

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。

登録可能数 10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) Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y (以下7人略): Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, and glucose and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure and metabolic syndrome, Hypertension Res, in press

2) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, (以下12人略): Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy, Heart, 92; 615-618. 2006

2 学会発表

1) 安部晴彦、服部進、田中教雄、入野宏昭、安岡良典、赤松義樹、橋本克次、佐々木達哉、宮武邦夫: 若年健常例における組織ドプラ法による左室拡張の諸指標に対する前負荷の影響、第18回日本心エコー図学会、軽井沢、2007年4月

2) 安岡良典、北田博一、野田善樹、服部進、足達英悟、松本専、安部晴彦、入野宏昭、赤松義樹、橋本克次、佐々木達哉、宮武邦夫: Tortuous RCAに対するStent留置後no reflowになった一症例—どう考えどう対処するか? 本症例から学ぶこと、第103回日本循環器学会近畿地方会、大阪、2007年6月

3) 松本専、安部晴彦、入野宏昭、北田博一、野田善樹、服部進、足達英悟、安岡良典、赤松義樹、橋本克次、佐々木達哉、宮武邦夫: β 遮断薬および在宅酸素療法により著明に心機能が改善した左室緻密化障害の一例、第103回日本循環器学会近畿地方会、大阪、2007年6月

4) 北田博一、安岡良典、安部晴彦、佐々木達哉、宮武邦夫、梅川成子、豊田耕三、田中教雄、平井康隆、吉田毅: 異なる2ヶ所の肺動静脈fistulaによる高拍出性心不全を呈した一例、第103回日本循環器学会近畿地方会、大阪、2007年6月

5)服部進、安部晴彦、入野宏昭、山上保、北田博一、野田善樹、足達英悟、安岡良典、橋本克次、佐々木達哉、宮武邦夫：急性リンパ性白血病の病勢に伴い心機能が増悪・改善を繰り返した心筋炎の1例、第55回日本心臓病学会、千葉、2007年9月
6)足達英悟、佐々木達哉、森澤大祐、北田博一、野田善樹、服部進、安部晴彦、入野宏昭、安岡良典、橋本克次、宮武邦夫、田中教雄：巨大冠動脈起始部を伴う右冠動脈右房瘻の診断に心エコーカラードプラ法が有用であった1例、第55回日本心臓病学会、千葉、2007年9月

7)Yoshiki Noda, Tatsuya Sasaki, Kunio Miyatake: Comparative Effects of Telmisartan Versus Olmesartan on Home Blood Pressure, and Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Chronic Left Heart Failure with Metabolic Syndrome, 第11回日本心不全学会、千葉、2007年9月

8)Susumu Hattori, Haruhiko Abe, Hiroaki Irino, Y oshinori Yasuoka, Tatsuya Sasaki, Kunio Miyat ake: Recurrent Heart Failure Due to Myocardial I nfiltration with Leukocyte in a 42-Year-Old Wo man with Acute Lymphatic Leukemia, The 3rd C hina-Japan Cardiovascular Forum, Beijing, Octo ber 2007

9)木村正道、安部晴彦、服部進、森澤大祐、北田博一、野田善樹、足達英悟、入野宏昭、安岡良典、佐々木達哉、宮武邦夫、田中教雄：好酸球増多症に伴う左室心筋障害のステロイド治療による改善を心エコーストレイン法によって観察できた一例、第104回日本循環器学会近畿地方会、京都、2007年12月

10)野田善樹、安部晴彦、安岡良典、森澤大祐、北田博一、足達英悟、服部進、入野宏昭、佐々木達哉、宮武邦夫：非ホジキンリンパ腫(NHL)の化学療法中に左室流出路圧較差の増減を認めた閉塞性肥大型心筋症の1例、第104回日本循環器学会近畿地方会、京都、2007年12月

11)足達英悟、佐々木達哉、森澤大祐、北田博一、野田善樹、服部進、安部晴彦、入野宏昭、安岡良典、佐々木達哉、宮武邦夫：急性冠症候群におけるペアメタルステント晚期再狭窄の規定因子、第21回日本冠疾患学会、京都、2007年12月

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
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 松原 広己 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 循環器科医長

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, 2006,48,1385-1386)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、成犬ペースティング心不全モデル、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。

登録可能数 104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)Date H, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Fujio H, Miyaji K, Okazaki M, Yamane M, Toyooka S, Aoe M, Sano Y, Hanazaki M, Goto K, Kasahara S, Sano S, Ohe T:Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary arterial hypertension after failure of epoprostenol therapy,J Am Coll Cardiol,2007 Aug 7,50,523-527. Epub 2007 Jul 23

2)Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, Kawai Y, Hisamatsu K, Miyaji K, Munemasa M, Fujimoto Y, Kusano KF, Ohe T:Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension, Circ J, 2007 Apr,71,559-564

2. 学会発表

Matsubara H.,Katsumasa M:Emerging Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension,第72回日本循環器学会学術集会モーニングレクチャーPPHの最新治療,2008年3月30日,福岡

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 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 50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
なし

2. 学会発表
なし

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

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 海北 幸一 熊本大学医学部附属病院 循環器内科 講師

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affimatrix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 20件(年間入院患者総数700例)

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) Tsujita K, Kaikita K, Hayasaki T, Honda T, Kobayashi H, Sakashita N, Suzuki H, Kodama T, Ogawa H, Takeya M: Targeted deletion of class A macrophage scavenger receptor increases the risk of cardiac rupture after experimental myocardial infarction, *Circulation*, 115,1904-1911, 2007
- 2) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Yamamuro M, Nagayoshi Y, Kojima S, Kaikita K, Sugiyama S, Yasue H, Ogawa H: A novel genetic marker for coronary spasm in women from a genome-wide SNP analysis, *Pharmacogenet Genomics*, 17,919-930, 2007
- 3) Fukunaga T, Soejima H, Irie A, Sugamura K, Oe Y, Tanaka T, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sugiyama S, Yoshimura M, Nishimura Y, Ogawa H: Relation between CD4+ T-cell activation and severity of chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol*, 100,483-488, 2007
- 4) Matsukawa M, Kaikita K, Soejima K, Fuchigami S, Nakamura Y, Honda T, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kojima S, Shimomura H, Sugiyama S, Fujimoto K, Yoshimura M, Nakagaki T, Ogawa H: Serial changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) and prognosis after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 100,758-763, 2007
- 5) Honda T, Sugiyama S, Sakamoto T, Kaikita K, Ogawa H: Impact of delta-sarcoglycan gene polymorphism on the occurrence of coronary spastic angina in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Circ J*, 71,1263-1267, 2007
- 6) Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Yamamuro M, Nishijima T, Sugiyama S, Hokimoto S, Oshima S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Takeya M, Ogawa H: Class A macrophage scavenger receptor

gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome, Atherosclerosis, 2007 (in press)

7) Soejima H, Irie A, Fukunaga T, Oe Y, Kojima S, Kaikita K, Kawano H, Sugiyama S, Yoshimura M, Kishikawa H, Nishimura Y, Ogawa H: Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure, Circ J, 71, 1879-1884, 2007

8) Fuchigami S, Kaikita K, Soejima K, Matsukawa M, Honda T, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kojima S, Nakagaki T, Sugiyama S, Ogawa H: Changes in plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) levels in patients with unstable angina, Thromb Res 2008 (in press)

2. 学会発表

1) Kaikita K, Soejima K, Matsukawa M, Tsujita K, Fuchigami S, Honda T, Kojima S, Nozaki C, Nakagaki T, Sumida H, Sugiyama S, and Ogawa H: Functional Assay of von Willebrand Factor (VWF) and VWF-cleaving Protease (ADAMTS13) Activity in Acute Myocardial Infarction, 80th American Heart Association Scientific Sessions 2007年11月4-7日 Orlando, USA

2) Kaikita K, Soejima K, Matsukawa M, Ogawa H: Von Willebrand Factor-cleaving Protease (ADAMTS13) as an Anti-thrombotic Marker in Acute Myocardial Infarction, 第71回日本循環器学会総会・学術集会, <Symposium 1.> 2007年3月15-17日、神戸

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 宮尾 雄治 国立病院機構熊本医療センター 医長

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考ええる。

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, 2006,48,1385-1386)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。

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。

登録可能数 年間 50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) Kojima S, Funahashi T, (9人略), Miyao Y, Ogawa H: 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, *Atherosclerosis*, 2007, 194, 204-213

2) Kawano H, Yoshida T, Miyao Y, (5人略), Ogawa H: The relationship between endothelial function in the brachial artery and intima plus media thickening of the coronary arteries in patients with chest pain syndrome, *Atherosclerosis*, 2007, 195, 361-366

2. 学会発表

1) 心不全入院例における β 遮断薬導入クリティカルパスの有用性と安全性、第61回国立病院総合医学会、名古屋、November. 16, 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

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：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

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
北風政史	心不全をどうとらえるかーその過去・現在・そして未来ー	北風政史	心不全の診かた・考えかた	医学書院	日本	2007	251-261
朝倉正紀 北風政史	心筋症と遺伝子発現	松森 昭	新 目で見える循環器病シリーズー心筋症	メディカルビュー社	日本	2007	299-302
浅沼博司 北風政史	酸化ストレスと心筋虚血・再灌流障害	横山光宏 藤田敏郎	酸化ストレスと心血管病	日本医学出版	日本	2007	215-223
浅沼博司 朝倉正紀 北風政史	再灌流障害の概念とその対策	吉野秀朗	新 目で見える循環器病シリーズー心筋梗塞症	メディカルビュー社	日本	2007	114-117
浅沼博司 北風政史	心筋虚血	ー	日本臨床増刊号 心不全、上	日本臨牀社	日本	2007	321-325
朝倉正紀 浅沼博司 北風政史	虚血性心疾患ー冠血流調節と心筋虚血	ー	内科学ー第九版	朝倉書店	日本	2007	487-490
朝倉正紀 北風政史	心不全	ー	日本臨床増刊 医薬品副作用学	日本臨牀社	日本	2007	445-449
朝倉正紀 北風政史	心筋梗塞合併時の薬物療法	熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一	高血圧ナビゲーター	メディカルレビュー社	日本	2007	288-289
浅沼博司 北風政史	冠循環と心筋虚血・心筋壊死	奥村謙	心筋梗塞・狭心症を探る	永井書店	日本	2006	18-23

朝倉正紀 浅沼博司 北風政史	Ca 拮抗薬 —心不全の改善—	荒川規矩男	日本臨床増刊号 高血圧 第3版上	日本臨牀社	日本	2006	536-540
朝倉正紀 北風政史	第2章 レニン・アンジ オテンシン系の 病態生理 2)心臓	堀内正嗣	THE ARB - Angiotensin II Receptor Blocker -	メディカル レビュー社	日本	2006	156-161
北風政史	Value - Doctor's Comment	猿田享男 監修 植田真一郎 編集	ランダム化臨床試験 を読み解く	メディカル トリビューン	日本	2006	143
絹川真太郎 筒井裕之	酸化ストレスと 心不全	横山光宏 藤田敏郎	酸化ストレスと 心血管病	日本医学 出版	日本	2007	209-214
絹川真太郎 筒井裕之	心不全における酸化 ストレスの役割	筒井裕之	別冊・医学のあゆみ 酸化ストレスと心血 管疾患 —分子機構 の解明から治療への 応用まで	医歯薬出版	日本	2007	91-95
井手友美 砂川賢二 筒井裕之	レドックス制御に おける Tfam の役割	筒井裕之	別冊・医学のあゆみ 酸化ストレスと心血 管疾患 —分子機構 の解明から治療への 応用まで	医歯薬出版	日本	2007	91-95
筒井裕之	心不全	杉本恒明 矢崎義雄	内科学 第九版	朝倉書店	日本	2007	405-413
眞茅みゆき 筒井裕之	食事指導, 服薬指導な どの疾病管理プログ ラムは QOL と予後を 改善するか?	三田村秀雄 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM 循環器疾患の 治療	中外医学社	日本	2007	336-340
筒井裕之	慢性心不全	山口 徹 堀 正二	循環器疾患最新の 治療 2006-2007	南江堂	日本	2006	243-224
筒井裕之	慢性心不全	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針 2006 年版	医学書院	日本	2006	282-285
筒井裕之	慢性心不全の疫学 と予後	堀 正二	新 目でみる循環器 シリーズ 9 心不全 —診断・治療・管理	メジカル ビュー社	日本	2006	218-225

眞茅みゆき 筒井裕之	予防活動の評価法	猪又孝元 東條美奈子 眞茅みゆき	心不全を予防する 発症させない 再発させないための 診療ストラテジー	中山書店	日本	2006	214-219
筒井裕之 眞茅みゆき	慢性心不全における チーム医療	猪又孝元 東條美奈子 眞茅みゆき	心不全を予防する 発症させない 再発させないための 診療ストラテジー	中山書店	日本	2006	352-358
井手友美 筒井裕之	心不全における酸化 ストレスの関与	矢崎義雄 山口 徹 高本眞一 中澤 誠	Annual Review 循環器 2006	中外医学社	日本	2006	84-89
絹川真太郎 筒井裕之	心不全の分類	増山 理	エキスパートを めざす循環器診療 1.心不全・ショック	南江堂	日本	2006	6-13
絹川真太郎 筒井裕之	心不全を伴う高血圧	堀内正嗣	THE ARB	メディカル レビュー社	日本	2006	334-340
筒井裕之	以前から高血圧を放置 感冒のあと安静にして いても息苦しい！？	堀 正二	心不全を探る	永井書店	日本	2005	155-159
筒井裕之	バゾプレッシン2 受容体拮抗薬は期待 できる治療薬か？	三田村秀 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM 循環器疾患の 治療	中外医学社	日本	2005	252-255
筒井裕之	概念を知ることから 始まる	筒井裕之 吉川純一 松崎益徳	新・心臓病診療 プラクティス 6.心不全に挑む・ 患者を救う	文光堂	日本	2005	10-12
眞茅みゆき 筒井裕之	慢性心不全の概念 ・定義と疫学	堀 正二	慢性心不全	最新医学社	日本	2005	14-19
品川弥人 和泉 徹	慢性心不全の診断	堀 正二	慢性心不全	最新医学社	日本	2005	52-58
和泉 徹	なぜ、今、疾病負担の 軽減なのか、またなぜ 予防なのか	和泉 徹 筒井裕之	心不全を予防する 発症させない再発さ せないための診療 ストラテジー	中山書店	日本	2006	2-11

和泉 徹	心筋炎	金澤 一郎 北原 光夫 山口 徹 小俣 政男	内科学	医学書院	日本	2006	862-866
竹端 均 和泉 徹	ショック	杉本恒明 矢崎義雄	内科学	朝倉書店	日本	2007	413-415
野田千春 和泉 徹	心臓リハビリテー ションへの期待	濱本 紘 野原隆司	心臓リハビリテー ション昨日・今日 ・明日	最新医学社	日本	2007	345-347
安村良男	強心薬はまだ 必要か？	三田村芳雄 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM循環器疾患の 治療 2008-2009	中外医学社	日本	2007	288-291
安村良男	薬物治療学からみた 心不全 ー急性心不全治療	北風政史	心不全の診かた ・考えかた	医学書院	日本	2007	107-111
安村良男	他剤併用でのミルリ ノンの有用性	児玉和久	PDEⅢ阻害薬の 使い方 ミルリノンの基礎か ら臨床まで	メディカル レビュー社	日本	2006	86-94
安村良男	急性心不全の評価法と 治療戦略	井上 博 増山 理	エキスパートを めざす循環器診療 心不全・ショック	南江堂	日本	2006	90-97
安村良男	急性心不全治療1 (虚血性・非虚血性) 薬剤を中心に	北風政史	心臓病患者さんの 生活・退院指導	メディカ 出版	日本	2006	172-174
安村良男	薬物療法による 予防と管理 β 遮断薬	和泉 徹 筒井裕之	心不全を予防する	中山書店	日本	2006	193-199
安村良男	弁膜症患者の管理 薬物療法	山本一博 別府慎太郎	新・心臓病プラク ティス ー弁膜症を解く	文光堂	日本	2006	126-128
安村良男	カルベジロール (β 遮断薬)	倉林正彦	酸化ストレスナビ ゲーター	メディカル レビュー社	日本	2005	308-309
安村良男	急性心不全	山口 徹 北原光男	今日の治療指針 2005	医学書院	日本	2005	272-274

佐々木典子 安村良男	β 受容体遮断薬の 不整脈抑制効果	笠貫 宏 松崎益徳	心不全と不整脈	南江堂	日本	2005	140-144
安村良男	心不全の内科治療	住吉徹哉	循環器三大疾患の 病棟管理	メディカ 出版	日本	2005	180-183
安村良男	慢性心不全の原因 疾患別の治療戦略: 拡張型心筋症による 心不全はどう治療 するか	筒井裕之 吉川純一 松崎益徳	新心臓病診療プラク ティス 心不全に挑む・ 患者を救う	文光堂	日本	2005	387-391
北風政史 安村良男			50 症例から学ぶ 心不全	ライフサイ エンス出版	日本	2005	
安村良男	心不全治療の最前線		知っておきたい 循環器病あれこれ	循環器病 研究振興 財団	日本	2005	
安岡良典 佐々木達哉	カテコラミンとイノダイ レーターの使い分けに エビデンスはある のか?	三田村秀雄 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM 循環器疾患の 治療 2008-2009	中外医学社	日本	2007	376-379
安部晴彦 佐々木達哉	アンギオテンシンⅡ 受容体遮断薬(ARB)	猿田享男 細田嗟一 矢崎義雄	循環器科 一慢性心不全薬物 療法の現状と展望	科学評論社	日本	2007	409-415
佐々木達哉	ジギタリス急速飽和は 今でも必要か?	三田村秀雄 山科章 川名正敏 桑島巖	EBM 循環器疾患の 治療 2005-2006	中外医学社	日本	2005	318-320
佐々木達哉	ヒト心房性ナトリウム 利尿ペプチドの 使い方	齋藤宗靖	新 目で見える循環 器病シリーズ 21 循環器病の薬物療法	メジカル ビュー社	日本	2005	286-290
白木照夫 河野晋久 斎藤大治	心外膜脂肪腫	矢崎義雄	日本臨床症候群(Ⅳ)	日本臨牀社	日本	印刷中	
海北幸一 小川久雄	冠循環と心筋虚血 障害・心筋梗塞の 病理病態	吉野秀朗	新 目で見える 循環器病シリーズ 一心筋梗塞症	メディカル ビュー社	日本	2007	26-34