

ARB は交感神経活性を抑制することから、本研究の主旨に合致するものと考えた。

薬物介入薬物介入の効果は、心臓超音波法により評価した。心筋梗塞により発現が変化し、その発現変化が薬物介入により抑制される遺伝子群を DNA アレイ法により選出した。

これらの遺伝子およびそれに関連した遺伝子について、遺伝子多型の有無を検索した。これら遺伝子多型のうち、日本人におけるアレル頻度が 10%以上もの、あるいは、機能変化が証明されているものを抽出し、大阪大学において多型判定を行なった。

(倫理面への配慮)

**動物実験** 動物実験は、大阪市立大学動物実験規則に基づき、動物実験委員会の承認のもと行われた。

**ゲノムDNAの収集** 大阪市立大学の承認のもと実施した。受診中の患者から文書にて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。採取した患者検体は、大阪市立大学でたのち大阪大学に発送した。

**遺伝子解析** 大阪大学ゲノム倫理の承認のもと実施した。匿名化しサンプルから DNA を精製し多型判定した。精製した DNA は大阪大学大研究科で管理保存している。

### C. 研究結果

動物モデルとして、ラットで慢性心筋梗塞を作製し、心筋梗塞で発現増強し、薬物介入でその発現が抑制される遺伝子を探索した。薬物介入としては、オルメサルタンとカルベジロールを用いた。

薬物介入の結果、オルメサルタンでは、心エコー上の心機能改善とともに BNP の低下を確認したのに対し、カルベジロールに関しては、オルメサルタンと比して十分な改善を見ず、特に、BNP の低下を確認できなかった。先述のように、オルメサルタンをはじめとする ARB は、交感神経抑制作用を有することが知られており、以下の研究ではコントロール群に比して心筋梗塞群で発現増強し、オルメサルタン投与により発現が抑制される遺伝子を検討した。それら中で、すでに多型判定を行なっている遺伝子を除いたものを以下に示す；

- ① TGF, beta3
- ② MMP14
- ③ IGF-1 binding protein 6

- ④ Procollagen type IV
- ⑤ Chemokine ligand 2
- ⑥ Chemokine receptor 4 (CXCR4)
- ⑦ Neural regeneration related protein
- ⑧ Myotrophin
- ⑨ S100 calcium binding protein A6
- ⑩ PDGF receptor alpha
- ⑪ Disabled homolog 2
- ⑫ ICAM
- ⑬ Taurine transporter (TauT)

これらのうちで、日本人の遺伝子多型頻度が、アレル頻度で 10%以上である遺伝子を選出した；②④⑤⑥⑧⑩⑪⑫。選出した多型のうち、機能変異が示されている多型を中心に、多型判定を予定している（大阪大学にて）。

解析中、当初予想していた以上に、炎症に関連した遺伝子群の発現が変化していたことから、炎症に関連した遺伝子で、変異の機能がすでに明らかになっている遺伝子多型の判定を重点的に追加することを提案し、大阪大学とともに解析遺伝子選定を行った。また、近年、炎症性サイトカイン(おのモデレーター)と脂質代謝の関目を浴びている。細胞内脂質代謝はおけるエネルギー産生系の観点からであるので、一部エネルギー代謝に遺伝子も解析対象とした。

、⑬TauT に関しては、大阪大学分担研究者のグループですすでにノックアウトマウスを有しており、心不全症状を示すことを明らかにしていることから、興味深いと思われるが、当該遺伝子に遺伝子多型は報告されていない。しかし、最近、大阪大学分担研究者のグループが Nuclear factor of activated T cells 5 (NFAT5)が発現調節に関与していることを示しており、TauT に変わり、NFAT5 の遺伝子多型の判定を行なった。

以上の経緯から、本年度は以下の遺伝子に関し多型判定を大阪大学にて施行することとした。

- ・ Lymphotoxin alpha : 3 遺伝子多型
- ・ Peroxisome proliferative activated receptor gamma, coactivator 1, alpha : 2 遺伝子多型
- ・ Carnitine palmitoyltransferase 1B : 4 遺伝子多型

- ・ Acyl-Coenzyme A oxidase 1, palmitoyl : 2 遺伝子多型
  - ・ C-reactive protein : 2 遺伝子多型
  - ・ Nuclear factor of activated T cells 5 (NFAT5) : 2 遺伝子多型
- これらの中では、NFAT5 遺伝子多型がノンレスポonder率との相関を示した；

NFAT5 CT (3'UTR) rs 11641233  
 ノンレスポonder率  
 CC 11%, CT 38%, TT 33% p=0.100  
 CC+CT 11%, TT 36% p=0.034

#### D. 考察

本モデルにおいて、薬物介入の結果、オルメサルタンでは、心機能、BNP ともに改善したのに対し、カルベジロールでは、十分な改善を見なかった。カルベジロールの効果は不十分であった理由としては、

- 心筋梗塞ラットモデルで適正なカルベジロールの投与量が得られていない可能性、
  - ヒトの場合と同様に、虚血性心筋症ではβ遮断薬の効果が顕著でない可能性
  - 本実験では、梗塞後の観察期間を4週間としたが、カルベジロールの効果発現にそれ以上の時間を要する可能性
- などが考えられる。

本研究で、NFAT5 遺伝子の遺伝子多型がβ遮断薬の効果と相関を示したことは興味深い。NFAT5 は、元来は、浸透圧ストレスに対する抵抗性に重要な役割を演じていることが知られていたが、最近、浸透圧のみならずさまざまな細胞傷害に対して抵抗性を与えることが知られるようになった。カテコラミン負荷に対する抵抗性という観点から、NFAT5 の機能を解析する必要があるかもしれない。

今回の研究で、心筋リモデリングにおける炎症性サイトカインの重要性が浮き彫りにされた。これらのことは、本研究計画からは若干逸脱するが、炎症性サイトカインの臨床経過、特にβ遮断薬投与直後の変化が、β遮断薬の有効性を予見する可能性を提示するものであり、今後の検討課題となろう。

#### E. 結論

動物モデルから、β遮断薬に治療反応性に関与する遺伝子を提案した。その中で、NFAT5 の遺伝子多型が、β遮断薬療法への反応性の予測因子となりうるということが明らか

になった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ehara S, Yoshiyama M. Clinical implication of coronary calcification. Clin Calcium. 2007 Mar;17(3):325-31. Japanese.
- Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M. MR Measurement of Visceral Fat: Assessment of Metabolic Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2006 Dec;5(4):207-10.
- Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Takagi Y, Matsumura Y, Yoshiyama M, Abraham TP, Yoshikawa J. Beta-blocker therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS complex. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 20;49(7):778-83. Epub 2007 Feb 5.
- Nishitani Y, Yoshiyama M, Hosaka K, Tagami J, Donnelly A, Carrilho M, Tay FR, Pashley DH.. Use of Hoy's solubility parameters to predict water sorption/solubility of experimental primers and adhesives.. Eur J Oral Sci. 2007 Feb;115(1):81-6.
- Wake R, Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yoshikawa J. The effect of the gravitation of the moon on acute myocardial infarction. Am J Emerg Med. 2007 Feb;25(2):256-8.
- Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Matsumura Y, Nishiura M, Kanda R, Abe Y, Takemoto Y, Yoshiyama M,

- Yoshikawa J. Usefulness of automated quantitation of regional left ventricular wall motion by a novel method of two-dimensional echocardiographic tracking. *Am J Cardiol.* 2006 Dec 1;98(11):1531-7. Epub 2006 Oct 16.
7. Nakamura Y, Wang X, Xu C, Asakura A, Yoshiyama M, From AH, Zhang J. Xenotransplantation of long-term-cultured swine bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2007 Mar;25(3):612-20. Epub 2006 Nov 9.
8. Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H, Tokai K, Shimada K, Yoshiyama M, Homma S, Yoshikawa J. Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic Doppler echocardiography in healthy young adults. *Echocardiography.* 2006 Nov;23(10):829-34.
9. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of treatment for diabetes mellitus on circulating vascular progenitor cells. *J Pharmacol Sci.* 2006 Sep;102(1):96-102.
10. Shirai N, Ikura Y, Naruko T, Ohsawa M, Sugama Y, Suekane T, Kitabayashi C, Ehara S, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Ueda M. Endothelin-converting enzyme expression in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Osaka City Med J.* 2006 Jun;52(1):29-37.
11. Hirai H, Shibata T, Aoyama T, Yoshiyama M, Omura T, Suehiro S. Activation of mitogen-activated protein kinases, activator protein-1, and nuclear factor-kappaB during acute rejection after heterotopic heart transplantation in rats. *Osaka City Med J.* 2006 Jun;52(1):9-19.
12. Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Watanabe H, Matsumura Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Automated three-dimensional analysis of mitral annular dynamics in patients with myocardial infarction using automated mitral annular tracking method. *Echocardiography.* 2006 Sep;23(8):658-65.
13. Wake R, Takeuchi M, Yoshitani H, Miyazaki C, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Role of contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Echocardiography.* 2006 Sep;23(8):642-9.
14. Okajima K, Kawase Y, Matsushita N, Iwata S, Doi A, Hasegawa T, Hato K, Nishimoto M, Abe Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Usefulness of myocardial contrast echocardiography with nicorandil stress for the detection of coronary artery stenosis. *Heart.* 2006 Sep;92(9):1331-2.
15. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Murata T, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells. *J Pharmacol Sci.* 2006 Aug;101(4):344-9.

- Epub 2006 Aug 5.
16. Iwata S, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Yoshitani H, Murata E, Takemoto Y, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for the assessment of significant donor left anterior descending artery stenosis in patients with spontaneously visible collaterals. *Am J Cardiol.* 2006 Aug 1;98(3):298-302. Epub 2006 Jun 6.
17. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Jul;17(7):705-11.
18. Wake R, Takeuchi M, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Quantitative assessment of left ventricular function during contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography predicts future cardiac events in diabetic patients. *Circ J.* 2006 Jul;70(7):868-74.
19. Nishiya D, Omura T, Shimada K, Matsumoto R, Kusuyama T, Enomoto S, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Pharmacol Sci.* 2006 May;101(1):31-9.
20. Murata E, Hozumi T, Matsumura Y, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, Watanabe H, Yamagishi H, Yoshiyama M, Iwao H, Yoshikawa J. Coronary flow velocity reserve measurement in three major coronary arteries using transthoracic Doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2006 Apr;23(4):279-86.
21. Zhu H, Hozumi T, Takemoto Y, Takagi Y, Negishi K, Abo K, Sugioka K, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshitani H, Nakao M, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Estimation of myocardial ischemia by diastolic strain analysis in exercise stress echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *J Cardiol.* 2006 Apr;47(4):165-72. Japanese.
22. Asawa K, Kataoka T, Kobayashi Y, Hasegawa T, Nishioka H, Yamashita H, Qiu Z, Ehara S, Hirose M, Kamimori K, Shimada K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Method analysis for optimal continuous imaging using intravascular optical coherence tomography. *J Cardiol.* 2006 Mar;47(3):133-41.
23. Shirai N, Naruko T, Ohsawa M, Ikura Y, Sugama Y, Hirayama M, Kitabayashi C, Ehara S, Inoue T, Itoh A, Haze K, Tanzawa K, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Ueda M. Expression of endothelin-converting enzyme, endothelin-1 and endothelin receptors at the site of percutaneous coronary intervention in humans. *J Hypertens.* 2006 Apr;24(4):711-21.
24. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M,

- Ueda M, Yoshikawa J. Coronary artery calcification revisited. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Feb;13(1):31-7. Review.
25. Naruko T, Ueda M, Ehara S, Itoh A, Haze K, Shirai N, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kobayashi Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Becker AE. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Apr;26(4):877-83. Epub 2006 Feb 9.
26. Hirata K, Watanabe H, Otsuka R, Fujimoto K, Tokai K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Noninvasive diagnosis of restenosis by transthoracic Doppler echocardiography after percutaneous coronary intervention: comparison with exercise TI-SPECT. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Feb;19(2):165-71.
27. Hasegawa T, Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yamashita H, Nishioka H, Asawa K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ueda M. Acute myocardial infarction: clinical characteristics and plaque morphology between expansive remodeling and constrictive remodeling by intravascular ultrasound. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):332-7.
28. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kawarabayashi T, Iida H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 15;97(2):175-80. Epub 2005 Nov 17.
29. Kim-Mitsuyama S, Izumi Y, Izumiya Y, Namba M, Yoshida K, Wake R, Yoshiyama M, Iwao H. Dominant-negative c-Jun inhibits rat cardiac hypertrophy induced by angiotensin II and hypertension. *Gene Ther.* 2006 Feb;13(4):348-55.
30. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kamimori K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006 Jun;92(6):759-62. Epub 2005 Oct 10.
2. 学会発表
1. Okamoto H, Nonen S, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Adrenergic alpha1B (G549A) and norepinephrin transporter (T-182C) polymorphism are associated with the response to beta-blockers in the patients with dilated cardiomyopathy. 2006 American Heart Association. Chicago, USA, 12-15, Nov., 2006.
2. Takeshita H, Kataoka T, Kobayashi Y, Hozumi T, Iwata S, Ogawa K, Nishioka H, Shimada Y, Yamashita H, Ehara S, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Relationship

- indicators of carotid and left main coronary artery atherosclerosis by ultrasound and the number of coronary artery disease. 2006 American Heart Association. Chicago, USA, 12-15, Nov., 2006.
3. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Iwata S, Oe H, Otsuka R, Takagi Y, Yoshitani H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Automated assessment of left atrial function from time-left atrial volume curve by velocity vector imaging.. 2006 American Heart Association. Chicago, USA, 12-15, Nov., 2006.
  4. Okamoto H, Nonen S, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Adrenergic alpha1B (G549A) and norepinephrin transporter (T-182C) polymorphism are associated with the response to beta-blockers in the patients with dilated cardiomyopathy. The 10<sup>th</sup> annual scientific meeting of the Japanese Heart Failure Society. Tokyo, Japan, 13-15, Oct., 2006.
  5. Nishiya D, Omura T, Shimada K, Yoshiyama M, Kusuyama T, Matsumoto R, Takeuchi K, Yoshikawa J. Erythropoietin prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. European society of cardiology. Barcelona, Spain, 2-6 Sep, 2006.
  6. Nakagawa E, Takagi M., Tatsumi H, Yoshiyama M. Reproducibility and characteristics of heart rate variability in patients with Brugada syndrome. European society of cardiology. Barcelona, Spain, 2-6 Sep, 2006.
  7. Enomoto S, Omura T, Yoshiyama M. Microbubble destruction with ultrasound augments neovascularization by bone marrow cell transplantation in rat hind limb ischemia. European society of cardiology. Barcelona, Spain, 2-6 Sep, 2006.
  8. Nishiya D, Omura T, Yoshiyama M. Long acting calcium channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction. European society of cardiology. Barcelona, Spain, 2-6 Sep, 2006.
  9. Negishi K, Takemoto Y, Takagi Y, Hong Z, Matsumura Y, Sugioka K, Yoshitani H, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Quantitative assessment of persistent regional myocardial dysfunction after myocardial ischemia using exercise stress echocardiography with newly developed myocardial strain profile analysis. American society of echocardiography Baltimore, USA, 3-7 June, 2006.
  10. Kataoka T, Kobayashi Y, Asawa K, Yoshiyama M. Early and subtle neointimal growth detection following stent implantation using optical coherence tomography and intravascular ultrasound and histology. American college of cardiology. Atlanta, USA, 11-14 March, 2006.
  11. Oe H, Hozumi T, Murata E,

Yoshiyama M. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in healthy Japanese elderly individuals. American college of cardiology. Atlanta, USA, 11-14 March, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・出願

特願 2005-185355

国際出願 PCT/JP2006/312519

2. 実用新案登録

該当なし

臨床情報の集積・臨床情報解析

分担研究者 寺崎文生 大阪医科大学内科学 III 診療准教授

研究要旨：慢性心不全は進行性で予後不良の症候群であり、その成因や病態に心筋の慢性炎症や心室リモデリングが重要な役割を果たしている。今回、ラットの実験的自己免疫性心筋炎モデルを用いて、心不全における炎症関連タンパク質の発現や動態を検索した。その結果、急性期においてその発症に炎症性サイトカイン（IL-1 $\beta$ 、IL-6、および TNF- $\alpha$ ）、および S100 蛋白が強く関与していることが明らかとなった。また、慢性期には心拡大と心室収縮力低下が認められ拡張型心筋症および慢性心不全の病態を呈した。本モデルは心不全における病態とメカニズムの解明あるいは治療法の検討に有用と考えられる。

A. 研究目的

近年、大規模臨床試験により、 $\beta$ 遮断薬の心不全患者に対する有効性が明らかとなった。その一方、投与された心不全患者の一部に、十分な効果が得られない症例、あるいは、心不全が悪化する症例（ノンレスポonder）が存在する。従って、このような期待したアウトカムが得られないノンレスポonder症例を $\beta$ 遮断薬投与前に予測し、慎重な投与を行なうことで、安全な薬物治療が可能になると考えられる。

拡張型心筋症は慢性進行性の疾患であり、その成因や病態に慢性炎症や組織リモデリングが重要な役割を果たしている。また、 $\beta$ 遮断薬などの治療に抵抗性のノンレスポonder症例では炎症の関与が大きく（炎症性心筋症あるいは慢性心筋炎）、心室リモデリングが進行し予後が悪いとする報告もある。したがって、拡張型心筋症の心室リモデリングの病態とメカニズムを炎症の観点から解明することで、ノンレスポonder症例を $\beta$ 遮断薬投与前に予測できる可能性がある。本研究は、

心不全の発症と病態変化における炎症関連タンパク質の発現や動態を検索することを目的とする。

S100A8/A9 complex (S100 蛋白)は従来の myeloid-related protein (MRP) 8/14 complex と同じ蛋白で好中球や単球など骨髄起源の細胞に高濃度に存在する炎症関連タンパク質である。今回はラットの実験的自己免疫性心筋炎心不全モデルを用いて、炎症性サイトカインおよび S100 蛋白の発現や動態を検索した。

B. 研究方法

8週齢 Lewis ラットをエーテル麻酔し、精製ブタミオシンと Freund のアジュバンド混合液を後肢掌および背部に皮下投与して初回感作した。1週間後に第2回目の感作を行った。初回感作後、2週間後、3週間後、および8週間後に、心臓エコー検査、血清サイトカイン（interleukin (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、および tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ）濃度測定、血清 S100 蛋白濃度測定、心重量/体重比の検討、心臓の組織学的および免疫組織学的検索、



心筋組織における血清サイトカイン mRNA 発現の検索を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、大阪医科大学動物実験規則に基づき、動物実験委員会の承認のもと行われた。

(倫理面への配慮)

動物実験は、大阪医科大学動物実験規則に基づき、動物実験委員会の承認のもと行われた。

### C. 研究結果

初回感作後、2週間後には心エコー検査で心膜液貯留、心筋浮腫、心室収縮力低下が出現し3週間後にも継続して認められた。組織学的検索では、初回感作後2週間後で心筋炎が認められ、3週間後で最も高度であった。急性期を生き延びたラットの8週間後の心エコー検査では心拡大と心室収縮力低下が認められ拡張型心筋症様の病態を呈した。8週間後の組織学的検索では心筋細胞の脱落と置換性線維化が認められた。心筋炎は完全には消失しておらず、散在性に炎症性細胞浸潤が認められた。

血清サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-6、および TNF- $\alpha$ ) 濃度、および血清 S100 蛋白濃度は初回感作後2週間後で既に上昇しており3週間後においても持続したが、8週間後では低下した。心筋組織における血清サイトカイン mRNA 発現は2週間後で最も高度であった。

抗 S100 蛋白抗体を用いた心筋の免疫組織学的検索において、炎症部位に浸潤した大型の単核球 (活性化したマクロファ

ージと考えられる) に高度の発現が認められた。

### D. 考察

本研究に用いたラットの実験的自己免疫性心筋炎モデルの急性期において、その発症にサイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-6、および TNF- $\alpha$ )、および S100 蛋白が強く関与していることが明らかとなった。

8週間後の組織学的検索では心筋細胞の脱落と置換性線維化が認められたが、心筋炎は完全には消失しておらず、散在性に炎症性細胞浸潤が認められた。臨床的に $\beta$ 遮断薬などの治療に抵抗性であることが示唆されている炎症の関与した拡張型心筋症 (炎症性心筋症あるいは慢性心筋炎) のモデルになると考えられる。したがって、今後、慢性期についてさらに詳細な検討を加えることが、拡張型心筋症の心室リモデリングの病態とメカニズムを炎症の観点から解明すること、すなわち本研究の目的達成に繋がると考えられる。また、慢性期の心不全モデルを用いて抗炎症療法などの治療効果の検討も可能と考えられる。

S100 蛋白は臨床的に関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植拒絶反応などに関わっていることが報告されているが、心筋炎や心不全における動態は解明されていない。今回の研究で心筋炎の炎症細胞に S100 蛋白の高度の発現が認められたことより、S100 蛋白が心筋炎や心不全のバイオマーカーになる可能性が期待される。

さらに、今後の検討課題の1つとして、慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の反応性を決定する候補遺伝子を検索することが

挙げられる。本研究に用いたラットの実験的自己免疫性心筋炎モデルにおいて、8週間後の慢性期では拡張型心筋症様の病態と慢性心不全を呈した。本モデルの慢性期において発現変動する遺伝子を DNA アレイを用いて検索することにより、多型解析を行う遺伝子を選出することに寄与できると考えられる。その際には、他の分担研究者である大阪大学薬学研究科藤尾慈らが既に見出している候補遺伝子を優先して検討する。

#### E. 結論

ラットの実験的自己免疫性心筋炎モデルにおいて炎症関連タンパク質の発現や動態を検索した。本モデルの慢性期は拡張型心筋症（炎症性心筋症）の病態を呈し、慢性心不全における心室リモデリングの病態とメカニズムの解明に有用と考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## ヒトゲノムを用いた統合的ゲノム薬理学的研究

分担研究者 藤尾 慈 大阪大学大学院助教授 薬学研究科

研究要旨：多くの大規模臨床試験の結果から、β遮断薬は、心不全患者の予後、ADLを劇的に改善することが明らかになった。しかしながら、同時に、β遮断薬の本来有する陰性変力作用により、β遮断薬を投与された心不全患者の一部に、心不全の悪化をきたす症例（ノンレスポonder）が存在することが明らかになった。本研究では、β遮断薬投与前に、β遮断薬への反応性を予測することを目的とする。本年度は、心不全に関連する遺伝子群の遺伝子多型を選出し、その臨床的意義を、β遮断薬に対する反応性の観点から検討した。その結果、ノルエピネフリントランスポーター、CD58、トロンボスポンジン、NFAT5 遺伝子の遺伝子多型が、β遮断薬に対する反応性と相関を示すことが明らかになった。今後、セカンドポピュレーションを用いたファーマコゲノミクス研究を継続する。

### A. 研究目的

心不全は、さまざまな心疾患の終末像であり、その患者数は、世界で急速に増加している。わが国においても、生活習慣の欧米化、社会の高齢化とともに、今後、心不全患者の数は増加するものと予想され、社会的にも医学的にも重大な問題となりつつある。心不全に対する薬物治療における重大な進歩のひとつは、β遮断薬療法にある。近年、数々の大規模臨床試験により、β遮断薬の心不全患者に対する有効性が明らかとなった。その一方、β遮断薬療法の問題点として、β遮断薬が元来もつ陰性変力作用のために、投与された心不全患者の一部に、十分な効果が得られない症例、あるいは、心不全が悪化する症例が存在することにある。従って、このような期待したアウトカムが得られないノンレスポonder症例をβ遮断薬投与前に予測し、慎重な投与を行なうことで、安全な薬物治療を可能にすることを本研究のゴールとする。特に、本研究は、遺伝子多型に基いて薬効の予測を行なうことを目指した。

具体的な研究目的としては、β遮断薬の薬効を決定する遺伝子多型を選出し、心不全患者を対象にβ遮断薬治療に対する反応性と遺伝子多型との相関を解析することとする。

### B. 研究方法

#### 1) β遮断薬の薬効を決定する遺伝子多型候補の選出

これまで、文献的に心不全との関係が報

告されてきた 73 遺伝子に加え、以下の方法で、β遮断薬の反応性を決定する遺伝子の候補を選出した；すなわち、ドキソルビン心不全モデルマウス、慢性心筋梗塞モデルマウスにおいて発現変動する遺伝子を DNA アレイを用いて検索し、二つのモデルにおいて共通に発現変動する遺伝子から、多型解析を行う遺伝子を選出した。その結果、以下の遺伝子が、2つのモデルで共通の発現変化を示すことが明らかになった；

- Single-stranded DNA binding protein 2
- F-box protein 30
- High mobility group box 2
- Cytosolic acyl-CoA thioesterase 1
- FYN binding protein
- Catechol-O-methyltransferase
- Adenylate cyclase 7
- Natriuretic peptide precursor type B
- Pleckstrin
- CD53 antigen
- Heat shock protein 1A
- Mesenchyme homeobox 1
- Complement component 3
- Complement component 4 (within H-2S)
- Connective tissue growth factor
- Delta sleep inducing peptide, immunoreactor
- Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)
- Cartilage intermediate layer protein, nucleotide pyrophosphohydrolase
- Myosin, heavy polypeptide 6, cardiac muscle, alpha
- Thrombospondin 1.

これらの遺伝子およびそれに関連した遺

伝子について、遺伝子多型の有無をデータベース、文献により検索した。その結果、以下の遺伝子に、日本人において、アレル頻度 10%以上の遺伝子多型が存在することが文献上確認された；

- ・ F-box only protein 30 : 3 遺伝子多型
- ・ Pleckstrin : 4 遺伝子多型
- ・ Heat shock 70kDa protein 1A : 2 遺伝子多型
- ・ Heat shock 70kDa protein 1B : 1 遺伝子多型
- ・ Heat shock 70kDa protein 1-like : 2 遺伝子多型
- ・ Leukocyte surface antigen CD53 : 1 遺伝子多型
- ・ Complement component 3 : 2 遺伝子多型
- ・ TSC22 domain family, member 3 : 1 遺伝子多型
- ・ Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A : 2 遺伝子多型
- ・ Thrombospondin1 : 1 遺伝子多型
- ・ Thrombospondin4 : 1 遺伝子多型
- ・ Connective tissue growth factor : 1 遺伝子多型。

これら計 12 遺伝子 21 遺伝子多型を、β 遮断薬治療の効果との相関を検討する解析対象遺伝子多型として提案した。

## 2) 心不全患者を対象とした、β 遮断薬治療への反応性と遺伝子多型との相関に関する解析

上記の遺伝子多型に、他施設研究分担者から提案された遺伝子多型を加え、解析対象遺伝子とした。加えた解析対象遺伝子は、以下のとおり；

- ・ Lymphotoxin alpha
- ・ Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1, alpha
- ・ Carnitine palmitoyltransferase 1B
- ・ Acyl-Coenzyme A oxidase 1, palmitoyl
- ・ C-reactive protein
- ・ Nuclear factor of activated T cells 5

(NFAT5)

- ・ osteopontin

7 遺伝子 16 遺伝子多型。

拡張型心筋症患者ですでにβ 遮断薬治療をうけている患者 80 名に関し、上記、計 19 遺伝子 37 遺伝子多型に関して遺伝子型の判定を行った。β 遮断薬治療の結果、左室内径短縮率(FS)が 3%以上改善した患者をレスポンド(responder)、3%未満の患者をノンレスポンド(nonresponder)とし、これら遺伝子多型との相関を検討した。

(倫理面での配慮)

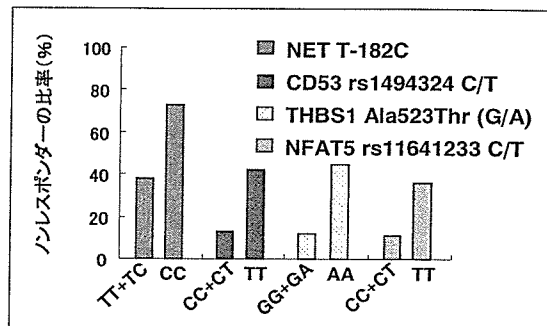
**動物実験** 動物実験は、大阪大学動物実験規則に基づき、動物実験委員会の承認のもと行われた。

**ゲノムDNAの収集** 大阪大学および各医療機関倫理委員会の承認のもと実施した。医療機関受診中の患者から文書にて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。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち大阪大学に発送した。

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

## C. 研究結果

抽出した遺伝子の遺伝子多型頻度とβ 遮断薬治療に対する反応性との相関に関する解析を行った。P<0.05 を有意差ありとすると、下図に示す 4 つの遺伝子について、その多型がβ 遮断薬の反応性と有意な相関を示した。



(図の説明) NET、CD53、THBS1、NFAT5 の各遺伝子多型判定を行ない、図に示した各ゲノタイプにおけるノンレスポンド率の比率を示した。

## D. 考察

これまで、海外において、心不全患者におけるβ 遮断薬の薬効とアドレナリン受容体の遺伝子多型に関する解析が報告されてきた。本研究では、アドレナリン受容体のみならず、これまで文献的に、心機能に関連すると報告されている遺伝子 73 個に、心不全モデルにおいて共通して発現が変化する遺伝子 (及び、その関連遺伝子) 19 個を加えて、合計 92 遺伝子に関し検討を行なった。その結果、ノルエピネフリントランスポーター(NET)、CD53、トロンボスポンジン(THBS) 1、NFAT5 の遺伝子多型が、β 遮断薬への反応性と相関を示す

ことが明らかになった。これらの遺伝子の遺伝子多型を判定することにより、 $\beta$ 遮断薬の反応性を予測できる可能性がある。

ファーマコゲノミクス(PGx)研究においては、複数の集団を対象とし、一貫した結果を得ることが重要とされている。当初予定していたとおり、セカンドポピュレーションとして、大規模臨床試験 J-CHF に参加し、遺伝子多型判定に同意をした患者サンプルを用いて本結果の正当性を検証する必要ある。

#### E. 結論

すでに $\beta$ 遮断薬が投与されている患者を対象に、 $\beta$ 遮断薬への反応性と相関を示す遺伝子多型の検索を行った。その結果、NET、CD53、THBS1、NFAT5の4個の遺伝子の遺伝子多型と $\beta$ 遮断薬への反応性とに相関をみた。今後、他の患者集団(セカンドポピュレーション)で、この知見の妥当性を確認する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kubota, T., Nakajima-Taniguchi, C., Fukuda, T., Funamoto, M., Maeda, M., Tange, E., Ueki, R., Kawashima, K., Hara, H., Fujio, Y., Azuma, J. (2006) *CYP2A6* polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* **6** 115-119
2. Uozumi, Y., Ito, T., Hoshino, Y., Mohri, T., Maeda, M., Takahashi, K., Fujio, Y., Azuma, J. (2006) Myogenic differentiation induces taurine transporter in association with taurine-mediated cytoprotection in skeletal muscles. *Biochem. J.* **394** 699-706
3. Matsuda, T., Fujio, Y., Nariai, T., Ito, T., Yamane, M., Takatani, T., Takahashi, K., Azuma, J. (2006) N-cadherin signals through Rac1 determined the localization of connexin 43 in cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **40** 495-502
4. Mohri, T., Fujio, Y., Maeda, M., Ito, T., Oshima, Y., Uozumi, Y., Segawa, M., Yamamoto, H., Kishimoto, T., Azuma, J. (2006) Leukemia inhibitory factor induces endothelial differentiation in cardiac stem cells. *J. Biol. Chem.* **281** 6442-6447
5. Maeda, M., Fujio, Y., Azuma, J. (2006) MTHFR gene polymorphism and diabetic retinopathy. *Current Diabetes Review.* **2** 467-476
6. Yasui, M., Yamamoto, H., Ngan, C. Y., Damdinsuren, B., Sugita, Y., Fukunaga, H., Gu, J., Maeda, M., Takemasa, I., Ikeda, M., Fujio, Y., Sekimoto, M., Matsuura, N., Weinstein, I. B., Monden, M. (2006) Antisense to cyclin D1 inhibits vascular endothelial growth factor-stimulated growth of vascular endothelial cells: Implication of tumor vascularization. *Clin. Cancer Res.* **12** 4720-4729
7. Fukuda T., Tanabe, T., Ohno, M., Tougou, K., Fujio, Y., Azuma, J., Yamamoto, I., Takeda, H. (2006) Warfarin dose requirement for patients with both *VKORC1 3673A/A* and *CYP2C9\*3/\*3* genotypes. *Clin. Pharmacol. Ther.* **80** 553-554
8. Ito, T., Fujio, Y., Takahashi, K., Azuma, J. (2007) Degradation of NFAT5, a transcriptional regulator of osmotic stress-related genes, is a critical event for doxorubicin-induced cytotoxicity in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* **282** 1152-1160
9. Yamane, M., Matsuda, T., Ito, T., Fujio, Y., Takahashi, K., Azuma, J. (2007) Rac1 activity is required for cardiac myocyte alignment in response to mechanical stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **353** 1023-1027
10. Hiramoto, Y., Shioyama, W., Kuroda, T., Masaki, M., Sugiyama, S., Okamoto, K., Fujio, Y., Hirota, H., Hori, M., K. Yamauchi-Takihara. (2007) Effect of bosentan on plasma endothelin-1 level in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.* **71** 367-369
11. Maeda, M., Yamamoto, I., Fukuda, M., Motomura, T., Kasayama, S., Nishida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Azuma, J. MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications* (in press)
12. Nonen, S. Okamoto, H., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A., Azuma J. Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor  $\alpha_{1D}$  are associated with the response to  $\beta$ -blockers in dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J.* (in press)
13. Tougou, K., Fukuda, T., Ito, T., Yamazaki, H., Fujio, Y., Azuma, J. Genetic polymorphism of bile acid CoA: Amino acid N-acetyltransferase in Japanese individuals. *Drug Metab. Pharmacokinet.* (in press)

##### 2. 学会発表

1. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 15-17, 2007 (Kobe, Japan)  
Pharmacogenomics of  $\beta$ -blocker Therapy in Chronic Heart Failure  
Azuma, J., Nonen, S., Okamoto, H., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A.
2. 第 27 回日本臨床薬理学会年会, 2006 年 11 月 29 日~12 月 1 日 (東京)  
Warfarin 維持投与量に対する CYP2C9 および VKORC1 遺伝子多型の影響~CYP2C9\*3/\*3 保有者の維持投与量に対する考察~  
福田剛史, 山本勇, 田邊智子, 大野雅子, 東郷克彦, 竹田晃, 藤尾慈, 東純一
3. 第 27 回日本臨床薬理学会年会, 2006 年 11 月 29 日~12 月 1 日 (東京)  
科学的根拠に基づいた禁煙指導に向けて~ニコチン性アセチルコリン受容体  $\alpha 4$  サブユニット (CHRNA4) 多型のニコチン依存性に及ぼす影響~  
植木理紗, 谷口智子, 丹下悦子, 久保田智子, 南畝晋平, 福田剛史, 船本全信, 三浦源太, 前田真貴子, 藤尾慈, 東純一
4. The American Heart Association Scientific Sessions 2006, November 12-15, 2006 (Chicago, Illinois, USA)  
Atrogin-1 Ubiquitin Ligase is Upregulated by Doxorubicin, Leading to Muscle Atrophy in Cardiac Myocytes  
Fujio, Y., Hoshino-Nariai, Y., Yamamoto, Y., Ito, T., Uozumi, Y., Mohri, T., Obana, M., Nariai, T., Kimura, Y., Maeda, M., Azuma, J.
5. The American Heart Association Scientific Sessions 2006, November 12-15, 2006 (Chicago, Illinois, USA)  
Disruption of *Taurine Transporter* Gene Results in Abnormal Cardiac Morphology Associated with Impairment of Mitochondrial Ultrastructure and Function in Mice  
Ito, T., Fujio, Y., Uozumi, Y., Takahashi, K., Azuma, J.
6. The American Heart Association Scientific Sessions 2006, November 12-15, 2006 (Chicago, Illinois, USA)  
Interleukin (IL)-11 Prevents Ischemia/Reperfusion Injury in Hearts as a Novel Cardioprotective Cytokine  
Maeda, M., Fujio, Y., Kimura, R., Arita, A., Ito, T., Yamamoto, Y., Mohri, T., Oshima, Y., Azuma, J.
7. The American Heart Association Scientific Sessions 2006, November 12-15, 2006 (Chicago, Illinois, USA)  
Adrenoceptor 1B (G549A) and Norepinephrine Transporter (T-182C) Polymorphisms are Associated with the Response to  $\beta$ -Blockers in the Patients with Dilated Cardiomyopathy  
Okamoto, H., Nonen, S., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A., Azuma, J.
8. The American Heart Association Scientific Sessions 2006, November 12-15, 2006 (Chicago, Illinois, USA)  
Cardiac Sca-1+ Cells were Differentiated into Endothelial Cells by Leukemia Inhibitory Factor, a Paracrine Cytokine  
Mohri, T., Fujio, Y., Maeda, M., Ito, T., Iwakura, T., Uozumi, Y., Yamamoto, Y., Azuma, J.
9. 3rd Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences - Translation of Basic Insights into Clinical Practice, July 31 - August 3, 2006 (Keystone, Colorado, USA)  
Impaired Mitochondrial Ultrastructure and Metabolic Function in Cardiac and Skeletal Muscle in Taurine-Deficient Mice  
Ito, T., Uozumi, Y., Fujio, Y., Takahashi, K., Azuma, J.
10. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)  
CYP2C9 および VKORC1 遺伝子多型と warfarin の投与量の関係  
福田剛史, 山本勇, 田邊智子, 大野雅子, 東郷克彦, 竹田晃, 藤尾慈, 東純一
11. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)  
浸透圧負荷の薬物代謝酵素チトクローム P 450 遺伝子発現に及ぼす影響 一培養肝細胞における検討一  
朝倉こう子, 伊藤崇志, 福田剛史, 東郷克彦, 藤尾慈, 東純一
12. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)  
心不全治療における  $\beta$  遮断薬反応性の個人差:  $\beta 1$  アドレナリン受容体、及び CYP2D6 遺伝子多型からの検討  
南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 濱口智幸, 松井裕, 早田望, 福田剛史, 吉川純一, 北畠顕, 東純一
13. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)

- 心不全発症における $\beta 1$ 及び $\alpha 2c$ アドレナリン受容体遺伝子多型の関与  
南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 濱口智幸, 松井裕, 吉川純一, 北島顕, 東純一
14. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)
15. 科学的根拠に基づいた禁煙支援に向けて~ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット (CHRNA4) 多型のニコチン依存性に及ぼす影響~  
植木理紗, 谷口智子, 丹下悦子, 久保田智子, 福田剛史, 船本全信, 前田真貴子, 藤尾慈, 東純一
16. 医療薬学フォーラム 2006/第 14 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2006 年 7 月 15 日~16 日 (大阪)  
心不全におけるアデニル酸シクラーゼタイプ 9 遺伝子多型の臨床的意義  
早田望, 南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 濱口智幸, 松井裕, 吉川純一, 北島顕, 東純一
17. The 15th World Congress of Pharmacology IUPHAR 2006, July 2-7, 2006 (Beijing, China)  
Degradation of transcription factor NFAT5 is induced by doxorubicin exposure in cultured cardiomyocytes  
Ito, T., Uozumi, Y., Maeda, M., Yamamoto, Y., Mohri, T., Fujio, Y., Azuma, J.
18. The 15th World Congress of Pharmacology IUPHAR 2006, July 2-7, 2006 (Beijing, China)  
Leukemia inhibitory factor induces endothelial differentiation in cardiac Sca-1+ stem cells  
Mohri, T., Fujio, Y., Maeda, M., Ito, T., Iwakura, T., Oshima, Y., Uozumi, Y., Yamamoto, Y., Azuma, J.
19. The 13th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2006), Jun27-30, 2006 (Changsha, China)  
Genetic polymorphism of Tryptophan hydroxylase 2 could influence antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder  
Fukuda, T., Yamashita, M., Kato, M., Wakeno, M., Okugawa, G., Takekita, Y., Hosoi, Y., Fujio, Y., Nobuhara, K., Kinoshita, T., Azuma, J.
20. The 13th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006 (PRACP2006), June 28-30, 2006 (Changsha, China)  
Adrenoceptor  $\alpha 1B$  and norepinephrine transporter polymorphisms are associated with the  $\beta$ -blocker response in the patients with dilated cardiomyopathy  
Nonen, S., Okamoto, H., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A., Azuma, J.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得・出願  
特願 2005-185355  
特願 2006-293062  
国際出願 PCT/JP2006/312519
  2. 実用新案登録  
該当なし

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 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
寺崎文生 伊藤隆英 北浦 泰	拘束型心筋症	松森 昭	新・目でみる循環器シリーズ15 心筋症	メジカルビュー社	東京	2007	170-184
伊藤隆英 寺崎文生	左房内血栓が存在する場合の治療方針	吉川 純 一 他	新・心臓病診療プラクティス9 弁膜症を解く	文光堂	東京	2007	282-285
北浦 泰 寺崎文生	拘束型心筋症	山口 徹 他	循環器疾患最新の治療 2006-2007	南江堂	東京	2006	180-182
葭山稔	心不全発症の分子メカニズム レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系と心臓リモデリング 心臓リモデリング治療へのあらたな展開		医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2006	1111-1116
室生卓 葭山稔	心エコー図による心筋 viability の評価		臨床放射線	金原出版	東京	2006	1053-1058
岡本洋 北島頭	V.うつ血性心不全	監修:高久史麿, 尾形悦郎 コンパクト版編集:和田攻, 橋本信也 編集:大藤正雄, 沖田極, 柏崎禎夫, 春日雅人, 木村健, 吉良枝郎, 黒川清, 西元寺克禮, 齋藤厚, 篠原幸人, 貫和敏博, 細田瑳一, 溝口秀昭, 矢崎義雄	新臨床内科学コンパクト版第3版	医学書院	東京	2006	150-154



岡本洋 北島顕	「うっ血性心不全」,		高久文麿, 尾 形悦郎:『新臨 床内科学』第8 版	医学書院	東京	2006	406-418
岡本洋	「心不全」		病気と薬の説 明ガイド 薬局増刊号	南山堂	東京	2006	13-26

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
Kuwamura H., Tominaga K., Shiota M., Ashida R., Nakao T., Sasaki E., Watanabe T., Fujiwara Y., Oshitani N., Higuchi K., Ishijo H., Arakawa T., Iwao H.	Growth inhibition of colon cancer cells by transfection of dominant-negative apoptosis signal-regulating kinase-1	Oncology Reports	17	781-786	2007
Tsusaki, H., Yonamine, H., Tamai, A., Shimamoto, M., Kuwano, K., Iwao, H., Nagata, R. Kito, G.	Left Ventricular Volume and Function in Cynomolgus Monkeys using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography	Journal of Medical Primatology.	36(1)	39-46	2007
Kim-Mitsuyama, S., Izumi, Y., Izumiya, Y., Namba, M., Yoshida, K., Wake, R., Yoshiyama, M. Iwao, H.	Dominant-negative c-Jun inhibits rat cardiac hypertrophy induced by angiotensin II and hypertension.	Gene Ther.	13	348-355	2006

Enomoto,S., Yoshiyama,M., Omura,T., Matsumoto,R., Kusuyama,T., Nishiya,D., Izumi,Y., Akioka,K., Iwao,H., Takeuchi,K. and Yoshikawa,J.	Microbubble destruction with ultrasound augmented neovascularisation by bone marrow cell transplantation in rat hind limb ischaemia.	Heart	92	515-520	2006
Murata,E., Hozumi,T., Matsumura,Y., Fujimoto,K., Sugioka,K., Takemoto,Y., Watanabe,H., Yamagishi,H., Yoshiyama,M., Iwao,H. and Yoshikawa,J.	Coronary flow velocity reserve measurement in three major coronary arteries using transthoracic doppler echocardiography.	Echocardiograph	23	279-286	2006
Matsuura,K., Kudoh,S., Yoshimura,N., Kimura,T., Mitsuoka S., Hirata,K., Yoshikawa,J. Iwao,H.	Smoking history and prior surgical resection predict sensitivity to gefitinib in advanced Non-Small-Cell lung cancer.	Osaka City Med. J	52	1-8	2006
田中利男、 岡岳彦、 岩尾洋	パスウェイ解析からネットワーク解析へ	日薬理誌	128	130-132	2006
塩田正之、 泉康雄、 中尾隆文、 岩尾洋	スタチンの preiotropic effects とその分子機序	日薬理誌	128	161-166	2006
岡本 洋	佐古田論文に対する Editorial Comment	心臓	38(8)	84	2006
岡本洋、秋野正敏、筒井裕之、今重之、上出利光	Osteopontin 発現のリモデリングと心機能における意義	循環器科	59(3)	304-305	2006

寺崎文生、下村裕章、塚田敏、大塚宏治、片嶋隆、大塚薫、浮村聡、北浦泰、今中恭子、吉田利通、廣江道昭、岡本洋	心サルコイドーシス心筋では matricellular proteins とI型ヘルパーT細胞関連サイトカインの発現が亢進する	循環器科	59(3)	298-299	2006
森本 紳一郎、植村 晃久、平光 伸也、中谷 敏、土田哲人、矢崎善一、和泉徹、松森昭、後藤鉦司、廣江道昭、寺崎文生、鈴木忠、岡本 洋、徳田衡、菱田仁	サルコイドーシスの心病変の診断の手引き(改定)	循環器科	59(3)	300	2006
岡本 洋	アドレナリン受容体 $\alpha$ 1B (G549A)とノルエピネフリントランスポーター(T-182C)の遺伝子多型は拡張型心筋症患者の $\beta$ 遮断薬治療への反応性と相關する,	AHA2006 第79回米国心臓病学会学術集会(報告集), PROUS SCIENCE (Barcelona)		9-11	2006
Yoh Takekuma, Toru Takenaka, Masami, Kiyokawa, Koujiro, Yamazaki, Hiroshi Okamoto, Akira Kitabatake, Hiroyuki Tsutsui, Mitsuru Sugawara	Contribution of Polymorphisms in UDP-Glucuronosyltransferase and CYP2D6 to the Individual Variation in Disposition of Carvedilol	J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspsCanada.org)	9(1)	101-112,	2006
Hiroshi Okamoto	Osteopontin and Cardiovascular System	Molecular and Cellular Biochemistry	Epub ahead of print		2006
Hiroshi Okamoto, Shinpei Nonen, Yasushi Fujio, Yasuhiko Takemoto, Minoru Yoshiyama, Tomoyuki Hamaguchi, Yutaka Matsui, Junichi Yoshikawa, Akira Kitabatake, Junichi Azuma.	Adrenoceptor Alpha 1B and norepinephrine transporter polymorphisms are associated with the beta-blocker response in patients with dilated cardiomyopathy.	Circulation	114(18)	II-443	2006

Fumio Terasaki, Hiroshi Okamoto, Michiaki Hiroe, Kyoko Imanaka-Yoshida, Katsuya Onishi, Akira Sato, Hiroaki Shimomura, Bin Tsukada, Toshimichi Yoshida, Yasushi Kitaura, Akira Kitabatake, and Study Group for Intractable Diseases by a Grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy.	Circ J.	71(3)	327-330	2007
Ehara S, Yoshiyama M.	Clinical implication of coronary calcification.	Clin Calcium.	17(3)	325-331	2007
Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M.	MR Measurement of Visceral Fat: Assessment of Metabolic Syndrome.	Magn Reson Med Sci.	5(4)	207-210	2006
Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Takagi Y, Matsumura Y, Yoshiyama M, Abraham TP, Yoshikawa J.	Beta-blocker therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS complex.	J Am Coll Cardiol.	49(7)	778-783	2006
Nishitani Y, Yoshiyama M, Hosaka K, Tagami J, Donnelly A, Carrilho M, Tay FR, Pashley DH.	Use of Hoy's solubility parameters to predict water sorption/solubility of experimental primers and adhesives.	Eur J Oral Sci	115(1)	81-86	2006
Wake R, Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yoshikawa J.	The effect of the gravitation of the moon on acute myocardial infarction	Am J Emerg Med.	25(2)	256-258	2006