

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26360049

研究課題名(和文)性別と遺伝情報に基づいた副作用回避と個別化医療実現への取り組み

研究課題名(英文) Gender- and pharmacogenetics-based prevention of adverse drug events and lifestyle-related diseases: An approach to personalized medicine

研究代表者

中川 和子 (NAKAGAWA, Kazuko)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・客員教授

研究者番号：20284747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の発症進展や、治療効果、副作用発現の性差には、遺伝的・生理的・社会的要因が複雑に関連する。我々は、この“潜在する性差”の解明による個別化医療を目的として、健常者、糖尿病・冠疾患・薬剤性肥満患者等1万人以上の横断的・縦断的研究と、日本薬剤師会Drug Event Monitoring事業のサブグループ解析を行った。

CYP2C19の遺伝的欠損が、女性の細小血管障害の危険因子や、抗血小板療法の予後規定因子となることを、病態生理学的・薬理学的根拠と共に初めて示した。また、ALDH2, GGT1, GSTK1, SOD2他の遺伝子多型や性差と、生活習慣病の各種病態や副作用との関連を示唆した。

研究成果の概要(英文)：The gender and/or pharmacogenetic differences in the risks of lifestyle-related diseases were investigated by cross-sectional, case-control and longitudinal studies, including more than 10,000 subjects with/without lifestyle-related diseases. Additionally, subgroup analyses by gender for the Drug Event Monitoring project of the Japan Pharmaceutical Association were conducted.

A cytochrome P450 (CYP) 2C19 poor metabolizer (PM) was an independent risk factor for microangiopathies, i.e. diabetic retinopathy and microvascular angina, in women only. Moreover, CYP2C19 genotype was associated with an increased risk of cardiovascular events following stent implantation in Japanese patients. CYP2C19 PM was shown to affect epoxyeicosatrienoic acids-based defensive mechanisms and the efficacy of clopidogrel. Potential new associations between the risks of lifestyle-related diseases and/or adverse drug events and gender and/or the genotypes of ALDH2, GGT1, GSTK1 or SOD2 were also demonstrated.

研究分野：ジェンダー

キーワード：個別化医療 性差医療 臨床薬理遺伝学 生活習慣病 心血管疾患 糖尿病 薬物有害反応

## 1. 研究開始当初の背景

(1) アメリカ国立衛生研究所女性健康局は、2010年 A Vision for 2020 for Women's Health Research の中で“性差医療研究の推進こそが真の個別化医療への道である”と、性差医学・医療研究の重要性を改めて強調した。事実 2013年には、米国食品医薬品局の33年間 230万例の副作用調査で女性は男性より2倍も副作用発現リスクが高く、年々増加する死亡例や重篤例も女性に多いことが示された。また 2015年に米国心臓学会は、2型糖尿病(T2DM)女性における冠動脈疾患(CAD)リスクは男性の2倍高いとする新たな科学的声明を発表した。その背景には、病態生理学的性差に加えて、女性は男性に比べて科学的根拠に基づいた十分な診断や治療を受けていない等の社会的性差の存在が指摘されている。これらを受けて、日本においても2014年以来“女性の健康の包括的支援に関する法律(案)”が審議されている。

(2) 薬物代謝酵素は、薬物等の外因性物質の他ホルモンやアラキドン酸等の内因性物質を代謝して、活性酸素の生成や消去を司る。従って、その遺伝子多型は薬物動態や副作用発現のみならず、疾患感受性の個体差にも関与する重要な因子である。実際に、CADやT2DMのゲノムワイド関連解析で、代謝機能に関わる遺伝的性差が重要視されている。加えて、飲酒や喫煙は、生活習慣病の発症進展のみならず薬剤反応性にも影響を与える。

## 2. 研究の目的

申請者は、約3万人の副作用聞き取り調査結果を性差の観点から再解析し、女性では副作用発現リスクが男性より有意に高いこと、潜在する副作用の性差の解明には年齢や生活習慣等による的確な層別化が必要であることを示した。さらに、CADやT2DMの臨床研究から、生活習慣病の発症と進展には女性特有の遺伝的・非遺伝的要因が存在することを見出した。それらをもとに本研究では、

(1) 日本人でアレル頻度が高く男女で影響が異なると考えられる遺伝子変異と、臨床情報・生活習慣の関連を男女別に解析し、生活習慣病の発症進展と危険因子の性差を明らかにする。(2) 女性が副作用発現の危険因子である証拠を積み上げて、その回避対策を考案する。(3) 情報ネットワーク整備と、医療従事者・患者・市民の教育により、性別と遺伝情報を活用した医療の啓発活動に努める。

## 3. 研究の方法

(1) 生活習慣病の発症進展、並びに薬物治療の有効性と副作用発現に関わる遺伝的・非遺伝的要因の性差、その病態解析に関する検討  
軽症から末期まで、様々な病態の生活習慣病患者を比較検討するために、施設倫理委員会の承認のもと、臨床情報と試料の提供について文書による同意を得られた人間ドック

受診者、T2DM患者、CADによる心カテーテル実施者、てんかん患者、統合失調症患者：延べ10,500例を対象とした。なお、人間ドック受診者は7年間、T2DM患者は10年間、CAD患者は2年半の経時的臨床情報をデータベース化した。薬物代謝酵素：チトクロームP450(CYP)2C19, 3A5、アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)、 $\gamma$  グルタミン酸転移酵素(GGT1)、グルタチオン転移酵素(GST) K1、スーパーオキシドジスムターゼ2(SOD2)の他、病態解析に有用と考えられたインターロイキン1(IL1)、肝細胞核内因子(HNF1A)等の遺伝子型をTaqMan PCR法等により判定した。ハイリスク遺伝子型、性別、年齢、肥満の有無、生活習慣、社会要因等について横断的・縦断的研究や症例対照研究を組み合わせ、病態毎にリスク因子を検討した。

(2) 熊本県薬剤師会との共同研究による副作用発現の性差に関する検討

熊本大学薬学部と熊本県の保険薬局700件に構築された情報ネットワーク(KUMAYAKU Network for Community Pharmacies: KNCP)を活用して、H16-23年度に実施された日本薬剤師会DEM事業の熊本県の調査結果を、潜在する副作用の性差に着目して再解析した。対象：DEM事業への協力者のうち、適格基準を満たした3,950例。調査対象薬剤使用中に起きた副作用に関する薬剤師の聞き取り調査をもとに性差の検討を行った。

全ての統計処理は、SPSS version 17.0(必要な解析全てに対応したoption搭載)を用いた。

## 4. 研究成果

(1) CYP2C19 遺伝子多型と CAD の病態に係る性差の検討

CYP2C19は、薬物のみならず生理活性物質の活性化・不活性化に関り、血管内皮ではアラキドン酸を代謝してエポキシエイコサトリエン酸(EETs)等の生成に関与する。EETsは内皮由来過分極因子(EDHFs)の1つであり、血管拡張、抗炎症、抗血栓等の血管保護作用を持つ。このEDHFsの生成にはエストロゲンが影響し、EDHFsは男性よりも女性の血管反応性への寄与が大きいと考えられている。一方で、日本人の5人に1人がCYP2C19の活性を遺伝的に欠損する。我々はこれまでにCYP2C19の遺伝的欠損(PM)が、女性においてのみ冠攣縮性狭心症や糖尿病性網膜症(DR)の危険因子となることを初めて示した。

本研究では、その病態解明を目的として、～を報告した。

CYP2C19 遺伝子多型と CAD 発症に係る性差の検討

対象：CAD患者723例(男性71%、平均年齢71歳)、対照(人間ドック受診者)453例(69%、53歳)。CYP2C19の遺伝子頻度は、T2DM、脂質異常症、慢性腎臓病(CKD)の無いCAD115例と対照194例の比較対象となった女性での

み有意差を認め、女性において CYP2C19 PM は、CAD 発症の独立した危険因子であった [オッズ比 (OR) 10.7 vs 非欠損 (EM) 女性,  $P < 0.01$ ]。一方、男性や上記疾患を有する群では差を認めなかった。

CYP2C19 遺伝子多型と冠微小血管障害 (CMVD) に関する性差の検討

対象: CMVD 患者 81 例、健常対照者 81 例。CYP2C19 PM 頻度と高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) 値は CMVD の女性で対照女性に比べて有意に高く (40.9% vs 13.8%,  $P = 0.013$ ; 0.11 mg/dl vs 0.07 mg/d,  $P = 0.001$ )、多変量解析の結果、女性、喫煙、高血圧が CMVD 発症の有意な予測因子であり、rs-CRP 高値と CYP2C19 PM は女性でのみ有意だった。

微小血管狭心症 (MVA) 患者における CYP2C19 遺伝子多型と EET 値の検討

対象: MVA 患者 81 例、健常対照者 71 例。CYP2C19 PM 頻度と hs-CRP 値は、MVA 群で高く (35% vs 16%,  $P = 0.007$ ; 0.127 mg/dl vs 0.086 mg/d,  $P = 0.043$ )、MVA 群において PM の hs-CRP 値は、EM より有意に高く、多変量解析の結果、喫煙、高血圧、rs-CRP 高値、CYP2C19 PM が MVA 発症の有意な予測因子だった。さらに MVA 群では、代表的な EET であるジヒドロキシエイコサトリエン酸値が、PM では EM に比べて有意に低いことを確認し、CYP2C19 PM が EET 生成減少に伴う細小血管内皮障害を介して MVA のリスクとなることを示唆した。

(2) CAD における CYP2C19 遺伝子多型と治療効果に関する検討

CYP2C19 は、抗血小板薬クロピドグレルの活性化に関することから、CAD 発症のみならず、治療効果にも関連することを ~ により証明した。

CYP2C19 遺伝子多型が経皮的冠動脈形成術 (PCI) 後アスピリン・クロピドグレル 2 剤抗血小板療法 (DAPT) の有効性に及ぼす影響:

急性冠症候群 (ACS) と安定狭心症 (SA) の比較

対象: PCI 後に PAPT を受けた連続する ACS 患者 214 例と SA 患者 304 例。観察期間中央値 894 日間で、ACS の心血管イベントが SA より高く (20.1% vs 12.5%,  $P = 0.015$ )、血小板凝集活性は両群共に CYP2C19 活性欠損アレル (LOF) 保有群群で有意に高かった。さらに、ACS 群の心血管イベントは、CYP2C19 LOF 保有群で有意に高かった (24.6% vs EM 11.1%,  $P < 0.05$ ) が、SA 群では有意差が無かった。COX 回帰分析で、CYP2C19 LOF は心血管イベントの独立した危険因子であった [ハザード比 (HR) 2.1,  $P = 0.01$ ]。以上より、CYP2C19 LOF は、ACS の PCI 後早期合併症の重要な規定因子となることが示された。

CYP2C19 遺伝子多型と末梢血管内皮障害

が PCI 後 DAPT の有効性に及ぼす影響の検討

対象: PCI 後 DAPT 治療を開始した 434 例。末梢血管障害は、血管内皮機能を反応性充血指数 (RHI) で評価して、CYP2C19 LOF 保有群と EM 群、低 RHI 群と高 RHI 群の 4 群に分けて、前向きに検討した。観察期間中に 55 例が心血管イベントを発生し、発生率は CYP2C19 LOF 保有・低 RHI 群で高かった ( $P = 0.007$ )。COX 回帰分析では、CYP2C19 LOF と低 RHI が心血管イベントの独立した危険因子であった (HR 1.94,  $P = 0.045$ ; HR 2.15,  $P = 0.008$ )。

CYP2C19 遺伝子多型が PCI 後 DAPT の有効性に及ぼす影響: T2DM もしくは CKD の合併の有無による比較

T2DM と非 T2DM、CKD と非 CKD に層別化した 2 つの検討では、心血管イベント発症への CYP2C19 LOF の影響は、非 T2DM 群もしくは非 CKD 群においてのみ有意であった。

(3) ALDH2 遺伝子多型と生活習慣病の検討

ALDH2 は、飲酒に伴い生成されるアセトアルデヒドをはじめ、外因性・内因性の活性アルデヒド代謝を司る酵素であり、各種生活習慣病との関係が示されている。一方、東アジア人では、酵素活性を欠損する\*2 アリルが高頻度に存在する (日本人のアリル頻度は約 25%)。我々は、これまでに ALDH2 の遺伝的欠損が DR の発症進展や、喫煙による腎機能低下の危険因子になることを初めて報告し、本研究では新たに ~ を明らかにした。

ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) における ALDH2 遺伝子多型と冠攣縮の検討

対象: 202 例の STEMI 後 PCI 治療患者。ALDH2\*2 保有者は 51% で、非保有者に比べて PCI 後 6 か月での冠動脈攣縮誘発陽性率 (88.6% vs 56.1%,  $P = 0.001$ )、アルコール紅潮反応陽性率 (94.3% vs 17.6%,  $P < 0.001$ )、心筋梗塞時のクレアチニンキナーゼ (CK) 最高値 (2,224 vs 1,617 mg/dl,  $P = 0.002$ ) が高かった。

心筋梗塞 (MI) と SA における ALDH2 遺伝子多型と喫煙の検討

対象: MI 患者 221 例、SA 患者 175 例、age-sex-matched 非 CAD 対照者 473 例。ALDH2\*2 と喫煙は相加的に MI リスクのみを上昇させた [OR 4.54, 95% 信頼区間 (CI) 2.25-9.15]。さらに、ALDH2\*2 保有群では喫煙者の MI 後 CK 最高値が非喫煙者より高かった (B 2220.2 IU/L, 0.008) が、非保有群では有意な差を認めなかった。

非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) における ALDH2 遺伝子多型の検討

対象: 人間ドック受診者 341 例。平均 5.4 年間の後ろ向き縦断研究で、ALDH2\*2 は NAFLD 発症の危険因子であり (OR 2.30 vs 非保有者, 95% CI 1.21-4.40)、GGT 25.5 IU/L 群

でそのリスクがさらに高かった(OR 4.28, 95%CI 1.80-10.19)が、体重や BMI の変化には有意差は無かった。

#### 喫煙関連末梢気道狭窄における ALDH2 遺伝子多型の検討

対象：人間ドック受診者 684 例。横断研究では、喫煙経験者(ES)の末梢気道狭窄頻度は、ALDH2\*1/\*1・非喫煙者に比較して ALDH2\*1/\*2・ES で 2 倍、\*2/\*2・ES で 3 倍高く、この関係は喘息患者でより顕著だった。後ろ向き縦断研究では、ALDH2 遺伝子型と喫煙量(pack-years)が相乗的に末梢気道狭窄と関連し、観察開始時の pack-years は ALDH2\*2 保有者でのみ有意な末梢気道狭窄の予測因子であった。

#### (4) 性差や遺伝子多型と生活習慣病に関するその他の検討

##### T2DM の腎機能低下における性差の検討

T2DM の腎機能低下の性差について、初診時における予後規定因子を検討した。  
対象：T2DM 患者 344 例(男性 247 例、女性 97 例；観察期間  $5.8 \pm 2.5$  年)。観察開始時の推算糸球体濾過量(eGFR)に性差を認めなかったが、女性は男性に比べて eGFR 年間低下率が大きかった( $-3.5 \pm 2.7\%/year$  vs.  $-2.0 \pm 2.2\%/year$ ,  $P < 0.001$ )。初診時の DR と蛋白尿は男女共に、ヘモグロビン A1c (HbA1c) と LDL コレステロール(LDL-C)は女性でのみ、腎機能低下に影響していた。これら 4 つの因子と性別との間に有意な交互作用を認め、女性ではこれらの因子を有する場合、腎機能低下のリスクが著しく上昇することが示された。初診時の HbA1c 或いは LDL-C のコントロールが不良(それぞれ 7.0%以上、140mg/dL 以上)の女性は、コントロール良好の男性と比べて eGFR 年間低下率が大きかった( $\beta -0.234$ ,  $P = 0.003$ ;  $\beta -0.209$ ,  $P < 0.001$ )、コントロール良好の女性では男性との有意差を認めなかった。また、女性は男性に比べて、観察期間中の HbA1c 及び LDL-C のコントロールが不良であった(OR 1.66、95%CI 1.09-2.53; OR 1.95、95%CI 1.37-2.78)。

##### 各種遺伝子多型と生活習慣病の関連

性差には関連しなかったが、以下の成果を論文発表した。

a) H. pylori 感染と IL1 遺伝子多型が STEMI に関連すること、b) CYP2C19 PM では PCI 後のクロピドグレルの抗血小板作用が CYP3A5 の遺伝子多型の影響を受けること、c) GGT1 の遺伝子多型と低 HDL-C 血症の組合せが DR や T2DM 患者の動脈硬化に関連すること、d) GGT1 の遺伝子多型が喫煙者の末梢気道狭窄に関連すること、e) HNF1A 遺伝子多型が非肥満 T2DM 患者の血糖コントロール不良や DR のリスクに関連すること、f) PNPLA3 遺伝子多型が NAFLD に関連すること等。

#### (5) 性差や遺伝子多型と副作用発現に関する検討

抗てんかん薬や抗精神病薬の代表的な副作用である体重増加は、服薬アドヒアランスの低下や二次的な生活習慣病発症に関連することから、以下の検討を行った。

##### バルプロ酸治療による体重増加の性差に関する検討

バルプロ酸治療群 85 例とカルバマゼピン治療群 93 例の後ろ向き縦断研究により、CYP2C19 LOF 保有女性でのみバルプロ酸治療による BMI 増加と過体重になる割合が有意に高かった。

一方、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)低値は、メタボリックシンドロームや T2DM の危険因子となることから、バルプロ酸治療群 46 例とカルバマゼピン治療群 59 例の SHBG 値と体格指数(BMI)の関係を検討したところ、バルプロ酸治療群の女性でのみ、BMI と SHBG に負の相関傾向があり、過体重の女性では SHBG 値が有意に低かった。

##### バルプロ酸による GGT 値上昇と SOD2 遺伝子多型に関する検討

GGT 値上昇はバルプロ酸治療で高頻度に認められるが、一方で生活習慣病に伴う死亡リスクとの関連が指摘されている。バルプロ酸治療患者 237 症例の GGT 値は、SOD2 Val/Va で有意に高く、GGT 異常値を示す割合は SOD2 Ala 保有・非知的障群に比べて、Val/Val・非知的障害群で 2-3 倍高く、Val/Val・知的障害群で 4-8 倍高かった。

##### 統合失調症患者の過体重における GSTK1 遺伝子型と性差の検討

GSTK1 はミトコンドリア内の抗酸化酵素であることから、統合失調症患者 329 例と対照健康者 305 例の臨床像と GSTK1 遺伝子多型の関連について検討した。GSTK1 T/T は、男性の統合失調症患者の高 BMI 値と有意な関連を示したが、女性では逆の傾向を示した。また、対照群では有意な関連を認めなかった。さらに、統合失調症患者の末梢血単球内 GSTK1 mRNA 量は、GSTK1 T/T で有意に低かった。

#### (6) 熊本県薬剤師会との共同研究による副作用発現の性差に関する検討

我々はこれまでに、カルシウム拮抗薬、吸入ステロイド薬、DPP4 阻害薬等で女性が副作用発現の危険因子であることを報告したが、今回は以下の成果を論文発表した。

##### SU 剤による低血糖の性差に関する検討

SU 剤に関する DEM 事業副作用調査対象となった 2,119 例のサブ解析により、女性では低血糖症状が男性より 2 倍多く(OR 2.04,  $P = 0.007$ )、SU 剤を含む 3 剤以上の抗糖尿病薬併用(OR 2.80 vs SU 剤単剤,  $P = 0.021$ )と糖尿病

の薬物治療歴が3カ月未満(OR 4.14 vs 2年以上, P=0.041)は、女性でのみ低血糖の危険因子であった。一方、男性では有意な危険因子を検出しなかった。

超短時間作用型睡眠薬による副作用の性差と年齢に関する検討

DEM 事業副作用調査対象：ゾルピデム 1,011 例、トリアゾラム 820 例のサブ解析で、両薬剤とも副作用発現に性差はなかった。しかしゾルピデムでは、女性と 80 歳以上の患者で有意に投与量が少なく、80 歳以上では副作用の訴えが少なかった(OR 0.39)。一方、トリアゾラムでは 3.8%が自己調節により処方量以上を服用しており、過量服用者は全て 65 歳以上の高齢者だった。

以上、本研究の目的(1)(2)は、ほぼ達成したが、目的(3) 情報ネットワーク整備と、医療従事者・患者・市民の教育による性別と遺伝情報を活用した医療の啓発活動、並びに KNCP を活用した熊本独自の副作用調査や頻用医薬品の副作用の性差に関する全国調査は、H27 年 4 月の熊本地震の影響により断念せざるを得なかった。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 37 件)

1) Common variants of HNF1A gene are associated with diabetic retinopathy and poor glycemic control in normal-weight Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. Morita K, Saruwatari J, (他 7 名, 最後). J Diabetes Complications. 査読有 2017;31:483-488. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.007

2) Sex- and age-dependent gene expression in human liver: An implication for drug-metabolizing enzymes. Uno Y, Takata R, (他 6 名, 5 番目). Drug Metab Pharmacokinet. 査読有 2017; 32:100-107. DOI:10.1016/j.dmpk.2016.10.409

3) Prescription of triazolam for the elderly in Japan: A sub-analysis of the drug event monitoring project by the Japan Pharmaceutical Association. Kajiwara A, Ishizuka T, (他 8 名, 最後). Clin Neuropsychopharmacol Ther. 査読有 2016;7:48-53.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/cnpt/7/0/7\\_48/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cnpt/7/0/7_48/pdf)

4) The effect of Yokukansan, a traditional herbal preparation used for the behavioral and psychological symptoms of dementia, on the drug-metabolizing enzyme activities in healthy male volunteers. Soraoka H, Oniki K, (他 12 名, 10 番目). J Biol Pharm Bull. 査読有 2016;39: 1468-1474. DOI:10.1248/bpb.b16-00248

5) Sex differences in the renal function decline of patients with type 2 diabetes. Kajiwara A, Kita A, (他 8 名, 最後). J Diabetes Res. 査読有 2016; 4626382. DOI:10.1155/2016/4626382

6) Safety analysis of zolpidem in elderly subjects 80 years of age or older: adverse event monitoring in Japanese subjects. Kajiwara A, Yamamura M, (他 8 名, 最後). Aging Ment Health. 査読有 2016;20:611-615. DOI:10.1080/13607863.2015.1031640

7) The longitudinal effect of the aldehyde dehydrogenase 2\*2 allele on the risk for nonalcoholic fatty liver disease. Oniki K, Morita K, (他 7 名, 6 番目). Nutr Diabetes. 査読有 2016;6:e210. DOI:10.1038/nutd.2016.17

8) Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphisms is significantly associated with ST-segment elevation myocardial infarction. Tabata N, Sueta D, (他 14 名, 15 番目). PLoS One. 査読有 2016;11:e0166240. DOI:10.1371/journal.pone.0166240

9) Association of CYP2C19 variants and epoxy-eicosatrienoic acids on patients with microvascular angina. Akasaka T, Sueta D, (他 17 名, 16 番目). Am J Physiol Heart Circ Physiol. 査読有 2016;311:H1409-1415. DOI:10.1152/ajpheart.00473.2016

10) Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH 2\*2) is a risk factor for coronary spasm and ST-segment elevation myocardial infarction. Mizuno Y, Hokimoto S, (他 6 名, 5 番目). J Am Heart Assoc. 査読有 2016;5:e003247. DOI:10.1161/JAHA.116.003247

11) Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. Akasaka T, Hokimoto S, (他 15 名, 15 番目). Am J Physiol Heart Circ Physiol. 査読有 2016;310:H1494-1500. DOI:10.1152/ajpheart.00911.2015

12) Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dysfunction are significantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. Tabata N, Hokimoto S, (他 15 名, 15 番目). J Cardiol. 査読有 2016;67:104-109. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.03.010

13) Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproic acid-induced weight gain. Noai M, Soraoka H, (他 6 名, 6 番目). Acta Neurol Scand. 査読有 2016;133:216-223. DOI:10.1111/ane.12473

14) Glutathione S-transferase K1 genotype and overweight status in schizophrenia patients: A pilot study. Oniki K, Kamihashi R, (他 14 名, 13 番目). Psychiatry Res. 査読有 2016;239:190-195. DOI:10.1016/j.psychres.2016.03.025

15) Higher risk of sulfonyleurea-associated hypoglycemic symptoms in women with type 2 diabetes mellitus. Kajiwara A, Kita A, (他 9 名, 最後). Clin Drug Investig. 査読有 2015;35: 593-600. DOI:10.1007/s40261-015-0314-6

16) Influence of the PNPLA3 rs738409 polymorphism on non-alcoholic fatty liver disease and renal function among normal weight subjects.

Oniki K, Saruwatari J, (他 7 名, 最後). PLoS One. 査読有 2015;10:e0132640. DOI:10.1371/journal.pone.0132640

17) A functional variant in the  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) 1 gene is associated with airflow obstruction in smokers. Morita K, Masuda N, (他 7 名, 最後). Clin Chem Lab Med. 査読有 2015;53:e339-341. DOI:10.1515/cclm-2015-0331

18) Association between the aldehyde dehydrogenase 2\*2 allele and smoking-related chronic airway obstruction in a Japanese general population: A pilot study. Morita K, Masuda N, (他 6 名, 最後). Toxicol Lett. 査読有 2015;236:117-122. DOI:10.1016/j.toxlet.2015.05.007

19) Interactive effects of a common  $\gamma$ -glutamyl-transferase 1 variant and low high-density lipoprotein-cholesterol on diabetic macro- and micro-angiopathy. Jinnouchi H, Morita K, (他 11 名, 8 番目). Cardiovasc Diabetol. 査読有 2015;14:49. DOI: 10.1186/s12933-015-0212-5

20) Intraprocedural thrombotic event during coronary intervention depends on CYP2C19 genotype and is a predictor of future clinical event. Marume K, Hokimoto S, (他 10 名, 11 番目). Int J Cardiol. 査読有 2015;187:231-233. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.345

21) Combined effects of current-smoking and the aldehyde dehydrogenase 2\*2 allele on the risk of myocardial infarction in Japanese patients. Morita K, Miyazaki H, (他 11 名, 最後). Toxicol Lett. 査読有 2015;232:221-225. DOI:10.1016/j.toxlet.2014.11.014

22) Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease. Hokimoto S, Tabata N, (他 8 名, 9 番目). J Cardiovasc Pharmacol. 査読有 2015; 65:148-152. DOI:10.1097/FJC.0000000000000171

23) Comparison of the effect of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome between acute coronary syndrome and stable angina. Arima Y, Hokimoto S, (他 6 名, 7 番目). J Cardiol. 査読有 2015;65:494-500. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.07.016

24) 性差による副作用発現. 中川和子, 梶原彩文. 日本臨床. 査読無 2015;73:581-585.

25) Chronic kidney disease status modifies the association of CYP2C19 polymorphism in predicting clinical outcomes following coronary stent implantation. Tabata N, Hokimoto S, (他 10 名, 10 番目). Thromb Res. 査読有 2014;134:939-944. DOI:10.1016/j.thromres.2014.07.039

26) Impact of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome following coronary stenting is more important in non-diabetic than diabetic patients. Mizobe M, Hokimoto S, (他 8 名, 9 番目). Thromb Res. 査読有 2014;134:72-77. DOI:10.1016/j.thromres.2014.04.020

27) Impact of CYP3A5 polymorphism on platelet reactivity at percutaneous coronary intervention and after 9 months of aspirin and clopidogrel

therapy in Japanese patients with coronary artery disease. Hokimoto S, Chitose T, (他 11 名, 12 番目). Eur J Clin Pharmacol. 査読有 2014; 70:667-673. DOI:10.1007/s00228-014-1672-3

28) Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation. Hokimoto S, Mizobe M, (他 5 名, 6 番目). Thromb Res. 査読有 2014;133:599-605. DOI:10.1016/j.thromres.2014.01.003

29) Impact of the superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of  $\gamma$ -glutamyltransferase in patients with epilepsy: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. O gusu N, Saruwatari J, (他 9 名, 最後). PLoS One. 査読有 2014;9:e111066. DOI:10.1371/journal.pone.0111066

30) A possible association of sex hormone-binding globulin with weight gain in the valproic acid-treated female patients with epilepsy. Saruwatari J, Uchiyashiki Y, (他 10 名, 最後). Int J Clin Pharmacol Toxicol. 2014;3:106-110. DOI:dx.doi.org/10.19070/2167-910X-1400020

#### 〔学会発表〕(計 27 件)

1) Sex differences in the risk of coronary artery disease among patients with type 2 diabetes. Kajiwar A 他, 第 79 回日本循環器学会学術集会. グランフロント大阪, 大阪市. 4/24-26, 2015.

#### 〔その他〕

ホームページ等  
熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野 HP  
<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/tiryougaku/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

中川 和子 (NAKAGAWA, Kazuko)  
熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・  
客員教授  
研究者番号: 20284747

##### (2) 研究分担者

猿渡 淳二 (SARUWATARI, Junji)  
熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・  
准教授  
研究者番号: 30543409

鬼木 健太郎 (ONIKI, Kentaro)

熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・  
助教  
研究者番号: 00613407

##### (3) 連携研究者

掃本 誠治 (HOKIMOTO, Seiji)  
熊本大学・大学院生命科学研究部 (医)・  
准教授  
研究者番号: 30535638