

199800089A

平成10年度 厚生科学研究費  
厚生科学特別研究事業

新しい日米科学協力に関する研究  
(循環器疾患に関する研究)

主任研究者  
国立循環器病センター総長  
菊池晴彦

## 新しい日米科学技術協力に関する研究（循環器疾患に関する研究）

主任研究者 菊池晴彦 国立循環器病センター総長

研究要旨 本報告書は10年度の研究成果の総括報告書である。日米科学技術協力における循環器疾患に関する研究として、18年来行われて来た二つの研究方法をとった。一つは日米共同研究の推進、もう一つは日米合同会議の開催である。日米共同研究では、日米各々二研究施設が研究者を交換して、循環器疾患の比較研究を行った。平成10年4月に開催した日米合同会議では、7項目の課題について、日米双方の研究者が研究成果を報告し討論した。本会議では、従来からの疫学研究に加えて、ライフスタイル改善の実践、高血圧や動脈硬化の成因に関する分子生物学的アプローチ、遺伝疫学、循環器疾患の医療経済学などの新しい分野に関する研究成果が報告された。日米協力が不可欠であり大変有益であることを日米双方が認識した。

分担研究者氏名・所属施設名および所属施設における職名

山口武典 国立循環器病センター  
病院長

緒方 絢 国立循環器病センター  
集団検診部部長

馬場俊六 国立循環器病センター  
集団検診部医長

で循環器疾患における日米科学技術協力協定が、1980年に日本国総理大臣と米国大統領により調印され、1981年以来実施されている。

### B. 研究方法

分担研究者、馬場俊六（国立循環器病センター集団検診部医長）と Russell V. Luepker（ミネソタ大学公衆衛生学教授）が平成10年度より脳卒中の疫学の共同研究を始めた。

また石井寿晴（東邦大学病理学教授）と Jack P. Strong（ルイジアナ大学病理学教授）が永年にわたって動脈硬化の共同研究を続けている。門脇孝（東京大学内科学講師）は James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）と、遺伝子分析による循環器疾患の日米共同研究を企画中である。

平成10年4月2日から4日にかけて、日米合同会議を奈良市にて開催した。日米共同研究のために設定していた研究課

### A. 研究目的

我が国のライフスタイルの変化と急速な高齢化により、循環器疾患に対する危険因子および発症率・病態の変化が起きている。この実態を明らかにし対策を見直すとともに、高齢者の循環器疾患の予防および治療の改善策を打ち出す必要がある。また、近年進歩が著しい分子生物学的手法による循環器疾患の成因および病態の解明が行われている。これらの課題に対してより効果的に対処する目的

題について日本より 8 名、米国より 7 名の研究者が発表し、共同研究に向けて協議を進める方法をとった。本会議においては、日本側は主任研究者、菊池晴彦および分担研究者、山口武典が、米国側は Ruth J. Hegyeli（米国公衆衛生院国際部副部長）が司会し、発表成果を総括し、今後の共同研究の方針について調印した。本会議には発表者以外に 30 名程の研究者が参加し、討論に加わった。

日米共同研究および合同会議については、主任研究者および分担研究者全員がその運営実施に当たった。

### C. 研究結果

1. 日米共同研究：分担研究者、馬場俊六と Russell V. Luepker との共同研究では、同教室の Eyal Shahar 助教授が馬場俊六の部門を訪れ、吹田研究の実態を視察し、共通の調査プロトコールを作成した。平成 11 年度、双方のデータを比較検討する準備が整った。

石井は cholesteryl ester transferral protein の抗体を米国の共同研究者から供給されている。本抗体を用いた所見とアポ蛋白 J について、日米で危険因子の異なる若年剖検例での粥状硬化の組織化学および血液生化学的所見の日米比較を行い、粥状硬化の成因を分析している。石井寿晴と Jack P. Strong の永年にわたる共同研究では、日米の動脈硬化の病理および生化学的比較を行っており、石井寿晴および Jack P. Strong が相互訪問し、データの比較作業を行った。

2. 日米合同会議：発表要旨は次の通りである。

「循環器疾患の疫学」のセッションでは、分担研究者、馬場俊六は吹田研究における循環器疾患の危険因子・発症について報告し、脳卒中に比べて心筋梗塞が必ずしも少なくないという日本都市部の現状を報告した。またアンギオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型で、DD 型の男性に高血圧が多いという吹田研究の成果を示した。藤島正敏（九州大学内科学教）が久山町研究における 37 年にわたる循環器疾患の発症・死亡・危険因子の推移を報告した。米国側から Russell V. Luepker が永年追跡調査しているミネソタ心臓・脳卒中研究の成果をもとに、米国における循環器疾患の発症・死亡の推移を報告した。

「動脈硬化の危険因子対策」のセッションでは、松澤佑次（大阪大学内科学教授）は循環器疾患の多重危険因子がもたらすシンドローム X などの病態と分子生物学的分析の成果を報告した。米国側から、Julie E. Buring（ハーバード大学予防医学助教授）が米国における循環器疾患の危険因子の管理によりかなりの予防効果がみられたが、ある程度以上の予防効果は得られず、今後アルコール、女性ホルモン、ビタミンなどに関する研究が必要であることを報告した。

「循環器疾患の基礎研究の最近の進歩」のセッションでは、錦見俊雄（国立循環器病センター研究所病因部室長）は健常人および循環器病患者におけるアドレノメジュリンの役割およびその合成・分解に関わる全般的な研究の成果を発表した。米国側から、Morton P. Printz（カリフォルニア大学薬理学教授）が、高血

圧に関する基礎研究の新たな進歩について報告した。

「高血圧の遺伝子分析」のセッションでは、並河徹（島根医科大学臨床検査医学助教授）は高血圧の責任遺伝子について、動物モデルからヒトにいたるまで広範に分析した成果を報告し、多因子遺伝病の遺伝子分析の難しさを示した。米国から Beatriz I. Rodriguez（ハワイ大学内科学助教授）が行っている Stanford, Asia and Pacific Study of Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE)（スタンフォード・アジア太平洋地域における高血圧とインシュリン抵抗性の研究）の成果を報告した。この研究では日本人を含む多民族の高血圧の家系調査に基いた遺伝子分析を行っている。アジア人にシンドローム X が多いことが報告された。

「循環器疾患危険因子の遺伝子疫学」のセッションでは、門脇孝（東京大学内科学講師）は循環器疾患の多重危険因子がもたらす病態のうち、特に肥満とインシュリン感受性低下に関わる  $\beta 3$  アドレナリン受容体の変異などの遺伝子分析の成果を報告した。米国側から、Melissa A. Austin（ワシントン大学公衆衛生学教授）が低比重リポ蛋白のサブクラスの冠動脈疾患に対する影響について、日系米国人と白人との差異を報告した。

「新しく発見された動脈硬化に関連する遺伝子」のセッションでは、浜口秀夫（筑波大学医学専門学群基礎医学系遺伝医学教授）は血清コレステロール値に影響をもたらす遺伝子について、数多くの家系を用いた研究成果を報告した。米国側から、James E. Hixson（テキサス南東

部医学研究所、遺伝学教授）が San Antonio Family Heart Study (SAFHS)で行っている動脈硬化、肥満、糖尿病に関する全遺伝子スクリーン法による研究において、いくつかの責任遺伝子を同定した成果を報告した。

「循環器疾患の医療経済」のセッションでは、長谷川敏彦（国立医療・病院管理研究所、医療政策研究部長）は厚生省・労働省の調査資料をもとに医療の経済的インパクトを分析し、循環器疾患の治療に要する費用が悪性疾患の場合とどのように異なるか、および 65 歳以上の高齢者における経済的インパクトについて報告した。米国側から Kevin Weiss（シカゴ健康サービス研究所、内科学助教授）が循環器疾患の治療と予防に関する経済学の最近の進歩、特に予防・治療の経済効果、について報告した。

共同会議で発表された報告の要約：

- ア. 日米両国において循環器疾患は国民の健康問題の主体をなす。日本では脳卒中、米国では冠動脈疾患が最も深刻であるが、日本では近年糖尿病が劇的に増加していることが問題となっている。
- イ. 内臓及び皮下への脂肪貯留の循環器疾患及び糖尿病に対する臨床的意義付けがなされた。
- ウ. 高血圧動物モデルの研究の進歩により、遺伝及び環境因子の血圧への影響がより正確に分析されるようになった。
- エ. ヒトの大規模疫学調査と遺伝子分析の進歩は、循環器疾患への遺伝的かかり易さおよび遺伝子の部位につい

て新しい解釈をもたらした。

オ. 医療経済の分析は、両国における循環器病発生率の変化とそれに要する経費についての正確な見通しが益々必要であることを示した。

日米双方が同意した今後の共同研究課：

- イ. 循環器疾患の疫学動向の日米比較
- ロ. 遺伝子マッピングの充実をめざした動物モデルおよびヒトの循環器疾患の表現型の診断法の統一化
- ハ. 循環器疾患の成因究明の基礎的研究
- ニ. 両国における循環器疾患の研究・予防・治療を促進するための医療経済学的分析

#### D. 考察

この日米共同研究は、1980年に日米両国政府間で合意され、1981年から始まり、今日に至るまで続けられて来たもので、日米をまたがる数々の比較研究の土壌となった。例えば、共同研究の一つとして、広島在住の日本人とハワイ、ロスアンジェルス在住の日系三世についての比較研究(Ni-Hon-San Study)がある。この研究では、遺伝形質が類似した集団（主に広島県出身）の日本人が後天的に生活環境が変わったら循環器疾患発症および危険因子にいかなる差異が現れるかという問題が追求された。日本人は、2,000年程前から他民族との接触が少なく、比較的均一な遺伝素因を持つ集団であり、米国の白人および黒人との比較には大きな問題解決の手掛りが得られるのではないかと期待されて来た。

時代が変わり、遺伝子分析技術の格段の進歩により、循環器疾患の発症と危険

因子が遺伝子レベルで分析される時代となった。例えば、今回の合同会議で馬場俊六がACE遺伝子の多型性と高血圧の関連について報告した。この報告は、米国の白人の男性でACE遺伝子のDD型に高血圧が多いという Framingham 研究の成績と一致するもので、異なった人種において遺伝子がどのような役割をはたしているかが判り、意義深い研究成果である。また、近年日本人に糖尿病に罹患する人が多いことが注目されているが、この点に関しても着々と遺伝子レベルの分析が進められており、この病態についての日米比較が待たれる。

このような医学が進歩した時代に、日米の比較研究は益々意義深いものがあり、本共同研究はこの目的に沿った研究を促進し、実現する最高の場を提供している。

本研究では、この研究活動により多くの研究者の参加を呼びかけ、日米共同研究の機会を広げるよう情報提供を行っている。

#### E. 結論

我が国のライフスタイルの変化は動脈硬化性疾患の危険因子を増加させている。同時に高血圧の関与も依然として大きいことが判明した。これらの危険因子に対する対策、特に地域医療での実践は極めて重要である。高齢者における心血管系合併症の発症には従来からいわれてきたもの以外の危険因子の関与の可能性も考えられ、解明が必要となっている。日米合同会議では分子生物学・遺伝疫学など新しい手法による病因・病態の解明によって得られた知見を循環器疾患の予知お

よび対策に積極的に応用する必要があることも確認された。

## F. 研究発表

### 論文発表

#### 1. 論文発表

- ① Hojo H, Hoshimaru M, Miyamoto S, Taki W, Nagata I, Ashahi M, Matsuura N, Ishizaki R, Kikuchi H, Hashimoto N: Role of transforming growth factor- $\beta_1$  in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg* 89: 623-629, 1998
- ② Yamaguchi T: Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 29: 12-17, 1998
- ③ Yasaka M, Kimura K, Otsubo R, Isa K, Wada K, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T: Transoral carotid ultrasonography. *Stroke* 29: 1383-1388, 1998
- ④ Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, Yamaguchi T: Effect of acetazolamide reactivity on long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. *Stroke* 29: 640-644, 1998
- ⑤ Kimura K, Yasaka M, Minematsu K, Wada K, Uchino M, Yonemura K, Ogata J, Yamaguchi T: Oscillating thromboemboli within the extracranial internal carotid artery demonstrated by ultrasonography in patients with acute cardioembolic stroke. *Ultrasound in Med & Biol* 24: 1121-1124, 1998
- ⑥ Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T: Moyamoya disease. In: *Stroke – Pathophysiology, diagnosis, and management* -. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). 3rd ed., Churchill – Livingstone, Pennsylvania, pp815-832, 1998
- ⑦ Ogata J: Intracerebral hemorrhage: A clinicopathological analysis of 151 autopsy cases. In: *Brain Hemorrhage '97*. Ito H(ed). Neuron Company, 1998, pp45-49
- ⑧ Hattori Y, Suzuki M, Tsushima M, Yoshida M, Tokunaga M, Wang Y, Zhao D, Takeuchi M, Hara Y, Ryomoto KI, Ikebuchi M, Kishida H, Mannami T, Baba S, Harano Y: Development of approximate formula for LDL-apo B and LDL-Chol/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. *Atherosclerosis* 138: 289-299, 1998
- ⑨ 寺尾淳史、小西正光、馬場俊六、万波俊文: 都市の一般住民におけるたばこ煙暴露状況。喫煙の生化学的指標を用いた分析。 *日公衛誌* 45: 3-14, 1998

#### 2. 学会発表

- ① Yanamoto H, Nagata I, Higashi T, Mizuta I, Nishizaki J, Kikuchi H: Combination of intra-and postischemic hypothermia exerts profound neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience, L A, USA, 1998
- ② Yamamoto H, Nagata I, Higaki T, Mizuta I, Nishizaki J, Kikuchi H: Combination

of intra- and posischemic hypothermia exerts profound neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. 28th Annual Meeting Society of Neuroscience, L.A., USA, 1998

- ③ Yamaguchi T: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. The Lancet Conference on the Challenge of Stroke, Montreal, Canada, 1998
- ④ Yamaguchi T: for the Ebselen Study Group: Effect of ebselen in acute ischemic stroke. A cooperative Study. The 2nd Japanese-Australian Collaborative Cardiovascular Research Forum, Kobe, 1998
- ⑤ Ogata J: Vascular dementia: the role of changes in the vessels. The 3rd International Conference on Harmonization of Dementia Drug Guideline: “The Osaka Conference on Vascular Dementia 1998” Osaka, 1998
- ⑥ 緒方 絢：脳虚血発作の発生機序、シンポジウム「脳血管障害の病理」、第39回日本神経病理学会、福岡、1998
- ⑦ Katsuya T, Baba S, Higaki J, Mannami T, Sato N, Ogata J, Ogihara T: The deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene increases the risk of hypertension in a large Japanese general population: The Suuita Study. 71st Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, Texas, USA, 1998

### 3. 知的所有権の取得状況

なし

## 新しい日米科学技術協力に関する研究（循環器疾患に関する研究）

分担研究者 山口武典 国立循環器病センター院長

研究要旨 日米科学技術協力における循環器疾患に関する研究として、18 年来行われて来た二つの研究方法をとった。一つは日米共同研究の推進、もう一つは日米合同会議の開催である。日米共同研究では、日米各々二研究施設が研究者を交換して、循環器疾患の比較研究を行った。日米合同会議では、7 項目の課題について、日米双方の研究者が研究成果を報告し討論した。本会議では、従来からの疫学研究に加えて、ライフスタイル改善の実践、高血圧や動脈硬化の成因に関する分子生物学的アプローチ、遺伝疫学、循環器疾患の医療経済学などの新しい分野に関する研究成果が報告された。日米協力が不可欠であり大変有益であることを日米双方が認識した。

### A. 研究目的

日本人の生活様式の変化と急速な高齢化により、循環器疾患に対する危険因子、および発症率・病態の変化が起きている。この実態を明らかにし対策を見直すとともに、高齢者の循環器疾患の予防および治療の改善策を打ち出す必要がある。また、近年進歩が著しい分子生物学的手法による循環器疾患の成因および病態の解明が行われている。これらの課題に対してより効果的に対処する目的で循環器疾患における日米科学技術協力協定が、1980 年に日本国総理大臣と米国大統領により調印され、1981 年以来実施されている。

### B. 研究方法

馬場俊六（国立循環器病センター集団検診部医長）と Russell V. Luepker（ミネソタ大学公衆衛生学教授）が今年度より脳卒中の疫学の共同研究を始めた。

また石井寿晴（東邦大学病理学教授）

と Jack P. Strong（ルイジアナ大学病理学教授）が動脈硬化の共同研究を続けている。門脇孝（東京大学内科学講師）は James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）と、遺伝子分析による循環器疾患の日米共同研究を企画中である。

平成 10 年 4 月 2 日から 4 日にかけて、日米合同会議を奈良市にて開催した。日米共同研究のために設定していた研究課題について日本より 8 名、米国より 7 名の研究者が発表し、共同研究に向けて協議を進める方法をとった。本会議においては、日本側は主任研究者、菊池晴彦および分担研究者、山口武典が、米国側は Ruth J. Hegyeli（米国公衆衛生院国際部副部長）が司会し、発表成果を総括し、今後の共同研究の方針について調印した。本会議には発表者以外に 30 名程の研究者が参加し、討論に加わった。

日米共同研究および日米合同会議については、主任研究者と共に他の分担研究者とその運営実施に当たった。



## C. 研究結果

1. 日米共同研究：分担研究者、馬場俊六と Russell V. Luepker との共同研究では、同教室の Eyal Shahar 助教授が馬場俊六の部門を訪れ、吹田研究の実態を視察し、共通の調査プロトコールを作成した。次年度、双方のデーターを比較検討する準備が整った。石井寿晴と Jack P. Strong の共同研究では、日米の動脈硬化の病理および生化学的比較を行っており、石井寿晴および Jack P. Strong が相互訪問し、データーの比較作業を行った。

2. 日米合同会議：発表要旨は次の通りである。

「循環器疾患の疫学」のセッションでは、分担研究者、馬場俊六は吹田研究における循環器疾患の危険因子・発症数などについて報告し、脳卒中に比べて心筋梗塞が必ずしも少なくないという日本都市部の現状を報告した。またアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型で、DD型の男性に高血圧が多いという吹田研究の成果を示した。藤島正敏（九州大学内科学教）は久山町研究における37年にわたる循環器疾患の発症・死亡・危険因子の推移を報告した。米国側から Russell V. Luepker が永年追跡調査しているミネソタ心臓・脳卒中研究の成果をもとに、米国における循環器疾患の発症・死亡の推移を報告した。

「動脈硬化の危険因子対策」のセッションでは、松澤佑次（大阪大学内科学教授）は循環器疾患の多重危険因子がもたらすシンドローム X などの病態と分子生物学的分析の成果を報告した。米国側か

ら、Julie E. Buring（ハーバード大学予防医学助教授）が米国における循環器疾患の危険因子の管理によりかなりの予防効果がみられたが、ある程度以上の予防効果は得られず、今後アルコール、女性ホルモン、ビタミンなどに関する研究が必要であることを報告した。

「循環器疾患の基礎研究の最近の進歩」のセッションでは、錦見俊雄（国立循環器病センター研究所病因部室長）が健常人および循環器病患者におけるアドレノメジュリンの役割およびその合成・分解に関わる全般的な研究の成果を発表した。米国側から、Morton P. Printz（カリフォルニア大学薬理学教授）が、高血圧に関する基礎研究の新たな進歩について報告した。

「高血圧の遺伝子分析」のセッションでは、並河徹（島根医科大学臨床検査医学助教授）は高血圧の責任遺伝子について、動物モデルからヒトにいたるまで広範に分析した成果を報告し、多因子遺伝病の遺伝子分析の難しさを示した。米国から Beatriz I. Rodriguez（ハワイ大学内科学助教授）が行っている Stanford, Asia and Pacific Study of Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE)（スタンフォード・アジア太平洋地域における高血圧とインシュリン抵抗性の研究）の成果を報告した。この研究では日本人を含む多民族の高血圧の家系調査に基いた遺伝子分析を行っている。アジア人にシンドローム X が多いことが報告された。

「循環器疾患危険因子の遺伝子疫学」のセッションでは、門脇孝（東京大学内科学講師）は循環器疾患の多重危険因子

がもたらす病態のうち、特に肥満とインシュリン感受性低下に関わるβ3 アドレナリン受容体の変異などの遺伝子分析の成果を報告した。米国側から、Melissa A. Austin（ワシントン大学公衆衛生学教授）が低比重リポ蛋白のサブクラスの冠動脈疾患に対する影響について、日系米国人と白人との差異を報告した。

「新しく発見された動脈硬化に関連する遺伝子」のセッションでは、浜口秀夫（筑波大学医学専門学群基礎医学系遺伝医学教授）は血清コレステロール値に影響をもたらす遺伝子について、数多くの家系を用いた研究成果を報告した。米国側から、James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）が San Antonio Family Heart Study (SAFHS)行っている動脈硬化、肥満、糖尿病に関する全遺伝子スクリーン法による研究において、いくつかの責任遺伝子を同定した成果を報告した。

「循環器疾患の医療経済」のセッションでは、長谷川敏彦（国立医療・病院管理研究所、医療政策研究部長）は厚生省・労働省の調査資料をもとに医療の経済的インパクトを分析し、循環器疾患の治療に要する費用が悪性疾患の場合とどのように異なるか、および65歳以上の高齢者における経済的インパクトについて報告した。米国側から Kevin Weiss（シカゴ健康サービス研究所、内科学助教授）が循環器疾患の治療と予防に関する経済学の最近の進歩、特に予防・治療の経済効果、について報告した。

共同会議で発表された報告の要約：

ア. 日米両国において循環器疾患は国民

の健康問題の主体をなす。日本では脳卒中、米国では冠動脈疾患が最も深刻であるが、日本では近年糖尿病が劇的に増加していることが問題となっている。

- イ. 内臓及び皮下への脂肪貯留の循環器疾患及び糖尿病に対する臨床的意義付けがなされた。
- ウ. 高血圧動物モデルの研究の進歩により、遺伝及び環境因子の血圧への影響がより正確に分析されるようになった。
- エ. ヒトの大規模疫学調査と遺伝子分析の進歩は、循環器疾患への遺伝的かかり易さおよび遺伝子の部位について新しい解釈をもたらした。
- オ. 医療経済の分析は、両国における循環器病発生率の変化とそれに要する経費についての正確な見通しが益々必要であることを示した。

日米双方が同意した今後の共同研究課題：

- イ. 循環器疾患の疫学動向の日米比較
- ロ. 遺伝子マッピングの充実をめざした動物モデルおよびヒトの循環器疾患の表現型の診断法の統一化
- ハ. 循環器疾患の成因究明の基礎的研究
- ニ. 両国における循環器疾患の研究・予防・治療を促進するための医療経済学的分析

#### D. 考察

この日米共同研究は、1981年から始まり、今日に至るまで続けられて来たもので、日米をまたがる数々の比較研究の土壌となった。共同研究の一つとして、広

島在住の日本人とハワイ、ロスアンゼルス在住の日系三世についての比較研究 (Ni-Hon-San Study)がある。この研究では、遺伝形質が類似した集団（主に広島県出身）の日本人が後天的に生活環境が変わったら循環器疾患発症および危険因子にいかなる差異が現れるかという問題が追求された。

時代が変わり、遺伝子分析技術の格段の進歩により、循環器疾患の発症と危険因子が遺伝子レベルで分析される時代となった。例えば、今回の合同会議で馬場俊六が ACE 遺伝子の多型性と高血圧の関連について報告した。この報告は、米国の白人の男性で ACE 遺伝子の DD 型に高血圧が多いという Framingham 研究の成績と一致するもので、異なった人種において遺伝子がどのような役割をはたしているかが判り、意義深い研究成果である。また、近年日本人に糖尿病に罹患する人が多いことが注目されているが、この点に関しても着々と遺伝子レベルの分析が進められており、この病態についての日米比較が待たれる。

このような医学が進歩した時代に、日米の比較研究は益々意義深いものがあり、本共同研究はこの目的に沿った研究を促進し、実現する最高の場を提供している。

本研究では、この研究活動により多くの研究者の参加を呼びかけ、日米共同研究の機会を広げるよう情報提供を行っている。

#### E. 結論

我が国のライフスタイルの変化は動脈硬化性疾患の危険因子を増加させている。

同時に高血圧の関与も依然として大きいことが判明した。これらの危険因子に対する対策、特に地域医療での実践は極めて重要である。高齢者における心血管系合併症の発症には従来からいわれてきたもの以外の危険因子の関与の可能性も考えられ、解明が必要となっている。日米合同会議では分子生物学・遺伝疫学など新しい手法による病因・病態の解明によって得られた知見を循環器疾患の予知および対策に積極的に応用する必要があることも確認された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

##### 1. 論文発表

- ① Yamaguchi T: Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Stroke 29: 12-17, 1998
- ② Yasaka M, Kimura K, Otsubo R, Isa K, Wada K, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T: Transoral carotid ultrasonography. Stroke 29: 1383-1388, 1998
- ③ Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, Yamaguchi T: Effect of acetazolamide reactivity on long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. Stroke 29: 640-644, 1998
- ④ Kimura K, Yasaka M, Minematsu K, Wada K, Uchino M, Yonemura K, Ogata J, Yamaguchi T: Oscillating thromboemboli within the extracranial internal carotid artery demonstrated by

ultrasonography in patients with acute cardioembolic stroke. *Ultrasound in Med & Biol* 24: 1121-1124, 1998

- ⑤ Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T: Moyamoya disease. In: *Stroke – Pathophysiology, diagnosis, and management* -. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). Churchill – Livingstone, Pennsylvania, pp815-832, 1998

## 2.学会発表

- ① Yamaguchi T: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. The Lancet Conference on the Challenge of Stroke, Montreal, Canada, 1998
- ② Yamaguchi T for the Ebselen Study Group: Effect of ebselen in acute ischemic stroke. A cooperative Study. The 2nd Japanese-Australian Collaborative Cardiovascular Research Forum, Kobe, 1998

## 3.知的所有権の取得状況

なし

## 新しい日米科学技術協力に関する研究（循環器疾患に関する研究）

分担研究者 緒方 絢 国立循環器病センター集団検診部長

研究要旨 日米科学技術協力における循環器疾患に関する研究として、18 年来行われて来た二つの研究方法をとった。一つは日米共同研究の推進、もう一つは日米合同会議の開催である。日米共同研究では、日米各々二研究施設が研究者を交換して、循環器疾患の比較研究を行った。日米合同会議では、7 項目の課題について、日米双方の研究者が研究成果を報告し討論した。本会議では、従来からの疫学研究に加えて、ライフスタイル改善の実践、高血圧や動脈硬化の成因に関する分子生物学的アプローチ、遺伝疫学、循環器疾患の医療経済学などの新しい分野に関する研究成果が報告された。日米協力が不可欠であり大変有益であることを日米双方が認識した。

### A. 研究目的

我が国のライフスタイルの変化と急速な高齢化により、循環器疾患に対する危険因子および発症率・病態の変化が起きている。この実態を明らかにし対策を見直すとともに、高齢者の循環器疾患の予防および治療の改善策を打ち出す必要がある。また、近年進歩が著しい分子生物学的手法による循環器疾患の成因および病態の解明が行われている。これらの課題に対してより効果的に対処する目的で循環器疾患における日米科学技術協力協定が、1980 年に日本国総理大臣と米国大統領により調印され、1981 年以来実施されている。

### B. 研究方法

分担研究者、馬場俊六（国立循環器病センター集団検診部医長）と Russell V. Luepker（ミネソタ大学公衆衛生学教授）が今年度より脳卒中の疫学の共同研究を始めた。

また石井寿晴（東邦大学病理学教授）

と Jack P. Strong（ルイジアナ大学病理学教授）が動脈硬化の共同研究を続けている。門脇孝（東京大学内科学講師）は James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）と、遺伝子分析による循環器疾患の日米共同研究を企画中である。

平成 10 年 4 月 2 日から 4 日にかけて、日米合同会議を奈良市にて開催した。日米共同研究のために設定していた研究課題について日本より 8 名、米国より 7 名の研究者が発表し、共同研究に向けて協議を進める方法をとった。本会議においては、日本側は主任研究者、菊池晴彦および分担研究者、山口武典が、米国側は Ruth J. Hegyeli（米国公衆衛生院国際部副部長）が司会し、発表成果を総括し、今後の共同研究の方針について調印した。本会議には発表者以外に 30 名程の研究者が参加し、討論に加わった。

日米共同研究および日米合同会議については、主任研究者および他の分担研究

者と共にその運営実施に当たった。

### C. 研究結果

1. 日米共同研究：分担研究者、馬場俊六と Russell V. Luepker との共同研究では、同教室の Eyal Shahar 助教授が馬場俊六の部門を訪れ、吹田研究の実態を視察し、共通の調査プロトコールを作成した。次年度、双方のデータを比較検討する準備が整った。

石井寿晴と Jack P. Strong の共同研究では、日米の動脈硬化の病理および生化学的比較を行っており、石井寿晴および Jack P. Strong が相互訪問し、データの比較作業を行った。

2. 日米合同会議：発表要旨は次の通りである。

「循環器疾患の疫学」のセッションでは、分担研究者、馬場俊六は吹田研究における循環器疾患の危険因子・発症について報告し、脳卒中に比べて心筋梗塞が必ずしも少なくないという日本都市部の現状を報告した。またアンギオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型で、DD 型の男性に高血圧が多いという吹田研究の成果を示した。藤島正敏（九州大学内科学教）は久山町研究における 37 年にわたる循環器疾患の発症・死亡・危険因子の推移を報告した。米国側から Russell V. Luepker が永年追跡調査しているミネソタ心臓・脳卒中研究の成果をもとに、米国における循環器疾患の発症・死亡の推移を報告した。

「動脈硬化の危険因子対策」のセッションでは、松澤佑次（大阪大学内科学教授）は循環器疾患の多重危険因子がもた

らすシンドローム X などの病態と分子生物学的分析の成果を報告した。米国側から、Julie E. Buring（ハーバード大学予防医学助教授）が米国における循環器疾患の危険因子の管理によりかなりの予防効果がみられたが、ある程度以上の予防効果は得られず、今後アルコール、女性ホルモン、ビタミンなどに関する研究が必要であることを報告した。

「循環器疾患の基礎研究の最近の進歩」のセッションでは、錦見俊雄（国立循環器病センター研究所病因部室長）は健常人および循環器病患者におけるアドレノメジュリンの役割およびその合成・分解に関わる全般的な研究の成果を発表した。米国側から、Morton P. Printz（カリフォルニア大学薬理学教授）が、高血圧に関する基礎研究の新たな進歩について報告した。

「高血圧の遺伝子分析」のセッションでは、並河徹（島根医科大学臨床検査医学助教授）が高血圧の責任遺伝子について、動物モデルからヒトにいたるまで広範に分析した成果を報告し、多因子遺伝病の遺伝子分析の難しさを示した。米国から Beatriz I. Rodriguez（ハワイ大学内科学助教授）が行っている Stanford, Asia and Pacific Study of Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE)（スタンフォード・アジア太平洋地域における高血圧とインシュリン抵抗性の研究）の成果を報告した。この研究では日本人を含む多民族の高血圧の家系調査に基いた遺伝子分析を行っている。アジア人にシンドローム X が多いことが報告された。

「循環器疾患危険因子の遺伝子疫学」

のセッションでは、門脇孝（東京大学内科学講師）は循環器疾患の多重危険因子がもたらす病態のうち、特に肥満とインシュリン感受性低下に関わる $\beta 3$  アドレナリン受容体の変異などの遺伝子分析の成果を報告した。米国側から、Melissa A. Austin（ワシントン大学公衆衛生学教授）が低比重リポ蛋白のサブクラスの冠動脈疾患に対する影響について、日系米国人と白人との差異を報告した。

「新しく発見された動脈硬化に関連する遺伝子」のセッションでは、浜口秀夫（筑波大学医学専門学群基礎医学系遺伝医学教授）は血清コレステロール値に影響をもたらす遺伝子について、数多くの家系を用いた研究成果を報告した。米国側から、James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）が San Antonio Family Heart Study (SAFHS)で行っている動脈硬化、肥満、糖尿病に関する全遺伝子スクリーン法による研究について、いくつかの責任遺伝子を同定した成果を報告した。

「循環器疾患の医療経済」のセッションでは、長谷川敏彦（国立医療・病院管理研究所、医療政策研究部長）は厚生省・労働省の調査資料をもとに医療の経済的インパクトを分析し、循環器疾患の治療に要する費用が悪性疾患の場合とどのように異なるか、および65歳以上の高齢者における経済的インパクトについて報告した。米国側から Kevin Weiss（シカゴ健康サービス研究所、内科学助教授）が循環器疾患の治療と予防に関する経済学の最近の進歩、特に予防・治療の経済効果、について報告した。

共同会議で発表された報告の要約：

- ア. 日米両国において循環器疾患は国民の健康問題の主体をなす。日本では脳卒中、米国では冠動脈疾患が最も深刻であるが、日本では近年糖尿病が劇的に増加していることが問題となっている。
- イ. 内臓及び皮下への脂肪貯留の循環器疾患及び糖尿病に対する臨床的意義付けがなされた。
- ウ. 高血圧動物モデルの研究の進歩により、遺伝及び環境因子の血圧への影響がより正確に分析されるようになった。
- エ. ヒトの大規模疫学調査と遺伝子分析の進歩は、循環器疾患への遺伝的かかり易さおよび遺伝子の部位について新しい解釈をもたらした。
- オ. 医療経済の分析は、両国における循環器病発生率の変化とそれに要する経費についての正確な見通しが益々必要であることを示した。

日米双方が同意した今後の共同研究課題：

- イ. 循環器疾患の疫学動向の日米比較
- ロ. 遺伝子マッピングの充実をめざした動物モデルおよびヒトの循環器疾患の表現型の診断法の統一化
- ハ. 循環器疾患の成因究明の基礎的研究
- ニ. 両国における循環器疾患の研究・予防・治療を促進するための医療経済学的分析

#### D. 考察

この日米共同研究は、1981年から始まり、今日に至るまで続けられて来たもの

で、日米をまたがる数々の比較研究の土壌となった。共同研究の一つとして、広島在住の日本人とハワイ、ロスアンゼルス在住の日系三世についての比較研究(Ni-Hon-San Study)がある。この研究では、遺伝形質が類似した集団(主に広島県出身)の日本人が後天的に生活環境が変わったら循環器疾患発症および危険因子にいかなる差異が現れるかという問題が追求された。

時代が変わり、遺伝子分析技術の格段の進歩により、循環器疾患の発症と危険因子が遺伝子レベルで分析される時代となった。例えば、今回の合同会議で馬場俊六が ACE 遺伝子の多型性と高血圧の関連について報告した。この報告は、米国の白人の男性で ACE 遺伝子の DD 型に高血圧が多いという Framingham 研究の成績と一致するもので、異なった人種において遺伝子がどのような役割をはたしているかが判り、意義深い研究成果である。また、近年日本人に糖尿病に罹患する人が多いことが注目されているが、この点に関しても着々と遺伝子レベルの分析が進められており、この病態についての日米比較が待たれる。

このような医学が進歩した時代に、日米の比較研究は益々意義深いものがあり、本共同研究はこの目的に沿った研究を促進し、実現する最高の場を提供している。

本研究では、この研究活動により多くの研究者の参加を呼びかけ、日米共同研究の機会を広げるよう情報提供を行っている。

#### E. 結論

我が国のライフスタイルの変化は動脈硬化性疾患の危険因子を増加させている。同時に高血圧の関与も依然として大きいことが判明した。これらの危険因子に対する対策、特に地域医療での実践は極めて重要である。高齢者における心血管系合併症の発症には従来からいわれてきたもの以外の危険因子の関与の可能性も考えられ、解明が必要となっている。日米合同会議では分子生物学・遺伝疫学など新しい手法による病因・病態の解明によって得られた知見を循環器疾患の予知および対策に積極的に応用する必要があることも確認された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

##### 1. 論文発表

- ① Ogata J: Intracerebral hemorrhage: A clinicopathological analysis of 151 autopsy cases. In: Brain Hemorrhage '97. Ito H(ed). Neuron Company, pp45-49, 1998
- ② Kimura K, Yasaka M, Minematsu K, Wada K, Uchino M, Yonemura K, Ogata J, Yamaguchi T: Oscillating thromboemboli within the extracranial internal carotid artery demonstrated by ultrasonography in patients with acute cardioembolic stroke. *Ultrasound in Med & Biol* 24: 1121-1124, 1998
- ③ Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T: Moyamoya disease. In: Stroke – Pathophysiology, diagnosis, and management -. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). Churchill –



Livingstone, Pennsylvania, pp815-832,  
1998

## 2.学会発表

- ① Ogata J: Vascular dementia: the role of changes in the vessels. The 3rd International Conference on Harmonization of Dementia Drug Guideline: “The Osaka Conference on Vascular Dementia 1998” Osaka, 1998
- ② 緒方 絢：脳虚血発作の発生機序、シンポジウム「脳血管障害の病理」、第39回日本神経病理学会、福岡、1998
- ③ Katsuya T, Baba S, Higaki J, Mannami T, Sato N, Ogata J, Ogihara T: The deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene increases the risk of hypertension in a large Japanese general population: The Suuita Study. 71st Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, Texas, USA, 1998

## 3.知的所有権の取得状況

なし

## 新しい日米科学技術協力に関する研究（循環器疾患に関する研究）

分担研究者 馬場俊六 国立循環器病センター集団検診部医長

研究要旨 日米科学技術協力における循環器疾患に関する研究として、18 年来行われて来た二つの研究方法をとった。一つは日米共同研究の推進、もう一つは日米合同会議の開催である。日米共同研究では、日米各々二研究施設が研究者を交換して、循環器疾患の比較研究を行った。日米合同会議では、7 項目の課題について、日米双方の研究者が研究成果を報告し討論した。分担研究者、馬場俊六は日米共同研究を実施し、日米合同会議で研究成果を発表した。本会議では、従来からの疫学研究に加えて、ライフスタイル改善の実践、高血圧や動脈硬化の成因に関する分子生物学的アプローチ、遺伝疫学、循環器疾患の医療経済学などの新しい分野に関する研究成果が報告された。日米協力が不可欠であり大変有益であることを日米双方が認識した。

### A. 研究目的

我が国の生活様式の変化と急速な高齢化により、循環器疾患に対する危険因子および発症率・病態の変化が起きている。この実態を明らかにし対策を見直すとともに、高齢者の循環器疾患の予防および治療の改善策を打ち出す必要がある。また、近年進歩が著しい分子生物学的手法による循環器疾患の成因および病態の解明が行われている。これらの課題に対してより効果的に対処する目的で循環器疾患における日米科学技術協力協定が1980年に日本国総理大臣と米国大統領により調印され、1981年以来実施されている。

### B. 研究方法

分担研究者、馬場俊六（国立循環器病センター集団検診部医長）と Russell V. Luepker（ミネソタ大学公衆衛生学教授）が今年度より脳卒中の疫学の共同研究を

始めた。

また石井寿晴（東邦大学病理学教授）と Jack P. Strong（ルイジアナ大学病理学教授）が動脈硬化の共同研究を続けている。門脇孝（東京大学内科学講師）は James E. Hixson（テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授）と、遺伝子分析による循環器疾患の日米共同研究を企画中である。

平成10年4月2日から4日にかけて、日米合同会議を奈良市にて開催した。日米共同研究のために設定していた研究課題について日本より8名、米国より7名の研究者が発表し、共同研究に向けて協議を進める方法をとった。本会議においては、日本側は主任研究者、菊池晴彦および分担研究者、山口武典が、米国側は Ruth J. Hegyeli（米国公衆衛生院国際部副部長）が司会し、発表成果を総括し、

今後の共同研究の方針について調印した。本会議には発表者以外に30名程の研究者が参加し、討論に加わった。

日米共同研究および日米合同会議については、主任研究者および分担研究者と共にその運営実施にあたった。

### C. 研究結果

1. 日米共同研究：馬場俊六と Russell V. Luepker との共同研究では、同教室の Eyal Shahar 助教授が馬場俊六の部門を訪れ、吹田研究の実態を視察した。両研究機関で行って来た Suita Study と Minnesota Stroke Study における研究方法が同質であり、脳卒中の年間発症件数が Suita Study では 300 件、Minnesota Stroke Study で 1,200 件程であることが判った。このような準備期間を経て、脳卒中の病型、臨床症状、重症度、治療法、予後、危険因子、追跡状況について、次年度より双方のデータを比較検討する段階となった。

石井寿晴と Jack P. Strong の共同研究では、日米の動脈硬化の病理および生化学的比較を行っており、石井寿晴および Jack P. Strong が相互訪問し、データの比較作業を行った。

2. 日米合同会議：発表要旨は次の通りである。

「循環器疾患の疫学」のセッションでは、分担研究者、馬場俊六は吹田研究における循環器疾患の危険因子・発症について報告し、脳卒中に比べて心筋梗塞が必ずしも少なくないという日本都市部の現状を報告した。またアンギオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型で、DD 型の男性に高血圧が多いという吹田研究の成果を示した。藤島正敏（九州大学内科学教）は久山町研究における 37 年にわたる循環器疾患の発症・死亡・危険因子の推移を報告した。米国側から Russell V. Luepker

が永年追跡調査しているミネソタ心臓・脳卒中研究の成果をもとに、米国における循環器疾患の発症・死亡の推移を報告した。

「動脈硬化の危険因子対策」のセッションでは、松澤佑次（大阪大学内科学教授）は循環器疾患の多重危険因子がもたらすシンドローム X などの病態と分子生物学的分析の成果を報告した。米国側から、Julie E. Buring（ハーバード大学予防医学助教授）が米国における循環器疾患の危険因子の管理によりかなりの予防効果がみられたが、ある程度以上の予防効果は得られず、今後アルコール、女性ホルモン、ビタミンなどに関する研究が必要であることを報告した。

「循環器疾患の基礎研究の最近の進歩」のセッションでは、錦見俊雄（国立循環器病センター研究所病因部室長）は健常人および循環器病患者におけるアドレノメジュリンの役割およびその合成・分解に関わる全般的な研究の成果を発表した。米国側から、Morton P. Printz（カリフォルニア大学薬理学教授）が、高血圧に関する基礎研究の新たな進歩について報告した。

「高血圧の遺伝子分析」のセッションでは、並河徹（島根医科大学臨床検査医学助教授）は高血圧の責任遺伝子について、動物モデルからヒトにいたるまで広範に分析した成果を報告し、多因子遺伝病の遺伝子分析の難しさを示した。米国から Beatriz I. Rodriguez（ハワイ大学内科学助教授）が行っている Stanford, Asia and Pacific Study of Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE)（スタンフォード・

アジア太平洋地域における高血圧とインシュリン抵抗性の研究)の成果を報告した。この研究では日本人を含む多民族の高血圧の家系調査に基いた遺伝子分析を行っている。アジア人にシンドローム Xが多いことが報告された。

「循環器疾患危険因子の遺伝子疫学」のセッションでは、門脇孝(東京大学内科学講師)は循環器疾患の多重危険因子がもたらす病態のうち、特に肥満とインシュリン感受性低下に関わる $\beta 3$  アドレナリン受容体の変異などの遺伝子分析の成果を報告した。米国側から、Melissa A. Austin(ワシントン大学公衆衛生学教授)が低比重リポ蛋白のサブクラスの冠動脈疾患に対する影響について、日系米国人と白人との差異を報告した。

「新しく発見された動脈硬化に関連する遺伝子」のセッションでは、浜口秀夫(筑波大学医学専門学群基礎医学系遺伝医学教授)は血清コレステロール値に影響をもたらす遺伝子について、数多くの家系を用いた研究成果を報告した。米国側から、James E. Hixson(テキサス南東部医学研究所、遺伝学教授)がSan Antonio Family Heart Study(SAFHS)で行っている動脈硬化、肥満、糖尿病に関する全遺伝子スクリーン法による研究において、いくつかの責任遺伝子を同定した成果を報告した。

「循環器疾患の医療経済」のセッションでは、長谷川敏彦(国立医療・病院管理研究所、医療政策研究部長)は厚生省・労働省の調査資料をもとに医療の経済的インパクトを分析し、循環器疾患の治療に要する費用が悪性疾患の場合とどのよ

うに異なるか、および65歳以上の高齢者における経済的インパクトについて報告した。米国側からKevin Weiss(シカゴ健康サービス研究所、内科学助教授)が循環器疾患の治療と予防に関する経済学の最近の進歩、特に予防・治療の経済効果、について報告した。

共同会議で発表された報告の要約:

- ア. 日米両国において循環器疾患は国民の健康問題の主体をなす。日本では脳卒中、米国では冠動脈疾患が最も深刻であるが、日本では近年糖尿病が劇的に増加していることが問題となっている。
- イ. 内臓及び皮下への脂肪貯留の循環器疾患及び糖尿病に対する臨床的意義付けがなされた。
- ウ. 高血圧動物モデルの研究の進歩により、遺伝及び環境因子の血圧への影響がより正確に分析されるようになった。
- エ. ヒトの大規模疫学調査と遺伝子分析の進歩は、循環器疾患への遺伝的かかり易さおよび遺伝子の部位について新しい解釈をもたらした。
- オ. 医療経済の分析は、両国における循環器病発生率の変化とそれに要する経費についての正確な見通しが益々必要であることを示した。

日米双方が同意した今後の共同研究課題:

- イ. 循環器疾患の疫学動向の日米比較
- ロ. 遺伝子マッピングの充実をめざした動物モデルおよびヒトの循環器疾患の表現型の診断法の統一化
- ハ. 循環器疾患の成因究明の基礎的研究