

心不全における運動療法(Ext)の有用性は明らかであるが、メカニズムは不明である。本研究は、心不全モデルを用いて、Extが自律神経中枢[視床下部(PVN)]の神経活動を抑制し、交感神経活動(SNA)を低下させ、心不全に対する有益性をもたらすことを示したものである。

(研究概要)ラット心筋梗塞心不全モデル(HF)(対照:Sham群)を、3週間のExtを行う群(HF-Ext/Sham-Ext)と行わない群(HF-Sed/Sham-Sed)に群分けし、血中アンジオテンシン(Ang)II濃度、SNAの指標として尿中ノルエピネフリン排泄量(U-NE)の測定を行った。また、PVNへのグルタミン酸(NMDA)を投与した際の腎交感神経活動(RSNA)や、血圧・心拍数の上昇度、PVNにおけるNMDA受容体発現の評価を行った。HF-Sed群では、Sham-Sed群に比べてAngII濃度、U-NEの増加を認めた。また、NMDAに対するRSNA、血圧・心拍数の上昇反応亢進とNMDA受容体発現の増加も認めた。しかし、HF-Ext群では、これらの反応は有意に抑制された(Sham-Ext群は有意な変化なし)。

本研究は、Extによる有益作用の一つの機序を示したものであり、脳血管障害患者や高齢者など身体的Extが困難な心不全患者においても、このような脳内機序を標的にした薬物療法の有効性が期待される。

シンバスタチンはNO合成系を介し心不全における脳内交感神経活動亢進を抑制する

Gao L, Wang W, Zucker IH: Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *JPET* 2008; 326: 278-85.

スタチンは、高コレステロール血症に対して広く用いられるが、動脈硬化性疾患に対してコレステロール低下作用を超えた有用性(低分子量G蛋白Rhoの抑制、NO増加作用など)が確認されている。本研究では、脂溶性スタチンであるシンバスタチン(Sim)を用いて、心不全における過剰な交感神経活性化がSimによって抑制されることを示したものである。

(研究概要)ウサギに数週間高頻度ペーシングを行い、心不全モデルを作成し脳室内にSimを7日

間持続投与を行ったところ、1)腎交感神経活動の有意な低下、2)動脈圧受容器反射機能に改善、3)脳内交感神経中枢であるRVLMでのnNOS発現の増加、を認めた。また、これらのSim投与によって生じた変化は、NO合成阻害剤であるL-NAMEの同時脳室内投与で抑制された。さらに、この研究においては、SimによるnNOS発現増加機序は、血管内皮で報告されているスタチンによるRho抑制を介したeNOS発現増加と同様に、やはりRhoを介した作用であることを確認している。

これまで、スタチンによるコレステロール低下作用を超えた心血管イベントに対する有益性が示されてきたが、本研究結果では、特に脂溶性スタチンの脳を介した交感神経活動抑制効果が明らかになったことから、スタチンの新たに心不全治療薬としての可能性が期待される。

(九州大学大学院医学研究院循環器内科
伊藤 浩司)

III

初回抗凝固療法中のワルファリンの反応性に対する遺伝的決定因子

Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.

ワルファリンの代謝酵素であるシトクロムP450 2C9(CYP2C9)と、ワルファリンの主要な薬理学的標的であるビタミンKエポキシド還元酵素(VKORC1)の遺伝多型により、患者のワルファリンに対する反応性が異なる。従って、初回抗凝固療法においてはこれら多様性により、患者の安全かつ効果的な投与量が不明であるため問題となる。本論文では、ワルファリン療法を開始する297名の患者を対象に、CYP2C9の遺伝子型(CYP2C9*1,*2,*3)、VKORC1のハプロタイプ(Aまたは非A)、臨床的特性、治療に対する反応(INR(international normalized ratio)により判定)、出血性イベントを評価した。試験の転帰は、INRがはじめて治療域内となるまでの時間、INRがはじめて4以上となるまでの時間、INRがはじめて有効治療域を超えるまでの時間、経時的なINR反応性、ワルファリン必要量で評価を行った。

VKORC1 のハプロタイプが非 A/非 A である患者と比較して、A/A の患者では INR がはじめて治療域内となるまでの時間 ($P=0.02$) および INR がはじめて 4 以上となるまでの時間 ($P=0.003$) は有意に減少した。これに対し、CYP2C9 の遺伝子型は、INR がはじめて治療域内となるまでの時間に対しては有意な予測因子とならなかったが ($P=0.57$)、INR がはじめて 4 以上となるまでの時間に対しては有意な予測因子であった ($P=0.03$)。CYP2C9 の遺伝子型および VKORC1 のハプロタイプは、ともに治療開始 2 週間以降のワルファリン必要量に対して、有意な影響を及ぼした。初回療法時のワルファリンに対する INR の反応の多様性は、代謝に関連する CYP2C9 よりもワルファリンの薬理学的標的である VKORC1 の遺伝的多様性に強く関連していた。

要約；初回療法時のワルファリンの反応性は、CYP2C9 よりも VKORC1 の遺伝多型と強く関連する。

小児および成人における心肥大の遺伝的要因の共通性

Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in child and adults. N Engl J Med 2008; 358: 1899-908.

心筋症の家族歴がない特発性の心肥大の小児期での発症は、予後不良となることが予測できる。成人における遺伝性の心筋症と形態学的に類似しているにもかかわらず、小児期に発症する心肥大は遺伝的要因が関与するかどうかは明らかにされていない。本論文では、15 歳以前(平均年齢 6.99 ± 6.12)に特発性心肥大症と診断された小児 84 例(男児 63 例, 女児 21 例)の家族歴および病歴について評価を行った。今回は MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, MYL2, および ACTC の 8 つの遺伝子配列の決定を行った。これら遺伝子はサルコメア蛋白をコードしており、変異が生じると成人期に心筋症を発症する。また、代謝蛋白をコードしている PRKAG2 および LAMP2 の配列決定も行った。これら遺伝子に変異が生じると、心室肥大が早期に発症する可能性がある。遺伝子解析の結果、心筋症の家族歴がない患児 51 例中 25 例、および家族性心筋症を有する患児 33 例中 21 例で変異が認められた。潜在性突

発性疾患とみられる患児 25 例中 11 例のうち、4 例は新規の変異であり、7 例の変異は遺伝によるものであった。変異は主に MYH7 および MYBPC3 に発生しており(75%を超える患児で認められている)、特に MYBPC3 のミスセンス変異は成人期発症の心筋症患者においてよりも多く検出された ($P < 0.005$)。心肥大の重症度および収縮機能は、家族歴や遺伝状態とはいずれも相関が認められなかった。心臓移植および突然死の症例は、変異が認められた患児では、認められなかった患児よりも多く、植込み型徐細動器の使用頻度も変異が認められた患児のほうが高かった ($P=0.007$)。小児期発症の心肥大は、突発例とみられる症例の約半数と家族性とみられる症例の約 2/3 が遺伝的要因によるものである。小児期発症の心肥大では、遺伝子解析および家族調査を速やかに行うべきである。

要約；小児期発症の心肥大は、遺伝的要因によるものが多いことから、遺伝子解析および家族調査を速やかに行うべきである。

超未熟児に対する集中治療—在胎週数以外の要因
Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008; 358: 1672-81.

超未熟児に対して集中治療を行うかどうかの決定は、在胎週数のみに基づいて行われることが多い。しかしながら、これら患児の予後には在胎週数以外の要因も影響を及ぼしている。本論文では、国立小児保健発育研究所(National Institute of Child Health and Human Development)の新生児研究ネットワークの医療機関で、在胎数 22~25 週で出生した乳児 4,446 例を対象にコホート研究を行った。出生時または出生前に評価可能であった生存の可能性、重度の神経発達障害を伴わない生存の可能性、補正月齢 18~22 ヶ月神経発達障害を伴わない生存の可能性と関連付けを行った。その結果、対象の患児のうち 3,702 例(83%)が人工換気による集中治療を受けていた。18~22 ヶ月の時点で転帰を判定した 4,129 例(92%)の患児のうち、49%は死亡し、61%は死亡したか重度の障害を有し、73%が死亡したか障害を有していた。集中治療を受けていた乳児に関する多変量解析では、出生前に副腎皮質ステロイドに暴露していること、女児である

こと、単胎出生であること、および出生体重がより重いことが、死亡リスク、死亡または重度の神経発達障害のリスク、または死亡あるいは神経発達障害のリスクそれぞれの低下と関連していた。これらリスクの低下は、在胎週数が1週延長した場合と同程度の低下であった。良好な転帰が得られる可能性が同程度と推定した場合、女兒のほうが男児よりも集中治療を受ける頻度は低かった。人工換気を受けた乳児の転帰は、在胎週数のみよりも上記要因を用いたほうが、より良好に予測できた。集中治療を行った場合に良好な転帰が得られるかは、在胎週数に加えて、出生体重、性別、出生前の副腎皮質ステロイドへの暴露の有無、単胎出生か多胎出生か、という4つの要素を考慮することによって、より良好な予測が可能となる。

要約；超未熟児に対して集中治療を行うかどうかは、在胎週数以外の要因(出生体重、性別、出生前の副腎皮質ステロイドへの暴露の有無、単胎出生か多胎出生)も加味すべきである。

真菌の多剤耐性を制御する核受容体様経路

A nuclear receptor-like pathway regulating multidrug resistance in fungi. Nature 2008; 452: 604-9.

移植レシピエントや化学療法を受けているがん患者など、免疫力が低下している患者で問題となる日和見真菌感染症の治療では、多剤耐性(MDR)

が深刻な問題となっており、病原性真菌のMDRを制御している分子経路の解明が進めば、こうした感染症の新たな治療法の開発に繋がると考えられる。MDRは真菌の亜鉛クラスター転写因子ファミリーに属する分子(Pdr1 相同分子種など)が薬物排出ポンプをアップレギュレーションすることによって起こる場合が多いが、その分子機構はほとんど解明されていない。本論文では、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)およびヒト病原性真菌である*Candida glabrata*のPdr1pファミリーに属する分子が薬物や外因性化学物質と直接結合し、薬物排出ポンプの発現とMDRの誘導を促進することが明らかとなった。これは脊椎動物でのPXR核受容体によるMDRの制御と機構的に類似しており、真菌が持つMDR制御因子の意外な機能的類似性が明らかとなった。抗真菌薬/外因性化学物質に依存的なMDR制御では、メディエータ活性化補助因子のGal11p/MED15サブユニット、および同サブユニットにある活性化因子と結合するKIXドメインが非常に重要で特異的な役割を果たしていることも明らかとなった。真菌が持つ核受容体様の遺伝子調節経路の詳細な機構解明により、多剤耐性真菌に対する新たな治療法の開発に繋がると考えられる。

要約；真菌が持つ核受容体様の遺伝子調節経路が明らかとなった。

(大阪薬科大学臨床薬剤学研究室 加藤 隆児)