

- 日本臨床 心不全上 278-284、2007
5. 岡本 洋、北島 顕、筒井 裕之、J-CHF Investigators
J-CHF (カルベジロール概要) 日本臨床 心不全上 537-542、2007
 6. 岡本 洋 医学・医療の個人史的考察 21世紀の臨床心臓病学を担う若き医師へのメッセージ 78-79、2007年 8月 メディカルレビュー社
鄭 忠和 編
 7. 岡本 洋 β 遮断薬は全ての心不全 (NYHAI~IVまで) に必要か? EBM循環器疾患の治療 2006-2007
 8. 岡本 洋 心疾患における浮腫 診断と治療 95(5):31-36 2007
 9. 岡本 洋 日本人初のARBのエビデンス 35 日経メディカル 2007 6月号
 10. 岡本 洋 拡張型心筋症の生命予後 治療学「suggestion」2008 <著書>
1. 北島 顕、岡本 洋 V. うっ血性心不全：新臨床内科学 コンパクト版 第3版 150頁-154頁 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，細田瑛一，溝口秀昭，矢崎義雄 医学書院、東京、2007
 2. 北島 顕、岡本 洋 「うっ血性心不全」、406頁-418頁 (高久史麿，尾形 悦郎：『新臨床内科学』第8版 (株) 医学書院、東京)、2007
 3. 岡本 洋 「3. 心不全」 日本臨床薬理学会認定CRCのための研修ガイドライン準拠 CRCテキストブック 第二版：臨床薬理学 第2版 294-299 中野重行，安原 一，中野眞汎，小林真一 編 医学書院 東京
2. 学会発表・研究会発表 <国内学会>
1. Xu ZJ, Okamoto H, Akino M, Tsutsui H: The Effect of Pravastatin on ROCK1 in

- Angiotensin II-Induced Cardiac Fibrosis. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2007.3.17 Kobe <Plenary Session>
2. Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A: Pharmacogenomics of β -blocker Therapy in Chronic Heart Failure. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2007.3.17 Kobe 教育セミナー
 3. 岡本 洋 呼吸困難を主訴とし、繰り返す心不全のため心移植を施行した症例 第243回日本内科学会北海道地方会 2007.6.2 札幌
 4. 東 純一、岡本洋、北島顕 慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験(J-CHF) 第28回日本臨床薬理学会 シンポジウム 5 2007. 11. 28 栃木
 5. 南畝 晋平、岡本 洋、藤尾 慈、竹本恭彦、濱口 智幸、吉川 純一、北島 顕、東 純一 α_2C アドレナリン受容体 De1322-325、ノルエピネフリン トランスポーター T182C 遺伝子多型と心不全治療における β 遮断薬反応性個人差との関連 第28回日本臨床薬理学会 2007. 11. 28 栃木県総合文化センター
 6. Zhujie Xu, Hiroshi Okamoto, Masatoshi Akino, Hisao Onozuka, Hiroyuki Tsutsui Pravastatin attenuates left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy ISHR June 21, 2007 Ferrara, Italy

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・出願 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

動物モデルの心機能の超音波学的および生物学的解析と
ヒト臨床データに基づく心不全関連遺伝子の抽出

分担研究者 葭山 稔 / 竹本恭彦
大阪市立大学大学院 教授 / 講師 医学研究科

研究要旨：社会の高齢化に伴う心血管系疾患およびその終末像である慢性心不全の増加は医学的にも社会的にも大きな問題ではあるが、かつて心不全に対し禁忌とされていた β 遮断薬が、大規模臨床試験の結果から心不全に対し有用であることが明らかとなり、心不全治療の第一選択薬となっている。しかしながら、 β 遮断薬療法の有効性に個体差があり、無効症例においては大きな不利益が生じるがあることが大きな問題である。そこで、個々の患者に安全にまた効率的に β 遮断薬を導入するための薬効予測パラメーターとなりうる遺伝子情報を検索することを、本研究の目的とした。本19年度中に行いえた検討の結果、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin alpha G-380Tにおいて、その多型が β 遮断薬に対する反応性と有意な相関があるとの結果を得た。複数の集団において、この知見の最終的な妥当性を検討する必要がある。

A. 研究目的

社会の高齢化に伴う心血管系疾患およびその終末像である慢性心不全の増加は、医学的にも社会的にも大きな問題である。近年、両心ペースメーキング法等の侵襲的な治療方法の進歩、さらには細胞治療の可能性が現実味を帯びつつある現況ではあるが、依然として日常の臨床現場における心不全治療の中心は薬物治療である。近年、神経体液因子、中でもカテコラミンが悪循環の増悪因子として患者の予後に関与していることが明らかになり、その受容体であるアドレナリン β 受容体に対する遮断薬が心不全の進行を抑制することが明らかとなり、 β 遮断薬療法は心不全に対する最も重要であり、かつ第一選択薬となっている。

従来は、 β 遮断薬は、交感神経系の抑制の結果として陰性変力作用を示し、心筋収縮力を低下させるため、心筋収縮力が低下した心不全患者への投与は、患者の予後が悪化すると考えられてきた。しかしながら、近年の大規模臨床試験により、 β 遮断薬が心不全患者の生命予後を改善し、心筋の収縮力も改善することが明らかになった。

このように臨床上の有用性が明らかに示されている β 遮断薬療法ではあるが、 β 遮断薬投与をうけた心不全患者の約30%において無効例が存在することが最大の問題点である。 β 遮断薬の有効性の確認は少なくとも6ヶ月程度の期間を要するため、 β 遮断薬無効例においてはその期間心不全悪化の可能性にさらされながら治療が継続されているのが現状である。しかしながら、 β 遮断薬治療の有効性の有無を投与開始前に予測することができれば、こうした現状を改善し、より有効により安全に β 遮断薬療法を行えることになる。

そこで、 β 遮断薬療法に対する有効性の有無を予測する遺伝子多型を検索し、その判定機器を作製することを本研究全体の目的とする。この目的を達成するために、 β 遮断薬治療への反応性の臨床評価と遺伝子多型との関連に関する解析を、平成19年度分担研究達成目標とした。

B. 研究方法

慢性心不全患者を心臓超音波検査から、 β 遮断薬投与により心機能が改善する群

(responder)と改善しない群(non-responder)に分類し、遺伝子多型とβ遮断薬治療の反応性を検討した。遺伝子解析手法としては、PCR-RFLP法、Allele specific PCR法、primer extension法、direct sequence法を組み合わせを行い、SNPs解析のバリデーションを十分に行った。

遺伝子多型は、1) 文献的に心不全との関連性が報告されてきた遺伝子、2) 慢性心筋梗塞モデルマウス、ドキシソルピシン心不全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の1) 2) 両者を対象とし解析を行った。

(倫理面への配慮)

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。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

以下の遺伝子多型を対象に解析を行った。

Adrenaline alpha receptor:6 遺伝子多型

Adrenaline beta receptor:5 遺伝子多型

NET:2 遺伝子多型

b arrestin:2 遺伝子多型

Alpha adducin:1 遺伝子多型

SOD:1 遺伝子多型

PAF-AH:2 遺伝子多型

TNF:1 遺伝子多型

IL10:1 遺伝子多型

MMP:4 遺伝子多型

Ryanodine receptor:2 遺伝子多型

ACE:1 遺伝子多型

AGTR:2 遺伝子多型

EDN:2 遺伝子多型

ADCY9:2 遺伝子多型

GRK:1 遺伝子多型

BNP:1 遺伝子多型

ANP:1 遺伝子多型

Pleckstrin:1 遺伝子多型

Heat shock protein:1 遺伝子多型

CD53:1 遺伝子多型

TSP1:1 遺伝子多型

Lymphotoxin alpha:1 遺伝子多型

Osteopontin:1 遺伝子多型

CTGF:1 遺伝子多型

ICAM:1 遺伝子多型

これらの遺伝子多型とβ遮断薬に対する反応性との相関につき検討を行った。その結果 $p < 0.05$ を有意差ありとすると、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin alpha G-380Tにおいて、その多型がβ遮断薬に対する反応性と有意な相関があるとの結果を得た。これらの遺伝子多型は、ファーストポピュレーションでも同様の結果を示していた。

D. 考察

慢性心不全患者におけるβ遮断薬の反応性や有効性と関与するものとしては、アドレナリン受容体に関する遺伝子多型を中心にこれまで検討が行われてきている。本研究では、酸化ストレス関連遺伝子、レニン・アンジオテンシン関連遺伝子、カルシウム関連遺伝子、血管内皮関連遺伝子、炎症・サイトカイン関連遺伝子等にも対象を拡大し、解析、検討を行った。その結果、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin alpha G-380Tにおいて、その多型がβ遮断薬に対する反応性と有意な相関があるとの結果を得た。これらの遺伝子多型の有無を解析することにより、慢性心不全患者におけるβ遮断薬の反応性や有効性を投与前に判定できる手法の開発に結びつく可能性があるものと考えられる。

これらの結果がさらに確立したものとなるためには、複数の集団において同様の結果が得られる必要がある。現時点で解析を終了しえたセカンドポピュレーションにおいては上記のような結果であったが、セカンドポピュレーションの患者数はファーストポピュレーションの70%程度であり、今

後さらに症例数を増やし、解析、検討をかさねる必要があるものと考えられる。

E. 結論

現時点で解析を終了しえたセカンドポピュレーションにおいては、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin alpha G-380T において、その多型がβ遮断薬に対する反応性と有意な相関があるとの結果を得た。これらの遺伝子多型は、ファーストポピュレーションでも同様の結果を示していた。今後さらにセカンドポピュレーション患者数をファーストポピュレーションと同等に達するまで増加させ、この知見の最終的な妥当性を検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugioka K, Hozumi T, Iwata S, Oe H, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Kataoka T, Yoshikawa J, Ueda M, Yoshiyama M. Morphological But Not Functional Changes of the Carotid Artery Are Associated With the Extent of Coronary Artery Disease in Patients With Preserved Left Ventricular Function.

Stroke 2008 in press.

2. Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, Otsuka R, Oe Y, Fujikura K, Oe H, Hozumi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Di Tullio M, Homma S. Clinical Utility of New Real Time Three-Dimensional Transthoracic Echocardiography in Assessment of Mitral Valve Prolapse.

Echocardiography 2008 in press.

3. Oe H, Hozumi T, Murata E, Matsuura H, Negishi K, Matsumura Y, Iwata S, Ogawa K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Yoshiyama M, Ishikura Y, Kiso Y, Yoshikawa J. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in Japanese elderly individuals.

Heart 2008;94:316-321.

4. 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 alpha1D are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy.

Pharmacogenomics J 2008; 8:78-84.

5. 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;49:778-783.

6. Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yoshiyama M, Ueda M, Yoshikawa J. Quantification of coronary calcification by intravascular ultrasound.

Circ J 2007;71:530-535.

7. 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;25:256-258.

8. Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Impact of arterial remodelling and plaque rupture on target and non-target lesion revascularisation after stent implantation in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.

Heart 2007;93:1219-1225.

9. Nishiya D, Enomoto S, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Izumi Y, Iwao H, Takeuchi K, Yoshiyama M. The long-acting Ca²⁺-channel blocker amlodipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction.

J Pharmacol Sci 2007;103:391-397.

10. Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshida K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Atherosclerotic plaque with ultrasonic attenuation affects coronary reflow and infarct size in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.

Circ J 2007;71:648-653.

11. Yamashita H, Ehara S, Yoshiyama M, Naruko T, Haze K, Shirai N, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kataoka T, Kobayashi

- Y, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Elevated plasma levels of oxidized low-density lipoprotein relate to the presence of angiographically detected complex and thrombotic coronary artery lesion morphology in patients with unstable angina. *Circ J* 2007;71:681-687.
12. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, Kaitani K, Yoshimaru K, Nakayama Y, Yoshiyama M. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2007;30:229-233.
13. Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, Sciacca R, Sugioka K, Otsuka R, Choy A, Chow SK, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Homma S, Lang CC. Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1904-1909.
14. Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Approach to the asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2007;7:73-76.
15. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ehara S, Ogawa K, Iwata S, Oe H, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Relation of early improvement in coronary flow reserve to late recovery of left ventricular function after beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:1080.e1-e6.
16. Adachi T, Naruko T, Itoh A, Komatsu R, Abe Y, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Nakagawa M, Kitabayashi C, Ikura Y, Ohsawa M, Yoshiyama M, Haze K, Ueda M. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart* 2007;93:1537-1541.
17. Wake R, Takeuchi M, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of gender on prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease undergoing contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Circ J* 2007;71:1060-1066.
18. Okajima K, Abe Y, Fujimoto K, Fujikura K, Girard EE, Asai T, Kwon SH, Jin Z, Nakamura Y, Yoshiyama M, Homma S. Comparative study of high-resolution microimaging with 30-MHz scanner for evaluating cardiac function in mice. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1203-1210.
19. Nagakura T, Takeuchi M, Yoshitani H, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with more severe left ventricular dyssynchrony than is hypertensive left ventricular hypertrophy. *Echocardiography* 2007;24:677-684.
20. Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Functional Mitral Regurgitation Predicts Prognosis Independent of Left Ventricular Systolic and Diastolic Indices in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 in press.
21. Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Impact of statin therapy on systemic inflammation, left ventricular systolic and diastolic function and prognosis in low risk ischemic heart disease patients without history of congestive heart failure. *Intern Med* 2007;46:1337-1343.
22. Tanaka H, Shimada K, Yoshida K, Jissho S, Yoshikawa J, Yoshiyama M. The simultaneous assessment of aortic valve area and coronary artery stenosis using 16-slice multidetector-row computed tomography in patients with aortic stenosis comparison with echocardiography. *Circ J* 2007;71:1593-1598.
23. Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Teragaki M, Kasayuki N, Shimizu N, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Tanaka M, Inoue Y. Measuring visceral fat with water-selective suppression methods (SPIR, SPAIR) in patients with metabolic syndrome. *Magn Reson Med Sci* 2007;6:171-175.
24. Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, Kataoka

T, Nakagawa M, Shirai N, Ishii H, Okuyama T, Oe H, Sugioka K, Hozumi T, Haze K, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Ueda M. Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasonic imaging in three age groups (< or =55, 56 to 69 and > or =70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 2007;100:1713-1717.

25. 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;115:81-86.

26. 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;25:612-620.

2. 学会発表

1. Acute Hemodynamic Benefits of Atrial Septal Pacing with the Optimal Atrioventricular Delay. Tatsumi H, Takagi M, Maeda K, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Japanese Circulation Society, Kobe, Japan, 15-17, Mar., 2007.

2. Persistent High Levels of Plasma Oxidized Low Density Lipoprotein at 6 Months after Acute Myocardial Infarction Predict Future Cardiovascular Events. Nakagawa M, Ehara S, Ikura Y, Kitabayashi C, Shirai N, Yamashita H, Ohsawa M, Yoshiyama M, Ueda M, Naruko T, Abe Y, Komatsu R, Itoh A, Haze K. Japanese Circulation Society, Kobe, Japan, 15-17, Mar., 2007.

3. Impact of Body Mass Index and Framingham Risk Score on Coronary Atherosclerotic Disease. Takeshita H, Shimada Y, Kobayashi Y, Kataoka T, Ehara S, Ishii H, Matsumoto R, Shirai N, Nishioka H,

Yamashita H, Yoshiyama M. Japanese Circulation Society, Kobe, Japan, 15-17, Mar., 2007.

4. The Reduction on the Myocardial Infarction Volume in Patients With TIMI-3 before PCI Assessed by Delayed Enhanced MRI. Yoshitani H, Kaji S, Yamamuro A, Tanabe K, Kinoshita M, Tamita K, Yoshiyama M, Kihara Y. Japanese Circulation Society, Kobe, Japan, 15-17, Mar., 2007.

5. Improvement in Coronary Flow Reserve is Associated With Late Recovery of Left Ventricular Function After Carvedilol Therapy in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Sugioka K, Takemoto Y, Ehara S, Ogawa K, Iwata S, Oe H, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshitani H, Yoshikawa J, Yoshiyama M.

American Heart Association. Orland, USA, 4-7, Nov., 2007.

6. Assessment of Daily Fluctuations in 12-Lead Electrocardiogram and Signal Averaged Electrocardiogram at Risk for Life-threatening Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. Doi A, Takagi M, Maeda K, Tatsumi H, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. American Heart Association. Orland, USA, 4-7, Nov., 2007.

7. Comparative Diagnostic Accuracy Between Tri-plane and full volume Three-Dimensional Dobutamine Stress Echocardiography for Detecting Coronary Artery Disease. Yoshitani H, Takeuchi M, Sugioka K, Otsuka R, Takagi Y, Oe H, Ogawa K, Iwata S, Takemoto Y, Yoshiyama M. American Heart Association. Orland, USA, 4-7, Nov., 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・出願
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

心不全の発症と病態変化における炎症関連タンパク質に関する研究

分担研究者 寺崎文生 大阪医科大学 診療准教授 内科学 III

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。前回、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 β 、IL-6、および TNF- α ）、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た。今回、本モデルを用いて心不全治療および抗炎症治療の検討を行った。

A. 研究目的

近年、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、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 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、 β 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 β 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。前回、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。S100 蛋白は炎症に関与する重要な蛋白であるが、その機能については明らかにされていない。今回、本モデルに S100 蛋白を投与して、in vivo における同蛋白の役割を検討した。

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 β 、IL-6、および tumor necrosis factor (TNF)- α) 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 (V 群)。S100 蛋白投与群 (S 群)は初回感作後第 8-13 日目(第 2 回目の感作後第 1-6 日目)に S100 蛋白を腹腔内に投与した。V 群では生理食

塩水を腹腔内に投与した。

(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

V 群では、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 β 、IL-6、および TNF- α) 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。

S 群 (S100 蛋白投与群) においては V 群に比較して、初回感作 2 週間後および 3 週間後において、組織学的心筋炎の程度が有意に軽度であり、心エコー検査における心機能が有意に改善した。また、初回感作 2 週間後における心筋組織における血清サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、および TNF- α) mRNA の発現亢進が有意に抑制された。

D. 考察

本研究を通じて、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 β 、IL-6、および TNF- α)、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。

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、サルコイドーシスなどに係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、S100 蛋白投与が急性期の自己免疫性心筋炎を改善したことは興味深い結果である。従来 S100 蛋白は炎症促進的に働くとの報告が多いが、炎症における時期や量によっては炎症抑制的に働く可能性がある。今後、S100 蛋白の炎症抑制作用のメカニズムを検討することが、新たな心不全治療に繋がる可能性がある。また、 β 遮断薬の効果の一つとされる抗炎症作用との関連についても今後の検討課題と考えられる。

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 β 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。

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 β 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

本研究を通じて、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、さらに治療法について、とくに炎症の関与という観点から検討するうえで有用と考えられる。

本モデルの慢性期において発現変動する遺伝子を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可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto S, Ueda M, Ikemoto M, Naruko T, Itoh A, Tamaki S, Nohara R, Terasaki F, Sasayama S, Fujita M. Increased serum levels and expression of S100A8/A9 complex in infiltrated neutrophils in atherosclerotic plaque of unstable angina.

Heart 2008 in press.

2. Hatakeyama M, Imaizumi T, Terasaki F, Mori F, Tanji K, Sato F, Kijima H, Suma H, Wakabayashi K, Yoshida H, Fukuda I, Satoh K. Interferon-gamma upregulates retinoic acid-inducible gene-1 in human pericardial mesothelial cells.

Acta Cardiol 2007;62:553-557.

3. Otsuka K, Terasaki F, Eishi Y, Shimomura H, Ogura Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Kitaura Y. Cardiac sarcoidosis underlies idiopathic dilated cardiomyopathy: Importance of mediastinal lymphadenopathy in differential diagnosis.

Circ J 2007;71:1937-1941.

4. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A, 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 2007;71:327-330.

5. Terasaki F, Fujita M, MD, Shimomura H, Tsukada B, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Ikemoto M, Kitaura Y. Enhanced expression of myeloid-related protein complex (MRP8/14) in macrophages and multinucleated giant cells in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis.

Circ J 2007;71:1545-1550.

6. Otsuka K, Terasaki F, Iimori A, Tonari S, Shimomura H, Ito T, Kitaura Y, Kanki-Horimoto S, Katsumata T. Right atrial blood cyst with total occlusion of the right coronary artery.

Heart Vessels 2007;22: 208-210.

7. Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M, Kitaura Y. Thiamine attenuates the hypertension and metabolic abnormalities in CD36-defective SHR: Uncoupling of glucose oxidation from cellular entry accompanied with enhanced protein O-GlcNAcylation in CD36 deficiency.

Mol Cell Biochem 2007;299:23-35.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・出願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

心不全に対しβ遮断薬療法を安全かつ有効に導入するための統合的ゲノム薬理研究

分担研究者 藤尾 慈 大阪大学大学院准教授 薬学研究科

研究要旨：さまざまな大規模臨床試験は、β遮断薬が、心不全患者の予後、生活活動性を劇的に改善することを明らかにした。しかしながら、同時に、β遮断薬が本来有する陰性変力作用により、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（ノンレスポンド）が存在することも明らかになった。本研究は、遺伝情報に基づいて、投与前にβ遮断薬への反応性を予測し、心不全に対するβ遮断薬療法を個別適正化することを目的とする。

まず患者背景として、投与前の左室内径短縮率(FS)が、β遮断薬反応性と逆相関することが明らかになった。このことは、β遮断薬は、心筋収縮能が低下している症例に、より大きな有効性が期待できることを意味している。本研究の中心課題であるβ遮断薬反応性を規定する遺伝的要因の検討としては、以下のように研究を進めた；平成18年度、心不全に関連する91遺伝子210遺伝子多型とβ遮断薬に対する反応性との相関を検討した。相関を示した54遺伝子多型に関し、平成19年度、独立した新たな患者集団を対象に、相関の再現性を検討した。その結果、7遺伝子多型が、再現性をもってβ遮断薬の有効性と相関を示すことが明らかになった。以上の結果から、心不全患者に対するβ遮断薬の反応性を予測するアルゴリズムを作成した。

また、本年度、臨床現場でこれらの遺伝子多型を判定するために、等温増幅法を用いた遺伝子判定機器の作製に着手した。

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ンド症例を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は、心不全の薬物治療における重要な課題である。本研究では、遺伝子多型に基づいて薬効の予測を行なうことを目標としている。

平成19年度の研究達成目標は、以下の3点；

- ① 独立した新たな患者集団を対象に、これまでの研究からβ遮断薬の薬効との相関が示唆された遺伝子多型の妥当性の確認を行うこと
- ② ①で確認した遺伝子多型を用いた、β遮断薬の有効性を予測するためのアルゴリズムを作成すること
- ③ これらの研究と並行して、ベッドサイドで使用可能な遺伝子多型判定機器の作製に着手すること。

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

平成 18 年度、92 遺伝子 210 遺伝子多型と β 遮断薬への反応性との相関を、平成 18 年までに同意を得ていた症例群(第 1 集団、80 名)を対象として解析した。それらの遺伝子多型のうち、p 値が 0.1 以下を示した、44 遺伝子 54 遺伝子多型について、2) に示した独立した症例群(第 2 集団、63 例)を対象に、β 遮断薬に対する反応性との相関を検討した。

多型判定は、各多型部位を PCR で増幅し、シーケンス法により行った。

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

2-1) β 遮断薬治療の結果、心臓超音波検査上、左室内径短縮率(FS)が 3%以上改善した患者をレスポナー(responder)、3%未満の患者をノンレスポナー(nonresponder)とし、これら遺伝子多型との相関を検討した。レスポナー、ノンレスポナーの判定は、β 遮断薬投与後 6 ヶ月以上経過した症例について行った。

2-2) 平成 19 年度、新たに、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 67 名について、本研究への参加、遺伝子多型判定に関する同意を得た(第 2 集団)。そのうち、63 例は、本研究成果報告時、すでに投与後 6 ヶ月が経過しており、臨床データ解析の対象とした。

3) ベッドサイドで利用可能な遺伝子多型判定機器の作製

FUJI FILM との共同研究として、等温増幅法を用いた、遺伝子多型判定機器の作製に着手した。

(倫理面での配慮)

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

C-1. β 遮断薬の反応性を決定する遺伝子以外の患者背景の検討

β 遮断薬投与開始後 6 ヶ月以上経過した 143 例(第 1 集団、第 2 集団の合計)に関し、投与前の患者背景と β 遮断薬に対する反応性の相関を検討した。その結果、年齢、性別などは、β 遮断薬に対する反応性と関連しないが、β 遮断薬投与前の FS は、β 遮断薬の反応性の決定因子であり、FS 値が低値を示す症例は、β 遮断薬の有効性が期待されることが示された。

C-2. β 遮断薬の反応性を決定する遺伝子の検討

第 1 集団および第 2 集団で共通して、β 遮断薬の薬効と相関を示した遺伝子多型を以下に記す；

アドレナリン関連遺伝子

ノルエピネフリントランスポーター(NET) T-182C : C アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

アドレナリン β2 受容体 (ADRB2) Arg16Gly : Arg アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

アドレナリン α2C 受容体 (ADR2C) Del322-325 : 野生型アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

レニン・アンジオテンシン系関連遺伝子

アンジオテンシノーゲン (AGT) A-20C : A アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) CT4656 ins/del : CT アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

アンジオテンシン受容体 2 (AGTR2) A-29G : A アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

その他

pleckstrin Lys340Arg : Lys アレルの保有がノンレスポナーのリスクとある。

C-3. ベッドサイドで使用可能な遺伝子判定機器の作製

本研究申請当時は、PCR をベースにした高感度検出法による遺伝子判定装置が注目を浴びていたが、開発が具体化するに伴い、判定過程で PCR 反応を行うことが以下の重大な問題をはらむことが次第に明らかになってきた；すなわち、PCR 反応では、反応温度を3段階に変化させることから、

- ・温度を変化させるための装置が必要となり、コストが高くなる
- ・同時に、小型化が困難である。
- ・複数の多型を同時に増幅する条件を設定せねばならず、同時に判定することは困難である。

このような背景から、SMAP 法をはじめとした、等温増幅法が主流となると予想されている。本研究では、β 遮断薬反応性予測遺伝子多型判定を行うための機器作製のために、FUJI FILM との共同研究として、等温増幅法を用いた遺伝子多型判定機器の開発に着手した。

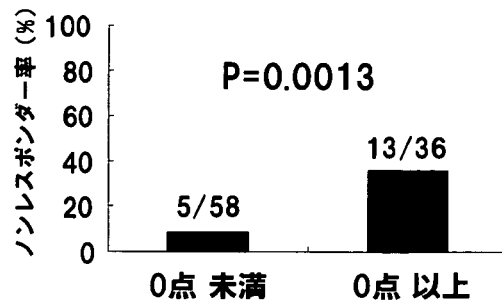
D. 考察

C-1、C-2 の結果から FS<20%の症例に関して、以下の式を用いて β 遮断薬の薬効を予測することを提案するに至った。

多型スコア = -6.321 + a SNP A + b SNP B + c SNP C + d SNP D + e SNP E + f SNP F + g SNP G	
係数	SNP A; ADRA2C del322-325 : wild allele
a; 1.121	SNP B; NET T-182C : C allele
b; 0.995	SNP C; Pleckstrin Lys340Arg : Lys allele
c; 0.626	SNP D; AGT A-20C : A allele
d; 0.597	SNP E; AGTR2 intron1 A-29G : A allele
e; 0.560	SNP F; ACE CT4656 ins/del : CT allele
f; 0.508	SNP G; ADRB2 Arg16Gly : Arg allele
g; 0.321	
各SNPを判定し、係数及びアレルの数を上の式に当てはめ多型スコアを計算する。	

この数式をこれまでの症例に当てはめると、多型スコアが 0 未満の場合、90%以上の確

率でレスポナーであると予測される。



E. 結論

2 つの独立した患者集団を対象に、β 遮断薬に対する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、7 個の遺伝子の遺伝子多型と β 遮断薬に対する反応性との間に相関をみた。これらの遺伝子多型の組み合わせにより、β 遮断薬に対する反応性を予測する数式を作成した。次年度は、他の患者集団で、この数式の妥当性を確認しつつ、これらの多型を判定する遺伝子判定機器を作製することを計画している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tougou, K., Fukuda, T., Ito, T., Yamazaki, H., Fujio, Y., Azuma, J. (2007) Genetic polymorphism of bile acid CoA: Amino acid N-acetyltransferase in Japanese individuals. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 22, 125-128.
2. Kuroda, T., Masaki, M., Sugiyama, S., Hiramoto, Y., Shioyama, W., Okamoto, K., Fujio, Y., Hirota, H., Hori, M., Yamauchi-Takahara, K. (2007) Carbacyclin induces carnitine palmitoyltransferase-1 in cardiomyocytes via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ independent of the IP receptor signaling pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 43, 54-62.
3. Nakaoka, Y., Nishida, K., Narimatsu, M., Kamiya, A., Minami, T., Sawa, H., Maeda, M., Fujio, Y., Koyama, T., Yamasaki, S., Sone, M., Arai, Y., Koh, G.-Y., Kodama, T., Hirota, H., Otsu, K., Hirano, T., Mochizuki, N. (2007) Gab family scaffolding adaptor proteins are

essential for postnatal maintenance of cardiac function via neuregulin-1/ErbB signaling.

J. Clin. Invest. 117, 1771-1781.

4. Ito, T., Asakura, K., Tougou, K., Fukuda, T., Kubota, R., Nonen, S., Fujio, Y., Azuma, J. (2007) Regulation of cytochrome P450 under hypertonic environment through TonEBP in human hepatocytes.

Mol. Pharmacol. 72, 173-181.

5. Kimura, R., Maeda, M., Arita, A., Oshima, Y., Obana, M., Ito, T., Yamamoto, Y., Mohri, T., Kishimoto, T., Kawase, I., Fujio, Y., Azuma, J. (2007) Identification of cardiac myocytes as targets of interleukin-11, a cardioprotective cytokine.

Cytokine 38, 107-115.

6. Nonen, S., Yamamoto, I., Liu, J., Maeda, M., Motomura, T., Igarashi, T., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Adrenergic β 1 receptor polymorphism (Ser49Gly) is associated with obesity in type II diabetic patients.

Biol. Pharm. Bull. 35, 295-298.

7. Myrand, S. P., Sekiguchi, K., Man, X., Lin, X., Tzeng, R.-Y., Teng, C.-H., Hee, B., Kikkawa, H., Lin, C.-Y., Eddy, S. M., Dostalik, J., Mount, J., Azuma, J., Fujio, Y., Jang, I.-J., Shin, S.-G., Bleavins, M. R., Williams, J. A., Paulauskis, J. D., Wilner, K. (2008) Pharmacokinetics/ Genotype association for major cytochrome P450 enzymes in native, 1st, and 3rd generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations.

Clin. Pharmacol. Ther. In press.

8. Nonen, S., Okamoto, H., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A., Azuma, J. (2008) Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor α 1D are associated with the response to β -blockers in dilated cardiomyopathy.

Pharmacogenomics J. 8, 78-84.

9. Maeda, M., Yamamoto, I., Fukuda, M., Motomura, T., Nishida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Kasayama, S., Azuma, J. (2008) MTHFR

gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients.

J. Diabetes. Complications. 22, 119-125.

10. Ito, T., Kimura, Y., Uozumi, Y., Takai, M., Muraoka, S., Matsuda, T., Ueki, K., Yoshiyama, M., Ikawa, M., Okabe, M., Schaffer, S. W., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy.

J. Mol. Cell. Cardiol. In press.

11. Yamamoto, Y., Hoshino, Y., Ito, T., Nariai, T., Mohri, T., Obana, M., Hayata, N., Uozumi, Y., Maeda, M., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38 MAP kinase in cardiac myocytes.

Cardiovas. Res. In press.

2. 学会発表

1. 南畝晋平, 前田頼伸, 平原志保, 原正彦, 西野雅巳, 山本明子, 増永結子, 大野雅子, 藤尾 慈, 東純一 第 28 回日本臨床薬理学会年会, 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (宇都宮)

Warfarin 維持投与量に対する遺伝子多型のインパクト ~維持投与量が高い症例における検討~第 28 回日本臨床薬理学会年会, 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (宇都宮)

2. 南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 濱口智幸, 吉川純一, 北畠顕, 東純一 α 2C アドレナリン受容体 Del322-325、ノルエピネフリントランスポーター T-182C 遺伝子多型と心不全治療における β 遮断薬反応性個人差との関連 第 28 回日本臨床薬理学会年会, 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (宇都宮)

3. 前田真貴子, 有田惇之, 尾花理徳, 山本泰弘, 毛利友美, 岩倉智彦, 早田望, 端山明子, 松田浩一, 藤尾慈, 東純一 血小板減少症治療薬インターロイキン (IL)-11 を用いた心不全に対するサイトカイン療法 I—急性モデルを用いた検討— 第 28 回日本臨床薬理学会年会, 2007 年 11 月 28 日~

12月1日(宇都宮)

4. 藤尾慈, 尾花理徳, 有田惇之, 山本泰弘, 毛利友美, 岩倉智彦, 早田望, 端山明子, 松田浩一, 前田真貴子, 東純一 血小板減少症治療薬インターロイキン(IL)-11を用いた心不全に対するサイトカイン療法 II—慢性モデルを用いた検討— 第28回日本臨床薬理学会年会, 2007年11月28日~12月1日(宇都宮)

5. Ito, T., Kimura, Y., Takai, M., Fujio, Y., Azuma, J. Taurine is essential for cellular osmoregulation in the Heart. The American Heart Association Scientific Sessions 2007, November 4-7, 2007 (Orlando, Florida, USA)

6. Mohri, T., Fujio, Y., Iwakura, T., Obana, M., Matsuda, K., Maeda, M., Ito, T., Yamamoto, Y., Hayata, N., Azuma, J. Signals through glycoprotein 130 promote the endothelial differentiation of cardiac Sca-1+ cells. The American Heart Association Scientific Sessions 2007, November 4-7, 2007 (Orlando, Florida, USA)

7. Obana, M., Maeda, M., Yamamoto, Y., Ito, T., Mohri, T., Iwakura, T., Hayata, N., Takai, M., Hayama, A., Matsuda, K., Yamashita, K., Fujio, Y., Azuma, J. Interleukin-11 prevents cardiac remodeling after myocardial infarction with neovascularization in murine model. The American Heart Association Scientific Sessions 2007, November 4-7, 2007 (Orlando, Florida, USA)

8. 藤尾慈, 東純一 Cytokine Signaling and its Clinical Implications in Heart Failure 第11回日本心不全学会学術集会, 2007年9月9

日~10日(千葉県浦安)

9. Yamamoto Y., Oshima Y., Ito T., Qiu Z., Mohri T., Uozumi Y., Kimura Y., Maeda, M., Fujio Y., Azuma J. Cardiac overexpression of mineralocorticoid receptor contributes to cardiac remodeling after myocardial infarction. The 3rd China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Aug. 23-24, 2007 (Dalian, China)

9. 前田真貴子, 有田惇之, 尾花理徳, 山本泰弘, 毛利友美, 岩倉智彦, 松田浩一, 端山明子, 山下朋美, 藤尾慈, 東純一. 血小板減少症治療薬インターロイキン 11 の心不全発症予防薬としての可能性と研究意義. 医療薬学フォーラム 2007/第15回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2007年7月14日~15日(山形)

10. 増永結子, 植木理紗, 谷口智子, 船本全信, 三浦源太, 蓮沼智子, 山本明子, 丹下悦子, 久保田智子, 前田真貴子, 福田剛史, 藤尾慈, 東純一. 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) 多型はニコチン依存性に影響を及ぼす~ 医療薬学フォーラム 2007/第15回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2007年7月14日~15日(山形)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・出願

該当なし

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
伊藤隆英、 寺崎文生	拘束型心筋症		別冊日本臨床 新領域 別症候群シリーズ No.6 循環器症候群(第 2版) III	日本臨床	東京	2008	109-112
寺崎文生、 北浦 泰	二次性心筋症	井村裕夫	わかりやすい内科学	文光堂	東京	2008	196-201
伊藤隆英、 寺崎文生	拘束型心筋症	磯部光章 他	新・心臓病診療プラク ティス 10 心筋症を識 る・診る・治す	文光堂	東京	2007	236-242
北浦 泰、 寺崎文生、 浮村 聡、 藤岡重和	拡張型心筋症 病因	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	26-34
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
北畠 顕、 岡本 洋	うっ血性心不全	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	2007	150-154

北島 顕、 岡本 洋	うつ血性心不全	高久史麿、 尾形悦郎	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2007	406-418
岡本 洋	心不全	中野重行、 安原 一、 中野眞汎、 小林真一他	臨床薬理学 第2版 日本臨床薬理学会認定 CRCのための研修ガ イドライン準拠 CR Cテキストブック第二 版	医学書院	東京	2007	294-299
竹本恭彦、 葭山稔	左室リモデリン グの臨床		循環器科	科学評論 社	東京	2007	278-284
竹本恭彦、 葭山稔	副作用各論 循環器 心筋症	高橋隆一	医薬品副作用学	日本臨床 社	東京	2007	440-444

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
Shiota M, Kusakabe H, Hikita Y, Nakao T, Izumi Y, Iwao, H.	Molecular network analysis in pleiotropic effects of statin.	J Pharmacol Sci		In press	2008
Iwai T, Kitamoto K, Teramoto K, Machida Y, Tamada S, Yukimura T, Iwao H, Nakatani T, Miura K.	Cobalt Protoporphyrin Attenuates Rat Obstructive Nephropathy: Role of Cellular Infiltration.	Urology		In press	2008
Teramoto K, Negoro N, Kitamoto K, Iwai T, Iwao H, Okamura M, Miura K.	Microarray analysis of glomerular gene expression in murine lupus nephritis.	J Pharmacol Sci	105	56-67	2008
Tanaka F, Tominaga K, Shiota M, Ochi M, Kuwamura H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Iwao H, Arakawa T.	Interleukin-10 gene transfer to peritoneal mesothelial cells suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer cells due to a persistently high concentration in the peritoneal cavity.	Cancer Gene Ther	15	51-59	2008
Nakao T, Shiota M, Tatemoto Y, Izumi Y, Iwao H.	Pravastatin induces rat aortic endothelial cell proliferation and migration via activation of PI3K/Akt/mTOR/ p70 S6 kinase signaling.	J Pharmacol Sci	105	334-341	2007
Kuwamura H, Tominaga K, Shiota M, Asida R, Nakao T, Sasaki, E, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Ichijo 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

Nishiya D, Enomoto S, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Izumi Y, Iwao H, Takeuchi K, Yoshiyama M.	The long-acting Ca ²⁺ -channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction.	J Pharmacol Sci	103	391-397	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.	J Med Primatol	36	39-46	2007
Hiroshi Okamoto.	Osteopontin and cardiovascular system.	Mol Cell Biochem	300	1-7	2007
Xu Z, Okamoto H, Akino M, Onozuka H, Matsui Y, Tsutsui H.	Pravastatin Attenuates Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice.	J Cardiovasc Pharmacol	51	62-70	2008
Sugioka K, Hozumi T, Iwata S, Oe H, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Kataoka T, Yoshikawa J, Ueda M, Yoshiyama M.	Morphological But Not Functional Changes of the Carotid Artery Are Associated With the Extent of Coronary Artery Disease in Patients With Preserved Left Ventricular Function.	Stroke		In press	2008
Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, Otsuka R, Oe Y, Fujikura K, Oe H, Hozumi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Di Tullio M, Homma S.	Clinical Utility of New Real Time Three- Dimensional Transthoracic Echocardiography in Assessment of Mitral Valve Prolapse.	Echocardiography		In press	2008
Oe H, Hozumi T, Murata E, Matsuura H, Negishi K, Matsumura Y, Iwata S, Ogawa K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Yoshiyama M, Ishikura Y, Kiso Y, Yoshikawa J.	Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in Japanese elderly individuals.	Heart	94	316-321	2008
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	778-783	2007
Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yoshiyama M, Ueda M, Yoshikawa J.	Quantification of coronary calcification by intravascular ultrasound.	Circ J	71	530-535	2007
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	256-258	2007

Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Impact of arterial remodelling and plaque rupture on target and non-target lesion revascularisation after stent implantation in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.	Heart	93	1219-1225	2007
Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshida K, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Atherosclerotic plaque with ultrasonic attenuation affects coronary reflow and infarct size in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.	Circ J	71	648-653	2007
Yamashita H, Ehara S, Yoshiyama M, Naruko T, Haze K, Shirai N, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kataoka T, Kobayashi Y, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M.	Elevated plasma levels of oxidized low-density lipoprotein relate to the presence of angiographically detected complex and thrombotic coronary artery lesion morphology in patients with unstable angina.	Circ J	71	681-687	2007
Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, Kaitani K, Yoshimaru K, Nakayama Y, Yoshiyama M.	QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction.	Clin Cardiol	30	229-233	2007
Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, Sciacca R, Sugioka K, Otsuka R, Choy A, Chow SK, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Homma S, Lang CC.	Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	56	1904-1909	2007
Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M.	Approach to the asymptomatic patients with Brugada syndrome.	Indian Pacing Electrophysiol J	7	73-76	2007
Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ehara S, Ogawa K, Iwata S, Oe H, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Relation of early improvement in coronary flow reserve to late recovery of left ventricular function after beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.	Am Heart J	153	1080 e1-e6	2007
Adachi T, Naruko T, Itoh A, Komatsu R, Abe Y, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Nakagawa M, Kitabayashi C, Ikura Y, Ohsawa M, Yoshiyama M, Haze K, Ueda M.	Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions.	Heart	93	1537-1541	2007
Wake R, Takeuchi M, Yoshikawa J, Yoshiyama M.	Effects of gender on prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease undergoing contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography.	Circ J	71	1060-1066	2007

Okajima K, Abe Y, Fujimoto K, Fujikura K, Girard EE, Asai T, Kwon SH, Jin Z, Nakamura Y, Yoshiyama M, Homma S	Comparative study of high-resolution microimaging with 30-MHz scanner for evaluating cardiac function in mice.	J Am Soc Echocardiogr	20	1203-1210	2007
Nagakura T, Takeuchi M, Yoshitani H, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Hypertrophic cardiomyopathy is associated with more severe left ventricular dyssynchrony than is hypertensive left ventricular hypertrophy.	Echocardiography	24	677-684	2007
Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Functional Mitral Regurgitation Predicts Prognosis Independent of Left Ventricular Systolic and Diastolic Indices in Patients with Ischemic Heart Disease.	J Am Soc Echocardiogr		In press	2007
Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Impact of statin therapy on systemic inflammation, left ventricular systolic and diastolic function and prognosis in low risk ischemic heart disease patients without history of congestive heart failure.	Intern Med	46	1337-1343	2007
Tanaka H, Shimada K, Yoshida K, Jissho S, Yoshikawa J, Yoshiyama M.	The simultaneous assessment of aortic valve area and coronary artery stenosis using 16-slice multidetector-row computed tomography in patients with aortic stenosis comparison with echocardiography.	Circ J	71	1593-1598	2007
Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Teragaki M, Kasayuki N, Shimizu N, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Tanaka M, Inoue Y.	Measuring visceral fat with water-selective suppression methods (SPIR, SPAIR) in patients with metabolic syndrome.	Magn Reson Med Sci	6	171-175	2007
Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, Kataoka T, Nakagawa M, Shirai N, Ishii H, Okuyama T, Oe H, Sugioka K, Hozumi T, Haze K, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Ueda M.	Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasonic imaging in three age groups (< or =55, 56 to 69 and > or =70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction.	Am J Cardiol	100	1713-1717	2007
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	81-86	2007
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	25	612-620	2007

Miyamoto S, Ueda M, Ikemoto M, Naruko T, Itoh A, Tamaki S, Nohara R, Terasaki F, Sasayama S, Fujita M.	Increased serum levels and expression of S100A8/A9 complex in infiltrated neutrophils in atherosclerotic plaque of unstable angina.	Heart		In press	2008
Hatakeyama M, Imaizumi T, Terasaki F, Mori F, Tanji K, Sato F, Kijima H, Suma H, Wakabayashi K, Yoshida H, Fukuda I, Satoh K.	Interferon-gamma upregulates retinoic acid-inducible gene-I in human pericardial mesothelial cells.	Acta Cardiol	62	553-557	2007
Otsuka K, Terasaki F, Eishi Y, Shimomura H, Ogura Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Kitaura Y.	Cardiac sarcoidosis underlies idiopathic dilated cardiomyopathy: Importance of mediastinal lymphadenopathy in differential diagnosis.	Circ J	71	1937-1941	2007
Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A, 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	327-330	2007
Terasaki F, Fujita M, Shimomura H, Tsukada B, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Ikemoto M, Kitaura Y.	Enhanced expression of myeloid-related protein complex (MRP8/14) in macrophages and multinucleated giant cells in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis.	Circ J	71	1545-1550	2007
Otsuka K, Terasaki F, Iimori A, Tonari S, Shimomura H, Ito T, Kitaura Y, Kanki-Horimoto S, Katsumata T.	Right atrial blood cyst with total occlusion of the right coronary artery.	Heart Vessels	22	208-210	2007
Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M, Kitaura Y.	Thiamine attenuates the hypertension and metabolic abnormalities in CD36-defective SHR: Uncoupling of glucose oxidation from cellular entry accompanied with enhanced protein O-GlcNAcylation in CD36 deficiency.	Mol Cell Biochem	299	23-35	2007
塚田 敏、寺崎文生、北浦 泰	不整脈源性右室心筋症 (ARVC)	分子血管病	8	143-150	2007
大塚 薫、寺崎文生、北浦 泰	心臓サルコイドーシス	日本臨床 65 巻増刊号 心不全下	5	446-450	2007