妊産婦の静脈血栓症の遺伝子研究

資料17

研究の体制

周産期婦人科、分子病態部、臨床検査部、他施設
（大阪府立母子保健総合医療センター）

研究の概要

妊娠産褥期は分娩時の出血に備え凝固能が亢進する。プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの先天性欠損症は静脈血栓症のリスクであることが知られている。本研究により、日本人の妊娠中の静脈血栓症患者には、プロテインS遺伝子の変異が多いこと、変異保有者の静脈血栓症は妊娠初期・中期に多いことが明らかとなった。

病院で収集した試料を研究所へ

研究の手法

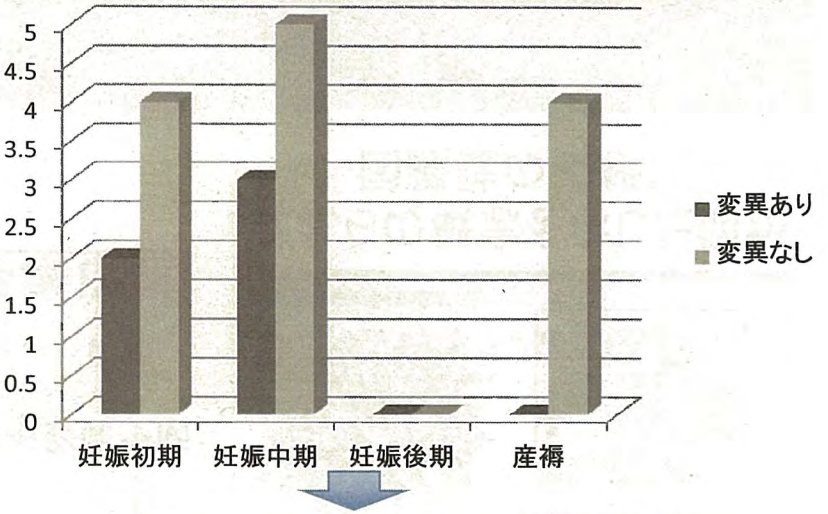
妊娠産褥期に静脈血栓症を発症した18名の妊婦の遺伝子変異の有無、および変異保有者の血栓発症時期を調べた。

研究の成果

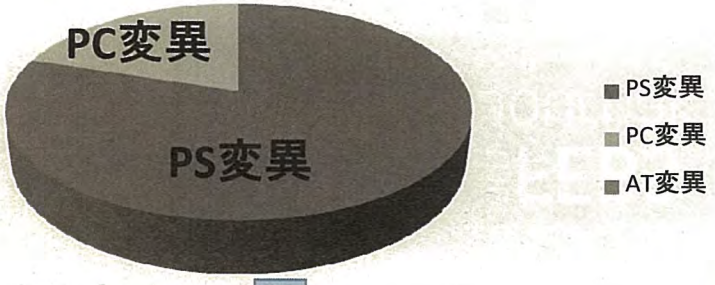
研究成果をベッドサイドへ

日本人の妊娠中の静脈血栓症患者には、プロテインS遺伝子変異、特にK196E変異が多いこと、さらに変異保有者の静脈血栓症は妊娠初期・中期に多いことが明らかとなった。

妊娠中の静脈血栓症発症時期と変異の人数



妊娠関連の静脈血栓症患者における変異の割合

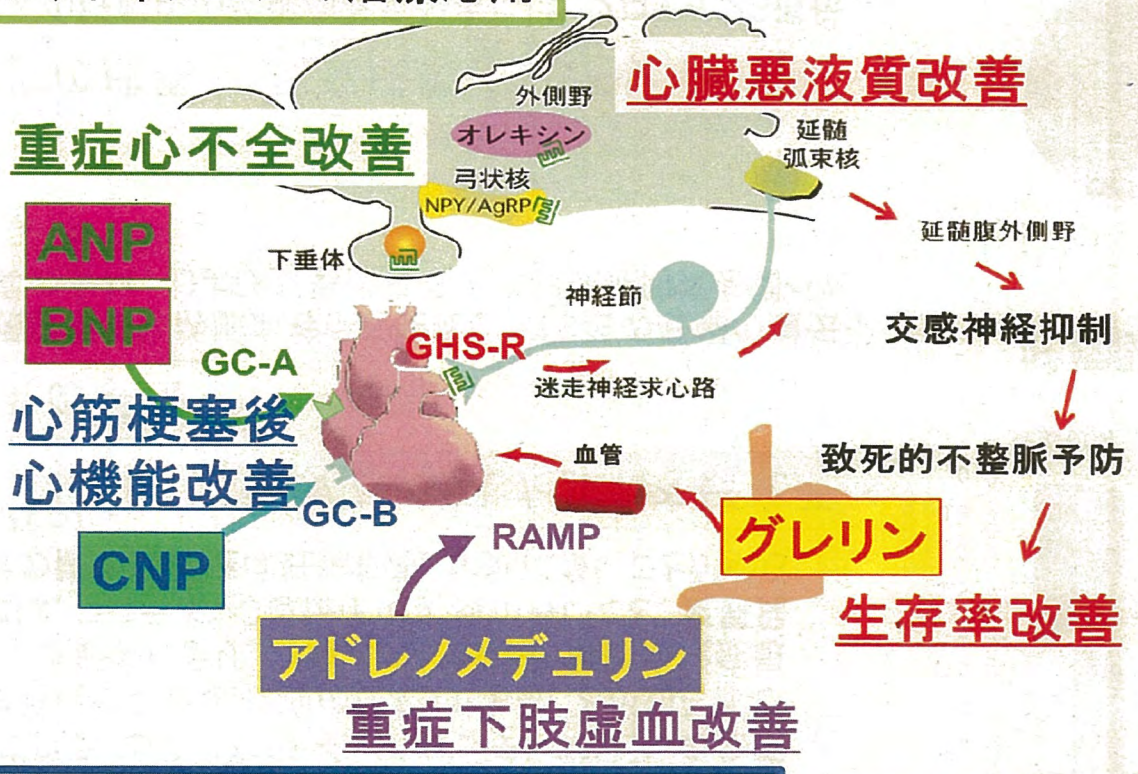


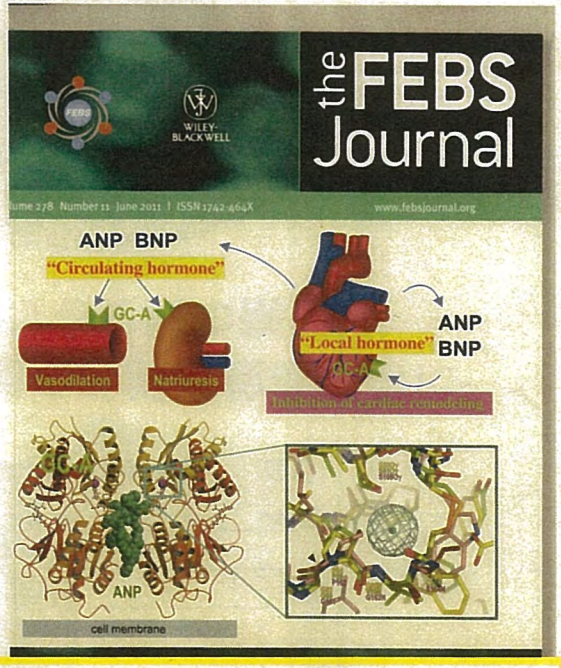
プロテインS 変異は、妊産婦静脈血栓症のリスクである

生体内ペプチドホルモンの心血管保護作用の解明

資料18

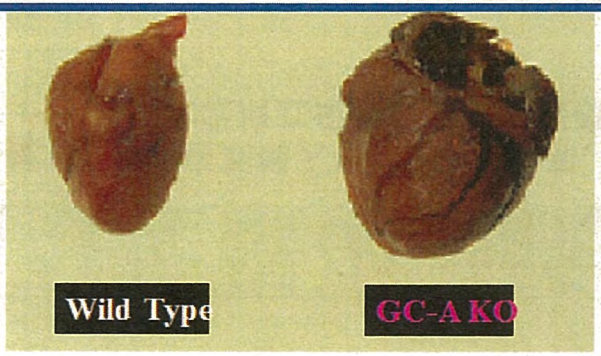
ペプチドホルモンの治療応用





これらの概念を示した図が
国際誌の表紙に

心臓ホルモンは心肥大を予防している



心臓ホルモンは胎生期から心臓を保護している

急性期脳卒中患者登録研究

資料19

中期目標:
我が国の循環器病の罹患、転帰その他の状況等の実態及びその推移の把握、疫学研究による循環器病のリスク・予防要因の究明等、循環器病の実態把握に資する研究を推進する。

「脳血管内科・脳神経内科合同データベース登録研究」倫理委承認M23-073
急性期脳卒中連続入院症例データベース、年間1000例弱(国内有数の登録数)
綿密な診察データ・画像診断・各種臨床検査/生理学的検査・治療情報
長期患者転帰の追跡: 3か月後、1年後

「rt-PA静注療法を行った急性期虚血性脳血管障害患者の臨床像・治療成績に関する単一施設での観察研究」倫理委承認M23-044
rt-PA静注療法(血栓溶解療法)を受けた脳梗塞連続入院症例データベース
年間約50例、通算300例強(国内有数の登録数)

期待される成果:
データバース解析結果を診療体制に反映させ、適切な脳卒中急性期診療のハード・ソフトを整備し、全国の診療モデルとなる
解析結果を用いた単施設臨床研究の奨励
多施設登録データベース(SAMURAI rt-PA Registryなど)とデータを連結させた臨床研究の推進

研究体制　病院、脳血管内科・脳神経内科

ウツタイン登録による院外心原性心停止の月別および季節性変動の解析

資料20

研究開発基盤センター：予防医学・疫学情報部

研究の概要

本研究は2005年1月から2008年12月までの間に救急搬送され前向きに集められた全国のウツタイン登録の約20万症例を解析したものである。院外心原性心停止の発症率のピークは1月にあり、最も少ない6月に比べて61%発症リスクが増加していた。65歳以上の高齢者は特に発症リスクが増加していた。都道府県ごとの月次最低平均気温と院外心停止発症とは有意に相関し、気温が10度上昇した場合13%リスクが軽減することが示唆された。本研究により寒冷地（特に被災地、仮設住宅など）における防寒により院外心停止の予防につながる可能性が示唆された。

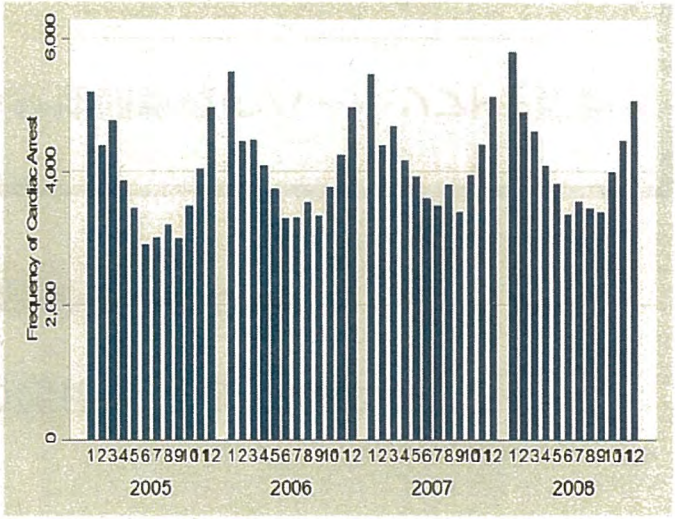
研究の背景

先進国において、心臓突然死はもっとも頻度の高い疾患のひとつである。欧米における頻度は100万人年あたり1000件と推計されている。(Circulation 1994;90:241-7.) これまでの先行研究は、1地域の調査であり、対象者数（サンプルサイズ）も比較的少数であるため、地理的要因による因子（気温など）を考慮したり、月ごとの変動を把握することができなかった。

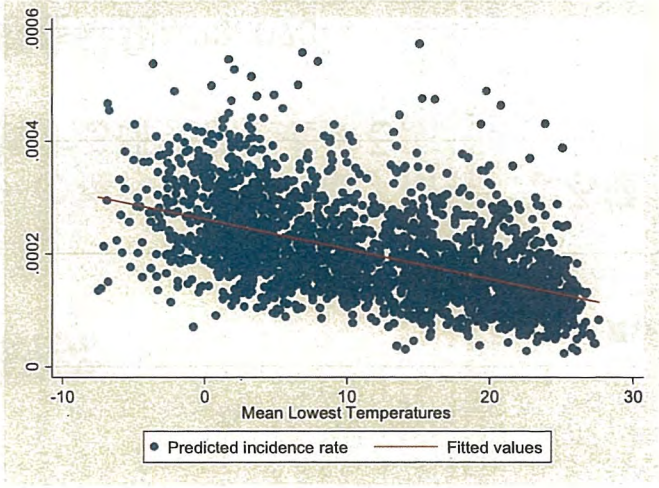
研究の成果

本研究により寒冷地における防寒が院外心停止の予防につながる可能性が科学的に示唆された。この結果は、米国心臓学会で報告するとともに、朝日新聞、日経新聞、時事通信により全国配信され、NHKで報道されるとともに、病院長の報道ステーションでのインタビューなどでも大きく取り上げられ、震災地域の寒冷対策の重要性のエビデンスとしても提言された。

心停止発症頻度の月次変化



都道府県月次平均最低気温との相関



Q-TASK registry : The Quality of Treatment and the Severity for Acute Myocardial Infarction and StroKe
Supported by The Research Grant for Cardiovascular Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

資料21

27病院で急性心筋梗塞発症から24時間以内に来院したST上昇型急性心筋梗塞患者2714例を対象とし，性別，年齢，発症時間帯、およびこれらの組み合わせが病院到着時間の遅延と院内予後に与える影響を検討した（主任研究者　横山広行）。

入院までの時間；性別・年齢・心筋梗塞発症時刻の影響

	0am-16pm		16pm-24pm	
	年齢≤69歳	70歳≤年齢	年齢≤69歳	70歳≤年齢
男性	4.1±4.5	4.3±4.6	4.8±5.7 * p=0.01	6.0±6.3 * p<0.001
女性	5.3±5.9 * p=0.003	4.9±4.8 * p=0.0044	5.7±6.7 * p=0.0122	6.5±6.4 * p<0.0001

* χ^2 vs Men+Age≦69+Non-Evening　(mean:hr±SD)

性別，年齢，心筋梗塞発症時刻の3要素により層別し，心筋梗塞発症から入院までの時間を比較した。発症から入院までの時間が最も短い，男性・若年・昼間発症の群と比較した場合，女性・高齢・夜間発症の組み合わせは最も入院までの時間が遅延していた.

Q-TASK registry : The Quality of Treatment and the Severity for Acute Myocardial Infarction and StroKe
Supported by The Research Grant for Cardiovascular Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

資料21

院内死亡率（%）とオッズ比

General linear model with 8 strata

	0am-16pm		16pm-24pm	
	年齢≤69歳	70歳≤年齢	年齢≤69歳	70歳≤年齢
男性	2.68% コントロール	7.46% 3.03 (1.94-4.82)	3.08% 0.98 (0.33-2.34)	10.30% 3.72 (1.68-7.61)
女性	2.94% 1.54 (0.61-3.38)	16.09% 6.16 (3.95-9.81)	3.88% 2.77 (0.44-9.91)	14.39% 8.66 (3.65-19.0)

院内死亡率(%) オッズ比 (95% 信頼区間)

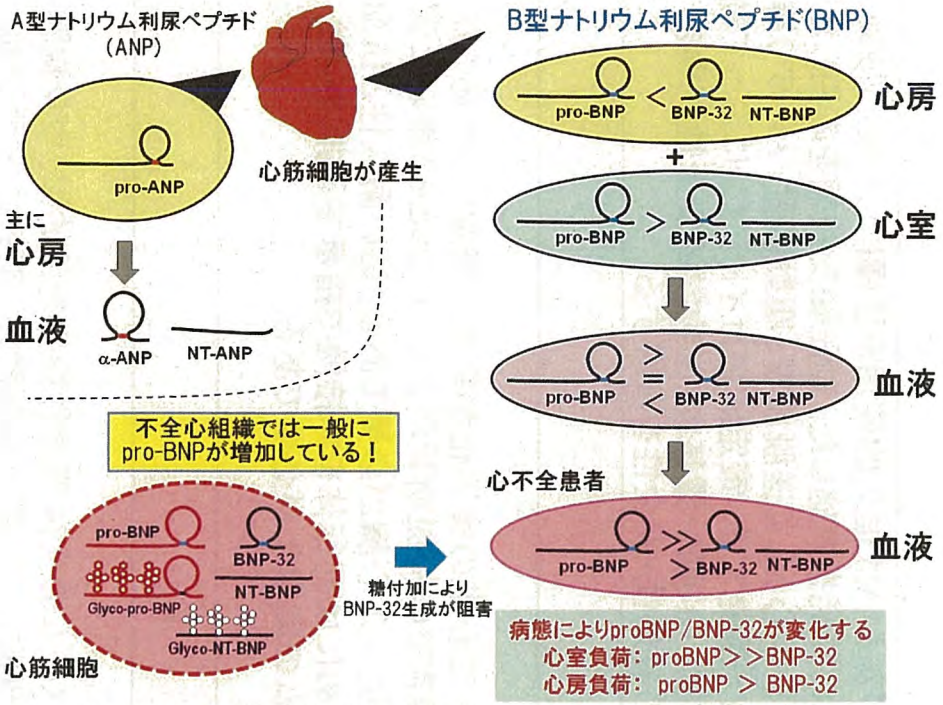
性別，年齢，発症時間帯で層別化し，最も院内死亡率の低い男性・若年・昼間発症と比較し、オッズ比（死亡率が何倍か）を算出した。男性高齢群と女性高齢群は有意にオッズ比が高く，特に女性・高齢・夜間発症群のオッズ比は8.66倍高くなっていた。

「ナトリウム利尿ペプチドの個別分子測定に基づく新しい心不全の診断法の開発」

分子薬理部、心臓血管内科、研究所長

研究所職員の寒川、南野らが発見したナトリウム利尿ペプチド類（ANP、BNP、CNP）のうち、ANP と BNP は心不全の治療薬、診断薬として世界で汎用されている。特に血中 BNP 濃度は心不全の病態を評価するゴールデンマーカーとして日常診療に不可欠な指標で、世界で年間 1 億検体が測定されている。

血中には活性型 BNP-32 以外に低活性の前駆体 proBNP も循環することが知られていたが、心不全の重症例では proBNP が増加することが示されてきた。しかし、現在の測定法は BNP-32 と proBNP を区別できず、総和を測定している。我々は、同じ心不全でも大動脈弁狭窄などの心室負荷症例では proBNP が優位であるのに対して、僧房弁閉鎖不全の心房負荷症例では BNP-32 が優位であることを示した。また、心不全の悪化に伴い proBNP /BNP-32 比が増加し、改善に伴い低下することも報告した（図参照）。これら以外に、心不全の初期には、BNP 濃度と重症度が必ずしも一致しない症例も認められる。つまり、心不全の重症化に伴い血中 BNP 濃度は増加するが、病態により BNP-32/proBNP 比が変化する可能性が強く示唆された。逆に、各分子の濃度と濃度比を測定することにより、より正確な心不全病態を評価ことができる可能性が想定されたので、平成 23 年度に BNP-32 と proBNP の個別測定系を企業と共同で作成した。そこで急性心不全の症例を対象とする測定研究計画を倫理委員会に提出し、許可され、平成 24 年度に研究を開始予定である。



心筋細胞及び血液中のナトリウム利尿ペプチド分子の多様性と心不全

一方、ANP でも従来の測定法は3種ある分子型（高活性型分子1、低活性型分子2）の総和を測定している。ANP に付いても各分子の測定系の構築を進め、病態との関連を解析する研究を開始しようとしている。

心不全は多様な心疾患の終末像であり、抜本的な治療法開発のために、より正確に病態や治療効果、予後を反映するバイオマーカーの作成が強く求められている。ナトリウム利尿ペプチド測定の個別分子測定研究がこれらに対する答えとなる可能性があり、研究を推進している。

連続流小型体内埋込式人工心臓の開発

研究所：人工臓器部
共同研究：産総研、三菱重工、ニプロ
（H21-23年度　NEDO橋渡し促進技術開発研究）

研究の概要

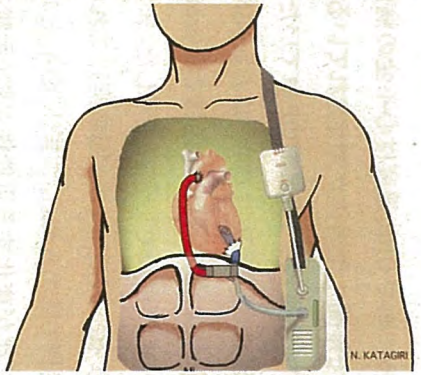
移植までのブリッジあるいは恒久的使用を目標にした左心補助人工心臓システムの開発を実施した。動圧軸受技術を応用した超小型軸流ポンプを中心として送脱血管、駆動装置、バッテリ等の周辺機器も含めて開発する。策定済のガイドラインに沿って動物実験、耐久性試験、機械的・電気的・生物学的安全性試験を実施し、システムの有効性・安全性を実証する。

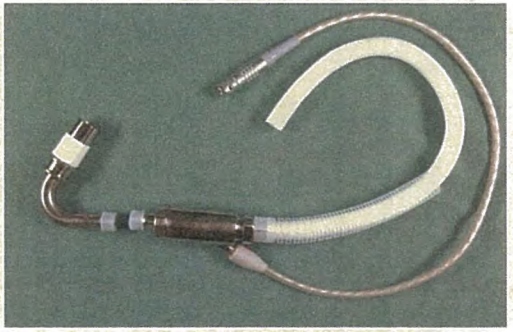
研究の背景

体内埋込型補助人工心臓の実用化が急速に普及しつつあるが本邦では心臓移植までの待機期間が長く、少なくとも5年以上安全に使用できる小型人工心臓が必要である。高い耐久性と抗血栓性を実現するためには回転体を非接触で指示する非接触軸受を有するシステムの実用化が必要である。

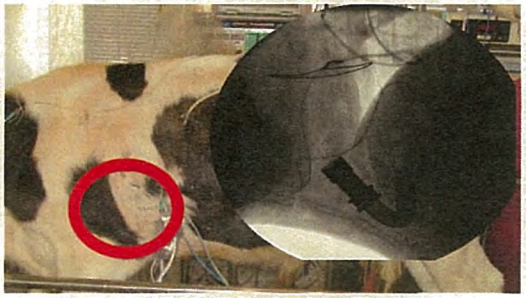
研究の成果

当センターではシステムの生体適合性評価を目的に、ウシ胸腔内に軸流ポンプを設置して左室心尖部脱血、下行大動脈送血の左心バイパスを作成し90日間覚醒下に管理した。動物実験の結果を反映して種々の改良を重ね、最終モデルでは安定して90日の連続運転、高い抗血栓性を実証することができた。





開発した左心補助人工心臓



慢性動物実験風景