

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

ヒスタミンと心不全の関連についての検討
－H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北 風 政 史

(国立循環器病センター)

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	1
北風 政史	

II. 分担研究報告

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	5
筒井 裕之	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	9
和泉 徹	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	12
安村 良男	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	15
佐々木達哉	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	19
松原 広己	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	22
白木 照夫	

ヒスタミンと心不全の関連についての検討 ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	25
海北 幸一	
ヒスタミンと心不全の関連についての検討 ーH2レセプターブロッカーは心不全を改善するか.....	29
宮尾 雄治	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	
Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction(J-WIND):two randomised trials	53
Lancet 2007,370,1483-1493	
Impact of blockade of histamine H ₂ receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies	64
JACC 2006,48,1378-1384	
Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism	71
Cardiovascular Research 2005,67,705-713	
Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice	80
Circulation 2006,113,1779-1786	
β2-adrenergic agonists suppress rat autoimmune myocarditis -Potential role of β2-adrenergic stimulants as new therapeutic agents for myocarditis	88
Circulation 2006,114,936-944	
Increased gene expression of collagen Types I and III is inhibited by β-receptor blockade in patients with dilated cardiomyopathy	97
European Heart Journal 2005,26,2698-2705	
Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy	105
HEART 2006,92,615-618	

Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension	109
Circulation Journal 2007,71,559-564	
Highly concentrated vascular endothelial growth factor in Crow-Fukase syndrome with high output heart failure: a case report	115
Journal of Cardiology 2005,45,75-80	
Targeted deletion of class a macrophage scavenger receptor increases the risk of cardiac rupture after experimental myocardial infarction	121
Circulation 2007,115,1904-1911	
Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction	129
Atherosclerosis 2007,194,204-213	

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

総括研究報告書

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

主任研究者 北風 政史 国立循環器病センター 部長

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol,2006;48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペースメーキング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考ええる。

筒井 裕之
北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学
教授

和泉 徹
北里大学医学部内科学Ⅱ
教授

安村 良男
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
循環器内科 科長

佐々木達哉
独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター
循環器内科 部長

松原 広己
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
循環器内科 医長

白木 照夫
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
生活習慣病診療部 循環器内科 部長

海北 幸一
熊本大学医学部 付属病院
循環器内科 講師

宮尾 雄治
独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
循環器内科学 医長

A.研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考ええる。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試

験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol, 2001, 38, 421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しており β 受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーは β 遮断薬と同様に心不全に有効

であることは容易に想像できる。

- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており、心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮搾モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースティング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースティングを行うことにより、イヌペースティング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースティング前、ペースティング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースティング4週間後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J, 2003, 67, 788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006, 4

8,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤介効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し、約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録を開始している。

(倫理面への配慮)

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。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報情報は特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペーシング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペーシング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。(2007年度アメリカ心臓病学会発表)

また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆さ

れた。

当該研究期間3年の研究計画

本研究ではヒスタミン刺激と心筋代謝障害・心不全とのかかわりを明確にし、さらに基礎的にそのメカニズムを解析し、さらに臨床的に多施設薬剤の効果確認試験を施行することにより心不全の病態に対するヒスタミンの関わりを明らかにすることを目的とする。本研究は、心筋機能不全における新しい神経体液因子に関して大規模臨床試験や基礎研究から検討するものでありきわめて新規性が高いものと期待される。

D. 考察

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」に関しては循環器分野においてQT延長をきたす副作用の報告はあるものの、心不全との関連を報告した研究はほとんど知られていない。これまでの予備的検討において、すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかにすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられた。

E. 結論

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」は心不全治療に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Seguchi O, Takashima S(7人略last author) Kitakaze M: A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, J Clin Invest, 2007,117,2812-2824
- 2)Asanuma H, Nakai K(13人略last author) Kitakaze M: S-nitrosylated and pegylated hemoglobin,

a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts, J Mol Cell Cardiol, 2007 Jan 16, [Epub ahead of print]

3) Kitakaze M, Asakura M (7人略) J-WIND Investigators: Human Atrial Natriuretic Peptide and Nicorandil as an Adjunct to Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction with ST-segment Elevation; the Randomised J-WIND (Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage) Trials, Lancet, 2007, 370, 1483-1493

2. 学会発表

1) Comprehensive approach to find new pathophysiology or effective treatment of chronic heart failure from genomic and clinical database, the 24th Annual Meeting of ISHR Japanese Section. Evening Seminar Bologna, Italy, June 21, 2007

2) AMP-activated protein kinase, the XIX World Congress of the ISHR. International Symposium in Frontier Symposia Bologna, Italy, June 22-25, 2007

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得

特記なし

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

特記なし

分担研究報告書

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

分担研究者 筒井裕之 北海道大学大学院医学系研究科 循環病態内科学 教授

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペースメーキング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。

A.研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心臓移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に

有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol, 2001,38,421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖

尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しており β 受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーは β 遮断薬と同様に心不全に有効であることは容易に想像できる。
- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており、心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮窄モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースングを行うことにより、イヌペースング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースング前、ペースング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースング4週間後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J. 2003,67,788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し、約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録を開始している。

(倫理面への配慮)

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。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報の特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。(2007年度アメリカ心臓病学会発表)

また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆された。

登録可能数 30件

当該研究期間3年の研究計画

本研究ではヒスタミン刺激と心筋代謝障害・心不全とのかかわりを明確にし、さらに基礎的にそのメカニズムを解析し、さらに臨床的に多施設薬剤の効果確認試験を施行することにより心不全の病態に対するヒスタミンの関わりを明らかとすることを目的とする。本研究は、心筋機能不全における新しい神経体液因子に関して大規模臨床試験や基礎研究から検討するものでありきわめて新規性が高いものと期待される。

D.考察

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」に関しては循環器分野においてQT延長をきたす副作用の報告はあるものの、心不全との関連を報告した研究はほとんど知られていない。これまでの予備的検討において、すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる

意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられた。

E.結論

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」は心不全治療に有用であることが示唆された。

F.健康危険情報

特記なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K: Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction, *Cardiovasc Res*, 2007,73,794-805
- 2) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, for the JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals -Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice(JCARE-GENERAL), *Circ J*, 2007,71,449-454
- 3) Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Hamaguchi S, Sunagawa K: Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart, *Hypertens Res*, 2007,30,439-449
- 4) Sakai H, Urasawa K, Oyama N, Kaneta S, Saito T, Kitabatake A, Tsutsui H: Induction of c-fos mRNA expression by pure pressure overload in cultured cardiac myocytes, *Int Heart J*, 2007,48,359-367
- 5) Shimokawa J, Yokoshiki H, Tsutsui H: Impaired activation of ATP-sensitive K⁺ channels in endocardial myocytes from left ventricular hypertrophy, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293,H3643-H3649
- 6) Tsukamoto T, Morita K, Naya M, Inubushi M, Katoh C, Nishijima K, Kuge Y, Okamoto H, Tsutsui H, Tamaki N: Decreased Myocardial β -Adrenergic Receptor Density in Relation to Increased Sympathetic Tone in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy, *J Nucl Med*, 2007,48,1777-1782

2. 学会発表

1) Tsutsui H, Kinugawa S: Impact of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus on Heart Failure, 第11回日本心不全学会学術集会, 2007年9月10日, 千葉(シンポジウム)

2) Tsutsui H, Makaya M, Kinugawa S, Takeshita A: Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Dilated Cardiomyopathy: Results from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD), 第11回日本心不全学会学術集会, 2007年9月10日, 千葉(シンポジウム)

3) Tsutsui H: Mitochondria, Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases, The 3rd SEOUL Conference on Cardiovascular Research, 2007年10月5日, Seoul(Symposium)

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
特記なし

2. 実用新案登録
特記なし

3. その他
特記なし

分担研究報告書

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

分担研究者 和泉 徹 北里大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペーシング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。

A.研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心臓移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に

有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol, 2001,38,421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖

尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しておりβ受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーはβ遮断薬と同様に心不全に有効であることは容易に想像できる。
- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており、心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮窄モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースングを行うことにより、イヌペースング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースング前、ペースング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースング4週間後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J, 2003,67,788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し、約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録を開始している。

(倫理面への配慮)

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。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報には特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペーシング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。(2007年度アメリカ心臓病学会発表)

また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロベンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆された。

登録可能数 100件

当該研究期間3年の研究計画

本研究ではヒスタミン刺激と心筋代謝障害・心不全とのかかわりを明確にし、さらに基礎的にそのメカニズムを解析し、さらに臨床的に多施設薬剤の効果確認試験を施行することにより心不全の病態に対するヒスタミンの関わりを明らかにすることを目的とする。本研究は、心筋機能不全における新しい神経体液因子に関して大規模臨床試験や基礎研究から検討するものでありきわめて新規性が高いものと期待される。

D. 考察

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」に関しては循環器分野においてQT延長をきたす副作用の報告はあるものの、心不全との関連を報告した研究はほとんど知られていない。これまでの予備的検討において、すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかにすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能にする。かかる

意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられた。

E. 結論

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」は心不全治療に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報 特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasayama S, Satoh T, Izumi T et al(3人略): Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients, *Curr Med Res Opin*, 2007, 23,395-400
- 2) Yoshida Y, Shioi T, Izumi T: Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis, *Circulation J*, 2007,71,397-404
- 3) Kimura A, (10人略), Izumi T, Park JE: Lack of association between LTA and LGALS2 polymorphisms and myocardial infarction in Japanese and Korean populations. *Tissue Antigens*, 2007, 69,265-269
- 4) Shinagawa H, Inomata T, (6人略last author), Izumi T: Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents, *Internat Heart J*, 2007,48,195-204
- 5) Niwano S, Fukaya H, (3人略last author) Izumi T: Effects of oral L-type calcium channel blocker on repetitive paroxysmal atrial fibrillation; spectral analysis of fibrillation waves in the Holter monitoring, *Europace*, 2007,9,1209-1215

2. 学会発表

- 1) Izumi T, Kohno M, Aizaki: Sudden cardiac death among Japanese worker, The III China-Japan Cardiovascular Forum Epidemiology and Clinical Trials in China and Japan,2007/3/16, in Kobe, Japan
- 2) Ohsaka T, Inomata T, (6人略last author), Izumi T: Immunomodulatory effects of inhibitory G-protein signals antagonism in experimental autoimmune myocarditis, ISHR Jpn Session 2007, 2007/06/21 in Ferrara, Italy

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 2. 3. 該当事項なし

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

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

分担研究者 安村良男 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 循環器内科 科長

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。

A. 研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心臓移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に

有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol,2001,38,421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖

尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しており β 受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーは β 遮断薬と同様に心不全に有効であることは容易に想像できる。
- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており、心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮窄モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースングを行うことにより、イヌペースング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースング前、ペースング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースング4週間後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J, 2003,67,788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわかりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し、約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録を開始している。

(倫理面への配慮)

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。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報には特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペーシング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。(2007年度アメリカ心臓病学会発表)

また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロベンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆された。

登録可能数 10～20件

当該研究期間3年の研究計画

本研究ではヒスタミン刺激と心筋代謝障害・心不全とのかかわりを明確にし、さらに基礎的にそのメカニズムを解析し、さらに臨床的に多施設薬剤の効果確認試験を施行することにより心不全の病態に対するヒスタミンの関わりを明らかとすることを目的とする。本研究は、心筋機能不全における新しい神経体液因子に関して大規模臨床試験や基礎研究から検討するものでありきわめて新規性が高いものと期待される。

D.考察

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」に関しては循環器分野においてQT延長をきたす副作用の報告はあるものの、心不全との関連を報告した研究はほとんど知られていない。これまでの予備的検討において、すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる

意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられた。

E.結論

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」は心不全治療に有用であることが示唆された。

F.健康危険情報

特記なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1)安村良男:急性心不全の現状－予防的観点からみた急性期治療とは,内科,99,392-398,2007
- 2)安村良男:心不全治療の今昔:強心薬と利尿薬の位置づけ,治療,89,2083-2086,2007
- 3)安村良男:Ca²⁺感受性増強薬:レボシメンダン,特集心不全,下巻,65(増刊号5),169-172,2007
- 4)安村良男:病態からみた薬物療法で心不全を治す,CIRCULATION Up-to-Date,4,55-60,2007
- 5)安村良男:慢性心不全における β 遮断薬療法,日経メディカル,36,216-219,2007

2. 学会発表

- 1)安村良男:うっ血性心不全に対する β 遮断薬の使い方-導入時の注意と増量のこつ,第55回日本心臓病学会,教育講演,2007
- 2)安村良男:急性心不全における強心薬の使い方,JCC教育プログラム,2007

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

分担研究報告書

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

分担研究者 佐々木達哉 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 循環器内科 部長

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペースメーキング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。

A.研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものとする。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心臓移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に

有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol, 2001,38,421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖

尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しておりβ受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーはβ遮断薬と同様に心不全に有効であることは容易に想像できる。
- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており、心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮搾モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースングを行うことにより、イヌペースング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースング前、ペースング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースング4週後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J, 2003,67,788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006,48,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤介効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し、約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録を開始している。

(倫理面への配慮)

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。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報の特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。