

第46回シスメックス学術セミナー
講演概要

循環器病研究の 未来展望



2024年**6月8日(土)**開催

セミナーの詳細

- 講師紹介
- シスメックス学術セミナーについて
- アーカイブス



企画趣旨

シスメックス学術セミナーは、今回で第46回となる歴史ある学術セミナーであり、血液を中心に、がん、免疫、ゲノムなど最先端の研究をテーマとして開催されてきた。がんの領域では基礎研究が進歩し、原因遺伝子が同定され、分子標的治療が可能となり予後が大幅に改善した。循環器疾患に対しても、ゲノム・オミックス研究を推進することで、その原因や病態を明らかとし、新しい診断法や治療法が開発されると期待される。また、家族性高コレステロール血症や心筋症、遺伝性不整脈などの単一遺伝子の異常で発症する疾患ではゲノム解析によって診断や治療法が決まり、個別化医療が可能となる。心筋梗塞や心房細動などの他因子が関係する循環器疾患でも遺伝要因が大きく関与しており、疾患発症のリスクを予測し、予防や早期の治療介入が可能となる。わが国における健康寿命の延伸を達成するためには、循環器疾患におけるゲノム、免疫・炎症、代謝、老化などについての基礎研究を推進し、バイオマーカーの開発や新規検査法、予防法が開発が期待される。

本セミナーは医師のみならず臨床検査技師をはじめとして海外も含めて多くの医療従事者が聴講している。本セミナーが循環器病研究の未来展望について議論し、理解を深めていただく良い機会となることを期待している。

シスメックス学術セミナー企画委員

神戸大学 名誉教授

地方独立行政法人 加古川市民病院機構 加古川中央市民病院 病院長

平田 健一

シスメックス学術セミナー企画委員会

【企画委員長】

矢富 裕 (国際医療福祉大学大学院 大学院長/教授)

【企画委員】

小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授)

清井 仁 (名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授)

熊ノ郷 淳 (大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学講座 教授)

平田 健一 (神戸大学 名誉教授/地方独立行政法人 加古川市民病院機構 加古川中央市民病院 病院長)

前川 真人 (浜松医科大学 名誉教授/特命研究教授)

松下 弘道 (慶應義塾大学医学部 臨床検査医学教室 教授)

宮崎 泰司 (長崎大学原爆後障害医療研究所 原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野 教授)

村田 満 (国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授/慶應義塾大学 名誉教授)

【顧問】

池田 康夫 (慶應義塾大学 名誉教授/学校法人根津育英会武蔵学園 学園長)

熊谷 俊一 (社会医療法人神鋼記念会 総合医学研究センター センター長)

朝長 万左男 (日本赤十字社 長崎原爆病院 名誉院長/長崎大学 名誉教授)

直江 知樹 (独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長)

中原 一彦 (東京大学 名誉教授/独立行政法人 大学改革支援・学位授与機構 名誉教授)

西川 伸一 (NPO法人 オール・アバウト・サイエンス・ジャパン 代表)

(敬称略)

プログラム (各講演には15分の質疑応答時間を含みます)



10:00 **はじめのことば**
10:05 シスメックス学術セミナー企画委員会 委員長 **矢富 裕** 先生



10:05 **循環器病学の未来**
11:10 **小室 一成** 先生 (国際医療福祉大学 副学長 / 東京大学大学院 特任教授)



11:10 **心血管系の老化を防ぐには？**
12:15 **南野 徹** 先生 (順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 教授)

12:15 - 13:35 昼休憩



13:35 **原発性脂質異常症および動脈硬化性疾患に対する
超精密個別化医療**
14:40 **多田 隼人** 先生 (金沢大学附属病院 循環器内科 助教)

14:40 - 14:55 休憩



14:55 **産学連携による循環器病アンメットニーズへの挑戦
—HDL機能評価法の開発—**
16:00 **杜 隆嗣** 先生 (神戸大学大学院医学研究科 立証検査医学分野 特命准教授)



16:00 **おわりのことば**
16:05 シスメックス学術セミナー企画委員会 第46回セミナー企画担当 **平田 健一** 先生

座 長

神戸会場：**平田 健一** 先生 (神戸大学 名誉教授 / 地方独立行政法人 加古川市民病院機構 加古川中央市民病院 病院長)
東京会場：**直江 知樹** 先生 (独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長)

会 場

神戸：神戸新聞 松方ホール
東京：THE GRAND HALL (品川グランドホール)

Web配信

オンライン配信 **LIVE**

参加費：無料

※参加申込者の方はセミナーテキストPDFを無料でダウンロードいただけます。
(ダウンロードについてのご案内はメールにて配信)

循環器病学の未来

国際医療福祉大学 副学長／東京大学大学院 特任教授

小室 一成 先生



講演要旨

わが国は超高齢社会となり疾病構造が変化し、加齢に伴って発症する心不全や心房細動などの循環器疾患患者が急増している。とりわけあらゆる循環器疾患の終末像である心不全は患者数、死亡者数とも増えており大きな問題となっている。心不全の治療は、薬物療法、非薬物療法とも進んでいるものの、多くの治療法は、心臓を保護する、心臓の代替をするといった対症療法にとどまっており、がんのような発症原因に基づいた分子標的治療ができていない。循環器疾患は遺伝要因と多くの環境要因が複雑に絡み合った”超複雑系“であり、その病態の解明は容易ではない。特に心不全は、極めて多くの遺伝要因と環境要因が関与して発症するばかりでなく、最終的には心臓の収縮弛緩といった動的な問題を解決しなければならないため一層難問である。しかし近年のデータサイエンスの進歩により、どの疾患よりも豊富な情報をもつ心不全を含めた循環器疾患の病態解析が可能な時代になってきた。

循環器病学の未来

我が国は超高齢社会となり疾病構造が大きく変化し、加齢とともに増加する疾患である脳卒中や心不全、心房細動などの心血管病の患者数が急増した。本邦では40年以上にわたってがんが死因のトップであるが、高齢者では脳卒中と心血管病を合わせた循環器病の死亡者数はがんの死亡者数とほぼ同じである。また我が国の平均寿命は男性が81歳、女性が87歳と現在も伸びており男女とも世界トップクラスであるが、医学的に制限なく自立した生活ができる健康寿命と平均寿命との間に男性で9年、女性で12年の乖離があり、その原因の1位は循環器病である。循環器病の中には多くの種類の疾患があるが、最も大きな問題となっているのが心不全である。我が国における心不全患者数は現在約120万人であり、少なくとも2035年までは増え続けると推定されており、心臓病別の死因をみても、心不全による死亡が最も多い。

心不全の治療に関しては、30年ほど前から多くの大規模臨床試験が行われ、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、ミネラルコ

ルチコイド受容体拮抗薬の4つの薬剤に関して生命予後改善効果が証明されている。さらに最近になり作用機序の異なる新しい心不全薬が4種類相次いで登場した。また循環器疾患に特徴的なことであるが、非薬物療法としてカテーテル治療やデバイス治療も大きな進歩を遂げている。このように心不全治療は大変進歩しているにもかかわらず、生存率が全がんの平均よりもはるかに悪いのは、すべてが対症療法であり病態に基づいた原因治療ではないからである。

以上のように大きな問題を抱える循環器病に対して、国は2018年に脳卒中・循環器病対策推進基本法を成立させ、2020年には循環器病対策推進基本計画(以下、基本計画)が策定された。この基本計画では基本法の3つの基本理念に沿って3つの大目標が掲げられている。一つが「循環器病の予防や正しい知識の普及・啓発」である。日本の国民は誰でもがんについてはよく知っているが循環器病について正しく理解している人は少ない。一方で循環器病は予防が大変有効であるので国民が循環器病について理解し予防法を知る意義は大きい。一人でも多くの国民に循環器病について知っていただくといった広報・啓発、さらには患者との連携

などを推し進めるために2021年には一般社団法人日本循環器協会が設立された。

基本計画の2つ目の目標は「保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実」である。そこには健診の普及や推進、救急搬送体制の整備、医療提供体制の構築、患者支援、リハビリテーション、相談支援、緩和ケア、治療と仕事の両立支援・就労支援、小児期・若年期からの循環器病への対策などが掲げられている。特に心不全では退院後の指導・管理が重要であり、専門医だけでは十分な対応は不可能である。そこで一般社団法人日本循環器学会は2020年に心不全療養指導士制度を発足させた。

目標の3つ目は「循環器病の研究推進」である。前述した

ように循環器病治療の多くは対症療法にとどまっており病態に基づいた治療が行われていない。がんのように病態に基づいた分子標的治療を可能とするには、まずは循環器病の発症機序を明らかにする必要がある。ゲノムやオミックスの解析をすることによって疾患発症の分子機序を明らかにし、疾患モデル研究で確認することが重要である。近年多くの分野で注目されているAI・IoT・数理モデルであるが、循環器では多くの種類の診断機器があるだけにその応用範囲はとりわけ広い。今後はウェアラブルデバイスや非接触型デバイスを用いて膨大な臨床情報が負担なく取得され、AI等を利用することにより診断、予防、治療がより迅速、適切に行われることが期待される。

用語説明

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬:

降圧剤の一つ。アンジオテンシン変換酵素(ACE)を阻害することにより、アンジオテンシンIIの生成を抑え、血圧を低下させる。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬:

降圧剤の一つ。アンジオテンシンIIと拮抗して受容体への結合を妨げることでアンジオテンシンIIの血管収縮作用などを阻害し血圧を低下させる。

β遮断薬:

心筋に発現しているβ1受容体への遮断作用により心機能が抑えられ、血液拍出量が減ることで血圧を低下させる。

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬:

ミネラルコルチコイド受容体に結合することで、副腎から分泌されるアルドステロンの作用を阻害し、尿細管での再吸収を抑えることにより血圧を低下させる。アルドステロン拮抗薬とも呼ばれる。

心血管系の老化を防ぐには？

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 教授

南野 徹 先生



講演要旨

加齢に伴って生活習慣病の罹患率が増加し、その結果、虚血性心疾患や脳卒中の発症の基盤病態となっている。健康寿命を短縮しているこれらの疾患は、多くの高齢者において共通に認められることから、老化の形質の一部として捉えることができる。すなわち、これらの疾患の究極的な治療のターゲットは、寿命を調節する仕組みそのものかもしれない。このような現状で、老化・寿命のメカニズムの解明に関する研究は、最近20年間で飛躍的な進歩を遂げている。老化のメカニズムについては諸説あるが、そのひとつが「細胞老化仮説」である。加齢や過食などのメタボリックストレスによって、様々な組織に老化細胞が蓄積し、それらが分泌する炎症分子による組織障害や組織再生能力の低下によって、臓器老化・個体老化が進むというものである。実際我々はこれまでに、血管や心臓、内臓脂肪組織に老化細胞が蓄積することで、それぞれ動脈硬化や心不全、糖尿病の発症・進展に関与することを明らかにしてきた。さらに最近、老化細胞除去 (Senolysis) によって、病的老化形質が改善することが示されている。そこで今回は、老化細胞を標的とした抗老化治療 (Seno-antigen, Seno-nergy-related molecules) の可能性について議論してみたいと思う。

細胞老化と加齢関連疾患

細胞には分裂寿命があり、一定の分裂後、不可逆的に細胞周期を停止する。また、修復不可能なゲノムの損傷がもたらされると、p53/p21やp16依存性の細胞老化経路が活性化されることで細胞は分裂を停止し、細胞老化の状態となる。これらは、がん抑制機構の一つとして考えられている。一方これまで我々は、老化研究を「細胞レベルの老化が個体老化の一部の形質、特に加齢に伴う病的老化形質を担う」という細胞老化仮説に基づいて進めてきた。その結果、ヒト動脈硬化巣に老化血管細胞の集積が認められること、蓄積した老化血管細胞が様々な血管機能障害の形質 (NO産生の低下や炎症分子の発現の亢進など) を示すことによって、動脈硬化やインスリン抵抗性の発症・進展に関与していることを明らかにした¹⁾²⁾。また、肥満マウスや2型糖尿病患者の内臓脂肪においても老化細胞が蓄積しており、p53/p21シグナルの活性化とともにSenescence-associated secretory phenotype

(SASP) 因子による慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性を誘導していた。これらの形質は、脂肪特異的p53欠失によって改善したことから、脂肪組織における老化細胞の蓄積が、2型糖尿病の発症・進展に重要であることが明らかとなった³⁾。さらに、心不全の病態において、心臓組織内の心筋・血管・マクロファージのp53シグナルの活性化がその発症・進展に関与していること、心不全に伴って脂肪組織におけるp53シグナルの活性化が惹起されることでさらに心機能が負に制御されていること、これらの悪循環は脂肪組織特異的p53欠失・抑制により改善することを明らかにしてきた⁴⁾⁵⁾。

以上の結果は、p53依存性老化シグナルの活性化が病的老化に関与しており、その活性化を抑制することによって動脈硬化や心不全、糖尿病などの加齢関連疾患の発症・進展を抑制できる可能性を示唆する。しかしながら、実際にはp53を標的とした抗老化治療はがん化を促進する可能性が高いため、異なった治療のストラテジーの開発が必要である。

老化細胞除去 (Senolysis)

これに対してMayo Clinic College of MedicineのBakerらは、薬剤によってp16陽性老化細胞をアポトーシス誘導により除去する遺伝子改変マウスを作製し、老化細胞の除去が早老症モデルマウスや高齢マウスの様々な老化形質を改善するとともに、寿命を延長させることを報告した。重要な点は、老化細胞を取り除くという治療戦略（Senolysis）においては、がん化を増やさないばかりか、抑制しうることが示された点である。さらに老化細胞除去薬（Senolytics）による老化細胞の除去が高齢マウスの様々な老化形質を改善するとともに、寿命を延長させること、逆に少量の老化細胞の移入によって病的老化形質が促進され、寿命短縮がもたらされることが示された。しかしながら、これまで報告

されているSenolyticsは老化細胞がアポトーシス抵抗性になることを標的とした非特異的なものが多く、その副作用の発現が危惧されている。生理的に重要な役割を担っている細胞老化も報告されているが、これまでのSenolyticsでは全ての老化細胞に作用してしまう可能性が高い。

このような中、我々は老化細胞に特異的に発現している老化抗原（Seno-antigen）を同定し、その抗原を標的とした老化細胞除去ワクチンの開発に成功した⁶⁾。老化細胞除去ワクチンによる治療によって、肥満に伴う動脈硬化や糖代謝異常の改善、高齢マウスにおけるフレイルの改善、早老症マウスの寿命延長などの効果が得られることがわかった。以上のように、今後老化細胞を標的とした治療の開発によって、健康寿命の延伸がもたらされることが期待される。

用語説明

p53/p21:

がん抑制遺伝子の一つ。細胞老化のシグナル伝達において、p53はp21の発現を誘導し、細胞周期の停止と細胞老化を引き起こす。

p16:

がん抑制遺伝子の一つ。p16は細胞周期を停止させ、細胞老化を誘導する働きを持つ。正常な細胞ではほとんど機能せず、細胞の異常増殖やがん化がみられると発現して細胞老化を誘導する。がん細胞においてはp16変異や機能停止がみられる。

NO産生:

一酸化窒素 (NO) は血管中膜にある平滑筋に作用して、血管を拡張する働きがある。NOが不足すると血管は硬くなり、動脈硬化につながる。

Senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子:

老化した細胞は様々な炎症性タンパク質を細胞外へと分泌している。この現象は、細胞老化随伴分泌現象 (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、分泌されるタンパク質群はSASP因子と総称される。

アポトーシス誘導:

細胞が遺伝的にプログラムされた細胞死 (アポトーシス) に導かれること。

フレイル:

Frailty (虚弱) の日本語訳で、健康な状態と要介護状態の間に位置し、身体的機能や認知機能の低下が見られるものの、適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態。

【参考文献】 2023年11月2日現在

- 1) Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 105 (13): 1541–1544.
- 2) Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep*. 2014; 7 (5): 1691–1703.
doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.046.
- 3) Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009; 15 (9): 1082–1087.
doi: 10.1038/nm.2014.
- 4) Sano M, Minamino T, Toko H, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 2007; 446 (7134): 444–448.
- 5) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, et al. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab*. 2012; 15 (1): 51–64.
doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.006.
- 6) Suda M, Shimizu S, Katsuomi G, et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging*. 2021; 1 (12): 1117–1126.
doi: 10.1038/s43587-021-00151-2.

原発性脂質異常症および動脈硬化性疾患に対する超精密個別化医療

金沢大学附属病院 循環器内科 助教

多田 隼人 先生



講演要旨

動脈硬化性疾患は我が国のみならず世界においても主たる死因でありその克服は極めて重要である。動脈硬化性疾患の最大のリスクファクターとしての脂質異常症は遺伝しうる形質であり、その予防や治療を目的とした遺伝学研究が展開されてきた。また脂質異常症はまさに動脈硬化性疾患の単なるリスクファクターに留まらず、原因の一つである。本講演では家族性高コレステロール血症 (FH) について、本テーマに最もふさわしくかつ高頻度の単一遺伝病について、研究としてのゲノム医療から、まさに診療としてのゲノム医療の実践についてご紹介するとともに、類似の原発性脂質異常症および動脈硬化性疾患に対する超精密個別化医療を目指す取り組みの現状をご紹介したい。また、いわゆるポリジェニックリスクスコアと呼ばれる遺伝的多型情報に基づく超精密個別化医療についての現状ならびに今後の展開をご紹介する。

家族性高コレステロール血症 (FH)

脂質異常症と動脈硬化性疾患との関連を理解するうえでモデル疾患ともいべき家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: 以下、FH) における遺伝子診断の意義とは何であろうか？ 例えば臨床診断で十分ではなかろうか、といった疑問も存在する。そこで我々は、著明な高LDL-C血症 (LDL-C ≥ 180 mg/dL) である症例に対して、FHの臨床診断を試みるとともに (家族歴やアキレス腱肥厚などの調査)、遺伝子解析も追加して行い、臨床診断基準該当の有無、さらにはFH病原性遺伝子変異の有無により4群に分割し、冠動脈疾患オッズ比を検討した。すると興味深いことに、LDL-C値が180mg/dL以上であっても、FHの臨床診断基準に該当せず、FH病原性遺伝子変異も存在しない、「明らかな非FH」と比較し、アキレス腱肥厚などが単独で存在、もしくはFH遺伝子変異が単独で存在すると冠動脈疾患オッズ比が有意に上昇し、さらに両方の要素が陽性である症例はさらにオッズ比が高まること示された¹⁾。本研究からは、FH臨床診断も重要である一方で遺伝子診断も相加的に有用であることが示されたといえる。

高頻度遺伝子多型 (SNV) 重積にともなう polygenic risk score

高頻度遺伝子多型 (SNV) 1個あたりの疾患への効果量は一般的に大変小さく、それを単独で調べる臨床的意義は殆ど無いといえる。一方で、2007年以降に盛んに遂行されたいわゆるゲノムワイド関連により、冠動脈疾患に関連するSNVが多数見出されるに至った。筆者は2016年当時冠動脈疾患関連SNVを50個組み合わせさせたPolygenic risk score (以下、PRS) が、家族歴の情報と比較してもより有益かつ独立した情報を与えることを見出した²⁾。その後さらに研究は進み、660万のSNV情報を加味した場合、冠動脈疾患のオッズ比が3倍を超える (臨床的にリスク層別化として意義の大きな高リスク) 集団を何と一般人口の8%に見出したとのことであった³⁾。極めて興味深いことに、これらのpolygenic高リスク群は、血圧やLDLコレステロールなどいわば古典的リスク因子からは同定困難であることである。すなわち、このような臨床的に意義のある8%の高リスク群は高頻度遺伝子多型 (SNV) の重積に伴うPRSを評価しないと同定は不可能である。さらには55歳未満で心筋梗塞を発症した極端な表現型の症例の解析により、確かに従来からこのような表現

型にFHがある程度寄与していることは明白であったが、その寄与と比較し約10倍もの頻度で高頻度遺伝子多型 (SNV) の重積に伴うFH級の高リスクを遺伝的に有する一群が存在することが判明した⁴⁾。くり返すようだがFHの臨床診断は腱黄色腫や家族歴、LDLコレステロール値などから比較的容易であるが、このような高頻度遺伝子多型 (SNV) の重積に伴う高リスク症例は現時点ではいかなる名医にも臨床的には困難であることである。

このような冠動脈疾患におけるPRSにおいてさらに興味深いのは、PRSが高いことである。言い換えると遺伝的なアンラッキーな場合においてこそ、スタチン投与による相対・絶対リスク低下率が大きい (スタチンのメリットが大きい) ことが示されている⁵⁾。一言でいうならば、冠動脈疾患遺伝的高リスクはスタチンにより (一部は) キャンセルし得るというこ

とである。さらには遺伝的高リスクの集団であっても生活習慣により冠動脈疾患罹患オッズ比が大きく変わることも明らかとなっている⁶⁾。この研究成果の解釈を一言で表すと、遺伝的高リスク (の一部) は生活習慣でキャンセルし得る、ということである。このような薬物治療や生活習慣のないいわば後天的要因と、まさに遺伝子・先天的要因と冠動脈疾患との関連を振り返ると、最初に述べたように、冠動脈疾患表現型のバリエーションの半分は遺伝 (先天的要因) である。すなわち裏を返せば残り半分は薬物治療や生活習慣などの後天的要因、ということになる。従って、先天的要因と後天的要因が半分ずつ寄与する冠動脈疾患のような表現型こそ、その遺伝的要因 (先天的要因) を早期に調査し薬物治療や生活習慣により、その運命を大きく好転させ得るという考えに至るわけである。

用語説明

高頻度遺伝子多型:

ある集団において高頻度に存在する遺伝子の変異のこと。遺伝子多型 (SNV: Single Nucleotide Variant) とは、塩基配列中の一塩基変異。

polygenic:

ポリジェニック (polygenic: 多遺伝子性) は、複数の遺伝子が関係することであり、ポリジェニックリスクスコアは、多遺伝子性を考慮した疾患の発症について評価する方法。

腱黄色腫:

異常な高コレステロールによりアキレス腱や手足の腱が肥大した状態。

スタチン:

肝臓においてコレステロールの合成に必要なHMG-CoA還元酵素を阻害することで血中コレステロールを低下させる薬。

バリエーション:

相違、差異やばらつきを指す。

【参考文献】 2023年11月2日現在

- 1) Tada H, Kawashiri M, Nohara A, et al. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017; 38 (20): 1573–1579.
- 2) Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016; 37 (6): 561–567.
- 3) Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018; 50 (9): 1219–1224.
- 4) Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM, et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized With Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019; 139 (13): 1593–1602.
- 5) Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015; 385 (9984): 2264–2271.
- 6) Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375 (24): 2349–2358.

産学連携による循環器病アンメットニーズへの挑戦 —HDL機能評価法の開発—

神戸大学大学院医学研究科 立証検査医学分野 特命准教授

杜 隆嗣 先生



講演要旨

世界に類を見ない速さで超高齢化社会を迎えたわが国において、健康寿命の延伸は喫緊の課題である。介護を要する状態の主たる原因である循環器病への対策として、我々は産学連携を通じて高比重リポ蛋白(HDL)機能評価法の開発に取り組んできた。LDLコレステロール低下療法後に残存する心血管病リスクの一つとして低HDLコレステロール血症が挙げられるが、近年、HDLは量のみならず質も重要であることが示唆されている。しかし、確立されたHDL機能評価法は現存せず、HDLを標的とした予防・治療戦略を構築するうえで障壁となっていた。そこで我々は臨床応用が可能な新たなHDL機能指標としてコレステロール取り込み能(Cholesterol uptake capacity: CUC)を提唱し、臨床的有用性を示してきた。さらに最近、高い再現性を有する完全自動化測定システムの構築によりCUC評価のハイスループット化が実現し、リアルワールド・エビデンスを構築できる環境が整った。一方、これまでの産学共創で培ったノウハウを活かし、新たなバイオマーカーの探索・検査法の開発にも取り組んでいる。また、疾病対策において正確な現状把握は不可欠であり、兵庫県の淡路島において超高齢化社会における心不全診療の課題を知ることを目的とした前向き観察研究としてKUNIUMILレジストリーを行っている。本レジストリーにおいて新規バイオマーカー・検査法の有用性を検証することにより、いち早く社会実装へと繋げていくことを目指している。

高比重リポ蛋白(HDL)評価は量のみならず質へ

循環器病は介護を要する状態の主たる原因であり、いち早く超高齢化社会を迎えたわが国において健康寿命延伸を見据えた対策と克服が喫緊の課題である。スタチンを中心とする脂質低下薬の介入試験から、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)低下によって冠動脈疾患の発症・再発を予防できることが明らかにされている。一方、スタチンによる心血管事故の回避率は3割程度であり、LDL-C管理下で残存するリスクの解決が課題となっているが、HDLへの介入の意義については確立されていない。

多くの疫学的研究によってHDL-Cの低下は、心血管疾患の危険因子であることが証明されてきた。一方、HDL-Cは高いほど長寿につながるわけではなく、超高値ではむしろ心血管病リスクが上昇するとの衝撃的な報告が相次いでいる。

デンマークからの報告ではHDL-C値と全死亡との間にU字型の関係を示した。本邦でもEPOCH-JAPANにおいてHDL-Cが90mg/dL以上では心血管疾患による死亡リスクが増加することが報告された。最近も英国および米国のバイオバンクを用いた検討で、HDL-Cが80mg/dL以上では、冠動脈疾患患者の死亡リスク上昇と関連することが示された¹⁾。

このように”the lower, the better”であるLDL-Cとは異なる背景として、HDL-CはHDLの量的指標ではあるものの、HDLが中心的な役割を果たすコレステロール逆転送系のスナップショットに過ぎないことが挙げられる。HDLはコレステロール引き抜きに加え多彩な抗動脈硬化作用を有するも、慢性炎症や糖尿病などの病態下では「善玉」としての作用が失われる。すなわちHDLは量のみならず質も併せて評価すべきであるが、いまだ確立されたHDL機能評価法が

ないことがHDL研究の大きな障壁となっている。

コレステロール取り込み能 – 新たなHDL機能指標 –

HDLは末梢組織からコレステロールを回収し、肝臓に転送する(コレステロール逆転送系)。コレステロールはエネルギー源として利用されず、肝臓やステロイド合成器官以外に排泄機構がないため、コレステロール逆転送系はコレステロールホメオスタシスに欠かせない。コレステロール「引き抜き能」とはコレステロール逆転送系における最初のステップを生体外で再現した指標であり、HDL-Cよりも心血管イベントのリスク層別化に有用であることが明らかにされてきた²⁾。しかし、その評価にはアイソトープや細胞を必要とし、また手技も煩雑であるため、限られたコホート研究での報告にとどまっている。そこで我々は産学連携を通じて臨床応用を目指すべく、コレステロール「取り込み能」(cholesterol uptake capacity: CUC)と称した新たなHDL機能指標の評価系を

開発し、心血管イベントの二次予防における有用性を明らかにしてきた³⁾⁴⁾。さらに最近、蛍光検出系から化学発色系へ転換し、全自動免疫測定装置に測定原理を適応した完全自動化測定システムを構築させ、1時間当たり33テストとハイスループット化を実現した⁵⁾。このようにHDLを機能面から管理する意義についてリアルワールド・エビデンスの構築を目指すことができる環境が整い、今後の展開が期待される。

一方、これまでの産学共創で培ったノウハウを活かし、新たなバイオマーカーの探索・検査法の開発にも取り組んでいる。また、疾病対策において正確な現状把握は不可欠であり、兵庫県の淡路島において超高齢化社会における心不全診療の課題を知ることを目的とした前向き観察研究としてKUNIUMIレジストリーを行っている⁶⁾⁷⁾。本レジストリーにおいて新規バイオマーカー・検査法の有用性を検証することにより、いち早く社会実装へと繋げていくことを目指している。

用語説明

EPOCH-JAPAN:

日本の公衆衛生施策の基盤となるエビデンスを得ることを目的として、2005年に厚生労働科学研究として開始したプロジェクト。国内の17のコホート研究を統合した共同研究。

ステロイド合成器官:

体内でステロイドホルモンを合成するための器官や組織。特に副腎皮質は、コレステロールを用いてステロイドホルモンを合成する。

アイソトープ:

放射性同位体。原子番号が等しく、質量数が異なる元素。

【参考文献】 2023年11月2日現在

- 1) Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiol.* 2022; 7 (7) : 672–680.
- 2) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364 (2) : 127–135.
- 3) Harada A, Toh R, Murakami K, et al. Cholesterol Uptake Capacity: A New Measure of HDL Functionality for Coronary Risk Assessment. *J Appl Lab Med.* 2017; 2 (2) : 186–200.
- 4) Fujimoto D, Otake H, Kawamori H, et al. Cholesterol uptake capacity: A new measure of high-density lipoprotein functionality as a predictor of subsequent revascularization in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2022; 345: 44–50.
- 5) Murakami K, Harada A, Toh R, et al. Fully automated immunoassay for cholesterol uptake capacity to assess high-density lipoprotein function and cardiovascular disease risk. *Sci Rep.* 2023; 13 (1) : 1899.
- 6) Fujimoto W, Toh R, Takegami M, et al. Estimating Incidence of Acute Heart Failure Syndromes in Japan - An Analysis From the KUNIUMI Registry. *Circ J.* 2021; 85 (10) : 1860–1868.
- 7) Fujimoto W, Toh R, Takegami M, et al. Aetiology of chronic heart failure in patients from a super-aged society: the KUNIUMI registry chronic cohort. *ESC Heart Fail.* 2023; 10 (1) : 100–110.

お申し込みはこちら

シスメックス学術セミナー
Webサイトからお申し込みください。
※各会場とも定員になり次第締め切らせていただきます。

シスメックス学術セミナー

検索

<https://scientific-seminar.systemex.co.jp>

お問い合わせ先

シスメックス学術セミナー事務局 〒650-0034 神戸市中央区京町83 Tel 078-945-7320 (ダイヤルイン)

