

—シンポジウム プログラム—

13 : 00 開会（司会進行 医薬基盤研究所 政策・倫理研究室 松下京子）

シンポジウム開催の挨拶 医薬基盤研究所 戦略企画部長 新見裕一

13 : 10 セッションⅠ 「我が国の難病対策と疾患研究」
（座長 理化学研究所 バイオリソースセンター 室長 中村幸夫）

13 : 10 「わが国の難病研究の現状について」
福井県健康福祉部健康増進課 課長 中田勝己

13 : 40 「薬事審査から見た難治性疾患・希少疾患と医薬品・医療機器」
（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）審査センター長 内海英雄

14 : 10 「皮膚の再構成と難病への応用」
愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 講師 白方裕司

休憩 14 : 40—14 : 55

14 : 55 セッションⅡ 「難治性疾患研究と難病研究資源バンク事業」
（座長 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク主任研究員 亀岡洋祐）

14 : 55 「日本人における多発性硬化症の最近の動向と治療の展望」
九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授 吉良潤一

15 : 25 「ブレインバンクの実務経験から
—生前同意システムに基づく神経疾患ブレインバンクを中心に—」
（独）国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部病理検査室
医長 齋藤祐子

15 : 55 「難病研究資源バンクについて」
医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長 増井 徹
理化学研究所バイオリソースセンター 室長 中村幸夫

閉会の挨拶 医薬基盤研究所 研究振興部 部長 北窓隆子

16 : 30 閉会

わが国の難病研究の現状について

福井県健康福祉部健康増進課長

中田 勝己

わが国の難病対策は、昭和 47 年の「難病対策要綱」に基づき、調査研究の推進、医療費の助成、患者・家族の生活の質の向上（QOL）などに取り組んでいるが、残念ながらいまだに診療法、治療法が確立されていない多くの疾患がある。そこで、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の予算を大幅に拡充（100 億円）し、研究分野の充実が図られた。

平成 22 年度においては、臨床調査研究分野の対象疾患である 130 の希少難治性疾患について、診断基準の確立、治療指針の標準化、原因の究明、治療法の開発を行ったほか、疾患横断的な疫学・社会医学的研究等についても取り組んでいる。

重点研究分野においては、新たに先端医療開発特区制度（スーパー特区制度）を活用し、産官学の連携を図り、臨床研究・臨床への橋渡し研究として画期的診断・治療法の実用化を加速する研究も実施している。

また、希少難治性疾患の患者数は大変少なく、治療法の開発が大変困難であることから、患者への適切な説明及び同意取得の下に収集された血液や組織等を保管・バンク化して、多くの研究者が治療法の開発のために血液や組織等を利用できるよう「難病研究資源バンク」に関する研究事業も実施している。

更に、臨床調査研究分野の 130 疾患以外の希少難治性疾患で、未だ実態が明らかでなく、これまで研究が行われていない疾患について、診断基準の作成や実態把握を目指す「研究奨励分野」が創設され、平成 21 年度は 177 疾患、平成 22 年度は 214 疾患を対象に研究を進めている。

今後とも、原因解明と新たな診断・治療方法の開発が進められ、研究成果を行政施策へ反映されることによって、保健医療福祉が充実し、QOL が向上することを期待したい。

また、患者から強い要望のある希少難治性疾患に対する新しい治療薬の開発は喫緊の課題である。特に、臨床調査研究分野の研究班では、全国の主な研究者の参画の下、いわゆる「難病」といわれる疾患に関する臨床データを収集し、病態解明を進めてきた。当研究班が培ってきた臨床データやネットワークを活用して、医薬品開発の為の臨床治験又は医師主導治験が実施できれば、更なる希少難治性疾患に対する医薬品開発の促進に繋がるのではないかと考える。

平成 23 年度以降の難治性疾患克服研究事業では、そのような希少難治性疾患に対する新しい治療薬の開発に関する取組を推進するための研究も進められている。希少難治性疾患に対する治療薬の開発に向けて、製薬関係者及び研究者の積極的な協力が期待される。

薬事審査から見た難治性疾患・希少疾患と医薬品・医療機器

(独) 医薬品医療機器総合機構審査センター長 内海英雄

昨年出された政府の新成長戦略において、強みを活かす成長分野としてライフ・イノベーションによる健康大国戦略が掲げられ、日本初の革新的な医薬品・医療機器の研究開発の促進、ドラッグ・ラグ解消や承認審査の迅速化等が成果目標として示された。総合科学技術会議の示した平成23年度から5か年にわたる第4期科学技術基本計画においても、ライフ・イノベーションの推進として、安全で有効性の高い治療の実現等が重要課題とされ、審査機関の体制整備とレギュラトリーサイエンス研究機能の強化・人材養成や規制当局による研究開発早期からの相談・助言体制整備、開発から市販後までの一体的対応体制の充実・強化等の方向性が示された。

PMDAは平成16年の設立以降、医薬品・医療機器の承認審査、安全対策及び副作用等による健康被害の救済という三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献するという理念のもと活動している。平成19年に政府の策定した革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略に基づき、審査の迅速化・質の向上を目指して、新薬の上市までの期間を2.5年短縮、審査人員の倍増・質の向上、すべての治験相談にタイムリーに対応できる体制の整備等に取り組んできた。

本年度からは新たに日本発シーズの実用化に向けた薬事戦略相談が実施されている。また、10月よりオーファンドラッグ開発者に対して治験相談をより適切なタイミングで利用していただく機会を提供するため、新たに治験に係る相談区分に「希少疾病用医薬品」区分を新設し、手数料も従来のものより低くしている。さらに、希少疾病外の優先審査希望品目については、優先審査の適用の可否を申請後速やかに審査管理課にて決定できるよう、申請前にPMDAにてその該当性についての評価を得ることができる優先審査品目該当性相談もスタートさせる。当該相談に加え、申請前相談や事前評価相談を合わせて利用することで、審査上の課題を早い段階で整理し解決することができ、承認審査期間をさらに短縮できると期待している。

PMDAでは、革新的医薬品・医療機器の創出のためにアカデミックサイエンスとレギュラトリーサイエンスの橋渡し（トランスレーション）をリードするとともに、それぞれの活性化を目指して、平成21年レギュラトリーサイエンス推進部を設置し、昨年はそこに研究課を設けた。これらに精通した人材の育成及び確保を推進することで、根拠に基づいた審査指針や基準の策定を行うとともに相談体制の強化等を図っていく。

3R（ベシクリサーチ、トランスレーショナル・リサーチ、レギュラトリー・リサーチ）の充実により国民及び社会の合意につなげ、難治性疾患・希少疾患に対する新しい医薬品・医療機器をより早く世に出していく流れをさらに加速させたいと願っている。

皮膚の再構成と難病への応用

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 白方裕司

皮膚は表皮、真皮、皮下組織から構成され、表皮・真皮が欠損している状態が潰瘍である。皮膚欠損・潰瘍が上皮化する過程を創傷治癒過程、すなわち皮膚の再生と呼んでおり、様々な病態で創傷治癒遅延が生じる。皮膚の再生には外用薬などを用いた保存的治療、皮膚移植などの外科的治療法のほかに再生技術を用いた治療法が開発されてきた。表皮や真皮の細胞をそれぞれ分離培養し、皮膚を再構成させる技術が飛躍的に開発されており、一般には培養皮膚と呼ばれている。培養皮膚は最も早い時期から開発された再生医療法である。それは皮膚の構造が比較的簡単であること、線維芽細胞、表皮角化細胞などの皮膚構成細胞の培養の研究が盛んであったことなどより、古くからその作製が試みられていた。培養皮膚の実用化は、1975年 Rheinwald & Green による表皮角化細胞の培養法の確立に始まるといってよい。続いて、O' Connor らは1981年 Green らの方法を用いて、初めて培養表皮シート移植の臨床応用を重症熱傷を対象として実施した。培養皮膚を用いる治療法は現在では細胞治療法と位置づけられ、海外ではすでに商業化され、本法でも再生医療第一号として保険収載されている。我々は1990年代から培養表皮シート移植とその臨床応用のシステム化を確立し、さらに培養皮膚の品質改良として三次元培養皮膚、羊膜併用三次元培養皮膚、さらには細胞積層技術を用いた培養皮膚の開発などを行っており、特に難治性皮膚疾患の一つである表皮水疱症に対して培養皮膚を用いた再生医療法を開発している。培養皮膚の現況について解説するとともに、難治性皮膚疾患の代表である表皮水疱症に対する臨床応用について症例を呈示しながら解説する。

日本人における多発性硬化症の最近の動向と治療の展望

九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良潤一

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は中枢神経白質を侵す主要な脱髄性疾患である。中枢神経髄鞘抗原に対する臓器特異的自己免疫疾患とされるが、原因は解明されておらず、根治的な治療法もない。若年成人を侵す神経難病としてはもっとも頻度が高い。世界で 250 万人以上、日本でも 1 万人以上の患者数があり、近年、我が国では増加が著しい。分子標的療法の進歩がめざましく、今後、わが国でもその導入により臨床経過の大きな改善が期待できる。

これまで日本では、過去 30 年の間に 4 回の MS 全国臨床疫学調査が実施された。このような調査は他のアジア地域では例がなく、その意義は極めて大きい。これらの調査結果によると、過去 30 年間で MS 患者数の増加は著しく、またその病像も大きく変化しつつある。調査結果を要約すると、①日本人の MS はこの 30 年間で患者数が約 4 倍増加した。②発症年齢のピークが 30 歳代から 20 歳代に若年化した。③女性の比率が 2 倍増えた。④過去の調査と比較し視神経脊髓障害の程度が軽くなった。⑤病巣が視神経脊髓に限局する例(optico-spinal MS, OSMS)と通常型(conventional MS, CMS)を比較すると、CMS/OSMS 比は北日本で南日本より有意に高く、緯度と有意な逆相関を示した。⑥同じ CMS のなかで比べても、Barkhof の基準を満たす MS らしい脳 MRI 病巣(Barkhof brain lesion)を有する頻度は北日本で南日本より有意に高かった。⑦出生年齢が若いほど、CMS の比率が高く、Barkhof brain lesion を有する頻度が高かった。これらの傾向は北日本でより顕著であった。

以上の調査結果から、日本人の MS は戦後の急速な欧米化などの環境要因の影響を受けて病像が欧米型(CMS)へと大きく変わりつつあること、またこのような MS の臨床病型の変化は緯度の影響を強く受け、北日本でより顕著であることが明らかとなった。生活の現代化・欧米化は日本中で起こったにもかかわらず CMS の増加、MS らしい脳 MRI 病巣の増加は高緯度地域で著しいことは極めて興味深い現象である。

インタフェロンβ製剤の導入により再発率はある程度抑えられるようになったが、障害が徐々に蓄積していくのは十分には抑えられない。そこで、MS の病態に重要な分子を標的とした分子標的療法の治験や臨床応用が進んでいる。これには、Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod などがあり、約 90%も新病巣の出現を抑制する。近い将来、このような切れ味のいい新規治療薬がわが国の MS 臨床にも導入されよう。しかし、MS は人種差の大きい病気なので、アジア人種への導入には細心の注意が必要とされる。

ブレインバンクの実務経験から

— 生前同意システムに基づく神経疾患ブレインバンクを中心に —

国立精神・神経医療研究センター病院

臨床検査部 齊藤祐子

病院では患者さんの死亡時に、直接死因の解明と原因疾患の診断を目的に、死体解剖保存法に従い病理解剖(剖検)を行い、剖検時に得られた脳や内臓を保存している。国立精神・神経医療研究センター(NCNP)の病理検査室では、1981年から病理組織診断に支障のない限り半脳を凍結し、施設蓄積(institutional brain repository)を継続している。このような剖検検体の保存と研究使用は“余剰検体の研究使用”に位置づけられる。多くの精神神経疾患専門病院の病理部門では、最近では多施設共同研究を含む医学研究に使用することについてご遺族の同意を得て、脳組織を系統的に凍結保存している。保存された脳などは、神経変性疾患や精神疾患の病態解明と治療法の開発を目指す研究に提供している。

また、精神・神経・筋疾患を診療する国立病院機構病院等の15病院(後記)は、凍結保存している剖検病理検体をデータベース登録する“リサーチ リソース ネットワーク, RRN, <http://www.resrchresnetw.jp/summary.html>.”を1999年から運営している。RRN剖検脳組織データベース上の登録総数は2010年12月では1544件である。疾患別では、筋萎縮性側索硬化症199例、統合失調症92例、Alzheimer病91例、Parkinson病81例、多系統萎縮症73例、筋緊張性ジストロフィー58例、進行性核上性麻痺44例などで、頻度の高い精神神経疾患をおおむね網羅している。

一方、当院では2006年から生前同意システムに基づく神経疾患ブレインバンクを運営している(<http://www.brain-bank.org/>)。基本的にブレインバンクとして蓄積されているリソースは、病理解剖時に得られた組織の研究使用を、死後にご遺族から同意いただいていた。近年全国的に病理解剖数の減少が著しい。また神経疾患では病理解剖の設備が整わない施設での死亡がほとんどであり、病理検体を得るのが困難となってきた。そして神経疾患の多くは経過が長いので、生前本人や家族が献脳の希望を主治医に知らせていても、転院などでそれが叶わないことが多い。また一般的に病理解剖や検体の研究使用の依頼についての話題は、死亡後間もなく、主治医から初めて相談され、短時間に決断をせざるを得ないのが現状である。病理解剖、ひいては献脳について、熟慮するゆとりが無く、主治医としても時間的にも心情的にも説明しづらいという難がある。本バンクは献脳の遺志を無にしないためのシステムの構築を目指したものである。登録者数、剖検数ともに実績が出始めている。そこで、こちらのバンクも拠点を全国に造設準備中である。当日は特に生前同意システムを取り入れたブレインバンクについて紹介したい。

難病バンクについて

独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室
 亀岡洋祐、高橋一郎、坂手龍一、増井徹

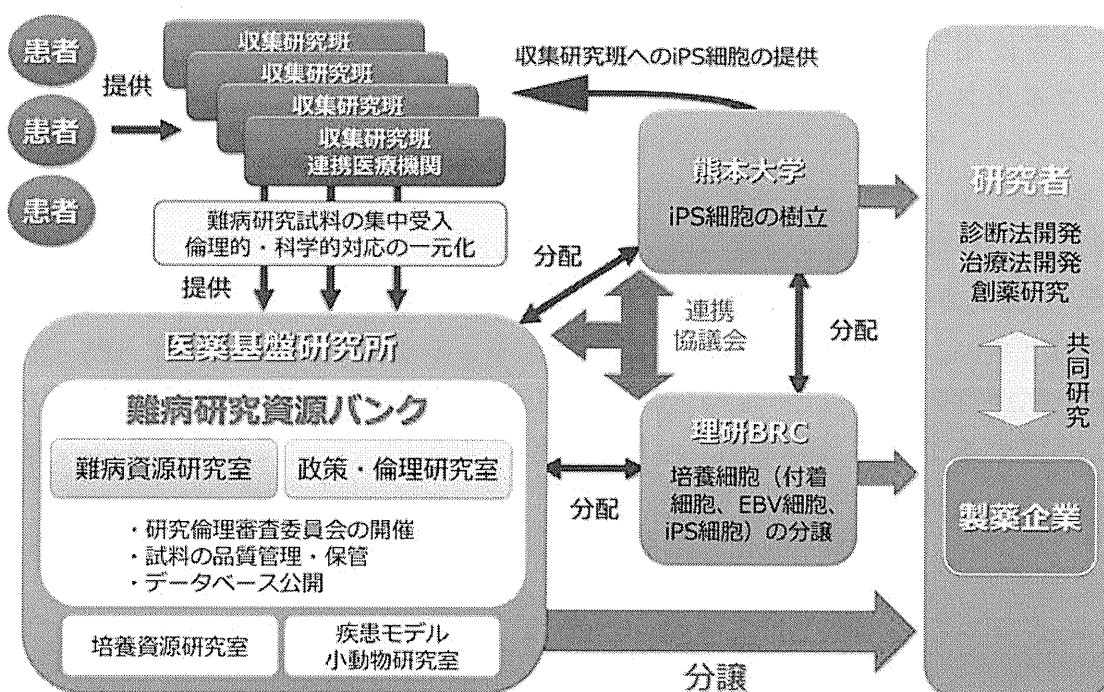
厚生労働省において難治性疾患克服研究事業が長年継続されています。難治性疾患（以下「難病」という）は、患者の皆様にも困難な生活を強いるものであるとともに、研究者にとっても研究の難しい疾患であります。そこで、2009年度より難病研究の体制をさらに強化するために難病研究資源バンク（以下「難病バンク」という）が設立されました。医薬基盤研究所・難病・疾患資源研究部、理研BRC・細胞材料開発室、熊本大学・発生医学研究所が連携をして難病バンクとして働きます。尚、皆様から提供された組織・血液・培養細胞などと医療情報の受入の倫理審査、及び実際の受け入れ等に関しては、医薬基盤研究所が一元化して対応します（研究代表者：亀岡洋祐、研究倫理担当者：増井徹）。

難病バンク設立以来、試料保管施設などのハード面、及び運営体系などのソフト面の整備を進めてまいりました。そしてここ1年は、広く収集研究班の先生方の御協力のもと、試料等の受入が加速してきております。

難病は長期に亘る患者の治療体制の整備と同時に、研究の継続と進展の基盤が重要です。難病バンクは、研究者の世代を超えた研究の継続と進展の基盤となるために重要な働きをするものであると考えております。

今後とも、難病バンクへのご理解とご協力をよろしくお願いいたします。

生体試料等の効率的提供の方法に関する研究 3機関役割関係



医学分野における研究材料の重要性

中村幸夫

独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター細胞材料開発室

動物を対象とする生物学研究で必要とされる材料は、実験動物（モルモット、マウス等）から入手することが一般的です。医学研究においても、こうした実験動物を対象として、いわゆる「疾患モデル動物」等を用いて、様々な研究が進められています。加えて、医学研究には、患者由来の材料も必須です。しかし、医学研究に従事する研究者は必ずしも臨床医ではありません。医師以外の研究者は患者と直接接触する機会がないため、患者由来の材料を入手することはきわめて難しいのが現状です。そこで私達は、患者・医師と一般研究者との仲介役をし、研究材料の普及に努めています。

病気の研究には、遺伝子、細胞、臓器、個体等の様々なレベルでの研究があります。病気になっている細胞そのものを使用することも重要な研究の一つです。例えば、「がん」の研究をするためには「がん」細胞が重要です。「がん」細胞からは試験管の中で半永久的に増え続ける培養細胞を作成することが可能であり、「がん細胞株」として広く多くの研究に使用され、「がん」研究に多大な貢献を果たしてきました。

難病研究に関しては、病気になっている細胞そのものを使用することも重要ですが、遺伝子解析も重要です。遺伝子材料は培養細胞からも入手することが可能であるため、難病の人から培養細胞を作成すれば、その培養細胞から得た遺伝子を使用することで、多くの研究者が研究をできるようになります。

「ウイルス」と言うと少し怖いイメージを持たれるかも知れませんが、エプスタインバーウイルス（EBV）はほぼすべての人々が感染経験、即ち抵抗力（抗体）を持っています。EBVを血液中の特定の細胞（B細胞）に感染させることで、培養細胞を作成することができます（EBV-B細胞）。

EBV-B細胞から得られる遺伝子材料、iPS細胞（熊本大学江良教授の要旨をご参照ください。尚、江良教授のご都合により、シンポジウム当日はiPS細胞の説明も私が行います。）から得られる疾患細胞、こうした材料は広く多くの研究者に提供することが可能であり、難病研究の発展に大いに貢献するものです。

難治性疾患由来 iPS 細胞の委託作製とバンク化

江良 択実

熊本大学・発生医学研究所・幹細胞誘導分野

医学の研究においては、病気由来の生体試料（細胞、血液や DNA 等）はその病気の診断法や治療法を開発する上で必須の試料である。しかしながら、難治性疾患では、病気の標的細胞そのものを採取することが困難であったり、また症例数が限られるために生体試料そのものが非常に少ないといった問題が存在する。このことが治療法をはじめとした開発研究の大きな障害となっている。

一方、最近開発された iPS 細胞は、皮膚由来の線維芽細胞に 4 つの初期化因子 (Sox2, KLF4, Oct3/4, cMyc) を発現させ作製することができる多能性幹細胞である。皮膚生検サンプルから作製できるので、一部の例外を除き、ほとんどの病気から作製可能である。iPS 細胞はその分化の多能性から、病気の標的細胞を誘導し、発症機序や治療法の開発へ利用できると期待されている。また、試験管内で分化能を維持したままで増幅でき、長期保存も可能である。したがって、採取することが難しい標的細胞を有する病気や患者数が限られるような難治性疾患からの研究にすぐれた効果を発揮すると予想される。私たちは、1) 難治性疾患由来 iPS 細胞を樹立し、2) 同意が得られたならば iPS 細胞バンクへご協力していただきバンク化を推進する研究を遂行中である。iPS 細胞樹立には、国内で開発されたセンダイウイルスベクターを用いている。この方法は、iPS 細胞作製時に初期化因子が染色体に組み込まれるといった問題点を回避して、病気の研究により有用な iPS 細胞を作製できるという利点を有している。iPS 細胞バンクが整備されれば、多くの研究者へ必要時に容易に iPS 細胞を提供できると考えられ、様々な分野の研究者が難治性疾患を研究する機会が増え、確実に診断・治療方法の開発を促進させるという迅速な効果が期待できる。

VI 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, <u>Umezawa A.</u>	DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells over time.	PLoS Genet	7	e1002085	2011
Takezawa Y, Yoshida K, Miyado K, Sato M, Nakamura A, Kawano N, Sakakibara K, Kondo T, Harada Y, Ohnami N, Kanai S, Miyado M, Saito H, Takahashi Y, Akutsu H, <u>Umezawa A.</u>	β -catenin is a molecular switch that regulates transition of cell-cell adhesion to fusion	Scientific Reports	1	68	2011
Nakamura A, Miyado K, Takezawa Y, Ohnami N, Sato M, Ono C, Harada Y, Yoshida K, Kawano N, Kanai S, Miyado M, <u>Umezawa A.</u>	Innate immune system still works at diapause, a physiological state of dormancy in insects.	Biochem Biophys Res Commun	410	351-357	2011
Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, <u>Umezawa A.</u>	Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells.	Genes Cells	16	1-11	2011
Cui CH, Miyoshi S, Tsuji H, Makino H, Kanzaki S, Kami D, Terai M, Suzuki H, <u>Umezawa A.</u>	Dystrophin conferral using human endothelium expressing HLA-E in the non-immunosuppressive murine model of Duchenne muscular dystrophy.	Hum Mol Genet	20	235-244	2011
Tamura Y, Murayama T, Minami M, <u>Yokode M,</u> Arai H.	Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice.	Int J Mol Med.	28(5)	683-7	2011

Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, <u>Yokode M</u> , Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H.	Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety.	J Transl Med.	9	55	2011
Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, <u>Yokode M</u> , Yamada N, Ouchi Y; Defining Vascular Disease (DVD) Research Group.	Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non- metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis.	J Atheroscler Thromb.	8(6)	504-12	2011
Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, <u>Yokode M</u> , Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K.	Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects.	PLoS One.	6(12)	e29351	2011
Arai H, Ouchi Y, <u>Yokode M</u> , Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging.	Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics.	Geriatr Gerontol Int.	12(1)	16-22	2012
Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, <u>Yokode M</u> , Kita T, Horie M, Kimura T.	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovasc Res.	Jan 20	[Epub ahead of print]	2012
Araya N., Sato T. Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., <u>Yamano Y.</u>	Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease.	Viruses	3	1532-1548	2011

Kitazono T., Araya N., <u>Yamano Y.</u> , Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S.	Corresponding Author: Okazaki T. Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors.	Cell Immunol	272(1)	11-17	2011
Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., <u>Yamano Y.</u> , Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M.	Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers.	Retrovirology	7(8)	100(1-15)	2011
<u>山野嘉久</u>	HTLV-1キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy (HAM)患者診療の現状と問題点	血液内科	63(1)	81-86	2011
安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、 <u>山野嘉久</u>	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態と治療	医療と検査機器・試薬 別冊 機器・試薬	34(4)	472-477	2011
<u>山野嘉久</u> 、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子	HAM専門外来の取り組み	神経内科	75(4)	387-392	2011
<u>山野嘉久</u> 、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—	日本臨牀			2011 in press
Masao Iwamori, Akihiro Sakai, Norihito Minamimoto, Yuriko Iwamori, Kyoko Tanaka, Daisuke Aoki, Shigeki Adachi and <u>Taisei Nomura</u>	Characterization of novel glycolipid antigens with an a-galactose epitope in lactobacilli detected with rabbit anti-Lactobacillus antisera and occurrence of antibodies against them in human sera.	J. Biochem.	150(5)	515-523	2011

Miyake T, Ueda Y, Matsuzaki S, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, <u>Nomura T</u> , Enomoto T, <u>Kimura T</u> .	CRABP1-reduced expression is associated with poorer prognosis in serous and clear cell ovarian adenocarcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol.	137(4)	715-22	2011 Apr.
Dillip Kumar Parida ¹ , Koji Wakame, <u>Taisei Nomura</u>	Integrating Complimentary and Alternative Medicine in Form of Active Hexose Co-Related Compound (AHCC) in the Management of Head & Neck Cancer Patient	International Journal of Clinical Medicine	2	588-592	2011
野村 大成、足立 成基、梁 治子、畑中 英子、菊谷 理絵、時田 偉子、堀家 なる緒、中島 裕夫、本行 忠志、藤川 和男、伊藤 哲夫、落合 俊昌、行徳 淳一郎、若命 浩二、D. K. Parida、R. I. Bersimbay	宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究；放射線晩発影響の防護	Space Util. Res.	28	印刷中	2012
Saito S, Morita K, <u>Kohara A</u> , Masui T, Sasao M, Ohgushi H, Hirano T.	Use of BAC array CGH for evaluation of chromosomal stability of clinically used human mesenchymal stem cells and of cancer cell lines.	Hum Cell. :(2011)	24(1)	2-8	2011
Mimura S, Kimura N, Hirata M, Tateyama D, Hayashida M, Umezawa A, <u>Kohara A</u> , Nikawa H, Okamoto T, Furue MK.	Growth factor-defined culture medium for human mesenchymal stem cells.	Int J Dev Biol.	55(2)	181-187	2011
菅三佳, 高田圭, 小原有弘, 末盛博文, 青井貴之, 中村幸夫, 古江 楠田美保	ヒト多能性幹細胞の命名法の国際統一規格案について.	再生医療	vol.11	2-8	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>横出正之</u>	【内科診療における論点】循環器 虚血性心疾患の一次・二次予防には、脂質異常症をどの程度コントロールすべきか?(解説/特集)	「内科」編集室	内科	南江堂	東京都文京区	2011年6月	107(6): 1011-16
Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, <u>Yamano Y.</u>	Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders.		T-Cell Leukemia	InTech		2011	65-80/234

Ⅶ 研究成果の刊行物・別冊

II. 循 環 器

虚血性心疾患の一次・二次予防には、
脂質異常症をどの程度コントロールすべきか？

横出正之

特集 内科診療における論点

臨床雑誌「内 科」第107巻 第6号〔2011年6月増大号〕別 刷

南 江 堂

虚血性心疾患の一次・二次予防には、 脂質異常症をどの程度コントロールすべきか？

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 横出正之

ポイント

現状

- 一次予防における血清脂質管理は、LDL-C 値以外のリスク数によりⅠ～Ⅲカテゴリー分類から目標値を定める。糖尿病、閉塞性動脈硬化、脳梗塞はカテゴリーⅢに分類する。
- 二次予防については海外の研究が主ではあるが、スタチンによる脂質介入が心血管事故、総死亡に対して有効であることが実証され、LDL-C 値は 100 mg/dl 未満を目標値とする。

対案

- 一次予防における血清脂質管理基準の策定には、NIPPON DATA 80 などの疫学研究による虚血性心疾患発症などの絶対リスクを考慮すべきである。
- 二次予防については米国の ATPIII と同様、リスクの非常に高い患者には LDL-C 値の管理目標を 70 mg/dl 未満にするべきである。
- また糖尿病の合併は、二次予防と同様に扱うべきである。

議論

- 一次予防については絶対リスクは数十年来の疫学研究から推測が可能であるが、わが国において食生活などが急速に変化していることから、今後新たな疫学研究からの絶対リスクも考慮すべきである。
- 二次予防におけるわが国の絶対リスクデータは非常に限られているが、米国よりは低いと考えられる。

展望

- わが国の実情にあった虚血性心疾患予防に向けた、一次予防には絶対リスクの成績の活用、二次予防にはとくに厳しい管理を要する患者選択のためのリスク層別化が必要であろう。

現 状

1. 背 景

虚血性心疾患の発症機構については、1990 年代から基礎研究に加えて新たな診断方法の開発により飛躍的にその理解が進んだ。これらの研究により、急性冠疾患の発症メカニズムは、粥状動脈硬化病巣であるプラークの破綻と、急速な血栓形成

を引き金とする血流の急激な途絶によることが明らかになってきている。プラークの組織化学的特徴は、コレステリルエステルの蓄積と炎症細胞の集簇、動脈構築細胞の形質転換である。Ross らは 1970 年代に「傷害反応仮説」を提唱したが、ヒトにおけるコレステロールの主要担送体である低比重リポ蛋白 (LDL) が病変発症から進行病変の形成、プラークの破綻にまで関与することが明らかにさ

Table 1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007：リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dl)		
		LDL-C 値以外の 主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
<一次予防> まず生活習慣の改善を 行ったあと、薬物治療 の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
<二次予防> 生活習慣の改善ととも に薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に、他の危険因子(禁煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

*LDL-C 値以外の主要危険因子：加齢(男性≥45 歳、女性≥55 歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症(<40 mg/dl)、糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢとする。

[文献 3)より引用]

れ、その管理はきわめて重要であるといえる。疫学研究でも血清 LDL-C 値と冠動脈疾患罹患リスクが正相関すること¹⁾、さらにはスタチンに代表される血清脂質降下剤による臨床介入試験の成績²⁾から LDL-C 値が粥状動脈硬化の主要発症要因であることはまず疑いがないと考えられる。

このような成績を受けて、日本動脈硬化学会が 2007 年 4 月に発表した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版(以下 2007 年ガイドラインと略)」³⁾では、管理目標として LDL-C 値を中心に据えるというこれまでの考え方をさらに進めた。また 2007 年ガイドラインでは大規模疫学調査 NIPPON DATA 80 結果や、MEGA Study や JELIS Study などのわが国発のエビデンスを盛り込んだが、発表後さらにいくつかの重要な脂質介入試験の結果報告、サブ解析の報告、メタ解析の報告、新たな介入試験も開始が発表された。2007 年ガイドラインの管理目標値を Table 1 に示すが、2002 年版に比べ異なる点として、まだ冠動脈疾患を発症しておらずその発症予防が必要な患者に対する一次予防と、冠動脈疾患をすでに発症している患者に対する二次予防を明瞭に区分したことがあげ

られる。

2. 一次予防に関するエビデンスとガイドライン

一次予防試験は絶対発症リスクが低いことなどから、血清脂質介入の虚血性心疾患に対する明らかな一次予防効果はスタチンによる試験により明らかになったといえる。その先鞭となった WOSCOP Study は、虚血性心疾患による死亡および非致死的心筋梗塞を主要評価項目に設定した。45~64 歳の男性(平均総コレステロール(TC)値 272 mg/dl)に pravastatin 40 mg/day を投与し、4.9 年追跡、治療群の TC 値は 20%、LDL コレステロール(LDL-C)値は 26% 低下、冠動脈イベントは 31% 抑制された。一方、総死亡率は 22%($p=0.051$)と低下したが有意ではなかった。非心血管疾患、癌・自殺・外傷などによる死亡にも有意差は認められず、従来からのコレステロール低下療法によって、癌・自殺・外傷などによる死亡が増加する可能性に関する論議には結論を出したと考えられる⁴⁾。

また、新規世代スタチンを用いた JUPITER 試験では心血管疾患既往や糖尿病歴がなく、LDL-

C 値が正常 (<130 mg/dl) だが hsCRP 値が高値 (≥ 2 mg/l) を示す患者 (男性 ≥ 50 歳, 女性 ≥ 60 歳) を対象に rosuvastatin (20 mg/day) 群 (8,901 例) とプラセボ群 (8,901 例) に無作為に割り付け、一次評価項目である非致死性心筋梗塞 + 非致死性脳卒中 + 不安定狭心症による入院 + 血行再建術施行 + 心血管死が rosuvastatin 投与群で明らかに少ないことを実証している⁵⁾。

わが国で行われた一次予防試験としては、まず MEGA 研究があげられる。これは冠動脈疾患または脳卒中の既往のない高コレステロール血症患者を対象に、食事療法単独群または食事療法 + pravastatin (10~20 mg/day) 併用群に割り付け、平均 5.3 年追跡したものである。食事療法単独群および食事療法 + pravastatin 併用群において LDL-C 値はそれぞれ 3.2% および 18.0% 低下した。冠動脈疾患の発症率は、食事療法単独群に比べて食事療法 + pravastatin 併用群で有意に低下した (101 例 vs 66 例, ハザード比 0.67, 95% 信頼区間 0.49~0.91, $p = 0.01$)。癌または他の重篤な有害事象の発生率については、両群間に差を認めず、わが国においても pravastatin 療法は一次予防に有効であることが実証されたといえる⁶⁾。

これら国内外の多くの試験では心血管イベント発症に対する予防効果は実証されたが、総死亡の減少は個々の試験では出ていない。この問題を含め、一次予防試験のメタ解析結果が Cochrane 共同研究組織から報告された。これは 1994 年から 2006 年までに行われた、16 の検証アームを有する 14 のランダム化コントロール試験を解析したもので、解析対象患者総数は 34,272 名である。それによると、冠動脈疾患と脳卒中の発症、ならびに冠動脈再建術の必要性に加えて総死亡がスタチン投与により減少し、がんの発症は増加しなかったとしている⁷⁾。

2007 年ガイドラインによると一次予防は血清 LDL-C 値以外の危険因子の個数により、Table 1 のようにカテゴリー I (低リスク群：LDL-C 値以外のリスク数 0)、同 II (中リスク群：リスク数

1~2)、同 III (高リスク群：リスク数 3 以上) とし、それぞれのカテゴリーに対する LDL-C 管理目標値をそれぞれ 160, 140, 120 mg/dl 未満としている。なお、糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症が一つでも合併する場合には、他のリスクの個数に関わりなくカテゴリー III とするとしている。一方、HDL-C 値はいずれのカテゴリーも 40 mg/dl 以上、トリグリセリド (TG) は 150 mg/dl としている。これらの設定の根拠となったのは、大規模疫学研究である NIPPON DATA 80 が血清総コレステロール値に加えて、喫煙、糖尿病、高血圧、加齢が併存するに従い、10 年後の冠疾患発症リスクを高めるとした成績によるところが大きい。また脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併は、すでに冠動脈以外に動脈硬化性病変を有することから、一次予防でももっとも高リスク群に分類したものである。

一方、糖尿病については Finnish 研究など欧米での研究で、糖尿病を有する場合には、7 年間の心筋梗塞発症率が心筋梗塞の既往を有する者と同様であるとする成績が採用され、米国のガイドラインである NCEP ATPIII では虚血性心疾患と同等リスクとして扱うとしている⁸⁾。他方、わが国のエビデンスとして L-LIT 研究をみると、糖尿病のリスクは高血圧や虚血性心疾患の家族歴とほぼ同等であった。しかしながら、わが国の虚血性心疾患患者における糖尿病の合併率が上昇していること、これらの患者の虚血性心疾患予防に LDL-C 管理が重要であることが明らかになりつつあること、糖尿病患者がいったん虚血性心疾患を発症した場合に、予後が不良であることなどからカテゴリー III に含めている。

3. 二次予防に関するエビデンスとガイドライン

一次予防試験に比べ、すでに虚血性心疾患を有する患者を対象とする二次予防は心血管イベント発生の絶対リスクが高く、1990 年代に実施された 4S 研究などの早期に開発されたスタチンを用いた試験から新規世代の強力な薬理作用を有する