

厚生労働科学研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業

遺伝子多型検索による高血圧個別化医療の
確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成18（2006）年4月

主任研究者 河野雄平
（国立循環器病センター）

目 次

I. 総括研究報告

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

国立循環器病センター 内科部長 河野 雄平 . . . 1

資 料：登録票、調査票（１）（２）、中止・脱落報告票、研究協力施設リスト、
ポスター

II. 分担研究報告

1. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢 . . . 11

2. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の降圧効果関連遺伝子多型の
同定(後ろ向き研究)-

国立循環器病センター 医員 神出 計 . . . 13

3. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

「ゲノム時代の臨床研究と支援体制の確立」

- 臨床試験登録制度、ARO と GEANE 研究-

国立循環器病センター臨床試験開発室長・
順天堂大学臨床薬理学教授

佐瀬 一洋 . . . 15

4. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

—アンジオテンシン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型—

国立循環器病センター研究所 病因部 部長 宮田 敏行 . . . 20

5. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

—遺伝子解析、遺伝子診断システムの開発—

国立循環器病センター研究所 循環分子生理部 室員

花田 裕典 . . . 23

| | | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 —降圧薬感受性遺伝子同定のための多施設前向き 臨床試験（臨床試験の推進）— 大阪大学大学院 医学系研究科老年・腎臓内科学 教授 荻原 俊男 | 25 |
| 7. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 日本大学 医学部 内科学講座腎臓内分泌内科部門 専任講師 相馬 正義 | 28 |
| 8. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 —アドレナリン受容体関連蛋白質の遺伝子多型とβ遮断薬の 薬効に関する薬理遺伝学的研究— 九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学・教授 笹栗 俊之 | 30 |
| 9. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 国立病院機構九州医療センター 内科医長 土橋 卓也 | 33 |
| 10. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 —アンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型別の ACE 阻害薬高齢者肺炎抑制効果— 金沢医科大学 高齢医学教授 森本 茂人 | 35 |
| 11. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 愛媛大学 医学部 内科学第二講座 教授 檜垣 實夫 | 41 |
| 12. | 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 愛媛大学 医学部 老年医学講座 教授 三木 哲郎 | 46 |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 49 |
| IV. | 研究成果の刊行物・別刷り | 55 |

I . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）研究
主任研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門部長

研究要旨:降圧薬の効果ならびに副作用に關与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。これを実現するために、降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE研究：UMIN-CRT-C000000119）を開始した。これにより多数の症例に薬剤投与の介入を行い、遺伝子多型をゲノム網羅的に調べ主要降圧薬の降圧効果、副作用に關わる一塩基多型(SNP)を明らかにする。

分担研究者名

友池仁暢 国立循環器病センター
病院長
神出 計 国立循環器病センター
医員
佐瀬一洋 順天堂大学 教授
宮田敏行 国立循環器病センター
研究所 部長
花田裕典 国立循環器病センター
研究所 室員
萩原俊男 大阪大学大学院 教授
相馬正義 日本大学医学部 専任講師
笹栗俊之 九州大学大学院 教授
土橋卓也 国立病院機構九州医療
センター 医長
森本茂人 金沢医科大学医学部 教授
檜垣實夫 愛媛大学医学部 教授
三木哲郎 愛媛大学医学部 教授

高血圧とくにその大部分を占める本態性高血圧の成因や病態に、種々の遺伝子が關与することが明らかにされつつある。遺伝的要因はまた、高血圧の非薬物および薬物治療においても影響していると考えられる。薬物治療が高血圧患者の予後を改善することは証明されているが、降圧薬の効果や副作用には個人差が大きく、それぞれの症例に適した個別的治療の確立は重要な課題であると考えられる。

降圧薬の効果ならびに副作用に關与する遺伝子の多型を同定し、これを迅速に調べるシステムを臨床の現場に導入することにより、遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療を実現することが本研究の最終目標である。初年度の平成17年度は最も使用頻度の高い降圧薬の降圧効果・副作用に關与する遺伝子多型を同定することである。

A. 研究目的

B. 研究方法

対象は国立循環器病センター高血圧腎臓内科ならびに共同研究施設に受診中の本態性高血圧患者のうち血圧が収縮期血圧140mmHg以上180mmHg未満、拡張期血圧90mmHg以上110mmHg未満の軽症から中等症までの症例を対象とする。エントリー時に降圧薬の効果ならびに副作用に関する遺伝子多型の同定を目的とした研究であることを説明し、インフォームド・コンセント取得後1-2カ月は観察期とし、この間に血圧測定、遺伝子ならびに副作用評価のための血清カリウムや血糖、脂質、尿酸などを含む採血を施行する。その後、無作為交叉法により、サイアザイド系利尿薬(インダパミド1-2mg)、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(バルサルタン40-80mg)、カルシウム拮抗薬(アムロジピン2.5-5mg)を用いての単剤治療を各3カ月行う。各薬剤は、はじめの1カ月間は少量を、次の2カ月間は通常用量を内服させる。各治療期の終了時に生化学検査採血を施行し、血圧測定は外来と家庭の両方を用い、増量後の2カ月の平均値で評価する。観察期を含め計10-11カ月で試験を終了する。遺伝子解析はDNAマイクロアレイ法による全染色体領域にわたる50万SNPならびに3種降圧薬の薬理作用に関わりの深いと考えられるレニン・アンジオテンシン関連遺伝子や水・電解質代謝関連遺伝子などを含む、500程度の候補遺伝子多型である。候補遺伝子の多型の決定はTaqMan PCR法を用いる。解析は匿名化された遺伝情報ならびに臨床情報を合わせて、国立循環器病センターならびに各共同研究施設で分担して行

う予定である。目標症例数は300例である。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で審議・承認を受けた。遺伝子採血後に検体はすべて匿名化し、連結可能匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行う。共同研究施設の検体もすべて匿名化後に国立循環器病センターに集め、遺伝子解析を行う。

C. 研究結果

GEANE研究は順調に進行しており、平成17年度に57例が登録された。既に臨床試験を終了した症例もあり、3種類の降圧薬への反応にかなり差があることが認められた。また、共同研究施設は試験開始時には8施設であったが、新たに14施設が加わり計22施設となった。新規参加施設においては試験実施体制がほぼ整備され、次年度の症例登録が期待される。遺伝子解析については、DNAマイクロアレイ法を用いた解析体制を整備し開始した。

D. 考察

GEANE研究は、降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型を同定するための初めての前向き多施設共同研究である。本研究において用いられる降圧薬は、いずれも高血圧治療ガイドラインにおいて推奨されている主要降圧薬であるが、それらの薬効や副作用にはかなりの個人差が認められている。本研究により、それぞれの降圧薬に特異的な感受性遺伝子や副作用関連遺伝子多型が同定されることが期待される。また、これらの多型を簡便にかつ迅速にタイピングできる遺

伝子多型診断キットを独自に開発し、さらにこの検査システムを用いて降圧薬の選択を行い、従来からのガイドラインに従って降圧薬を選択した場合と比較する前向き臨床試験(GEANE2研究)を施行することを計画している。本研究の今後の成果は、遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与すると考えられる。

E. 結論

降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験(GEANE研究)を開始した。本研究の成果が遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神出 計ほか - 高血圧の薬理遺伝学一血圧 12:855-860, 2005
- 2) Kamide K, et al. A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: Its implications for clinical phenotypes. Hypertens Res 2005;28:703-709.
- 2) Tanaka C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. Hypertens Res 28:35-41, 2005
- 3) Miwa Y, et al. Insertion/deletion

polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive. Japanese females. Biochem Biophys Res Comm 331:1587-1593, 2005

4) Yang J, et al. Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population. J Hypertens 2005;23:1497-1505

2. 学会発表

- 1) 神出 計 ほか 降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験(GEANE研究) - 施行目的と研究デザイン 第28回日本高血圧学会総会 2005年9月 旭川
- 2) Kawano Y, et al. Susceptible single nucleotide polymorphisms to the hypertensive complications and effectiveness of antihypertensive drugs 第70回日本循環器学会総会・学術集会 2006年3月 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得

なし

(GEANE 研究資料)

研究協力施設リスト

登録票

調査票(1)(2)

中止・脱落報告票

ポスター

研究協力施設リスト

| | 研究協力施設名 |
|----|--------------------|
| 1 | 札幌医科大学第2内科 |
| 2 | 獨協医科大学循環器内科 |
| 3 | 国立病院機構静岡医療センター内科 |
| 4 | 京都工場保険会診療所 |
| 5 | 川崎医科大学腎臓内科 |
| 6 | 済生会呉病院内科 |
| 7 | 宮崎大学医学部第1内科 |
| 8 | 国立病院機構長崎神経医療センター内科 |
| 9 | 北九州市立若松病院内科 |
| 10 | 国立病院機構福岡東医療センター内科 |
| 11 | 香川大学医学部第2内科 |
| 12 | 東京大学医学部腎臓内分泌内科 |
| 13 | 医療法人 文杏堂 杉病院 内科 |
| 14 | 和光堂 一本松病院 内科 |

GEANE 研究：登録票

送付先： 国立循環器病センター 臨床研究センター内 GEANE 研究事務局
大阪府吹田市藤白台5-7-1 (〒565-8565)
FAX: 06-6872-6371

送付日： 年 月 日

施設名： FAX:

担当医氏名：

施設内認識番号： 年齢： 歳 男 ・ 女

同意取得日： 年 月 日

投薬開始予定日 年 月 日

選択・除外基準

- | | | |
|------------------------------------|-----|-----|
| 1. 利尿薬、AII 受容体拮抗薬、Ca 拮抗薬を使用できる。 | はい | いいえ |
| 2. 遺伝子解析に同意している。 | はい | いいえ |
| 3. 血圧値が 180/110mmHg 以上を示す重症高血圧である。 | いいえ | はい |
| 4. 妊娠、出産の可能性がある。 | いいえ | はい |
| 5. その他担当医が不相当と判断した。 | いいえ | はい |

GEANE 研究:調査票(1)

| | | | |
|------|-------------|------|--------------|
| 送付先 | GEANE 研究事務局 | FAX | 06-6872-6371 |
| 登録番号 | | 登録日 | 年 月 日 |
| 調査日 | 年 月 日 | | |
| 施設名 | | 担当医名 | |

◆対象者情報

| 年齢 | 才 | 性別 | M | F | 身長: cm | 体重: kg |
|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|--------|--------|
| 高血圧治療歴 | | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| 合併症 | 高脂血症 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| | 糖尿病 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| | 高尿酸血症 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| | 心血管疾患 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| | 腎障害 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (血清 Cre mg/dl) | | | | |
| | その他 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | | | | |
| 生活習慣 | 飲酒 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々 <input type="checkbox"/> ほぼ毎日(30ml/日まで) <input type="checkbox"/> ほぼ毎日(30ml/日超) | | | | |
| | 喫煙 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 以前にあり | | | | |
| 使用薬剤 | 抗高脂血症薬 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 薬剤名() | | | | |
| | 抗糖尿病薬 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 薬剤名() | | | | |
| | 抗高尿酸血症薬 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 薬剤名() | | | | |
| | 抗血小板・抗凝固薬 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 薬剤名() | | | | |
| | 他の循環器系作用薬 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 薬剤名() | | | | |

◆高血圧家族歴

| | 父 | 母 | 兄弟 (人) | 父方 祖父 | 父方 祖母 | 母方 祖父 | 母方 祖母 | 父兄弟 (人) | 母兄弟 (人) | 子 (人) |
|-----|---|---|-----------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|----------|
| 高血圧 | | | | | | | | | | |
| 心臓病 | | | | | | | | | | |
| 脳卒中 | | | | | | | | | | |
| 糖尿病 | | | | | | | | | | |

◆ 終了後薬剤

アムロジピン バルサルタン インダパミド その他() 併用薬()

GEANE 研究:調査票(2)

| | | 観察期 | 3ヶ月後 | 6ヶ月後 | 9ヶ月後 |
|--------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 調査日 | | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 |
| 副作用 | | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() |
| 中止・脱落 | | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() |
| 使用薬剤 | | 降圧薬以外 () | A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド | A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド | A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド |
| 血 圧 | 初期量外来血圧 収縮期/拡張期/脈拍 | / / / | / / / | / / / | / / / |
| | ○外来血圧 収縮期/拡張期/脈拍 | / / / | / / / | / / / | / / / |
| | 家庭血圧(3日平均朝) | / / / | / / / | / / / | / / / |
| | (夜) | / / / | / / / | / / / | / / / |
| ○心電図 | SV1+RV5= | mm | mm | mm | mm |
| | ST・T 低下 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 不整脈 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他() | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他() |
| ○尿 蛋白 | | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| ○血液 | Cholesterol | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | Triglyceride | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | HDL-C | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | Glucose | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | BUN | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | Creatinine | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | Uric acid | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| | K | meq/lk | meq/lk | meq/lk | meq/lk |
| | ※PRA | ng/ml/h | ng/ml/h | ng/ml/h | ng/ml/h |
| | ※PAC | ng/dl | ng/dl | ng/dl | ng/dl |
| | HbA1c | % | % | % | % |
| IRI | μU/ml | μU/m | μU/m | μU/m | |
| 心エコー | LVDD | mm | mm | mm | mm |
| | LVSD | mm | mm | mm | mm |
| | IVS | mm | mm | mm | mm |
| | PW | mm | mm | mm | mm |
| 尿アルブミン(随時尿) | | mg / gCr | mg / gCr | mg / gCr | mg / gCr |
| 脈波速度 (baPWV) | | 右 cm / s 左 cm / s | 右 cm / s 左 cm / s | 右 cm / s 左 cm / s | 右 cm / s 左 cm / s |
| 症 状 | 頭痛・頭重 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | めまい・ふらつき | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 倦怠・脱力 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 動悸・息切れ | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 腹痛・腹部不快 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 便秘 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | 下肢浮腫 | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり | <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり |
| | その他 | | | | |

○印は必須項目

※PRA、PAC はバルサルタン、インダパミド投与後は測定

GEANE 研究:中止・脱落報告票

| | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 送付先 | 国立循環器病センター 臨床研究センター 内 GEANE 研究事務局 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 FAX:06-6872-6371 |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | | |
|-----|---|---|---|
| 送付日 | 年 | 月 | 日 |
|-----|---|---|---|

| | | | |
|---------|---|-----|---|
| 施設名 | | FAX | |
| 担当医 氏名 | | | |
| 登録番号 | | | |
| 中止・脱落日 | 年 | 月 | 日 |
| 〔 理 由 〕 | | | |
| | | | |

GEANE研究

Gene Evaluation for ANtihypertensive drug Effect Study

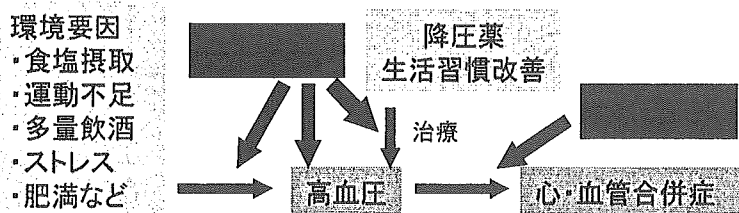
～降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験～

当センターは、降圧薬の効果・副作用に関わる遺伝子を探索するGEANE研究を行っています

降圧薬の効き目にはひとりひとりで差があり、遺伝的な要因も関係していると考えられます。本研究では3種類の降圧薬を順番に内服して頂いて、その効果と遺伝子の関係を調査します。軽症～中等症の高血圧の方にご参加をお願いしています。

ご関心のある方は担当医にご相談ください

高血圧における遺伝因子の影響



国立循環器病センター
共同研究施設・機関

国立病院九州医療センター 腎・高血圧内科
大阪大学大学院 加齢医学
日本大学医学部 第二内科
九州大学大学院 臨床薬理学
金沢医科大学 高齢医学
愛媛大学医学部 老年医学
愛媛大学医学部 第二内科

研究責任者

国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門

部長 河野雄平

医師 神出 計

GEANE研究は遺伝子研究「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト」の一環として始まり、現在厚生労働科学研究として行われている、降圧薬の効果・副作用に影響を与える遺伝子を発見する事を目的とした研究です。本研究は国立循環器病センターの倫理委員会で承認されています。

高血圧は最も多い生活習慣病で、循環器病の重要な危険因子です。高血圧治療が脳卒中や心筋梗塞等の予防に有効である事も確かめられています。降圧薬の効き目や副作用を事前に予測できるようになれば、現在よりも効率的な高血圧診療が可能になります。

協力施設名

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（萌芽の先端医療技術推進研究事業）研究
分担研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

分担研究者 友池 仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨： 降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。これを実現するために、降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE研究）を開始した。GEANE研究ではDNAマイクロアレイを用いた網羅的SNP解析の他に候補遺伝子を用いたタイピングも行われる予定である。本研究は血圧調節に非常に重要と考えられる水・電解質調節関連遺伝子*MR*、*HSD11B2*の機能に関わる遺伝子多型を明らかにし、臨床所見との関連性を検証した。

A. 研究目的

降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子の多型を同定し、これを迅速に調べるシステムを臨床の現場に導入することにより、遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療を実現することが本研究の最終目標である。高血圧の成因において非常に重要と考えられる水・電解質調節に関わる遺伝子の多型を詳細にシークエンスにて調べることにより、特にサイアザイド系利尿薬の感受性遺伝子多型同定のための候補遺伝子多型を探索することである。

B. 研究方法

注目した遺伝子は血圧調節機序の中では最重要と考えられる水・電解質調節関連の遺伝子でmineralocorticoid

receptor遺伝子(*MR*)と11・-

hydroxysteroid dehydrogenase type 2 遺伝子(*HSD11B2*)でいずれも単一遺伝子変異による遺伝性血圧調節異常を生じることが知られている。いずれもインフォームドコンセントを得た約950名の高血圧患者を対象とし*MR*は機能的に重要なエクソン6、*HSD11B2*はプロモーターから全コーディング領域をダイレクトシークエンスしアミノ酸変換をもたらす稀であっても機能的に重要な一塩基多型(SNP)やフレームシフト変換をもたらす多型を網羅的に同定し、それらを有する患者の臨床所見を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」にしたがう。検体はすべて連結可能匿名

化方式にて臨床情報と合わせて解析を行った。

C. 研究結果

MRに関しては942名中3名に826番目のフェニルアラニン(F)がチロシン(Y)に変わる新規ミスセンス変異を認めた。この変異を有する患者はいずれも本態性高血圧であったが非常に特徴的な電解質異常などは呈していなかった。さらにHSD11B2ではL14F 5名、R74H 1名、R147H 3名、T156I 1名、4884G del(フレームシフト変換) 1名、R335H 1名といずれもこれまで報告のない新規の変異を同定した。これらもやはり非常に特徴的な電解質異常などは呈していなかったが、4884G del(フレームシフト変換)を有する患者は腎血管性高血圧であった。

D. 考察

今回新規に同定したMRならびにHSD11B2の稀少頻度のミスセンスやフレーム変換遺伝子多型は明らかな臨床兆候と結びつかなかったが、いずれも遺伝子の機能に影響を及ぼす可能性のある変異であり、今後も臨床兆候や薬剤応答性との関連性を追及する必要がある。

E. 結論

今回のような稀少頻度ではあるが遺伝子機能調節に関わる可能性のある変異の集積が高血圧の成因である可能性があり、今後も特に重要と考えられる遺伝子についてはシークエンスによる多型情報を集積することは意義があると考えられた。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)友池仁暢ほか ミレニアム・ゲノム・プロジェクト 循環器病研究の進歩 2005:26:2-23.

2)Kamide K, et al. A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: Its implications for clinical phenotypes. Hypertens Res 2005:28:703-709.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得 なし

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）研究
分担研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- アンジオテンシンII受容体拮抗薬の降圧効果関連遺伝子多型の同定(後ろ向き研究)-

分担研究者 神出 計 国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門医員

研究要旨： 降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。これを実現するために、降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE研究）が開始された。本年度はGEANE研究に関連した解析としてGEANEでも使用されているアンジオテンシンII受容体拮抗薬の降圧効果に関与する遺伝子多型をアンジオテンシンIIの情報伝達系に関与する遺伝子に注目し、候補遺伝子アプローチにて同定を試みた。

A. 研究目的

高血圧診療の個別化医療を確立するために、最も実現化が近いと考えられる降圧薬感受性遺伝子多型の同定が本研究の主目的である。このための前向き研究(GEANE研究)が開始されたが、後ろ向き研究でGEANEにも使用されているアンジオテンシン(A)II受容体拮抗薬(ARB)の降圧効果に関わる遺伝子多型の同定を試みた。

B. 研究方法

対象はARBを処方された本態性高血圧患者75人（男性40人、女性35人）で、内服前、内服後3カ月の血圧を平均し降圧効果を検討した。遺伝子はAII情報伝達関連分子であるRegulator of G-protein signaling (*RGS2*)、Protein Tyrosin Kinase2B(*PYK2*)、

Epidermal growth factor receptor

(*EGFR*)の3遺伝子で、ダイレクト・シーケンスにより一塩基多型(SNP)を同定し、それぞれ両アレル頻度5%以上のSNPに対してTaqMan PCR法でタイピングを施行した。

(倫理面への配慮) 本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」にしたがう。検体はすべて連結可能匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行った。

C. 研究結果

RGS2 11個、*PYK2* 6個、*EGFR*6個のSNPをタイピングした。3遺伝子のSNPとARB内服による降圧効果との関係を調べたところ、対象者全体および男性では17

個全てで有意な関連を認めなかった。女性では *RGS2* 1891-1892del TC; Δ DBP II 0.3 ± 4.7 mmHg vs. ID+DD 5.2 ± 5.8 (p=0.02), 1026T>A; Δ DBP TT 0.3 ± 4.7 vs. TA+AA 5.2 ± 6.0 (p=0.02), *PYK2* 86141G>A; Δ SBP GG 12.0 ± 9.9 vs. AA+AG 5.3 ± 8.2 (p=0.04)とARBによる降圧効果に野生型と変異型の間で有意な差を認めた。また平均血圧で5mmHg以上の降圧を示した対象者をレスポonder(R)、それ未満の降圧もしくは血圧上昇を認めた場合をノンレスポonder(NR)と定義した場合、*RGS2* 1891-1892delTCは全体(p=0.02)ならびに女性(p=0.0006)において各アレル間でのR, NRの頻度に有意な関連性を認めた。なお*RGS2* 1026T>Aも結果は同様であったがこの多型は1891-1892delTCと強い連鎖不平衡の関係にあった。

D. 考察

RGS2 1891-1892delTCはこれまでに我々が女性の高血圧原因遺伝子多型として報告した多型であり、ARBの降圧効果に関わることも示唆されたため何らかの機能を有する可能性がある。本研究の結果はGEANE研究で再度検討する必要がある。

E. 結論

後ろ向き研究でARBの降圧効果に関与する多型*RGS2* 1891-1892delTCを同定した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 神出 計 ほか:本態性高血圧と遺伝子多型

Molecular Medicine 42:895-902, 2005.

2) 神出 計 ほか:高血圧個別化診療に向けた臨床介入試験とゲノム解析の現況と展望 血管 2005;28:79-85

2. 学会発表

Yasuda H et al. Polymorphisms of the genes in angiotensin II signal transduction may influence the antihypertensive effect of angiotensin II receptor blockers. 第70回日本循環器学会総会 平成17年3月24-26日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

厚生科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）研究
分担研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

「ゲノム時代の臨床研究と支援体制の確立」
- 臨床試験登録制度、ARO と GEANE 研究 -

分担研究者 佐瀬 一洋 国立循環器病センター臨床試験開発室長・
順天堂大学臨床薬理学教授

研究要旨：高血圧、糖尿病などのいわゆる生活習慣病は、遺伝素因と環境因子が複雑に作用する多因子疾患と考えられているが、ゲノム情報をもとにした予防・診断・治療のパラダイム・シフトが期待されるなかで、genotyping, haplotyping の急速な進歩と比較した phenotyping の精度に改善の余地があり、質の高い臨床研究の実施が求められている。今年度は、実施計画書の作成にあたって出版バイアスの問題や解析方法の問題に配慮し、臨床試験の登録やクロスオーバー法についての考察と対応を行った。今後、ゲノムワイドに SNP のタイピングを実施すると、多重性の調整について生物統計学的に困難な問題が生じる可能性がある。支援体制を整備し、科学性・倫理性・信頼性を向上させるとともに、スピード・質・コスト改善のノウハウを活用し、治験の空洞化防止や医療の質向上のために、世界に向けた情報発信を続けたい。

A. 研究目的

循環器領域における生活習慣病に対する質の高い大規模臨床試験実施体制を確立する。

B. 研究方法

高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究の支援システムを作成する。具体的には、橋渡し研究のスピード、質、コストおよび被験者保護の改善を目標に、臨床研究の計画・実施・評価の各段階について生物統計家やデータマネージャー等の人材を育成し支援体制を構築するための必要要件を検討する。

（倫理面への配慮）

GEANE 研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針に従い、各実施医療機関の倫理審査委員会において研究実施計画書および説明同意文書の審議・承認を得た多施設共同試験である。

C. 研究結果

分担研究者らは、GEANE 研究の初年度である平成 17 年度に、これまでに確立され

た研究計画に沿って研究を推進するとともに、臨床試験登録制度への対応、ARO（Academic Research Organization）の整備、および GEANE 研究で得られたノウハウをゲノム時代に活かすための準備についての研究を行った。

・(1)臨床試験登録制度への対応

いわゆる出版バイアスの存在は以前から知られてきた。臨床試験を適切に実施するためには多大なる労力を必要とするが、症例数不足や実施計画違反など、試験の精度が低下して結果的に評価が困難になる場合がある。また、スポンサーあるいは主任研究者の期待に反した結果が得られた場合でもネガティブ・データとして公表されるべきであるが、現実的には開始された臨床試験の約半数は未公表であることが知られており、利益相反問題が問題になっている。今後、エビデンスに基づく医療（EBM）を推進するためには、臨床試験の登録制度を確立し、システムティック・レビューの検出力を高め、無効あるいは有害な治療が繰返されないように、また倫理的にも研究結果の公表