

財 団 季 報



財団法人 循環器病研究振興財団

生体内ペプチドによる創薬 —内因性生理活性ペプチドの探索・発見から治療応用へ—

国立循環器病センター研究所長

寒川 賢治



4月より菅前所長の後任として研究所長を拝命し、その職責の重さを感じるとともに、循環器病制圧に向けてその基盤となる研究開発に研究所と病院が一体となって邁進していきたいと考えています。皆さま方および当財団からのこれまで以上のご支援を賜りたいと思っています。

私はこれまで一貫して、生体内に存在する新規生理活性ペプチドを探索・構造決定する研究を行っています。また、さらにその病態生理的意義を明らかにすることにより、出来れば診断や治療へと繋げたいというものです。新規ペプチド探索の研究は、新たな物質の発見にまで至ると脚光を浴びますが、始めたからといって成功するという保証は全くなく、むしろ失敗の連続と言っても過言ではありません。極めてリスクの大きな、忍耐の必要な研究です。このように新規ペプチドの探索は容易ではありませんが、その発見は非常に大きなbreakthroughに繋がります。

私は1993年に生化学部長として当センターに赴任しましたが、前任地の宮崎医科大学において、恩師である松尾壽之名誉所長らとともに独自のペプチドの探索法を開発しました。本法を用いることにより、非常に幸運にもナトリウム利尿ペプチド・ファミリー（ANP（1984年）、BNP（1988年）、CNP（1990年））やアドレノメデュリン（AM）（1993年）など多くのペプチドを発見することが出来、また、新たな循環調節系の存在とその生理的意義を明らかにしました。ANPとBNPについては既に心不全の診断薬・治療薬として臨床応用されており、CNPについても臨床応用が期待されています。さらに、アドレノメデュリンについても循環器系において多彩な生理作用を有することが明らかになり、心筋梗塞、心不全、肺高血圧症、再生医療などへの治療応用が期待されており、実際、現在臨床研究も進められています。

一方、近年ヒト・ゲノム解析が完了し、ポストゲノム研究としてのオーファンGPCRの内因性リガンドの解明は、新しい生命現象理解への出発点になるであろうし、応用研究においては先端的創薬の重要な

ターゲットでもあります。このことから、世界中の企業を含めた多くの研究機関で、未知のリガンド探索が競って進められていました。このような背景のもとで、われわれのグループでは近年、オーファンGPCRの一つであるGHS-Rの内因性リガンドとして、“グレリン（Ghrelin）”と名付けた新規ペプチドの発見・構造決定に成功しました（1999年）。グレリンは28残基のアミノ酸からなるペプチドであり、脂肪酸修飾（n-オクタノイル化）されたこれまでにないユニークな構造を有し、強力な成長ホルモン（GH）分泌促進作用を示します。グレリンの主要な産生部位は胃の内分泌細胞ですが、脳内（視床下部の弓状核の神経細胞など）にも存在し、中枢性のGH分泌や摂食の調節に関与します。グレリンは末梢投与（静脈や皮下注射）によってもGH分泌や食欲を促進し、また肥満や神経性食思不振症（拒食症）などの病態やエネルギー代謝調節にも密接に関与します。さらに、血管拡張や心血管系の保護作用などの循環器系における機能も明らかになり、臨床研究へと展開されています。実際昨年からは、心不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および拒食症の治療薬としての治験も国内外で進められています。さらに最近、抗老化におけるグレリンの意義が注目されています。

このように、われわれは生体内ペプチドを用いた新たな治療法の開発を進めています。これまでの数少ない経験からではありますが、内因性物質であることから適切な投与量を設定すれば副作用のきわめて少ない治療薬となり得ると考えています。しかし、ペプチドは化学合成薬剤のように経口投与は出来ず、注射薬に限られることから、創薬のターゲットとしては製薬企業からはこれまで敬遠されてきたと言えます。ところが最近、インスリンなどの例に見られるように、ペプチドを微粉末製剤とすることにより、口からの吸入による経肺投与も可能となりました。今後、ペプチドの経肺製剤化による新たな治療薬の開発が大きく進展するものと期待しています。

表紙絵：ウィルヘルム・ボイエルマン作「血管の流れ」。

作者は1937年ベルリン生れ、心臓に関する詳細な図録をみて触発され、独自の芸術的イメージを展開した作品。

平成19年度事業の概要

第44回理事会および第25回評議員会で決定された平成19年度事業の概要は次のとおり。

I. 研究助成事業 (69,148万円)

1. 公募研究助成

(1) 公募研究助成

全国公募による臨床、疫学、基礎医学の中から10課題に対して研究助成を行う。

(2) バイエル循環器病研究助成

学識経験者により研究テーマを「循環器病の新しい画像診断」と指定し、全国公募により3題に対して研究助成を行う。

(3) 循環器病疾患看護研究助成

公募により循環器病の看護に関する10課題に対して研究助成を行う。

2. 指定研究助成

* 個別研究

(1) 血管病変の早期診断法における画像処理技術の向上に関する研究

(2) 標準化可能な実験的脳卒中あるいは動脈硬化病態モデルの開発とそれらを用いた新規合成化合物の薬効評価に関する研究

(3) 高脂血症に関わる新規遺伝子および蛋白質の検索

(4) 循環器疾患におけるIGF-1と幹細胞移植の複合治療法の開発と臨床応用

(5) 蛋白性医薬品の新規製剤化のためのキャリ

アー材の開発に関する研究

(6) メタボリックシンドロームの動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響に関する基礎的、臨床的研究

(7) 循環器疾患に合併する呼吸器疾患の基礎的・臨床的病態解明

* 多施設共同研究

(8) 電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究 (HOMED-BP研究)

(9) 虚血性心疾患における心電図同期SPECT(QGS)検査に関する国内臨床データベース作成のための調査研究 (J-ACCESS研究)

(10) 心筋梗塞症急性期および慢性期の薬剤を用いた治療に関する大規模薬剤効果比較試験 (J-WIND研究)

(11) スタチン製剤による心血管系への多面的作用一日常診療下における心原性脳塞栓症発症に関する観察研究 (STACIN研究)

(12) 急性期脳梗塞患者における抗血栓薬および脳保護薬の併用療法に関する研究 (EAST研究)

(13) 孤立性収縮期高血圧におけるバルサルタンによる心血管事故発生頻度に対する検討 (VALISH研究)

- (14) 糖尿病動脈硬化症の発症予防と進展阻止に関する抗血小板薬治療効果の研究 (DAPC研究)
- (15) 軽症糖尿病に対する薬物介入による冠動脈病変の進展予防効果に関する臨床研究 (DIANA研究)
- (16) 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験 (HOSP研究)
- (17) 弁置換術後の脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための標準的抗凝固療法確立に関する研究 (JaSWAT-1研究)
- (18) 脳動脈瘤塞栓術における抗血小板薬の有効性に関する研究 (ACE研究)
- (19) 本邦における低用量アスピリンによる上部消化管合併症に関する調査研究—心筋梗塞、脳梗塞患者などの動脈血栓性疾患を対象として— (MAGIC研究)

〔会 期〕平成19年9月9日～10日

〔会 場〕ヒルトン東京ベイ

II. 学会助成事業 (3,011万円)

1. 第7回日本N O学会学術集会

〔会 期〕平成19年5月17日～18日

〔会 場〕ピアザ淡海

(滋賀県立交流センター)

2. 第50回関西胸部外科学会学術集会

〔会 期〕平成19年6月21日～22日

〔会 場〕大阪国際会議場

3. 第11回日本心不全学会学術集会

III. 研究・研修者助成事業 (400万円)

1. 国内外研修派遣助成

国内外において実施される研修に派遣される医療技術者に対する助成

2. 国際協同研究等派遣助成

海外で開催される学会・協同研究等に派遣される研究者に対する助成

IV. 普及支援事業 (3,615万円)

1. 研究発表会および研究業績集の刊行

2. 学術活動支援

セミナー等の開催に対する支援

3. 移植医療支援事業

循環器病疾患に関する移植医療の円滑な実施のための支援

4. 予防啓発活動

・季報発行

・パンフレット

《知っておきたい循環器病あれこれ》発行

・ホームページ (メンテナンス)

V. 国庫補助金事業 (4,151万円)

厚生労働科学研究推進事業

VI. 収益事業 (290万円)

カラーアトラス「血管疾患」編集事業

平成19年度研究助成対象者決まる

1. 公募自由課題研究助成

循環器病に関する臨床、疫学、基礎の分野に対する自由課題の研究助成で、今年度は全国から59件の応募があり、6月27日の選考委員会において次の10名が選考された。

臨床4課題

(1課題100万円)

研究者	所属機関・職名	研究課題
大木元明義	愛媛大学医学部附属病院 病態情報内科学 講師	肥大型心筋症におけるテーラーメイド医療にむけての研究
武城英明	千葉大学大学院医学研究院 臨床遺伝子応用医学 教授	冠動脈疾患における血管平滑筋細胞の新規バイオマーカー可溶性LR11の開発
宮坂陽子	関西医科大学附属枚方病院 循環器内科 助教	左室拡張能障害と炎症反応性蛋白による心房細動・脳梗塞の発症、予後予測に関する検討
和田啓道	独立行政法人京都医療センター 先端医療技術開発研究室 室長	可溶性血管内皮増殖因子(VEGF)受容体2の心血管病発症・進展における役割

疫学3課題

(1課題100万円)

研究者	所属機関・職名	研究課題
大平哲也	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学公衆衛生学 助教	睡眠呼吸障害の頻度、および家庭血圧・心拍変動に及ぼす影響についての日米比較研究
曾根博仁	お茶の水女子大学大学院 生活習慣病医科学 准教授	日本人糖尿病患者の心血管疾患発症に対する生活習慣の影響に関するエビデンスの確立
林邦彦	群馬大学医学部 保健学科医療基礎学 教授	前向き女性コホート研究によるホルモン補充療法と心血管系疾患発生の関連の検討

基礎3課題

(1課題100万円)

研究者	所属機関・職名	研究課題
竹下享典	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任助教	血管内皮細胞のNotchシグナル制御薬剤の探索と血管新生治療の開発
福田紀男	東京慈恵会医科大学 細胞生理学 講師	心筋収縮構造の再構築によるスターリングの心臓法則の分子メカニズムの解明
南沢享	早稲田大学理工学術院 先進理工学部生命医科学 教授	解剖学的動脈管閉鎖を制御する分子機構の解明

2. バイエル循環器病研究助成

バイエル薬品株式会社から寄贈された基金による指定分野の研究助成であり、今年度は第15回「循環器病の新しい画像診断」のテーマで全国公募により募集したところ37課題の応募があり、4月24日開催の選考委員会による厳正な審査の結果、約10倍の難関を突破して下記の4名の研究者へ助成が決定された。

(1 課題250万円)

研究者	所属機関・職名	研究課題
小高謙一	独立行政法人 放射線医学総合研究所 研究員	虚血性疾患治療における体外画像診断を用いた移植細胞の動態評価法の開発
岸拓弥	九州大学大学院医学研究院 循環器内科 研究員	Overhauser enhanced MRI (OMRI)法による生体ラット脳内酸化ストレスの2次元画像化 —高血圧における脳内酸化ストレスの役割及び治療効果への応用—
佐藤博司	国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 室長	酸素同位体水を使用した脳灌流計測法の検討
渡邊嘉之	国立循環器病センター 放射線診療部 医師	Dual-energyを用いたCTによる新しいブラーキメージングの確立についての研究

3. 循環器疾患看護研究助成

循環器病の看護に関する自由課題の研究助成で、今年度は6月19日開催の選考委員会で次の10名が選考された。

(1 課題20万円)

研究者	所属機関・職名	研究課題
磯野悦子	国立循環器病センター 7階東病棟 看護師	植え込み型除細動器(ICD)装着患者への指導の検討 —意識消失発作の有無に関する理解内容の相違の調査を通して—
宇野智子	国立循環器病センター 5階西病棟 副看護師長	フォンタン術後遠隔期における日常生活の現状調査
大田千景	国立循環器病センター 8階西病棟 看護師	補助人工心臓挿入部にかかる緊張を減少させる固定用具の改良
小間井和代	国立循環器病センター 乳幼児治療科 看護師長	先天性心疾患患児の退院後の療育支援 —地域保健所との連携システム作り—
樋口智津	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 看護師長	先天性心疾患患児の母親の心理過程の分析 —病名告知から手術を受ける過程の母親に対する援助の検討—
菱田千珠	国立循環器病センター 緊急病棟 看護師長	虚血性心疾患患者とその家族に対する疾患および日常生活の知識に関する調査 —国立循環器病センターと地域の病院との比較—
平井二三代	国立循環器病センター 外来 副看護師長	禁煙外来患者の禁煙継続因子に関する研究
藤田博子	独立行政法人国立病院機構 善通寺病院 看護師	心臓大血管手術を受ける患者の思い
山形敬子	国立循環器病センター NCU病棟 看護師	くも膜下出血術後ドレーン挿入中の患者の便秘に関する要因
山下恵梨子	国立循環器病センター 8階東病棟 看護師	携帯型心電図モニターの有効性の検討

知っておきたい
最新号ご紹介
 循環器病あれこれ



	タイトル	著 作	発行年月日
61	高血圧治療の最新事情	国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 部長 河野雄平	2007年3月1日
62	心筋症って怖い病気ですか?	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部・心臓内科 室長 駒村和雄	2007年5月1日
63	脳梗塞の新しい治療法 t-PA静注療法	国立循環器病センター 脳血管内科 部長 峰松一夫	2007年7月1日

循環器病研究振興財団へのご寄付

平成19年1月から平成19年6月までにご寄付を頂いた方々のご芳名を記し、心より厚くお礼申し上げます。(なお、敬称は省略させて頂きました。)

赤松 弘
 周川 ハツ子
 岡村 裕子
 辻 卓史

東原 夏昇 宮嶋 富士夫
 社団法人茨木カンツリー倶楽部
 江田 直介 足立 英子

循環器病をめぐる統計（患者数）

患者数の全国統計としては、3年ごとに行われる厚生労働省の「患者統計」があり、平成17年10月調査が最新のデータである。これは、病院については平成17年10月18～20日（火～木）の3日間のうち病院ごとに指定した1日、診療所については平成17年10月18日（火）、19日（水）、21日（金）のうち診療所ごとに指定した1日に受療した患者数を基礎に推計したものである。

1. 全国推計患者数

これによると調査日に全国の医療施設で受療した推計患者数は、入院146万3千人、外来709万2千人である。さらに、これを傷病分類別に多い順にみると表1のとおりであり、循環器系疾患は入院では第2位、外来では第3位となっている。

表1

入 院				外 来			
順位	傷病分類	推計患者数(千人)	構成割合(%)	順位	傷病分類	推計患者数(千人)	構成割合(%)
1	精神及び行動の障害	326	22.3	1	消化器系の疾患	1,301	18.3
2	循環器系の疾患	319	21.8	2	筋骨格系及び結合組織の疾患	983	13.9
3	新 生 物	170	11.6	3	循環器系の疾患	950	13.4

注：外来の消化器系の疾患には、歯及び歯の支持組織の疾患986千人を含む。

2. 循環器系疾患（3大傷病分類）の全国推定患者数（図1）

表1の循環器系の疾患を3大傷病分類別、入院・外来別にみると図1のとおりである。

3. 循環器系疾患（3大傷病分類）の総患者数（図2）

表1の外来患者数は、調査日に受療した患者数である。当日受療していなかったが継続的に医療を受けている患者数を「調査日外の再来外来患者数」とし一定の算式により推計し、表1の入院・外来患者数に加算した数が「総患者数」であり、これを3大傷病分類別、男女別にみると図2のとおりである。

図1. 循環器系疾患全国推計患者数（千人）

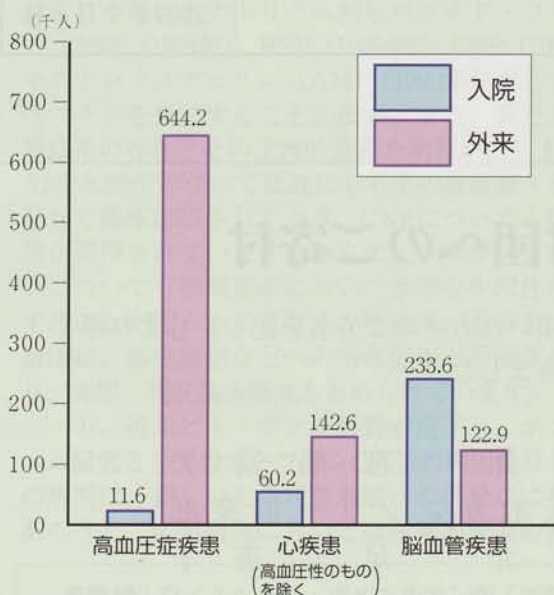


図2. 循環器系疾患総患者数（千人）

