

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 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

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、「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(プロペンシティー・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ー・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

Yasuoka Y, Morisawa D, Kitada H, Hattori S, Noda Y, Adachi H, Abe H, Irino H, Sasaki T, Miyatake K. An accordion phenomenon with ST-segment elevation of electrocardiogram and anginal chest pain: a case report. Int J Cardiol. 2009 Jun 26;135(2):e62-4

2.学会発表

1.Abe H, Yasuoka Y, Katsuki K, Hattori S, Imanaka T, Araki R, Matsutera R, Morisawa D, Kitada H, Noda Y, Adachi H, Irino H, Sasaki T, Miyatake K. Left Ventricular Global Strain and Dyssynchrony Demonstrated by Speckle Tr

acking Echocardiography: A Comparison of Apical and Septal Right Ventricular Pacing.第73回日本循環器学会総会 2009年3月21日 大阪

2. Yasuoka Y, Abe H, Araki R, Imanaka T, Matsutera R, Morisawa D, Kitada H, Hattori S, Noda Y, Adachi H, Irino H, Sasaki T, Miyatake K, Umekawa S, Katsuki K. Does Assessment of Atrial Contractile Properties Predict Paroxysmal Atrial Fibrillation? -A Color Doppler Strain Rate Imaging Study. 第73回日本循環器学会総会 2009年3月22日 大阪

3. Abe H, Yasuoka Y, Katsuki K, Hattori S, Imanaka T, Araki R, Matsutera R, Morisawa D, Kitada H, Noda Y, Adachi H, Irino H, Sasaki T, Miyatake K. Effects of right ventricular pacing site on left ventricular regional timing and magnitude of deformation and global torsion and dyssynchrony demonstrated by 2-dimensional speckle tracking echocardiography. ACC 09, 2009年3月27日 Orlando(USA)

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

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 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、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. Morishita T., Miyaji K. (6人略) Matsubara H. The ratio of both atrial areas reflects the clinical status of patients with pulmonary arterial hypertension. Journal of Medical Ultrasonics 36:201-226. 2009
2. Kawai Y., Hisamatsu K., Matsubara H. (6人略) Ohe T. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. European Heart Journal 30: 765-772, 2009
3. 松原広巳、宮地克維. 重症肺高血圧症の治療セラピューティック・リサーチ. THERAPEUTIC RESEARCH 30:48-49
4. 宮地克維、松原広巳. 肺動脈性肺高血圧症の新しい治療/リバーシブルモデリングの考え方. 血栓

2. 学会発表

1. 大西由佳里、松原広己、藤本良久、宗政充、宮地克維、宮地晃平、木村英夫、溝口博喜、森あい子、重歳正尚、佃早央莉、三河内弘. Novel Scoring System of Clinical and Laboratory Findings to Distinguish Pulmonary Veno-Occlusive Disease from Pulmonary Arterial Hypertension. 第74回日本循環器学会(平成22年3月5~7日、京都)
2. 宗政充、松原広己、藤本良久、宮地克維、宮地晃平、木村英夫、溝口博喜、森あい子、重歳正尚、大西由佳里、佃早央莉、三河内弘. Efficacy and Clinical Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for Failed Left Internal Thoracic Artery Graft Treated with Drug-Eluting Stent. 第74回日本循環器学会(平成22年3月5~7日、京都)
3. 溝口博喜、松原広己、宗政充. The Efficacy and Therapeutic Role of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. 59th American College of Cardiology. (March 14-16, 2010, Atlanta USA)

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
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 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

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・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・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・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

Incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in the eastern part of Yamaguchi prefecture. International Heart Journal 2009;50:489-500.

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 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、「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(プロペンシティー・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ー・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. Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K, Nakayama M, Kaikita K, Obata T, Takeya M, Ogawa H. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and anti-inflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation*. 119:28-36, 2009.
2. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T,

- Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. Cell Metab. 10:178-88, 2009.
3. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. J Am Coll Cardiol. 2010 in press.
 4. Miura M, Kaikita K, Matsukawa M, Soejima K, Fuchigami S, Miyazaki Y, Ono T, Uemura T, Tsujita K, Hokimoto S, Sumida H, Sugiyama S, Matsui K, Yamabe H, Ogawa H. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) antigen levels in patients with coronary artery disease. Thromb Haemost. 2010 in press.

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

1. ①出願番号：特願2006-285377
②発明者：竹屋元裕、海北幸一、米山博之、成見正作、小川久雄、早崎剛典
③発明の名称：心筋障害抑制剤
④出願人：(株)ステリック再生医科学研究所、国立大学法人熊本大学
⑤出願日：2006年10月19日
2. ①出願番号：特願2006-75498
②発明者：小川久雄、海北幸一、松川将三、副島見事
③発明の名称：急性冠症候群でのADAMTS13の測定と利用
④出願人：化学及血清療法研究所
⑤出願日：2006年3月17日

2. 実用新案登録

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 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

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
特記なし

2. 学会発表

宮尾雄治 他:心不全例における腎機能障害の進展は予後を悪化させる
第106回日本内科学会講演会、2009年4月

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

(研究代表及び分担者の業績一覧)

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	小川 龍 島崎修次 飯野靖彦 五十嵐 隆 福島亮治	経静脈治療オーダー マニュアル	株式会社大塚製薬工場	日本	2009	176-182
北風政史	心臓力学とは何か?	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	1-12
北風政史	慢性心不全の内科的 治療—ACEI, ARB	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	228-233
北風政史	はじめに	北風政史	心不全診療 skill Up マニュアル	羊土社	日本	2008	18-29
北風政史	はじめに	北風政史	心不全診療 skill Up マニュアル	羊土社	日本	2008	18-29
北風政史	“心血管疾患診療の エクセレンス” 心筋疾患	相澤義房 今泉 勉 島本和明 友池仁暢 永井良三 松崎益徳	日本医学会雑誌 137特別号(1)	日本医学会	日本	2008	140-150
北風政史	心不全をどうとらえる か—その過去・現在・ そして未来—	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 目で見る 循環器病シリーズ —心筋症	メディカル ビュー社	日本	2007	299-302