

厚生労働省循環器病研究委託費 16 指-2

# 循環器病克服 10 年戦略

## 研究成果報告書

平成 18 年 3 月

主任研究者  
国立循環器病センター名誉所長 松尾壽之

---

本文書は、印刷された成果報告書を電子化したものです。電子化にあたり図版をカラー化し、その表記の一部を整理しましたが、内容は報告書原本と同一です。

本文書の内容の改変、無断転載をお断りします。複写、引用のご希望、内容についてのご質問等は他のホームページコンテンツと同様に、国立循環器病センターの担当部署 (<http://www.ncvc.go.jp/noticej.html>) へご連絡ください。

# 目次

まえがき	3
1 . 循環器病克服 10 年戦略の必要性	4
2 . 推進目標	4
1) キャッチフレーズ	
2) 戦略的重点分野	
3 . 重点分野	5
1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法の開発研究	
(1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究	
(2) 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究	
(3) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究	
(4) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究	
2) 循環器疾患の実態把握のための疫学研究、臨床研究	
3) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及	
4) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究	
5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究	
6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備	
4 . 10年後の姿	10
1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法	
(1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究	
(2) 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究	
(3) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究	
(4) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究果	
2) 循環器疾患の実態把握のための疫学研究、臨床研究	
3) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及	
4) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究	
5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究	
6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備	
あしがき	12
参考資料 1 ~ 5 (資料目次は次頁)	14
主任・分担研究者、研究協力者、分担執筆者名簿	
	巻末

**参考資料 1 : 循環器病医療の現状と課題 . . . . . 14**

- 1) 予防面
- 2) 医療面
- 3) 研究面
- 4) 体制面

**参考資料 2 : 循環器病克服の基本構想 . . . . . 31**

- 1) 予防医学・予防医療の展開
  - ( 1 ) 予防の EBM の拡充と個人への還元
    - 検診情報と診療情報の連結
    - ゲノム情報の活用
    - 全国規模のデータの収集
  - ( 2 ) 行政目標の達成
  - ( 3 ) 要介護者の削減
- 2) 医療の質向上と医療資源の有効活用
  - ( 1 ) 発症登録とその活用
  - ( 2 ) 医療水準の向上
  - ( 3 ) 診療のアウトカム分析と医療の質を向上させるための仕組みの開発
  - ( 4 ) 臨床研究、治験の海外共同研究
  - ( 5 ) 循環器診療の安全確保と信頼性の向上
  - ( 6 ) 臓器移植
- 3) 研究の活性化と質の向上
  - ( 1 ) ゲノム / プロテオーム研究成果の基礎研究、臨床研究への展開
  - ( 2 ) 臨床研究の活性化 / 個別研究の活性化
    - 画期的な診断、治療、予防法の開発
    - 組織移植と再生医療
    - 代替医療
    - データベースの構築と個人情報保護
    - 科学技術：医工学連携プロジェクトの推進
- 4) 体制・基盤整備 / 日本の循環器病対策が世界の規範になるために
  - ( 1 ) 医療システムの見直し
  - ( 2 ) 専門職（医師、看護師など）と研究者の育成
  - ( 3 ) 研究立案と評価における質の向上
  - ( 4 ) 研究基金の一本化

**参考資料 3 : 戦略の詳細解説 . . . . . 38**

**参考資料 4 : 循環器病克服 10 年戦略研究 . . . 68**

**参考資料 5 : 主な循環器疾患の解説 . . . . . 82**

**名簿 : 研究委託費研究者および研究協力者名簿 . . 91**

## まえがき

最近の厚生労働省統計によると心筋梗塞、心不全などの心疾患（心臓病）による我が国の年間死亡数は約15万人（全死亡数の約15%、死亡順位第2位）、脳梗塞や脳出血（合わせて脳卒中）などの脳血管疾患による年間死亡数は約13万人（約13%、死亡順位第3位）で、これらを含む全ての循環器病による年間死亡数は30万人（約30%、約3人に1人）となり、肺がん、胃がんなど様々な臓器に出来る全ての悪性新生物（がん）による年間死亡数の約30万人（約30%、死亡順位第1位）とほぼ肩を並べる現状である。さらに、循環器病患者数（1日当たり平均）は入院31万人、通院85万人で、がん患者の入院14万人、通院11万人の約2倍（入院）・8倍（通院）にもなる。さらに医療費で見ると、循環器病はがんの1.7倍にもなっている。その上、介護を必要とする者の3人に1人が脳卒中患者でもある。このように、通常は心臓病、脳卒中、高血圧症などとして個別に議論される病気を循環器病としてひとまとめにすると、医療・介護の分野における循環器病の深刻さが明白となってくる。

一方、循環器病の大部分は日常の生活習慣（食事、運動、休養、喫煙、飲酒等）によって発症・進行してくる病気であり、その習慣を改善することにより発症や重症化を予防出来ることが判ってきている。そのため、「健康日本21」、「健康増進法」、「健康フロンティア戦略」が次々と打ち立てられ、循環器病死亡数、患者数、要介護者数を2～3割減らす目標があるが、なかなか国民一人一人にまでの啓発は不十分であり、目標達成の困難さが危惧されている。

また、がんと診断されれば患者のみならず家族間にも強い悲壮感が漂うことになるが、循環器病は急死か、さもなくば予後が不確定のまま通院、入院あるいは要介護ともなるので、がんの場合ほど悲壮感が漂わないようである。このようながんと循環器病とのイメージの違いからか、我が国では循環器病研究に対してはがん研究に対する研究費のわずか4分の1程度が投入されているに過ぎない。因みに米国ではその割合は2分の1強である。しかも、がんにしても循環器病にしてもそれぞれの病気を予防・治療するための医学・医療においては未解決の問題が多く、現状のままでは健康長寿で生き甲斐に恵まれた未来を実現することが出来ない。

我々は過去2年にわたり、これらの状況を考慮し、今後益々生活が欧米化し、少子高齢化して行く我が国において健康長寿で生き甲斐に恵まれた未来を実現するために必要とされる循環器病克服を達成するための戦略を検討してきた。その結果として、我が国初めてのこの「循環器病克服10ヵ年戦略」は、循環器病医学・医療の現状を分析し、必要とされる課題を見出し、それを実現するためには循環器病に関する医学研究・調査・情報発信・人材育成・それらの体制整備等においてどのような重点分野を取り上げて推進すべきかをまとめた物である。

循環器病医療そのものにも様々な問題点が浮き上がってきたが、現在、医療制度、健康保険制度などが著しい転換期に入って、様々な考え方が交錯しているので、今回の戦略には医療戦略は含めていない。

「循環器病克服10ヵ年戦略」の検討や執筆にご参加あるいはご協力頂いた諸氏に深くお礼を申し上げたい。また、この立案検討作業は、厚生労働省循環器病研究委託費16指—2「循環器病克服10ヵ年戦略」の2年間にわたる支援の基で行われたものである。国立循環器病センター総長はじめ本報告書作成担当・協力・分担執筆者名簿は巻末をご覧頂きたい。

主任研究者 松尾壽之

# 1 . 循環器病克服 10 年戦略の必要性

我が国の少子高齢化は世界に類を見ない勢いで進んでいる。生産年齢人口（15～64歳）は急減し、高齢者人口（65歳以上）の割合が急増している。その上、社会や生活様式のいわゆる近代化は、生活習慣に関連した病態（肥満、インスリン抵抗性）と疾患（糖尿病、高脂血症、高血圧症、動脈硬化、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞など）を助長し、これら循環器病とその予備的病態は普通に誰でも罹る病気（common diseases）となりつつある。特別な自覚症状もないまま進行する内臓肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病等（それらが重なるとメタボリックシンドローム）は、放置すると致命的な心臓病や脳卒中を引き起こすので、サイレントキラー（沈黙の殺人者）とさえ呼ばれている。（疾患の解説は参考資料5参照）

今後10年の内に、我が国の団塊世代（第一次ベビーブーマー）の全てが前期高齢者（65歳以上75歳未満）に入るので、医療や介護の対象者は指数関数的に増加すると予想される。しかも、高齢者人口の増加は2015年にプラトー（3,300万人）に達すると推計されており、循環器病克服の対策に遅滞は許されない事態となっている。これからの短期（1年）中期（2～5年）長期（10年）の戦略は、予防、医療及び研究の全般について統合的に構築されるべきであろう。この戦略に沿って以下に述べる課題を着実に克服すれば“循環器病克服による自立した健康長寿と生き甲斐に恵まれた未来”の実現が可能となろう。

## 2 . 推進目標

循環器病の予防、診断、治療、予後改善をこれ迄以上に飛躍的に推進し、循環器病を可能な限り克服し、健康長寿となれるような10年後を目指す戦略を2年にわたり検討してきた結果、推進目標として、以下のキャッチフレーズを打ち立て、研究対象分野として以下の6重点分野を決定した。

### 1) キャッチフレーズ

**“循環器病克服による自立した健康長寿と生き甲斐に恵まれた未来”**  
の実現をキャッチフレーズとして打ち立てることにした。

尚、循環器病は、代表的な循環器病である心筋梗塞や脳卒中など主要な死亡原因となる病気以外に、軽症から致命的な重症までを含む心不全、不整脈、肺高血圧症など、先天性の心奇形など、さらに心筋梗塞や脳卒中などの前段階ともなる高血圧症、動脈硬化症など、実に様々な病気を含む（詳細は、参考資料5を参照されたい）。

### 2) 研究重点分野

このキャッチフレーズに沿って循環器病克服を10年後に実現するためには、以下が必要である。

#### (1) 具体的な国家レベルでの10年戦略

国民一人一人が最適かつ最高水準の予防と医療を享受できる社会の実現に向けて、循環器病克服の強力かつ具体的な10ヵ年戦略を国家レベルで新しく構築する必要がある。尚、我が国の循環器病医療そのものにも医療経済を含め様々な問題点が浮上してきたが、医療制度、健康保険制度などが現在著しい改革段階に入って、様々な考え方が交錯しているため、今回は医療面での検討結果は含めず、研究面を中心とした10ヵ年戦略に限定せざるを得なかった。

## (2) 重点分野の設定

研究面を中心とした10ヵ年戦略の検討の結果、以下の6重点分野が挙げられた。

**循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法の開発研究**  
**循環器病の実態把握のための疫学研究、臨床研究**  
**循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及**  
**基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究**  
**学際先端的手法による循環器病の本態解明研究**  
**これらの研究推進や発信普及のために必要な体制基盤整備**

これらを重点分野に選んだ理由は、以下のようである。

については、循環器病の予防・診断・治療法・予後改善法の現状は未だ不十分であり、今後大いに発展する可能性があること、

については、循環器病の予防・診断・治療法・予後改善法の有効性の検討などに不可欠な情報としての実態把握が現状は未だ不十分であり、今後はその把握のための疫学研究、臨床研究が不可欠であること、

については、最新の予防、医療情報を全国的に広く発信し、医療関係者のみならず国民が有効に利用できるようにする必要があること、

については、基礎研究の成果としては立派だが、その応用が遅れ勝ちであったものについて、積極的に臨床応用を目指す研究を進めるべきであること、

については、循環器病の本態の解明がなされていない部分に、積極的に医・理・工学の先端的手法を導入して、その解明を促進し、医療応用を計る必要があるという理由である。

については、 - にとって必要な様々な体制や基盤の整備が必要である。

尚、これらの詳細は、参考資料1～4を参照されたい。

## 3 . 重点分野

上記の6項目の戦略的重点分野に関しては、あらゆる循環器病が多かれ少なかれ関係するが、以下の具体的戦略は、必ずしもそれらの疾患に網羅的な内容ではなく、患者数、医療費、死亡率、予後、難治性などの観点で今後10年にわたって我が国で解決すべき重要性の高い循環器病やその医療に関連した課題に焦点を合わせてある。

# 1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法の開発研究

## (1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究

ゲノム研究などによる遺伝子多型と生活習慣要因の相互作用や、再生医学、プロテオーム等の研究成果を最大限に生かして、家庭、学校、社会、医療を通じて広く普及できるように、循環器疾患発症を効果的に予防する方策を開発研究する必要がある。具体的には以下のようなものである。

ゲノム研究などによる遺伝子多型と生活習慣要因に関する研究成果を生かして、家庭、学校、社会教育を通じて、循環器疾患発症を効果的に予防する方策を開発し、健康フロンティア戦略等の目標達成にも貢献する必要がある。

ゲノム、蛋白質、循環器系機能、生活習慣因子までの全層を対象とした循環器疾患の本態解明研究成果を基に、循環器疾患の革新的な予防法の開発を推進する必要がある。

高血圧症、糖尿病、高脂血症のような自覚症状の出ない疾患（サイレントキラー）には、定期検診などを介して積極的に具体的な生活改善を計り、死亡率が高く、予後も悪く、医療費も高い心不全や脳卒中の効率の高い予防法の開発が必要である。

## (2) 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究

テーラーメイド医療における循環器疾患の有効な予防・治療には先ず正確な診断が必要である。それには、患者毎のゲノムはもちろん、関連組織臓器毎の遺伝子発現、蛋白質産生状況から病態生理機能までの詳細な情報が得られ、かつ極力低侵襲の診断法の開発研究を推進する必要がある。具体的には以下のようなものである。

テーラーメイド医療の確立を目指して、ナノテクノロジーを応用し、ゲノム、蛋白質の高速診断のための微量試料チップ等の診断機器の開発が必要である。

ゲノムや蛋白質科学などのプロジェクト型研究成果である循環器疾患の要因・素因・修飾遺伝子や病態発症関連蛋白質等をバイオインフォーマティクス解析し、その結果に基づき、革新的な診断法の開発を行う必要がある。

細胞、組織、臓器、個体レベルでの病態診断を可能とする、非侵襲ないし低侵襲で、高時間空間分解能を持つ機能画像診断法の開発を行う。

バイオニクスやコンピュータを駆使した精度の高い自動診断法の開発を行う。

### ( 3 ) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究

テーラーメイド医療における循環器疾患の確実な治療を実現するためには、ゲノム、蛋白質から、複雑に統合された生理機能まで多層多面的な異常状態の完全診断に基づき、生物学的・内科・外科的手段による革新的治療法の開発を強力に推進する必要がある。具体的には以下のようなものである。

ゲノム、蛋白質科学から生活習慣要因に至るまでの循環器疾患本態や発症機序に関する研究成果をゲノム創薬等に最大限に生かし、新規の効率の高い治療法を開発する。

同じく、循環器疾患本態や発症機序に関する研究成果を、テーラーメイド医療の確立を目指して、幅広い視野で最大限に活用し、個人毎に効率の良い治療法を開発する。

本態や発症機序が明確でない循環器疾患においては、医工学融合により、生物・生理・医学、工学的に最適と考えられる機能再建的な手術法、人工臓器療法、再生医療法等の開発を行う。

現在進行中のナノメディシン研究およびその延長線上で、革新的なナノテクノロジーや材料などの成果を利用した医療材料や機器開発により、副作用を極少にした非侵襲ないし低侵襲治療法を開発する。

完治が困難または不可能な難治性疾患場合でも、医工学融合や産学官連携により、患者のQOL（生活の質）が低下しないような最適の治療法を開発する。

### ( 4 ) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究

循環器病患者の平均在院日数は2ヶ月、脳血管疾患に限定だと3ヶ月弱で、がんの2～3倍もあり、循環器病が急性期医療を経て社会復帰する迄に時間を要する。しかも循環器病の高度医療が急性期に限定してきたことで、慢性疾患としてQOLの確保のためのリハビリテーション開発と普及が急務である。またそれにトランスレーションされる基盤・応用研究開発も求められる。具体的には以下のようなものである。

脳卒中は身体・高次脳機能障害を後遺症として残すことが多く、最大の要介護性疾患であるため、この後遺障害対策として、新規薬物、遺伝子治療、神経・血管細胞移植等を含め革新的な脳機能回復医学や高効率リハビリテーション医学の開発を行う。

心疾患患者の長期予後の革新的な改善のためには、心臓リハビリテーションの普及はもちろんのこと、心血管リモデリングの進行および抑制機序の解明、それ



に関わる新規薬物および治療機器の開発と10年後を見据えた長期的疾患管理の体系化を行う。

## 2) 循環器病の実態把握のための疫学研究、臨床研究

循環器疾患の急激な増加が予想される高齢化社会や生活習慣の変化に対応するために遅れが目立つ我が国の臨床疫学を含む疫学研究や大規模・小規模臨床研究や、発症登録を欧米のレベルにまで近づけ、我が国独自の循環器疾患克服戦略を立てる必要がある。具体的には以下のようなものである。

循環器疾患の実態把握のために必要な発症登録を早急に開始し、生涯を通して登録を継続出来るように企画立案する。

循環器疾患の急激な増加が予想される高齢化社会到来や生活習慣の変化に対応するために、遅れが目立つ我が国の臨床疫学を含む疫学研究や大規模や少人数の臨床研究を欧米のレベルにまで近づける。

これら疫学・臨床研究を急速に加速するためには、全ての段階で国内はもちろん国際的にも公認される計画、実施、解析、報告の体制を先ず作り上げる。

## 3) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及

第5次まで進められてきた循環器疾患基礎調査を継続すると共に、全国規模での発症登録体制の実現を待って、実態把握内容の充実を図り、データベース化し、それらの有効利用のための研究を開始すると同時に、成果の広い普及や啓蒙が必要である。具体的には以下のようなものである。

第5次まで進められてきた循環器疾患基礎調査を継続すると共に、発症登録体制の実現を待って、実態把握内容の充実を図り、データベース化し、それらの有効利用のための研究を開始する。

循環器専門医のみでなく、医療関係者全般、国民全体向けに異なったレベルでの最新の循環器病に関する医療情報提供システムを確立し、それぞれのレベルに必要な情報を発信、普及させる。

循環器疾患患者の順調な回復を目指しての支援・看護技術や、家族による患者支援技術を開発する。

AED（自動体外式除細動器）などの救命措置、遅れている心臓リハビリテーションや性差医療の普及を進める。

## 4) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究

循環器病克服には、循環器疾患本態解明研究成果に基づき、ゲノム創薬、革新的な予防・診断・治療法やそのための材料や機器開発とそれらの医療応用を目指した実用化研究を強力に推進する必要がある。具体的には以下のようなものである。

循環器疾患本態解明研究成果に基づき、ゲノム創薬、再生医療、移植療法、予防・診断・治療法やそのための材料や機器開発とそれらの医療応用を目指した実用化研究を強力に推進する。

医工学融合、産学官連携を積極的に押し進めて、新しい発想に基づく実用化研究を加速させる。

## 5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究

循環器疾患の予防・診断・治療・予後改善を患者毎に効率よくテーラーメイド医療として行うためには、それぞれの疾患の特性、その生物学的基盤、発症要因、発症機序を遺伝子、蛋白質、細胞、組織、臓器、個体、生活習慣等の全観点で解明する研究が不可欠である。具体的には以下のようなものである。

循環器疾患は多種多様な心・血管疾患からなり、それらの疾患の特性、発症の生物学的基盤、発症要因、発症機序などは相互に大きく異なっている。そこで、循環器疾患の本態解明、疾患の予防、診断、治療、予後改善の技術や機器開発、引いては健康長寿社会の実現に役立てるために、循環器疾患毎にその本態解明研究を飛躍的に推進する。

ミレニアムゲノム研究により、循環器疾患の発症に関係していることが判明してきている非常に多数の遺伝子多型や生活習慣要因、メディカルフロンティア蛋白科学研究で今後明らかになって行く蛋白質の変化、変動、循環器系異常機能や疾患特性などの多層的多面的な関係の解明研究を推進する。

循環器疾患の本態解明に不可欠なゲノムや蛋白質と個体という両極端間の対応に関わる超複雑な生物システムにおける因果関係や相互作用（ネットワーク、フィードバック、非線形、時変性、適応、カオスなど）の解明研究を推進する。

これら本態解明を飛躍的に推進するために必要となる疾患モデル動物や細胞システムを積極的に開発する。

これらの本態解明研究成果を統合推進するために、バイオインフォマティクスやコンピュータシミュレーションを駆使し、生体実験不可能な病的状態のバーチャルモデルを作り出し、要素と循環器系機能間の相互作用や因果関係の解明に繋げる。

## 6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備

上記の重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるためには、分野や課題毎に様々に異なる体制基盤整備やその拡充が必須である。中でも、必要に応じての研究体制、基盤整備、最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材育成、国際協力、拠点強化、評価体制などの整備が不可欠である。具体的には以下のようなものである。

上記重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるためには、分野や課題毎に様々に異なる体制基盤整備やその拡充が必須である。

中でも、それぞれ必要に応じての研究体制、基盤整備、最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材（医師、看護師、研究者など）育成、国際協力、拠点強化、それぞれの評価体制などの整備が不可欠である。

循環器病予防・診断・治療の効率化と均てん化のために、学会、循環器病の専門医療施設、国立病院機構の有機的連携を行える組織の構築と運用を行う。

## 4 . 1 0 年後の姿

### 1 ) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法

#### ( 1 ) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究

循環器疾患のゲノム、生活習慣から循環器系機能までの幅広い本態解明研究成果を生かして、個人毎に日常的に実行しやすく、効率が高い循環器疾患のテーラーメイド的予防法が開発される。

家庭・学校・社会教育を通じて、それらの予防法や生活習慣要因排除が進み循環器疾患の患者数や死亡率が有意に低下し、健康日本21の実現が早まる。

循環器疾患の危険因子となる肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病のような疾患（サイレントキラー）は、普及した定期検診などで早期発見され、早期予防が進み、少ない費用で重篤な循環器疾患を効果的に予防でき、健康長寿が実現する。

#### ( 2 ) 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究

循環器疾患の要因となる素因・修飾遺伝子多型や病態発症関連蛋白質に基づく革新的なバイオインフォマティクスの診断法が開発が進み、医療に迅速に導入され、幼児、若年時からのテーラーメイド診断が普及する。

非侵襲的な革新的機能画像診断法が開発され、患者毎に細胞、組織、臓器、個体レベルでの病態像の全貌が明らかになり、患者毎の自動診断が可能となり、テ

ーラーメイド医療に大きく貢献する。

### ( 3 ) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究

ゲノム創薬等が大幅に進み、循環器疾患の発症機序を効率的に遮断し、個人毎に最適かつ根治的なテーラーメイド医療が進む。

本態や発症機序が明確でない循環器疾患においても、医工学融合により疾病毎患者毎に最適と考えられる新規の治療法が開発される。

ナノメディシン研究や医工学融合、産学官連携により、致命的循環器疾患の救急治療法や難治性循環器疾患の革新的治療法が開発され、死亡率が有意に低下し、少ない後遺症かつ高いQOLで健康長寿に寄与する。

### ( 4 ) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究

最大の要介護性疾患である脳卒中における後遺症として身体・高次脳機能障害予防に必要な有効性の高い急性期治療技術の開発がなされ、要介護疾患としてのランクが顕著に低下する。

心血管リモデリングの進行および抑制機序の解明、それに関わる新規薬物およびデバイスの開発が相当進み、1年予後のみならず10年予後を見据えた長期的疾患管理の体系化もかなり確立して、心疾患患者の長期予後が大幅に改善する。

## 2 ) 循環器病の実態把握のための疫学研究、臨床研究

循環器疾患の実態把握のために必要な発症登録が行われるようになる。

疫学研究、臨床研究の全ての段階で国際的にも公認される計画、実施、解析、報告体制が整い、欧米のレベルに相当近づいた形で循環器疾患の実態把握が飛躍的に進む。

## 3 ) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及

循環器疾患の実態把握内容が充実し、データベース化が進み、循環器病克服の目的で有効利用が可能となり、専門医、医療関係者、国民のそれぞれに信頼性の高い最新の循環器病に関する医療情報が提供される。

循環器疾患患者の順調な回復を目指しての支援看護技術や、家族による患者支援技術が利用可能となる。

## 4 ) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究

循環器疾患の本態解明研究成果に基づいた革新的な創薬や、予防・診断・治療法の開発とそれらの医療応用を目指した実用化研究が大幅に進む。

医工学融合、産学官連携が飛躍的に進み、新しい発想に基づく実用化研究において循環器医療に還元できる成果が多く出てくる。

これらの結果、テーラーメイド医療の実現に大きく近づき、高い効率での予防・診断・治療が実現し、後遺症防止、予後改善、高いQOL維持などに大きく貢献できる。

これらの成果の基になった知的所有権が相当数増加し、科学技術創造立国、産業・経済活性化にも大きく貢献する。

## 5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究

循環器疾患の発症に関わるゲノム、蛋白質科学、生活習慣要因等と循環器系機能全体との間の複雑な因果関係や機序が多層的多面的に大幅に解明されてくる。

それによりゲノム創薬、分子標的創薬が進み、テーラーメイド医療の実現に大きく貢献できる。

疾患モデル動物や細胞、バイオインフォマティクスやコンピュータシミュレーションを駆使して個々の患者に対応したバーチャルモデルが作り出され、テーラーメイド医療に向けて大きく前進する。

これらの結果、高い効率での予防・診断・治療が実現し、後遺症防止、予後改善、高いQOL維持などに大きく貢献できる。

## 6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備

上記重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるための研究体制、基盤整備、最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材育成、国際協力、拠点強化、それぞれの評価体制などの整備が整う。

学会、循環器病の専門医療施設（民間も含む）、国立病院機構の連携が有機的に行える組織の構築と運用が開始される。

女性外来における循環器疾患の疾病予防・診断・治療に役立つのみならず、循環器専門外来のなかで性別に基づくテーラーメイド医療が推進される。

## あしがき

この度の循環器病克服研究10ヵ年戦略のイメージは以下の図1と2のようになる。

循環器病克服に向かって解決すべき課題は参考資料 1 を、重点分野の提案は参考資料 2 を、重点分野の具体的内容と 10 年後の姿は参考資料 3 と参考資料 4 (表) を参照されたい。

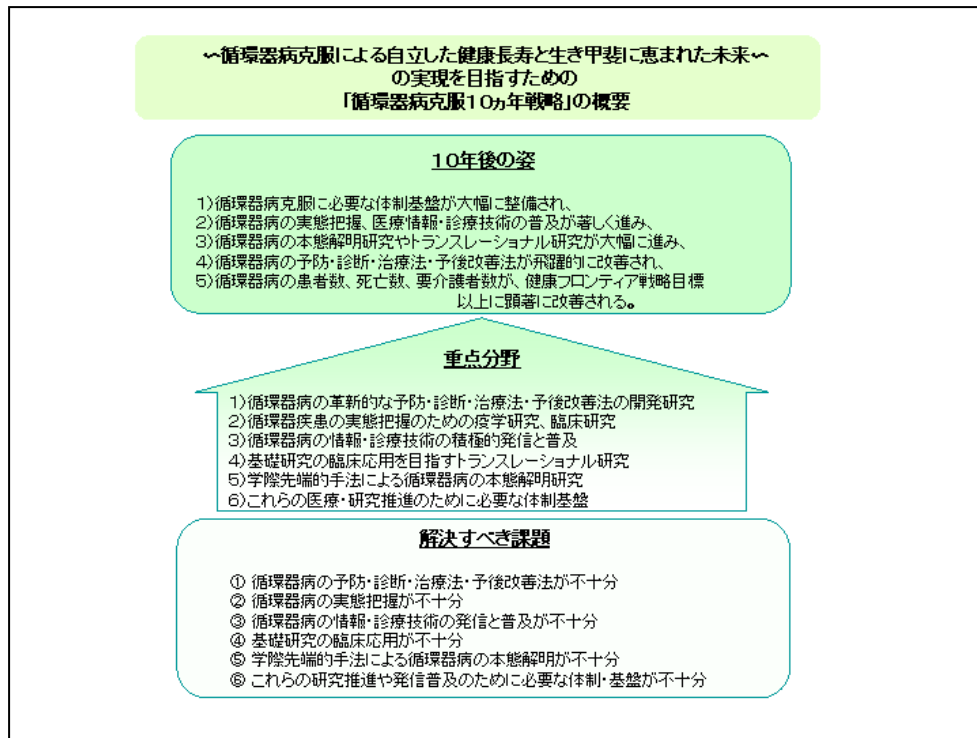


図1 キャッチフレーズ実現へ向けての10ヵ年戦略図

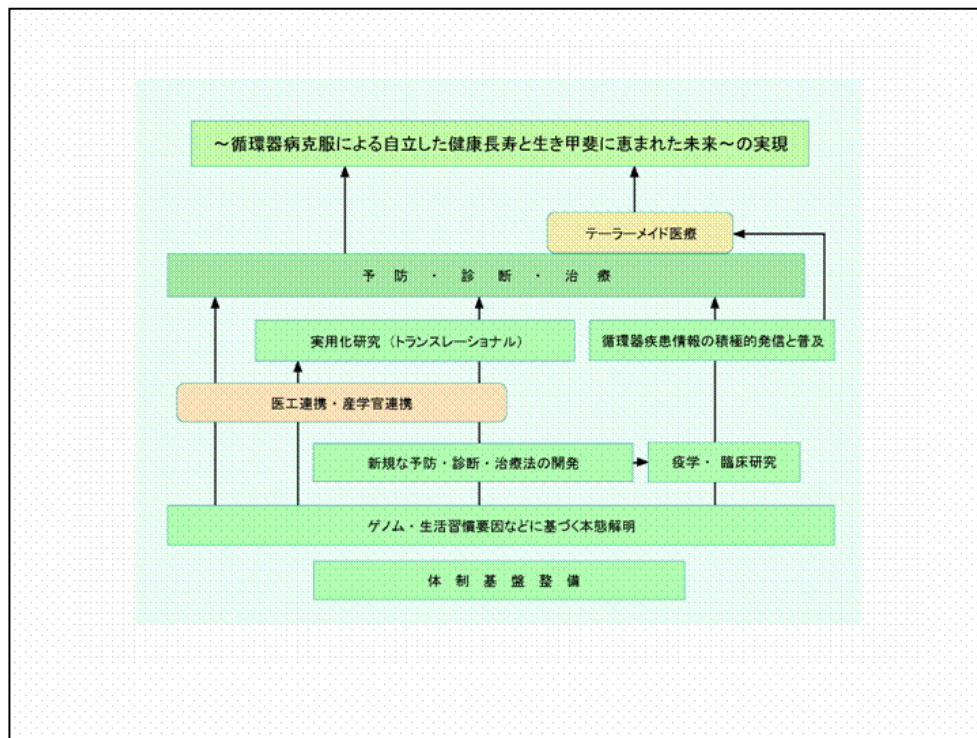


図2 10ヵ年戦略の重点分野の相互関連

# 参考資料 1 : 循環器病医療の現状と課題

## 目次

はじめに	14
1) 予防面	14
(1) 予防の EBM (evidence-based medicine)	
(2) 予防医療と行政	
(3) 予防教育	
(4) 生産人口の減少	
2) 医療面	16
(1) 疾病構造の急速な変化	
(2) 循環器病の罹病率	
(3) 急性期医療	
(4) 慢性期医療	
(5) 循環器医療の安全と信頼	
3) 研究面	23
(1) 大型プロジェクト研究	
(2) 学際化	
(3) 臨床(疫学)研究	
(4) 研究倫理、個人情報保護	
(5) 医療の質的向上を見据えた科学技術の振興	
4) 体制面	26
(1) 医療の提供体制	
(2) 専門医・専門看護師のための制度と社会的認知	
(3) 高度医療とガイドライン	
(4) 医療を巡る仕組みの変化と経済	
(5) 要介護者とその支援のための社会基盤	
(6) 国際貢献	
おわりに	30

## はじめに

この度の循環器病克服 10 年戦略を提案するまでに平成 16, 17 年度に亘り、現在の日本における循環器病医療の現状と課題を検討した。その中で挙げられてきた予防、医療、研究、体制面の現状と課題をまとめた物がこの参考資料 1 である。

### 1) 予防面

#### (1) 予防の EBM (evidence-based medicine)

現状：循環器病の危険因子の解明はフラミンガム(米国 Framingham 町)研究を始

めとする欧米のコホート（cohort、対象となる同一集団）に負う所が極めて大きい。我が国の地域疫学研究（久山町研究、吹田研究など）や疾病統計によると、これら危険因子の多くは欧米と共通であるが、欧米では心疾患死亡率が我が国の 2、3 倍も高く、逆に脳血管疾患死亡率が我が国の半分程度から同程度であるのに対し、我が国では心疾患と脳血管疾患の死亡率はほぼ等しいことから（図 1-1 参照）危険因子の個々の比重が民族間の遺伝素因や環境等によって異なると推測されている。

**課題：**日本人に即した予防医療を構築するには、大規模かつ長期にわたる疫学研究や臨床研究の実施によって信頼性の高いエビデンス（証拠）を蓄積する必要がある。これらの重要性が学会レベルでは長年指摘されながら未だに実現していないことから、国レベルでの体制作りが必要と思われる。予防の有効性について、日本人でのデータが必要である。

**現状：**主な循環器疾患である心不全、虚血性心疾患、脳卒中の罹患率、有病率を減らすには、危険因子と言われる内臓肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病やそれらの重複したメタボリックシンドローム、動脈硬化の発症予防と重症化予防が重要である。高血圧症や高脂血症については予防対策の有効性がコホート研究や大規模臨床研究で明らかにされた。これらの成果を背景に「健康日本 21」には予防のための数値目標（塩分摂取 1 日 10 g 以下、中性脂肪摂取抑制と運動により BMI 25 以下、禁煙、血清総コレステロール値 240 mg/dL 以下、適度の飲酒など）が示されている。

**課題：**予防教育のシステム化。予防項目の妥当性を検証し、より有効な予防を実施する必要がある。

## （ 2 ） 予防医療と行政

**現状：**行政面では、医療や介護の問題点に対処する為、健康寿命の延伸を旗印に、様々の施策が打ち出されている。2010 年を目途にした「21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）」は平成 12 年に始まった。法的な拠り所として「健康増進法」が制定され、平成 15 年 5 月から実施されている。また、単なる長寿ではなく健康長寿を目指した生活習慣病対策の推進と介護予防の推進を掲げ、2015 年を目途に政策展開「健康フロンティア戦略」が平成 17 年度から予算化されている。

平成 27 年（2015 年）の目標として、循環器病と生活習慣関連疾患では、心疾患と脳卒中によるそれぞれの死亡率の 25%改善と、糖尿病発生率の 20%改善が、また介護予防の推進によって“7 人に 1 人”から“10 人に 1 人”へ要介護者を減らすことが謳われている。そのために政策の柱として、働き盛りの健康安心と介護予防、高齢者の健康寿命を伸ばす科学技術の振興などが盛られている。

**課題：**最近の厚生労働省の中間調査で、依然として肥満症や糖尿病の患者数の増加、運動量の減少等が認められ、これらの施策の目標達成の困難さも指摘されている。

## （ 3 ） 予防教育

**現状：**推計値であるが、糖尿病患者は 740 万人、予備軍 880 万人を含めると 1,620



万人にもなる（平成 14 年厚生労働省 / 糖尿病実態調査）。肥満症人口は 2,300 万人、高脂血症 3,000 万人、高血圧症 4,000 万人と推定される。循環器病患者の 1,000 万人程度は継続的に医療機関を受診しているといわれている。心臓病や脳卒中などの成人の循環器疾患及びその危険因子の現状把握を目的とした「循環器疾患基礎調査第 5 次調査」の結果を見ると、致命的な心臓病や脳卒中の危険因子である高血圧症を持つ数は年令と共に増加するが、1 年間に一回も血圧測定を受けなかった者は 2 割程度、1 度も血液検査を受けなかった者は 1/4 程度もあった。例えば検査を受けても血圧値やコレステロール、血糖値を忘れた者は 3,4 割と多かった。また、1 年間に病院や診療所で食事や運動の指導を受けた者は高血圧症、高コレステロール、高血糖者の 3~5 割しかなかった。

**課題：**検診受診率が低い。予防のための保健指導等、啓蒙運動と教育の体系化とそれらの普及が必須。

## （ 4 ）生産人口の減少

現状:就業者と完全失業者を合わせた労働力人口は 6,666 万人(平成 15 年平均)で、前年に比べ 23 万人減少し、5 年連続の減少となった。この内、就業者は 14 万人減、完全失業者は 9 万人減となっている。労働力人口比率(15 歳以上人口に占める労働力人口の割合)は 60.8%(平成 15 年平均)となり、前年に比べ 0.4 ポイントの低下と、6 年連続で低下した。これを年齢階級別にみると、45~64 歳以外の各年齢階級で低下して、15~24 歳及び 65 歳以上(高齢者)以外の各年齢階級で上昇しているものの、65 歳以上の人口が増加していることから、総数では、0.2 ポイントの低下となっている。今後少子高齢化で長寿高齢者人口の割合が増え、要介護脳卒中患者が増え、生産人口は益々減少する。“国民の健康と福祉”のレベルは国としての生産力に依存することは自明である。

高齢人口の増加も一因と考えられるが、人手のかかる治療であるリハビリテーションや介護の必要性も急速に認知されつつある。脳血管疾患は致死的重篤な疾患であるが、慢性期に身体障害による寝たきりや認知症などの ADL (activities of daily living: 日常生活動作) 低下を伴うことが多い。

**課題：**脳血管障害は“寝たきり”の最も多い原因であるが、これらの後遺症は、本人や介護を担う家族にとって深刻な負担であると共に、社会的にも人的・経済的な損失として無視出来ない。少子高齢化時代になると要介護者が増加し、さらに深刻化すると予想される。要介護者を減らすために、発症や重症化予防と発症後の QOL (quality of life: 生活の質) を高める循環器病対策を具体化する。

## 2) 医療面

### （ 1 ）疾病構造の急速な変化

現状:20 世紀後半に我が国の頻度の高い疾病死因は感染症や乳幼児死亡主体から生活習慣に関連したがんと循環器系疾患に移った。急速な高齢化など欧米より顕著な助

長因子も見逃せない。我が国では1981年以降がんが死因の第一位であるが(図1-1)日本より早く高齢化が進んだ欧米諸国では動脈硬化関連疾患が死因の第一位である。循環器病のなかで大半を占める虚血性心臓病、大血管・末梢血管疾患、慢性心不全、脳出血、脳梗塞は何れも致死性の高い疾患でもある。学会レベルの疾患統計は構造変化が急速に進んでいることに警鐘を鳴らしている。たとえば、日本胸部外科学会の報告によると、1998年(5年前)の大動脈解離を含むいわゆる胸部大動脈瘤だけの手術数は4,605例、2002年では7,039例となっている(因みに、緊急手術を要する解離はそのほぼ半分)。大動脈解離に止まらず、このようなトレンドの正確かつ迅速な把握は我が国の医療戦略を適正に実行するために不可欠な作業であるが、発症登録体制が循環器系疾患では整備されていないことから、新規発症数、転帰を含む再発の実態等の詳細すらも不明である。がん発症登録のような公的な調査システムの整備が望まれる。

**課題：**実効性と精度の保証された発症登録の構築が必須。従来の定点(町や市のレベル)での発症登録から全国を視野に入れた広域での発症登録も必要。さらに個々の生涯を通しての健康疾病記録体制も求められる。

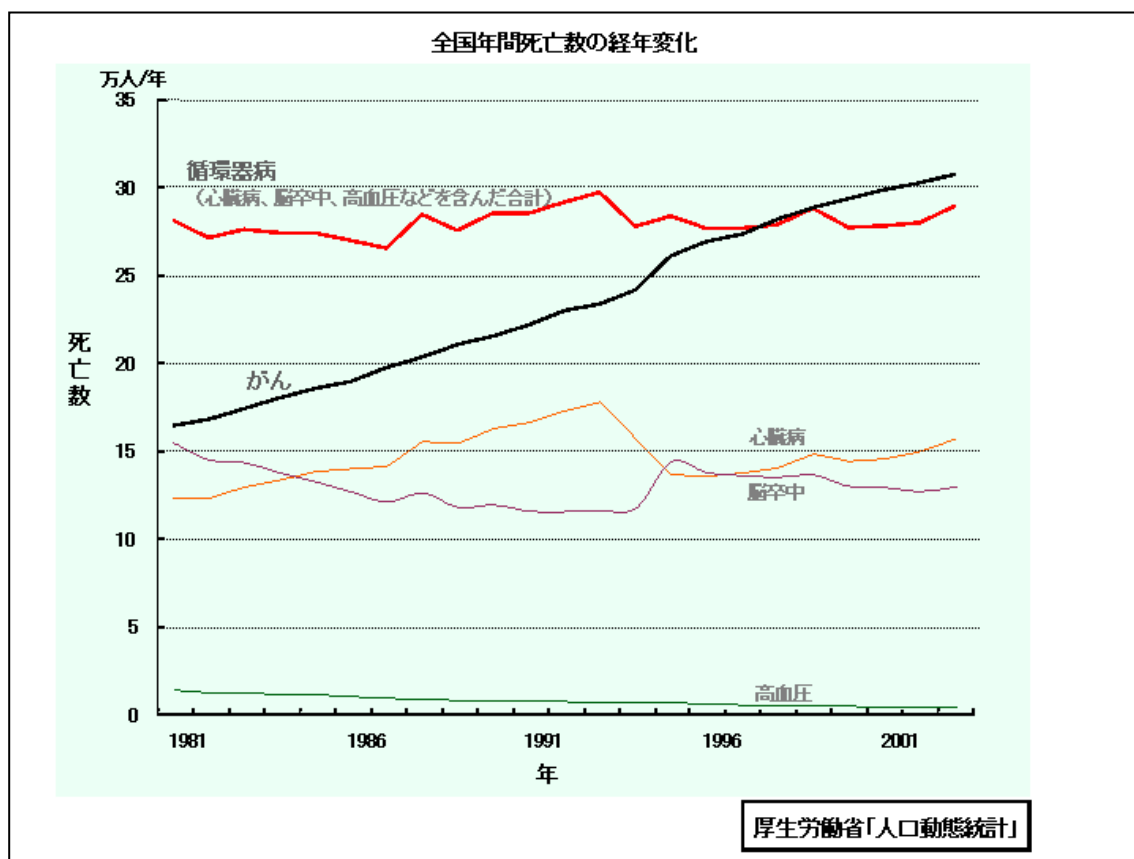


図1-1 近年の全国年間死亡数において、がんの約30万人が1位であり、2位3位が代表的循環器疾患である心疾患、脳卒中による15万人前後の死亡数である。これらの循環器疾患を合わせた死亡数は、今やがん単独の場合に近い約30万人である。

## (2) 循環器病の罹病率

**現状：**入院患者数（厚生労働省患者調査による推計）145万人の内、1位は精神行動障害の33万人であるが、2位は循環器疾患の31万人（内、脳血管疾患が23万人）、3位はがんの17万人である（図1-2）。外来患者数（推計）648万人の内、1位は消化器疾患の121万人であるが、2位は循環器疾患の90万人（内、高血圧症が59万人）、がんは18万人で13位である（図1-3）。総患者数（調査日に継続的医療を受けている者からの推計）では、1位は高血圧症疾患699万人、2位は歯科487万人、3位は糖尿病228万人、4位は脳血管疾患137万人、5位は白内障129万人、6位はがん128万人、7位は喘息107万人、8位は虚血性心疾患91万人の順であるが、循環器疾患全体（高血圧症、脳血管疾患、虚血性心疾患等を合わせて）では924万人となり、がんの128万人の7倍となる。循環器病の治療効果を高めるための研究と循環器病の発症を防ぐ（一次）予防と発症後の重症化を防ぐ（二次）予防策を確立することは国民の全年齢層を念頭において取り組みを進めるべきであろう。しかし、循環器病と言っても、我が国では心筋梗塞死亡数の統計はあるが、心筋梗塞新規発症患者数および罹患者数の統計が無く、さらに心不全患者数が不明であり、それらに対する戦略目標を立てにくい。また、欧米では循環器病の発症や重症度に性差が指摘されているが、対応が遅れている。

**課題：**患者の発生を抑えることは出来るのか。効率の良い医療を科学的に汲み上げるシステム作りが必須。それらの対策を立てるに必要な患者統計の確立や、性差医療体制の整備も求められる。

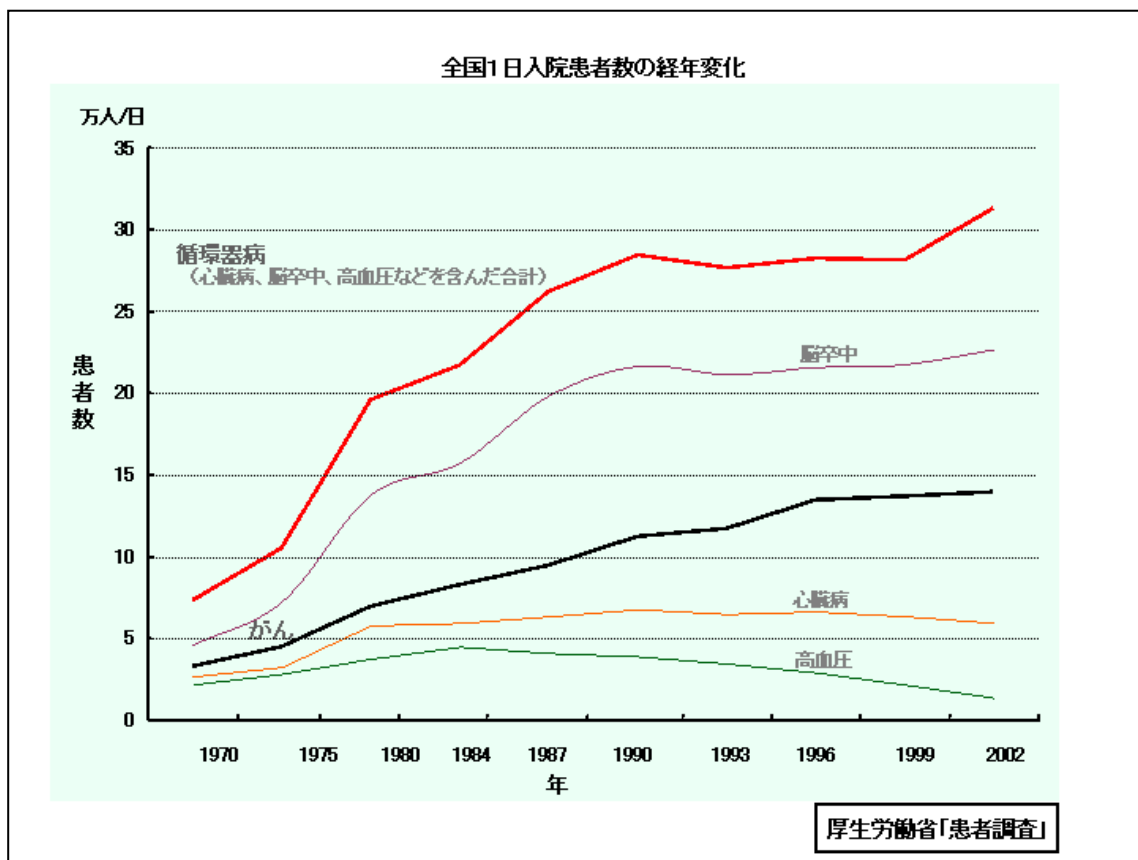


図 1-2 心疾患、脳卒中、高血圧性疾患による入院患者数の合計は、がん単独の場合の 2 倍も多い。

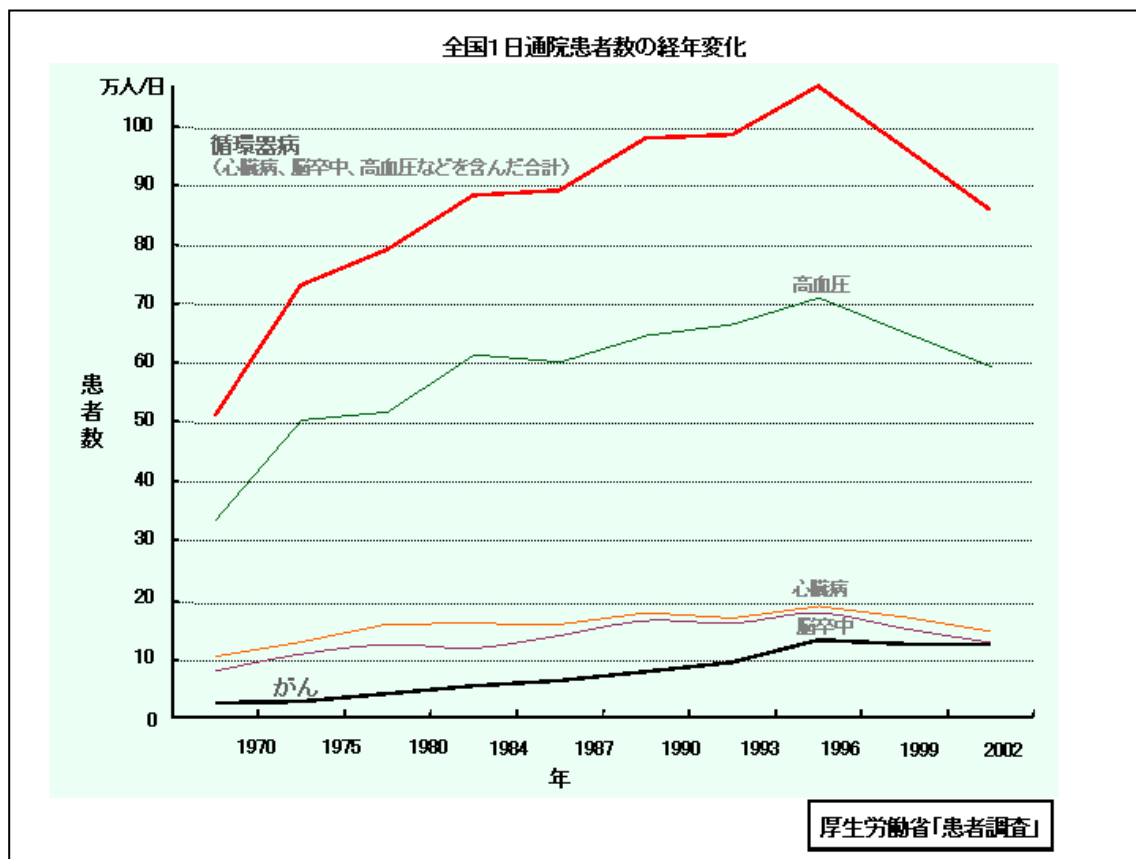


図 1-3 心疾患、脳卒中、高血圧性疾患による通院患者数の合計は、がん単独の場合の 8 倍近く多い。

### ( 3 ) 急性期医療

**現状：**虚血性心臓病と脳卒中は急性期の医療が生命予後と QOL 維持に重要である。医療資源の充実した施設での治療が求められており、救急救命システムの役割は極めて大きい。1 年間の全国救急車出動回数 460 万回の内 260 万回は急病によるものであり、その急病の 1 割前後が循環器疾患患者である。救急車が呼ばれてから現場に到着する時間は 3 分以内が 7%、3～5 分以内が 26%、5～10 分以内が 55%で、それ以上が 12% である。因に、救急患者で致命的病態は、心停止（循環が停止する）、呼吸停止（血液の酸素が不足する）、多量出血（血圧が低下する）である。心停止後は 3 分以内に心蘇生をしなければ半数が死亡、5 分だと 8 割が、10 分だとほぼ全員が死亡する。呼吸停止後は 10 分以内に呼吸再開をしなければ半数が、15 分で 8 割が、20 分だとほぼ全員が死亡する。多量出血だと輸液をしなければ 30 分で半数が、60 分でほぼ全員が死亡する。救急車の到達時間 5 分以内が 33%なので、心停止の場合には 8 割方が手遅

れとなる現状である。

その結果、救急救命医療を要する疾患の代表的なものは突然死である。突然死は原因疾患を問わず発症後 24 時間以内の死亡あるいは、1 週間前まで健康と思われていた人が何らかの病気で死亡した場合を指す。30 歳から 64 歳までの死亡者の内、年代に拘わらず約 12%が突然死である。その死亡原因は、心不全 33%、脳血管疾患 32%、虚血性心疾患 21%である。したがって、突然死の 86%は循環器疾患関連ということになる。年間の突然死数は 10～12 万人(全死亡例の 10%)であり、米国の 20～40 万人(全死亡例の 15%～30%)の半分である。

急性期医療には、救急以外にも急性心筋梗塞、不安定狭心症、脳梗塞、脳出血などの治療法に関しても我が国では確固たるエビデンスが無く、治療方針も病院によって大きく異なる実態は重大であり、是正が必要である。

**課題：**三次(高度専門)救急救命医療施設の充実と共に、院外での救急救命システムの開発と確立は今後の大きな課題である。我が国では、欧米化した生活習慣を成長期から経験した世代が高齢者の集団に加わりつつあるので、東南アジアの事例もあり、今後突然死の増加が懸念される。救急以外の急性期医療対策も不可欠。

**現状：**虚血性心臓病と脳卒中は共に壮年期から発症頻度が増え、致死的重篤さと QOL の悪化のため、社会や家族に及ぼす経済的、精神的影響は甚大である。急性期の病態を脱しても治療効果が乏しい症例では慢性期に心不全、寝たきりといった病態が高い確率で生じる。しかもそれらの 5 年生存率(心不全予後に関する欧米の成績)や QOL はがん疾患より劣悪である。高齢者人口が増加すれば、これらの深刻度は増すに違いない。また心疾患の場合には、急性期(1 週間以内)と慢性期(2～3 ヶ月以降)の間の回復期中は心機能評価・運動機能評価・重症度評価・予後予測・心臓リハビリテーション等を循環器内科医が担当するため、脳卒中ほど急性期診療と慢性期診療を明確に分離できない。二次予防のため回復期心臓リハビリを普及させることが重要であるが、わが国では極めて遅れている。

**課題：**病気の発生抑制(一次予防)あるいは重症化防止(二次予防)のために、発症早期に医療資源を集中した的確な治療システムの構築や重症化を防ぐための予防法の確立が急がれる。

**現状：**急性心筋梗塞に対する治療の進歩により院内死亡率が低下した結果、二次予防の対象となる心筋梗塞既往患者が増加したが、在院日数が大幅に短縮したため、入院中に有効な心臓リハビリテーションや二次予防教育を実施することが困難になっている。海外のエビデンスによると、心筋梗塞発症後に心臓リハビリテーションプログラムに参加することにより通常診療に比べて総死亡率が 20%低下し心死亡率が 26%低下する。しかしわが国における心筋梗塞患者の回復期心臓リハビリテーション参加率はわずか 5～12%と推計されている。

**課題：**予後改善治療法を新たに開発する努力とともに、既存の確立された予後改善治療法としての心臓リハビリテーションをより有効に実施する方策を検討する必要がある。

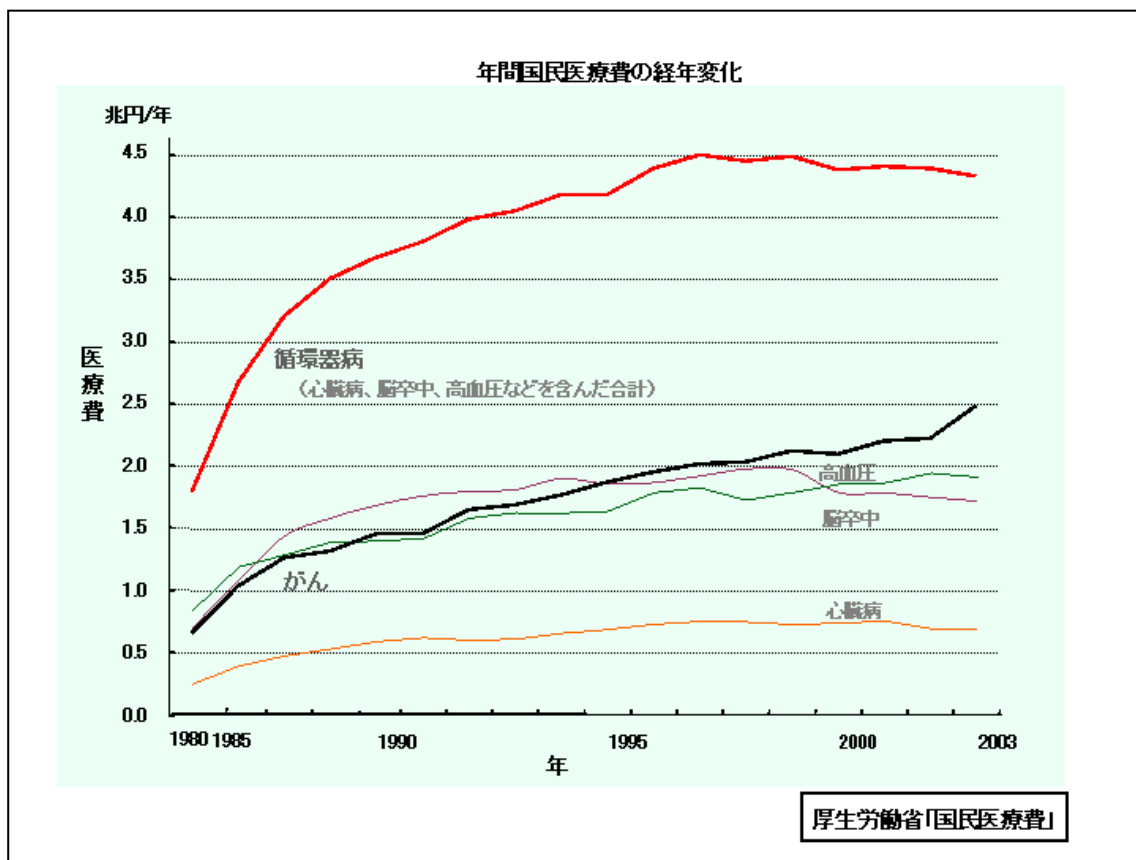


図 1-4 心疾患、脳卒中、高血圧性疾患による年間国民医療費は、がん単独の医療費の倍近く掛かる。

#### (4) 慢性期医療

**現状：**循環器病患者の在院日数は 58 日（平均）、最長の精神行動障害 293 日、2 位の神経疾患の 59 日に次いで 3 位であり、全疾患の平均値は 38 日と比べてかなり長いことが分かる（患者調査の概況）。さらに、脳血管疾患 102 日、がん疾患 28 日の対比をみると循環器病が急性期の医療を経て社会復帰する迄に時間を要することを示している。その結果、国民医療費で見ると、循環器病患者への医療費はがんの場合の倍近く掛かっている（図 1-4）。

**課題：**循環器病の高度医療が急性期に限定してきたことを見直す必要がある。慢性疾患として QOL や ADL の確保を視野に入れた切れ目のない診療の組み立てが求められている。病院の機能別の区分けを有機的に連携できる形に再構成することも次善の策として必要であろう。

**現状：**有病高齢者は医療機関の保険給付で疾患それ自体に対応できることになって

いるが、QOL 就中 ADL の低下した患者の精神面のケアは必ずしも整備されているわけではない。病院の機能分化が進んだ中で、高度の予防と精神的ケアを同時に満たす施設はない。

**課題：**高齢介護者の精神的な支援のために、長いスパンで「高齢者の精神的安穩の確保」、「天寿を全うする重症患者（循環器病とがん患者が主な対象）の精神衛生」等、今後のあり方を構想する必要がある。

**現状：**高齢者はがん、循環器病、呼吸器病など複数の疾患（comorbidity）に罹病していることが多い。したがって、単一疾患に限定することなく全人的な医療の取り組みを構築する必要がある。専門性と総合力の高い医療者の育成と同時に、生活習慣関連疾患（肥満症、高血圧症、脂質代謝異常、糖尿病）とその終末像としての致命的病態（虚血性心臓病、大動脈疾患、脳卒中）の予防法の確立とその広範な浸透も取り組むべき大きな課題である。因に生活習慣と密接に関連する肥満症、高脂血症、糖尿病などの治療にも莫大な医療費が費やされている（平成 11 年度 1.1 兆円）。さらに要介護者の内訳では、脳血管疾患患者が 3 割を占め、第一位となっている（図 1-5）。

**課題：**全人的治療の仕組みをどう構築するか。

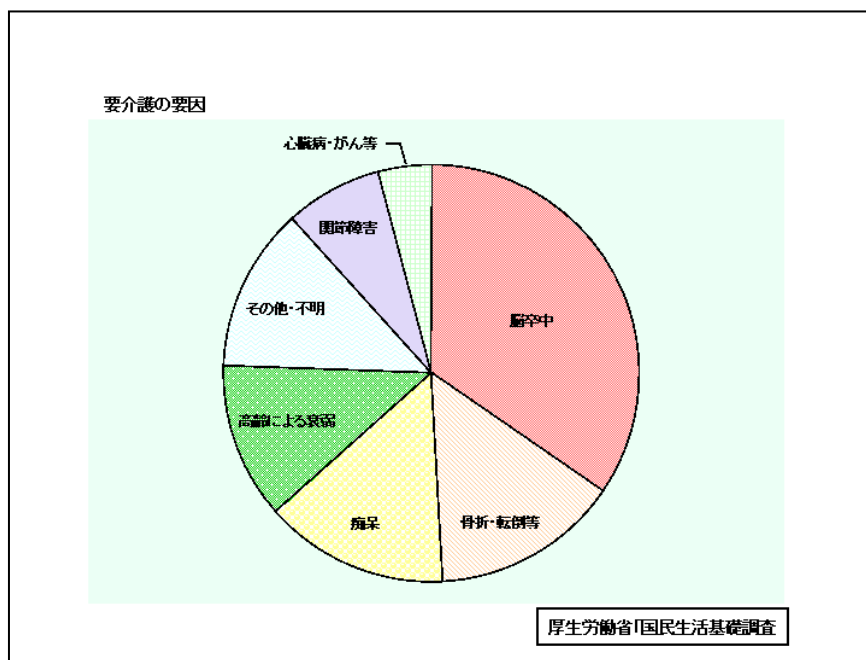


図 1-5 脳血管疾患は要介護の最大要因（要介護 1 ~ 5）。要介護 5（寝たきり）に限ると、脳卒中の割合は 45%にまで増える。

**現状：**国指定の医療費等助成対象になっている難病には 46 種の疾患がある。この中には難治性の循環器系疾患が数多く含まれている。心臓移植の適応となる特発性拡張型心筋症、肺移植の適応となる原発性肺高血圧症をはじめ、難治性血管炎（大動脈炎症候群、バージャー病、結節性動脈周囲炎、など）、原発性高脂血症、特発性慢性

肺血栓塞栓症、特発性血小板減少症、進行性腎障害などである。これらの疾患の患者数は少ないものの、難治性であり、専門的な高度の医療が必要とされる。

**課題：**難治性疾患の克服に向けて成因の解明、画期的治療法の開発など、息長く取り組む必要がある。難病センターや厚生労働省との連携をとる専門医療施設の役割が明確化されることは患者、その家族、難病患者の日常診療に従事する医療者に福音ではないか。

**現状：**生体臓器移植は肝臓、肺、膵臓で活発に行われている。臓器移植法の制定によって我が国においても脳死者からの臓器摘出と移植が可能になったが、心臓移植は全国で 28 例、国立循環器病センターは 14 例の実施に止まっている（2005.11 現在）。欧米諸国はもとより、韓国、台湾と比べても心臓移植の実施数は極端に少ない。

**課題：**臓器移植医療は国民の共感を得てはじめて行いうる医療であり、その有用性、治療の実施にあたっての透明性、公平性、個人情報守秘性等を根気よく伝えていく努力の積み重ねが今後とも必要である。臓器移植法の改正に向けて法案が提出されている（平成 16 年末）。心臓移植適応患者は現在でも 1 年以上の待機を余儀なくされており、精神的・社会的支援の充実は不可欠である（レシピエントナース、ドナーコーディネーター等）。

## （ 5 ）循環器医療の安全と信頼

**現状：**上記 2 ) 医療 ( 3 ) 急性期医療に書かれているように、循環器病の救急救命は超急性期治療による致死性の回避と予後の改善に大きな貢献を果たしている。しかし侵襲性の高い治療への依存度も高いので医療事故や合併症も少なくない。

**課題：**安全のシステム作り、医療者の安全に向けたトレーニングのあり方、危機管理の徹底などが求められる。

## 3 ) 研究面

### （ 1 ）大型プロジェクト研究

**現状：**平成 7 年に科学技術基本法が制定され、平成 8 年には、それに基づいて第 1 期科学技術基本計画が策定、平成 13 年から第 2 期科学技術基本計画が進行中、平成 18 年度には第 3 期に移行する。この間の特徴は研究支援が競争的資金中心になったこと、大型研究がプロジェクト研究として積極的に組まれるようになったことである。その代表例はヒトゲノムの解読である。日本は世界 3 位、8%の資金（中国の 8 倍）を提供した。ミレニアムゲノムプロジェクトでは、厚生労働省は単年度 80 億円余を 5 年にわたり予算化し、疾患関連ゲノム研究を推進した。国立循環器病センターは高血圧等循環器疾患を担当した。疾患関連蛋白質探索についてはメディカルフロンティア研究プロジェクトが組織された。厚生労働科学研究ではエビデンスを形成するための研究に大型予算（1 件 5,000 万円前後）が組まれるようになった。平成 16 年度には



知財法が成立し、研究に伴う知的所有権にが明確となり、産学官連携、府省連携、連携施策群プロジェクトが推進されている。

**課題：**大型研究の課題設定、その妥当性と研究実績の評価、継続性の検討。研究の統括管理やテーマ毎の連携作業（いわゆるロジスティックス）は研究者のボランティア的努力で凌いで来たが、研究成果が世界的レベルで競われる分野ほど研究推進のための基盤（ファンディングエイジェンシー（FA）、プログラムディレクター（PD）等）の整備が切望される。

## （２）学際化

**現状：**科学技術の急速な進歩は専門分野の細分化を促し、単一施設内の各個研究では技術レベル、情報の収集と取舍選択、機動力の点で進歩に立ち遅れる状況も生じている。生物医学的研究の分野でも生体工学、情報工学、生命科学など分野を超えた共同研究が行われるようになった（医工連携、医工融合）。循環器病では特に基礎研究から臨床応用への迅速な対応が期待されている。

**課題：**世界的競争に伍するにはトランスレーショナル研究（TR）を円滑に行う為の基盤整備のみならず、内容の学際化は不可欠である。

## （３）臨床（疫学）研究

**現状：**循環器病克服の要の一つは臨床研究の基盤整備（コホート研究のフィールドやシステムも含む）とその活性化である。基礎研究等に触発されて産み出された先端医療としての臨床研究の成果が日常の診療レベルで実用化されるカギを握っているのは、無作為化比較試験や大規模臨床（疫学）試験である。

**課題：**寸刻を争う過密な臨床現場に従事する臨床医の使命感やボランティア精神のみで世界に伍する研究を行うことはできない。欧米並みの基盤（インフラ）の整備が切望される。臨床研究のインフラは欧米諸国が地道に作り上げて来た新しい組織やシステムであり、日本の学会や医療機関が等閑視して来た責任は重い。大規模臨床研究の仕組み作りは欧米との30年の立ち遅れを取り戻すには抜本的なてこ入れが不可欠であり、行政改革を背景したスクラップアンドビルド（scrap and build）方式の枠外で考えられるべきではないかと思われる。

**現状：**平成14年7月薬事法改正により「治験制度の拡大」が実現した。すなわち、医師・医療機関が主体となって企画し実施する臨床研究（臨床試験）に、医薬品等の承認申請の意図をもって行われるものが新たに治験として位置付けられた。このいわゆる「医師主導の治験」を実施する為に厚生労働省医政局長通知として平成15年10月、日本医師会に“治験推進研究事業”が発足した。11月には治験ネットワークの構想が日本医師会から発表された。このことによって、日本発の画期的な新しい治療・予防法開発の道筋が出来たわけで、欧米を単に模倣するのではなく、日本人の遺伝子情報や生活習慣要因を標的にした創薬も期待される。

**課題：**成功事例を着実に増やしノウハウを蓄積する必要がある。

**現状：**日常臨床の問題点を科学的に分析し、診断や治療に生かす地道な研究が厚生労働省の循環器病委託研究費や民間財団の研究助成で行われている。臨床研究を活性化させるのは若い臨床医や研究者であると期待されるが、彼らが応募できる研究枠はきわめて狭い現状である。

**課題：**循環器病委託研究費や厚生労働科学研究費に個別研究の枠を設けて個人もしくは小グループの研究者の意欲を引き出し、独創性の高い研究を育てる環境を作る必要がある。

#### (4) 研究倫理、個人情報保護

**現状：**医療と研究の行動規範が倫理の問題として議論が深められつつある。循環器病に関する研究と開発は産業界との関わりが多いことから倫理指針の遵守は不可欠である（臨床研究に関する倫理指針、2004）。その基本理念は“患者を何よりも優先する”、“患者に最大の利益を確保できるように判断する”、“臨床試験結果の公開”、“臨床被験者の性や年齢の偏りの排除”等である。“利害相反”については医師や研究者は産業界とのどのような関係も公表すべきであるとされている。平成17年4月から個人情報保護法が実施されるので法令と条例等の遵守が義務付けられた（平成15年法律第58、59号）。研究における被験者保護は各々の倫理指針で明示されている（臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する指針）。10カ年戦略の構想においてもこれらの指針は行動規範として遵守されるべきである。

**課題：**研究者へ法令や指針を浸透させる。社会的監視機構の構築も必要であろう。法律や倫理指針の遵守を把握する方法は今のようないのか（IRBは法律の非専門家が大半であるので、委員の認定もしくは教育制度は必要ないか）。

#### (5) 医療の質的向上を見据えた科学技術の振興

**現状：**優れた薬剤と高額医療材料・診断治療機器の大半は欧米からの輸入である。内外価格差が大きいこと、国内企業の開発力の低下と下請け化・販売部門化、大学における基盤技術の急速な衰退、治験の海外への移行、新しい要素技術（情報技術、分子生物学研究手法）が育ちにくい環境等は今後の課題として憂慮すべき事態となっている。医療費がGDPの大きな部分を占めていることは国の産業として無視出来ない比重であることを端的に示している。“医療の質と量”の需要に見合うだけの関連科学技術の振興は世界的視点からも極めて意義深いことと思われる。これらを将来に果実として永続的に残して行く為には、後述する臨床研究の基盤整備は循環器病に止まらず日本の医学・医療の根幹に拘わる課題である。

**課題：**臨床研究のための科学技術立国。研究の足腰は基盤となる科学技術の裾野の

広さと独創性豊かな研究者が研究できる環境にあることではないか。

**現状：**米国では国立健康機構（NIH）が医学・医療関連の国家予算を一元的に管理している。大量の研究資金は国立がん研究所（NCC）に継続的に投入されている（例えば2004年では48億ドル＝4900億円）。循環器病に関する予算は国立心肺血液研究所（NHLBI）が所管しており、研究予算額（28億ドル＝2900億円）はがん研究の約半分である。欧州においても米国と同様に循環器病に比べてがんの基礎臨床研究が大きい。我が国の循環器病関連研究費はがん研究費と比較し、欧米諸国よりも更に比重が小さくなっている。例えば、平成15年度の文部科学省科学研究費特定領域研究を見ると、循環器病関連は1題に対し、がん関連は6題であった。厚生労働省における16年度循環器病関連研究経費（厚生労働科学研究費補助金循環器関係課題13億円、循環器病研究委託費総額7億円）は、がん関連研究経費（厚生労働科学研究費補助金がん関係課題56億円、がん研究助成金19億円）に比べて、およそ4分の1でしかなかった。

**課題：**循環器病の問題点を有識者や政策担当者に御理解頂き研究支援の枠組みを強化する必要がある。

## 4）体制面

### （1）医療の提供体制

**現状：**急性冠症候群、脳卒中、大動脈疾患の急性期医療は医療技術の発達、救急救命システムの整備、専門医の輩出によって院内死亡率の低減が図られつつある（国立循環器病センターのCCUとSCUの成績はその典型であり、そのような施設が作られた所では全国どこでも優れた成果を上げている）。健康フロンティアの政策目標は“心疾患の死亡率を25%改善”、“脳卒中の死亡率を25%改善”となっている。

**課題：**これらの数値目標値を今後10年間に達成するには、虚血性心臓病と脳卒中に対する発症早期の救急救命システムの拡充、質の高い社会復帰を目指した急性期治療法の確立、転帰をより良いレベルに持ち上げるための慢性期医療の開発・確立とそのシステム化等が必要である。高機能医療機関でのCCU（coronary care unit）やSCU（stroke care unit）の実績は目標値を現実化するヒントでもある。

**現状：**病床数は各都道府県の医療戦略で定められている。しかしながら、医療機関の分布における地域格差や病院の質の格差が小児医療、周産期医療、救急医療、高度医療の面で突出しつつある。「医療は地域で完結すべきである」という理念が少しずつ崩壊しているのかも知れない。

**課題：**病院間のネットワークの形成とIT（information technology：情報技術）の活用は格差を是正する方策であるが、循環器病関連の病院群をどのように組織化するかマスタープランがあってよいのではないか。患者視点に立った、適切な予防、医療、介護を切れ目なく提供するための方策を構想する。

**現状：**医療技術の進歩は目覚ましい。虚血性心臓病分野の代表的治療法は PCI (percutaneous catheter intervention：経皮的カテーテルインターベンション) と冠動脈バイパス術である。ここ 10 年の特徴は、低侵襲化が急速に進んでいることと、PCI 実施施設の急激な拡大である。国内の主要施設では、冠動脈バイパス術の大多数は平成 13 年以降オフポンプで行われている。欧米では、薬剤溶出型ステント (drug-eluting stent) が普及するにつれて外科症例が目に見えて減少したとさえ言われている。因に、低侵襲外科の最先端はロボット手術であるが、この分野でも我が国は欧米に大きく水を開けられている。

高度の医療技術の開発と標準化を実現するには、高機能病院の選別と限定といういわゆる医療資源の集中化は不可避である。臓器移植施設の限定は好例であろう。しかしながら、現状を見ると医療資源の集中度が欧米と比較し余りに低すぎる。このことは将来の禍根にならないだろうか。狭い国土に心臓移植施設が 7 機関、年間 45,000 例の開心術を 550 施設で行うといった事例の適切性については厳密な検討が必要である。なお、2003 年の冠動脈外科手術症例数は 15,859 例、施設数は 302 施設であった。男性の死亡率は 1.72%、女性は 2.79%と性差が認められた。

さらにわが国では冠動脈バイパス術(CABG)件数に比し PCI 件数が著しく多く(PCI 146,992 件、CABG 23,584 件)、両者の比(6.2:1)は海外での比(1:1~3:1)に比べて著しく高いが、この背景因子の分析やこれが適切であるのか否かの評価は行われていない。

**課題：**施設分布の妥当性の検討が必要。その上、専門医の数の適正性と教育・訓練の透明性、公平性、国民の共感なども必要。

**現状：**高齢の循環器疾患患者をすべて病院に収容して長期間にわたる入院医療を実施することは、逆にデコンディショニングによる身体機能低下を助長するおそれがあり医療経済的にも限界がある。現状では、脳血管障害に関してはリハビリテーション施設が整備されつつあるが、心疾患に関してはリハビリテーション施設や介護施設、および在宅管理システムはほとんど整備されていない。

**課題：**心疾患についてもリハビリテーションを兼ねた慢性期施設との連携や在宅療養システムの構築が必要である。

## (2) 専門医・専門看護師のための制度と社会的認知

**現状：**専門医認定制度に関しては、日本循環器学会(昭和 35 年設立)が 1989 年、内科認定医取得を前提とした日本循環器認定循環専門医制度を発足させた(専門医数 8,901、会員数 21,144、平成 16 年 3 月 1 日調べ)。日本胸部外科学会(昭和 23 年設立)、日本心臓血管外科学会(昭和 47 年設立)、日本血管外科学会(昭和 28 年設立)の 3 学会は、心臓血管外科専門医認定機構による認定制度を設け、心臓血管外科専門医数は既に 1,433 名。共に循環器専門教育施設(882)と関連施設(319)において学会の指定するカリキュラムを土台とした専門医の教育が行われている。また、日本脳神経外科学会の専門医認定制度も 1966 年に発足し、合格率 60% 台の厳しい専門医試験を行って来た。日本脳卒中学会においても専門医制度を創設し、平成 17 年より筆記試

験による認定可否の判定がはじまる。

循環器病専門看護師の育成については感染症など他の領域にくらべ組織化と社会的認知性の点で遅れている。国立循環器病センターは平成 14 年から心臓血管疾患や脳血管障害患者に対する専門看護師の育成と専門性の認定についての試行をはじめた。

専門教育には質の高い診療と経験症例数が豊富であることを二つながら満たすことが必須条件である。学会レベルで始まった制度が保険診療の基準や病院の公的表示の材料になり得るとのいわゆる宣伝解禁になったことは、さらに社会的な信頼度を高めるために自助努力と国民的監視が必要なことを意味している。

**課題：**専門教育・訓練の基準を見直す必要がある。国立循環器病センターは3年のレジデント制、2年の専門修練医制を開設2年目から実施し、25年に及ぶ専門教育を積み重ねて来た。国レベルでの初期研修医制度が平成15年に発足したので、日本の医育機関が取り組むべき“次の課題”は専門医教育の充実である。国立循環器病センターは今迄の実績と工夫の蓄積を惜しみなく公開し、新しい専門医教育の確立に貢献すべきである。

### (3) 高度医療とガイドライン

**現状：**循環器病の診断と治療のシステムが高度化するに従い、チーム医療が定着しつつある。クリティカルパス(疾患毎の入退院間の経過、検査予定などのスケジュール表)の発達は患者の視点に立った診療の具体化に止まらず、医療の各領域のプロフェッショナル(医師、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師、管理栄養士、ソーシャルワーカーなど)が患者一人一人に集中して診療に当たる場の設定に寄与している。

**課題：**診療録の中でクリティカルパスを有機的に位置付け活用する為のシステム化は急務である(オーダリング、医療安全、テラーメイド医療等とのリンク、費用対効果の追求)。

**現状：**循環器病診療のガイドラインは日本循環器学会が中心となって策定し、現在22本(委員会報告2本を含む)が活用されている。ガイドラインのエビデンス作りは学会主導の大規模研究(J-RHYTHM, J-CARE, J-CHF, J-DHF)、厚生労働科学研究費による大規模研究(EBM整備)で進められている。

**課題：**今後は、ガイドラインの質の評価と現実に即した改訂の実を上げる必要がある。

### (4) 医療を巡る仕組みの変化と経済

**現状：**特定機能病院は平成15年から保険診療の支払い方式が出来高払いから包括払い(Diagnosis Procedure Combination: DPC)に移行した。全国の病院が標準化された診断(ICD-10に準拠した主病名コード)と治療のプラットフォームの上で比較される時代になった。このことは、我が国の医療に巨大なEBM収集・評価システムが作動し始めたことを意味する。循環器病の領域での“医療に質と効果を計る物差”の活

用が望まれる。

我が国では、保険診療の骨格として混合診療が禁止されて来た。規制改革会議と厚生労働省、日本医師会との協議を経て特定療養費の拡充等が提案されつつある。医療特区の提案、外国人看護師の導入等医療の仕組みが変化の兆しを見せている。急性期から慢性期にかけて切れ目のない質の高い医療こそ循環器病の診療に求められており、その立場から保険診療に建設的提言を行うことが国立循環器病センターや専門医にも期待される。

医療資源の充実とその適切な配置、医療に携わる人材の確保と教育、医療資源を活用する為の社会の仕組み等、莫大な経費を要する分野である。したがって、費用対効果等の分析の上で抜本的な施策が構築されるべきで、レベルの高い経済学や経営管理学の導入は不可欠である。医療は一方で人格の尊重や高い倫理性が要求されており、医療経済学や医療施設経営学は従来のもとは異なった理念の基で進められるべきであろう。循環器病の診療は経費が高く、医薬品や医療器材に関連して産業界の貢献度も高いので、医療経済学、経営学の未来モデルの構築と実践に格好の場と思われる。

**課題：**急性期から慢性期にかけて切れ目のない質の高い医療が求められる。そのためには医療経済学や医療施設経営学の確立が必要である。

**現状：**国民医療費は10年前の1.5倍の年間31兆円となり、国民所得に対する割合も10年前の1.5倍の8.6%に増加。その上、老人医療費も12兆円にまで増加している。傷病分類別に見ると循環器疾患は1位で総額の22%、がんは2位で11%となっている(国民医療費の概況)。上位5疾患の国民医療費をみると、65歳未満では、循環器疾患とがんを合わせても23%であるが、高齢者(65歳以上)では、循環器疾患が総額の1/3の32%となり1位となっている。さらに注目すべき点は、循環器病診療に占める医薬品と医療材料費の比率が他の領域と比べて著しく高いことである。

**課題：**どうやれば医療費は削減できるのかが大きな問題である。

## (5) 要介護者とその支援のための社会基盤

**現状：**要介護者数は今や400万人にも達し、そのための保険給付額も5兆円を超えている。脳血管疾患後遺症患者は要介護者の3割で、介護要因第1位となっている(介護保険事業状況報告)(図1~5)。脳卒中を含む循環器病全体では5割弱ともなる。年齢別の要介護者の割合は、65~75才では同世代の10%前後であるが、75歳以上では同世代の20%前後にまで増加する。また、介護保険制度の着実な実施とその基盤整備関係関連施策の推進として2兆円もの予算が必要である。

**課題：**循環器系疾患の要介護についての科学的、社会的分析と対策の立案が必要である。

## (6) 国際貢献

**現状：**発展途上国への技術援助はJICA(Japan International Cooperation Agency) :

日本国際協力事業団)を通して研修生の受け入れなどが行われ国際協力が地道に続けられている。国際交流については国立循環器病センターと米国 NHLBI(National Heart, Lung & Blood Institute:国立心肺血液研究所)との間で定期的なセミナーが開かれている。

**課題:** 循環器病に関する国際共同研究は組織的に行われていない。学会とナショナルセンターが協力して国際治験や共同研究を導入する必要があると思われる。

**現状:** 少子高齢化は日本だけの現象ではない。日本の出生率は昨年(平成16年)1.29であったが、韓国は1.20を割り、経済の急成長をとげた台湾、シンガポール、香港などの出生率も日本より低い。中国は一人っ子政策を維持している。東アジアの多くの国が軒並み高齢化に直面している(平成17年1月18日、朝日新聞社説)。

**課題:** 日本での経験は今後世界的に深刻化する少子高齢化社会のモデルとなるか。日本の循環器病対策が世界に貢献できるのは何か。

## おわりに

以上が、この度の循環器病克服10ヵ年戦略を提案するために平成16,17年度に亘り、現在の日本における循環器病医療の現状と課題を検討し、その中で挙げられてきた予防、医療、研究、体制面の現状と課題をまとめた物である。このような現状と課題に基づき、循環器病克服立ち向かってゆくために何が必要かを検討した結果が、次の参考資料2に書かれている構想に繋がってきた。

# 参考資料 2 : 循環器病克服の基本構想

## 目次

はじめに	31
1) 予防医学・予防医療の展開	32
(1) 予防の EBM の拡充と個人への還元	
検診情報と診療情報の連結	
ゲノム情報の活用	
全国規模のデータの収集	
(2) 行政目標の達成	
(3) 要介護者の削減	
2) 医療の質向上と医療資源の有効活用	33
(1) 発症登録とその活用	
(2) 医療水準の向上	
(3) 診療のアウトカム分析と医療の質を向上させるための仕組みの開発	
(4) 臨床研究、治験の海外共同研究	
(5) 循環器診療の安全確保と信頼性の向上	
(6) 臓器移植	
3) 研究の活性化と質の向上	34
(1) ゲノム/プロテオーム研究成果の基礎研究、臨床研究への展開	
(2) 臨床研究の活性化/個別研究の活性化	
画期的な診断、治療、予防法の開発	
組織移植と再生医療	
代替医療	
データベースの構築と個人情報保護	
科学技術：医工学連携プロジェクトの推進	
4) 体制・基盤整備/日本の循環器病対策が世界の規範になるために	36
(1) 医療システムの見直し	
(2) 専門職(医師、看護師など)と研究者の育成	
(3) 研究立案と評価における質の向上	
(4) 研究基金の一本化	
おわりに	37

## はじめに

この度の10ヵ年戦略を提案するまでに平成16,17年度に亘り、現在の日本における循環器病医療の現状と課題を検討した(参考資料1)。その中で挙げられてきた予防、医療、研究、体制面の現状と課題に対応して循環器病克服10ヵ年戦略の基本構想として検討してきた結論をまとめた物がこの参考資料2である。



# 1) 予防医学・予防医療の展開

## (1) 予防の EBM の拡充と個人への還元

### 検診情報と診療情報の連結

母子手帳に統合された乳幼児検診、学童検診、成人期の職域検診や老健法に基づく基本健康診査、病院受診時の臨床情報を時系列的に有効に活用できれば生活習慣病の早期発見と対策の有効性は飛躍的向上すると想像される。そのためには検診・臨床に関する個人情報のクロノバイオロジカルなデータベース化が必要となる。この場合の個人情報の保護のあり方、医療者の利用のあり方に国民的納得が必要であろう。

### ゲノム情報の活用

ヒトゲノムの解読は common disease についても疾患感受性遺伝子の探索が進みつつある。ゲノム情報は個別化医療の基本になるものと期待されている。2000 年に発足したミレニアムゲノム研究プロジェクトでは、5 つのナショナルセンターが、高血圧、痴呆、がん、喘息、糖尿病の疾患関連遺伝子を 5 年間にわたり探索研究を行った。国立循環器病センターは高血圧に関連する遺伝子解析研究を 1 万例について行い、高血圧や循環器病と遺伝子多型の関連を 350 以上の遺伝子について解析を進めた。これらの成果は、創薬のみならず個人の特性を尊重した予防医療の実現に貢献するものと思われる。現在、ミレニアムゲノムプロジェクトの成果はデータベース化されつつあり世界中の研究者の共通資源としても活用される予定である。そのためには、遺伝子多型情報を国レベルで集中管理するとともに、疾患データベースについては専門医療施設の拠点化を計り、常にアップデートされた質の高い情報源として機能させる必要がある。この場合についても個人情報の保護のあり方、医療者の利用のあり方に国民的納得が必要となるであろう。

### 全国規模のデータの収集

予防の基礎になる指標を全国規模で収集し、医療施策に迅速に反映できるシステムを作ることが必須。従来的一般健康診査のデータを経時的に分析可能とすることも重要。検診の効率性について科学的な分析を行い、指標の選択、検査の間隔、検診機関の整備、人材養成を図ることも必要。その上で、予防戦略の策定、データの収集、迅速な情報のフィードバック、研究者の養成等を組織的に行うことが出来る専門医療施設を拠点化する必要がある。従来は大学の講座単位で地域の疫学研究が行われたため広域性と持続性の面で世界的にも規模の劣るものであったことを深刻に反省したうえで、新しい疫学研究の仕組みを構想すべきである。

## (2) 行政目標の達成

3 年単位の中期目標を立て、10 年の目標を達成できるか微調整を可能にする必要がある。そのために、指標をモニターできる地域を設定する。担当者がモニター地域であることが分かると、平均値の把握が修飾されるのでランダムに設定できるシステムを構築する。また、中間評価でどの様な指導項目が有効かが評価できると、それらを新たに全国的に展開することによって目標を凌駕することも可能となる。そのためには、地方自治体毎にモニ

ター地域を設定する。そこでは大学の枠組みを超えた調査システムを構築し、情報化、国際化、環境（研究の無駄を省く）に叶うものとする必要がある。

### （３）要介護者の削減

循環器病の発症、重症化、QOL 低下予防法の確立。上記 2 . 循環器病医療の現状と課題  
1 ) 予防面 及び 2 ) 医療面を参照。

## 2 ) 医療の質向上と医療資源の有効活用

### （１）発症登録とその活用

循環器病の研究や医療の成果を広く全国に発信する。国民の健康作りに寄与する効果的予防法の開発・普及を行う。循環器病の発症・死亡等に関わる情報の一元管理が可能か、その基幹施設を何処にするか、どのようにして情報を発信するか等を明確にする。上記 3 . 循環器病克服の構想 1 ) 予防医学・予防医療の展開 ( 1 ) 予防の EBM の拡充と個人への還元を参照。

### （２）医療水準の向上

難治性循環器病や先天性心血管疾患の外科手術のうち高度の技術を必要とする事例については、国内実施施設を限定しその水準の向上に努める。その際、医療の均霑化を妨げないように、専門医療施設と関連協力病院とのネットワーク化と連携機能の充実を図る。専門医療者の技能水準の向上とその維持のための訓練施設を高度専門医療施設あるいはそれに相当する場所に設置する。

### （３）診療のアウトカム分析と医療の質を向上させるための仕組みの開発

新しい循環器病診断・治療技術やシステムが開発・応用されても、費用が巨額過ぎたり、その適応・効果が限定的、一時的であったり、患者の QOL や満足度の向上に繋がらなければ、効率性、経済性、社会的公平性、倫理性などの観点から問題ありと判断せざるを得ない。医療資源の浪費は個人や社会に有害ですらある。これを避けるためには、循環器病医療の質の科学的・客観的な評価理論システムを開発し、これを利用した診療のアウトカム計測・分析を行い、その結果をリアルタイムに公表し続ける必要がある。こうした実績を積み重ねることにより、より効率的で社会的有益性の高い、かつ国際競争力のある循環器病医療の開発を目指す。

医療の質を向上させるために臨床評価指標を活用する。患者満足度、経費効率、医療安全、国際水準を超えているなど様々の観点があり得るので評価指標の適正化、網羅性、目的別判定機能などについて開発を進める。

### （４）臨床研究、治験の海外共同研究

医薬品の開発はそのスピードアップが図られている。短期間に多数例の検討が必要なことから近年多国間の共同研究として治験が進められている。したがって、国内発の臨床研究や治験であっても国際協同を視野に入れた取り組みが必要である。質の高い情報の集積力、活力ある臨床・研究者の育成は世界と共同で行う研究の過程で可能と思われる。上記  
2. 循環器病医療の現状と課題 4) 体制 (6) 国際貢献参照。

## (5) 循環器診療の安全確保と信頼性の向上

安全教育とトレーニングを組織的に行う。初等(学生を対象)、中等(初期研修期から専門医取得まで)、専門(専門医取得から生涯教育にいたる)の3段階にわけ、レベルに応じた教育・訓練を体系化する。危機管理や事故の早期対応を迅速・的確に行うためにマニュアルの体系化と遠隔情報システムの活用。

## (6) 臓器移植

移植待機患者は長期の身体的、かつ精神的苦痛に耐えねばならない。安心・安全の医療技術に止まらず、精神的支援の充実も必要である。臓器移植の必要性や実施にあたっての透明性、公平性をより広く認知して頂く為の学会活動、医療機関ネットワーク機能をより活性化する。

## 3) 研究の活性化と質の向上

### (1) ゲノム/プロテオーム研究成果の基礎研究、臨床研究への展開

患者個人毎に最適な医療(テーラーメイド医療)の実現を目指して欧米先進国と歩調を合わせたミレニアムゲノム研究が2000年にスタートした。日本の得意分野である蛋白質化学の分野でもメディカルフロンティア蛋白質科学研究が2001年に発足した。病気の直接的原因を探索するこれらの巨大プロジェクト研究は様々の成果を残しながら2005年3月に幕を閉じた。今後はこれまでの成果を生かす為に、応用研究や総合的研究を発展させることが大きな課題である。ゲノム・タンパク質ネットワークに関連した創薬とその実用化に向けた研究も現実味を帯びることになる。医師主導研究、学際研究、産官学連携の活用が期待される。

疾患ゲノムデータベースの構築が世界的規模で進むと思われる。全疾患の取扱いと循環器疾患といった個別の分野のありかたを深く吟味する必要がある。第二次ミレニアムゲノムプロジェクトを発足させ、中期目標として疾患ゲノムデータベースのプラットフォームを決定し、長期目標として循環器関連疾患はナショナルセンターが責任を持って運用する体制を作る。蛋白・ペプチドデータベースについても同様の行程を構想する。

循環器疾患の中で遺伝性の高い疾患については、臨床情報、ゲノム情報、プロテオーム情報をデータベース化し、海外の事例との対比検討(国際共同研究を視野に入れる)、類縁する common diseases との関連分析(希な疾患遺伝子の集積効果)、根治治療法の開発

(遺伝子治療の開発) 予防法の開発と、系統的な取り組みを行う。  
テーラーメイド医療の実現にあたってはゲノム情報と個人の臨床情報が基本になるので、厳密な情報の管理と高い倫理規範の中で研究を進めることになる。難病からいわゆる common disease までの幅広い疾患を対象とするが、ゲノムとの関連解析に耐える臨床情報は質の高さと大規模性が要求される。したがって、ナショナルセンターが基幹となって研究を推進することは不可避と考えられる。この目的を達成する為に、国立循環器病センターの収集情報の質の高度化とデータベースの規格化などを含めたレベルアップを段階的に進める。

## (2) 臨床研究の活性化 / 個別研究の活性化

### 画期的な診断、治療、予防法の開発

循環器系機能(フィジオーム、生理機能全体の意)理解を基礎医学と実地臨床に生かすにはゲノム・分子レベルから個体レベル、集団レベルに至る多層多面的に統合された知識データベースの集積だけではなく、それらの統合的再構築作業が必須である。中期目標としては個体レベルのフィジオームと生活習慣要因についての統合的解析研究の展開がある。これらの研究は医学・医療に新しい概念を創出することになると期待される。

低侵襲医療は医療システム・器材の開発の基本スタンスである。主なものに、ロボット技術、内視鏡操作、カテーテル、ステント(薬剤溶出型を凌駕する新器材)、ICD(implantable cardiac defibrillator: 植え込み型除細動器)、アブレーションシステム、モニター、センサー、CT(computer tomography)やMRI(magnetic resonance imaging)がある。とくに、MRIや多列のCTは精度と時間分解能が飛躍的に向上し、非侵襲カテーテル冠動脈造影等、無侵襲化診断法として期待されている。実地臨床でこそより良いものを作る事ができる。医療現場の改善意欲が実現の成否をきめるカギであるので、診療スタッフの研究意欲を高めるための環境を整える。後述する医工学連携を強化する。

精度と効率の高い循環器病予防法の開発、早期発見のための革新的な診断法の開発、新規な治療法の開発等、実用化(トランスレーショナル)研究の迅速性もこれからの課題である。

### 組織移植と再生医療

細胞・組織移植技術、組織工学的手法により作成される心臓血管手術の補填材料、完全植え込み型人工臓器、等の開発とトランスレーションを進める。

### 代替医療

その有効性から息長く用いられて来た古典的医療(漢方医学を含む)や民間療法など、従来の西欧中心の医科学と異なる手法の温存、整理、探索も必要である。そのための糸口として次の事項を系統的に整備、運用する。

- ・代替医療の探索、開発、実用化。探索は国内、国外を問わず網羅性を重要視する。
- ・伝統的治療法を必要に応じて分析、再現できるように規格化、標準化した必要情報の記録を保存する。
- ・循環器病の領域に止まらず、他分野とデータベースの共有化を図る。

### データベースの構築と個人情報保護

病歴情報をデータベースとして活用する技術の開発と守秘性の高い運用システムを構築する。このことによって電子カルテシステムをより有機的に運用することが可能になる。

疾患の発症登録の悉皆性と質を高める。全国的なデータベースの作成を行う。循環器病は予防可能な疾患であり、予防とその対策を効率良く行うには全国レベルでの発生率をモニターすることが重要である。発生が多いことは医療費に反映されるので、発生数がどの様に変動したかを、定期的に把握できるシステムを作っておく必要がある。

### 科学技術：医工学連携プロジェクトの推進

循環器疾患の診断および治療における医療機器の役割は大きく、医療機器を用いた非薬物治療の役割も近年見直されている。新たなコンセプトに基づく医療機器の開発には医学と工学の連携にとどまらず、基礎研究からものづくり、臨床応用(トランスレーション)、実用化・商品化に向けた一連の開発を企業とともに行う必要がある。国立循環器病センターでは平成16年度に開所した先進医工学センターにおいて医療機器開発研究を一元的に行うこととなったので、これからの研究の核になると期待される。近年の要求は機器の小型化や低侵襲化、医療経済性などである。わが国の種々の独創的シーズ(人工循環調節による機能代替、心不全自動治療、長期抗血栓コーティング、小型人工心臓、心筋再生治療、超急性期脳イメージング、生体燃料電池、高機能無線通信)が医療機器に応用されることが期待されるが、開発の実効を上げ、全国の大学・病院や企業と連携するためには以下のような戦略が必要である。

- ・疾病統計、医療からのニーズ、世界的な市場等の調査に基づく開発項目の選定とプライオリティの設定
- ・開発項目に必要な独創的技術(シーズ)に関する基礎研究、調査と発掘
- ・構造化した体制としての開発推進：開発推進室における開発計画の策定、他機関や企業との調整、歩調取り、評価、軌道修正など
- ・系統的な知財管理、知財間のマッチングやニーズとのマッチングによる新たな開発の可能性の発掘
- ・前臨床試験、治験が系統的行える治験部門の創設
- ・専門領域に加えて医工両分野に広い知識をもつ人材の育成や確保、企業との人材交流
- ・医療機器の開発の成功例を積み重ねて経済面からみた企業のインセンティブを高める

## 4) 体制・基盤整備 / 日本の循環器病対策が世界の規範になるために

### (1) 医療システムの見直し

カテーテル治療医、外科医、リハビリテーション、画像診断医、救急医、循環器をベースにした総合診療医等の需要が高まりつつある。循環器病の急性期医療は病院の規模や機能は重装備となるので、医療資源の集中化と効率化が必要である。

### (2) 専門職(医師、看護師など)と研究者の育成

前世紀の終わりの20年位にわたり循環器病関係のみでなくその他の医学研究分野にお

いても同様に、急速に組織・細胞・細胞器官・蛋白質・ゲノム研究が可能となり、研究予算のみならず研究者人口がそれまでの個体・器官系・臓器レベル研究から要素還元研究へと大きくシフトしてきた。その結果今世紀に入りヒトゲノムの完全解読がなされ、将来の目標としてのゲノム創薬やテーラーメイド医療の実現に向けてゲノムレベルの要素還元研究から蛋白・細胞・臓器・個体へ向けての研究のUターン現象が起き始め、諸要素とそれらの多層多面的な統合システムとの関連研究の必要性が急激に増して来始めた。このような統合研究を進めるには、古典的なシステム生物学や最新のゲノム・蛋白科学だけでは不十分で、最新のバイオインフォマティクスやスーパーコンピュータバーチャルモデルは勿論のこと、医工理薬融合的サイエンスやテクノロジーが不可欠であり、それらを開発し使いこなせる研究者の養成やそのような研究者人口の拡大が必要である。循環器系の課題は基礎科学レベルから医療・介護の全領域に広がっており、専門性に根ざした人材養成は必至の状況である。したがって、循環器系に特化した専門大学院も構想されるべきではないかと思われる。

質の高い専門医や専門看護師を養成するためにナショナルトレーニングセンターを設置する（オリンピックの強化選手を育成するシステムに準じたもの）。ここでは、ロボット手術や先端医療技術を安全に実施するための修練を行う。

### （ 3 ） 研究立案と評価における質の向上

国レベルで行う研究であっても、その立案と評価は省庁縦断的に行われて来た。近年、研究組織や予算が大型化するにしたがい、評価の公平性と生産性が問われるようになった。総合科学技術会議の統括のもと、文部科学省や経済産業省等ともより一層強い連繋が要請されている。循環器病研究は国民の医療レベルと密接に関係したものであるから、バランスのとれた立案と評価管理も必要である。

政策や戦略を実施した場合、どの程度有効であったかという評価を定期的に行う必要がある。そのためには評価にたえる指標を計画の策定時から明確に決めておく必要がある。第三者を交えた、透明性が高く、公平な評価機構が望まれる。

### （ 4 ） 研究基金の一本化

医療に関する科学研究費は厚生労働省、文部科学省、経済産業省に分かれている。医療を含むバイオロジーの領域は自然科学の中でも最も熾烈な国際競争の只中にある。日本に限られた医療資源の下で国際競争に打ち勝つには一貫性と集中性は不可欠の戦術である。したがって、医療に関する政府の研究支援は一箇所にまとめて行うべきであろう。

## おわりに

これらの循環器病の基本構想の検討から、この度の循環器病克服研究10ヵ年戦略のキャッチフレーズである“循環器病克服による自立した健康長寿と生き甲斐に恵まれた未来”の実現のために行うべき研究（調査・啓発・そのための体制基盤を含む）の具体的な内容として推進目標に挙げてある6重点分野を設定した。

# 参考資料 3 : 戦略の詳細解説

## 目次

はじめに	40
1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法の開発研究	40
(1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究	
発症要因のリスク評価による予防	
生活改善による予防	
疾患リスク情報の普及による予防	
(2) 循環器疾患の革新的な診断法の開発研究	
ゲノム・プロテオーム情報の有効利用	
遺伝子・環境要因評価法の開発	
新規診断機器の開発とその評価体制の確立	
コンピュータを用いた自動診断の開発	
(3) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究	
ゲノム・プロテオーム研究に基づくゲノム創薬、分子標的創薬	
蛋白質構造に基づく創薬	
薬剤感受性ゲノム情報を利用した適切な治療法の開発	
臓器組織移植療法の開発	
新しい心臓手術法、血管手術法の開発	
循環器疾患に対する血管内治療法の開発	
内視鏡技術の開発	
人工臓器の開発	
難治性疾患治療法の開発	
(4) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究	
脳卒中機能回復医学の開発	
心疾患患者の身体活動度と QOL の向上をめざす医療の開発	
2) 循環器病の実態把握のための疫学研究、臨床研究	46
疫学研究	
臨床疫学研究	
大規模臨床研究	
少人数臨床研究の推進	
3) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及	48
患者データベースの構築	
罹患と予後についての実態把握	
電子カルテや健康保険への対応を含む医療情報の IT 化	
診療のための医療情報提供ネットワークシステム	
国民向け疾患情報提供システム	
患者とその家族のための支援技術の開発	
循環器疾患における看護技術の開発	
AED (自動体外式除細動器) の使用を含む救命措置の普及	
心臓リハビリテーションの普及	

- 性差医療の普及
- 4) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究・・・51
  - 遺伝子治療の開発
  - 再生医療の開発
  - 人工臓器療法の開発
  - 移植療法の開発
  - ナノメディシンの開発
  - バイオニック医療の開発
- 5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究・・・53
  - (1) 疾患特性の観点
    - 遺伝子発現異常
    - 生理活性物質異常
    - 心筋細胞の機能障害
    - 血管平滑筋細胞の機能障害
    - 内皮細胞の機能障害
    - 血管系異常
    - 病的血管での血栓
    - 自律神経調節異常
    - 代謝異常とメタボリックシンドローム
    - 生活習慣要因
  - (2) 発症の生物学的基盤の観点
    - 心筋細胞の分化、成長、老化
    - 血管平滑筋細胞の発生、分化、増殖、再生
    - 組織、臓器などの形態と機能
    - アポトーシス、細胞機能障害
    - 細胞の接着、収縮、運動能
    - イオンチャンネルトランスポータ
    - 細胞内シグナル伝達
    - 心筋細胞変性に関わる蛋白質因子
    - 刺激伝導系の構成細胞の分化・増殖・老化
    - 構造生物学による蛋白質立体構造及び分子相互作用の解明
    - 虚血下の神経細胞死と再生
  - (3) 発症要因の観点
    - ゲノムにおける発症要因
    - プロテオームにおける発症要因
    - 統合システムにおける発症要因
    - 生活習慣における発症要因
  - (4) 発症機序の観点
    - 遺伝子発現における発症機序
    - 蛋白質・ペプチドにおける発症機序
    - 統合システムにおける発症機序
    - 生活習慣における発症機序
    - 疾患モデル、遺伝子改変動物による発症機序
    - コンピュータモデルによる発症機序



## 6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備・・・・・・・・・・63

トランスレーショナル研究や臨床研究促進のための研究体制の整備

疾患登録事業等の基盤整備

バイオリソース、データベース機能の充実

予防・検診センターの設置、予防・診断技術の確立と全国普及

産学官連携の強化のための体制整備と産学官協力

若手研究者ならびに研究支援者の育成と人事交流の促進

国際協力、国際交流の充実から国際貢献へ

研究推進中核拠点機能の強化による研究・運営の効率化と充実

地域における循環器専門医療機関の整備

救急医療体制の充実

高齢患者に対する医療システムの整備

学会、循環器病の専門医療施設、国立病院機構の連携が有機的に行える組織の構築と運用

卒後研修制度の整備

専門看護師教育制度の整備

おわりに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・67

## はじめに

ここでは本文の3重点分野に対応した具体的項目の内容の詳細をそれぞれの専門的見地から解説している。これら具体的項目は、参考資料4の表の最左欄の項目と対応している。

## 1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療法・予後改善法の開発研究

### (1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発研究

多種多様な循環器疾患の克服には、健康日本21に沿ってその発症防止（一次予防）や、発症後はその病状の悪化防止（二次予防）が最善である。

#### 発症要因のリスク評価による予防

循環器疾患の予防に有効に結びつくための発症要因の最終的同定と重み付けには、我が国における長期にわたる前向きコホート調査研究が必要である。こうした研究成果の医学における影響力は、米国フラミンガム研究に見る如く、測り知れないものとなる。今後推進すべき研究は、継続的追跡体制による大規模コホート研究、生活習慣改善に関する大規模疫学研究、個人資質（遺伝的素因）を考慮した予防法の開拓研究等である。これらは、これまで国立循環器疾患センターが行ってきた吹田スタデーを発展的に改変することで達成可能ではあるが、それぞれの地域住民を対象とした効果的な予防方法の研究推進により、さらに効果的な成果を得ることが可能となる。但し体制維持には多額の資金が必要なため、強力な支援体制のもとに実施をすることが重要である。

### 生活改善による予防

「健康日本21」にも書かれているように循環器疾患の予防に生活習慣の改善が重要であることはよく認識されている。過食による肥満や運動不足、喫煙や大量飲酒、食塩の過剰摂取やミネラルの摂取不足、飽和脂肪酸の過剰摂取や飽和脂肪酸の摂取不足などが種々の循環器疾患発症や予後に関連しており、これらの生活習慣の適正化が予防に繋がる。しかし、個々の生活習慣の血圧や循環器疾患への影響は同一でなく、生活習慣改善は短期間の調査研究では効果が認められているが、長期間にわたる個人協力は難しく、調査結果は不明確であるという問題があり、生活習慣改善による循環器疾患の予防効果は、介入研究では実証されていない。従って、実際的で、効果的、しかも継続しやすい生活習慣改善の方法の開発は、循環器疾患全体の予防の面から極めて重要であり、大規模かつ長期の生活習慣改善の介入研究により循環器疾患の予防効果を評価することが必要と考えられる。生活習慣改善による効果的な予防法が開発は、わが国における循環器疾患の減少につながり、医療経済的にも意義が大きい。

### 疾患リスク情報の普及による予防

我が国においては国民の健康に対する意識は高く、検診や医療へのアクセスも比較的容易である。しかし、循環器疾患の危険因子が相当明らかにされているにもかかわらず、残念ながら大多数の国民がそれを正しく理解し生活習慣改善を実行している状況ではない。循環器リスクである食塩摂取や喫煙、高血圧症はまだ多く、肥満症や高脂血症、糖尿病はむしろ激増している。循環器疾患の管理においては集団全体に対する施策（population strategy）と危険性の高い人に対する施策（high risk strategy）がともに重要であるが、予防に関しては前者が主であり、循環器疾患リスクの理解とそれに基づく知識の社会への普及と実践にむけての基盤整備を進める必要がある。そのためには、国民への循環器疾患の予防と治療のためのキャンペーンを展開することが望まれる。また、各自治体等による実際の情報提供や集団指導も行われるべきである。循環器学会など医学団体の活動も重要で、米国心臓協会（AHA）のように社会への啓蒙を強化する必要がある。実践にあたっては全体の意志統一をはかり、保健医療関係者による総合的なアプローチを確立せねばならない。

## （2）循環器疾患の革新的な診断法の開発研究

### ゲノム・プロテオーム情報の有効利用

患者毎の適切な診断はテーラーメイド医療における適切な治療に際しての必須事項である。遺伝的要因は循環器疾患に重要な役割を持っており、ミレニアムゲノムプロジェクトおよび他の研究により、高血圧症等の循環器疾患の成因や病態に関与する遺伝子が明らかになってきた。また、環境因子である生活習慣と循環器疾患との関係においても、遺伝子が深く関わっている。生体内で実際に機能する蛋白質・ペプチドに関するプロテオーム情報も、種々の循環器疾患への臨床応用が大いに期待される。すでに降圧薬などの循環器疾患の治療薬の薬効や副作用に関連する遺伝子多型が報告されているが、まだこの分野における知見は不十分である。薬剤感受性については、前向きは無作為臨床試験による検討が必要と考えられる。生活習慣と循環器疾患における遺伝子の役割についても、多数例を対象とした観察および介入研究により明らかにする必要がある。これらの研究の成果により、循環器疾患の個々の患者への最適なテーラーメイド医療が可

能となる。さらに、そのためのゲノム・プロテオーム診断機器の開発、実用化研究も必要不可欠である。

### 遺伝子・環境要因評価法の開発

循環器疾患の発症機序についてはその関連因子の複雑な相互関連から十分な解析が行われていない。近年分子生物学分野の急激な発達に伴う遺伝子解析手法が循環器分野においても遺伝子データのプロファイリング作成など成果を上げているが、心不全などの多くの因子が関連すると考えられる病態については十分な解析が進んでいない。循環器疾患の発症には、遺伝要因・環境要因が複雑に関わっていると考えられているが、遺伝要因の解析は症例を基盤として行われており、環境要因の解析は疫学的手法を使う必要がある、現時点においては両者の解析結果を統合することは未だ困難であり、かかる状況を打開するためには現在の個別研究に加え、地域疫学から症例基盤研究まで一貫して扱えるシステム(プラットフォーム)を構築し遺伝要因と環境要因を同じ土台で解析できるようにすることが必要不可欠であると考えられる。

### 新規診断機器の開発とその評価体制の確立

循環器疾患診療における重要課題の1つは、非可逆的あるいは致命的障害に対する予防的・予測的診療である。それを可能にするために、従来の診断技術の高度応用手法を開発し、さらに新しい診断機器や技術(新規造影剤・RI製剤を含む)の開発を行う必要がある。具体的には、心臓病変では心不全の経過や致命的不整脈の発生予測、血管病変では動脈狭窄の進行から血管閉塞への過程と乏血下での組織障害の予測、動脈拡張の進行からの破裂予測等が診断の目標となる。新しい診断法ではこれらの変化を生理的・病的生体反応、または刺激に対する適応、リモデリングや脱適応過程として、時間軸上で捉える必要がある。このため、マクロからミクロ・ナノレベルの形態情報、機能・血流・代謝・電気的活動等の情報に加えて、血圧・組織内圧、組織応力、組織振動(弾性・粘性)、温度、色、pH等の生体情報を低侵襲的に獲得する診断法を確立し、それらを統合解析するシステム作成の開発が必要である。また診断法の評価体制として、動物・ファントム実験や、臨床応用によるエビデンス蓄積などの従来手法に加えて、コンピュータシミュレーションによる循環器疾患のインシリコ(in silico)実験系を開発し確立する研究を併せて行うことが必要である。一方、高齢患者はカテーテル検査や造影検査などの侵襲的検査に際して合併症発生の頻度が高いため、今後は非侵襲的に診断を進めることが重要となる。超音波検査、磁気共鳴法(MRI)、コンピュータ断層(CT)法、ラジオアイソトープ(PETを含む)検査などの診断精度を向上させるとともにコストを低減することが求められる。

### コンピュータを用いた自動診断の開発

循環動態や不整脈の数値シミュレーション、バーチャルモデルやネットワークを活用した遠隔マニピュレーションなど、IT(情報技術)を活用した医療技術の開発により、自動診断の臨床応用が期待されている。循環器疾患は多要素が相互かつ複雑に関与するため、病態の把握には検査結果を個々に判定するだけでは不十分である。複雑な循環器疾患発症機序を明らかにするためには、個々の患者のゲノム、プロテオーム、生活習慣などの特徴を詳細に組み込むことが必要となる。そのために、撮影画像や生理・生化学的検査などから患者のさまざまなパラメータを抽出し、コンピュータ上に仮想的な循環器系あるいは人体をバーチャルに再現する技術の開発を目指す。を目指すそれによって、

複雑な循環器疾患の発症機序をより正確に把握・再現するだけでなく、診断や治療の技術開発にもつながる可能性がある。重点となる基盤技術として、スーパーコンピュータなどを用いた高速大規模計算技術、高解像度医用画像処理技術、高速ネットワーク活用通信技術などの他、複雑な生体モデルを簡便に構築するのに必要なコンピュータインタフェース技術があげられる。

### (3) 循環器疾患の革新的な治療法の開発研究

#### ゲノム・プロテオーム研究に基づくゲノム創薬、分子標的創薬

ゲノム解析により循環器疾患関連の遺伝子異常や SNP が多数見出されつつある。プロテオーム研究によっても疾患関連蛋白質の同定がなされつつある。これらの情報を利用しての分子標的治療薬の開発には、まず遺伝子改変動物を用いて遺伝子や蛋白質の異常などが実際に発症に関与するか否かの検証を行う必要がある。また、治療薬開発については、発症に関与する異常遺伝子や疾患関連蛋白質の発現機序や機能を解明し、発現レベルを制御したり標的分子の機能を制御する薬剤の開発が重要である。また内因性リガンドが不明な数多くのオーファン受容体が見つまっている。これらの受容体は未知の生命現象解明への糸口であるとともに、新薬開発の重要なターゲットとなり得る。これまで国立循環器病センターを中心とする研究により、新規生理活性ペプチドとしてナトリウム利尿ペプチド類 (ANP, BNP, CNP) やアドレノメデュリン、またオーファン受容体の内因性リガンドとしてグレリンなどの発見がなされており、今後も新しい循環調節ペプチドの系統的な探索は重要な研究である。特に内因性リガンドは、情報伝達物質やホルモンとして新しい循環調節機序解明の鍵となり、またこれらを標的とした新規治療薬開発につながり、臨床応用が期待できる。

#### 蛋白質構造に基づく創薬

ポストゲノム研究の一つとして数年前より構造ゲノム科学が世界的規模で始まった。蛋白質は性質の異なる 20 種類のアミノ酸数十から数千分子がゲノムの DNA 配列によって決められた順序に従って鎖状に結合した生体高分子である。蛋白質は立体的に折りたたまれて初めてそれぞれ異なった機能を果たす。しかし、現在のところ折れ畳まれてできる蛋白質の立体構造は実験的にしか決められず、NMR 法や X 線結晶構造解析等が有力な手法として用いられている。これら実験的手法により得られた蛋白質の立体構造に基づいて効果的な作用を生み出す薬物を開発することは次世代医療の重要な課題となっている。データベースに登録された化合物を計算機内でドッキングさせるスクリーニングが行なわれているが、生理作用の確認された薬物と標的蛋白質との複合体の立体構造を解明し、その情報を基盤にしてより適した薬物デザインを進めることも当面の課題として重要と考えられる。このような蛋白質構造に基づく創薬に関する研究の推進が必要である。

#### 薬剤感受性ゲノム情報を利用した適切な治療法の開発

過去 10 年間に欧米からの大規模試験により種々の薬物治療の評価が進み、遮断薬や ACE 阻害薬、抗血小板薬、高脂血症薬などにより、循環器疾患の急性期死亡の減少のみならず再発予防や生命予後の改善がもたらされた。しかし、人種差や個体差により必ずしも欧米のデータが我が国で同様に適用できるわけではなく、用量や反応性、また副作用の発症頻度が異なることも少なくない。ゲノム・プロテオーム解析により、薬物反

応性が事前に評価可能となれば、適切な治療法が安全に適用可能となるテラーメイド治療が実現する。そのためには、機能解析を目的とした大規模な遺伝子多型解析研究が必要である。

### **臓器組織移植療法の開発**

心臓移植は50%生存率が10年に及びそのQOLも良好であり、定着化のために脳死下での臓器提供数の増加を計る必要がある。また、心保護手段の改良を計ることにより虚血可能時間を延長し、摘出や移植手術の時間的制約を軽減し、レシピエント候補選択の幅を広げる必要がある。さらに、軽度障害を有する心臓や高齢者などのマージナルドナーについて、その管理・評価法を検討し、緊急を要する症例や高齢者などの妥当なレシピエント候補を選ぶシステムを確立すれば、高齢者への心臓移植療法の拡大も可能となる。さらに、心停止ドナーからの心臓提供について薬物や補助循環法の応用により、さらに心臓移植療法の拡大の可能性は高まる。また、免疫抑制療法および感染制御法の改善により心臓移植後の成績向上が図られる。心臓弁、血管の組織移植は、感染症例などに特に有用であり、組織提供システムの確立を進める必要がある。また、感染等で使用できない組織についても、適切な処理法を開発することで臨床応用可能にするなど、新たな治療手段の確立に向けての研究開発を推進することも重要である。

### **新しい心臓手術法、血管手術法の開発**

先天性心疾患では成長可能な自己組織を用いた術式開発が行われており、自己細胞を播種させた補填材料の開発など、再生医療技術の研究が進められている。未だ成績不良な新生児期開心術用の小型循環補助装置の開発も進められている。虚血性心疾患では対象患者の高齢化に伴い、ロボット手術の導入等の低侵襲手術式の開発や新規のカテーテル治療の開発が進められている。弁膜疾患では機能と耐久性に優れた機械弁の開発研究や、再生医療技術や免疫寛容ブタ開発などから坑凝固療法が不要の耐久性に優れた生体弁が研究されている。大血管疾患では高齢化する対象患者の脳神経系合併症を予防する手術法が開発が進められているが、ステント療法の開発も必要である。末梢血管疾患では開存性の良好な小口径人工血管の開発と共に細胞移植や遺伝子導入を用いた血管再生療法の研究も重要である。心筋疾患や末期虚血性疾患などの重症心不全患者に対しては、同種心移植が行われているが、ドナー不足への対策として異種心移植に向けた研究、永久埋め込み型人工心臓の開発、心筋再生技術を用いた再生治療や遺伝子治療の研究などをさらに発展させる必要がある。

### **循環器疾患に対する血管内治療法の開発**

循環器領域におけるカテーテル技術を応用した治療法は冠動脈、下肢動脈、頭頸部および鎖骨下動脈、胸腹部大動脈などで実施されているが、それぞれの血管径や灌流臓器の特殊性により異なった器具器材が使用されている。このような各治療法に共通の開発方向性としては初期成功率の改善と長期成績の向上を目指すべきである。その具体的な研究テーマとしては、薬剤溶出性ステントの材質開発および改良(生体吸収性、ポリマー、薬剤など)、骨髄細胞を用いた再生医療を実現するためのカテーテルシステム開発、石灰化病変に対する新しい減量法で屈曲動脈においても容易に挿入できる構造をもつ器具、末梢塞栓による閉塞を防止するための器具、粥腫の組織性状を正確に反映する新しい診断法、動脈の奥深く挿入できるように形状が可変なカテーテルの開発などであり、これらの研究開発の推進が必要である。

### **内視鏡技術の開発**

内視鏡技術は循環器疾患の主たる病態発症の場である心血管系を直接可視化する手法である。これには診断法だけでなく、血管内治療法としての役割が期待されている。しかし、現在の内視鏡は、外部光源を用いるファイバースコープ型が主流であり、可視する際には血流遮断が必要だったり、素材の技術的限界から来る操作性等に問題がある。得られる情報も比較的表在域に限られ、最も重要視される動脈硬化粥腫などの深部情報を得難い。これらに対処するには、より操作性に富み、極細径化された導光素材の開発と共に、可視光以外にも近赤外線などを用いての分光解析による深部組織分子診断技術の開発が重要である。さらに極小型 CCD の応用や多用途型多チャンネルカテーテルによる深部組織超音波診断法との併用で、病変を局在化すれば、治療用カテーテルによる薬剤、再生細胞などの標的投与や内視鏡的病変切除が可能となり、不安定動脈硬化粥腫の安定化や、心血管再生技術の応用拡大に資する可能性が高い。我が国は内視鏡技術の開発において常に世界を主導する立場にあったが、一部では欧米に先行を許しつつある。これまでの我国の独自技術を生かし、この分野での技術革新を推進することが急務であろう。

### **人工臓器の開発**

トランスレーショナル研究でも述べるように、循環器領域の人工臓器的な手法を用いることで、これまで救命が困難であった患者を救命し社会復帰するための医療機器の開発、製品化、臨床応用を図る必要がある。具体的には、体内完全埋込型人工心臓システムの開発に関する研究、人工循環装置と再生医療的手法を組み合わせた重症心不全治療法の開発、重症心不全患者の救命と社会復帰を目的とした補助人工心臓システムの開発、人工循環を用いた循環生理・病態生理の解明に関する研究、呼吸循環不全に対する人工臓器による長期心肺補助に関する基礎的臨床的研究、定常流人工心臓の開発に関する研究、コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化に関する研究などを発展が期待される。

### **難治性疾患治療法の開発**

循環器疾患の中でも拡張性心筋症などによる重症心不全、致死的特発性心室頻拍・細動、原発性肺高血圧症、重症広範囲心筋梗塞症等の難治性心血管疾患 に対しては、現在、補助人工心臓、植え込み型除細動器、心臓移植、心肺同時移植しか治療法がないのが現状である。これらの疾患の治療をさらに広角的に行うため、機能再建医療、心筋・血管再生医療、遺伝子治療、蛋白治療等、最新の工学・分子生物学の技術を駆使した画期的治療法の開発が必要である。また、これらの治療法が完成するまでの段階においても、これらの難治性心血管疾患患者の薬物的・非薬物的治療開発・社会生活復帰支援に関する研究等を重点的・効率的に行うことにより、病状進行の阻止、機能回復・再生を目指し、患者の QOL の向上を図ることも必要となる。

## **( 4 ) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発研究**

### **脳卒中機能回復医学の開発**

脳血管障害による脳卒中は、身体・高次脳機能障害を後遺症として残すことが多く、QOL を著しく低下させるために、最大の要介護性疾患である。この後遺障害対策として、

予防対策の徹底、有効性の高い急性期治療技術の応用などが必要だが、現在のリハビリテーション医学は中枢神経障害による肢体不自由や音声言語機能障害、高次脳機能障害、認知機能障害への対策としては限界があり、膨大な数の後遺障害患者への機能回復医学の開発が不可欠である。すでに脳血管障害による脳損傷と機能障害、その回復メカニズムが、ポジトロン CT による脳賦活研究、ポジトロン CT による特定神経受容体標識イメージング、機能的磁気共鳴画像などで解明されるようになり、その知見に基づいた新たなリハビリテーション医学が開発されようとしている。さらに磁気刺激や脳内植え込み電気刺激といった脳外科的操作を必要とする技術、特定のレセプターに作用する薬物投与、遺伝子治療、神経血管移植や幹細胞移植（もしくは内因性幹細胞活性化）などの先端医療技術の応用開発もされ始めた。今後はこれらの効果についての科学的根拠を得ることが必要である。ただし、脳卒中機能回復は慢性期の医学・医療ではなく、急性期型病院の脳卒中集中治療室（stroke care unit, SCU）の中でこそ取り組みを開始すべきでものであり、将来的には、急性期専門病院から慢性期の回復期リハビリテーション病院へという従来の医療供給体制を抜本的に改変する原動力となる可能性がある。

### 心疾患患者の身体活動度と QOL の向上をめざす医療の開発

心疾患による心不全患者にとって QOL の良い生活を実現する必要があるが、我が国では、予後改善効果が証明されている心筋梗塞後の心臓リハビリテーションへの参加率はわずか 1 割前後と推計されており、欧米に比較してきわめて遅れている。心疾患患者の予後の革新的な改善のためには、心疾患患者の身体活動度と QOL の向上をめざす医療を確立する必要がある。心不全に至る病態の進行に深く関与するのが心筋・血管リモデリング（構造変化）であるが、その機序は未だ不明で、またその防止対策も十分確立されていず、その解明と開発が必須である。この目標達成には、心血管疾患に関わる基礎研究・臨床研究・疫学研究の相互連携が必要であり、傷害心筋の心筋リモデリングおよび動脈硬化血管の血管リモデリングの進行抑制をめざす新規薬物およびデバイスの開発と、1 年予後のみならず 10 年予後を見据えた長期的疾患管理の体系化が必要である。

## 2) 循環器病の実態把握のための疫学研究、臨床研究

### 疫学研究

人間集団を対象として疾患とそれに影響を与える様々な因子の頻度の対応を明らかにし、国民の健康の保持増進を図る上での疾患予防に有益な情報を得ることが期待出来る研究である。具体的には、疫学・生物統計学の手法を用いて、循環器疾患と食品・栄養素摂取との関連、環境要因と遺伝的感受性との関連、効果的な予防法などを明らかにするための生態学的研究、横断研究、コホート研究、症例対照（ケース・コントロール）研究などがある。循環器疾患についても既に生活習慣や環境因子、特に喫煙、肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病等の危険因子の存在が地域レベルの疫学研究を通じて明らかにされるなど、多くの成果が得られており、それらは健康増進法により企画立案された「健康日本 21」でも有効活用されている。今後、ミレニアムゲノム研究成果による地域毎に新たに見いだされて来つつある多様な遺伝子多型についての知見を踏まえ、急速に変化しつつある生活環境、健康状態や循環器疾患の病態を対象にした新たな疫学研究を推進する必要がある。

### 臨床疫学研究

医療の質を向上させるためには、上記の疫学研究以外に、循環器疾患の予防・診断・治療に関する介入研究の必要性や妥当性も判断でき、最終的には根拠に基づく医療(EBM, evidence-based medicine)の実践に繋がる臨床疫学研究の推進が重要である。そのため臨床疫学では、最終的な解決目標が患者個々の医療であるということを前提として、個々の患者の臨床上的問題について患者の問診、検査情報や現行の診療方法を集約してその臨床上的問題を解決しようとする臨床医学研究と、集団を対象とする疫学研究とを合体させ、個々の患者の問題を集団からの情報で解決していくという方法をとる。今や生活習慣や環境因子、特に喫煙、肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病等の危険因子の存在が地域レベルの疫学研究を通じて明らかにされ、その後、禁煙、降圧療法、脂質低下療法等の効果が大規模介入試験により証明されてきた。一方、ヒトゲノムの解読を契機に、これまで多因子疾患として病態の理解が難しかった生活習慣病についても、疾患関連遺伝子の同定やゲノム情報を含むバイオマーカーの導入により、遺伝子・遺伝子相互作用や遺伝子・環境相互作用の理解が急速に進み、ゲノム疫学として臨床応用が可能な知見と対象とする研究が発展することも期待されている。こうした観点から、臨床疫学研究の推進は重要である。

### 大規模臨床研究

循環器疾患研究においては、近年、根拠に基づく医療として教科書やガイドラインが次々と書き換えられてきたが、質の高い臨床研究の多くは欧米で実施された数百例から数千例を対象とした大規模臨床試験や疫学研究であり、基礎研究と比べてもわが国における臨床研究の遅れが際立っている。しかし、今やポストゲノム時代を迎え、移植医療の成績向上、再生医療や人工臓器の開発、遺伝子治療やバイオ素材の臨床応用など、先端医療から common disease まで、診断・治療に大きな変革が期待されている。国家レベルでの医療の質向上を目的として、生命予後や生活の質を客観的に評価するための大規模臨床研究が必要である。それには、その成果を十分に活用出来るように、大規模臨床研究の必要性を明確にし、さらに啓蒙し、十分な理解と認識の上に作られた円滑な支援体制の基でその研究を確実に実践する必要がある。また「健康長寿と生き甲斐の実現」をめざす観点から、臨床研究のアウトカムに身体活動度や QOL の向上を組み込む必要がある。

### 少人数臨床研究の推進

国立循環器病センターはその規模と医療レベルの観点から、一大学・一病院が行う臨床研究とは異なり、我が国の循環器疾患臨床研究の頂点に立つべき立場であり、循環器疾患における大規模研究はもちろん、世界に先駆けて新しい概念を取り入れた臨床研究を行うことが求められている。例えば、SNP・DNA アレーなどの遺伝子研究を医療に組み入れ、日本人の遺伝子多型を念頭においた新しい治療体系を確立して行くことは、21世紀の大きな課題である。こうした詳細な検討を要する臨床研究は、規模が大ききだけの研究体制では不可能であり、小規模でもデータを確実に収集する研究である必要がある。すなわち、少人数臨床研究により、病態の違い、年齢、性別、検査データの違い、遺伝的素因、生活習慣の違いについて比較検討を詳細に行い、いかなる薬剤をどのように投与すれば一番効率よく治療できるかを明らかにすることができると考えられる。テーラーメイド医療の実現は今後の医療の重要な目標であり、それは大規模研究のみからは不可能であり、小規模研究の立ち上げと充実が不可欠である。



### 3) 循環器病の情報・診療技術の積極的発信と普及

#### 患者データベースの構築

各種循環器疾患の発症頻度、重症度、治癒率等は生活様式の変化、医療技術の変遷に伴い、年々変化している。循環器疾患に関する適切な医療政策には、これらの指標を全国にわたって定点観測し、時系列的变化を把握する必要があるが、現在のところ質的に満足できる情報は収集できていない。また、疾患治療におけるコストベネフィットが重視されることから、経費情報の収集も必要となる。そのため、必要とされる指標の標準化技法、データ様式の標準化技法を検討するとともに、これらの情報が日常臨床を通じて効率的に収集できる体制的枠組みの構築と、広域ネットワークを活用したシステムの技法の開発を行うことが必要である。さらに学童検診から成人期の職域検診や老健法に基づく基本健康審査、病院受診時の検査などから時系列診療情報を作り、それを把握することが非常に有用なデータの提供に繋がる。

#### 罹患と予後についての実態把握

わが国においては種々の疫学研究が行われており、循環器疾患の罹患についての報告は多いが、残念ながら循環器疾患患者の予後についての報告は限られている。また、虚血性心疾患については、疫学研究の成績と臨床現場における傾向が乖離していることが指摘されている。このような背景を考えると、日本人の生活習慣の変化や医療の進歩により循環器疾患の罹患や予後が大幅に変遷している現在、その実態を把握することが重要と考えられる。疫学研究に関しては、現在の研究を継続すると共にメタアナリシス(既報告結果横断的再解析)を行うことにより、循環器疾患の罹患についてのより詳細で正確な情報が得られるであろうことが期待される。臨床研究においては、循環器疾患政策医療ネットワークを中心とした全国組織による、各種循環器疾患の患者数や予後についての調査を行うことが望まれる。これらの研究を総合することにより、わが国における循環器疾患の罹患と予後についての実態が把握され、今後の循環器疾患対策への重要な資料が得られることが期待される。

#### 電子カルテや健康保険への対応を含む医療情報のIT化

医療情報のIT化は、医療安全や医療経済など包含するさまざまな問題を解決し、いわゆる診療の「質」向上のためのインフラとして必須の課題である。このためには、まず電子カルテを稼働させ、診療業務の合理化、患者情報の一元化を図るだけでなく、日常診療の延長線上で、エビデンスデータが自然に電子化・蓄積されるシステムを確立させる必要がある。ここでいう電子カルテとは、患者情報単位の診療記録システムではなく、バーコードなどを用いた患者同定の安全管理システム、医療材料の物流管理や病院経営管理などを含めた総合的な病院情報(管理)システムを意味する。併せて、集積データの精度やデータベースの一元性、情報分析、データの標準化などを統括的に管理し、インシアティブを発揮する情報部門の組織体制の整備、人材確保がより重要になる。データの標準化は、現在のところあまり進んでいるとはいえないが、2002年に導入されたDPC制度により、手術や治療処置の記述の標準化がかなり進んだといえる。これまで困難だった治療実態の施設間比較が医療経済的側面において可能になってきた。循環器疾患の個別性の高い部分においては現状で必ずしも十分とはいえないが、今後のさらなる改善により、診療報酬や健康保険制度への適正な反映が期待される。

### 診療のための医療情報提供ネットワークシステム

質が高く、効率的な医療を全国に普及させるには、全国的な疾病動態の把握と併せて、最新医療技術に関する情報、適切に実施された臨床試験の結果情報などを全国の医療機関が共有できる環境整備が必要となる。ナショナルセンターと全国の中核的循環器疾患診療施設との間のデジタルネットワーク（循ネット）の整備により、この基盤は整いつつあるが、全ての都道府県を網羅するにはいたっておらず、また地域医療機関との情報連携は着手されていない。現在、循環器疾患に特化した多施設連携研究や相互診療支援を効率化するための情報基盤の開発が急務となっているため、これまでの広域ネットワークの運用実績を踏まえ、インターネットネットワークを利用したテレビ通信など最新の情報技術に基づく統合的な広域情報環境を開発していく必要がある。

### 国民向け疾患情報提供システム

「健康日本21」にも謳われているように、循環器疾患は生活習慣病の中でも生活習慣要因がその発症、進展に著しく影響する疾患である。従って、循環器疾患に関する適切な知識の国民への普及は、一次予防に大きな役割を果たす。近年のインターネットの普及により、国立循環器病センターのホームページに掲載された疾患情報には毎日5,000名以上がアクセスするほどである。一方で、インターネット上には不適切な情報も散見され、また複雑な医学情報が国民に理解できる形で提供されているとも言えない状況がある。今後はニーズに合わせた理解しやすい情報の作成技術、容易に必要な情報に到達するための検索技術などの開発が必要とされている。また近年では、患者自らが病院を選択しようとする意識が高まっており、病院選択に資する情報提供が求められるようになった。このことは、これまでの教科書的知識の提供にとどまらず、全国的な治療成績や病院単位の治療成績、あるいは各医療機関が診療技術に関する情報を可能な限り提供することが期待されていることを意味している。そのためには前述した「患者データベース」と連携可能な情報提供システムの開発が必要である。

### 患者とその家族のための支援技術の開発

循環器疾患は内科的あるいは外科的治療後も、長期間場合によっては生涯に渡って引き続き経過観察や種々の治療が必要な場合が多い。このように持続的で生涯循環器疾患と付き合うことを余儀なくされるときは、日常生活規制、運動規制、通院・治療などで強いストレスにさらされることとなる。また、治療法が心臓移植などに限られている心筋症などの重症心不全患者においては、ドナー不足のため補助心臓装着下で非常に長期間の待機を強いられ、この間に感染や血栓などの合併症のため亡くなることも多く、移植後も投薬と定期的な検査が必要である。いずれの場合も、患者や家族に対する支援が必要であることは疑問の余地がないが、本邦の医療制度の問題もあって医療現場において十分な情報提供や効果的支援が実施されてきたとは言い難い。これらの患者、家族の心理的・精神的分析をも含めた統合的検討が行われ、その上に、循環器疾患患者、家族に対する効率的で有用な支援技術開発が行われることが待望される。

### 看護技術の開発

国立循環器病センターが担ってきているような高度先駆的医療における看護技術は、従来の基礎教育課程で教わった技術の臨床応用のみでは対応不可能である。国立病院の独立行政法人化に伴い、高度医療研究センターの果たす役割の変化、循環器疾患克服のためより高度な診療と、生活習慣病としての予防医学としての考え方など、国民の大き

な健康ニーズとしての期待が寄せられている。その期待に応えるには、より専門的な質の高い多角的な看護が求められ、その実践にはきめ細やかで、エビデンスの高い看護技術が当然必須である。たとえば、手術室での開心術における褥創予防の除圧ケアとしてのスキル開発などでは、全国の循環器疾患医療施設においても周手術期管理の質が向上し、患者にとってのメリットにつながっている。特に今後、臓器移植医療における補助人工心臓等に対する特有のスキルやその患者家族への精神看護、倫理的取り組みをモデルとして、高度な看護技術の開発研究を平行して行い、高度先駆的医療を推進すべきであると考えらる。

### **AED（自動体外式除細動器）の使用を含む救命措置の普及**

救急医療の対象疾患として、外傷救急より疾病救急の増加が著しく、過半数を超えるに至った。特に、疾病構造の変化により、生活習慣病である心血管系疾患や脳血管疾患などの循環器疾患による死亡数は増加し、単一臓器による死亡数では悪性腫瘍による死亡を大きく上回っている。心血管系疾患や脳血管疾患などの循環器疾患は大多数が救急診療の対象となり、院外において重症化するなどの致命的な出来事が少なくなく、院外死を含めると致命率はなお高い。院外心停止の原因は約8割が循環器疾患である。この心原性院外心停止の大多数は心室細動と考えられ、早期の通報、心肺蘇生法、早期の電氣的除細動の適用、早期の専門的処置という救命の連鎖が重要である。そのなかでも除細動の実施は、院外では発症から5分以内の実施が勧告されている。そのためには、非医療従事者、特に一般市民による心肺蘇生法の実施、特にAEDの実施が必須となる。院外での救命システムから超急性期高度医療までの救急システムの構築が急務である。

### **心臓リハビリテーションの普及**

運動療法を主体とした心臓リハビリテーションは通常診療に比べて心筋梗塞患者の総死亡率を20%低下、心死亡率が26%低下とされ、最新の薬物治療に匹敵する予後改善効果である。しかし我が国における心筋梗塞患者の回復期心臓リハビリテーション参加率はわずか10%前後でしかない。この普及率の低さは、すでに全国的に可成り普及していて、身体・意識・認知障害等多彩かつ重症度の異なる後遺障害を有する患者毎に、また急性期、回復期、維持期毎に異なったオーダーメイドプログラムが用意でき、最大限の効果を引き出すべく効率的に行われている脳卒中リハビリテーションとは大いに異なる。この背景として、我が国で循環器疾患診療を担う主要な医療機関である日本循環器学会認定循環器専門医研修施設の9割が緊急冠動脈インターベンションを実施しているにもかかわらず、回復期心臓リハビリを実施している施設は2割、退院後外来通院型心臓リハビリを実施している施設はわずか1割にしか過ぎないという実態がある。また運動療法を主体とした心臓リハビリテーションは心不全患者の運動耐容能、QOL、および長期予後を改善するが、わが国では健康保険適応が認められていないため、ほとんど普及していない。今後は、心疾患患者の予後改善法としての心臓リハビリテーションをわが国において広範に普及させる必要がある。

### **性差医療の普及**

循環器病および危険因子である生活習慣病において、発症リスク、予後、病態に性差の影響があることが示されている。また、身体活動、生活習慣、心理的精神的要因、社会的要因および遺伝的要因において存在する性差も循環器病と密接に関連すると報告

されている。米国においては、約 20 年前から女性の生物学的、医学的、社会的な性差に基づく女性の医療を推進する体制作りが開始され、女性のための新血管疾患予防ガイドライン（米国心臓病学会）などの成果が公表されているが、わが国において、性差の医療に関する認識はまだ不十分であり、臨床研究から性別医療のエビデンスを集積・整理し、それに基づく臨床的ガイドラインを確立することが必要である。また、このことで女性の臨床エビデンスの不足や必要性を明らかにし、臨床研究への参加を呼びかけることも重要である。これらの努力により、女性外来における循環器疾患の疾病予防・診断・治療に役立つのみならず、循環器専門外来のなかで性別に基づくテーラーメイド医療が推進されるであろう。

## 4) 基礎研究の臨床応用を目指すトランスレーショナル研究

多種多様な循環器疾患の基礎的基盤的研究成果を予防、診断、治療、予後改善、さらに、健康長寿に有効に活用するためには、臨床応用に向けたトランスレーショナル研究が不可欠である。

### 遺伝子治療の開発

循環器疾患は、重症心不全の様に既存の治療法では治癒が困難であったり、動脈硬化性血管閉塞症の様に QOL の維持が困難な病態が少なくない。こうした病態に対して、遺伝子導入や細胞移植、ハイブリッド臓器などの新しい治療法の開発とその早期の臨床応用が望まれている。こうした新しい治療法の開発には、細胞レベルでの遺伝子や蛋白質の機能解明と遺伝子導入などの新しい手法による機能障害の改善に向けての基礎研究の重要性はもちろん認識する必要があるが、さらに、モデル動物による治療法の開発とその評価を行い、早い段階から、ヒトを対象とした新手法の評価にむけた研究を計画し推進することも重要である。循環器疾患克服に向けて、こうしたモデル動物研究から前臨床試験に至る研究の推進、すなわち、技術的シーズを臨床的ニーズに結びつけるトランスレーショナル研究はますます重要となる。一方、こうしたトランスレーショナル研究は社会的・法的・倫理的問題(ELSI)を含有することから、こうした問題を認識しつつ、開かれた研究として行う必要がある。

### 再生医療の開発

虚血性心疾患や重症末梢動脈閉塞症に対する治療法として、骨髄単核細胞移植による血管再生療法が開始され有効性が確認されつつある。一方、心筋再生療法の開発は世界中で凌ぎを削って行われているが、未だ決定的な臨床応用の開発に至っていない。細胞移植の臨床応用には、当面は体性幹細胞、特に自己の細胞が使われ、近い将来には胚性幹細胞(ES細胞)も台頭してくると考えられる。骨髄単核細胞による細胞移植治療は細胞を培養せずに用いており、心筋再生には量的な制限から困難と考えられるが、間葉系幹細胞は多分化能を有し、体外で容易に分離・培養することが可能で、患者から得た少量の骨髄液を用いて、治療に必要な量の細胞を得ることも不可能ではない。この方法は自己細胞を用いるため、拒絶反応を避け、倫理的な問題を最小にすることが可能である。そのための細胞を無菌で培養できるヒト細胞専用培養施設(Cell processing center; CPC)の整備と培養技術も開発されつつある。脳死ドナー不足が深刻である日本にとっては、心筋再生は必要でかつ成功させなければいけない研究課題である。

## 人工臓器療法の開発

我が国では脳死者からの同種移植対象の臓器（特に心臓）に制限があり、限られた期間の実用化が可能な完全あるいは補助人工心臓、人工肺、人工血管などは、輸入品あるいは国産品が既に開発され臨床応用はされているが、十分長期間の実用性や耐久性の問題、患者のQOLの問題など、まだまだ解決すべき問題は大きい。そのためにさらなる材料（後述するナノテクノロジーの応用など）や構造の改良や画期的な基盤及びシステム技術開発の必要性は高い。今後益々応用研究成果の恩恵を医療に出来るだけ早期に還元する観点から、すでに最新の基盤技術開発の成果を相当取り入れ抗血栓性や操作性を向上させた国立循環器病センター（NCVC）型補助人工心臓システム、補助心臓装着患者のQOLを向上させる空気圧式小型駆動装置、埋込み型補助人工心臓システム、次世代型の心肺補助システム、小口径人工血管などの今後の試験的な臨床応用および製品化も重要な研究である。以前より治療機器は大幅な輸入超過であり、科学技術立国としての産業活性化の観点からは、日本人の体型に合った信頼性の高い高機能の人工臓器の開発が必要である。

## 移植療法の開発

心臓移植におけるドナー心の不足を補う必要があり、心停止脳死ドナーおよび異種ドナーの臨床応用に向けた研究は重要である。心停止脳死ドナーは、前処置を含めた薬剤投与や補助循環を用いることで心拍動の再開を得ることができ、動物実験では心移植も可能となってきた。その臨床応用を進めるには、こうした技術的な面の最適化を計るとともに、死の定義や臓器提供の同意などを含めた社会的な受け入れ体制の確立が必須である。異種ドナーに関して、当初は同種心臓移植へのブリッジや人工心臓との互換性を考慮した臨床への導入法は重要な検討課題である。また、生涯にわたる感染等へのフォローアップ体制の確立も重要である。組織移植に関しては、提供された組織や異種からの組織を用い再生医療技術を応用したテーラーメイド型代用血管や心臓弁について、慢性動物実験を経て臨床応用を進める必要がある。細胞移植については、特に末期的心不全に陥った症例に対して補助人工心臓との併用など心臓移植待機を前提とした臨床応用を進める必要があり、その効果とともに問題点を明らかにする。また、移植用細胞についても自己移植から同種さらには異種へと段階的に臨床応用を進めていくことが必要である。

## ナノメディシンの開発

10億分の1メートルがナノメートルであり、このレベルの超微小サイズでの理工学技術をナノテクノロジーと呼ぶ。我が国はこの分野の基盤研究を得意とし、その医療分野への応用をナノメディシンと呼ぶ。現在、国家的プロジェクトとしてナノメディシンプロジェクトが、ナノ生体構造・機能イメージング、ナノ治療診断デバイス、ドラッグデリバリーシステム（DDS）などを対象として推進されている。これにより、新規な微小治療機器も当初の予定通りに成果が上がっており、それらの循環器疾患医療応用への期待が大きい。ナノ構造機能イメージングは蛋白特異的な創薬と細胞内分子相互作用の理解を推進する。またデバイス開発は生体適合性・高機能の人工臓器および超小型診断装置等の革新的な開発への期待が大きい。またDDSに関しては、循環器疾患治療に特化したDDS担体の開発が重要である。特に、循環器疾患の基礎研究から得られた生理活性物質（蛋白質・ペプチド）の情報を用い、世界に先駆けた治療法を開発することが期待

される。また、DDS 技術は、遺伝子治療、テーラーメイド医療の基盤技術としても重要であり、総合的な研究の推進が重要である。

### **バイオニック医療の開発**

循環器疾患の独創的治療法を新規に開発し、さらに製品として実用化することは、知財立国を推進する我が国が国際競争力を高めるために極めて重要である。循環器疾患の発症や増悪には、形態異常、機能異常、調節異常が複雑に関与しているが、その中でも調節異常の関与の大きさが次第に明らかとなり、薬物治療も調節異常を是正するものが好成績をあげている。これを超えるものが我が国発の独創的な治療法として開発された自律神経系に直接介入するバイオニック治療であり、これはペースメーカーや ICD の高機能化を大いに進める鍵にもなっている。生命予後が悪いために循環器疾患で最大の問題となっている慢性心不全でもバイオニック治療は劇的な効果を上げている。心不全のバイオニック長期治療を実用化するためには植込み医療機器を用いる必要がある。今後、植込み装置の超小型化、超省電力化、生体内発電、生体内通信、超小型長期安定センサなどのいずれも先進的独創的な技術が必要であり、それによる治療を実用化させるための制度や支援体制も同時に必要である。

## **5 ) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究**

多種多様な循環器疾患の発症機序を多層的多面的に解明することは、疾患の予防、診断、治療、後遺症軽減、予後改善、QOL 改善、引いては健康長寿に大きく貢献することが期待されている。その解明研究の切り口として、疾患特性、生物学的基盤、発症の要因、及び発症の機序の観点がある。

### **( 1 ) 疾患特性の観点**

#### **遺伝子発現異常**

心血管系の初期発生において、循環器系に直接間接に関わる遺伝子群の時間的空間的な発現制御は循環器系形成に極めて重要な分子機構であり、その異常は心血管系構造異常として先天奇形に繋がる。また、生後の様々な循環器疾患の発症や病態進展の要因についても、時間（年令）的、空間（臓器、組織、細胞）的に様々に制御された遺伝子発現が鍵を握っていると考えられる。従って、単にこれまでミレニアムゲノム研究で行われて来たような血液試料から得られた DNA の解析によるゲノム異常やゲノム多型情報だけをもって循環器疾患の予防・診断・治療の根拠とすることは十分ではない。そのために、年令あるいは部位特異的な発現を示す遺伝子について、疾患発症に関係する遺伝子候補として網羅的に選別し、それを基に循環器疾患に関係する遺伝子を探索することが、ポストゲノム時代の今日に求められる重要な研究である。また、遺伝子発現を制御する機構としてメチル化、アセチル化などのゲノム修飾は重要であり、これらの遺伝子発現調節に関係する分子機構の解明も循環器疾患の特性を明らかにする上で重要な研究である。

#### **生理活性物質異常**

循環器疾患は生体内での細胞、組織間情報伝達の異常により発症することが多く、各

種生理活性物質が生体情報の伝達に深く関与している。中でもアンジオテンシンやナトリウム利尿ペプチドなどのペプチド性因子、プロスタグランジンやトロンボキサンなどの生理活性脂質は、最も重要な生理活性物質である。従来、これらの生理活性物質と循環器系制御や循環器疾患発症との関連が研究されてきたが、生体全体の循環調節だけではなく、局所での細胞増殖、分化、モデリングなどを制御することも示されつつある。これら生理活性物質の局所因子としての機能、産生制御機構、情報受容・伝達機構を明らかにすることにより、活性物質の産生阻害剤、情報受容や伝達の阻害剤の開発が可能となり、動脈硬化症や心筋梗塞、高血圧症などに対する、より効果的かつ総合的な治療法を創出できる。また、これらの生理活性物質研究の発展は、循環器疾患における組織や細胞の機能正常化を可能とするだけでなく、疾患前駆状態に対する効率的な予防法の開発や再発率の減少に繋がると期待される。

### 心筋細胞の機能障害

心筋は分化後まもなく分裂を停止し、その後の増殖はすることは殆ど見られない。したがって機能異常に陥った心筋細胞はそのまま機能回復することはなく、残存心筋細胞による機能的代償がなければ、最終的には不可逆的状态としての心不全となり、生命を脅かす。従って、心筋細胞の機能障害に基づく循環器疾患では、心筋障害の進行を止めることが治療の目標となる。このことより、心筋障害の進行に関わる情報伝達カスケードや対応する遺伝子の機能解明が新治療法開発の標的解明として期待され、今後とも心筋細胞の機能障害機構の解明を循環器疾患克服に向けて推進すべきである。また、心筋障害に影響する心筋細胞やその支持細胞としての線維芽細胞の機能保持機構や代償機構の解明も重要であるので、これらについても研究を推進して、残存心筋機能の保持を目指した治療法を進める必要がある。

### 血管平滑筋細胞の機能障害

血管平滑筋は血管を構成する主要な細胞成分として、血管内外から種々の信号を受けて収縮・弛緩し、血管の張力を直接調節している。従って、血管平滑筋の収縮性の病的变化は、老化に伴う細胞外マトリックスの変化や血管壁石灰化による弾性の変化などと相まって、血流・血管抵抗調節の異常を導き、高血圧や臓器虚血による障害を引き起こす。高血圧をはじめとする病態における血管平滑筋の収縮性亢進は平滑筋細胞の収縮装置の細胞内カルシウムに対する感受性の亢進が大きな役割を果たしている。これまでの研究により、低分子量 G 蛋白質 Rho を介した細胞内情報伝達のカスケードがこの調節に重要であること、そしてこの情報伝達系の抑制が、高血圧をはじめとする各種病態を実際に是正しうるということが動物モデルにおいて明らかとなり、大きな進展を見た。このような知見を基に、新たな治療法を開発し、臨床応用して行くのが一つの課題であるが、一方で、どのような要因が引金となって細胞内情報伝達系の過剰な反応を引き起こしているのかという、血管平滑筋細胞の機能障害の本質的な部分については、今後のさらに詳細な解析が必要であり、血管収縮性の生理的調節とその異常による病態を把握するために必須である。

### 内皮細胞の機能障害

血管内皮細胞は一層の細胞として血管内膜を構成し、血液・血球と血管壁・臓器の境界となり、血流の持つ様々な情報を血管壁や臓器に伝え、逆に臓器や血管壁の情報を血流に伝える重要なインターフェイスである。血管内皮細胞により、血管トーン、抗血

栓性、血管透過性、白血球浸潤、さらに、平滑筋細胞の機能が調節を受ける。近年の血管内皮依存性弛緩因子の一酸化窒素が多様な生体機能に影響を与えているという発見は、血管内皮細胞の重要性を示す一大トピックとなった。また、近年、白血球接着分子やケモカインの同定など、分子レベルでの理解も大きく進んだ。さらに、血管内皮依存性過分極因子と呼ばれる弛緩性因子が一酸化窒素と同等の役割を果たしているのではないかと考えられ、こうした点に関する研究も進んでいる。さらにこれらの因子と、血管内皮依存性の収縮因子であるトロンボキサン A2 やエンドセリン-1 が血管の部位や、状況により使い分けられるメカニズムの解明を進めることは、血管の部位による違いのメカニズムなどの根源的な問題を明らかにする点で重要な課題である。

### 血管系異常

血管はあらゆる臓器を灌流し、栄養と液性情報を送り、老廃物と液性情報に対する応答を受け取っている。血管無しではどの臓器も生存は出来ず、血管の正常な機能があらゆる臓器の機能維持にとって必要であり、重要な役割を果たしている。循環器系でも、心臓のポンプ機能には冠血管による灌流が必須であり、大血管も栄養血管による灌流が必須である。一旦、何らかの血管系の異常が起きると、それで引き起こされる臓器や組織の局所的機能不全が広範な全身の機能不全を引き起こしうる。特に、糖尿病においては、血管による灌流不全が関連すると考えられる四肢の壊疽や末梢神経障害が大きな問題であり、根源的に存在する糖尿病における血管機能異常がこうした病態の基礎にあると考えられる。近年、このような異常に対しての血管内皮前駆細胞による再生療法など、臨床的な対処法は発達しつつあるが、病態生理そのものに対する理解が不十分であるために、抜本的な対策を打つことができないのも現状である。従って、“血管がすべての臓器を支配している”との観点に立って、今一度、血管系の異常について、基礎的な研究からきちんと行っていく必要がある。

### 病的血管での血栓

心筋梗塞や脳梗塞などにみられる動脈閉塞性の血栓は、動脈硬化病変が進展した動脈狭窄部位に生じる。血栓は血小板の動脈壁への粘着に始まり、動脈硬化プラークが破裂し血管内皮下層が露出すると、露出面に存在するコラーゲンに血漿蛋白質フォンビルブランド因子 (VWF) が結合し、これを標的に血小板が粘着する。この反応には、血小板膜糖蛋白など多くの因子が複雑に関わる。さらに、プラークの破裂に伴い組織因子が露出され、凝固第 Ⅲ 因子が結合することにより、凝固反応が進み、大量のトロンビンが形成され、血栓形成反応が一挙に進展する。形成された血栓塊はクロスリンク反応などにより、より強固なものとなり、線溶反応では溶解しえない塊が生じて、血流を防ぎ、虚血栓疾患を惹起する。こうした血栓形成機序においては、いずれかのステップを阻止すれば血栓形成が抑制されることから、病的血管での血栓形成機序を解明してその機序を応用することは、その成果の波及効果が大きく、創薬へもつながることから、循環器疾患克服に向けて極めて重要な研究であると考えられる。

### 自律神経調節異常

循環器系機能は健常時も疾病中も常時自律神経調節下にある。心不全、心筋梗塞、高血圧症等では交感神経活動が亢進し、起立性低血圧、神経性失神等では交感神経活動が減弱している。これらの調節異常は疾病を悪化させることもある。しかし、その調節異



常の起きる機序、部位(求心、中枢、遠心路)の詳細については不明の点が少なくない。自律神経機能を調べる方法は、現在ですら、血中カテコラミン測定、筋交感神経活動、心拍変動解析など間接的な手法で推定するに留まっており、今後の疾患別の病態特性を解析するためには、自律神経機能を臓器別に探索する解析方法の確立が必須である。現在、PET、SPECT等の機能画像法を用いた自律神経分布の解析が注目され、研究が進められている。将来的には、神経終末カテコアミン放出・再吸収・代謝が同定出来る解析手法の開発やアドレナジック受容体の心臓画像解析が病態の解明に対して必須であり、こうした研究手法開発を行って自律神経異常と循環器疾患特性の関連を明らかにすることが必要である。

### 代謝病とメタボリックシンドローム

肥満症、糖尿病、及びその基本的な病態であるインスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積また、脂質代謝異常は、虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの重要な危険因子である。これらの病態は動脈硬化症におけるプラークの破綻と血栓形成により、急性冠症候群、アテローム血栓性脳梗塞の発症につながり、循環器疾患と複雑に絡みあっている。従って、これら一連の代謝異常は近年メタボリックシンドロームとして総称され、その本態の複雑な分子機構の多層的多面的な解明は非常に重要である。また、メタボリックシンドロームの動脈硬化症疾患のハイリスク群において、多因子の管理がその予防に有効であることが明らかにされつつある。従って、循環器疾患の一次予防、二次予防を有効に行うためには個々の代謝病と心血管病の関連に関する臨床研究、疫学研究を進めるとともに、これらの代謝病の重積するメタボリックシンドロームの臨床研究、疫学研究を行い早期介入、多因子管理を行うことは極めて重要である。

### 生活習慣要因

「健康日本21」にも書かれているように、種々の生活習慣が循環器疾患の発症に関係する。しかしながら、その影響は各生活習慣により、また循環器疾患の種類により異なる。循環器疾患の特性が日本在住と米国在住の日本人で異なることが知られているが、食事などの生活習慣の違いによると考えられる。また、喫煙は動脈硬化を促進して虚血性心疾患のリスクを高める。飲酒はその逆に作用するが、一方では出血性脳卒中の危険因子となる。食塩の過剰摂取やカリウムの摂取不足は、血圧およびそれ以外の機序により循環器疾患とくに脳卒中のリスクを高める。運動不足や肥満は、糖脂質代謝や血圧などを介して動脈硬化性の循環器疾患の危険因子となる。魚食者と野菜食者、肉食者との間に差があることも示されている。しかし、これらの生活習慣に起因する循環器疾患の特性に関しての解明はまだ不十分であり、それらと遺伝子などとの相互作用については不明の点がまだ多い。すなわち、生活習慣の各々および全体についての詳細な検討は、わが国における循環器疾患の特性の解明とその予防にとって極めて意義深い。

## (2) 発症の生物学的基盤の観点

### 心筋細胞の分化、成長、老化

心筋細胞は骨格筋や平滑筋細胞と異なり、分化後に分裂を停止し、その後増殖することは一生涯ない。従って収縮不全に陥った心筋組織を蘇らせるには心筋細胞の再生が理想であるが、心臓発生中の分化能を保ちながら増殖している心筋細胞を、その増殖能を保ったまま体外に取り出し、培養することは現在でも出来ていない。現在、心筋再生医療

と称して試みられている手法は、様々の未分化幹細胞や筋芽細胞などを用いて試みられているに過ぎない。このように、心筋細胞の分化や成長に関する研究は未知の部分はまだ多い。さらに、心筋細胞の老化や細胞相互作用についても、多くはまだ未知である。従って、有病率、死亡率の高い心疾患の予防や治療に新しい治療法の開発には、良い心筋分化誘導系の開発研究と、そこから引き出されるであろうモデルを検証するための動物個体を用いた研究の推進が必要である。

### 血管内皮細胞・血管平滑筋細胞の発生、分化、増殖、再生

血管内皮細胞および血管平滑筋細胞は他の細胞と同様に生涯分裂増殖能を持ち、互いに相互作用しながら血管新生や血管弾性維持に貢献している。血管内皮細胞からなる血管内膜が傷害されると、平滑筋は過剰な反応性増殖をし、血管狭窄を助長し、重篤な心疾患や脳血管疾患などに繋がる。しかしながら、こうした病態発症の機序は未知の部分が多く、今後の研究の推進が必要である。また、生活習慣病や老化に伴って内皮細胞や平滑筋の性質は変化し、コラーゲンや弾性線維などの細胞外マトリックスの変化や血管壁石灰化を生じ、高血圧症や動脈瘤などの疾患病態に繋がる。これには、平滑筋細胞の脱分化・再分化などが関わり、白血球との相互作用の関与も重要である。また、血管形成は、血管のないところに前駆細胞からの分化により血管を生じる vasculogenesis と、既にある血管から芽が出るような形で新しい血管を生じる angiogenesis の形式があるといわれてきた。vasculogenesis は発生初期にしか見られない形式と考えられていたが、近年、成長後も前駆細胞からの vasculogenesis が起こりうるということが明らかとなってきた。また、それまで既存の血管内皮細胞の増殖によると考えられてきた angiogenesis、損傷内膜の修復にも、骨髄などに由来する血管前駆細胞の参加が見られることが明らかとなり、血管新生、修復、再生の概念が変わりつつある。これらの血管前駆細胞を積極的に用いることによる血管新生療法が最近始まったが、一方で、これらの細胞が動脈硬化のような病態で病巣の一部を形成している可能性も示唆されている。こうした病態や細胞変化の過程の理解のため、前駆細胞の局所への遊走、血管壁への接着・浸潤、血管壁内での分化などのメカニズムを解明することが重要であり、こうした研究は病態の制御やより効果的な治療のために必須である。

### 組織、臓器などの形態と機能

個体発生中に循環器系は中胚葉に由来し、心臓中胚葉は腹部中央に向かって移動し、筒状からループ状になり、その中に隔壁が形成され、4つの心室心房からなる心臓が形成されるという見事な形態形成が起きる。その過程で異常が起きると様々な先天性心疾患が起きる。こうした過程において、心臓を含む諸組織臓器の形態形成や個体発生に重要な役割を果たす遺伝子の存在とその役割が次第に明らかになりつつある。さらに、遺伝子改変技術の発達により、マウスを用いて遺伝子の機能喪失・獲得実験を行うことが容易となり、各遺伝子の働きについてより詳細な解明が進んできた。しかしながら、心血管系の発生・分化機構について、さらに詳細な理解を進め、循環器疾患克服に向けて有用な基盤研究を推進していくためには、細胞・分子レベルでの研究と個体における心血管機能との関係についての多層的多面的な解明をさらに推進する必要がある。

### アポトーシス、細胞機能障害

生体の個体発生、形態形成、恒常性維持、老化などにおいて、アポトーシスと呼ばれる細胞死制御プログラムが存在する。アポトーシスは生体にとって不要あるいは有害に

なった細胞を除去する機構であるが、病的状態ではアポトーシスが細胞・組織の機能障害を引き起こす。循環器系では、アポトーシスは個体発生過程における形態形成に際して重要な生体制御機構であり、さらに、血管新生に際して循環器系の再構築機構に重要な役割を果たしている。従って、アポトーシスの制御機構の解明は、先天性、後天性の心血管系構造異常の成因の理解に必要な重要事項である。また、虚血等による細胞障害の際にも、アポトーシスは機能障害を来す過程に重要な役割を果たしていると考えられる。このことから、アポトーシスによる細胞障害機構についての解明は、循環器系における病的状態の発症機構の解明と障害防止にもつながる新しい治療標的の発見につながる事が期待され、こうした研究は非常に重要である。

### 細胞の接着、収縮、運動能

心筋細胞、血管を構成する血管内皮細胞・血管平滑筋細胞が、組織、臓器内で生理的な機能を発揮、維持するためには、細胞間接着と細胞基質間接着が必須である。この2つの接着機構は、虚血性心疾患での心筋細胞の壊死からの再構成や、側副血行路における血管新生の制御機構において、細胞間の基本事項であると考えられる。細胞運動は血管新生に不可欠な細胞反応であり、これを秩序よく促進することにより健全な血管新生が期待できる。さらに、平滑筋細胞・心筋細胞は血管抵抗・心収縮の調節を介して血圧の制御に必須な収縮機能を司る。これらの細胞機能は、細胞接着系との接合が基礎となっている。循環調節系での接着・運動能・収縮という視点から、新生血管や再構成心筋細胞を理解する研究を展開することは重要であり、これらの研究により新たな治療的計画を確立することが可能となる。

### イオンチャンネルトランスポーター

循環器系組織、特に心臓の機能が正常に発揮されるためには、細胞内イオン代謝が極めて重要であり、Ca<sup>2+</sup>、Na<sup>+</sup>、H<sup>+</sup>などのイオン代謝異常が虚血性心疾患、不整脈、心肥大、心筋症などの心疾患と密接に関連する。従って、イオン代謝を担うチャンネルトランスポーターの多くは心疾患の治療標的になり得るが、これらの蛋白質の構造、機能、疾患関連の研究は立ち遅れている。心疾患においては、遺伝子の塩基配列、遺伝子発現、細胞内トラフィック、調節因子など、これらイオン関連蛋白質に関わるあらゆる局面の異常が観察される。従って、イオン代謝の破綻をもたらすこれらの蛋白質を様々な側面から詳細に研究することは重要である。これらの研究成果により、心機能に中心的役割を果たすイオン関連蛋白質の詳細が明らかになり、心疾患の予防、診断、治療の分子的計画が得られることが期待される。

### 細胞内シグナル伝達

心筋細胞の成長は生理的肥大により行われるが、各種心筋症・高血圧性心疾患・先天性心疾患などの病態では、過剰に負荷がかかるため生理的肥大の範囲を超えて病的肥大を生じる。病的肥大は心不全の前段階として捉えられており、さらに虚血性心疾患・不整脈・突然死などを多発させる危険因子でもあることから、心肥大を予防・抑制することは、心不全発症を減少させることに繋がる。肥大細胞では、遺伝子発現・形態・機能に変化が現れるが、その分子メカニズムについては未だ全貌解明に至っていない。そこで、適応としての肥大発症と適応破綻としての心不全への移行過程を個別に捉え、遺伝子解析、プロテオーム、発生工学的手法などを駆使して、これらに固有の細胞内シグナリングを解明する研究を推進させる必要がある。高血圧症や動脈硬化などにおける血管

平滑筋細胞の適応と破綻においても同様である。これらの研究成果により、効果的な治療標的分子を発見し、将来の循環器疾患治療の新たな戦略が得られることが期待される。

### 心筋細胞変性に関わる蛋白質因子

心筋症は、進行すると、心臓移植や人工心臓装着無しでは、致命的な終局を迎えざるを得ない原因不明の筋変性疾患であるが、遺伝子解析技術の進歩により、遺伝性肥大型心筋症は収縮系蛋白質遺伝子変異によるものが多いこと、遺伝性拡張型心筋症は細胞骨格系蛋白質の変異によるものが多いことが明らかとなってきた。しかしいずれの場合も、発症機構の詳細については不明の点が少ない。筋変性をともなう拡張型心筋症の原因蛋白質として同定されたものは、収縮張力を発生・伝播するための構造すなわち Z 帯、コスタメア、介在板などに存在し、ジストロフィン複合体をはじめとする膜細胞骨格系蛋白質に多い特徴がある。そのほか、この病態の発症に関わる重要な因子として Ca<sup>2+</sup>濃度調節異常があげられるが、細胞骨格系蛋白質の異常がなぜ筋変性を誘発するのかという分子機構の全貌は明らかでない。従って、遺伝子解析、プロテオーム解析、蛋白質構造・機能解析などの多方面からのアプローチによって、細胞骨格系蛋白質異常と筋変性発症をつなぐミッシングリンクを明らかにすることが必要である。これら現在未知の病態を明らかにすること、すなわち、筋変性の分子機構が明らかになれば、それに関わる蛋白質因子を標的とする心筋症治療への応用が期待できる。

### 刺激伝導系の構成細胞の分化・増殖・老化

心臓に特有の刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖については未知の部分が多い。刺激伝導系異常は様々な不整脈や伝導障害を引き起こす。動物実験では、血管からのエンドセリンの刺激を受け、心室筋からプルキンエ細胞が分化するという報告があるが、刺激伝導系細胞が心室筋と異なった起源を持つという報告もある。現時点では、刺激伝導系細胞がどのような起源を持ち、どのような分化過程を経て特異化した表現型を持つようになるのかは未知の部分が多い。従って、その機構の詳細を明らかにしていくことは、刺激伝導系の異常に基づく循環器疾患の病態の理解や新治療法開発にむけて重要な研究分野であり、今後の推進が不可欠である。

### 構造生物学による蛋白質立体構造及び分子相互作用の解明

ポストゲノム研究として構造ゲノム科学が始まった。わが国でも文部科学省が推進する蛋白 3000 プロジェクトを中核として、非常な勢いで網羅的な蛋白質の立体構造解析が進められている。また、ゲノムの医療的応用を目指しての国家的なミレニアムゲノムプロジェクトも進捗し、疾患遺伝子多型と疾患との相関関係に関する成果研究もかなり蓄積されてきた。こうした 2 つの研究を融合し、放射光 X 線回折法、あるいは核磁気共鳴法による蛋白質の構造生物学的研究アプローチに基づく分子生理学的手法によって、疾患遺伝子が作る蛋白質の構造と機能および遺伝子多型による蛋白質の高次構造の差異の解析を進めていくことは、新しい医薬品の開発、将来のテーラーメイド医療の実現につながることを期待され、重要な研究領域と考えられる。

### 虚血下の神経細胞死と再生

脳血管疾患において、虚血性神経細胞死は一度起きれば、短時間内に回復不能となることから、その防止は非常に重要である。この神経細胞死の過程は複雑であり、動物実験では、その一部を抑制することにより神経細胞死を阻止出来るところまでは可能であ

るが、現在、それを利用した脳梗塞治療への応用は未だ成功していない。脳梗塞治療を進展させるために、神経細胞死の過程における神経細胞、グリア細胞、血管壁細胞の老化および機能低下の役割などを明らかにしていく必要がある。最近、再生しないと考えられてきた中枢神経細胞が実際には再生可能であることが神経幹細胞の発見以来明らかになった。再生技術は、障害された脳機能回復と症状改善をもたらす唯一の手段であり、有効治療法が少ない脳梗塞や有効治療法がない脳血管性痴呆への臨床応用が期待される。この目的のために、神経・脳血管再生に関する基礎研究、個体の持つ神経・血管再生能力の評価に関する研究、生体内幹細胞の機能賦活に関する研究、生体外での幹細胞増殖技術に関する研究を積極的に行うことは極めて重要である。

### (3) 発症要因の観点

#### ゲノムにおける発症要因

循環器疾患克服のための予防治療法を効率よく開発するには、発症要因の解明が不可欠である。循環器疾患の発症は遺伝要因と生活習慣を含めた環境要因の相互作用によることが明らかになってきた。しかし、ヒトゲノム塩基配列の解明はすでに終了し、ポストゲノム時代と称される現在においても、ヒト遺伝子の機能を含めた機能ゲノムの全貌は未だ明らかとなっていない。これまでに国家的なミレニアムゲノムプロジェクトにより理解が進んだとはいえ、個々の遺伝子の個体内における機能や疾患との関係は未解明の点が多い。従って、今後も、循環器疾患関連遺伝子について、その機能解明や遺伝子多型 (SNPs など) の違いに基づく機能変化の詳細についての研究をさらに進め、最終目標として循環器疾患発症の遺伝要因を明らかにすることが重要である。こうした研究の推進により初めて、テーラーメイド医療として個々人に最適な予防治療法の開発やそれにむけた新しい治療標的を明らかにすることが可能となる。

#### プロテオームにおける発症要因

かなりの循環器疾患関連遺伝子多型が見いだされたミレニアムゲノムプロジェクトが終わりつつある。しかし、遺伝子翻訳後に生体内で働く蛋白質の構造や機能 (プロテオーム) の詳細については多くが未解明である。そのため疾患関連蛋白質解析研究プロジェクト (創薬プロテオームファクトリープロジェクト) が開始され、循環器疾患発症に関わるプロテオームの解明研究も行われている。そこでは生体内蛋白質やペプチドを網羅的に解析、データベースの構築を行い、その中から循環器疾患の発症に関わる様々な因子を同定し、創薬の新しいシーズとすることを目指している。特に、健常者および種々の循環器疾患患者について、血液や手術などでの摘出組織から蛋白質を抽出分離し、その構造や発現量の解析を行い、正常と疾患、疾患時と正常化時の比較を可能とするデータベースを構築することは、循環器疾患特有因子の同定、創薬シーズ発掘や新規治療法確立に効率的に繋がる研究となる。

#### 統合システムにおける発症要因

循環器疾患発症に関わる遺伝子やその発現蛋白質は非常に多数であり、さらに発現した多種の蛋白質同士やそれらと遺伝子と複雑な相互作用をすることが知られている (ネットワーク)。しかも、その結果として発現してくる細胞、組織、臓器、系の機能 (フィジオーム) 間にも様々なレベルで相互作用があり、同時に生活習慣を含む環境因子とも複雑な相互作用を持つ。その結果として、循環器系としての統合機能が発現してくる。

そのため、ミレニアムゲノム研究で重点が置かれてきた遺伝子多型と臨床症状との相関は、諸要素と個体統合機能と言う両極端の相関であり、疾患の本態解明のためには、今後ますますゲノムと統合システム機能との多層的・多面的相互作用の研究が不可欠である。

#### 生活習慣における発症要因

我が国の循環器疾患の頻度や特徴は欧米とは大きく異なる。それには遺伝的要因だけでなく、環境要因としての生活習慣が大きく影響していると考えられる。「健康日本21」にも書かれているように、我が国では未だ食塩摂取量の多い状態が続き、過食と運動不足に関連する糖尿病や高脂血症も激増している。減少傾向にはあるが喫煙者は未だ多く、アルコール消費量は増加傾向にある。ミネラル、食物繊維、脂質、糖など全体にわたる食習慣、さらにストレスなども日本人特有の循環器疾患発症要因として示唆されている。これまでも循環器疾患発症に関わるこれらの生活習慣に関して、疫学研究が種々なされてきたが、規模や検討項目などについて十分に解析されてきたとは言えない。今後はこれまでの研究のメタアナリシスを行うとともに、新たに大規模かつ詳細な疫学研究が必要と考えられる。後者の大規模疫学研究に遺伝子解析を組み合わせることにより、循環器疾患における遺伝的要因と生活習慣の相互作用を解明することは極めて重要である。

### (4) 発症機序の観点

#### 遺伝子発現における発症機序

循環器病の発症や病態進展の要因として遺伝子をとらえるとき、他の臓器でなく循環器系に異常が生ずる原因として、遺伝子の時間的・空間的な発現変化を想定することができる。たとえば、心血管系の初期発生において、循環器系における遺伝子の時間的・空間的発現制御機構は循環器系の形成に極めて重要な分子機構であり、その異常は心血管系構造異常として先天奇形につながるということがいくつかの疾患において明らかになっている。こうしたこれまでの成果をもとに、疾患発症や病態進展に係る遺伝子は時間的・空間的に局所発現するものであると想定して、当該部位特異的あるいは時間的に特異的な発現を示す遺伝子を網羅的に同定を行うことも可能となっている。これらの候補の中から循環器病に係る遺伝子を探索することは、ポストゲノムシーケンス時代の今日に求められる研究として重要な課題である。また、循環器病の特性を明らかにする上でメチル化、アセチル化などの調節機構を含む遺伝子発現調節に係る分子機構の解明も重要な研究課題であり、さらに研究を推進すべきである。

#### 蛋白質・ペプチドにおける発症機序

循環器系は多数の因子により複雑かつ巧妙に制御されているが、その破綻が疾患の発症に繋がる。これまでに、循環器疾患発症に関与すると考えられる蛋白質やペプチドは多数見出されており、その中にはBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）などのように心不全の画期的な診断薬として臨床応用されている例もある。しかしながら、発症機序との関連や機能の詳細がまだ不明な蛋白質やペプチドも多く残されている。循環器疾患の発症には複数の蛋白質やペプチドが関わるが多いため、個々の機能解明とともに、それらの相互作用の解明が重要である。また、蛋白質やペプチドの異常がいかんして細胞レベルへ、さらには組織から個体として疾病発症に繋がるかの解析へと研究を展開し

て発展させる必要がある。そのためには構造解析、培養細胞、疾患モデル動物、遺伝子改変動物などを用いての研究をさらに推進する必要がある。これまでと同様に、新規因子の探索・発見の研究を継続することも必要である。

### **統合システムにおける発症機序**

循環器疾患発症に関わる遺伝子やその発現蛋白質は非常に多数であり、発現した多種の蛋白質同士やそれらと遺伝子との間には複雑な相互作用があることが知られているが、さらにそれらの上位の細胞、組織、臓器、循環器系相互間にも、さらには生活習慣を含む環境因子とも複雑な相互作用があると考えられる。その結果として発現してくる循環器系としての統合機能(フィジーム)である。ミレニアムゲノム研究で重点が置かれてきた遺伝子多型と臨床症状との相関は、要素と個体統合機能の両極端の相関であり、疾患の本態解明のためには、それら両極端の間にある多層的多面的な因果関係の機序の研究が不可欠である。

### **生活習慣における発症機序**

循環器疾患の発症に関係している生活習慣因子は未解明の部分も多いが、その機序は生活習慣そのものが危険因子となる場合と、他の心血管危険因子を介する場合があると考えられている。代表的な心血管危険因子は高血圧症、脂質異常、糖尿病、喫煙などで、いずれも生活習慣との関係が深い。これらに加えて、運動不足や肥満の他、高心拍数や尿酸、インスリン、ホモシステイン、フィブリノーゲン、ヘマトクリットなどの臨床検査所見が心血管危険因子として認められており、これらも生活習慣が直接あるいは間接に関係している。生活習慣が心血管系の障害をもたらして循環器疾患の発症に至る過程には、種々の遺伝子の関与そして多くの分子機構が関与し、それらの役割は各々の生活習慣において異なると考えられる。生活習慣による循環器疾患発症に関し、各々の生活習慣について疫学、臨床、基礎の観点から集学的に検討することは、その機序を解明につながるばかりでなく、効果的な循環器疾患予防戦略の構築に貢献するものと期待される。

### **疾患モデル、遺伝子改変動物による発症機序**

国家的に推進されたミレニアムゲノムプロジェクトで循環器疾患素因遺伝子が数多く同定されてきたが、それらの変異がいかなる経緯で病態形成につながるかについては、生体中でそれらがどのような生理学的機能を持つのかについての解明を待つ必要がある。そこで遺伝子間で形成される分子ネットワーク、さらには生理機能ネットワークの解明の必要性が提唱されている。また食塩摂取量、飲酒量、運動量、精神的ストレスなどの生活環境要因の影響も、遺伝要因と同程度に非常に重要であることが判ってきた。循環器疾患の場合、心機能・血圧・神経活動等多くの生理学的パラメーターを正確に測定する必要があり、循環器疾患素因遺伝子との関係を解明するためには小動物のみならず中動物疾患モデル動物や遺伝子改変動物を用いての生理学的研究が必要である。しかも生体機能を極力侵襲することなく、多層的多面的に多くの変数を同時計測し、それらの相互関係についてバイオインフォマティクスを駆使して解析する必要がある。このような研究を効率よく進めるためには、可及的非侵襲の生理機能多変数同時計測装置の開発も必要となる。

### **コンピュータモデルによる発症機序**

循環器疾患の様々なレベルでの発症要因やそれらによる発症機序が解明されても、テーラーメイド医療の実現に向けては、ゲノム・プロテオームから臓器までの幅広い患者情報を基にコンピュータ上で個々の患者の循環機能を含む個体機能を再現し、病態の長期予測や最適治療法を決定する手法を開発する必要がある。その理由は、循環器疾患は多要素が多層的多面的に相互かつ複雑に関与するため、個々の患者での病態の把握には、患者毎の検査結果を判定するだけでは不十分であるからである。さらに、複雑な循環器疾患発症機序を明らかにするためには、個々の患者の特徴を詳細に捉えた評価を行うことが必要となる。そのために、撮影画像や生理・生化学的検査などから患者のさまざまなパラメータを抽出し、スーパーコンピュータ上に仮想的(バーチャル)な循環器系あるいは人体を再現する技術の開発を目指す必要がある。こうした仮想人体を用いることによって、複雑な循環器疾患の発症機序をより正確に把握・再現するだけでなく、診断や治療の技術開発にもつながる事が期待できる。

## 6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備

### トランスレーショナル研究や臨床研究促進のための研究体制の整備

我が国における循環器疾患診断治療の基礎研究や医療水準は高く、国際的にも引けを取らない。しかし、ポストゲノム時代に世界規模で進められている新しい医薬品や医療機器の開発、特に基礎研究成果の臨床応用を支える臨床研究については世界規模で進められているなか、我が国の臨床研究は質量共に満足な水準とは言いがたく、結果的に国民への最善の医療の提供が遅れる場合がある。技術的シーズを臨床的ニーズに結びつけるトランスレーショナル研究を本邦においても定着させるために、臨床研究に精通した医師および研究者を養成すること、支援体制を整備すること、科学性、倫理性、信頼性を高めて社会の理解を得て実施する体制を整えることが肝要である。

### 疾患登録事業等の基盤整備

循環器疾患の罹患と再発について、疫学研究の基盤として日本全国の各地域循環器疾患発症登録事業等を整えて、その実態と動向を正確に継続的に把握することが重要である。まず、研究者が保健所をはじめとする行政との連関を堅固にし、日本の各フィールドを合わせた多施設の研究、テーラーメイド医療に向けた大規模研究、長期の追跡研究を実現させる。この実現のために、国や自治体レベルでの登録事業の整備が不可欠である。また、研究支援基盤の拡充、即ち、疫学者や統計学者の育成、研究費の拡充、OCR等のデータベースの拡充、生命倫理規定の整備が重要である。さらに、循環器疫学・予防の社会的認知に向け、平易な形で一般市民に啓蒙し、疫学の専門家育成のために、国際的な公衆衛生学教育を実践する必要がある。その結果、実践的で実現可能なわが国に必須の循環器疾患の対策が策定できる。

### バイオリソース、データベース機能の充実

循環器疾患克服研究の総合的な推進を図る観点から、実験動物や、ES細胞などの幹細胞、各種生物の遺伝子材料等のバイオリソースのうち、戦略的に整備することが重要なものについての体系的な収集・保存・提供等を行うためのシステムを国家レベルで構築する必要がある。まず、対象となるバイオリソースについての中核拠点を定め(例えば既存のヒューマンサイエンス振興財団) 十分な整備を行う。その後、中核拠点において整備されるバイオリソースの所在情報や各リソースの遺伝子情報等を集約(データ



ベース化)し、提供出来るようにするセンター機能を整備する。センター機能としては、国際基準に従って材料の標準化や品質管理などが含まれ、これらバイオリソースおよび関連情報を迅速に国内外の研究者に提供できることが望まれる。また、情報を有効に活用していくためには臨床経過や予後調査などを継続して行い、データベースにフィードバックできる体制の整備も求められる。

### **予防・検診センターの設置、予防・診断技術の確立と全国普及**

循環器疾患の予防は、その危険因子である生活習慣病をいかに予防するか、また生活習慣病患者がいかに循環器疾患を発症させないように予防するかであり、そのために、その人の体質にあった生活習慣は何かを把握することが重要である。生活習慣に関する資料が豊富で、研究所とのタイアップが可能な国立循環器疾患センターが中核となり、機関における予防・検診センターを整備し、臨床と研究所とが一体となり、多施設、大規模で長期の疫学研究のリーダーシップを発揮する必要がある。さらに、こうした中核機関から一人でも多くの疫学学習者を輩出し、非常に不足している全国の疫学教育の担い手を増やす必要がある。レジデントも選択的でローテーションの中に疫学を習得できるカリキュラムを組み入れ、疫学研究をデザインして、予防や臨床研究を実践していき、海外の疫学研究グループとも交流し、国別の循環器疾患の大規模研究を行い、循環器疾患の予防にどのような危険因子が国別に働いているのかを把握し、わが国の循環器疾患の予防に取り入れていく必要がある。また、サテライトやインターネットを通じて、各基幹病院や研究所との意見交流を行い、質の高い最先端の疫学研究を目指して、国循が中心となって循環器疾患予防に関する情報の発信源となる必要がある。

### **産学官連携の強化のための体制整備と産学官協力**

疾患の基礎研究から得られた成果を速やかに医療現場へ移し、臨床成果を上げるには、産学官連携はきわめて重要である。この点について我が国は欧米に比べ大幅に遅れており、抜本的な改革と体制の整備が必要である。特に循環器疾患治療においては治療薬開発と並んで、治療機器開発が大きな柱となっているにも関わらず、我が国の産業構造の特殊性から基礎研究の実用化について大きな障壁が存在する。この現状を打破するためには、国立研究機関においても産学官連携の強化を妨げる要因を減らすことが重要である。すなわち、研究者のベンチャー起業や企業への参加（兼業）を大幅に認めること、逆に基礎研究の成果から得られた知的財産権の行使・管理について、TL0等との積極的な協力によって、企業化を容易にすること、また研究者のアイデアと努力に対する正当な対価を還元する体制を確立して、研究者の意欲を損なうことのないシステムを作り上げる必要がある。またベンチャー起業支援・育成のために、国立研究機関においても、優れた若手研究者の人材の確保、プレインキュベーションへの支援、および起業・独立への支援体制を確立して意欲的な研究開発を促進することが重要である。

### **若手研究者ならびに研究支援者の育成と人事交流の促進**

循環器疾患研究に関しての若手研究者の育成については、ポストドクトラルフェローに相当する流動研究員制度による若手研究者の育成事業や循環器診療専門医育成事業としてのレジデント制度ならびに専門修練医制度による若手医師研究者の研究への参加が、循環器疾患研究における研究推進に貢献し、循環器疾患研究の中核となる人材育成がかなり行えた。しかし、これらの制度は人数枠が小さく、採用者の資格、待遇、採用期間等に問題も少なくないため、今後はこれらの制度を更に活用するためにこれらの

問題点について、制度の見直しを計る必要がある。このようにして、これらの制度をさらに発展させ向上を図ることは、我が国の循環器疾患研究を推進する上で、また、世界における循環器研究の推進に貢献する上でも極めて重要である。

### **国際協力、国際交流の充実から国際貢献へ**

これまで日本人研究者は循環器疾患研究において世界をリードするような多くの成果を上げてきた。レニン、アンジオテンシン受容体、LDL 受容体、心房性 Na 利尿ホルモン、エンドセリン、酸化 LDL 受容体などの発見にはいずれも日本人が大きな寄与をしているし、日本国内からの重要な研究成果の発信が近年は増えてきている。これらの成果は我が国の創薬産物であるプロプレス、メバロチン、ハンブといった重要な治療薬の開発と繋がっており、基礎から臨床応用まで広い分野で日本が主導権をもって世界に貢献するだけの基盤を持っていることを示している。益々のグローバル時代にあっては、外国の進んだ知識や技術をいち早く取り入れるという考え方では、知的所有権の確保の点からも問題が多く、日本が主導的立場で欧米との研究ネットワークを作り、アジア諸国に対する啓蒙をも行いながら、日本発の研究成果を通じて国際貢献をしていくことが、国益からも重要である。さらに、我が国の心疾患対脳血管疾患の罹患率や死亡率は欧米よりもアジア諸国と類似性が強く、民族的にも我が国民のゲノムや生活習慣要因もアジア諸国と類似性が強いと考えられる。従って、今後の循環器疾患研究や医療においてアジア諸国と疫学や大規模臨床研究を含め様々な協力関係を作ることは、我が国のみならず国際的な循環器克服研究に繋がると考えられる。

### **研究推進中核拠点機能の強化による研究・運営の効率化と充実**

基礎基盤研究による有意義な成果を積極的にトランスレーショナル研究を経て速やかに実用化・産業化することは極めて重要である。そのためには最適の産学官及び研究所と病院融合型の優れた中核拠点構築が必要である。そこでは、強力なリーダーシップの下に産学官、医工理薬系研究者を融合し、創薬、医療機器の製品化、遺伝子工学・細胞工学手法による新しい治療法の開発を推進する必要がある。トランスレーショナル研究では医師主導型の治験・臨床試験や大規模治験ネットワークの発展を目指し、特許・実用化には TLO（技術移転機関）の活用が必要である。外部資金導入、知的財産権戦略により育成事業終了後の自立的運営をも考える必要がある。研究の倫理的配慮も重要であり、外部委員による倫理委員会の議を経て新 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）等に則り厳粛に行う必要がある。今後 20 年以上にわたり高齢化が進むわが国では、最も多額の医療費を費やしている循環器疾患分野について、創薬や医療機器の開発は極めて重要で、早期に外国に完全依存する体質から脱却することが極めて重要である。こうした中核拠点の強化は、産業活性化による経済的効果や、医学領域以外の他の基盤研究分野の技術の計画的実用化への波及効果も期待され、我が国の目標とする知的創造立国への推進に繋がることになる。

### **地域における循環器専門医療機関の整備**

循環器病の効果的・効率的医療は、チーム医療が無くてはありえない。高度専門医療群、一般病院医療群、開業医群が強くネットワークを組み、連携を密にする組織の策定が急がれる。高度専門医療群は、最先端の MRI、CT、カテーテル検査室などの設備を整え、重症・高度障害の循環器疾患症例の診断・治療を行い、症例の病態に応じて一般病院医療群・開業医群に準急性期・慢性期治療を委ねる。一般病院医療群・開業医群は症

例の一般的な治療を過不足無く行い、重症化を予防する。このような関係を築くためには、各医療施設の地域・専門医療連携を強めるとともに、一般病院医療群・開業医群の循環器医療レベルアップのための体制の策定が必要である。さらに、このような、チーム群を日本各地に作る事により、医療資源の効率的利用が、循環器病医療のレベルの向上・医療費削減にどの程度貢献するかについても調査を行う。

### **救急医療体制の充実**

循環器疾患における超急性期における致命率を低下させるために必要な対策として、プレホスピタルから超急性期における早期診断法と治療法を確立し、高度先端的治療へ継続させることが必要である。そのためには、プレホスピタルにおける救急医療システムの整備が必要であり、外傷救急に重点が置かれている救命救急システムを循環器高度医療の実施が可能な体制に転換する必要がある。それには、我が国における循環器疾患発症と致命率の把握のため臨床疫学レジストリーの推進、救急医療対策プロジェクトの一元化、非医療従事者を含めた循環器救急医療に関する教育システムの確立、救急蘇生専門看護師の養成と認定、1次から3次までの順次搬送システムから全ての内因性救急疾患の搬送が可能なシステムへの変換等の体制の充実が必要と考えられる。

### **高齢患者に対する医療システムの整備**

高齢循環器病患者が急速に増加しつつあるが、高齢患者に対してはゲノム医療や移植医療は適応しにくく、むしろ医療の目標は生物学的寿命の延長ではなく、身体活動度の維持とQOLの向上に向けられるべきである。具体的には、非侵襲的診断・治療法の開発、高齢患者向けリハビリテーションプログラムの開発、在宅循環器モニタリングシステムや介護補助システムの開発、循環器専門看護師による訪問看護システムなどの確立などが求められる。さらに高齢循環器患者をケアする医療機関と介護施設と在宅支援システムの連携体制の整備が求められる。

### **循環器病の専門医療施設、国立病院機構等の連携が有機的に行える組織の構築と運用**

研究と臨床は、循環器病の究明・制圧の二本柱であることは疑う余地もない。循環器病における研究と臨床の有機的な連結無くしては、循環器病学・医療の発展は望めない。循環器病学における臨床研究・トランスレーショナル研究の成果は、循環器病に関する学会を通じて、国立病院機構、循環器病の専門病院に広げられるべきである。また、国立病院機構、循環器病の専門病院から持ち上がってくる臨床上の研究課題については、循環器病に関する学会を通じて研究機関に広められ、それらの問題に対する基礎的・遺伝子学的研究を行うべきである。このようなコンソーシアムを進める日本心臓財団などの組織をさらに策定しその活動を強化するべきである。

### **卒後研修制度の整備**

医学部卒業後の臨床研修が終了した医師に対する循環器病専門医への明確な道筋を提示することが必要となる。このためには、循環器病専門医に必要とされる技術の標準化を行うべきである。つまり、循環器専門医の品質管理である。一方、卒後研修病院において、いかなる技量・知識をいかなる期間で提供出来るかについて調査する。その上で、医療技術の標準化と提供病院の質と量をマッチングさせるような組織を創設するべきである。そのような研修病院群を日本全国に作り、臨床研修が終了した医師と地域病

院のニーズを合致させることが大切である。

### 専門看護師教育

循環器病を制圧し健康寿命を伸ばすには、看護の専門性を高めることと、日本全国で一定レベルの質が保たれた看護が提供されなければならない。現在、循環器病看護においては日本における統一された教育システムプログラムはなく、国立循環器病センターでは、独自に教育プログラムを作成し、循環器病センター専門看護師認定制度を設け運用しているが、センター以外ではそのような認定制度がなく、各施設で看護師教育を行っている実状である。複雑・高度化する医療、超高齢化社会、循環器病予防の充実など変化する看護ニーズに応えるためにも、循環器病看護分野においても専門看護師・認定看護師制度の導入が必要である。循環器予防という観点からも専門看護師には、実践・相談・調整・倫理調整・教育・研究という役割があるが、それを病院だけでなくその地域の予防活動にも発揮してもらうことが必要で、そのような立場・位置づけも含めた体制作りを行っていく。同様に認定看護師は専門特化した分野で実践・指導・相談の役割機能を発揮し、これも自施設だけでなく周辺及び関連施設の看護レベルの向上に貢献できるシステムを構築する必要がある。認定看護領域としては、『心臓リハビリテーション』『脳卒中急性期看護』『重症心不全看護』などが考えられる。特定機能病院をはじめ政策医療ネットワークの循環器拠点病院に、1名以上の専門看護師と種々の認定看護師が配置されることがのぞましい。

### おわりに

これら具体的項目の内容は、さらに参考資料4の表の最左欄の項目と対応して、それらの現状、中期、長期的計画、さらに医療・介護との関連で比較できるようになっている。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
<b>1) 循環器病の革新的な予防・診断・治療・予後改善法の開発研究</b>					
<b>(1) 循環器疾患の革新的な予防法の開発</b>	ゲノム研究などによる遺伝子多型と生活習慣要因の相互作用や、再生医学、プロテオーム等の研究成果を最大限に生かして、家庭、学校、社会、医療を通じて広く普及できるように、循環器疾患発症を効果的に予防する方策を開発研究する必要がある。	ゲノム、再生医学、プロテオーム等の大型プロジェクト研究成果をこれまでの疫学研究成果と対応させ、健康日本21に沿って循環器病予防10箇条などとして啓蒙されているが、それほど効果が出ているとは思えない状況である。	健康日本21の普及と同時に、それと組み合わせて個人毎に可及的有効な循環器疾患予防を可能とするようなゲノム要因や生活習慣要因、およびそれらの相互作用の解明を進める必要がある。	循環器疾患のゲノム、生活習慣から病態機能までの幅広い本態解明研究成果を生かして、患者毎に最適の予防法が実現し、家庭・学校・社会教育を通じてそれらの予防法の普及や生活習慣要因排除運動が進み、健康フロンティア戦略目標の実現が大幅に加速される	循環器疾患の一次、二次予防効率が高まれば、治療を要することなく、健康長寿や、例え発症しても後遺症軽減により高いQOLの高い安心生活が実現する。
<b>発症要因のリスク評価による予防</b>	循環器疾患予防の推進にはゲノム及び生活習慣に関する発症要因を適切に評価・検証することが重要であり、長期にわたる疫学研究や継続的追跡体制による大規模コホート研究、さらには個人資質を考慮した介入研究等の推進が必要である。	循環器疾患の発症要因には遺伝的要因と環境要因の相互作用が関与していることが知られるが、それぞれの要因が個人においてどのように疾病発症に関与しているかはまだ不明であり、大規模疫学研究等が計画実施されている。	循環器疾患の予防に有効な発症要因の同定に向け、継続的追跡体制による大規模コホート研究、生活習慣改善に関する大規模疫学研究、個人資質（遺伝的要因）を考慮した予防法の開拓研究等の実施を推進する必要がある。	大規模追跡研究、大規模疫学研究、遺伝的要因を考慮した予防開拓研究等が適切に計画され、継続的に実施されるようになり、個人資質を考慮した科学的な予防法が開発される。	大規模追跡研究、大規模疫学研究、遺伝的要因を考慮した予防開拓研究等により、科学的根拠に基づいた循環器疾患の革新的な予防法が確立されれば、循環器疾患の克服に大いに寄与することが期待出来る。
<b>生活改善による予防</b>	健康日本21にも組み込まれているように、肥満や運動不足、喫煙や大量飲酒、食塩の過剰摂取やミネラルの摂取不足、飽血脂肪酸の過剰摂取などが循環器疾患に深く関連しており、循環器疾患予防にはこれらの生活習慣の適正化の調査研究が必要である。	食塩摂取量はまだまだ多く、高血圧の有病率は極めて高い。過食と運動不足に関連する肥満、糖尿病、高脂血症は激増している。喫煙者は減少傾向にあるが依然として多い。	生活習慣改善は血圧や糖・脂質代謝などへの効果が認められているが、コンプライアンスは不良である。生活習慣改善による循環器疾患の予防効果は、介入研究では未だ実証されていないので、その実証研究が必要である。	大規模かつ長期の介入研究によるエビデンスが期待される。それにより実際の効果的、しかも継続しやすい生活習慣改善の方法が開発される可能性が大である。	生活習慣改善の実際的で効果的な方法が開発されれば循環器疾患の減少が期待され、医療経済的にも意義が大きいと考えられる。遺伝子診断の応用が、個別的な予防法に有用となる。
<b>疾患リスク情報の普及による予防</b>	循環器疾患のリスクに関する情報は多いが、中には科学的に正当ではないものも普及している。国民に危険因子が正しく理解されているかは疑わしく、生活習慣改善が実行されているとは言えない。このような状況を改善するための方策の研究が必要である。	日本人の食塩摂取や喫煙、高血圧はまだ多く、肥満や糖尿病、高脂血症は激増している。多くの国民はこれらの生活習慣病の危険性についての認識はあるが、生活習慣改善が実行できていない。	循環器疾患の予防に関して、社会への普及と実践にむけての基盤整備を進める必要がある。厚生労働省が中心となり、国民へのキャンペーンを展開することが必要である。	現状が続けば循環器疾患は増加するであろうが、公的な機関による国民全体への正しい情報提供や集団指導が奏功すれば、循環器疾患は減少する。	疾患リスク情報の普及にあたっては、保健医療関係者による総合的なアプローチの確立が望まれる。国民全体への啓蒙により循環器疾患が減少すれば、医療経済的にも意義が大きい。
<b>(2) 循環器疾患の革新的な診断法の開発</b>	テーラーメイド医療における循環器疾患の有効な予防・治療にはまず正確な診断が必要である。それには、患者毎のゲノムはもちろん、関連組織臓器毎の遺伝子発現、蛋白質産生状況から病態生理機能までの詳細な情報が得られ、かつ極力低侵襲の診断法の開発研究を推進する必要がある。	ミレニアム・ゲノムやプロテオーム、機能画像、ナノテクノロジーなどの大型指定や公募研究により、遺伝子異常から病態生理機能まで、疾患対応研究が進んできたが、依然として各種循環器疾患への具体的な対応までが整備されていない	循環器疾患の革新的診断法の開発に向けて、ミレニアム・ゲノムやプロテオーム、機能画像、ナノテクノロジーなどの大型指定や関連公募研究や、それらの延長線上の新規研究課題を積極的かつ重点的に立ち上げることで成りうる成果が期待できる状況である。	ゲノム・生活習慣から病態機能まで幅広い循環器疾患の本態解明研究成果を生かした患者毎の効率が高いテーラーメイドの診断法が相当開発され普及する。	循環器疾患予防効率を高めるためにも、極力早期に循環器疾患の正確な診断を可能とする必要があり、また重症の循環器疾患においてもその病態がより詳細に診断可能となる革新的技術が必要である。
<b>ゲノム・プロテオーム情報の有効利用</b>	高齢者社会を迎え益々増加傾向のある生活習慣病の一つである循環器病のような多遺伝子多因子疾患のテーラーメイド医療における正確な診断法の確立のためにはゲノム・プロテオーム情報の有効利用を精力的に開発研究していく必要がある。	近年、DNAマイクロアレイやSNPs解析により数々の循環器疾患関連遺伝子が報告されるようになってきている。しかし、それぞれの報告の間に再現性が無く臨床的に有効利用できる状態ではない。	ゲノム・プロテオーム情報の有効利用のためには、薬物の治療効果・予後などとの関連を明らかにすることが必要不可欠であり詳細な臨床データとかかる情報をいかに統合するかの問題点の早期解決が必要である。	白血球分野においては既にゲノム・プロテオーム情報が抗がん剤の選択に大きな割合を占めているが、循環器疾患においても同様に、血液・生理機能検査などとならんでゲノム・プロテオーム情報が治療法選択に一定の役割を示すようになる。	テーラーメイド医療の確立のためにはゲノム・プロテオーム情報は必要不可欠であるが、癌などに比べて関連因子が極端に多い循環器病においては、ゲノム・プロテオームレベルでの研究を精力的に推進する必要がある。
<b>遺伝子・環境要因評価法の開発</b>	循環器病のような多遺伝子多因子疾患の正確な診断のためには、病院における診療データのみでの解析では十分ではなく、住民健診受診者における解析、疫学的アプローチによる遺伝子・環境要因評価法の開発研究が必要である。	循環器病発症には遺伝子要因と環境要因との相互作用が関連していることは疑うまでもないが、かかる因子が循環器疾患の発症・進展に係わる割合や相互関連については明らかでなく、統合的な解析手法も確立していない。	発症した症例における検討が現在主に行われているが、遺伝子・環境要因の関連について解析するためには、住民健診受診者（未発症の症例）のデータについても解析する必要がある。	発症症例の解析結果と未発症症例の解析結果をそれぞれ、また相互に検討することにより循環器病の発症・進展に係わる遺伝子・環境要因の解析が可能になり、発症予防に貢献できる。	遺伝子・環境要因の関連が明らかになれば、発症前に生活習慣を変えることにより循環器病予防が可能となる。また、発症症例においても重症化予防・再発予防に有効である。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
新規診断機器の開発とその評価体制の確立	循環器疾患の病態の本質の理解を深め、一方検査の迅速化、非侵襲性を計ることで予防的・予測的診断を可能にするには、特に、高い感度と空間解像度で形態と組織の分子機能を観察できる革新的な画像診断法などの開発研究が必要である。	画像診断機器の高解像度化が進み100 $\mu$ mの血管の狭窄が判別可能になり、CT・MRI装置の利用による侵襲性の軽減と組織障害の可視化が可能になった。組織血流・代謝などの生理的生体情報が診断できるようになった。	不可逆的障害に対する予防的・予測的診療を実現するために、より高解像度（ミクロ・ナノレベル）の形態情報と生体機能の診断に加え、生体の分子レベルの機能を可視化するイメージング手法の整備、また検査法のさらなる非侵襲化と迅速化（時間分解能の向上）を実現する必要がある。	循環器病疾患の的確な治療に貢献し、動脈硬化の早期発見と循環器疾患の予防に有効な、また新規治療法（創薬および遺伝子治療をはじめとする再生医療）の客観的な評価基準となる画像診断機器および診断法が確立する。	虚血性疾患における病態進行の解明に貢献する一方、迅速かつ正確な診断法が提供されることで、循環器病疾患の的確な治療と予防に貢献する。
コンピュータを用いた自動診断法の開発	循環器疾患は遺伝子、蛋白質が多層多層的に統合された複雑な循環器系の形態機能異常であり、疾患毎にその病態は多岐である。そのような複雑な病態を患者毎に正確に診断するためには、循環器系の包括的モデルをコンピュータ上に再現する定量的自動診断の開発が必要である。	心臓、血管系、血液量を各々生理的に立証されたモデルで表現し、組み合わせにより簡便ながら高精度の定量的包括循環器系モデルを開発することができた。実際に輸液や薬剤による治療の経過を前もって予測できる利点がある。	薬剤の効果も心臓、血管系、血液量の各モデルの変化として表現できるため、現在薬剤効果のライブラリを構築中であり、ライブラリを用いてコンピュータ上で仮想治療を行うことにより最適治療を構築する必要がある。	急性心不全では、循環維持と同様に重要な呼吸機能と腎機能の維持を含めた自動診断・治療システムが実現する。また循環維持を行いつつも心臓を保護する治療が実現して長期的にも最適治療システムが構築される。	急性心不全の治療は専門医が行うとは限らないし、現在の専門医治療も定量的な診断に基づくものではないので、経験的要素が多く一般医の教育には繋がらない。自動診断・治療はこの問題点を克服する。
循環器疾患の革新的な治療法の開発	テーラーメイド医療における循環器疾患の確実な治療を実現するためには、ゲノム、蛋白質から、複雑に統合された生理機能まで多層多面的な異常状態の完全診断に基づき、生物学的・内科・外科的手段による革新的治療法の開発を強力に推進する必要がある。	ゲノム・蛋白質レベルから生活環境因子・病態生理機能までそれらの異常状態を消失、阻止したり、改善、置換する革新的方法論やその技術が少しずつ解明、進歩してきており、それらの臨床研究も行われつつあるが、原理から実用迄の間に様々な問題も浮上してきている。	ゲノム創薬、遺伝子治療、再生医療、人工臓器やナノメディシンなどの既存のあるいは近々上がってくる成果を可能な限り実用化研究に持ち込み、医工融合的に革新的治療法に結びつけ、実用化に向けて有効な治療法として確立する必要がある。	革新的なゲノム創薬、遺伝子治療、再生医療、人工臓器やナノメディシンなど医工融合的治療法などの大幅な進歩により、循環器疾患患者毎に最適な根治的治療法や予後が良好で高いQOLが維持できる治療法が実現する。	完璧には予防出来ない多種多様な循環器疾患の場合には、患者毎のテーラーメイド医療として、疾患毎に可及的後遺症が少なく高いQOLが保てるような最適な革新的治療法の開発が必要である。
ゲノム・プロテオーム研究に基づく分子標的治療創薬	循環器疾患の根治的治療のためには、ゲノム・プロテオーム研究によって得られた情報に基づき、循環器疾患発症に関与する異常遺伝子や疾患関連蛋白質の発現レベルや機能を制御する機序や分子、およびオーファン受容体やそのリガンドを標的とした薬剤の開発研究が必要である。	ゲノム解析やミレニアム・プロジェクトより、疾患関連の遺伝子異常やSNPsが多数見出されつつあり、プロテオーム研究によっても、今後、疾患関連蛋白質の同定が予想されるが、分子標的治療の創薬には未だ至っていない。	現在判っている遺伝子異常やSNPsについては、今後いかにして創薬に繋げるかである。また、オーファン受容体については、分子標的創薬の重要なターゲットであり、その内因性リガンドの同定は急務である。	遺伝子異常やSNPに基づく分子標的治療創薬によりテーラーメイド医療が加速される。また、疾患プロテオームやオーファン受容体リガンドの解明により、これまでにない画期的な分子標的治療薬が開発可能となる。	遺伝子異常やSNPsの解析情報は、個人レベルでの診断法や予防法の開発に直結する。また疾患プロテオーム情報は、診断・予防法のみならず、分子標的治療においての先端的な創薬の開発に繋がる。
蛋白質構造に基づく創薬	循環器疾患病態に大きく関わる蛋白分子の構造とその変化を高輝度放射光やBRET/FRET(Bioluminescence or Fluorescence Resonance Energy Transfer)などで捉えることが今や可能となり、それを用いての心血管調節に関わる受容体の拮抗薬や作動薬としての創薬の開発研究が可能となってきた。	結晶構造解析が始まって創薬に繋がったものは少ない。BRETを利用したスクリーニング系は、盛んになってきているし、直接リード化合物による受容体への効果を検証できているので、これによる創薬は有望である。	結晶構造解析からの薬剤設計だけでなく、実際に生きた細胞を使つてのアッセイ系の確立が必要である。これまでのカルシウム濃度やサイクリックAMP濃度を測定する系だけではなく、直接受容体や酵素の構造変化を取られるFRETシステムを取り入れたアッセイ方法の開発が必要である。	病態を理解した上で、標的分子を明らかにして結晶構造が解かれ、標的分子の構造変化を捉えるスクリーニングで創薬が可能となる。このためにも、分子機能の解明と構造機能の解明は平行して、しかも一つずつ明らかにして10年間で少なくとも30以上の新規循環器領域に有効な薬剤を発見されると予測できる。	循環器病態に深く関わる分子構造の解明は、創薬に繋がる。分子の構造変化を捉えるのはBRET/FRETなどが有効であり、新規薬剤を発見する可能性が高い。結晶構造の解析には時間がかかり、着手可能なアッセイ系の導入からはじめなければならない。この二本立により受容体あるいは、酵素の拮抗薬開発が実現できる。
薬剤感受性ゲノム情報を利用した適切な治療法の開発	薬剤感受性ゲノム情報の治療への応用は世界の潮流であり、欧米の大規模臨床研究では薬剤のレスポンス遺伝子情報収集は当然であり、製薬企業が主体的に取り組んでいる。しかし本邦ではこの分野の取り組みが大幅に遅れており産学官連携で追いつく必要がある。	現在国立循環器病センターも参加して全国規模で、慢性心不全に対する 遮断薬有効性のゲノム判定が進行中。ミレニアム・プロジェクトでは降圧薬・不整脈薬の有効性とゲノム情報の関連解析が行われている。	可及的に均一な臨床背景の遺伝子検体を千単位で集積し、レスポンス・ノンレスポンス間に極めて明確な区別が存在しないと臨床的に有意義なゲノム判定情報は得られないので、早期にこの検討を急ぐべきである。	心不全チップ、不整脈チップ、高血圧チップのように標的を絞ったDNAマイクロアレイを用いて、投薬前の薬効・副作用予測、投薬後の予後予測が可能となる。	遮断薬有効性心筋症など、治療と密に連結した診断が可能となる。また特定の遺伝子型に対し高有効性・低副作用性の薬剤が開発され医療費節減・薬業高収益に結びつく。遺伝子判定による予防的薬剤投与も可能になる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
臓器組織移植療法の開発	これまで開発されてきた範囲での末期的心不全への心臓移植、コントロール困難な感染例への心臓弁及び血管移植などは良好な成績を示しているが、国内での施行数が限られている。さらなる移植技術開発よりも、先ず臓器および組織提供システムおよび組織バンクの社会基盤を含む確立が必要である。	心臓移植は、50%生存率が10年に及び生存者の90%以上で生活制限なく、小児例の成長も良好である。米国の一部では心停止後摘出や高齢者など危険因子を持つ（マージナル）ドナーでの高齢者移植も開始されている。組織移植は、感染症例で著効を示している。	脳死下臓器提供と組織提供を増加する社会基盤確立が重要である。心臓移植は保存法改良、マージナルドナー利用システム構築、レシピエント候補評価と順位の再検討も必要である。組織移植は使用不可例の臨床応用化の検討を進める必要もある。	心臓移植は、心停止を含むマージナルドナー導入、保存法改良、免疫制御技術の進展、および冠動脈病変制御による施行数増加と長期治療成績向上が得られる。組織移植は、使用不可例および異種組織の利用法が確立される。	マージナルドナーおよびレシピエント候補の診断・評価法とその改善に関する対策を開発することは、移植療法の発展に繋がる。組織移植では、抗感染性に優れ、成長を期待できる治療手段の導入に繋がる。
新しい心臓手術法、血管手術法の開発	近年、心臓血管手術の成績は向上し、高齢者や新生児の重症心疾患児にも適応拡大されてきたが、さらに手術の低侵襲化と長期遠隔期のQOL向上を目指した手術用具・代用組織・再生組織を用いた術式などの開発研究が必要である。	小児患者では成長する自己組織を用いた術式開発が、弁膜疾患では耐久性に優れた生体弁開発が、虚血性心疾患では人工心臓を用いない低侵襲手術の導入が、また大血管疾患では高齢化する対象患者の脳神経系合併症を予防する術式とステント療法の開発が進んでいる。	再生医療技術による人工弁や小口径人工血管、補填細胞・組織、人工血液などの開発、さらに自動縫合・吻合器や小型補助循環装置、手術支援ロボットを用いた高精度低侵襲手術の開発と速やかな実用化研究が必要である。	改良された安全な人工血液、耐久性に優れた生体弁、成長する補填組織、閉存性に優れた大・小口径人工血管、ステント、手術支援ロボットなどに、培養間葉系細胞と心筋シートなどを組み合わせたテラメイトハイブリッド型低侵襲手術が普及し、術後QOLは著明に改善、医療費が軽減する。	年々患者数が増加している虚血性心疾患、大動脈疾患の全国規模での早期発見・診療体系の確立と遺伝子診断技術による疾患発生の機序解明により、予防対策が可能になる。また、再生治療、遺伝子治療に備えた臍帯血や自己組織長期保存技術の開発と応用システムの構築も必要である。
循環器疾患に対する血管内治療法の開発	急性心筋梗塞症や脳梗塞などの超急性期治療には非侵襲的血管内治療により最大限の治療効果が求められている。手術困難な難治性血管病変には遠伝子治療や再生医療との連携による血管内治療の開発が求められている。これらの革新的治療法の開発研究が必要である。	循環器領域におけるカテーテル技術を用いた治療法は冠動脈、下肢動脈、頸頸部および鎖骨下動脈、胸腹部大動脈などで実施されているが、それぞれの血管径や灌流臓器の特殊性により異なった器具器材が使用されている現状である。	このような各治療法に共通の開発方向性として、薬剤溶出性ステントの材質開発と改良（生体吸収性、ポリマー、薬剤など）、骨髄細胞を用いた再生医療のカテーテルシステム開発、動脈奥深く挿入できるように形状が可変なカテーテルの開発が必要である。	ナノメディシンの応用により、血管内治療は微小循環まで及ぶことが予想され、ドラッグデリバリーシステム（DDS）により新規な微小治療機器が開発される。また、DDS技術は、遠伝子治療、テラメイト医療の基盤技術としても重要であり、総合的な血管内治療への発展に繋がる。	これらの血管内治療の実施には、粥腫の組織性状を正確に反映する新しい診断法が必要であり、また循環器疾患の基礎研究から得られた生体活性物質（蛋白質・ペプチド）を治療に応用することで世界に先駆けた治療法の開発に繋がる。
内視鏡技術の開発	循環器疾患の主たる病態発症の場である心血管系を直接的に可視化する手法として、内視鏡技術が挙げられるが、本手技は単に診断法としてのみならず、血管内治療法の効果評価における役割が期待されるので、その開発研究が必要である。	現在用いられている外部光源型内視鏡は、素材の技術的限界から操作性等に問題点を有する。また、得られる情報は、比較的表在域に限られるため、最も重要視される動脈硬化粥腫などの深部情報を得難いのが現状である。	より操作性に富む極細径化された導光素材の開発と共に、可視光のみならず、近赤外線、ラマン光などを用いた分光解析による深部組織分子診断技術の開発が必要である。この際、極小型CCDの応用も視野に入れる必要がある。	我が国は内視鏡技術の開発、応用において常に世界を主導する立場にあったが、最近Optical Coherent Tomography (OCT) 技術などで欧米に先行を許しつつある。我が国の独自技術を生かすことで10年後にはそれを逆転できる。	多チャネルカテーテルを用いて、深部組織診断に優れた超音波法との併用により薬剤、再生細胞の標的投与や内視鏡的病変切除が可能となり、不安定動脈粥腫の安定化や、心血管再生技術の応用拡大に資することが期待出来る。
人工臓器の開発	循環器領域の人工臓器的な手法を用いることで、これまで救命が困難であった患者を救命し社会復帰させるために、人工臓器を始めとする医療機器の開発、製品化、臨床応用を図る必要がある。	人工循環を用いた循環生理・病態生理の解明に関する研究、呼吸循環不全に対する人工臓器による長期補助に関する研究、コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化に関する研究などの成果は既に出ている。	体内完全埋込型人工心臓システムの開発に関する研究、人工循環装置と再生医療的手法を組み合わせた重症心不全治療法の研究、重症心不全患者の救命と社会復帰を目的とした補助人工心臓システムの開発が必要である。	信頼性の高い高機能の人工臓器の開発が革新的に進み、科学技術立国としての産業活性化の観点から問題であった輸入超過である治療機器の分野で、国産の人工臓器の輸入超過を解消する。	遠伝子治療や細胞移植などの再生型医療の発展に伴い、人工臓器を用いた治療と再生型医療の併用による治療の実用化など、他の革新的な治療法との融合による治療成績の向上などが可能となる。
難治性疾患治療法の開発	他に治療手段が無い難治性疾患の多剤併用療法については大規模臨床研究だけでは十分な効果解析が出来ないので、新しい解析手法であるデータマイニング法による日常診療情報の解析を組み合わせることにより、治療の最適化を可能とするような開発研究が必要である。	他に治療手段が無い難治性疾患に対しては様々な薬剤が開発され臨床応用されている。かかる薬剤の治療効果については大規模臨床研究が大きな役割を示しているが、難治性疾患治療の最適化の評価には問題を抱えている。	医療経済に大きな負担となる大規模臨床研究を行うことは、わが国においては困難であるといわざるを得ない。従って、日常診療情報を活用することにより大規模臨床研究と同等の効果を上げる手法の開発が必要である。	日常診療の情報を経済学・社会学の分野で既に応用されているデータマイニング手法を用いて解析することにより、多剤併用療法の治療効果を解析することが可能となる。	大規模研究が抱える母集団の均一性等の問題を上手に克服できるデータマイニング手法を用いて日常診療情報を解析している大規模臨床研究の結果を統合してより良い治療が可能となる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2～5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
(4) 循環器疾患の革新的な予後改善法の開発	循環器病患者の平均在院日数は2ヶ月、脳血管疾患に限定だと3ヶ月弱で、がんの2.3倍もあり、循環器病が急性期医療を経て社会復帰する迄に時間を要する。しかも循環器病の高度医療が急性期に限定してきたことで、慢性疾患としてQOLの確保のためのリハビリテーション開発と普及が急務である。またそれにトランスレーションされる基盤・応用研究開発も求められる。	生涯QOLを維持するには、循環器病の一次、二次予防は勿論であるが、循環器病患者には、三次予防により循環器病の重症化や併発を防止するのが不可欠である。しかし未だ一次から三次までのどの予防法も完璧な物は開発されていない。その基盤となる実態把握研究も不十分である。	心血管危険因子関連の遺伝子同定、それに基づく生活習慣改善や薬物療法の開発を進めるのと平行して、脳機能イメージング法の急性期診療現場への導入、脳機能損傷陽害因子の解析、より効率の高いリハビリテーションの普及促進、在宅モニタリング機器の開発などを進める。	脳卒中後遺障害に特化した新たな機能回復医学が確立する。心臓リハビリテーションの普及とIT・バイオニック医療による在宅管理支援システムを駆使して、心疾患患者の身体活動度とQOLの向上をめざす医療が確立する。	循環器疾患関連遺伝子同定は循環器疾患予防、診断、治療のみならず予後改善にも重要である。リハビリテーションの普及や開発により最大要介護性疾患の脳卒中の予後が大幅に改善され、心疾患患者の身体活動度とQOLの向上が実現し、入院患者数や膨大な医療・介護費用も削減される。
脳卒中機能回復医学の創造	先端画像診断法の応用により脳卒中後遺症としての各種神経機能障害の本態、その回復過程と阻害因子が明らかにされた。これらの成果を下に、先端医療技術と科学的臨床試験とを有機的に組み合わせ、脳卒中機能回復医学を創造し、よって本症による要介護者を激減させる。	運動器（骨、筋肉）や発声器官などの末梢性障害に対する医療として整形外科や耳鼻咽喉科学から派生・進歩したりリハビリテーション医学が脳卒中後遺障害患者にも応用されている。発症後数週～数ヶ月後より開始されることがほとんどである。各技術の有効性に関する科学的エビデンスは必ずしも明確でない。	進歩の著しい脳機能イメージング法を急性期診療現場に導入し、脳機能損傷とその回復メカニズム、阻害因子を解析する。磁気刺激、植え込み電極による神経電気刺激、レセプター作用薬剤などの効果を検討する。従来の末梢器型リハビリテーション医学の理論体系的抜本的変革を図る。	脳卒中後遺障害に特化した新たな機能回復医学が確立し、予防・治療に次ぐ第3の医学・医療として認知され始める。これを軸にした新たな脳卒中医学・医療が広がり始め、わが国の医療供給体制の大幅な見直しを開始される。	最大の要介護性疾患である脳卒中の予後が大幅に改善される。患者のQOLが大幅に向上する。入院患者数やこれに費やされる膨大な医療・介護費用が削減される。本人・家族・社会への負担が大幅に低下し、健康寿命も大幅に延長する。
心疾患患者の身体活動度とQOLの向上をめざす医療の確立	心臓リハビリテーションの普及とIT・ナノメディシン・バイオニック医療による在宅管理支援システムを駆使して、心疾患患者の身体活動度とQOLの向上をめざす医療を確立する。その基盤として医療にトランスレーションされる心筋や血管のリモデリングや再生に関する研究も必要である。	わが国では、心疾患患者に対する心臓リハビリテーション医療の普及が欧米に比較して遅れてきている。また増加し続ける高齢心疾患患者に対して在宅医療管理システムが有望と期待されるが、わが国では全く体系化されていない。心筋・血管のリモデリング、再生に関する基盤研究も遅れている。	心疾患患者に対する心臓リハビリの普及促進、高齢心疾患患者の在宅医療管理システムの確立のために、心臓リハビリ教育の充実と人材育成、外來型心臓リハビリや循環器疾患訪問看護システムなどの在宅医療支援制度の整備、在宅モニタリング機器の開発などを進める。	心臓リハビリテーションの普及とIT・ナノメディシン・バイオニック医療による在宅管理支援システムを駆使して、心疾患患者の身体活動度とQOLの向上をめざす医療を確立することにより、心疾患患者や高齢患者であっても健康寿命が延長し活動的で生き甲斐に満ちた生活を維持できる。	心臓リハビリと在宅医療管理システムによって、心疾患患者の身体活動度とQOLの向上が実現すれば、心疾患による要介護患者が減少し、健康寿命の延長が得られるのみならず、医療費の大幅な節減にも貢献できる。

## 2) 循環器疾患の実態把握のための疫学研究、臨床研究

	循環器疾患の急激な増加が予想される高齢化社会や生活習慣の変化に対応するために遅れが目立つ我が国の臨床疫学を含む疫学研究や大規模・小規模臨床研究や、発症登録を欧米のレベルにまで近づけ、我が国独自の循環器疾患克服戦略を立てる必要がある。	その必要性の認識の上に、徐々にではあるが地域規模で中小規模の疫学研究や発症登録がなされ始めてきた。しかし、全国規模のがん登録事業に比べて、循環器病登録事業は相当未熟な段階である。	必要な疫学研究や大規模の臨床研究を急速に加速するためには、まずは国際的に認められる計画を立案し、その全国的な普及、啓蒙と実施、その結果の客観的な解析と報告ができるような体制の整備を促進することなどが必要である。	国際的に公認される計画、実施、解析、報告の体制に支えられて急速に加速され遂行される疫学研究や大規模の臨床研究の結果、欧米人とは独立して、日本人特有の遺伝子や生活習慣により起きる循環器疾患の実態把握が進み、革新的な予防診断治療が可能となる。	テーラーメイド医療として患者毎にゲノムや生活習慣要因との対応で予防・診断・治療を最終的には可能とすべきであるが、中途段階でも、臨床疫学研究などにに基づく相関関係をもって、最適な予防・診断・治療法を選択できるようにする必要がある。
疫学研究の推進	循環器疾患による要介護を適切に予防するには、高血圧・糖尿病・高脂血症などの危険因子と循環器疾患の発症にさらしに要介護状態・死亡との連鎖的要因とその予防法を開発研究する必要がある。	高血圧・高脂血症・糖尿病などの循環器疾患の古典的な危険因子と循環器疾患との関連についての研究成果が得られている。さらにこれらの危険因子と生活習慣との関係もほぼ明らかになっている。	遺伝素因と生活習慣の相互作用により生活習慣病がいかにかに発症するか、また素因に応じた予防と治療に関する研究の推進、脳卒中や心筋梗塞の早期治療が要介護状態をどの程度改善可能かを明らかにする研究などが必要である。	生活習慣の適正なコントロールにより循環器疾患の発症を効果的に予防することで、循環器疾患による生活の質の低下を予防する方法の構築とともに、発症しても、早期治療により要介護状態が予防できるようになる。	国民の健康状態を生活習慣、危険因子（高血圧・糖尿病など）、発症（脳卒中・心筋梗塞）、要介護、死亡の連鎖を解明し健康寿命を延長する要因を明らかにする前向き研究を推進する必要がある。
臨床疫学研究の推進	欧米とは異なるわが国の循環器疾患状況に応じた適切な治療を推進するには、臨床データを活用した疫学研究を推進する必要があるが、そのためには単一病院を超えた組織的なデータ収集を推進する必要がある。	カルテ情報を活用した治療効果や、長期予後に関する研究は比較的稀な疾患については推進されている。しかし脳卒中や心筋梗塞・心不全などの主要な疾患に関する体系的な追跡体制は十分ではない。	臨床データを活用した患者対照研究や治療の長期予後研究の推進とその基礎となる複数の病院が連携して体系的なデータ収集を可能とする支援体制を整備する必要がある。	診療データの記録の標準化と支援体制に基づく長期予後データの収集を円滑に行い、遠隔治療成績が特別な研究活動によらずとも収集可能な体制が整備される。	臨床疫学研究の推進そのものが治療・診断法の開発の基礎となる。



重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2～5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
大規模臨床研究の推進	欧米とは異なったわが国の循環器疾患発症状況に対応した適切な治療体系を明らかにするには、研究者主導型の大規模臨床研究の推進が欠かせない。まずは、そのための体制整備が最も重要である。	大規模臨床研究成果はほとんどが欧米の結果に基づくものであるが、少数ではあるが国際的な共同研究により国際的な評価に耐える臨床研究が実施され得る状況となっている。	研究者主導の大規模臨床研究の実施のためには、研究の企画・運営・評価にかかわる研究支援組織の拡充が最も重要である。先行研究のプロトコルや研究経過に関する詳細な資料を提供したり、企画支援できる組織を拡充することも必要である。	研究支援体制が整備されることにより研究者主導の大規模臨床研究の円滑な実施がなされるようになり、国民にとって最も効果の高く費用の少ない治療法が普及する基盤が整備される。	大規模臨床研究の実施により診断・治療の最も重要な情報を提供できる。
少数臨床研究の推進	少数臨床研究はその利点にもかかわらず十分に活用されているとは言いがたいのが現状である。包括的データ解析手法であるデータマイニング法を併用することにより欠点を克服し強力な臨床的解析手法になりうる。	少数臨床研究は、大規模臨床研究と比べて客観性・解析力に劣るため現在の臨床研究においては重要な位置を占めておらず、英語医学雑誌での論文発表でもたまたま散見する程度である。	少数臨床研究は大規模臨床研究と比べて、医療経済に与える影響が少ないだけでなく個々の症例に対してより詳細に経過観察可能となる利点があり、欠点を補う手法の開発が必要である。	大規模臨床研究よりもさらに多くのデータを解析可能な包括的データ解析手法であるデータマイニング法を用いることにより客観性・解析力を保証した上で、少数臨床研究を行うことにより結果の活用が可能となる。	少数臨床研究は医療経済に与える影響も少なく、実行も大規模臨床研究のような制約を受けることが少ないため観察研究・原因究明・治療法開発により詳細な解析が可能となる。

3) 循環器疾患の情報・診療技術の積極的発信と普及					
	第5次まで進められてきた循環器疾患基礎調査を継続すると共に、全国規模での発症登録体制の実現を持って、実態把握内容の充実を図り、データベース化し、それらの有効利用のための研究を開始すると同時に、成果の広い普及や啓蒙が必要である。	第5次循環器疾患基礎調査などや健康増進法に沿っての健康日本2.1が実行されるまでになっているが、その予防効率をさらに高めるために必要な個人毎に最適な循環器疾患予防法は未知である。	第5次まで進められてきた循環器疾患基礎調査結果などを個人毎に有効なテラメイト予防法とするために、生活習慣要因のみならず、そのゲノム情報との対応でのさらなる循環器疾患基礎調査などが行われる必要がある。	循環器疾患の実態把握内容が充実し、ゲノムや生活習慣因子との対応での健康状態、疾病状況などのデータベース化が進み、循環器病克服の目的で有効利用が可能となり、専門医、医療関係者、国民のそれぞれに信頼性の高い最新の循環器病に関する医療情報が提供されるようになる。	循環器疾患克服には、単に革新的な診断・治療・予防法の開発のみならず、その広範な普及と患者実態把握を通してのゲノムや生活習慣因子との対応での有効性の評価が必要である。
患者データベースの構築	脳卒中・心筋梗塞・心不全などの主要な循環器疾患に対する適切な治療法を開発するには入院患者の治療内容や長期予後に関する情報が、高度の精度管理下で日常的に蓄積され、データベース化される必要がある。	循環器疾患患者のデータベースは主に研究者単位で整備され、治療や予防法の評価がなされている。単一病院を超えたデータの収集も学会などで試みられているが、十分な精度管理下でのデータ収集とはいえない。	地域全体や専門病院が連携したデータ収集のためには収集するデータの精度管理が最も重要となる。適切な研究支援組織を配置することで、過度の負担のないデータ収集が可能となる体制を整備する必要がある。	高度の精度管理下で収集された患者データベースを活用することで、個々の大規模臨床研究や臨床疫学研究での患者データの追跡が容易となり、これらの研究が円滑に実施可能となる。	臨床疫学研究・大規模臨床研究などの実施体制を支える基盤が先ず不可欠であり、それにより診断・治療・予防法開発に有効に繋がる成果が上がる。
罹患と予後についての実態把握	中年では生活習慣と危険因子(高血圧・糖尿病など)、壮年期・初老期では危険因子と脳卒中・心筋梗塞の発症、高齢期では発症と要介護との関連などライフステージすべてで解明する必要がある。	生活習慣・危険因子・循環器疾患・死亡との関連はほぼ明らかになってきている。しかし、脳卒中や心筋梗塞の発症や予後が介護にどう結びつくかが不明で要介護予防研究の足かせとなっている。	循環器疾患の罹患状況とその要因を明らかにする疫学研究に加えて、循環器疾患と要介護状態の連鎖の仕組みを明らかにすることが必要である。	国民の生涯に関わる要因として循環器疾患を多方面から捉え、その予防・治療・リハビリテーションの効果的な仕組みを解明するための基礎的な疫学情報を提供できる体制が整備される。	観察研究による危険因子の解明や死亡や介護状態などの患者の長期予後の観察により、治療の体系的な取り組みのための基礎的資料が提供可能となる。
電子カルテや健康保険への医療情報のIT化	医療情報のIT化は、医療安全や医療経済など包含するさまざまな問題を解決し、いわゆる診療の「質」向上のためのインフラとして必須の課題である。このためには、まず電子カルテを稼働させ、診療業務の合理化、患者情報の一元化を図るだけでなく、日常診療の延長線上で、エビデンスデータが自然に電子化・蓄積されるシステムを確立させる必要がある。	単なる患者情報単位の診療記録システムではなく、バーコードなどを用いた患者 同定の安全管理システム、医療材料の物流管理や病院経営管理などを含めた総合的な病院情報(管理)システムを意味し、集積データの精度やデータベースの一元性、情報分析、データの標準化などを統一的に管理し、インシアティブを發揮する情報部門の組織体制の整備、人材確保がより重要である。データの標準化は、現在のところあまり進んでいるとは言えない。	2002年に導入されたDPC制度により、手術や治療処置の記述の標準化がかなり進みつつあり、それをさらに進め、従来困難だった治療実態の施設間比較が医療経済的側面において可能となる。循環器疾患の個別性の高い部分において、現状で必ずしも十分とはいえないが、今後のさらなる改善により、診療報酬や健康保険制度への適正な反映が期待される。	手術や治療処置の記述の標準化が完成し、治療実態の施設間比較が容易となり、医療の均てん化が促進され、診療報酬や健康保険制度へ適正に反映されるようになる。	医療情報のIT化により、診療の「質」向上のためのインフラとして必須の予防・診断・治療の国内均てん化、安心・安全な医療などが実現し、医療経済的にも問題がない医療が普及する。
診療のための医療情報提供システム	循環器疾患の適切な医療を広く国民に提供するためには、それぞれの治療方法に関するガイドラインを整備するとともに、定期的に更新し、広く医療関係者に普及する仕組みの構築が必要である。	学会などが中心となって診療ガイドラインが作成されているが、どのような手順による作成が適正であるかは十分議論されておらず、玉石混交の状態である。	治療のガイドライン作成のための適切な手順を検討し、ガイドライン作成にかかわる団体や医療関係者に手順の遵守を呼びかける必要がある。	適正な手順で作成された種々のガイドラインが広く医療関係者に公開され、同一の疾患に対する複数のガイドライン間の相互の比較検討も可能となる。	診断や治療における疫学研究成果が的確に反映されたガイドライン等を定期的に更新しながら提供することで、最新の研究成果を日常診療に活用可能となり、我が国の診療水準の向上に資する

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2～5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
国民向け疾患情報提供システム	循環器疾患は要介護の重要な要因であるが、適切な生活習慣により予防可能であることや、いったん発症しても適切な治療により要介護に至らない可能性が高いことをひろく普及させる必要がある。	循環器疾患の多くは予防可能であることが、種々の疫学研究により実証されてきた。しかし、医療や予防の専門家による情報提供は少なく、十分な科学的根拠のない情報が流布する原因ともなっている。	現在までに得られている疫学研究の知見を整理し、生活習慣・危険因子（高血圧・糖尿病など）・脳卒中・心筋梗塞発症にかかわる要因をわかりやすく国民に情報提供する仕組みを構築する必要がある。	今後さらに蓄積される疫学研究の成果を経営的に整理して、国民の循環器疾患発症を予防するための体系的な情報提供を行う仕組みが構築され、健康日本21の実現が加速される。	予防や治療の個々の研究成果は一般国民には難解なため、専門家が疾患情報を総合的に整理して提供するシステムを運用することで健康維持増進に関わる責任ある情報を国民に還元することが出来る。
患者とその家族のための支援技術の開発	長期間ときには生涯にわたる経過観察や治療が必要となる強いストレスにさらされる循環器疾患患者、家族に対する、心理的・精神的分析をも含めた統合的検討に基づく、効果的で有用な支援技術の開発が必要である。	重症や難治性の循環器疾患患者やその家族に対する支援が必要であることは疑問の余地が無いが、本邦の医療制度の問題もあって医療現場において十分な情報提供や効果的支援が実施されてきたとは言えない。	患者、家族が最も必要としている情報や支援の具体的内容を把握し、患者、家族にとって十分満足が得られしかも省力化を最大限追求したシステムのコンセプトを確定する必要がある。	医療機関に向かなくとも、在宅で十分な情報提供や効果的支援を受けられるシステムが開発される。	十分な情報提供や効果的支援の提供には、正確な診断が基本である。したがって、ブロードバンドインターネットを使用した遠隔診断の充実が必要である。
看護技術開発	循環器病の危険因子は生活習慣の中にあり、患者の自己管理が重要であるが、そのため患者教育指導における対話技術、観察技術、学習教材の開発、患者家族への精神的支援等が必要となる。又、循環器病の高度先駆的な治療の対象の橋創予防は、早期リハビリテーションの開始、早期退院にも寄与する。	手術室において開心術患者の橋創予防のための除圧ケアのノウハウが明らかになっている。又、糖尿病教室、高血圧教室、PPHや心不全患者等の指導において学習方法や教材の開発に取り組んで、効果が出てきている。	開発及び工夫した技術の評価と循証を活用した標準化が必要である。さらに、特定の病院施設だけが治療や看護に特化しても効果は上がらず、地域施設がそれぞれに専門性を発揮し、医療の連携を充実させることが必要と考える。	政策医療ネットワークで開発された看護技術を集約し、政策的な取り組みと看護技術の精度を上げていく研修施設が全国に普及する。	折角優れた診断・治療・予防法をもって医療が行われても、患者を臨床現場で24時間支援していく看護なくしては、診断・治療・予防の効果が十分に発揮できない。
AED（自動体外式除細動器）の使用を含む救命措置の普及	心血管や脳血管疾患などの循環器疾患は大多数が救急診療の対象で、院外での重症化などの致命的な出来事が多く、院外死を含めると死亡率は高い。院外心停止の原因は約8割が循環器疾患であり、その救命には一般市民による心肺蘇生法の実施、特に自動体外式除細動器（AED）の実施が必須となる。その普及には、院外での救命システムから超急性期高度医療までの救急システムの構築が必要である。	心原性院外心停止は、心停止の約70%を占め、救命率は10%以下で社会復帰率は極めて低率である。AEDの普及は、平成16年の非医療従事者の使用が認可されたが、なお不十分である。	救命の連鎖である、迅速な通報、迅速な心肺蘇生法（CPR）の実施、迅速なAED適用、迅速な2次救急処置の確立を行う必要がある。それには、国民に命の重要性を教育し、CPR教育とAED普及をはかることが重要である。	地域を院内のCCUと同様に、心停止が生じたときには救命の連鎖が直ちに奏功して、院外心停止の救命率は30%以上となり、高度超急性期医療との連携がはかられる。	院外心停止の社会復帰率の上昇は、後遺症の減少とともに社会的な経済効果も高く、超急性期医療の促進にもつながる。
心臓リハビリテーションの普及	脳卒中リハビリテーションは完全回復は不可能であるが、既に相当普及している。それに比べて、心臓リハビリテーションは、最新の薬物治療に匹敵する予後改善効果を持つので、欧米に比べて普及が大幅に遅れているわが国において広範に普及させる必要がある。	既に相当普及している脳卒中リハビリテーションとは対照的に、心筋梗塞患者の回復期心臓リハビリテーション参加率はわずか1割程度で、また心不全に対する心臓リハビリテーションも、わが国では健康保険適応が認められていないため、ほとんど普及していない。	脳卒中リハビリテーションと同程度まで心臓リハビリテーションの広範な普及のために、国民・一般医師・コメディカルへの啓蒙と教育の充実、人材育成、外来型心臓リハビリ施設の増加、心不全の心臓リハビリテーションの保険収載、民間運動施設との連携を進める。	心臓リハビリテーションを「心疾患の二次予防システム」として位置づけて広く普及させることにより、心筋梗塞、狭心症、心臓術後、心不全などの主要な心疾患患者の身体活動度、QOLおよび長期予後の大幅な改善が得られる。	心臓リハビリテーションを心疾患患者の長期予後改善のための二次予防システムとして位置づけて広範な普及を図ることにより、「健康寿命と生き甲斐に恵まれた未来」の実現と医療費の節減が可能となる。
性差医療の普及	循環器病および危険因子である生活習慣病における性差に関する調査、研究から、発症リスク、予後、病態に性差の影響があることが示されている。また、身体活動、生活習慣、心理的・精神的要因、社会的要因および遺伝的要因において存在する性差も循環器病と密接に関連することが示されている。	米国においては、約20年前から女性の生物学的、医学的、社会的な性差に基づく女性の医療を推進する体制作りが開始され、女性のための新血管疾患予防ガイドライン（米国心臓病学会）などの成果が公表されているが、わが国においては、性差の医療に関する認識はまだ不十分である。	臨床研究から性別医療のエビデンスを集積・整理し、それに基づく臨床的ガイドラインを確立する。また、このことで女性の臨床エビデンスの不足や必要性を明らかにし、臨床研究への参加を呼びかける。	女性外来における循環器疾患の疾病予防・診断・治療に役立つのみならず、循環器専門外来のなかで性別に基づくテーラーメイド医療が推進される。	診断・治療・予防法の開発に、性差を考慮することは、テーラーメイド医療の第一歩として重要であり、米国のデータを参考にしつつ、わが国のエビデンスに基づいたガイドラインの作成が必要である。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
<b>4) 基礎研究の医療応用を目指すトランスレーショナル研究</b>					
	循環器病克服には、循環器疾患本態解明研究成果に基づき、ゲノム創薬、革新的な予防・診断・治療法やそのための材料や機器開発とそれらの医療応用を目指した実用化研究を強力に推進する必要がある。	ミレニアム・ゲノム、再生医学、プロテオーム、バイオニクス、ナノメディシンなどの大型研究から得られた成果の幾つかが実用化研究されて、既にある程度の有益な成果が臨床研究の段階に入ってきた。	基礎研究から臨床応用までの間に必要なトランスレーショナル研究は、ややもすると体制的にも経済的にも“死の谷”とも言われる中断に陥りやすいので、それを選けるような体制の基礎整備も必要である。	循環器疾患の本態解明研究成果に基づいた革新的なゲノム創薬や、予防・診断・治療法の開発とそれらの医療応用を目指した実用化研究が大幅に進み、テラーメイド医療として可成り広く臨床の場に普及する。	診断・治療・予防法開発のどれを取ってみても、基礎研究成果の臨床応用に向けての実用化研究に期待する点が非常に大である。
<b>遺伝子治療の開発</b>	難治性循環器疾患に対し、遺伝子導入等の新治療法の開発とその応用が期待されている。そのために細胞・動物などもモデル系による開発、その実用化に向けての研究の推進、それと平行しての社会的・法的・倫理的問題の解決などが必要である。	循環器疾患への遺伝子治療開発は、重症心不全など既存の治療法では不十分であったり、血管閉塞症疾患の様にQOLの維持が困難な病態が少なくない病態に対して研究が推進されているが、その確立は今後の課題である。	遺伝子治療の開発は循環器疾患に対する新しい治療法として研究の推進が望まれるが、基礎的検討の上で積極的に研究が実施され、同時に評価体制も確立された上で、臨床研究が十分に行われることが必要である。	遺伝子治療の開発は循環器疾患に対する新しい治療法として注目されるが、開発の歴史も浅く、治療後の長期的な影響の検討も慎重になされた後、十分な評価を経て臨床応用されるようになる予想される。	遺伝子治療の開発は循環器疾患に対する新しい治療法に繋がる研究であり、既存の治療法では治療が困難で、生命の危機に直結したり、QOLの維持が困難な難治性循環器疾患の克服に大きく貢献できる。
<b>再生医療の開発</b>	難治性や致死性の循環器病の克服に向けて、体性幹細胞や胚性幹細胞(ES細胞)を用いた心筋及び血管再生治療の開発が行われている。今後、基盤技術及び施設の整備が進めば、難治性循環器疾患に対する新たな治療戦略として普及する可能性があり、この研究の強力な推進が必要である。	骨髄単核細胞を用いた血管再生治療が実際の臨床で行われるようになったが、未だ心筋再生は実現していない。動物実験に限れば、多分化能を持つ間葉系幹細胞及びES細胞が心筋細胞に分化することが明らかとなってきた。	臨床研究段階では、幹細胞を無菌で培養できるヒト細胞専用培養施設(Cell processing center: CPC)の整備と培養技術の開発が必要である。またES細胞使用の倫理面の解決と、培養・分化誘導の基盤技術の確立が必要である。	CPCの整備が進むことにより間葉系幹細胞などの体性幹細胞が安定して供給され、再生治療が一般に普及する。また10年後にはES細胞も臨床応用され、より効果的な心筋および血管の再生が実現される。	社会の高齢化に伴い難治性循環器疾患の患者数は今後も増加すると考えられる。ドナー不足が深刻である日本にとっては、各種幹細胞を用いた心筋血管再生治療は不可欠である。
<b>人工臓器療法の開発</b>	従来の治療法では救命や社会復帰が困難な難治性や致死性の循環器疾患症例に対して適用できる循環器系の人工臓器(人工心臓、人工肺、人工血管など)を、基礎研究成果に基づいて開発、製品化し、患者治療に応用できるように実用化する研究が必要である。	我が国では脳死者からの移植臓器(特に心臓)に制限があり、限られた期間の実用化が可能な輸入品・国産品が臨床応用されているが、十分長期間の実用性、患者のQOLなど、今後解決すべき問題は多い。	研究成果の恩恵を医療に早期に還元するためには、最新の基盤技術開発の成果を適宜取り入れた優れた性能を有する循環器系人工臓器の試験的な臨床応用および製品化が行われる必要がある。	ナノテクノロジーの応用などによる、さらなる材料や構造の改良や画期的な基盤及びシステム技術開発の必要性が高く、それらに基づいたより画期的な循環器領域での人工臓器の開発が成し遂げられる。	テラーメイド医療、臓器移植や再生型医療の進歩などの発展に伴い、基礎研究成果に基づく人工臓器の実用化を、人工臓器の適用の明確化、他の治療法との併用などを治療戦略的観点に基づいて実施する必要がある。
<b>移植療法の開発</b>	心臓移植は成長可能で長期安定した成績を示しているが、ドナー心不足を補うためには、心臓丸ごとの移植でなくとも、実験的には心筋組織移植でも可成り良好な成績が得られており、成長可能性の付加が期待できるし、細胞移植でも、心機能改善効果が期待できるので、この分野の益々の実用化研究が必要である。	心臓移植は、施行数は少ないもののその成績は良好である。組織移植も少数例が行われ、感染を伴った症例に対して有効な治療手段となっている。細胞移植は、自己細胞を用いた試みが開始されている。	移植法は、臓器・組織・細胞の提供により成り立ち、脳死を死とする死の定義や小児も含めた提供を受け入れる社会基盤の確立を目指す必要がある。また、組織バンクおよびヒト細胞専用培養施設(CPC)の整備を進める必要もある。	心臓移植では心停止ドナー心や異種ドナー心の導入、組織移植ではヒトおよび異種組織の再生医療技術によるテラーメイド型心臓弁および血管の臨床応用化、細胞移植では補助人工心臓との併用療法の確立が実現する。	移植法は心臓および組織において最重症例に対する治療手段として有効であり、細胞移植も他療法との併用によりその対応が期待できる。治療系にこの移植法を組み込むことにより、治療選択の広がりが見られる。
<b>ナノメディシンの開発</b>	10億分の1メートルがナノメートルであり、このレベルの超微小サイズでの理工学技術をナノテクノロジーと呼ぶ。我が国はこの分野の基礎研究を得意とし、その医療分野への応用をナノメディシンと呼ぶ。既に限られは予算でのナノメディシンプロジェクトが走っているが、さらに厚い実用化研究の推進が必要である。	ナノ生体構造・機能イメージング、ナノ治療診断デバイス、ドラッグデリバリーシステム(DDS)などを対象としてナノメディシンプロジェクトが、国家的に5年計画で推進され、現在3年目であり、基盤的成果が出始めた。循環器疾患医療応用への期待が大きい。	ナノ構造機能イメージングにより蛋白質特異的な創薬と細胞内分子相互作用の理解を推進する必要がある。また生体適合性・高機能の人工臓器および超小型診断装置等の革新的な開発に道を開くデバイス開発も推進する必要がある。	循環器疾患の基礎研究から得られた生理活性物質(蛋白質・ペプチド)の情報を用い、世界に先駆けた治療法が開発される。また、遺伝子治療、テラーメイド医療の基盤技術としてのDDS技術も大幅に進歩する。	ナノイメージングは蛋白質特異的な創薬と分子相互作用の理解を推進する。ナノデバイス開発は生体適合性・高機能の人工臓器及び超小型診断装置等の開発に資する。疾患治療に特化したDDS担体の開発が期待される。
<b>バイオニクス医療の開発</b>	医用生体工学や電子技術の進歩により、生体の調節系を知的電子機器で置換することにより、生体の欠損した機能を再生したり補った、疾患により異常化した機能を正常化するバイオニクス治療が可能となった。種々の循環器疾患の治療装置として実用化を進める研究が必要である。	動物実験レベルで、バイオニクス治療により、起立性低血圧患者で正常な起立時の安定した血圧調節を実現すること、心不全の異常調節の是正により予後を改善することが可能となった。これらを医療で実現する植込み機器の試作を完了した。	植込み機器の高機能化、低消費電力化を進めて数年以内に実用機器としての完成をめざしている。特に多くの予後不良患者をかかえる慢性心不全患者への予後の劇的な改善をめざした植込み装置を早期に完成する必要がある。	生体機能の欠損や異常化が関与する種々の循環器疾患に対して、調節機能の置換や正しい治療装置が実用化する。共通のハードウェアを利用し治療論理を書き換えることにより効率的にこれを実現される。	物理的に損傷した循環器系であっても、その調節機能を人工的に制御することにより循環器系損傷の進行を防止したり遅らせて、最終的には生命予後を改善出来る。新しい枠組みによる治療を電子機器で実現出来る。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
<b>5) 学際先端的手法による循環器病の本態解明研究</b>					
	循環器疾患の予防・診断・治療・予後改善を患者毎に効率よくテラノミクス医療として行うためには、それぞれの疾患の特性、その生物学的基盤、発症要因、発症機序を遺伝子、蛋白質、細胞、組織、臓器、個体、生活習慣等の全観点で解明する研究が不可欠である。	心疾患、脳血管疾患、その他の多くの循環器疾患につき、遺伝子、蛋白質から、細胞～個体、さらには生活習慣に至るまで、疾患の特性、発症機序や病態などが断片的ではあるが、徐々に明らかにされて来ているが、未知の面が多い。	循環器病に關係して進行中の指定および公募ミレニアム・ゲノム、プロテオーム、バイオニクス、機能画像、ナノメディシンなどのプロジェクト研究により、当初の計画に沿って有益な成果が出てきているが、それらの終了後は更に引き継ぐ形で研究の継続が必要であるし、循環器病克服に役立つ成果も大いに期待できる。	多種多様な本態を持つ循環器疾患の解明が、遺伝子・蛋白質レベルから細胞～臓器、個体レベルから生活習慣要因にまで幅広く進み、テラノミクス医療としての循環器病克服に必要な予防・診断・治療・予後改善に可成り繋がってくる。	テラノミクス医療としての循環器病克服に必要な予防・診断・治療・予後改善の革新的進歩には、多種多様な本態を持つ循環器疾患の本態解明が不可欠であり、成果が大いに期待されている。
<b>(1) 疾患特性の観点</b>					
<b>遺伝子発現異常</b>	遺伝子の時間・空間的な発現制御は循環器系形成に極めて重要な分子機構で、その異常は先天性心血管奇形に繋がったり、様々な循環器疾患の発症や病態進展の要因にも深く関係するため、循環器疾患の特性を解明する上で避けて通れない研究である。	これまでのゲノム研究の発展により、転写因子の変異・機能異常による遺伝子発現が種々の心奇形や先天性循環器疾患の発症要因として同定され、遺伝子発現異常が循環器疾患発症に關係する要因として同定されてきた。	ミレニアム・ゲノムさらにはそれを引き継ぐ形で計画予定のポスト・ミレニアム・ゲノム研究の中で、ゲノム配列解明を元に、遺伝子変異や多型に基づいて遺伝子発現異常と疾患発症との関係を明らかにし、これまでに未同定であった先天性・遺伝性循環器疾患の病因や種々の循環器疾患罹患リスクを明らかにする必要がある。	遺伝子変異や多型に基づく遺伝子発現異常と疾患発症との関係が明らかになり、これを元に個々の遺伝子発現状態の把握、循環器疾患の発症予測が明らかとなり、テラノミクス医療として適切な治療法の選択や予防指導が可能となる。	遺伝子変異や多型に基づく遺伝子発現異常を反映する評価法開発は、既存の診断・治療・予防の根拠となる検査法になるのみならず、それらに代わる評価指標として期待される。
<b>生理活性物質異常</b>	生理活性ペプチドや脂質は、循環器制御だけでなく細胞や組織の機能維持に不可欠で、その異常は循環器疾患発症に直接関与するため、各物質の機能や作用機序の解明を通じて発症防止、治療、組織保護法等を開発する必要がある。	ナトリウム利尿ペプチドやプロスタグランジン等の生理活性ペプチドや脂質は、循環の制御だけでなく、局所因子として組織のリモデリングや炎症、細胞の増殖・分化等を広範に制御することが明らかとなった。	生理活性物質の局所濃度を測定可能とする共に、リモデリング等における局所因子としての機能、産生制御機構、情報受容・伝達機構を明らかにし、遺伝子発現や産生・分泌の調節、情報伝達の制御が可能とする必要がある。	生理活性物質の局所濃度に基づき、産生量や情報伝達機構を遺伝子導入、拮抗剤や阻害剤の投与等の方法により、細胞や組織を時空間的特異性を持たせて制御し、効率的な原因究明と治療が可能となる。	発症要因に基づく発症予防法、内在性物質を効率的に用いた身体に優しい副作用の無い治療法の開発や創薬が実施でき、動脈硬化や心筋梗塞後の線維化、PTCA後の再狭窄などが防止できる。
<b>心筋細胞の機能障害</b>	心筋は成人では殆ど増殖せず、機能異常に陥った心筋細胞は機能回復をしない。このような心筋細胞機能障害は循環器疾患の中でも極めて不利な特性であり、その分子機構を、病態理解のためと治療標的として解明する必要がある。	最近になり心筋細胞の増殖能は皆無ではないことが明らかとなったが、機能維持には不十分であり、心筋機能障害の改善や進行防止に寄与する様な心筋細胞の機能障害の機構については不明の点が多い。	心筋障害に影響する細胞の機能保持機構や代償機構の解明や心筋細胞・幹細胞の心筋への分化・再生に関する分子機構の解明は重要な研究課題であり、心筋機能の保持を目指す治療法に向けて研究の推進が必要である。	心筋細胞の機能障害機構、幹細胞探索やその心筋への分化再生についての研究の成果により、心筋障害における心筋機能保持機構や機能代償機構について実用化を目指した臨床研究が進む。	成人では機能異常に陥った心筋細胞の機能回復は無いことから、心筋細胞の機能障害機構、幹細胞探索やその心筋への分化再生についての研究は循環器疾患の診断・治療・予防法開発とも密接に関連している。
<b>血管平滑筋細胞の機能障害</b>	全身の血液循環を司る血管壁を構成する平滑筋の収縮・弛緩の基本原理、病態における機能変化などの機序を明らかにし、高血圧・動脈硬化へと繋がる血管平滑筋機能異常を解明する必要がある。	内皮細胞由来の弛緩物質NOに対する弛緩反応の原理や、低分子量G蛋白質rhoの系による収縮能亢進の原理が明らかとなってきている。	病態下における平滑筋細胞の脱分化、代謝変化、遊走・増殖の基本的な原理の解明。平滑筋の基礎緊張を規定している収縮・弛緩生理活性物質の解明が必要である。	血管平滑筋の正常機能が明らかになれば、そこからの病的逸脱の過程が解明され、その制御法が明らかになる。	血管平滑筋の機能が健常時の枠内に収まるように制御することにより、高血圧・動脈硬化を予防し、いつまでもしなやかな血管を保つことが可能となる。
<b>内皮細胞の機能障害</b>	全身の血液循環を司る血管の内側で血液と直接触れる内皮細胞による血管の緊張調節・抗血栓性調節の基本原理の解明と、生活習慣病危険因子による内皮細胞機能変化の機序の解明を行う必要がある。	収縮弛緩に關する生理活性物質や炎症に關する白血球接着分子の数多くの同定がなされ、その役割が検証されている。また、機能異常を引き起こす鍵となる分子も明らかになりつつある。	病態下における内皮機能の異常の機序を明らかにし、その鍵となる分子の役割を明らかにすることにより、正常な内皮細胞機能を維持するための糸口を掴む必要がある。	生活習慣病による血管内皮細胞の機能異常を制御し、正常機能を保つ手段が開発される。	生活習慣病危険因子による内皮機能異常の病態を明らかにし、その制御法を開発することにより、内皮機能を正常に保ち、生活習慣病の血管機能障害を予防・治療することが可能となる。
<b>血管系異常</b>	血管はあらゆる臓器を灌流し、栄養と情報を送り、老廃物と情報に対する応答を受け取っている。その障害となる臓器の灌流不全の機序を明らかにし、高血圧・動脈硬化への予防と治療に不可欠である。	大血管、神経、その他臓器への栄養血管の機能的調節、発生、修復、機能異常については、現状では十分な知見が得られていない。	四肢の壊疽に対する血管内皮駆細胞による再生療法などを進めるとともに、脈管栄養血管、神経栄養血管などの栄養血管の基本的機能的機序を明らかにする必要がある。	糖尿病などによる臓器灌流不全の病態生理を解明し、四肢切断や神経障害などの障害を克服・予防が可能となる。	血液の灌流不全が関連すると考えられる四肢の壊疽や、末梢神経障害を予防・治療可能にするとともに、臓器血流を確保することにより臓器を若く保つことが出来る。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
病的血管での血栓	心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす動脈閉塞性の血栓は、粥状動脈硬化病変に生じることが多いので、血栓形成の抑制は心血管系疾患の減少に繋がることから、病的血管での血栓形成の機序を解明することが重要である。	動脈硬化病変部位に起こる血栓形成に関する研究は、生化学・分子生物学的手法や動物モデル系を使って、心血管イベントの抑制の観点から盛んに進められているが、未知の面が多い。	血小板凝集能に個人差があることは広く知られている。病的血管での血栓形成を抑制する目的で、動脈閉塞症で主役を務める血小板の研究を進め、動脈閉塞性疾患発症の減少を目指すことが急務である。	病的血管での血栓を抑制し、血栓の再発を予防可能となる。特に、血小板凝集能の個人差に基づいた個別医療が可能となる。	幾つかの抗血小板薬が血栓の再発予防に広く用いられているが十分ではない。病的血管での血栓形成を特に血小板を中心に進めることにより、血栓形成を抑制し、血栓の再発を予防する薬剤の開発に繋がる。
自律神経調節異常	循環器系機能は常に自律神経調節下であり、その調節異常は病態と密接に関与している。従って自律神経機能とその異常などを臓器別に探索する解析方法と自律神経再生など機能回復の可能性を探り出す研究が重要である。	PET・SPECT等の機能画像法が進歩してきているが、副交感神経機能や神経受容体の心臓画像解析をする方法がなく、その解析法の確立が待たれている。神経成長因子などによる神経再生の試みも始まった。	心臓の自律神経機能評価法を確立し、自律神経異常と心不全・心筋梗塞・高血圧の病態との関連を明らかにする。自律神経異常の原因を解析して神経再生・神経移植など治療法を開発する必要がある。	疾患・臓器特異的に交感・副交感神経機能を時系列で測定できる方法や神経受容体の臨床画像法が開発され、自律神経機能の欠損した病態に新たな神経再生治療法が導入される。	自律神経活動、神経受容体の画像化と機能解析、臓器特異的な受容体阻害剤、神経移植・神経再生治療の開発等が望まれている。心臓ダイアリシスは、高分子プロローベの開発で人体での神経機能評価と、治療法への応用が注目される。
代謝異常とメタボリックシンドローム	糖尿病、高脂血症、肥満などの代謝病でもそれが重複したメタボリックシンドロームは循環器疾患の重大な危険因子であり、遺伝因子と環境因子の相互作用がそれに大きく影響する。これら代謝病の本態解明は、循環器疾患の早期発見、早期介入を有効に行う予防治療戦略構築のために不可欠である。	代謝病が循環器疾患の危険因子であることが多くの臨床研究により明らかにされてきた。個々の代謝病の成因、病態の解明は急速に進歩し、代謝病に共通する病態も脂肪細胞機能の破綻の観点から解明されつつある。	代謝病が循環器病疾患に与える影響に関する疫学的、臨床的エビデンスはまだ欧米ものが多く、我が国固有の研究を進め代謝病の管理、治療に関する日本人のガイドラインを策定することが重要である。さらに我が国独自の成果をさらに展開し、有効な診断予防法の構築、創薬を産官学共同で推進する必要がある。	代謝病に関する日本人固有のエビデンスの確立、ゲノム情報の確立と分子疫学の推進等を基盤にした有効な診断法及び創薬などを通じて代謝病、循環器病疾患の発症を大幅に低下させることが可能となる。	ゲノム研究の成果を踏まえた代謝病の新規診断法（DNAチップなど）の開発、ゲノム情報を基盤にした代謝病の成因、病態に関するプロテオミクスの推進及び創薬、SNP、ハプロタイプに基づく代謝病の遺伝的体質の診断と予防戦略の構築、分子疫学と臨床研究に基づく生活習慣の介入方法の確立などに繋がる。
生活習慣要因	日常の種々の生活習慣要因は、遺伝要因との相互作用を介して、循環器疾患の発症に深く関与する。従って、テラーメイド医療の実現に向けて、ゲノムとの対応で個人の循環器疾患の発症および再発を抑制することになる生活習慣要因の詳細を明らかにする必要がある。	食生活の欧米化や生活環境の変化などにより、循環器疾患に対する生活習慣要因の割合が高まっている。しかし、生活習慣に起因する循環器疾患の特性の解明は不十分であり、詳細な検討が待たれている。	食塩の過剰摂取、喫煙、ストレス、運動不足、肥満などの生活習慣によって生じる循環器疾患に、遺伝子などの要因がどの程度相互作用するかについて不明な点が多く、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの成果に生活習慣の要因を取り入れた検討をする必要がある。	生活習慣が大きな発症要因となる高血圧、糖尿病、高脂血症などの循環器疾患発症の危険因子としての病態に対して、テラーメイド医療の中で個々人の生活習慣の具体的な改善を通して、予防や制御が可能となる。	生活習慣の改善を通して循環器疾患の発症を抑制することが一部であるにしても可能になると、医療費の大幅な削減に繋がり、かつ、国民の健康で安心な生活に繋がる。

(2) 発症の生物学的基盤の観点

心筋細胞の分化、成長、老化	心筋細胞は骨格筋や平滑筋細胞と異なり、分化後に分裂を停止し、その後増殖することはない。従って機能不全に陥った心筋組織を蘇らせる新治療法開発に向けての、心筋細胞の分化、成長、老化に関する研究が必要である。	心筋細胞の心筋細胞の分化、成長、老化については研究は進んだものの、心筋細胞の培養増殖、分化制御や心筋再生などはまだ不可能であり、心筋細胞の老化や細胞相互作用についても未知の部分が多い。	心臓発生過程では分化能を保ちながら増殖している心筋細胞について、増殖能を保持したまま体外に取り出し、培養して分化制御を行うこと、細胞の老化を制御して機能保持を図るための研究などを推進する必要がある。	増殖能分化能を有する幹細胞の同定、それを用いた心筋分化制御法の確立、心筋老化制御機構の解明等に基づいて、重症心不全など心筋細胞機能障害に対応した再生療法の実用化が可能となる。	応用技術の実現には分子レベルでの機構解明、細胞・個体モデルでの検証が必要であるが、心筋細胞の分化、成長、老化の理解は心筋分化誘導系の開発に繋がっており、心不全の診断・治療・予防法開発の基盤となる。
血管平滑筋細胞の発生、増殖、再生	心・脳血管疾患の原因となる血管の狭窄原因の解明や、健康な中膜平滑筋層を持つ血管の新治療法を開発するためには、動脈硬化症や新生血管における血管平滑筋の起源、病巣での血管平滑筋の変化を、生きた動物で突き止める研究が必要である。	動脈硬化症では血管平滑筋の形態から、泡沫細胞化することによるリモデリングが病態形成の主たる原因と考えられ、既存の血管平滑筋細胞の形質変化が捉えられているにすぎない。一部、成体での骨髄細胞からの再生も唱えられ始めたばかりである。	形質転換して平滑筋の機能をなくした細胞の再生が基本である。心臓は、高脂血症の治療による形質転換の予防であるが、血管収縮・弛緩能を保持した健康な血管平滑筋を再生させることが治療に通じる。このためにも、成人の平滑筋へ分化する幹細胞の同定が必要である。	血管平滑筋形質転換を惹起する炎症細胞分泌サイトカインなどの抑制治療や高脂血症が治療され、このような循環器疾患悪化因子の抑制が可能となる。虚血部位への成熟血管（平滑筋層を伴う）の新生を促進させるべく、平滑筋前駆細胞による細胞治療も可能となる。	血管の狭窄部位を同定するような血管造影法ではなく、動脈硬化症が活発に形成される部位を同定する画期的診断法も必要である。もし、可能であれば同部位を標的とした細胞治療や形質転換抑制の薬剤のデリバリーも可能となる。
組織、臓器系の形態と機能	循環器系の形態形成とその機能成熟に関する遺伝子の同定と機能解明が進んでいるが、さらに細胞・分子レベルでの正常と異常な形態・機能に関する研究と個体における正常・異常な心血管機能との関係についての多層的な多面的な解明が必要である。	遺伝子改変動物作成など分子生物学の進歩に伴い、循環器系の組織、臓器などの形態形成と機能獲得過程については分子レベルでの機構の理解が進んでいる。しかし、診断治療への応用にはさらなる情報獲得が必要である。	ゲノム研究の進歩を基に循環器系組織、臓器の形態形成と機能獲得の詳細な分子機構の理解を進める必要がある。この際、細胞・分子レベルでの研究と個体における心血管機能研究を統合した研究の推進が重要である。	心血管系の発生・分化の分子機構の解明が進み循環器系の組織、臓器の形態と機能獲得機構が明らかとなり、その応用として、一部の疾患については診断法や新治療法の開発が進んで臨床応用の実施可能となる。	循環器系の組織、臓器の形態と機能獲得機構についての研究推進は循環器系の発生過程の理解に止まらず、循環器疾患の診断・治療・予防法開発に繋がることが期待され、応用に向けた有用な基盤研究となる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
アポトーシス、細胞機能障害	正常な個体の成長に不可欠な細胞死制御プログラムであるアポトーシスは、循環器系において血管形成、心臓形態形成などに重要な生体制御機構であることが次第に明らかになっているが、その詳細な検討が病態解明や新治療法開発にとって不可欠である。	アポトーシスが個体発生、形態形成、恒常性維持に重要な生体機構であり、同時に老化や細胞障害機構も関わるについて細胞死制御プログラムであることが明らかとなったが、詳細についてはまだ不明の点が多い。	循環器系におけるアポトーシスの先天性、後天性の心血管系構造異常の成因との関係、虚血等による細胞障害との関係についての理解を進め、循環器疾患の発症機構の解明や障害防止等の応用を目指す必要がある。	アポトーシスの制御機構、細胞障害機構の解明が進み、循環器系における病的状態の発症機構の解明と障害防止に繋がる新しい治療標的としての重要事項の発見が期待される。	アポトーシスの関係する細胞死制御プログラムの研究の推進は先天性、後天性の心血管系構造異常の成因の理解すなわち診断や予防に必要な事項である。さらに治療・予防法開発に対する基礎事項として重要である。
細胞の接着、収縮、運動能	生体では心筋細胞・血管平滑筋細胞・内皮細胞すべて細胞間接着により細胞の寿命・増殖抑制などが制御されている。また、発生や血管新生では細胞の運動・接着により、臓器が形成されていくが、循環器病克服には、この細胞間接着依存性の細胞制御の分子機構を解明することが必要である。	接着分子依存性の細胞の生命維持の重要性や接着部位での発現分子による心筋細胞の拍動制御機構が注目されている。しかし、どの分子がどのように機能しているかの詳細や、血管新生時の細胞遊走促進機構など不明な点が多い。	炎症細胞と血管系細胞の接着亢進による動脈硬化症促進の機構の解明と心筋細胞間の接着異常による心筋症の発症機構の解明を早急に行う必要がある。これまでも血球細胞と血管内皮細胞の接着は少しずつ解明されてきたが、より詳細に調べることが必要である。	動脈硬化症・心筋症等の病態解明に不可欠の細胞-細胞接着依存性の情報伝達系の調節機構の研究（カドヘリン分子、ジャンクション接合分子の研究）が大幅に進み、この分子機構の破綻による病態を捉え、治療に役立てることが可能となる。	血液細胞（炎症細胞・血小板）の接着阻止を目指した治療は現在血小板凝集抑制剤などに限られており、炎症細胞の接着阻止を目指した治療に広げられる。遊走・運動促進は骨髄からの誘導を目指した治療、血管新生部位での血管前駆細胞（内皮細胞・平滑筋細胞）の接着促進を目指した治療が開発できる。
イオンチャネル・トランスポータ	循環器疾患の予防・診断・治療の分子戦略を得るためには、循環器系組織の清浄機能に不可欠なイオン代謝を担うチャネル・トランスポータに焦点を絞り、これらの蛋白質の構造・機能および病態における機能破綻の機構の解明研究が必要である。	ゲノム解析によって機能未知のものも含めてチャネル・トランスポータの遺伝子候補がほぼ出揃った。先天性、後天性を問わずこれらの蛋白質異常によって起こる循環器疾患の例が多数明らかにされた。	個々の蛋白質の構造・機能、遺伝性疾患の変異の同定とその機能変化を明らかにすること、個々の蛋白質の病態的意義を明らかにすること、ナノレベルの蛋白質結晶構造を明らかにすることなどが必要である。	個々のチャネル・トランスポータの循環器系組織における生理的意義と病態との関連が全て明らかになり、どの標的を阻害（または活性化）すれば病態が改善されるかが理論的に予知出来るようになる。	これらの膜蛋白質は、現在医薬品標的の第一位である受容体と並んで、将来創薬の格好の標的になる。研究がさらに進めば、どの蛋白質が効果的な治療標的になるかが明らかになり、また構造ベースの創薬も可能になる。
細胞内シグナル伝達	様々な循環器疾患の革新的な診断・治療・予防法の開発には、心・血管を構成する細胞肥大および細胞変性の発症に関わる細胞内シグナル伝達経路を分子レベルで明らかにする研究が必要である。	現在、肥大および変性に至るシグナル伝達に関与する遺伝子群とそのネットワークがかなり明らかになっている。しかし、肥大から変性への移行過程の分子機構は多くの点で未だ不明である。	細胞の肥大・変性・移行過程を個別に捉え、さまざまな先端的手法を駆使して、これらに固有の細胞内シグナル伝達経路を解明することが必要である。	患者の細胞内情報プロファイリングを瞬時に作成できるようになり、細胞機能を推測し最適な治療法が提案出来ると共に、早期診断・予防にも利用できる。	様々な循環器疾患において、共通の細胞内シグナル経路を解明することにより、効果的な新しい治療標的を発見できる。また、肥大・変性・移行過程における個々の分子経路の解明から、早期発見・予防に繋がるマーカーを発見できる。
心筋細胞変性に関わる蛋白質因子	さまざまな原因で発症する難治性的心筋症（および似た病状を示す筋ジストロフィー）の革新的治療法の開発には、それらに共通して見られる筋変性が起こる分子機構とそこに関わる必須因子をさまざまな先端的手法を用いて解明する必要がある。	筋変性をともなう拡張型心筋症（および似た病状を示す筋ジストロフィー）はジストロフィン複合体をはじめとする細胞骨格系蛋白質の変異によるものが多いことが明らかになっている。しかし、多くの突発性心筋症は原因遺伝子や、筋変性発症の分子機構に関しても不明である。	筋変性疾患はさまざまな原因遺伝子の異常によって起こるが、その病態終末像は類似している。遺伝子工学、発生工学を駆使して発症に関わる共通の因子を同定し、その病態的意義を確立することが必要である。	遺伝子異常がどのようにして筋変性を起こすのか、その一連の過程の分子機構の全貌が明らかになり、治療標的が明確になることにより、心筋症の治療に心臓移植は必要なくなり、医薬品で治る可能性が出てくる。	筋変性発症の根本となる分子機構の解明は、ある特定の既知の疾患原因遺伝子の補足、補充治療以外に、未知の原因遺伝子による筋変性、心不全全般も網羅できる診断・治療・予防法の開発を可能にする。
刺激伝導系の構成細胞の分化・増殖・老化	難治性や致死性の不整脈の根治的療法の開発のためには、心臓刺激伝導系細胞がどのような起源や分化過程を経て特異化した表現型を持つようになるのかについて、その機構の詳細を明らかにする研究が不可欠である。	心臓に特有の刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖機構は未知の部分が多い。動物実験で、血管からのエンドセリンの刺激を受け、心室筋からプルキンエ細胞が分化するという報告があるが異論もある。	心臓に特有の刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖についての基礎事項が明らかになり、その機構の詳細な検討により、刺激伝導系の異常に基づく循環器疾患の病態の理解や新治療法開発に繋げる必要がある。	刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖についての知見が明らかになり、種々の不整脈や伝導障害についての診断・治療・予防法の開発に繋がり、研究の成果として循環器疾患の克服に寄与する。	刺激伝導系を構成する細胞の起源やその後の分化・増殖についての知見が明らかになれば、種々の不整脈や伝導障害についての診断・治療・予防法の開発に繋がり、研究の成果として循環器疾患の克服に寄与する。
蛋白質の構造生物学	放射光X線回折法、あるいは核磁気共鳴法による蛋白質の構造を原子レベルで解析するあらゆる学問領域において、蛋白質の機能の立体視的3次元構造の理解、分子相互作用機構の理解などを飛躍的に進めることにより、特効創薬に繋げることが可能となる。	我が国でも2001年からポスト・ゲノム研究として構造ゲノム科学研究が始まり、文部科学省が推進する蛋白3000プロジェクトを中核として、非常に勢いで網羅的な蛋白質の立体構造解析が進められている。	ヒト疾患に関連する蛋白質の構造解析を推進すること、結晶化が困難とされた膜蛋白質の結晶構造解析を推進すること、それらの構造解析にもとづく創薬を推進することが必要である。	ゲノム研究から疾患関連遺伝子を抽出し（第1層）、それらの遺伝子を導入した実験系での機能評価（第2層）、それらの遺伝子が作る蛋白質の構造解析（第3層）を連携して推進し、疾患の本態解明、治療法開発が可成り進む。	疾患遺伝子が作る蛋白質の構造と機能および遺伝子多型による蛋白質の高次構造の差異の解析を進めていくことは、新しい医薬品の開発、将来のテーラーメイド医療の実現に繋がる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
ゲノムにおける発症要因	循環器疾患発症はゲノムにおける発症要因（遺伝要因）と生活習慣を含めた環境要因の相互作用による。ゲノム配列の解析を受け、今後、配列情報からの疾患発症関連遺伝子候補同定とその遺伝子の機能解明の研究が必要である。	循環器疾患の発症要因は遺伝要因と環境要因の相互作用によるが、遺伝要因の実体であるゲノムにおける発症要因の詳細は、ゲノム機能の解明を待たねばならず、ヒトゲノム塩基配列解明をもっても不十分である。	循環器疾患のゲノムにおける発症要因の解明には、まず、ヒトゲノム塩基配列を元に、個々人の配列差異と疾患発症の関係の解明が進められ、想定される遺伝子と機能と疾患発症との関係が解明される必要がある。	循環器疾患発症に関係するゲノム要因候補が、配列情報ならびに機能解析などの検討の結果明らかになり、それらの情報を活用した臨床応用研究が推進され、個々人の素因に基づいた疾病予防や治療が具体的に開始される。	循環器疾患発症に関係するゲノム要因の解明が行われれば、個々人の遺伝素因に適切に対応した循環器疾患の診断・治療・予防法の確立に繋がりが、循環器病克服にむけて大きな前進となる。
プロテオームにおける発症要因	種々の循環器疾患の新たな診断・治療法の開発には、患者の血液、組織における蛋白質やペプチドを網羅的に解析（プロテオーム）、データベースの構築を行い、その中から循環器病の発症に関わる因子を同定する研究が必要である。	ゲノム解読後の現在も、翻訳後に実際に働く蛋白質の構造や機能の詳細の多くは不明である。基盤となる研究として、厚生科研の疾患関連蛋白質解析研究やメティカルフロントティア蛋白質科学が進行中である。	蛋白質、ペプチドの解析研究は、ゲノム解析とは異なり性質が非常に多様であるため、ブレイクスルーとなる方法論の確立が急務である。また、網羅的とはいえず、焦点を絞った疾患やターゲットへのアプローチも必要である。	プロテオーム解析により、発症要因となる多くの蛋白質やペプチドが同定されてくる。それらの体内での相互作用や発症における詳細な機序の解析へと進み、かなりの数々が臨床応用に繋がってくる。	ゲノム情報（静的）と異なり、蛋白質は疾患の動的情報をもたらす。そのため疾患蛋白質情報は、ナノチップなどへの応用、血管や組織中への埋め込みによる診断や予防、新たな治療薬開発に確実に繋がる。
統合システムにおける発症要因	多数の遺伝子や発現蛋白質の相互作用、および環境因子の関与の結果として細胞、組織、臓器の機能が発現し、それらが統合された結果として循環器系としての統合システム機能が発現する。この統合システムの観点から循環器疾患の発症要因を検討する研究が必要である。	ミレニアム・ゲノム研究で重点が置かれてきた遺伝子多型と臨床症状との相関は、要素と個体統合機能という両極端の相関であり、中間に位置する複雑な機能統合との関係が抜け落ちている。	疾患の本態解明には、ゲノム・蛋白質と、それらが複雑に統合された生体システム機能との多層的な相互作用の研究が不可欠である。遺伝子多型と臨床症状との相関が明らかになったものから変異を導入した実験動物を用いての詳細な統合機能研究が必要である。	今後ますます遺伝子導入マウス、ノックアウトマウス等を用いて、ゲノムと統合システム機能間の多層的な相互作用の研究が盛んとなり、循環器疾患の発症要因の解明が大幅に進む。	ゲノムと統合システム機能との多層的な相互作用の研究を通じて遺伝子診断法の確立がなされる。同様に蛋白質と統合システム機能との相互作用の研究を通じてあらたな治療法への道筋が開かれる。
生活習慣における発症要因	循環器疾患の発症には多くの心血管危険因子が関与し、遺伝や年齢などと共に生活習慣因子が大きな役割を持つ。生活習慣は改善が可能であることから、ゲノムとの対応で個人毎に危険な生活習慣要因を特定する研究が必要である。	循環器疾患発症に関係する生活習慣要因として、肥満、運動不足、食塩摂取過剰、ミネラル摂取不足、喫煙、非飲酒及び過剰飲酒、全体の食事習慣、ストレスなどが知られてきたが、詳細は未知である。	循環器疾患発症に関係する生活習慣要因に関して、これまででも多くの疫学研究がなされてきたが、十分とはいえない。これまでの研究のメタアナリシスを行うとともに、新たな大規模かつ詳細な疫学研究が必要である。	循環器疾患発症に関して、既知の生活習慣要因の各々の役割がより明らかになると共に、いくつかの新しい生活習慣因子が見いだされ、各因子の相互作用も成り明らかになる。	遺伝子解析を組み合わせることで、循環器疾患における遺伝的要因と生活習慣の相互作用の解明が可能となる。これによりテーラーメイド医療として個別的で効果的な予防と治療が可能になる。

(4) 発症機序の観点

遺伝子発現における発症機序	循環器病の発症や病態進展の要因として遺伝子発現制御機構は重要であり、疾患との関係が明らかになりつつある。そこでさらなる網羅的発現解析や発現調節機構解明による疾患発症機序の研究は循環器病克服にとって重要である。	循環器病の発症や病態進展の要因には遺伝子発現変化等の遺伝子機能の関与が少なくなることが明らかになってきたが、こうした側面はこれまでのゲノム配列研究のみでは解明されず、現在進めるべき重要研究課題である。	遺伝子発現における循環器疾患の発症機序に関する研究は、ゲノム機能研究の一環として強力に推進されているが、時間的空間的に発現の特異性を解明し、調節機構を含めての詳細を明らかにすることが必要である。	遺伝子発現における循環器疾患の発症機序に関する基礎的検討の上に、結果を活用した診断・治療・予防法開発に向けた臨床研究が推進され、可成りの循環器病の適切な診断・治療・予防法が確立される。	循環器疾患の発症機序に関する遺伝子発現調節機構の解明は、循環器病の診断・治療・予防法の最適化に繋がる重要な基礎事項と考えられ、研究の推進と応用は循環器病克服に大きく寄与する。
蛋白質・ペプチドにおける発症機序	これまで発症関連蛋白質・ペプチドの解析は、個々の因子の量や質的な解析が主体であったが、循環器病克服を目指すには、新規蛋白質・ペプチドの同定と共に、それらの相互作用（ネットワーク）の解析やその上で、およびその異常と発症との関連を解明する必要がある。	これまでに、発症に関連する相当数の蛋白質・ペプチドやその受容体が明らかにされている。その中にはわが国で発見されたANPやBNPのように心不全の画期的な治療薬や診断薬としてすでに臨床応用されている例もある。	ターゲットとなる新規発症関連蛋白質・ペプチドの同定、それらの相互作用解析などにより、循環器病の発症機序を解明し、最も有効性のある治療・予防法の開発に不可欠な診断・治療のターゲットを明確にすることが必要である。	蛋白質・ペプチド等の因子間相互作用を含めた発症機序の解明が現在に比べ格段に進展し、循環器疾患発症のターゲットが明確になり、精度の高い新たな診断法や効率の良い治療・予防法の開発に繋がると。	蛋白質・ペプチドにおける発症機序の解明は、精度の高い新たな診断法や効率の高い治療・予防法に開発に直結する。
統合システムにおける発症機序	循環器系としての統合機能がいわゆるフィジオーム（生理機能の全体像）である。循環器病克服のためにはゲノム、プロテオームなどの要素のみならず、それらが統合されたシステム機能として、フィジオームの観点からの発症機序の解明研究が重要である。	ミレニアム・ゲノム研究における遺伝子多型と臨床症状との相関は、要素と個体統合機能の両極端の相関であり、統合生理機能の全体像（フィジオーム）における発症機序の解明という視点が欠落している。	遺伝子操作動物における統合生理機能の全体像の研究を推進して、遺伝子多型と臨床症状との相関によるアプローチを、生体内システムでの因果関係として統合機能解析的研究で補う必要がある。	疾患の発症機序解明のためには、今後ますますゲノムと統合システム機能との多層的な相互作用の研究が盛んになる。遺伝子導入マウス、ノックアウトマウス等を用いた統合機能研究成果が蓄積され、データベース化される。	ゲノムと統合システム機能との多層的な相互作用の研究を通じて発症機序に関わるゲノムならびにプロテオームの意味付けがなされる。このようなアプローチの元で理想的な診断・治療・予防法の開発が可能となる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
生活習慣における発症機序	種々の生活習慣が循環器病疾患発症に関係しているが、その発症機序については、生活習慣そのものが危険因子となる場合と、遺伝要因を含め他の心血管危険因子を介する場合がある。循環器病克服には、この側面の研究が必要である。	古典的な心血管危険因子は、高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙などで、生活習慣が強く関与している。運動不足や肥満、高尿酸血症なども、独立した危険因子として認められているが、発症機序の詳細は未知である。	生活習慣が心血管系の障害をもたらして循環器病の発症に至る過程には、遺伝子や種々の分子生物学的要因と生体内環境要因、さらに個体レベルの統合機能と生体外環境要因との相互作用が関与するが、その詳細な基礎的および臨床的研究が必要である。	各々の生活習慣による循環器疾患の発症機序が明らかになり、可成りの新しい心血管危険因子が同定され、その機序の詳細が解明される。	生活習慣による循環器病疾患に関し、疫学、臨床、基礎の観点から集学的に検討することは、その機序を解明するとともに効果的な予防戦略の構築に貢献する。
疾患モデル、遺伝子改変動物による発症機序	ゲノム・プロジェクトの成果と便宜上マウスを用いた発生工学的手法により、次々と新しい循環器疾患モデルが作られているが、これらと旧来の中型動物モデルの利点を併せ持ち、さらにヒトの循環器病研究に有用なモデルの開発が必要である。	ゲノムプロジェクトの成果により、循環器疾患素因遺伝子が同定されつつあり、それらの相互作用がノックアウトマウスなどを用いて検証されるようになってきている。	下等小動物を用いて見られた薬の効果がヒトではみられないことが往々にしてあり、よりヒトに近い動物での疾患モデル・遺伝子改変動物の利用した発症機序研究が必要である。	疾患遺伝子間の相互作用ネットワークの網羅的解析により、ヒトでの病態理解に反映しうる形での疾患モデル動物・遺伝子改変動物の利用が盛んになる。	ヒトの疾患の診断・治療に役立つ動物モデルと病態評価方法の確立が、単にサイエンスとして有用であるだけでなく、ヒトへの応用技術の開発という点で重要である。
コンピュータモデルによる発症機序	循環器疾患のような種々の病態が複雑に絡み合う疾患では、予測された治療効果が大规模臨床研究で否定されることがあり、新しい治療開発のためには病態間の因果関係を定量的に統合出来るように、計算科学を用いた精緻なコンピュータモデルの開発研究が必要である。	すでに薬物の治療効果が大规模試験で否定された致死的不整脈に対して、有効な治療法を検討するためのモデルを構築した。3次元心臓全体モデルで各部分の興奮経過を正常心拍および致死的不整脈について再現できた。	不整脈の発生だけではなく直流除細動による治療効果を再現するバイドメインモデルを用い効率的除細動法を開発する必要がある。また心筋梗塞や心不全で心臓収縮の異常が催不整脈性に与える影響を統合したモデルを構築する必要もある。	種々の複雑な病態の関与する疾患に対して、実験結果をコンピュータ上で統合することが可能となる。治療による変化を予測できるので効率的な治療法の開発ができる。病態の個人差を導入し治療の個別化も可能となる。	新しい有効な治療法開発の前提は発症機序を種々の病因間の因果関係を含めて定量的に解明できる。複雑な病態では発症機序の解析はもはや直感的な理解では不可能でありコンピュータを用いた解析が不可欠である。

6) これらの医療・研究推進のために必要な体制基盤整備

	上記の重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるためには、分野や課題毎に様々な異なる体制基盤整備やその拡充が必須である。中でも、必要に応じて研究体制、基盤整備、最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材育成、国際協力、拠点強化、評価体制などの整備が不可欠である。	国際レベルから見て、日本のこの分野の体制基盤整備状況は、例外的に進んでいる幾つかの地域はあるが、全体的に見て非常に遅れている現状であり、循環器病克服の効率の良い達成には避けて通れない課題である。	欧米で既に確立されてきた国際レベルを参考に、早急に必要体制基盤整備を立案、実施し、可能な範囲でそれらの拡充に努力する必要がある。	重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるための研究体制、基盤整備、最新情報の全国的普及、啓蒙活動、産学官連携、人材育成、国際協力、拠点強化、それぞれの評価体制などの整備が整う。	診断・治療・予防法開発に關しての重点研究を強力に推進し、飛躍的に成果を上げるためには、分野や課題毎に様々な異なる体制基盤整備やその拡充が必須である。
トランスレーショナル研究や臨床研究促進のための研究体制の整備	ポスト・ゲノム時代を迎え、循環器疾患の診断・治療に大きな変革が期待されている。基礎研究で得られた技術のシーズを臨床のニーズに結びつけるトランスレーショナル研究の実用化前最終段階として、臨床研究の重要性が高まっている。	国際ハーモナイゼーション（協調）の流れの中で、循環器領域における新薬・医療機器開発のための臨床研究は海外へのシフトが進んでおり、海外では標準的とされる国内での医療の提供や研究支援体制充実の障害となっている。	わが国では臨床研究のスピード・質・コストおよび被験者保護改善が必要で、臨床研究医の育成、コーディネーター/生物統計家/データマネージャー等支援スタッフの充実、更に倫理審査委員会への支援が急務とされる。	国際共同試験をリードしながら、疾患の自然歴、最善の治療法、そして医薬品・医療機器・手技手法に関するリスクやコストについてのデータベースを整備し、最高水準の医療と臨床研究を世界に向けて発信出来る。	いわゆる生活習慣病の診断・治療・予防については、中小病院・診療所を含めた多くの医療機関の参加が期待され、簡素で標準的な研究支援体制が必要である。また、急性期医療でも病院前救護研究の充実が期待される。
疾患登録事業等の疫学のための基盤整備	脳卒中・心筋梗塞・心不全などの発症状況・生命予後を明らかにするため発症登録制度を地域ベースで整備し、発症の動向を定期的にモニタリングできる制度を整備する必要がある。	国際的な基準に基づく発症登録はほとんどが研究者の個人的な努力によって維持されており、一部の都道府県を除くと公的な支援もほとんど行われていない。	発症数を考慮すると脳卒中・心筋梗塞・心不全は20万人程度の人口を対象とした発症登録が最も理想的であり、全国に複数箇所の地区を定め長期に登録の仕組みを推進する必要がある。	上記の悉皆的な発症登録に基づき、罹患や予後情報を解明することで、治療体制の整備を円滑に推進可能となる。	大規模臨床研究や臨床疫学研究、医療需給の把握などの基盤となるものであり、定期的な登録体制の整備は最も急がれるものである。
バイオリソース、データベース機能の充実	循環器疾患克服研究の推進には、研究素材として動物・細胞・ヒト由来試料などのバイオリソースの戦略的な整備が重要である。整備に際しては各リソース情報等を集約したデータベース化の構築や品質管理も必要である。	循環器疾患研究として、独自に、実験動物や、細胞、各種生物の遺伝子材料等のバイオリソースの整備は行われていない。遺伝子情報等については独自ではないが集約（データベース化）が行われ始めている。	循環器疾患研究に対する実験動物や、細胞、各種生物の遺伝子材料等のバイオリソースの供与が行える中核施設を設置し、遺伝子情報を含め現在分散しているリソース情報等についてのデータベース化を開始する必要がある。	実験動物や、細胞株、各種生物の遺伝子材料等のバイオリソースについての体系的な収集・保存・提供等を行うためのシステムが構築され、国内外の研究者への提供や、情報の有効な活用が行える状況が実現する。	実験動物、細胞株、各種生物の遺伝子材料等のバイオリソースの体系的な収集・保存・提供等を行うためのシステム構築は、循環器疾患に対する診断・治療・予防法開発における基盤として極めて重要な事項である。



重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2~5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
予防・検診センターの設置、予防・診断技術の確立と全国普及	遺伝要因などを考慮したリスクの評価や生活習慣による予防方法は十分検討されていない。予防検診センターを整備することで、先進的な診断予防方法の研究を推進するとともに研究成果を広く国民に普及させる必要がある。	健康日本21でも判るように循環器疾患は可成り予防可能であることは疫学研究により明らかとなってきたが、ゲノムの異なる個々人のリスクを正確に評価する段階には至っていない。さらに遺伝要因との相互作用やそれに基づく適切な予防法の開発は十分ではない。	高血圧など治療または治療中の患者に遺伝要因を含む詳細なリスク要因の評価に基づく適切な支援を行うことで、薬剤の減少や改善効果を証明する必要がある。	遺伝要因や生活習慣の適切な評価に基づいて、専門家が適切な支援を行うことで発症を予防する方法が開発されると共に普及体制が整備され、全国に普及する。	単に診断方法や予防方法を研究するばかりでなく、開発した診断・予防方法を広く国民に活用可能なシステムを整備し全国に普及させることが重要である。
産学官連携強化のための体制整備と産学官協働	基礎研究の成果を早期に臨床現場に移すため、産学官連携の強化を図る必要がある。そのためには研究者の「産」への協力を容易にし、知的所有権の運用および実証的成果を上げるまでの長期的な支援等の複合的体制整備をできるだけ早急に行う必要がある。	治療薬開発および治療機器開発において、国際競争力がほとんどない。また、健康保険制度の制約、複雑な認可制度など、他の産業と異なる背景が「産」の投資意欲に足かせとなっている。若手人材の確保も問題である。	知的所有権の取り扱い（国際競争力強化のため国際特許取得が必須）、基礎研究の推進、10-20年後の医療制度と技術開発の位置づけの明確化、工学・医学の若手研究者の確保とミキシング（教育の共通基盤の整備）等が必要である。	新しい医療技術が提案されると、それを具体的な治療法として実現するための「官」からの十分なサポートがあり、その成果を「産」が判断し、迅速な製品開発を行い、臨床研究・治験は技術コーディネータの指導の元に効率よく実施され、早期の市販・輸出が可能となる。	（治療）薬・（治療）機器の開発には産学官連携が不可欠である。国際競争力を有する診断・治療・予防法開発のために、知的所有権の保護、試験開発、製品開発、治験をスムーズに実施する体制づくりの一環である。このためには、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の省庁間連携も重要な要因である。
若手研究者並びに研究支援者の育成と人事交流の促進	若手研究者の育成が研究推進に必須であることは言うまでもないが、若手医師や研究者の研究への参加、研究の中核となる人材育成を引き続き推進し、現行の制度の活用と改良による研究の活性化がさらに必要である。	循環器疾患研究に関しての若手研究者の育成は、流動研究員制度などとしての若手研究者の研究参加、レジデント制度ならびに専門研修医制度による若手医師研究者の研究参加によるが、制限もあり制度改良が必要である。	循環器疾患研究に従事するポストドクトラルフェローや若手循環器診療専門医の育成事業を有効に活用し、循環器疾患研究における研究推進を適切に推進出来るようにする必要がある。	ポストドクトラルフェローなど若手研究者や循環器診療専門医の育成の拡充と今後のキャリアパスが確立され、循環器疾患研究に従事する人的資源の活用が有効に行える制度が実現する。	循環器疾患研究に関しての若手研究者の育成は、循環器疾患の診断・治療・予防法開発に従事する若手研究者や循環器診療専門医の育成として重要な事項であり、我が国の循環器疾患研究を推進するために必須である。
国際協力、国策から国際貢献へ	日本が主導的立場をとる形での国際共同研究ネットワークの構築と、世界の目標となる研究成果と世界標準となる診断・治療法確立のための基礎研究の充実を計る必要がある。	レニン、アンジオテンシン受容体、LDL受容体、心房性Na利尿ホルモン、電位依存性カルシウムチャネル、エンドセリン、酸化LDL受容体などの基本となる発見にはいずれも日本人が大きく寄与している。	外国の進んだ知識や技術をいち早く取り入れるのではなく、日本オリジナルの研究を世界に広めていくことで世界に貢献する。そのために追従・改良型ではなく、先導的・基盤的な研究成果をあげる必要がある。	日本が主導的立場で米国や欧州との研究ネットワークを作り、アジア諸国に対する啓蒙を行いながら、日本発の研究成果を通じて国際貢献をする。	これまでプロブレソ、メバロチン、ハンブといった重要な治療薬の開発が行われてきたが、日本が基本的知的所有権を持つような形で世界の標準となる診断・治療法を開発していくことが重要である。
研究推進中核拠点機能の強化による研究・運営の効率化と充実	循環器領域の新知識、発見、発明に基づく、新規治療法及び治療機器を外部企業と連携して発展させ、積極的なトランスレーショナル研究(TR)を経て、速やかに実用化・産業化を可能とする必要がある。その新規情報や国内外へ広く発信する情報収集・発信能力を有する新組織としての産学官連携や研究所・病院融合型の「中核拠点」を構築する必要がある。	大学ではすでに東北大学で「先進工学センター」が立ち上げられているが、厚生労働省では初の中核拠点として、循環器疾患に特化して医学工学機器と工学技術の開発研究に重点を置く「先進工学センター」が国立循環器病センターで立ち上げられた。	外部資金導入により、新規治療法及び治療機器を開発しないし発明することが肝要で、これを推進し、現在の組織に加え、企画戦略、企画連携、臨床研究企画対策、知的財産、財務会計の各部及び人材育成部等を新設する必要がある。又研究開発を推進して知的財産の獲得に努める必要がある。	我が国の創薬や医療機器関連事業の大きな自信に繋がり、産業活性化による経済的効果も大となる。循環器医学領域以外の他分野技術の戦略的実用化への波及効果も期待できる。即ち我が国の目標とする知的創造立国への推進力の一環を担える。	テーラーメイド医療における循環器疾患の予防・診断・治療の革新的な技術開発にとって非常に大きい貢献が期待できる。
地域における循環器専門医療機関の整備	循環器病の効果的・効率的医療は、チーム医療無くてはありえない。このような、チーム群を日本各地に作る事により、医療資源の効率的利用が、循環器病医療のレベルの向上・医療費削減につながるが期待される。	循環器病の効果的・効率的医療は、高度専門医療群、一般病院医療群、開業医群が強くネットワークを組む、連携を密にすることでであるが、現在は、散発的にそのような試みはなされているものの十分ではない。	高度専門医療群は、最先端のMRI、CT、カテーテル検査室などの設備を整え、重症・高度障害の循環器疾患症例の診断・治療を行い、症例の病態に応じて一般病院医療群・開業医群に準急性期・慢性期治療をゆだねる。一般病院医療群・開業医群は症例の一般的な治療を過不足なくおこない、重症化を予防する。	各医療施設の地域・専門医療連携を強めるとともに、一般病院医療群・開業医群の循環器医療レベルアップのための体制が成り立っている。真の意味での病診連携が成立して、効率のよい医療が国民に提供できるものと考えられる。	循環器病の効果的・効率的医療がなされれば、医療費の削減、患者さんの効率のよい治療、医療レベルの向上が期待されるものと考えられる。

重点分野	重点分野の概要（詳細は参考資料3を参照）	現 状	中期計画(2～5年後)	10年後の姿	医療・介護（予防・診断・治療・予後）との関連
救急医療体制の充実	心血管疾患や脳血管疾患などの循環器疾患は大多数が救急診療の対象となり、院外において重症化するなどの致命的な出来事が少なくなく、院外死を含めると致命率はなお高い。循環器疾患における超急性期における早期診断法と治療法を確立し、高度先端の治療へ継続させることが必要である。そのためには、プレホスピタルにおける救急医療システムの整備が必要であり、外傷救急に重点が置かれている救命救急システムを循環器高度医療の実施が可能な体制に転換する必要がある。	心原性院外心停止は、心停止の約70%を占め、救命率は10%以下で社会復帰率は極めて低率である。救急システムは外傷救急に順次搬送（一次から三次）で運営され、循環器疾患のように外観上からは重症度が判断困難な疾病救急に適切なシステムとはいえない。	我が国における循環器疾患発症と致命率の把握のため臨床疫学レジストリーの推進、救急医療対策プロジェクトの一元化、非医療従事者を含めた循環器救急医療に関する教育システムの確立、救急蘇生専門看護師の養成と認定、1次から3次までの順次搬送システムから全ての内因性救急疾患の搬送が可能なシステムへの変換等の体制の充実が必要と考えられる。	地域を院内のCCUと同様に、心停止が生じたときには救命の連鎖が直ちに奏功して、院外心停止の救命率は30%以上となり、高度超急性期医療との連携がはかられる。	循環器救急疾患の救命率の向上は、後遺症の減少とともに社会的な経済効果も高く、超急性期医療の促進にもつながる。
高齢患者に対する医療システムの整備	急速に増加しつつある高齢循環器病患者は高度先端医療の対象となり、むしろ医療の目標を生物学的寿命の延長から身体活動度の維持とQOLの向上にシフトさせ、非侵襲的診断・治療法の開発、高齢患者向けリハビリテーションプログラムの開発、在宅医療支援機器の開発、循環器訪問看護体制の確立などを推進することが急務である。	急速に増加しつつある高齢循環器病患者は、ゲノム医療や移植医療は適応しにくく、医療の目標は生物学的寿命の延長ではなく、むしろ身体活動度の維持とQOLの向上に向けられるべきである。	循環器疾患の非侵襲的診断・治療法の開発、高齢患者向け心臓リハビリテーションプログラムの開発、ITやバイオニック医療に基づく在宅循環器モニタリング機器や介護補助機器の開発、循環器訪問看護体制の確立、さらに医療機関と介護施設と在宅支援システムの連携体制の整備を進める。	循環器疾患の非侵襲的診療システムの開発、高齢心疾患患者に対する在宅医療支援システムの開発、高齢患者向け心臓リハビリテーションプログラムの普及により、高度先端医療の対象となり、高齢循環器病患者の身体活動度とQOLの大幅な改善が得られる。	高齢循環器病患者に対する医療システムの整備により、完全な健康長寿ではなくてもQOLの高い高齢者社会を実現できる。同時に、要介護者を減少させることができ、結果的に医療費削減に貢献できる。
学会、循環器病専門医療施設、国立病院機構などとの連携が有機的に行える組織の構築と運用	研究と臨床は、循環器病の抑制・制圧の二本柱であることは疑う余地もない。循環器病における研究と臨床の有機的な連結なくしては、循環器病学・医療の発展は望めない。	循環器病における研究と臨床は、かなり活発にされているものの、その連携は、散発的・偶発的なものであり、計画性・恣意性のもとになされているものではないと考えられる。	循環器病学における臨床研究・トランスレーショナル研究の成果は、循環器病に関する学会を通じて、国立病院機構、循環器病の専門病院に広げられるべき。また、国立病院機構、循環器病の専門病院から持ち上がってくる臨床上の研究課題については、循環器病に関する学会を通じて研究機関に広め、それらの問題に対する基礎的・遺伝子学的研究を行うべき。	研究と臨床を仲介するようなコンソーシアム組織が、それぞれの活動から包括的・計画的に臨床・研究の結びつきがよくなることが期待される。	新しい診断法・治療法・予防法の発見・発明に対するインパクトは非常に多岐にわたると考えられる。それだけでなく、医療のみならず、ビジネスとしての展開も図れるものと期待される。
卒後研修制度の整備	医学部卒業後の臨床研修が終了した医師に対する循環器病専門医への明確な道筋を提示することが必要。そのためには、循環器病専門医に必要とされる技術の標準化を行うべきである。つまり、循環器専門医の品質管理である。	医学部卒業後の臨床研修が終了した医師に対する循環器病専門医への明確な道筋を提示すること、および循環器病専門医に必要とされる技術の標準化を行うことが強く求められているが、現時点では、十分になされておらず、医師のレベルの標準化がなされていないのが現状。	卒後研修の整備をするためには、まず循環器病専門医に必要なとされる技術の標準化を行うことが必要。つまり、循環器専門医の品質管理である。一方、卒後研修病院において、いかなる技量・知識をいかなる期間で提供出来るかについて調査し、医療技術の標準化と提供病院の質と量をマッチングさせるような組織を創設するべき。	過不足無く十分な研修ができる研修病院群を日本全国に作り、臨床研修が終了した医師と地域病院のニーズを合致させるようにすれば、レベルの高い循環器専門医が多く誕生する。	医療レベルの将来は、いかにレベルの高いしかも安定した技量を有する循環器専門医を生み出すかに掛かっている。
専門看護師教育	循環器病を制圧し、健康寿命を伸ばすために、循環器看護分野に専門看護師・認定看護師が必要。専門看護師は、心臓・脳・代謝・予防に関する知識と技術をもち、実践・相談・調整・倫理調整・教育・研究を行う技能が修得できる教育が必要。認定看護師は、循環器看護での専門特化した分野の水準の高い知識・技術が修得できる教育が必要。	国立循環器病センターにおいては、独自に教育プログラムを作成し、循環器病センター専門看護師認定制度を設けて活動もしているが、センター以外ではそのような認定制度はない。	現在の循環器病センター専門看護師(CVEN)の教育プログラムを土台に看護系の大学と協力し、専門看護師と認定看護師の認定制度の立ち上げを行うことが急務である。認定看護師の領域の特定も早急に行う必要がある。	特定機能病院や政策医療ネットワーク循環器拠点病院に1名以上の専門看護師、種々の認定看護師が働く。専門看護師は、病院だけでなくその地域の予防活動にも貢献する。認定看護師もその専門特化した領域で実践・指導・相談の役割を發揮し、自施設だけでなく周辺及び関連施設の看護レベルの向上に貢献する。	専門看護師・認定看護師は、高度で質の高い倫理に基づいた実践、患者や家族・職員への教育、他職種との連携・相談、看護研究を行い循環器看護の発展を目指し、治療・予防・QOLに貢献する。

# 参考資料 5 : 主な循環器病の解説

(本文中に出てくる主要な循環器病を判りやすく解説してある。)

## 目次

1) 循環器疾患とは	82
2) 心疾患	83
(1) 心不全	
(2) 急性心筋梗塞やその他の虚血性心疾患	
(3) 不整脈および伝導障害	
(4) 弁膜症	
(5) 心筋症	
(6) 先天性心疾患	
3) 脳血管疾患	86
4) 大血管・末梢血管障害	86
5) 高血圧性疾患	87
6) 動脈硬化症	87
7) 肺高血圧症	88
8) 糖尿病	88
9) 高脂血症	88
10) 肥満とメタボリックシンドローム	89
11) 生活習慣病	90

## 1) 循環器疾患

循環器とは、血液およびリンパ液の体内での循環を司る器官の総称であり、循環の原動力(ポンプ)としての心臓と、それにより送り出された血液を全身に循環させる血管系(動脈、毛細血管、静脈、リンパ管)とから成る。循環系とも言う。循環器の中心的役割は、生体を構成する 60 兆個もある全ての細胞の生命活動を維持するための酸素、ブドウ糖などの栄養物質、種々のホルモンなどの供給輸送と、二酸化炭素、種々の老廃物質、熱などの除去輸送である。中でも心臓(ポンプであると同時に、そのポンプ活動のために心臓壁中には冠循環が巡らされている。また重要な内分泌機能を持つ。)と脳の循環は生命維持のためには一時も停止出来ない。

循環器疾患は、通称では循環器病(cardiovascular diseases)とも言う。また正式名称は国際疾病分類(ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, <http://www3.who.int/icd/currentversion/fr-icd.htm>)では循環器系の疾患(Diseases of the circulatory system)である。循環器疾患は、生命維持に不可欠な血液循環が停止したり、不調となる疾患(病気)の総称である。心臓のポンプ機能が何らかの原因で不調や停止すると心疾患(心臓病)となる。突然の刺激伝導障害により致死的な不整脈が起きると、心停止し、5~10分以上も救急救命医療が受けられないと急性心臓死(突然死)ともなる。

心臓のポンプ機能の原動力となる心筋への循環が不調となると、虚血性心疾患となり、狭心症が現れ、その程度がひどいと心筋梗塞ともなる。これが急性心臓死につながる場合もある。致死的でなくても日常生活に障害が出るレベルにまでポンプ機能が低下すれば心不全となる。また生まれつき心臓の発育異常があると先天性心疾患となり、生後の外科手術が必要となる。また、原因不明で心臓のポンプ機能が弱り、心臓が拡張してゆく心不全となると、人工心臓の装着が必要となったり、最終的には心臓移植が必要となる。このように、心疾患は実に多様である。

心臓は正常であっても、血管系に様々な異常が起きる場合もある。動脈壁が内側に肥厚（動脈硬化症）したりして、動脈内径が細くなったり、動脈が収縮して細くなると、高血圧症にもなる。高血圧症は、二次的に心臓に負担をかけて心疾患を引き起こしたり、心臓の冠循環血流量が不足となり虚血性心疾患を引き起こしたりもする。また、脳血管の動脈硬化だと、脳循環が不調となり、神経症状が現れるし、さらに脳血管が詰まったり破れたりして脳循環が途絶えると、脳卒中（脳梗塞、脳出血）ともなり、救急救命医療で助かなければ致命的である。致命的でなくても半身不随となったり、言語や記憶障害などが起き、QOLが著しく低下する。このように、血管疾患も多様である。

以下に代表的な循環器疾患（国内年間死亡数約28万人、国内1日平均患者数約130万人）を、心疾患（死亡数約15万人、患者数約23万人）、脳血管疾患（死亡数約13万人、患者数約36万人）、高血圧性疾患（死亡数約5千人、患者数約67万人）、その他（死亡数約1万人、患者数約6万人）などに別けて解説する。

## 2) 心疾患

心疾患は、死亡率の順では、心不全、急性心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、不整脈及び伝導障害、弁膜症、心筋症等に分けられる。

### (1) 心不全

一般には下肢に浮腫が出来たり、階段を上がる時に呼吸困難が現れる心臓病である。高齢化社会を迎えるわが国にとって、国民が健康的に寿命を延ばすことが医学的にも厚生行政的にも最も重要な課題の一つとなっている。特に生活習慣病・心血管障害の標的となる循環器疾患分野において、その終末像である慢性心不全に罹患して長期入院や入退院を繰り返すことが多いため、その克服つまり慢性心不全の発症・進展予防が特に重要となる。しかし慢性心不全はあらゆる循環器疾患の終末像であるだけでなく、腎臓障害・脳障害など多臓器疾患の影響も大きく受けるため、その治療は容易でない。現在、慢性心不全に対して多様な薬理効果を有する循環器疾患治療薬が開発され実際の臨床で応用され一定の効果を得ている。これらの薬剤効果の判定には science-based medicine から evidence-based medicine へのパラダイムシフトのため、大規模比較介入試験が行われるのがスタンダードになっている。しかし、かかる大規模比較介入試験は試験開始前に結果を予見（仮説）することを必要とし、さらに効果判定をする薬剤を事前に決定しておかなければならない手法上の制約があり、数多くの薬剤から糖尿病など多臓器障害の有無まで考慮して、治療薬剤の最適な組み合わせを決定する事は極めて困難であるのが現状である。治療目的の新規デバイスとし

わせを決定する事は極めて困難であるのが現状である。治療目的の新規デバイスとして両心室の同期性を高めるペーシング装置や突発の心室細動治療のための植え込み型除細動器なども使われるようになりつつある。一方、地域病院では高齢心不全患者の再入院例の増加が問題となっており、新たな治療法の開発だけでなく、再入院防止対策や在宅疾患管理システムの構築が必要である。

## (2) 急性心筋梗塞やその他の虚血性心疾患

一般には、狭心症や心筋梗塞と言われる病気である。人口高齢化と食生活の変化により、動脈硬化性疾患は増加し、特に虚血性心疾患による死亡数は増加している(がんに次いで死亡原因2位の心疾患の約半分を占める)。その代表的疾患である急性心筋梗塞症では、CCU(coronary care unit)に入院した場合の死亡率は、過去20年間の再灌流療法などの治療の進歩により20%から5%まで激減した。しかし、院外での死亡はなお高率であり、厚生労働省循環器疾患委託研究報告によれば急性心筋梗塞症の致命率はなお30・40%と高率である。発症には動脈硬化巣の破綻による血栓形成が関与し、致命率低下にはその機序の解明から発症予防対策が不可欠である。それには、心血管を単一の系としてとらえ、動脈硬化の予防から高度先端医療・救急医療まで含めた集約的な取り組みが必要である。血管生物学的な手法による診断方法の開発、遺伝子解析による病因の解明、新しい技術の開発と再狭窄の予防法の確立、再灌流療法後の虚血臓器保護方法の確立、血管新生療法、遺伝子治療などの新しい治療・手術方法の開発、突然死の予防対策、循環器救急医療システムの確立等の数多くの取り組みが必要である。発症予防とともに、心筋梗塞発症後患者に対する二次予防(再発・重症化予防)対策が重要である。心筋梗塞の発症率は心筋梗塞既往患者では非既往患者の5倍以上とされ、糖尿病を合併している既往患者ではさらに高く10倍以上とされる。したがって二次予防を目的とした心臓リハビリテーションシステムの構築が必要であるが、わが国では普及が著しく遅れている。また欧米においては心不全患者の過半数、わが国においても約1/3の症例は虚血性心疾患が原因とされ、心筋梗塞後の心不全発症を防止する二次・三次予防システム構築が必要であるが、この点でもシステム化されていない。

## (3) 不整脈および伝導障害

刺激伝導系の異常により心臓の調律が乱れる病態を一般に不整脈と呼ぶ。不整脈は器質的心疾患に伴うものと伴わないものがあり、心拍数が減少する徐脈性不整脈、心拍数が増加する頻脈性不整脈、調律が不規則になる期外収縮に大別される。徐脈性不整脈には洞結節～心房の刺激発生・伝導能が低下する洞不全症候群、房室結節の伝導能が低下する房室ブロック、His-Purkinje系の伝導能が低下する脚ブロックがあり、頻脈性不整脈には心房細動、心房粗動、心房頻拍、発作性上室性頻拍、WPW症候群、心室頻拍、心室細動、Torsade de Pointes等がある。これら不整脈では動悸や失神、心不全、突然死等が生じるため、それらに対して薬物、非薬物治療が行われている。現在、徐脈性不整脈のほとんどはペースメーカーでコントロールが可能であり、多くの頻脈性不整脈においても、その発症機序が解明されてカテーテルアブレーションによる根治が可能になっているが、器質的心疾患に伴う心室頻拍・心室細動や、Brugada症候群・先天性QT延長症候群等の遺伝性疾患に伴う致死性心室性不整脈は未だ治療

法が確立していない。また心房細動は最も頻度の高い頻脈性不整脈として、また脳梗塞の主要な原因として近年注目されており、その根治法の解明が急務となっている。

#### (4) 弁膜症

心臓聴診で雑音が見つかる心臓病として知られている。心臓弁の逆流あるいは狭窄により、心室あるいは心房に圧負荷あるいは容量負荷を来す疾患群である。症状として、動悸・息切れ・労作時呼吸困難・浮腫・胸痛。失神等を来す。僧帽弁疾患には不整脈として、しばしば心房細動が合併し、血栓塞栓症が発生する。従来は、リウマチ性の弁膜症が多数を占めたが、近年では、動脈硬化性の大動脈弁狭窄症、粘液変成による腱索の延長・断裂により起こる僧帽弁閉鎖不全が増加している。また、先天性の二尖弁による大動脈弁狭窄症も比較的若年齢に少なからず認められる。大動脈弁閉鎖不全は、弁自体に器質的疾患が無く、動脈中膜の障害により発生する大動脈弁輪拡張症によっても引き起こされる。肺動脈弁狭窄症は、ほぼすべてが先天性心疾患である。三尖弁閉鎖不全は、僧帽弁弁膜症による右室負荷により、弁輪が拡張して起こるものが大多数を占める。弁膜症の外科的治療法として、弁置換術が一般的であったが、自己弁を温存する弁形成術が徐々に増加している。肺動脈弁狭窄症の大部分そして僧帽弁狭窄症の一部の症例では、経皮的なバルーン形成術が行われる。個々の患者により、適切な侵襲的治療法とその時期が考慮されるべき疾患群である。

#### (5) 心筋症

一般には心臓移植や人工心臓装着の対象として知られる病気である。1995年に提唱されたWHO/ISFCの定義により、心筋症は拡張型心筋症(DCM)、肥大型心筋症(HCM)、拘束型心筋症(RCM)、不整脈源性右室心筋症、未分類型心筋症、特定心筋症に分類されている。四大病型については従来からの表現型に基づいた分類が踏襲され、これらのいずれにも属さない型を未分類型とし、孤立性左室緻密化障害等が含まれている。さらに、既知の原因による心筋障害である特定心筋疾患は、それら単一の原因では説明困難という条件付の病態も含めた形で心筋症に格上げされた。現在、拡張型心筋症はミトコンドリアおよび細胞骨格蛋白の異常に大別され、肥大型心筋症はサルコメア蛋白の異常と理解されているが、HCMとRCMとが混在する家系でサルコメア蛋白の遺伝子異常が同定され、さらに、近年ミオシン重鎖、トロポニンTおよびアクチン遺伝子の異常がDCMおよびHCM両型の家系で報告され、各型の境界が不明瞭となってきている。遺伝子変異部位の差異、アミノ酸の電荷変化の有無、カルシウム感受性の変化、ミオシンとアクチンとの親和性の増減等が各変異に対して検討されているが、未だに詳細な病態機序は不明である。また、同一の変異でも家系ごとに生命予後や浸透率が異なること、同一家系内でも病態が多様であることより、今後、治療へ直結した病因遺伝子と表現型との狭間を埋める病態の解明が課題である。

#### (6) 先天性心疾患

先天性心疾患は、発症率が低いために、循環器疾患全体における死亡率は低いが、心臓や大血管に解剖学的構造異常や機能異常を先天的に持つ疾患である。これには、

心房・心室の中隔欠損、弁の狭窄・閉鎖や閉鎖不全、大血管の狭窄や低形成、血管の開存や動静脈瘻、片側の心室低形成や単心室、大血管転位、肺静脈や大静脈の還流異常などを含み、複数の構造異常が組み合わさっている場合も多い。構造異常の種類とその組み合わせ、さらに各構造異常の度合いによって病態や予後に大きな差異がみられる。つまり、先天性心疾患は多種多彩であることに特色がある。したがって、症状の出現時期も様々であり、新生児・乳児期に外科手術やカテーテルインターベンションが必要になる重症のチアノーゼ型先天性心疾患や、成人になるまで症状が現れない一部の非チアノーゼ型先天性心疾患がある。解剖学的構造異常を持つため外科手術による修復が治療の中心であるが、近年、種々の経カテーテル治療が開発されて狭窄のバルーンやステントによる拡大のほか、開存血管や欠損孔を閉鎖コイルや閉鎖栓を用いた閉鎖が可能になってきた。将来、カテーテル治療用具の開発や改良によって、治療対象症例や疾患が大きく広がると予想されている。先天性心疾患の原因は、遺伝的要因と胎内環境要因が組み合わさった多因子遺伝によると考えられる。一部の疾患についてはすでに原因遺伝子が特定されているが場合があるが、今後、さらに多くの先天性心疾患で原因遺伝子が特定されて疾患の予防などに繋がる可能性がある。

### 3) 脳血管疾患

脳血管疾患は、死亡率の順では、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血等に分けられるが、全て脳血管障害に起因する。脳血管障害は、脳血管の狭窄・閉塞による虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳梗塞）と脳血管破綻による出血性脳血管障害（脳内出血、くも膜下出血）とに大別される。全体の約 1/3 を占める脳梗塞は、その原因によりアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他に大別される。ライフスタイルの欧米化等により、脳内出血は減少し、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症（特に心房細動によるもの）が増加傾向にある。脳血管障害は、国民死因の第3位（13.2万人、2001年）、要介護性疾患の第1位（3～4割）を占めている。発症率は人口10万人当たり100～200人、受療中の患者は131万人（2001年）である。また、高齢者痴呆性疾患の半数近くが本疾患と関連する。わが国の人口超高齢化の進行とともに、患者数は20年後に300万人前後に達し、大半を70歳以上の高齢者が占めると予測されている。脳卒中専門病棟整備、超急性期血栓溶解療法や脳外科的治療の進歩などにより、一定の転帰改善や再発率抑制効果が期待されるものの、抜本的な発症予防、急性期治療、機能再生への取り組みが望まれている。

### 4) 大血管・末梢血管障害

循環器疾患内での有病率、死亡率共に比較的低い、難治性のものもある。大血管疾患は大動脈疾患と肺動脈疾患に分類され、ほとんどが前者である。部位別には胸部と腹部、病変別には解離性と非解離性（大動脈瘤）、更に後者は真性瘤と仮性瘤に大別される。非解離性病変の発症機序は主に動脈硬化性であり主に高齢者に発症する。一方、大動脈解離は特発性が多数を占め比較的若年例に発症する。いずれも急激にあるいは暖徐に拡大し最終的に致命的な破裂につながるため、破裂前の予防的治療が重要である。外科治療では人工血管を用いて病変部を置換する。最近、低侵襲治療としてステントグラフト治療が試みられている。将来的には、瘤形成や解離発生のメカニ

ズムの解明が予防的見地から望まれる。一方、肺動脈疾患の主なものは血栓塞栓症である、慢性肺動脈血栓塞栓症に対する外科治療が普及しつつある。末梢血管疾患は動脈疾患と静脈疾患に大別される。前者のほとんどが動脈硬化性で高齢者に好発する。その他に若年者に発症するバージャー病があり、共に四肢虚血を呈する。バルーン血管形成術やバイパス術に加え、最近では細胞移植や遺伝子導入を用いた血管再生療法が臨床応用されつつある。静脈疾患として静脈瘤や血栓症があり、最近増加傾向にある。

## 5) 高血圧性疾患

高血圧症（あるいは単に高血圧）とも言い、それによる死亡率は低い、高血圧患者数はがん患者数の約6倍、心疾患や脳卒中患者の4・5倍にもなり、医療費も循環器疾患の医療費の薬1/3を占める。しかも高血圧症は、脳出血や脳梗塞などの脳卒中、心筋梗塞などの虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、大動脈瘤や大動脈解離、閉塞性動脈硬化症など、種々の循環器疾患の主要な危険因子である。高血圧症は極めて普遍的な疾患であり、その頻度は年齢とともに増加し、老年者では約2/3が高血圧症を有している。高血圧症は種々の原因により起こるが、約90%は本態性高血圧症であり、この成因には遺伝的素因と環境要因がともに関係している。高血圧症は自覚症状に乏しいことが多く、サイレントキラーとも言われる。従って高血圧症治療の大きな目的は心血管系の合併症を予防して生命予後を改善することにある。降圧治療により高血圧症患者の予後が改善することについては、確かなエビデンスがある。血圧測定と降圧治療の普及により、高血圧症の診断と治療は容易になってきたが、高血圧症があっても診断されていない者、治療を受けていない者、血圧がコントロールされていない者は少なくない。高血圧症の治療には、非薬物療法（生活習慣改善）と薬物療法とがあり、前者は高血圧症の予防においても重要である。

## 6) 動脈硬化症

動脈硬化症は虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの心血管病の主要な原因である。近年の我が国における社会環境、生活習慣の欧米化及び人口の高齢化により、肥満、高血圧症、高脂血症、糖尿病の有病率は増加しており、これらの生活習慣病を基盤にして起こる動脈硬化症の医学的重要性は増大している。近年の動脈硬化症の成因、病態に関する研究は進歩し動脈硬化症は老化による動脈の不可逆的な変性の結果ではなく、慢性炎症としての性格を有し、臨床的には、プラークの破綻と血栓形成による急性の心血管イベント（急性冠症候群、アテローム血栓性脳梗塞）をもたらす。この慢性炎症の過程において、コレステロール代謝異常、内皮機能障害、単球、Tリンパ球による炎症反応、マクロファージの泡沫化、平滑筋細胞の増殖が相互に進展する。また、接着因子、サイトカインとそのレセプター、転写因子など異常が同時に、複雑に関与している。動脈硬化症の研究の進歩により動脈硬化症の早期の予知マーカーや、より有効な治療のターゲットが明らかにされている。一方、動脈硬化症の進展には、環境因子とともに、遺伝素因が重要であり、多遺伝子疾患として特徴づけられる。従って、動脈硬化症の疾患感受性遺伝子の同定は必ずしも容易ではないが、糖尿病、高血圧症などの common disease の疾患感受性遺伝子の検討は全ゲノ



△模で進行しており、この領域での成果が期待される。

## 7) 肺高血圧症

患者数は少ないが難治性であり、医療費がかさむ。肺動脈平均圧は健常者で 20 mmHg を越えることは無く、これ以上の肺動脈圧すべて肺高血圧症と言う。しかし呼吸や体位その他の種々の肺循環動態に影響を与える要因を考慮し、安静臥位で肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上を有意の肺高血圧症とする。また持続的に肺高血圧症が続く病態を肺高血圧症 (PH) と言う。PH はその程度が重篤な場合には難治性の右心不全、肺ガス交換障害を伴い予後は極めて不良あることが多い。PH は 1998 年に WHO の専門者会議によって、1) 肺動脈性 PH、2) 主に心疾患に合併する肺静脈性 PH、3) 呼吸器・低酸素血症に伴う PH、4) 慢性肺血栓症に伴う PH、5) その他肺血管を直接障害する疾患に伴う PH に新しく分類され、PH の発症原因に則して整理された。肺動脈性 PH はこれまで原発性肺高血圧症 (PPH) として知られてきた原因不明の疾患を主とし、他に膠原病に伴う PH や Eisenmenger 症候群など先天性心疾患に伴う PH、肝疾患に伴う PH、食欲抑制剤に伴う PH などの一連の病態の類似した疾患をまとめた概念で、最近その病態の解明や新しい治療法の開発が進行中である。PPH と慢性肺血栓症に伴う PH は近年、厚生労働省によっていわゆる難病に指定された疾患である。

## 8) 糖尿病

糖尿病とはインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義され、近年我が国において患者が急増している慢性疾患である。社会環境、生活習慣の欧米化、人口の高齢化などにより、2 型糖尿病の増加が特に問題となっており、厚生労働省推計では糖尿病の可能性が否定できない人は 1620 万人にも及ぶ。慢性の高血糖や代謝異常は網膜・腎の細小血管症および全身の動脈硬化症を起こし進展させる。さらに、神経障害、白内障などの合併症も起こし、患者の QOL を著しく損なう。現在、我が国における成人の失明原因並びに透析導入原因の第一位は糖尿病によるものであり、糖尿病そのものの予防や進行抑制は、増え続ける医療費の抑制に重大な意味を持つ。また、糖尿病患者が心筋梗塞を起こす危険度は健常人の 3 倍以上で、欧米では糖尿病患者の半数近くが心筋梗塞を直接死因とする報告もあり、我が国でも糖尿病患者の虚血性心疾患患者は増加傾向である。近年、2 型糖尿病を発症する原因として内臓肥満に伴うインスリン抵抗性が注目されており、虚血性心疾患との関連も報告されている。従って、循環器疾患克服には、糖尿病やインスリン抵抗性の早期予防、診断、治療と、十分な啓蒙と指導が必要である。

## 9) 高脂血症

高脂血症とは血清中の脂質 ( コレステロール、トリグリセリド ( 中性脂肪 )、リン脂質、遊離脂肪酸 ) のうちいずれか、または複数が正常範囲を超えた病態の総称であり、臨床的には高コレステロール血症と高中性脂肪血症が問題となる。血清中ではコ

レステロールや中性脂肪はリポ蛋白と呼ばれる複合体を形成しており、その特性によりいくつかの分画に分けられる。そのうち、LDL（低比重リポ蛋白）コレステロールやレムナントが過剰になれば粥状動脈硬化症の原因となり、HDL（高比重リポ蛋白）コレステロールは動脈硬化予防的な役割を持つ。LDL コレステロールは冠動脈疾患、および全身の動脈硬化性疾患の最も重要な危険因子の一つであり、これを低下させることが冠動脈疾患の一次・二次予防に有効であることが数々の大規模臨床試験から確立されている。また、近年、糖尿病やメタボリックシンドロームで見られる高中性脂肪血症も心血管病のリスクとして広く認知されるようになってきている。スタチン系やその他の薬物による薬物療法は治療における重要なツールであり、循環器疾患克服には高脂血症の早期の予防、診断、治療、および十分な啓蒙と指導が必要である。

## 10) 肥満とメタボリックシンドローム

肥満は、エネルギー消費よりも摂取カロリーが多くなった結果、脂肪細胞の数と量が増大し、中性脂肪が体内に蓄積した状態である。肥満は、2つのタイプの肥満に分けられる。皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満（内臓脂肪蓄積）とである。皮下脂肪型肥満は皮下に脂肪が貯まるタイプの肥満で、洋梨型肥満、下半身肥満とも言われる。内臓脂肪型肥満は、内臓臓器の周囲に脂肪が貯まるタイプの肥満でかくれ肥満が多く、リンゴ型肥満、上半身肥満とも言われる。内臓脂肪型肥満の診断は、ウエスト周囲径の測定と膈レベルのCTスキャンによりなされる。BMIが25以上で、男性では、ウエスト周囲径が85cm以上、女性ではウエスト周囲径が90cm以上の人は内臓脂肪型肥満が疑われる。男女共内臓脂肪面積が100cm<sup>2</sup>以上あると内臓脂肪型肥満と診断する。

内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性と密接に関連しており、これらの病態を基に、耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧などの病態（病気）が一人の人に重複する割合が高いことが明らかにされている。現在、この病態をメタボリックシンドロームと呼ぶ。メタボリックシンドロームを構成する各々のコンポーネントの中で、耐糖能障害は、境界型糖尿病と軽症糖尿病のことであり、脂質代謝異常は高中性脂肪血症と低HDL-コレステロール血症を意味する。また、メタボリックシンドロームは脂肪肝と睡眠時無呼吸を合併しやすい。メタボリックシンドロームの診断基準では、内臓脂肪型肥満が必須項目と定められた。

近年、脂肪細胞は中性脂肪を貯めるエネルギーの倉庫のようなものではなく、体にとって大切な働きをする多くの生理活性物質（アディポサイトカインと総称される）を作り、分泌していることが明らかにされている。その中には、体脂肪の量を監視しているホルモン（レプチン）や糖や脂質の代謝を調節し、また抗動脈硬化作用を持っている物質（アディポネクチン）や高血圧に関係している物質が含まれる。また、脂肪細胞の中でステロイドホルモンを合成する酵素も内臓脂肪型肥満と密接に関係していることが知られている。従って、内臓脂肪型肥満は、これらの生活活性物質の機能異常をもたらし、メタボリックシンドロームをもたらすと考えられている。

欧米で行われた研究によると、メタボリックシンドロームを持っている人は、2型糖尿病と心筋梗塞などの心血管病を発症するリスクが高いことが示されており、今後、日本人での検証が進むものと考えられる。また、心血管病の発症予防を目指してメタボリックシンドロームを有する人を対象に、生活習慣の改善を積極的に行う政策が重要である。

## 11) 生活習慣病

過食、運動不足などの生活習慣の偏りが引き金となって、発症、増悪する疾患を生活習慣病と総称している。肥満症、高血圧症、高脂血症、糖尿病、これらが重複したメタボリックシンドローム、脂肪肝、高尿酸血症などが挙げられる。近年のわが国の車社会に代表される社会環境の変化、ストレスの増大、食生活の変化により、生活習慣病に罹患する人は増加している。また、これらの生活習慣病は動脈硬化症を進め循環器病のリスク群である。従って心筋梗塞、脳卒中などの循環器病も生活習慣病と定義されている。(健康増進法)近年、これらの生活習慣病の発症の基盤となる病態が明らかにされており、その中で内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性が重要な役割を演じている。生活習慣病の予防には、これらの病態を改善するために、食事、運動などの生活習慣の改善が不可欠であり、そのための政策が望まれる。

## 主任・分担研究者、研究協力者、分担執筆者名簿

### 厚生労働省 循環器病研究委託費

### 16指-2「循環器病克服10ヵ年戦略」(平成16,17年度)

### 研究者

#### 主任研究者：

松尾壽之(国立循環器病センター研究所 名誉所長)

#### 分担研究者：

北村惣一郎(国立循環器病センター総長)

瀬上清貴(初年度は藤井 充)(同センター運営局長)

友池仁暢(同センター病院長)

菅 弘之(同センター研究所長)

豊田百合子(同センター看護部長)

#### 研究協力者：

伊藤 翼(佐賀大学胸部外科教授)

小川 聡(日本心臓病学会理事長、慶應義塾大学呼吸循環器内科教授)

北畠 顕(日本循環器学会理事長、北海道大学名誉教授)

篠原幸人(日本脳卒中学会理事長、東海大学神経内科教授)

砂川賢二(九州大学循環器内科教授)

竹尾恵子(国立看護大学校長)

豊嶋英明(名古屋大学公衆衛生学教授)

永井良三(東京大学附属病院長、東京大学循環器内科教授)

西川伸一(理化学研究所副センター長、発生・再生科学総合研究センター  
幹細胞研究グループ長)

橋本信夫(京都大学脳神経外科教授)

柳澤正義(国立成育医療センター名誉総長、日本子ども家庭総合研究所  
副所長)

八木原俊克(前・国立循環器病センター病院心臓血管外科部長、現・副院長)

北風政史(前・同センター病院心臓血管内科部長、現・臨床研究開発部長)

寒川賢治(前・同センター研究所生化学部長、現・副所長)

森崎隆幸(同センター研究所部長)

#### 分担執筆者：

宮武邦夫(前・国立循環器病センター病院副院長)

野々木宏(同センター病院心臓血管内科部長)

鎌倉史郎(同センター病院心臓血管内科部長)

成富博章（同センター病院脳血管内科部長）  
峰松一夫（同センター病院脳血管内科部長）  
河野雄平（同センター病院高血圧腎臓内科部長）  
吉政康直（同センター病院動脈硬化代謝内科部長）  
宮本 享（同センター病院脳血管外科部長）  
畔 政和（同センター病院麻酔科部長）  
越後茂之（同センター病院小児科部長）  
内藤博昭（同センター病院放射線診療部長）  
千葉喜英（前・同センター病院周産期科部長）  
池田智明（同センター病院周産期科部長）  
岡山 明（同センター病院循環器病予防検診部長）  
由谷親夫（前・同センター病院検査部長）  
中谷武嗣（同センター病院臓器移植部長）  
石田良雄（同センター病院放射線診療部医長）  
後藤葉一（同センター病院心臓血管内科医長）  
山岸正和（前・同センター病院心臓血管内科医長）  
中西宣文（同センター病院心臓血管内科医長）  
佐瀬一洋（前・同センター病院心臓血管内科医長）  
高野久輝（前・同センター研究所副所長）  
宮田敏行（同センター研究所病因部長）  
盛 英三（同センター研究所心臓生理部長）  
沢村達也（同センター研究所脈管生理部長）  
若林繁夫（同センター研究所循環分子生理部長）  
岩井直温（同センター研究所疫学部長）  
杉町 勝（同センター研究所循環動態機能部長）  
妙中義之（同センター研究所人工臓器部長）  
永谷憲歳（同センター研究所再生医療部長）  
岸田晶夫（前・同センター研究所生体工学部長）  
山岡哲二（同センター研究所生体工学部長）  
飯田秀博（同センター研究所放射線医学部長）  
南野直人（同センター研究所薬理部長）  
望月直樹（同センター研究所循環器形態部長）  
中沢一雄（同センター研究所研究機器管理室長）  
荒井勇二（同センター研究所バイオサイエンス部室長）

（本10ヵ年戦略を元にして、一般向けの要約版として、平成18年3月に循環器病克服への10年戦略を循環器病センターから刊行した。）