

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
総括研究報告書

循環器病対策の重要性と研究の方向性

研究代表者 永井 良三 自治医科大学 学長

「ヒトは血管と共に老いる」といわれる。人間は一生の間に必ず循環器病を罹患するために、脳卒中、心臓血管病その他の循環器病は、高齢化の進む世界各国の重大な健康・医療上の課題である。とくに高齢社会となったわが国では、できるだけ介護を受けずに自立した人生を過ごせるように、健康寿命を延伸することが喫緊の課題である。しかし循環器病は必ずしも高齢者の疾患ではなく、小児期、青壮年期、高齢期のいずれの年代でも発症する。例えば、先天性心臓・血管病は出生数の1%に生じ、時代で変わることはない。かつて不治の病だったこれらの疾患は、外科手術により成人に達することが可能となったものの、いずれ心不全や難治性不整脈を高頻度で発症する。こうした循環器病患者約1万人が毎年成年に達しており、治療と管理の体制構築が急がれている。また働き盛りの世代では、ストレス、過食、運動不足が続くと、高血圧や動脈硬化を基にした循環器病を生ずることは広く知られている。

循環器病対策の重要性は、循環器病が我が国の主要な死亡原因であることから明らかである。2018(平成30)年の人口動態統計によると、心疾患は死亡原因の第2位、脳血管疾患は第4位、両者を合わせた死亡者数は年間31万人に及び、悪性新生物に匹敵する。脳心血管疾患の重要な原因となる高血圧患者を含めると、我が国の循環器病患者数は数千万人に達する。

心臓病や脳卒中は死亡率が高いだけでなく、生涯にわたる管理が必要となる点で重要である。心臓発作や脳卒中で救命されたとしても、その後、心不全、不整脈、運動障害、不随意運動などで身体機能が低下し、健康寿命短縮の要因となるからである。

このように循環器病には、感染症やがんとは異なる医学的および社会的側面がある。したがって循環器病を克服するための研究は、循環器病固有の特徴を踏まえることが重要である。

## 1. 循環器病のリスク因子と経過

成人で発症する循環器病の多くは、糖尿病、腎臓病、高脂血症、高血圧などを背景に、数十年の経過を経て発症する。これらの疾患には、遺伝素因に加えて、食事や運動などの生活習慣が複合的に関与する。

このため循環器病では、生涯にわたる多角的な対策が重要である。循環器病を発症する前であれば、生活習慣やリスクの管理、とくにメタボリック症候群、糖尿病、高血圧、高脂血症の予防と管理、脳、心臓、血管、腎臓等による臓器障害の予防、循環器病の発症後は急性期、回復期、慢性期の治療とリハビリが重要である。さらに循環器病が安定期に入っても、重症化、合併症発症、再発の防止に、最大限の注意を払わなければならない。

これらの複合的に作用する要因がどのようにして循環器病のリスクとなり、発症や重症化に至るか、その機序はほとんど不明である。このため循環器病の克服には、そのメカニズムの解明が重要であるが、心臓や血管のみに焦点を絞って研究を進めるのではなく、異なる臓器や異なるシステム（自律神経、中枢神経、骨髄、腎臓、腸内細菌など）との相互作用も分析する必要がある。さらにその知見に基づいてバイオマーカーを見出し、治療法を開発する必要がある。

一方、急速に増加している心不全では、治療によってバイオマーカーの数値が改善しても、長期予後が改善するとは限らない。このため治療法の評価には、長期間にわたる生存率、重大な発作の頻度、QOL、健康寿命などの指標に基づくことが重要であり、そのためには詳細な患者データを集積し、観察研究、開発研究、臨床試験が必須であり、これらを容易に実施できる体制を整備することが重要と考えられる。

## 2. 急性期の循環器病

循環器病は急激に発症すると、数分から数時間の単位で生命に関わる事態となる。とくに脳卒中、急性冠症候群（急性心筋梗塞および不安定狭心症）、大動脈解離、急性心不全、致死的不整脈などはいずれも短期間に死亡する可能性が高い。

わが国の循環器病の年間発生数の全貌はいまだに不明であるが、概数として脳梗塞は約20万5千例、脳内出血は約6万8千例、くも膜下出血は約2万例、急性心筋梗塞は約7万6千例、急性大動脈解離は約2万5千例、重篤な心不全は約30万例と推定されている。また重篤な不整脈は突然死に至る可能性が高く、わが国の年間突然死

約8万人の主要な原因となる。これらの循環器病は救命措置が必要であるが、病院に到着しても死亡率は8-13%に及ぶ。さらに急性期に救命されたとしても、当初の処置が遅れると脳や心臓、腎臓などの臓器に重大な障害を残す。後遺症により、日常生活の活動度が大きく低下し、退院後に介護が必要となることが多い。急性期循環器病においては、医師（救急医、心臓血管外科医、脳外科医、循環器内科医、脳卒中医など）、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士などによる高いレベルのチーム医療が求められ、標準化された救急医療体制を確立し、全国に均霑化する必要がある。研究においては、急性期循環器病の病態解明と治療法、重症化と合併症の防止法の開発が重要課題である。また新規の治療法は、必ず臨床研究を行い、生存率、重症化率、合併症発症率などのアウトカムから評価しなければならない。

急性期循環器病の発症早期は、患者自身はもとより、医療者も危機が迫っていることに気づかないことが多い。そのため急変しようという循環器病の特徴と発症早期の適切な対応に関して、デバイスや遠隔医療を開発し、医療者と患者・国民に対する効果的な啓発活動に結びつけることが重要である。

### 3. 回復期の循環器病

急性期循環器病は救命されたとしても、障害を受けた脳や心臓血管の機能を回復するためにはリハビリテーションを欠かせない。脳卒中、心臓血管病のいずれにおいても、早期かつ継続的なリハビリテーションは、回復後の生活の質に高い効果を示す。しかしいまだに循環器病リハビリテーションは十分に普及しておらず、そのプログラムの内容や実施する期間についても議論が多い。そこで回復期の循環器病とリハビリテーションのあり方、さらに医療提供体制についても、データをもとにした研究が必要である。

### 4. 慢性期の循環器病

慢性期の循環器病は、完全に健常な状態に回復するわけではない。後遺症が慢性的に残ることが多く、また一見健康体に回復したようにみえても、強い身体的あるいは心理的ストレスを受けると、心不全や不整脈などの合併症を発症したり、原病が重篤化したりする。循環器病は突然死の主要な原因であり、長い経過の間に再発することも多い。さらに心臓病は脳卒中の原因となり、脳卒中患者が心臓病を起こすこともまれではない。このように循環器病は、発症から数十年間の経過のなかで、多彩な病像を示しつつ、異なる病態に遷移する。

循環器病の多様な経過は、異なる高度を飛行する飛行機に譬えることができる。健常者が高度1万メートルを順調に飛行する飛行機とすれば、慢性期の循環器疾患は、高度数百メートルの飛行機である。高高度であれば天候の影響を受けにくい、低空の飛行では天候や地形などの外的環境の影響を受けやすく、わずかなバランスの乱れにより事故に至る。また安定飛行をするための維持機構は、両者で大きく異なる。これが循環器病管理と重症化・合併症予防のポイントであり、どのような制御機構や危機管理システムが関わるか、状態が悪化したときに、効果的な介入をどのように行うべきか、さらに日常の生活管理をどのように行うべきかを、ゲノム等のオミックスや細胞機能に視点を置いて、動物モデルと臨床例を対象に研究することが極めて重要である。これらの研究成果を医薬品や医療機器・デバイス開発を行い、教育啓発活動を進めれば、循環器病であっても天寿を全うすることができる。

こうした研究成果の例として、循環器病の研究者は、心臓や血管、血圧の制御機構の解析だけでなく、近年は臓器連関による生理機能の制御という新しいコンセプトを提示してきた。慢性期の恒常性維持機構と破綻について、遺伝子、分子、細胞、さらに臓器連関の観点から研究を進め、適切な診断・治療法を開発を目指すことは、わが国の循環器病研究の強みであり、時宜にかなったものである。この視点からバイオマーカーや創薬研究が発展すれば、わが国のイノベーションに大きな貢献をなす。

### 5. 循環器病の社会経済的負担

循環器病は、社会経済的負担が大きいことも特徴である。平成29年度傷病分類別医科診療医療費30兆8335億円のうち、循環器系疾患の占める割合は6兆782億円(19.7%)に及び、がん以上の医療費を要している。

救急医療に関しては、平成30年度版「救急・救助の現況」（総務省消防庁）によると、救急自動車による急病による救急出動件数のうち、脳疾患、心疾患等を含む循環器系は全体の16.2%を占め、特に高齢者ではその割合が高い。また急病の傷病程度に疾病分類を分析すると、死亡及び重症（長期入院）において、脳疾患や心疾患が占める割合が高い。

医療費や救急体制だけでなく、年間10兆円に及ぶ介護においても循環器病は大きな存在である。実際、2016（平成28）年の国民生活基礎調査によると、介護が必要となった原因に占める割合は、脳血管疾患が16.6%、心疾患が4.6%であり、両者を合わせた循環器病は21.2%と最多である。したがって循環器病を克服する新しい医療技術を開発するだけでなく、循環器医療の適応や有効性の検証とともに、費用対効果に関する研究も進めなければならない。

## 6. 優先して推進すべき研究課題

### 1) マウスからヒトへ「循環器病三位一体研究」：マルチオミックス・動物モデル・臨床詳細データの統合

循環器病は、複合的かつ動的な恒常性維持機構の破綻によって生ずる。このため遺伝子、分子、細胞、臓器連関などによる環境遺伝相互作用を、まず動物の病態モデルで研究を進めなければならない。このために小型動物及び中型動物を用いた病態モデルを開発することが重要である。さらに動物モデルで明らかにされた知見は、詳細に記載された多数の臨床症例を対象に検証する。

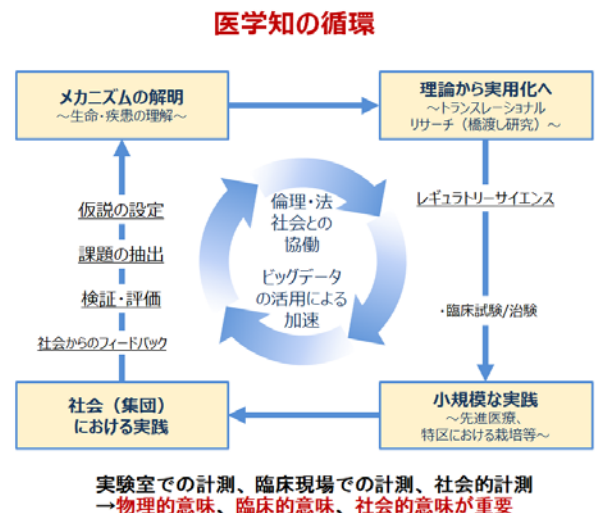
詳細かつ縦断的に時系列で記載された臨床データセットは、ゲノム等のバイオバンクの機能も兼ねる。これにより、研究課題の抽出、病態や医薬品の効果を反映するバイオマーカーの開発、医薬品・医療機器開発の際のコホート、さらに循環器病の発症、重症化、合併症、再発のリスク因子や予後の疫学的分析が可能となる。なおこの詳細な臨床データセットは、現在、国立循環器病センターを中心に進めている6循環器疾患登録よりもはるかに詳細なもので、中核的な高機能病院がネットワークを作って行うのが望ましい。

### 2) 市民参加型の循環器病予防研究と遠隔医療システムの開発

循環器病は数十年にわたる長い経過をとり、病態は徐々に変化する。このため入院や外来診療のみでは、病像を把握することは難しい。そこで診察の間隙となる日常生活における循環器病の状態を把握するために、デバイス、在宅検査キット、遠隔医療のためのIT開発などが求められる。得られたデータは、上記の「循環器病三位一体研究」と統合し、数理モデルを用いたビッグデータ分析やAI開発へ展開する。これらの研究成果は、循環器病の早期発見や重症化・合併症・再発予防システムとして活用され、一般の市民が循環器病を予防し、循環器病とともに賢く生きる教育ツールとすることができる。

### 3) 循環器病研究のイノベーションエコシステム

上記の研究課題を進めることによって、循環器病研究は循環型の研究サイクルを構築することができる。従来、基礎研究から薬事承認というリニアモデルで考えられていた研究開発は、社会のなかで評価され、新たな課題や仮説を生み出し、再び基礎研究に還元されなければならない(図)。こうした「医学知の循環」を形成するためには、人材育成、オープンイノベーション体制、さらにITインフラ(医療情報を含めたビッグデータ解析アルゴリズム)の開発が必要である。これにより循環器病研究は、社会の理解と参加を得つつ、学術のフロンティアへ進むことが可能となる。実際、これを推進する実力は、現在の日本の循環器病学に備わっている。



## 7. 循環器病研究による循環器病の予防・予後改善への効果

一連の研究を推進することにより、循環器病の健康医療上の課題に関して、以下の改善が期待される。すなわち、1)循環器病の予防意識の向上(生活習慣改善、高血圧、糖尿病、高脂血症などの管理)、2)急性循環器病発作(脳卒中、急性冠動脈症候群、急性大動脈解離、重篤な心不全、致死性不整脈など)の発生数減少、3)啓発活動とデバイス開発による循環器病発作の兆候の早期発見と、合理的な早期対応(救急体制など)、4)合理的治療と、医薬品・デバイス開発による循環器病発作症例の急性期予後の改善、5)慢性期における心不全・致死性不整脈発症の減少、6)再発防止、7)突然死防止、などである。これらの効果が複合的に作用すれば、少なくとも5年の健康寿命の延伸は可能である。加えて、循環器病研究振興をもとに、わが国の医薬品・医療機器イノベーションが推進される。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

1. 心血管病の臨床研究

研究分担者 小川 久雄 熊本大学 学長

はじめに

日本循環器学会は日本脳卒中学会や関連学会と共同で2016年に「脳卒中と循環器病克服5カ年計画」（第一次5ヶ年計画）を発表した。それから5年が経ち、その成果を総括し、「脳卒中と循環器病克服第二次5カ年計画」を策定した。そして、2020年10月に閣議決定された、「循環器病対策推進基本計画」に基づき、各都道府県で、予防から医療・福祉の提供体制の充実、研究推進までの幅広い総合的な、「循環器病対策推進計画」が策定されつつある。

今回は特に心血管病の臨床研究における研究領域の同定及び研究開発戦略の策定について述べるが、2021年3月に策定された「脳卒中と循環器病克服第二次5カ年計画」を基にしている。さらに、2021年12月には同25学会から脳卒中と循環器病克服5ヶ年計画 ストップ CVD（脳心血管病）健康長寿を達成するために～第一次5ヶ年計画の振り返り～も出版された。この経過中に2019年末から2022年の現在にかけて予期せぬ新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界規模のパンデミックが起こった。本稿では、以上の事を参考にして、私見も加え、最後に提言としてまとめている。

本策定に関与した学会は次の25学会である。

日本循環器学会 日本脳卒中学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本高血圧学会 日本小児循環器学会 日本循環器病予防学会 日本腫瘍循環器学会 日本腎臓学会 日本神経学会 日本心エコー図学会 日本心血管インターベンション治療学会 日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本心不全学会 日本成人先天性心疾患学会 日本動脈硬化学会 日本糖尿病学会 日本脳神経血管内治療学会 日本脳神経外科学会 日本脳卒中の外科学会 日本不整脈心電学会 日本脈管学会 日本リハビリテーション医学会

1. 基本的な考え方

厚生労働省の患者調査では、2017年の脳血管疾患の患者数は約112万人、心疾患（高血圧性のものを除く）の患者数は約173万人である。一方、国民生活基礎調査と患者調査に基づく将来推計では、2030年の脳卒中患者数は162万人、狭心症・心筋梗塞患者数は331万人となっている。現在、既に医療費の約20%を脳卒中と循環器病で費やしているが、今後も患者数の増加に伴い増加が予想される。また、脳卒中や虚血性心疾患は再発率が高く、再発発作は初回より重症となることから、再発防止が極めて重要である。これらの統計は限られた短い調査期間のサンプル調査に基づくものであり、脳卒中と循環器病の実態を正確に反映しているとはいえないことに留意する必要がある。現状では全国を網羅する悉皆性の高い脳卒中・循環器病患者データベース（予防・救急搬送・診断・治療・リハビリテーション治療・介護・福祉などの基礎データ）がないため、適切な医療・介護・福祉計画の策定や診療提供体制の構築ができない。また、脳卒中・循環器医療や介護・福祉サービスを提供するための地域の医療・社会資源の十分な把握ができない。

登録事業の促進戦略プロジェクトは、本計画で定める重要疾病を含めた脳卒中と循環器病全般の全国登録を日本循環器学会及び日本脳卒中学会の事業として推進している。また、第二次5カ年計画中に脳卒中・循環器病対策基本法第18条に基づく登録事業が開始される。日本循環器学会は、疾患ベースの登録事業の基盤を担う全国規模のデータベースとしてJROADやJROAD-DPCを整備し、関連学会のレジストリ事業との連携により、悉皆性のある包括的循環器病全国登録システムの確立を目指す。そして、これらを統合して、脳卒中と循環器病の統合登録システムが完成することは、我が国の医療にとって大きな礎となる。

2. 循環器病対策推進基本計画に基づく、重点的に推進すべき循環器病の研究領域に関するアンケート調査

小室一成日本循環器学会前代表理事が中心となり2021年11月に循環器病に関連する国内18学会、具体名をあげると次のとおりであるが、研究領域に関するアンケート調査を行った。

日本循環器学会 日本脳卒中協会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本高血圧学会 日本腎臓学会 日本心エコー図学会 日本心血管インターベンション治療学会 日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本心不全学会 日本成人先天性心疾患学会 日本糖尿病学会 日本脳神経外科学会 日本

脳卒中の外科学会 日本不整脈心電学会 日本脈管学会 日本脳神経血管内治療学会

小室案の基本は、今後、対症療法ではなく病態に基づく治療法やより低侵襲で有効な診断・治療法を開発し、ゲノム等のオミックス研究や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上で、病態分子機序を標的とした新規治療法や診断技術の開発に向けた臨床研究をシームレスに進めることが重要であるとしている。さらに、我が国の強みとしては、臨床を熟知した脳卒中専門医や循環器内科医が主な研究者であるため、clinical question に沿った clinical needs に応える研究ができる点、AI の活用により膨大な基礎研究結果と臨床情報との統合も可能となる点、研究者が臨床現場にいる我が国では、基礎研究成果の臨床応用がシームレスに行えるとといった点をあげている。

実際の調査項目で、基礎研究と臨床研究の境界を明らかにすることができない部分も多く、重複も考慮して、広く心血管病の臨床研究における研究領域の同定と研究開発戦略の策定を提示したい。

臨床研究の領域として多くの学会からの提案は次の通りである。

調査した全ての学会の一番の研究目標は、(1) 橋渡し研究 である。そして、循環器病に特化した研究シーズと開発企業のマッチング・システムを構築し、医薬品や医療機器の効率的な国内開発を目指すことである。このためには、オープンイノベーションが重要である。大学やナショナルセンターの研究シーズと開発企業の話し合いの機会を、厚労省、AMED などがより活発に、また定期的に行い、そこに参加しやすい環境の醸成が一番重要である。

次の目標は、(2)登録研究 効率的な臨床研究を推進するためのインフラ、システム、体制を整備し、診療ガイドライン策定と、医薬品、医療機器の適用拡大に資する臨床研究・臨床試験・治験を展開することである。これは大きな課題である。その一つの方法として、最新 ICT 技術を活用した悉皆性と詳細性を兼ね備えた臨床情報データベースを若年者、一般住民、患者を対象に作成し、生体試料とゲノムを臨床情報とともに、包括的体系的に収集して研究者に適宜提供するオールジャパンのバイオバンクを充実させ継続的に稼働させる、である。基礎研究の成果として得られた疾患関連遺伝子やバイオマーカー、分子イメージング技術、画像解析所見の組み合わせにより診断および発症予測の精度を向上させることも重要である。さらに、アンメット・メディカル・ニーズとして残された疾患（心サルコイドーシス、心アミロイドーシス、マルファン症候群、劇症型心筋炎、免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎など）を対象に、全国的な登録事業を展開し、質の高い臨床研究・臨床試験・治験を推進する。日本発のグローバル試験立案や国際共同研究参加の際のアジアでのイニシアティブ取得のための実施体制整備、も登録研究を行う上で、重要となる。

以上より、心血管病の臨床研究における研究領域の同定及び研究開発戦略の策定のポイントは登録研究を基盤として、橋渡し研究を実施する体制整備を充実することである。そこで登録研究の戦略と橋渡し研究の戦略について具体的な方策を述べる。

### 3. 登録研究の戦略

日本循環器学会は、全国的循環器診療情報データベースとしての循環器疾患診療実態調査 JROAD (-DPC) を、広く National Database (NDB) のデータ利用に準拠した形で継続的に管理・利用を行ってきた。新たに臨床効果データベースやクリニカルパス標準データモデルの開発および利活用（略称：ePath プロジェクト）データの構築が進んでいる。その中では多施設において登録契機となるイベント（Index event）定義、検査における SEAMAT データ形式活用、電子カルテ SS-MIX2 標準・拡張データの自動的取得システム構築等が進行している。一方で、手術治療のデータベースやレジストリである JCVSD、J-PCI、J-AB などは長年にわたる我が国の循環器病の治療基本データであり、これらを相互に連携させることにより、より精度の高い診療データベースが構築されるものと期待される。更に複合的に、健康診断 データ・パーソナルヘルスレコード（PHR）・クリニカルパスデータなどとの様々な連携のための枠組みとデータ形式を学会が提案することにより、個別患者の未病からの生涯にわたる情報を縦断的にフォローアップし、生活習慣や生活習慣病の管理、手術などの治療介入、入院中のバリエーション、退院後の検査データ等を縦断的に網羅することが可能となる。脳卒中・循環器病の予防医療の非常に重要なデータとなるとともに、患者予後予測や治療介入の有効性を統合的に解析する基盤となり得る。

脳卒中・循環器病対策基本法第 18 条の登録事業により国立循環器病研究センター内に「循環器病情報センター」（仮称）が設置され、登録事業が開始される。この登録事業により脳卒中と循環器病の基礎統計（患者数・有病率・罹患率・致死率）が明らかになる見込みである。しかし、これにはかなりの時間が要すると考えられるので、早期に新しい対策を講じる必要がある。

そのためには、新たな情報収集方法の利活用を含めた有効な診療情報登録システムの構築・検討が必須である。有効な診療情報登録システムの構築のためには、今後、電子カルテや部門システムを含めた病院情報システムのデータ、地域連携システムや PHR のデータなどを統合して収集する基盤整備を押し進める。そのために、収集すべきデータの範囲と優先度を明確にして現状における課題を把握し、企業の協力も得てデー

タ収集項目の拡大と徹底とを目指す。現時点で、SS-MIX2、SEAMAT、DPC、レセプトデータなど扱えるデータ範囲は広がってきたものの、その連携や応用は未だ不十分である。特に、がん登録にあるような予後データ収集体制に関しては未整備であり、MACE(Major Adverse Cardiovascular Events)などのイベント情報を効率的に収集する取り組みも必要である。JCVSD、J-PCI、J-AB といった学会主導のレジストリは、本事業内での連携事業を通じ、登録内容の統一、共通エンドポイントの設定、さらに重複項目のスリム化などを諮ることで、より発展的な活用を目指す。

新たな情報収集法としては、まず電子カルテから直接データ収集を行う基盤の整備が必要である。すべての電子カルテベンダーに対応する ICT 活用の実現を目指すとともに、症例情報収集の基盤とデータ出力方法の共通化の提案を行い、電子カルテベンダーに対して実装の働きかけを行う。企業 PHR (健康管理システム)あるいは特定健診情報からのデータ収集は、その多くが電子的なデータとして保管されており、予防医学的な観点から、効率よくデータ収集を行える可能性も高く検討に値する。企業が循環器病撲滅への社会貢献を示すことができる仕組みをつくり、企業の Corporate Social Responsibility に訴えかけ実現を目指す。民間 PHR からのデータ収集においても、個人の同意が不可欠であり、個別同意のひな形を学会が提示することに加え、民間 PHR システムによる PHR 上での個別同意を用いた、データ登録の仕組みを作ることができるよう、民間 PHR 運営会社に働きかける。効率的なデータ収集を行うために登録データとマイナンバーの紐づけを目指すとともに、医療情報、企業 PHR、特定健診情報、民間 PHR などの健康関連情報とマイナンバーの紐づけの重要性を訴え、広く理解を求めていく。今回の COVID-19 の実態把握においても日本の医療情報システムからの情報収集の問題が明らかとなった。一般国民もその重要性を認識したと思われる。そこで、世論を背景に医療情報を改革できる好機であると考え。また、COVID-19 は、脳卒中・循環器病を基礎に持つ患者で重症化リスクが高くなること、また脳卒中、心筋梗塞をはじめとした血栓症や心筋傷害・心筋炎の合併リスクが高いことが海外にて報告されているが、その病態には未知なる点が多く、また我が国における疫学も不明である。従って、国内の脳卒中・循環器病診療においても COVID-19 の迅速な情報収集と共有を行うことが必須である。循環器病診療情報の収集において、同感染症の情報を同時に収集するとともに、国、都道府県の公的なデータベースあるいは感染症データベースとの連携により迅速かつ有効な対策につなげる。またそのシステムの構築は、今後の新興・再興感染症の到来時の備えとなる。

登録研究の戦略の延長上に (1) 脳卒中・循環器病の遠隔医療体制構築のための研究 (2) 中核病院・救急病院からリハビリテーション専門施設への ICT 連携がアウトカムに及ぼす効果を評価する研究 (3) 看護や介護領域の ICT 連携による効率化が医療介護の質に及ぼす効果を評価する研究 (4) エビデンス-プラクティスギャップ評価、医療経済的評価、医療施策の効果検証の研究 (4) 日本発のグローバル試験立案や国際共同研究参加の際のアジアでのイニシアティブ取得のための実施体制整備を推進のための研究 などが生まれてくると考える。

#### 4. 橋渡し研究の戦略

最も重要なポイントは、日本で発見された ANP (atrial natriuretic peptide)、BNP (brain natriuretic peptide)、Endothelin、Adrenomedullin などに関する薬物の臨床応用は我が国で優先的に進めるシステムの構築が重要である。その上で、次のような具体策を提案したい。

- (1) 創出された医療技術・医薬品・医療機器の迅速な承認、実用化、実装に向けて臨床試験を効率的に実施するため、レギュラトリーサイエンスを推進し、

実施体制を整備拡充する。(2) 疾患登録を踏まえて、アンメット・メディカル・ニーズとして残されている疾患を対象とした臨床研究、臨床試験、治験を推進し、診療ガイドラインを確立し、我が国発のエビデンスとして世界に発信する。(3) 各種臨床研究へのリクルート状況、進行状況や得られた成果を患者や医療関係者にわかりやすくリアルタイムに提供する全国規模のシステムを構築する。(4) 学校検診のデータも活用して思春期、若年期のリスク把握、健診異常を指摘された個人に対する積極的介入の有効性検証、早期治療開始の有効性検証を行い、予防医療を向上させる。(5) 在宅診療、かかりつけ医による診療、慢性期リハビリテーション、心移植後患者の慢性期フォローアップ、緩和医療等における患者目線での医療の質検証、アウトカム評価、医療及び生命に対する患者個人の価値観に関する研究を行う。(6) 心不全患者における、サルコペニア・低栄養やマイクロバイオームの意義を明らかにし、その介入法を確立する。(7) 脳卒中、心不全や心房細動など母集団の多い疾患を対象としたビッグデータ時代の試験デザインである疾患レジストリ準拠型ランダム化試験 (RRCT) の実施を考慮する。(8) 海外で既に使用され効果が確立しているが、国内では未承認の段階にある医薬品および医療機器に関して、国内での臨床試験・治験体制を整備し、医療現場への迅速な実装を可能にする。(9) 橋渡し研究で安全性、有効性が確認できた段階で臨床治験に入るが、日本のこれまでの手続きではスピード感に乏しく、このシステムを改善しない限り、世界に伍して臨床研究を進める事は不可能である。(10) 臨床研究は、従来から大学病院やナショナルセンター、また大病院中心に行われ

てきたが、今後は開業医も含めて広く臨床研究体制を構築すべきである。そのためには、大学の枠を超えた組織作りが最も重要で、常に臨床研究が行える準備が要る。アメリカでの TIMI group のような組織である。最近日本でもそのようなグループができ、The New England Journal of Medicine に掲載されている。心臓では心房細動合併の安定冠動脈疾患に対する Antithrombotic Therapy で N Engl J Med 2019;381:1103-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1904143、脳卒中に対する Endovascular Therapy で DOI: 10.1056/NEJMoa2118191 February 9, 2022 がある。

今回の COVID-19 の対策としてワクチンや薬物の有効性を確認するために、海外で行われた非常に多くの臨床試験から実薬とプラセボの比較の意義などについて一般国民の理解も進んだと考えられる。その意味でも今後に日本で橋渡し研究が進む契機になると期待している。

さらに治験実施にむけての常々考えている私見を追加したい。まず、薬物介入を伴う臨床研究に関しては、循環器疾患においては、死亡や心筋梗塞の発症、脳卒中の発症など、いわゆる MACE をエンドポイントとした方法が取られていたが、この方法では有効な薬物が出たとしても臨床研究の結果を出すまでに 5 年以上の年月を要する。これでは世界に後れを取る事が明らかである。今後は BNP などのバイオマーカーや心臓超音波検査などの医療機器を用いて効果判定の臨床研究に切り替えるべきである。医療機器開発のスピードアップについては PMDA の審査システムの著しい向上により、長足の進歩を遂げた。例えば対外設置型補助人工心臓などは 9 例の治験で公的医療保険適応まで持っていけるようになった。今後もこのような対策を続けていただきたい。さらに医師主導治験を経て、企業治験での開発に引き継ぐ体制も整ってきた。これも大きな進歩である。ただ、これに関連して日本企業は体内医療機器に対して臆病すぎると感じている。事故を心配してのことであるが、技術は海外に引けを取らないにも関わらず、チャレンジ精神が無さすぎる。これには日本人の性格が関与していることも明らかである。今回の COVID-19 のワクチン、薬物の導入に際しても欧米人はメリットと副作用のデメリットを天秤にかけて考えるが、日本人は副作用重視である。これでは新薬の開発は進んで行かない。ただ、最近の COVID-19 のワクチン、薬物の導入で、日本人の考えも大きく変化してきたように感じる。また 1975 年に Waagstein が心不全に対して、それまで禁忌とされてきた  $\beta$  遮断薬を 7 例に使って著効した事実を報告して、その後世界の治療が大きく変わったことは周知の事実である。現在の倫理審査では採択されない治療であろうが、このような画期的な治療を発見させるような土壌を作れないものか考える次第である。さらに、循環器病では、心腎連関、糖尿病と心臓病、Onco-Cardiology など、循環器病と他臓器の連関も注目されてきている。特に糖尿病薬である SGLT2 阻害薬の心不全に対する効果の証明などから、循環器病の新しい治療に繋がる可能性にも広がることから、心臓病の治療のみに偏るのではなく広く臓器連関に着目して治療法を探るの事の重要性が今後増してくると思われる。

新薬の創出は科学立国日本を復活させる大きな起爆剤になるので、橋渡し研究、治験体制の充実、審査体制の改善に最大の努力を払うべきであると考えます。

## おわりに

心血管病の臨床研究における研究領域の同定及び研究開発戦略の策定について述べたが、まず日本の循環器病の実態の正確な把握が重要で、新たな情報収集方法の利活用を含めた有効な診療情報登録システムの構築・検討が必要である。そのためには、最新 ICT 技術を活用した悉皆性と詳細性を兼ね備えた臨床情報データベースが必須である。それとともに、循環器に関連する国内 18 学会全ての学会の一番の研究目標が橋渡し研究であったが、循環器病に特化した、研究シーズと開発企業のマッチング・システムを構築し、医薬品や医療機器の効率的な国内開発を目指すためにオープンイノベーションが重要である。大学やナショナルセンターと、医薬品、医療機器の開発会社、厚労省、AMED などとの連携を進めていかなければならない。登録体制の確立と橋渡し研究から日本の科学立国復活の可能性が見えてくる。そのためには臨床研究が進みやすい場の醸成、特に組織づくりが重要である。

提言 1. 日本の循環器病の実態の正確な把握のための、新たな情報収集方法の利活用を含めた有効な診療情報登録システムの構築・検討が必要である。

提言 2. 循環器病に関連する国内 18 学会からの研究目標は、一番の目標は「橋渡し研究」であり、次の目標が「登録研究」である。

提言 3. 最新 ICT 技術を活用した悉皆性と詳細性を兼ね備えた臨床情報データベース、生体資料とゲノムを臨床情報とともに研究者に適宜提供するオールジャパンのバイオバンクが必要である。

提言 4. 臨床治験に対する一般国民の理解を高め、質の良い、かつスピードの有る治験体制を整えるべきである。

提言 5. 臨床研究の推進のため、全国的な研究グループを作り、多施設共同無作為化試験を、二重盲検で行える体制作りが重要である。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

2. 循環器病における基礎研究の推進計画

研究分担者 小室一成 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授

はじめに

循環器病の発症や重症化には遺伝的要因を背景に食事や運動、睡眠など多くの環境要因が絡むため、その発症機序は極めて複雑である。遺伝子改変マウスの活用によって循環器病の発症機序の解明が大変進んだものの、循環器病で異常を示す心臓や血管などヒト組織の入手が困難であるため、ヒトにおける病態の解析は困難であった。その結果、多くの循環器病に関しては病態に基づいた治療ができておらず未だ対症療法にとどまっている。そこで、従来の対症療法ではなく、発症機序にかかわる分子を標的とした新規治療法を開発するためには、まずはゲノムを含むマルチオミックス研究や疾患モデル研究などの基礎研究を強力に進め、病態やリスク因子を解明することが極めて重要である。次にその知見を踏まえて発症機序や発症リスク因子を標的とした新規治療法や新規診断技術の開発に向けた臨床研究をシームレスに進めるべきである。マルチオミックス研究に関しては一細胞解析など解析技術の飛躍的進歩によりごく少量のサンプルでも解析が可能となっている。さらに数理モデルやAIの活用により膨大な基礎研究データと臨床情報との統合も可能となった今こそ、「超複雑系」である循環器病の病態を解明する絶好のチャンスと考える。循環器病研究の多くが臨床医によってなされているわが国では、基礎研究成果の臨床応用がシームレスに展開できるという利点もある。がんのように国を挙げて研究を推進することによって、わが国の循環器研究は再び世界をリードし国民の福祉にも大いに貢献すると考える。

ゲノムを含むマルチオミックス研究

ゲノムを含むマルチオミックス解析技術が飛躍的に進歩し、単一遺伝子疾患ばかりでなく、多因子疾患を含めて、ほとんどすべての循環器病に遺伝子変異が大きく関与していることが明らかになってきた。またヒト遺伝子解析情報は、病態解明だけでなく治療選択に資する個々人の遺伝リスクの定量やゲノム創薬にも有用であることが証明されてきた。従って、これら新規解析技術を活用して単一遺伝子疾患(心筋症、遺伝性不整脈、先天性心疾患、遺伝性大動脈解離、肺動脈性肺高血圧)と多因子疾患(虚血性心疾患、心不全、心房細動)の両者において遺伝子解析研究を推進することが重要である。新規ゲノム解析技術は、従来のシーケンス解析では不可能であったゲノム全領域における解析を可能にした。今後は、この新規ゲノム解析技術を活用して新規原因遺伝子・新規関連領域の同定を推進する必要がある。さらにその遺伝子や領域の疾患発症における役割を解明するためには、心臓や血管などの組織を用いたトランスクリプトームやエピゲノムの解析が必要である。しかし、循環器病で異常を示す心臓や血管などのヒト組織を大量に入手することは困難であるため、生検組織など少量でも解析可能な一細胞レベルのトランスクリプトーム解析やエピゲノム解析、プロテオーム解析技術など最近開発された新しい技術を循環器病の解析においても確立する必要がある。罹患組織の遺伝子発現解析・タンパク発現解析により、ヒトのゲノム変異の持つ意味が初めて理解できる。さらに、疾患の発症機序ばかりでなく、病態の進行や重症化、薬剤反応性、治療効果などを分子レベルで明らかにすることができ、がんにおいて進められている精密医療(precision medicine)が循環器病でも可能となる。一例として、一細胞レベルのマルチオミックス解析をヒト心筋組織に応用することにより、心筋DNA傷害が心不全の発症機序として重要であることが見出され、各患者の心筋細胞核DNA傷害を免疫染色で検出することにより、治療反応性や予後が予測できることが示されている (Nomura S, et al. Nat Commun 2018, Ko T, et al. JACC Basic Trans Sci 2019、2019年度発行 心筋症診療ガイドラインに掲載)。現在心筋DNA傷害の改善を指標に患者由来iPS心筋細胞を用いて心不全治療薬をスクリーニングするといった、メカニズムに基づいた心不全治療法探索研究が進められている。

また膨大なマルチオミックス情報と詳細な臨床情報を突き合わせることによって遺伝リスクを割り出し、他のリスク(高血圧、脂質異常症、肥満、糖尿病などの生活習慣病)との関係性を解析し、予測因子や治療効果を反映する臨床マーカーとしての有用性を検証する研究が重要である。特に循環器系の多因子疾患(虚血性心疾患、心不全、心房細動など)に関して、循環器病未発症健診受診者を対象にした大規模疫学研究、マルチオミ



ックスコホート研究を推進することにより、ゲノムリスクスコアと環境リスクスコアを統合した発症リスクスコア、重症化予測スコアを確立することは、予防医療において極めて有意義な情報を提供すると考えられる。我が国でもすでに虚血性心疾患に関係する遺伝子多型が多数同定されており、高性能なゲノムリスクスコアの算出にも成功している (Koyama S, et al. Nat Genet 2020)。それらによって層別化されたハイリスク群、発症予備群を対象に、積極的なリスク管理、適切な予防を開始することにより発症を未然に防ぐことが可能になる。先制医療の観点からも、可能な限り若年からのフォローアップ研究、すなわち「ライフコース疫学」の推進が求められている。

様々な疾患において多くの遺伝子多型が報告されているがその意義についてはほとんどが不明である。病態を解明するうえにおいても遺伝子多型の意義を明らかにすることは重要であり、それには組織を用いたトランスクリプトーム、エピゲノム等の研究が必要である。近年強力なコレステロール低下作用を発揮することで注目されているPCSK9阻害薬は、遺伝子多型の研究からまず分子が同定され、次にその作用機序が解明されたことから創薬に結び付いた好事例である。また、薬剤副作用予測に有効な遺伝子・遺伝子多型を同定することも臨床的に極めて有意義である。一例として、抗がん剤投与によって起こる重篤な心不全に遺伝子変異・遺伝子多型が関与していることが判明し、抗がん剤治療に大きなインパクトを与えている (Aminkeng F, et al. Nat Genet 2015, Garcia-Pavia P, et al. Circulation 2019)。

これらのゲノム・オミックス研究を推進するためには、下記のような基盤・新規技術整備が必要である。(1) 精緻な解析には十分なサンプル数が必要なため、生体試料や臨床情報などのバイオリソースを臨床施設から収集するバイオバンク基盤の拡充ならびに疾患レジストリーの確立、(2) ゲノム・オミックス解析を請け負うセンターの整備、(3) ゲノム・オミックス、臨床データなどを集約し、データシェアリングおよびクラウド解析が可能な解析センターの整備と拡充、(4) シングルセル解析、空間オミックス解析、ロングリードシーケンスなどの新規テクノロジー開発、(5) 多因子疾患の疾患感受性座位の病態機序解明を高速化するためのハイスループットアッセイの開発、(6) 膨大なデータの解析と統合のための数理モデル、AIアルゴリズムの開発、などが特に重要と考える。

#### 疾患モデルを活用したメカニズム解析、創薬候補分子同定

循環器病は、心血管系が全身の多くの臓器と相互に関連し(臓器連関)、また代謝内分泌系、免疫炎症系、自律神経系などの影響を強く受けて発症・進行する疾患である。実際に人体内で起こっている循環器病の病態に迫るためには、遺伝子レベル、細胞レベルの研究だけでは不十分であり、人体内で起こっている病態を模した優れた疾患モデルが不可欠である。そこで、疾患モデルを確立・標準化し、発症機序解明研究をさらに推進し、分子標的療法、抗体医薬などの開発に資する鍵分子の同定を進める必要がある。

例えば、高齢化により急増し心不全患者の半数以上を占める左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)、高齢心不全の原因として注目されている心アミロイドーシス、重症心不全の原因として重要な心サルコイドーシス、死亡者数が心筋梗塞の1/3以上である大動脈解離、致死的な肺高血圧症などはいずれもヒト病態を模した疾患動物モデルが未だ確立されておらず、病態を解析する上において大きな障壁となっている。小動物から大動物にわたる疾患モデルの確立とモデルの標準化がまず重要であり、それらモデルにおける細胞・分子レベルの網羅的オミックスデータの取得、そして得られたデータへの容易なアクセス、さらにはシェアリングを実現する必要がある。生体機能の全貌を解明するには、生体を多種の分子や細胞のネットワークとして捉え、総合的に理解することが必要である。特に全身に影響する循環器病に関しては、心臓・血管といった局所にフォーカスした研究だけではその病態の本質を理解することは困難である。疾患モデルを確立して細胞間・分子間相互作用や多臓器連関を含め疾患発症の分子機序に関する研究を推進する必要がある。確固たるシステムの理解(炎症免疫系、内分泌代謝系、自律神経系、血球系分化など)に基づき、臓器横断的に全身の分子病態を俯瞰する研究を推進しなくてはならない。

一方本邦で開発された優れた疾患モデル細胞としてiPS細胞がある。iPS細胞は心筋細胞や内皮細胞など循環器系の多くの細胞に分化可能である。未熟であることもあり、患者の生体内の細胞の異常を再現することは容易ではないが、「ヒト」細胞を用いて詳細に病態を解析できるといった優れた長所がある。特に遺伝子異常による循環器病に関しては、患者からiPS細胞を作製した上で心筋細胞や内皮細胞等に分化させ、病態解明および創薬候補分子同定をおこなう研究を推進することも期待される。

これらの研究を推進するためには解析やスクリーニングにかかる基盤技術の整備も必要である。具体的には、疾患モデル動物の心機能解析技術、培養心筋細胞の機能解析技術、自律神経系や中枢、血球系など心臓血管に影響を及ぼす可能性のあるシステムの解析技術、分子イメージングやクライオ電子顕微鏡による微細構造解析を活用した治療標的探索および治療薬デザイン研究を推進することが求められる。また、治療薬の候補化合物スクリーニングには培養細胞を用いたハイスループット系の確立が必要である。さらにスクリーニングの質向上のためには、生体での治療効果をより正確に反映できる系として培養細胞系よりも「ヒト」生体内環境に近

い環境を再現できるオルガノイドを用いることも検討すべきであり、さらにはモデル動物を用いた網羅的遺伝子スクリーニング系を確立していくことも重要である。

近年では、介入すべき鍵分子が同定された場合、化合物のスクリーニングばかりでなく、抗体や遺伝子による治療が可能となっている。CRISPR/Cas9などのゲノム編集技術、AAVを用いた遺伝子治療、CAR-T療法など、循環器病遺伝子治療の技術基盤を構築することも重要である。また心臓や血管の再生には、工学系技術の応用を含めてiPS細胞および体性幹細胞を用いた細胞治療の検討も必要である。

#### 医学とタイアップしたAI・数理モデル研究

循環器病は「超複雑系」であるため、その研究においては膨大なマルチオミックスデータと診療ビッグデータを解析し、さらに両データを統合して高精度に疾患発症リスクを算出できるAI・数理モデルの開発が大いに期待される。また、循環器診療における生理検査は、胸部レントゲン、心電図、心エコー、冠動脈血管内エコー、CT、MRIなど多岐にわたるため、それらの異常所見を的確に判断するには専門的な知識とトレーニングを要する。これらの生理検査データから軽微な異常所見を高精度で自動的に検出・定量化できる医療AIの開発とその臨床的妥当性の検証が重要である。さらに、予防医学の観点から、循環器病未発症の個々人の生体信号を非侵襲的に取得し、AI・数理モデルを用いてハイリスク患者を高精度でスクリーニングできる手法の開発も求められている。将来の社会実装を見据えて、アカデミアでの医療AI開発およびその臨床的妥当性検証が必要である。

#### おわりに

以上、循環器病における基礎研究の推進に関してまとめた。基礎研究の遂行にあつては、ヒトゲノム科学、ライフサイエンス、情報処理科学、医用工学など多くの学術領域との密接な連携がもとめられることは言うまでもない。また、基礎研究から実用性の高い研究成果を得るためには、大規模疫学研究や疾患レジストリーを推進し、これらの情報を学術領域横断的に活用できる基盤を確立し、そこから真のニーズを見出すことが必要である。そして、基礎研究の成果が臨床研究で検証され、再び基礎研究へとフィードバックされる循環型システムの構築が肝要である。

#### 提言

1. ゲノムを含むマルチオミックス研究や疾患モデル研究などの基礎研究を推進することによって病態、リスク因子を遺伝子および分子レベルで解明することが極めて重要である。その上で、明らかになった発症機序や発症リスク因子を標的とした新規治療法・新規診断法の開発、精密医療実現に向けた臨床研究をシームレスに進める必要がある。また、循環器病未発症健診受診者を対象にした大規模疫学研究、マルチオミックスコホート研究を推進することにより、ゲノムリスクスコアと環境リスクスコアを統合した発症リスクスコア、重症化予測スコアを確立することも求められる。これらのゲノム・オミックス研究を推進するためには、レジストリーに紐づいた臨床検体の収集システムの確立、オミックス解析技術、データ統合技術の開発など研究インフラの整備が必要である。
2. 疾患モデルを確立・標準化し、発症機序解明研究をさらに推進し、分子標的治療、抗体医薬などの開発に資する鍵分子の同定を進める。疾患モデルを用いて細胞間・分子間相互作用や多臓器連関を含めて疾患発症の分子機序に関する研究を推進する。確固たるシステム的理解に基づき、臓器横断的に全身の分子病態を俯瞰する研究を推進する。これらの研究を推進するためには解析やスクリーニングにかかる基盤技術の整備が必要である。
3. 循環器病は「超複雑系」であり、その研究においては膨大なマルチオミックスデータや診療ビッグデータなどを解析し、さらにそれらを統合して解析する必要があり、その手法としてAI・数理モデルの利活用は不可欠である。また将来の社会実装を見据えて、アカデミアでの医療AI開発およびその臨床的妥当性検証、さらには循環器病の予防医学の観点から、個々人の生体信号を非侵襲的に取得し、その情報をAI・数理モデルを用いて解析するシステムの確立が重要である。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

3. 脳卒中の基礎研究・臨床研究

分担研究者 宮本 享（京都大学脳神経外科） 峰松一夫（医療法人医誠会）  
研究協力者 平野照之（杏林大学脳卒中医学） 小笠原邦昭（岩手医科大学脳神経外科）

1. 現状の認識

脳卒中の予防ならびに治療に係る研究は健康寿命の延伸及び医療費の削減に大きく寄与する。近年、脳梗塞では急性再灌流療法の普及により、患者の生命予後と機能予後が大きく改善した。患者個人の病態に応じた薬剤選択肢も増え、治療ガイドラインにも研究成果が反映されるようになった。

しかし、これらの多くは海外の研究成果に基づくもので、日本発の新規薬剤や医療技術は数えるほどしかない。以前より、脳卒中分野における医薬品・医療機器の新規開発や導入（国内承認）は海外に大きな遅れをとってきた。現在も海外では標準治療薬とされる低分子ヘパリン、GPIIb/IIIa阻害薬などが日本では未承認で、使用できない状況が続いている。過去には脳梗塞に対する血栓溶解薬alteplaseの導入が諸外国から遅れること10年を要した。機械的血栓摘除用カテーテルの国内承認も同様であった。このように、海外標準治療薬・医療機器の国内承認には遅れが目立ち、また国内に有望なシーズがあったとしても、産官学が共同し基礎研究から実用化研究までシームレスに推進する体制が整備されていない。

がん領域で実装されているゲノム医療の応用は脳卒中分野でも始まっている。一部の脳卒中原因疾患（もやもや病、CADASIL、など）でゲノム解析によって感受性遺伝子が同定されつつある。しかしながら原因に基づいた根本治療の開発までには至っていない。脳卒中の最大の原因である動脈硬化は多因子疾患であり、頭蓋内・外主幹動脈における発症機序の違いやリスクファクターの関与、背景にある分子病態メカニズムは未解決のままである。

また、日本には全国を網羅する悉皆性の高い脳卒中患者データベースは存在しておらず、これまで脳卒中医療向上のための課題がうまく抽出できていなかった。ようやく学会認定一次脳卒中センターの年次診療実態調査が2019年より開始されたが、IOTを利活用するなどして精度を高め継続性を担保する仕組みづくりが必要である。

2. 提案の要点とその経緯

2018年12月の脳卒中・循環器病対策基本法の成立・公布にあわせ、日本脳卒中学会と日本脳卒中協会は基本的施策合同プロジェクトチーム（PT）を立ち上げ、基本的施策ごとに現状分析と取り組むべき施策の要望について検討を行った。レポートは厚生労働省に提出され（<https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/000585172.pdf>）、概要は第1回循環器病対策推進協議会（令和2年1月17日）においても説明された。

法律第十九条に掲げる研究促進については、研究促進PT（座長：岩間亨、事務局：平野照之）において議論を重ね、短期的・長期的に取り組むべき重点項目が検討された。今回は、この研究促進PTとも協議を重ね、その成果として、ここにあげる3項目を特に重要な課題として提案することとした。

- ① 個人の発症リスク評価法・予防法・疾患層別化法・予後予測法の開発研究を推進する
- ② 新規薬剤・治療法・医療技術開発および実用化に関する研究を推進する
- ③ 発症者の治療・ケアの支援、ヘルスリテラシー・慢性期QOLの向上を目的とした社会システムの整備に関する研究を促進する

3. 推進すべき研究領域

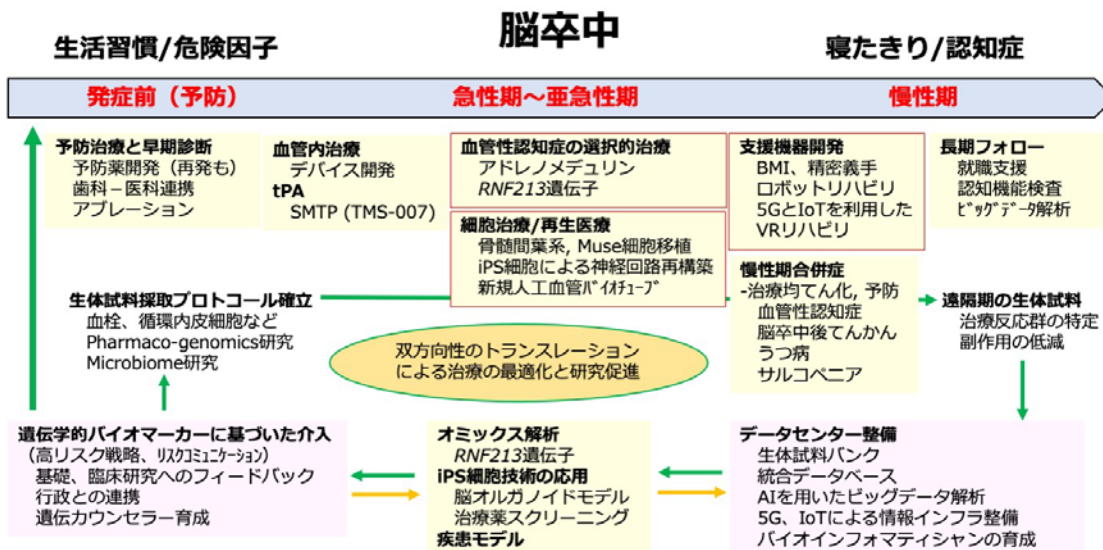
前項にあげた課題3項目を具現化すべく、脳卒中発症前、急性期～亜急性期、そして慢性期の各ステージにおいて研究シーズを検討した（図示）。この俯瞰図から研究分野別に具体的なテーマ案を絞り込み、以下に提案内容を詳述する。

なお、短期的（数年程度）に重点的に取り組むことが不可欠であり、かつ成果が大いに期待できる研究領域として、次の2研究を挙げる。

後述の説明においては、各々のタイトルに下線を引いて明示した。

- ① 基礎研究分野「IOTやウェアラブルデバイスを用いた早期診断や遠隔管理のための研究推進

② 臨床研究分野「悉皆性と詳細性のある脳卒中患者データベースの構築」



3-1 マルチオミックス研究

脳卒中ゲノム研究プラットフォームの構築に関する研究  
 がん領域においては、ゲノム情報から患者個々の病態解明と治療法にアプローチするゲノム医療の臨床実装が進んでいる。一方、多因子性疾患である脳卒中のゲノム医療は依然として開発段階である。とくにゲノムデータ収集の難しさが課題であり、これを克服すべく脳卒中ゲノム研究プラットフォームの構築を目指す。全国のゲノム研究をカタログ化し、情報を一元化することでAll Japanでのデータ収集と共同研究推進の基盤とする。ゲノム情報の利活用を促進し、更なる病態解明と革新的な発症予測法の開発に資する。

脳卒中と口腔・腸内細菌との関係を解明するマイクロバイオーム研究  
 微生物学研究者や歯学研究者と共同で研究を実施し、脳卒中と口腔・腸内細菌との関係を明らかにする。これにより腸内細菌や口腔内細菌の制御による新たな治療薬のシーズを見出す。更にバイオバンク事業等とも共同し、細菌試料、臨床データを拠点施設に集積し、世界最大の研究体制を構築する。

3-2 疾患モデル研究

再生医療技術の応用によるiPS細胞および体性幹細胞を用いた脳卒中治療法の確立  
 骨髄などの間葉系幹細胞、胚性幹細胞 (ES細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を用いた再生医療は日本が世界をリードしている分野である。この技術を活かし、脳オルガノイドモデルや、疾患iPS細胞を用いた疾患モデルを確立させ、病態解明および創薬候補分子の同定へと発展させる。これによりCOL4A1/2-related SVD、CADASIL、CARASILなどの単一遺伝子疾患の根本治療につながる基盤技術の確立を目指す。

3-3 AI・数理モデル研究

IOTやウェアラブルデバイスを用いた早期診断や遠隔管理のための研究推進  
 スマートウォッチ (Apple watchなど) による脳卒中発症予測システムの構築を目指す。基盤となる5GやIoTなど情報インフラ整備は進んでおり、ウェアラブルデバイスや生体センサーを介して、複数の生体情報を同時かつ経時的に取得できるようになっている。ウイルス感染症パンデミックとなっても、患者が医療機関を訪れて受診することなく、医療者と繋がるソーシャルホスピタルという新しい時代を目指す。AI技術は情報検索能力を飛躍的に高め、既存のビッグデータと照合・統合解析することで、個人の脳卒中重症度や健康状態を精密に把握するとともに、個人健康データ自己管理システムへフィードバックすることで脳卒中からの回避行動を促進する。

機械学習や深層学習を活用した脳卒中診断支援システムの開発  
 電子カルテ内の文字・画像データを中心とする電子医療記録 (electrical medical record: EMR) ・電子健康情報 (electrical health record: EHR) や、個人の端末で管理する個人健康情報 (personal health record: PHR) のビッグデータを基礎情報として、AIによる脳卒中発症検知、画像検査における異常所見の早期自動検出を可能とする。この技術を応用して、救急隊が現場で脳卒中を正確に判断するシステム (JUSTスコア<sup>\*註1</sup> など) や、

脳卒中非専門医へのCT/MRI読影支援システム（eASPECTS、Viz.AI、RAPID.AIなど<sup>\*註2</sup>）を開発する。

\*註1 JUSTスコア：タブレット端末に臨床情報を入力することで脳卒中病型診断を支援する。搬送すべき医療施設の選定に役立てることができる。

\*註2 eASPECTS、Viz.AI、RAPID.AI：いずれも海外で発売されている脳卒中画像の自動解析プログラム。AIが脳卒中か否か、治療の可否についての判断を支援する。

### 3-4 創薬・デバイス開発

- ・ 抗血栓・抗動脈硬化ワクチンによる新規脳梗塞予防法の開発  
ワクチンによる脳梗塞再発予防治療を開発する。これまでに高血圧治療薬としてアンギオテンシンⅡワクチン、抗血栓ワクチンの一つとしてS100A0抗血小板ワクチンが研究・開発されている。いずれも1回の接種により長期間の効果が期待され、懸案である服薬アドヒアランスの確保にも寄与できる。
- ・ 血栓溶解と抗炎症作用の多面的効果を有する革新的脳梗塞治療薬の開発  
SMTP誘導体は本邦由来の創薬シーズであり、血栓溶解作用、抗炎症作用、酸化傷害抑制といった多面的効果から脳梗塞の病態を改善させるポテンシャルを有している。過度の出血リスクを伴わない血栓溶解を可能とし、局所の炎症反応抑制と抗酸化作用から出血性変化・神経細胞死の抑制が期待される。TMS-007での実績を踏まえ、さらなる革新的治療薬の創出を目指す。
- ・ 脳梗塞の再生医療に関する研究  
ヒトの細胞から臓器や組織を作り病気を治す再生医療では、免疫拒絶反応が少ない間葉系幹細胞、及び間葉系幹細胞が分泌するサイトカインを用いた治療が先行している。わが国でも実用化に向けた複数の臨床試験が行われている。急性期から亜急性期の脳梗塞を対象とし、用いる細胞として自家もしくは他家骨髄由来、他家歯髄由来幹細胞、MUSE細胞やiPS細胞、投与経路も脳内直接投与もしくは経静脈投与と、多種多経路からのアプローチが試みられている。これらの成否は、数年単位で判断されるべきものであり、リハビリテーション技術との相乗作用をあわせた長期的影響を評価できる仕組みづくりが必要である。
- ・ ロボティクスを利用した新規リハビリテーションデバイスやBMI技術による既存障害を克服するための技術開発  
Brain machine interface (BMI)、brain computer interface (BCI) の開発研究とロボティクス技術 (HALなど) を組み合わせることで脳卒中患者を寝たきり状態から脱却させ社会復帰を促進する神経機能再建治療法を確立する。いわば工学的な再生治療であり、要介護人口の生産人口への転換をはかる。これにより社会資源の有効活用を実現できる基盤を整備する。

### 3-5 臨床研究

#### (1) 臨床研究・橋渡し研究

- ・ 国内未承認薬、未承認治療機器の実用化を目指す臨床試験の促進  
海外で既に効果が確立し、ガイドライン上でも標準治療薬として使用され、国内では未承認の段階にある医薬品・医療機器に関して、国内での臨床試験・治験体制を早急に整備して、医療現場への迅速な実装を可能にする必要がある。  
例えば、冒頭に述べた低分子ヘパリン、GPIIb/IIIa阻害薬などである。また、新規血栓溶解薬として海外で脳梗塞急性期に使用され始めているtenecteplaseの早期国内導入を図る。2022年2月現在、tenecteplaseの適応疾患に脳梗塞急性期はないものの、豪州および米国のガイドラインは脳梗塞治療推奨薬の一つにしている。またニュージーランドでは国内すべての脳梗塞静注血栓溶解にtenecteplaseを使用し良好な成績をあげている。本薬に関し、研究者主導で国内使用実績を蓄積しているT-FLAVOR試験<sup>\*註3</sup>を支援し、あわせて官学が協力して研究シーズと開発企業のマッチング・システムを構築し、国内導出企業を誘致する。  
また、海外で開発試験が先行している幾つかの候補薬や候補機器についても、産官学の協力体制を強化し、開発の遅れを可及的速やかに取り戻す必要がある。こうした開発候補薬としては、脳保護薬として期待されるNerinetide、脳出血の急性期治療薬として開発中の活性型凝固第Ⅶ因子製剤、などが含まれる。候補機器には、脳灌流画像評価ソフト (RAPID-AI、Viz.AIなど) がある。急性再灌流療法の適応拡大と患者予後の改善に必須とされる医療機器だが、保険償還されていないことが国内導入・普及の大きな障壁となっている。

\*註3 T-FLAVOR (Tenecteplase vs alteplase For LArge Vessel Occlusion Recanalization) 試験：Tenecteplaseの国内導入を目指す医師主導特定臨床試験。国立循環器病研究センターをはじめとする国内15施設共同で、血栓

回収療法を企図する脳梗塞急性期210例を対象にtenecteplaseの効果と安全性を検証する。2022年2月時点でtenecteplaseの国内導出企業は未定である。

## (2) 臨床研究・登録研究

### ・ 悉皆性と詳細性のある脳卒中患者データベースの構築

人的資源に恵まれている大規模病院に診療機能を集約できるがん診療と違い、脳卒中は中小施設に診療機能が分散している。こうした中小病院における登録作業のマンパワー不足を補うことはもちろん、作業効率、精度そのものを飛躍的に向上させる仕組みづくりが必須である。既に、電子カルテに記録される情報を構造化することにより、診療記録をデータベース化し、リアルワールドデータとして構築するシステムは開発されており、電子カルテベンダーによらず電子カルテに導入することが技術的には可能である。この電子カルテ標準化は、政府の重点施策の一つであり「健康・医療情報システム推進合同プロジェクトチーム」が2022年2月に設置される。デジタル庁、厚生労働省、経済産業省、総務省を交えて標準化が進むことを期待したい。今後はこのシステムを利用して病院を超えたデータ連携を行い、悉皆性の高いリアルワールドデータを収集し、研究推進の基盤とする。

また、脳卒中患者では、急性期のみならず、回復期、生活期の現状把握が非常に重要である。急性期データの収集すら十分と言えない現状で、急性期以降の患者データはさらに不足している。正確な患者現状把握がなければ、その改善のための政策立案と実行も困難である。この問題は「脳卒中・循環器病克服5ヵ年計画」でも重要な研究テーマとして提案されている。

### ・ 再発・重症化予防のためのビクデータを用いた臨床研究の推進

既存データベース（各DOACメーカーが有する国内市販後調査PMS資料など）の二次利用・統合解析を可能とし、産官学が協力して個別化・最適化医療の実現を目指す研究を促進する。既得権と公益性に配慮した制度設計とともに的確な情報管理を行えば実現の見込みは高い。

### ・ 脳卒中後遺症（てんかん、認知症、摂食・嚥下障害など）の予防に関する研究

脳卒中は高齢者の認知症の2番目の原因であり、65歳未満の勤労者世代の最も多い認知症は脳卒中による「血管性認知症」である。さらに脳卒中サバイバーには、てんかん、摂食嚥下障害など様々な合併症が知られ、社会復帰を妨げる大きな要因となっている。これらの後遺症の包括的治療・管理によって平均寿命と健康寿命の解離を抑える研究を推進する。

## (3) その他

### ・ 学童期からの発症予防介入

脳卒中を含む循環器疾患は、生活習慣病の最終段階に当たる。生活習慣の是正は、それ自体が目的ではなく、その結果としての各種生活習慣病、特に脳卒中・循環器病予防が重要な目的である。そのためには、学童期からの啓発、介入、健康リテラシーの確立が重要であるが、わが国の学校教育の現状は必ずしも十分とは言えない。学童期の生活習慣教育をさらに深化させ、予防教育を徹底させる取り組みが重要である。

最近では、学童期における各種生活習慣病リスクの発見やその是正が注目されている。学校健診のデータ活用を可能とする仕組みを作り、思春期、若年期のリスク把握、健診異常を指摘された個人に対する積極的介入の有効性の検証研究、早期治療開始の有効性の検証研究などを行い、予防医療の向上を大きく前進させる研究に取り組む。

### ・ 脳卒中医療・福祉のエビデンスブラクティスギャップ評価、効果検証、経済評価、患者目線での質、アウトカム評価、医療や生命に対する価値観、倫理観の評価

わが国の将来における持続的な国民皆保険制度の維持を考える上で、必須の取り組みである。現状では、医療連携や医療・介護連携は社会保障などの政策主導で行われ、患者目線による適否はほとんど評価されていない。脳卒中は特に、予防・急性期医療・回復期医療・生活期福祉の連携が重要である。また、患者・家族・社会の立場での評価も必要な疾患である。政策的視点と患者目線とを融合した医療・福祉提供体制の構築が望まれることから、その土台となる各種調査・評価、研究が必要である。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

4. バイオマーカーに関する研究

研究分担者 相澤健一 自治医科大学附属病院 准教授

はじめに

バイオマーカーは、心血管疾患の適切な評価と管理に不可欠である。心臓ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と心筋トロポニン(cTn)は、急性疾患において診断的役割を確立しており、長期モニタリングとリスク層別化のために慢性期にまで適応拡大しつつある。しかし、特異性は十分でないため、それを補うマーカーが必要とされている。また、それら 2 つのマーカーは、心筋細胞のストレッチ、神経ホルモンの活性化、および心筋細胞の損傷に関する情報を反映するが、炎症、酸化ストレス、線維症などの主要な循環病態はほとんど反映できない。これらの経路に対処する効果的な治療法の進化により、病態プロセスと活動性を示し、個別化された治療を反映するモニタリングマーカーも必要とされている（図 1）。近年の技術の進歩に伴い、単一因子を対象に用いられてきたバイオマーカーはプロテオーム、メタボローム、フェノーム（表現型の集合体）等、包括的なオミクス解析と進化しつつある。（図 2）。

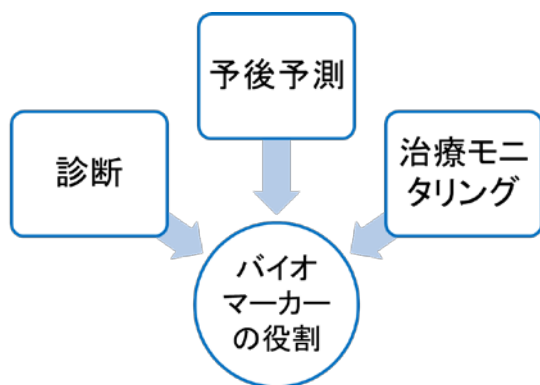


図1. バイオマーカーの役割

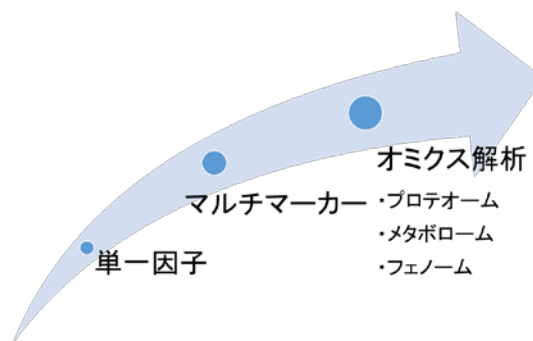


図2. バイオマーカー開発の歴史と進化

1. 開発すべきバイオマーカー

診療に必要な新しいバイオマーカーには、多くの情報を容易に入手可能なことが求められている。具体的には、(i) 診断、(ii) 予後、(iii) モニタリング、および (iv) 治療薬の選択と量調節のために、アンメットニーズを満たすバイオマーカーが必要とされる。心血管リスクおよび心血管疾患の多くのマーカーは、病態生理の理解の口部を補助することで、一定の役割を果たすが、日常診療で使用されることはほとんどない。バイオマーカーの結果が治療や臨床転帰に影響を与えない場合、診療上役に立たない。病態と密接かつ具体的な関係性が必要である。

2. 急性疾患の診断と管理

心筋トロポニン(cTn)と心臓ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、急性冠症候群と心不全の診断と管理に大きく貢献した。しかし、欠点もある。心筋トロポニンの高感度アッセイは急性心筋梗塞診断の特異性が十分でない。同様に、急性心不全の診断における血漿 BNP 濃度の診断性能は心房細動、腎機能障害、および加齢による BNP 濃度上昇効果と、左室駆出率の保たれている心不全 (HFpEF) や肥満による BNP 濃度減少効果により、その解釈が困難ないし複雑になる。特に、HFpEF において、BNP と NT-proBNP の特異性を改善する必要がある。

3. 慢性疾患におけるリスク管理

心不全と冠動脈疾患の両方が治療された慢性期においては、残存リスクの管理が重要となる。慢性心不全におけるリスク層別化を可能にする洗練されたマーカーはない。BNP とトロポニンの両方が慢性心不全の予

後情報を提供するが、慢性期におけるこれらのマーカーの体系的な適用と薬物投与量の調節に用いるには十分な性能を有していない。これは、過去 20 年近くの BNP ガイド下慢性心不全治療の臨床試験結果から明らかである。

#### 4. 新しい心不全のバイオマーカー

心不全は、心臓の構造と機能の乱れの終末像であり、多面的な病態生理によって悪化する。(i) 炎症、(ii) 酸化ストレス、(iii) 神経ホルモンの活性化、(iv) 腎機能障害、(v) 心筋細胞の損傷、(vi) マトリックスのリモデリング等である (図 3)。これらのシグナル伝達経路は、バイオマーカーを生成ないし放出する可能性がある。先述したように、心臓の機械的ストレッチと神経ホルモン活性化の指標となるマーカーは、心臓ナトリウム利尿ペプチド(BNP)である。また、心臓細胞傷害の主なマーカーは心筋トロポニン(cTn)である。これらのマーカーは臨床使用されており、それらが他のマーカーに置き換えられる可能性は低いが、補足するマーカーが必要である。多くの心血管疾患の病態の進展には、持続的な炎症と酸化ストレスがあり、その結果として心臓間質性線維症が起こる。慢性炎症、酸化ストレス、間質性線維症は心血管疾患の多くの病態形態に重要なメカニズムだが、心臓の損傷やストレッチとは異なり、日常的な臨床使用でのマーカーは、これらの病態生理学の評価にはまだ反映されておらず、根拠に基づく治療効果は証明されていない。

技術革新により、心血管疾患におけるマーカーの広範なスクリーニングが可能になる。具体的には、プロテオミクス、メタボロミクス、および核酸チップアレイでスクリーニングされたマイクロ RNA およびその他の非コード RNA 等が期待される。

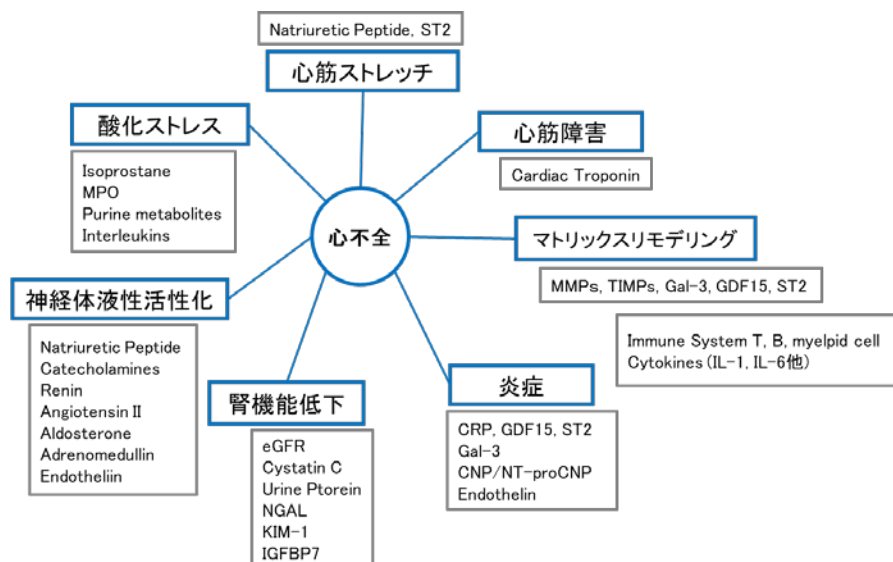


図3. 心不全における病態生理学的経路および関連するバイオマーカー例。青枠は主要経路。

#### ペプチドおよびタンパク質

現在、様々な心血管疾患のバイオマーカーが発表されており、冠動脈性心疾患および心不全における有用性が示されつつある。代表的なものとして、ST2、中間領域アミノ末端プロアドレノメジュリン(MR-proADM)、成口分化因子 15(GDF15)、およびガレクチン-3(Gal-3)がある。しかし、現状では急性冠症候群または心不全において、それぞれ心筋トロポニンまたは BNP よりも診断上優れたものはない。酸化ストレス (イソプロスタタン、MPO、プリン経路代謝産物等) マーカーまたは炎症 (CRP、インターロイキンおよびその他のサイトカイン) 等が期待されている。

#### 5. 代謝物

メタボロミクスは、細胞イベントと直接的な繋がりがあるため、有□なバイオマーカーのソースとして有力である。実験的心筋梗塞時の連続サンプリングにより、血漿メタボロームプロファイルが明らかになった。ピリミジン代謝、トリカルボン酸回路、およびペントースリン酸経路に参与する代謝産物は、梗塞の発症から 10 分以内に変動した。そのような結果の特異性が証明され、再現性が得られれば、心筋トロポニンの高感度アッセイの特異性欠如の問題を解決することも可能となるであろう。急性心筋梗塞の疑いがある場合にト



ロポニンと代謝物の両方を比較検討する前向き研究が必要である。また、心不全では末梢血中から NT-proBNP に匹敵する診断性能を有する代謝物パネルを確立した報告もある。さらに、末梢血中のアミノ酸（ヒスチジン、フェニルアラニン、およびスペルミジン）とホスファチジルコリンが BNP と同様の識別能力を示した報告もある。これらのように、代謝産物は心不全管理のための、再現性の良い診断および治療ないし予後予測マーカーになる可能性がある。

## おわりに

バイオマーカーは、リスクの層別化、診断、予後、疾患のモニタリング、治療薬の調節、および心血管疾患の治療標的の特定に役立つ。ゲノム情報、心臓または血管のイメージング、血圧などの身体検査の所見、または血行動態評価も含まれる。心血管リスクの程度、または現存する疾患の程度と予後に関する測定可能な生物学的変数は、いずれも広義のバイオマーカーと見なすことができる。血中グルコース、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、低密度リポタンパク質 (LDL)、および総コレステロール等の伝統的なリスクのマーカーに加えて、心筋トロポニン(cTn)と心臓ナトリウム利尿ペプチド(BNP)がガイドラインで承認され、広く臨床的に使用されている。

近年の質量分析技術の進歩に伴い、多くのタンパク質・ペプチドや代謝物を同時に測定することも可能になり、プロテオーム、メタボローム、フェノームといったオミクス解析へと進化しつつある。さらに、ゲノムとフェノームを通じた疾患に対する遺伝的リスクと環境的素因を包括的に解析できるようにもなりつつある。これらの研究を推進することにより、疾患メカニズムの解析および、診断計測機器・治療技術を高度化し、精密医療（個別化医療）の進展が可能になる。

## 総括

1. バイオマーカーとは血液、ゲノム、画像情報等、生体情報を反映する指標を指す。
2. 血液バイオマーカーは従来の診断としての使用法以外に、予後予測、治療モニタリングの方法として幅広く臨床の場で用いられるようになってきた。
3. 技術の進歩に伴い、単一因子を対象に用いられてきたバイオマーカーは包括的なオミクス解析と進化しつつある。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

5. 心臓病・脳卒中領域における産学連携

研究協力者 坂田恒昭 大阪大学 特任教授

アカデミアの産学連携担当者および製薬企業の研究担当責任者もしくは産学連携責任者にヒアリングを行い、また日本製薬工業会・産学官連携部会および関西医薬品協会・研究開発推進会議にアンケート調査を行った。回答数は日本製薬工業会・産学官連携部会 23 件、関西医薬品協会・研究開発推進会議は 5 件の計 28 件であった。

調査結果をもとに、心臓病・脳卒中領域における産学連携について概観する。

1. 医薬品、医療機器開発の現状

医薬品開発の現場では、心臓病・脳卒中領域における例として心不全治療では最初から心筋組織や心筋細胞をターゲットにしたものではなく、元々は生活習慣病治療薬などであった。また心不全治療ではここ 10 年間以上、新薬はなかったが、最近になって相次いで複数の新薬が使えるようになり、治療効果の改善に期待が集まっている。

例えば、2019 年以降にはノバルティス社エンレスト（サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物）、アストラゼネカ社のフォシーガ（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物）、日本では小野薬品工業社のコラン（導入品）（イバブラジン塩酸塩）が承認された。これら新薬を使うことで寿命を延ばす可能性も示唆されている。また、2021 年にはバイエル社ベリキューボ（ベルイシグアト）発売され、ベーリンガーインゲルハイム社の糖尿病治療薬ジャディアンズ（エンパグリフロジン）が慢性心不全の適応追加を申請中である。

このことを契機として、患者が多く治療ニーズも高いため、製薬企業の開発意欲も高くなっているという見方もある。

ある調査会社によると心不全治療薬の世界市場は年々拡大し、2020 年時点で 3200 億円、2026 年には 8600 億円になるとも予測されている。

医療機器開発として心不全は最終病態であり、癌との対比でいうと悪液質に近いものがある。癌は細胞がターゲットであるのに対して心臓は構造的なものが主なターゲットである。

心不全はパーツに分けての対策が必要であるために、これらの医療機器開発は行われている。例えば、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、各種頻脈性不整脈に対して心臓カテーテルアブレーション治療、経皮的僧帽弁クリップ術 MitraClip（マイトラクリップ）、心筋、心膜治療に対する植込み型補助人工心臓などである

2. 製薬企業側からの意見

製薬企業のうち 8 社が心臓病・脳卒中領域（血管疾患含む）の研究開発に興味がある。19 社が興味ない。1 社がどちらとも言えない。という回答結果であった。

循環器疾患が、相対的に治療満足度が真に高いかということについては、そこまでは満足できないと思う、また急性期・慢性期脳梗塞ともに脳保護薬のニーズは高いことという意見も臨床の現場のみならず製薬企業よりもあった。たしかに、高血圧などは薬で血圧を下げられるが、心筋症（幅広いヘテロな疾患が含まれている）、心筋梗塞、高血圧、弁膜症等により引き起こされる心不全となると、患者さんは多いし、十分な治療ができていないのではないという見解であった。

一方、疾患領域が新薬メーカーにとっては新薬開発の魅力がある多数のターゲットが未だあり、かつ高いアンメットメディカルニーズがあるという状態でないと産学連携は活性化しにくい。近年、メーカーは研究開発に十分な予算を出せない状況にある。専門性の高い研究者等も少なくなっているのも実情である。循環器領域においては、薬剤の充足度が高く、ジェネリック医薬品も多数存在する。また、対症療法は充実しており外科治療のレベルも上がっている。新薬もジェネリック医薬品薬価に引きずられるというきらいがある。そのため、薬剤で治療・維持できない症状もまだあるものの、市場性がとても小さく、難易度が高く、薬物療法での可能性がかなり低く、また、治験や市販後に要求されるレベルが高くなっており、少々のことでは

承認取得、あるいは市場性のある薬剤は出来ない状況である。例えば、当該疾患領域における新規治療の有効性および安全性を評価するためには規模の大きな臨床試験が必要であり、そのために長期間かつ多くのリソース（コスト含む）が必要となること、また以前は血圧低下で承認が取れたが、先行剤との差別化を大規模試験で、フェーズ III か市販後にしないといけない。ハードエンドポイントの試験は難易度が高すぎる。また、急性期の治療に関する臨床試験実施の難しさを挙げる企業もあった。もう循環器の薬は飽和していると思うという意見が多くあった。

### 3. アカデミア側からの意見

アカデミア側からは、かつては注力領域であった循環器病の領域からは国内の大手製薬企業は多くが、また外資系も多くが撤退してしまっているため、アカデミアとして共同研究パートナー探し、研究成果導出先検討において、選択肢が限られてしまい大変苦労しているのが現状である。明らかに、動脈硬化を予防し、運動し続ければ、高血圧・脂質異常症・糖尿病などを防いで、虚血性心疾患・脳血管疾患は減らすことができるのは間違いないので製薬企業ももうブロックバスターを期待していないのが現状である。ブロックバスターとしては、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC；direct oral anticoagulant）が最後かもしれないという意見もある。

### 4. 企業、アカデミア共通の意見や互いに期待すること、コミュニケーションについて

製薬企業からは、予後が悪く十分な治療法が確立されていないため慢性心不全・脳卒中に対する再生・細胞医薬、脳卒中では特に亜急性期以降の運動機能改善、末梢の血管障害（例えば重症下肢虚血）に対する再生・細胞医薬遺伝子治療・細胞治療を活用することにより、一回投与により生活習慣病の改善が期待できるような治療法も将来性があるものの企業としては取り組みにくい、アカデミアに期待するという見解もあった。

また、今後は・大規模な臨床試験が必要となる場合が多く、開発コスト面の課題が大きいので 詳細なアンメットメディカルニーズの共有と臨床試験の有効性の検出力を高めるための患者層別化方法やエンドポイントの提案が必要である。このため、バイオマーカーの同定をアカデミアに期待する向きがあった。

産学間のコミュニケーションが不足しているという意見も数多くあり、臨床医師は製薬メーカーに臨床現場での必要性を十分に説明する必要がある、また製薬企業側としても臨床の現場をよく知る必要があるという意見もあった。今後は、産学が歩み寄りお互いに意見交換がよりフラクにできる場を作る必要があると思われる。日本には国際的にトップレベルの先生方が多く、治験環境も整っている印象があるが、一方、日本の産学連携の方がドクターと製薬企業が対等の関係になりにくい。アカデミアのシーズに企業が興味を持つ/持たない理由を付度なく討議し目線を合わせることでできる場があることが必要であるとの意見もあり、そういった場の構築も望まれる。

海外 ARO 主導の大規模臨床研究に日本の医療機関も参加し（あるいは日本のアカデミア主導で臨床研究を実施し）、日本人を含む世界全体での頑健なエビデンスを創出できる体制が構築されること期待するという意見もあった。

### 5. 今後の産学連携、ベンチャー育成等

循環器領域の産学連携、ベンチャー育成は、創薬ではなく医療機器への比重がシフトしているのも実情である。

言うまでもなく循環器病は癌や自己免疫疾患と比較して相対的に治療満足度の高い疾患であり、多くの治療薬がコモディティ化している。一般的な循環器疾患を対象とした治療薬からは高収益が得られにくく、このような状況下では医薬品開発型のベンチャー企業は生まれにくいと思うという意見もあった。

今後の産学連携、スタートアップバイオベンチャー育成性の方向性の一つとして、多くの企業がこの循環器領域での健康データおよび病気データなどビッグデータ蓄積また活用の重要性をかなりの製薬企業が挙げている。

特にビッグデータ蓄積のためのウェアラブルデバイスなどのセンシングデバイスの開発の重要性がある。データ収集・利活用のハードルの高さを感じる一方、ウェアラブルデバイスで心電図波形が取るのが可能になり、生体情報を企業が得ることはこれからも進んでいくようにも思われる。またこれらデバイス開発にベンチャーの参入が期待できる。

ただ、データ解析の問題点として循環器病は再発（急性増悪、回復、再度悪化）を繰り返すものである。そのため、長期のデータ収集は重要だと考えられるが、受療する医療機関が変わり得ることや、医療だけでなく、介護も関わることから、連続性を持ったデータの収集が難しいのが現状である。個人情報情報を切り離して長期のデータをどのように突合するかという課題もある。また、データが様々なところに分散して継続性

がないため利活用しづらい。生涯にわたる健康・医療情報のシームレスな利活用が望まれる。

日本における疫学研究データが十分に得られていないという問題もある。日本における疫学研究やレジストリの活用がさらに発展することを期待している。

長浜コホート、久山町コホート、吹田コホートなどの研究があるがこれら蓄積データの産業界との連携による活用も期待されるところである。

産学連携、ベンチャー育成の活性化という観点では、診療、公衆衛生、研究のもう一つ先に企業の利益ということも関わってくるので、市民の理解（メリット）がより求められるのではないかと思う。次世代医療基盤法に基づくデータ利用の動向なども関係するかもしれないと思われる。健診等の実施時に、収集した情報の活用についての同意取得は必ずしも容易ではない。理解を得るために情報活用のメリットを示す必要がある。

また、利活用の目的が何かということも整理が必要な部分と思われる。病院と診療所等の連携で互いにカルテの検査結果等内容を絞って共有したりする取り組みもあるが、それはあくまで診療が目的であると思われる。自分自身の診療のため、または、もう少し広げて公衆衛生の向上のため、ということであれば市民の理解は比較的得やすいと思うが、研究のためにデータ利用されることに理解が得られるかということがある。市民への理解啓蒙により、研究が新しい治療法の開発や医療費の削減につながり、自身の利益になるということが理解されるようになるのか、また、それに応えられるような研究が真に行われるかということも重要と思う。とりもなおさず、これは従来の統計学的手法の創薬方法ではなくて個別化医療である。

アカデミアが研究目的で収集したデータの、企業の商用目的への提供は容易ではない。市民の理解（メリット）があるような内容で、かつ、ベンチャー含む企業が発展できる分野を模索する必要があるのではないかとも思う。

また、高齢者に対しては延命というだけでなく、科学的根拠に基づく生活の質を提示する必要がある。例えば幸福度を測れるマーカーが必要である。その一つが活動量であるかもしれない。

ウェアラブルデバイスの普及だけでは十分ではなくて IOT から IOH (internet of human)への展開も必要である。寿命と幸福度との相関関係で面積、体積からのヒトの幸福度に基づいた解析方法が必要であるというアカデミア研究者の意見もある。

心臓の機能改善が活動量アップを起こし、その結果、人との触れ合う機会増加により幸福を感じる老人が多いのではないかと推察される。

## 6. 心臓病・脳卒中領域における産学連携を促進するには

1. 産学間のコミュニケーションを良くする。臨床医師は製薬メーカーに臨床現場での必要性を十分に説明する必要があり、また製薬企業側としても臨床の現場をよく知る必要がある。
2. 詳細なアンメットメディカルニーズの共有と臨床試験の有効性の検出力を高めるための患者層別化方法やエンドポイントの提案のため、バイオマーカーの同定研究を促進する。
3. 循環器領域での生涯にわたる健康データおよび病気データなどビッグデータの蓄積また活用を促進する。
4. アカデミアが研究目的で収集したデータの提供を市民の理解（メリット）があるような内容で、かつ、ベンチャー含む企業が発展できる分野を検討する必要がある。
5. ビッグデータ蓄積のためのウェアラブルデバイスなどのセンシングデバイスの開発を産学で促進する。

（付記）

日本製薬工業会・産学官連携部会および関西医薬品協会・研究開発推進会議に以下のアンケート調査を行った。

回答数は計 28 件、うち日本製薬工業会・産学官連携部会 23 件、関西医薬品協会・研究開発推進会議は 5 件であった（別紙参照）。

-----  
質問事項

① 御社は心臓病・脳卒中領域（血管疾患含む）の研究開発にご興味がありますでしょうか？

→その理由について、可能な範囲でお教えてください。

→（興味がある場合）心臓病・脳卒中領域の中で特に重点を置いている領域はありますか？（具体的な疾患名、難病、生活習慣病、等可能な範囲でご記載ください）

② 心臓病・脳卒中領域の研究開発の課題（特に企業で進めるにあたり）はどのような点にあるとお考えで

すか？

→アカデミアと協業することにより解決が期待できる分野や内容はあるでしょうか？心臓病・脳卒中領域の研究においてアカデミアに今後期待することは何でしょうか？

③ 心臓病・脳卒中領域の研究開発における産学連携について、海外と比較して日本の強みや課題、特色などはありますでしょうか？

③ 心臓病・脳卒中領域の研究開発における産学連携はどのような形が望ましいとお考えでしょうか？

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

6. がん対策と循環器対策の歴史と比較

研究協力者 辻真博 科学技術振興機構（JST） 研究開発戦略センター（CRDS） フェロー

本報告書は循環器対策を述べるものであるが、過去数十年に亘り重点的な対策が進められてきたがん対策の歴史も参考になるものと考えられる。本項では、がん対策と循環器対策の歴史を振り返りつつ、循環器対策の位置付けを述べる。

わが国における、がん対策および循環器対策の主な歴史を図1に示す。がん対策について、わが国では1962年の国立がんセンター設置を契機に、各地方にがんセンターが次々と設置され、がん研究基盤が強化された。疾病構造が大きく変化し、がんが国内死因の1位となった後、がん対策関係者閣僚会議（当時：中曽根首相）が設置され、がんの10カ年戦略が策定、1984年～2013年まで3期にわたって推進された。並行してがん対策の法制化に向けた機運も高まり、2006年に「がん対策基本法」が成立、具体的な方策として、がん対策推進基本計画が2007年に開始され、現在は第3期（2018年～2023年）にあたる。1970年代以降、がん登録が小規模に続けられてきたが、全国規模でわが国のがんを正確に把握し適切ながん対策につなげようとする機運が大きく高まり、2013年に「がん登録等の推進に関する法律」が成立した。なお、米国のがん対策は、これら日本のがん対策から10年～40年ほど先行する形で推進されてきた。1971年にNational Cancer Act（当時：ニクソン大統領）が成立、1992年にCancer Registries Amendment Actが成立し全国規模でのがん登録がはじまり、1998年以降はCDCが発表したComprehensive Cancer Control Planに基づき州ごとにがん対策推進計画が策定され、がん対策が進められている。

循環器対策について、わが国では1977年に国立循環器病センターが設立され、研究基盤が強化された。その後、公衆衛生的なアプローチから、循環器疾患（を含む成人病、生活習慣病）の予防を目指す健康増進政策として、第一次国民健康作り対策（1978年～1988年）が開始され、現在は第四次にあたる健康日本21（二次）（2013年～2023年）が推進されている。一方、がん対策と同様に、循環器対策についても国家戦略として総合的な強化を目指す機運が徐々に高まり、2006年には厚労科研費「循環器病克服10カ年戦略」研究成果が発表された。同戦略は、その後も活発な議論がなされ、2016年「脳卒中と循環器病克服5カ年計画（1次）」へと発展的に展開した、2021年からは第2次5カ年計画が開始したところである。そして、2018年に「脳卒中・循環器病対策基本法」が成立し、具体的な方策として「循環器病対策推進基本計画（2020年～2022年）」が策定された。

わが国のがん対策と循環器疾患対策の歴史を比較すると、がん対策は先行する米国の動向を後追いする形で推進されてきた。循環器疾患の総合的な対策に向けた議論が2000年代後半より活性化し、2018年には基本法の成立に至り、急速に進展している。海外の後追いではなく、わが国が世界を先導する形で、循環器疾患対策の総合的な強化を目指している点が特徴的である。

# がん対策／循環器疾患対策の主な歴史

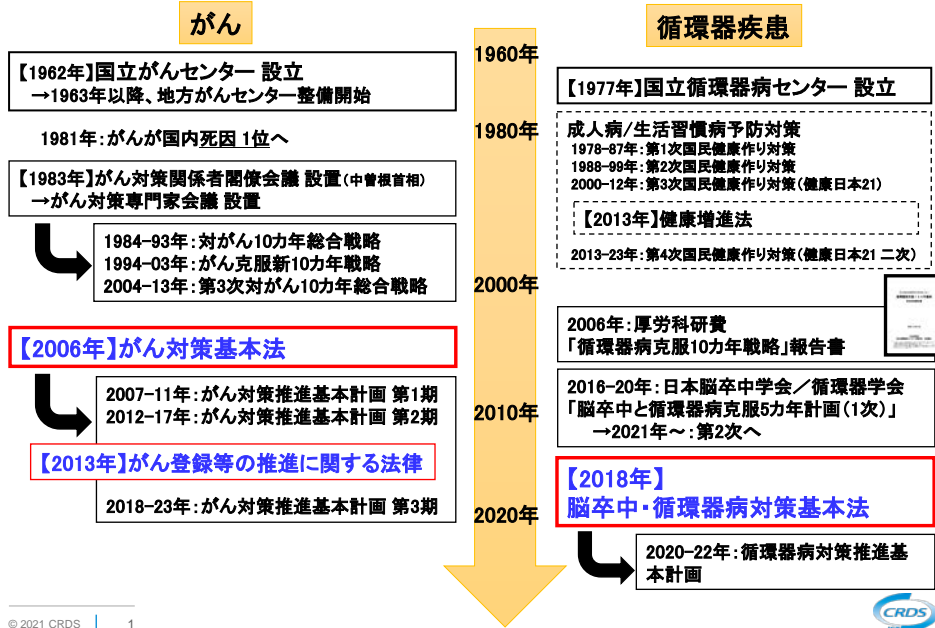


図1 がん対策／循環器対策の主な歴史

## 海外の循環器疾患研究開発戦略の概要 (例: 米国・NIH-NHLBI)

世界最大の政府系ファンディング・研究機関である米国 NIH では、循環器疾患に対する研究予算規模が、1,991M\$ (2015年) から 2,536M\$ (2020年) と近年大きく増加している。NIH 傘下の国立心肺血液研究所 (The National Heart, Lung, and Blood Institute : NHLBI) において、循環器疾患研究が推進されている。同研究所の 10 年研究開発戦略 (2016年~) の概要は図2に示す通りである。恒常性維持および疾患のメカニズム解明に向け、新たな基礎サイエンス領域 (生物時計、マイクロバイーム、老化など) の取り込みを図りつつ、全体を通じてデータサイエンス関連 (オミクス、イメージング、1細胞、健康データ、医療データの収集と統合と解析など) の強化が繰り返し述べられている。これら研究潮流は、米国特有のものではなく、これからの循環器疾患研究を推進する上では必須のものであり、わが国においても戦略的に推進することが期待される。

## NIH NHLBIのstrategic plan(2016~2025)

| 研究開発の柱                | 主なキーワード   |
|-----------------------|---|
| 【1】生物学的機能とレジリエンスの解明   | 恒常性維持機構、生物時計、マイクロバイーム、免疫、老化プロセス、発生・再生、老化、1細胞解析、クライオ電顕 |
| 【2】疾患発症・進行のメカニズム解明    | 疾患に伴う機能的・構造的変化、それら変化の臨床的意義、オミクス、分子イメージング、オミクス、コホート    |
| 【3】集団間における健康・疾患の差異の解明 | 性別、祖先グループ、疫学、コホート、データ科学                               |
| 【4】診断・治療の個別化、層別化      | オミクス(ゲノム、プロテオーム、メタボロームなど)、環境因子(環境暴露、行動など)、精密医療        |
| 【5】新たな治療・診断技術の開発      | 遺伝子治療、埋込型デバイス、モニタリング・制御デバイス、バイオエンジニアリング               |
| 【6】臨床研究の推進、臨床研究の最適化   | EHR、個人の健康データ、臨床研究参加者登録の最適化、データ統合インターフェース              |
| 【7】データサイエンスのさらなる展開    | 多様なデータ(オミクス、健康医療データ)の統合・分析、臨床への実装                     |
| 【8】研究人材の育成            | 幼稚園~高校生の教育、大学生・ポスドク教育、若手~ベテラン研究者の教育                   |

図2 NIH NHLBI の strategic plan(2015-2025)

### 論文数の国際比較

循環器疾患研究の現状を定量的に把握し、日本の強みと弱みを炙り出すため、論文数の解析を実施した。論文検索データベースとして Scopus を利用 (2021 年 12 月 23 日検索) し、2010 年～2021 年の間に発表された論文数を、キーワード毎に国別ランキングで示した結果を図3に示す。

マウス研究や概日リズム研究など、循環器研究の基礎基盤な研究領域において、わが国は強みを有する。血管内皮細胞、iPS 細胞、幹細胞などの細胞種を対象とした研究においても同様である。イメージング技術はわが国のアカデミアおよび産業界が国際的な競争力を有していることが、論文数からも見て取れる。一方、ゲノムやオミクス (エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム)、AI/深層学習研究など、昨今の循環器研究の駆動力となっている大規模データ関連領域では、日本は軒並み海外の後塵を拝している。これら領域群は、今後も循環器研究の駆動力であり続けると考えられ、わが国においても研究体制・研究資金面での重点的な強化が必要と考えられる。

### 論文数の国際比較(循環器研究関連)



図3 論文数の国際比較 (循環器研究関連)