

機関番号：16301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790728

研究課題名（和文）肥大型心筋症における各種遺伝子多型と心血管事故との関連についての検討

研究課題名（英文）Association Between Modifier Gene Polymorphisms and Cardiovascular Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

研究代表者

大木元 明義 (OGIMOTO AKIYOSHI)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00403832

研究成果の概要（和文）：

肥大型心筋症（HCM）患者を対象にその病態を修飾する各種遺伝子多型と薬物反応性、また心血管事故との関連を研究した。アンジオテンシン変換酵素遺伝子Dアレルは閉塞型HCM患者における左室内圧較差および自覚症状の増悪に関連したが、シベンズリンはDアレルの保有者においても非保有者と同等までにこれらを改善させた。また、HCM患者における心血管事故におよぼす血漿BNP値とそれをコードするNPPB遺伝子多型との関連が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to investigate the pharmacogenetic interactions and the association between modifier gene polymorphisms and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Obstructive HCM patients with the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) D allele had a high left ventricular pressure gradient. Cibenzoline was more effective in obstructive HCM patients with the *ACE* D allele. In addition, a common genetic variant (rs632793) in the *NPPB* gene was found to be associated with circulating BNP concentrations and cardiovascular events in patients with HCM.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学，肥大型心筋症，遺伝子多型，予後

1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症（HCM）は心筋を構成するサルコメア蛋白の遺伝子変異がその原因である。しかし、その病態を修飾する各種遺伝子多型とその薬物反応性、さらには心血管事故との関連もテーラーメイド医療の推進には重要であるが、日本人を対象としたこれらの

研究は少ない。

2. 研究の目的

(1) 肥大型閉塞性心筋症（HOcm）におけるアンジオテンシン変換酵素（*ACE*）遺伝子多型と左室内圧較差ならびにシベンズリンに対する薬物反応性の関連を検討すること

である。

(2) HCM 患者における心血管事故におよぼす血漿 BNP 値とそれをコードする *NPPB* 遺伝子多型との関連を検討することである。

3. 研究の方法

(1) HOCM 患者 24 例(男性 17 例, 平均年齢 55 歳)を対象として, *ACE* 遺伝子 I/D 多型の解析を行った. 入院後シベンゾリン 200 mg の経口単回内服を行い, 内服前と内服 2 時間後に心エコー検査で, 左室内圧較差を計測し, *ACE* 遺伝子多型との関連を検討した. また内服前と内服 1 年後の NYHA 心機能クラスも評価した.

(2) HCM 患者 148 名 (男性 116 名, 平均年齢 63 歳) の *NPPB* 遺伝子多型 (rs632793 A/G) をタイピングした. 心血管事故を心臓死と緊急入院 (心房細動, 脳卒中, うっ血性心不全) と定義した.

4. 研究成果

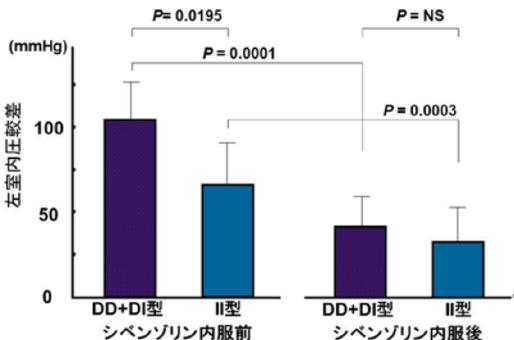
(1) 患者背景は表 1 に示す.

表 1. 患者背景

	DD+DI型 (n=14)	II型 (n=10)	P
年齢, 歳	53 ± 10	46 ± 14	NS
男性, n (%)	10 (71)	7 (70)	NS
身長, cm	162 ± 8	161 ± 10	NS
体重, kg	69 ± 9	64 ± 14	NS
収縮期血圧, mmHg	133 ± 22	131 ± 15	NS
拡張期血圧, mmHg	76 ± 10	70 ± 11	NS
HCMの家族歴, n (%)	3 (21)	2 (20)	NS
失神, n (%)	0 (0)	2 (20)	NS
左室流出路肥大型, n (%)	6 (43)	4 (40)	NS
左室中部肥大型, n (%)	6 (43)	3 (30)	NS
左室流出路+中部肥大型, n (%)	2 (14)	3 (30)	NS
β遮断薬, n (%)	12 (86)	7 (70)	NS
Ca拮抗薬, n (%)	8 (57)	3 (30)	NS

ACE 遺伝子多型頻度 (D/D, D/I, I/I) はそれぞれ 16.6%, 41.7%, 41.7% であった. D アレル優性モデル (D/D+D/I vs I/I) 解析では,

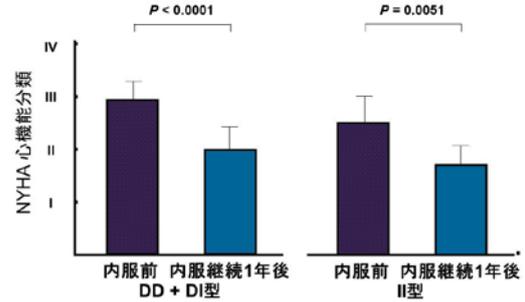
図1. シベンゾリン内服前後の左室内圧較差の変化



シベンゾリン内服前の左室内圧較差は D/D+D/I 群で有意に高かった. シベンゾリン内服後には左室内圧較差は両群ともに有意に減少したが, D/D+D/I 群での改善度が高く, シベンゾリン内服後では両群間での有意差は消失していた. (図 1)

シベンゾリン内服開始 2 時間後と 1 年後の左

図2. シベンゾリン内服前と内服継続1年後のNYHA心機能クラス分類



室内圧較差は各群間で有意差がなかった. NYHA 心機能クラスは, シベンゾリン内服前に両群間で有意な差を認めたが, 内服後には同等にまで改善し, 左室内圧較差と同様の結果を示した (図 2).

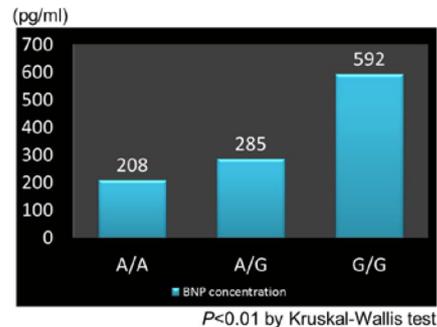
ACE 遺伝子 D アレルは HOCM における左室内圧較差および自覚症状の増悪に関連するが, シベンゾリンは D アレルの保有者においても非保有者と同等までにこれらを改善させる可能性が示唆された.

(2) 患者背景を表 2 に示す. この遺伝子多型

表2 患者背景

	心血管事故(-) (n=78)	心血管事故(+) (n=70)	P value
年齢 (歳)	61 ± 13	65 ± 11	n.s.*
男性 n	60 (77%)	56 (80%)	n.s.**
Body mass index	24.5 ± 3.1	23.9 ± 3.8	n.s.*
閉塞性心筋症 n	18 (23%)	31 (44%)	0.06**
喫煙 n	30 (38%)	28 (40%)	n.s.**

図3 遺伝子型別のBNP濃度



は図 3 に示すように G アレル数の増加とともに血漿 BNP 値が上昇した. また, 心血管事故のあった患者は 70 名 (47%) であり, 心血管事故がない患者が 78 名 (53%) であった.

心血管事故のあった群では GG 型の頻度が有意に高かった (p = 0.016, 表 3)

表3 NPPB 遺伝子多型 (rs632793)

	HapMap Japanese	HCM (n=148)	心血管事故(-) (n=78)	心血管事故(+) (n=70)
G/G	2%	5 (3%)	0 (0%)	5 (7%)
G/A	27%	34 (23%)	19 (24%)	15 (21%)
A/A	71%	109 (74%)	59 (76%)	50 (71%)
G/G	2%	5 (3%)	0 (0%)	5 (7%)*
G/A+A/A	98%	143 (97%)	78 (100%)	65 (93%)*
G allele	0.16	44 (0.15)	19 (0.12)	25 (0.18)
A allele	0.84	252 (0.85)	137 (0.88)	115 (0.82)

*, P=0.02 vs 心血管事故(-) Fisher's exact probability test

HCM 患者における心血管事故におよぼす血漿 BNP 値とそれをコードする NPPB 遺伝子多型との関連が示唆された。

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 18 件)

- ① Saito M, Okayama H, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Shigematsu Y, Funada JI, Hamada M, Higaki J. Myocardial fibrosis attenuates the effect of cibenzoline on left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol 2010 Nov 3. (Epub ahead of print) (査読有)
- ② Saito M, Okayama H, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Funada JI, Shigematsu Y, Higaki J. The differences in left ventricular torsional behavior between patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. Int J Cardiol 2010 (Epub ahead of print). (査読有)
- ③ Ogimoto A, Okayama H, Nagai T, Ohtsuka T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Saito M, Shigematsu Y, Hamada M, Miki T, Higaki J. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response to cibenzoline in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol 2010; 55: 506-510. (査読有)
- ④ Ogimoto A, Higaki J. Smoking wears

away happiness: New concept, "Smoking creates thunderclouds". Hypertens Res 2010; 33: 1104-1105. (査読有)

- ⑤ Ogimoto A, Okayama H, Nagai T, Ohtsuka T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Shigematsu Y, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Higaki J. Association of monocyte chemoattractant protein 1 gene polymorphism with susceptibility to nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiol 2009; 54: 66-70. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

- ① Ogimoto A, et al. Impact of NPPB gene polymorphism on circulating BNP concentrations and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The 75 Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 18-20, 2011, Yokohama, Japan. (東日本大震災により中止となった. 誌上発表.)
- ② Ogimoto A, et al. Interaction between modifier gene polymorphisms and the risk of cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The 75 Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 18-20, 2011, Yokohama, Japan. (東日本大震災により中止となった. 誌上発表.)
- ③ Nagai T, Ogimoto A, et al. Relationship between NPPB gene polymorphism on circulating BNP concentrations and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiology 2010. August 30, Stockholm, Sweden. Eur Heart J 2010;31(Abstract Supplement):330
- ④ 大木元明義ら. パネルディスカッション 2 心血管疾患の遺伝子解析とその意義 アドレナリン受容体関連遺伝子多型におけるリスク重積と拡張型心筋症の心血管事故におよぼす影響. 第 58 回日本心臓病

学会学術集会. 2010年9月17-19日 東京. 日本心臓病学会誌 2010; 2 Supplement I: 142.

- ⑤ **Ogimoto A**, et al. Impact of NPPB gene polymorphism on circulating BNP concentrations and cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The 74 Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 5-7, 2010, Kyoto, Japan.
- ⑥ **Ogimoto A**, et al. Relationship between polymorphisms associated with adrenergic receptor related genes and cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Session 2009. November 14-18, 2009, Orlando Florida, USA. Circulation 2009; 120: S829.

[図書] (計7件)

- ① **大木元明義**, 岡山英樹, 檜垣實男.
高血圧のすべて PART. 3 「高血圧はどの程度遺伝するか」
日本評論社 からだの科学編集部 2010;
264: 71-74.
- ② **大木元明義**, 岡山英樹, 檜垣實男.
最新・脳血管疾患 Update : 研究と臨床の最前線 脳血管疾患の基礎病態の最前線 脳卒中における疾患感受性遺伝子の探索
医学のあゆみ 2009; 231 (5): 388-392.
- ③ **大木元明義**, 岡山英樹, 檜垣實男.
高血圧(上) 第4版 日本における最新の研究動向 G 蛋白β3サブユニット遺伝子多型.
日本臨牀 2009; 67: 469-473.

[その他]

ホームページ等

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med2/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大木元 明義 (OGIMOTO AKIYOSHI)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 00403832