

200400797B

別紙1

総合研究報告書表紙レイアウト

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15年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 吉川 純一

平成17(2005)年 4月

総合研究報告書目次レイアウト

目 次

I. 総合研究報告		
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		
(資料) 資料名		
(資料) 資料名		
(資料) 資料名		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	10
III. 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）

総合研究報告書

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

社会の高齢化に伴う心血管系疾患およびその終末像である慢性心不全の増加は、医学的な問題だけでなく社会的な問題となりつつある。慢性心不全の主たる原因のひとつに、拡張型心筋症がある。拡張型心筋症は、心拍出量の低下、それに反応して活性化される神経体液因子による心筋のリモデリング、その結果生じるさらなる心拍出量の低下という悪循環により、進行性に心機能が低下し、心不全が増悪しついに死にいたる疾患である。近年、神経体液因子、中でもカテコラミンが悪循環の増悪因子として患者の予後に関与していることが明らかになり、その受容体であるアドレナリン 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。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。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 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。また、 β 遮断薬治療をう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。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解析のパリデーションを十分に行った。アドレナリン受容体遺伝子多型 β 1Ser49Gly、 β 1Arg389Gly、 β 2Arg16Gly、 β 2Gln27Gluに関しては、黒人・白人の場合と異なり、日本人においては健常人と比して拡張型心筋症症例での頻度の増加を認めなかった。また、白人・黒人において重要と報告されているアドレナリン α 2C受容体の変異も、日本人においてはその重要性が低かった。 β 遮断薬に対する反応性の研究では、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。 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。

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見出された。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フローチャートを作成すれば、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なりうる。

総合研究者 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

A.研究目的

社会の高齢化に伴い我が国における疾病構造に大きな変化が認められるようになり、中でも心血管系疾患およびその終末像である慢性心不全の増加は、医学的な問題だけでなく社会的な問題となりつつある。慢性心不全の主たる原因のひとつに、拡張型心筋症がある。拡張型心筋症は、心拍出量の低下、それに反応して活性化される神経体液因子による心筋のリモデリング、その結果生じるさらなる心拍出量の低下という悪循環により、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、神経体液因子、中でもカテコラミンが悪循環の増悪因子として患者の予後に関与していることが明らかになり、その受容体であるアドレナリン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。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、を目的としている。すなわち、本研究の目的は、心不全におけるβ遮断薬療法の個別化適正医療の実現に

あり、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) 拡張型心筋症の心不全増悪にカテコラミン系が強く関与していることが知られているため、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

一チに加え、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する。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

(平成15年度)

健常人と特発性拡張型心筋症患者において、アドレナリン受容体遺伝子多型 β 1Ser49Gly、 β 1Arg389Gly、 β 2Arg16Gly、 β 2Gln27Gluに関しそれぞれの遺伝子多型頻度を検討し、その結果、黒人・白人の場合と異なり、日本人においてはいずれの遺伝子多型も健常人と比して拡張型心筋症症例での頻度の増加を認めなかった。また、白人・黒人において心不全患者での多型発現頻度が高いことから疾患発症に重要と報告されているアドレナリン α 2C受容体の変異は、日本人においてはその重要性が低かった。

(平成16年度)

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。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する遺伝子(2遺伝子)、代謝に関する遺伝子(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

日本人においては、アドレナリン受容体遺伝子多型の頻度が欧米人と異なっており、心不全に対する β 遮断薬療法に関しては、我が国独自の研究が必要である。本研究では、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、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に関するこれまでの報告を再見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。

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。

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。

これまでβ遮断薬の有効性に関しては、β遮断薬の標的遺伝子であるアドレナリン受容体の遺伝子多型に興味が集まっていた。本研究は、ノルアドレナリンシグナルに関与しうる広範な遺伝子群を対象を広げて有効性と遺伝子多型の相関を検討し、それらの中に、β遮断薬の心機能改善作用と相関を示す多型を見出したことに意義がある。すなわち、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言いがたいが、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。同時に、作用に関与する遺伝子群が、心不全治療薬の創薬標的になりうると思われる。

本研究では、研究成果の項に記載したように、心不全におけるアドレナリン受容体遺伝子多型の重要性が人種により異なる可能性を示した。また、同様に、これまで心不全のβ遮断薬療法の有効性予見の指標となりうる海外から報告されていた遺伝子多型に関して、有効性との相関が再見出来ず、薬物応答性に関しても人種差が存在する可能性が示唆された。これらのことは、心不全のβ遮断薬療法に関するガイドラインを作成するにあたり、American Heart Associationの基準をそのまま導入することに慎重であるべきとの警鐘を鳴らすものである。

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。本研究結果からβ遮断薬の有効性と相関する遺伝子多型の候補が挙げられた。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。

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フローチャートを作成し、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. 研究発表

1. 論文発表

1. Sumita, C., Maeda, M., Fujio, Y., Kim, J., Fujitsu, J., Kasayama, S., Yamamoto, I., Azuma, J. Pioglitazone Induces Plasma Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase an inhibitor of Platelet Activating Factor-mediated Cytoskeletal Reorganization in Macrophage. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;3:115-121.
2. Takatani, T., Takahashi, K., Uozumi, Y., Matsuda, T., Ito, T., Schaffer, S. W., Fujio, Y., Azuma, J. Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004;316: 484-489
3. Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Ito T, Fujio Y and Azuma J CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J* 2004;4:34-36
4. Yamamoto I, Fujitsu J, Nohnen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Takimori S, Azuma J. Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2003;59, 219-224

5. Hanatani T, Fukuda T, Onishi S, Funae Y, Azuma J. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2003;59, 233-5
6. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Fujio Y, Azuma J. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without serum creatinine elevation. *Diabetes Care.* 2003;26, 547-8
7. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Fujio Y, Azuma J. Diabetic Retinopathy Possibly Results From Poor Blood Sugar Control Associated With MTHFR Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Patients: Response to Yoshio et al. *Diabetes Care.* 2003; 26, 1948
8. Maeda M, Yamamoto I, Fujio Y, Azuma J. Homocysteine induces vascular endothelial growth factor expression in differentiated THP-1 macrophages. *Biochem. Biophys. Acta.* 2003;1623, 41-46
9. Takatani T, Takahashi K, Itoh T, Takahashi K, Hirata M, Yamamoto Y, Ohmoto M, Schaffer SW, Azuma J. Cellular characterization of taurine transporter in cultured cardiac myocytes and nonmyocytes. *Adv Exp Med Biol.* 2003;526, 25-31
10. Takahashi K., Yamada T., Azuma M., Ouyabu Y., Takahashi K., Schaffer S.W., Azuma J. Taurine transporter in primary cultured neonatal rat heart cells: A comparison between myocytes and nonmyocytes. *Biochemical Pharmacol.* 2003;65, 1181-1187
11. Takahashi K., Ouyabu Y., Takahashi K., Solodushko V., Itoh T., Schaffer S.W. Azuma J. Taurine renders the cell resistant to ischemia-induced injury in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Cardiovascular Pharmacol.* 2003;41, 726-733.
12. Takahashi K., Uejima E., Morisaki T., Takahashi K., Kurokawa Nobuo., Azuma J. In vitro inhibition studies of kampo medicines on metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes. *J Clinical Pharmacy Therapeu.* 2003;28, 319-327.

13. Takahashi K, Matsuda H, Kinoshita K, Matsunaga N, Sumita A, Matsuda T, Takahashi K, Azuma J. Modulation of taurine on CYP3A4 induction by rifampicin

In HepG2 cell line. *Adv Exp Med Biol* 2003;526:237-244.
14. Schaffer SW, Azuma J, Takahashi K, Mozaffari M. Why is taurine cytoprotective? *Adv Exp Med Biol*,2003:526,307-321
15. Shimizu T, Okamoto H, Chiba S, Yutaka Matsui, Takeshi Sugawara, Akino M, Nan J, Onozuka H, Mikami T, and Kitabatake A. Altered Microvasculature is Involved in Remodeling Process in cardiomyopathic Hamsters. *Jpn Heart J* 2003 : 44:111-126.
16. Shimizu T, Okamoto H, Chiba S, Matsui Y, Sugawara T, Akino M, J, Kumamoto H, Onozuka H, Mikami T, Kitabatake A. VEGF-mediated angiogenesis is impaired by angiotensin type 1 receptor blockade in cardiomyopathic hamster hearts. *Cardiovasc Res* 2003;58(1):203-212.
17. Jia N, Okamoto H, Shimizu T, Chiba S, Matsui Y, Sugawara T, Akino M, Kitabatake A. A Newly Developed Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, CS866, Regress Cardiac Hypertrophy Through Reduction in Beta-1 Integrin Expression. *Hypertens Res* 2003;26:737-742,
18. Matsui Y, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T, Akino M, Sugawara T, Tezuka K, Morimoto J, Kimura C, Kon S, Miyazaki T, Kitabatake A and Uede T. Adenovirus-mediated gene transfer of ICOSIg fusion protein ameliorates ongoing experimental autoimmune myocarditis *Human Gene Therapy* 2003;14:521-532.

19. Matsui Y, Rittling S, Okamoto H Inobe M, Jia N, Shimizu T, Akino M, Sugawara T, Morimoto J, Kimura C, Kon S, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Osteopontin Deficiency Attenuates Atherosclerosis in Female Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 23:1029-1034.
20. 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.
21. Hozumi T, Eisenverg M, Sugioka K, Kokkiralala AR, Watanabe H, Teragaki M, Yoshikawa J. Changes in coronary flow reserve on transthoracic Doppler echocardiography after a single high-fat meal in young healthy men. *Ann Intern Med* 2002 136:523-528.
22. Otuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001 286(4):436-441.
23. Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, Muro T, Akioka K, Hirata K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: Comparison with exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001 37(5):1310-1315.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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

28. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akinomoto 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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. 杉岡憲一、穂積健之、竹本恭彦、渡辺弘之、藤本浩平、松村嘉起、室生卓、葭山稔、竹内一秀、吉川純一 拡張型心筋症におけるcarvedilol投与の冠血流予備能に対する影響
第51回日本心臓病学会学術集会
2003（平成15）年9月8日

2. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Fujimoto K, Matsumura Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J Short-term Administration of Carvedilol Improves Coronary Flow Reserve in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
第7回日本心不全学会学術集会
2003（平成15）年10月24日

3. 岡本 洋、北島 顕：テーラード心臓病学へのアプローチ-Approach to Tailored Cardiology- 2003.12.2 第4回「内科学セミナー」 札幌

4. 岡本 洋、北島 顕 慢性心不全における_遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験 (J-CHF) 2003.12.11第24回日本臨床薬理学会年会 横浜

5. 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 慢性心不全患者における遺伝子多型性解析 第7回日本心血管内分泌学会 2003.11札幌

6. 福田和大、福田剛史、池永有香、西田裕子、植原雅和、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 2003年12月11～12日

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

8. 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

9. 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

10. 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、北島顕、藤尾慈、東純一 b₂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

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 岡本 洋、後藤 大祐、北畠 颯
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

18. 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

19. Sugioka K, Hozumi T, Takemo
to Y, Ujino K, Matsumura Y, Yoshi
yama M, Takeuchi K, Yoshikawa J.
Improvement in coronary flow rese
rve after administration of carved
ilol in patients with idiopathic
dilated cardiomyopathy: a transtho
racic Doppler echocardiographic
study.

European Society of Cardiology Co
ngress 2004

20. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto
Y, Ujino K, Matsumura Y, Watanab
e H, Fujimoto K, Yoshiyama M, Yo
shikawa J.

Recovery of Impaired Coronary Flo
w

Reserve by Carvedilol Therapy in
Patients With Idiopathic Dilated
Cardiomyopathy

American College of Cardiology
54th Annual Scientific Session
2005年3月8日

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

Improvement of Left Ventricular D
yssynchrony by Carvedilol Therapy
in Patients With Idiopathic Dila
ted Cardiomyopathy: Analysis usin
g Strain Echocardiography.

American College of Cardiology
54th Annual Scientific Session
2005年3月7日

22. 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

23. 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

24. 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

G. 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、北畠颯、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 畠 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 畠 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 畠 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 畠 顕	心不全における個別化医療 を目指してーβ遮断薬療法 とJ-CHF試験ー	札医通信	438	13-17	2004
岡本 洋, 北 畠 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 畠 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 顕	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
Sumita, C., Maeda, M., Fujio, Y., Kim, J., Fujitsu, J., Kasayama, S., Yamamoto, I., Azuma, J	Pioglitazone Induces Plasma Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase and inhibits Platelet Activating Factor-mediated Cytoskeletal Reorganization in Macrophage.	Biochim. Biophys. Acta.	3	115-121	204
Takatani, T., Takahashi, K., Uozumi, Y., Matsuda, T., Ito, T., Schaffer, S. W., Fujio, Y., Azuma, J.	Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	16	484-489	2004
Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A, Momiyama K, Ito T, Fujio Y and Azuma J	CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers.	Pharmacogenomics J	4	34-36	2004
Yamamoto I, Fujitsu J, Nohnen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Tsubaki mori S, Azuma J	Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients.	Diabetes Res. Clin. Pract.	59	219-224	2003
Hanatani T, Fukuda T, Onishi S, Funae Y, Azuma J.	No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3	Eur. J. Clin. Pharmacol.	5	233-235	2003
Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Fujio Y, Azuma J.	MTHFR gene polymorphism as a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without serum creatinine elevation.	Diabetes Care	26	547-548	2003
Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Fujio Y, Azuma J	Diabetic Retinopathy Possibly Results From Poor Blood Sugar Control Associated With MTHFR Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Patients: Response to yoshioka et al.	Diabetes Care	26	1948	2003
Maeda M, Yamamoto I, Fujio Y, Azuma J.	Homocysteine induces vascular endothelial growth factor expression in differentiated THP-1 macrophages	Biochem. Biophys. Acta,	1623	41-46	2003
Takatani T, Takahashi K, Itoh T, Takahashi K, Hirata M, Yamamoto Y, Ohmoto M, Schaffer SW, Azuma J.	Cellular characterization of taurine transporter in cultured cardiac myocytes and nonmyocytes.	Adv Exp Med Biol	526	25-31	2003

Takahashi K., Yamada T., Azuma M., Ouyabu Y., Takahashi K., Schaffer S.W., Azuma J.	Taurine transporter in primary cultured neonatal rat heart cells: A comparison between myocytes and nonmyocytes.	BiochemicalPharmacol	65	1181-1187	2003
Takahashi K., Ohyaibu Y., Takahashi K., Solodushko V., Itho T., Schaffer S.W. Azuma J.	Taurine renders the cell resistant to ischemia-induced injury in cultured neonatal rat cardiomyocytes	J Cardiovas Pharmacol	41	726-733	2003
Takahashi K., Uejima E., Morisaki T., Takahashi K., Kurokawa Nobuo., Azuma J.	In vitro inhibition studies of kampo medicines on metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes	J Clinical Pharmacy Therapeu	28	319-327	2003
Takahashi K, Matsuda H, Kinoshita K, Matsunaga N, Sumita A, Matsuda T, Takahashi K, AzumaJ.	Modulation of taurine on CYP3A4 induction by rifampicin in HepG2 cell line	Adv Exp Med Biol	526	237-244	2003
Schaffer SW, Azuma J, Takahashi K, Mozaffari M.	Why is taurine cytoprotective?	Adv Exp Med Biol	526	307-321	2003
Shimizu T, Okamoto H, Chiba S, Yutaka Matsui, Takeshi Sugawara, Akino M, Nan J, Onozuka H, Mikami T, and Kitabatake A.	Altered Microvasculature is Involved in Remodeling Process in cardiomyopathic Hamsters.	Jpn Heart J	44	111-126	2003
Shimizu T, Okamoto H, Chiba S, Matsui Y, Sugawara T, Akino M, J, Kuramoto H, Onozuka H, Mikami T, Kitabatake A.	VEGF-mediated angiogenesis is impaired by angiotensin type 1 receptor blockade in cardiomyopathic hamster hearts.	Cardiovasc Res	58	203-212	2003
Jia N, Okamoto H, Shimizu T, Chiba S, Matsui Y, Sugawara T, Akino M, Kitabatake A.	A Newly Developed Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, CS866, Regress Cardiac Hypertrophy Through Reduction in Beta-1 Integrin Expression.	Hypertens Res	26	737-742	2003
Matsui Y, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T, Akino M, Sugawara T, Tezuka K, Morimoto J, Kimura C, Kon S, Miyazaki T, Kitabatake A and Uede T.	Adenovirus-mediated gene transfer of ICOSlg fusion protein ameliorates ongoing experimental autoimmune myocarditis	Human Gene Therapy	14	521-532	2003

Matsui Y, Rittling S, Okamoto H Inobe M, Jia N, Shimizu T, Akino M, Sugawara T, Morimoto J, Kimura C, Kon S, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T.	Osteopontin Deficiency Attenuates Atherosclerosis in Female Apolipoprotein E-Deficient Mice	Arterioscler Thromb Vasc Biol	23	1029-1034	2003
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	443	1195-1201	2004
Hozumi T, Eisenberg M, Sugioka K, Kokkiralala AR, Watanabe H, Teragaki M, Yoshikawa J	Changes in coronary flow reserve on transthoracic Doppler echocardiography after a single high-fat meal in young healthy men.	Ann Intern Med	136	523-528	2002
Otuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J.	Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults	JAMA	286	436-441	2001
Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, Muro T, Akioka K, Hirata K, Takeuchi K, Yoshikawa J.	Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: Comparison with exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography	J Am Coll Cardiol	37	1310-1315	2001
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
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	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	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	557-566	2004
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	94	552-558	2004
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	90	1275-1280	2004
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	45	318-319	2005
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		In press	2005