

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月21日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19688

研究課題名(和文)薬物溶出性冠動脈ステント治療の安全性予測バイオマーカー開発

研究課題名(英文)Development of safety prediction biomarker for drug eluting coronary stent therapy

研究代表者

藤村 昭夫(FUJIMURA, Akio)

自治医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：90156901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈狭窄症の治療として広く実施されている心臓カテーテル治療では、冠動脈薬剤溶出ステント全盛期の現在でも未だ約1割の症例で再狭窄が認められる。これはインターベンション療法の限界の一つであり、診断ならびに予測支援に用いることが可能なバイオマーカーの開発は急務である。本研究では、新たに薬物溶出性冠動脈ステント治療の安全性予測バイオマーカーを開発する。自治医科大学附属病院循環器内科に入院した患者から同意取得後、血液を採取した。メタボローム解析を行い、再狭窄例に特異的に変動した14化合物(コントロールに対して高い又は低い)を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

狭心症の治療法として実施されている心臓カテーテル治療では、冠動脈薬剤溶出ステントが広く普及したが、現在でも未だ1割以上の症例では、カテーテルで広げた血管が再び狭くなる再狭窄が認められる。これはインターベンション療法の限界の一つであり、診断ならびに予測支援に用いることが可能なバイオマーカーの開発は急務である。本研究では最新のメタボローム解析法を用いて、再狭窄例に特異的に変動した14化合物を同定した。これらは、狭心症の診断ならびにカテーテル治療後の予後予測支援への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：In cardiac catheterization widely used for the treatment of coronary artery stenosis, restenosis is still observed in about 10% of cases still in the heyday of coronary artery drug-eluting stents. This is one of the limitations of interventional therapy, and the development of biomarkers that can be used for diagnostic as well as predictive support is urgently needed. In this study, we will develop new safety prediction biomarkers for drug-eluting coronary stent treatment. Blood was collected after consent was obtained from a patient admitted to the Department of Cardiology, Jichi Medical University Hospital. Metabolomic analysis was performed to identify 14 compounds (high or low relative to control) that varied specifically in restenosis cases.

研究分野：生体情報内科学およびその関連分野

キーワード：応用薬理学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈狭窄症の治療として年間 20 万件以上実施されている経皮的冠動脈インターベンション治療では、冠動脈薬物溶出ステント全盛期の現在においても、未だ 1 割以上の症例でステントによる拡張部位が再び狭くなる、再狭窄と呼ばれる現象が認められる。これはインターベンション療法の限界の一つであり、診断ならびに予測支援に用いることが可能なバイオマーカーの開発は急務である。我々は、長年、薬物有害反応バイオマーカーの抽出およびその検証を目的としてバイオマーカー研究を行ってきた。これまでに厚生労働省、萌芽的先端医療技術推進研究事業、化学物質リスク研究事業、創薬基盤推進研究事業等により患者を対象とした臨床研究を実施してきた。これらの研究によって薬物の適正使用に貢献すると考えられる複数のバイオマーカーを抽出し、国際誌に多数発表した実績を有す。それらの開発実績をもとに、本研究では、薬物溶出ステントの有害反応のひとつである再狭窄のバイオマーカーを開発し、冠動脈薬物溶出ステントの安全性向上を目指す。

2. 研究の目的

冠動脈インターベンション治療後の再狭窄診断ならびに予測支援に用いることが可能なバイオマーカーを開発することを目的とする。臨床検体として用いる血液は自治医科大学附属病院循環器内科に入院した患者のうち、インフォームドコンセントの得られた患者から採取する。これらの検体は詳細な臨床情報が付与されている電子カルテシステムと連動しており、必要に応じてその情報を取得する。このような詳細な臨床情報の付与された質の高い検体が収集できることは疾患診断マーカーを探索・開発する上で非常に重要な条件であるため、本研究でそのワークフローの構築も目的とする。

3. 研究の方法

患者から臨床検体として血液を採取し、血清ないし血漿を分離した上、測定まで -80 で凍結保存した。これらの検体について電子カルテシステムから詳細な臨床情報を取得する。このようにして、回収した血液検体に付随する患者の臨床データベースを構築した。バイオマーカー探索するとともに、そのメカニズムを解明する。具体的な分析手順は以下の通りである。なお、本研究実施に際し、必要な倫理申請手続きを行い、本学倫理委員会の承認を得る。

(1)ガスクロマトグラフ質量分析法 (GC-MS) を用いたメタボローム解析
ガスクロマトグラフ質量分析法 (GC-MS) を用いて臨床検体のメタボローム解析を行い、試料由来で検出された成分について、コントロールサンプルに対する各検体のピーク面積比 (検出成分のピーク面積を内標準物質のピーク面積で除した値) の比較を行う。

(2)前処理

試料 50 μ L をとり、内部標準 (IS) 含有抽出溶媒 250 μ L 加え、1200 rpm 37 30 分間で振とうする。この液を 4 16000 g 5 分間で遠心分離し、上清 150 μ L とり、水 140 μ L 加え、3000 rpm 30 秒間ボルテックスミキサーで攪拌する。この液を 4 16000 g 5 分間で遠心分離し、上清 180 μ L とり、遠心乾燥 60 分間行った後、凍結乾燥を 12 時間以上行う。乾固後の試料にメトキシアミン溶液 80 μ L 加え、37 30 分間振とうする。この液に MSTFA () 40 μ L 加え、1200 rpm 37 30 分間で振とうする。この液を室温 16000 g 5 分間で遠心分離し、上清をとり、試料溶液とする。また、試料の代わりに精製水を用いて、同様の操作を行って得られた溶液をブランク溶液とする。試料溶液およびブランク溶液について、各試料 1 回調製する。

(3)装置

ガスクロマトグラフ質量分析計：GCMS-QP2010Ultra (株式会社島津製作所) を使用する。

(4)解析方法

データベース (SHIMADZU Smart Metabolites Database) に収載されている 411 種の代謝物 (誘導体化合物では 568 種) の中で、試料由来で検出された化合物についてピックアップする。各化合物の面積値を内標準物質のピーク面積値 (IS 面積値) で除した値 (ピーク面積比) を算出する。計算式は以下の通りとする。

$$\text{ピーク面積比} = (\text{測定溶液中各化合物の面積値}) / (\text{測定溶液中の面積値})$$

コントロールに対する各検体について求めたピーク面積比の割合を求める。計算式は以下の通りとする。

$$\text{割合} = (\text{各検体の各化合物ピーク面積比平均}) / (\text{コントロール測定溶液中の各化合物ピーク面積比})$$

この値が 1.5 倍以上または 0.5 倍未満となったものをコントロールに対して変動が見られた化合物とする。なお、面積値が全て 1,000 未満であった化合物については定量下限とみなし“ ”と表示し、ピーク面積比平均を求めない。

4. 研究成果

各検体のピーク面積比平均、CV 値及びコントロールのピーク面積比に対する割合の結果を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 各化合物のピーク面積比一覧

カテゴリ	化合物	ピーク面積比(対象化合物のピーク面積を2-Isoallophthalic acidのピーク面積で除した値)																					
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠		
		無症候性心筋虚血 再検空	急性心筋梗塞 (NSTEM) 後 再検空	急性心筋梗塞 (STEMI) 後 再検空	急性心筋梗塞 (NSTEM) 後 再検空	急性心筋梗塞 (STEMI) 後 再検空	急性心筋梗塞 (STEMI) 後 再検空	安定狭心症 3VD→CABG	安定狭心症 3VD→CABG	安定狭心症 LAD高度狭窄	虚血性心疾患 疑、狭窄なし	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	冠	
アミノ酸	2-Aminobutyric acid	0.029	0.043	0.033	0.036	0.041	0.052	0.034	0.033	0.044	0.034	0.034	0.023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	3-Aminopropionic acid	0.118	0.181	0.209	0.258	0.113	0.211	0.249	0.142	0.106	0.087	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	4-Hydroxyproline	0.274	0.597	0.516	0.395	0.374	0.393	0.319	0.310	0.315	0.309	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	5-Oxoproline	0.427	0.567	0.497	0.644	0.555	0.498	0.454	0.460	0.515	0.484	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Alanine	3.251	4.084	4.398	2.534	3.882	4.550	2.537	4.826	3.842	2.636	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Aspartic acid	0.007	0.013	-	-	0.007	-	0.007	0.006	0.015	0.010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Cysteine	0.196	0.177	0.218	0.241	0.296	0.203	0.161	0.273	0.309	0.236	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Cystine	0.209	0.279	0.170	0.203	0.258	0.159	0.164	0.167	0.248	0.212	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Glutamic acid	0.020	0.017	0.020	0.027	0.010	0.007	0.009	0.017	0.014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Glutamine	0.472	0.763	0.505	0.572	0.617	0.634	0.607	0.406	0.551	0.514	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Glycine	12.713	18.989	11.959	12.500	14.437	10.756	13.616	13.722	30.266	13.514	0.316	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Isoleucine + allo-Isoleucine	1.079	1.163	1.418	1.253	1.076	1.217	0.758	1.083	1.367	0.753	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Leucine	0.517	0.563	0.512	0.575	0.542	0.560	0.324	0.680	0.572	0.326	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Lysine	4.110	5.671	3.651	5.148	3.961	4.597	3.131	6.149	3.642	4.120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Methionine	0.089	0.092	0.104	0.114	0.113	0.088	0.091	0.109	0.124	0.065	0.003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Ornithine	4.614	8.067	4.460	9.095	7.482	7.039	6.307	4.218	6.940	6.098	0.009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Phenylalanine	2.438	3.255	2.050	3.471	3.229	2.745	3.471	3.232	3.568	2.044	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Proline	0.664	0.902	0.765	1.236	1.504	0.876	0.728	0.630	0.581	0.455	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Serine	0.307	0.543	0.324	0.359	0.501	0.364	0.322	0.322	0.486	0.324	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Threonine	2.638	4.289	2.711	4.526	4.160	2.917	2.040	3.172	3.050	2.956	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Tyrosine	0.180	0.294	0.193	0.266	0.314	0.219	0.281	0.256	0.320	0.210	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノ酸	Valine	23.871	21.838	20.479	23.425	18.584	24.259	13.449	24.032	24.378	15.773	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	2-Hydroxyisovaleric acid	0.087	0.056	0.049	0.057	0.032	0.033	0.046	0.049	0.043	0.035	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	2-Ketoglutaric acid	0.058	0.044	0.067	0.066	0.047	0.049	0.085	0.066	0.070	0.039	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	2-Ketocaproic acid	0.258	0.128	0.200	0.194	0.156	0.177	0.109	0.291	0.206	0.138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	3-Hydroxybutyric acid	0.341	0.179	0.796	1.038	0.396	0.346	0.289	0.617	0.771	1.483	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	3-Hydroxyisobutyric acid	0.076	0.069	0.127	0.155	0.085	0.099	0.107	0.126	0.100	0.080	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	3-Hydroxyvaleric acid	0.025	0.027	0.021	0.030	0.015	0.019	0.015	0.023	0.014	0.010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	3-Methyl-2-oxovaleric acid	0.053	0.035	0.060	0.039	0.040	0.048	0.029	0.052	0.052	0.038	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Citric acid	0.347	0.742	0.584	0.745	1.093	1.363	0.714	0.970	0.546	0.006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Fumaric acid	0.044	0.065	0.044	0.070	0.055	0.080	0.088	0.062	0.071	0.060	0.007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Glycolic acid	0.046	0.039	0.045	0.045	0.050	0.041	0.045	0.029	0.050	0.044	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Hippuric acid	0.002	0.009	0.003	0.002	0.014	0.028	0.031	0.003	0.009	0.007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Indol-3-acetic acid	0.027	0.105	0.052	0.037	0.028	0.050	0.027	0.035	0.025	0.020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Lactic acid	11.303	16.009	15.030	17.147	13.759	12.834	13.205	18.638	17.095	12.711	0.095	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Phenylacetic acid	-	-	-	0.025	-	-	0.011	-	0.021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Pyruvic acid	0.667	0.295	1.890	0.351	0.548	0.308	0.480	1.321	0.951	0.299	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有機酸	Succinic acid	0.053	0.076	0.032	0.092	0.057	0.086	0.089	0.072	0.064	0.056	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Arabinose	0.045	0.104	0.077	0.096	0.061	0.072	0.114	0.053	0.056	0.022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Fructose	0.173	0.433	0.126	0.255	0.133	0.376	0.107	0.106	0.140	0.158	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Galactose	62.730	64.080	95.384	80.366	53.794	63.078	42.661	68.149	85.639	62.494	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Glucose	198.017	212.111	227.079	216.029	181.842	204.921	174.212	215.340	227.348	211.153	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Lynose + Xylose	0.016	0.091	0.024	0.096	0.014	0.021	0.025	0.016	0.333	0.033	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Mannose	1.318	2.333	3.493	3.327	2.136	2.566	1.798	2.378	1.792	2.490	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Ribulose	0.057	0.068	0.044	0.060	0.049	0.052	0.064	0.055	0.055	0.057	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Saccharose	0.173	0.445	0.120	0.251	0.148	0.424	0.110	0.104	0.142	0.155	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Sucrose	0.126	0.376	0.390	0.072	0.112	0.091	0.527	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖	Trehalose + Maltose	0.103	0.183	0.330	0.145	0.202	-	0.236	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	1,5-Anhydro-glucitol	5.225	5.109	5.331	2.812	4.665	2.602	5.550	6.658	8.644	4.737	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Arabitol	0.145	0.624	0.091	0.160	0.077	0.053	0.154	0.091	0.079	0.085	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Inositol	1.177	2.523	0.802	1.196	0.850	1.179	2.249	1.361	1.367	1.276	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Mannitol	0.755	1.841	1.230	2.424	1.810	1.384	1.658	0.144	2.814	0.084	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	meso-Erythritol	0.049	0.113	0.069	0.091	0.043	0.039	0.080	0.044	0.054	0.042	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Ribitol	0.145	0.626	0.095	0.160	0.077	0.053	0.154	0.090	0.079	0.085	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Sorbitol	0.047	0.038	0.063	0.044	0.031	0.031	0.035	0.025	0.054	0.057	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Threitol	0.027	0.068	0.025	0.059	0.032	0.030	0.046	0.025	0.082	0.029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖アルコール	Xylitol	0.051	0.083	0.162	0.092	0.089	0.063	0.083	0.111	0.060	0.092	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖酸	Glaconic acid	0.077	0.159	0.074	0.102	0.068	0.103	0.122	0.081	0.107	0.124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖酸	Glyceric acid	0.071	0.091	0.062	0.114	0.068	0.083	0.090	0.070	0.090	0.101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖酸	Threonic acid	0.200	0.352	0.234	0.371	0.304	0.280	0.214	0.252	0.226	0.274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酸	Decanoic acid	0.026	0.023	0.026	0.081	0.038	0.118	0.084	0.042	0.068	0.054	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酸	Elaidic acid	0.262	0.545	1.253	2.238	0.893	0.622	0.382	3.039	3.896	3.113	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酸	Lauroic acid	0.194	0.036	0.118	0.081	0.057	0.095	0.085	0.112	0.085	0.082	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酸	Linoleic acid	0.087	0.140	0.252	0.491	0.244	0.162	0.173	0.846	0.869	0.768	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酸	Myristic acid	0.455	0.389	0.593	0.535	0.40																	

表 2 各化合物のコントロール検体との割合一覧

カテゴリー	化合物	割合 (ピーク面積比平均/control ピーク面積比)										備考
		11	12	13	14	15	16	17	18	19		
		無症候性心筋 虚血 再狭窄 例	急性心筋梗塞 (NSTEMI) 後 再狭窄例	急性心筋梗塞 (STEMI) 後 再狭窄例	急性心筋梗塞 (NSTEMI) 後 再狭窄例	急性心筋梗塞 (STEMI) 後 再狭窄例	安定狭心症、 SVD→CABG 後	安定狭心症、 SVD→CABG 後	安定狭心症、 LAD高度狭窄、 疑、狭窄なし	虚血性心疾患 疑、狭窄なし		
アミノ酸	2-Aminobutyric acid	1.25	1.82	1.42	1.53	1.76	2.21	1.00	1.87	1.45		
アミノ酸	3-Aminopropanoic acid	1.36	2.08	2.40	2.97	1.30	2.43	2.87	1.63	1.22		
アミノ酸	4-Hydroxyproline	0.89	1.93	1.67	1.28	1.21	0.95	1.03	1.00	1.02		
アミノ酸	5-Oxoproline	0.88	1.17	1.03	1.33	1.15	1.03	0.94	0.95	1.06		
アミノ酸	Alanine	1.23	1.55	1.67	0.96	1.47	1.73	0.96	1.83	1.46		
アミノ酸	Aspartic acid	0.66	1.26	↓	↓	0.70	↓	0.72	0.58	1.42		
アミノ酸	Cystine	0.83	0.75	0.93	1.02	1.25	0.86	0.68	1.16	1.31		
アミノ酸	Cystine	0.99	1.31	0.80	0.96	1.22	0.75	0.77	0.79	1.16		
アミノ酸	Glutamic acid	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
アミノ酸	Glutamine	0.92	1.48	0.98	1.11	1.20	1.23	1.18	0.79	1.07		
アミノ酸	Glycine	0.94	1.41	0.88	0.92	1.07	0.80	1.01	1.02	2.24	BL検出	
アミノ酸	Isoleucine + allo-Isoleucine	1.43	1.54	1.88	1.66	1.43	1.62	1.01	1.44	1.82		
アミノ酸	Leucine	1.59	1.73	1.57	1.76	1.66	1.72	1.00	2.09	1.76		
アミノ酸	Lysine	1.00	1.38	0.89	1.25	0.96	1.12	0.76	1.49	0.88		
アミノ酸	Methionine	1.37	1.41	1.89	1.75	1.74	1.35	1.39	1.67	1.90	BL検出	
アミノ酸	Ornithine	0.76	1.32	0.73	1.49	1.23	1.15	1.03	0.69	1.14	BL検出	
アミノ酸	Phenylalanine	1.20	1.59	1.00	1.70	1.58	1.34	1.70	1.58	1.75		
アミノ酸	Proline	1.46	1.98	1.68	2.71	3.30	1.92	1.60	1.38	1.27		
アミノ酸	Serine	0.95	1.68	1.00	1.11	1.55	1.12	0.99	0.93	1.50		
アミノ酸	Threonine	0.89	1.45	0.92	1.53	1.41	0.99	0.69	1.07	1.03		
アミノ酸	Tyrosine	0.86	1.40	0.92	1.26	1.49	1.04	1.34	1.12	1.52		
アミノ酸	Valine	1.51	1.38	1.30	1.49	1.18	1.54	0.85	1.52	1.55		
有機酸	2-Hydroxyisovaleric acid	2.51	1.61	1.42	1.65	0.91	0.95	1.33	1.42	1.23		
有機酸	2-Ketoglutaric acid	1.49	1.14	1.72	1.71	1.21	1.25	2.19	1.70	1.81		
有機酸	2-Ketooctaproic acid	1.86	0.93	1.44	1.41	1.13	1.28	0.79	2.11	1.49		
有機酸	3-Hydroxybutyric acid	0.23	0.12	0.54	0.70	0.27	0.23	0.19	0.42	0.52		
有機酸	3-Hydroxybutyric acid	0.95	0.87	1.89	1.94	1.06	1.24	1.33	1.58	1.25		
有機酸	3-Hydroxyisovaleric acid	2.56	2.75	2.11	3.05	1.51	1.93	1.58	2.37	1.42		
有機酸	3-Methyl-2-oxovaleric acid	1.40	0.93	1.89	1.03	1.05	1.27	0.78	1.37	1.37		
有機酸	Citric acid	0.64	1.36	1.07	1.78	1.36	2.00	2.50	1.31	1.78	BL検出	
有機酸	Fumaric acid	0.73	1.09	0.73	1.16	0.92	1.33	1.46	1.03	1.18	BL検出	
有機酸	Glycolic acid	1.04	0.89	1.01	1.03	1.12	0.93	1.01	0.66	1.12		
有機酸	Hippuric acid	0.28	1.34	0.47	0.31	1.95	4.02	4.37	0.39	1.28		
有機酸	Indol-3-acetic acid	1.37	5.28	2.61	1.84	1.39	2.53	1.37	1.74	1.24		
有機酸	Lactic acid	0.89	1.26	1.18	1.35	1.08	1.01	1.04	1.47	1.34	BL検出	
有機酸	Phenylacetic acid	-	-	-	↑	-	-	↑	-	↑		
有機酸	Pyruvic acid	2.23	0.99	6.31	1.17	1.83	1.03	1.60	4.41	3.17		
有機酸	Succinic acid	0.95	1.36	0.57	1.64	1.02	1.53	1.59	1.29	1.15		
糖	Arabinose	2.02	4.67	3.44	4.30	2.73	3.24	5.13	2.38	2.50		
糖	Fructose	1.09	2.75	0.80	1.62	0.84	2.39	0.68	0.67	0.89		
糖	Galactose	1.00	1.03	1.53	1.29	0.86	1.01	0.68	1.09	1.37		
糖	Glucose	0.94	1.00	1.08	1.02	0.86	0.97	0.83	1.02	1.08		
糖	Lyxose + Xylose	0.50	2.77	0.73	2.92	0.41	0.65	0.77	0.49	10.10		
糖	Mannose	0.53	0.94	1.40	1.34	0.86	1.03	0.72	0.96	0.72		
糖	Ribulose	1.00	1.19	0.76	1.05	0.86	0.91	1.13	0.97	0.97		
糖	Sorbitose	1.12	2.87	0.78	1.62	0.95	2.74	0.71	0.67	0.92		
糖	Sucrose	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	BL検出	
糖	Trehalose + Maltose	↑	↑	↑	↑	↑	-	↑	-	-		
糖アルコール	1,5-Anhydro-glucitol	1.10	1.08	1.13	0.59	0.98	0.55	1.17	1.41	1.82		
糖アルコール	Arabitol	1.69	7.30	1.07	1.87	0.90	0.62	1.81	1.06	0.92		
糖アルコール	Inositol	0.92	1.98	0.63	0.94	0.67	0.92	1.76	1.07	1.07		
糖アルコール	Mannitol	9.01	21.98	14.68	28.94	21.60	16.52	19.79	1.72	33.59		
糖アルコール	meso-Erythritol	1.17	2.68	1.62	2.15	1.03	0.92	1.90	1.04	1.27		
糖アルコール	Ribitol	1.70	7.33	1.12	1.87	0.90	0.62	1.80	1.06	0.92		
糖アルコール	Sorbitol	0.83	0.67	1.11	0.78	0.54	0.54	0.61	0.44	0.95		
糖アルコール	Threitol	0.92	2.37	0.86	2.03	1.11	1.02	1.89	0.86	2.82		
糖アルコール	Xylitol	0.55	0.90	1.76	0.99	0.96	0.69	0.91	1.21	0.65		
糖酸	Gluconic acid	0.62	1.28	0.60	0.82	0.55	0.83	0.99	0.66	0.86		
糖酸	Glyceric acid	0.70	0.90	0.61	1.13	0.67	0.82	0.89	0.70	0.89		
糖酸	Threonic acid	0.73	1.28	0.85	1.36	1.11	1.02	0.78	0.92	0.82		
脂肪酸	Decanoic acid	0.48	0.43	0.49	1.50	0.71	2.18	1.55	0.78	1.25		
脂肪酸	Elaidic acid	0.08	0.18	0.40	0.72	0.29	0.20	0.19	0.98	1.25		
脂肪酸	Lauroic acid	2.36	0.44	1.44	0.99	0.69	1.15	1.03	1.36	1.03		
脂肪酸	Linoleic acid	0.11	0.18	0.33	0.64	0.32	0.21	0.23	1.10	1.13		
脂肪酸	Myristic acid	0.74	0.64	0.97	0.87	0.66	0.85	0.72	0.98	1.00	BL検出	
脂肪酸	Oleic acid	0.08	0.17	0.40	0.70	0.28	0.20	0.19	0.98	1.25		
脂肪酸	Palmitic acid	0.39	0.50	0.65	0.76	0.59	0.66	0.50	1.06	0.98	BL検出	
脂肪酸	Palmitoleic acid	↓	0.14	0.25	0.50	0.24	0.17	0.33	1.63	1.53		
脂肪酸	Stearic acid	0.44	0.61	0.81	0.89	0.70	0.79	0.60	0.95	1.01	BL検出	
糖アルコール	2-Aminoethanol	1.23	1.52	0.78	1.26	1.05	1.16	1.28	1.82	1.45		
-	2-Hydroxyhippuric acid	↑	↑	↑	↑	-	↑	-	-	↑		
-	3,4-Dihydroxymandelic acid	0.21	↓	↓	↓	1.09	0.52	0.65	0.37	1.13	0.42	
-	4-Cresol	0.13	0.75	0.35	2.79	0.41	0.78	1.97	0.79	3.60		
-	Benzoic acid	1.34	0.75	0.74	1.20	0.98	1.06	0.95	0.79	1.13		
-	Creatinine	0.87	1.90	1.18	1.12	1.03	1.13	1.48	1.56	0.92		
-	Erythritolose	↓	↓	1.73	1.39	0.55	0.69	↓	1.50	1.63		
-	Glycerol-3-phosphate	0.97	1.00	0.85	1.00	0.96	0.87	0.64	1.17	0.98		
-	Glycerol	0.35	0.38	0.61	0.73	0.46	0.56	0.67	1.54	0.98	BL検出	
-	Hypotaurine	0.69	0.85	0.50	1.12	1.27	0.88	0.82	1.11	1.20		
-	Pantoic acid	-	-	-	-	-	-	-	-	↑		
-	Phosphoric acid	1.22	1.69	0.57	0.67	0.61	0.79	2.23	1.08	1.47	BL検出	
-	Quinolinic acid	-	↑	-	-	-	-	-	-	↑		
-	Taurine	0.38	1.05	0.28	0.81	0.63	0.54	0.56	1.30	0.78		
-	Urea	0.90	1.55	1.24	2.04	1.07	1.22	1.48	1.29	1.53		
-	Uric acid	2.12	1.52	1.36	1.27	0.92	1.67	1.42	2.31	1.39		
-	Uridine	1.51	1.30	0.62	0.69	0.55	0.72	0.54	1.58	0.62		

赤字…面積比 1.5 倍以上 青字…面積比 0.5 倍未満
 ↑…コントロールの面積値が 1,000 未満、かつその他の検体では面積値が 1,000 以上を含む化合物
 ↓…コントロールの面積値が 3,000 以上、かつその他の検体では面積値が全て 1,000 未満であった化合物

再狭窄例に特異的に変動した化合物(コントロールに対して高い又は低い)は、14 化合物であり、具体的には Proline、3-Hydroxyisovaleric acid、Indol-3-acetic acid、Arabinose、Sucrose、Trehalose と Maltose の合算、Elaidic acid、Linoleic acid、Myristic acid、Oleic acid、Palmitic acid、Palmitoleic acid、Stearic acid、Glycerol であった。また、安定狭心症に特異的に変動した化合物(コントロールに対して高い又は低い)は、11 化合物であり、具体的には Aspartic acid、Cystine、Proline、3-Hydroxybutyric acid、3-Hydroxyisovaleric acid、Indol-3-acetic acid、succinic acid、sorbitol、Elaidic acid、Myristic acid、Oleic acid であった。

以上の結果より、冠動脈インターベンション治療後の再狭窄に特異的な化合物が明らかになった。今後は各化合物ないし、複数の化合物を組み合わせることで再狭窄との関連を解析することにより、冠動脈薬物溶出ステントの有害反応を早期診断し、薬物溶出ステントの適正使用に資す

るバイオマーカーとして臨床的に検証の上、実用化を目指す。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Ushijima K, Fujimura A, Case report: Increased tacrolimus blood concentration by Beni-Madonna - a new hybrid citrus cultivar categorised as ‘Tangor’, in a liver-transplant patient: likely furanocoumarin-mediated inhibition of CYP3A4 or P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 査読有. 2018 Dec;84(12):2933-2935.
2. Suzuki A, Akimoto K, Kaneda T, Fujimura A. Influence of age of investigators on research productivity in clinical pharmacology. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 査読有.49, 179-180, 2018.
3. Shimada K, Ushijima K, Suzuki C, Horiguchi M, Ando H, Akita T, Shimamura M, Fujii J, Yamashita C, Fujimura A. Pulmonary administration of curcumin inhibits B16F10 melanoma lung metastasis and invasion in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 査読有.2018 Jun 4. doi: 10.1007/s00280-018-3616-6
4. Koshimizu TA, Honda K, Nagaoka-Uozumi S, Ichimura A, Kimura I, Nakaya M, Sakai N, Shibata K, Ushijima K, Fujimura A, Hirasawa A, Kurose H, Tsujimoto G, Tanoue A, Takano Y. Complex formation between the vasopressin 1b receptor, β -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance. *Nat Neurosci*. 査読有 .2018 Jun;21(6):820-833. doi: 10.1038/s41593-018-0144-y.
5. Yoshioka D, Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, and Fujimura A. Chronotherapy of maxacalcitol on skin inflammation induced by topical 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mice. *Chronobiol Int*. 査読有. 2018 May 18:1-12. doi: 10.1080/07420528.2018.1474890.
6. Tsuchiya Y, Ushijima K, Noguchi T, Okada N, Hayasaka JI, Jinbu Y, Ando H, Mori Y, Kusama M, Fujimura A. Influence of a dosing-time on toxicities induced by docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with oral squamous cell carcinoma; a cross-over pilot study. *Chronobiol Int*. 査読有. 2018 Feb;35(2):289-294.
7. Fujiwara Y, Ando H, Ushijima K, Horiguchi M, Yamashita C, and Fujimura A. Dosing-time-dependent effect of rivaroxaban on coagulation activity in rats. *J Pharmacol Sci*. 査読有. 2017 Aug;134(4):234-238. doi: 10.1016/j.jphs.2017.08.001. Epub 2017 Aug 12.
8. Maeda A, Ando H, Ura T, Muro K, Aoki M, Saito K, Kondo E, Takahashi S, Ito Y, Mizuno Y and Fujimura A.: Differences in urinary renal failure biomarkers in cancer patients initially treated with cisplatin. *Anticancer Res*. 査読有. 2017 Sep;37(9):5235-5239.
9. Ushijima K, Ando H, Arakawa Y, Aizawa K, Suzuki C, Shimada K, Tsuruoka SI, Fujimura A.: Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Pharmacol Res Perspect*. 査読有. 2017 Aug;5(4). doi: 10.1002/prp2.336.
10. Kapse S, Ando H, Fujiwara Y, Suzuki C, Ushijima K, Kitamura H, Hosohata K, Kotani K, Shimba S, Fujimura A. Effect of a dosing-time on quetiapine-induced acute hyperglycemia in mice. *J Pharmacol Sci*. 査読有. 133(3): 139-145, 2017
11. Maeda A, Ando H, Ura T, Komori A, Hasegawa A, Taniguchi H, Kadowaki S, Muro K, Tajika M, Kobara M, Matsuzaki M, Hashimoto N, Maeda M, Kojima Y, Aoki M, Kondo E, Mizutani A, Fujimura A. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on adverse drug reactions to regorafenib: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 査読有.55(5): 409-415, 2017
12. Okubo H, Kitamura T, Ando H, Fukada H, Igusa Y, Kokubu S, Miyazaki A, Fujimura A, Shiina S, Watanabe S. Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging Predicts Simeprevir-Induced Hyperbilirubinemia During Hepatitis C Virus Treatment: A Pilot Study. *J Clin Pharmacol* 査読有.57(3): 369-375, 2017
13. Murosaki T, Ushijima K, Sato T, Nagatani K, Akiyama Y, Minota S, Fujimura A. Prediction of the therapeutic response to methotrexate at 24 weeks by methotrexate-polyglutamates concentration in erythrocytes at 8 weeks in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 査読有.27(3): 411-416, 2017
14. Hasegawa G, Tsuruoka S, Ushijima K, Maeda A, Hayasaka T, Saito T, Harada K, Fujimura A. Dialyzability of faropenem in infected patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial* 査読有.21(1): 52-56, 2017

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 北村広子, 牛島健太郎, 鈴木智理, 荒川裕輔, 相澤健一, 藤村昭夫, 今井 靖 : OLETF ラットを用いた Rivaroxaban の糖尿病性腎症進展抑制効果に関する検討 . 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会 , 2017 年 12 月 7-9 日 .
2. 牛島健太郎, 安藤 仁, 藤村昭夫 : 体内時計システムを活用した臨床薬理学研究ならびに毒性学研究 . 第 44 回 日本毒性学会学術年会 シンポジウム 「時間毒性学」 ~ 古くて新しい毒性学 ~ , 2017 年 7 月 10-12 日 .

〔図書〕(計2件)

1. 藤村 昭夫 (著書・編著)、プライマリ・ケア医のための 内科治療薬使い分けマニュアル:
じほう、2018/6/6
2. 藤村 昭夫 (著書)、失敗しない処方のかた: 84 ケースから学ぶ有害反応と適正使用:南
江堂、2017/2/17

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 相澤 健一

ローマ字氏名: AIZAWA, Kenichi

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 70436484

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。