

- (3) これらの結果、テーラーメイド医療の実現に大きく近づき、高い効率での予防・診断・治療が実現し、後遺症防止、予後改善、高いQOL維持などに大きく貢献できる。
- (4) これらの成果の基になった知的所有権が相当数増加し、科学技術創造立国、産業・経済活性化にも大きく貢献する。
- 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究の成果
  - (1) 循環器疾患のゲノム、生活習慣から循環器系機能までの幅広い本態解明研究成果を生かして、個人毎に日常的に実行しやすく、効率が高い循環器疾患のテーラーメイド的予防法が開発される。
  - (2) 家庭・学校・社会教育を通じて、それらの予防法や生活習慣要因排除が進み循環器疾患の患者数や死亡率が有意に低下し、健康日本21の実現が早まる。
  - (3) 循環器疾患の危険因子となる高脂血症、糖尿病、肥満のような疾患（サイレントキラー）は、普及した定期検診などで早期発見され、早期予防が進み、少ない費用で重篤な循環器疾患を効果的に予防でき、健康長寿が実現する。
- 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究の成果
  - (1) 循環器疾患の要因となる素因・修飾遺伝子多型や病態発症関連蛋白質に基づく革新的なバイオインフォマティクスの診断法が開発が進み、医療に迅速に導入され、幼児、若年時からのテーラーメイド診断が普及する。
  - (2) 非侵襲的な革新的機能画像診断法が開発され、患者毎に細胞、組織、臓器、個体レベルでの病態像の全貌が明らかになり、患者毎の自動診断が可能となり、テーラーメイド医療に大きく貢献する。
- 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究の成果
  - (1) ゲノム創薬等が大幅に進み、循環器疾患の発症機序を効率的に遮断し、個人毎に最適かつ根治的なテーラーメイド医療が進む。
  - (2) 本態や発症機序が明確でない循環器疾患においても、医工学融合により疾病毎患者毎に最適と考えられる新規の治療法が開発される。
  - (3) ナノメディシン研究や医工学融合、産学官連携により、致命的循環器疾患の救急治療法や難治性循環器疾患の革新的治療法が開発され、死亡率が有意に低下し、少ない後遺症かつ高いQOLで健康長寿に寄与する。
- 循環器疾患の実態把握のための疫学研究・臨床研究の成果
  - (1) 循環器疾患の実態把握のために必要な発症登録が行われるようになる。
  - (2) 疫学研究、臨床研究の全ての段階で国際的にも公認される計画、実施、解析、報告体制が整い、欧米のレベルに相当近づいた形で循環器疾患の実態把握が飛躍的に進む。
- 循環器疾患の情報・診療技術の積極的発信・普及の成果
  - (1) 循環器疾患の実態把握内容が充実し、データベース化が進み、循環器病克服の目的で有効利用が可能となり、専門医、医療関係者、国民のそれぞれに信頼性の高い最新の循環器病に関する医療情報が提供される。
  - (2) 循環器疾患患者の順調な回復を目指しての支援看護技術や、家族による患者支援技術が利用可能となる。

さらに、これら全ての重点研究の推進に関して、

- 重点研究を強力に推進するための体制基盤整備と拡充の成果
  - 上記重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるための研究体制、基盤整備、

最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材育成、国際協力、拠点強化、それぞれの評価体制などの整備が整う。

#### IV. 研究戦略の詳細

上記Ⅱ. 重点研究分野と体制基盤整備の詳細を述べると以下ようになる。

##### I. 学横断・先端的手法を用いての循環器疾患の本態解明研究の飛躍的推進

多種多様な循環器疾患の発症機序を多層的多面的に解明することは、疾患の予防、診断、治療、後遺症軽減、予後改善、QOL改善、引いては健康長寿に大きく貢献することが期待されている。その解明研究の切り口として、疾患特性、生物学的基盤、発症の要因、及び発症の機序の観点がある。これらの観点は以下の図のようである。

##### (1) 疾患特性の観点

###### 1. 遺伝子発現異常

心血管系の初期発生において、循環器系に直接間接に関わる遺伝子群の時間的空間的な発現制御は循環器系形成に極めて重要な分子機構であり、その異常は心血管系構造異常として先天奇形に繋がる。また、生後の様々な循環器疾患の発症や病態進展の要因についても、時間（年齢）的、空間（臓器、組織、細胞）的に様々に制御された遺伝子発現が鍵を握っていると考えられる。従って、単にこれまでミレニアム・ゲノム研究で行われて来たような血液試料から得られたDNAの解析によるゲノム異常やゲノム多型情報だけをもって循環器疾患の予防・診断・治療の根拠とすることは十分ではない。そのために、年齢あるいは部位特異的な発現を示す遺伝子について、疾患発症に関係する遺伝子候補として網羅的に選別し、それを基に循環器疾患に関係する遺伝子を探索することが、ポストゲノム時代の今日に求められる重要な研究である。また、遺伝子発現を制御する機構としてメチル化、アセチル化などのゲノム修飾は重要であり、これらの遺伝子発現調節に関係する分子機構の解明も循環器疾患の特性を明らかにする上で重要な研究である。

###### 2. 生理活性物質異常

循環器疾患は生体内での細胞、組織間情報伝達の異常により発症することが多く、各種生理活性物質が生体情報の伝達に深く関与している。中でもアンジオテンシンやナトリウム利尿ペプチドなどのペプチド性因子、プロスタグランジンやトロンボキサンなどの生理活性脂質は、最も重要な生理活性物質である。従来、これらの生理活性物質と循環器系制御や循環器疾患発症との関連が研究されてきたが、生体全体の循環調節だけではなく、局所での細胞増殖、分化、モデリングや線維化などを制御していることも示されつつある。これら生理活性物質の局所因子としての機能、産生制御機構、情報受容・伝達機構を明らかにすることにより、活性物質の産生阻害剤、情報受容や伝達の阻害剤の開発が可能となり、動脈硬化症や心筋梗塞、高血圧症などに対する、より効果的かつ総合的な治療法を創出できる。また、これらの生理活性物質は炎症関連疾患、代謝疾患などでも共通して関与することが多く、その研究の発展は循環器疾患における組織や細胞の機能正常化を可能とするだけでなく、その疾患前駆状態を含めた効率的な予防法の開発や、発症後の再発率や合併症発症率の減少を可能とすることに繋がると期待される。

### 3. 心筋細胞の機能障害

心筋は分化後まもなく分裂を停止し、その後の増殖はすることは殆ど見られない。したがって機能異常に陥った心筋細胞はそのままで機能回復することはなく、残存心筋細胞による機能的代償がなければ、最終的には不可逆的状态としての心不全となり、生命を脅かす。従って、心筋細胞の機能障害に基づく循環器疾患では、心筋障害の進行を止めることが治療の目標となる。このことより、心筋障害の進行に関わる情報伝達カスケードや対応する遺伝子の機能解明が新治療法開発の標的解明としてが期待され、今後とも、心筋細胞の機能障害機構の解明を循環器疾患克服に向けて推進すべきである。また、心筋障害に影響する細胞の機能保持機構や代償機構の解明も重要であるので、これらについても研究を推進して、残存心筋機能の保持を目指した治療法を進める必要がある。

### 4. 血管平滑筋細胞の機能障害

血管平滑筋は血管を構成する主要な細胞成分として、血管内外から種々の信号を受けて収縮・弛緩し、血管の張力を直接調節している。従って、血管平滑筋の収縮性の病的変化は、老化に伴う細胞外マトリックスの変化や血管壁石灰化による弾性の変化などと相まって、血流・血管抵抗調節の異常を導き、高血圧や臓器虚血による障害を引き起こす。高血圧をはじめとする病態における血管平滑筋の収縮性亢進は平滑筋細胞の収縮装置の細胞内カルシウムに対する感受性の亢進が大きな役割を果たしている。これまでの研究により、低分子量G蛋白質 Rho を介した細胞内情報伝達のカスケードがこの調節に重要であること、そしてこの情報伝達系の抑制が、高血圧をはじめとする各種病態を実際に是正しうることが動物モデルにおいて明らかとなり、大きな進展を見た。このような知見を基に、新たな治療法を開発し、臨床応用して行くのが一つの課題であるが、一方で、どのような要因が引金となって細胞内情報伝達系の過剰な反応を引き起こしているのかという、血管平滑筋細胞の機能障害の本質的な部分については、今後のさらに詳細な解析が必要であり、血管収縮性の生理的調節とその異常による病態を把握するために必須である。

### 5. 内皮細胞の機能障害

血管内皮細胞は一層の細胞として血管内膜を構成し、血液・血球と血管壁・臓器の境界となり、血流の持つ様々な情報を血管壁や臓器に伝え、逆に臓器や血管壁の情報を血流に伝える重要なインターフェイスである。血管内皮細胞により、血管トーンス、抗血栓性、血管透過性、白血球浸潤、さらに、平滑筋細胞の機能が調節を受ける。近年の血管内皮依存性弛緩因子の一酸化窒素が多様な生体機能に影響を与えているという発見は、血管内皮細胞の重要性を示す一大トピックスとなった。また、近年、白血球接着分子やケモカインの同定など、分子レベルでの理解も大きく進んだ。さらに、血管内皮依存性過分極因子と呼ばれる弛緩性因子が一酸化窒素と同等の役割を果たしているのではないかと考えられ、こうした点に関する研究も進んでいる。さらにこれらの因子と、血管内皮依存性の収縮因子であるトロンボキサン A<sub>2</sub> やエンドセリン-1 が血管の部位や、状況により使い分けられるメカニズムの解明を進めることは、血管の部位による違いのメカニズムなどの根源的な問題を明らかにする点で重要な課題である。

## 6. 血管系異常

血管はあらゆる臓器を灌流し、栄養と液性情報を送り、老廃物と液性情報に対する応答を受け取っている。血管無しではどの臓器も生存は出来ず、血管の正常な機能があらゆる臓器の機能維持にとって必要であり、重要な役割を果たしている。循環器系でも、心臓のポンプ機能には冠血管による灌流が必須であり、大血管も栄養血管による灌流が必須である。一旦、何らかの血管系の異常が起きると、それで引き起こされる臓器や組織の局所的機能不全が広範な全身の機能不全を引き起こしうる。特に、糖尿病においては、血管による灌流不全が関連すると考えられる四肢の壊疽や末梢神経障害が大きな問題であり、根源的に存在する糖尿病における血管機能異常がこうした病態の基礎にあると考えられる。近年、このような異常に対しての血管内皮前駆細胞による再生療法など、臨床的な対処法は発達しつつあるが、病態生理そのものに対する理解が不十分であるために、抜本的な対策を打つことができないのも現状である。従って、“血管がすべての臓器を支配している”との観点に立って、今一度、血管系の異常について、基礎的な研究からきちんと行っていく必要がある。

## 7. 病的血管での血栓

心筋梗塞や脳梗塞などにみられる動脈閉塞性の血栓は、動脈硬化病変が進展した動脈狭窄部位に生じる。血栓は血小板の動脈壁への粘着に始まり、動脈硬化プラークが破裂し血管内皮下層が露出すると、露出面に存在するコラゲンに血漿蛋白質フィブリン生成因子（VWF）が結合し、これを標的に血小板が粘着する。この反応には、血小板膜糖蛋白など多くの因子が複雑に関わる。さらに、プラークの破裂に伴い組織因子が露出され、凝固第Ⅶ因子が結合することにより、凝固反応が進み、大量のフィブリンが形成され、血栓形成反応が一挙に進展する。形成された血栓塊はクロスリンク反応などにより、より強固なものとなり、線溶反応では溶解しえない塊が生じて、血流を防ぎ、虚血栓疾患を惹起する。こうした血栓形成機序においては、いずれかのステップを阻止すれば血栓形成が抑制されることから、病的血管での血栓形成機序を解明してその機序を応用することは、その成果の波及効果が大きく、創薬へもつながることから、循環器疾患克服に向けて極めて重要な研究であると考えられる。

## 8. 自律神経調節異常

循環器系機能は健常時も疾病中も常時自律神経調節下にある。心不全、心筋梗塞、高血圧等では交感神経活動が亢進し、起立性低血圧、神経性失神等では交感神経活動が減弱している。これらの調節異常は疾病を悪化させることもある。しかし、その調節異常の起きる機序、部位（求心、中枢、遠心路）の詳細については不明の点が少なくない。自律神経機能を調べる方法は、現在ですら、血中カテコラミン測定・筋交感神経活動、心拍変動解析など間接的な手法で推定するに留まっており、今後の疾患別の病態特性を解析するためには、自律神経機能を臓器別に探索する解析方法の確立が必須である。現在、PET、SPECT等の機能画像法を用いた自律神経分布の解析が注目され、研究が進められている。将来的には、神経終末カテコラミン放出・再吸収・代謝が同定出来る解析手法の開発やアドレナジック受容体の心臓画像解析が病態の解明に対して必須であり、こうした研究手法開発を行って自律神経異常と循環器疾患特性の関連を明らかにすることが必要である。

## 9. 代謝異常

糖尿病、脂質代謝異常、肥満など、あるいはその基本的な病態である高 LDL コレステロール血症、低 HDL 血症、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積は、虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの重要な危険因子である。これらの病態は動脈硬化症におけるプラークの破綻と血栓形成により、急性冠症候群、アテローム血栓性脳梗塞の発症につながり、循環器疾患と複雑に絡みあっている。従って、これら一連の代謝異常や疾患は近年メタボリックシンドロームとして総称され、その本態の複雑な分子機構の多層的多面的な解明は非常に重要である。また、メタボリックシンドロームの動脈硬化症疾患のハイリスク群において、多因子の管理がその予防に有効であることが明らかにされつつある。従って、循環器疾患の1次予防、2次予防を有効に行うためには個々の代謝と心血管の関連に関する臨床研究、疫学研究を進めるとともに、これらの代謝の重積するメタボリックシンドロームの臨床研究、疫学研究を行って代謝異常に対して早期介入、多因子管理を行うことは極めて重要である。

## 10. 生活習慣要因

「健康日本21」にも書かれているように、種々の生活習慣が循環器疾患の発症に関係する。しかしながら、その影響は各生活習慣により、また循環器疾患の種類により異なる。循環器疾患の特性が日本在住と米国在住の日本人で異なることが知られているが、食事などの生活習慣の違いによると考えられる。また、喫煙は動脈硬化を促進して虚血性心疾患のリスクを高める。飲酒はその逆に作用するが、一方では出血性脳卒中の危険因子となる。食塩の過剰摂取やカリウムの摂取不足は、血圧およびそれ以外の機序により循環器疾患とくに脳卒中のリスクを高める。運動不足や肥満は、糖脂質代謝や血圧などを介して動脈硬化性の循環器疾患の危険因子となる。魚食者と野菜食者、肉食者との間に差があることも示されている。しかし、これらの生活習慣に起因する循環器疾患の特性に関しての解明はまだ不十分であり、それらと遺伝子などとの相互作用については不明の点が多い。すなわち、生活習慣の各々および全体についての詳細な検討は、わが国における循環器疾患の特性の解明とその予防にとって極めて意義深い。

### (2) 発症の生物学的基盤の観点

#### 1. 心筋細胞の分化、成長、老化

心筋細胞は骨格筋や平滑筋細胞と異なり、分化後に分裂を停止し、その後増殖することは一生ない。従って収縮不全に陥った心筋組織を蘇らせるには心筋細胞の再生が理想であるが、心臓発生中の分化能を保ちながら増殖している心筋細胞を、その増殖能を保ったまま体外に取り出し、培養することは現在でも出来ていない。現在、心筋再生医療と称して試みられている手法は、様々の未分化幹細胞や筋芽細胞などを用いて試みられているに過ぎない。このように、心筋細胞の分化や成長に関する研究は未知の部分はまだ多い。さらに、心筋細胞の老化や細胞相互作用についても、多くはまだ未知である。従って、有病率、死亡率の高い心疾患の予防や治療に新しい治療法の開発には、良い心筋分化誘導系の開発研究と、そこから引き出されるであろうモデルを検証するための動物個体を用いた研究の推進が必要である。

#### 2. 血管平滑筋細胞の発生、分化、増殖、再生

心筋細胞と異なって血管平滑筋細胞は他の細胞と同様に生涯分裂増殖能を持ち、血

管新生や血管弾性維持に貢献している。血管内膜が傷害されると、内膜平滑筋は過剰な反応性増殖をし、血管狭窄を助長し、重篤な心疾患や脳血管疾患などに繋がる。しかしながら、こうした病態発症の機序は未知の部分が少なくなく、今後の研究の推進が必要である。また、老化に伴って平滑筋の性質は変化し、コラーゲンや弾性線維などの細胞外マトリックスの変化や血管壁石灰化を生じ、高血圧や動脈瘤などの疾患病態に繋がる。これには、平滑筋細胞の脱分化・再分化などが関わり、白血球との相互作用の関与も重要である。最近、骨髄由来細胞における血管内皮前駆細胞や血管平滑筋前駆細胞の存在が注目され、これらを用いた血管新生療法としての応用が始まったが、これらの細胞が、一方で、これらの細胞が動脈硬化のような病態で病巣の一部を形成している可能性も示唆されている。こうした病態や細胞変化の過程の理解のため、前駆細胞の局所への遊走、血管壁への接着・浸潤、血管壁内での分化などのメカニズムを解明することが重要であり、こうした研究は病態の制御やより効果的な治療のために必須である。

### 3. 組織、臓器などの形態と機能

個体発生中に循環器系は中胚葉に由来し、心臓中胚葉は腹部中央に向かって移動し、筒状からループ状になり、その中に隔壁が形成され、4つの心室心房からなる心臓が形成されるという見事な形態形成が起きる。その過程で異常が起きると様々な先天性心疾患が起きる。こうした過程において、心臓を含む諸組織臓器の形態形成や個体発生に重要な役割を果たす遺伝子の存在とその役割が次第に明らかになりつつある。さらに、遺伝子改変技術の発達により、マウスを用いて遺伝子の機能喪失・獲得実験を行うことが容易となり、各遺伝子の働きについてより詳細な解明が進んできた。しかしながら、心血管系の発生・分化機構について、さらに詳細な理解を進め、循環器疾患克服に向けて有用な基盤研究を推進していくためには、細胞・分子レベルでの研究と個体における心血管機能との関係についての多層的多面的な解明をさらに推進する必要がある。

### 4. アポトーシス、細胞機能障害

生体の個体発生、形態形成、恒常性維持、老化などにおいて、アポトーシスと呼ばれる細胞死制御プログラムが存在する。アポトーシスは生体にとって不要あるいは有害になった細胞を除去する機構であるが、病的状態ではアポトーシスが細胞・組織の機能障害を引き起こす。循環器系では、アポトーシスは個体発生過程における形態形成に際して重要な生体制御機構であり、さらに、血管新生に際して循環器系の再構築機構に重要な役割を果たしている。従って、アポトーシスの制御機構の解明は、先天性、後天性の心血管系構造異常の成因の理解に必要な重要事項である。また、虚血等による細胞障害の際にも、アポトーシスは機能障害を来す過程に重要な役割を果たしていると考えられる。このことから、アポトーシスによる細胞障害機構についての解明は、循環器系における病的状態の発症機構の解明と障害防止にもつながる新しい治療標的の発見につながることを期待され、こうした研究は非常に重要である。

### 5. 細胞の接着、収縮、運動能

心筋細胞、血管を構成する血管内皮細胞・血管平滑筋細胞が、組織、臓器内で生理的な機能を発揮、維持するためには、細胞間接着と細胞基質間接着が必須である。この2つの接着機構は、虚血性心疾患での心筋細胞の壊死からの再構成や、側副血行路

における血管新生の制御機構において、細胞間の基本事項であると考えられる。細胞運動は血管新生に不可欠な細胞反応であり、これを秩序よく促進することにより健全な血管新生が期待できる。さらに、平滑筋細胞・心筋細胞は血管抵抗・心収縮の調節を介して血圧の制御に必須な収縮機能を司る。これらの細胞機能は、細胞接着系との接合が基礎となっている。循環調節系での接着・運動能・収縮という視点から、新生血管や再構成心筋細胞を理解する研究を展開することは重要であり、これらの研究により新たな治療的戦略を確立することが可能となる。

#### 6. イオンチャンネル・トランスポータ

循環器系組織、特に心臓の機能が正常に発揮されるためには、細胞内イオン代謝が極めて重要であり、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{H}^+$ などのイオン代謝異常が虚血性心疾患、不整脈、心肥大、心筋症などの心疾患と密接に関連する。従って、イオン代謝を担うチャンネル・トランスポーターの多くは心疾患の治療標的になり得るが、これらの蛋白質の構造、機能、疾患関連の研究は立ち遅れている。心疾患においては、遺伝子の塩基配列、遺伝子発現、細胞内トラフィック、調節因子など、これらイオン関連蛋白質に関わるあらゆる局面の異常が観察される。従って、イオン代謝の破綻をもたらすこれらの蛋白質を様々な側面から詳細に研究することは重要である。これらの研究成果により、心機能に中心的役割を果たすイオン関連蛋白質の詳細が明らかになり、心疾患の予防、診断、治療の分子的戦略が得られることが期待される。

#### 7. 細胞内シグナル伝達

心筋細胞の成長は生理的肥大により行われるが、各種心筋症・高血圧性心疾患・先天性心疾患などの病態では、過剰に負荷がかかるため生理的肥大の範囲を超えて病的肥大を生じる。病的肥大は心不全の前段階として捉えられており、さらに虚血性心疾患・不整脈・突然死などを多発させる危険因子でもあることから、心肥大を予防・抑制することは、心不全発症を減少させることに繋がる。肥大細胞では、遺伝子発現・形態・機能に変化が現れるが、その分子メカニズムについては未だ全貌解明に至っていない。そこで、適応としての肥大発症と適応破綻としての心不全への移行過程を個別に捉え、遺伝子解析、プロテオーム、発生工学的手法などを駆使して、これらに固有の細胞内シグナリングを解明する研究を推進させる必要がある。高血圧や動脈硬化などにおける血管平滑筋細胞の適応と破綻においても同様である。これらの研究成果により、効果的な治療標的分子を発見し、将来の循環器疾患治療の新たな戦略が得られることが期待される。

#### 8. 心筋細胞変性に関わる蛋白質因子

心筋症は、進行すると、心臓移植や人工心臓装着無しでは、致命的な終局を迎えざるを得ない原因不明の筋変性疾患であるが、遺伝子解析技術の進歩により、遺伝性肥大型心筋症は収縮系蛋白質遺伝子変異によるものが多いこと、遺伝性拡張型心筋症は細胞骨格系蛋白質の変異によるものが多いことが明らかとなってきた。しかしいずれの場合も、発症機構の詳細については不明の点が少なくない。筋変性をともなう拡張型心筋症の原因蛋白質として同定されたものは、収縮張力を発生・伝播するための構造すなわちZ帯、コスタメア、介在板などに存在し、ジストロフィン複合体をはじめとする膜細胞骨格系蛋白質に多い特徴がある。そのほか、この病態の発症に関わる重要な因子として $\text{Ca}^{2+}$ 濃度調節異常があげられるが、細胞骨格系蛋白質の異常がなぜ筋

変性を誘発するののかという分子機構の全貌は明らかでない。従って、遺伝子解析、プロテオーム解析、蛋白質構造・機能解析などの多方面からのアプローチによって、細胞骨格系蛋白質異常と筋変性発症をつなぐミッシングリンクを明らかにすることが必要である。これら現在未知の病態を明らかにすること、すなわち、筋変性の分子機構が明らかになれば、それに関わる蛋白質因子を標的とする心筋症治療への応用が期待できる。

#### 9. 刺激伝導系の構成細胞の分化・増殖・老化

心臓に特有の刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖については未知の部分が多い。刺激伝導系異常は様々な不整脈や伝導障害を引き起こす。動物実験では、血管からのエンドセリンの刺激を受け、心室筋からプルキンエ細胞が分化するという報告があるが、刺激伝導系細胞が心室筋と異なった起源を持つという報告もある。現時点では、刺激伝導系細胞がどのような起源を持ち、どのような分化過程を経て特異化した表現型を持つようになるのかは未知の部分が多い。従って、その機構の詳細を明らかにしていくことは、刺激伝導系の異常に基づく循環器疾患の病態の理解や新治療法開発にむけて重要な研究分野であり、今後の推進が不可欠である。

#### 10. 構造生物学による蛋白質立体構造及び分子相互作用の解明

ポストゲノム研究として構造ゲノム科学が始まった。わが国でも文部科学省が推進する蛋白 3000 プロジェクトを中核として、非常な勢いで網羅的な蛋白質の立体構造解析が進められている。また、ゲノムの医療的応用を目指しての国家的なミレニアム・ゲノム・プロジェクトも進捗し、疾患遺伝子多型と疾患との相関関係に関する成果研究もかなり蓄積されてきた。こうした2つの研究を融合し、放射光 X 線回折法、あるいは核磁気共鳴法による蛋白質の構造生物学的研究アプローチに基づく分子生理学的手法によって、疾患遺伝子が作る蛋白質の構造と機能および遺伝子多型による蛋白質の高次構造の差異の解析を進めていくことは、新しい医薬品の開発、将来のテーラーメイド医療の実現につながることを期待され、重要な研究領域と考えられる。

#### 11. 虚血下の神経細胞死と再生

脳血管疾患において、虚血性神経細胞死は一度起きれば、短時間内に回復不能となることから、その防止は非常に重要である。この神経細胞死の過程は複雑であり、動物実験では、その一部を抑制することにより神経細胞死を阻止出来るところまでは可能であるが、現在、それを利用した脳梗塞治療への応用は未だ成功していない。脳梗塞治療を進展させるために、神経細胞死の過程における神経細胞、グリア細胞、血管壁細胞の老化および機能低下の役割などを明らかにしていく必要がある。最近、再生しないと考えられてきた中枢神経細胞が実際には再生可能であることが神経幹細胞の発見以来明らかになった。再生技術は、障害された脳機能回復と症状改善をもたらす唯一の手段であり、有効治療法が少ない脳梗塞や有効治療法がない脳血管性痴呆への臨床応用が期待される。この目的のために、神経・脳血管再生に関する基礎研究、個体の持つ神経・血管再生能力の評価に関する研究、生体内幹細胞の機能賦活に関する研究、生体外での幹細胞増殖技術に関する研究を積極的に行うことは極めて重要である。

### (3) 発症要因の観点



### 1. ゲノムにおける発症要因

循環器疾患克服のための予防治療法を効率よく開発するには、発症要因の解明が不可欠である。循環器疾患の発症は遺伝要因と生活習慣を含めた環境要因の相互作用によることが明らかになってきた。しかし、ヒトゲノム塩基配列の解明はすでに終了し、ポストゲノム時代と称される現在においても、ヒト遺伝子の機能を含めた機能ゲノムの全貌は未だ明らかとなっていない。これまでに国家的なミレニアム・ゲノム・プロジェクトにより理解が進んだとはいえ、個々の遺伝子の個体内における機能や疾患との関係は未解明の点が多い。従って、今後も、循環器疾患関連遺伝子について、その機能解明や遺伝子多型（SNPs など）の違いに基づく機能変化の詳細についての研究をさらに進め、最終目標として循環器疾患発症の遺伝要因を明らかにすることが重要である。こうした研究の推進により初めて、テーラーメイド医療として個々人に最適な予防治療法の開発やそれにむけた新しい治療標的を明らかにすることが可能となる。

### 2. プロテオームにおける発症要因

可成りの循環器疾患関連遺伝子多型が見いだされたミレニアム・ゲノム・プロジェクトが終わりつつある。しかし遺伝子翻訳後に生体内で働く蛋白質の構造や機能（プロテオーム）の詳細については多くが未解明である。そのため疾患関連蛋白質解析研究プロジェクト（創薬プロテオーム・ファクトリー・プロジェクト）が開始され、循環器疾患発症に関わるプロテオームの解明研究も行われている。そこでは生体内蛋白質やペプチドを網羅的に解析、データベースの構築を行い、その中から循環器疾患の発症に関わる様々な因子を同定し、創薬の新しいシーズとすることを目指している。特に、健常者および種々の循環器疾患患者について、血液や手術などでの摘出組織から蛋白質を抽出分離し、その構造や発現量の解析を行い、正常と疾患の比較のためのデータベースを構築することは、循環器疾患特有因子の同定、創薬シーズ発掘や新規治療法確立に効率的に繋がる研究となる。

### 3. 統合システムにおける発症要因

循環器疾患発症に関わる遺伝子やその発現蛋白質は非常に多数であり、さらに発現した多種の蛋白質同士やそれらと遺伝子と複雑な相互作用をすることが知られている（ネットワーク）。しかも、その結果として発現してくる細胞、組織、臓器、系の機能間にも様々なレベルで相互作用があり、同時に生活習慣を含む環境因子とも複雑な相互作用を持つ。その結果として、循環器系としての統合機能が発現してくる。そのため、ミレニアム・ゲノム研究で重点が置かれてきた遺伝子多型と臨床症状との相関は、要素と個体統合機能と言う両極端の相関であり、疾患の本態解明のためには、今後ますますゲノムと統合システム機能との多層的多面的相互作用の研究が不可欠である。

### 4. 生活習慣における発症要因

我が国の循環器疾患の頻度や特徴は欧米とは大きく異なる。それには遺伝的要因だけでなく、環境要因としての生活習慣が大きく影響していると考えられる。「健康日本21」にも書かれているように、我が国では未だ食塩摂取量の多い状態が続き、過食と運動不足に関連する糖尿病や高脂血症も激増している。減少傾向にはあるが喫煙

者は未だ多く、アルコール消費量は増加傾向にある。ミネラル、食物繊維、脂質、糖など全体にわたる食習慣、さらにストレスなども日本人特有の循環器疾患発症要因として示唆されている。これまでも循環器疾患発症に関わるこれらの生活習慣に関して、疫学研究が種々なされてきたが、規模や検討項目などについて十分に解析されてきたとは言えない。今後はこれまでの研究のメタアナリシスを行うとともに、新たに大規模かつ詳細な疫学研究が必要と考えられる。後者の大規模疫学研究に遺伝子解析を組み合わせるにより、循環器疾患における遺伝的要因と生活習慣の相互作用を解明することは極めて重要である。

#### (4) 発症機序の観点

##### 1. 遺伝子発現における発症機序

循環器病の発症や病態進展の要因として遺伝子をとらえるとき、他の臓器でなく循環器系に異常が生ずる原因として、遺伝子の時間的空間的な発現変化を想定することができる。たとえば、心血管系の初期発生において、循環器系における遺伝子の時間的空間的発現制御機構は循環器系の形成に極めて重要な分子機構であり、その異常は心血管系構造異常として先天奇形につながるということがいくつかの疾患において明らかになっている。こうしたこれまでの成果をもとに、疾患発症や病態進展に関係する遺伝子は時間的空間的に局所発現するものであると想定して、当該部位特異的あるいは時間的に特異的な発現を示す遺伝子を網羅的に同定を行うことも可能となっている。これらの候補のなかから循環器病に関係する遺伝子を探索することは、ポストゲノムシーケンス時代の今日に求められる研究として重要な課題である。また、循環器病の特性を明らかにする上でメチル化、アセチル化などの調節機構を含む遺伝子発現調節に関係する分子機構の解明も重要な研究課題であり、さらに研究を推進すべきである。

##### 2. 蛋白質・ペプチドにおける発症機序

循環器系は多数の因子により複雑かつ巧妙に制御されているが、その破綻が疾患の発症に繋がる。これまでに、循環器疾患発症に関与すると考えられる蛋白質やペプチドは多数見出されており、その中にはBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）などのように心不全の画期的な診断薬として臨床応用されている例もある。しかしながら、発症機序との関連や機能の詳細がまだ不明な蛋白質やペプチドも多く残されている。循環器疾患の発症には複数の蛋白質やペプチドが関わるが多いため、個々の機能解明とともに、それらの相互作用の解明が重要である。また、蛋白質やペプチドの異常がいかんして細胞レベルへ、さらには組織から個体として疾病発症に繋がるかの解析へと研究を展開して発展させる必要がある。そのためには構造解析、培養細胞、疾患モデル動物、遺伝子改変動物などを用いての研究をさらに推進する必要がある。これまでと同様に、新規因子の探索・発見の研究を継続することも必要である。

##### 3. 統合システムにおける発症機序

循環器疾患発症に関わる遺伝子やその発現蛋白質は非常に多数であり、発現した多種の蛋白質同士やそれらと遺伝子との間には複雑な相互作用があることが知られているが、さらにそれらの上位の細胞、組織、臓器、循環器系相互間にも、さらには生活習慣を含む環境因子とも複雑な相互作用があると考えられる。その結果として発現してくる循環器系としての統合機能がいわゆるフィジオーム（生理機能の全貌）であ

る。ミレニアム・ゲノム研究で重点が置かれてきた遺伝子多型と臨床症状との相関は、要素と個体統合機能の両極端の相関であり、疾患の本態解明のためには、それら両極端の間にある多層的多面的な因果関係の機序の研究が不可欠である。

#### 4. 生活習慣における発症機序

循環器疾患の発症に関係している生活習慣因子は未解明の部分も多いが、その機序は生活習慣そのものが危険因子となる場合と、他の心血管危険因子を介する場合がありますと考えられている。代表的な心血管危険因子は高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙などで、いずれも生活習慣との関係が深い。これらに加えて、運動不足や肥満の他、高心拍数や尿酸、インスリン、ホモシステイン、フィブリノーゲン、ヘマトクリットなどの臨床検査所見が心血管危険因子として認められており、これらも生活習慣が直接あるいは間接に関係している。生活習慣が心血管系の障害をもたらして循環器疾患の発症に至る過程には、種々の遺伝子の関与そして多くの分子機構が関与し、それらの役割は各々の生活習慣において異なると考えられる。生活習慣による循環器疾患発症に関し、各々の生活習慣について疫学、臨床、基礎の観点から集学的に検討することは、その機序を解明につながるばかりでなく、効果的な循環器疾患予防戦略の構築に貢献するものと期待される。

#### 5. 疾患モデル、遺伝子改変動物による発症機序

国家的に推進されたミレニアム・ゲノム・プロジェクトで循環器疾患素因遺伝子が数多く同定されてきたが、それらの変異がいかなる経緯で病態形成につながるかについては、生体中でそれらがどのような生理学的機能を持つのかについての解明を待つ必要がある。そこで遺伝子間で形成される分子ネットワーク、さらには生理機能ネットワークの解明の必要性が提唱されている。また食塩摂取量、飲酒量、運動量、精神的ストレスなどの生活環境要因の影響も、遺伝要因と同程度に非常に重要であることが判ってきた。循環器疾患の場合、心機能・血圧・神経活動等多くの生理学的パラメーターを正確に測定する必要があり、循環器疾患素因遺伝子との関係を解明するためには小動物のみならず中動物疾患モデル動物や遺伝子改変動物を用いての生理学的研究が必要である。しかも生体機能を極力侵襲することなく、多層的多面的に多くの変数を同時計測し、それらの相互関係についてバイオインフォマティクスを駆使して解析する必要がある。このような研究を効率よく進めるためには、可及的非侵襲の生理機能多変数同時計測装置の開発も必要となる。

#### 6. コンピュータモデルによる発症機序

循環器疾患の様々なレベルでの発症要因やそれらによる発症機序が解明されても、テーラーメイド医療の実現に向けては、ゲノム・プロテオームから臓器までの幅広い患者情報を基にコンピュータ上で個々の患者の循環機能を含む個体機能を再現し、病態の長期予測や最適治療法を決定する手法を開発する必要がある。その理由は、循環器疾患は多要素が多層的多面的に相互かつ複雑に関与するため、個々の患者での病態の把握には、患者毎の検査結果を判定するだけでは不十分であるからである。さらに、複雑な循環器疾患発症機序を明らかにするためには、個々の患者の特徴を詳細に捉えた評価を行うことが必要となる。そのために、撮影画像や生理・生化学的検査などから患者のさまざまなパラメータを抽出し、スーパーコンピュータ上に仮想的（バーチャル）な循環器系あるいは人体を再現する技術の開発を目指す必要がある。こうした

仮想人体を用いることによって、複雑な循環器疾患の発症機序をより正確に把握・再現するだけでなく、診断や治療の技術開発にもつながる事が期待できる。

## II. 基礎研究成果の医療応用を目指す実用化（トランスレーショナル）

### 研究の強力な推進

多種多様な循環器疾患の基礎的基盤的研究成果を予防、診断、治療、予後改善、さらに、健康長寿に有効に活用するためには、臨床応用に向けたトランスレーショナル研究が不可欠である。

#### 1. 遺伝子治療の開発

循環器疾患は、重症心不全の様に既存の治療法では治癒が困難であったり、動脈硬化性血管閉塞症の様にQOLの維持が困難な病態が少なくない。こうした病態に対して、遺伝子導入や細胞移植、ハイブリッド臓器などの新しい治療法の開発とその早期の臨床応用が望まれている。こうした新しい治療法の開発には、細胞レベルでの遺伝子や蛋白質の機能解明と遺伝子導入などの新しい手法による機能障害の改善に向けての基礎研究はもちろん重要であるが、さらに、モデル動物による治療法の開発とその評価を行い、早い段階から、ヒトを対象とした新手法の評価にむけた研究を計画し推進することも重要である。循環器疾患克服に向けて、こうしたモデル動物研究から前臨床試験に至る研究の推進、すなわち、技術的シーズを臨床的ニーズに結びつけるトランスレーショナル研究はますます重要となる。一方、こうしたトランスレーショナル研究は社会的・法的・倫理的問題(ELSI)を含有することから、こうした問題を認識しつつ、開かれた研究として行う必要がある。

#### 2. 再生医療の開発

虚血性心疾患や重症末梢動脈閉塞症に対する治療法として、骨髄単核細胞移植による血管再生療法が開始され有効性が確認されつつある。一方、心筋再生療法の開発は世界中で凌ぎを削って行われているが、未だ決定的な臨床応用の開発に至っていない。細胞移植の臨床応用には、当面は体性幹細胞、特に自己の細胞が使われ、近い将来には胚性幹細胞(ES細胞)も台頭してくると考えられる。骨髄単核細胞による細胞移植治療は細胞を培養せずに用いており、心筋再生には量的な制限から困難と考えられるが、間葉系幹細胞は多分化能を有し、体外で容易に分離・培養することが可能で、患者から得た少量の骨髄液を用いて、治療に必要な量の細胞を得ることも不可能ではない。この方法は自己細胞を用いるため、拒絶反応を避け、倫理的な問題を最小にすることが可能である。そのための細胞を無菌で培養できるヒト細胞専用培養施設(Cell processing center; CPC)の整備と培養技術も開発されつつある。脳死ドナー不足が深刻である日本にとっては、心筋再生は必要でかつ成功させなければいけない研究課題である。

#### 3. 人工臓器療法の開発

我が国では脳死者からの同種移植対象の臓器(特に心臓)に制限があり、限られた期間の実用化が可能な完全あるいは補助人工心臓、人工肺、人工血管などは、輸入品あるいは国産品が既に開発され臨床応用はされているが、十分長期間の実用性や耐久性の問題、患者のQOLの問題など、まだまだ解決すべき問題は大きい。そのためにさらなる材料(後述するナノテクノロジーの応用など)や構造の改良や画期的な基盤

及びシステム技術開発の必要性は高い。今後益々応用研究成果の恩恵を医療に出来るだけ早期に還元する観点から、すでに最新の基盤技術開発の成果を相当取り入れ抗血栓性や操作性を向上させた国立循環器病センター(NCVC)型補助人工心臓システム、補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置、埋込み型補助人工心臓システム、次世代型の心肺補助システム、小口径人工血管などの今後の試験的な臨床応用および製品化も重要な研究である。以前より治療機器は大幅な輸入超過であり、科学技術立国としての産業活性化の観点からは、日本人の体型に合った信頼性の高い高機能の人工臓器の開発が必要である。

#### 4. 移植療法の開発

心臓移植におけるドナー心の不足を補う必要があり、心停止脳死ドナーおよび異種ドナーの臨床応用に向けた研究は重要である。心停止脳死ドナーは、前処置を含めた薬剤投与や補助循環を用いることで心拍動の再開を得ることができ、動物実験では心移植も可能となってきた。その臨床応用を進めるには、こうした技術的な面の最適化を計るとともに、死の定義や臓器提供の同意などを含めた社会的な受け入れ体制の確立が必須である。異種ドナーに関して、当初は同種心臓移植へのブリッジや人工心臓との互換性を考慮した臨床への導入法は重要な検討課題である。また、生涯にわたる感染等へのフォローアップ体制の確立も重要である。組織移植に関しては、提供された組織や異種からの組織を用い再生医療技術を応用したテーラーメイド型代用血管や心臓弁について、慢性動物実験を経て臨床応用を進める必要がある。細胞移植については、特に末期的心不全に陥った症例に対して補助人工心臓との併用など心臓移植待機を前提とした臨床応用を進める必要があり、その効果とともに問題点を明らかにする。また、移植用細胞についても自己移植から同種さらには異種へと段階的に臨床応用を進めていくことが必要である。

#### 5. ナノメディシンの開発

10億分の1メートルがナノメートルであり、このレベルの超微小サイズでの理工学技術をナノテクノロジーと呼ぶ。我が国はこの分野の基盤研究を得意とし、その医療分野への応用をナノメディシンと呼ぶ。現在、国家的プロジェクトとしてナノメディシンプロジェクトが、ナノ生体構造・機能イメージング、ナノ治療診断デバイス、ドラッグデリバリーシステム(DDS)などを対象として推進されている。これにより、新規な微小治療機器も当初の予定通りに成果が上がっており、それらの循環器疾患医療応用への期待が大きい。ナノ構造機能イメージングは蛋白特異的な創薬と細胞内分子相互作用の理解を推進する。またデバイス開発は生体適合性・高機能の人工臓器および超小型診断装置等の革新的な開発への期待が大きい。またDDSに関しては、循環器疾患治療に特化したDDS担体の開発が重要である。特に、循環器疾患の基礎研究から得られた生理活性物質(蛋白質・ペプチド)の情報を活用し、世界に先駆けた治療法を開発することが期待される。また、DDS技術は、遺伝子治療、テーラーメイド医療の基盤技術としても重要であり、総合的な研究の推進が重要である。

#### 6. バイオニック医療の開発

循環器疾患の独創的治療法を新規に開発し、さらに製品として実用化することは、知財立国を推進する我が国が国際競争力を高めるために極めて重要である。循環器疾患の発症や増悪には、形態異常、機能異常、調節異常が複雑に関与しているが、その

中でも調節異常の関与の大きさが次第に明らかとなり、薬物治療も調節異常を是正するものが好成績をあげている。これを超えるものが我が国発の独創的な治療法として開発された自律神経系に直接介入するバイオニック治療であり、これはペースメーカーやICDの高機能化を大いに進める鍵にもなっている。生命予後が悪いために循環器疾患で最大の問題となっている慢性心不全でもバイオニック治療は劇的な効果を上げている。心不全のバイオニック長期治療を実用化するためには植込み医療機器を用いる必要がある。今後、植込み装置の超小型化、超省電力化、生体内発電、生体内通信、超小型長期安定センサなどのいずれも先進的独創的な技術が必要であり、それによる治療を実用化させるための制度や支援体制も同時に必要である。

### Ⅲ. 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究の強力な推進

多種多様な循環器疾患の克服には、健康日本21に沿ってその発症防止（一次予防）や、発症後はその病状の悪化防止（二次予防）が最善である。

#### 1. 発症要因のリスク評価による予防

循環器疾患の予防に有効に結びつくための発症要因（I参照）の最終的同定と重み付けには、長期にわたる前向きコホート調査研究が必要である。こうした研究成果の医学における影響力は、フラミンガム・スタデーに見る如くは測り知れないものとなる。今後推進すべき研究は、継続的追跡体制による大規模コホート研究、生活習慣改善に関する大規模疫学研究、個人資質（遺伝的素因）を考慮した予防法の開拓研究等である（Ⅵ、Ⅶ参照）。これらは、これまで国立循環器疾患センターが行ってきた吹田スタデーを発展的に改変することで達成可能ではあるが、それぞれの地域住民を対象とした効果的な予防方法の研究推進により、さらに効果的な成果を得ることが可能となる。但し体制維持には多額の資金が必要なので、強力な支援体制のもとに実施をすることが重要である（Ⅷ参照）。

#### 2. 生活改善による予防

「健康日本21」にも書かれているように循環器疾患の予防に生活習慣の改善が重要であることはよく認識されている（I参照）。過食による肥満や運動不足、喫煙や大量飲酒、食塩の過剰摂取やミネラルの摂取不足、飽和脂肪酸の過量摂取や飽和脂肪酸の摂取不足などが種々の循環器疾患発症や予後に関連しており、これらの生活習慣の適正化が予防に繋がる。しかし、個々の生活習慣の血圧や循環器疾患への影響は同一でなく、生活習慣改善は短期間の調査研究では効果が認められているが、長期間にわたる個人協力は難しく、調査結果は不明確であるという問題があり、生活習慣改善による循環器疾患の予防効果は、介入研究では実証されていない。従って、実際的で、効果的、しかも継続しやすい生活習慣改善の方法の開発は、循環器疾患全体の予防の面から極めて重要であり、大規模かつ長期の生活習慣改善の介入研究により循環器疾患の予防効果を評価することが必要と考えられる。生活習慣改善による効果的な予防法が開発は、わが国における循環器疾患の減少につながり、医療経済的にも意義が大きい。

#### 3. 疾患リスク情報の普及による予防

我が国においては国民の健康に対する意識は高く、検診や医療へのアクセスも比較的容易である。しかし、循環器疾患の危険因子が相当明らかにされているにもかかわらず

らず、残念ながら大多数の国民がそれを正しく理解し生活習慣改善を実行している状況ではない。循環器リスクである食塩摂取や喫煙、高血圧はまだ多く、肥満や糖尿病、高脂血症はむしろ激増している。循環器疾患の管理においては population strategy と high risk strategy がともに重要であるが、予防に関しては前者が主であり、循環器疾患リスクの理解とそれに基づく知識の社会への普及と実践にむけての基盤整備を進める必要がある。そのためには、国民への循環器疾患の予防と治療のためのキャンペーンを展開することが望まれる。また、各自治体等による実際の情報提供や集団指導も行われるべきである。循環器学会など医学団体の活動も重要で、米国の AHA のように社会への啓蒙を強化する必要がある。実践にあたっては全体の意志統一をはかり、保健医療関係者による総合的なアプローチを確立せねばならない。

#### IV. 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究の強力な推進

##### 1. ゲノム・プロテオーム情報の有効利用

患者毎の適切な診断はテーラーメイド医療における適切な治療に際しての必須事項である。遺伝的要因は循環器疾患に重要な役割を持っており、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトおよび他の研究により、高血圧等の循環器疾患の成因や病態に関与する遺伝子が明らかになってきた（I 参照）。また、環境因子（生活習慣）と循環器疾患との関係においても、遺伝子が深く関わっている。生体内で実際に機能する蛋白質・ペプチドに関するプロテオーム情報も、種々の循環器疾患への臨床応用が大いに期待される。すでに降圧薬などの循環器疾患の治療薬の薬効や副作用に関連する遺伝子多型が報告されているが、まだこの分野における知見は不十分である。薬剤感受性については、前向きは無作為臨床試験による検討が必要と考えられる。生活習慣と循環器疾患における遺伝子の役割についても、多数例を対象とした観察および介入研究により明らかにする必要がある。これらの研究の成果により、循環器疾患の個々の患者への最適なテーラーメイド医療が可能となる。さらに、そのためのゲノム・プロテオーム診断機器の開発、実用化研究も必要不可欠である。

##### 2. 遺伝子・環境要因評価法の開発

循環器疾患の発症機序についてはその関連因子の複雑さから十分な解析が行われていない（I 参照）。近年分子生物学分野の急激な発達に伴う遺伝子解析手法が循環器分野においても遺伝子データのプロファイリング作成など成果を上げているが、心不全などの多くの因子が関連すると考えられる病態については十分な解析が進んでいない。循環器疾患の発症には、遺伝要因・環境要因が複雑に関わっていると考えられているが、遺伝要因の解析は症例を基盤として行われており、環境要因の解析は疫学的手法を使う必要があり、現時点においては両者の解析結果を統合することは未だ困難であり、かかる状況を打開するためには現在の個別の研究に加え、地域疫学から症例基盤研究まで一貫して扱えるシステム（プラットフォーム）を構築し遺伝要因と環境要因を同じ土台で解析できるようにすることが必要不可欠である。

##### 3. 新規診断機器の開発とその評価体制の確立

循環器疾患診療における重要課題の1つは、非可逆的あるいは致命的障害に対する予防的・予測的診療である。それを可能にするために、従来の診断技術の高度応用手法を開発し、さらに新しい診断機器や技術（新規造影剤・RI 製剤を含む）の開発を行

う必要がある。具体的には、心臓病変では心不全の経過や致死的不整脈の発生予測、血管病変では動脈狭窄の進行ー血管閉塞の過程と乏血下での組織障害の予測、動脈拡張の進行ー破裂の予測等が診断の目標となる。新しい診断法ではこれらの変化を生理的・病的生体反応、または刺激に対する適応ーリモデリングや脱適応過程として、時間軸上で捉える必要がある。このため、マクロからミクロ・ナノレベルの形態情報、機能・血流・代謝・電気的活動等の情報に加えて、血圧・組織内圧、組織応力、組織振動（弾性・粘性）、温度、色、pH等の生体情報を低侵襲的に獲得する診断法を確立し、それらを統合解析するシステム作成の開発が必要である。また診断法の評価体制として、動物・ファントム実験や、臨床応用によるエビデンス蓄積などの従来手法に加えて、コンピュータシミュレーションによる循環器疾患のインシリコ実験系を開発し確立する研究を併せて行うことが必要である。

#### 4. コンピュータを用いた自動診断の開発

循環動態や不整脈の数値シミュレーション、バーチャル・モデルやネットワークを活用した遠隔マニピュレーションなど、IT(情報技術)を活用した医療技術の開発により、自動診断の臨床応用が期待されている。循環器疾患は多要素が相互かつ複雑に関与するため、病態の把握には検査結果を個々に判定するだけでは不十分である。複雑な循環器疾患発症機序を明らかにするためには、個々の患者のゲノム、プロテオーム、生活習慣などの特徴を詳細に組み込むことが必要となる。そのために、撮影画像や生理・生化学的検査などから患者のさまざまなパラメータを抽出し、コンピュータ上に仮想的な循環器系あるいは人体をバーチャルに再現する技術の開発は重要な研究課題である。それによって、複雑な循環器疾患の発症機序をより正確に把握・再現するだけでなく、診断や治療の技術開発にもつながる可能性がある。重点となる基盤技術として、スーパーコンピュータなどを用いた高速大規模計算技術、高解像度医用画像処理技術、高速ネットワーク活用通信技術などの他、複雑な生体モデルを簡便に構築するのに必要なコンピュータ・インタフェース技術があげられる。

### V. 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究の強力な推進

#### 1. ゲノム・プロテオーム研究に基づく分子標的治療創薬

ゲノム解析により循環器疾患関連の遺伝子異常や SNP が多数見出されつつある。プロテオーム研究によっても疾患関連蛋白質の同定がなされつつある。これらの情報を利用しての分子標的治療薬の開発には、まず遺伝子改変動物を用いて遺伝子や蛋白質の異常などが実際に発症に関与するか否かの検証を行う必要がある。また、治療薬開発については、発症に関与する異常遺伝子や疾患関連蛋白質の発現機序を解明し、発現レベルを制御する機序や分子を標的とした薬剤開発が重要である。また内因性リガンドが不明な数多くのオーファン受容体が見つかっている。これらの受容体は未知の生命現象解明への糸口であるとともに、新薬開発の重要なターゲットとなり得る。これまで国立循環器病センターを中心とする研究により、新規生理活性ペプチドとしてナトリウム利尿ペプチド類 (ANP, BNP, CNP) やアドレノメデュリン、またオーファン受容体の内因性リガンドとしてグレリンなどの発見がなされており、今後も新しい循環調節ペプチドの系統的な探索は重要な研究である。特に内因性リガンドは、情報伝達物質やホルモンとして新しい循環調節機序解明の鍵となり、またこれらを標的とした新規治療薬開発につながり、臨床応用が期待できる。



## 2. 蛋白質構造に基づく創薬

ポストゲノム研究の一つとして数年前より構造ゲノム科学が世界的規模で始まった。蛋白質は性質の異なる20種類のアミノ酸数十から数千分子がゲノムのDNA配列によって決められた順序に従って鎖状に結合した生体高分子である。蛋白質は立体的に折りたたまれて初めてそれぞれ異なった機能を果たす。しかし、現在のところ折れ畳まれてできる蛋白質の立体構造は実験的にしか決められず、NMR法やX線結晶構造解析等が有力な手法として用いられている。これら実験的手法により得られた蛋白質の立体構造に基づいて効果的な作用を生み出す薬物を開発することは次世代医療の重要な課題となっている。データベースに登録された化合物を計算機内でドッキングさせるスクリーニングが行なわれているが、生理作用の確認された薬物と標的蛋白質との複合体の立体構造を解明し、その情報を基盤にしてより適した薬物デザインを進めることも当面の課題として重要と考えられる。このような蛋白質構造に基づく創薬に関する研究の推進が必要である。

## 3. 薬剤感受性ゲノム情報を利用した適切な治療法の開発

過去10年間に欧米からの大規模試験により種々の薬物治療の評価が進み、β遮断薬やACE阻害薬、抗血小板薬、高脂血症薬などにより、循環器疾患の急性期死亡の減少のみならず再発予防や生命予後の改善をもたらされた。しかし、人種差や個体差により必ずしも欧米のデータが我が国で同様に適用できるわけではなく、用量や反応性、また副作用の発症頻度が異なることも少なくない。ゲノム・プロテオーム解析により、薬物反応性が事前に評価可能となれば、適切な治療法が安全に適用可能となるテーラーメイド治療が実現する。そのためには、機能解析を目的とした大規模な遺伝子多型解析研究が必要である。

## 4. 臓器組織移植療法の開発

心臓移植は50%生存率が10年に及びそのQOLも良好であり、定着化のために脳死下での臓器提供数の増加を計る必要がある。また、心保護手段の改良を計ることにより虚血可能時間を延長し、摘出や移植手術の時間的制約を軽減し、レシピエント候補選択の幅を広げる必要がある。さらに、軽度障害を有する心臓や高齢者などのマージナルドナーについて、その管理・評価法を検討し、緊急を要する症例や高齢者などの妥当なレシピエント候補を選ぶシステムを確立すれば、高齢者への心臓移植療法の拡大も可能となる。さらに、心停止ドナーからの心臓提供について薬物や補助循環法の応用により、さらに心移植療法の拡大の可能性は高まる。また、免疫抑制療法および感染制御法の改善により心臓移植後の成績向上が図られる。心臓弁、血管の組織移植は、感染症例などに特に有用であり、組織提供システムの確立を進める必要がある。また、感染等で使用できない組織についても、適切な処理法を開発することで臨床応用可能にするなど、新たな治療手段の確立に向けての研究開発を推進することも重要である。

## 5. 新しい心臓手術法、血管手術法の開発

先天性心疾患では成長可能な自己組織を用いた術式開発が行われており、自己細胞を播種させた補填材料の開発など、再生医療技術の研究が進められている。未だ成績不良な新生児期開心術用の小型循環補助装置の開発も進められている。虚血性心疾患では対象患者の高齢化に伴い、ロボット手術の導入等の低侵襲手術式の開発や新規の

カテーテル治療の開発が進められている。弁膜疾患では機能と耐久性に優れた機械弁の開発研究や、再生医療技術や免疫寛容ブタ開発などから抗凝固療法が不要の耐久性に優れた生体弁が研究されている。大血管疾患では高齢化する対象患者の脳神経系合併症を予防する手術法が開発が進められているが、ステント療法の開発も必要である。末梢血管疾患では開存性の良好な小口径人工血管の開発と共に細胞移植や遺伝子導入を用いた血管再生療法の研究も重要である。心筋疾患や末期虚血性疾患などの重症心不全患者に対しては、同種心移植が行われているが、ドナー不足への対策として異種心移植に向けた研究、永久埋め込み型人工心臓の開発、心筋再生技術を用いた再生治療や遺伝子治療の研究などをさらに発展させる必要がある。

## 6. 循環器疾患に対する血管内治療法の開発

循環器領域におけるカテーテル技術を応用した治療法は冠動脈、下肢動脈、頭頸部および鎖骨下動脈、胸腹部大動脈などで実施されているが、それぞれの血管径や灌流臓器の特殊性により異なった器具器材が使用されている。このような各治療法に共通の開発方向性としては初期成功率の改善と長期成績の向上を目指すべきである。その具体的な研究テーマとしては、薬剤溶出性ステントの材質開発および改良(生体吸収性、ポリマー、薬剤など)、骨髄細胞を用いた再生医療を実現するためのカテーテルシステム開発、石灰化病変に対する新しい減量法で屈曲動脈においても容易に挿入できる構造をもつ器具、末梢塞栓による閉塞を防止するための器具、粥腫の組織性状を正確に反映する新しい診断法、動脈の奥深く挿入できるように形状が可変なカテーテルの開発などであり、これらの研究開発の推進が必要である。

## 7. 内視鏡技術の開発

内視鏡技術は循環器疾患の主たる病態発症の場である心血管系を直接可視化する手法である。これには診断法だけでなく、血管内治療法としての役割が期待されている。しかし、現在の内視鏡は、外部光源を用いるファイバースコープ型が主流であり、可視する際には血流遮断が必要だったり、素材の技術的限界から来る操作性等に問題がある。得られる情報も比較的表在域に限られ、最も重要視される動脈硬化粥腫などの深部情報を得難い。これらに対処するには、より操作性に富み、極細径化された導光素材の開発と共に、可視光以外にも近赤外線などを用いての分光解析による深部組織分子診断技術の開発が重要である。さらに極小型 CCD の応用や多用途型多チャンネルカテーテルによる深部組織超音波診断法との併用で、病変を局在化すれば、治療用カテーテルによる薬剤、再生細胞などの標的投与や内視鏡的病変切除が可能となり、不安定動脈硬化粥腫の安定化や、心血管再生技術の応用拡大に資する可能性が高い。我が国は内視鏡技術の開発において常に世界を主導する立場にあったが、一部では欧米に先行を許しつつある。これまでの我国の独自技術を生かし、この分野での技術革新を推進することが急務である。

## 8. 人工臓器の開発

トランスレーショナル研究(Ⅱ)で述べたように、循環器領域の人工臓器的な手法を用いることで、これまで救命が困難であった患者を救命し社会復帰するための医療機器の開発、製品化、臨床応用を図る必要がある。具体的には、体内完全埋込型人工心臓システムの開発に関する研究、人工循環装置と再生医療的手法を組み合わせた重症心不全治療法の開発、重症心不全患者の救命と社会復帰を目的とした補助人工心臓シ

システムの開発、人工循環を用いた循環生理・病態生理の解明に関する研究、呼吸循環不全に対する人工臓器による長期心肺補助に関する基礎的臨床的研究、定常流人工心臓の開発に関する研究、コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化に関する研究、などの発展が期待される。

## 9. 難治性疾患治療法の開発

循環器疾患の中でも拡張性心筋症などによる重症心不全、致死的特発性心室頻拍・細動、原発性肺高血圧、重症広範囲心筋梗塞症等の難治性心血管疾患 に対しては、現在、補助人工心臓、植え込み型除細動器、心臓移植、心肺同時移植しか治療法がないのが現状である。これらの疾患の治療をさらに広角的に行うため、機能再建医療、心筋・血管再生医療、遺伝子治療、蛋白治療等、最新の工学・分子生物学の技術を駆使した画期的治療法の開発が必要である。また、これらの治療法が完成するまでの段階においても、これらの難治性心血管疾患患者の薬物的・非薬物的治療開発・社会生活復帰支援に関する研究等を重点的・効率的に行うことにより、病状進行の阻止、機能回復・再生を目指し、患者のQOLの向上を図ることも必要となる。

## VI. 循環器疾患の実態把握のための疫学研究、臨床研究の強力な推進

### 1. 疫学研究

人間集団を対象として疾患とそれに影響を与える様々な因子の頻度の対応を明らかにし、国民の健康の保持増進を図る上での疾患予防に有益な情報を得ることが期待出来る研究である。具体的には、疫学・生物統計学の手法を用いて、循環器疾患と食品・栄養素摂取との関連、環境要因と遺伝的感受性との関連、効果的な予防法などを明らかにするための生態学的研究、横断研究、コホート研究、症例対照（ケース・コントロール）研究などがある。循環器疾患についても既に生活習慣や環境因子、特に喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満等の危険因子の存在が地域レベルの疫学研究を通じて明らかにされるなど、多くの成果が得られており、それらは健康増進法により企画立案された「健康日本21」でも有効活用されている。今後、ミレニアム・ゲノム研究成果による地域毎に新たに見いだされて来つつある多様な遺伝子多型についての知見を踏まえ、急速に変化しつつある生活環境、健康状態や循環器疾患の病態を対象にした新たな疫学研究を推進する必要がある。

### 2. 臨床疫学研究

医療の質を向上させるためには、上記の疫学研究以外に、循環器疾患の予防・診断・治療に関する介入研究の必要性や妥当性も判断でき、最終的には根拠に基づく医療（EBM、evidence-based medicine）の実践に繋がる臨床疫学研究の推進が重要である。そのため臨床疫学では、最終的な解決目標が患者個々の医療であるということを前提として、個々の患者の臨床上の問題について患者の問診、検査情報や現行の診療方法を集約してその臨床上の問題を解決しようとする臨床医学研究と、集団を対象とする疫学研究とを合体させ、個々の患者の問題を集団からの情報で解決していくという方法をとる。今や生活習慣や環境因子、特に喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満等の危険因子の存在が地域レベルの疫学研究を通じて明らかにされ、その後、禁煙、降圧療法、脂質低下療法等の効果が大規模介入試験により証明されてきた。一方、ヒトゲノムの解読を契機に、これまで多因子疾患として病態の理解が難しかった生活習

慣病についても、疾患関連遺伝子の同定やゲノム情報を含むバイオマーカーの導入により、遺伝子-遺伝子相互作用や遺伝子-環境相互作用の理解が急速に進み、ゲノム疫学として臨床応用が可能な知見と対象とする研究が発展することも期待されている。こうした観点から、臨床疫学研究の推進は重要である。

### 3. 大規模臨床研究

循環器疾患研究においては、近年、根拠に基づく医療として教科書やガイドラインが次々と書き換えられてきたが、質の高い臨床研究の多くは欧米で実施された数百例から数千例を対象とした大規模臨床試験や疫学研究であり、基礎研究と比べてもわが国における臨床研究の遅れが際立っている。しかし、今やポスト・ゲノム時代を迎え、移植医療の成績向上、再生医療や人工臓器の開発、遺伝子治療やバイオ素材の臨床応用など、先端医療から common disease まで、診断・治療に大きな変革が期待されている。国家レベルでの医療の質向上を目的として、生命予後や生活の質を客観的に評価するための大規模臨床研究が必要である。それには、その成果を十分に活用出来るように、大規模臨床研究の必要性を明確にし、さらに啓蒙し、十分な理解と認識の上に作られた円滑な支援体制の基でその研究を確実に実践する必要がある

### 4. 少人数臨床研究の推進

国立循環器病センターはその規模と医療レベルの観点から、一大学・一病院が行う臨床研究とは異なり、我が国の循環器疾患臨床研究の頂点に立つべき立場であり、循環器疾患における大規模研究はもちろん、世界に先駆けて新しい概念を取り入れた臨床研究を行うことが求められている。例えば、SNP・DNA 7レなどの遺伝子研究を医療に組み入れ、日本人の遺伝子多型を念頭においた新しい治療体系を確立して行くことは、21世紀の大きな課題である。こうした詳細な検討を要する臨床研究は、規模が大きなだけの研究体制では不可能であり、小規模でもデータを確実に収集する研究である必要がある。すなわち、少人数臨床研究により、病態の違い、年齢、性別、検査データの違い、遺伝的素因、生活習慣の違いについて比較検討を詳細に行い、いかなる薬剤をどの要に投与すれば一番効率よく治療できるかを明らかにすることができると考えられる。テーラーメイド医療の実現は今後の医療の重要な目標であり、それは大規模研究のみからは不可能であり、小規模研究の立ち上げとい充実が不可欠である。

## Ⅶ. 循環器疾患の情報・診療技術の積極的発信と普及

### 1. 患者データベースの構築

各種循環器疾患の発症頻度、重症度、治癒率等は生活様式の変化、医療技術の変遷に伴い、年々変化している。循環器疾患に関する適切な医療政策には、これらの指標を全国にわたって定点観測し、時系列的变化を把握する必要があるが、現在のところ質的に満足できる情報は収集できていない。また、疾患治療におけるコスト・ベネフィットが重視されることから、経費情報の収集も必要となる。そのため、必要とされる指標の標準化技法、データ様式の標準化技法を検討するとともに、これらの情報が日常臨床を通じて効率的に収集できる体制的枠組みの構築と、広域ネットワークを活用したシステムの技法の開発を行うことが必要である。