

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590849

研究課題名（和文）肺高血圧症治療における遺伝薬理学の応用

研究課題名（英文）Application of pharmacogenomics for treatment of pulmonary hypertension

研究代表者

田邊 信宏 (Tanabe Nobuhiro)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：40292700

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、肺動脈性肺高血圧症(PAH)や慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に対する肺高血圧症治療薬の反応性及び右心不全合併や進行に関連する遺伝子的素因を明らかにし、個別化治療への道筋をつけることである。結果、シルデナフィルの臨床状態悪化までの期間は、Gprotein β 3 遺伝子多型 CT/CC タイプと ACE 遺伝子多型 deletion/deletion タイプの組み合わせで短いこと、一方、ボセンタンの効果に関しては、両多型の関与は認めないことが明らかとなった。右心不全の合併に関しては、NOS786C/T 多型 CC で多い事を見いだした。また、CTEPH の予後因子として、エンドセリン-1 Lys198Asp(G/T) 多型 T アレル、エンドセリン A 受容体 N323H(C/T)多型の TT タイプの組み合わせが不良であることが判明した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to elucidate genetic factors associated with response to therapy for pulmonary arterial hypertension in order to establish personalized therapy in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and also to find genetic factors related to right heart failure and prognosis. We found that time to clinical worsening after sildenafil was significantly shorter in the patients having combination of CC/CT genotypes of G protein β 3 subunit gene (GNB3) polymorphism and deletion/deletion genotypes of ACE gene polymorphism. Neither GNB3 nor ACE gene polymorphisms were related to response to bosentan. The CC genotype of NOS 786C/T polymorphism predicted right heart failure. In CTEPH, combination of having T allele of Endothelin-1 lys198Asp(G/T) and TT genotypes of endothelin A receptor H323H (C/T) polymorphisms predicted poor prognosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
23年度	800,000	240,000	1,040,000
24年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：肺高血圧症、遺伝薬、オーダーメイド医療、右心機能、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症(PAH)を中心とした肺血管原性肺高血圧症の治療の進歩はめざましいが、有効例がみられる反面、無効例も少なからずみられる。この要因として、病態の重症度に加えて、遺伝的要因、個体差の要因が考えられるが、その観点からの研究は極めてまれである。勃起不全に関しては、ACE の deletion/delition タイプや NOS3 遺伝子 G894T 多型の T アレルを有する群において、シルデナフィルの効果不良。皮膚微小血管の反応に関しては、G protein β 3subset (GNB3)遺伝子の C825T 多型の T アレルを有する群で、シルデナフィルによる血管拡張反応が大きい、エンドセリン A 受容体拮抗薬による拡張反応や B 受容体拮抗薬による収縮反応が大きいとされている。これらの多型は、血管拡張薬など治療薬の有効性と個体差に関連することが示唆されるが、肺高血圧症において、これら遺伝子多型と治療反応性に関する研究はみられない。一方、肺高血圧症は、病状の進行によって、右心不全から死に至るとされるが、肺血管病変の進行に加えて、右心の代償機能の個体差が関連することが想定されている。既に、左心不全については、ACE 遺伝子や NOS3 の多型、エンドセリンおよびエンドセリン A 受容体の遺伝子多型が、その発症や種々の薬物の治療反応性、予後に関連することが報告されているが、右心不全に関する報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PAH や慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)に対する肺高血圧症治療薬の反応性及び右心不全合併や進行に関連する遺伝子的素因を明らかにし、個別化治療への道筋をつけることである。

3. 研究の方法

肺高血圧症治療薬の反応性と、ACE 遺伝子の deletion/insertion 多型、GNB3 遺伝子の C825T 多型、Endothelial nitric oxide synthase (NOS3)の多型との関連について検討する。ついで、エンドセリンおよびエンドセリン受容体の多型等との関連についても検討する。また、左心不全の予後や治療反応性に関連することが報告されている ACE 遺伝子多型、NOS3、エンドセリンおよび受容体の遺伝子多型等について、右心機能との関連について検討する。治療反応性や、右心不全の重症度と関連することが明らかになった多型については、国立循環器病センターにも症例登録を依頼し、前向きな検討を開始する。

4. 研究成果

(1) GNB3 C825T 多型とシルデナフィル、

ボセンタンの効果

シルデナフィル既使用 PAH および CTEPH59 例について GNB3 C825T の多型と、臨床状態悪化までの期間、心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離の変化との関連について検討した。結果、GNB3 C825T 多型の TT 群で、臨床状態悪化までの期間が有意に長く(3 年無増悪、83.1% vs. 46.0% $p=0.02$)、6 分間歩行距離の増加が大きい傾向($54 \pm 50m$ vs. $21 \pm 46m$, $p=0.05$)であることが判明した。また、シルデナフィル単独使用患者 34 例において、TT 群では、増悪する例がみられなかったのに対して、CC/CT 群では、26 例中 7 例が増悪あるいは死亡した。一方、ボセンタンの効果と本多型については、関連を認めなかった。TT 群は、勃起不全に使用した場合もその効果が大きいとされる群であることから、肺高血圧症における肺血管反応性にも、本多型が影響し、TT 群でより有効であることが明らかとなり、この結果については、現在投稿中である。

(2) ACE 遺伝子 (deletion/insertion (D/I)) 多型とシルデナフィル、ボセンタンの効果

シルデナフィル既使用 PAH および CTEPH58 例について ACE D/I 多型と臨床状態悪化までの期間、心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離の変化との関連について検討した。結果、臨床状態悪化までの期間は non DD 群で臨床状態悪化までの期間が有意に長かった(3 年無増悪、61.9% vs. 17.7% $p=0.009$)。一方、ボセンタンの効果と本多型の関連は認めなかった。この結果については、平成 24 年第 53 回日本呼吸器学会学術講演会で発表した。

(3) GNB3 多型と ACE 遺伝子多型の組み合わせ

シルデナフィル既使用 PAH および CTEPH58 例について、GNB3 C825T の多型と ACE D/I 多型の組み合わせとシルデナフィル投与後臨床状態悪化までの期間との関係を見ると、GNB3 C825T 多型の TT かつ ACE non DD 群では、3 年無増悪 100%、GNB3 CC/CT かつ non DD 群では 54.7%、TT かつ ACE DD 群では 33.3%、CC/CT かつ DD 群では 0%であった。GNB3 C825T 多型、ACE D/I 多型は、独立したシルデナフィル投与後の増悪の予測因子であった。

(4) その他の多型とシルデナフィル、ボセンタンの効果との関連

NOS3 G894T 多型、NOS3 C786T 多型、エンドセリン-1 Lys 198As (G/T)、エンドセリン A 受容体 H323H 多型(C/T)とシルデナフィルやボセンタンの効果について検討したが、有意なものを認めなかった。

(5) 右心不全の予測因子

NOS3 C786T 多型 CC 群は、CT/TT 群に比べ

て、有意に右房圧ならびに右室拡張末期圧の上昇がみられた。一方、GNB3 C825T の多型、ACED/I 多型、NOS3 G894T 多型、エンドセリン-1 Lys 198As (G/T)、エンドセリンA受容体 H323H 多型(C/T)と右房圧や右室拡張末期圧には、関連がみられなかった。

(6) 予後因子

CTEPH 内科治療例 40 例で検討すると、血中エンドセリン高値と関連するエンドセリン-1 Lys 198As (G/T) 多型の T アレルと、エンドセリン A 受容体多型 H323H 多型(C/T)の TT 両者をもつ群 12 例の 5 年生存率は 72.2%で、それ以外の群 28 例の 100%比し、有意に ($p=0.013$) 予後不良であることが、明らかとなった。本結果は、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウムで報告した。さらに、症例数を増やし検討予定である。

(7) 造影 CT による右心機能評価法

右室の機能の評価法として、320 列心電図同期造影 CT の造影 CT による駆出率、中隔圧排の程度を曲率で評価する方法を開発し、中隔の彎局度が、収縮期肺動脈圧および肺血管抵抗と良好に相関することを、Chest 2012 に報告した。さらに、造影 CT 指標と ACE I/D 多型との関連について、検討したが、有意なもののみみられなかった。

これらの研究によって、GNB3 ACE 遺伝子多型が、シルデナフィルの中長期効果を予測し、単独治療も可能になる可能性を示唆したが、わが国では、臨床状態の悪化を待たずに併用療法を行ったり、CTEPH については、カテーテル治療を行う例が増加してきている。結果として、長期効果の前向き試験が困難のため、1-3 ヶ月の短期間で評価する前向き試験を行うことを現在計画している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 27 件)

1. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 査読有 2013 Mar 27.
2. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, et al. (2012) Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 査読有 Epub Oct 22, 2012.
3. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. (2012) Long-term outcome after pulmonary

endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 査読有 144: 321-326.

4. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, et al. (2012) Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 査読有 141: 929-934.
5. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, et al. K (2012) Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. Int J Oncol 査読有 41: 701-711.
6. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell, Tada Y, Tanabe N, et al. (2012) Metabolic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human endothelium reveals widespread metabolic reprogramming Pulmonary Circulation 査読有 2: 201-213.
7. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, et al. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. (2012) Intern Med. 査読有 51: 2721-6.
8. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, et al. (2012) Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 査読有 159: 119-127.
9. 田邊信宏 (2012) 急性肺血栓塞栓症. 救急医学 査読無 36 (2): 173-177, 2012.
10. 田邊信宏 (2012) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態・診断と内科治療. 医学のあゆみ 査読無 240 (1): 108-114, 2012.
11. 田邊信宏. (2012) 肺高血圧症診療の進歩をみる・PDE-5 阻害薬治療を考察する. Vascular Medicine 査読無 8 (1): 32-37.
12. 杉浦寿彦, 田邊信宏. (2012) 呼吸器領域における画像診断の進歩. 呼吸器内科 査読無 21 (3): 263-272.
13. 田邊信宏. (2012) 薬物療法. VTE ジャーナル 査読無 2(2): 18-21.
14. 須田理香, 田邊信宏. (2012) 希少呼吸器疾患: 肺動脈性肺高血圧症. 呼吸器内科 査読無 22(2): 123-131.
15. 杉浦寿彦, 田邊信宏. (2012) 肺高血圧における画像診断: MDCT の進歩. Pharma Medica 査読無 30 (11): 29-33.
16. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, et al. (2011) Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli: Direct evidence for reduction of acquisition length and

radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 査読有 147: 234-238.

17. Satoh T, Saji T, Watanabe H, Ogawa S, Takehara K, Tanabe N, Yamada N, Yao A, Miyaji K, Nakanishi N, Suzuki Y, Fujiwara T, Kuriyama T. (2011) A Phase III, Multicenter, Collaborative, Open-Label Clinical Trial of Sildenafil in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Cir J* 7 査読有 5: 675-682.

18. Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, et al. (2011) Inhalation of *Stachybotrys chartarum* Evokes Pulmonary Arterial Remodeling in Mice, Attenuated by Rho-Kinase Inhibitor. *Mycopathologiam* 査読有 172: 5-15.

19. Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, et al. Rho-kinase Inhibition Alleviates Pulmonary Hypertension in Transgenic Mice Expressing a Dominant-Negative Type II Bone Morphogenetic Protein Receptor Gene. (2011) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 査読有 301: L667-L674.

20. Sakao S, Hao H, Tanabe N, et al. (2011) Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res*. 査読有 2011 Aug 22;12:109.

21. Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, et al. (2011) Serum level of fibrinogen A α chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 査読有 75: 2675-2682.

22. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, et al. (2011) Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 査読有 2011 Sep 17.

23. 田邊信宏. (2011) 肺血管原発性肺高血圧症の治療. *Nikkei Medical* (Book in Book) 査読無 525: 3-4.

24. 田邊信宏. (2011) PAH 治療薬に不応性の肺動脈性肺高血圧症患者におけるイマチニブ. シリーズ 肺高血圧症 最新レビュー 1: 査読無 4-5.

25. 田邊信宏. (2011) 急性肺血栓塞栓症. *The Lung perspective* 査読無 19 (4): 493-497.

26. 関根亜由美, 田邊信宏, 巽 浩一郎 (2011) 肺動脈性肺高血圧症治療薬の新しいエビデンス. *スタダラフィル*. 呼吸 査読無 30(12):

1067-1074.

27. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A. (2010) Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet*. 査読有 128: 443-452.

[学会発表] (計 28 件)

招請講演

1. 田邊信宏 (2013) (教育講演) 重症肺高血圧症 診断と治療の進歩 第 29 回日本肺および心肺移植研究会 (2013. 1. 千葉)

2. 田邊信宏 (2012) (シンポジウム) 肺血管原性肺高血圧症における治療戦略と今後の展望 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (2012. 4. 22 神戸)

3. 田邊信宏 (2012) (イブニングシンポジウム) 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (2012. 4. 22 神戸)

4. Tanabe, N. (2012) (symposium) Pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and the results of the Japanese registry 7th Byer international symposium (2012. 3 Rome Italy)

一般講演

5. Shigeta A, Yokota H, Sugiura T, Tanabe N, Uno T, Tatsumi K. Pulmonary angiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: catching the "Invisible" thrombus. The 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (2012. 11. 25-30 Chicago, USA)

6. Sugiura T, Tanabe N, Shigeta A, et al. Role of Right Ventricular Ejection Fraction by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. LL-CAS-TH2B The 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (2012. 11. 25-30 Chicago, USA)

7. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura A, et al. Role of Right Ventricular Ejection Fraction by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. P923. (European Respiratory Society Annual Congress 2012 (2012. 9. 1-5 Vienna Austria))

8. Suda R, Tanabe N, Kato F, et al. Diffusing capacity for carbon monoxide and mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

- P3896 (European Respiratory Society Annual Congress 2012 (2012.9.1-5 Vienna Austria))
9. Kato F, Tanabe N, Urushibara T, et al. Plasma high fibrinogen and low plasminogen levels predict poor prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. P3935. (European Respiratory Society Annual Congress 2012 (2012.9.1-5 Vienna Austria))
10. Kasai H, Matsuura Y, Sugiura T, Kawata N, Tanabe N, Tatsumi K. Correlation of computed tomography measurement of small pulmonary vessels with hemodynamic factors in pulmonary arterial hypertension. P3927. (European Respiratory Society Annual Congress 2012 (2012.9.1-5 Vienna Austria))
11. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, et al. Right ventricle volume index and right ventricle to left ventricular volume ratio by electrocardiogram-gated 320 slice CT is a predictor of right ventricular pressure load in pulmonary hypertension. A3452 ATS 2012 International Conference (2012.5.18-23 San Francisco)
12. Sekine A, Tanabe N, Sakao S, et al. a Y, Tatsumi K. Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent Era. A1897 ATS 2012 International Conference A (2012.5.18-23 San Francisco)
13. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 三嶋理晃. 臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓性肺高血圧症の治療現況. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.20-22 神戸)
14. 安田直史, 多田裕司, 田邊信宏, West J, 巽浩一郎. 優性阻害型 BMPR2 発現による肺高血圧マウスの Rho キナーゼ活性とその阻害効果. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.20-22 神戸)
15. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 笠井大, 竹内孝夫, 須田理香, 加藤照史, 重城喬行, 重田文子, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺血管原性高血圧症における混合静脈血酸素分圧の予後に及ぼす影響について 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.20-22 神戸)
16. Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, et al. Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-gated 320-Slice CT. Radiological Society of North America 97th Annual Meeting and Scientific Assembly (2011.11.27-12.2 Chicago)
17. Sugiura T, Funabashi N, Takaoka H, Uehara M, Tanabe N, et al. Clinical Characteristics Including Ventricular Volume and Coronary Arteries of Subjects with Chronic Pulmonary Thromboembolism by ECG-gated 320-Slice CT, Echocardiogram, and Right Heart Catheterization. Radiological Society of North America 97th Annual Meeting and Scientific Assembly (2011.11.27-12.2 Chicago)
18. Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, et al. Estimation of Pulmonary Arterial Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Interventricular Septal Configuration Obtained by Electrocardiogram-Gated 320 Slice CT. the American Heart Association's Scientific Sessions 2011 (2011.11.12-16 Orlando)
19. Nishimura R, Tanabe N, Ichimura Y, Sekine A, Sugiura T, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, et al. Improved survival in medically-treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERS Annual Congress 2011 (2011.9.26-28 Amsterdam, Netherlands)
20. Sugiura T, Tanabe N, Funabashi N, et al. Correlation of right ventricular ejection fraction with tricuspid annular plane systolic excursion by electrocardiogram-gated 320 slice CT in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERS Annual Congress 2011 (2011.9.26-28 Amsterdam, Netherlands)
21. Sakao S, Hao H, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, et al. Endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Endothelial-to-mesenchymal transition, Autophagy and crosstalk with myofibroblast-like cells. ATS 2011 International Conference (2011.5.15-18 DENVER, COLORADO)
22. Sekine A, Tanabe N, Kitazono S, et al. G Protein Beta3 Subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of Sildenafil on pulmonary hypertension. ATS 2011 International Conference (2011.5.15-18 DENVER, COLORADO)
23. Sugiura T, Tanabe N, Kawata N, et al. Estimation of pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension based on interventricular septal configuration obtained by Electrocardiogram-gated 320 Slice CT. ATS 2011 International Conference (2011.5.15-18 DENVER, COLORADO)
24. 関根亜由美, 田邊信宏, 北園聡, 北園

美弥子, 西村倫太郎, 高田由子, 重城喬行, 杉浦寿彦, 安田直史, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽浩一郎. 肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果とG protein β 3 subunit 遺伝子多型との関連について 第51回日本呼吸器学会学術講演会 (2011. 4. 22-23 東京)

25. Sugiura T, Funabashi N, Tanabe N, et al. Correlation of Right Ventricular Ejection Fraction and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion by Electrocardiogram-Gated 320 Slice CT in Pulmonary Hypertension. the American College of Cardiology 60th Annual Scientific Session and i2 Summit (2011. 4. 2-5 New Orleans, Louisiana, USA)

Kasahara Y, Shimizu H, Sakao S, Kurosu K, 26. Tanabe, N., et al. Effect of endothelin-1 and bosentan on gene expression in the cultured pulmonary artery smooth muscle cell The 20th European Respiratory Society meeting (2010. 9. 18-22. BARCELONA, spain)

27. Tanabe, N., Sugiura S, Sakao S, Kasahara Y, et al. Poor subpleural perfusion as a predictor for a poor outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension The 20th European Respiratory Society meeting (2010. 9. 18-22. BARCELONA, spain)

28. Yano T, Sogawa K, Satoh M, Umemura H, Sugiura T, Kitazono S, Yamauchi K, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe, N., et al. Identification of novel diagnostic biomarkers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using MALDITOF-MS The 20th European Respiratory Society meeting (2010. 9. 18-22. BARCELONA, spain 275.

〔図書〕(計 8 件)

1. 田邊信宏 (2013) 肺高血圧症—新たな診断基準と治療戦略 In 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015 (貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一編) 南江堂, 東京, 61-65.

2. 田邊信宏 (2013) 肺血栓塞栓症 今日の治療指針 (総編集 山口 徹、北原 光夫、福井次矢) 医学書院, 東京, 316-318.

3. 田邊信宏 (2012) 呼吸障害の病態と診断 3-5. 肺循環障害. In: 新呼吸療法テキスト 編集: 日本胸部外科学会・日本呼吸器学会・日本麻酔科学会合同 呼吸療法認定士認定委員会) 104-107, アトムス, 東京.

4. 田邊信宏 (2012) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診療指針と実践 2. 診断のポイントと注意点. In: 肺高血圧症診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針 (伊藤浩, 松原広己

編) 102-106, 南江堂, 東京

5. 田邊信宏 (2011) 肺動脈性肺高血圧症. In: 症候群ハンドブック (編集: 貫和敏博) 213, 中山書店, 東京.

6. 田邊信宏 (2011). 肺高血圧症. In: 症候群ハンドブック (編集: 貫和敏博) 214-215, 2011 中山書店, 東京.

7. 田邊信宏 (2011) 肺高血圧症. In: 今日の診療のためのガイドライン 外来診療 2011 (編集: 泉孝英) 409-412, 2011 日経メディカル開発, 東京.

8. 田邊信宏 (2010) 肺循環 (肺血栓塞栓症, 肺高血圧症). In: 総合診療マニュアル (上原馨志夫, 大林完二, 隅谷謙人, 益子邦洋, 松岡博昭) . 500-504, 2010. 金芳堂; 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田邊 信宏 (TANABE NOBUHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 40292700

(2) 研究分担者

坂尾 誠一郎 (SAKAO SEIICHIRO)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 80431740

(3) 連携研究者

木村 彰方 (KIMURA AKINORI)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 6061551

中西 宣文 (NAKANISHI NORIHUMI)
独立行政法人国立循環器病研究センター・心臓内科・部長
研究者番号: 80164234

笠原靖紀 (KASAHARA YASUNORI)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 60343092