

200926010A

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21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22(2010)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21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22(2010)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

—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

—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか…………… 7

筒井 裕之

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…………… 11

和泉 徹

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…………… 15

安村 良男

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…………… 18

佐々木達哉

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…………… 22

松原 広己

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

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……………	29
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……………	33
宮尾 雄治	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	37
-------------------------	----

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium……………	55
Biochemical and Biophysical Research Communications 2010,393,55-60	
Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling……………	61
Cardiovascular Research2009,81,449-456	
Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon……………	69
European Heart Journal2009,30,765-772	
Angiotensin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and Obesity-related systemic insulin resistance……………	77
Cell Metabolism2009,10,178-188	
Incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in the eastern part of Yamaguchi prefecture……………	88
International Heart Journal 2009,50,489-500	

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 臨床研究開発部 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。

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
臨床研究部 部長

和泉 徹
北里大学医学部 循環器内科学
教授

海北 幸一
熊本大学医学部 付属病院
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
循環器疾患センター 循環器科 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
循環器科 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遺伝子欠損一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・追跡を行った。

(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。

H20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。

本年度は、本研究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H2レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1200症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH2レセプターブロッカーを投与される確率(プロペンシティブスコア)を算出し、プラセボ群およびH2レセプターブロッカー群においてプロペンシティブスコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH2レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の5群の基礎心疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

H2レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、虚血性心筋症、高血圧性心筋症で再入院回数を減少させた。

今後の展開

本研究では研究成果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) Min K.D., H., Asakura M. (19人略) Kitakaze M.. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 393:55-60, 2010
- 2) Tsukamoto O., Fujita M. (9人略) Minamino T., Asakura M. (3人略) Kitakaze M.. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 53(22):

2070-2077.2009

- 3) Takahama H., Minamino T., Asanuma H. (7人略) Asakura M., Kim J., Takashima S. (3人略) Kitakaze M.. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *Journal of the American College of Cardiology*. 53(8):709-717.2009
- 4) Sasaki H., Asanuma H. (5人略) Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S. (4人略) Kitakaze M.. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*.119(19):2568-2577.2009

2. 学会発表

1. The 15th International Symposium on Atherosclerosis: The Biology of Atherosclerosis. (June 12-18, 2009, Boston, USA)
 - 1) Kitakaze M.. Roles of Inflammation and Endoplasmic Reticulum Stress in the Progression and Rupture of Atherosclerotic Plaques.
 - 2) Kitakaze M.. A role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Atherosclerotic Plaques.
2. American Heart Association, Scientific Session 2009. (Nov. 14-18, 2009, Orlando, USA)
 - 1) Maeda M., Hasegawa T., Kanzaki H., Kim J., Ohara T., Asakura M., Takahama H., Amaki M., Hashimura K., Kitakaze M.. Increased Aortic Stiffness is a Risk of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Even in Normotensive Subjects.
 - 2) Takahama H., Kitakaze M., Asai T., Minamino T. Targeting of Ischemic/reperfused Myocardium by Liposomal Amiodarone Reduced Ventricular Fibrillation in Rats
3. 第36回国際生理学会大会
(平成21年7月27日)
一般演題
 - 1) Takashima S., Seguchi O., Yamazaki S.,

Asakura M., Kitakaze M. The role of cardiacMLCK in sarcomer development in cardiomyocytes”

- 2) Sasaki H., Asanuma H. (3人略) Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S. (5人略) Kitakaze M. Metformin therapy is associated with improved cardiac function and improved insulin resistance in dogs”

4.第74回日本循環器学会総会・学術集会 (平成22年3月5～7日)

- 1) Tomoike H., Kim J., Asakura M., Yoshida A., Mori M., Maeda M., Kitakaze M. Current Status of Pathophysiology of Dilated Cardiomyopathy in Japan—Reports from the Research Committee of the Investigation of Idiopathic—Cardiomyopathy.
- 2) Takashima S., Asano Y., fujita M., Minamino T., Komuro I., Kitakaze M. Familial Bradycardia Caused by the Mutation of Inward Rectifier Potassium Channel.
- 3) Sanada S., Kitakaze M. A Novel Therapeutic Strategy against Cardiac Failure Based on Cardioprotective Mechanisms of Preconditioning: Brief Phosphodiesterase-3 Inhibition and Transient PKA Activation.

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得

心臓特異的キナーゼの心不全診断および治療への応用

公開番号： 特開2009-242388

公開日： 2009年10月22日

出願番号： 特願2009-056423

出願人： 国立循環器病センター総長 第一三共株式会社

出願日： 2009年03月10日

発明人： 北風政史、高島成二、瀬口理、朝倉正紀、大塚敏明、中丸健治、合田明日香

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

特記なし

研究分担報告書

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・追跡を行った。

(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。

本年度は、本研究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H2レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1200症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH2レセプターブロッカーを投与される確率(プロペンシティブスコア)を算出し、プラセボ群およびH2レセプターブロッカー群においてプロペンシティブスコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH2レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の5群の基礎心疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

H2レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、虚血性心筋症、高血圧性心筋症で再入院回数を減少させた。

今後の展開

本研究では研究成果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。

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. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S.. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling.. Cardiovasc. Res 81 :449-456, 2009
2. Naya M., Tsukamoto T. (7人略) Tsutsui H. Myocardial beta-adrenergic receptor density as assessed by 11C-CGP12177 PET predicts improvement of cardiac function after carvedilol treatment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Nucl Med 50(2):220-225, 2009
3. Suga T., Okita K. (8人略) Tsutsui H. Intram

uscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. J Appl Physiol 106:1119-1124, 2009

4. Matsushima S., Kinugawa S. (4人略) Tsutui H. Increased myocardial NAD (P) H oxidase derived superoxide causes the exacerbation of post-infarct heart failure in type2diabetes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:409-416, 2009

5. Yokota T., Kinugawa S. (12人略) Tsutsui H. Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:1069-1077, 2009

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82回日本薬理学会年会, 2009年3月16日, 横浜 (シンポジウム)

2. Tsutsui H.

Diagnosis and Management of Stress Cardiomyopathy (Takotsubo Cardiomyopathy)

American College of Cardiology 09, 2009年3月30日, Orlando (シンポジウム)

3. 絹川真太郎, アリ・ソビリン, 筒井裕之:

心筋梗塞後左室リモデリングおよび心不全における慢性炎症の役割

第13回日本心不全学会学術集会, 2009年10月31日, 福岡 (シンポジウム)

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

研究分担報告書

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・追跡を行った。

(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。

本年度は、本究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H2レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1200症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH2レセプターブロッカーを投与される確率(プロペンシティブスコア)を算出し、プラセボ群およびH2レセプターブロッカー群においてプロペンシティブスコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH2レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の5群の基礎心疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

H2レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、虚血性心筋症、高血圧性心筋症で再入院回数を減少させた。

今後の展開

本研究では研究成果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。

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. Niwano S., Wakisaka Y., (5名略 last author) Izumi T.. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. Heart, 95(15):1230-7, 2009.
2. Sasayama S., Izumi T., (4名略 last author) Ueshima K.. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. Circ J, 73(7):1255-62, 2009.
3. Yamaoka-Tojo M., Tojo T., (6名略 last author)

r) Izumi T.. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*, 8:41, 2009.

4. 竹端均、和泉徹. 心不全. *ファーマナビゲーターβ遮断薬編*, 60-8, 2009.

5. 前川恵美、和泉徹, 右心不全の病態生理—代償から非代償を念頭において—. *重症心不全の予防と治療*, 172-9, 2009.

6. 成毛崇、和泉徹. 慢性心不全の治療. *EBM循環器疾患の治療2010-2011*, 303-5, 2009.

7. 和泉徹, 心不全を予防する, *日本循環器病予防学会誌*, 44(3):181-93, 2009.

2.. 学会発表

1. 成毛崇、和泉 徹ら. 急性心筋炎における症例分類に基づいた長期予後の検討.

第57回日本心臓病学会学術集会、2009年9月、札幌.

2. 水谷知泰、和泉 徹ら. 責任感動脈の早期再灌流が得られた急性心筋梗塞症例における経時的左室リモデリングの検討.

第57回日本心臓病学会学術集会、2009年9月、札幌.

3. 水谷知泰、和泉 徹ら. Comparison between N itrite Compound and Human Atrial Natriuretic P eptide for Treatment Effect in Heart Failure o n Acute Phase.

第74回 日本循環器学会総会・学術集会、2010年3月、京都.

4. 前川恵美、和泉 徹ら. Clinical Characterizatio n of Patients with Repeat Hospitalization for H eart Failure Exacerbation.

第74回 日本循環器学会総会・学術集会、2010年3月、京都.

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

研究分担報告書

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・追跡を行った。

(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。

本年度は、本究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H2レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1200症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH2レセプターブロッカーを投与される確率(プロペンシティブスコア)を算出し、プラセボ群およびH2レセプターブロッカー群においてプロペンシティブスコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH2レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の5群の基礎心疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

H2レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、虚血性心筋症、高血圧性心筋症で再入院回数を減少させた。

今後の展開

本研究では研究成果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。

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし