

# “超複雑系”である循環器疾患の統合的 理解と治療法開発を目指して

文 / 特任助教・野村征太郎、特任講師(病院)・武田憲文

## 1 重症心不全治療の“最後の砦”として

循環器内科ではあらゆる心臓血管疾患を対象に診療と研究を行っています。まず臨床では、東京都の中核となるばかりでなく、全国でトップレベルの治療を提供するべく日々研鑽に努めています。とりわけ当院は心臓および肺移植認定施設であり、2018年1月から高度心不全治療センターも開設し、まさに重症心不全の“最後の砦”として最高レベルの心不全診療を行うべく、心臓外科、呼吸器外科、移植コーディネーター、薬剤師、理学療法士などとハートチームを形成し緊密な連携のもと、丁寧で迅速な診療を心がけています。現在の心臓移植の件数は年間20件前後で、日本では国立循環器病研究センター、大阪大学と並んで移植件数が最も多い施設のひとつとなっています。さらに当科では総勢100名を超える循環器内科医が日夜診療にあたっており、心不全、虚血性心疾患、不整脈、弁膜症、構造的な疾患(Structural Heart Disease)、肺高血圧症、成人先天性心疾患、大動脈疾患などすべての疾患においても、我が国トップの診療をめざしています。

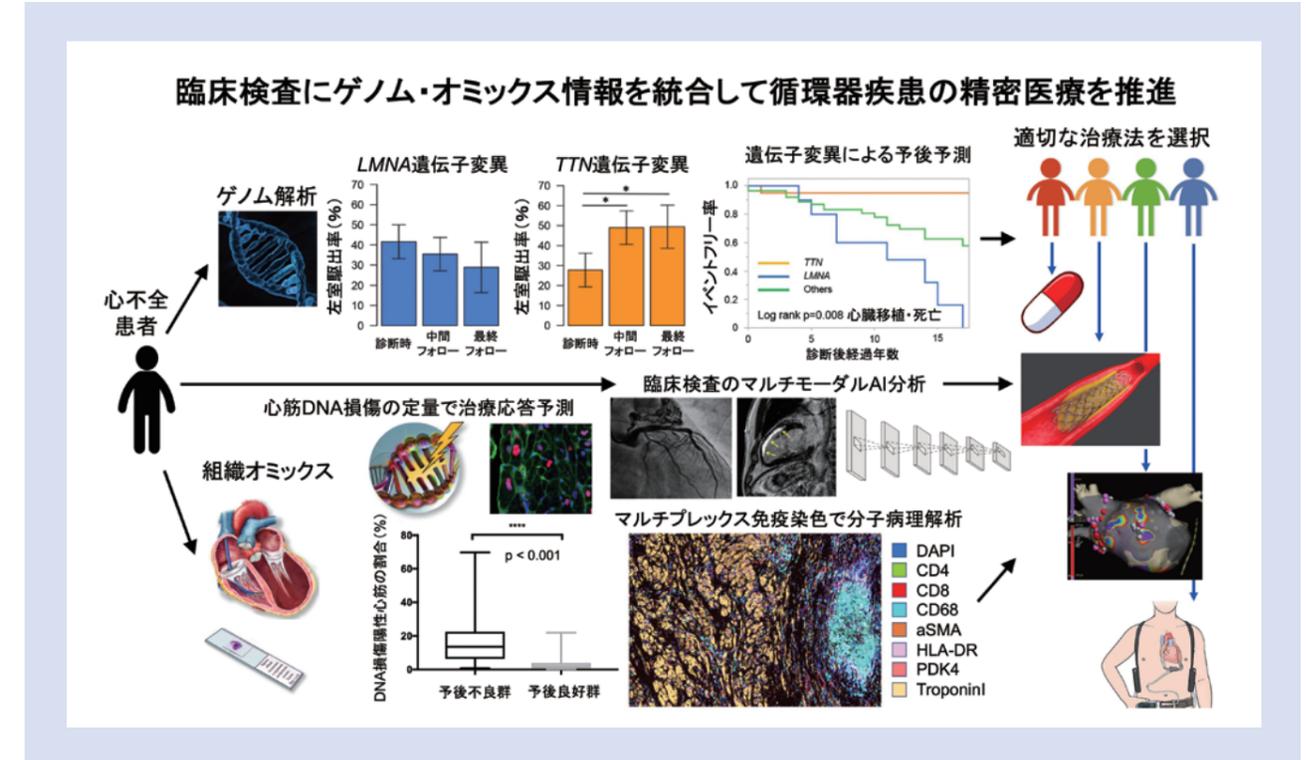
## 2 循環器疾患の病態解明

研究では、心不全の発症機序や動脈硬化の形成機序などの循環器疾患の中心的な問題の解決に向けて、分子

生物学や細胞生物学、ゲノム科学など、最新の研究技術を駆使した研究開発と社会実装を進めています。循環器疾患の発症や重症化には多くの遺伝的要因と環境要因が関わっているため、その病態は非常に複雑で十分な理解がされていません。対症療法ではなく病態に基づいた治療法を確立していくためには、ゲノムなどのオミックス研究やiPS研究、疾患モデル研究などの基礎研究によって病態を解明したうえで、病態発症の分子機序を標的とした新規治療法の開発を目指すことが重要です。私たちは、オミックス解析技術を用いて循環器疾患の病態解析を行いながら、人工知能(AI)を用いて膨大な基礎研究結果と臨床情報との統合も行って“超複雑系”である循環器疾患の病態解明に挑んでいます。次に心不全における精密医療の実現に向けた取り組みについて紹介します。

## 3 心不全におけるゲノム・オミックス研究

心不全はあらゆる循環器疾患の終末像であり、心臓のポンプ機能がうまく働かず全身に十分な血液を送ることができない病態を呈しますが、その発症機序の解明は不十分でした。そこで私たちは、心不全患者さんの血液からゲノムDNAを抽出して遺伝子を調べることによって、タイチン(*TTN*)遺伝子とラミンA/C(*LMNA*)遺伝子の病的な変異が心不全を引き起こすことを明らかにしました。特に、ラミンA/C遺伝子の変異を持つ患者さんは、既存の治療薬に十分にตอบสนองせず重篤な心不全や不整脈を発症するために、補助人工心臓の植込みや心臓移植といった最終治療を必要とすることがわかりました。我々の研究に基づいて、タイチン遺伝子とラミンA/C遺伝子の変異を検出することが日常診療においても高く推奨され、診療ガイドラインにも記載されました。このように、一人一人の患者さんの疾患の原因を明らかにすることによって最適な治療法を提供することを精密医療と言います。また、私たちは虚血性心疾患や心房細動の患者さんの全ゲノム解析によって原因遺伝子を調べ、これらの疾患の発症や重症



化のしやすさをスコア化することに成功し、現在、実用化に向けて取り組んでいるところです。このような遺伝子解析(遺伝学的検査)では、生まれながらにして持っているリスクを判定することができるため、疾患を早期から予防することが可能になります。

## 4 精密医療の実現に向けた取り組み

一方で、一人一人の患者さんの病態は刻々と変わっており、その疾患の状態を知るためには、疾患に関わる臓器の状態を詳細に調べることが重要になります。臓器はたくさんある細胞によって構成されているため、細胞レベルで病態を理解できれば疾患の深い理解につながります。そこで私たちは、臓器の一つ一つの細胞で働く全ての遺伝子を調べ上げる一細胞解析技術を磨き、心臓の一細胞解析技術を世界で初めて確立しました。この技術を用いて心不全モデルマウスおよび心不全患者さんの心筋細胞の

状態を調べることで、心筋細胞の中に含まれるDNAに傷が入ること(DNA損傷)が心不全の原因となることを明らかにしました。日常診療で行われている心不全患者さんの心筋生検(カテーテルを用いて心臓組織の一部を取り出して組織学的に病態を調べる検査)の組織検体を用いて、DNA損傷の程度と臨床指標との関連を評価したところ、心筋細胞のDNA損傷の程度が大きいほど薬剤治療による心機能回復の可能性は低いことがわかりました。すなわち、心不全患者さんの心筋細胞のDNA損傷を評価することによって有効な治療法を選択できる可能性がある、ということです。さらに私たちは、DNA損傷が蓄積した細胞から血液中にIGFBP7という分子が分泌されており、この血液中の濃度を測定することで心不全の重症度を予測できることも明らかにしました。このように、循環器疾患における精密医療を発展させる取り組みをこれからも続けていきたいと考えています。



大学院生への講義風景