

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08051

研究課題名（和文）日本人におけるスタチン不耐のメカニズム解明と個別化動脈硬化治療の探索

研究課題名（英文）Molecular mechanism of statin intolerance in Japanese: Toward precision strategy in atherosclerotic cardiovascular disease.

研究代表者

梶波 康二（KAJINAMI, Kouji）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：40262563

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：日本におけるスタチン不耐の原因を明らかにし効果的な対策を立案するため、不耐の主因である筋障害発症メカニズムを探索した。スタチン服用に伴う筋障害発症91例、2年以上服薬するも筋障害を発症しない対照例150例を集積した。このうち同一プラットフォームで全ゲノムワイド連鎖解析を行った発症例91例と対照例48例を比較した。その結果第6染色体に弱い連鎖シグナルを見出したが、筋障害との関係想定には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スタチンによるコレステロール低下療法は動脈硬化性心血管疾患予防に不可欠であるが、そのアドヒアランス低下（不耐）は疾患予防を妨げる。そこでスタチン不耐の原因解明と対策確立を目的に、不耐の中心理由である筋障害に関与する遺伝素因について、2年以上の長期服用により忍容性が確認された「真の対照例」を設定し、全ゲノムワイド連鎖解析により探索した。その結果第6染色体に弱いシグナルが同定された。また筋障害重症度と連鎖の強さに関連は認めなかった。今後の症例集積によって詳細な解析が可能になることから、日本人に特徴的な治療方針策定につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to investigate potential mechanism of statin intolerance in Japanese, we enrolled 91 patients with statin intolerance and 150 true control subjects with longer than 2-yr statin treatment. By means of genome-wide association study technique, we identified modest association ($p=5.72E-6$) between chromosome 6 and clinical event of statin-associated myopathy. However, no mechanistic proposal could be identified between this locus and myopathy even though our extensive literature review.

研究分野：循環器内科学

キーワード：スタチン 動脈硬化性心血管疾患 薬剤不耐 個別化医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スタチンによるコレステロール低下療法は、心筋梗塞など動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) イベントの初発・再発予防に有用であるが、そのアドヒアランス低下 (不耐) は疾患予防を妨げる。よってその原因解明と対策確立が ASCVD 予防の向上に不可欠である。われわれの従来研究により、日本人スタチン不耐の中心理由である筋障害 (statin-associated myopathy, SAM) の遺伝素因は欧米人とは異なり HLA 遺伝子多型に存在する可能性が見いだされている

2. 研究の目的

日本人におけるスタチン不耐の原因を明らかにするとともに、薬剤投与に伴う有害事象発症メカニズムの解明と対策立案、ひいては個別化動脈硬化治療への道筋を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 日本人 SAM 発症の遺伝素因の確定

スタチン長期服薬にも拘わらず SAM を発症しない「真の対照例」を集積し発症例と対比させることで、遺伝子解析精度向上を目指した。また欧米人をベースに開発された遺伝子多型連鎖解析プラットフォームに加え、日本人から得られたデータを基盤としたプラットフォームの利活用を試みた。

(2) 日本人 SAM 発症メカニズムの探索

遺伝素因探索と並行し、SAM 発症に関与する液性因子を、プロテオームさらにはリピドーム解析を用いての探索を計画した。

(3) 患者白血球を用いた機能解析

日本人におけるスタチン不耐の発症には HLA 遺伝子多型の関与が示唆されることから、SAM 患者白血球の表面マーカー解析や基本的免疫反応系における機能解析を行い、HLA 遺伝子型をマッチさせた非発症例 (真の対照例) との比較を計画した。

(4) 日本人におけるスタチン不耐の実態把握

日本人におけるスタチン服用継続困難者の頻度、性別、年齢分布などの実態は特定集団でのみ報告されているに過ぎないことから、一般利用が可能となっている種々のデータベースの利活用を目指した。

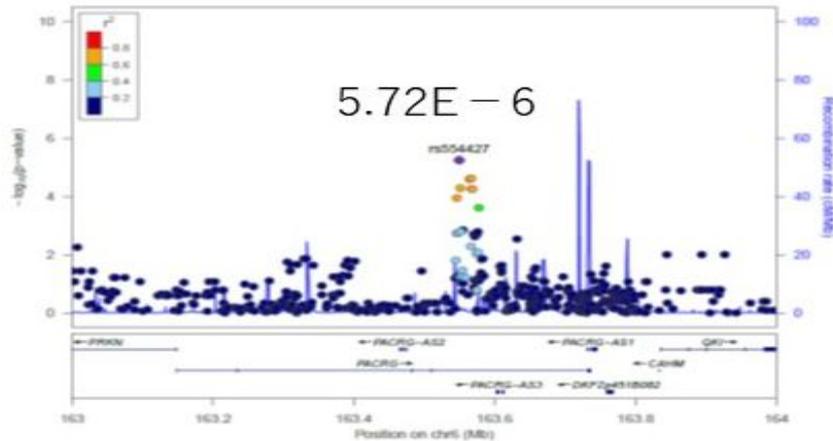
4. 研究成果

研究方法(1)について

スタチン服用に伴い筋障害を発症した SAM 発症例 91 例、一定期間 (2 年に設定) 服薬するも筋障害を発症しない真の対照例として 150 例を集積した。

これら筋障害発症例および対照例から研究の同意取得後に解析用 DNA サンプルを調整した。解析に使用するプラットフォームが異なる場合に結果判定に有意な影響を与える懸念から、同一プラットフォームを解析に用いた症例に限定して分析を進める方針とし、最終的に発症例 91 例、対照例 48 例の分析結果を比較した。その結果、マンハッタンプロットにおいて統計学的に有意なピーク ($p < 1.0 \times 10^{-8}$) は見出せなかったものの、判定 p 値を 1.0×10^{-5} まで緩くすることで、弱い連鎖シグナルを示す遺伝子座 (PACRG) を見出した (図)。これは全症例を対象とした場合、さらには筋障害の程度 (発症誘因の有無、筋障害程度を示す臨床検査値などを組み合わせて分類) を限定した場合とも、同程度の連鎖を示した。当該遺伝子多型 (rs554427) について文献検索を行ったが、筋障害発症メカニズムについては、仮説を含めて想定困難であった。

全発症例 (N=91) vs. 非発症例 (N=48)



スタチン関連筋障害例のGWAS (Chr6 :163-164Mb)

研究方法(2)および(3)について

COVID-19 流行の影響から新規測定が困難となり実施できなかった。

研究方法(4)について

日本人の実臨床におけるスタチン不耐の頻度ならびに臨床的背景の探索：PMDA への副作用報告集積データベースである JADER を対象に、筋障害の背景因子を分析した。これらの成果から、スタチン不耐の頻度や臨床像に迫るためには、日本におけるスタチン処方の実態指標(処方箋枚数や処方量)との対比が不可欠と考えられる。そこでレセプト情報から作成されたデータベース (National DataBase オープンデータ等) の入手を目指す活動を開始した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sawaguchi Jun, Saeki Yasuhiko, Oda Minako, Takamura Taka-aki, Fujibayashi Kosuke, Wakasa Minoru, Akao Hironobu, Kitayama Michihiko, Kawai Yasuyuki, Kajinami Kouji	4. 巻 50
2. 論文標題 The circulating furin-cleaved/mature PCSK9 ratio has a potential prognostic significance in statin-naïve patients with acute ST elevation myocardial infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Atherosclerosis Plus	6. 最初と最後の頁 50～56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.athplu.2022.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda Yuushi, Aoki Hirofumi, Fujita Wataru, Fujibayashi Kousuke, Wakasa Minoru, Kawai Yasuyuki, Nakanishi Hiroaki, Saito Kazuyuki, Takeuchi Masayoshi, Kajinami Kouji	4. 巻 56
2. 論文標題 Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide in patients with diabetic adverse cardiac remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scandinavian Cardiovascular Journal	6. 最初と最後の頁 208～216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14017431.2022.2095013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Minako, Fujibayashi Kousuke, Wakasa Minoru, Takano Shintaro, Fujita Wataru, Kitayama Michihiko, Nakanishi Hiroaki, Saito Kazuyuki, Kawai Yasuyuki, Kajinami Kouji	4. 巻 56
2. 論文標題 Increased plasma glutamate in non-smokers with vasospastic angina pectoris is associated with plasma cystine and antioxidant capacity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scandinavian Cardiovascular Journal	6. 最初と最後の頁 180～186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14017431.2022.2085884	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koba Shinji, Inoue Ikuo, Cyrille Marcoli, Lu Chen, Inomata Hyoe, Shimauchi Junichiro, Kajinami Kouji	4. 巻 27
2. 論文標題 Evolocumab vs. Ezetimibe in Statin-Intolerant Hyperlipidemic Japanese Patients: Phase 3 GAUSS-4 Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 471～484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.50963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueno Ei-ichi, Fujibayashi Kosuke, Sawaguchi Jun, Yasuda Yushi, Takano Shintaro, Fujioka Nakaba, Kawai Yasuyuki, Fujita Harumi, Tanaka Yoshi, Kajinami Kouji	4. 巻 50
2. 論文標題 Monitoring the roles of prothrombin activation fragment 1 and 2 (F1?+?2) in patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban and apixaban	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 371 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-020-02079-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujibayashi Kosuke, Saeki Yasuhiko, Sawaguchi Jun, Yasuda Yuushi, Ueno Eiichi, Takano Shintaro, Fujioka Nakaba, Kawai Yasuyuki, Kajinami Kouji	4. 巻 21
2. 論文標題 A case of cardiac resynchronization therapy in a patient with coronary sinus ostial atresia and persistent left superior vena cava	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 101 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Shizuya, Masuda Daisaku, Akishita Masahiro, Arai Hidenori, Asada Yujiro, Dobashi Kazushige, Egashira Kensuke, Harada-Shiba Mariko, Hirata Kenichi, Ishibashi Shun, Kajinami Kouji, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Inazu Akihiro, Namura Masanobu, Terai Hidenobu, Koizumi Junji, Kaku Bunji, Katsuda Shoji, Nozue Tsuyoshi, Michishita Ichiro, Akao Hironobu, Kajinami Kouji, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e038623 ~ e038623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-038623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S, Hamano T, Saito H, Saito Y, Masuda S, Nakayama T, Okamura T, Yamashita S, Kagawa T, Kaneyama J, Kuriyama A, Tanaka R, Hirata A, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Statin Intolerance Clinical Guide 2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 375 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.50948	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lee Nora, Maeda Kazuya, Fukizawa Shinya, Ieiri Ichiro, Tomaru Atsuko, Akao Hironobu, Takeda Kenji, Iwadare Mizuho, Niwa Osamu, Masauji Tougen, Yamane Naoe, Kajinami Kouji, Kusahara Hiroyuki, Sugiyama Yuichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Microdosing clinical study to clarify pharmacokinetic and pharmacogenetic characteristics of atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 387 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kajinami Kouji, Ozaki Asuka, Tajima Yuki, Yamashita Shizuya, Arai Hidenori, Teramoto Tamio	4. 巻 26
2. 論文標題 Real-World Data to Identify Hypercholesterolemia Patients on Suboptimal Statin Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 408 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.46201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagar Saurabh P., Rane Pratik P., Fox Kathleen M., Meyers Juliana, Davis Keith, Beaubrun Anne, Inomata Hyoe, Qian Yi, Kajinami Kouji	4. 巻 82
2. 論文標題 Treatment Patterns, Statin Intolerance, and Subsequent Cardiovascular Events Among Japanese Patients With High Cardiovascular Risk Initiating Statin Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kajinami Kouji	4. 巻 82
2. 論文標題 Towards Effective Cost-Effectiveness Analysis in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 954 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐：新たな残余リスクとしての意義と対応
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐症例への対応
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム10 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐への対応：指針2018の理念と課題
3. 学会等名 第19回動脈硬化教育フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐：指針2018と今後
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 学会企画3（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐に関する診療指針：その理念と今後
3. 学会等名 日本薬剤師会 令和元年度薬事情報センター実務担当者等研修会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 スタチン不耐に関する診療指針2018と今後の展開。指針の目指すところ。
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kouji Kajinami
2. 発表標題 Patient-centered, a multidisciplinary team-based approach in ASCVD prevention: new direction
3. 学会等名 The 18th International Symposium on Atherosclerosis（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶波康二
2. 発表標題 新たな残余リスクとしてのスタチン不耐
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------