

り、人でも SG/RR が他のハプロタイプに比べ β_1 受容体遮断薬が効きやすいと報告されている。今回の我々の結果はこの既存の報告と同様の傾向がみられた。

E. 結論

今回の結果では、49G および 389R 保因者において β_1 受容体遮断薬がより有効である可能性が示唆されたが、結論づけるには被験者数が不十分であり、今後被験者数を増やすことにより、さらに関連性を明らかにしていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) Sakoguchi-Okada N et al. Celecoxib inhibits the expression of survivin via the suppression of promoter activity in human colon cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 97 in press 2007

2) Takahashi-Yanaga F et al. Involvement of GSK-3 β and DYRK1B in differentiation-inducing factor-3-induced phosphorylation of cyclin D1 in HeLa cells. *J Biol Chem.* 281: 38489-38497, 2006

3) Kujiraoka T et al. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 13: 314-322, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端技術推進研究事業）
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 土橋 卓也 国立病院機構九州医療センター 内科医長

研究要旨：レニン・アンジオテンシン系抑制薬を使用中の蛋白尿を有する本態性高血圧患者においてCa拮抗薬のシルニジピンは降圧と独立して長期的蛋白尿減少効果をもたらす。

A. 研究目的

レニン・アンジオテンシン系抑制薬を服用中の蛋白尿を有する本態性高血圧におけるL/N型Ca拮抗薬シルニジピンの蛋白尿減少効果について検討した。

B. 研究方法

24時間家庭蓄尿で0.1g/日以上 of 蛋白尿を有する本態性高血圧者に対しシルニジピンを追加投与し、ACE阻害薬/ARBの投与の有無別に蛋白尿の推移を評価した。（倫理面への配慮）
本研究の詳細について対象者に説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

37例（平均61歳）に対してシルニジピン平均8.0mgを投与した結果、蛋白尿は0.36g/日から6ヵ月後には0.16g/日、1年後には0.14g/日と有意に減少した。蛋白尿の減少は降圧の程度とは関係なくACE阻害薬/ARB服用者でより長期的効果が認められた。

D. 考察

蛋白尿減少、腎保護効果はACE阻害薬やARBに認められることが多くの臨床試験で証明されているが、L/N型Ca拮抗薬のシルニジピンは腎輸出細動脈を拡張させることが示唆されており、今回の成績はACE

阻害薬/ARBに追加投与することによりさらに蛋白尿減少効果が期待できることを示している。

E. 結論

蛋白尿を有する本態性高血圧においてACE阻害薬/ARB使用下でのシルニジピンの併用は、さらなる蛋白尿減少効果をもたらし、長期的腎保護効果が期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

土橋卓也 他：L/N型Ca拮抗薬シルニジピンの腎保護効果—レニン・アンジオテンシン系抑制薬との併用に関する検討—
Ther Res 27:1597-1603, 2006.

2. 学会発表

Tsuchihashi T, et al. Long-term antiproteinuric effect of an L/N type calcium channel antagonist, cilnidipine 第48回日本腎臓学会総会、2005年

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
—寝たきり高齢者における体位変動性血圧低下に関する研究—

分担研究者 森本茂人 金沢医科大学高齢医学部門 教授

研究要旨：高齢者起立可能例および寝たきり例、各高血圧例および正常血圧例において上体 45° 挙上の体位変換前後の血圧につき検討した。寝たきり高血圧群においてのみ、上体 45° 挙上後に中央値 10 mmHg の体位変動性低血圧を認め、圧受容体を介した自律神経機能に異常が存在するものと考えられる。寝たきり高齢者において高血圧例では日常行われている介護手技である上体挙上時に注意が必要である。

A. 研究目的

若年者高血圧例における収縮期血圧の体位変動性については多くの報告がある。また血圧の体位変動性の大きい例ほど、将来的な脳・心血管事故発症率、死亡率、さらには認知機能障害発症率、無症候性脳血管障害発症率が高いことが知られている。一方、寝たきり高齢者において上体挙上は日常茶飯事行われる介護手技であるが、寝たきり例における上体挙上時の血圧変動についての検討は皆無である。本研究においては長期療養型老人病院において寝たきり例、非寝たきり例における体位変動に伴う血圧変動につき検討した。

B. 研究方法

1) 対象：長期療養型老人病院入院中の高齢者で、年齢（± 2 歳以内）および性を一致させた高血圧（140/90 mmHg 以上）寝たきり（端坐位不能）例 38 例（男

12 例、女 26 例、平均年齢 82 歳）、正常血圧寝たきり例 39 例（男 12 例、女 27 例、平均年齢 83 歳）、高血圧非寝たきり（立位可能）例 38 例（男 12 例、女 26 例、平均年齢 82 歳）、正常血圧非寝たきり例 39 例（男 12 例、女 27 例、平均年齢 83 歳）を対象とした。これらの対象例（または家族）全例に対し臨床研究の詳細を説明し、同意を得た。

2) 上体挙上体位変動：早朝空腹時に 30 分以上臥位安静を保った後、自動血圧計にて 2 回の血圧および脈拍を測定した。1 分以内に下肢は平行のまま上体のみ 45° 挙上し挙上後 2 分以内に血圧および脈拍を測定した。

3) 体位変動性血圧変動の危険因子として知られている脳卒中（CT または MRI 検査）、認知症（MMSE 23 点以下）、慢性虚血性心疾患（既往歴）、慢性心不全（心エコー上区出率 40%未満）、低アルブミン血症（3 g/dl 未満）、糖尿病（空腹時

血糖 126 mg/dl 未満)の有無については全ての症例につきあらかじめ調査した。

4) 統計処理: データは中央値および範囲で示した。4 群間の比較は Kruskal-Wallis 試験により連続数値は Mann-Whitney U 試験、有無項目は χ^2 自乗試験により有意差検定を行った。

(倫理面への配慮) 本研究はプロトコルにつき説明し、本人(または家族)の同意の得られた例のみを対象としており、統計処理時には個人名を用いず、また今回用いた体位変動、血圧、脈拍測定は日常臨床に頻繁に行われている手技であることから、個人情報保護、人権擁護に全く問題はない。

C. 研究結果

1) 臨床背景: 臨床背景を表 1 に示す。年齢、性に 4 群間に有意差は無かった。Kruskal-Wallis 検定により、認知症および脳卒中既往歴は寝たきり 2 群で各非寝たきり 2 群に比し有意に高率であり、ま

た低アルブミン血症の頻度は寝たきり正常血圧群で非寝たきり高血圧群に比し有意に高率であった。

2) 体位変動性血圧変化: 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍値の基礎値を表 2 に示す。収縮期血圧は高血圧 2 群で各正常血圧群に比し有意の高値を示した。また、拡張期血圧は非寝たきり高血圧群で正常血圧 2 群に比し有意の高値を示したものの、寝たきり高血圧群では他の 3 群と有意差を認めなかった。上体 45° 挙上前後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍値の変動を図 1 に示す。上体 45° 挙上後の収縮期血圧の低下は寝たきり高血圧例(中央値: -10 mmHg、範囲: -32~9 mmHg)において、寝たきり正常血圧例(-2 mmHg、-17~31 mmHg)、非寝たきり高血圧例(-1 mmHg、-26~28 mmHg)、非寝たきり正常血圧例(4 mmHg、-14~24 mmHg)のそれぞれに比し有意の高値を示した。一方、上体 45° 挙上前後の拡張期血圧、脈拍の変動に 4 群間に有意差は認められなかった。

表 1. 臨床背景

	非寝たきり高齢者		寝たきり高齢者	
	正常血圧 (n=39)	高血圧 (n=38)	正常血圧 (n=39)	高血圧 (n=38)
年齢・性				
年齢, 歳	83 (72-93)	82 (70-93)	83 (71-91)	82 (70-92)
男性/女性	12/27	12/26	12/27	12/26
慢性合併症				
認知症, n (%)	12 (30.8%)	11 (28.9%)	29 (74.4%) ^{+,#}	32 (84.2%) ^{+,#}
脳卒中, n (%)	7 (17.9%)	9 (23.7%)	29 (74.4%) ^{+,#}	22 (57.4%) ^{+,#}
虚血性心疾患, n (%)	4 (10.3%)	11 (28.9%)	8 (20.5%)	9 (23.7%)
うっ血性心不全, n (%)	4 (10.3%)	4 (10.5%)	6 (15.4%)	2 (5.3%)
低アルブミン血症, n (%)	5 (12.8%)	0 (0%)	11 (28.2%) [#]	6 (15.8%)
糖尿病, n (%)	0 (0%)	3 (7.9%)	2 (5.1%)	0 (0%)

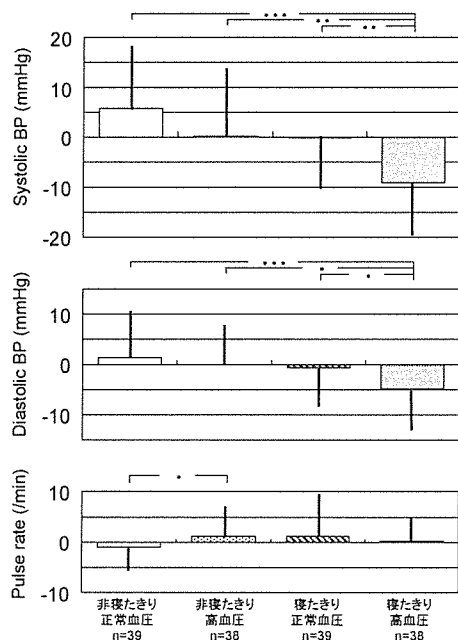
年齢は中央値(範囲)で表示, ⁺ $p < .008$, : 対非寝たきり正常血圧群, [#] $p < .008$, : 対非寝たきり高血圧群。

表 2. 臥位時および 45° 上体挙上時の血圧および脈拍の 4 群間比較

	非寝たきり高齢者		寝たきり高齢者	
	正常血圧 (n=39)	高血圧 (n=38)	正常血圧 (n=39)	高血圧 (n=38)
臥位時				
収縮期血圧 (mmHg)	122 (106-136)	155 (139-199) ⁺	119 (92-138) [#]	155 (146-203) ^{+*}
拡張期血圧 (mmHg)	70 (54-89)	79 (64-97) ⁺	72 (37-88) [#]	81 (58-100) ^{+*}
脈拍 (/分)	71 (53-86)	68 (58-86)	75 (58-106)	78 (56-114)
45° 上体挙上 2 分後				
収縮期血圧 (mmHg)	124 (105-136)	165 (125-188) ⁺	118 (94-162) [#]	151 (115-199) ^{+*}
拡張期血圧 (mmHg)	72 (52-87)	82 (57-105) ⁺	73 (51-93) [#]	81 (52-132)
脈拍 (/分)	67 (52-85)	66 (52-91)	74 (58-106)	76 (58-99)

中央値 (範囲) . ⁺*p* < .008, : 対非寝たきり正常血圧群. [#]*p* < .008, : 対非寝たきり高血圧群. ^{*}*p* < .008, : 対寝たきり正常血圧群.

図 1



D. 考察

本研究において、寝たきり高血圧群における収縮期血圧は、介護の現場で日常茶飯事に行われる 45° 上体挙上によって、非寝たきり例、寝たきり正常血圧例に比して有意に大きな低下を示すことを初めて示した。高齢高血圧例における臥位から立位への体位変換時の起立性低血圧に

についてはよく知られており、高齢者高血圧例における圧受容体を介する交感神経反射機能障害に基づく起立時の下肢血管の反射性収縮が十分に起こらないことがこれら起立性低血圧の原因と考えられている。本研究における寝たきり高血圧例においては 45° 上体挙上後、著明な収縮期血圧降下を示すにもかかわらず、反射性の頻拍認められず、むしろ脈拍変動の中央値は低下を示すことから (図 1)、これら寝たきり高齢者においても圧反射機能低下を介する交感神経系反射機能が低下しており、45° 上体挙上という僅かな体位変動によっても収縮期血圧低下を起こす例が多数存在するものと考えられる。一方、非寝たきり正常血圧群では、45° 上体挙上により収縮期血圧、拡張期血圧がともに上昇した。この反応は自律神経系機能が正常な若年者の反応と酷似している。このことから、平均年齢が 83 歳という後期高齢者であっても、立位可能で、正常血圧例では若年者に匹敵する自律神経機能が保持されていると考えられる。

E. 結論

老人病院入院中の高齢者において特に寝たきり例で高血圧例においては、日常介護で行われている45°上体挙上で収縮期血圧が低下する例が多く、自律神経機能の低下が推測される。一方、非寝たきり例、正常血圧例では45°上体挙上でも収縮期血圧は保持されており、高齢者といえども自律神経機能は保持されていると考えられる。これら特に寝たきり例で高血圧例における自律神経機能低下を改善する降圧薬につき現在検討を行っている。寝たきり高血圧高齢者においては、これらの症候を緩和する生活指導、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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanda T, Saegusa S, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M. Reduced-energy diet improves survival of obese KKAy mice with viral myocarditis: induction of cardiac adiponectin expression. *Int. J. Cardiology* in press, 2007
- 2) Takahashi T, Fei Yu, Saegusa S, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Kurabayashi M and Kanda T. Impaired expression of cardiac adiponectin in leptin-deficient mice with viral myocarditis *Int. Heart J*:47107-123, 2006
- 3) F Yu, Takahashi T, Moriya J, Kawaura K, Yamakawa J, Kusaka K,

Itoh T, Sumino H, Morimoto S, Kanda T. Angiotensin-II Receptor Antagonist Alleviates Non-alcoholic Fatty Liver in KKAy Obese Mice with Type2 Diabets *J Int Med Res* 34: 297-302, 2006

4) Okuro M, Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Nakahashi T, Murai H, Iwai K, Kanda T, Matsumoto M. Angiotensin I-converting enzyme inhibitor improves reactive hyperemia in elderly hypertensives with arteriosclerosis obliterans *Hypertens Res* 29: 655-663, 2006

5) Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Nakahashi T, Nomura K, Kanda T, Okuro M, Murai H, Nishino T, Matsumoto M. Tilting-induced decrease in systolic blood pressure in bedridden hypertensive elderly inpatients -Effects of azelnidipine *Hypertens Res* 29: 944-949, 2006

6) 岩井邦光、森本茂人、松本正幸特集
高齢者循環器疾患の診断と治療
--update--
高齢者心不全の診断と治療循環器科 61
(1) : 19-24, 2007

2. 学会発表

- 1) Morimoto S, Nakahashi T, Okaishi K, Takahashi T, Nomura K, Kanda T, Okuro M, Murai H, Nishino T, Matsumoto M. Hypotension Induced by Tilting of Upper Body in Bedridden Hypertensive Elderly Inpatients. Effects of Azelnidipine 2006.10.19 The 21st Scientific Meeting of the International Society of

Hypertension

- 2) Nakahashi T, Morimoto S, Okuro M, Murai H, Nishimura Y, Nomura K, Tsuchiya H, Miyauchi E, Iwai K, Matsumoto M. Relationship between Sodium Intake and Cerebrovascular Disease in Japan 2006.10.19 The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
- 3) Okuro M, Morimoto S, Nakahashi N, Murai H, Nishimura Y, Nomura K, Tsuchiya H, Miyauchi E, Toba K, Matsumoto M Analysis of Clinical Factors that Affect Brain Ischemic Changes in the Elderly 2006.10.19 The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
- 4) Morimoto S, Okaishi K, Nakahashi N, Saitoh Y, Nishino T, Okuro M, Murai H, Nomura K, Matsumoto M Comparisons of Efficacies of Olmesartan and Telmisartan on Elderly Hypertensive Subjects 2006.10.19 The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
- 5) 岡石幸也、森本茂人、坂井潤太、登坂宇津彦、中村道寛、中川哲也、西野知一、松本正幸 虚血性脳病変は高齢者睡眠時無呼吸に關与する 2006.4.15 第103日本内科学会総会
- 6) 中橋毅、森本茂人、大黒正志、能村幸司、西村幸晴、村井裕、宮内英二、土屋

博、岩井邦充、松本正幸 高齢医学科病棟への再入院に關与する因子についての調査 2006.6.7 第48回日本老年医学会学術集会

7) 西村幸晴、岩井邦充、中橋毅、能村幸司、大黒正志、村井裕、土屋博、宮内英二、森本茂人、松本正幸 冠動脈造影検査による高齢者虚血性心疾患への取り組み 2006.6.8 第48回日本老年医学会学術集会

8) 大黒正志、森本茂人、中橋毅、村井裕、西村幸晴、能村幸司、岩井邦充、土屋博、鳥羽研二、松本正幸 高齢者脳MRI画像における種々の虚血性病変に關与する 2006.6.8 第48回日本老年医学会学術集会

9) 大黒正志、森本茂人、中橋毅、村井裕、西村幸晴、能村幸司、土屋毅、宮内英二、岩井邦充、松本正幸 都道府県別の気温と食塩摂取量、脳・心血管死亡率との関係 2006.6.9 第48回日本老年医学会学術集会

10) 森本茂人、中橋毅、能村幸司、西村幸晴、村井裕、大黒正志、土屋博、宮内英二、岩井邦充、松本正幸 高齢者寝たきり高血圧例における体位變動に伴う血圧變動とアゼルニジピンの効果 2006.6.9 第48回日本老年医学会学術集会

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 愛媛大学大学院病態情報内科学講座 教授

研究要旨：動脈硬化の発生、進展には炎症性サイトカインが深く関与している。本研究では本態性高血圧患者において炎症性サイトカインであるオステオポンチン（osteopontin; OPN）と高血圧性臓器障害との関係を検討した。本態性高血圧患者 76 人（男 35 女 41, 平均年齢 59 ± 11 ）を対象とし、血中アルドステロン、血漿 OPN の測定および頸動脈エコーを施行した。血漿 OPN 値の中央値 727 ng/ml で 2 群に分け、患者背景を比較すると、OPN 高値群は低値群と比較して頸動脈内膜中膜複合体壁厚（IMT）が有意に厚く、平均拡張期血流速度（Vd）を平均収縮期血流速度（Vs）で除した Vd/Vs は低下していた。また OPN は IMT, Vd/Vs の独立した規定因子であり、OPN 自身はアルドステロンで規定されていた。以上の検討から、OPN はアルドステロンとともに本態性高血圧患者の頸動脈硬化に関連することが明らかとなった。

A. 研究目的

動脈硬化は血管の慢性炎症であることが知られている。近年、アルドステロンが血圧調節のみでなく、炎症惹起ホルモンとして組織障害に関与していることが明らかになってきた。アルドステロンは炎症の場において炎症性サイトカインであるオステオポンチン（OPN）を誘導する。私達はアルドステロンが過剰状態により発症する原発性アルドステロン症患者において、血漿 OPN 値が本態性高血圧患者よりも高値であることを報告した（Irita J, Am J Hypertens. 2006; 19: 293-297）。本研究では高血圧患者において OPN と高血圧性臓器障害との関係を検討した。

B. 研究方法

対象は本臨床研究の意義を理解され、文書により同意を得られた 20 歳から 80 歳までの本態性高血圧患者を対象とし、血液検査、頸動脈エコー検査を行った。30 分間仰臥位安静の上、クレアチニン、空腹時血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血清アルドステロンを測定した。血漿 OPN は酵素免疫吸着法で測定した。頸動脈エコーは SONOS 5500（Philips 社製）を用いて行った。B モードで総頸動脈の IMT を測定した。周囲より 50%以上肥厚し、かつ 1.1 mm 以上の部位をプラークと定義した。左右内頸動脈およびその分岐部、総頸動脈のプラーク厚の和をプラークスコアとして算出した。末梢血管抵抗の指標として Doppler 法を用いて総頸動脈の血流速度を測定し、収縮期平均血流速度（Vs）と拡張

期平均血流速度 (Vd) を計測し、更に Vd/Vs 比を求めた。

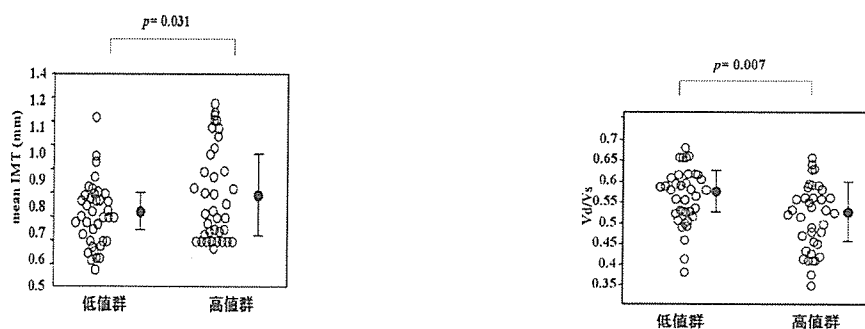
(倫理面の配慮) 本研究に関しては、研究内容を十分に説明し、同意の得られた患者を対象としている。そして今後、薬剤感受性に関して、遺伝子解析を行う予定である。このためヒトの遺伝子解析については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者に人権および利益の保護の取り扱いについて十分配慮を行うことと、検体を保存し将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ研究計画書を作成し、愛媛大学倫理委員会で承諾を得た。また個人情報 は匿名化している。さらに、共同研究機関である国立循環器病センターでも倫理委員会で承認済みである。また、ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫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

対象患者は 76 人、男性 35 人、女性 41 人、平均年齢は 59 ± 11 歳だった。血漿 OPN 値中央値 727 ng/ml で 2 群にわけ、患者背景を

比較した。両群において年齢、性別、内服薬、血圧、脂質、血糖値、腎機能に差を認めなかった。しかしながら高値群は低値群よりアルドステロンが高値であり、IMT は有意に肥厚し、Vd/Vs は低下していた (図)。さらに、全症例の検討において IMT は年齢、脈圧、OPN 値に正の相関を (それぞれ $r=0.496, p<0.001, r=0.400, p=0.009, r=0.308, p=0.007$)、Vd/Vs は年齢、脈圧、OPN 値と負の相関を (それぞれ $r=-0.301, p=0.008, r=-0.343, p=0.003, r=-0.293, p=0.010$) 認めた。年齢、脈圧、LDL コレステロール値、クレアチニン、HbA1c と OPN を用いて IMT、Vd/Vs を独立して規定する因子を検討したところ、IMT は年齢と OPN が、Vd/Vs は脈圧と OPN が独立した規定因子であった。OPN は年齢、脂質、血圧と有意な相関を認めなかったが、アルドステロンと正の相関を認めた ($r=0.268, p=0.025$)。また、OPN を独立して規定する因子 (年齢、脈圧、LDL コレステロール、クレアチニン、HbA1c、アルドステロンを変数) はアルドステロンであった。

図 血漿オステオポンチン濃度と頸動脈硬化との関連



D. 考察

IMT, Vd/Vs の両者が OPN で規定されることから、本態性高血圧患者における粥状硬化および細動脈硬化に OPN が関連することが示された。また、OPN がアルドステロンで規定されたことから、アルドステロンが OPN の発現を制御する 1 因子であることが明らかとなった。本態性高血圧患者ではアルドステロン濃度そのものや OPN に対する発現制御の影響は遺伝的に規定されている可能性も考えられる。従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

本研究では合併症を持たない本態性高血圧患者において血漿 OPN 値が頸動脈硬化と相関した。このことは OPN が動脈硬化を促進される因子の 1 つでありかつ動脈硬化性疾患のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mie Kurata, Takafumi Okura, Sanae Watanabe, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki. Osteopontin and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension. *Clinical Science* 111: 319-324, 2006.
- 2) Jun Irita, Takafumi Okura, Seiko Manabe, Mie Kurata, Ken-ichi Miyoshi, Sanae Watanabe, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki. Plasma Osteopontin Levels are Higher in Patients with Primary Aldosteronism than in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 19: 293-297, 2006.
- 3) Sanae Watanabe, Takafumi Okura, Mie Kurata, Jun Irita, Seiko Manabe, Ken-ichi

Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Akiko Gotoh, Kazuo Uchida, Jitsuo Higaki. Valsartan Reduces Serum Cystatin C and the Renal Vascular Resistance in Patients with Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 28: 451-461, 2006.

4) Sanae Watanabe, Takafumi Okura, Mie Kurata, Jun Irita, Seiko Manabe, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Kazuo Murakami*, Jitsuo Higaki. The Effect of Losartan and Amlodipine on Serum Adiponectin in Japanese Adults with Essential Hypertension. *Clinical Therapeutics* 28: 1677-1685, 2006.

5) Takafumi Okura, Seiko Manabe, Jun Irita, Mie Kurata, Ken-ichi Miyoshi, Sanae Watanabe, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki. Effectiveness of Candesartan on Morning Blood Pressure Control at Home. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 34: 1081-1085, 2006.

6) Akira Oshita, Masasu Iwai, Rui Chen, Ayumi Ide, Midori Okumura, Shiori Fukunaga, Toyofumi Yoshii, Masaki Mogi, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi. Attenuation of Inflammatory Vascular Remodeling by Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein. *Hypertension* 48: 671-676, 2006.

7) Toyofumi Yoshii, Masaru Iwai, Zhen Li, Rui Chen, Ayumi Ide, Shiori Fukunaga, Akira Oshita, Masaki Mogi, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi. Regression of Atherosclerosis by Amlodipine via Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Stress Actions. *Hypertension Research* 29: 457-466, 2006.

8) Yuji Shigematsu, Sadako Norimatsu,

Tomoaki Ohtsuka, Hideki Okayama, Jitsuo Higaki. Sex-Related Differences in the Relations of Insulin Resistance and Obesity to Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Hypertensive Patients. *Hypertension Research* 29: 499-504, 2006.

2. 学会発表

1) Akiyoshi Ogimoto, Takafumi Okura, Hideki Okayama, Yasuharu Tabara, Tetsuro Miki, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, Jitsuo Higaki. Impact of an interleukin-10 promoter polymorphism on life-span: the ohasama study. The World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Spain, September 2-5, 2006. [*European Heart Journal* 27 Suppl: 239, 2006]

2) Takafumi Okura, Mie Kurata, Seiko Manabe, Jun Irita, Daijiro Enomoto, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki, Masaru Iwai, Masatsugu Horiuchi. Effectiveness of Candesartan Based Combination Therapy in Essential Hypertension. Ehime Cardesartan Assessment Trail (E-CAT). The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 5th Asian-Pacific Congress of Hypertension, 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension October 15-19, 2006, Fukuoka, Japan. [*Journal of Hypertension* 24: S371, 2006]

3) Mie Kurata, Takafumi Okura, Sanae Watanabe, Jun Irita, Daijiro Enomoto, Seiko Manabe, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki. Ambulatory Blood Pressure Variability Correlated with Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension,

5th Asian-Pacific Congress of Hypertension, 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension October 15-19, 2006, Fukuoka, Japan. [*Journal of Hypertension* 24: S262, 2006]

4) Jun Irita, Takafumi Okura, Mie Kurata, Sanae Watanabe, Ken-ichi Miyoshi, Seiko Manabe, Daijiro Enomoto, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki. CRP is the Determinant Factor for the Osteopontin and Adiponectin Levels in Hypertensive Patients. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 5th Asian-Pacific Congress of Hypertension, 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension October 15-19, 2006, Fukuoka, Japan. [*Journal of Hypertension* 24: S324, 2006]

5) Daijiro Enomoto, Takafumi Okura, Mie Kurata, Sanae Watanabe, Jun Irita, Seiko Manabe, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki, Akiko Gotoh. The Usefulness of Serum Cystatin-C for Predicting a Hypertensive Target Organ Damage in Elderly Patients. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 5th Asian-Pacific Congress of Hypertension, 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension October 15-19, 2006, Fukuoka, Japan. [*Journal of Hypertension* 24: S50, 2006]

6) Kazuhisa Nishimura, Hideki Okayama, Makoto Saito, Takayuki Nagai, Akira Kurata, Akiyoshi Ogimoto, Tomoaki Ohtsuka, Jitsuo Higaki. Nitroglycerin Withdrawal Attenuates Coronary Flow Velocity Reserve. American Heart Association Scientific

Session, November 12-15, 2006, Chicago,
USA. [Circulation 114: Suppl II: 457, 2006]

H. 健康危険情報
なし

G. 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 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附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2年目であり、3名がエン
トリー終了した。また1例は研究を終了し
た。終了した1例の臨床データについて降
圧効果は3種類の降圧薬いずれも単剤では
十分な降圧目標値である収縮期130mmHg未
満かつ拡張期85mmHgを達成し得なかった。
ただし治療中に代謝面を含めて明らかな副
作用は出現しなかった。

D. 考察

現在続行中の2例について倫理面に配慮
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、
3症例を登録した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A,
Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T,
Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A,
Nakao K, Ueshima H, Ogihara T,
Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S,
Kulski JK, Umemura S, Inoko H.
High-resolution mapping for
essential hypertension using micro
satellite markers. Hypertension.
2007; 49: 446-52.

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

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

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
河野雄平・安東克之・松浦秀夫・土橋卓也・藤田敏郎・上島弘嗣	食塩制限の必要性と減塩目標		日本高血圧学会減塩ワーキンググループ報告	日本高血圧学会	東京	2006	1-12
河野雄平	血圧と未病	日本未病システム学会	未病医学臨床	金芳堂	京都	2006	2-7
佐瀬一洋	【臨床試験のABC】医薬品と特殊領域における開発フェーズ 医療機器の治験	高久文麿 (監修) 岩砂和雄, 矢崎義雄, 西岡清, 橋本信也, 飯沼雅朗, 伊藤澄信	臨床試験のABC	日本医師会	東京	2006年11月1日	98-103

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
Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y	Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension.	Hypertension	47	195-202	2006
Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	Genetic variations of <i>HSD11B2</i> in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations	Hypertens Res	29	243-252	2006
河野雄平	循環器疾患の早期発見の最前線：高血圧	Modern Physician	26	809-812	2006

Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T.	Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension.	Hypertens Res	29	611-619	2006
Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y	Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients.	Am J of Hypertension	19	880-886	2006
Iwashima Y, Horio T, Kumada M, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kawano Y, Funahashi T, Ogihara T	Adiponectin and renal function, and clinical implication as a risk of cardiovascular disease.	Am J of Cardiol	98	1603-8	2006
Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T.	Association of genetic polymorphisms of <i>ACADSB</i> and <i>COMT</i> with human hypertension.	J Hypertens	25	103-110	2007
神出 計, 又吉 哲太郎, 河野雄 平	サイアザイド系利尿 薬の降圧効果に関与 する遺伝子多型	腎と透析	61	791-794	2006
佐瀬一洋	わが国における次世 代医療機器開発の問 題と対策	分子心血管病	7	49-56	2006
Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y,	B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in	J Am Coll Cardio	47 (4)	742-8	2006

Goto Y, Nonogi H.	patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure.				
Masuo K, T. Katsuya, H. Kawaguchi, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara and M. L. Tuck.	Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation.	Am J Hypertens.	19(10)	1084-91	2006
Yuan, M. Ohishi, N. Ito, K. Sugimoto, T. Takagi, M., Terai, T. Katsuya, H. Rakugi, Z. Wu and T. Ogihara.	Genetic influences of beta-adrenoceptor polymorphisms on arterial functional changes and cardiac remodeling in hypertensive patients.	Hypertens Res	29(11)	875-81	2006
Morita A, Nakayama T, Soma M.	Association study between C-reactive protein genes and ischemic stroke in Japanese subjects.	Am J Hypertens	19(6)	593-600	2006
Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M.	Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension.	Hypertension	48(3)	512-8	2006
Saito K, Nakayama T, Sato N, Morita A, Takahashi T, Soma M, Usami R.	Haplotypes of the plasminogen activator gene associated with ischemic stroke.	Thromb Haemost	96	331-6	2006
Takahashi-Yanag a F et al.	Involvement of GSK-3beta and DYRK1B in differentiation-inducing factor-3-induced phosphorylation of	J Biol Chem.	281 (50)	38489-97	2006

	cyclin D1 in HeLa cells.				
Kujiraoka T et al.	Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.	J Atheroscler Thromb.	13(6)	314-322	2006
土橋卓也、他	L/N型Ca拮抗薬シルニジピンの腎保護効果—レニン・アンジオテンシン系抑制薬との併用に関する検討—	Ther Res	27(8)	1597-603	2006
Eto K, Onaka U, Tsuchihashi T, et al.	A case of Gitelman's syndrome with decreased angiotensin II-forming activity	Hypertens Res	29(7)	545-549	2006
大田祐子, 土橋卓也 ほか	高血圧と認知機能—単語記憶テストの有用性についての検討—	血圧	13(1)	107-111	2006
Takahashi T, Fei Yu, Saegusa S, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Kurabayashi M and Kanda T.	Impaired expression of cardiac adiponectin in leptin-deficient mice with viral myocarditis	Int. Heart J	47(1)	107-123	2006
Okuro M, Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Nakahashi T, Murai H, Iwai K, Kanda T, Matsumoto M	Angiotensin I-converting enzyme inhibitor improves reactive hyperemia in elderly hypertensives with arteriosclerosis obliterans	Hypertens Res	29(9)	655-663	2006
Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Nakahashi T, Nomura K, Kanda T, Okuro M, Murai H, Nishino T, Matsumoto M.	Tilting-induced decrease in systolic blood pressure in bedridden hypertensive elderly inpatients—Effects of azelnidipine	Hypertens Res	29(12)	943-949	2006
岩井邦光, 森本茂人, 松本正幸	高齢者心不全の診断と治療	循環器科	61(1)	19-24	2007

Akira Oshita, Masasu Iwai, Rui Chen, Ayumi Ide, Midori Okumura, Shiori Fukunaga, Toyofumi Yoshii, Masaki Mogi, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi.	Attenuation of Inflammatory Vascular Remodeling by Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein.	Hypertension	48	671-676	2006
Toyofumi Yoshii, Masaru Iwai, Zhen Li, Rui Chen, Ayumi Ide, Shiori Fukunaga, Akira Oshita, Masaki Mogi, Jitsuo Higaki, Masatsugu Horiuchi.	Regression of Atherosclerosis by Amlodipine via Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Stress Actions.	Hypertension Res.	29	457-466	2006
Yuji Shigematsu, Sadako Norimatsu, Tomoaki Ohtsuka, Hideki Okayama, Jitsuo Higaki.	Sex-Related Differences in the Relations of Insulin Resistance and Obesity to Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Hypertensive Patients.	Hypertension Research	29	499-504	2006
Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H.	High-resolution mapping for essential hypertension using micro satellite markers.	Hypertension	49	446-52	2007