食品成分による心不全治療の可能性

森本達也,^{*,a,b,c} 船本雅文,^{a,b} 砂川陽一,^{a,b,c} 刀坂泰史,^{a,b,c} 宮崎雄輔,^{a,b,c} 長谷川浩二^b

Noble Heart Failure Therapy Using Food Compositions

Tatsuya Morimoto,^{*,a,b,c} Masafumi Funamoto,^{a,b} Yoichi Sunagawa,^{a,b,c}Yasufumi Katanasaka,^{a,b,c} Yusuke Miyazaki,^{a,b,c} and Koji Hasegawa^b^aDivision of Molecular Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka; 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan; ^bDivision of Translational Research, Kyoto Medical Center, National Hospital

Organization; 1-1 Mukaihata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan; and

^cShizuoka General Hospital; 4-27-1 Kita Ando, Aoi-ku, Shizuoka 420-8527, Japan.

(Received March 30, 2018)

Hemodynamic stresses, including hypertension and myocardial infarction, activate neurohumoral factors such as the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system, and can lead to the progression of heart failure. Established pharmacological agents such as angiotensin II receptor blockers (ARBs), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and β -blockers target extra-cellular molecules and receptors on the cell membrane. These agents have shown some efficacy for the treatment of heart failure, but the long-term survival rate of patients with heart failure remains low. Additional effective pharmacological approaches are urgently required. Our previous studies have demonstrated that curcumin, a natural polyphenol derived from the root of *Curcuma longa*, prevented the development of heart failure in rat models of myocardial infarction and hypertensive heart disease. However, until recently curcumin's poor water solubility and extremely low bioavailability have presented serious challenges to its clinical applicability. In recent years, highly absorbable curcumin preparations have been developed using methods such as nanoparticle formation and micellization, and there are now high expectations for their wide clinical application. Our group has developed a highly absorbable curcumin formulation called Theracurmin using nanoparticulation and surface processing techniques. Our preliminary data indicated that Theracurmin may improve left ventricular diastolic function. Furthermore, we have already completed and are currently carrying out several clinical trials using Theracurmin against heart failure-related diseases. This paper summarizes and discusses the potential clinical applications of curcumin, focusing on our highly absorbable curcumin formulation, Theracurmin.

Key words—curcumin; Theracurmin; heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; diabetes mellitus; liver dysfunction

1. はじめに

わが国の江戸時代の平均寿命は 30 歳代であったが、1900 年 44 歳、1950 年 61 歳、そして 2016 年には 男性 80.98 歳、女性 87.14 歳と世界でも有数の長寿国となっている。しかしながら、誰しも、病気を患ったり、寝たきりで長生きはしたくなく、健康で長生きしたいと願っている。病気となれば病院を

受診し治療を受けるが、健康な人はさらに健康になりたいと、健康の保持増進に役立つとされる健康食品が注目されている。¹⁾ 中国では古くから、「薬膳」という中医学理論に基づいて食材と中薬とを組合せた料理があり、わが国でも「医食同源」という言葉がある。また、民間療法の中には、既存の医薬品と比較しても遜色のない優れた薬理効果のある薬草を用いているものもある。これらより、身体によいと言われる食材や生薬の中には、未知の有効成分が含まれている可能性がある。われわれは、健康食品として注目されているウコンの主成分であるクルクミンに着目した。クルクミンは古くからインドではカレーに用いる香辛料・着色料として、中国では漢方として用いられ、米国では安全な食材として認可さ

^a静岡県立大学薬学部分子病態学分野 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1), ^b国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 (〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町 1-1), ^c静岡県立総合病院 (〒420-8527 静岡市葵区北安東 4 丁目 27-1)

*e-mail: morimoto@u-shizuoka-ken.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 137 年会シンポジウム S41 で発表した内容を中心に記述したものである。

Table 1. Various Diseases to Which Curcumin Is Expected to Be Clinically Applied

Lifestyle-related diseases	Cancer
Myocardial infarction	Breast cancer
Heart failure	Improvement in QOL
Cardiac hypertrophy	Skin cancer
Arteriosclerosis	Pancreatic cancer
Diabetes mellitus	Kidney cancer
Metabolism of aldehyde	Colorectal cancer
Liver impairment	Oral cancer
Kidney/liver diseases	Infectious diseases
Metabolic syndrome	Malaria
Cranial nerve diseases	HIV
Alzheimer's disease	Other
Parkinson's disease	Depression
Epilepsy	Muscular fatigue
Inflammation	Osteoporosis
Arthritis	Psoriasis
Gastric ulcer	
Pancreatitis	
Ulcerative colitis	
Inflammatory bowel disease	
Allergy	
Rheumatism	

れている。わが国でも、健康食品やカレーだけでなく、古くからマスタード、たくあん漬や和菓子に用いられている。さらにクルクミンには多くの薬理作用が報告されているが (Table 1), 大部分は動物実験やプレリミナリーなヒトでの実験であり, エビデンスの確立には至っていない。²⁾ そこで本総説では, クルクミンを用いた新しい心不全治療の可能性について, 私達が行っている臨床試験を含め概説する。³⁾

2. 生活習慣病と心不全

心臓は絶えず収縮と弛緩を繰り返すというユニークな機能を持った, 高度に分化発達した器官である。その主な構成成分である心筋細胞は分化後も分裂能を維持し, 胎生期には活発に分裂・増殖を続けるが, 出生と同時にその再生・分裂能は激減する。血行動態的負荷など様々な刺激に反応して, 心筋細胞は病的肥大を来するとともに心臓は機能不全 (心不全) に陥る。心不全は高血圧性心疾患, 弁膜症, 虚血性心疾患など種々の心疾患の共通最終像であり, この問題を解決することは臨床的に極めて重要である。⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) は, 喫煙習慣を主な原因とする肺の生活習慣病である。COPD 患者では, 心血管疾患が死亡原因の 20–30% を占めており, 特に軽症, 中等症で心血管疾患による死亡が顕著に認められ,^{5,6)} 虚血性疾患の独立した危険因子の 1 つと考えられている。したがって, COPD は心血管疾患の病態と関連性を持ち, 重症度を規定する要因となり, 予後とも関連することが示唆される。実際, COPD 治療薬である長時間作用型吸入抗コリン薬の有用性を検討した UPLIFT 試験⁷⁾ 及びそのサブ解析⁸⁾ の結果において長時間作用型吸入抗コリン薬であるチオトロピウムを使用した患者では, 呼吸器機能が改善するだけでなく心筋梗塞などの心血管合併症のリスクが低下していた。つまり, COPD は心血管予後を改善するための治療標的であることが示唆された。

また, COPD だけでなく, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧などの生活習慣病が動脈硬化を進展させ, 心筋梗塞を発症させたり, 直接心不全を発症・進展することも明らかとなってきた。これらの基礎疾患や併存症をコントロールすることにより心不全の発症を予防するだけでなく, 予後も改善できる。

3. 高吸収クルクミンの開発

クルクミンを臨床応用するにあたっての大きな問題点は, 経口摂取してもほとんど吸収されず, バイオアベイラビリティが極めて低いことである。Lao らの報告によるとクルクミンを 10, 12 g 内服したときの最大血中濃度がそれぞれ 50.5, 57.6 ng/mL であることからその吸収性の悪さは窺える。⁹⁾ このため, 生体内で効果的にクルクミンの作用を発揮させるためには吸収効率の改善が重要課題であり, ナノ粒子化, ミセル, リポソームなどの製剤化によるクルクミンの吸収性向上といった研究が世界中で進められている。中でも, BCM-95 はマイクロ粒子化したクルクミンにターメリック油を混合した製剤であり, ヒトにおいて天然クルクミンと比較して 6.9 倍の吸収性の向上がみられた。¹⁰⁾ Meriva は大豆由来のリン脂質であるレシチンとクルクミンがミセルを形成した製剤であり, こちらもヒト臨床試験により天然クルクミンよりも 29 倍吸収効率の改善がみられている。¹¹⁾ われわれはクルクミンに表面加工を

施しナノ粒子化したセラクルミンを開発した。¹²⁾ このセラクルミン 30 mg をヒトへ経口投与した試験では、血中濃度曲線下面積 (area under the curve; AUC) は同量の天然クルクミンと比較して 27.5 倍に達した。セラクルミン投与時の最大血中濃度は 29.5 ng/mL であり、天然クルクミンをグラム単位で投与した値と遜色ないものであった。このように BCM-95, Meriva, セラクルミンといったクルクミン製剤は天然クルクミン粉末では到達が困難な血中濃度を低用量で容易に得られることから、今後の多様な疾患への臨床応用が期待されている。われわれはこの 3 剤の吸収性の比較検討を二重盲検クロスオーバー試験にて調べたところ、セラクルミンは BCM-95 に対して 16.1 倍、Meriva に対して 5.6 倍の AUC の値が得られた。¹³⁾ また、わが国では、クルクミンはドリンク剤としての利用が多いことから、セラクルミン配合ドリンク製剤を作製し、日本でよく販売されている他のクルクミンドリンク剤と血中濃度を比較した。セラクルミン配合ドリンク剤は、他の市販のドリンク剤 3 種類と比較して、AUC 0–8 h が 1.5 倍、3.0 倍、4.0 倍と有意に高く、最高血中濃度は、1.7 倍、3.0 倍、3.8 倍と有意に高かった。セラクルミン配合ドリンク剤は他製品と比べて、吸収スピードが速く、血中濃度も高く持続することが判明した。¹⁴⁾ セラクルミンは他の高吸収性クルクミン製剤よりも高い経口吸収性が認められたことから、クルクミンが持つ生体内で様々な作用を最大限に発揮させるにはセラクルミンの利用が最も有効的であると考える。現在、国内外において、セラクルミンを用いた様々な臨床試験が進行している。

4. クルクミンと心不全

生体において高血圧や心筋梗塞などの負荷が加わると、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系などの神経体液性因子が作動し心不全の発症・進展に関与することはよく知られている。現在までにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ACE-I)、 β 遮断薬など、細胞膜上の受容体を標的とした治療薬が用いられ効果を上げてきているものの、重篤心不全患者の 5 年生存率は依然 50% を下回っており、新たな治療薬の開発が望まれている。

心不全を発症するシグナル経路は複雑で多岐に渡るため、細胞内シグナル経路の上流よりも下流の共通経路をターゲットとする方がより効果的な治療になり得るのではないかと考えられ、多数の研究が行われてきた。そしてわれわれの研究グループでは心筋細胞核内の転写コアクチベーターである p300 のヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase; HAT) 活性が心不全発症・進展に重要であると証明してきた。^{15,16)} このことから p300 が持つ HAT 活性が心不全治療のターゲットとなり得ることを見出した。さらに天然物クルクミンが p300 の HAT 活性を特異的に阻害することが報告され、¹⁷⁾ われわれはこのクルクミンが心不全の進展を抑制することを高血圧性心疾患及び心筋梗塞の 2 つの慢性心不全モデルラットを用いて証明した。¹⁸⁾ また、心筋梗塞モデルラットを用いて既存心不全治療薬である ACE 阻害薬のエナラプリルとクルクミンの併用療法を検討したところ、クルクミンはエナラプリルに対し相加的に治療効果がみられた。¹⁹⁾ 高吸収性クルクミン製剤であるセラクルミンを用いた検討では、天然クルクミンでは治療効果を見込めない投与量 (0.5 mg/kg/d) においてもセラクルミンはラット心筋梗塞後の心不全の悪化を予防した。²⁰⁾ 以上のことから、セラクルミンは、クルクミンよりもよい心不全治療薬となる可能性が示された。そこでわれわれは、左室肥大を伴った高血圧患者を対象として、セラクルミンを 1 日 2 回、計 60 mg を 24 週間服用するプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。セラクルミン内服により左室拡張能の指標である E/E' が有意に改善した。血圧などへの影響はなく、副作用なども認めなかった (Fig. 1)。

古くから、心不全とは左室収縮機能障害により生じるものと考えられてきたが、最近の研究では、心不全症例の約 30–60% では左室駆出率が保持されている (preserved ejection fraction) ことが明らかとなった。^{21,22)} このような心不全は左室拡張機能障害に起因するとされ、拡張不全あるいは左室収縮能の保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) とも呼ばれる。拡張不全は、高齢者、女性に多く、原因疾患として最も多いものは高血圧である。²¹⁾ 拡張不全は駆出率の低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) と生命予後において差がないことが報告

Fig. 1. Highly Absorptive Curcumin Improves Diastolic Function in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

されているが,²²⁾ 治療に関しては, HFrEF と異なり予後改善効果を示す明確な薬剤はない。例えば, HFrEF に効果のあるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の阻害薬に関しても, PEP-CHF 試験,²³⁾ CHARM-Preserved 試験,²⁴⁾ I-PRESERVE 試験,²⁵⁾ TOPCAT 試験²⁶⁾ などでは有用性は示されなかった。 β 遮断薬についても, J-DHF 試験²⁷⁾ などでも, 心不全入院と心血管死の明確な抑制効果は示されていない。日本, アメリカ, 欧州の最新の心不全治療のガイドラインにも拡張不全に対する治療薬は明らかになっていない。^{28,29)} クルクミンが拡張障害を改善したことから, 心不全患者の約半数を占める拡張障害患者の治療薬となる可能性を秘めており, 期待が大きい。

5. クルクミンと COPD

主にたばこ喫煙によって引き起こされる COPD は, 患者数が増え, 社会的に問題になっている。COPD は, 冠動脈疾患の頻度が高く, 肺胞隔壁の損傷を伴う炎症性疾患であり, 肺末梢で CRP, IL-6, IL-1 β や TNF α などの炎症性メディエーターが増加する。このため肺局所での炎症が体循環に波及して全身性炎症を引き起こし, 心血管疾患などの併存症を引き起こす可能性が示唆され, COPD の全身性疾患としての側面が注目されるようになった。^{30,31)} クルクミンには, NF- κ B を抑制することによる抗炎症作用を持つだけでなく, 活性酸素などを除去することなどにより抗酸化作用を示すと報告されている。³²⁾ 以上のことから, クルクミンは心血管疾患と深く関与している炎症や酸化ストレスに対して抑制効果があるのではないかと考えた。

そこでわれわれは, 軽度 COPD 患者を対象にセラクルミンとプラセボを用いた二重盲検無作為化群間並行比較試験を施行し, 酸化ストレス・炎症マ

Fig. 2. Highly Absorptive Curcumin Significantly Decreased the Blood Levels of AT-LDL in Patients with Mild COPD

カーに対する効果を比較検討した。セラクルミン群は, プラセボ群と比較して, アテローム性動脈硬化症を促進する酸化修飾 LDL である α 1 アンチトリプシン-LDL 複合体低密度リポタンパク複合体 (α 1-antitrypsin-LDL; AT-LDL) の変化率を有意に低下した。すなわち, セラクルミンが AT-LDL のレベルを低下させることから, 軽度の COPD 患者における将来的な心血管イベントの予防につながる可能性が示唆された (Fig. 2)。³³⁾

6. クルクミンと肝臓

クルクミンは一般的に肝機能を増進するといわれ, 二日酔いの予防や対策として健康食品として広く用いられている。アルコール性肝炎, 非アルコール性肝炎, 薬剤性肝障害などに効果があるとの動物での検証が多く報告されている。しかしながら, ヒトにおいては信頼できるデータは十分でない。そこでわれわれは, セラクルミンを用いてヒトでの効果を検証した。

アルコールを摂取すると肝臓において, アルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase; ADH) などの働きで, アセトアルデヒドに分解される。アセトアルデヒドは, アセトアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase; ALDH) により無害な酢酸へと分解され, さらに水と二酸化炭素に分解され, 体外へと排出される。アセトアルデヒドは有害物質であり, その毒性によって引き起こされる症状が二日酔いである。すなわち, 二日酔いの原因はアルコールそのものではなく, その中間代謝物であるアセトアルデヒドによって引き起こされる。そこでわれわれは, アセトアルデヒドの代謝によるセラクルミンの効果を検証するために, 健常成人男性に対

して、飲酒 30 分前にセラクルミンをクルクミン換算で 30 mg 摂取するクロスオーバーヒト臨床試験を行った。その結果、セラクルミンを摂取した群では、摂取しなかった群と比較して、飲酒による血中アセトアルデヒド濃度の上昇が有意に抑制された。¹²⁾

アルコールに敏感な血液マーカーの 1 つに γ -GTP がある。 γ -GTP は、肝臓の解毒作用に関連している酵素の 1 つで、肝臓や胆管の細胞が崩壊すると血液中に流れ込んでくるため、肝逸脱酵素と言われる。すなわち、 γ -GTP は肝臓や胆管の細胞が壊れた指標として利用される。 γ -GTP が高値になる疾患には、肝炎や脂肪肝があるが、特にアルコールの飲みすぎによるアルコール性脂肪肝では、一番の指標として重要である。そこで、 γ -GTP などの肝機能マーカーがやや高値である人を含む成人に、生活習慣を大きく変えずに、1 ヶ月間セラクルミンを朝夕 90 mg ずつ摂取してもらい、肝機能マーカー値の変化を調べた。セラクルミンの摂取で AST (GOT) が 12% ($p=0.016$)、ALT (GPT) が 16% ($p=0.041$)、 γ -GTP が 15% ($p=0.010$) と有意に減少した。さらに被験者を層別すると、これらのマーカー値がもともと基準値を超えていた群においてセラクルミンによる肝機能改善作用が、より顕著となった。³⁴⁾ これらの知見を基に、セラクルミンは、肝機能の数値改善に役立つ機能性食品として認可された。

クルクミンは、以前より、肝臓によいといわれてきたが、その作用の実証は行われてこなかった。天然のクルクミンより優れた吸収性を有するセラクルミンにより、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度上昇の抑制や、肝機能マーカーの改善化効果がみられたことは、クルクミンの肝臓に対する作用を解明する一助となると考えられる。

7. クルクミンと 2 型糖尿病

2 型糖尿病とは、加齢、肥満、運動不足など生活習慣が原因で起こる疾患であり、日本での糖尿病と糖尿病予備群の合計は 2000 万人にのぼると言われている。³⁵⁾ 自覚症状が乏しい場合が多いが、心血管系イベントリスクが増大するため、早期の適切な処置と治療が重要である。クルクミンには膵 β 細胞機能や、耐糖能、インスリン抵抗性を改善する作用を有することが示されており、³⁶⁻³⁸⁾ 2 型糖尿病発

症・進展を予防する効能があると考えられる。

Chuengsamarn らが行ったクルクミノイド 250 mg あるいはプラセボを糖尿病予備軍に 9 ヶ月間投与した臨床試験では、プラセボ群では 16.4% が糖尿病を発症したのに対し、クルクミン群では糖尿病発症者はおらず、 β 細胞機能やインスリン抵抗性を改善させた。³⁹⁾ 糖尿病患者に対する血管内皮機能を検証した試験では、8 週間のクルクミン投与によりアトロバスタチンに匹敵する血管内皮改善作用、酸化ストレスや炎症系サイトカインの減少をみせた。⁴⁰⁾ 以上より、クルクミンには糖尿病発症の予防だけでなく、糖尿病に起因するイベントリスクを低減できる可能性が示されており、今後更なる研究の進展が望まれる。われわれもセラクルミンを用いて耐糖能障害を有する患者を対象とした臨床試験を現在実施している (UMIN000007361)。

8. まとめ

天然クルクミン粉末よりも吸収効率のよい高吸収クルクミン製剤セラクルミンの作製に成功し、低用量で心不全改善効果や COPD 患者の炎症改善を認めた。本稿で取り上げた疾患以外にも、クルクミンを用いたがん、アルツハイマー病、統合失調症、脂肪肝、クローン病や潰瘍性大腸炎といった疾患を対象としたヒト臨床試験が国内外で進行中であるが、クルクミンに起因する重篤な副作用についての報告はない。⁴¹⁾ しかし、高吸収性クルクミン製剤を長期服用した場合の安全性について、医薬品との併用による相互作用や安全性に関しては、今後更なる検証が必要である。本論文で概説したようにクルクミンには多面的作用があることから、一剤で多くの疾患を治療ないし予防できる薬物となり得る可能性を秘めている (Table 1)。安価で安全性が確認された機能性食品であるクルクミンを用いた新規治療法開発は、今後益々増加する超高齢者の QOL の向上、さらには医療費の削減につながることが期待され、社会への貢献度は多大である。

利益相反 本研究は株式会社セラバリュースより共同研究費を受けて行われた。

REFERENCES

- 1) Hieda K., Sunagawa Y., Katanasaka Y., Hasegawa K., Morimoto T., *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **146**, 33–39 (2015).
- 2) Shimatsu A., Takeya H., Imaizumi A., Morimoto T., Kanai M., Maeda S., *Anti-Aging Med.*, **9**, 43–51 (2012).
- 3) Sunagawa Y., Katanasaka Y., Wada H., Hasegawa K., Morimoto T., *PharmaNutrition*, **3**, 131–135 (2015).
- 4) Sunagawa Y., Katanasaka Y., Wada H., Hasegawa K., Morimoto T., *Yakugaku Zasshi*, **136**, 151–156 (2016).
- 5) Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti A. G., *Eur. Respir. J.*, **28**, 1245–1257 (2006).
- 6) Mannino D. M., Doherty D. E., Sonia Buist A., *Respir. Med.*, **100**, 115–122 (2006).
- 7) Tashkin D. P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M., *N. Engl. J. Med.*, **359**, 1543–1554 (2008).
- 8) Celli B., Decramer M., Leimer I., Vogel U., Kesten S., Tashkin D. P., *Chest*, **137**, 20–30 (2010).
- 9) Lao C. D., Ruffin M. T. 4th, Normolle D., Heath D. D., Murray S. I., Bailey J. M., Boggs M. E., Crowell J., Rock C. L., Brenner D. E., *BMC Complement. Altern. Med.*, **6**, 10 (2006).
- 10) Antony B., Merina B., Iyer V. S., Judy N., Lennertz K., Joyal S., *Indian J. Pharm. Sci.*, **70**, 445–449 (2008).
- 11) Cuomo J., Appendino G., Dern A. S., Schneider E., McKinnon T. P., Brown M. J., Toqni S., Dixon B. M., *J. Nat. Prod.*, **74**, 664–669 (2011).
- 12) Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Takeya H., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T., *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 660–665 (2011).
- 13) Sunagawa Y., Hirano S., Katanasaka Y., Miyazaki Y., Funamoto M., Okamura N., Hojo Y., Suzuki H., Doi O., Yokoji T., Morimoto E., Takahashi T., Ozawa H., Imaizumi A., Ueno M., Takeya H., Shimatsu A., Wada H., Hasegawa K., Morimoto T., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **61**, 37–44 (2015).
- 14) Morimoto T., Sunagawa Y., Katanasaka Y., Hirano S., Namiki M., Watanabe Y., Suzuki H., Doi O., Suzuki K., Yamauchi M., Yokoji T., Miyoshi-Morimoto E., Otsuka Y., Hamada T., Imaizumi A., Nonaka Y., Fuwa T., Teramoto T., Takeya H., Wada H., Hasegawa K., *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 1708–1714 (2013).
- 15) Yanazume T., Hasegawa K., Morimoto T., Kawamura T., Wada H., Matsumori A., Kawase Y., Hirai M., Kita T., *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 3593–3606 (2003).
- 16) Miyamoto S., Kawamura T., Morimoto T., Ono K., Wada H., Kawase Y., Matsumori A., Nishio R., Kita T., Hasegawa K., *Circulation*, **113**, 679–690 (2006).
- 17) Balasubramanyam K., Varier R. A., Altaf M., Swaminathan V., Siddappa N. B., Ranga U., Kundu T. K., *J. Biol. Chem.*, **279**, 51163–51171 (2004).
- 18) Morimoto T., Sunagawa Y., Kawamura T., Takaya T., Wada H., Nagasawa A., Komeda M., Fujita M., Shimatsu A., Kira T., Hasegawa K., *J. Clin. Invest.*, **118**, 868–878 (2008).
- 19) Sunagawa Y., Morimoto T., Wada H., Takaya T., Katanasaka Y., Kawamura T., Yanagi S., Marui A., Sakata R., Shimatsu A., Kimura T., Takeya H., Fujita M., Hasegawa K., *Circ. J.*, **75**, 2151–2159 (2011).
- 20) Sunagawa Y., Wada H., Suzuki H., Sasaki H., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T., Katanasaka Y., Shimatsu A., Kimura T., Takeya T., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T., *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 139–144 (2012).
- 21) Bhatia R. S., Tu J. V., Lee D. S., Austin P. C., Fang J., Haouzi A., Gong Y., Liu P. P., *N. Engl. J. Med.*, **355**, 260–269 (2006).
- 22) Owan T. E., Hodge D. O., Herqes R. M., Jacobsen S. J., Roqer V. L., Redifeld M. M., *N. Engl. J. Med.*, **355**, 251–259 (2006).
- 23) Cleland J. G., Tendera M., Adamus J., Freemantle N., Polonski L., Taylor J., *Eur. Heart J.*, **27**, 2338–2345 (2006).
- 24) Yusuf S., Pfeffer M. A., Swedberg K., Granger C. B., Held P., McMurray J. J., Michelson E. L., Olofsson B., Ostergren J., CHARM Investigators and Committees, *Lancet*, **362**, 777–781 (2003).

- 25) Massie B. M., Carson P. E., McMurray J. J., Komajda M., McKelvie R., Zile M. R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C., Ptaszynska A., *N. Engl. J. Med.*, **359**, 2456–2467 (2008).
- 26) Pitt B., Pfeffer M. A., Assmann S. F., Boineau R., Anand I. S., Claggett B., Clausell N., Desai A. S., Diaz R., Fleg J. L., Gordeev I., Harty B., Heitner J. F., Kenwood C. T., Lewis E. F., O'Meara E., Probstfield J. L., Shaburishvili T., Shah S. J., Solomon S. D., Sweitzer N. K., Yang S., McKinlay S. M., *N. Engl. J. Med.*, **370**, 1383–1392 (2014).
- 27) Yamamoto K., Origasa H., Hori M., *Eur. J. Heart Fail.*, **15**, 110–118 (2013).
- 28) Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., *Eur. Heart J.*, **37**, 2129–2200 (2016).
- 29) Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E. Jr., Colvin M. M., Drazner M. H., Filippatos G. S., Fonarow G. C., Givertz M. M., Hollenberg S. M., Lindenfeld J., Masoudi F. A., McBride P. E., Peterson P. N., Stevenson L. W., Westlake C., *Circulation*, **136**, e137–e161 (2017).
- 30) Barnes P. J., Celli B. R., *Eur. Respir. J.*, **33**, 1165–1185 (2009).
- 31) Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D., *Thorax*, **59**, 574–580 (2004).
- 32) Fan Z., Yao J., Li Y., Hu X., Shao H., Tian X., *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 3451–3459 (2015).
- 33) Funamoto M., Sunagawa Y., Katanasaka Y., Miyazaki Y., Imaizumi A., Kakeya H., Yamakage H., Satoh-Asahara N., Komiyama M., Wada H., Hasegawa K., Morimoto T., *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **11**, 2029–2034 (2016).
- 34) Otuka Y., Sasaki Y., Imaizumi A., Hashimoto T., Kotani K., Sakurabayashi I., *The Journal of Japan Mibyou System Association*, **16**, 331–333 (2010).
- 35) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Outline of Results from 2016 National Health and Nutrition Survey.”: <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>, cited 10 September, 2018.
- 36) Jang E. M., Choi M. S., Jung U. J., Kim M. J., Kim H. J., Jeon S. M., Shin S. K., Seong C. N., Lee M. K., *Metabolism*, **57**, 1576–1583 (2008).
- 37) Seo K. I., Choi M. S., Jung U. J., Kim H. J., Yeo J., Jeon S. M., Lee M. K., *Mol. Nutr. Food Res.*, **52**, 995–1004 (2008).
- 38) Kuroda M., Mimaki Y., Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K., Kitahara M., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 937–939 (2005).
- 39) Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S., *Diabetes Care*, **35**, 2121–2127 (2012).
- 40) Usharani P., Mateen A. A., Naidu M. U., Raju Y. S., Chandra N., *Drugs R D*, **9**, 243–250 (2008).
- 41) Gupta S. C., Patchva S., Aggarwal B. B., *AAPS J.*, **15**, 195–218 (2013).