



鈴木謙三記念

財団法人 医科学応用研究財団

# 第51回 学術講演会

日時

平成19年3月8日(木)  
午後6時30分～8時30分

場所

松山全日空ホテル  
南館4階「エメラルドルーム」

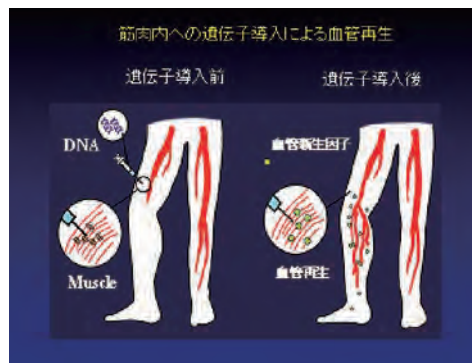
## 未来をきずく先端医学

代表世話人・座長 愛媛大学大学院医学系研究科 教授 檜垣 実 男 先生

### 講演Ⅰ. 「遺伝子を利用した先端医学： 近づく実用化」

大阪大学大学院医学系研究科  
臨床遺伝子治療学

教授 森 下 竜 一 先生



### 講演Ⅱ. 「衝撃のバイオニック医学： 21世紀の循環器医学の革命」

九州大学大学院医学研究院  
循環器内科学講座

教授 砂 川 賢 二 先生



後援 / 愛媛県医師会・松山市医師会

この講演会は、愛媛県医師会生涯研修3単位が取得できます。

## 講演Ⅰ.

# 「遺伝子を利用した先端医学 :近づく実用化」

大阪大学大学院医学系研究科  
臨床遺伝子治療学教授

森 下 竜 一 先 生



## 講演Ⅱ.

# 「衝撃のバイオニック医学: 21世紀の循環器医学の革命」

九州大学大学院医学研究院  
循環器内科学講座教授

砂 川 賢 二 先 生



## プロフィール

1987年 大阪大学医学部卒  
1991年 大阪大学医学部老年病講座大学院卒  
米国スタンフォード大学循環器科学研究員  
1994年 米国スタンフォード大学循環器科客員講師  
1996年 大阪大学医学部老年病医学教室助手  
1998年 大阪大学医学部講師  
大阪大学大学院医学系研究科  
遺伝子治療学助教授  
大阪大学大学院医学系研究科  
加齢医学助教授(兼任)  
2000年 香港大学客員教授  
2003年 大阪大学大学院医学系研究科  
臨床遺伝子治療学教授  
知的財産戦略本部本部員  
(本部長 内閣総理大臣)

受賞 国際高血圧学会デムス若手奨励賞  
平成8年度日本循環器学会若手研究  
奨励賞最優秀賞  
アメリカ高血圧評議会 Harry Goldbratt 賞  
国際動脈硬化学会若手奨励賞  
第71回日本内分泌学会若手研究奨励賞  
日本薬理学会第14回学術奨励賞  
日本医師会研究奨励賞  
日本高血圧学会若手研究奨励賞  
日本心血管内分泌学会高峰譲吉研究奨励賞  
日本循環器学会佐藤賞  
日本イノベーター大賞優秀賞  
文部科学省文部科学産学官連携推進功労者大臣賞  
Invitrogen-Nature-Biotechnology 賞

1974年 九州大学医学部卒  
1978年 米国マリーランド州 Johns Hopkins大学  
(循環器内科、生物医学工学部)に留学  
心機能および血行動態の研究・教育に従事  
循環器内科で講師、助教授を歴任  
1983年 九州大学循環器内科助手  
1990年 九州大学循環器内科講師  
1992年 国立循環器病センター研究所、  
循環動態機能部部長  
国立循環器病センター心臓内科部長  
1997年 立命館大学理工学部教授(連携大学院)  
2003年 大阪大学大学院医学系研究科教授(連携大学院)  
2004年 九州大学大学院医学研究院循環器内科教授  
2005年 九州大学大学院医学研究院副研究科長  
九州大学デジタルメディスンイニシアティブ長

受賞 Society of Scholar Award; Johns Hopkins  
University, 1998  
Paul White Award: American Heart Association 2000  
Isaac Starr Award: Cardiovascular System  
Dynamic Society 2000

大型研究代表  
経済産業省・NEDO「心疾患治療システム  
機器の開発」  
厚生労働省メディカルフロンティア研究  
「医用工学研究による循環器疾患対策」  
文部科学省「宇宙環境における遠隔介入実験  
システムの開発」  
厚生労働省厚生科学研究費「ナノテク治療機器開発」  
厚生労働省厚生科学研究費「超ICD開発」

# 遺伝子を利用した先端医学：近づく実用化

大阪大学大学院医学系研究科

臨床遺伝子治療学

教授 森 下 竜 一

遺伝子を治療に応用しようとする考え方は、1990年からアデノシン・デアミナーゼ欠損症に関する治療として始められて以来、難病に対する画期的な治療法になるのではないかと期待されてきたが、遺伝子の導入方法の困難なさや発現量の少なさにより、なかなか実用化は進んでこなかった。しかし、2004年には抗がん遺伝子である p53 を利用した遺伝子治療薬が世界で始めて中国で発売され、欧米においても近々遺伝子治療薬の発売が予定されている。今後最も期待されている遺伝子治療は、日本人の死因の 30% を閉める動脈硬化疾患で、血管再生因子遺伝子による下肢切断に至るような閉塞性動脈硬化症に対する遺伝子治療の実用化が進んできた。

我々は 2001 年 6 月より HGF 遺伝子を用いた世界で初めての末梢性血管疾患の遺伝子治療を開始した。22 人（第一ステージ 6 人、第二ステージ 16 人）の閉塞性動脈硬化症およびビュルガー病患者に、ヒト HGF プラスミド DNA を超音波下で直接筋肉内投与（4 週及び 8 週）を行った。投与量は、ステージ 1 では 2mg（一回量）のみで、ステージ 2 では低容量（2mg）及び高容量（4mg）の設定で実施した。遺伝子投与後 2ヶ月の初期成績では 0.1 以上の ABI 改善は 65%（11/17）、25% 以上の潰瘍サイズ縮小は 72%（18/25）、VAS で 1cm 以上の改善は 95%（12/13）、2 cm 以上の改善は 62%（8/13）で認められた。さらに 2 年後の長期

成績についても、0.1以上のABI改善は77% (10/13)、25%以上の潰瘍サイズ縮小は94% (17/18)、VASで1cm以上の改善は100% (7/7)、2cm以上の改善は100% (7/7)であり、2ヶ月で認められた改善度は長期において維持されていた。一方で、2年にわたる長期経過でも、HGF 遺伝子投与に関する重篤な有害事象は認めておらず、異常な血管増勢も確認されなかった。また、VEGF 遺伝子治療で見られた浮腫は認められなかった。血清及び血漿HGF濃度は、遺伝子治療の前後で増加しておらず、局所でのHGF産生の増加が症状改善をもたらしたものと考えられた。以上の結果より、ヒトHGF遺伝子を用いた血管再生の遺伝子治療は、安全に行うことができ、潰瘍の改善やABIの増加など臨床症状の改善も期待される。

2006年には米国で実施されたフェーズ2の試験成績が明らかにされた。米国でのフェーズIIは、プラセボとの二重盲検試験として100例の患者で実施された。高用量HGF群で、TcPO<sub>2</sub> (末梢酸素分圧)の有意な改善がプラセボ群と比較して見られた。現在、国内でアンジェスMG社よりフェーズ3が行われている。また、狭心症に関しても、米国でフェーズ1が実施されており、既に患者への投与が終了した。本講演では、遺伝子治療の現状と展望について述べたい。

# 衝撃のバイオニック医学：21世紀の循環器医学の革命

九州大学大学院医学研究院

循環器内科学講座

教授 砂川賢二

近年の医学の進歩はめざましく、従来は難治とされた幾多の疾患が救われるようになってきた。このような医学の進歩は2つの要因に支えられている。一つは遺伝子関連の科学に支えられた分子生物学である。分子生物学の進歩により、特定の疾患に関しては原因遺伝子が突き止められ、その遺伝子情報を元に治療法を開発することが可能になってきた。もう一つの要因はいわゆるコンピューター、ITに象徴されるハイテクである。当初はレントゲンや心電計などの比較的単純な医療技術しか存在しなかったが、その後の進歩は目覚ましく、昨今の医療はこれらの医療機器の存在を除外しては考えられない状態になっている。しかしながら従来の医療機器は、もっぱら診断装置として導入されており、治療装置としての応用は限られていた。21世紀を迎え一層進歩するハイテクや生命科学を背景に、これらを融合させて難治性疾患を治療する新たな治療戦略（バイオニック医学）の可能性が開けてきた。

生体は多くの機能単位で構成されている。生命を維持するためにはこれらの機能単位は相互に整合性のある働きをしなければならない。そのため、生体においては機能単位を統合するための制御系が高度に発達している。バイオニック医学では、この高度に発達した生体の制御系と治療機器を機能的に融合させることにより、疾病により破綻、脱落あるいは失調した生体機能の再建を目指す。

循環器疾患に用いられている薬剤の多くは循環の調節系に作用する。心不全や高血圧などの一般的な循環器疾患においてこれらの薬剤が有効



であることは、裏を返せば循環器疾患においては調節系の破綻が病態の本質に関わっていることを示している。従って、循環調節系の中枢たる脳幹部に介入することができれば、非薬理的な手段でも循環器疾患の治療ができる可能性がある。我々はこのような枠組みに基づきハイテクと生命科学を駆使することで難治性循環器疾患を治療するバイオニック心臓病学の開発を進めてきた。バイオニック心臓病学の主要な基盤技術として、以下のものがあげられる。

- 1) 血管運動中枢に介入する技術：脳幹部血管運動中枢に介入し、循環器疾患を治療するためには脳幹部の神経情報を翻訳する技術（脳を聴く）、廃絶した脳幹部の機能を電子的に再構築する技術（脳を創る）、生理的な脳幹部機能を凌駕する循環調節を到達する技術（脳を超える）、脳幹部に情報を入力することで脳幹部機能を修飾する技術（脳に語りかける）が必要になる。これらの技術を組み合わせることで多くの循環器疾患の治療の可能性がある。
- 2) 病態を数値的に再現し診断・治療に応用する技術：心臓血管系の研究では異なる階層（分子レベル、細胞レベル、組織レベル）の多くの複雑な情報が集積されている。しかしながら、それらが特定の階層内あるいは階層間でどのように相互に関連し全体システムとして動作しているのか明らかでない。このような複雑な多階層システムを定量的に再構築する統合モデル（バーチャルハート）があると、循環器疾患の病態生理の理解が飛躍的に進む。同時にこのようなモデルを特定の患者について構築することで、モデルを用いた個別化された診断や治療ができる可能性がある。
- 3) 診断・治療の自動化技術：病態が明解な場合には診断治療の制御理論に基づく自動化（オートパイロットシステム）が可能になる。

これらの基盤技術を応用することで難治性循環器疾患の治療に劇的な効果があることが明らかになって来ている。本講演では、21世紀におけるバイオニック心臓病学の現況とその将来性について報告したい。