

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23510348

研究課題名(和文) 性別と遺伝情報による副作用・生活習慣病リスクの層別化と個別化医療実現への取り組み

研究課題名(英文) Gender- and genotype-based risk stratification 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・教授

研究者番号：20284747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：成果1．日本薬剤師会Drug Event Monitoring事業データ約3万例のサブグループ解析を行った。対象医薬品7種類中5種類(カルシウム拮抗薬、吸入ステロイド、DPP4阻害薬他)で女性が副作用発現の危険因子であり、“潜在する副作用の性差の解明”に年齢や生活習慣等による層別化が有効であった。

成果2．人間ドック受診者や生活習慣病患者約3千例を対象に、性別と遺伝要因(主に薬物代謝酵素の遺伝子多型)に関する横断的研究、症例対照研究、縦断的研究を行った。女性は男性に比べて糖尿病性血管障害の発症進展リスクが高く、喫煙や遺伝的抗酸化機能低下によってその危険性がさらに増大することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：(1) Approximately 30,000 subjects from a subpopulation of participants in the Drug Event Monitoring (DEM) project of the Japan Pharmaceutical Association were analyzed to detect risk factors for adverse drug reactions (ADR), focusing on gender. The incidence of ADR in relation to the use of five drugs, including dihydropyridines, inhaled corticosteroids, DPP-4 inhibitors, etc., out of seven drugs investigated was significantly higher in females than males. These potential risks in females were only revealed after the stratification of subjects by age and/or lifestyle.

(2) The gender and/or genetic differences in the risks of lifestyle-related diseases were investigated by cross-sectional, case-control and longitudinal studies, including 3,000 subjects with/without lifestyle-related diseases. Females were at a significantly higher risk of diabetic angiopathies. The risks were observed to increase in females who smoked or who had inactive variant(s) of antioxidant enzymes.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ジェンダー・ジェンダー

キーワード：性差医療 個別化医療 副作用 生活習慣病 臨床薬理遺伝学 予防医学

1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物代謝酵素は、薬物以外にも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ことから、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。一方飲酒や喫煙は、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。以上より申請者は、詳細な臨床情報をもとに薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響を解析することで、副作用と生活習慣病の個別化(予防)医療を目指し、その過程で性差の重要性を認識するに至った。

(2) 性差医療に関して20年間政府主導の施策を行ってきた米国で“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”と改めてその重要性が強調され[Alison et al., Nature, 2010]、各種疾患の発症・進展や治療効果・副作用発現における性差の研究に世界的な注目が集まっている。

2. 研究の目的

(1) 申請者は、女性は副作用発現リスクが男性より2.5倍高く重症例も多いこと、女性のチトクローム P450(CYP)2C19 欠損者は冠攣縮性狭心症発症リスクが非欠損者より3.5倍高いことを見出した。本研究は、性別と遺伝情報に基づいた、副作用と生活習慣病リスクの層別化、並びにリスクに基づいた個別化医療の実現を目指した臨床研究である。

(2) 具体的な研究計画と目的：“女性”が副作用発現の危険因子であることを証明し、その実態を明らかにして、女性の副作用回避対策を考案する。日本人でアレル頻度が高い薬物代謝酵素の機能性遺伝子変異と臨床情報・生活習慣の関係性を性別毎に解析して、生活習慣病の発症進展リスクを層別化する。薬剤師・薬学生・患者・市民の教育や情報ネットワークの整備により研究成果の社会還元努める。

3. 研究の方法

(1) Drug Event Monitoring (DEM) 事業で実施された副作用調査結果のサブ解析
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29,716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。解析にはSPSS ver. 17.0を用いた。

(2) 性別と遺伝因子が生活習慣病の発症進行に及ぼす影響の検討とリスクの層別化

軽症から心血管イベント発症後まで様々な病態の生活習慣病において、性別と薬物代謝酵素の機能的遺伝子変異の影響を検討した。対象：人間ドック受診者865例、糖尿病患者631例、循環器疾患患者(心カテーテル実施者)1,275例、統合失調症患者(生活習慣病のハイリスク群)329例；合計3,100例。薬物代謝酵素：チトクローム P450 (CYP) 2C19、グルタチオン転移酵素 (GST) M1, GSTT1, GSTA1、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)等の機能的遺伝子変異を判定し、詳細な臨床情報とともにデータベース化した。これを用いて各種病態ごとに、臨床経過、合併症、性別、生活習慣等と遺伝子型(活性欠損・低下遺伝子型をハイリスク遺伝子型とした)について横断的研究、症例対照研究、後ろ向き縦断研究により、疾患毎にリスクを層別化した。遺伝子型はTaqMan PCR 法等により判定し、解析にはSPSS version 17.0(必要な解析に対応したoption搭載)を用いた。

(3) 育薬フロンティアセンターを拠点とした情報ネットワーク(KNCP)からの情報発信
個別化医療(薬学的には育薬)の研究・教育・実践拠点として平成20年4月に設置された薬学部附属育薬フロンティアセンター(申請者は本施設の育薬基盤研究分野教授を兼任)を活用して研究成果の社会還元努める。

4. 研究成果

(1) DEM 事業副作用調査結果のサブ解析
今回検討した対象薬7系統のうち5系統で、女性の副作用発現率が有意に高かった。

H16年度(対象薬)プロトンポンプ阻害薬：65歳未満女性で味覚異常が2.7倍多かった。

H17年度 スタチン：男女で有意差無し。

H18年度 カルシウム拮抗薬：女性で血管拡張性副作用が1.8倍多く、50歳未満女性の発現率が特に高かった。

H20年度 超短時間型睡眠導入剤：男女で有意差無し。

H21年度 吸入ステロイド：吸入後にうがいをしていない場合に、嘔声等の局所副作用発現が女性のみ4.3倍多かった。

H22年度 SU 剤：糖尿病治療薬併用者で女性の低血糖が1.7倍多かった。

H23年度 DPP4 阻害薬：低血糖発現率は、女性3.1%、男性1.7%であり、オッズ比(OR)は5.7(P<0.001)であった。また、腹部症状を主とする低血糖以外の副作用発現率は、女性4.5%、男性2.8%であり、OR 2.1(P=0.04)であった。一方、1日投与量には性差を認めなかったが、体重当たり投与量は女性が有意に多かった(例 シタグリブチン 0.93 ± 0.32 vs. 0.77 ± 0.27 mg/kg/day, P<0.001)。その他の有意な危険因子として、肝障害、週3回以上の飲酒が検出された。女性は男性に比べて生理的に空腹時血糖値が低く、空腹時の血糖低下に対するグルカゴンの拮抗反応が弱いとの報告があり、H22年度調査のSU剤でも女性が

低血糖のリスクであったことと合わせて、女性の血糖降下薬治療においては注意が必要と考えられた。

(2) 性別と遺伝因子が生活習慣病の発症進行に及ぼす影響の検討とリスクの層別化

糖尿病網膜症(DR)の発症・進展における性差の検討

糖尿病(DM)による虚血性心疾患の相対リスクは、健常者に対して男性が2~3倍であるのに対し、女性では3~7倍になることが示されている。一方、2型糖尿病(T2DM)の細小血管障害における性差の報告は少なく結果も一定しない。そこで、T2DMのDRについて以下の検討を行った。対象：T2DM患者383例[男性245例、女性138例；平均年齢59.4±11.0歳；DM罹病期間11(0-42)年]。観察開始時の増殖網膜症(PDR)罹患頻度は、男性12.2%、女性21.0%であり(P=0.03)、観察期間中のPDR発症進展リスクも女性が高かったOR2.7(P<0.01)。加えて、女性は男性に比べてDRの累積発症率が高かった[ハザード比(HR)1.8(P=0.04)]。1型DMで日本人女性がPDRのリスクとなることが報告されているが、今回T2DMも同様であることを示した。本結果の背景として女性(特に主婦)のT2DM診断と治療が遅れた可能性が示唆された。

2型糖尿病患者の網膜症及び腎機能低下における性差の検討

女性は男性に比べて非DM性腎障害の発症・進展リスクは低いもののDMに伴う腎障害リスクの上昇が著しいとの報告[Maric, Am J Physiol, 2009]があるが、T2DMの腎機能低下における性差の詳細は不明である。対象：T2DM患者339例[男性242例、女性97例；50.8±9.1歳；DM罹病期間13.0(0-32)年；観察期間8.0(5-10.6)年]。観察開始時のeGFRに性差を認めなかったが、女性は観察開始時のDR罹患率、LDLコレステロール、収縮期血圧が高値であった。女性は男性に比べてeGFR年間低下量(率)が約1.5 mL/min/1.73m²/年(0.8%/年)大きかった(P<0.001)。初診時の蛋白尿とDRは男女共に腎機能低下の有意なリスクであり、女性ではこれらに加えてDM罹病期間、HbA1c、LDLコレステロール、収縮期血圧の有意な影響を認めた。初診時にDRを認めた男女の比較でも女性の腎機能低下が有意に顕著であったが、初診時の血糖、血圧、血清脂質値が良好な群では腎機能低下の性差を認めなかった。より、女性のT2DM患者は細小血管障害に脆弱性を有し、T2DM発症早期の血糖・血圧・脂質異常の影響を受けやすいことが示唆された。すなわちT2DM女性の早期発見・治療による合併症予防効果は男性以上と推察され、高LDLコレステロール血症への早期介入効果が特に期待される。

2型糖尿病患者の大血管障害における性差の検討

腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)は、早期動脈硬化の有用な指標として臨床で広く用いられている。一方、日本人中年労働者において、喫煙は加齢に伴うbaPWV上昇を加速させるとの報告があるが、性差の詳細は不明である。そこで、喫煙に伴う動脈硬化の性差をbaPWVと足関節-上腕血圧比(ABI)を用いて検討した。対象：T2DM患者248例[男性172例、女性76例；56.1±5.8歳；DM罹病期間7.7(0-32)年]。喫煙は、女性でのみ観察開始時のbaPWV高値に影響し(β=151.6 cm/s、P=0.025)、女性のcurrent smoker(CS)は男性のnon-smoker(NS)に比べて冠動脈疾患(CAD)リスクが約4.8倍高かった(P=0.048)。また、観察開始時のbaPWVは男女共にCAD群で有意に高かった。男女共に、ABIとCADや喫煙との有意な関連を認めなかった。T2DM患者では、女性のCSが動脈硬化の進行やCADのハイリスク群となる可能性が示された。過去の報告でもT2DM患者のbaPWVの上昇が、女性でのみ有意に認められており、女性のT2DM患者では喫煙(含受動喫煙)による動脈硬化促進の危険性に注意する必要がある。

糖尿病網膜症におけるCYP2C19遺伝子多型と性差の影響

CYP2C19は、肝臓で各種薬物を代謝すると共に、血管内皮ではepoxyeicosatrienoic acids(EETs)等の血管保護因子の生成に関与するが、日本人では5人に1人がその活性を遺伝的に欠損する。共同研究者である赤坂らは、CYP2C19の遺伝的欠損が、女性の冠攣縮の危険因子となることを報告した[American Heart Association 2013]。一方、網膜の血管径は女性でのみCADに関連したとの報告もある。そこで我々は、CYP2C19遺伝子多型がDRに及ぼす性差の影響を検討した。対象：T2DM患者383例(男/女245/138例、59.4±11.0歳、DM罹病期間11.0±8.3年)。CYP2C19のアリル頻度はHardy-Weinberg平衡を満たし、CYP2C19非欠損者、半欠損者、欠損者の頻度は、35.8%、46.0%、18.3%であった。観察開始時に既にDRを発症していたのは148名(38.6%)であり、観察期間中(5.8±2.5年)に新たに53名(13.8%)がDRの診断を受けた。CYP2C19遺伝子多型の影響は女性だけに認められ、女性の欠損者の観察期間中のDRの罹患リスクは、非欠損者に比べて4.2倍高かった(P=0.009)。また男性の非欠損者と比較すると、女性の半欠損者は2.4倍(P=0.02)、女性の欠損者は7.5倍(P<0.001)DRリスクが高かった。本研究により、女性のCYP2C19の遺伝的欠損がDRのリスクとなることを初めて示した。EETsを含む内皮由来過分極因子(EDHF)の生成には女性ホルモンが影響し、女性ではEDHFによる血管保護が重要とされる。以上より、女性のDM患者では、CYP2C19の遺伝的欠損によるEDHFの発現量低下が、血管保護作用低下に影響したと推察した。この結果は検証が必要だが、CYP2C19の欠損

頻度が高くかつDM罹患率が急増しているアジア人において臨床上有用な知見と考える。

糖尿病腎症における GSTs 遺伝子型の影響
GSTM1、T1 の活性欠損遺伝子型が CAD の危険因子であることはよく知られており、我々も GSTM1、T1、A1 の活性欠損・低下(リスク)遺伝子型が T2DM の危険因子であること、GSTM1 欠損型が女性において DR の危険因子であることを報告した。しかし、GST 遺伝子型と DN との関係は不明であることから、今回後ろ向き縦断研究によって検討した。対象：T2DM 患者 423 例[男性 280/女性 143 例、年齢 60.3±10.9 歳、DM 罹病期間 11.7 (0-67.7)年、観察期間 6.7 (0.2 8.9)年]。観察開始時に慢性腎臓病(CKD)の診断基準を満たした患者は 198 例(46.8%)であった。GSTM1、T1、A1 のリスク遺伝子型と観察開始時の CKD 罹患頻度に有意な関係を認めなかった。観察開始時に eGFR 60 mL/min/1.73m² かつアルブミン尿陰性の 216 例においても、GSTM1、T1、A1 のリスク遺伝子型と CKD の累積発症率に有意な関係を認めなかったが、高血圧合併の 49 例もしくは HbA1c 9.5% の 51 例において GSTM1 欠損型は非欠損型より CKD の累積発症率が有意に高く[HR 3.86 (1.43 10.39)、3.76 (1.04 13.6)]、高血圧合併は観察期間全体における eGFR 低下の危険因子であった $\beta=-8.62$ (-13.93 -3.31)。本研究により、GSTM1 遺伝子型は T2DM と DR 発症のみならず DN の発症にも影響することを示唆した。現在、GSTM1 遺伝子型が高血圧合併例においてのみ CKD 発症と eGFR 低下に影響した病態生理学的背景を検討中である。

脂肪肝やメタボリック症候群における GSTs 遺伝子型の影響
人間ドック受診者のうち腹部超音波検査を受けた 339 例について、喫煙と GSTs 遺伝子型の影響について検討した。GSTM1 活性欠損遺伝子型は、喫煙の有無に関らず脂肪肝の危険因子であり、喫煙歴で層別化すると GST M1 活性型の NS に比べて、GSTM1 欠損型の NS では OR 3.8、CS では OR 4.8 であった。また、統合失調症患者(肥満や生活習慣病のハイリスク群)では、GSTM1 欠損型の CS のがメタボリック症候群の危険因子であった。

ALDH2 遺伝子多型と喫煙が心筋梗塞発症に及ぼす影響
ALDH2 はタバコ煙にも多量に含まれる活性アルデヒドを代謝して血管内皮機能維持に重要な役割を果たしているが、ALDH2 *2 アレルでは酵素活性を完全に欠損することから、心筋梗塞(MI)発症における ALDH2 遺伝子型と喫煙の影響について検討した。対象：MI 患者 221 例、MI や不安定狭心症のない器質性冠動脈疾患患者(SA) 175 例、性別年齢一致健常対照者 437 例。ALDH2 欠損遺伝子型(*2/*2) は、非欠損型(*1/*1)の NS に比べて、

NS, ever smoker (ES) 共に MI リスクが高かった (OR 2.96, 95%CI 1.16-7.56, OR 4.83, 95%CI 1.85-12.69)。一方、SA は ALDH2 遺伝子型に係らず ES で有意にリスクが上昇した。ALDH2*2 は、東アジア人のゲノムワイド関連解析のメタアナリシスで CAD の有意な危険因子とされ、中国人の急性冠症候群の危険因子となることが報告されているが、本研究が初めて MI 発症における ALDH2*2 と喫煙の有意な関係を示した。

ALDH2 遺伝子多型と喫煙が冠動脈疾患患者の腎機能に及ぼす影響
血管内皮機能障害に伴う心腎連関における ALDH2 遺伝子型と喫煙の影響を検討した。対象：CAD 患者 531 名。慢性腎不全(CRF)を 7.7%に認めた。ALDH2*2/*2 では*1/*2, *1/*1 より CRF のリスクが高く(OR 2.7, 95%CI 0.9-7.2)、高血圧群(OR 4.0, 95%CI 1.4-11.7)でリスクがさらに上昇した。さらに、ALDH2*2/*2 の ES では*1/*1 の NS より CRF のリスクが高かった(OR 4.0, 95% CI 1.1-15.0)。本研究は、ALDH2 活性欠損が心腎連関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示唆した。

ALDH2 遺伝子多型が糖尿病網膜症の発症と進展に及ぼす影響
全組織のミトコンドリアに存在する ALDH2 は外因・内因性の活性アルデヒド代謝を司る。DR は、高血糖に伴い産生される活性アルデヒドから生じる最終糖化産物や活性酸素により、網膜の血管内皮が障害を受けることで発症・進展する。そこで、ALDH2 の遺伝的欠損が DR の発症と進展に及ぼす影響について後ろ向き縦断研究により検討した。対象：T2DM 患者 383 例 (M/F 245/138、59.4±11.0 歳、DM 罹病期間 9.7, 0 - 42 年)。ALDH2*2/*2 は*1/*1 に比べて DR の発症(OR 2.4)と進展(OR 3.7)が有意に高く、ES でリスクが上昇した(発症 OR 3.5、進展 OR 5.4)。本研究は、ALDH2 の遺伝的欠損が DR 発症・進展の危険因子となる可能性を初めて示した。

他にも、CYP2C19 の遺伝子多形に基づいたクロピドグレルやクロバザムの個別化治療、薬物代謝酵素以外の遺伝子多型 (PXR, HNF4A, ABCB1, SCN1A 等)とてんかん治療の有効性、単因子遺伝子病に係る遺伝子 HNF1A の SNPs による糖尿病治療効果と DR リスクの層別化等の研究成果を発表した。

(3) 育薬フロンティアセンターを拠点とした情報ネットワーク(KNCP)からの情報発信
現在、特に性差医療に焦点を当てて、上記の研究成果と最新の情報を医療関係者や市民に発信するためのホームページ開設に向けて準備中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 27 件)

- 1) K. Morita, J. Saruwatari, (他 6 名, 最後). The associations between common variants p.I27L (rs1169288) in the HNF1A gene and the risk of type 2 diabetes mellitus are influenced by weight. *Diabetes Metab.* in press. 査読有
- 2) A. Kajiwara, J. Saruwatari, (他 8 名, 最後). Younger Females Are at Greater Risk of Vasodilation-Related Adverse Symptoms Caused by Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: Results of a Study of 11,918 Japanese Patients. *Clin. Drug Investig.* 34, 431-435, 2014. 査読有
DOI: 10.1007/s40261-014-0191-4
- 3) A. Kajiwara, M. Sakata, (他 7 名, 最後). Clinical features associated with a rapid decline in renal function among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Microscopic hematuria coexisting with diabetic retinopathy. *World Biomed Front. Diabetes and Obesity* Jan-Feb, 2014. 査読無
<http://biomedfrontiers.org/diabetes-2014-1-7/>
- 4) J. Saruwatari, S. Yoshida, (他 9 名, 最後). Pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4alpha polymorphisms are cooperatively associated with carbamazepine autoinduction. *Pharmacogenet. Genomics* 24, 162-171, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000030>
- 5) A. Kajiwara, H. Miyagawa, (他 8 名, 最後). Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A clinic-based retrospective longitudinal study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 103, e7-e10, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.043>
- 6) S. Hokimoto, M. Mizobe, (他 4 名, 5 番目). Impact of CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors on Platelet Reactivity to Clopidogrel and Clinical Outcomes Following Stent Implantation. *Thromb. Res.*, 133, 599-605, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.003>
- 7) J. Saruwatari, A. Takashima, (他 9 名, 最後). The effects of seijo-bofu-to, a traditional Japanese herbal medicine containing furanocoumarin derivatives, on the drug-metabolizing enzyme activities in healthy male volunteers. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, Epub ahead of print. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12224>
- 8) HM. Sha'ari, BS. Haerian, (他 10 名, 10 番目). ABCC rs2273697 and rs3740066 polymorphisms and resistance to antiepileptic drugs in Asia Pacific epilepsy cohorts. *Pharmacogenomics*, 15, 459-466, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.13.239>
- 9) A. Kajiwara, A. Kita, (他 9 名, 最後). Absence of gargling affects topical adverse symptoms caused by inhaled corticosteroids in females. *J. Asthma*, 51, 221-224, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2013.857683>
- 10) K. Morita, K. Oniki, (他 8 名, 最後). Aldehyde dehydrogenase 2 as a potential protective factor for renal insufficiency in Japanese subjects with heart failure: A pilot study. *J. Hum. Hypertens.*, 28, 279-281, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.90>
- 11) J. Saruwatari, Ogusu N, (他 11 名, 最後). Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyl-clobazam in Japanese patients with epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 36, 302-309, 2014. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0000000000000015>
- 12) J. Saruwatari, N. Yasui-Furukori, (他 15 名, 最後). Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 9, 1683-1698, 2013. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s52585>
- 13) A. Kajiwara, J. Saruwatari, (他 9 名, 最後). Gender difference in effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on the risk of diabetic retinopathy: a retrospective longitudinal study in Japanese patients with type 2 diabetes. *Pharmacogenet. Genomics*, 23, 717-720, 2013. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000009>
- 14) K. Morita, J. Saruwatari, (他 8 名, 最後). The association between aldehyde dehydrogenase 2 polymorphisms and the incidence of diabetic retinopathy among Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.*, 12, 132, 2013. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-132>
- 15) D. Rennie, CP. Karunanayake, (他 5 名, 4 番目). CD14 gene variants and their importance for childhood croup, atopy and asthma. *Dis. Markers*, 35, 765-771, 2013. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/434920>
- 16) A. Kajiwara, J. Saruwatari, (他 10 名, 最後). Risk factors for adverse symptoms during dipeptidyl peptidase-IV inhibitor therapy: A questionnaire-based study carried out by the Japan Pharmaceutical Association Drug Event Monitoring Project in Kumamoto prefecture. *Drug Saf.* 36, 981-987, 2013. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0077-z>
- 17) K. Fujisue, S. Sugiyama, (他 14 名, 14 番目). Effects of Endothelial Dysfunction on Residual Platelet Aggregability After Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, 452-459, 2013. 査読有
DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000278

18) K. Fujisue, S. Sugiyama, (他 14 名, 14 番目). Response to letter regarding article, "effects of endothelial dysfunction on residual platelet aggregability after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease". *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, e66, 2013. 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000788>.

19) K. Oniki, M. Hori, (他 7 名, 最後). Interactive effects of smoking and glutathione S-transferase polymorphisms on the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Toxicol. Lett.* 220, 143-149, 2013. 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.04.019>

20) M. Sakata, K. Oniki, (他 7 名, 最後). Clinical features associated with a rapid decline in renal function among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Microscopic hematuria coexisting with diabetic retinopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 100, e39-e41, 2013.

査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.031>

21) T. Nakagawa, A. Kajiwara, (他 7 名, 最後). The combination of mitochondrial low enzyme-activity aldehyde dehydrogenase 2 allele and superoxide dismutase 2 genotypes increases the risk of hypertension in relation to alcohol consumption. *Pharmacogenet. Genomics* 23, 34-37, 2013. 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0b013e32835b1707>

22) B. S. Haerian, L. Baum, (他 6 名, 7 番目). SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: A multicenter study. *Pharmacogenomics* 13, 1477-1485, 2012. 査読有 DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.12.127>

23) J. Saruwatari, C. Takaishi, (他 9 名, 最後). A herbal-drug interaction study of keishi-bukuryogan, a traditional herbal preparation used for menopausal symptoms, in healthy female volunteers. *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 670-676, 2012. 査読有 DOI:

<http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01443.x>

24) J. Saruwatari, M. Deguchi, (他 10 名, 最後). Superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism is a risk factor for the valproic acid-related elevation of serum aminotransferases. *Epilepsy Res.* 99, 183-186, 2012. 査読有 DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.10.033>

25) M. Kimura, M. Shimizu, (他 4 名, 4 番目). Cytochrome P450 2A6 phenotyping based on dietary caffeine intake in a Japanese population of non-smokers. *Drug Metab. Lett.* 6, 67-72, 2012. 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/187231212804096718>

26) K. Yamamoto, S. Hokimoto, (他 13 名, 14 番目). Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *J. Cardiol.* 57, 194-201, 2011. 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.10.007>
27) T. Ono, K. Kaikita, (他 16 名, 17 番目). Determination of cut-off levels for on-clopidogrel platelet aggregation based on functional CYP2C19 gene variants in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 128, e130-e136, 2011. 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.028>

〔学会発表〕(計 52 件)

1) 守田和憲 他. Aldehyde dehydrogenase 2 遺伝子多型が生活習慣病の発症・進展に及ぼす影響. 第 84 回日本衛生学会学術総会. 岡山コパソコセンター, 岡山市. 5/25-27, 2014.

2) 梶原彩文 他. 2 型糖尿病患者の網膜症及び腎機能低下における性差の検討. 第 7 回日本性差医学・医療学会. 東京女子医科大学弥生記念講堂, 東京都. 1/31-2/1, 2014.

3) 鬼木健太郎 他. Glutathione S-transferase 遺伝子変異と喫煙の交互作用が生活習慣病に及ぼす影響. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. ホル日航熊本他, 熊本市. 9/20-22, 2013.

4) 熊谷直樹 他. 糖尿病患者の動脈硬化と腎機能低下に及ぼす Superoxide dismutase 2 遺伝子型の影響. 第 56 回糖尿病学会年次学術集会. ホル日航熊本他, 熊本市. 5/16-18, 2013.

5) 梶原彩文 他. 熊本県薬剤師会 DEM 事業データに基づいた副作用発現危険因子としての性差の検討. 日本薬学会第 132 年会. 高等教育推進機構他, 札幌市. 3/28-31, 2012.

〔その他〕

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)・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)・講師
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: 3053638