

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

心不全における遺伝子発現プロファイル作成およびテーラーメイド医療の確立

分担研究者 村松正明 ヒュービットジェノミクス株式会社

研究要旨

心血管疾患は日本人の死因第2位を占め、その最終終末像である心不全の予後は極めて悪く、その克服は医学的にも社会的にも急務となっている。高齢者増加による心不全患者増加が必至な将来、医療費抑制の観点からも、心不全の発症予防および進行予防の開発が最重要課題であることは疑う余地も無い。近年遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチにおける大転換期にある。そこで、新しい遺伝子解析技術を駆使し、テーラーメイド医療に向けての新しい心不全診断・治療の開発を目指す事を本研究の目的とし、3段階に分けた研究計画を立てている。【第一段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成（DNAチップを用いた検討）【第二段階】心不全関連遺伝子の機能解明【第三段階】心不全診断・治療の開発およびテーラーメイド医療の確立

医療費抑制に重要なテーラーメイド医療の確立に心不全関連遺伝子プロファイル作成は極めて重要である。特に心不全の病態は不均一性が強いことから、すべての遺伝子が解析可能な遺伝子プロファイルの作成は必要不可欠である。さらに本研究の成果によるわが国発の診断薬、治療薬開発が進むと、医療費抑制においてその重要性が増すことは容易に想像される。さらに心不全関連の候補遺伝子が明らかになれば、その候補遺伝子の改変動物の作成に加えて、蛋白を実際に精製することにより機能解析を行う。また、テーラーメイド医療の実現に向けて、心不全の遺伝子発現パターンと重症度や予後の臨床データとの組み合わせから、心不全治療の薬剤を詳細に評価可能となる。本研究がなされれば、心不全の診断および治療に関する重要な知見が得られ、わが国の循環器病克服に多大な貢献をするものと考えられる。

A. 研究目的

日本人死因の第2位を占める心血管疾患の最終終末像の大半が心不全を呈する。しかし、現在の心不全治療において内科的治療では限界があり、心臓移植に頼るほかないのが現状である。心臓移植を内科的立場より携わる一員として、移植を受けられずに死亡する移植待機患者を経験する中で、新しい心不全治療開発の必要性を痛感する。さらに高齢者増加による心不全患者の増加は必至であり、厚生行政の最重要課題である医療費抑制の観点からもその適切な治療法の開発は急務である。しかし心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であるという理由から心不全に関する研究は十分進んでいない。近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチに対する大転換期にある。そこで申請者は、遺伝子解析技術を駆使し新しい心不全治療の展開を目指す。

B. 研究方法

1. 心不全特異的遺伝子の遺伝子多型の検討

診断において有用になりうる遺伝子多型の検討を行う。心不全特異的遺伝子の報告されている遺伝子多型をサーチする。可能性の高い部位を中心に遺伝子多型の解析を行う。

（倫理面への配慮）

厚生省の指針に基づいて、十分な注意を払い本研究を行う。特に得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。また、遺伝子発現レベルを検討する研究であることから、患者に対しての十分なインフォームドコンセントを得るよう努力する。

C. 研究結果

ヒト遺伝子多型解析に関しても、倫理委員会の申請がほぼ完了したことから、3月よりインフォームドコンセントの取得のもと回収された血液サンプルをアデノシン関連遺伝子を中心に解析中である。

D. 考察

現在、インフォームドコンセントを得て回収された血液を遺伝子多型解析を開始しており、アデノシン関連遺伝子を中心に解析中である。今後、DNAチップにより心不全に関連する遺伝子が明らかになった遺伝子も解析を順次進める予定である。

E. 結論

拡張型心筋症の血液を用いて順次解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

心不全における遺伝子発現プロファイル作成およびテーラーメイド医療の確立
分担研究者 寄兼良輔 三共研究所 主任研究員

研究要旨

心血管疾患は日本人の死因第2位を占め、その最終終末像である心不全の予後は極めて悪く、その克服は医学的にも社会的にも急務となっている。高齢者増加による心不全患者増加が必至な将来、医療費抑制の観点からも、心不全の発症予防および進行予防の開発が最重要課題であることは疑う余地も無い。近年遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチにおける大転換期にある。そこで、新しい遺伝子解析技術を駆使し、テーラーメイド医療に向けての新しい心不全診断・治療の開発を目指す事を本研究の目的とし、3段階に分けた研究計画を立てている。【第一段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成（DNAチップを用いた検討）【第二段階】心不全関連遺伝子の機能解明【第三段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成およびテーラーメイド医療の確立
医療費抑制に重要なテーラーメイド医療の確立に心不全関連遺伝子プロファイル作成は極めて重要である。特に心不全の病態は不均一性が強いことから、すべての遺伝子が解析可能な遺伝子プロファイルの作成は必要不可欠である。さらに本研究の成果によるわが国発の診断薬、治療薬開発が進むと、医療費抑制においてその重要性が増すことは容易に想像される。さらに心不全関連の候補遺伝子が明らかになれば、その候補遺伝子の改変動物の作成に加えて、蛋白を実際に精製することにより機能解析を行う。また、テーラーメイド医療の実現に向けて、心不全の遺伝子発現パターンと重症度や予後の臨床データとの組み合わせから、心不全治療の薬剤を詳細に評価可能となる。本研究がなされれば、心不全の診断および治療に関する重要な知見が得られ、わが国の循環器病克服に多大な貢献をするものと考えられる。

A. 研究目的

日本人死因の第2位を占める心血管疾患の最終終末像の大半が心不全を呈する。しかし、現在の心不全治療において内科的治療では限界があり、心臓移植に頼るほかないのが現状である。心臓移植を内科的立場より携わる一員として、移植を受けられずに死亡する移植待機患者を経験する中で、新しい心不全治療開発の必要性を痛感する。さらに高齢者増加による心不全患者の増加は必至であり、厚生行政の最重要課題である医療費抑制の観点からもその適切な治療法の開発は急務である。しかし心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であるという理由から心不全に関する研究は十分進んでいない。近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチに対する大転換期にある。そこで申請者は、遺伝子解析技術を駆使し新しい心不全治療の展開を目指す。

B. 研究方法

心不全動物モデルの遺伝子発現プロファイルの集積

マウス大動脈縮窄圧負荷モデルにおける遺伝子発現プロファイルの検討を行った。マウスの横行大動脈を27ゲージ針を用いて縮窄を行い、圧負荷心不全モデルを作成した。左室心筋より mRNA を抽出し、マウス用の Affymetrix 社製の DNA チップを用いて解析を施行した。（倫理面への配慮）

厚生省の指針に基づいて、十分な注意を払い本研究を行う。特に得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行っている。

C. 研究結果

マウス横行大動脈縮窄モデルを作成し、4週間後に sacrifice を行い、心臓を取り出した。心筋から mRNA を抽出し、Affymetrix 社製の DNA チップを用いて、遺伝子発現レベルの解析を行った。開胸のみを施行したマウス2匹をコントロール群として解析を行い、心不全群として2匹の解析を行った。現在、アレイの結果について詳細な解析を進行中である。ANP および BNP の遺伝子は、高発現していた。ANP および BNP と連動して変動する遺伝子群として、約50の遺伝子変化を観察した。

D. 考察

ヒト心不全心筋における遺伝子発現プロファイルを本プロジェクトにおいて進行させている。ヒトにおいて介入試験は難しいことから、マウスにおける心不全発現プロファイルの作成を試みている。現在、圧負荷心不全モデルマウスを用いて検討を開始している。4週間の大動脈縮窄により、心不全が形成されることを、心臓超音波検査にて確認している。この不全心筋における遺伝子発現は、ヒトの遺伝子発現レベルと完全に一致しているわけではない。あくまで、ヒトの不全心筋の解析が重要であり、マウスの解析は補助的なものであることが認識された。しかしながら、介入試験はヒトにおいて不可能であることも事実であることから、今後、ノックアウトマウスを用いた DNA チップ解析などの応用を考えると、限界を認識したうえで重要なプロジェクトであると考える。

E. 結論

マウス圧負荷心不全モデルにおける不全心筋から mRNA を抽出し、マウス不全心筋における遺伝子発現レベルを検討した。現在、詳細は解析中であるが、ANP および BNP はヒトの不全心筋と同様に高値を示した。また、ANP および BNP と発現レベルが連動する遺伝子も約50遺伝子認められた。今後は、ヒト不全心筋における遺伝子発現プロファイルからより詳細な解析が望まれる。

F. 健康危険情報…なし

G. 研究発表

1. 論文発表…なし
2. 学会発表…なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得…なし
2. 実用新案登録…なし
3. その他…なし

心不全における遺伝子発現プロファイル作成およびテーラーメイド医療の確立

分担研究者 古川秀比古 三共研究所 所次長

研究要旨

心血管疾患は日本人の死因第2位を占め、その最終終末像である心不全の予後は極めて悪く、その克服は医学的にも社会的にも急務となっている。高齢者増加による心不全患者増加が必至な将来、医療費抑制の観点からも、心不全の発症予防および進行予防の開発が最重要課題であることは疑う余地も無い。近年遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチにおける大転換期にある。そこで、新しい遺伝子解析技術を駆使し、テーラーメイド医療に向けての新しい心不全診断・治療の開発を目指す事を本研究の目的とし、3段階に分けた研究計画を立てている。【第一段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成（DNAチップを用いた検討）【第二段階】心不全関連遺伝子の機能解明【第三段階】心不全診断・治療の開発およびテーラーメイド医療の確立

医療費抑制に重要なテーラーメイド医療の確立に心不全関連遺伝子プロファイル作成は極めて重要である。特に心不全の病態は不均一性が強いことから、すべての遺伝子が解析可能な遺伝子プロファイルの作成は必要不可欠である。さらに本研究の成果によるわが国の診断薬、治療薬開発が進むと、医療費抑制においてその重要性が増すことは容易に想像される。さらに心不全関連の候補遺伝子が明らかになれば、その候補遺伝子の改変動物の作成に加えて、蛋白を実際に精製することにより機能解析を行う。また、テーラーメイド医療の実現に向けて、心不全の遺伝子発現パターンと重症度や予後の臨床データとの組み合わせから、心不全治療の薬剤を詳細に評価可能となる。本研究がなされれば、心不全の診断および治療に関する重要な知見が得られ、わが国の循環器病克服に多大な貢献をするものと考えられる。

A. 研究目的

日本人死因の第2位を占める心血管疾患の最終終末像の大半が心不全を呈する。しかし、現在の心不全治療において内科的治療では限界があり、心臓移植に頼るほかないのが現状である。心臓移植を内科的立場より携わる一員として、移植を受けられずに死亡する移植待機患者を経験する中で、新しい心不全治療開発の必要性を痛感する。さらに高齢者増加による心不全患者の増加は必至であり、厚生行政の最重要課題である医療費抑制の観点からもその適切な治療法の開発は急務である。しかし心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であるという理由から心不全に関する研究は十分進んでいない。近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチに対する大転換期にある。そこで申請者は、遺伝子解析技術を駆使し新しい心不全治療の展開を目指す。

B. 研究方法

ヒト不全心筋の遺伝子発現プロファイルの集積
心不全患者において、パチスタ手術、ドール手術、もしくは左心補助装置挿入時に摘出する心筋の一部（1cm角）からmRNAを、匿名化の上、サンプル提供される。正常心筋のRNAは現時点において入手困難なため、海外において市販されているmRNAを使用する。匿名化された不全心筋から得られたmRNAおよび正常心筋から得られたmRNAを用いて、DNAチップ解析を行う。実際には、サンプル量が少ないために、T7 polymerase により増幅を行い、解析を行った。使用したチップは、Affymetrix社製のDNAチップ5枚を用いた。

(倫理面への配慮)

厚生省の指針に基づいて、十分な注意を払い本研究を行う。特に得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行っている。

C. 研究結果

パチスタ手術、ドール手術を施行された重症心不全患者より得られた不全心筋mRNAをT7にて増幅を行った。Affymetrix社製のDNAチップを用いて、未知遺伝子を含めた約6万遺伝子の解析を行った。本年度において、コントロール5症例、心不全症例10症例の解析を行った。正常心筋として市販されていたコントロール症例中、3症例においてANPおよびBNPが上昇していた。この結果は、正常心筋として市販されている中でも、心筋ダメージを受けている症例がいくつか存在することが明らかとなった。次に解析した心不全10症例を検討したところ、ANPおよびBNPの遺伝子発現レベルの変化が全遺伝子のなかで最大を示していた。また、心不全症例において変化が認められた遺伝子は、1万遺伝子中約500程度の遺伝子であった。

現在、これらの遺伝子に関して、いくつかのデータベースを駆使して、心不全に特異的に上昇している遺伝子の検索を開始している。さらに、心不全動物モデルにおいても解析を進行している。

D. 考察

ヒト心不全の不全心筋における大規模遺伝子発現レベルの解析を行った。他臓器と比較して、正常の組織をうる事が非常に困難な臓器が心筋である。この制約が非常に問題であり、今回正常心筋のサンプルを市販で購入したが、実際3症例においては心筋障害で特異的に上昇するとされるANPおよびBNPの上昇がみとめられた。これらのことから、正常心筋のサンプル数を増加させる必要があると考えられた。心不全症例10症例をサンプリングを行った結果、1万遺伝子中、約500症例の遺伝子上昇が認められた。上昇した遺伝子群の中で、ANPおよびBNPの上昇が群を抜いていた。この結果は、不全心筋における遺伝子発現プロファイルの作成が極めて有用であることを示唆している結果である。現在、クラスターリング解析を行っているが、症例数が少ないことから有意な群分けはできていない。症例が増えることにより、心不全診断におけるクラス分けが可能になると考えられる。

E. 結論

不全心筋における遺伝子発現プロファイルの作成に着手した。現在、コントロールの遺伝子発現プロファイルの作成を中心に行い、5症例中2症例が正常心筋の遺伝子発現プロファイルとして解析を終了した。不全心筋における遺伝子発現プロファイルにおいては、10症例の解析が終了した。1万遺伝子中約500遺伝子の発現レベルの変化が認められた。現在、これらの遺伝子の中で心不全と関連のある遺伝子における解析を進めている。

F. 健康危険情報…なし

G. 研究発表

1. 論文発表…なし
2. 学会発表…なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得…なし
2. 実用新案登録…なし
3. その他…なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

心不全における遺伝子発現プロファイル作成およびテーラーメイド医療の確立
分担研究者 磯村 正 葉山ハートセンター 院長

研究要旨

心血管疾患は日本人の死因第2位を占め、その最終終末像である心不全の予後は極めて悪く、その克服は医学的にも社会的にも急務となっている。高齢者増加による心不全患者増加が必至な将来、医療費抑制の観点からも、心不全の発症予防および進行予防の開発が最重要課題であることは疑う余地も無い。近年遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチにおける大転換期にある。そこで、新しい遺伝子解析技術を駆使し、テーラーメイド医療に向けての新しい心不全診断・治療の開発を目指す事を本研究の目的とし、3段階に分けた研究計画を立てている。【第一段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成（DNAチップを用いた検討）【第二段階】心不全関連遺伝子の機能解明【第三段階】心不全診断・治療の開発およびテーラーメイド医療の確立
医療費抑制に重要なテーラーメイド医療の確立に心不全関連遺伝子プロファイル作成は極めて重要である。特に心不全の病態は不均一性が強いことから、すべての遺伝子が解析可能な遺伝子プロファイルの作成は必要不可欠である。さらに本研究の成果によるわが国発の診断薬、治療薬開発が進むと、医療費抑制においてその重要性が増すことは容易に想像される。さらに心不全関連の候補遺伝子が明らかになれば、その候補遺伝子の改変動物の作成に加えて、蛋白を実際に精製することにより機能解析を行う。また、テーラーメイド医療の実現に向けて、心不全の遺伝子発現パターンと重症度や予後の臨床データとの組み合わせから、心不全治療の薬剤を詳細に評価可能となる。本研究がなされれば、心不全の診断および治療に関する重要な知見が得られ、わが国の循環器病克服に多大な貢献をするものと考えられる。

A. 研究目的

日本人死因の第2位を占める心血管疾患の最終終末像の大半が心不全を呈する。しかし、現在の心不全治療において内科的治療では限界があり、心臓移植に頼るほかないのが現状である。心臓移植を内科的立場より携わる一員として、移植を受けられずに死亡する移植待機患者を経験する中で、新しい心不全治療開発の必要性を痛感する。さらに高齢者増加による心不全患者の増加は必至であり、厚生行政の最重要課題である医療費抑制の観点からもその適切な治療法の開発は急務である。しかし心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であるという理由から心不全に関する研究は十分進んでいない。近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチに対する大転換期にある。そこで申請者は、遺伝子解析技術を駆使し新しい心不全治療の展開を目指す。

B. 研究方法

ヒト不全心筋の遺伝子発現プロファイルの集積
心不全患者において、パチスタ手術、ドール手術、もしくは左心補助装置挿入時に摘出する心筋の一部（1cm角）からmRNAを抽出する。正常心筋のRNAは現時点において入手困難なため、海外において市販されているmRNAを使用する。心不全より得られたmRNAを用いてaffymetrixのDNAチップを用いてヒト不全心筋における遺伝子発現レベルの解析を施行する。

（倫理面への配慮）

厚生省の指針に基づいて、十分な注意を払い本研究を行う。特に得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。また、遺伝子発現レベルを検討する研究であることから、患者に対しての十分なインフォームドコンセントを得るように努力する。

C. 研究結果

我々の施設において、重症心不全に対して、パチスタ手術、ドール手術による治療を行っている。拡張型心筋症、虚血性心筋症に罹患した患者に対して、本研究に対するインフォームドコンセントを十分に行い、本研究の同意を取得した。パチスタ手術、ドール手術時に摘出する心筋組織から一部を切り出し、RNA later

に浸出させ保存し、大阪大学に送付を行った。現在、10症例の心不全患者からサンプルを採取した。各症例の臨床検査データに関しても、匿名化の上、データをデータ管理施設に送付した。

D. 考察

心不全に対する治療方法は、内科的治療と外科的治療に分けられる。内科的治療には、強心作用を目的としたβ受容体刺激薬、PDEⅢ阻害薬などがあるが、長期的な予後改善効果は得られていない。長期的予後改善効果は、心筋のデマンドを抑制するようなβ受容体遮断薬、ACE阻害薬が精力的に使用されている。しかしながら、重症心不全に対しては、一部の症例にβ遮断薬が奏効するも、外科的治療に頼ることが限界である。また、パチスタ手術、ドール手術に関して、かなりのレベルで心不全改善効果が期待されるも、最終的には心臓移植に頼らざるおえないのが現状である。臨床面からも、新しい心不全に対するアプローチが必須であると考えられる。今回、重症心不全症例の心筋における遺伝子発現レベルを検索することにより、心不全関連遺伝子の発見を目指す。現在、10症例における遺伝子発現レベルを解析しているが、ANPおよびBNPが著明に高値を示しており、ANPおよびBNP臨床的意義が改めて認識される結果となった。現在、ANPおよびBNPと連動して動く因子に関しての探索を行っている。

E. 結論

本研究により、不全心筋における遺伝子発現プロファイルの作成に着手した。パチスタ手術およびドール手術を施行した10症例の患者より得られた心筋からmRNAを抽出した。抽出したmRNAを用いてDNAチップ解析を行い、現在解析が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表…なし
2. 学会発表…なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得…なし
2. 実用新案登録…なし
3. その他…なし

不全心筋の遺伝子解析のための摘出心筋および血液使用のお願い

拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症などの心不全の病態につき多くの研究がなされてきましたが、未だ心不全発症の原因については不明といわざるを得ません。

1996年12月以降、私たちは種々の拡張型心筋症に対し、心筋を切除し左室を新しく形成する手術を200例以上において行い、症状が改善する例を多く経験してきました。また、同時に、近年私たちは心不全に陥った心臓に発現している遺伝子を、大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学、千葉大学大学院医学研究院循環病態医学科等の他施設との共同研究によりその原因を明らかにしようと考えています。心不全の原因が明らかになれば、心不全の新しい治療法の開発にも結びつくと考えられるからです。

そこで私たちはみなさまのご協力をいただき、手術時に切除された心筋の一部を用いて、遺伝子発現を検討したいと考えています。当然のことながら、得られたデータに関する秘密は厳重に守られますし、ご協力いただけなかったとしてもそのために不利益を得ることは一切ありません。お渡ししました「不全心の遺伝子解析のための摘出心筋および血液使用のお願い」の冊子にご説明しましたように、私たちの研究の趣旨をご理解いただき、ご協力いただける方は、別紙の同意書にご署名をお願いいたします。

葉山ハートセンター

名誉院長 須磨久善

院長 磯村 正

不全心の遺伝子解析のための 摘出心筋および血液使用のお願い

心血管疾患における病態解明、治療・予防法開発を目的とした
遺伝子解析のための心血管組織・血液ご提供のお願い

研究参加施設

国立循環器病センター 心臓血管外科 部長	北風政史
葉山ハートセンター 院長	磯村 正
関西労災病院 循環器科 部長	南都伸介
大阪府立病院 循環器科 部長	伯耆徳武
三共株式会社 バイオメディカル研究所 所長	中村紀雄
ヒュービットジェノミクス株式会社 研究所長	村松正明
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授	堀 正二

遺伝子とは

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」をさし、「体質」の中には、体形や性格、病気に罹りやすいことなども含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境にも影響されますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」が付く「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。遺伝子の本体はDNAという物質で、G, A, T, C という4種類の塩基から構成されており、人の場合、約4万個の遺伝子が働いていると考えられています。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

遺伝子と病気

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体や生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、癌や動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っただけで生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組み合わせが重要であるのは先に述べたとおりです。

遺伝子解析研究への協力について

現在日本人の非常に多くの方が、心血管疾患に罹患しています。心血管疾患にかかると、運動時の息苦しさや体のむくみなどが現れる心不全という病態を引き起こします。現在心不全においては、いろいろな内科的治療が行われていますが、内科的に治療が奏効しない場合には、心筋を一部切除する方法や補助人工心臓を使用する外科的治療方法が選択されます。心不全を引き起こす疾患として、心筋症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患などが知られています。これらの疾患の病態解明がなされれば、心不全発症の予防に役立つことが期待されます。施行する研究は、心血管特異的遺伝子発現の検討を目的に行います。この研究は人間の組織がどうしても必要であり、治療により切除した皆様の心筋の一部もしくは血液をこの研究のために使用させていただきたく存じます。肥大型心筋症および拡張型心筋症の原因遺伝子の解明がなされれば、新しい治療法の開発につながることを期待されます。超高齢社会の到来を前にして、医療費の増加抑制と生活の質の改善は社会全体の大きな問題であり、病気を予知し、最小かつ最善の治療を行うためには、基礎的な研究は不可欠なものであります。私も、今後も心血管疾患の撲滅を目標に全力を尽くす所存であります。みなさまのご理解とご協力をお願い申し上げます。

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

(2) 研究計画

研究題目：

心血管疾患における病態解明、治療・予防法開発を目的とした遺伝子解析

研究機関名および研究責任者氏名：

国立循環器病センター 心臓血管外科 部長	北風政史
葉山ハートセンター 院長	磯村 正
関西労災病院 循環器科 部長	南都伸介
大阪府立病院 循環器科 部長	伯耆徳武
三共株式会社 バイオメディカル研究所 所長	中村紀雄
ヒュービットジェノミクス株式会社 研究所長	村松正明
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授	堀 正二

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

研究方法：

約 20ml の血液を採血させて頂きます。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。遺伝子の多型を解析するために遺伝情報を担う DNA という物質を抽出します。現在予定している遺伝子多型の解析は、増殖因子、アデノシン、NO、カルシウムシグナルに関与していると考えられる心不全関連遺伝子を含めた広範囲な遺伝子解析を予定しています。治療を目的としてバチスタ手術、ドール手術もしくは心補助装置挿入をされる場合に、摘出する心筋組織（約 1cm 角）を使用させていただくことがあります。治療により摘出する心筋の一部を使用させていただくため、研究に伴う新たな負担はございません。得られました心筋組織より mRNA を抽出し、遺伝子発現レベルの解析を行います。解析は、大阪大学病態情報内科学、三共株式会社、ヒュービットジェノミクス株式会社と共同で施行致します。民間企業に対しては、匿名化してお渡し致しますので、どなたのデータであるかは大阪大学病態情報内科学の遺伝子管理センターにおいてしか把握できないようなシステムになっております。

研究計画等の開示：

ご希望があれば、この研究の研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

(3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

本遺伝子解析研究の結果があなたに有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。まれに、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、あなたあるいはあなたの家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、診療を担当する医師からあなたあるいはあなたの家族や血縁者に、その結果の説明につき照会されることがあります。研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。本研究では、遺伝子の研究結果があなたに提供していただいた試料によるものであることが特定されないように種々の歯止めを設けています。万一試料提供者に不利益をこうむることがあった場合は、最大限の対応を致します。

(4) 個人情報の保護

遺伝子の解析結果は他の人に漏れないように、取扱いを慎重に行います。あなたの血液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、大阪大学医学部病態情報内科学において厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には、我々の教室においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

(5) 遺伝子解析結果の開示

本研究は、多くの方々の協力を得て、心血管疾患にかかっている集団とそうでない集団の間に、遺伝子の違いがあるかどうかを比べるものです。この結果、なんらかの違いが見いだされたとしても、その違いと病気との関係などを明らかにするには、まだまだ多くの研究が必要となります。したがって、あなた個人の病気の治療などに有益な結果が出る可能性は低く、あなたを含め、だれにも解析結果を開示することはありません。ただし、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、診療を担当する医師からあなたや、あなたが指定した第2親等以内（両親や子供、兄弟、祖父母、孫）の近親者に、その結果の説明を受けるか否か問い合わせることがあります。研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、定期的に、また、あなたの求めに応じ、分かりやすい形で、公表あるいは説明がされます。

(6) 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上等で公に発表されることがあります。

(7) 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとは言えません。

(8) 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきますと思います。この場合も、(4)で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

(9) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、種々の助成金から出され、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。しかし、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となることがあります。この一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

(10) 遺伝カウンセリングの体制

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリングを行っています。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。主治医、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

平成 年 月 日

研究実施機関名および責任者： 葉山ハートセンター 院長 磯村 正

お問い合わせ先：

葉山ハートセンター 電話番号：0468-75-1717

担当医： _____

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

心不全における遺伝子発現プロファイル作成およびテーラーメイド医療の確立

分担研究者 南都伸介 関西労災病院 循環器科部長

研究要旨

心血管疾患は日本人の死因第2位を占め、その最終終末像である心不全の予後は極めて悪く、その克服は医学的にも社会的にも急務となっている。高齢者増加による心不全患者増加が必至な将来、医療費抑制の観点からも、心不全の発症予防および進行予防の開発が最重要課題であることは疑う余地も無い。近年遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチにおける大転換期にある。そこで、新しい遺伝子解析技術を駆使し、テーラーメイド医療に向けての新しい心不全診断・治療の開発を目指す事を本研究の目的とし、3段階に分けた研究計画を立てている。【第一段階】心不全関連遺伝子プロファイルの作成（DNAチップを用いた検討）【第二段階】心不全関連遺伝子の機能解明【第三段階】心不全診断・治療の開発およびテーラーメイド医療の確立

医療費抑制に重要なテーラーメイド医療の確立に心不全関連遺伝子プロファイル作成は極めて重要である。特に心不全の病態は不均一性が強いことから、すべての遺伝子が解析可能な遺伝子プロファイルの作成は必要不可欠である。さらに本研究の成果によるわが国発の診断薬、治療薬開発が進むと、医療費抑制においてその重要性が増すことは容易に想像される。さらに心不全関連の候補遺伝子が明らかになれば、その候補遺伝子の改変動物の作成に加えて、蛋白を実際に精製することにより機能解析を行う。また、テーラーメイド医療の実現に向けて、心不全の遺伝子発現パターンと重症度や予後の臨床データとの組み合わせから、心不全治療の薬剤を詳細に評価可能となる。本研究がなされれば、心不全の診断および治療に関する重要な知見が得られ、わが国の循環器病克服に多大な貢献をするものと考えられる。

A. 研究目的

日本人死因の第2位を占める心血管疾患の最終終末像の大半が心不全を呈する。しかし、現在の心不全治療において内科的治療では限界があり、心臓移植に頼るほかないのが現状である。心臓移植を内科的立場より携わる一員として、移植を受けられずに死亡する移植待機患者を経験する中で、新しい心不全治療開発の必要性を痛感する。さらに高齢者増加による心不全患者の増加は必至であり、厚生行政の最重要課題である医療費抑制の観点からもその適切な治療法の開発は急務である。しかし心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であるという理由から心不全に関する研究は十分進んでいない。近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、病態解明へのアプローチに対する大転換期にある。そこで申請者は、遺伝子解析技術を駆使し新しい心不全治療の展開を目指す。

B. 研究方法

1. ヒト不全心筋の遺伝子発現プロファイルの集積

心不全患者において、バイオプシーにおける心筋の一部から mRNA を抽出する。正常心筋の RNA は現時点において入手困難なため、海外において市販されている mRNA を使用する。心不全より得られた mRNA を用いて affymetrix の DNA チップを用いてヒト不全心筋における遺伝子発現レベルの解析を施行する。

（倫理面への配慮）

厚生省の指針に基づいて、十分な注意を払い本研究を行う。特に得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。また、遺伝子発現レベルを検討する研究であることから、患者に対しての十分なインフォームドコンセントを得るよう努力する。

C. 研究結果

現在、バイオプシーにおける遺伝子発現レベル解析を目的に倫理委員会申請準備中である。

D. 考察

倫理委員会による承認が得られ次第、研究を遂行する予定である。

E. 結論

倫理委員会申請準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
朝倉正紀 北風政史 他	Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF: Metalloproteinase inhibitors as a new therapy.	Nature Medicine	8(1)	35-40	2002年
朝倉正紀 北風政史 他	Adenosine-induced cardiac gene expression of ischemic murine hearts revealed by cDNA array hybridization.	Circulation Journal	66(1)	93-96	2002年
高島成二 北風政史 他	Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis	Proceedings of the National Academy of Science	99(6)	3657-3662	2002年
南野哲男 北風政史 他	Cellular mechanisms for the treatment of chronic heart failure: the nitric oxide and adenosine-dependent pathways	Expert Opinion Emerging Drugs	7(1)	99-110	2002年
廖禹林 北風政史 他	Echocardiographic assessment of LV hypertrophy and function in aortic-banded mice: necropsy validation	American journal of physiology. Heart and circulatory physiology	282	H1703-H1708	2002年

20010426

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。