

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業

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

平成 17 年度～平成 19 年度 総合研究報告書

平成 20 (2008) 年 4 月

主任研究者 河野雄平
(国立循環器病センター)

目 次

I. 総合研究報告

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

国立循環器病センター 内科高血圧腎臓部門 部長 河野 雄平・・・1

資 料 : 7

1. 研究協力施設リスト
2. 登録票、調査票（1）（2）、中止・脱落報告票
3. 学会発表
4. ポスター
5. 患者説明書・同意書（国立循環器病センター）
6. 会議式次第

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 47

III. 研究成果の刊行物・別刷 49

I. 総合研究報告書

厚生科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
総合研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門 部長

研究要旨:本研究の最も核となる研究主旨は降圧薬の降圧効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療を実現することである。このための基礎情報を得るために、本研究の柱となる研究として降圧薬感受性遺伝子同定を目的とした前向き多施設臨床試験（GEANE 研究:UMIN-CRT-C000000119）を平成17年より開始した。多数の症例に3種類の降圧薬（サイアザイド系利尿薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬）投与をクロスオーバーで行い、得られた血圧や副作用などの情報と遺伝子多型をゲノム網羅的ならびに候補遺伝子法にて調べ、主要3種の降圧薬の降圧効果、副作用に関わる一塩基多型(SNP)を明らかにすることを目指した。GEANE 研究では、目標症例数の150例を超える症例が登録され、臨床試験と遺伝子解析を終了した。また、高血圧個別化診療に必要なと考えられる高血圧の原因に関与する遺伝子や病態修飾遺伝子についての検討、さらにはGEANE 研究で使用される薬剤に関する臨床的研究などを合わせて行い、高血圧個別化診療実現のための基礎情報を集めた。

分担研究者名

友池仁暢 国立循環器病センター
病院長

神出 計 国立循環器病センター
医員

佐瀬一洋 順天堂大学 教授

宮田敏行 国立循環器病センター
研究所 部長

花田裕典 国立循環器病センター
研究所 室員

嘉田晃子 国立循環器病センター
室員

荻原俊男 大阪大学大学院 教授

相馬正義 日本大学医学部 教授

笹栗俊之 九州大学大学院 教授

土橋卓也 国立病院機構九州医療センター
医長

森本茂人 金沢医科大学医学部 教授

檜垣實男 愛媛大学医学部 教授

三木哲郎 愛媛大学医学部 教授

A. 研究目的

高血圧とくにその大部分を占める本態性高血圧の成因や病態に、種々の遺伝子が関与することが明らかにされつつある。遺伝的要因はまた、高血圧の非薬物および薬物治療においても影響していると考えられる。薬物治療が高血圧患者の予後を改善するこ

とは証明されているが、降圧薬の効果や副作用には個人差が大きく、それぞれの症例に適した個別治療(テーラーメイド治療)の確立は重要な課題であると考えられる。

高血圧の原因や臓器障害の進行、その治療薬である降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子の多型を同定し、これを迅速に調べるシステムを臨床の現場に導入することにより、遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療を実現することが本研究の最終目標である。その核となる研究として我々は高血圧個別化診療を実現する上で最も重要と考えられる降圧薬の効果・副作用に関与する遺伝子多型を同定するために前向きに3種の降圧薬(サイアザイド系利尿薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬)をクロスオーバー法で服用させてその降圧効果を調べ、遺伝子多型を多数検討する世界でも類を見ない多施設共同研究(Gene Evaluation of ANtihypertensive drugs Effect:GEANE)を施行し、特に全遺伝子網羅的解析(DNA マイクロアレイ)ならびに降圧薬関連遺伝子(CYP, トランスポーターなど)を候補遺伝子法にて解析することにより臨床的に大変重要なこれら3種の降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型の同定を進めることである。さらには高血圧個別化診療に必要となる高血圧の原因に関与する遺伝子や病態修飾遺伝子についての検討、さらにはGEANE研究で使用される薬剤に関する臨床的研究などを合わせて行い、高血圧個別化診療実現のための基礎情報を集めることを目的とした。

B. 研究方法

GEANE 研究:対象は国立循環器病センター高血圧腎臓内科ならびに共同研究施設に受

診中の本態性高血圧患者のうち血圧が収縮期血圧 140mmHg 以上 180mmHg 未満、拡張期血圧 90mmHg 以上 110mmHg 未満の軽症から中等症までの症例を対象とする。エントリー時に降圧薬の効果ならびに副作用に関する遺伝子多型の同定を目的とした研究であることを説明し、インフォームド・コンセント取得後1-2カ月は観察期とし、この間に血圧測定、遺伝子ならびに副作用評価のための血清カリウムや血糖、脂質、尿酸などを含む採血を施行する。その後、無作為交叉法により、サイアザイド系利尿薬(インダパミド 1-2mg)、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(バルサルタン 40-80mg)、カルシウム拮抗薬(アムロジピン 2.5-5mg)を用いての単剤治療を各3カ月行う。各薬剤は、はじめの1カ月間は少量を、次の2カ月間は通常用量を内服させる。各治療期の終了時に生化学検査採血を施行し、血圧測定は外来と家庭の両方を用い、増量後の2カ月の平均値で評価する。観察期を含め計10-11カ月で試験を終了する。それぞれ患者登録後、プロトコルに従い投薬・フォローアップを行い経過観察終了後、指定の調査票を事務局に提出する。また遺伝子検体はDNA採血後、全血もしくは抽出したDNAを国立循環器病センターへ送付する。遺伝子解析はDNA マイクロアレイ法による全染色体領域にわたる50万 SNP ならびに3種降圧薬の薬理作用に関わりの深いと考えられるレニン・アンジオテンシン関連遺伝子や水・電解質代謝関連遺伝子などや薬物代謝酵素(CYP)やトランスポーター関連遺伝子を含む、120の候補遺伝子多型である。候補遺伝子の多型の決定はTaqMan PCR法を用いる。解析は匿名化された遺伝情報ならびに臨床情報を合わせて、国立循環器病センターな

らびに各共同研究施設、さらにゲノム統計の専門にしている統計数理研究所で分担して行う。症例登録は平成 18 年度末(平成 20 年 3 月 31 日)までを登録期限として目標症例数は 150 例とした。(資料参照)

高血圧関連遺伝子解析研究：国立循環器病センターならびに各分担研究施設で、主に断面研究の CASE-CONTROL の関連研究を行った。

(倫理面への配慮)

GEANE 研究は国立循環器病センターの倫理委員会で審議を受け平成 17 年 8 月日承認されている。また研究分担施設ならびに研究協力施設も各施設の倫理審査委員会ならびに倫理委員会を有さない施設においては国立循環器病センター倫理委員会での承認を受けて試験を開始した。遺伝子採血後に検体はすべて匿名化し、連結可能匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行う。共同研究施設の検体もすべて匿名化後に国立循環器病センターに集め、遺伝子解析を行った。また降圧薬投与中には患者の体調に配慮し、副作用を疑う臨床的兆候を認めた場合は試験を中止する。その他の高血圧遺伝子解析研究もすべて各施設の倫理委員会の承認の上、十分なインフォームド・コンセントが取られ施行されている。

C. 研究結果

GEANE 研究：研究参加施設は合計 24 施設で行われた。平成 19 年 3 月 31 日までに全体で目標症例数を超える 154 名の症例がエントリーされた。うち 19 例は中止・脱落例を含んでいる。そのほとんどが患者の転居や同意の撤回などによるものであったが、1 例のみインダパミド内服により動悸などの症状を訴え試験が中止になった例があった。

薬剤の中止により症状は軽快した。その他の登録例の経過は特に臨床的に問題なく順調に経過した。146 例の DNA 提供があり、遺伝子解析は DNA マイクロアレイ法 (Affymetrix 社製) を用いた 50 万 SNP のゲノム網羅的解析を中心に行い、97%以上のコールレートを維持できるプロトコルを確立し、全症例でタイピングを終了した。(資料参照) また TaqMan 法で行った 120 の候補遺伝子多型による解析も全例で終了した。平成 20 年 3 月に最終登録患者の観察が終了し、臨床データベースも完成した。現在は遺伝子情報データベースと臨床情報データベースを連結し、ゲノム情報解析の統計家も交え得最終の解析を施行している。

高血圧関連遺伝子解析研究：後ろ向き研究の結果として降圧薬の降圧効果関連遺伝子多型としてはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬におけるカルシウムチャンネル遺伝子多型 *CACNA1C* 527974G>A ならびに *CACNA1D* rs312481G>A を同定した。これらは併せ持つと相加効果が得られることも明らかとなった。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬では *RGS2* 1891-1892delTC が関与することも示した。さらに CYP2C9 がその薬物動態に関与するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンでは CYP2C9*30 (Ala477Thr) の Thr477 を有する高血圧患者ではロサルタンが効かない可能性を報告した。

本研究プロジェクトで明らかになった主な高血圧原因関連遺伝子多型を有する遺伝子名を列挙する。これらはすべて断面研究の CASE-CONTROL の関連研究によって得られた成果である。

RGS2, HPCAL1, GREB1, CAST, CTLA4, F5, GC, GHR, LIPC, PLA2G7, SLC4A1, SLC18A1, TRH,

VWF, ACADSB, COMT, PTK2B, ECE1

D. 考察

GEANE 研究は、降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型を同定するための世界的にみても類をみないクロスオーバー法を用いた初めての前向き多施設共同研究である。本研究において用いられる降圧薬は、いずれも高血圧治療ガイドラインにおいて推奨されている主要降圧薬であるが、それらの薬効や副作用にはかなりの個人差が認められている。しかも本研究ではゲノム網羅的に 50 万 SNPs を調べる方法を施行しており、それぞれの降圧薬に特異的な感受性遺伝子や副作用関連遺伝子多型が同定されることが期待される。これら 3 種の主要降圧薬の患者個人での降圧効果ならびに薬剤投与後の副作用に関する臨床データベースとゲノム網羅的な遺伝子情報データベースが完成したことは今後の降圧薬の Pharmacogenomics の発展に大いに寄与する可能性がある。また、GEANE 研究によって関連性を有した多型を簡便にかつ迅速にタイピングできる遺伝子多型診断キットを独自に開発し、さらにこの検査システムを用いて降圧薬の選択を行い、従来からのガイドラインに従って降圧薬を選択した場合と比較する前向き臨床試験 (GEANE2 研究) を施行することを計画している。GEANE 研究ならびに高血圧関連遺伝子研究を含む本研究プロジェクトの成果は、遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与するものと考えられる。

E. 結論

降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験 (GEANE 研究) を施行した。

本研究の成果が遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

- 1) Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T.

Protein tyrosine kinase 2 β as a candidate gene for hypertension.

Pharmacogenetics and Genomics

17:931-939, 2007.

- 2) 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 28:79-85, 2005.

- 3) 神出 計, 河野雄平: オーダーメイド医療 (SNP を含む) 高血圧ナビゲーター 第 2 版 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一 編 メディカルレビュー社 2007;74-75.

2. 学会発表 (抜粋)

- 1) Kawano Y: Bio-molecular and genetic markers for vascular disease. 4th Korean Vascular Research Symposium (Special lecture), 2008年3月, Seoul, Korea

- 2) Kamide K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y: Pharmacogenomic approaches targeted on the tailor-made medicine for hypertension. 第72回日本循環器学

会総会プレナリーセッション, 2008年3
月, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

資 料

(資料 1)

研究協力施設一覧表

研究協力施設一覧表

	研究協力施設名	協力者氏名
1	札幌医科大学第2内科	島本和明、宮崎義則
2	獨協医科大学循環器内科	石光俊彦
3	国立病院機構静岡医療センター内科	小嶋俊一
4	京都工場保険会診療所	武田和夫
5	川崎医科大学腎臓内科	富田奈留也、駒井則夫
6	済生会呉病院内科	松浦秀夫
7	宮崎大学医学部第1内科	加藤文司
8	国立病院機構長崎神経医療センター内科	品川達夫、吉田和朗
9	北九州市立若松病院内科	阿部 功
10	国立病院機構福岡東医療センター内科	上野道雄、片淵律子
11	香川大学医学部第2内科	細見直永
12	東京大学医学部腎臓内分泌内科	下澤達雄
13	医療法人 文杏堂 杉病院 内科	杉 東明
14	和光堂 一本松病院 内科	林田 隆晴
15	東宝塚さとう病院	佐藤尚司 滝内 伸
16	勝谷医院	勝谷積治
17	統計数理研究所	藤田利治、江口真透
18	日赤長崎原爆病院	品川達夫

(資料 2)

登録票・調査票 (1) (2)・中止脱落報告票

GEANE 研究：登録票

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

FAX: 06-6872-6371

送付日： 年 月 日

施設名： FAX:

担当医氏名：

施設内認識番号： 年齢： 歳 男 ・ 女

同意取得日： 年 月 日

投薬開始予定日： 年 月 日

選択・除外基準

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

GEANE 研究:調査票(1)

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

◆対象者情報

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

◆高血圧家族歴

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

◆終了後薬剤

アムロジピン バルサルタン インダパミド その他() 併用薬()

GEANE 研究:調査票(2)

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

○印は必須項目

※PRA、PAC はバルサルタン、インダバミド投与後は測定

(資料 3)

学会発表

第 28 回 日本高血圧学会総会

平成 17 年 9 月 15 日 (木) ～ 17 日 (土)

旭川市民文化会館 旭川グランドホテル

降圧薬感受性遺伝子同定のための多施設前向き臨床試験
(GEANE研究) — 施行目的と研究デザイン —

¹神出 計、²宮田敏行、²花田裕典、³荻原俊男、⁴森本茂人、
⁵土橋卓也、⁶相馬正義、⁷笹栗俊之、⁸桧垣実男、⁹三木哲郎、
¹佐瀬一洋、¹友池仁暢、¹河野雄平

¹国立循環器病センター内科、²同研究所、³大阪大学老年・腎臓内科、
⁴金沢医科大学高齢医学、⁵国立病院機構九州医療センター高血圧内科、
⁶日本大学腎臓内分泌内科、⁷九州大学臨床薬理、⁸愛媛大学第2内科、
⁹愛媛大学老年医学、GEANE 研究グループ



1 神出 計、2 宮田敏行、3 花田裕典、4 坂原俊男、5 森本茂人、
6 土橋卓也、7 相馬正義、8 笹栗俊之、9 松沼実男、10 三木晋郎、
11 佐藤一洋、12 友池仁博、13 河野雄平

1 国立循環器病センター内科、2 同研究所、3 大阪大学老年・腎臓内科、
4 金沢医科大学高齢医学、5 国立病院機構九州医療センター高血圧内科、
6 日本大学腎臓内分泌内科、7 九州大学臨床薬理、8 愛媛大学第2内科、
9 愛媛大学老年医学、GEANE研究グループ

背景 1

遺伝子多型を調べることにより、降圧薬の効果や副作用を予測可能とすることは、遺伝子情報を基にした高血圧個別化診療を実現するためには、最も現実的で、必要とされている方法である。しかしながらこれまで国際的にも明確な関与を示す降圧薬関連遺伝子多型の報告は数少なく、特に我が国からは少人数の報告が散見されるのみであり、現在のところ遺伝子多型を用いて降圧薬を選択する方法は臨床応用されていない。

背景 2

関連性の強い薬剤応答性・感受性遺伝子多型を同定するには、多数例の無治療高血圧患者に、前向きに降圧薬を投与し、正確に降圧の程度を把握し、数多くの薬物代謝酵素や薬理作用機序関連の遺伝子多型との相関を検討する必要がある。

これまでの降圧薬関連遺伝子研究の欠点

- 後ろ向き研究が多かった。
- 1施設での検討がほとんどのため十分な対象患者が集まらなかった。
- 調べられた遺伝子多型もレニン・アンジオテンシン系や交感神経系などに限局され1研究で1から5多型程度と少なかった。

目的

遺伝子多型に基づく高血圧個別化診療を実現するために、降圧薬の降圧効果に強く関連する遺伝子多型を同定し、個別化医療のための遺伝子診断システムに用いる基礎情報とする。

研究体制

国立循環器病センター 高血圧腎臓内科・研究所

研究事務局：患者割付、データ収集

研究所：遺伝子解析

共同研究機関：18施設

大阪大学老年・腎臓内科	札幌医大第2内科
日本大学腎臓内分泌内科	獨協医大循環器内科
九州大学臨床薬理学	国立病院機構静岡医療センター
金沢医科大学高齢医学	京都工場保健会診療所
愛媛大学老年医学	川崎医大腎臓内科
愛媛大学第2内科	済生会具病院
国立病院機構九州医療センター	宮崎大第1内科
国立病院機構長崎神経医療センター	一本松病院
北九州市立若松病院	杉病院