

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460213

研究課題名(和文) ゲノム薬理学的アプローチによる肺高血圧症の個別化医療の開発

研究課題名(英文) Development of the personalized medicine for pulmonary arterial hypertension by the pharmacogenomic approach

研究代表者

江本 憲昭 (Emoto, Noriaki)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30294218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で私たちは、難病である肺高血圧症患者の臨床データベースを作成し、臨床的解析を行うとともに、患者遺伝子を用いて薬物代謝に関連する231遺伝子上の1,936の遺伝子多型・変異を網羅的に検出した。肺高血圧症治療薬として汎用されるボセンタンの副作用である肝機能障害について臨床データと遺伝子解析結果を統計学的に解析した結果、2つの遺伝子の多型がボセンタンに伴う肝機能障害の発生に有意に相関することを明らかにし、ボセンタンによる肝機能障害を予測するモデルを構築した。これらの成果は、肺高血圧症患者における個別化医療に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to create the clinical database for pulmonary hypertension and to identify genomic biomarkers that predict effectiveness and adverse effects of disease targeting drugs. An exploratory analysis of 1,936 SNPs in 231 genes involved in absorption, distribution, metabolism, and elimination of multiple medications using DMET chips, was performed. We extracted 16 SNPs using Jonckheere-Terpstra trend test, and by using multiplex logistic analysis, we identified two SNPs in two genes significantly associated with bosentan-induced liver injury. We conducted ROC analysis by using 2 SNPs and 2 items of non-genetic factor, and we constructed predictive model for bosentan-induced liver injury. These results may provide not only a way to personalized medicine for PAH but also novel mechanistic insights on drug-induced liver dysfunction.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：肺高血圧症 個別化医療 ゲノム エンドセリン受容体拮抗薬 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は、現時点の医療では治癒を望めない疾患であり、治療が遅れると心不全を来し死に至る難病である。現在、肺高血圧症に対してエンドセリン受容体拮抗薬をはじめとして数種類の治療薬が使用できるようになったが、薬剤が限られている上に得られる薬効については個人差が大きく、副作用が出現する頻度も高い。乏しい薬効や副作用の出現は治療を遅らせることになり、進行性の疾患である肺高血圧症においては致命的となる。

しかしながら、薬剤の選択・組み合わせについては稀少疾患であるがために臨床エビデンスの構築は困難であり、経験に基づく治療が行われているのが現状である。薬効・副作用を客観的に予測することができれば患者の生命予後の改善につながると考えられる。一方、薬効や副作用の出現については肝臓の薬剤代謝酵素やトランスポーターなどの影響が大きく、遺伝子多型・変異による個体差が大きいことが知られている。従って、個々の患者の遺伝子情報に基づく治療法の選択により、肺高血圧症患者の予後の改善をもたらすことが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、肺高血圧症症例 220 人あまりの詳細な臨床データベースを構築し、薬物代謝に關与する遺伝子の多型・変異を網羅的手法にて検出し、臨床データを組み合わせで解析することで薬効・副作用予測モデルを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、致死性難治性疾患である肺高血圧症に対して個々の患者の遺伝子情報に基づき最適な治療薬を選択する“個別化医療”を開発するための研究であり、具体的には下記方法で研究を進めた：肺高血圧症患者の臨床データベースの構築、肺高血圧症患者のゲノム DNA の抽出、薬物代謝に關与する遺伝子の多型・変異の網羅的解析、薬効・副作用予測モデルの構築、予測モデルの妥当性の検証

4. 研究成果

私たちは、データ管理ソフトウェア (Microsoft Access) を用いて肺高血圧症患者の臨床データの蓄積を行い、最終的に 320 症例の登録を完了した。これらのデータベースを用い、肺高血圧症に関する予後予測因子の臨床的解析を行い、その成果を論文として発表した。また、登録症例のうち 66 例を抽出し、DMET™ plus solution (Affimetrix 社) を用いて、薬物代謝の代謝経路に關連する 231 遺伝子上の 1,936 の遺伝子多型・変異を網羅的に検出した。肺高血圧症治療薬として汎用されるボセンタンの副作用である肝機能障害について臨床データと遺伝子解析結

果を Fischer's exact test と logistic regression analysis を用いた統計学的解析の結果、2つの遺伝子、CHST3 と CHST13 の遺伝子多型がボセンタンに伴う肝機能障害の発生に有意に關することが明らかとなった。この遺伝子多型に腎機能障害及び年齢を説明変数として加えることにより、ボセンタンによる肝機能障害を予測するモデルを構築した。

これらの成果は、難治性疾患である肺高血圧症患者における薬剤の選択において重要な情報をもたらすことが期待され、医療経済的な観点からも肺高血圧症に対する個別化医療に貢獻することが期待される。

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9件)

1. Sano H, Tanaka H, Motoji Y, Fukuda Y, Mochizuki Y, Hatani Y, Matsuzoe H, Hatazawa K, Shimoura H, Ooka J, Ryo-Koriyama K, Nakayama K, Matsumoto K, Emoto N, Hirata KI. Right ventricular relative wall thickness as a predictor of outcomes and of right ventricular reverse remodeling for patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. (2016) 33: 313-321 (査読有) doi: 10.1007/s10554-016-1004-z.
2. Fukuda Y, Tanaka H, Ryo-Koriyama K, Motoji Y, Sano H, Shimoura H, Ooka J, Toki H, Sawa T, Mochizuki Y, Matsumoto K, Emoto N, Hirata KI. Comprehensive Functional Assessment of Right-Sided Heart Using Speckle Tracking Strain for Patients with Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. (2016) 33: 1001-1008 (査読有) doi: 10.1111/echo.13205.
3. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Sano H, Ryo K, Sawa T, Miyoshi T, Imanishi J, Mochizuki Y, Tatsumi K, Matsumoto K, Emoto N, Hirata KI. Association of Apical Longitudinal Rotation with Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension: Insights into Overestimation of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Echocardiography*. (2016) 33: 207-215 (査読有) doi: 10.1111/echo.13036.
4. Sano H, Tanaka H, Motoji Y, Fukuda Y, Sawa T, Mochizuki Y, Ryo K, Matsumoto K, Emoto N, Hirata K. Right ventricular function and right-heart echocardiographic response to therapy predict long-term outcome in

- patients with pulmonary hypertension. Can J Cardiol. (2015) 31: 529-536. (査 読 有) doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.027.
5. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Takamura K, Hanaoka M, Nishimura M, Tatsumi K; JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. Respirology. (2015) 20: 805-812. (査読有) doi: 10.1111/resp.12530.
 6. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Sano H, Ryo K, Imanishi J, Miyoshi T, Sawa T, Mochizuki Y, Matsumoto K, Emoto N, Hirata KI. Interdependence of right ventricular systolic function and left ventricular filling and its association with outcome for patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiovasc Imaging. (2015) 31: 691-698 (査 読 有) doi: 10.1007/s10554-015-0598-x.
 7. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, Kinutani H, Shinke T, Okada K, Okita Y, Hirata KI, Emoto N. Balloon Pulmonary Angioplasty can be an Additional Treatment Option to Improve the Prognosis of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. EuroIntervention. (2014) 10: 518-525 (査読有) doi: 10.4244/EIJV10I4A89.
 8. Fukuda Y, Tanaka H, Motoji Y, Ryo K, Sawa T, Imanishi J, Miyoshi T, Mochizuki Y, Tatsumi K, Matsumoto K, Shinke T, Emoto N, Hirata KI. Utility of combining assessment of right ventricular function and right atrial remodeling as a prognostic factor for patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiovasc Imaging. (2014) 30: 1269-1277 (査 読 有) doi: 10.1007/s10554-014-0460-6.
 9. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K; Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. Respir Investig. (2014) 52, 167-172. (査 読 有) doi: 10.1016/j.resinv.2013.11.003.

〔学会発表〕(計5件)

1. 江本憲昭 肺高血圧の治療戦略:新薬をどう生かすか 第81回日本循環器学会総会学術集会 2017年3月18日 石川県音楽堂(金沢)
2. Noriaki Emoto. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Diseases: Treat and Repair Approach. The 15th Vietnam National Congress of Cardiology. 2016年10月9日 ハノイ(ヴェトナム)
3. 江本憲昭 肺高血圧症 Update: 診断のピットフォールと病態を踏まえた治療法 第64回日本心臓病学会学術集会 2016年9月23日 東京国際フォーラム(東京)
4. Noriaki Emoto. Step by step diagnosis and management of pulmonary hypertension. The 25th Annual Scientific Meeting of the Indonesian Heart Association. 2016年4月15日 ジャカルタ(インドネシア)
5. Noriaki Emoto. ET-1 in the Heart in Health and Disease The 14th International Conference on Endothelin. 2015年9月3日 サバンナ(米国)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kobepharma-u.ac.jp/~clinical/publications/index.html>

6. 研究組織
 (1)研究代表者

江本 憲昭 (Emoto Noriaki)
神戸薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30294218

(2)研究分担者

辻 剛 (Tsuji Goh)
社会医療法人神鋼記念会(総合医学研究センター)・その他部局など・助手
研究者番号： 00437493

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()