

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北風政史

(国立循環器病センター)

平成21(2009)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北風政史

(国立循環器病センター)

平成21(2009)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…………… 13
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…………… 16
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…………… 20
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…………… 23
白木 照夫

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.....	26
海北 幸一	
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.....	30
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	
PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts..... Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2009,46,452-462	51
Identification of a novel substrate for TNF α -induced kinase NUA2..... Biochemical and Biophysical Research Communications 2008,365,541-547	62
Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction(J-WIND):two randomised trials	69
Lancet 2007,370,1483-1493	
Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary Syndrome.....	80
Circulation 2007,116,1226-1233	
A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart....	88
The Journal of Clinical Investigation 2007,117,2812-2824	
Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice.....	101
Circulation 2006,113,1779-1786	
Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure.....	109
Journal of the American College of Cardiology 2008,51,2329-2335	

Carvedilol accelerate elevation of serum potassium in chronic heart failure patients administrated spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate or candesartan cilexetil.....	116
Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics 2006,31,535-540	
Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome.....	122
Hypertension Research 2008,31,921-929	
Additional effects of bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension already treated with high-dose epoprostenol.....	131
Circulation Journal 2008,72,1142-1146	
Complete atrioventricular block secondary to lithium therapy.....	136
Circulation Journal 2008,72,847-849	
Targeted deletion of class A macrophage scavenger receptor increases the risk of cardiac rupture after experimental myocardial infarction.....	139
Circulation 115,2007,1904-1911	
心不全例におけるカルベジロール導入クリティカルパスの有用性.....	147
呼吸と循環 2008,56,953-956	

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

研究代表者 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。

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

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

和泉 徹
北里大学医学部内科学Ⅱ
教授

海北 幸一
熊本大学医学部 附属病院
循環器内科 講師

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

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 医長

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

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

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

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て本研究では、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, 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、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。

本年度は、「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」において、かかるモデルの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、ヒスタミンH2レセプターノックアウトマウスにおいて心不全が軽減されることを明らかとした。かかる効果発現のメカニズムとしてヒスタミンH2レセプターが重要であることが確認された。

また、「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、心不全症例においてH2レセプターブロッカーが、再入院の回数を減少させる可能性が示唆されているが、さらなる症例の集積を行った。

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. Asai, M., Tsukamoto, O., Minamino, T., Asanuma, H., (5人略) Asakura, M., (1人略) Kitakaze, M. (2008). PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 46, 452-462.
2. Fu, H.Y., Minamino, T., (6人略) Takashima, S., (1人略) Kitakaze, M. (2008). Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res* 79, 600-610.
3. Fujita, M., Asakura, M., (4人略) Asanuma, H., (3人略) Kitakaze, M. (2008). Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 14, 426-430.
4. Liao, Y., Zhao, H., (2人略) Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Minamino, T., Takashima, S., Kitakaze, M. (2008). Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res* 31, 335-344.

2. 学会発表

1. 瀬口 理、高島 成二、北風 政史
第12回Molecular Cardiovascular Conference
(平成20年9月5-7日、北海道)
一般演題
“A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart”
2. Asano, Y., Takashima, S., Liao, Y.L., Kitakaze, M.,
American Heart Association, Scientific Session 2008 (Nov. 9, 2008, New Orleans, USA) Young Investigator Award Lecture
“Paradigm Shift to Epigenetic Memory for the Pathological Understanding of Chronic Heart Failure”

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
特記出願中1件
特許出願準備中1件
2. 実用新案登録
3. その他
以上、特記事項なし

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

研究分担者 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こと考えられる。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られる。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附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、「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。集積された症例についてデータマイニング法を用いて解析したところ、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.Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara, S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George AL Jr, Roden DM: The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 118(6): 2219-2229, 2008
- 2.Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K: Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 77(4):713-721, 2008
- 3.Wu YW, Naya M, Tsukamoto T, Komatsu H, Morita K, Yoshinaga K, Kuge Y, Tsutsui H, Tamaki N: Heterogeneous reduction of myocardial oxidative metabolism in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy using C-11 acetate PET. *Circ J* 72:786-792, 2008
- 4.Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, Ide T, Wu Z, Ochi-Shindou M, Kanki T, Kang D, Sunagawa K, Tsutsui H, Nakanishi H: Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci* 28(34):8624-8634, 2008
- 5.Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S: Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure. *Circ J Suppl A:A-31-A-37*, 2008

2. 学会発表

- 1.筒井裕之: 心血管病におけるミトコンドリア酸化ストレスの役割, 第61回日本酸化ストレス学会学術集会(ランチョンセミナー), 2008年6月19日, 京都
- 2.筒井裕之: メタボリックシンドローム・心血管病と

骨格筋機能不全, 第19回日本臨床スポーツ医学
会学術集会(モーニングセミナー), 2008年11月2
日, 千葉

3.Ide T, Inoue T, Yoshida M, Kang D,
Suomalainen A, Tsutsui H, Sunagawa K: A
novel strategy for the treatment of cardiac
remodeling by modulating mitochondrial DNA,
The 25th Annual Meeting of International
Society for Heart Research Japanese Section
(シンポジウム), 2008年12月5日, 横浜

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

以上、特記事項なし

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

研究分担者 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附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、「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。集積された症例をデータマイニング法を用いて解析したところ、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.Ohsaka T,Inomata T,(6人略last author) Izumi T「Clinical Impact of Adherence to Guidelines on the Outcome of Chronic Heart Failure in Japan」International Heart Jour,49,59-73(2008)
- 2.Niwano S,Fukaya H,(6人略last author)Izumi T 「Role of Electrophysiologic Study(EPS)-Guided Preventive Therapy for the Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Heart Failure」Circ Jour,72,268-273 (2008)
- 3.Nishii M,Inomata T,(5人略last author)Izumi T 「Prognostic Utility of B-type Natriuretic Peptide Assessment in Stable Low-Risk Outpatients With Nonischemic Cardiomyopathy After Decompensated Heart Failure」Jour Am Coll Cardiol 51,2329-2335(2008)

2. 学会発表

- 1.Prognostic Significance of Cardiac Magnetic Resonance Assessment Based on Detection of Myocardial Inflammation in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy, ESC Congress 2008,Inomata T, Tokita N, Shinagawa H, Izumi T,30 Aug 2008 - 03 Sep 2008, Munich- Germany
- 2.Clinical Impact of Adherence to Guidelines on the Outcome of Chronic Heart Failure in Japan, 第72回日本循環器学会,Ohsaka T, Inomata T, Naruke T, Shinagawa H, Koitabashi T, Nishii M, Takeuchi I, Takehana H, Izumi T,2008.3.28~30,福岡
- 3.End-tidal CO2 Concentration Has a Prognostic Impact of Fulminant Myocarditis Through Predicting the Clinical Recovery, 第72回日本循環器学会,Naruke T, Inomata T, Imai H, Ohsaka T, Shinagawa H, Koitabashi T,

- Nishii M, Takeuchi I, Takehana H, Aoyama N, Izumi T, 2008.3.28～30, 福岡
4. Clinical Characteristics of Severe Heart Failure Patients with Low Plasma Levels of B-type Natriuretic(2008), 第72回日本循環器学会, Koitabashi T, Imonata T, Naruke T, Ohsaka T, Sinagawa H, Izumi T, 2008.3.28～30, 福岡
5. BNP Guided Therapy for Chronic Heart Failure(2008), The 4th China- Japan Cardiovascular Forum, Izumi T, Koitabashi T, Nishii M, Inomata T, 23～24 Oct 2008, Beijing

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 以上、特記事項なし

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

研究分担者 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られる。

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られる。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、イス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、我々が開発したイス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附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、「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。集積された症例をデータマイニング法を用いて解析したところ、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. 石津宣丸, 廣岡慶治(9人略) 安村良男, Inoue, パルーンによる経皮的肺動脈弁形成術(PTPV)が著効した成人肺動脈弁狭窄症(PS)の一例, Osaka Heart Club, 32, 6-10(2008)

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

2. 実用新案登録

3. その他

以上、特記事項なし