

B. 研究方法

本研究は Okaishi K et al : Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 12 : 778-783, 1999、および Morimoto S et al : Deletion allele of the angiotensin -converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med* 112 : 89-94, 2002 に発表された長期療養型老人病院入院中の匿名化された高齢者母集団の ACE 遺伝子多型情報および肺炎発症を含む臨床症状、降圧薬使用状況を再解析した。これらの情報は 1999 年 3 月から収集した。研究デザインはレトロスペクティブ・ケースコントロール研究で、対象者は 65 歳以上の入院例で 1999 年 4 月～11 月に肺炎院内発症例 105 例で、肺炎発症 1 例に対し、性と年齢 (± 2) を一致させた 4 例の非肺炎例をコントロール例として無作為に 420 例を抽出した。過去 3 ヶ月間の肺炎例、腎不全例、経管栄養例、他疾患による重症例は除外した。ACE 阻害薬および他の降圧薬併用例は除外した。また合併症では、痴呆、高血圧、脳血管障害、虚血性心疾患、心不全、糖尿病、低アルブミン血症、肺疾患の既往について調査した。統計学的方法は、肺炎発症例および対照例間の 2 群比較では、連続変数は Mann-Whitney U test、カテゴリー変数に対しては Chi-square test を用いた。また個々の危険因子の独立有意性に関しては、多重ロジスティック回帰分析を用いた。(倫理面への配慮) 遺伝子情報および各

臨床情報の収集は当該病院の倫理委員会、および大阪大学の倫理委員会の承認を受け、今回は完全に匿名化された情報の解析のみを行っており、個人情報の保護、人権擁護に全く問題はない。

C. 研究結果

対照例 420 例に比し肺炎例 105 例で有意差水準 $p < 0.2$ で高い項目は寝たきり、糖尿病、他降圧薬使用、DD 型であり、同水準で低い項目は心不全、ACE 阻害薬使用であった。これらを交絡因子としたロジスティック回帰分析により ACE 阻害薬投与による高齢者肺炎抑制効果は ACE 遺伝子 ID+II 型では有意 ($p = .044$) でそのオッズ比 (OR) 0.416, 95% 信頼区間 (CI) 0.177-0.976,) であったが、ACE 遺伝子 DD 型では有意差は認められなかった (OR: 0.706, 95% CI: 0.198-2.518, $p = .529$)。

D. 考察

以上より、ACE 遺伝子 I/D 多型のうち DD 型以外 (II+ID 型) では ACE 阻害薬投与が肺炎発症予防になるが、DD 型においては ACE 阻害薬投与では肺炎発症抑制にはつながらず、発症初期に抗生剤投与など他の方法により嚴重な治療が必要であり、ACE 遺伝子 I/D 多型に基づいた予防・治療選択が必要であることが示唆された。

また本 ACE I/D 多型自身が民族間でその割合に大きな相違を有している事実を鑑みると、今後、さまざまな民族間での大規模な調査・検討が必要であると考えられる。

E. 結論

老人病院入院中の高齢者において ACE 阻害薬の肺炎発症抑制効果が ACE 遺伝子多型のうち DD 型では認められず、これ以外の型 (II+ID 型) でみとめられ、ACE 遺伝子多型測定は ACE 阻害薬の肺炎抑制効果を期待する場合のテーラーメイド医療の一端となりうることを示した。ヒトゲノムプロジェクトの終了に伴い、全染色体の塩基配列の詳細が明らかとなると、この遺伝情報をもとにその機能、病態との関係を解明することがポストゲノムの課題である。本邦でもミレニアムプロジェクトにより数万個の SNP (1 塩基多型) の決定と疾患群 DNA の収集が始まっている。数万個の SNP と何百という表現型の相互作用を解明するためのバイオインフォマティクスの技術革新も行われつつある。SNPs (single nucleotide polymorphisms) 解析による遺伝子多型と高齢者疾患との関係がいずれ明らかになると、高齢者の遺伝的背景から最も有効で、副作用の少ない薬剤が選択されるといいうテーラーメイド医療の時代がいずれ訪れる。これらの研究は端緒にすぎず、現時点では決定的なものではなく、臨床的に直ちに応用可能というわけではない。しかし多数の SNP 情報に基づき高齢者の体質、環境に応じた生活指導、服薬管理テーラーメイド医療が可能となる日がいつか来るであろう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi T., Saegusa S., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., Morimonot, S., Kanda T. Adiponectin Replacement Therapy Attenuates Myocardial Damage in Leptin-deficient Mice with Viral Myocarditis J Int Med Res 33:207-214, 2005
- 2) Takahashi T., Saegusa S., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Nojima T., Kanda T. Adiponectin, T-cadherin and Tumour Necrosis Factor- α in Damaged Cardiomyocytes from Autopsy Specimens J Int Med Res 33:236-244, 2005
- 3) Nakamura M., Morimoto S., Yang Q., Hisamatsu T., Hanai N., Nakamura Y., Mori I., Kakudo K. Osteoclast-like cells express receptor activity modifying protein 2: application of laser capture microdissection J Mol. Endocrinol 34:257-261, 2005
- 4) Kanda T., Saegusa S., Takahashi T., Yu Fei, Morimoto S., Nakahashi T., Iwai K., Matsumoto M. Reduced-Energy Diet Improves the Survival of Viral Myocarditis in Obese Mice: Relation to Cardiac Adiponectin Expression Circulation Research 97(2):27-28, 2005
- 5) Takahashi T, Shi-jie Zu, Sumino H, Saegusa S., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Kanda T. Inhibition of cyclooxygenase-2 enhances myocardial damage in a mouse model of viral myocarditis Life Sciences 78:195-204, 2005
- 6) Kanda T., Takahashi T., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S.

- Matsumoto M. Hypoadiponectinemia in Bedridden Female Patients Younger Than 75 J Am Geriat. Soc. 53:2039-2041, 2005
- 7) Takamoto S., Saeki S., Yabumoto Y., Masaki H., Onishi T, Morimoto S., Matsumoto M., Takahashi T., Kanda T. Spontaneous Fractures of Long Bones Associated with Joint contractures in Bedridden Elderly Inpatients: Clinical Features and Outcome J Am Geriat. Soc. 53:1439-1441, 2005
- 8) Morimoto S., Takahashi T., Kanda T., Okaishi K., Oguro M., Murai H., Nishimura Y., Noumura K., Tsuchiya H., Ohashi I., Matsumoto M. Electromagnetic Fields Inhibit Endothelin-1 Production Stimulated by Thrombin in Endothelial Cells Journal of International Medical Research 33:545-554, 2005
- 9) Arai H., Akishita M., Teramoto S., Arai H., Mizukami K, Morimoto S. Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals Geriatr Gerontol Int 5:293-297, 2005
- 10) Takashi T., Fei Yu, Shi-jie Zhu, Moriya J., Sumino H., Morimoto S., Yamaguchi N. Kanda T. Beneficial Effect of Brewers' Yeast Extract on Daily Activity in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome eCAM 2006 1-7, 2006
- 11) Takahashi T., Fei Yu, Saegusa S., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Kurabayashi M. Kanda K. Impaired Expression of Cardiac Adiponectin in Leptin- Deficient Mice With Viral Myocarditis International Heart Journal 47(1):107-123, 2006
- 12) Honda H., Iwabashi J., Kashiwagi T., Imamura Y., Hamad N., Anraku T., Ueda S., Kanda T., Takahashi T., Morimoto S. Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in Elderly Inpatients in Japan JAGS 54(1):177-180, 2006
- 13) 森本茂人 「高血圧」 高齢者の安全な薬物療法—ガイドライン 2005— メディカルビュー社 86-105, 2005
- 14) 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 「第Ⅲ編 高齢のお客様・障害のあるお客様の理解と接客・援助 第1章「高齢のお客様への接客・援助」」 ハートフル美容師養成研修用テキスト 中央法規出版(株) 61-103, 2005
- 15) 森本茂人 「副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、無症候性副甲状腺機能亢進症」 最新医学大辞典第3版 (医歯薬出版編) 医歯薬出版 1601, 1795, 2005
- 16) 森本茂人 「第3章 現代社会と疾病 I. 老人性疾患」 新版 介護福祉士養成講座 医学一般 (福祉士養成講座編集委員会) 中央法規 40-50, 2005
- 17) 中橋 毅、森本茂人 「8. 骨・関節 1. 老化にともなう骨の変化と病気」 予防とつきあい方シリーズ 老年病・認知症～長寿の秘訣～監修 荻原俊男 メディカルビュー社 151-152, 2006
- 18) 中橋 毅、森本茂人 「8. 骨・関節 2. 骨粗鬆症」 予防とつきあい方シリーズ 老年病・認知症～長寿の秘訣～監修 荻原俊男 メディカルビュー社 153-154, 2006

2. 学会発表

- 1) 森本茂人 老年者高血圧の病態と治療 2005.03 第17回日本老年麻酔学会北陸地方会
- 2) 村井 裕, 森本茂人, 能村幸司, 西村幸晴, 大黒正志, 中橋 毅, 宮内英二, 土屋 博, 岩井邦充, 松本正幸 高齢者感染症におけるカルベペネム系抗生物質の有用性の検討 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 3) 中橋 毅, 岩井邦充, 土屋 博, 宮内英二, 村井 裕, 大黒正志, 西村幸晴, 森本茂人, 松本正幸 大学病院における高齢者救急診療の現状 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 4) 中橋 毅, 森本茂人, 大黒正志, 村井 裕, 西村幸晴, 岩井邦充, 宮内英二, 土屋 博, 松本正幸 新研修制度における老年病教室での初期臨床研修状 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 5) 中橋 毅, 劉 衛敏, 森本茂人, 岩井邦充, 西村幸晴, 大黒正志, 村井 裕, 宮内英二, 土屋 博, 松本正幸 TGF- β 1, TNF- α および CTGF 多型と高齢者の脳梗塞や肺炎との関係 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 6) 西村幸晴, 岩井邦充, 能村幸司, 大黒正志, 村井 裕, 中橋 毅, 宮内英二, 土屋 博, 森本茂人, 松本正幸 血管平滑筋細胞の増殖・遊走に対する内因性オピオイドの作用 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 7) 岡石幸也, 森本茂人, 登坂宇津彦, 坂井潤太, 中村道寛, 竹内郁登, 浜田和也, 西野知一, 鳥羽研二, 松本正幸 高齢者虚血性脳病変と睡眠時無呼吸 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 8) 森本茂人, 能村幸司, 大橋 功, 西村幸晴, 村井 裕, 大黒正志, 岡石幸也, 中橋 毅, 岩井邦充, 松本正幸 培養内皮細胞からのエンドセリン-1産生に対する電磁界刺激の影響の検討 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 9) 鳥羽研二, 荒井秀典, 鈴木裕介, 中山勝敏, 寺本信嗣, 秋下雅弘, 森本茂人, 稲松孝思 高血圧・脳血管障害を合併する虚弱高齢者の院内肺炎発症率 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 10) 秋下雅弘, 荒井秀典, 鈴木裕介, 寺本信嗣, 森本茂人 大学病院老年科外来における併科受診と多剤併用の多施設実態調査 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 11) 森本茂人 シンポジウム 虚弱高齢者における骨折-転倒骨折、寝たきり骨折- 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 12) 森本茂人 高齢者がイドライン 高血圧・ラクナ・白質病変 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 13) Shigeto Morimoto Past of Japan Geriatric Society 2005.10 Korea-Japan Symposium 2005(第31回韓国老年医学会総会内)
- 14) T. Kanda, S. Saegusa, T. Takahashi, Yu Fei, S. Morimoto, T. Nakahashi, K. Iwai, M. Matsumoto Reduced-Energy Diet Improves the Survival of Viral Myocarditis in Obese Mice: Relation to

Cardiac Adiponectin Expression 2005.07
Secon Annual Symposium of the American
Heart Association Council on Basic
Cardiovascular Sciences
Keystone, CO, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
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）
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 檜垣 實男 愛媛大学医学部内科学第二講座教授

研究要旨：本態性高血圧患者では、さまざまな遺伝的因子と環境因子によって血圧値が決定されている。最近血圧の決定因子として、炎症や酸化ストレスが注目されている。本研究では、血圧の上昇因子、動脈硬化の促進因子として、炎症を捉え、本態性高血圧患者を対象として、いかなるサイトカインや炎症関連因子が、血圧や動脈硬化と関連しているかを検討した。その結果、本態性高血圧患者では、動脈硬化の進行に伴って Interleukin-6 (IL-6) および C-Reactive Protein (CRP) が増加し、特に CRP は動脈硬化の独立した危険因子であった。さらに降圧薬は血圧を下げるだけでなく、抗炎症、抗酸化作用を有していることが報告されている。本研究では、本態性高血圧患者を対象として、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるバルサルタンを投与することにより IL-6 の低下を認めた。

A. 研究目的

高血圧患者は動脈硬化の進展が早く、この原因として血圧高値に加えて、炎症の関与が報告されている。その中で、C-Reactive Protein (CRP) や Interleukin (IL)-6 など催炎症性サイトカインと高血圧の関連が検討されている。本研究では本態性高血圧患者を対象として、炎症性関連因子と血圧および動脈硬化との関連を検討し、さらに最近降圧効果に加えて、抗炎症効果が報告されているアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の効果について検討した。

B. 研究方法

対象は、愛媛大学医学部第二内科を受診した本態性高血圧患者で本臨床研究の意義を理解され、本研究に対して同意を得られた 41 名である。炎症関連因子として、CRP および IL-6 の測定を行った。また動脈硬化の指標として、頸動脈エコーを施行し、内膜中膜厚 (IMT) および頸動脈血流速度の測定をおこない、末梢血管抵抗の指標である Pulsatility Index (PI) および Resistive Index (RI) を測定した。さらに、29 人の患者に対して ARB であるバルサルタンの投与 (40～80 mg) を 3 ヶ月間行い、前後で CRP お

よび IL-6 の測定を行った。

(倫理面の配慮) 本研究に関しては、研究内容を十分に説明し、同意の得られた患者を対象としている。そして今後、薬剤感受性に関して、遺伝子解析を行う予定である。このためヒトの遺伝子解析については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者に人権および利益の保護の取り扱いについて十分配慮を行うことと、検体を保存し将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ研究計画書を作成し、愛媛大学倫理委員会で承諾を得た。また個人情報には匿名化している。さらに、共同研究機関である国立循環器病センターでも倫理委員会で承認済みである。また、ヒトゲノム・遺

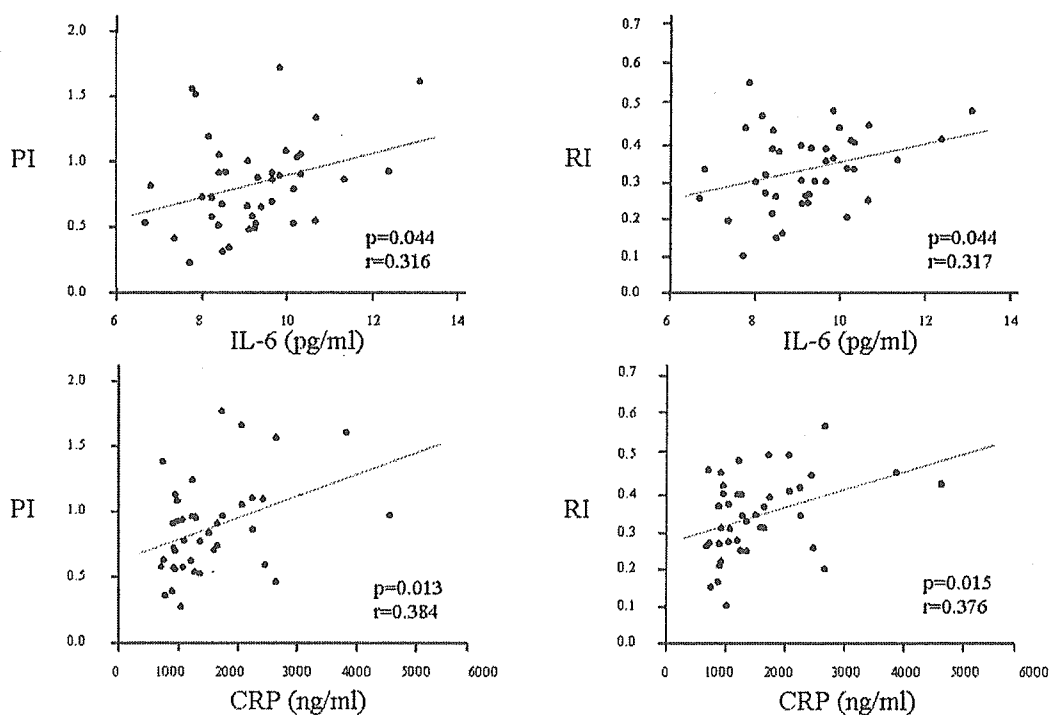
伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守する。

C. 研究結果

1. 炎症性サイトカインと頸動脈血流との関連

頸動脈エコーから得られた結果では、IMTは年齢、脈圧と関連していた。またPIおよびRIはともに、脈圧とともに炎症性サイトカインであるCRPおよびIL-6と単相関を認めた(図1)。そしてPIおよびRIともにCRPが独立した規定因子であった。IMTとCRPおよびIL-6との関連は認められなかった。

図1 頸動脈血流速度 (PI, RI) と炎症性サイトカイン (IL-6, CRP)

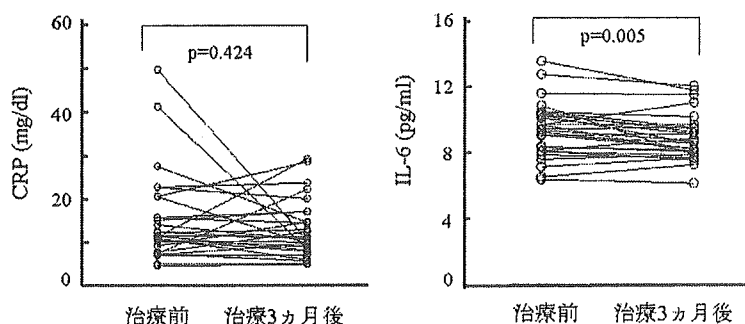


2. ARBの抗炎症作用

本態性高血圧患者19例に対して、ARBの抗炎症効果を血清CRPおよびIL-6濃度の変化により推定した。3ヶ月間のバルサルタン投与により、収縮期血圧、拡張期

血圧ともに有意に低下した。また図2に示すように、血清IL-6はバルサルタン3ヶ月の投与で有意に低下した。これに対して血清CRP濃度は投与前後で変化を認めなかった。

図2 バルサルタンの抗炎症作用



D. 考察

動脈硬化の発症、進展に炎症が重要な役割を演じていることが報告されている。本研究では炎症性サイトカインであるCRPやIL-6が、頸動脈IMTとは関連しなかったものの、末梢血管抵抗を表すPIおよびRIと相関した。このことは、高血圧患者で動脈硬化の進展に炎症性サイトカインが関与していることを明らかにした。またARBであるバルサルタンがCRPは低下させなかったものの、IL-6を低下させた。このことは、ARBが血圧低下作用を超えた抗動脈硬化作用を有する重要な薬剤であることを示した。最近の検討では、

様々な炎症性刺激に対するCRPやIL-6の反応性、さらにはARBを代表とする降圧薬による炎症サイトカインの反応性も遺伝的に規定されている可能性が考えられている。したがって、これらの遺伝的因子を遺伝子多型により明らかにすることは極めて重要な課題と考えられる。

E. 結論

本態性高血圧患者で、血中CRP濃度やIL-6濃度が動脈硬化と関連することが示された。また、これらのサイトカインをレニン-アンジオテンシン系抑制薬であるARBが低下させることが明らかとなっ

た。今後これらの反応性が遺伝的に規定されていることが明らかになっていくものと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kurata M, Okura T, Watanabe S, Higaki J. Association between carotid hemodynamics and asymptomatic white and gray matter lesions in patients with essential hypertension. *Hypertension Research* 28: 797-803, 2005.

(2) Manabe S, Okura T, Watanabe S, Higaki J. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 19: 787-791, 2005.

(3) Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 46: 735-739, 2005.

(4) Shigematsu Y, Hara Y, Ohtsuka T, Ogimoto A, Inoue K, Higaki J. Relation of genetic predisposition and insulin resistance to left ventricular hypertrophy in hypertension. *American Journal of Hypertension* 18: 457-463,

2005.

(5) Kurata A, Shigematsu Y, Higaki J. Sex-related differences in relations of uric acid to left ventricular hypertrophy and remodeling in Japanese hypertensive patients. *Hypertension Research* 28: 133-139, 2005.

(6) Morioka N, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J. Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein and its relation to thallium-201 perfusion defects in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 95: 1334-1337, 2005.

(7) Ohtsuka T, Inoue K, Hara Y, Morioka N, Ohshima K, Suzuki J, Ogimoto A, Shigematsu Y, Higaki J. Serum markers of angiogenesis and myocardial ultrasonic tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy. *The European Journal of Heart Failure* 7: 689-695, 2005.

(8) Ogimoto A, Shigematsu Y, Nakura J, Hara Y, Ohtsuka T, Kohara K, Hamada M, Miki T, Higaki J. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) in patients with coexistent hypertrophic cardiomyopathy and coronary spastic angina. *Journal of Molecular Medicine* 83: 619-625, 2005.

2. 学会発表

(1) Kurata M et al. Carotid

hemodynamics and white matter lesions in patients with essential hypertension. American Society of Hypertension 20 th Annual Meeting and Scientific Exposition, May 14-18, 2005, San Francisco, USA. (American Journal of Hypertension 18: 167A, 2005)

(2) Manabe S, et al. Angiotensin II receptor antagonist improves renal function by the reduction of renal peripheral artery resistance. American Society of Hypertension 20 the Annual Meeting and Scientific Exposition, May 14-18, 2005, San Francisco, USA. (American Journal of Hypertension 18: 131A, 2005).

(3) Watanabe S, et al. Improvement of insulin resistance and microalbuminuria in patients with essential hypertension by the angiotensin II receptor blocker. Fifteenth European Meeting on Hypertension, June 17-21, 2005, Milano, Italy. (Journal of Hypertension 23: S106, 2005).

(4) Kurata M, et al. The relation between plasma osteopontin levels and target organ damages in patients with essential hypertension. American Heart Association Scientific Session 2005. November 13-16, 2005, Dallas, Texas, USA. (Circulation 112: Suppl II-607, 2005)

(5) Ogimoto A, et al. Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Session 2005. November 13-16, 2005, Dallas, Texas, USA. (Circulation 112: Suppl II-410, 2005)

H. 知的財産権の出願。登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

分担研究者 三木 哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授

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の多型を同定することにより、最も患者数の多い高血圧症の治療において、個々の患者の遺伝的素因に応じた降圧薬の選択を行うことにより、効果的で安全な治療法の開発、個別化医療実現を目的とする研究である。

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することにより、最も患者数の多い高血圧症の治療において、個々の患者の遺伝的素因に応じた降圧薬の選択を行うことにより、効果的で安全な治療法の開発、個別化医療の実現を目的とする。

B. 研究方法

対象は愛媛大学医学部付属病院ならびに共同研究施設外来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、血糖、脂質、尿酸、レニン活性(PRA)、アルドステロン濃度(PAC)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カ月間は増量して用いる。各治療期の終了時に再度PRA, PACを含む生化学採血を施行し、血圧は増量後の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。

解析対象候補遺伝子はレニン・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、共同研究施設から提案された遺伝子多型で、SNPのみ合計500遺伝子多型程度を解析予定とする。遺伝子型の決定は迅速タイピングのためTaqMan PCR法により行う。またより網羅的に関連遺伝子多型を同定するためDNAマイクロアレイによる全染色体領域にわたるSNP 50万箇所程度も調べる。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。

(倫理面への配慮)

遺伝子採血もしくは採取DNAは各施設に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

本年度が研究初年度であり、一名がエントリー終了した。

D. 考察

倫理面に配慮しながら研究を続行する必要がある。

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）に参加し、症例を登録した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Abe M, et al. Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through Interaction with fasting plasma glucose in Japanese.

Hypertens Res 28:215-221, 2005

2) Tamaki S, et al. Combined analysis of polymorphisms in angiotensinogen and adducing genes and their effects on hypertension in a Japanese sample: The Shigaraki Study.

Hypertens Res 28:645-650. 2005

3) Tabara Y, et al. Orthostatic systolic hypotension and the

reflection pressure wave. Hypertens Res 28:537-543, 2005

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
神出 計、河野雄平	高血圧の薬理遺伝学	血圧	12(8)	855-860	2005
Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ohigara T, Tomoike H	Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. Hypertens Res. 2005 Jan;28(1):35-41.	Hypertens Res	28(1)	35-41	2005
Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y.	Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females	Biochem Biophys Res Commun	331(4)	1587-93	2005
Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T.	Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population	J Hypertens	23(8)	1497-505	2005
友池仁暢、宮田敏行、森崎隆幸、岩	ミレニアムプロジェクト	循環器病研究の進歩	XXVI (1)	2-23	2005

井直温、河野雄平、花井荘太郎、花田裕典、小久保喜弘、岡山 明、加藤久雄					
Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Ngura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: its implications for clinical phenotypes	Hypertens Res	28(9)	703-709	2005
神出 計、宮田敏行	本態性高血圧と遺伝子多型	Molecular Medicine	43(8)	895-902	2005
神出 計、宮田敏行、河野雄平	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	28(3)	79-85	2005
Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H.	B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients with Chronic Heart Failure.	J Am Coll Cardiol	47(4)	742-748	2005
佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子	臨床試験の登録と公開－医療機関の視点から－	臨床評価	32	25-36	
宮田敏行、花田裕典	SNP による網羅的解析	血圧	12(8)	27-31	2005
Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hanada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A,	Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population	J Hypertens	23(5)	955-960	2005

Tomoike H, Miyata T					
Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogiwara T, Tuck ML	Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years	Circulation.	111(25)	3429-34	2005
Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogiwara T, Tuck ML	Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals	Am J Hypertens.	18(7)	1009-14	2005
Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogiwara T, Tuck ML	Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the beta2-adrenoceptor	Am J Hypertens	18(11)	1508-16	2005
Sano M, Kuroi N, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Soma M, Kokubun S.	Association study of calcitonin-receptor-like receptor gene in essential hypertension	Am J Hypertens.	18(3)	403-8	2005
Kobayashi Y, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kokubun S, Soma M.	Haplotype-based case-control study revealing an association between the adrenomedullin gene and proteinuria in subjects with essential hypertension	Hypertens Res	28(3)	229-36	2005

Nakayama T, Asai S, Sato N, Soma M	Genotype and haplotype association study of the STRK1 region on 5q12 among Japanese: a case-control study.	Stroke	37(1)	69-76	2006
Miyagi M, Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Sasaguri T.	Activator protein-1 mediates shear stress-induced prostaglandin d synthase gene expression in vascular endothelial cells	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25(5)	970-5	2005
Yasmin T, Takahashi-Yanaga F, Mori J, Miwa Y, Hirata M, Watanabe Y, Morimoto S, Sasaguri T	Differentiation-inducing factor-1 suppresses gene expression of cyclin D1 in tumor cells.	Biochem Biophys Res Commun	338(2)	903-9	2005
Morimoto S., Takahashi T., Kanda T., Okaishi K., Oguro M., Murai H, Nishimura Y., Noumura K., Tsuchiya H., Ohashi I., Matsumoto M	Electromagnetic Fields Inhibit Endothelin-1 Production Stimulated by Thrombin in Endothelial Cells	J Int Med Res	33	545-554	2005
Arai H., Akishita M., Teramoto S., Arai H., Mizukami K, Morimoto S. Toba K.	Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals	Geriatr Gerontol Int,	5	293-297	2005
Shigematsu Y,	Relation of genetic	Am J Hypertens	18(4:	457-63	2005

Hara Y, Ohtsuka T, Ohgimoto A, Inoue K, Higaki J.	predisposition and insulin resistance to left ventricular hypertrophy in hypertension		Pt 1):		
Abe M, Wu Z, Yamamoto M, Jin JJ, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J	Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through interaction with fasting plasma glucose in Japanese	Hypertens Res	28(3):.	215-21	2005
Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H.	Combined analysis of polymorphisms in angiotensinogen and adducin genes and their effects on hypertension in a Japanese sample: The Shigaraki Study	Hypertens Res	28(8)	645-50	2005
Tabara Y, Nakura J, Kondo I, Miki T, Kohara K.	Orthostatic systolic hypotension and the reflection pressure wave	Hypertens Res	28(6)	537-43	
Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, Eto K, Tominaga M, Ueno M	Long-term compliance with salt restriction in Japanese hypertensive patients	Hypertens Res	28	953-957	2005

IV.研究成果の刊行物・別冊

血 圧

別 刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル