

適用が可能であると考えられる。

B. 研究方法

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

[対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法をうけた20才以上の症例

[除外基準]

α グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

[方法]

エントリー時に α グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 α グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

[目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 α グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

[参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

[中央予定施設]

国立循環器病センター

[評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

[割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

[サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テーラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

α グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

[動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAYなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また α グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 α グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経て研究を開始した。各参加施設でも同様の手続き

を開始している。

(15) 医学研究及び医療行為の対象となる個人
の人権の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(16) 医学研究及び医療行為の対象となる個人
への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(17) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(18) 医学研究及び医療行為の対象となる個人
に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

(19) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地から

も、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常な勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692, 1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから

一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 α グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

特記なし

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では α GI群4例、対照群8例($p=0.25$)であり α GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

8. 実用新案登録
特記なし

9. その他
特記なし

D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。

2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 α GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

9. 論文発表

特記なし

10. 学会発表

特記なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

7. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

分担研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

分担研究者 金 智隆 国立循環器病センター 医師

研究要旨

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して α グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢
国立循環器病センター
院長

中谷 敏
国立循環器病センター
医長

山岸 正和
国立循環器病センター
医長
(現職 金沢大学医学系研究科 教授)

金 智隆
国立循環器病センター
医師

吉政 康直
国立循環器病センター
部長

A.研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への

適用が可能であると考えられる。

B. 研究方法

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

[対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法を受けた20才以上の症例

[除外基準]

α グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

[方法]

エントリー時に α グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 α グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

[目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 α グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

[参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

[中央予定施設]

国立循環器病センター

[評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

[割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

[サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

α グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

[動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAYなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また α グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 α グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経て研究を開始した。各参加施設でも同様の手続き

を開始している。

(20) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(21) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(22) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(23) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

(24) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地から

も、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常に勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから

一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 α グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では α GI群4例、対照群8例($p=0.25$)であり α GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。
 2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。
- 目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 α GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

11. 論文発表

1. Kim J., Nakatani S., (8人省略10番目) Kitakaze M.: Abnormal Glucose Tolerance Contributes to the Progression of Chronic Heart Failure in Patients with Dilated Cardiomyopathy ; Hypertens Res 2006;29:775-782
2. Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanazaki H, Komamura K, Asakura M, Asanuma

H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M.: Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies ; J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1378-84. Epub 2006 Sep 14.

3. Fujita M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Hirata A, Tsukamoto O, Minamino T, Hori M, Goto M, Node K, Kitakaze M.: Impaired glucose tolerance: A possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.; Int J Cardiol. 2006 Aug 23
4. Fujita M, Kim J (4人省略6番目), Miyatsuka T, Takashima S, Minamino T, Tomoike H, Kitakaze M. :Blockade of angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells.; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:e138-42.

12. 学会発表

特記なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

10. 特許取得

特記なし

11. 実用新案登録

特記なし

12. その他

特記なし

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

分担研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

分担研究者 吉政 康直 国立循環器病センター 部長

研究要旨

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して α グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢
国立循環器病センター
院長

中谷 敏
国立循環器病センター
医長

山岸 正和
国立循環器病センター
医長
(現職 金沢大学医学系研究科 教授)

金 智隆
国立循環器病センター
医師

吉政 康直
国立循環器病センター
部長

A.研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への

適用が可能であると考えられる。

B. 研究方法

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

[対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法をうけた20才以上の症例

[除外基準]

α グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

[方法]

エントリー時に α グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 α グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

[目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 α グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

[参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

[中央予定施設]

国立循環器病センター

[評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

[割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

[サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テーラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

α グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

[動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAYなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また α グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 α グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経て研究を開始した。各参加施設でも同様の手続き

を開始している。

(25) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(26) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(27) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(28) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

(29) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地から

も、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常な勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから

一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 α グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では α GI群4例、対照群8例($p=0.25$)であり α GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。

2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 α GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

13. 論文発表

1. Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, Harano Y. Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* . 76: 12-17.2007.
2. Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M,

Yamano S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y. Inflammatory Response to a cute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26:2083-2089. 2006.

3. Takano M, Hamada T, Hayashi T, Yonemitsu S, Miyamoto L, Toyoda T, Tanaka S, Masuzaki H, Ebihara K, Ogawa Y, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Otaka A, Fushiki T, Nakao K. $\alpha 2$ isoform-specific activation of 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribose at a physiological level activates glucose transport and increases glucose transporter 4 in mouse skeletal muscle. *Metabolism*. 55:300-308. 2006.
4. Makino H, Miyamoto Y, Sawai K, Mori K, Mukoyama M, Nakao K, Yoshimasa Y, Suga S: Altered gene expression related to glomerulogenesis and podocyte structure in early diabetic nephropathy of db/db mice and its restoration by pioglitazone. *Diabetes* 55:2747-2756. 2006.
5. Makino H, Mukoyama M, Mori K, Suganami T, Kasahara M, Yahata K, Nagae T, Yokoi H, Sawai K, Ogawa Y, Suga S, Yoshimasa Y, Sugawara A, Tanaka I, Nakao K: Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents the progression of diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia* 49: 2514-2524. 2006.

14. 学会発表

特記なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

13. 特許取得

特記なし

14. 実用新案登録

特記なし

15. その他

特記なし

研究成果の刊行に関する一覧表

(主任及び分担研究者の業績一覧)

課題名 : 食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	頁	出版年
Hirata A, <u>Tomoike H</u> (13人省略15番目), Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts.	Cardiovasc Drugs Ther	19 (1)	33-40	2005
Liao Y, <u>Tomoike H</u> (6人省略8番目), Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation.	Biochem Biophys Res Commun	327 (4)	1083-7	2005
Liao Y, <u>Tomoike H</u> (6人省略8番目), Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice.	Cardiovasc Res	65 (4)	879-88	2005
Li Y, <u>Kitakaze M</u> (13人省略 last author).	Ablation of MEK kinase 1 suppresses intimal hyperplasia by impairing smooth muscle cell migration and urokinase plasminogen activator expression in a mouse blood-flow cessation model.	Circulation	111 (13)	1672-8	2005
Fujita M, <u>Kitakaze M</u> (12人省略 last author).	Aldosterone nongenomically worsens ischemia via protein kinase C-dependent pathways in hypoperfused canine hearts.	Hypertension	46 (1)	113-7	2005
Liao Y, <u>Kitakaze M</u> (8人省略 last author).	Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to	Cardiovasc Res	67 (4)	705-13	2005

	impaired regulation of AMPK and glucose metabolism.				
Asanuma H, <u>Kim J</u> (3人省略5番目), <u>Tomoike H</u> (6人省略12番目), <u>Kitakaze M</u> .	A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts.	J Mol Cell Cardiol	39 (4)	605-14	2005
Tsukamoto O, Asanuma H, <u>Kim J</u> , <u>Tomoike H</u> (7人省略11番目), <u>Kitakaze M</u> .	A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart.	Biochem Biophys Res Commun	338 (3)	1460-6	2005
Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, <u>Kim J</u> , <u>Kitakaze M</u> , (10人省略 last author).	Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy.	Heart.	(in press).		
Tsukamoto O, <u>Kitakaze M</u> (14人省略 last author).	Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice.	Biochem Biophys Res Commun	340 (4)	1125-33	2006
Terashita K, <u>Tomoike H</u> (4人省略 last author).	Increased endothelin-1 levels of BAL fluid in patients with pulmonary sarcoidosis.	Respirology	11 (2)	145-51	2006
Kajimoto K, Shioji K, Tago N, <u>Tomoike H</u> , (以下3人省略).	Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients.	Circ J	69 (10)	1192-5	2005
後藤葉一、 <u>友池仁暢</u>	3.虚血性心筋症の疫学 Ischemic Heart Disease(IHD)	Frontier	6 (6)	29-35	2005
Kosuge M, <u>Yamagishi M</u> (9人省略11番目、以下6人省略 last	on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators.	Circ J	70 (3)	217-21	2006

author).					
Maruo T, Nakatani S, Kanzaki H, Kakuchi H, Yamagishi M, Kitakaze M, Ohe T, Miyatake K.	Circadian variation of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy.	Am J Cardiol	97 (5)	699-702	2006
Lazarevic AM, Nakatani S, Yamagishi M(6人省略9番目), Miyatake K.	Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome.	Int J Cardiol	106 (2)	177-82	2006
Yamagishi M, Tomoike H(7人省略9番目、以下1人省略).	Sustained upregulation of inflammatory chemokine and its receptor in aneurysmal and occlusive atherosclerotic disease: results from tissue analysis with cDNA macroarray and real-time reverse transcriptional polymerase chain reaction methods.	Circ J	69 (12)	1490-5	2005
Ishihara M, Yamagishi M(8人省略10番目、以下6人省略).	Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era.	Am Heart J	150 (4)	814-20	2005
Saito S, Yamagishi M(5人省略7番目), Yagihara T, Kitamura S.	Successful excision of a cystic tumor of the atrioventricular nodal region.	Circ J	69 (10)	1293-4	2005
Higo S, Uematsu M, Yamagishi M(以下6	S.Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit	Circ J	69 (10)	1180-5	2005

人省略).	coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection.				
Nagaya N, <u>Yama-gishi M</u> (8人省略 10番目), Tokudome T, Mori H, MiyatakeK, Kitamura S.	Related f mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy.	Circulation	112 (8)	1128-35	2005
Kojima S, <u>Yamagishi M</u> (4人省略 6番目、以下9人省略).	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study).	Am J Cardiol	96 (4)	489-95	2005
Higashikata T, <u>Yamagishi M</u> , <u>Tomoike H</u> (7人省略 10番目), Sakamoto A.	Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method.	Atherosclerosis	185 (1)	165-72	2006
Kosuge M, <u>Yamagishi M</u> (9人省略 11番目), Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H.	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Beneficial effect of preinfarction angina on in-hospital outcome is preserved in elderly patients undergoing coronary intervention for anterior acute myocardial infarction.	Circ J	69 (6)	630-5	2005
Kosuge M, <u>Yamagishi M</u> (10人省略 12番目), Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H.	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction.	Circ J	69 (4)	375-9	2005
Ogata T, Yasaka M,	Atherosclerosis found on carotid	J Ultrasound	24	469-74	2005

Yamagishi M(以下 3 人省略).	ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography	Med	(4)		
Abe K, Yoshimasa Y(7 人省略 9 番目), Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H.	Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin:a relation with -786T>C polymorphism.	Pharmacogenet Genomics	15	329-336	2005
Okazawa K, Yoshimasa Y(以下 8 人省略).	The haplotypes of the IRS-2 gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes.	Diabetes Res. Clin. Pract.	68	39-48	2005
Kouyama R, Yoshimasa Y(7 人省略 9 番目), Fukamizu A, Horiuchi M, Hirata Y, Ogawa Y.	Attenuation of diet-Induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor.	Endocrinology.	146 (8)	3481-3489	2005
Horio T, Yoshimasa Y(9 人省略 11 番目), Kawano Y.	Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension.	Am J Hypertens.	18	949-957	2005
Saeki M(6 人省略 8 番目), Kitakaze M. (以下 7 人省略)	Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A9.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics	18 (2)	146-149	2004
Koyano S(7 人省略 9 番目) Kitakaze M.(以下 5 人省略)	Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X receptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the CYP3A4 promoter/enhancer region.	Drug Metab Dispos	32 (1)	149-154	2004

Murayama N (6人省略 8番目), <u>Kitakaze M</u> , (以下12人省略)	Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: Catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes.	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	308 (1)	300-306	2004
Ogita H(8人省略 10番目),Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Raloxifene prevents cardiac hypertrophy and dysfunction in pressure-overloaded mice.	Hypertension	43 (2)	237-242	2004
Fukushima-Uesaka H(10人省略 12番目), <u>Kitakaze M</u> , (以下19人省略)	Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in Japanese population.	Human Mutation (Online)	23 (1)	100	2004
Asakura M (4人省略 6番目), <u>Kitakaze M</u> ,J-WIND investigators.	Rationale and design of large-scale trial using ANP as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial Infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP).	Circ J	68 (2)	95-100	2004
Minamino T(4人省略 6番目), <u>Kitakaze M</u> ,J-WIND investigators.	Rationale and design of large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial Infarction for the reduction of Necrotic Damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP)	Circ J	68 (2)	101-106	2004
Asano Y(17人省略 19番目), <u>Kitakaze M</u> ,Hori M.	Lamr1 functional retroposon causes right ventricular dysplasia in mice.	Nature Genetics	36 (2)	123-130	2004

Sai K(11人省略13番目), <u>Kitakaze M</u> , (以下7人省略)	UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer.	Clinical Pharmacology and Therapeutics	75 (6)	501-515	2004
Asanuma H(8人省略10番目),Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts.	J Cardiovasc Pharmacol	43 (4)	574-579	2004
Kato Y, Kijima Y, <u>Kitakaze M</u> (以下7人省略)	Roles of systemic nitric oxide metabolites for human coronary circulation.	Cardiovasc Drugs Ther.	18 (3)	189-195	2004
Asanuma H(15人省略17番目),Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	The b-adrenoceptor blocker, carvedilol provides cardioprotection via adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts.	Circulation	109	2773-2779	2004
Sanada S(13人省略15番目),Hori M, <u>Kitakaze M</u> .	Protein Kinase A as another mediator of ischemic preconditioning independent of protein kinase C.	Circulation	110	51-57	2004
Komamura K(7人省略9番目), <u>Kitakaze M</u> ,Miyatake K.	The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy.	J Hum Genet.	49	129-133	2004
Ogita H(7人省略9番目), <u>Kitakaze M</u> .	Raloxifene Improves Coronary Perfusion, Cardiac Contractility, and Myocardial Metabolism in the Ischemic Heart: Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway.	Journal of Cardiovascular Pharmacology	43 (6)	821-829	2004

Okada K(13 人省略 15 番 目),Hori M, <u>Kitakaze M.</u>	Prolonged ER stress in hypertrophic and failing heart following aortic constriction: Possible contribution of ER Stress to cardiac myocyte apoptosis.	Circulation	110 (6)	705-712	2004
Yasumura Y(5 人省略 7 番 目), <u>Kitakaze M</u> (以下 20 人省略)	Rationale for the Use of Combination Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Therapy in Heart Failure.	Circ J	68 (4)	361-366	2004
Sanada S(13 人省略 15 番 目),Hori M, <u>Kitakaze M.</u>	Optimal windows of statins on immediate infarct-limitation: 5'-Nucleotidase as another downstream of phosphatidylinositol-3 kinase.	Circulation	110 (15)	2143-21 49	2004
Fukushima-Uesaka H(5 人省略 7 番 目), <u>Kitakaze M.</u> (以下 2 人省略)	Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter (OCT2).	Drug Metabolism and Pharmacokinetics (SNP Communication)	19 (3)	SNP8(23 9)-SNP1 3(244)	2004
Liao Y(11 人省略 13 番 目),Hori M, <u>Kitakaze M.</u>	A vasodilatory β -blocker, celiprolol, inhibits pressure overload-induced cardiac hypertrophy and prevents the transition to heart failure via NO-dependent mechanisms in mice.	Circulation	110 (6)	692-699	2004
Saeki M(8 人省略 10 番 目), <u>Kitakaze M.</u> , Saijo N.	Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotype Frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese Population.	Drug Metab Dispos		1048-10 54	2004

Itoda M(7人省略9番目), <u>Kitakaze M.</u> (以下3人省略).	Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1).	Drug Metabolism and Pharmacokinetics (SNP Communication)	19(4)	SNP14(308)-SNP18(312)	2004
Yoshioka J(3人省略5番目), <u>Kitakaza M.</u> (以下2人省略).	Oestrogen increases myocardial blood flow in men: assessment by ¹³ N-ammonia positron emission tomography.	Nucl Med Commun.	25(6)	557-562	2004
Soyama A(7人省略9番目), <u>Kitakaze M.</u> (以下3人省略)	Novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in CYP2D6.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics (SNP Communication)	19(4)	SNP14(313)-SNP18(319)	2004
Fukushima-Uesaka H(9人省略11番目), <u>Kitakaze M.</u> (以下9人省略)	Genetic variation of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics (SNP Communication)	19(4)	SNP26(320)-SNP32(326)	2004
Komamura K(9人省略11番目), <u>Kitakaza M.</u> (以下2人省略)	Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene Into Skeletal Muscle.	Hypertension	44(3)	365-371	2004
Shintani Y(14人省略16番目), <u>Hori M.</u> , <u>Kitakaze M.</u>	Opening of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts.	J Mol Cell Cardiol	37(6)	1213-1218	2004