスポンド、ノンレスポンド解析を行い、EBMに基づいた効率的、個別的な「テーラー・メイド」治療方法を確立することを目的とした。登録症例・データベースに基づき各患者に説明を行い、遺伝子用採血をし、遺伝子解析を分担して行い、遺伝子多型解析を行った結果、遺伝子多型解析は個別化指標として有用であると考えられた。

分担研究者 岡本 洋

北海道大学病院

循環器内科

A.研究目的

本研究では、拡張型心筋症におけるβ遮断薬による薬物治療を取り上げ、日本人の特性に配慮したβ遮断薬至適用量を確認し、さらに、至適用量におけるレスポンド、ノンレスポンド解析を行い、EBMに基づいた効率的、個別的な「テーラー・メイド」治療方法を確立することを目的とした。心不全におけるβ遮断薬治療は、生命予後改善効果が確認され、最も効果的な治療法の一つとして期待されている。しかし、心不全の疾患背景、重症度、死亡率などにおいて、我が国と欧米とは大きく異なる欧米でのEBMに基づいており、かつ、β遮断薬に対する反応性には著しい人種差が存在することが知られている。β遮断薬の心不全における処方率は今なお十分とは言えず、用法・用量は施設毎に異なり、定まった投与方法は確立していない。薬剤を効率的・安全にしかも個別的「テーラー・メイド」の治療展開を可能にするためには、日本人におけるβ遮断薬の至適用量を知り、治療効果判定に関する基準を確立すること、すなわち、我が国独自のEBMを展開することが医療上も、厚生労働行政の上でも重要と理解される。

B.研究方法

北海道大学病院およびその関連病院において拡張型心筋症患者と診断

された患者を対象とした。β遮断薬が投与されている症例に対し、本試験の意義、方法、予想される効果および不利益、また、試験参加への同意と撤回の自由、試験に参加しなくても不利益は受けないこと、他の治療法について、副作用や健康被害が起きた際の処置および補償について、試験および試験薬について新たな情報が得られた場合、すぐに連絡すること、プライバシーは保護されること、試験中の医療費について、患者が守る要件などについて説明し、書面にてインフォームド・コンセントを得た。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析では倫理面に配慮し、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の精神に基づき、かつ、文部科学省・厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等のガイドラインを遵守のうえ実施する。事前に所属施設内の倫理委員会の倫理面からの審査を受け実施した。

C.研究結果

拡張型心筋症患者でβ遮断薬が投与されている54例を対象とした。β遮断薬のレスポンドは臨床症状の改善、血漿ANP、BNP値の低下と関連したが、投与前の心機能、心拍数、血漿ANP、BNP値とは関連せず、長期的にレスポンドを予測することは困難であった。β遮断薬の反応性に関わる73遺伝子から、173SNPsおよび2INS/DEL多型性について、判定を

行った結果、ACEI/D、NOS3、 β 2受容体など遺伝子多型性解析がレスポonderの同定に有用な手法と考えられた。

D. 考察

(総括)

拡張型心筋症患者において β 遮断薬は臨床症状の改善に有効で、生命予後を改善するが、その効果には個人差があり、臨床所見から長期的にレスポonderを予測することは困難であったが、ACEI/D、NOS3、 β 2受容体など遺伝子多型性解析がレスポonderの同定に有用な手法と考えられた。今後、個別化適正治療に遺伝子多型性解析による効果予測が有用である可能性が示された。

E. 結論

拡張型心筋症における β 遮断薬は有効であるが、効果には個人差があり、遺伝子多型性解析により効果を予測することが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

特に認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsukamoto T, Ito Y, Noriyasu K, Morita K, Katoh C, Okamoto H, Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging -comparison with results of O-15 water PET- Circulation J. 69 (2): 188-193, 2005
2. T. Watanabe, T. Miyatake, H. Kumamoto, N. Mafune, S. Kubota, H. Okamoto, T. Murashita, T. Uede, and K. Yasuda Adenovirus-mediated CTLA4 immunoglobulin G gene therapy in cardiac xenotransplantation. Transplantation Proceedings 36 (8), 2004, 2478-2479
3. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akino M, Uede T, Kitabatake A, Nishihira J. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis.

J Mol Cell Cardiol. 2004 37(2):557-66.

4. Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, Miyauchi T, Kawana M, Tsutamoto T, Kitakaze M, Matsubara H, Takaoka H, Anzai T, Himeno H, Yokoyama H, Yokoya K, Shintani U, Hashimoto K, Koretsune Y, Nakamura Y, Imai K, Maruyama S, Masaoka Y, Sekiya M, Shiraki T, Shinohara H, Ozono K, Matsuoka T, Miyao Y, Nomura F. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. Circ J. 2004 68(4):361-6.

5. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. Hypertension. 2004 43(6):1195-201.

2. 学会発表

- 1) 武隈 洋、清川 真美、山 浩二郎、米澤 一也、岡本 洋、菅原 満、北畠 顕、宮崎 勝巳 カルベジロール血漿中濃度に及ぼすグルクロン酸抱合能の影響
第21回日本TDM学会学術大会 2004.6.5-6 大阪
- 2) 岡本 洋、秋野 正敏、松井 裕、米沢 一也、小野塚 久夫、菅原 満、東 純一、北畠 顕 拡張型心筋症患者における β 遮断薬薬剤反応性と遺伝子多型性解析
2004年4月9日、第101回日本内科学会総会、東京
- 3) 岡本 洋、北畠 顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)
第8回日本心不全学会シンポジウム 2 「わが国における慢性心不全の診断・病態・治療」 2004年10月1日、岐阜
- 4) 岡本 洋 テーラード心臓病学へのアプローチ
「心不全における β 遮断薬治療の現状と将来展望」

内科学セミナー、ウインターセッション 2003年12月2日、札幌

5) 岡本 洋、後藤 大祐、北島 顕
慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)

第24回日本臨床薬理学会シンポジウム
1

「研究者主導の臨床研究実施上の問題
点—介入試験と観察研究—」

2003年11月4日、パシフィコ横浜

6) Hiroshi Okamoto Genetic Responder
Analysis in Beta-blocker Treatment in
Heart Failure

Panel Discussion: Epidemiology and Clinical
Trials in Heart Failure

The 7th Scientific Meeting of the Japanese
Heart Failure Society

October 24, 2003 Osaka, Japan

7) 岡本 洋

慢性心不全における β 遮断薬のテー
ラーメイド医療

2004.8.20第26回北海道循環器病研究
会 札幌 日本2004

H.知的財産権の出願・登録状況（予
定含む）

1.特許取得

現在、申請準備中である。

2.実用新案登録

特にない。

3.その他

特にない。

研究要旨

拡張型心筋症におけるβ遮断薬による薬物治療を取り上げ、至適用量におけるレスポonder、ノンレスポonder解析を行い、EBMに基づいた効率的、個別的な治療方法を確立することを目的とした。登録症例・データベースに基づき各患者に説明を行い、遺伝子用採血をし、遺伝子解析を分担して行い、臨床的検討を加えた結果、遺伝子多型性解析は個別化医療の指標として有用であると考えられた。

分担研究者 北島 顕

北海道大学

A. 研究目的

拡張型心筋症におけるβ遮断薬による薬物治療を取り上げ、至適用量におけるレスポonder、ノンレスポonder解析を行い、EBMに基づいた効率的、個別的な治療方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院およびその関連病院において、拡張型心筋症患者でβ遮断薬が投与されている症例を対象として、本試験の意義、方法、予想される効果および不利益、また、試験参加への同意と撤回の自由、試験に参加しなくても不利益は受けないこと、他の治療法について、副作用や健康被害が起きた際の処置および補償について、試験および試験薬について新たな情報が得られた場合、すぐに連絡すること、プライバシーは保護されること、試験中の医療費について、患者が守る要件などについて説明し、書面にてインフォームド・コンセントを得た。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析では倫理面に配慮し、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の精神に基づき、かつ、文部科学省・厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等のガイドラインを遵守のうえ実施する。事前に所属施設内の倫理委員会の倫理面からの審査を受け実施した。

C. 研究結果

拡張型心筋症患者でβ遮断薬が投与されている54例を対象とした。β遮断薬のレスポonderは臨床症状の改善、血漿ANP、BNP値の低下と関連したが、投与前の心機能、心拍数、血漿ANP、BNP値とは関連せず、長期的にレスポonderを予測することは困難であった。β遮断薬の反応性に関わる73遺伝子から、173SNPsおよび21NS/DEL多型性について、判定を行った結果、ACEI/D、NOS3、β2受容体など遺伝子多型性解析がレスポonderの同定に有用な手法と考えられた。

D. 考察

（総括）

拡張型心筋症患者においてβ遮断薬は臨床症状の改善に有効で、生命予後を改善するが、その効果には個人差があり、臨床所見から長期的にレスポonderを予測することは困難であったが、遺伝子多型性解析がレスポonderの同定に有用な手法と考えられた。

E. 結論

拡張型心筋症におけるβ遮断薬は有効であるが、効果には個人差があり、遺伝子多型性解析により効果を予測することが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

特に認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akino M, Uede T, Kitabatake A, Nishihira J.

Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis.

J Mol Cell Cardiol. 2004 37(2):557-66.

2. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. Hypertension. 2004 43(6):1195-201.

2.学会発表

1) 武隈 洋、清川 真美、山 浩二郎、米澤 一也、岡本 洋、菅原 満、北島 顕、宮崎 勝巳 カルベジロール血漿中濃度に及ぼすグルクロン酸抱合能の影響

第21回日本TDM学会学術大会 2004.6.5-6 大阪

2) 岡本 洋、秋野 正敏、松井 裕、米沢 一也、小野塚 久夫、菅原 満、東 純一、北島 顕 拡張型心筋症患者における β 遮断薬剤反応性と遺伝子多型性解析

2004年4月9日、第101回日本内科学会総会、東京

3) 岡本 洋、北島 顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)

第8回日本心不全学会シンポジウム

2 「わが国における慢性心不全の診断・病態・治療」 2004年10月1日、岐阜

4)岡本 洋、後藤 大祐、北島 顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)

第24回日本臨床薬理学会シンポジウム 1

「研究者主導の臨床研究実施上の問題点—介入試験と観察研究—」

2003年11月4日、パシフィコ横浜 H.知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1.特許取得

現在、申請準備中である。

2.実用新案登録

特にない。

3.その他
特にない。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡本 洋	心不全	浅田祐士郎, 江頭健輔, 甲斐久史, 古森公浩, 佐田政隆, 室原豊明	心臓ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2004	52-53
北島 顕, 岡本洋	拡張型心筋症 心臓病の外来診療 生涯教育シリーズ	矢崎義雄, 大林完二, 小川 聡, 堀正二, 松 益, 永井良三	(日本医師会 雑誌特別号)	日本医師会	東京	2004	132(8): S179-S183
岡本 洋, 北島顕	わが国における β 遮断薬療法の将来	編集: 荻原俊男, 築山久一郎, 横山光宏	β 遮断薬の すべて 第2 版	先端 医学社	東京	2004	315-321

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本 洋, 北島顕	心不全の大規模臨床試験とエビデンス	最新医学	59(3 月増刊 (727))	546-560	2004
岡本 洋, 北島顕	心不全における個別化医療 を目指して— β 遮断薬療法 とJ-CHF試験—	札医通信	438	13-17	2004
岡本 洋, 北島顕	予後改善のための β 遮断薬 療法	Current Therapy	22(2)	46-50	2004
秋野正敏, 岡本洋, 北島 顕	なぜ非代償性になったのか	Heart View	8(3)	228-232	2004
岡本 洋	J-CHF TRIAL&STUDY	EBM REPORT Heart Failure	6	14	2004
岡本 洋	慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF)	臨床医薬	20(3)	276-278	2004
岡本 洋	遺伝子多型と心不全診療	循環器科	57 (3)	251-258	2005
岡本 洋	質疑応答Q&A わが国における心筋症の予後	日本醫事新報	4200	86-87	2004

北島 頭	慢性心不全の病態と治療	日本内科学会誌	93 巻 9号	1739-1748	2004
Tsukamoto T, Okamoto H, Tamaki N.	Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging –comparison with results of O-15 water PET-	Circulation J	69(2)	188-193	2005
Watanabe T, Miyatake T, Kumamoto H, Mafune N, Kubota S, Okamoto H, Murashita T, Uede T, and Yasuda K	Adenovirus-mediated CTLA4 immunoglobulin G gene therapy in cardiac xenotransplantation.	Transplantation Proceedings	36(8)	2478-2479	2004
Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akino M, Uede T, Kitabatake A, Nishihira J.	Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis.	J Mol Cell Cardiol..	37(2)	557-66	2004
Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H	Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure.	Circ J.	68(4)	361-6	2004
Matsui Y, Jia N, Okamoto H,	Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy	Hypertension	43(6)	1195-201	2004
Ikenaga, Y. Fukuda, T. Fukuda, K. Nishida, Y. Naohara, M. Maune, H. Azuma, J.	The frequency of candidate alleles for CYP2D6 genotyping in Japanese population with an additional respect to the -1584C to G substitution	Drug Metab. Pharmacokinetics	20	in press	in press
Fukuda T, Onishi SFukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Ito T, Fujio Y, Azuma J.	CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers.	Pharmacogenomics J.	4	34–39	2004
Otani M, Fukuda T, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, Azuma J.	Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers.	Eur J Clin Pharmacol.	59	395-399.	2003
Ohmoto M, Watanabe Y, Ohno M, Fukuda T, Azuma J, Akazawa K.	Physiologically based Pharmacokinetic Model of Venlafaxine considering CYP2D6 polymorphisms.	Trans. Jpn. Soc. Med. Bio.Eng.	41	440-448.	2003