

3.5 健康医療全般

「健康医療全般」区分の俯瞰全体像

近年のライフサイエンス・臨床医学分野の急速な進展に伴って、健康・医療に関する多くの知見が得られている。これら知見を健康・医療技術として実用可能なものとし、効率的・効果的に必要とする人々へ提供することが求められており、様々な取り組みが進められている。

本区分の俯瞰領域の設定にあたっては、患者数・医療費のみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模、将来予測など様々なファクターを踏まえて検討を実施した。患者数や死亡数の観点から重要な“悪性新生物”“循環器疾患”（及び“臓器シミュレーション”）、高齢化が進み、介護需要が大きく伸びる中でますます社会ニーズが高まると考えられる“神経疾患”“感覚器疾患”“運動器疾患”、診断・治療法が大きく遅れており将来の社会負担の観点から世界的にも喫緊の課題となっている“精神疾患”、少子化が進む中で少しでも多くの子供が健やかに成長することが重要であるが、これまで科学研究が十分に行なわれてこなかった“小児疾患”、世界中で発生している新興・再興感染症への対策などの観点から重要な“感染症”、自己免疫疾患のみならず様々な疾患の基盤にあるとも考えられる“免疫疾患”、対策の重要性のみならずアカデミア創薬への期待も大きい“希少疾患”を調査対象領域とした。また、これら疾患すべてに共通する重要な研究基盤として“疫学・コホート”を取り上げた。医療コンセプトとしては、わが国のみならず世界的に、がんを初めとした様々な疾患領域で近年注目されている“個別化医療”、発症後の根治の難しさ及び医療費などへの対応策として有効となる“予防”を取り上げた。また、医療制度・インフラ的な観点について、特に研究開発戦略を考える上で前提として認識すべき領域として、医療提供にとどまらず研究開発の重要インフラともなりうる“医療情報”、これからの予防の要になると考えられる“健診・健康管理”、わが国が世界に誇る“医療保障制度”、そしてエビデンスに基づく医療政策に必須な“医療経済評価、医療技術評価”を調査対象領域とした。

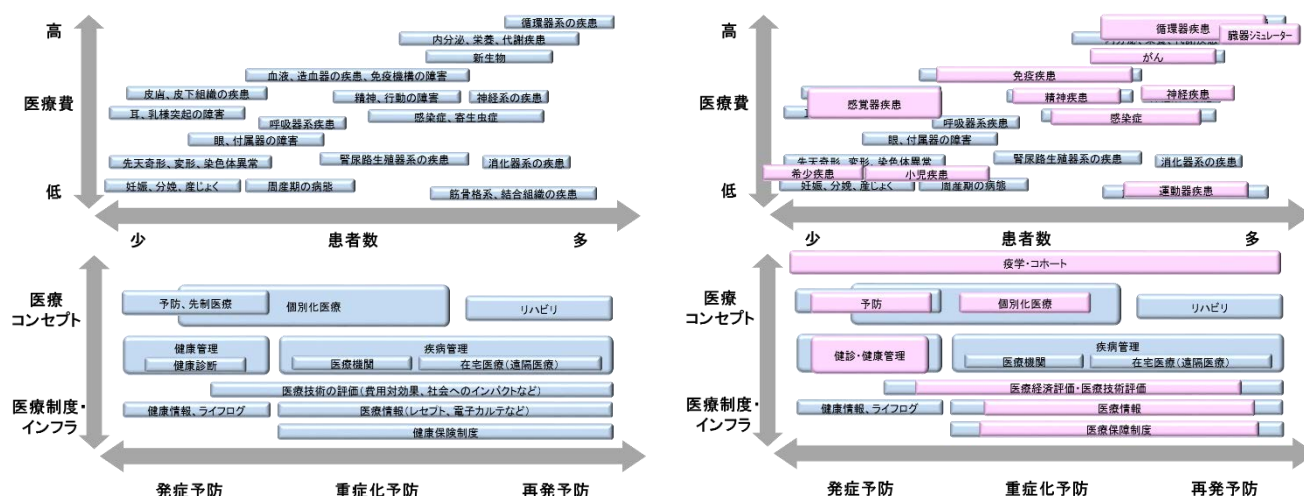


図3-5 俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

3.5.1 疫学・コホート

(1) 研究開発領域名

疫学・コホート

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

疾患全般に対する対策（予防、早期発見、治療）に必要なエビデンスを構築するための疫学研究（本報告書では主な疾患としてがん、循環器疾患、コホートの種類として出生コホートを取り上げる）

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

疫学研究とは、疾病の罹患をはじめ健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究であり、環境や生活習慣と健康との関係を明らかにするためには欠かせない研究である¹⁾。大規模な生体試料収集を含むコホート研究や疾患予防効果を検証する介入研究などについて、欧米各国や一部アジア諸国（韓国・シンガポールなど）と比べて、わが国の社会的な基盤の整備は大きく遅れており、その結果、予防・治療の進歩、医薬品・医療機器産業の育成にも支障をきたしかねないことが懸念されており、この分野の全般的な推進が望まれている。また、既存のサンプルやデータを有効に活用するためのプール解析や統合プロジェクトも有用であり、米国が世界をリードしているが、わが国も限られた資源の中で疫学研究の成果を最大限に活用するために、既存サンプル、データの統合による利活用戦略の構築が望まれる。

本報告書では、社会的に影響力の大きい代表的な疾病である、がん、循環器疾患の疫学・コホート、および今後先制医療（予防）の研究開発において重要な役割が期待される出生コホート研究について、国内外の動向を記載する。

<がん>

現在、わが国において、男性の3人に1人、女性では4人に1人の死因ががんであり、75歳以下では、死因の約半数を占める。また、75歳迄に人口の2～3割、生涯で約5割がんに罹患すると推計されており、がん予防は喫緊の課題である。また、医療費的な負担のみならず、がんが治癒できた場合でも就労が制限されることもあり、経済的影響も大きい。

がん疫学の統計学的方法は、その基礎を築いた英国を中心に発展し、欧米中に広がった。そして、がんの原因の多くが生活習慣に起因すること（3割は喫煙、3割は食事）が疫学研究の結果に基づく推定として発表されたほか²⁾、米国の10万人規模の大規模コホート研究において、栄養素の摂取量まで推定できる食事摂取頻度調査票（FFQ）が開発され³⁾、後の栄養疫学分野の発展に大きく貢献した。日本においても、FFQの導入により、がんの原因として栄養学的な検討が可能になり、分析疫学研究における日本人の栄養素レベルでのエビデンス不足を今後補完することが期待される。2014年に栄養素摂取量の評価ができる質問票を用いた標準プロトコールが策定され、他の研究とのデータ統合の方法が模索されている。

国際的な動向をみると、北欧諸国では、全例がん登録が社会インフラとして整備され、その他の社会的な各種データとの自在なリンクによって、独自の双子研究や代々の親子研究というジャンルも切り拓かれ、生活習慣・環境因子と遺伝因子の相互作用の検討により、数々

のユニークな成果が導かれている。韓国でも 1990 年代の終わりから同様の社会インフラ整備が進められ、2009 年に立ち上げられた 25 万人規模のコホート⁴⁾では、後のデータリンクのために国民番号を収集している。日本でもがん登録推進法が 2013 年に国会で成立し、2016 年より医療機関にがん患者の情報提供が義務付けられ、がんに関する全国規模のデータベース（生命予後も含む）の整備が始まり、氏名、性別、生年月日及び住所などの識別子となる情報が収集される予定である。国民番号の欠如などにより、データベース間のリンクが困難であり、追跡が必要なコホート研究などにおけるがん罹患・死亡の把握のためのツールとして活用するのに十分でないため、分析疫学・介入研究などの円滑な遂行の障壁になっている。これはがんに限らず多くの疫学対象領域に関して共通の課題である。これについても、「行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用などに関する法律」により、いわゆるマイナンバーが 2018 年以降使用されることが決定し、これに伴って交付される「個人番号カード」について、2020 年をめどに健康保険証などと一元化することを盛り込んだ新たな IT 戦略が閣議決定された。今後、保健医療情報を疫学研究に利用できるような仕組みづくりが課題となる。国際的には、保健医療情報の収集または処理を行うには明示的な同意取得が原則あるいは必須となるが、学術研究や調査目的についてはさまざまな条件の下で適用除外となっている。最近の注目すべき動きとして、EU データ保護規則提改正案において、この研究目的での適用除外の条件が厳格化されているため、疫学研究での利用が厳しく制限されることが危惧されている⁵⁾。

疫学研究と遺伝学研究の連携、融合は近年の大きな潮流である。特に、ヒトゲノム解読⁶⁾と HapMap 計画⁷⁾以来、遺伝的差異によるグループ分け (SNPs) に基づいたオーダーメイドがん予防の手法構築が模索されている。日本ではバイオバンクジャパンが疾患感受性遺伝子解析に一定の成果を上げており、また、遺伝-環境相互作用や、正確なリスク効果推定を行うことを目的として、疾患にかかる前の住民を対象とする前向きコホート研究も始まっている。例えば、日本多施設共同コホート研究 (J-MICC 研究)、次世代多目的コホート研究 (JPHC-Next)、東北メディカル・メガバンク事業 (ToMMo) などがあり、これらのコホート研究データを統合させる構想も検討されている。米国 National Cancer Institute (NCI) 主導の Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)⁸⁾のように、既存のコホート研究の統合による 1 万人規模のコホート内症例対照研究が行なわれ、リスク遺伝子と環境因子との相互作用が検証されている。また、50 万人規模の UK バイオバンク、中国をフィールドに英国オックスフォード大と共同の China Kadoorie Biobank、25 万人規模の韓国 KoGES など、質の高い生活習慣・環境因子と遺伝情報の利用の包括同意とを組合せた大規模コホート研究も立ち上げられている。遺伝情報取得用に収集するサンプルについては、同意を得る段階では明らかになっていない遺伝子を将来調べる可能性があることも含めた、包括同意に関する倫理的な議論が行なわれ、欧州ではほぼ容認、米国でも容認の方向で調整が続いている。ただし、疫学研究と遺伝学研究は本来別々に発展してきた研究分野であり、相互の融合には、倫理指針上の制約の違いや大量の分子疫学研究データを的確に扱うバイオインフォマティクスの人材育成なども合わせて、まだ課題が多い⁹⁾。さらに、このような公的な疫学ベースの研究から明らかになる遺伝子セットなどの知財の扱いについても、いまだに議論が定まっていない。例えば、オプトアウト方式での同意取得によりアイスランドの全国民約 30 万人を対象にしたバイオバンクは、deCODE genetics という民間企業 (2012 年に

Amgen が買収) によって行われているが、国際的な製薬メーカーと共同で成果の産業化を行うとともに、アイスランド人のデータをもとに開発された薬剤についてはアイスランド人への無償配布を約束している。また、全国民の全ゲノム解析を実施し、家族性疾患を国として管理するプロジェクト (The FarGen) が人口約 5 万人のフェロー諸島でも開始されている。

世界的には、複数の科学的知見の統合により、創薬候補となる物質の予防効果の確実性に関する検証精度が上がりつつある。例えば、米国 NCI では、1980 年代に住民ベースで臨床試験に参加するネットワーク (Community Clinical Oncology Program, CCOP) が整備され、今では地域健康増進プログラムの一環としてがん予防の介入研究が実施されている (2012 年 7 月現在オープンになっている臨床試験 (予備試験、バイオマーカー関連を含む) は乳がん予防 28、同検診 30、結腸がん予防 22、同検診 66)。CCOP の成果を元に、乳がん予防の Tamoxifen と Raloxifene、子宮頸がん予防の HPV ワクチン、食道がん予防のフォトフィリン PDT、皮膚がんに対するフルオロウラシルなど 4 剤が食品医薬品局 (FDA) にがん予防薬として承認されている。このように、英米を中心に、臨床試験と同様の登録システムの整備が進み、フィールドを中国にまで広げたさまざまなレベルの介入試験が数多く行われている。韓国は米企業と契約を結び、同様の政府資金による臨床データマネジメントシステム (予防や診断を含む) を導入した。これらの住民登録と介入研究の連携は、がんの疫学研究を応用に橋渡しするために欠かせない重要なプロセスである。しかしながら、日本で最も欠けている領域であり¹⁰⁾、がん罹患・死亡をエンドポイントとする一般の健常人を対象とする大規模かつ長期的な介入研究を実施可能な予算を有する体制が整っていない。現状は、中間マーカーなどを用いた、患者や受診者らに限定した介入研究が一部で行われている程度である。唯一、個別の研究課題で厚生労働科学研究 (第 3 次対がん) の戦略研究事業として「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」が実施され、数万人のリクルートに成功している。

<循環器疾患>

心疾患・脳血管疾患は、平成 24 年度におけるわが国の死亡原因の 27.9% を占めている。また、平成 23 年度における循環器疾患の医療費は 5.8 兆円と国民医療費全体の 20.8% に相当する。循環器疾患の疫学は、1 次予防 (発症の予防) と 2 次予防 (早期発見・治療または再発・重度化の予防) という 2 つのレベルに分けられる。1 次予防では、(1)古典的危険因子 (高血圧、脂質異常症、耐糖能以上、喫煙、肥満) をコントロールして虚血性心疾患・脳血管疾患の発症を予防するための介入研究、(2)循環器疾患に対する新しい危険因子 (ゲノムを含む) の探索の 2 つが主な研究課題である。また、2 次予防では、急性冠症候群の症例や経皮的冠動脈形成術 (PCI) を受けた症例などを対象に、さまざまな治療の効果を評価するための観察研究と介入研究が行なわれている。

- 虚血性心疾患・脳血管疾患の発症予防に関するランダム化比較試験

古典的危険因子 (高血圧、脂質異常症、耐糖能異常、喫煙、肥満など) の予防と制御 (薬剤やサプリメント、非薬物介入 (行動変容など) を含む) による動脈硬化を対象としたランダム化比較試験 (RCT) やいくつかの予防介入に関するメタアナリシスは国内外で活発に行われている。

- 新しい危険因子の探索

虚血性心疾患・脳血管疾患に対する古典的危険因子の集団寄与危険割合は 50%程度と推定されており、それ以外の危険因子（メタボリックシンドローム、血液中の CRP、homocystein、glutathion、ゲノム由来物質など）の探索研究が現在も続いている¹¹⁾。分子疫学研究では、大規模な集団の血液検体（ゲノム含）を採取し、コホート研究の手法により追跡する研究が主流である。健常者対象では、英国の UK バイオバンクが 50 万人規模と世界的に最大である。これに対し、わが国では日本多施設共同コホート研究（J-MICC）、次世代多目的コホート研究（JPHC-Next）、東北メディカル・メガバンク機構などで、各 10 万人規模のデータを収集済み、あるいは収集予定であり、これらを統合できれば、英国に比肩するデータバンクになると期待される。患者対象の大規模な断面研究では、バイオバンクジャパンがすでに成果を出しており、予後追跡を行うコホート研究への展開が現在進められている。さらに、ナショナルセンターとの共同により、患者バイオバンクを創設する構想も始まっている。

- 急性冠症候群に対する治療や経皮的冠動脈形成術（PCI）の効果評価と標準化

近年、心疾患治療技術の治療効果に関するランダム化比較試験（RCT）が進んでいるが、個々の RCT は、ある治療法の有効性評価が目的であり、総合的な安全性評価を行うだけの症例数を有していない。また、臨床現場では、複数の治療法を同時に実施している場合が多く、その組合せすべてを RCT で検証することは不可能である。そこで、欧米では虚血性心疾患や心不全などを対象に、疾患登録データベース（患者の個人情報・臨床情報・治療内容など）を構築し、治療技術の有効性と長期予後との関連を解析する大型プロジェクトが始まっている（米国 National Cardiovascular Data Registry（NCDR）、登録者数は 800 万人以上など）。わが国でも循環器疾患患者の登録は行われている（日本循環器学会による診療実態調査や心原性ショック登録、日本外科学会による手術症例の登録（National Clinical Database）など）が、これらは急性期治療の段階（あるいは入院中）の短期予後のみの把握であり、長期予後の把握精度は国際的な水準と同等の学術上の価値を生むに至っていない。先に述べたように、がん患者については「がん登録推進法」により、2016 年 1 月以降に診断されたすべてのがん患者の生命予後が把握される（一定の手続きにより研究活用も可能となる）ことを考えると、がんと循環器との間で疫学（臨床疫学を含む）研究レベルに今後乖離が生じることが懸念される。

<出生コホート>

欧米では、出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。例えば、欧州の出生コホート研究のネットワーク Birthcohorts.net には欧州を中心に、比較的最近開始された約 70 の出生コホート研究が登録されている。これらは、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票及び登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムを一覧表にまとめ、全体像の把握を容易にすることで、共同研究を行いやすい環境を整えている¹²⁾。また、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であった。例えば、1946 年に開始された英国の出生コホート研究（1946

National Birth Cohort)は、65年間もの間、追跡調査を継続してきたことで、生涯(Lifetime)研究として注目された¹³⁾。このような研究は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)を検証することのできるライフコースの視点に立った疫学と言える。一方、わが国では成人を対象とするコホート研究は比較的多いが、出生コホート研究はあまり行われておらず、3年前に環境省主導で開始された10万人規模の「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)¹⁴⁾以前には、数える程であった。また、日本の地域保健制度を利用したものや、化学物質の曝露影響に焦点を絞った特色のある出生コホート研究は存在したが^{15)・19)}、互いに連携するには至らなかった。最近のゲノムやエピゲノムの解析技術の飛躍的な進歩と、それらによって得られる莫大な情報量から、精度の高い疾患リスクを予測することが可能になったが、そのためには大規模な集団が必要である。最近、東北メディカル・メガバンクで3世代コホート調査²⁰⁾も開始されたが、エコチル調査と3世代コホートだけでは十分とは言えない。成人コホートとは異なり、妊娠・出産を経て得られる出生コホートでは、一度に大規模コホートを設定するのは困難である。しかしながら、出生コホートからは、エイジングや疾患の影響を受けないライフステージの初期の生体試料が得られ、日本における先制医療および生涯にわたるヘルスケアシステムの構築のためには、重要な資源として活用できる。

欧米諸国では、出生コホート研究は連携してネットワークを構築し、専門領域毎にワーキンググループやコンソーシアムを立ち上げ、データ統合、メタアナリシスなどの統合評価が盛んに行われている。CHICOS (Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe)は、既存のコホート研究、登録制度及び関連する欧州のデータベースからのデータを統合評価し、今後15年間にわたって利活用できる健康データバンクを構築することを目指している²¹⁾。CLOSER (Cohort and Longitudinal Studies Enhancement Resources)は、1930年代から現在までの英国の代表的な9つの出生コホート研究を統合評価し、健康に及ぼす社会経済要因、生物学的要因を明らかにし、施策に活かすことを目的としたコンソーシアムである²²⁾。Intergrowth-21th (International Fetal and Newborn Growth Consortium)は、英国、米国、中国など世界8カ国の国際共同研究で、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価するコンソーシアムであり、参加する母親の健康、栄養に配慮され、適切な出生前ケアが行われている²³⁾。EGG (Early Growth Genetics)及びEAGLE (EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology)は、ゲノムワイド関連研究(GWAS)に特化したコンソーシアムで、ライフコース疫学の視点に立ち、様々なアウトカムのリスク評価が行われている^{24)・25)}。ここでは、成人のコホート研究ですでに構築されていたコンソーシアムと共同で統合評価を行うことで、幼小児期のアウトカムと成人期の慢性疾患や形質と関連があることが明らかになった。Early Nutrition (Long-term effects of early nutrition on later health)は、発育期の栄養介入が成人期の慢性疾患リスクを軽減するという観点から、最適な介入時期と方法を明らかにするため、妊婦と子どもを対象としたランダム化比較試験を行うとともに、そのための教育トレーニングも行っている²⁶⁾。Southampton Women's Survey (SWS)は、妊娠前の女性を対象とした前向きコホート研究で、女性の教育レベルと貧困度が児の予後と関連していたことから、行政とともにSouthampton Initiative for Healthというプロジェクトを立ち上げ、この層の女性の啓発と行動変容プログラムを開始し、スタッフの教育トレーニングも行っている²⁷⁾。さらに、DOHaDの観点から、エピジェ

ネティクスの技術やツールを妊婦や子どもへの早期介入に役立てようという国際コンソーシアム EpiGen research consortium は、英国、シンガポール、ニュージーランドが参加し、SWS のデータを基盤としている。

わが国でも同様の観点から出生コホート研究に取り組む必要性は高い。例えば、わが国の出生児に占める低出生体重児の割合が、最近 20 年以上に亘って先進諸国の中でも突出して高い状態が続いており、その原因の一つとして、わが国の若い女性のやせ願望が背景にあると考えられている。「すこやか親子 21」の第 3 回中間評価でも、わが国の女子中学生、高校生の不健康なやせの割合は、策定時から十数年の間に増え続け、いずれも 2 割程度にも達していることが報告された。このような若い日本人女性の低栄養状態が続けば、日本の将来に甚大な悪影響がもたらされることが懸念される。現状、DOHaD は欧州の疫学研究のデータなどが主となっているが、わが国においてもしっかりとエビデンスの構築は重要である。ライフコースの視点に立った疫学研究や若年層への介入試験は、欧米諸国に比べ立ち遅れており、重要施策として集中的に取り組むことが急務と考えられる。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・すべての罹患症例を把握するためのインフラ整備には国民の理解、法律による届出の義務化など、技術以外のソフトインフラの整備も必要である。
- ・がんのように患者数が多く、また死亡率の高い疾患を対象とするコホート研究は、10 万人以上のリクルートによるデータの蓄積とバイオバンク並みの検体保存による 20 年以上の追跡が必要であるが、日本の財政制度下では単年度、単体の予算で安定的に実施するのは極めて困難である。韓国のたばこ税による健康推進費など、参考事例の分析と研究資金配分への反映が求められる。
- ・医療情報を総合的に把握するために、電子カルテシステムの標準化が求められる。また、国民の保健・健康情報のマイナンバーによる一元化と、公衆衛生に資する疫学研究へのデータ活用のためには、制度の整備も必要である。
- ・遺伝情報の医療への活用は、治療（投薬における副作用の回避）での利用に対する保険適用が先行するが、遺伝子検査の応用には、遺伝カウンセラーの充実に加え、科学的な根拠に基づく認可のシステム、健康保険の利用を含む予防医学のあり方の検討、公的研究からの知財の取扱いに関するガイドラインなどの整備が必要。さらに、遺伝差別禁止法の整備も必須である。
- ・一般住民のコホート研究参加の同意率の低下は、どの国でも問題。科学的妥当性を保持するには同意率を向上させる政策的な取り組みが必要である。また、研究参加者のゲノム利用に関する包括的同意の扱いについても、保健医療に関するデータの収集と処理も含め、指針で明確にしておく必要がある。
- ・介入試験の実施には、健常者ボランティアの 1 万人規模のリクルートや研究に参加する医師へのインセンティブの付与が重要であり、多地域で速やかに体制が継続できる制度の整備が求められている。また、予防分野における介入試験は、企業による特定の医薬品などの開発を目的とする臨床試験とは違い、利害の衝突により生じる圧力や、それに伴う研究結果の歪んだ解釈を避けるため、質の高い研究支援を公費でまかなわなくてはならない²⁸⁾。
- ・特に副作用のように途中経過を慎重に監視する必要性を考慮すると、ノウハウのある臨床

試験支援組織への委託が高額になる場合もあり、試験のデータや進行、ファンドを管理する NPO 的組織の設立が必要。

- ・疫学研究から応用への橋渡しとして、(介入) 試験進行中に、予防医学分野の検査や予防投薬・施術の公費補助制度などの検討、ハイリスク集団の定義（見極め方）、予防医学全般の実施に関わる法規制の見直しなどを行い、科学的根拠に基づく予防医学のガイドラインを制定し、実用化推進のための研究を行う必要がある。
- ・日本では、疾患罹患の登録制度が未発達のため、疾患の罹患を把握することが難しい。また、個人情報保護に過度に敏感なため、本当に必要な情報を得ることが困難なことが多い。利点が不利益よりも大幅に上回る場合には、比較的簡単な手続きで、入手できるように法整備することも必要と考えられる。特に、国民総背番号（マイナンバー）制度は、ばらばらに行われている健診などのデータを連結するうえでは有力な手段であり、諸外国では健康情報管理の基本となっていることが多い。
- ・医療情報の総合的な把握を行うために、電子母子健康手帳や電子カルテシステムの標準化が求められる。
- ・国が施策として行ってきた調査（21 世紀新生児縦断調査、国民健康栄養調査、人口動態調査など）は、必ずしも十分に活用されているとは言えない。2 次利用の手続きを簡素化し、積極的に利活用できる制度を整えることが望ましい。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・米国 NCI の Epidemiology and Genomics Research Program (ECRP) において「新時代を築くための疫学研究の焦点を見出す」ことを目的に、8 テーマについて大規模なワークショップが開催された。1) 介入研究などによる疫学研究の TR への進展、2) 既存コホートやコンソーシアムのデータ統合や統合のための研究による疫学研究の展開、3) コホートの対象疾患や年齢層の拡大と中間マーカーの活用、4) 曝露の定量やアウトカムの正確な把握による疾患の複合的要因を探るための新たな技術の評価と導入、5) ビッグデータの疫学研究への統合、6) メタ解析やモデル開発などによる知識の拡張による研究、政策、実践への駆動、7) 21 世紀の疫学者養成のための改革、8) 資源の効率的活用のそれぞれについて、推奨と提言が示された²⁹⁾。
- ・欧米では、疾患登録データベース（人口学的情報、疾患に関する情報、治療内容に関する情報など）を構築して、長期予後との関連を解析する大型プロジェクトが始まっており、そこで得られたビッグデータの解析から、最適治療の解明、治療効果の最大化と効率化、さらに医薬品・医療機器産業へのシーズ提供が行われている。日本においても、産官学連携コーディネートの必要性が認識されている。革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) においては、(株) 東芝のビッグデータ解析技術を活用し、東北メディカル・メガバンク事業が参画するプロジェクトでアレイチップを開発する計画などが始まっている。
- ・発達障害、精神疾患に関するコホートについて、ゲノム科学のみならず脳科学との統合研究という観点から、日本において関心が高まっている。
- ・欧米諸国では、出生コホート研究は連携してコンソーシアムを立ち上げ、データ統合評価と得られたエビデンスに基づく早期介入への応用が盛んに行われている。データ統合評価

の CLOSER、Intergrowth-21th、CHICOS、GWAS に特化した EGG、EAGLE、妊婦と子どもへの早期介入の Early Nutrition、SWS 及びエピジェネティクスの疫学応用の EpiGen などが代表的なコンソーシアムである。

- ・これまで 40 歳以上を対象とした生活習慣病の一次予防が行われてきたが、介入時期が遅すぎたことで効果は限定的であった。このため、早期のライフコースに介入する先制医療が注目されている。先制医療では遺伝素因と環境要因に基づいてある程度ハイリスク群を選別することができ、さらに網羅的なオミックス解析による疾患の早期バイオマーカー開発にも期待が持てる。
- ・ハイリスク群を選別することにより、適切な時期に効果的な介入が可能となる。このため、欧米諸国では最も効果的な介入プログラム、教育トレーニング方法の開発などが行政とともにプロジェクトとして実施されている。
- ・これまでに開発された電子母子健康手帳に関しては、各々独自のシステムを有し、互換性がない。また、いずれも個人を対象としているため、健診データの統合や解析を直接行うのは難しい。このような問題点を解決するために、日本産婦人科医会が電子母子健康手帳の標準化を目指して、「電子母子健康手帳標準化委員会」を設立した。本委員会は、電子母子健康手帳の全国への普及と海外支援を図るため、企業・団体と連携して活動を行うことを目指している³⁰⁾。
- ・最近開始された柏の葉スマートシティ/スマートヘルスプロジェクトのような先進の ICT 技術を駆使したプロジェクトにおける電子母子健康手帳サービスでは、スマートフォンやタブレット端末の専用アプリを用いることで、官民相互のデータ活用や保健師・栄養士とのコミュニケーションによるきめ細やかな保健指導が実現できる。さらに、ICT を活用した母子健康サービスでは、常に身に着けられる髪留め型やリストバンド型の活動量計などのライフレコーダーを利用し、ライフログ（生活行動記録）を収集、スマートフォンの専用アプリで日々のライフログや健康状態・体調変化の状況を簡単に把握できるようになっている³¹⁾。

（6）キーワード

コホート、介入研究、栄養疫学、FFQ、標準化、包括同意、バイオインフォマティクス、バイオバンク、古典的危険因子、疾患登録、先制医療、個別化予防、個別化医療、ゲノムワイド関連研究（GWAS）、オミックス解析、エピジェネティクス、バイオマーカー、早期介入

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ がん登録の制度整備の遅れが目立ち、分析疫学・介入研究などの円滑な遂行の障壁になっていたが、がん登録推進法が2013年に国会で成立し、2016年より医療機関にがん患者の情報提供が義務付けられ、がんに関する全国規模のデータベース（生命予後も含む）が整備されることとなったので、今後の発展が期待される。 ・ 分析疫学研究においては、日本人のエビデンスの系統的レビューが実施され、エビデンス不足の領域が明らかにされた。 ・ 血清を用いたバイオマーカーとの関連についてのコホート研究からのエビデンスは散見されるが、ゲノムなどの多層的オミックス解析から得られる情報との関連は、専ら症例対照研究や断面研究に基づいている。 ・ ゲノム情報をもつ住民ベースの大規模コホート研究として J-MICC や JPHC-NEXT、東北メディカル・メガバンクが開始されている。 ・ 診療実態調査や心原性ショック登録事業、手術症例の登録事業が行われている。また、経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた患者や心不全の患者を登録して、予後を追跡する研究が始まっているが、長期予後の追跡が整備されていない。 ・ 国内のルーチンとしての感染症サーベイランスシステムはかなり強固な体制となっているが、実地疫学調査、緊急サーベイランスシステムの構築などに関する研究の分野では後れを取っている。 ・ 環境省のエコチル調査では、10万人以上の参加者を確保し、東北メディカル・メガバンクでは3世代コホートを開始した。 ・ エコチル調査と東北メディカル・メガバンクが既存の成人のコホートとゲノム解析に関し、協議を開始した。 ・ エコチル調査では、I4C（International Childhood Cancer Cohort Consortium）に参加したり、米独などの5ヵ国と情報共有、測定法標準化などの国際連携、WHOとの連携を行っている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ がん罹患・死亡をエンドポイントとする一般の健康人を対象にした大規模で長期的な介入研究を実施できるような研究費を含めたシステムが日本にはまだない。 ・ 厚生労働科学研究の戦略研究事業として「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」が実施され、7.6万人のリクルートに成功した。研究計画通り、2回の検診が終了し、マンモグラフィ+超音波（介入群）とマンモグラフィのみ（対照群）のそれぞれで、検診の感度・特異度に関する結果が近々に公表される予定である。 ・ 有効性のエビデンスがほとんどない現状において、オーダーメイドがん予防の開発は大きく立ち遅れている。 ・ 複数の疫学研究のデータ統合（大規模分子疫学コホートコンソーシアム研究）が必要である。さらにこれを発展させ、ビッグデータやマイナンバーを利用した外部データや既存試料との統合のための研究（公衆衛生研究のプラットフォームとしてのコンソーシアム）が求められる。 ・ ゲノム解析装置や解析用プラットフォームについては、医療IT分野で、将来の需要を見越した開発の動きがある。 ・ Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) に特化したNational Centerが日本になく、国内のコホート研究の連携、統合評価を組織的に行うことがほとんど行われていない。 ・ 妊娠糖尿病の管理に関する全国多施設共同研究が行われ、介入の有効性のエビデンスが得られつつある。 ・ 日本産婦人科医会が電子母子健康手帳の標準化を目指して、電子母子健康手帳標準化委員会を設立した。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|-----------------|---|---|
| 日本 | 産業化 | × | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子検査を含むバイオマーカーを用いたリスク診断やがん検診が試みられているが、そのエビデンスによる裏打ちが不十分なままである。 ・ 疾病予防リスク測定のスnpについて特許申請されているケースがあり、疫学研究結果からの知財のあり方については改めて検討が必要である。 ・ 先制医療を実現するために、産学連携のコンソーシアムの立ち上げやバイオマーカーの網羅的探索はほとんど行われていない。 ・ 常に身につけられる髪留め型やリストバンド型の活動量計などのライフレコーダーを利用し、ライフログ（生活行動記録）を簡単に収集ができるようになった。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ (出生コホートは○) | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国立がん研究所（NCI）による住民ベースのがん登録プログラムが充実している。また、他の政府統計なども含めて、疫学研究への応用や個人情報とのリンクが可能のため、分析疫学研究が容易に遂行し得る社会インフラとなっている。 ・ 1980年代より生活習慣・環境リスクとがん罹患の関連を調べる、栄養素の定量調査も可能なアンケートによる綿密な大規模前向きコホート研究が数多く行われてきた。 ・ 米ハーバード大ブリーングプロジェクトやNCIコホートコンソーシアムなど、国際的なプール解析を行うプロジェクトが進行している。 ・ ゲノム情報の研究利用についての規制により新規の大規模分子疫学コホート研究立ち上げでは欧州に遅れをとっているが、包括同意を許容するよう法律を改正する流れである。 ・ 循環器疾患では、National Cardiovascular Data Registry（NCDR）が、様々な登録事業を実施している。初期の臨床像を登録するだけでなく、全国の死亡登録とリンケージすることにより、正確に長期予後把握できている。 ・ 電子カルテ、一般薬、救急車搬送などの情報を用いて全米各地で実用化をすすめている。 ・ 全米10万人規模のNational Children's Study（NCS）は、すでに10億ドルの研究資金が投入され、参加者5,000人以上のパイロットスタディが実施されたが、様々な問題点が見出され、本格的な開始は遅れる見込みである^{32),33)}。 ・ Intergrowth-21thに参加し、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価する国際共同研究を行っている²³⁾。 ・ Early Childhood Longitudinal Program（ECLS）は2001年に生まれた全米の14,000人を対象に開始され、質問紙調査主体ではあるが、子どもの発達、就学準備に関して社会経済因子を中心に詳細な調査を行っている³⁴⁾。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ (出生コホートは○) | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 介入研究でも米国は草分けであり、中国などをフィールドとした介入研究を多数サポートしてきた。 ・ 近年では、薬剤や栄養素を用いたがん予防試験、閉経後女性を対象にしたホルモン剤、食事改善、カルシウム/ビタミンDなどの健康影響を検証する予防試験などがよく知られている。 ・ NCDR登録データをもとに、診療ガイドラインの作成や治療施設の技術評価に応用することが始まっている。 ・ 米国CDC（Center for Disease Control and Prevention）では、健康サーベイランスや統計・疫学的解析など公衆衛生システムを充実させる横断的研究や、情報ネットワークの形成、研究所の質の向上などに関する研究を行っている。 ・ ECLSは、各省庁と連携を取り、得られたデータを利活用するための様々なシステムを構築している。例えば、国立教育統計センター（NCES）は、遠隔学習によるデータセットトレーニングプログラムを開発した。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 2011年までに米食品医薬品局（FDA）に認可された化学予防薬は、乳がん予防のTamoxifenとRaloxifene、子宮頸がん予防のHPVワクチン、食道がん予防のフォトフィリンPDT、皮膚がんに対するフルオロウラシルなど4剤がある。 イルミナ社は国際 HapMap 計画の成果などを活用し、Cancer SNP Panelなどの研究用検査キットを販売するなど、解析キットで圧倒的なシェアを誇る。 NCDR登録データをもとに、たとえばステントの材質と長期予後との関連、各種薬剤の併用と長期予後との関連などが解明されており、産業界へのフィードバックが期待されている。 ゲノム、エピゲノムの網羅的解析のための機器、試薬などが開発され、疫学研究に幅広く利用できるようになった。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 北欧では全例がん登録システムが早期から整備され、英国も含め記述疫学分野に必要なデータやデータリンクの整備は最も進んでおり、概して電子化医療情報の活用も盛んである。 WHOやIARCの本部があり、国際共同研究や国際的な因果関係評価が盛んに行われている。 1996年から、英オックスフォード大による女性ホルモン薬の使用と乳がんなどのリスクとの関連を調べる最大規模（100万人）の観察型研究が行われ、有意な成果が報告されつつある。 2008年開始50万人規模の分子疫学コホート研究であるUKバイオバンクは、主に慈善団体の寄付が出資して行われている（5年間で610万ポンド）。 シミュレーションモデルを行っている研究チームに対して助成、競争的研究を奨励している。電子カルテネットワーク・ホットラインなどによる症候群サーベイランスの研究を英独仏などで進めている。 出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。発育期の環境要因、遺伝要因とNCDとの関連を直接検討できる出生コホートも存在する。 GWASに特化したEGG及びEAGLEコンソーシアムは、成人のコホート研究ですでに構築されていたコンソーシアムと共同で統合評価を行うことで、幼小児期のアウトカムと成人期の慢性疾患や形質と関連があることが明らかになった。 出生コホート研究は連携してコンソーシアムを立ち上げ、データ統合評価が盛んに行われている。例えば、CLOSER、Intergrowth-21th、CHICOSなど。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 欧州で行われている主な介入試験には、薬剤を用いた乳がん予防試験や抗酸化ビタミンやミネラルの健康影響を検証する予防試験などがある。 得られたエビデンスに基づく早期介入への応用が盛んに行われている。例えば、Early Nutrition、SWSなど。 Generation Rでは、NMRなどの画像データを保存し、早期のバイオマーカーとして検討している。 DOHaDの観点から、エピジェネティクスの技術やツールを妊婦や子どもへの早期介入に役立てようという国際コンソーシアムEpiGen Global research consortiumが立ち上げられた。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 1990年代後半からのアイスランドの全国民を対象にしたバイオバンクは、deCODE geneticsという民間企業によって行われている。乳がん、前立腺がんなどのリスク予測DNA検査を販売している。同社は2009年に一度米国で破産申告したが、2012年現在存続している。 疫学研究から得られた生体試料を用いて、産学連携で研究開発が行われている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 中国でのがん登録は政府主導で行われ、全人口の13%をカバーしている。死亡統計などのリンクによりデータ解析が行われている。 分析疫学研究には、高放射線地域でのコホート研究などよく知られたものもあるが、The Shanghai Women's Health Study (SWHS) など近代的な観察型疫学調査・介入研究が幾つも米NCIとの共同研究として行われている。 2004年から、英オックスフォード大と共同で、50万人規模の分子疫学コホート研究（China Kadoorie Biobank）が行われている。 数理モデルを用いた感染症流行予測に関するレポートが中国CDCなどから発表されつつある。新規感染の発見、検知、調査、新規導入ワクチンに関する広範な臨床研究など、精力的にすすめている。 文化大革命の大躍進政策の失敗による大飢饉（1959-1961）時に生まれた世代のコホート研究により、高血圧、糖尿病とともに統合失調症のリスクが高いことが示された³⁵⁾。 Intergrowth-21th に参加し、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価する国際共同研究を行っている²³⁾。 |
| | 応用研究・開発 | - | - | |
| | 産業化 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> がん疫学研究の産業化についてのデータはないが、遺伝子テストを行う企業、臨床試験をコーディネートする企業が散見される。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 1999年より国の全がん登録システムが整備され、さまざまな統計データや医療データとのリンクにより解析が行われている。 1990年代半ばより、生活習慣との関連を調べる2万人規模のコホート研究が行われた（KMCC）。また、公務員の健診データをベースに健保データと紐付けた100万人規模のコホート研究（KCPS）が行われてきた。 2004年より、Korean CDCによる25万人規模の分子疫学コホート（KoGES）、Korean NCCによる10万人規模の分子疫学コホートが開始されている。たばこ税を主な資金とするゲノムコホートの予算が1000万USドル/年である。 シミュレーションモデルに関して、研究は十分とは言えないが、電子カルテの全国導入によって、サーベイランスのIT化を推し進めており、成長が著しい。人材育成にも力を注いでいる。 1,500人規模であるが、本格的な出生ゲノムコホート研究である Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) が2006年から開始された³⁶⁾。 I4Cに参加し、米独などの5カ国と情報共有を行っている。 |
| | 応用研究・開発 | - | - | |
| | 産業化 | - | - | |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

1) 厚生労働省 疫学研究に関する倫理指針

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html>

- 2) Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7 (1 Suppl): S3-S59, 1996.
- 3) Willett WC. Future directions in the development of food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr. 59(1 Suppl): 171S-174S, 1994.
- 4) Jung KW et al., Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. Cancer Res Treat. 44:11-24, 2012.
- 5) Nyren O et al., The European Parliament proposal for the new EU General Data Protection Regulation may severely restrict European epidemiological research. Eur J Epidemiol 29:227-30, 2014.
- 6) Stein LD., Human genome: end of the beginning., Nature. 431:915-6, 2004.
- 7) 国際 HapMap 計画 <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>
- 8) Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)
<http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/>
- 9) がんの疫学 Update-がん予防のための最新エビデンス 医学のあゆみ 241、303-427、2012
- 10) 今後のがん研究のあり方について (がん研究専門委員会報告書) 平成 23 年 11 月 2 日、がん対策推進協議会
- 11) Kathiresan S et al., Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. N Engl J Med 358:1240-9, 2008.
- 12) BirthCohorts.net <http://www.birthcohorts.net/>
- 13) Pearson H. Epidemiology: Study of a lifetime. Nature 2011;471(7336):20-24.
- 14) 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>
- 15) 甲州市役所健康増進課、山梨大学医学部社会医学講座:甲州市母子保健縦断調査 20 年のあゆみ、2008.
- 16) 富山スタディ http://www.epi-c.jp/e005_1_0001.html
- 17) 岸 玲子, 佐々木成子. 出生コホート研究の現状と今後の課題-日本で前向き研究を実施してきた経験から-. 保健医療科学 2010;59(4):366-371.
- 18) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. Int J Epidemiol 2011;40(3):611-618.
- 19) 仲井邦彦, 佐藤 洋. わが国における研究事例: 東北スタディ. 医学のあゆみ 2010;235(11):1123-1126.
- 20) 東北メディカル・メガバンク事業-三世代コホート調査
<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/3gen/>
- 21) CHICOS <http://www.chicosproject.eu/>
- 22) CLOSER <http://www.closer.ac.uk/>
- 23) Intergrowth-21th <http://www.intergrowth21.org.uk/>
- 24) EGG consortium <http://egg-consortium.org/>
- 25) EAGLE consortium <http://research.lunenfeld.ca/eagle/>
- 26) Early Nutrition <http://www.project-earlynutrition.eu/index.html>
- 27) Southampton Women's Survey <http://www.mrc.soton.ac.jp/sws/>

- 28) 国際医科学評議会 (CIOMS) : 疫学研究の倫理審査のための国際的指針 (訳、光石忠敬). 臨床評価 20 : 563-578, 1992
- 29) Khoury MJ et al., Transforming Epidemiology for 21st Century Medicine and Public Health. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014 in press doi:10.1158/1055-9965 .
- 30) 電子母子健康手帳標準化委員会 <http://www.jaog.or.jp/>
- 31) 柏の葉スマートシティ/スマートヘルスプロジェクト
<http://www.mitsufudosan.co.jp/corporate/news/2014/0206/>
- 32) National Children's Study
<https://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx>
- 33) Ledford H. US child study hits buffers. Nature. 2014 Jun 19;510(7505):323.
- 34) Early Childhood Longitudinal Program (ECLS) <http://nces.ed.gov/ecls/>
- 35) St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA 2005;294(5):557-662.
- 36) Kim BM, Ha M, Park HS, et al. The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Eur J Epidemiol 2009;24(9):573-883.

(参考情報) 注目すべき介入研究

- ・ 米国 NCI がん予防部門 (<http://prevention.cancer.gov/>)におけるがん予防試験
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/>
 - Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) Trial, Prostate Cancer Prevention Trial, Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)など、薬剤や栄養素を用いたがん予防試験
- ・ 米国 NIH による Women's Health Initiative (WHI) <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>
 - 閉経後女性を対象に、ホルモン剤、食事改善、カルシウム/ビタミン D などの健康影響を検証する予防試験
- ・ 米国 ハーバード大学による VITamin D and Omega-3 TriaL(VITAL)
<http://www.vitalstudy.org/>
 - ビタミン D と n-3 脂肪酸を用いたがん・循環器疾患予防試験
- ・ 米国 ハーバード大学による Women's Health Study(WHS)
<http://whs.bwh.harvard.edu/>
 - 低用量アスピリンとビタミン E を用いた循環器・がん予防試験
- ・ 英国 パーツ&ロンドン NHS 基金による IBIS-II
<http://www.ibis-trials.org/about/prevention1.php>
 - 薬剤を用いた乳がん予防試験
- ・ フランスの財団による Primary Prevention Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX Study)
<http://www.pileje-micronutrition.com/The-SU-VI-MAX-study>
 - 抗酸化ビタミンやミネラルの健康影響を検証する予防試験
- ・ 注目すべき遺伝情報をもつ大規模前向きコホート研究や統合プロジェクト
 - 米国 BPC3 <http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/>

- 米国 Pooling Project <http://www.hsph.harvard.edu/poolingproject/>
 - ◇ 微小栄養素や稀少がんに関するプール解析
- アジア The Asia Cohort Consortium
<http://www.asiacohort.org/Pages/Default.aspx>
 - ◇ アジアの既存コホートのデータ統合を進めるとともに、新しいコホート研究での統合も目指している。
- 日本 JCOSMOS
<http://www.ncc.go.jp/jp/kenshin/divisions/03prev/03prev06.html>
- 韓国 KoGES <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101484/>
- 中国 China Kadoorie Biobank <http://www.ckbiobank.org/>
- 英国 UK Biobank <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- 日本 東北メディカル・メガバンク機構

3.5.2 循環器疾患

（1）研究開発領域名

循環器疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医学における科学性を念頭に置いた循環器疾患発症の分子・生理メカニズムの解明及びその臨床応用・個別医療への還元—新しい診断・治療技術の開発のための他分野との連携の重要性

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ライフスタイルの欧米化や高齢化に伴って、生活習慣病が急速に増加している。WHOによると、世界の疾病割合の43%は、生活習慣病に代表される non-communicable disease (NCD) であり、2020年には、その割合は60%に増加するとともに全死亡原因の73%を占めるようになるため、世界中で医療・社会にとっての最大の負担になると予測されている。生活習慣病では各臓器の機能障害が個別に進行するわけではなく、臓器間、細胞間、細胞内の各レベルにおいて相互関連しながら機能障害が進行し、最終的に心不全などの臓器機能不全をもたらすと考えられる。この生活習慣病・高齢化のターゲットとなる循環器疾患は以下の通りであり、循環器病領域における研究開発の重要な分野と考えられている。

- ①心不全
- ②虚血性心疾患
- ③不整脈（特に心房細動）
- ④末梢血管疾患
- ⑤難治性疾患
- ⑥糖尿病、高血圧、慢性腎臓病などの心臓周辺疾患

①心不全

心不全は、循環器疾患の共通かつ最終像であることから、その病態解明・予防及び治療法確立は特に重要である^{1),2)}。日本国内での死因はガンが一位で、脳および心血管疾患が二位と三位であるが、世界全体で見ると心血管死が一番多いことが知られている。厚生労働省の統計によると、日本国内には、少なめに見積もって30万人、多くて100万人くらいの心不全患者が存在すると言われているが、米国では、心不全症例は現在500万人とも800万人とも推計されているため、今後わが国でも心不全の症例の増加が見込まれる。最近わが国においては、急性心筋梗塞で致命的になることが珍しくなったが、心筋には再生能力がないため、陳旧性心筋梗塞から心不全になる可能性が高くなっている。さらに、心不全の予後は良くないのが現状である。一般的に心不全の5年生存率は50%と言われており、心臓移植適応症例の3年生存率は約30%である。その悪性度は悪性腫瘍と同等であり、しかも心不全の診断・治療方法は、進歩は遂げているものの完備していないのが現状である。そのような中で、現在、特に注目されている研究内容を以下にあげる。

一つ目は、循環器領域で問題となっている、心収縮性の保たれた心不全（HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction）、つまり心臓拡張機能が障害された心不全である

3)。国内外の疫学研究において、心血管疾患を患っていない住民のほぼ半数に心拡張機能障害があることが明らかになっている。これを日本人全体に演繹できるとすれば、健康な国民の約半分は心不全予備群と言えるわけである。興味深いのは、拡張機能障害をつくる要因として「年齢」「閉経期を過ぎた女性」「高齢者」「高血圧」「糖尿病」「肥満」が挙げられる。このことから、HFpEFは通常の弁膜症や心筋梗塞による心不全とかなり異なっている。また、その予後はかなり悪く入退院を繰り返すこと、その分子メカニズムが不明で創薬が難しいことなどから、大きな臨床上の課題および基礎研究のターゲットとなっている。

二つ目は、生活習慣病がベースにある、HFpEFとは対極の心臓移植医療である⁴⁾。わが国において、心臓移植待機患者が増えており大きな問題となっている。心臓移植待機患者の大半は拡張型心筋症であるが、その病態は未だに不明である。さらに、二次性心筋症であるサルコイドーシスやARVD (Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia)などもその病態は不明で、診断・治療方法には決め手が無いため、この分野での研究も必要である。

三つ目は、心不全への新規診断・治療法の開発である。心不全の診断については、電気生理学的検査や心臓核医学検査、超音波検査、X線コンピュータ断層撮影法 (X線CT)、高速磁気共鳴イメージング (MRI)、心臓カテーテルなどの観血的検査、血液検査 (バイオマーカー)などが挙げられる。これらの手法は、現在の心不全の状態を生理学的に記述することを可能にしているが、分子生物学的診断アプローチはほとんど進展していない。一部、核医学的分子イメージングも論文レベルで報告されているが、実用化に至っていない。また、心筋生検により採取した心筋組織を用い、分子生物学的検査を施行することは可能であるが、高度な特殊検査であるために一般的でない。以上より、これらに代わる新しい分子生物学的診断検査の出現が待たれる。他にも、心臓MRIでは心臓の繊維化を描出するよりも高い診断能が示されているが、他の部位のMRI検査と比較して検査時間が長いこと、十分な画質や診断能を得るには検査方法や撮影方法に関する知識や技術を要することが挙げられる。手軽な血液検査はBNPしかなく、その臨床的有用性は限定されている。

一方、有効性が期待されている心不全治療として、心臓弁膜症に対する経皮的治療が注目されている。大動脈弁は、血管の動脈硬化と同じように加齢に伴い進行性に硬化して、場合によっては、心不全や心臓突然死の原因となりうる。従来、治療手段は、開胸して心停止、人工心肺装着下の大動脈弁置換術しかなかった。しかしながら、患者の多くは高齢者で心機能低下や合併症のため、侵襲度の高い外科的大動脈弁置換術が施行できない場合が多い。そういった状況下で、フランスのAlain Cribierが2002年カテーテルを用いた大動脈弁植込み術 (Transcatheter Aortic Valve Implantation ; TAVI) を発表して、世界中で大きな注目を集めるようになり⁵⁾、その後このデバイスおよび弁の開発が急速に進行した。産業化の面では米国企業が先行しており、Edwards Lifesciences社のSAPIENTMとMedtronic社のCoreValveが流通している。欧州において、その治療法の普及が先行しており、日本からも技術の習得のために多くの循環器内科・外科医が留学している。現在は僧帽弁逆流の修復も海外では経皮的治療で行われており、日本でも導入されようとしている⁶⁾。日本に導入されれば、心不全で生じる機能性僧帽弁逆流に対して、手術より大幅に低い侵襲度で対応が可能となるため、早期導入への期待は大きく、現在治験相談がなされている。この先進的治療法の提案・開発は諸外国からであったが、わが国でもこのような新規治療法が次々と開発できる状況を築くべきである。最後になるが、わが国における心不全の症例数、年間心不全死の

数など、心不全の実態は未だ明らかでない。死亡診断書からは、正確な心不全死の実態を掴むのが困難である。正確な心不全症例数とその予後については、各学会、厚生労働省などが協力してその実態を正確に把握できるシステムを構築したい。

②虚血性心疾患

全体の傾向として、狭心症や心筋梗塞症は、PCI (percutaneous coronary intervention) や CABG (coronary artery bypass graft) が一般的治療法となり、さらに PCI に伴う再狭窄に対して drug eluting stent (DES) が登場した。これらの治療法の発達と、脂質異常症や糖尿病に対する介入が徹底してきたため、狭心症・急性心筋梗塞 (AMI) の発症数は減少傾向にあり、この分野の研究成果が著明に出てきている。つまり、虚血性心疾患の分野は、着実に基礎・臨床研究の成果が出ていると考えられる。この分野における現在の大きな問題は、心筋梗塞後の心筋リモデリングである。心筋梗塞を発症して適切に治療しても、死んだ心筋は再生しない。このため、陳旧性心筋梗塞はそれ自身が心不全への大きなリスクになる。こちらは、heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) と呼ばれており、その診断法と治療法に分けて俯瞰してみたい。

まず、診断法であるが、この分野の発達は目覚ましいものがある。ただ、それらの多くが海外からの概念導入であり、日本初のものが少ない点が問題である。電気生理学的検査としては、狭心症の診断、心筋梗塞後の心筋虚血の診断、治療効果の判定などに運動負荷心電図が利用されている。狭心症診断の感度は 68%、特異度は 77% である。ホルター心電図は安定狭心症を含めて、日常生活中心筋虚血や不整脈の診断に利用されている。心臓核医学検査とは、心筋のイメージングを行うために用いられる手法であり、造影剤を使用せずに放射性同位体を用い、放出される放射線を単一光子放射断層撮影 (SPECT) もしくはポジトロン断層法 (PET) により検出し画像を得る検査法である。放射性同位体による被曝線量は、標識製剤の改良により大幅な軽減が図られている。一方、他の画像診断と比較すると形態学的情報を得ることにおいて弱点がある。超音波検査は、超音波を用いた検査法であり、その代表的なものとして心エコー図法がある。安静時心エコー図法は、非侵襲であり、簡便かつ迅速であることなどから慢性虚血性心疾患の診断、病態評価に広く用いられている。負荷心エコー図法では運動負荷と薬剤負荷が用いられている。冠動脈狭窄およびその重症度の評価に用いられ、虚血診断の感度は 80%、特異度は 90% である。X 線 CT は検出器の多列化が進んでいる。現在では最大 320 列の MDCT により、ごく短時間に心臓全体の画像を撮影することが可能となっている。CT は、冠動脈狭窄の診断精度が高い一方で、放射線被曝や腎臓疾患を併発している患者に対する造影剤使用のリスクが今後の検討課題である。心臓 MRI では、冠動脈多枝病変において心臓核医学検査である負荷心筋 SPECT よりも高い診断能が示されている。問題点としては、他の部位の MRI 検査と比較して検査時間が長いこと、十分な画質や診断能を得るには検査方法や撮影方法に関する知識や技術を要することがあげられる。また、観血的検査の一つであるカテーテルによる冠動脈造影検査は、病変部位の特定、病変部位の重症度を最終的に確定診断できる優れた検査法である。デメリットとしては、高侵襲であること、造影剤の使用により腎臓疾患を合併の場合には高リスクとなること、用いる放射線量が高く、難治性放射線皮膚炎などの被曝の問題があることなどがあげられる。鑑別診断のためとはいえ、冠動脈に病変が認められない患者にとっては不必要な検査であるた

め、冠動脈造影を行うかどうかの判定が可能となる診断手法、具体的には画像診断や血液診断（バイオマーカーによる診断）の開発が待たれている。他には血管内超音波法（intravascular ultrasound, IVUS）や冠血管内視鏡という検査法があるが、一般臨床仕様ではなく臨床研究用として考えられている。ごく最近、IVUS よりも解像度が 10 倍高い光干渉断層法（optical coherence tomography, OCT）という近赤外線を利用した画像診断法が用いられつつある。虚血性心疾患の血液検査（バイオマーカー）としては、急性心筋梗塞に用いられる心筋特異的な CK-MB やトロポニンが用いられるが、狭心症のバイオマーカーがなくこの開発が待たれるところである。

治療法の観点からも、この分野は制圧されつつある。わが国における狭心症治療は内科的カテーテル治療（PCI）と外科的バイパス手術（CABG）が主体であるが、前者と後者の施行比率が 7 : 1 といわれ、諸外国の 1 : 1 と大きくかけ離れている。臨床研究の結果からは、その適応が決められつつあるので、臨床家がそれを遵守して行く必要がある。循環器内科医が安易に PCI の適応を広げることは戒めなければいけない。また、cost-benefit という観点から PCI と CABG の適応を俯瞰することの重要性も指摘されよう。もう一つは、心筋梗塞縮小薬剤の開発である。hANP が心筋梗塞を縮小することを基礎研究・臨床研究で報告されているが⁷⁾、このような基礎研究をベースとした研究が輩出することを期待する。虚血・再灌流障害により心筋は死に至るが、その細胞死のプロセスは可変であることが基礎研究で報告されているにもかかわらず、この分野の基礎研究の臨床への貢献が少ないのも問題である。この分野で製薬メーカーが創薬に躊躇しているのは、治験が難しいわりに benefit が少ないことが大きな理由であることから、国として、薬剤費の決定プロセスや医師主導型治験なども考えるべきである。

③不整脈

心臓内刺激伝導系の障害であり、その診断は電気生理学的検査による。通常の心電図に加えて、ホルター心電図・発作時心電図検査は日常生活の不整脈の診断に利用されている。ホルター心電図は通常 24 時間の心電図記録であるが、国内メーカーが 72 時間連続して心電図を記録できる装置を開発中である。また、侵襲的ではあるが、カテーテルを用いて手足の血管から電極を心臓まで進めて心臓の中で心電図を記録し、より詳細に不整脈の診断を行う心臓電気生理検査（EPS）も用いられている。さらに、皮下に植え込む小型心電計は長期にわたってモニターすることができ、低い頻度で発症する不整脈の診断に威力を発揮している。治療法としては、心室性期外収縮などの薬物療法が確立されつつあるが、心房細動に対する根本的治療はなされていない。心房細動に対する抗血栓・凝固治療は新規薬剤が多く出てきたため、かなり充実してきたが、薬剤間の優劣・特徴を明らかにするための臨床研究が今後必要になる。心室細動に対しては、体内埋め込み型除細動装置（Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD）が一般的になり、また、最近では着用型自動除細動器（wearable cardioverter defibrillator）が開発されて、より侵襲性の少ないものになりつつある。突然死を防ぐために自動体外式除細動器（Automated External Defibrillator, AED）が街中に整備されつつある⁸⁾。

不整脈に対する今後必要な研究については大きく 2 つある。1 つは心房細動である。これも高血圧、加齢がリスクとなるため、わが国で確実に増加している。心房細動は心不全の原

因となるため重要視されており、また心原性脳梗塞も引き起こすため、その基礎的研究、抜本的治療法の開発が待たれる。もう1つは、突然死である。自動車産業は、ハンドルを握るだけで生体パラメータを観測して、重篤な突然死につながるような不整脈発症を予知して、運転中に適切な処置が取れるようなシステムを開発している。しかしながら、医学の分野で何が突然死をおこすのか、その予兆は何なのかは解明できていない。これは、医学が社会的ニーズに対応できておらず、他の産業・学問に対等ではないことを意味している。突然死はAEDで防げるが、さらに上流での研究、つまり遺伝子・予知などの研究が求められる。

④血管障害

その主体は大動脈・末梢動脈閉塞症である。糖尿病やCKD・人工透析の増加とともに血管障害による疾病数は増加している。血管障害は大動脈解離で急死したり、下肢切断となるためにその対策は急務である。これまで、先進的な遺伝子治療、増殖因子治療などがなされてきたが、どれもその道は険しい。一方で、大動脈・末梢動脈閉塞症の診断は進歩しているので、やはり決め手となる治療の開発が待たれる。

現在用いられている治療法には次の2つが特筆すべきものとして上がってくる。

1つ目は、頸動脈狭窄に対するカテーテル治療・脳血管血栓・塞栓に対する治療である。頸動脈は動脈硬化性病変の好発部位であり、脳梗塞発症の原因となる。頸動脈狭窄症に対する外科的治療は、動脈硬化性プラークを摘出することで内腔を広げて血流を改善することを目的とした頸動脈内膜剥離術が行われてきた。1990年代以降、この頸動脈狭窄症に対して、冠動脈と同じ要領で血管の中で風船（バルーン）付きのカテーテルを用いて狭窄部位を拡張し、そこにステントを留置する治療が行われるようになった。当初は、ステント治療に伴う急性期合併症が多かったが、ステントの性状の改良、血栓やプラークの内容物が脳内に飛散するのを防ぐフィルターデバイスの開発などから合併症は減少し、内膜摘出術と同等の治療成績となった⁹⁾。現在、頸動脈に用いるステントは、ニッケルとチタンの合金でできた形状記憶合金で、決められたサイズに拡張する能力をもっている。再狭窄率は低く5%以下とされている。欧米では、薬剤溶出ステントで再狭窄を予防する効果を持たせる試みも行われている。また、脳梗塞の急性期治療としてカテーテルを用いた治療法が開発され、普及しようとしている。現在は、脳梗塞の急性期3時間以内にt-PAを全身に静注する血栓溶解療法が行われている。しかし、t-PA静注療法が無効であったり、適応がない症例も多く、そのような症例に対してカテーテルを用いて早期に開通を図り、脳障害を最小限に抑えようとする血管内治療法が欧米で開発され、良好な成績が得られてきている。

2つ目は、大動脈瘤に対するステントグラフト治療である。大動脈瘤は、破裂すれば急死する可能性も高い。従来、人工血管に置換する外科的治療が施行されてきたが、人工心肺下で行われる手術の危険性は高い。動脈瘤に対しては、血管内からステントグラフトを留置して、低侵襲で治療する治療法が急速に普及している。日本では2006年7月に腹部大動脈用のステントグラフトが厚生労働省より承認、次いで2008年2月に胸部大動脈用のステントグラフトが薬事承認を得た。現在、日本では3種類の腹部用デバイスと2種類の胸部用デバイスが市販されているがいずれも米国製である。従来は留置が困難と思われた病変にも安定した留置ができるようなステントグラフトが開発されている。この分野においても、米国企業が先行している。

⑤難治性心疾患

一例として、心臓移植の原因となる心筋症が挙げられる。難治性心疾患の抜本的研究が十分に行われていないことが大きな問題であり、ゲノム研究の推進が期待される。DNA アレイ、エクソンアレイなどの心筋メッセージ解析、遺伝子自体の異常を見出すエクソーム解析、全ゲノム解析、さらにエピジェネティック解析など方法論が多くあるため、この分野はかなり進展しつつある。まだ、具体的な成果は出てきていないが、漸く緒についた研究分野であろう。

治療法としては、各種薬物治療の発達に加えて、心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy, CRT）が良く用いられるようになってきた¹⁰⁾。さらに、最近の成果は左室補助人工心臓である¹¹⁾。1957年、阿久津、コルフ両博士が全置換型人工心臓の動物実験で、世界で初めて人工心臓によって全身の血液循環を維持するのに成功した。1962年には、初めてローラーポンプと呼ばれるポンプを用いた左心室の補助が患者で行われ、1963年、補助人工心臓による左心室補助の臨床応用が行われた。また、1969年、全置換型人工心臓が、心臓移植を必要とする患者の全身循環を移植実施まで維持する「ブリッジ」（つなぎ）として初めて臨床応用された。1980年代には、各種の人工心臓の臨床応用が行われ、1990年代になると植え込み型補助人工心臓が用いられるようになり、さらに無拍動流ポンプの臨床応用も行われるようになった。2006年からは、東洋紡製国産型補助人工心臓を心臓移植への「ブリッジ」（つなぎ）に使うことが健康保険で認められるようになった。体内設置型は米国製品が臨床で用いられたが、日本人の小柄な体型では移植が困難な例が多かった。国産の埋め込み型補助人工心臓の2機種「エバハート」（サンメディカル技術研究所）、「デュラハート」（テルモ）が開発され、2011年4月1日、正式に保険償還された。エバハートの米国で行う治療においては、左室内からの脱血管に再生医療の手法も適応させ、より安全なデバイスの開発も行われている。デュラハートは2007年に欧州での販売承認を受けており、米国でも治療中である。これまでに開発された人工心臓は、主に成人を対象としたが、小児や小柄な人にも提供できるシステムの開発が積極的に進められている。ドイツ企業も補助人工心臓の開発で先行しており、海外へ輸出している。韓国でも、小型の補助人工心臓が開発されているが臨床応用されるには至っていない。今後の心不全患者数は増加すると予想されるため、補助人工心臓のニーズはさらに大きくなる。このため、補助人工心臓の開発競争において、わが国の2社が良い成績をあげ、世界の標準機種となることが期待される。さらに最近、カテーテルの先端に高速回転する小型モーターを組み込んだ軸流ポンプが開発され、心原性ショックの治療に威力を発揮している。これは約20年前にドイツの研究者によって開発されたもので、米国のベンチャー企業によって医療機器として再開発された。

また、薬物抵抗性の重症心不全に対しては、心臓移植が決定的な治療法であるが、ドナーが絶対的に不足しているのが現状である。

⑥糖尿病、高血圧、慢性腎臓病（CKD, chronic kidney disease）の心臓周辺疾患

特に大きく問題となるのは、現在も有効な治療法が無いCKDである。なぜCKDが心疾患とリンクするのか、そのメカニズムは不明である。糖尿病については多くの薬剤が出てきており、高血圧と同様に抑制方向に進むのではないかと考える。しかしながら、その動向を

俯瞰できる指標が必要である。そのためには、後ほど述べる循環器疾患の臨床データベースが参考となる。

以上、循環器疾患の現状という観点から俯瞰したが、循環器疾患には未だ多くの問題点が存在すると言える。次に、循環器領域における (a) 基礎研究、(b) 臨床研究、(c) 疫学研究の観点から俯瞰を行なう。

(a) 循環器疾患の基礎研究

近年、特に心臓の臓器としての特異性に注目した研究が相次いでいる。心臓の特異性とは、がんが存在しない、増殖しない、老化しにくい、異化反応が活発である（もともと大量のエネルギーを合成、消費する）という特徴であり、特に癌化・非増殖性に関する研究成果が近年相次いで発表されている^{12),13)}。これは、神経や免疫などに比べて研究対象として困難であった心臓が、分子生物学の進歩によって研究対象とすることが可能となり、がん・老化研究者が心臓に注目しはじめたため、わが国でもこのような共同研究の枠組みを積極的に進めるべきである。

心筋においては、収縮弛緩を繰り返す動的臓器であるため、エネルギー代謝の研究が重要となる。実際、心臓はどの臓器よりもミトコンドリアが大量に含まれ、ミトコンドリアを中心とするエネルギー代謝の研究にはもともと適した臓器である。わが国は、生物発光系を利用した蛍光顕微鏡技術が高く、早い動きをもつ心臓のイメージングも開発されており、大部分のエネルギー産生を行うミトコンドリア酸化的リン酸化の生化学的解析（月原・吉田）や、ミトコンドリア由来のアポトーシスやオートファジー（辻本・大隅ら）など、世界最先端の研究者が多く存在し研究環境は整っている。心臓研究を推進してきた研究者が、特にミトコンドリア機能に注目してこれらの研究者と連携して研究を実施することで、心臓の臓器特異性を利用した基礎研究と、心疾患のみでなく代謝疾患、癌、虚血性疾患、神経変性症など多方面の疾患を対象とする重要で新しい知見が得られ、創薬標的の同定につながることを期待される¹⁴⁾。

基礎研究のもう一つの流れは、新しい生理学の方向性である。心血管系の研究は、臨床応用されなければ意味をなさないし、臨床への提案には、生理学的研究が必須となる。分子生物学から得られた知見を統合して、心臓の動きをシミュレーションするような生理学研究や¹⁵⁾、分子生物学から生み出された低分子化合物などの心筋・血管への効果の検討にも大動物生理学は必須となる。生理学的現象を記述する生理学研究はすでに充実しているため、今後は、基礎研究が一気通貫に臨床の俎上に載るためへの新しい生理学的研究がさらに必要となろう。

(b) 循環器疾患の臨床研究

臨床研究も大きな進展を遂げている。大規模介入試験に加えて、観察研究レベルが高まってきた。しかしながら臨床にサイエンスを訴求するためには、大規模薬剤・医療機器介入試験は必須である。循環器領域において医師主導型治験・臨床研究はさらに広がっていかなくてはならない課題である。この方向性に大きく陰をもたらしたのは、最近の臨床研究におけるミスコンダクトである¹⁶⁾。これに対する防止策として、現在いろいろな試みがなされつ

つある¹⁷⁾。

- 学生教育の重要性：大学において、学生の中に臨床研究・基礎研究倫理を開始しつつあり、その風潮を卒後教育として広げていく必要がある。
- 卒後教育の実施：基礎研究者、臨床研究者に対する研修は、各施設で行われているところであるが、その中にならず倫理教育を入れるように指導するべきだと考える。
- 不正ができない臨床研究体制の強化：臨床研究においては、生データの保存の義務化が進み、大規模臨床研究においては、データセンターの外部設置の義務化、IDMCの設置の義務化などが進みつつある。
- 臨床研究の標準工程表の開示：臨床研究における標準手順が、治験促進センターなどから提唱させており、これが広がっていくものと思われる。
- 臨床研究の法制化：医学研究、特に臨床医学研究に対する法制化が考慮されつつある。これについては今後の議論が必要であると考えられている。

臨床研究のあるべき姿はチーム臨床研究であり、クリニカルクエスチョンをもった医師がそれを解決するために、患者さんとともに、CRC (clinical research coordinator) などと連動し、外部の CRO (clinical research organization)、SMO (site management organization) と協力して、全国の医師とのコンソーシアムを作成して臨床研究を行う図式が浸透しつつある。臨床研究で不正が起こらない枠組みを作りつつあり、特に独立データモニタリング委員会の機能を十分に運用する方向に進みつつある。循環器領域でも、医師主導型治験が開始され、きちんとした臨床研究が始まろうとしている。

(c) 循環器疾患の疫学研究

疫学研究は、疾病疫学と一般住民疫学に大きく分別できる。疾病疫学についての、心不全については北海道大学、東北大学、日本医大、国立循環器病研究センターが、虚血性心疾患については、自治医大、東京大学、京都大学が独自のコホートを形成してその実態を調査しており、一定の成果を上げている。今後は、調査項目の一定化、悉皆性の担保などが課題となる。国内での統一したデータベースの策定が強く望まれるところである。

わが国における一般住民を対象とした循環器病領域の疫学研究は、久山町研究が代表的なものであり、50年の歴史を有している。その成果は着々と上がっており、多くの論文が開示されている。それ以外にも岩手県北地域コホート研究、JMS コホート研究、吹田研究、高島研究、亘理町研究、有田町研究などがある。これらを取りまとめるような形で JALS (Japan Atherosclerosis Longitudinal Study) 研究が 2001 年から立ち上がっているが、これまでの日本における疾病構造を反映して、脳血管障害を観察している疫学研究が主体であるため、心血管疾患の疫学研究が今後は強く求められるようになるだろう。

心血管疾患のなかで動脈硬化に起因する虚血性心疾患に対しては、その予防法・治療法は確立しつつあり、必要なのは国民に対する予防法の徹底と医療関係者に対する治療法の啓発であると考えられる。しかしながら、心筋自体の疾病である心不全は、その治療法も予防法も十分でない。前述したように、心不全は、近年、「収縮障害を主体とした心不全」(HFrEF) と「拡張障害を主体とした心不全」(HFpEF) に分別されている。HFrEF の治療方法はかなり開発されてきたが未だ十分とは言えず、HFpEF に至っては、その治療法・予防法は全く明らかになっていない。近年、先制医療という概念が導出された。これは、従来の疾病発

症後に病院にて治療を受けるものではなく、その前の段階で先制的に介入し重篤な疾病発症を未然に防ぐものである。その実現のためには、病院コホートだけではなく、疾病が生じていない一般住民コホートを構築する必要がある。この一般住民を対象とした疫学コホートの中から、拡張障害を主体とした心不全をはじめとして、心血管疾患の先制医療を創生していくことが重要であると考え、そのような取り組みは現時点では十分であるとはいえない。

疫学研究は地道な研究であるが、特に一般住民コホート研究は先制医療の為には欠かせないものであり、その推進が強く求められるべきである。

（４）科学技術的・政策的課題

＜科学技術的課題＞

- ・【基礎医学と臨床医学の往還の認識とその実践】：循環器病学のみならず、すべての医学は基礎医学と臨床医学に大別される。これまでの臨床医学への貢献は、基礎医学から臨床医学への一方的な流れであったが、その方法論による臨床医学への貢献は難しい。今後は、臨床医学でヒントを得て、そこから基礎医学でその事象の確かさを証明し、その成果を臨床の場で展開する事が必要となる。例えば、実臨床で生じている循環器病の病態を構成する心血管系臓器のゲノム情報を網羅的に解析し、得られたデータを基礎医学の知見によって解釈することで、その情報を医療に還元するというスタイルである。臨床においても、医療情報を収集し、決定木法などのデータマイニング法を用いた解析を行うことで、各病態を特徴付ける重要因子を選別することができ、基礎研究での有用効果の検証、さらには臨床現場における薬剤介入試験での有効性の証明が可能である¹⁸⁾。実際に、循環器領域ではそのような試みが現在進められている。
- ・【次世代シーケンサーの活用】：次世代シーケンサーと質量分析装置の飛躍的な進歩により疾患メカニズムの解明はここ数年で新たな局面を迎えている。技術的な側面のみからすれば両技術とも臨床応用研究に十分なレベルまで達したと考えられる。シーケンサーに関しては *illumina* 社が開発したシーケンサーがほぼ世界標準となり、数年はコストダウン以外の急速な技術進歩は望めない。将来的には、現在研究中とされている世界最先端の一分子シーケンス技術の開発が進めば、新たなアプリケーションが広がると期待される。しかしながら、現状では患者資料の収集や、サンプル前処理の技術開発が必要である。中国の *BGI* 社や欧州のサンガー施設をはじめとする大規模シーケンサー施設の台頭にわが国も慌てた感があったが、わが国はある程度十分なシーケンサーをすでに有しているとも考えられる。つまり、闇雲にゲノム情報、とくに全ゲノム情報を読むことは、莫大なコストと解析時間だけがかかり、遺伝子構造の解読を必要とするがんゲノム領域の他では、市場価値を見出せるような学術的成果を得がたいことが明らかとなってきた。これに対し、現在急を要するのはエクソーム解析であり、致死性遺伝性疾患や新規発症変異疾患などの原因遺伝子が次々と明らかになっている。諸外国の遺伝子解析拠点も、現時点ではエクソーム解析に特化している施設が多い。同様に、わが国でも、安価かつ統一されたフォーマットでエクソーム解析可能な施設を全国で数件に絞り込み、国内エクソームデータを集約させることは喫緊の課題である。さらに、独自の倫理的な基準による法整備も含めてデータ共有システムの確立を行うことも急務である。上記に加え、臨床現場の医療関係者に対して、循環器病における遺伝性疾患と思われる症例の絞込みやエクソーム解析によ

る病因遺伝子の同定が飛躍的に簡素化していることを周知することも重要である。恐らく今後 3～5 年の間に、ほとんどの重要な疾患関連遺伝子が他国で同定され、特許化することが危惧される。

- ・【質量分析における発展】：質量分析計に関しては、すでに第 3 世代の質量分析器の時代に入り、ほぼ Thermo 社の技術的独占状態となった。Thermo 社の開発した Orbitrap システムは、感度、システム維持の簡素化などから他に並ぶものがなく、感度も生物学にほぼ十分なレベルに達しており、学会レベルでも技術的に大きな進歩の見られる質量分析計は発表されず、飽和している。つまり、現状のわが国の企業の質量分析計では、新規の発想に立たなければ優位には立てず、普及もしないと考えられる。同様に、質量顕微鏡も成果は少なく、原理的にも循環器基礎研究での普及は難しいと考えられる。技術的な進展としては、質量分析にいたる前処理に関して、米国 Beckman 社からキャピラリー電気泳動とイオン化装置でナノ LC に応用できるものが開発されるなどの新しい発想が見られる。この現状で必要とされるのは臨床情報とあわせた臨床サンプルの取得とその処理である。たとえば細胞膜タンパク質だけを抽出する技術、クロスリンク法などを組み合わせたわが国が得意とする化学合成技術を導入したタンパク質解析は有用かつ必須となる。従来の単なるマーカー解析や HUPO のタンパク質データベースの構築は必要ではあるが、近いうちに十分なデータベース整備がなされると予見されるため、どれだけ独自の前処理技術を開発できるかが、創薬標的の同定などで優位性をもつ鍵としてわが国には重要だと考えられる。さらに、サンプルのショットガン質量分析によるマーカー探索などは、がん領域ではまだ実施すべき余地があるかもしれないが、質量分析技術が飽和した現時点では循環器領域で推進する意味は少ない。それよりも、化学系の技術者と連携して独自の個別のタンパク質解析を行い、その最終産物の解析に質量分析を使うことが重要である。標的タンパク質の生体内人工アミノ酸合成技術などはわが国が世界最先端の技術を有しており、積極的な応用推進による優位性が大いに期待できる。
- ・【循環器研究シーズとしての医療・医学のデータベース化】：医療においてデータベースを作成することは必須であり、循環器領域においても例外ではない。このようなデータベースは、データマイニングによる基礎研究へ重要なシーズとなる可能性がある。わが国においては、このようなビッグデータを大学・学閥の垣根を越えたオールジャパンの成果として生み出す必要がある¹⁹⁾。医療におけるビッグデータは、経済で言われているビッグデータとは異なり、研究のためには正確なコンパクトデータが必要である。なぜなら、何千万件もの患者データを集めることは不可能であり、実際は正確な数千症例の情報で十分である。これはゲノム医学においても同様である。SNP 研究は、循環医学に福音をもたらさなかったが、心筋・血管などのサンプルの RNA・タンパク質解析の結果は、多くの基礎研究の基盤となっている。実際には、国内から正確に診断された循環器疾病（心筋症、サルコイドーシスなど）の心筋サンプルから、DNA アレイデータベースを構築して、そのデータを公開する。さらには、マウス、ラット、イヌなどの心不全モデル動物の心筋サンプルからも DNA アレイデータベースを構築し、公開する。これにより、基礎研究の活性化を促進可能と考えられ、わが国で推進すべき研究の方向性であろうと考えられる。
- ・【臨床医学の科学化^{20)・22)}】：自然科学者は、その基盤となる数学・数理科学を用いた研究で成果を上げてきた。それは、科学における各々の分野が数学的かつ普遍的な構造で成り立

っていることにはかならず、このことが各々の研究対象における再現性を担保することになっているからである。さらに、数学的構造は、その空間において時間軸の予測を与えることも可能となる。しかし、生物学・基礎医学の応用学である臨床医学において、その構造自体が数理的であるか否かは明らかでない。なぜなら、臨床医学は、数学的構造を有する生理学・生化学などの基礎的学問に立脚しながらも、患者の生活・経済・家庭環境や医師の力量、医師と患者の性格的な相性などの数理的であるか否かが不明瞭な要因から成り立っているからである。しかし、医師の経験則や生理学・生化学から見出された血圧・心拍数などの臨床パラメータは、臨床における患者の状態を上手く記述するものとして洗練され、その臨床的・実利的意義は深く、その臨床パラメータで記述される臨床医学は数理的構造を有している可能性も推定される。臨床医学を数学的に扱った大規模臨床研究でさえ数学的構造は、十分に担保されない。臨床医学から出てきた成果は統計学にもとづいた平均の医療の提案であり、個別化医療（テーラーメイド医療）を保証しない。実際、平均の医学を満足させても、個別の医療にはほとんど貢献しない。一言でいえば、臨床医学は、その内容が数式化できていない。しかしながら数式化できない学問は科学でなく、科学でなければ、再現性・定量性が担保できず、臨床に資することができないからである。循環器領域は、他領域に比して生理学が分子生物学と比較的良く結びついており、臨床医学が数式化・科学化しやすい領域であるため、この領域における数式化を推進する研究は必須であると考えられる。

<政策的課題>

- ・ 基礎研究の成果を臨床医学に応用するトランスレーショナルリサーチが不十分であることが挙げられる。同時に臨床現場のアンメットニーズを集約し、鍵となる疾患の分子基盤を解明する試みも不十分であり、臨床研究者や企業などの連携にも強く配慮することが望まれる。
- ・ 欧米では、循環器医師が基礎研究を行わない傾向にあり、医学部出身者以外の研究者が循環器領域の研究を行いつつある。このため、臨床上のニーズから距離のある研究がなされている。この傾向はわが国においても顕著に認められる。医師が集まる臨床系学会は、その演題の多くが臨床研究である。大学を卒業した若い医師が目指すのは、臨床のスペシャリストであり、臨床の基礎研究者ではなくなっている。このため、基礎研究・臨床研究での夢を語る研究者の出現が強く期待されるとともに、本分野におけるキャリアパスを考える必要がある。
- ・ さらに、近年の循環器領域における臨床業務の増大、若手医師の臨床指向、研究費の枯渇などにより、基礎研究推進力が大きく低下しており、戦略的に疾患生物学を支援・拡大し、新しい治療薬・治療戦略の開発力を高める必要がある。そのために、医学部出身者以外の研究者が大学医学部で実臨床を学ぶ場を作るべきであるとも考える。
- ・ 循環器領域に限らず、開発から認可までの過程は「死の谷」とも呼ばれ、治験を実施するための費用、時間が企業にとって負担となっている。米国では大学を中心に治験主導を行えるような組織（academic research organization, ARO）の設置を精力的に実施している。このような ARO の設置やその活動を推進、援助するような制度が、先導的な医療のすみやかな薬事認可のために必要な制度であると考えられる²³⁾。

- ・「死の谷」を越えても次にそれを実用化する上での「ダーウィンの海」がまっっており、実用化は難しいため、実用化へ向けての工程表が必要であるように思われる。
- ・臨床的な評価のためには、臨床的指標が必要となるが、新たな画像診断技術や新規なバイオマーカーの評価のために、多施設間で連携をとりながら大規模な実証研究を行うことが重要となる。そのための組織構築も大きな課題である²⁴⁾。
- ・バイオマーカーの開発は長期間にわたる研究となる可能性が高い。また、人工心臓、ステント、経皮的留置用の人工弁は、開発に莫大な費用を要する。このような開発は一企業が独自に行っているのは、諸外国、特に米国企業との競争を有利に進めていくことが困難である。国家政策として、医工連携、産学連携を進め、財政的な支援も実施する必要がある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・大規模薬剤・医療機器介入試験が一段落し、大規模観察研究が増えている。前者が科学的な手法であるのに対し、後者は交絡を含めながらも臨床の現状を伝える研究であるため、後者に注目が集まっている。しかしながら、この両者は性質が異なるため、排他的では無く協調的に進む必要がある。最近の前者の臨床研究の諸問題から、後者がクローズアップされつつあるが、科学的には前者もわが国としては確実に進行する必要がある。
- ・医師主導型臨床研究を推進する努力が必要であり、そのための整備が必要となる。そのためには、循環器領域で、GCP 準拠の質の高い医師主導型治験を循環器領域で成し遂げる努力が必要であり、その経験の中で質の高い医師主導型臨床研究を学習させることが必要となる²⁴⁾。
- ・循環器病領域において、プラットフォームを均一化した臨床データを集積することが必要となる。データベースは質の高い臨床研究とともに基礎研究へのシーズの元になる。
- ・ゲノムデータベース、臨床データベースを用いた研究の台頭はあるが、実はそれをヒントにしてそこから基礎研究を始める方法論が増加している。たとえば、マウス心不全心筋の網羅的遺伝子解析から、重要なものをコンピュータでサーベイしてその遺伝子に関する研究をさりげなく始める方法論である。これにより研究の方向性を間違わない基礎研究が増えており、わが国でもこれを積極的に採用するべきであると考えられる。
- ・超音波画像診断の分野において、東芝は次世代の心筋運動解析技術として、2D スペクトルトラッキング法という新たな技術を創出している。心筋の動態をより詳細に検出することで虚血性心疾患の診断精度向上が期待されている。さらに 3D トラッキングによる心筋運動解析技術の研究開発も進められている。
- ・心臓 CT の分野においては、東芝（Aquilion ONE）やフィリップス社（Brilliance iCT）がさらなる多列化型の CT、シーメンス社（SOMATOM Definition flash）は時間分解能を向上させた CT、GE 横河メディカル社（Discovery CT750HD）では空間分解能を向上させた CT をそれぞれ開発している。これらの CT は 2 列管球型 CT（Dual energy CT）であり、形態画像から機能画像描出の可能性を秘めている。
- ・最近、医療機器で大動脈弁や僧帽弁を修復する structure heart という分野が台頭しつつある。特に手術できない高齢者、心不全重症者に対しての弁膜症手術は危険を伴うため、カテーテルで手技をおこなう。このようなアイデアや医療機器はすべて海外発信によるものであり、わが国でこのような開発に対しても注力する必要があるだろう。

- ・糖尿病や高血圧から生じる心拡張不全による心不全（HFpEF）が問題となっている。その予後は、この数十年間の単位で見るとむしろ悪化しているため、その病態の解明、治療法の開発が必要である。海外ではこの病態に注目した創薬・臨床研究が盛んに実施されているが、現状のデータは芳しくなく、十分に追いつける分野である。
- ・糖尿病は、循環器領域では、避けて通れない大きな役割をはたす疾病である。糖尿病に対して循環器病領域の観点から、基礎・臨床研究を成し遂げていく必要がある。
- ・再生医療は、循環器領域においてはかなり懐疑的にとらえられている。とくに、国内外での再生医療の論文不正が見つかったから、心筋の再生は無理なのではないかと考えられている。再生医療は、iPS細胞に代表されるようにわが国の医療・医学の基幹をなすが、循環器領域では慎重な見極めが必要である。実際、心臓組織を作成して、痛んだ心筋と置き換えることは魅力的であるが、消極的な意見が多い。これは悪性腫瘍の問題のクリアが困難であるからである。心臓を構成する10～100億個といった細胞の中に1個のがん細胞が生まれてしまうと、心臓自体ががん細胞で置き換わる事態になることも予想されるので、この問題をいかにクリアするかが大きな課題である。
- ・遺伝子関連研究が増加している。ゲノム創薬にも結び付くため、海外では盛んであり、わが国でもゲノム医学は推進する必要があるだろう。
- ・アジアでの研究レベルのアップが顕著である。特に、中国、韓国、台湾の基礎研究のレベルは確実にアップしており、基礎研究レベルではわが国に追いつこうとしている。
- ・基礎研究は、工業における原油のようなもので、欠くべからざるものであり、その底上げは必要である。その大きな問題点は、医師の臨床への回帰、基礎研究へ従事する者の待遇などがあげられる。ここにおける基礎研究というのは、大学で基礎医学を行っているものではなく、臨床医学に従事している医師が行う基礎研究を指す。そのための戦略としては、大学基礎医学講座の教授にMDを増やすのもいい方法である。
- ・わが国の循環器臨床は世界でも1、2位にランキングされるほどそのレベルは高いものの、循環器臨床研究・基礎研究は世界一に至らず、どちらかというと後退傾向にある。その打開策を我々は真摯かつ強かに考えていく必要がある。

（6）キーワード

心不全、加齢、エピジェネティクス、大規模臨床研究、循環器医学の科学化、網羅的遺伝子解析、糖尿病

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | ↘ | <ul style="list-style-type: none"> 生活習慣病の循環器疾患に与える障害の分子生物学的意義、循環器疾患の大きな要因となるインスリン抵抗性や循環器疾患の共通終末像である心不全の分子機序について散発的な研究はみられるものの、必ずしも大きな流れにはなっていない。 血管生物学自体は発展しているものの、研究者の質的・量的低下のため、十分ではないと思われる。 基礎研究レベルのバイオマーカー探索や画像診断の基礎技術開発においては、大学や企業で進められている。 循環器領域で基礎研究をする人材が減少している。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 循環器疾患の新規バイオマーカーの開発、一部に大学・企業の共同研究による成果があがりつつあるものの、共同研究の体制としては不十分である。 新たな診断技術を臨床応用するための臨床研究拠点が整備されつつあり、この点は評価できる。循環器領域での連携は十分ではない。 新規医療機器・新規薬剤をアカデミアで出そうという動きは高まっているものの、いまだ十分に出口が見えない状況である。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> CT、MRI、超音波エコーなどの画像診断機器の製造技術はハイレベルにある。臨床現場に適用可能な質量分析計などの新技術を用いた診断システムの構築は今後の課題である。 機器や体外診断薬などの治験から薬事認可まで効率的に進める方向性が出てきている。 テルモ社が国産の生分解性ポリマーを用いた薬物溶出ステント Nobori を上市している。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 疾患生物学 (translational research) に研究費が厚く配分されており、従来の基礎研究者も含めて急速に循環器領域の研究が伸びている。 様々な学会、シンポジウム、研究会などが数多く開催され、互いの情報交換も盛んであるが、欧州の台頭が強くアメリカの力は低下傾向である。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 製薬メーカーでの研究開発とともに、アカデミア発の臨床試験も行われており、新たな治療標的に対して盛んに創薬が行われている。 産学連携が効率よく進められている。 ベンチャーにおいて、生物製剤、RNA製剤など、新規分子による治療法開発を進められている。その成果を大企業が買い取る図式がうまくできつつある。 新たな画像診断機器の臨床応用や新規なバイオマーカーの創出も時間の問題である。心不全の分野でも2~3の候補分子が出てきており、学会レベルでは多く報告されている。 多くの物質、薬品の知的財産を保有している。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 心疾患、動脈硬化に対するカテーテル治療が進んでいる。 大学とベンチャー企業との共同開発は盛んであり、新技術開発の先頭を走っている。日本の製薬企業もこのようなベンチャーとの提携を積極的に進めている。 大学主導で行う治験の制度が確立しており、今後速やかな産業化への展開が期待される。 新しいデバイスを開発して世界に販売しており、ステント、補助人工心臓でも長年の歴史、開発力を有し、世界でトップシェアを誇っている。 カテーテルはボストン・サイエンティフィック、J&J、メドトロニック、アボットラボラトリーズで世界シェアの80%超を占めている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国と同様に、疾患生物学に研究費が厚く配分されており、今後、循環器病領域の研究が拡大すると考えられる。 ・ 各国において特有の分野で強みをもっており、イギリス、フランス、オーストリア、スイス、ドイツには世界レベルの研究者が多くいる。 ・ 国際的な共同研究体制の確立にも積極的に取り組んでいる。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 製薬メーカーによる開発に加えて、アカデミアでの研究も進んでいる。 ・ 臨床研究が多く行われており、その実施率においては、世界最大と考えられている。 ・ 医療用繊維の研究が行なわれている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 動脈硬化の治療を中心とする新たな薬剤の開発と導入が進んでいる。 ・ 国によりまちまちであるが、米国と並び、新薬開発に力をいれている。日本の企業で治験をまず欧州で行うことを視野にいれている企業もある。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 次世代シーケンサーの拠点研究施設を設けるなど、ハード面での積極的な取り組みが見られる。 ・ 研究予算は潤沢で欧米で研究した優秀な人材が呼び戻されており、水準は高くなっている。 ・ 高レベルな研究論文が多く投稿されており、後追いではなくオリジナリティを有した仕事へと変遷しつつある。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 外資系製薬企業の研究拠点の日本から中国への移転が続いている。 ・ インフルエンザワクチンの臨床研究がすみやかに実施されたことに象徴されるように、臨床研究の体制づくりにも力を入れている。 |
| | 産業化 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米のステントを模したものを作製し、臨床研究を行っている。 ・ 経済的発展は著しく、今後の動向が注目される。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 循環器疾患の領域において研究レベルは上昇しているが、現時点では一定レベルに達しているものと思われる。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 世界的な臨床研究には参画しているが、自国でイニシアチブをもって応用研究開発が実施されているとは言い難い。 |
| | 産業化 | △ | ↓ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 産業化に自国で持っていくところまでは至っていない。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. H Tsutsui, M Tsuchihashi-Makaya, S Kinugawa, D Goto, A Takeshita; JCARE-CARD Investigators. Circ J. 2006 Dec;70(12):1617-23.
- 2) Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. N Shiba, K Nochioka, M Miura, H Kohno, H Shimokawa; CHART-2 Investigators. Circ J. 2011;75(4):823-33.
- 3) HFpEF: Cardiovascular abnormalities Not Just Comorbidities. WC Little, MR Zile. Circulation: Heart Failure. 2012; 5: 669-671
- 4) <http://www.jsht.jp/registry/japan/>

- 5) Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. A Cribier, H Eltchaninoff, A Bash, N Borenstein, Ch Tron, F Bauer, G Derumeaux, F Anselme, FLaborde, MB. Leon. *Circulation*. 2002; 106: 3006-3008
- 6) Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. T Feldman, E Foster, DD Glower, S Kar, MJ Rinaldi, PS Fail, RW Smalling, R Siegel, G A Rose, E Engeron, C Loghin, A Trento, ER Skipper, T Fudge, GV Letsou, JM Massaro, L Mauri for the EVEREST II Investigators. *N Engl J Med* 2011; 364:1395-1406
- 7) Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. Mi Kitakaze, MAsakura, J Kim, YShintani, H Asanuma, T Hamasaki, O Seguchi, M Myoishi, T Minamino, T Ohara, Y Nagai, S Nanto, K Watanabe, S Fukuzawa, A Hirayama, N Nakamura, K Kimura, K Fujii, M Ishihara, Y Saito, H Tomoike, S Kitamura and J-WIND investigators. *Lancet* 370:1483-1493, 2007
- 8) 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版)
<http://web.pref.hyogo.jp/hw19/documents/guideline.pdf>
- 9) Strategies for reducing microemboli during carotid artery stenting. S Macdonald. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012 53(1 Suppl 1):23-26.
- 10) Biventricular pacing (cardiac resynchronization therapy): an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(13):1-60.
- 11) 補助人工心臓 VAS <http://www.ncvc.go.jp/cvdingfo/treatment/vas.html>
- 12) Population genomics reveal recent speciation and rapid evolutionary adaptation in polar bears. S Liu, ED Lorenzen, M Fumagalli, B Li, Harris, K Xiong Z, L Zhou, TS Korneliussen, M Somel, C Babbitt, G Wray, J Li, W He, Z Wang, W Fu, X Xiang, Morgan, Doherty 10, MJ O'Connell, JO McInerney, EW Born, L Dalén, R Dietz, L Orlando, C Sonne, G Zhang, R Nielsen, E Willerslev, J Wang. *Cell*. 157(4):785-794, 2014.
- 13) The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. BN Puente, W Kimura, SA Muralidhar, J Moon, JF Amatruda, KL Phelps, D Grinsfelder, BA Rothermel, R Chen, JA Garcia, CX Santos, S Thet, E Mori, MT Kinter, PM Rindler, S Zacchigna, S Mukherjee, DJ Chen, AI Mahmoud, M Giacca, PS Rabinovitch, A Aroumougame, AM Shah, LI Szweda, HA Sadek. *Cell*. 157(3):565-579, 2014.
- 14) Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. H Kioka, H Kato, M Fujikawa, O Tsukamoto, T Suzuki, H Imamura, A Nakano, S Higo, S Yamazaki, T Matsuzaki, K Takafuji, H Asanuma, M Asakura, T Minamino, Y Shintani, M Yoshida, H Noji, M Kitakaze, I Komuro, Y Asano, S Takashima. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(1):273-278, 2014
- 15) A three-dimensional simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism. A Hatano, J Okada, T Washio, T Hisada, S Sugiura. *Biophys J*. 101(11):2601-2010, 2011
- 16) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討会「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について (中間とりまとめ案)」

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000024587.pdf>

（2014年1月30日現在）

- 17) 医師主導型臨床試験 山本晴子 医学のあゆみ 249(5), 497, 2014
- 18) A novel approach, data mining method, for the identification of the effective drugs or combination of drugs to targeted endpoints. Application for chronic heart failure and proposal of new evidence-based medicine. J Kim, T Washio, M Yamagishi, Y Yasumura S Nakatani, K Hashimura, A Hanatani, K Komamura, K Miyatake, S Kitamura, H Tomoike, M Kitakaze. *Cardiovasc. Drugs Ther.*18(6):483-489, 2004
- 19) JROAD 循環器疾患診療実態調査 <http://jroadinfo.ncvc.go.jp/>
- 20) Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study. A. Yoshida, M Asakura, H Asanuma, A Ishii, T Hasegawa, T Minamino, S Takashima, H Kanzaki, T Washio, M Kitakaze. *Hypertens Res.* 2013 36(5):450-456.
- 21) An efficient method of exploring simulation models by assimilating literature and biological observational data. T Hasegawa, M Nagasaki, R Yamaguchi, S Imoto, S Miyano. *Biosystems.* 2014 121C:54-66
- 22) <http://www.siam.org/meetings/sdm13/sun.pdf#search='big+data+analytics+for+health+care%2C+Sun%2C+Reddy'>
- 23) トランスレーショナル研究開発に向けた文部科学省の取り組み 彦惣俊吾 医学のあゆみ 244(13), 1121-1125, 2013
- 24) わが国における循環器領域の医薬品開発の現状と今後の展望：審査の立場から 品川香 医学のあゆみ 244(13), 1103-1108, 2013

3.5.3 がん

(1) 研究開発領域名

がん

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

がん細胞の生物学的性質の解析によって得た知見に基づく、難治性がんの診断・治療及び診断機器の研究開発

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

<基礎研究>

診断法や治療法の進歩により、がんの治療成績は年々改善しつつあるが、約半数の患者の治療はいまだに難しく、また高齢化に伴ってがん患者の数は増加の一途をたどっており、現在の治療を超えた医療の開発は、すべての人類にとって極めて重要な課題である。

がんの治療が困難となる原因は、治療抵抗性、再発能、転移能というがん細胞がもつ能力に大きく依存する。がんは能力や機能の異なった細胞の集合体のため不均一であり、単一の治療ではすべてのがん細胞を殲滅することは困難である。このがんの不均一性が、治療抵抗性、再発、転移の根本的な原因である。米国ではゲノム、エピゲノム、代謝、動物モデルの専門家が専門横断的に不均一性を論じ、治療に対する検討が行われている。わが国でも、領域を超えて横断的に研究者が集合し討論できる環境を作る必要がある。

不均一性の要因は、ゲノム変異とエピジェネティクス変化に大別できる。がん細胞は一般に細胞分裂速度が早いことで遺伝子の複製に誤りをおかしやすく、また遺伝子に変異が生じてもそれを正しく修復せずに分裂できる性質を持つことから、ゲノムに変異が生じやすい(がんのゲノム不安定性)。ゲノム変異はがん細胞の性質を変化させ、異なった細胞を産生する原因となる。次世代シーケンサーによって、どのようにゲノム変異が生じているかが明らかになりつつあり、これらの解析は先行国の米国、カナダ、英国を中国が追走している。

エピジェネティクス変化とは、ゲノムそのものに変化はなくても、ゲノムを修飾する現象が遺伝子の発現に影響を及ぼし、細胞の性質が変化することである。がんの転移に関わる上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) はその一例である。エピジェネティクス研究は米国がトップを走っている。わが国では発生学・再生医学の分野で、エピジェネティクス及びタンパク質をコードしない RNA (non-coding RNA) について、世界でもトップレベルの研究が展開しており、その技術を戦略的にがん研究に応用することで大きな進展が望め、そのために発生学・再生医学者とがん研究者を近づける研究領域の形成が不可欠である。また、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の結果、腫瘍を発生・維持させるドライバー遺伝子 (つまり、その遺伝子産物を標的とした治療を行うことで、劇的な効果を得ることができる遺伝子) を見出すことのできる腫瘍は想像以上に少なく、どの遺伝子に変異していることによって腫瘍が増殖と生存を維持しているのかが明確でないがんが大多数であるという結果が得られてきている。つまり、ゲノムの変化とエピゲノムの変化が絡み合うことでがんが維持されている可能性があり、ゲノム解析だけでは治療の方向性を決めることは難しい。今後はゲノムとエピゲノムの変化を同じ腫瘍で同時に解析していく手法が重要である。

さらに、また上記のような分野ががん研究において中心的な役割を果たすようになると、多くのデータを統合的に解析するバイオインフォマティクスの技術と知識、そしてそれを使いこなすことができる人材の養成が重要となる。

近年、最も注目されているがんの基礎研究テーマとしてがん幹細胞がある¹⁾。がん幹細胞は様々なストレス（低酸素、低栄養、活性酸素など）に対して抵抗性が高く、また少数の細胞から新たに腫瘍組織を再建する能力が高いことから、治療抵抗性、再発、転移の根源となる細胞であると考えられつつある²⁾。ここ数年、がん幹細胞のストレス抵抗性を説明するメカニズムとして、がん細胞の代謝特性が話題に上っており³⁾、メタボローム解析により、正常細胞との代謝経路の違いを明確にする研究が多く発表されている。メタボローム解析は、わが国で開発された質量分析装置の進歩に依存する極めて強い分野である。特に世界の最先端技術を有するアミノ酸解析技術に今後注力すべきである。がん幹細胞に関する研究は、これまで圧倒的に米国、カナダ、イギリスが強く、日本の貢献は目立たなかったが、近年では国内共同研究やリソースの共有により、国際的に影響力のある論文が多く発表されている⁴⁾⁶⁾。

また、がんの血管新生と微小環境の関係がクローズアップされている。血管新生は治療的としてすでにいくつかの薬剤が開発されているが、単一のメカニズムを阻害するだけでは有意な生存期間の延長を得られていない。この分野は欧州と米国が強く、実用化を目指した基礎研究が盛んに実施されている。わが国には、血管新生領域の国際レベルの研究者は数人おり、今後は微小環境の研究の底上げが必要であると考えられる。

<放射線治療>

がん治療の三本柱は外科手術、放射線治療、薬物療法である。欧米では、初回治療としては放射線治療が、がん治療の主役を担っており、わが国でも放射線治療の推進が謳われている。放射線は、核内 DNA の二重鎖切断により効率よく細胞を死に至らせる。そのため、いかに正常組織への影響を最小限にして、選択的にがん損傷を与えるかが治療の成否を決めるポイントであり、大きく2つの研究の流れがある。

1つは物理工学的な方法にて線量分布の改善を目指すものであり、腫瘍に放射線を集中させて、正常組織の障害を軽減させる、あるいは線量を増大させ局所制御率を高める試みである。この中には、定位放射線治療、強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療、粒子線治療が含まれ、近年、急速に発展し、放射線によるがんの治療成績を著明に向上させている。放射線治療システムには、機器、ソフトウェア、放射線治療計画装置が必要であるが、わが国はこれらの開発が欧米に比べて大きく劣っている。

もう1つは生物学的なアプローチであり、生物学的手法を用いて、放射線の殺細胞効果をごん細胞に選択的に引き起こす試みである。これには、多分割放射線治療、放射線増感剤の開発、放射線防護剤の開発、腫瘍環境標的治療（特に低酸素環境）、分子標的治療と放射線治療の併用、抗がん剤と放射線治療を併用した化学放射線治療、重粒子線治療などが挙げられる。これらの中で化学放射線治療は局所進行がんに対する標準治療として数多くの臓器がんにも認知されつつある。分子標的薬と放射線治療の併用は基礎研究、トランスレーショナルリサーチ、臨床研究として国内外で大きなトピックスである。頭頸部がんに対する EGFR 抗体薬との併用治療臨床的な評価が得られている。また、低酸素環境にあるがんは悪性化が進むとの知見もあり、低酸素を標的にした腫瘍環境標的治療は新たなトピックスとして注目され

ている。

<分子標的薬の創薬とバイオマーカー開発>

進行がんに対しては外科手術、放射線治療などの局所治療では不十分であり、全身治療としての抗がん剤治療が欠かせない。従来の化学療法薬、ホルモン療法薬、サイトカインなどの生物学的製剤に加え、がん細胞の特定分子を標的にする分子標的薬が登場し、現在開発中の新規抗がん剤のほとんどが分子標的薬である。1990年代のCD20陽性のB細胞性悪性リンパ腫に対するリツキシマブ、HER2陽性の乳がんに対するトラスツズマブに続き、様々な抗体薬が登場した。さらに、チロシンキナーゼ阻害薬、イマチニブ、ゲフィチニブやエルロチニブなどの小分子化合物も登場した。これらの抗体薬や小分子化合物は、当初は主に細胞膜に発現する抗原や受容体ならびにそのリガンドを対象にしたものであったが、その後、細胞増殖に関する細胞内のシグナル伝達経路の分子に対する様々な阻害薬が開発、または開発途上にある。

世界的に医療費の増加が問題となり、創薬に併せたバイオマーカーの開発が国の承認機関（例えば米国FDA）から求められている。バイオマーカーによって層別化された特定集団にだけ新規抗がん剤を適応することで、臨床試験の成功率が高まること、臨床試験の対象症例を少なくし試験期間を短縮すること、治療効果が望めない患者に不要な投与を行わず、余計な副作用を生じさせないこと、などの費用対効果の向上が望まれる。このため製薬企業はブロックバスター戦略から、特定集団を対象にした開発への変化を余儀なくされている。

バイオマーカーには、抗がん剤の感受性を予測するものと、周術期の補助薬物療法の適応を考慮するための予後を予測するもの、治療効果を予測する代理マーカー（サロゲートマーカー）がある。抗がん剤の感受性を予測するバイオマーカーの探索と開発はすべての新規抗がん薬に求められている。予後を予測するバイオマーカーの探索・開発は早期乳がんの周術期化学療法を選択や進行大腸がんの術後補助化学療法の適応決定（特に臨床病期II期やIII期）などに必要とされている。一方、現在の臨床試験の枠組みではサロゲートマーカーは中心的な役割を果たし得ないため、PET/CTなどの機能画像診断以外の方法は開発が進んでおらず、関心が低い。

今日、バイオマーカーは多くの医療分野において新薬の実用化を促進するために必要な要素であり、バイオマーカーを巡る知財戦略も今後ますます重要になると予想される。

<免疫チェックポイント阻害剤>

最近、体内のがん細胞などの異常細胞を監視し殺すキラーT細胞は、過剰に活性化しすぎないように自身の細胞表面に細胞傷害活性を抑制するいくつかの分子を発現していることが明らかになった。この機構を免疫チェックポイントという。キラーT細胞が樹状細胞と接触して、抗原の情報を受け取る時に、T細胞側が過剰に活性化しないようにT細胞表面にCTLA-4という分子が存在する。また、キラーT細胞が標的となるがん細胞と接触したとき、T細胞側が過剰に活性化しないようにブレーキをかけるPD-1と呼ばれる分子がT細胞表面に発現している。T細胞側のPD-1に結合する相手分子はPD-L1と呼ばれ、こちらはがん細胞側に発現していることが多く、PD-1とPD-L1の結合によって、T細胞のがん細胞に対する攻撃力が低下する。最近、これらの分子に対する抗体が、がん治療薬として普及し始め、

臨床応用において有効性が示されている。免疫チェックポイントの分野は国際的にも競争が激しいが、PD-1 はもともとわが国で見出された分子であり、免疫の基礎研究が強いわが国では、この分野の進展が望まれる。

<画像診断>

がん診断において、画像診断は大きな役割を担っている。がんの画像診断には多種の診断機器が用いられており、CTやMRIに代表される形状を描出する形態画像と、放射性薬剤を投与してその集積程度で生体の機能を評価する代謝画像の2つに大別することができる。画像診断を専門とする放射線科医・核医学科医が関与するCT、MRI、核医学画像（PETを含む）の3つに分けて各研究開発領域の現状を述べる。

【CT】：MRIや核医学検査と比して、CTはきわめて短時間で情報が得られる高い時間分解能を有し、かつ高い空間分解能（最近では1mm以下）を有する。X線を受容する検出器の数はこの10年で80倍となった、320列のコーンビームCTは世界に先駆けて日本から発表された。この技術進歩により、もともと優れていた時間分解能はさらに飛躍的な改善が見られた。これにより、例えば、肝臓の頂部（横隔膜下）と底部とのタイムラグがなくなり、至適なタイミングを逃さずデータ取得することが可能となった。

Dual energy/Dual source Imagingは、物質の線減弱係数がX線エネルギーによって異なることを応用して生体組織の性状を推測し、画像情報に付与する画像診断法である。例えば、骨の主成分であるカルシウムと造影剤の主成分であるヨードは、X線エネルギーを変化させることで分離が可能であることを利用し、動脈硬化性変化の強い血管から石灰化を除いたCT angiographyが可能となる。また、尿管結石でも尿酸結石と非尿酸結石が鑑別できる。このように特定の組成を有した病変を正確に分離・評価ができる。

CTには被曝量というボトルネックがあるが、体の部位によって最適化された線量を用いる被曝低減技術は以前より臨床応用されている。さらなる被曝低減のため、より少ない線量で得られたデータでも画質を劣化させない画像を再構成する研究が進められている。

【MRI】：最近の動向としては、MR装置の高磁場化と高速撮像技術及び機能画像の進歩があげられる。撮像条件の自由度が増すことが、高磁場装置を用いたMRIの最大の利点である。高磁場装置では、高精度のMRスペクトロスコピーを得ることが可能となり、腫瘍内の代謝産物計測の精度が上がるため、がん治療効果の予測や治療後の効果判定もより正確になることが予想される。

MRIの撮像時間の短縮は、画像のゆがみの低減や動きの多い撮像部位での画質向上に直結する。これまではいかに速くデータを取得するかの研究開発が主であったが、最近では、少ないデータから画質を損なうことなく、画像を作成する技術に注目が集まっている。このうち最も有望なのが圧縮センシングという手法で、圧縮された少ないデータ画像を処理・再構成をし、画像化することにより、データ取得の時間が短縮できる。

機能画像では、プロトン分子の流れに関する研究が最近盛んに行われており、CEST

（Chemical exchange saturation transfer）という技術がトピックとなっている。水分子中にポリペプチドなどの微小な分子が混じっていると起こる磁化移動効果の検出が CEST では可能となり、特定タンパクの分子環境を反映した MR 分子イメージングが可能となるものと期待される。

【PET などの核医学による画像診断】：核医学による画像診断領域では、この 10 年のポジトロン放出断層撮像（PET）検査の普及が著しい。特に形態画像が得られる X 線 CT と一体化した複合型 PET/CT 装置が開発され、普及が進んだ。PET/CT に続き、核医学画像を得る通常のガンマカメラに CT を一体化させた SPECT/CT 装置も開発され、臨床応用されている。

PET/CT や SPECT/CT を用いた画像診断の臨床研究は、従来の画像診断法と比較した診断精度や治療方針への影響といった臨床的有用性の検証から、治療効果判定に重点がシフトしている。抗がん剤による腫瘍細胞の変化は縮小という形態の変化の前に代謝の変化が先行するため、従来の形態による評価よりも早期に効果が予測でき、悪性リンパ腫をはじめ様々な腫瘍に対して臨床研究が行われている。さらに治療前あるいは治療後における PET 所見でその後の転帰を予測できないか、予後予測に関する研究が進行している。

新しい検査薬の開発は核医学研究の重要な柱である。低酸素状態では放射線治療の効果が弱いとされており、腫瘍組織内の低酸素状態の可視化による、より有効な治療法の開発がこの分野の新たなトピックである。

最近のトレンドとして形態の変化が起きる前の分子レベルの異常を可視化する「分子イメージング」という画像診断領域が発展しつつある。核医学の画像診断法である PET や SPECT のみならず、MRI や CT、光イメージングなど様々な画像診断装置の長所を用いて必要な情報を獲得しようとする、いわゆるマルチモダリティによる研究が、米国のスタンフォード大や NIH などを中心に行われている。

（4）科学技術的・政策的課題

- ・ DNA 修復機構などの様々なシグナル経路に係わる分子標的薬が放射線増感作用をもつことが知られているが、わが国ではまだ臨床で放射線治療と併用されるには至っていない。
- ・放射線治療の際に、呼吸で大きく動く肺がん、肝がんなどの腫瘍位置を常に確認しながら、時間を延長することなく行える動体追尾放射線治療が求められている。
- ・細胞外環境（酸素分圧、グルコース濃度、pH）やこれに対する細胞の適応応答（細胞周期や DNA 損傷修復能）などの要因が、どのように相互作用して放射線に強いがん細胞を生み出すのかの解明が課題である。
- ・形態画像から機能画像への画像診断の軸足のシフトに併せて、Dual Energy/Dual Source CT や進歩した多列化 CT による perfusion imaging による新たな画像構築などのブレイクスルーが望まれる。
- ・撮像時間が長いことは画像劣化に直結し、全検査時間が長いことで検査件数が制限されるが、MRI の撮像時間短縮に関して、最適な方法は未だ確立していない。
- ・核医学の画像診断では一般に空間分解能が悪い。このため CT や MR など、より空間分解能の高い診断機器と複合型にすることである程度の解決が図られたが、なお一層の分解能

と感度向上が望まれる。

- ・核医学に関して、より選択的に腫瘍細胞の性質をとらえるプローブの開発、集積した部位からの信号を確実に拾いつつ、ノイズは少なく高いコントラストが得られるカメラの開発が期待される。
- ・わが国は、動体追跡照射、動体追尾照射、粒子線治療と革新的な放射線治療機器の創出は世界の最先端であるが、ソフト開発、治療計画装置がボトルネックとなり、十分活用できていない。
- ・今後次世代シークエンサーを用いた技術は、すべての医学生物学分野における先進的解析技術の基盤になると考えられ、少しずつでも挽回するための国家的な方策を立てるべきである。
- ・ベンチャー企業の減少と弱体化、大手製薬企業による国内研究所の縮小あるいは廃止が増加しており、国内のアカデミズムで得られたシーズが薬剤として使用されるまでには大きな障壁がある。
- ・放射線腫瘍医（Radiation Oncologist）、医学物理士、放射線治療を意識した放射線生物学者、CT被曝の質管理のエキスパート、撮影機器の原理を熟知し、撮像条件の最適化などに対応できる人材などの大学・大学院レベルにおける高度な研究開発に携われる研究者の育成が重要である。
- ・産学が一体となり新たな撮像法の開発や基礎研究を進めるための大学・病院と企業とが交流する産学共同研究の推進、国内で新規開発された機器の薬事承認を遅延させないための医療特区のような制度の活用など、政策的な戦略開発が今後益々求められていくものと思われる。
- ・産学による腫瘍組織などのバイオリソースの共同利用体制、法的整備の確立、倫理委員会の規定やバンキングするサンプルの管理体制が統一化された臨床データを伴う臨床サンプルバンクの設立などを行い、欧米のように施設を超えて大規模な解析を行うべきである。
- ・新薬承認に関わるマンパワーの増強、臨床試験の実施機関であるCRC（Clinical Research Coordinator）やDM（Data Manager）など研究支援者の配置、研究者主導型治験のためのGMPグレードの製剤施設の整備など、応用研究・開発フェーズから産業化フェーズまでの過程改善へのサポートが必要である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・単一細胞レベルでのゲノム解析⁷⁾、CHIP-sequenceなどの手法を用いたエピゲノム解析が始まり、不均一性の原理が、近く具体的にデータとして明らかにされることが期待される。
- ・がん幹細胞の機能解析が進み、がん幹細胞を標的とした薬剤の開発、治療研究が進みつつある⁸⁾。
- ・エピジェネティクス解析はもともと発生学、再生学の領域で発展したことから、ES細胞やiPS細胞を用いた組織再生研究を活発に行っているわが国にはエピジェネティクス解析に関するノウハウが蓄積されている。したがって、領域を超えた研究者の交流によって本領域で国際的にリードできる可能性がある。
- ・わが国は伝統的にがんの代謝解析（メタボローム解析）に強く、がんの研究者と代謝の研究者の交流によって先進的な成果が得られつつある。また、アミノ酸解析の分野で世界を

リードする技術を有する企業から、各種アミノ酸血中濃度の測定による早期がん診断を行うという画期的な方法が開発されている⁹⁾。

- ・がんの代謝特性を解析することで、がん特有の代謝経路が明らかになり、その所見に基づいて蛍光、PETなどのイメージングシステムに応用することが可能となる。米国ワシントン大学医学部マリクロット放射線医学研究所などではすでに大規模な応用研究が始まっている¹⁰⁾。
- ・免疫チェックポイント阻害剤が普及し、その有効性が臨床で試されている。今後、同様の免疫を抑制する機構を解除する手法ががんの免疫治療で大きな潮流となる。
- ・従来の方法と同じ時間で、リアルタイムな病巣全体の追尾放射線治療を行うことが可能なVero4DRTが京都大学及び三菱重工業株式会社、先端医療センターの産官学連携のもと開発された。2011年9月より肺がんに対する臨床応用が開始され、国内外から高く評価されている。
- ・陽子線治療機器は小型化、低廉化の研究開発が著しい。米国では、超電導タイプの機器が開発されている。また、線量分布の更なる改善を目指したスキャンニングシステムの開発、臨床応用が一部で実施されている。重粒子線治療に関しても小型化システムの開発が放射線医学総合研究所で行われた。
- ・米国を中心にAdaptive放射線治療が実現可能なシステムとして開発が進んでおり、学会などで研究開発成果の報告が出始めている。次世代の四次元放射線治療のひとつの柱となることは確実な情勢である。
- ・がん細胞内部の特定の小器官（リソソーム）が弱酸性であることを利用した腫瘍のみを光らせる蛍光プローブの開発が報告され、分子標的薬（EGFR阻害剤）、血管新生阻害剤、HIF1阻害剤など）と放射線治療の併用に関するトランスレーショナル研究、一部は臨床研究が国内外で実施されている。
- ・創薬分野においては、shRNAライブラリ（通常レンチウイルスを用いている）による合成致死遺伝子のスクリーニングによる探索研究が行われている。
- ・次世代シーケンサーによるがん組織の全ゲノムまたは全エクソームシーケンスが行われている。
- ・CTの被曝低減では、逐次近似法に属した反復画像再構成法が脚光を浴びている。この方法は比較的ノイズに強く、低線量撮像でもノイズ成分を大幅に除去し、一定の画質を維持することが可能である。
- ・MRI検査における大きな問題点である撮像時間を短縮する方法として、圧縮センシングが注目されており、基礎研究のみならず臨床例での報告も出始めている。
- ・機能画像で注目されている手法は、CEST（Chemical exchange saturation transfer）という技術である。本手法は特定タンパク質の分子環境を反映した分子イメージングに応用できるとともに、pHや温度の分布を画像化する方法としても有望である。pHマッピング像は小さながんの検出に、温度マッピング像は炎症とがんの鑑別に有用な画像となり得る。また特定タンパク質の計測やpHマッピング像は、がん治療効果の予測及び治療後の効果判定をより正確にできる手法としても期待される。
- ・数年前にドイツおよび米国で一体型のMRIとPET装置が開発され、わが国でも2012年2月に薬事承認を受けた。しかしながら、非常に高価な機器である一方で、現時点では臨

床的有用性のエビデンスは確立されておらず、どの程度普及するか未知である。

（6）キーワード

治療抵抗性、再発、転移、がんの不均一性、ゲノム変異、ゲノム不安定性、エピジェネテイクス変化、上皮間葉転換（EMT）、がん幹細胞、ストレス抵抗性、がん細胞代謝、メタボローム、がんの微小環境、血管新生、四次元放射線治療、動物体追尾照射、粒子線治療、スポットスキャンニング、放射線治療計画、分子標的薬、環境標的治療、バイオマーカー、全ゲノム（またはエクソン）解析、non-commercial IND (investigational new drug)、画像診断、CT、MRI、造影剤、PET、FDG、SPECT、光イメージング、分子イメージング

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ がんの生物学的な基礎研究レベルは国際的に肩を並べるレベルに上昇してきている。非小細胞性肺癌の原因となる融合遺伝子の発見はわが国独自のデータであり¹¹⁾、この発見に基づいて実際の治療が実施されていることも特筆すべきである。 ・ 放射線がんや低線量放射線の生体影響に関する研究が中心であり、放射線腫瘍生物学の研究体制が十分に整っていない。 ・ 高精度放射線治療や粒子線治療における基礎研究も高いレベルにある。 ・ 研究費や国内の共同研究体制、バイオリソースの活用体制が欧米に比して整っていないために急速な展開が期待しにくい状況にあり、競争力の点で欧米に及ばない。 ・ 網羅的分子解析手法（全ゲノムシーケンスによるゲノム解析、マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析など）の技術開発は米国に遅れを取った。 ・ メタボローム解析ではわが国の質量分析技術が生かされ、多くの成果が期待できる。 ・ CTは高い評価が可能であるが、特にMRIでは装置自体や画像再構成・処理法の研究開発とも遅れが著しい。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ がん細胞の生体イメージング¹²⁾、がん幹細胞を標的とした創薬など、前臨床試験まで行われた研究は増加している。 ・ 合成化学や合成薬学分野では優れた技術力があり、標的分子の探索研究と有機的に結合すればアカデミア発のシーズ化合物の開発が進む可能性がある。 ・ マルチリーフコリメータや治療計画装置を欧米に先駆けて実用化し、高いレベルにあるが、産業化につまずいたため強度変調放射線治療-4次元放射線治療の流れでは欧米に遅れをとっている。一方、粒子線治療においては、高いレベルを維持している。 ・ 日本では多遺伝子検査などのバイオマーカーが保険診療上で承認された例が無く、その開発が市場として魅力的な状況にない。 ・ 治療効果予測のためのバイオマーカーは創薬とカップリングしてすべきであるが、その創薬の探索や開発研究が欧米と比して遅れている。 ・ KRAS医薬関連特許は米国に次いで多い。 ・ 既存のCT、MRI装置を活用した臨床研究は欧米に比肩できる。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 大手製薬企業ではがん領域を重点疾患領域として新薬開発を試みているが、承認数・開発品目数は立ち遅れている。 ・ 高分子ミセルのナノカプセルを用いてがんの深部に薬剤を到達させるDDSの開発は進んでいるが、産業化につながる成果はこれからである¹³⁾。 ・ 近年、画像誘導放射線治療専用機で、世界で唯一、アルタイムモニタリング下での動体追尾照射が可能であるVero4DRTの開発に成功した。 ・ 粒子線装置では複数のメーカーが商用機を開発、販売しており、欧米への納入実績も良好である。 ・ 新規に開発されたバイオマーカー検査の成功例は見当たらない。 ・ 最近、CCR4のコンパニオン診断薬が同時承認された。 ・ 国際共同治験において韓国と共に罹患率が高い胃がんで主導権を握りつつある。 ・ 臨床研究に関しては、欧米に遅れをとっているほか、企業治験に関してはアジアのなかで中国や韓国に開発拠点が移行しつつある。 ・ 基礎研究で積み上げた技術的インフラを活用すれば、分子マーカー開発を加味したトランスレーショナルリサーチの発展が期待できるが、その条件として人材養成と臨床検体の国家的共通インフラ整備が必要である。 ・ 東芝CT以外は製品・メーカー共に国外メーカーに後れをとり、大学病院に採用される先進的な製品は欠けている。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ サイトカインとがんの悪性化との関係が多く研究者によって報告されており、免疫学の研究者と腫瘍細胞生物学者の共同研究が目立つ。 ・ 血管新生領域の研究でも米国は他をリードしており、様々な機序をもつ血管新生阻害薬開発のための基礎研究が展開している。 ・ 放射線腫瘍生物学研究の重要性が再認識されており、製薬企業が開発を進める抗がん剤と放射線との併用効果を検証する基礎的な放射線腫瘍生物学研究が盛んである。 ・ 5,000名以上の医学物理士を背景に、高い基礎研究レベルを維持し、さらに向上を図りつつある。 ・ バイオマーカー探索をリードしている背景には、大規模臨床試験に付随した臨床検体の利用の事前計画、組織的なバイオリソースの利用、創薬とリンクした網羅的分子解析手法の基盤技術の先進国であり、バイオマーカーの探索の機会が多いことがあげられる。 ・ shRNAライブラリによる合成致死遺伝子のスクリーニングにより、新しい治療標的の探索研究で成果を上げている。 ・ 腫瘍組織の網羅的分子解析とそのデータの公開やデータベース間の有機的結合など、新しい標的分子の探索や分子マーカーの開発などの点において欧州に比して優位な状況にある。 ・ 医工学部の併設によって医用画像システムに対する教育研究環境が充実し、大学などでの研究が非常に盛んであり、中国など世界規模の人材の求心力を有することが基盤となっている。 |
| 米国 | 応用研究・開発 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手としてきわめて有効に機能している。 ・ がん幹細胞を標的とした創薬研究も進んでいる。主としてNotch¹⁴⁾やHedgehog¹⁵⁾シグナルを抑制する薬剤にその活性があるとするアプローチである。 ・ 代謝特性に基づくPETプローブの開発が進んでいる。今後薬剤の効果を判定するための手段として発展する可能性が高い。 ・ 高いレベルの高精度放射線治療専用機や画期的な回転IMRT技術などを実用化している。 ・ KRAS医薬関連特許の50%以上を占めている。 ・ 最近では大手製薬メーカーの研究開発のパイプラインはその多くをバイオテック企業の成果に依存している。 ・ RNAiなどの新しいタイプの薬剤の基礎研究とそのデリバリー技術などの応用研究が臨床評価・応用される制度上の基盤が整備されつつある。 ・ 研究から製造・販売まで業務を委託できる環境が整備されている点や、2000年以降の欧州企業の米国における研究拠点開設・拡大も、技術開発水準の向上の一因と考えられる。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 新薬の臨床開発では世界最先端を行っている。様々な臨床試験プログラムが活発に行われており、基礎研究の成果を速やかに臨床に応用することを可能にしている。また、国外を巻き込んだ大規模臨床試験も活発に行われている。 ・ 血管新生、エピジェネティクスなどを標的とした薬剤の開発が進んでいる。臨床試験の結果を基礎研究にフィードバックするシステムが確立している。 ・ 通常のX線治療装置のマーケットは、ヨーロッパメーカーと市場を二分している。 ・ 成功例として、早期乳がんと進行大腸がんの予後予測法としてのOncotype Dx（GHI社、乳がん用と大腸がん用）がある。 ・ 企業の開発担当者の多くはMDであり、分子標的剤に対して最適にデザインされた臨床試験を速やかに実施することができるほか、バイオマーカーを含めた先端技術を用いた医薬品開発に対する規制当局（FDA）の積極的な関与がある。 ・ CT、MRIとも以前よりは欧州企業に押されている。画像診断機器に関しては、国内でのシーズを必ずしも十分には産業化できていないようである。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧州各国の基礎研究レベルの質は米国と肩を並べている。 ・ 発生生物学を基盤としたがん幹細胞に関する研究、炎症と発がんの関連研究、がんのゲノム研究などでは世界をリードする成果が上がっている。 ・ 国単位ではなく欧州全体の競争力強化に向けたEU政策があり、EU内の共同研究が活発に行われている。 ・ グローバルな製薬企業を中心として、新規の抗がん剤と放射線との併用効果を検証する基礎的な放射線腫瘍生物学研究が盛んである。 ・ 優秀な若手研究者の米国流出は依然として見られるほか、基礎研究をリードするバイオテック企業は米国に比べると数少ない。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ ノルウェーやベルギーでは免疫細胞や間葉系幹細胞を用いた治療研究が進んでおり、臨床での実績を上げつつある。 ・ ドイツでは循環腫瘍細胞（circulating tumor cells : CTC）や骨髄中腫瘍細胞（disseminating tumor cells : DTC）を薬剤の効果をみるためのendpointとする研究が進んでいる¹⁶⁾。また細胞を生きたまま回収し、細胞中の遺伝子発現やシグナルを検出するシステムの研究が進んでいる。 ・ 放射線治療関連の応用研究・開発は米国に次いで盛んである。また、米国メーカーの研究・開発拠点を擁している。 ・ KRAS医薬関連特許は日本と同程度である。 ・ 特許件数は米国に次いで2番目に多く、高いレベルのアカデミア発あるいはバイオベンチャー発先端技術が技術開発ステージへ発展しており、米国との差は縮小傾向にある。 ・ 米国などの先進国に加えて中国及び韓国との共同出願の割合が増加しており、国際的な研究開発ネットワークの構築により技術開発レベルの向上を狙ってきている。 ・ EU圏内にてヒトを対象とした臨床試験が日本や米国よりも行いやすい環境にある。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 大手製薬企業の合併によるメガファーマの誕生により、欧州の製薬企業の創薬に関する技術レベルは向上し、新薬の臨床開発では米国と並ぶ成果を挙げている。 ・ 新薬の臨床開発ではVEGF（VEGFR）などの受容体チロシンキナーゼの低分子阻害剤であるforetinib（GlaxoSmithKline、英国）などが、米国と並ぶ成果を挙げつつある。 ・ 脳腫瘍では血液脳関門に対処して、アドリアマイシン封入・グルタチオン-PEG重合体修飾リポソームなどの実用化が進められている（to-BBB Technologies、オランダ）。 ・ miRNA抑制性化学修飾オリゴヌクレオチドに関する研究は、欧州のベンチャー企業ですでに臨床の段階に進んでいる。 ・ 脳専用の定位放射線治療装置であるガンマナイフは世界的に多数の販売実績がある。 ・ 放射線治療装置メーカーの一翼を担っていたシーメンスが同事業から事実上撤退した。 ・ 成功例として、早期乳がんと進行大腸がんの予後予測法として、EUからはMammaprint（オランダのAgendia社、乳がん用と大腸がん用）がある。 ・ 欧州大手製薬メーカーは、総売り上げの15%以上をR&Dに投資していることが多く、世界市場における存在感が高まっている。 ・ 近年はMRIでは新たなシステムや全身の撮像技術などを続々と開発、導入しており、その高い技術力で世界のマーケットに広がってきている。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 科学技術人材の呼び戻し政策の継続的实施により、優秀な留学生が帰国している。急速な経済成長が追い風となり、海外への「頭脳流出」から「頭脳奪還」へと様相が変化してきている。 基礎研究原著論文の数は過去5年間で急増し、数においてはアジアでは日本を超えた。 ゲノム解析やマイクロアレイなど網羅的解析に国家レベルで投資が行われており、基礎研究の形体としては米国型の大規模サイエンスを目指している。 世界を代表するゲノム研究機関BGIにおいて先進的技術と多くの研究費を用いた大規模なバイオマーカーの探索研究がスタートしている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 既存の技術や欧米で開発された技術をスケールアップすることに開始している。ただ確実に基盤整備を進めており、欧米のノウハウも取得していることから、今後多くの応用研究が独自に展開する可能性は高い。 KRAS医薬関連特許は日本と同程度である。 技術開発水準を図る指標として特許件数をみると、中国の特許出願件数は急速に増加しているが日本企業を含めた大手製薬メーカーに比べるとまだ隔たりは大きい。 バイオ医薬品など先端技術の研究に対して研究資金や特許申請などの面でさまざまな優遇政策をとってきた成果が出始めている。 臨床分野の研究では国際学会の参加者、誌上発表は著増している。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 多くのグローバルな製薬及びバイオ企業のアジア拠点が上海に結集しつつある。 各種放射線治療装置を多数国産化し、一つの産業を形成しつつある。ただし、特許の問題などのため、海外への販売は今のところそれほど多いものではない。 分子標的薬の国際共同治験に積極的に参加しており、その件数は日本を超える勢いで、アジアでトップの韓国をも脅かす存在になりつつある。 臨床研究環境は整備されてきている。 国主導の集中した産業育成が可能な強みはあるが、政情不安がネックとなり、優秀な人材が根付いて中国発の新規医療技術が産業化されるかどうかは未知数である。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> がん領域の基礎研究水準は依然として世界から遅れをとっているが、研究水準向上に向けてクラスターなどの研究の場の整備を進めている。 癌の細胞生物学的研究の質においてはKAISTを中心に欧米やわが国に肉薄している。 がん幹細胞や転移、微小環境領域においては欧米やわが国のレベルまでには達していない。 血管新生の領域においては、KAISTのグループが国際的に極めて高く評価される研究を持続的に展開しており、産業界にも大きな影響を与えつつある。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> がんに関しては、抗体のエンジニアリングがソウル大学を中心に発展しつつあり、生体イメージングや治療への応用が期待されている。 KRAS医薬関連特許は日本と同程度である。 医薬品の価格に対して医療経済的な指標が加えられたこともあり、医薬品市場としての魅力が低下してきている。 外資系企業の関与は相対的に少なく、先端技術の取り込みが遅れてきているものと考えられる。バイオベンチャーについても大きな変化はみられていない。 国策として、医薬品研究開発に関する企業誘致を積極的に進めているが、外資系製薬メーカーの撤退が相次いでいる。自国企業としては、現在のところは研究開発型よりもバイオシミラー型企業が多い。 |

| | | | | |
|----|-----|---|---|--|
| 韓国 | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国FDAで認可された薬剤がすぐに使用できるというメリットを生かして、新しい分子標的薬剤の治験が盛んに実施されている。それに伴い、治験の設備が急速に整ってきている。 ・ 国際共同の臨床試験への積極的参加が目立つ。この機会を通して、研究基盤の増強、研究水準の向上が図られており、日本にとって驚異である。 ・ 新薬開発の中心はすでに販売されている医薬品の改良が中心であり、またバイオ医薬品についてみると、新薬ではなく既存の分子標的薬のバイオシミラーまたはバイオシミラーの研究・開発に注力するなどの産業化を優先した動きがみられ、生産力への期待は大きい。 ・ 現状の技術力は低いですが、家電の例を考えると、国策としての産業育成が必要となれば、技術者の引き抜きなどによりサムスンなどががんの画像診断機器開発に参入する可能性は十分考えられる。 |
|----|-----|---|---|--|

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 実験医学 増刊 29-20-ステムネス,ニッチ,標的治療への理解 がん幹細胞 須田年生 監修
- 2) 細胞工学 2012年1月号 30-1 特集：癌幹細胞の治療抵抗性とその打破 赤司浩一 監修
- 3) 細胞工学 2011年1月号 30-1 特集：癌の代謝 末松誠 監修
- 4) Naka K et al. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 463(7281):676-680, 2010
- 5) Kikushige Y et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 7(6):708-717, 2010
- 6) Ishimoto T et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19:387-400, 2011.
- 7) Navin N. et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature* 472(7341): 90-94, 2011
- 8) 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」 <http://www.cancer-stem-cell.com/>
- 9) http://www.ajinomoto.co.jp/press/2012_04_16.html
- 10) *Methods Mol Biol.* 2010;596:141-81. Targeted chemotherapy in drug-resistant tumors, non-invasive imaging of P-glycoprotein-mediated functional transport in cancer, and emerging role of Pgp in neurodegenerative diseases
- 11) 科学技術振興機構 (JST) プレスリリース <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120213/index.html>
- 12) 実験医学 増刊 Vol.30 No.7. 疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー。がん医療や創薬に貢献する *in vivo* イメージングと生体機能解析・制御の最前線 浦野泰照 監修
- 13) *Nature Japan* 特集記事：ナノカプセルで、必要部位にのみ薬剤を送り込む！ <http://www.natureasia.com/japan/jobs/tokushu/detail.php?id=478>

- 14) Pannuti A et al., Targeting Notch to Target Cancer Stem Cells. Clin Cancer Res 16(12):3141-3152, 2010
- 15) Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog--a cancer stem cell pathway. Clin Cancer Res 16(12):3130-3140, 2010
- 16) Schilling D et al., Isolated, disseminated and circulating tumour cells in prostate cancer. Nat Rev Urol Jul 10. doi: 10.1038/nrurol.2012.136. [Epub ahead of print] 2012

3.5.4 免疫疾患

（1）研究開発領域名

免疫制御（免疫疾患、移植免疫、腫瘍免疫）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

免疫系の制御により、各種免疫疾患への治療や移植免疫の問題解決、がん免疫療法への応用を目指す。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

免疫学は、自己免疫疾患、アレルギー疾患などの免疫疾患を始め、感染、癌、移植、さらに動脈硬化などの生活病を含めた多くの疾病が関与する重要な研究領域である。本報告書では、免疫分野において代表的な分野である免疫疾患、移植免疫、腫瘍免疫について述べる。

<免疫疾患>

自己免疫疾患は、甲状腺、中枢神経など、特定の臓器に限定された自己抗原により引き起こされる臓器特異的自己免疫疾患と、全身に分布する自己抗原に対する免疫寛容（トレランス）が破綻した全身性自己免疫疾患に大別される。後者はいわゆる膠原病と言われる疾患群に内包され、代表的なものとして関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）がある。以前のRA治療は抗炎症薬により関節痛を除くことが主目的であり、関節破壊の進行を止めるものではなかったが、最近では生物学的製剤によって疾患の活動性が全くない状態（寛解）、かつ関節破壊の進行の抑制が目的となっている。しかしながら、治療効果の不確実さや、副作用、経済的な面など多くの問題もあるため、より明確な自己免疫疾患の病態の理解と、それに基づいた治療戦略の確立が求められている。

アレルギー性疾患は、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎を三大疾患とし、その他に食物アレルギー、薬物アレルギーなどがある。多くは、生命予後には影響しない程度だが、生活の質は低下し、時にアナフラキシーショックや喘息死など重大な病態にもつながる。以前から、アレルギー疾患の増加に関しては、非衛生的な環境がアレルギー疾患の発症を予防しているという衛生仮説（Hygiene hypothesis）が提唱されている¹⁾。つまり、近年の衛生環境の変化や医療の進歩に伴って、病原微生物への接触機会の減少が、アレルギー疾患の発症に関係すると推察されている。しかし、わが国の調査では、乳児期の発熱の回数とアトピー性皮膚炎の有病率は相関するなど、必ずしも衛生仮説と一致しないデータ²⁾や、感染がアレルギー性疾患を引き起こす報告もある³⁾。感染性微生物以外の環境因子では、大気汚染物質であるNO₂、浮遊粒子状物質、ディーゼル排気粒子などがアレルギー疾患の増加と深い関係があると推察されている。

病因に関しては、ゲノム解析が長足の進歩を見せている。従来、ゲノム解析は遺伝性疾患の解析で威力を発揮したが、common disease（ありふれた疾患）の関連遺伝子の解析は非常に困難であった。しかし、ヒト全ゲノム配列の解読と個人間の塩基の違い、遺伝子多型とその解析技術の進歩をベースとしたゲノムワイド関連解析（genome wide association study：GWAS）などを用いることで、今や多くの疾患で各々関係する遺伝子の発見が可能となっている。一方、免疫システムの全容の解明には、マウスの洗練された解析が不可欠である。こ

これらの解析から、自然免疫と獲得免疫の関わり、T細胞サブセットなど新しい知見が得られている。しかし、これらの発見がマウスに留まっている限り、実際の疾患への応用に進展することは難しい。実際に、マウスとヒトの免疫システムの大筋は同じであるが、例えば特定のリンパ球サブセットの優位性やケモカインなど、かなり異なる点もあり、両者の相違点を把握しなければマウスの成果を直接ヒトへ応用することは難しいと考えられている。

サイトカイン、自然免疫などの基礎免疫学の領域では世界をリードする研究者が多く、わが国を代表する研究領域と言ってよい。しかし、ヒトの免疫学に関しては、研究者数を含め、欧州、米国、さらに中国などに遅れをとっている。特にわが国では、ヒトサンプルにアプローチしやすいM.D.研究者が減少傾向であるのに加え、Ph.D.研究者のヒト免疫学への参加に心理的、システムのバリアがあると想定される。製薬企業の研究所においても、ヒトサンプルの入手が困難であり、ほとんどの研究を動物実験のレベルで実施せざるを得ないところに大きな制約を抱えている。これらの状況を打開するには、ヒトの免疫学を研究領域として強力に推進し、免疫学だけでなくゲノム科学、再生科学、疫学などの多くの分野を融合することで、わが国の大学と産業界の相互連携をより強化し、双方が強い国際競争力を持ち、かつ人類の健康増進に貢献できるようになることが重要である。

<移植免疫>

臨床移植免疫の観点から、臓器移植では拒絶予防が最も重要な研究開発課題であり、造血細胞移植では拒絶予防に加え、移植片対宿主病 (GVHD) の予防・治療、感染症、移植後腫瘍再発に対する免疫療法の開発が重要な課題となっている。

臓器移植における移植免疫の研究開発は、拒絶の病態解析と生着の促進・延長法の開発が最大の焦点になっている。移植片の拒絶には、(1) 移植前から存在する抗体および補体が働き血管内皮細胞を傷害する超急性拒絶、(2) Tリンパ球が主に関与する急性拒絶、(3) 液性免疫が主役となる慢性拒絶、に大別されるが、それぞれの病態の詳細については未だ不明な点が多い。さらに、臓器移植片生着の向上を目指した研究開発として、(1) ヒト白血球抗原 (HLA) などの適合性の役割の解明と臨床応用、(2) 新規免疫抑制剤および補体活性の抑制法の開発、(3) 造血細胞移植の応用など免疫寛容法の導入、(4) 各種免疫細胞による末梢性免疫寛容システムの解明と細胞療法の開発、などが精力的に進められている^{4),5)}。

一方、同種造血幹細胞移植では、移植免疫の主な課題の一つである GVHD の病態解明に関して、主役である Tリンパ球のみならず、Bリンパ球、NK/NKT細胞、骨髄系由来抑制細胞 (MDSC: Myeloid-derived Suppressor Cell) や間葉系幹細胞 (MSC: Mesenchymal Stem Cell) など免疫細胞の関与とそれらの相互作用についての解析が進められており、病態の中心とされてきた Th1/Th2 パラグラムに加え Th17 が急性・慢性 GVHD の双方において重要な役割を担っていることが明らかになった。これらの知見は主に動物 (マウス) モデルによるものであるが、これがヒトの臨床病態をどこまで反映し得るのか、という点について知見の集積が行われなくてはならない。また、新たに明らかになった病態に即した作用点に対して、(1) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC: histone/protein deacetylase) 阻害剤などの新規の分子化合物、(2) 標的化された抗体・融合タンパク製剤、(3) 病原体・腸内細菌叢への調整物質、(4) 免疫細胞を用いた細胞療法、(5) KGF や IL-2 などのサイトカイン、(6) 体内での免疫細胞を減少させる目的での移植後の化学療法、などの研究が進められている⁶⁾⁻⁹⁾。

臍帯血移植では生着不全（拒絶）が依然として大きな問題であり、造血幹・前駆細胞増幅法、移植細胞の造血ニッチへのホーミング能の増強法の研究が進められ、一部は欧米で臨床試験が行われている¹⁰⁾。一方、欧米の臨床現場で広く行われている2つの臍帯血ユニットを同時に移植する方法は生着不全の解決には無効であることが明らかになった。

<腫瘍免疫>

わが国では、がんは死因の第1位であり、3大標準治療（外科、化学療法、放射線）では、現在、約半数の患者を救うことができない状況である。また治療の副作用で苦しむ患者も多い。このような状況下、治療機序の異なる新規がん治療の開発が必要とされ、その一つとして免疫防御機構を利用したがん免疫療法の開発が期待されている。2010～2011年には樹状細胞療法と抗CTLA-4抗体治療が米国FDAに承認されている。現在、世界の企業ががん免疫療法の開発に参画し、世界で最も権威のあるがん治療学会である米国臨床腫瘍学会(ASCO)においても、最近は免疫療法が一つのトピックスとなっている^{11)~15)}。さらに、CTLA-4と同様の免疫系を抑制するPD-1に対する抗体の効果も加わり、抑制状態のT細胞を活性化させる癌の免疫療法は2013年の最も重大な科学的ブレイクスルーとして、サイエンス誌に採り上げられた¹⁶⁾。

免疫療法は、治療対象により、がんウイルス感染予防によるがん予防（肝癌、子宮頸癌など）、標準治療後の再発防止・延命を目指すアジュバントワクチン、標準治療抵抗性の進行がんの縮小を目指す強力な免疫療法に分けられる。また、方法により、患者体内で抗腫瘍免疫誘導を図る能動免疫法（がんワクチン）と、最終的にがんを攻撃するエフェクターを体外で大量に作成して投与する受動免疫療法（抗体療法）に分けられる^{13),14)}。能動免疫法には、非特異的免疫賦活剤（細菌など成分や合成化合物）、サイトカイン、免疫調節剤、がん抗原（ペプチド、タンパク質、核酸、組み換えウイルスなど）、樹状細胞、修飾がん細胞などの様々な方法がある。また、特殊な方法として、同種造血幹細胞移植やドナー白血球輸中がある。

抗体療法や同種造血幹細胞移植はすでに標準治療として確立されており、新規抗体の探索や使用法の改良が進められている。一方、細胞性免疫応答の増強を目指す方法では、(1)がん細胞の増殖や生存に関与し、がん幹細胞にも発現するヒトがん抗原同定と免疫原性を高めるための修飾法の開発、(2)内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる体内腫瘍破壊法、(3)がん抗原を提示しT細胞を活性化させる樹状細胞の機能増強法、(4)ヘルパーT細胞やキラーT細胞（あるいはNK細胞やNKT細胞）の体内増殖活性化法の開発、(5)がん細胞による免疫抑制・抵抗性の分子機構の解明と克服法の開発、などが進められており、将来的には、それぞれの技術を適切に組み合わせた複合免疫療法の構築が期待されている。

近年、複数のがん免疫療法で明らかな抗腫瘍効果が認められてきた。企業では、ベンチャー企業だけでなく、世界の大手製薬企業も開発を進めており、複数の日本の製薬企業もがん免疫療法薬の開発を進めている。米国では、2010年からNCI支援のThe Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)による全米体制で免疫療法開発に必要な試薬などの共同開発と臨床試験実施が開始されている¹⁷⁾。また米国がん免疫療法学会(Society of immunotherapy of Cancer (SITC))やCancer Research Institute (CRI)がそれぞれ中心となって、国際的なCancer Immunotherapy Consortiumなどの産官学連携活動が活発に行われ、制度改革も含めた進展が見られている^{18)~20)}。欧州では、フランス、ドイツ、イタリア、

ベルギー、オランダが、それぞれ独自に腫瘍免疫学や免疫療法の開発に貢献しているが、米国主導の産官学活動に積極的にも参画しており、国際的ながん免疫療法開発体制が構築されつつある。中国では、近年、免疫学の発展、がん免疫療法の実施なども進んでいる。韓国では本分野は遅れている。

わが国では、企業がもつがん免疫療法薬が海外で臨床試験を実施される場合が多く（治験の空洞化）、その科学的な研究が欧米で行われてしまうという問題（臨床試験解析から得られる研究成果や新規シーズの欧米への流出問題）が生じている。また、アカデミアでは日本がん免疫学会を中心に上記国際連携活動に参加しているが、厚労省のペプチドがんワクチン臨床研究に代表されるように、ペプチドワクチン臨床試験へ偏りすぎる傾向があり、欧米のような総合的かつ新規性のあるがん免疫療法の研究開発促進が必要である。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・わが国では、マウスの免疫学と共にヒトの免疫学を理解する研究を進め、双方の比較によりヒト疾患への応用を強化することが特に遅れており、早急に進める必要がある。
- ・免疫系は、生活習慣病や心血管病をはじめとあらゆる疾患の基本病態を構成する。これらの免疫が関係する疾病のゲノム解析と遺伝子発現解析の推進が重要である。特にゲノムワイド関連解析と次世代シーケンズ技術の普及と応用、発現解析のデータベース化を行う必要がある。
- ・ヒト免疫担当細胞の試験管内の機能解析の推進が重要であり、ヒト免疫担当細胞のサブセット同定の標準化やマイクロアレイなどの発現解析の標準化を行う必要がある。また、再生医学を利用するなどして、ヒト免疫担当細胞の構築法を開発する必要がある。
- ・ヒト化マウスなど新しい研究システムの開発の推進が重要であり、集中的にシステムを推進する拠点の整備と各研究期間の共同利用などを行う必要がある。
- ・生物学的製剤などの新規治療法とその反応性解析法の研究推進が重要であり、これが可能となる社会的なシステム構築が必要である。
- ・研究者への継続的な試料バンクの提供が重要であり、試料とデータの供給システムの拡充が必要である。
- ・免疫寛容の導入、GVHD 対策や抗感染症療法として、世界的に細胞療法が開発が進み、細胞製剤化を目指す試みも増えているが、わが国では規制側の対応が一貫していない。
- ・がん免疫応答の制御では、実際のヒトへの適応を視野に入れた場合、より優れたアジュバント、生体内での樹状細胞機能増強法やT細胞増殖法、免疫療法に適した併用治療の特定、免疫抑制状態の改善法など、多くの課題が存在する^{15),19)}。
- ・制御技術の開発のためには、がん組織・センチネルリンパ節・骨髄などのがん関連微小環境の免疫病態の解明、SNP 解析も含めた免疫体質の解明、多様ながん細胞の免疫学的性質や免疫系とがん細胞との相互作用の解明などが必要である。
- ・免疫療法開発では、適切な症例の選択や効果的な制御法の開発のために、免疫モニター法やバイオマーカーの開発が必要である。
- ・がん免疫療法は、化学療法とは評価基準も異なるため、その開発ガイドライン、効果判定法などの新たな設定が必要である。将来的に複合的な免疫療法の構築が必要になるため、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験が実施可能な体制作りが必要である。

15),19),21),22)。効果的ながん免疫療法を開発するためには、強力で横断的な産官学連携体制の構築が重要である。

- ・わが国では、ペプチドワクチンに偏った開発がみられるが、今後、欧米のように多角的な免疫療法の研究開発が重要である。T細胞養子免疫療法などの免疫細胞療法は企業が取り組みにくいために、NCIのように、国による研究支援が必要である。
- ・治験の空洞化のために、日本企業がもつシーズの臨床試験が海外で実施され、その解析結果から得られる新たな基礎シーズが海外研究機関に渡っている。また、ヒト臨床検体の利用のための体制が不十分なために、ヒト検体を用いた研究が遅れている問題がある。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・免疫システムに関与する分子、細胞に対する生物学的製剤を中心とした標的療法の開発が欧米を中心に精力的に進められている。
- ・世界的には、欧米を中心として、ヒトの免疫システムを理解するため、遺伝子発現データバンクなどの巨大プロジェクトが進行している²³⁾⁻²⁵⁾。
- ・各免疫担当細胞において発現している遺伝子の総体を理解するため、システムズバイオロジー的なアプローチが行われている。
- ・制御性T細胞の臨床応用は、末梢血幹細胞移植や臍帯血移植におけるGVHD反応の低下、アナジーを獲得したレシピエント免疫細胞投与による臓器移植後の免疫抑制剤投与量の減少、など「細胞療法」により臨床的成果が得られる段階になっている。
- ・移植後免疫抑制状態の患者に発症するウイルス感染に対してのウイルス抗原特異的T細胞療法は、これまで骨髄移植のドナー由来CTLを用いた臨床試験が進められてきたが、近年、第三者ドナー由来の抗原特異的CTLの安全性および効果が明らかになりつつあり、必要時にすぐに対応できるというメリットを持つCTLバンク樹立を目指した開発研究がすでに米国で開始されている。
- ・がん免疫療法では、将来、各種免疫制御技術を併用する複合免疫療法の構築が期待されているが、Cancer Immunotherapy Consortium や SITC workshop などの産官学連携により、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験も可能になりつつある¹⁵⁾。
- ・米国では、The Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN) (1400万ドル/5年)により、免疫療法の開発に必要な試薬などのプライオリティ決定、共同開発と共同臨床試験の実施という全体的な戦略的がん免疫療法推進が始まっている。これにより、企業は開発しないが免疫療法にとって重要なサイトカインなどの臨床試験への利用が可能になり、臨床用IL15などが開発された¹⁷⁾。
- ・がん微小環境における免疫病態の解明が進み、その診断・治療への応用が開始されている。その一つは、複数の固形がんで報告されている、メモリーCD8⁺T細胞の腫瘍内浸潤 (Immunoscore) と良好な予後、あるいは免疫療法や化学療法への反応性との相関である。本年から、大腸癌で詳細な報告をしたフランスのグループが中心となり、日本も含んだ世界の約20機関による国際共同研究 (Immunoscore validation task force) が開始されている²⁶⁾。
- ・がん免疫療法において、2011年には抗CTLA-4抗体が米国FDAに承認され、それに続いて、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体の臨床試験でもよい結果が得られつつあり、その他、IDO

阻害剤、新規 TLR(toll like receptor) 刺激剤なども開発が進んでいる。企業では、臨床開発がシンプルである免疫調節性剤の開発が多い。わが国では、制御性 T 細胞などの除去を目的とした抗 CCR4 抗体の開発が進められている¹⁵⁾。このような、癌患者で抑制状態にある T 細胞を活性化させる癌の免疫療法は 2013 年の最も重大な科学的ブレイクスルーとして、サイエンス誌に採り上げられた¹⁶⁾。

- ・がんワクチン分野では、第 2 相臨床試験で、約 30%の肺癌術後再発予防効果を示した MAGE-A3 タンパクと新規アジュバントを用いたアジュバントワクチンの 2,000 人以上を対象とした世界規模の第 3 相臨床試験が実施中である。
- ・ペプチドワクチンでは、ミニマルエピトープよりも、専門的抗原提示細胞である樹状細胞だけに提示される 20 mer 程度の長鎖ペプチドワクチンが優れている可能性と、よく使われている不完全フロイドアジュバント (IFA) だけでは不十分で (むしろ悪化させる可能性もあり)、より強いアジュバントが必要であることが指摘されている。
- ・多発転移進行がんの縮小治療効果をもつ強力な培養 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発が進められている。この方法を、多くのがんで可能にするために、腫瘍抗原認識 T 細胞受容体遺伝子、あるいは腫瘍抗原認識抗体の可変領域を T 細胞受容体定常領域と融合したキメラ抗原受容体 (CAR) をウイルスベクターで末梢血リンパ球に導入して作成した人工的な抗腫瘍 T 細胞を用いた免疫療法が進められ、すでに悪性黒色腫、肉腫、悪性リンパ腫などで強力な抗腫瘍効果が報告されている¹⁴⁾。

(6) キーワード

アレルギー、自己免疫 (疾患)、ヒト免疫、移植免疫、移植片対宿主病 (graft versus host disease、GVHD)、生着不全 (拒絶)、腫瘍免疫、腫瘍抗原、能動免疫 (療) 法、抗体療法、免疫誘導、免疫寛容、T 細胞、樹上細胞

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 基礎研究では成果を上げているが、一部の研究者に偏っている。 抗体療法は、国の研究支援も得て、新規抗体の作成、高機能化、高効率精製、効果的な利用法などの新技術の開発が再活性化されている。 基礎研究室も臨床試験実施に関与せざるを得ない状況があり、大学など学術機関で最先端基礎研究に注ぐ力がやや低下している。 研究費が不十分なために安価なペプチドワクチンなどへの偏りがみられる。 ヒト検体を用いた研究が十分に推進できていない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 企業の基礎的な研究水準は高いが、わが国の情報の閉鎖性、意志決定の遅れなどで、国際的な競争力が十分でない。ベンチャー企業の有効な活動がほとんどない。 造血細胞移植法の立法化の動きがあるが、規制強化による新規臨床研究の停滞の危険性もはらんでいる。また、遺伝子治療の審査が遅い体制に問題がある。 厚労省支援ペプチドワクチン臨床研究や文科省支援免疫評価法の臨床研究が開始され、成果が期待される。 抗腫瘍T細胞受容体遺伝子導入リンパ球を用いる免疫療法の研究も開始されている。 抗体療法開発では、ADCC活性増強抗体の開発など研究開発レベルは高い。 細胞性がん免疫治療薬の開発を進める企業が増加している。 日本企業シーズが海外で臨床試験実施されている。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 新薬承認のシステムが国際競争力低下の一因となっている可能性がある。 欧米の後を追ってMSCのGVHD治療に関する後期臨床試験が進行中である。 抗体製品化技術では高い技術を維持している。ATL白血病に対して日本で開発された抗CCR4抗体は制御性T細胞などを除去する免疫調節抗体としての臨床試験が予定されている。 細胞性免疫療法において、企業で免疫調節薬の開発が活性化されている。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 基礎研究、橋渡し研究ともに充実しており、世界をリードしている。ヒト免疫学では、巨額の研究費が投入されている。NIHのグラント削減の影響は不明。 新規がん免疫療法の開発につながる細胞分子レベルでの研究が進んでいる。 培養抗腫瘍T細胞を用いた研究において最先端研究成果があがっている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ベンチャー企業が大学、企業との架け橋となり、開発の原動力となっている。 多くの免疫抑制剤、GVHD治療薬、細胞製剤の臨床開発が行われている。 多数のがん免疫療法臨床試験が実施され、学術機関の研究者が参画した免疫によるがん排除機構の解明（Proof of Concept の確認）が進められている。 NIH-NCI支援でCancer Immunotherapy Trials Networkが開始され、全米体制で、効率良く効果的ながん免疫療法を開発する戦略的な開発が推進されている。 産官学体制でCancer Immunotherapy Consortiumなどが形成され、がん免疫療法臨床開発の問題点を明確にして解決が図られている。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・米国の製薬会社は十分に力を持っており、開発を推進している。 ・抗体療法においてはベンチャー企業を中心に研究開発が継続され、標準治療として確立された。その後も新規抗体の開発が継続されている。 ・前立腺癌樹状細胞療法と抗CTLA-4抗体治療がFDAに承認された。抗PD-1/PD-L1抗体などの臨床試験も順調である。多企業ががん免疫調節薬の開発を進めている。 ・企業主導臨床試験が、研究能力の高い学術機関と共同で展開され、企業間連携による複合免疫療法の臨床試験も開始されている。 ・免疫モニター法の標準化、免疫療法効果判定法や免疫療法開発ガイドラインの作成など、免疫療法の産業化に向けた制度的基盤の整備が進んでいる。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究だけでなく疾患研究についても、複数の国の研究機関を横断的に支援する巨大研究費が投入されている。また、ヒト化マウスの研究も進んでいる。 ・フランス、イタリア、ベルギー、オランダ、ドイツなどを中心に、がん免疫学とがん免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。 ・ヒトがん抗原の同定、がん免疫病態の解明、免疫増強剤の開発、免疫療法に併用する化学療法剤など多様な研究が進められ、Immunoscore、化学療法による免疫誘導性細胞死などの重要な基礎研究成果がでている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・大学や大手製薬企業が自己免疫疾患について多額の研究費を投入し、新薬の開発を展開している。特に生物学的製剤では世界をリードしている。 ・造血細胞移植では、GVHDのリスクが高いHLA半合致移植に取り組んでいる。 ・企業の抗体療法の技術開発レベルは高く、MAGE-A3がんワクチンや新規アジュバントの研究を学術機関と共同で進めている。学術機関でもWT-1ワクチンなどの臨床試験が実施されている。免疫細胞療法を支援している企業もある。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・生物学的製剤などを中心に、多くの新規治療薬が開発されつつある。 ・臨床試験規制強化により実施スピードは遅くなったが、この経験を前向きに活かして臨床研究が順調に進められている。 ・術後肺癌再発予防を目的としたMAGE-A3抗原ワクチンの第2相臨床試験では27%の再発率低下が認められ、現在、世界的大規模な第3相試験が進行中である。抗体の臨床試験も多数推進され、産業技術力は高い。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・欧米で経験を積んだ研究者が多数帰国し、基礎研究は急速に進展している。学会の開催も盛んで、情報の獲得にも熱心である。 ・移植免疫に関しては、臨床経験が先行しており、基礎研究はさほど重視されていない傾向を認める。 ・National Key laboratoryなど、国家的戦略による大型研究支援もあり、急速な発展が見られている。抗体療法の研究は遅れている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・インフラの整備は進んでおり、ジェネリック製剤、あるいはbiosimilar productsは急激に増加しているが、独自の開発は少ない。 ・国家戦略により、バイオ産業化に取り組んでおり、欧米で訓練された研究者が関与する企業も増え、企業における開発水準は向上している。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・技術力は急速に向上しており、非常に活発な活動が行われているが、品質面で一部に不安が指摘されている。 ・バイオテック企業も増加し、p53アデノウイルスを商品化するなど、産業力を付けてきている。数千床規模の大病院が複数あり、臨床試験が短期間で実施可能。品質も臨床研究体制の整備とともに高まっている。外資系企業の研究所が日本から移動し、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 一部の拠点に集中的な研究費が投入されており、そこでは成果が出ている。 がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、基礎研究も臨床研究も、研究発表数は他の地域に比べて少なく、遅れている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 独自の新薬開発力は十分ではないが、バイオシミラーは政府が推進している。 バイオベンチャーは育ってきているが、がん免疫分野では、研究開発に関する発表は少なく、企業による技術開発水準もまだ高くない。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 大手財閥がバイオ産業に参入し始めており、今後進展すると考えられる。 独自性は薄く、国際協調が主となっている。 臨床試験実施体制の整備は進んでおり、外資系企業による臨床試験が進められている。今後、抗体の臨床試験などで発展する可能性がある。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Strachan DP., Hay fever, hygiene, and household size., BMJ. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.
- 2) 厚生労働省平成22年度リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/dl/jouhou01-04.pdf>
- 3) T Kamradt, R Göggel, KJ Erb:Induction, exacerbation and inhibition of allergic and auto-immune diseases by infection, Trends in immunology, 26 : 260-267, 2005
- 4) Wood JK, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 417-430, 2012
- 5) Sacks, HS and Zhou W. The role of complement in the early immune response to transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 431-442, 2012
- 6) Li, HW and Sykes, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 403-416, 2012
- 7) Blazar, RB, Murphy, JW and Abedi, M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. Nature Reviews Immunology 12, 443-458, 2012
- 8) GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. Biol Blood Marrow Transplant 18(Suppl. 1): S56-61, 2012
- 9) Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. Blood 119: 2443-51. 2012
- 10) Dahlberg A, Delaney C, Bernstein ID. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. Blood. 117: 6083-90. 2011
- 11) Cancer Immunotherapy Coming of Ages
<http://www.isbctc.org/UserFiles/file/ASCO-2010-Immunotherapies-PressRelease-for-web.pdf>

- 12) Cancer Immunotherapy Comes of Age. Nature 480: 480-489, 2011
- 13) Cancer vaccine approval could open floodgates, Nature Med 16:615, 2010
- 14) T-cell therapy at the threshold, Nature Biotechnology, 30:611-614, 2012
- 15) Immune therapy steps up the attack, Science 330:440, 2010
- 16) Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy Science 342:1432-1433, 2013
- 17) NCI Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)
<http://www.fhcrc.org/science/vidd/programs/citn/>
- 18) iSBT-FDA-NCI Workshop <http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/>
- 19) Defining the Critical Hurdles in Cancer Immunotherapy, J Translational Medicine, 9:214, 2011
- 20) Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium
<http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/>
- 21) FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft)
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf>
- 22) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-7420, 2009.
- 23) NIH: Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation
<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/chi/>
- 24) Stanford University: Human Immune Monitoring Center
http://iti.stanford.edu/research/human_immune_monitoring.html
- 25) Rochester Human Immunology Center <http://www.urmc.rochester.edu/rhic/>
- 26) Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. J Transl Med. 10:205, 2012

3.5.5 感染症

（１）研究開発領域名

感染症

（２）研究開発領域の簡潔な説明

感染症（ウイルス、細菌、真菌）の病態メカニズムの更なる理解に寄与する基礎研究の推進と、その知見を応用した新規薬剤や次世代ワクチン創成などの医薬に関する研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

<感染症に対する薬剤開発>

1970年代初頭には、ワクチンや抗菌剤の開発によって感染症はもはや脅威とはならないとさえ思われた一時期があった。しかしながら現実には、その後多くの新興感染症が出現するにとどまらず、先進諸国ではすでに過去の感染症として忘れられかけたものが再興感染症として新たな脅威となってきた。加えて、古くから環境や生体内に存在しながら、宿主生体防御機構が正常に働く限り重篤な感染は起こさない弱毒菌や平素無害菌とよばれる病原体が、医療の進歩に伴う生体防御能の低下した易感染性宿主(コンプロマイズドホスト)の増加や、高齢化に伴うハイリスク者の増加、介護施設への集中化によって、いわゆる日和見感染や院内感染を引き起こしている。有効な治療薬剤さえ存在すれば何れのタイプの感染症も治療は可能であり、それによって伝染拡大を防ぐことは可能である。しかし、1950年から1980年にかけて多種多様な抗菌剤が世に送り出され、やや過剰に使用されたこともあって、本来は有効なはずの抗菌剤で治療できない薬剤耐性菌が急速に増加してきた。過去には、薬剤耐性を克服する新たな作用を示す新規抗生物質や合成抗菌剤が次々と開発され、耐性菌感染を凌ぐことが可能であったが、微生物側の変異能や遺伝子獲得能の高さによって、対応困難な新規耐性菌や多剤耐性菌の増加に歯止めがかからない状況に至っている。このような現状で、新たな治療薬剤の開発は急務であり、それなしには感染症の脅威を抑制することはできないと危惧される。

戦後急速に新規登録が減少し、抑圧に成功したかに見えた結核でも、世界的に多剤耐性結核(MDR-TB)が増加し、さらにMDR-TBのうち実に30%が超多剤耐性結核(XDR-TB)となっている¹⁾。わが国では実に1963年以来、新規の抗結核薬が全く開発されないまま半世紀が過ぎたことは再認識すべき事実である。

このような現状を認識した上で、今後も続くであろう世界的な人口の急激な増加、都市化の進行、人々の移動の激化、医療の高度化に伴う易感染性宿主の増加は、各種感染症の増加に拍車をかける可能性が大きい。新興感染症の中でも最も重大視されたHIV感染/AIDSは、長らく致命的感染症であったが、HAART療法の開発によりコントロール可能な疾患へと変貌してきた。その背景には、膨大な研究費と研究者が投入され、レトロウイルスの感染機構や病態の詳細が明らかにされたことが大きい。すなわち、十分な基礎研究の蓄積が新たな治療薬や治療法の開発には不可欠であり、それを基盤としての薬剤開発の連携運動がなされることが肝要である。ウイルス性肝炎は恒常的に存在する重大なウイルス疾患である。C型肝炎ウイルスに関しては、薬剤開発が進み、治療成績は大きく改善されつつあるものの、発展途上国におけるC型肝炎ウイルス感染の拡大に対して、同様の高額なインターフェロン療法

が徹底されるとは期待できず、新たな薬剤開発の必要性は継続している。一方、慢性化すると薬剤での治療が困難な B 型肝炎ウイルスに関しては、近年、ジェノタイプ A（性感染が多く慢性化しやすい）の B 型肝炎ウイルス感染が日本でも拡大しており、注意が必要である^{2),3)}。ウイルスは種類によってゲノム構造、複製の機構も多様であり、スペクトルの広い抗菌薬開発に比べると、抗ウイルス薬の開発は容易ではない。しかし、エイズウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の開発は、これら主要ウイルスの十分な基礎研究成果を基に一定の成果を収め、他のウイルス性疾患に対する薬剤開発の機運も高まっていると判断される。西アフリカでの異常なエボラ熱のアウトブレイクでは、ヒト型モノクローナル抗体薬（ZMapp）が急遽使用され、一定の効果をあげた可能性が示唆されている⁴⁾。さらにわが国でインフルエンザ薬として開発された Avigan がエボラ熱の治療に奏功する可能性がでてきた⁵⁾。このほか、わが国でも抗エイズウイルス薬、抗インフルエンザ薬、抗結核菌薬などの開発が進んでいる⁶⁾⁻¹⁰⁾。したがって、新薬開発の潜在力は存在しており、臨床応用を促進させられるシステムと迅速な審査体制の確立が重要となる。同時に、アカデミア主体の基礎研究成果から生まれるシーズや、ベンチャーでの小規模開発をバックアップしていくこともますます必要となると考えられる。

<ワクチン開発>

ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、且つ、有効なもののひとつである。ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは、天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。現在ではおよそ 15 種類の病原体に対するワクチンが世界で広く用いられており、疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されている。このようなワクチンの効果が見られる病気は **vaccine preventable disease (VPDs)** と総称されている。しかし、3 大感染症として対策が求められているエイズ、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の枠組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められている¹¹⁾。また、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となる可能性を秘めている。これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。2011 年にワクチン開発に直結する成果の多い自然免疫の研究、樹状細胞の研究の先駆者にノーベル医学生理学賞が与えられたことから同様に、過去十数年の間にワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が急速に進展してきた。抗原探索技術も進み、近年、高速シーケンサーによる未知のウイルスの同定が可能になり、構造生物学のアプローチを用いた多くの病原体株に中和活性をもつ抗体エピトープの解析技術、そして遺伝子組み換え技術を用いた DNA や RNA、ウイルスを用いた次世代ワクチン、またそれらの迅速な作成技術、ウイルスやタンパク質などの大量生産技術など革新が続いている。すなわち、新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤は大きく進展した状況にあると言える。

わが国の予防接種政策と海外との格差は「ワクチンギャップ」と呼ばれ議論の対象となっていたが、2012 年の経口ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV および

DPT-IPV) への切り替え、2013 年からインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、肺炎球菌 (PCV7、現在は PCV13)、ヒトパピローマウイルス (HPV) に対するワクチンが定期接種化され、さらに水痘ワクチンも 2014 年 10 月に定期接種化される予定となっており、接種可能なワクチンの種類および費用面でのワクチンギャップはほぼ解消に向かっている。また、比較的近年になって開発された H1N1 新型インフルエンザワクチン (日本は特例承認) や HPV ワクチンには免疫効果を高める為に AS04、MF59、AS03 といった新しいアジュバントが使用されている特徴がある。

国外では十数年前より、国内でも数年前より、各国政府や国際機関が感染症対策の一環としてワクチン開発やその周辺技術革新に多額の研究費を投入してきた。特に米国、欧州、シンガポール、韓国などでは、バイオインフォマティクスを駆使した防御抗原検索や有効性指標の探索、自然免疫制御能力に応じた各種アジュバント開発研究、ワクチンの効果的なデリバリーに重要なドラッグデリバリーシステム (DDS) やベクターの開発研究とその生体イメージング技術の応用などがその投資対象である。逆にわが国では、免疫学や微生物学、細胞生物学、生体工学といった基礎研究は高いレベルにあったものの、ワクチン開発に特化した技術開発、応用研究には目立った国の予算がつかず、過去 20 年間、新規のワクチン開発が停滞してきた。これに対して、疫学を中心とした海外感染症研究拠点形成や、緊急ワクチン輸入やワクチン製造施設建設などに国家予算が費やされた。その理由として、前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランティアの数、関与が求められる研究者の数、費用、年月のすべてが膨大になっていること、さらには、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目が考えられる。

しかしながら、ここ数年、ワクチン開発には消極的だった日本の産業界でもインフルエンザをはじめ多くの感染症をターゲットとしたワクチン開発研究に大手製薬企業やベンチャー企業が参入を表明するなど、ワクチンとその周辺技術を取りまく R&D は急激に活発になっている¹²⁾。このような時流をとらえ、「創薬支援ネットワーク」や「開発特区」「薬事法、医師法を含むワクチン開発の法制度改正と規制緩和」を最大限活用し、ワクチン開発の「ニーズ」と「シーズ」を効率よく、かつ上市を目標とした現実的な開発を行うべきである。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」というブランドが日本のワクチンにも存在することをアピールする最大の武器になることも考慮し、韓国、中国、インドなどのアジア諸国と連携しつつも日本がリードする形で規格を作っていくような戦略も有効だと考えられる。その他、アジュバントはワクチンが効果的に効くためには必須のものだが、実験的には自己免疫疾患や自己炎症性疾患を誘導するリスクをも負っている。そのため、アジュバント開発は、有効性だけでなく安全性も向上させる研究、すなわち、その分子レベルでの作用機序解明といった地道な努力が必要になると考えられる。特に最近導入された HPV ワクチン接種後に見られる長期体調不良例の報告や、主に北欧諸国で報告が相次いだ AS03 が添加された H1N1 新型インフルエンザワクチン (日本は特例承認) 接種後の明らかなナルコレプシー発症の増加など、新しいアジュバントの使用に対して冷静にかつ科学的に検討すべき課題も指摘されている。一方で、日本を除くほとんどの諸外国で、がん予防はがん治療 (特に進行がん治療) に比べて圧倒的に費用対効果が優れていることから、がん予防に資するワクチン研究も推進されており、日本のワクチン行政の今後の動きが注目される。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・大学、研究機関でのシーズと製薬企業を結ぶ仕組みの充実（例えばスクリーニングに加えて生物学的活性研究グループと合成専門グループの連携を図る仕組みの構築、ワクチン開発研究における「防御抗原」、「自然免疫アジュバント」、「生体内デリバリーシステム」の研究連携）は引き続き課題である。
- ・感染により惹起するがん（ピロリ菌胃がん、ウイルス性肝がん、パピローマウイルス性子宮頸がん、HTLVによる成人T細胞白血病など）はヒト全がん死亡の20%を占め、原因となる微生物の感染阻止・駆逐により、ほぼ完全に防止できる点を再認識した上で、感染予防ワクチンの開発を重視する施策が求められる。
- ・ワクチンの迅速開発に向けたゲノムを中心としたオミックス技術を駆使した病原性因子研究から、網羅的ワクチン抗原探索、そして分子疫学との融合、抗原の製造、最適化、動物モデルを含む評価法の確立のほか、感染流行地域におけるヒトサンプルの大量採取、解析を国際間で進めるためのサポート体制作りが必要となる。
- ・粘膜へのワクチン投与（鼻咽頭、気道、肺、腸管）や皮膚などへの投与の手法（正確性、抗原の安定性なども含む）確立も課題である。
- ・薬剤デリバリー（DDSも含む）技術の効果、安全性の検証手法の確立のほか、ワクチン製剤のGMPロットの可能性については費用対効果の検証も含め、化学、薬学、工学系などの異分野間の共同研究促進が必要である。
- ・欧米や韓国のように、日本でもワクチン開発（候補の選択、ワクチン製剤に向けたデザインや生産技術の一体化開発）を効率よく迅速に行える総合研究施設（ワクチンセンター）が必要である。
- ・細胞性免疫を必要とする疾患（ウイルス、細胞内寄生菌、原虫）はそのワクチン効果を判定する方法が未確立。簡便かつ安価な効果判定系の開発、関連試薬の開発、研究者にとって利用しやすい大型動物実験施設の設立などが望まれる。
- ・小動物実験では非常に効果の高いワクチン候補もヒトの臨床治験では効果が低く承認されない例が多く、原因の究明、対策のための免疫学的研究や、ヒト型マウスの作成、さらにはヒトの免疫細胞やiPS細胞由来の細胞、組織を用いた前臨床試験方法の新規開発などが望まれる。
- ・ワクチン接種によって起こる副作用、とくにまれに起こるものに関する対策は喫緊の課題である。ヒトのサンプルを用いた臨床研究によるバイオマーカー探索、たとえば血清のプロテオーム、メタボローム、マイクロRNAの解析が有効と期待される。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ヒト免疫不全ウイルス（エイズウイルス）感染者と非感染者のカップルにおいて、抗ウイルス薬使用により、感染が94%減少可能であるという報告¹³⁾がサイエンス誌において2011年の10大ニュースのトップに選出された¹⁴⁾。
- ・ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する感染予防薬（抗ウイルス薬を含むゼリーや徐放性の薬剤を含むリングなど）の開発に注目が集まっている¹⁵⁾。
- ・インド、パキスタンにおいて広域β-ラクタム薬を分解する酵素「ニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1（NDM-1）」を産生する、新型の多剤耐性菌の感染・増加が報告さ

れている¹⁶⁾。ほとんどの抗菌薬に高度耐性を示す NDM-1 を保有する菌として大腸菌や肺炎桿菌の割合が高いこともあり、今後注意を要する。

- ・新興ウイルスの出現は続いており、2011 年中国における血小板減少を起こす新型ウイルス（ブニavirus科フレボウイルス属）¹⁷⁾、2012 年のカンボジアにおける小児の原因不明発熱性疾患死亡事例へのエンテロウイルス 71 の関与¹⁸⁾などが挙げられる。
- ・ピロリ菌による発がん機構に関しては、日本人研究者によって、CagA が責任分子である証明と詳細な分子機構の解明が進んでいる¹⁹⁾。感染と発がんの間にある大きなギャップ（ピロリ菌感染者の多くは胃がんを発症しない）は不明なままであったが、宿主ゲノムの多型が関連することが予想され、大規模シーケンス技術の発展により、その同定が可能になってくると考えられる。
- ・ウイルス遺伝子断片のゲノムへの組み込みが報告され、ウイルス感染への抵抗性などとの関連が予想されている²⁰⁾。進化の中で動物とウイルスにゲノムの置換が起こり、固定されたものと考えられており、今後の研究進展が注目される。
- ・C 型肝炎に関しては、NS5A 阻害剤（daclatasvir）と NS5B ポリメラーゼ阻害剤である GS-7977 の両剤を服用する第Ⅱ相試験において、標準療法のインターフェロン、ribavirin を使用せずに極めて優れた効果を発するなど、根治を目指した治療技術開発の可能性が高まっている^{21),22)}。また、C 型肝炎ウイルスの変異が少ない領域に対する抗体が広い中和活性を発揮できることが示され、ワクチン開発に有望な知見として注目されている²³⁾。
- ・ワクチンは感染症だけでなく、アルツハイマー病やてんかん、高血圧、禁煙、肥満などに開発の対象が拡大している他、高価な抗体医療の代替として生体内で抗体を産生させるようなワクチン、自己免疫疾患に対する免疫寛容誘導ワクチンも開発の試みが始まっている^{12),24)}。感染症に限定しない広義のワクチン療法の体系的な推進が求められる。
- ・昨今の新興、再興感染症やバイオテロに対する対策研究として未知の病原体感染体や付随する病態に対する正確な早期診断法、病原体同定法の研究と、それに必要な基礎研究が重要視され始め、迅速な病原体遺伝子同定技術や、遺伝子ワクチンの作成技術、自然免疫アジュバントなどによる免疫獲得の時間短縮といった萌芽的成果がみられる²⁵⁾。

（6）キーワード

ウイルス、細菌、真菌、原虫、新興・再興感染症、薬剤耐性、分子疫学、ワクチン、抗原、アジュバント、自然免疫、レギュラトリーサイエンス

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ピロリ菌、ヒトT細胞白血病ウイルス1型研究の病原性研究、単純ヘルペスウイルスの受容体の同定など基礎研究の分野では着実に成果が生み出されている。特にウイルスなどの病原体に対する自然免疫の研究では世界をリードしている。 免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野が他国と比較して強い。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 多剤耐性結核は、通常の結核と比べて死亡率が高く、従来とは異なる革新的な作用メカニズムをもつ治療薬の開発が急務であるが、大塚製薬が開発を進め、臨床第Ⅱ相試験にて良好な治療成績を上げたデラマニドについて、第Ⅲ相試験が国際共同治験として実施され、2014年4月には欧州で、さらに7月にはわが国で承認され、日本初のMDR-TB治療薬として期待される（商品名：デルティバ）。 インフルエンザについて、富山化学工業が独自に開発中の新規抗インフルエンザ薬ファビピラビル（ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬）が第Ⅲ相試験まで終了している。またアステラス製薬は組換えインフルエンザ（H5N1）HAワクチンASP7373が第Ⅱ相臨床試験において良好な忍容性が確認されたとしている。 ワクチン開発に関しては、シーズは少なくないものの、ヒト化研究や前臨床試験、治験体制の整備が立ち遅れている。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 国内で開発された抗HIV薬はアメリカで臨床開発され、欧米の製薬会社へ導出されており、着実に産業化にも実績を上げている。 日本タバコ産業で開発されたインテグラーゼ阻害剤は米国Gilead社に導出され、Quadという4種類の薬剤の合剤として開発され、2012年8月27日にFDAに承認された。 HIVについて、GSKと塩野義製薬が共同開発したインテグラーゼ阻害作用を有する抗HIV薬ドルテグラビルが第Ⅲ相試験にて有効性を確認されており、年内の承認申請が予定されている。 MRSA感染症などに対して武田薬品にて創薬されたセフェム系注射薬セフトロリンは、米国導出先の Forest社が開発し、昨年初、米国で上市された。国内では、大日本住友製薬が権利を獲得し開発中である。 大手製薬企業がワクチン開発に参入する上で、審査行政、ワクチン行政がボトルネックとなっている嫌いが否めない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスが強い。 微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粋基礎研究が高いレベルで継続されており、その成果は結果的に応用へも確実に反映されている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 慢性C型肝炎に対する複数の新薬（プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤）の臨床試験成績が報告され、今後はIFN、リバビリン、リトナビルなどの併用療法にて更なる治療成績の改善が期待されている。 B型インフルエンザウイルス株を二種配合できる四価インフルエンザ生ワクチン（FluMist）がFDAにより承認された。 クロストリジウム・ディフィシル感染下痢症に対する新薬（フィダキソマイシン）が開発された。 応用研究から開発に向かう際の競争的資金、サポート体制が強い。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> メガファーマを中心に精力的に開発が進められている。日本などで開発された薬剤も欧米のメガファーマに導出されるケースが多く、臨床治験も米国を中心に進められている。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> EUでは特にドイツ、フランスを中心として、米国に匹敵するレベルの研究が行われているが、感染を対象とする基礎研究が拡大しているとは言い難い。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 年間2億人が発症するマラリアに関し、GSKが開発したRTS,Sワクチンの有効性が第Ⅲ相試験にて認められており、2015年までの実用化が期待されている。 Tibotecが新規抗HIV薬であるTMC310911の開発中であり、2011年2月にフェーズ2aを終了した。また逆転写酵素阻害剤であるDapivirineのvaginal gel、vaginal ringをHIV感染予防薬として開発中であり、フェーズ3を開始する予定である。 HIVについて、GSKと塩野義製薬が共同開発したインテグラーゼ阻害抗HIV薬ドルテグラビルが第Ⅲ相試験にて有効性を確認されている。 感染症ワクチン開発においては、総じて米国に準ずるが、霊長類など動物実験倫理が厳しいことが他国との比較で不利になることもある。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 欧州でもメガファーマを中心として薬剤、ワクチンなど開発が活発に進められており、審査行政も迅速である。新規結核ワクチンの開発トライアルはオランダなどで積極的に実施されている。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> Recruitment Program of Global Experts (1000 Talent Plan) をスタートさせた科学者のリクルートを行っているが、さらに“Recruitment Program for Global Young Experts”と“Recruitment Program of Foreign Experts (RPFE)”という2つのプログラムを追加している。前者は400名の中国人研究者（40歳以下）を海外から呼び戻し、中国で研究を行うプログラムであり、3年間の支援が約束されている。後者は海外からの研究者（中国人以外）を雇用するプログラムである。 2010年にChinese academy of sciencesはCenter for Infection and Immunityを設立した²⁶⁾。 ウイルス学分野、特にインフルエンザの基礎研究には優れたものがみられる。海外で育った優れた中国人研究者の任用と予算の集中化により、過去数年で学術論文は著増し、内容も世界的レベルに到達しつつある。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> E型肝炎ウイルスに対するワクチンが開発され、有効性が報告されている²⁷⁾。このワクチンは廈門大学の関連会社であるXiamen Innovax Biotech (known as INNOVAX)が開発している。 Tu Youyou博士が抗マラリア薬 artemisinin、の発見により2011年にラスカー賞を受賞した。 前臨床、治験ともに日本と比較すると非常に敷居が低い、逆に安全性、信頼度に大きな懸念が持たれる。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 多くのベンチャーが設立され、産業化を進めているが、現時点では大きな成果は上がっていない。しかし、国策として強力に推進されていることは日本と対照的である。 ワクチン市場は中国で急速に成長している分野の一つであり、GSKやノバルティスの活動を通じて臨床開発力、産業技術力をつけつつある。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 他の研究分野に比較すると感染症研究には、それほど重点が置かれていない。しかし、過去数年の間に韓国から公表される微生物学関連論文の質は、格段に上昇してきている。 日米欧に比較すると見劣りするが、国際ワクチン研究所の疫学研究は注目すべきレベルを示している。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 韓国生命工学研究院を設立し、バイオサイエンスの推進、バイオベンチャーの育成を行っているが、薬剤開発に向けた感染症研究の比重は高くない。 ワクチン開発については国を挙げて治験などのサポート体制を向上させている。 |

| | | | | |
|----|-----|---|---|--|
| 韓国 | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤研究については、特に注目すべき実用化研究は認められないが、韓国生命工学研究院は塩野義製薬と創薬シーズに関する共同研究を行っている。 ・ 東亜製薬が創薬したオキサゾリジノン系tedizolidは、導出先の米国Trius社により提携先のBayer社とともに開発中である。 ・ ワクチンについては、韓国FDAの審査行政、ワクチン産業ともに日本はやや先を越されている。 |
|----|-----|---|---|--|

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 露口一成ほか：日本における多剤耐性結核 Kekkaku 85(2):125-137, 2010.
- 2) Matsuura K, et al. J Clin Microbiol 47(5):1476-83, 2009
- 3) 国立国際医療研究センター 肝炎情報センター 「B 型肝炎について」
(http://www.ncgm.go.jp/center/forcomedi_hbv.html)
- 4) Olinger JJ, et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 109: 18030-18035, 2012.
- 5) Fujifilm says test results on Avigan as Ebola drug by end-2014.
<http://www.reuters.com/article/2014/11/11/us-fujifilm-ebola-idUSKCN0IV0EJ20141111>
- 6) Marchand C. Expert Opin Investig Drugs 21(7):901-4, 2012.
- 7) Katlama C, Murphy R. Expert Opin Investig Drugs 21 (4) :523-30, 2012.
- 8) Business Wire News “Merck Signs Two Deals for Novel HIV Drug Candidates and Initiates Phase II Clinical Trial of MK-1439 for HIV”
http://www.businesswire.com/portal/site/home/permalink/?ndmViewId=news_view&newsLang=en&newsId=20120724005352&div=575079093
- 9) 富山化学工業株式会社 新薬開発状況
<http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/pipeline/index.html>
- 10) 第一三共株式会社 ニュースリリース「抗インフルエンザウイルス薬イナビル（R）の第3相臨床試験（インフルエンザウイルス感染症予防）結果のお知らせ」
<http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/004446.html>
- 11) Rappuoli R, et al. Nat Rev Immunol 11: 865-872, 2011.
- 12) ヒューマンサイエンス振興財団（JHSF）規制動向調査 WG2008：HS レポート No. 66 規制動向調査報告書「ワクチン（感染症、がん、アルツハイマー病など）の開発の現状と規制動向」
予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて：平成 21 年 4 月 22 日
- 13) Cohen MS et al., P. N Engl J Med 365(6):493-505, 2011.
- 14) Alberts B. Science. 334(6063): 1604, 2011.
- 15) AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention
http://www.avac.org/ht/d/sp/i/178/pid/178/cat_id/458/cids/452.458
- 16) Nordmann P, et al. Trends Microbiol 19(12):588-95, 2011.

- 17) Yu XJ, et al. N Engl J Med 364(16):1523-32, 2011.
- 18) WHO “Severe complications of hand,foot and mouth disease (HFMD) caused by EV-71 in Cambodia conclusion of the joint investigation”
http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/index.html
- 19) Hatakeyama M. Oncogene 24:27(55):7047-54, 2008.
- 20) Feschotte C, Gilbert C. Nat Rev Genet 13:283-296, 2012.
- 21) Conference Reports for NATAP
http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_45.htm
- 22) Abbott press release “Abbott Presents Promising Phase 2b Interferon-free Hepatitis C Results at 2012 Liver Meeting”
<http://www.abbott.com/news-media/press-releases/abbott-presents-promising-phase-2b-interferonfree-hepatitis-c-results-at-2012-liver-meeting.htm>
- 23) Leopold Kong, et al. PNAS 109: 9499-9504, 2012.
- 24) 鉄谷耕平ほか 「新たなアジュバントの臨床応用へ向けて」 Pharma Medica 29(4): 9 -16, 2011.
- 25) 石井 健、堀井俊宏 「日本の新規ワクチン開発戦略」 感染炎症免疫 39(2):2-11, 2009.
- 26) Center for Infection and Immunity
http://english.ibp.cas.cn/rh/rd/200903/t20090330_791.html
- 27) Zhu FC et al. Lancet 376(9744):895-902, 2010.

3.5.6 精神疾患

（1）研究開発領域名

精神疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

脳神経系の先天的および後天的な変性ならびに機能障害によって発症する、精神疾患の発症機序の解明とそれにもとづく予防・治療・診断技術の開発研究

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

精神疾患の生物医学研究は、病態および発症機序に関する生物学的研究が未だ発展途上である点で、神経疾患のそれと大きく異なっている。ただし精神疾患の研究においても、マクロレベル、ミクロレベルでの脳科学研究、情報工学（システム神経科学）が、相乗的に成果を相互にもたらしており、さらには臨床研究の成果ともフィードバックし合いながら、精神疾患の多階層における病態の解明に向けて、確かな歩みを見せている。たとえば、ヒト脳機能画像の研究の進展により、報酬系、モチベーション、作業記憶など複雑な精神現象と脳機能とを関連付ける研究が盛んになり、その所見の神経基盤としての遺伝子解析やモデル動物研究にも近年進展がみられてきた。特筆すべきことは、米国の BRAIN（2013）あるいは EU の HUMAN BRAIN PROJECT（2013）に遅れることなく、わが国でも 2014 年に革新脳（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）が立ち上がり、げっ歯類とヒトとを結ぶ霊長類マーマセットの回路研究を進めることとなった。このプロジェクトは、専攻する脳プロ課題 F（発達障害、うつ病、認知症）とともに、病態研究を推し進め、例えばトランスレータブルな画像マーカーあるいは物質マーカーの同定へとわが国の研究を加速することが期待される。

現在、精神疾患は臨床症状と経過に基づいて分類され、臨床的な診断もそれに準拠しているが、まだ客観的指標をもとにした診断基準があるわけではない。精神疾患の多くがヘテロな集団であることを考えると、既存の疾患概念に縛られずに、精神症状（精神現象）と脳機能の関連づけを進めていくことも必要と考えられる。たとえば、すでに米国 NIMH では、RDoC（Research Domain Criteria）を導入し¹⁾、精神と行動の構成成分（ドメイン）を遺伝子、分子、細胞、回路、症状（群）にわたって明らかにしつつ、モデル動物からヒトの精神・行動の理解へと、研究情報を蓄積することを決定しており、恣意的に決められている精神疾患カテゴリーにいたずらに縛られない研究を促進する計画を打ち立てている。

特に、精神疾患患者を対象とした脳画像・神経生理学的計測によって得られた結果が、モデル動物で再現されるか、もしくはモデル動物で見られた現象が実際にヒト精神疾患でみられるか、といった双方向的な検討の重要性は増していくと思われる。

また、精神疾患の治療法に関する国際的な多施設共同臨床研究や、多数例のデータベースによる、（異種性克服を目的とした）精神疾患の病態解明および生物学的指標による再分類を可能とするため、大規模な精神疾患脳画像・ゲノムデータベースを早急に整備する必要性も指摘され、欧米で先駆的な試みが始まり、わが国でも次のようなプロジェクトが立ち上がっている。

<全ゲノム関連解析>

全ゲノム関連解析（Genome-wide Association Study: GWAS）が主要な方法論となってきた。しかし、個々の研究室単位でのサンプル数（数千の症例対照など）では、個々のリスク遺伝子多型の effect size（効果量）に対し、検出力不足となり、ゲノムワイドの有意水準（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）を超えるリスク同定は困難であった。この状況を打開するべく、精神科領域では Psychiatric Genomics Consortium（PGC）という国際共同コンソーシアムが 2007 年に創設され²⁾、各研究者から GWAS データを収集し、メタ解析を行っている（<http://www.med.unc.edu/pgc> : ADHD、自閉スペクトラム症、双極性障害、大うつ病性障害、統合失調症の 5 疾患を対象）。特に統合失調症の成果が目立ち、最新の発表では、本邦の岩田伸生（藤田保健衛生大）らも著者となり、108 個の独立した領域が統合失調症のリスクとなることを報告している³⁾。本コンソーシアムは、目に見える成果として現れていることもあり、今後も参画者の増加が予想されている。統合失調症以外の疾患でも確定的リスク同定、あるいは精神疾患の包括的な遺伝要因解明が期待されており、他の疾患の同様のコンソーシアムと比較しても、同等以上の成果が得られている。その他、複数の精神神経疾患を対象としたゲノム解析コンソーシアムは次の通りである。

- ・ Psychiatric Genomics Consortium（PGC）（<https://pgc.unc.edu/index.php>）
精神疾患の全ゲノム解析の結果を Meta-analyses するため結成⁴⁾。
- ・ PGC: Psychiatric Genomics Consortium（<http://www.med.unc.edu/pgc>）
- ・ Wellcome Trust Case Control Consortium（WTCCC）
（<https://www.wtccc.org.uk/index.html>）
英国で 2005 年に全ゲノム解析を実施するため結成^{3),5)-8)}。

<わが国の認知ゲノム共同研究>

わが国で立ち上がった認知ゲノム共同研究機構（Cognitive Genetics Collaborative Research Organization : 通称 COCORO、橋本亮太、阪大らが中心）は、脳の幅広い表現型である中間表現型を用いて、精神疾患の遺伝的関連を多施設大規模サンプルで明確にして、精神疾患の成因・病態生理などにおける遺伝要因の解明、および新たな診断と治療法の開発を目指すだけでなく、脳機能の分子メカニズムを明らかにすることを目的とするものである。

COCORO ではヒト脳表現型コンソーシアムが発展し、28 の主な大学と研究機関が All Japan の体制にて、共同研究を行っている。欧米では、PGC、ENIGMA や COGENT があるが、それぞれ精神疾患の診断というフェノタイプのためのゲノム研究や、脳神経画像のみ、認知機能のみに特化しており、脳表現型の幅広いフェノタイプに対応した多施設共同研究プロジェクトは見られない。また、遺伝的に均一な日本人で研究を行うことは、遺伝的関与の強い精神疾患研究においては、大きなアドバンテージとなる。

具体的には、統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、DEGS2 という脂質代謝遺伝子を同定した。これは、COCORO の 3 施設による共同研究であったが、さらに発展させて、臨床応用可能な簡易認知機能障害検査バッテリーの作成を 10 施設において行っている。脳神経画像解析においては、自己認識や感情に関与する上前頭回皮質の GWAS を行い、転写因子である EIF4G3 遺伝子を同定した後、COCORO のサンプルを用いたメタアナリシスを実施することで関連性が確認された。これは 8 施設による共同研究であ

ったが、さらに発展して統合失調症の大脳皮質下体積のメタアナリシスにおいては、13施設が参加している。このように、COCORO は具体的プロジェクトを通じて発展していくシステムである。海外の多施設共同研究プロジェクトではすでにサンプル・データをもつ機関がそのデータを持ち寄ってメタアナリシスなどを行うが、COCORO ではそれだけではなく、これから研究を開始する機関も含んでおり、共同研究を通じて参加できる施設を増やし、段階的に日本の研究レベルを高めていくシステムを構築しているところが特徴である。今、日本では臨床研究の弱体化が問題視されているが、このような持続的に発展するシステムが構築できれば、世界を超える精神医学の臨床研究の成果が得られることが期待される。

最後に、このような臨床研究で見出した知見を基礎研究に結びつけるトランスレーショナルな枠組みも COCORO には存在することも付け加えておきたい。現時点では個々の基礎研究者との共同研究にとどまるが、今後、基礎・臨床双方向性に研究を進める枠組みへと発展する予定である。海外には、このような枠組みは未だ存在しない。

なお、縦断研究を行っているグループは、国内外にいくつかある。これらは、脳表現型データが中心のものもあれば、そうではないものもある。非常に大きな国家予算が投入されており、COCORO のように研究費が無い状態から研究者の自主性によってスタートしたものとは、性質が大きく異なる。

- ENIGMA: Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis^{9),10)}

(<http://enigma.ini.usc.edu/>)

- COGENT: The Cognitive Genomics Consortium (<http://www.cogentstudy.com/>)
- IMAGEN study (欧州) (<http://www.imagen-europe.com/en/imagen-europe.php>)
- Clinical Research Group 241 (ドイツ) (http://www.kfo241.de/index_en.php)
- 東北メディカル・メガバンク機構 (<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>)
- The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen)¹¹⁾

双極性障害の Li 反応性に関するゲノム解析を実施するため結成。わが国からは理研 BSI の加藤忠史を代表として理研、阪大、北大、獨協医科大、名大が参加。

(<http://www.conligen.org/mem-jp.html>)

- Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS)
- (<http://www.schizophreniaresearch.net/Overview.asp>)

統合失調症の Endophenotype に関するゲノム解析を実施するために結成⁹⁾。

- International Schizophrenia Consortium¹²⁾
 - Autism Sequencing Consortium¹³⁾
 - Autism Genome Project (AGP)
- (<http://www.autismspeaks.org/science/initiatives/autism-genome-project>)
- Stanley Neuropathology Consortium (<http://sncid.stanleyresearch.org/>)

The Neuropathology Consortium is a collection of 60 brains, consisting of 15 each diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or major depression, and unaffected controls.

＜わが国の 22q11.2 欠失バイオリソース＞

尾崎紀夫（名大）は 22q11.2 欠失バイオリソースを立ち上げている。たとえば、染色体異常の一つである 22q11.2 欠失は、精神疾患、先天性心疾患、免疫不全などの多様な臨床症状を呈する 22q11.2 欠失症候群を引き起こすが、精神疾患の中でも統合失調症の最も強いリスク遺伝子変異であり、その浸透率は 30～50%と報告されている。しかし、本欠失のサイズは 1.5～3Mb と大きく、最大約 60 遺伝子が影響を受けるが、統合失調症に関与する遺伝子並びにその分子病態は解明されていない。

本プロジェクトでは、日本人統合失調症の全ゲノムのコピー数変異（Copy Number Variation:CNV）解析を実施し、統合失調症の発症に影響を及ぼす複数の領域を見いだす中で、この 22q11.2 領域に存在する CNV を 15 名の患者（統合失調症中の約 1%）で同定し、以下の検討を実施中である。

①脳画像を含む臨床表現型を確認し精査。②末梢リンパ球の不死化とリンパ芽球様細胞の樹立によって、遺伝子及びタンパク発現を網羅的に解析。③収拾済み日本人統合失調症死後脳からゲノム解析により、本欠失を有する患者死後脳を同定する、神経病理学的検討（電顕による検討を含む）。④本欠失を有する統合失調症患者から人工多能性幹細胞（iPS）を樹立し、神経細胞・グリア細胞に分化させ、多方面から対照細胞と比較。⑤22q11.2 欠失症様モデルマウスを作製し、行動薬理学などの解析を加える。

研究の独創性という観点からは、統合失調症の中で単一の病因を有する 22q11.2 欠失を有する患者から、多種のバイオリソースをすでに構築しており、iPS 細胞を中心として脳画像、死後脳、げっ歯類モデル動物、といったリソースに基づいて、多様な解析法を有機的に組み合わせられる点が、本研究の際立った独創性であり、海外でもこの様な検討はみられない。

＜自閉症の研究＞

自閉症に関しても世界的な関心が高まっており、自閉症に関する生物学的な研究が急速に進展している。神経疾患・精神疾患全体を通してバイオマーカー、自然歴、研究のバイオリソース確保、治験デザインの構築などを可能にする前向きな疾患コホート研究、あるいは正常ポピュレーションの大規模コホート研究の重要性が認識されてきている。治療技術としての Brain Machine Interface（BMI）開発、脳刺激技術開発については、リハビリテーション分野との融合的発展がみられる他、電極やソフトウェアの改良が進んでいる。

＜わが国の認知症の疫学研究＞

わが国では超高齢社会を迎え、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。福岡県久山町では、1985 年、1992 年、1998 年、2005 年、2012 年の計 5 回、65 歳以上の全高齢住民を対象とした認知症の有病率調査が実施された^{14)・18)}。この時代の異なる 5 つの有病率調査の成績を比較して、地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化を明らかにしている。また、1961 年から継続中の生活習慣病の疫学調査の成績を用いて認知症が急増する要因を検討し、耐糖能異常や低頻度の運動習慣などが、将来のアルツハイマー病のリスク因子であることを同定した。今後さらに、ドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）など海洋性 ω3 脂肪酸や、アラキドン酸（AA）など ω6 脂肪酸と認知症発症の関係も明らかにしつつあり、予防や先制医療への道が開かれつつある。

うつ病と認知症との関係も世界的に注目されている課題である。すでに久山町研究では、メタボリック症候群の男性では、うつ病の有病率が高いことをあきらかにしている。今後、うつ病の認知症発症リスクが精査される予定である。

<Brain-Machine Interface (BMI) の精神疾患研究への応用>

BMI 技術の主三要素は、脳情報の解読、解読情報のフィードバック、脳の可塑的变化である。これらの技術を組み合わせることによってデコーディッドニューロフィードバック (DecNef) 法が可能となる。DecNef は、fMRI 信号の先端的解読技術と、実時間 fMRI ニューロフィードバック、そして強化学習を組み合わせ、脳の特定の領域あるいは領域間に、目的とする情報や標的疾患治療に対応させた一定の時空間活動パターンを誘起できる。

この DecNef 技術開発にもとづいて、異常な領域間結合をニューロフィードバックなどの BMI 技術を利用して直接健常化する試みが可能となる。これまでも、特定の脳部位の活動性 (ボクセル信号) を用いた real time(rt)-fMRI によるニューロフィードバック研究は海外でも散見されるが、解読情報を用いたフィードバックは世界的にも発表されていない (水面下では研究に着手されているらしい)。

日本の現状は、すでにデコーディング技術を用いて発達障害のバイオマーカーを作成 (八幡、橋本、森本、川人ら) し、それに基づいて、発達障害の DecNef 法を行い、安全性を確認し、予備的だが有効性も見いだした (橋本、加藤ら)。うつ病をメインテーマとして、脳プロ課題 F の銅谷、山脇が共同でうつ病のバイオマーカー開発条件を決める検討 (岡本、八幡) を行っている。来年度以降は、多施設において、統合失調症や強迫性障害を含めた多疾患の、また多種薬物を投薬中患者の大規模データ (数百~千) を取得し、多疾患を統一的に説明するバイオマーカーを開発し、ディメンジョンに基づいて薬物が大域機能結合ネットワークに与える影響を定量化する。

<モデル動物の開発動向>

A) ヒト 15q11-13 重複モデルの自閉症モデルマウス¹⁹⁾

(モデル製作者: 内匠透 (理化学研究所脳科学総合研究センター))

自閉症の主要なゲノム要因である 15 番染色体の重複をモデルとしたマウス。自閉症の三主徴をすべて行動試験で確認できた初めての自閉症モデルマウスとなった。

現在、行動変化のメカニズムについて分子・細胞レベルでの研究が多くの共同研究を通して進められている。初めて確立した自閉症モデル動物として高く評価されている。その後、他の CNV についてもモデルが作成されているが、この動物モデルが最初に作られたモデルとして、スタンダードになると思われる。

B) CAMKII α ヘテロノックアウトマウス²⁰⁾

(モデル製作者: 宮川剛 (藤田保健衛生大学)・利根川進 (MIT))

行動解析バッテリーより、作業記憶の障害などの統合失調症類似の行動変化が見られた。また、集団で飼育すると、兄弟を殺してしまうという行動異常も見られる。海馬歯状回が未成熟であることを示す遺伝子発現変化が見られ、この所見は統合失調症患者と類似していた。また、その活動量には顕著な周期的変化が見られた。これらのことから、海馬歯状回の未成熟が精神疾患の中間表現系ではないかと推測された。行動をスタート

とするモデルであるため、構成的妥当性の点では難があるものの、今後、この遺伝子の変異が精神疾患で見いだされれば、モデルとして注目される可能性がある。

C) 変異 Polg トランスジェニックマウス²¹⁾

(モデル製作者：加藤忠史・笠原和起 (理化学研究所脳科学総合研究センター))

うつ病・双極性障害を伴う場合のある遺伝性疾患、慢性進行性外眼筋麻痺の原因遺伝子変異を脳特異的に発現させたマウス。周期的に行動量が増加し、リチウムでこれが改善した。三環系抗うつ薬により、躁転様の行動変化を示した。朝方の行動量が多い日内リズムの異常は、電気けいれん療法で改善した。薬物標的分子を探るため、双極性障害患者死後脳とマウスの前頭葉で共通に変化している物質を探索し、シクロフィリン D を見だし、その阻害薬が日内リズム異常を改善することを示した。このマウスの原因脳部位が同定されつつあり、人の脳における相同の部位が気分障害の原因部位として注目される。これまでのうつ病モデルはほとんどがストレスによる行動変化のモデルであり、自発的に行動量が反復的に変化する遺伝学的モデルは他にほとんど見られないことから、新しい性質のモデル動物として期待される。未だ評価は定着していないが、今後、新規気分安定薬候補物質の前臨床評価に用いることができると期待される。

D) 新生仔期 EGF 投与動物マウス²²⁾

(モデル製作者：那波宏之 (新潟大学))

新生仔の EGF 投与がプレパルス抑制など、さまざまな行動異常を示す。カニクイザルにおける EGF 投与は、幻覚を思わせる行動異常を示した。メカニズムとして、ドーパミン神経の過剰発達などが見いだされている。周産期障害のモデルとしてより広く用いられ、日本でも広く用いられているのは、胎生期の合成二本鎖 RNA (Poly:IC) 投与であり、本モデルの評価は定着しているとは言えない。

E) 精神疾患モデルマーモセット

(モデル製作者：佐々木えりか (実験動物中央研究所)・岡野栄之 (慶應義塾大学))

トランスジェニックマーモセットの作成に世界で初めて成功²³⁾。現在、種々の神経疾患モデル遺伝子改変マーモセットを解析中。今後、精神疾患モデルへと研究が展開されていく見込みであるが、今のところ、精神疾患モデルが作られたという公知情報は存在しない。技術面で世界に先んじることができる。霊長類の研究に対する社会の受け入れという点でも、英米よりは日本のほうが研究しやすい面はある。

(4) 科学技術的・政策的課題

すでに周知のことではあるが、障害調整生存年数 (Disability Adjusted Life Years, DALY; 疾病や障害により失われた年数) における精神疾患の社会的影響をみると、先進国ではうつ病が全疾患中第 1 位。欧州圏では精神疾患による経済損失を 8,000 億ユーロと試算。英国ブレア政権では精神疾患をがん、循環器疾患と並ぶ三大国民病と位置付けている。日本でも、厚生労働省が定義してきた 4 大疾患 (がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病) に、2011 年に初めて精神疾患が加わり「5 大疾患」となるなど、社会的影響同様政策上の重要性が向上している。

アルツハイマー病をはじめとする認知症による世界の経済損失は 2010 年時点で約 6,040 億ドルにのぼるとされ、世界の患者数は現在の 3,600 万人から各国で高齢化の進む 2050 年

に6億8200万人にまで増加するという予測も報告されている。欧州の先進国や日本のようにすでに少子高齢社会が始まっている国では、アルツハイマー病とその他の認知症への対策は喫緊の課題となっている。

以上の要請を受けて、脳とこころの健康大国実現プロジェクトが立ち上がり、日本発の認知症、うつ病などの精神疾患の早期診断、バイオマーカー、根本治療薬の開発を目指すことになった。

<今後の課題>

- ▶ 標準的診断法の確立と診断の客観性を保つためのバイオマーカー研究の継続的な研究体制の構築と維持
- ▶ 遺伝子研究のデータベース構築と恒久的な管理
- ▶ ゲノム情報を含んだ久山町研究¹⁴⁾クラスあるいはダニーディン研究²⁴⁾クラスの、精神疾患を対象としたコホートの実施
- ▶ 日本における精神・神経疾患ブレインバンクの整備

国内研究は国際的に重要な成果も生んでいるが、欧米と比較して質・量ともに不十分である。背景には、当該分野の研究基盤が脆弱で、研究者数が絶対的に少ないことが指摘される。前述のような、ゲノム・死後脳などの患者由来試料、臨床情報・中間表現型のデータを組織的に収集、解析する体制が十分には整っておらず、そのために解析サンプル数が小規模にとどまり、十分な検出力を持ってない。

ゲノム研究ではサンプル数が研究の価値を決める重要なファクターであるが、日本のサンプル数は欧米の10分の1程度であり、インパクトの強い研究が少ない要因となっている。ゲノム研究の頑強な知見を分子病態の解明に繋げるためには、バイオインフォマティクス分野の研究者の育成、臨床と基礎の連携を強化する体制づくりが必須である。

さらに、長期にわたる遺伝と環境の相互作用が重要となるため、先制医療や早期介入を確立するためのコホート研究の重要性は大きい。コホートの構築とその長期維持を可能にする基盤を整備する必要がある。

精神疾患・発達障害の分子病態の解明には患者脳組織を用いた神経病理学的検討が不可欠である。しかしながら、わが国には、統合失調症患者を中心として集積を進めている福島精神疾患ブレインバンクやバンク化していない少数の施設があるものの、対照サンプルは乏しい。欧米のような研究者が幅広く利用できるブレインバンク体制が未整備なため、多くの日本人研究者は欧米のブレインバンクに依拠して研究をせざるを得ない状況である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ 統合失調症に関しては、国内単独で行った全ゲノム関連解析（GWAS）ではサンプルサイズが小さく、検出力が低かったことから、国際コンソーシアムに参加することで多くの発症脆弱性遺伝子の同定に繋がった。双極性障害でも同様の事情がある。一方で、日本人患者の研究により、頻度は低い。効果の大きな遺伝子変異の重要性も明らかになった。統合失調症では、日本人患者でカルボニルストレスに関わる遺伝子の変異が同定された。また、病態への関与が説明された²⁵⁾複数のまれなゲノムコピー数変異（CNV）も同定された。
- ・ 例えば、日本が誇る久山町では、世界的に希少な精度で認知症のコホート研究が進められている。その知的財産は、精神疾患を対象として、広く展開される可能性がある。うつ病

- は、中高年に好発期を向かえ、統合失調症の多くは思春期までに発病することから、中高年、できれば思春期までを対象としたコホート研究への科学的関心が高まっている。
- ・ヒト、モデル動物で共通に計測できる「トランスレータブル中間表現型」の開発に関心が高まり、高磁場 MRI による voxel-based morphometry、resting-state fMRI、神経生理計測による mismatch negativity、gamma-band oscillation などのツール開発がすすめられている。
 - ・疾患特異的 iPS 細胞の作製技術が精神・神経疾患研究現場にも普及しつつある。
 - ・Brain Machine Interface (BMI) 技術を用いた次世代臨床ツールとして、感覚フィードバックを対象とした皮膚電気刺激法、DRG 刺激、末梢神経刺激技術の開発が進んでいる。
 - ・動物モデル研究では、ゲノム解析の知見をふまえたモデルマウスなどが国内で多数作製され、それぞれ統合失調症、自閉症スペクトラム障害研究に世界各国で利用されている。さらに、脳にミトコンドリア機能障害を誘発するマウスもわが国において作製され、双極性障害の発症メカニズムに基づいた世界初のモデル動物として新薬の開発が続けられている。近年、ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製が容易になり、ヒトゲノム解析で同定された変異を再現するモデルマウスの作製およびその網羅的な解析が始まっている。同時に、わが国では霊長類マーマセットの遺伝子改変技術が世界に先駆けて開発され、構成的妥当性が高い疾患モデル動物の作出に注目されているところである。

（6）キーワード

精神医学、神経学、次世代シーケンサー、疾患モデル動物、疾患モデル幹細胞、バイオマーカー、機能的脳画像、コホート

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・アルツハイマーとその他の認知症に関する基礎研究は、アミロイド、タウタンパク質研究に伝統がある。 ・遺伝性疾患を中心に疾患特異的 iPS 細胞による病態解析研究が進展している。iPS細胞由来ドーパミン神経細胞を用いたパーキンソン病の治療研究も進められている。 ・精神疾患は、脳画像研究、動物モデル、遺伝子研究などの成果の他、統合失調症研究において精神医学・分子神経科学・社会神経科学の連携もみられる。人文社会学系研究者と精神医学研究者の協力体制によるコホート研究の機運にも高まりがみられる。また、工学系研究者との連携による新規治療法につながる研究が進んでいる。 ・遺伝学を基盤とした自閉症、アルツハイマー病などの動物モデルが世界的に用いられている他、世界発の遺伝子改変マーマーセットによる精神疾患動物モデルの試み²⁶⁾やオプトジェネティクスなどの基礎神経科学技術を応用したモデル動物も盛んである。 ・気分障害研究では大きな遅れを取っている。その他、分子行動学的成果や、画像研究を中心とした報告も増加しているが、欧米に比べると臨床系研究者の数が少ない。 ・ゲノム研究では全体的に大きな遅れを取ってきたが、自閉症、双極性障害などでは国のプロジェクトによるサンプル収集と解析が進み、欧米に追いつこうとの機運の高まりが見られる（脳プロ課題F）。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・神経変性疾患の画像・バイオマーカーなどの新規技術開発（タウイメージング）、細胞培養技術や遺伝子導入技術は、米国と共に世界をリードしている。 ・病原タンパク質の超微細構造解析に強く、構造情報を元にした、<i>in vivo</i>分子イメージングや低分子化合物や抗体などの分子標的治療法の開発に大きく寄与している。 ・非侵襲脳機能画像（近赤外線スペクトロスコピー）の精神疾患補助診断への応用は世界的に注目されている。 ・多施設共同による脳画像データベース構築や基礎神経科学者との連携研究などの取り組みが進み始めている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↘ | <ul style="list-style-type: none"> ・日本発の抗精神病薬が米国で売り上げ一位を記録するなど、創薬においてプレゼンスを発揮している（アリピプラゾール）²⁷⁾。こうした場合、臨床試験が海外で行われることが多かったが、日本でも国際共同試験が多く行われるようになり、状況は改善に向かっている。しかし、創薬から新薬承認には、いまだ諸外国よりも時間がかかっている。 ・創薬研究については、国内企業も海外に投資する傾向にあり、抗うつ剤のメガトライアル、薬効評価のための認知機能検査バッテリーの標準化など、大規模な臨床研究によるエビデンス構築の機運がようやく見られるようになった。 ・統合失調症の治療薬を開発する特別目的会社が設立され、多額の資金と時間を要する株式上場を出口とせず、短期間に少額で研究成果の早期実用化を図る動きがある ・国内で基礎研究から応用研究まで、産業化に向けたポテンシャルはあると推測されるものの、関連省庁の縦割り行政に伴う総合的研究発展の難しさや省庁間の連携不足など、コミュニティからの指摘への対応が今後の進展の鍵を握る。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|----|---|---|
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 多くの疾患分野において、圧倒的な質的・量的な強さ。民間助成団体を軸とした希少疾患研究助成の機会も多い。 特に次世代シーケンサによる遺伝子の網羅的解析、一塩基多型（SNP）、GWAS による危険因子や疾患の原因遺伝子の同定といった領域に強みをもつ。これらの多くは民間の資金（サイモンズ財団²⁸、スタンレー財団²⁹など）により支援されている。 精神医学分野についても、STAR*D（うつ病）、CATIE（統合失調症）、STEP-BD（双極性障害）、AGRE（自閉症）など大規模な臨床研究プロジェクトやデータベースが稼働。死後脳の集積を行うブレインバンク活動も盛ん。 全般的な基礎・臨床研究者を含めたコンソーシアムの形成、多施設共同による資源の相互利用、情報交換を積極的に推進する戦略、自閉症の診断基準（ADIRとADOS）に代表されるような疾患の診断基準の世界標準を獲得することで、臨床研究の優位性を獲得する戦略がみられる。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> アルツハイマー病のアミロイドイメージング、fMRIを用いた診断法など、早期画像バイオマーカー開発において世界を主導。多くの基盤技術が米国より生まれており、世界トップの水準にある。アカデミアと企業の人材の循環も活発。 複数施設で撮像された脳画像データの較正、認知機能検査バッテリーの開発など、大規模臨床試験のための技術開発も盛ん。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 米国に拠点を置くグローバル製薬企業、診断機器企業の技術力は他を圧倒。Neuralstemなどにみられるように、有用な技術について速やかに資金と人材が投入され、基本技術の実用化が迅速に進められる。 自閉症関連遺伝子の検査や応用行動分析を使った治療なども民間ビジネスとして成立している。 23&Me、Navigenics、deCODEなど、民間企業ではパーソナル医療を見越したゲノム科学による疾患診断技術開発も盛ん。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 精神疾患、発達障害に関しては、英国および北欧でGWAS研究、疫学研究、コホート研究が盛んであるほか、統合失調症の早期介入研究では世界をリードしている。気分障害研究はドイツ、イタリアにおいて、自閉症研究は英国、イタリアで盛ん。 欧州は「心の理論」研究（ロンドン発祥）、「ミラーニューロン」（イタリアパルマ大学発祥）など、精神疾患と密接にかかわる心理学、神経科学的研究にも伝統をもつ。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 全般に技術開発レベルは高いが国家間の差が大きく、ドイツ、フランスが優位。個別技術では、バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。 スウェーデン、英国では、脳機能画像研究のための新規技術開発が盛ん。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 欧州に基盤を置く企業の技術力は高い。幼児にも適用できる接触型視線計測技術では Tobii（スウェーデン）が、行動観察用ソフトはノルダス（オランダ）のObserverが世界標準である。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 疾患研究全般において、関連遺伝子探索、大規模ゲノム解析、コホート研究に強みを持っており、神経変性疾患、精神疾患においても、今後強力な研究勢力となることが予想される。 海外留学生の呼び戻しにより、精神疾患の研究体制が急速に整いつつある。また、中国国内で独自に行われた研究も目立つようになっていく。 |
| | 応用研究・開発 | -△ | → | <ul style="list-style-type: none"> 中国オリジナルの製薬、診断機器、企業での神経難病研究における独自の技術開発の実績に目立ったものはまだ見られない。ただし、近年の研究環境の先進化に伴い、今後の動向には注意が必要。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> まだ産業技術力は高くないが、今後の動向には注意が必要。国内の製薬企業が、中国を含めて国際共同治験を行うようになってきている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国から帰国した研究者が活発に研究を展開し有力大学の研究レベルは高い。 ・ 研究の量、質共に高くはないが、神経画像研究で高い成果が得られているほか、遺伝子研究でも今後の発展が期待される。 ・ 理学・工学分野との連携も進みはじめ数値解析的研究にも進展がみられる。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | |
| | 産業化 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米の水準を取り入れた治験体制の整備が進んでおり、精神・神経疾患に限らず、疾患研究全般の臨床開発に強みを発揮しつつある。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 米国 NIMH Research Domain Criteria (RDoC)
<http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
- 2) Psychiatric Genomics Consortium (PGC) <http://www.med.unc.edu/pgc>
- 3) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595. Epub 2014 Jul 22.
- 4) Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. Nat Genet 43 (10):977-83, 2011
- 5) Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447 (7145):661-78, 2007
- 6) Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. Nature 464 (7289):713-20, 2010
- 7) O'Donovan MC et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genet 40 (9):1053-5, 2008
- 8) Ikeda M et al, Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. Biol Psychiatry 69 (5):472-8, 2011
- 9) Stein JL et al., Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. Nat Genet 44 (5):552-61, 2012
- 10) Bis JC et al., Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. Nat Genet 44 (5):545-51, 2012
- 11) Consortium on Lithium Genetics, Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. N Engl J Med 370(19): 1857-9. doi: 10.1056/NEJMc1401817#SA4

- 12) Lee SH et al., Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet* 44 (3):247-50, 2012
- 13) The Autism Sequencing Consortium: Large-Scale, High-Throughput Sequencing in Autism Spectrum Disorders. *Neuron* 76 (6):1052-1056, 2012
- 14) 久山町研究 <http://jals.gr.jp/cohort/c024.html>
- 15) Sekita A et al., Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Sep 18;13:862.
- 16) Matsuzaki T et al., Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study. *Neurology*. 2011 Sep 13;77(11):1068-75.
- 17) Matsuzaki T et al., Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):764-70.
- 18) Ohara T et al., Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1126-34.
- 19) Nakatani J, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*. 26;137(7):1235-46, 2009.
- 20) Yamasaki N, et al. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain*. 10;1:6, 2008
- 21) Kasahara T, et al. Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry*. 11(6):577-93, 2006.
- 22) Futamura T, et al. Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults: implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol Psychiatry*. 8(1):19-29, 2003.
- 23) Sasaki E et al., Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 459(7246):523-7, 2009.
- 24) ダニーデン研究 Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit (DMHDRU) <http://dunedinstudy.otago.ac.nz/>
- 25) Arai M et al., Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jul 3. doi: 10.1111/pcn.12216. [Epub ahead of print]
- 26) http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1038_01.pdf
- 27) <http://www.drugs.com/stats/top100/sales>
- 28) <http://sfari.org/>
- 29) <http://www.stanleyresearch.org/dnn/>

3.5.7 神経疾患

(1) 研究開発領域名

神経疾患

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

脳神経系の先天的および後天的な変性ならびに機能障害によって発症する、神経疾患の発症機序の解明とそれにもとづく予防・治療・診断技術の開発研究

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

神経疾患研究は、まだ解明されていない病態や発症機序の解明に取り組むという共通点を持ちながらも、その進展状況は、疾患によって大きく異なる。パーキンソン病などの神経変性疾患やアルツハイマー病およびその他の認知症などにおいては、その病態理解と発症機序解明に関してすでに分子生物学的アプローチが可能になりつつある。特に、次世代シーケンサーによる遺伝子解析、Genome-Wide Association Study (GWAS)、疾患モデル幹細胞培養、プロテオームやトランスクリプトーム解析、分子イメージング、タンパク質の超微細構造解析¹⁾などのこの研究領域への導入が分子生物学的研究を大いに進展させることに貢献したことを特記しておく必要がある。

アルツハイマー病では、抗体療法などの治療法開発が予想通りの成果を得られなかったことなどから、軽度認知障害 (MCI)、あるいはアミロイド病理発症後の無症候期 (preclinical AD) を対象とした研究が進められている。また他の神経変性疾患についても、発症前あるいは発症超早期の先制医療、超早期治療に向けた研究開発が重要になってきている。具体的には、早期治験を成功させるための画像・バイオマーカーによる評価指標づくりを目指す Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究が開始され、現在ではさらに早期の段階を対象とした ADNI2 が進められ、画像のみならず全ゲノム情報解析も行われている。同様に、パーキンソン病でも Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) 研究が国際共同研究として開始され、それらの指標を元に、パーキンソン病の iPS 細胞移植では患者選定の検討段階に入り、遺伝子治療の商品化が海外では行われ、抗体医療や核酸療法も治験が開始されている。また他の神経変性疾患でも、iPS 細胞やモデル細胞などを用いた病態研究や CRISPR/Cas9 などの新規ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製や行動解析の手法が普及し、より詳細な病態解明と治療技術の開発が進められている。神経免疫疾患については、多発性硬化症の再発予防や進行抑制効果のある治療薬 (Disease Modifying Therapy) の開発が進んでいるほか、神経変性疾患の新規治療技術として神経免疫研究の成果を踏まえた免疫学的アプローチが試みられている。

また、先天代謝異常症に対する酵素補充療法の成功に刺激され、希少疾患、いわゆる難病についての研究開発の動きが、これまで積極的な取り組みの少なかった国内外の製薬企業も含め、近年目覚ましい。ゲノム解析技術の進歩などから、希少疾患の原因遺伝子の同定がなされ、これによって病態機序解明が急速に進展したことから、治療薬開発につながるシーズが次々と生まれている。とくに、核酸医薬、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、幹細胞治療などが、臨床応用可能となりつつある。たとえば、デュシェヌ型筋ジストロフィー症に対するエクソンスキッピングがすでに臨床治験段階に至っている。また、既存薬のドラッグ

リポジショニングを目指した、化合物ライブラリのハイスループットスクリーニングも積極的に行われ、そのための疾患特異的 iPS 細胞の樹立・解析も進みつつある。なお、希少疾患の臨床研究上の大きな問題点が、希少性ゆえの症例集積の困難さ、自然歴をはじめとする臨床データの少なさである。この問題を克服するため、各国で患者団体・研究者・医療機関など、運営主体は異なるものの患者登録を開始しており、EU からはじまった Treat-NMD global alliance に代表されるように国際患者登録、生体試料バンクなどのネットワーク構築が進んでおり、治験・トランスレーショナル研究にとって不可欠なものになっている。

神経疾患全体を通して、バイオマーカー、自然歴、研究のバイオリソース確保、治験デザインの構築などを可能にする前向きな疾患コホート研究、あるいは正常ポピュレーションの大規模コホート研究の重要性が認識されてきている。治療技術としての Brain Machine Interface (BMI) 開発、脳刺激技術開発については、リハビリテーション分野との融合的発展がみられるほか、電極やソフトウェアの改良が進んでいる。また、対象疾患も、従来の運動性の神経変性疾患のみならず、嚥下障害²⁾、半側空間無視^{3),4)}、失語症⁵⁾などに広がりつつあり、脳深部刺激については精神症状に対する適用に関して臨床試験が欧米で始まっている。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・アルツハイマー病をはじめとする認知症による世界の経済損失は、2010年時点で約6,040億ドルにのぼるとされ、世界の患者数は現在の3,600万人から各国で高齢化の進む2050年に6億8,200万人にまで増加するという予測も報告されている⁶⁾。欧州の先進国や日本のように、すでに少子高齢社会が始まっている国では、アルツハイマー病とその他の認知症への対策は喫緊の課題となっている。
- ・国連の会議において、脳血管障害を含めた心血管疾患、糖尿病、がん、慢性呼吸器疾患という4つの非伝染性疾患が、今後、世界的規模で取り組むべき課題として取り上げられた⁷⁾。
- ・日本におけるこの分野全体に共通する課題としては、1) 標準的診断法の確立と診断の客観性を保つための仕組みの構築、2) 遺伝子研究のデータベースの構築と恒久的な管理、3) 継続的な研究体制の構築と維持、4) ゲノム情報を含んだ久山町研究クラスあるいはダニエーデン研究クラスの出生コホートの実施などが挙げられる^{8),9)}。
- ・多くの試料を海外のブレインバンクに依存しているが、知的財産の観点から研究の推進に困難が生じている例もあり、日本における精神・神経疾患ブレインバンクを整備する機運が高まっている。
- ・わが国でも筋ジストロフィーを対象とした Remudy など疾患レジストリが運用を開始し、希少疾患の治療開発研究に成果を上げている。平成26年度からの難病対策の見直しにあわせ、難治性疾患の疾患レジストリを整備する開発研究に活用できる体制の構築が求められている。
- ・ベンチャー育成風土があるアメリカに比べ、わが国ではアカデミアやバイオベンチャーのシーズに由来する革新的医薬品を臨床応用化するための、組織・資金面の問題が大きい。ようやくわが国でも臨床研究拠点化や産官学連携などの取り組みが進められつつある。
- ・神経疾患の研究開発には、医師や研究者のみならず、リハビリテーション医学・心理学・

工学などの関連多職種との協力が不可欠である。リサーチマインドを有する理学療法士・作業療法士、言語聴覚士、臨床心理士、臨床工学士などの育成と、キャリアパスの創出が必要である。

- ・スポーツ医学に関しては、神経・精神系の関与が重要視されているにも関わらず、基礎研究・臨床研究が進んでいない。東京オリンピックを控え、推進する必要性が期待される分野である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・先制医療の観点から、より早期のアルツハイマー病の検出、診断に焦点をあてた ADNI2 プロジェクトやパーキンソン病を対象とした Progression Markers Initiative (PPMI) 研究が米国で開始されている。わが国でも近く開始される予定である。
- ・疾患特異的 iPS 細胞の作製技術が神経疾患の研究現場にも普及し、病態解明・治療薬スクリーニングに利用されつつある。
- ・BMI 技術を用いた次世代臨床ツールとして、非侵襲的生体信号をデコードした意思伝達装置、感覚フィードバックを対象とした皮膚電気刺激法、DRG 刺激、末梢神経刺激技術の開発が進んでいる。
- ・新規疾患モデル動物の確立は、病態解明、新規治療開発には欠かせないツールである。その中で遺伝子改変マーマーモセットモデルは疾患類似モデルとして有用であり、わが国としてのオリジナリティも高く、超高磁場 MRI などのモデル解析技術などの開発も同時に進んでいる。

（6）キーワード

神経学、難病、次世代シーケンサー、疾患モデル動物、疾患モデルマーマーモセット、疾患モデル幹細胞、ゲノム編集技術、バイオマーカー、機能的脳画像、コホート、疾患レジストリ、Brain Machine Interface (BMI)、遺伝子改変マーマーモセット、iPS 細胞、iPS 創薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ドラッグリポジショニング

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・アルツハイマーとその他の認知症に関する基礎研究に関しては、アミロイド、タウタンパク質研究に伝統がある。臨床研究面では、J-ADNIなどの取り組みが見られる。 ・認知症以外の神経変性疾患では、パーキンソン病やALSにおいて、従来にない手法を用いて新たな遺伝子変異が同定され^{10,11)}、球脊髄性筋萎縮症では日本で発見された成果に基づき、初めて臨床治験に成功した¹²⁾。 ・神経変性疾患患者を対象にした医療用ロボット、コミュニケーション機器の開発にも、高機能化と小型化において進展が見られる。 ・遺伝性疾患を中心に疾患特異的iPS細胞による病態解析研究が進展している。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・神経変性疾患の画像・バイオマーカーなどの新規技術開発は全体としては欧米に一步先んじられているが、タウの分子イメージング、パーキンソン病の脳脊髄液マーカーでは優れた成果を挙げている。細胞培養技術や遺伝子導入技術は、米国と共に世界をリードしている。 ・病原タンパク質の超微細構造解析に強く、構造情報を元にした、<i>in vivo</i>分子イメージングや低分子化合物や抗体などの分子標的治療法の開発に大きく寄与している。 ・多施設共同による脳画像データベース構築や基礎神経科学者との連携研究などの取り組みが進み始めている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↘ | <ul style="list-style-type: none"> ・国内で基礎研究から応用研究まで、産業化に向けたポテンシャルはありと推測されるものの、関連省庁の縦割り行政に伴う総合的研究発展の難しさや省庁間の連携不足など、コミュニティからの指摘への対応が今後の進展の鍵を握る。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・多くの疾患分野において、質的・量的に圧倒的な強みを有する。民間助成団体を軸とした希少疾患研究助成の機会も多い。 ・特に次世代シーケンサーによる遺伝子の網羅的解析、一塩基多型（SNP）、GWASによる危険因子や疾患の原因遺伝子の同定といった領域に強みをもつ。 ・全般的に基礎・臨床研究者を含めたコンソーシアムの形成、多施設共同による資源の相互利用や情報交換を積極的に推進する戦略、疾患の診断基準の世界標準を獲得することで、臨床研究の優位性を獲得する戦略もみられる。 ・Office of Rare Diseases ResearchがNIH内に設置され、希少疾患に特化した研究の推進支援が行われている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・アルツハイマー病のアミロイドイメージング、fMRI を用いた診断法など、早期画像バイオマーカー開発において世界を主導。多くの基盤技術が米国より生まれており、世界トップの水準にある。アカデミアと企業の人材の循環も活発。 ・複数施設で撮像された脳画像データの較正、認知機能検査バッテリーの開発など、大規模臨床試験のための技術開発も盛ん。 ・希少疾患臨床研究ネットワーク（Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN）がNIHのORDR主導のもとに構築されており、治療を目的とした臨床研究が推進されている。 ・全国規模の難病患者連合組織NORD（National Organization for Rare Diseases）をはじめ、Muscular Dystrophy Association、Alzheimer's Associationなど資金力・影響力をもった患者団体が存在し、政策提言、開発研究助成などを行っている¹³⁾。 ・BMI開発、なかでも侵襲型についてヒトへの応用研究が諸外国に比して一步先んじている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国に拠点を置くグローバル製薬企業、診断機器企業の技術力は他を圧倒。Neuralstemなどにみられるように、有用な技術について速やかに資金と人材が投入され、基本技術の実用化が迅速に進められるのが特徴。 ・ 23&Me、Navigenics、deCODEなど、民間企業ではパーソナル医療を見越したゲノム科学による疾患診断技術開発も盛ん¹⁴⁾。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経変性疾患では、ドイツ、ベルギー、英国、フランスなどにすぐれた基礎研究コミュニティが存在。欧州圏内で多施設共同研究がALSにおいて進められ、近年スウェーデン、ベルギー、オランダ、イタリアが優れた業績をあげている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。 ・ 希少疾患研究の臨床・基礎研究には伝統があり、1999年以降、EC Expert Group on Rare Diseasesなどによる、EU加盟国各国政府共同の希少疾患対策、研究・医療の拠点化が進んでおり、Treat-NMD global allianceなどのように一部は世界規模へと発展している。Orphanetを中心とした疾患・研究情報の一元化を推進している。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 全般に技術開発レベルは高いが国家間の差が大きく、ドイツ、フランスが有意。個別技術では、バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。 ・ スイスはウイルスベクターを用いたパーキンソン病やALSの遺伝子治療開発研究を世界で主導¹⁸⁾。 ・ ベルギーはゼブラフィッシュを用いたALSモデル動物を作成し¹⁹⁾、治療薬のスクリーニング系を確立した。 ・ スウェーデン、英国では、脳機能画像研究のための新規技術開発が盛ん。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 製薬産業は、パーキンソン病やアルツハイマー病の新規治療薬の開発が盛ん。 ・ 産学連携は米国ほど強くないが、今後、神経難病の治療に関する大学などの研究機関の基礎研究成果が民間利用される体制が固まれば、強力になると考えられる。 ・ アルツハイマー病のAβタンパクに対するモノクローナル抗体Bapineuzumab (J&J)、Solanezumab (Eli Lilly) による2つのメガトライアルが失敗に帰した。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患研究全般において、関連遺伝子探索、大規模ゲノム解析、コホート研究に強みを持っており、神経疾患においても、今後強力な研究勢力となることが予想される。 ・ 世界有数の次世代シーケンサーを保有するBGIをはじめ、国家戦略として多額の投資を行っている。 ・ 海外留学生の呼び戻しにより、神経変性疾患の研究体制が急速に整いつつある。ALS研究分野においても成果は確実に蓄積しており、中国単独の研究論文がハイインパクトジャーナルに掲載される例も増えている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経疾患の研究拠点がなかったことから、中国オリジナルの製薬、診断機器企業神経難病研究における、独自の技術開発の実績に目立ったものはまだ見られない。ただし、近年の研究環境の先進化に伴い、今後の動向には注意が必要。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ まだ産業技術力は高くないが、GSKなど、アルツハイマーを含む神経疾患の研究開発拠点を中国にすべて移転した海外企業もあり、今後の動向には注意が必要。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国から帰国した研究者が活発に研究を展開し、有力大学の研究レベルは高い。 ・ 従来から培養細胞研究や幹細胞研究が強い土壌を有していたが、パーキンソン病²⁰⁾やALSにおいて著しく研究が進歩²¹⁾。 ・ 理学・工学分野との連携も進みはじめ、数値解析的研究にも進展がみられる。 |

| | | | |
|---------|---|---|--|
| 応用研究・開発 | △ | → | ・ 新規技術の開発は盛んではないが、神経疾患に関する幹細胞研究の技術開発力は高い。培養細胞技術を幹細胞研究に転用し、現在北米や日本各国と細胞移植治療についての共同研究を進めている。 |
| 産業化 | △ | ↗ | ・ 欧米の水準を取り入れた治験体制の整備が進んでおり、神経疾患に限らず、疾患研究全般の臨床開発に強みを発揮しつつある。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Inomata K, et al. Nature 458:106-109, 2009.
- 2) Khedr EM, Abo-Elfetoh N. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:495-499, 2010.
- 3) Nys GM, et al. Restor Neurol Neurosci 26:1-12, 2008.
- 4) Verdon V, et al. Brain 133(Pt3):880-894, 2010.
- 5) de Vries MH, et al. J Cogn Neurosci 22: 2427-2436, 2010.
- 6) World Alzheimer Report 2012.
- 7) Partridge EE, et al. Circulation 123:3012-3014. 2011.
- 8) 久山町研究 (<http://jals.gr.jp/cohort/c024.html>)
- 9) ダニーディン研究 Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit (DMHDRU) (<http://dunedinstudy.otago.ac.nz/>)
- 10) Mitsui J, et al. Arch Neurol 66: 571-576, 2009.
- 11) Maruyama H, et al. Nature 465:223-226, 2010.
- 12) Katsuno M, et al. Lancet Neurol 9:875-878, 2010.
- 13) 児玉知子, 富田奈穂子保健医療科学 2011 Vol.60 No.2 p.105-111
- 14) Collins F. The Language of life; DNA and the revolution in personalized medicine. Harper Collins publisher, New York 2010.
- 15) van Es MA, et al. Nat Genet 41:1083-1087, 2009
- 16) van Es MA, et al. Nat Genet 40:29-31, 2008.
- 17) Xu YF, et al. J Neurosci 30:10851-10859, 2010.
- 18) Lo Bianco C, et al. J Clin Invest 118:3087-3097, 2008.
- 19) Simpson CL, Hum Mol Genet 18:472-481, 2009.
- 20) Hwang DH, et al. Gene Ther 16:1234-1244, 2009.
- 21) Lee SJ. J Mol Neurosci 34:17-22, 2008

3.5.8 感覚器疾患

（1）研究開発領域名

感覚器疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

感覚器とは、動物の体を構成する器官のうち、何らかの物理的または化学的刺激を受け取る受容器として働く器官である。感覚器には光に対する視覚器、音に対する聴覚器、化学物質に対する嗅覚器・味覚器、温度や機械刺激に対する触覚器などが挙げられ、代表的な感覚器として、目、耳、鼻、舌、皮膚などが挙げられる。これらの器官に対する健康・医療先般の研究開発が該当領域となる。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ヒトが外部から受ける情報の90%は、視聴覚を中心とする感覚器を介するものであるといわれている。そのため、感覚器の障害が患者にもたらす負担は正常人の想像を超えるものであろう。高齢社会の進展に伴い、個人の生活の質を高める上で、感覚器は益々重要性を増してくる。感覚器障害の予防、早期発見、早期治療はいうまでもなく、医学的治療の及ばない障害に対するリハビリテーションなども大きな課題である。

このような感覚器障害に対する医療は、現在に至るまで質的にも量的にも安定した発展を遂げてきた。現在の日本の感覚器医療水準は米国や欧州のそれに比較して決して劣るものではなく、むしろ最新医療に関しては先行する領域も多く有している。また、本邦では、保険医療が早くから広く普及してきており、感覚器医療の質もおおむね平均化している。

高齢社会を迎え、全身的に健康を保っている高齢者は増加傾向にあるが、感覚器障害により、社会的な活動度が低下している高齢者の数は増加している。感覚器疾患に対する再生医療などの先進医療の導入、根拠に基づいた治療法の確立、感覚器障害者に対する補助機器の開発、感覚器障害者へ情報を提供する社会的ネットワークの確立、などが必要である。このためには、感覚器疾患の機能面および分子レベルの基礎研究、理・工学などの他領域との連携、トランスレーショナルリサーチ、社会医学的観点からの制度の確立、などがこれまで以上に必要となる。

100歳以上の高齢者が2万人以上を越える高齢社会が到来する。加齢による難聴のための補聴器装用者は75歳以上の高齢後期の老人の約30%を越え、90歳以上ではほぼ全員が補聴器を必要とする聴力障害を合併するようになる。一方、先天性の難聴は1,000人の出生に対し1人の割合で生まれてくる。その予防方法は、風疹難聴を予防するワクチンしかない。感覚器医学における聴覚・平衡障害の研究も非常に重要であり、保存的治療、再生医療、人工感覚器の開発などが主要なものとなってくるであろう。主だった研究領域を列挙すると以下のようなになる。

視覚領域としては、角膜移植、角膜および網膜の再生医療、感染症に対する網羅的な診断チップ、DDSによる迅速治療法、遺伝子療法、ドライアイに対する評価法・治療法の開発、白内障の低侵襲手術、単焦点眼内レンズに対する調節力の付与、多焦点眼内レンズ、角膜形状矯正法の展開、緑内障の手術法開発、網膜色素変性症に対する遺伝学的介入と治療法開発、加齢黄斑変性に対する治療法の確立、などが挙げられる。聴覚領域においては、埋め込み型

骨導補聴器の開発、人工中耳の開発、内耳に対する再生医療的介入、人工前庭器の開発、などが挙げられる。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・人工感覚器の国際競争力を強化するため、「医療機器開発ガイドライン」（2005年 厚生労働省、経済産業省）が策定された。経済産業省が取りまとめた「新産業創造戦略」のなかでは、医療機器を将来の7つのリーディング産業のひとつとして位置づけ、人工器官（人工感覚器）もその中の重要な部分として位置づけられている。
- ・米国では、医療機器に関しては NIH が一元的に研究開発の助成を統括し、成果についても厳密に評価チェックしている。中小企業、ベンチャーへの振興についても、技術移転が可能な仕組みができてきている。そのため、中小企業の競争力が高められ、実用化においても、ベンチャーキャピタルの投資、大企業への技術移転などが行われている。
- ・欧州においては、各国の独自の規格、基準を統一し、EU 内で自由な流通ができるよう、欧州指令を統一する制度が確立されている。研究開発の助成を連邦政府がコントロールしている。
- ・再生医療に関しては、2013年に再生医療推進法、改定薬事法、再生医療安全性確保法といった新しい法律が制定され、再生医療導入に向けた制度作りが着々と進んでいる。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・光学的研究と、視細胞および網膜の情報伝達系の機能的評価、さらに視神経以降の情報伝達系の研究を総合的に行って、はじめて良好な質の視覚に関する理解が得られる。最近、眼の高次収差が波面センサーで測定可能になったが、高次収差の一部は、中枢神経系で適応可能であることも分かってきた。高次収差は単に減らせばよいのではなく、中枢神経系の適応も含めて検討する必要がある。網膜は中枢神経系に属しており、生理的研究は進んでいるが、網膜色素変性などの病的な眼の視覚再生を目指すためには、ネットワークが病的に再構築された網膜の機構解明が必要である。さらに、人工網膜で電気刺激を与えた場合、光刺激に対する知覚とは異なっており、人工視覚の生理学をあらたに構築する必要がある。
- ・中耳の障害は 40～60dB の難聴を呈する。これは、鼓膜や中耳の感染性の疾患や奇形によるもので、聴力改善手術か補聴器の対象となる。手術で改善が不十分であれば骨導補聴器あるいは骨導補聴器で補う。失聴に対する人工内耳埋込術は画期的な成果をあげている。しかし、先天聾の人工内耳手術での長期フォローアップでは、聴覚と発声・発語は良好であるが、構文力のような言語力の成長が遅れがちであることが報告された。聴力に対しては聴覚脳幹インプラントが実用化されている。ただし、それによって保たれる聴覚はシングルチャンネル人工内耳程度である。平衡障害についてはこれを補う方法はまだ開発されていない。
- ・近年の分子生物学的研究の発展を踏まえて、眼疾患の分子レベルの理解を深め、根拠に基づいた視覚障害医療を行うための基礎的研究をさらに進める必要がある。網膜血管新生の機構解明、網膜神経細胞保護の基礎的研究、近視化の分子機構の解明などは高齢社会を迎

えてますます増加すると思われる加齢黄斑変性、正常眼圧緑内障、高度近視による網脈絡膜萎縮などの予防法、治療法を確立する上で必須である。

- ・近年の分子遺伝学的研究で次々と難聴の原因遺伝子が発見されている。コルチ器の構造の細部障害別の難聴の原因遺伝子が見出されるにつれ、これらの障害の原因が複雑であることが明らかになってきている。
- ・再生医療は角膜、色素上皮といった組織において着実に臨床導入が進みつつある。昨今、開発された iPS 細胞は、量的な問題あるいは倫理的な課題を克服する切り札として、再生医療の適応範囲を飛躍的に拡大できる要素を含んでおり、今後の発展が期待される。

（6）キーワード

目、耳、鼻、舌、皮膚、再生医療、iPS 細胞、人工内耳、生体材料、高齢社会、生活の質、神経、角膜移植

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 補償光学適用眼底走査型レーザー検眼鏡（AO-SLO）により、個々の視細胞・網膜神経線維束・血球動態が観察可能となった。既存の機器では検出不可能であった細胞レベルの異常所見が種々の眼疾患で発見された。 音を聞き取るのに重要な役割を果たす内耳の「有毛細胞」を再生させることに、マウスの実験で成功した。マウスの有毛細胞を人工的に壊し、蝸牛に穴をあけて神経のもとになる神経幹細胞に発光物質を組み込んで注入、再生するか観察した。その結果、有毛細胞が存在する溝に、光る細胞が1%未満だが入り込み、有毛細胞の形になった。 iPS細胞の外胚葉系細胞としての角膜上皮細胞、そして、神経堤由来細胞である実質細胞と角膜内皮細胞などへの分化誘導研究が進んでいる。 内耳組織や細胞の培養は、内耳再生研究を行う上で必須の技術である。未分化な内耳細胞から有毛細胞を分化させたり、有毛細胞と神経細胞を共培養してそのシナプスを再形成させることなどに成功した。現在、有毛細胞を効率的に培養・増殖させる試みなども行なわれている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ヒトiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞を用い、眼科疾患の一つである加齢黄斑変性（滲出型）の治療法の開発を目指している。患者自身の皮膚細胞を採取して培養し、多分化能（様々な細胞に分化できる能力）をもったiPS細胞を作製する。そのiPS細胞から網膜色素上皮細胞を誘導して純化し、さらに移植に適したシート状の組織に成長させる。作製した網膜色素上皮シートの品質・安全性確認を行った上で、新生血管を取り除いた患者の網膜下に移植する。その後、短期的には1年間、長期的には3年間、さらに患者の任意でより長期に渡って、安全性の確認や視機能に対する有効性などの検証を行う。 角膜再生は、角膜上皮幹細胞疲弊症など様々な角膜上皮疾患を治療するための再生医療である。患者から採取した口腔粘膜上皮細胞などを原料として温度応答性細胞培養器材にて作製した細胞シートを患者の患部に移植して治療することが行なわれた。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 創傷被覆剤（人工真皮）として、ネオベールが販売され、実績を上げている。ネオベールは、ポリグリコール酸を材料とした吸収性縫合補強材で、特殊加工により伸縮性を付与したソフトな不織布である。約15週間後にはほとんど吸収されるため、長期間の補強を必要としない部位への適用に適しており、再手術が不要である。 培養表皮が上市され、重症熱傷に適応されている。皮膚が広範囲にわたって失われた場合、移植するために十分な面積の正常皮膚が得られないことがある。そこで、正常な皮膚から増殖能力が優れた表皮細胞を取り出して人工的に培養し、皮膚のようにシート状にしたものを受傷部位に移植する培養表皮移植の技術が開発された。培養表皮を受傷部位に移植することによって、水分の保持や感染防御といったバリアとして機能する表皮を再生することができる。 人工内耳が販売されている。さらなる小型化により、従来品より厚さが25%減少、重さは7.6gとなっている。手術時の侵襲性をできる限り抑えたデザインで、子供にも適したインプラントとなっている。多様な蝸牛に合わせた種類豊富な電極アレイを有しており、波型ワイヤードesignにより、柔らかく、しなやかで蝸牛への低侵襲な挿入が可能となっている。不関電極と本体が一体化したデザインで、高性能電子回路を搭載、最大50,704回/秒の高頻度刺激を行えるようになっている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 有毛細胞に特異的な細胞死を誘導するトランスジェニックマウスを用いて、<i>in vivo</i>での内耳再生誘導に関する研究が行われている。再生医学が進んだ場合、人工内耳よりも幹細胞移植が行われるようになり得るかどうか、今後の成果が待たれる。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 早期加齢性黄斑編成症（AMD）は65歳以上の米国人の失明の主原因であり、米国では推定で1,100万人が罹患している。加齢のほか遺伝的リスクや喫煙などのリスク要因が指摘されており、高血圧とAMDの関係を示唆する研究もあるが、その結果に一貫性はなかった。AMD発症と血管拡張薬を含む高血圧治療薬との関係を明らかにするために、コホート研究を実施し、血管拡張薬を服用していない者が早期AMDを発症した割合が8.2%であったのに対し、血管拡張薬を服用した者の早期AMD発症率は19.1%であり、年齢や性別などの因子を調整すると、血管拡張薬の服用により早期AMDの発症リスクが72%高まることが分かった。 加齢性眼疾患研究1（AREDS1）は、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテンおよび亜鉛を併用する治療によって、進行リスクが約25パーセント低減することを示した。AREDS2は、成人の加齢黄斑変性に対するルテインとゼアキサントンの有効性を評価した。これによると、10mgのFloraGLOルテインと2mgのOPTISHARPゼアキサントンの摂取について、ベータカロテンを含まないAREDS1サプリメントを併用摂取した群は、ベータカロテンを含むAREDS1サプリメントを併用摂取した群に比べて、重度の加齢黄斑変性への進行が18パーセント低減された。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> すでに自家培養皮膚、同種培養皮膚、同種凍結培養皮膚、同種複合型培養皮膚、代替皮膚、などが産業化されている。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> イギリスなどの共同研究により、触覚や知覚の機能を与える神経は、別に特殊な感覚器があることが明らかにされた。この感覚的なネットワークは血管および汗腺などによって営まれていると考えられた。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ドイツでは、人工網膜の開発が行なわれている。多極電極を網膜下に埋植し網膜を刺激する方法で、これは眼球運動に応じた画像を得ることが可能である。現在、臨床試験が実施されている。 オーストリアにおいては神経性難聴の治療として、脳幹インプラントがすでに治療として実施された。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ドイツでは自家培養表皮細胞、慢性外傷治療などがすでに産業化に至っている、また、イタリアにおいても自家培養表皮が上市されている。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 神経科学の研究にきわめて熱心であり、特にbrain machine interfaceの分野では評価が高まりつつある。この研究を展開する形での感覚器研究の発展が期待される。 中国の研究グループが米国との共同研究で、角膜輪部の幹細胞の分化を調節するキーファクターであるWNT7A、PAX6が特定方向への分化において重要な働きをすることを証明した。これを用い、皮膚幹細胞を角膜輪部の幹細胞に分化させ、角膜機能を修復する角膜治療の新たな方法を提案した。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 装着可能で柔軟性のある人工電子皮膚の開発に成功したとの報道があった。人体の生理的信号をリアルタイムで計測できることを報告している。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 産業化に関する情報は十分には集まっていない。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 皮膚に付着できる電子システムで、ナノ物質を使用し、パーキンソン病や手顫症のような運動障害疾患を診断できる電子皮膚の研究を行っている。 |

| | | | |
|---------|---|---|--|
| 応用研究・開発 | ○ | → | ・ 3Dプリンタを使った人工鼻、人工気管を作製し、患者への治療に使用したという報道がなされた。 |
| 産業化 | ◎ | ↗ | ・ 自家培養表皮、培養同種ケラチノサイト、スプレー式細胞治癒製品、自家培養皮膚などがすでに産業化されている。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- ・ 感覚器医学研究連絡委員会報告 感覚器医学ロードマップ 感覚器障害の克服と支援を目指す10年間
- ・ 神田 寛行 ほか 人工臓器 41 (3)、2012
- ・ 平成17年度特許出願技術動向調査報告書 人工器官 特許庁

3.5.9 運動器疾患

（1）研究開発領域名

運動器疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

運動器の病態に対して、その発症機序を解明し、それにもとづく予防・診断・治療技術を開発する研究

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

運動器とは身体活動を担う筋・骨格・神経系の機能的連合である。人は運動器を介する動作や行動によって、自分の活力・能力や尊厳を保持する。つまり自己の「自立と尊厳を支えている」のが運動器であり、その障害は QOL を著しく低下させる。加齢に伴って運動器の機能が病的なレベルまで低下した状態をロコモティブシンドロームと称し¹⁾、高齢化社会における重要な疾病であり、日本学術会議からも、健康寿命の延伸に向けた運動器の健康の重要性が提言されている²⁾。

運動器疾患に対する研究は、運動器を構成する個々の要素に関する研究と、統合的な機能の改善を目的とした研究の二種類に分類される。

<個々の構成要素に関する研究>

骨は骨格を構成する主成分であり、したがってその変性や機能異常は、運動器の機能を著しく障害する。代表的な病態が骨粗鬆症であり、有病者数は 1,300 万人と推定されており、骨量および骨質の低下により、寝たきりの原因となる骨折（脊椎椎体骨折あるいは大腿骨頸部骨折など）を引き起こす。近年、骨粗鬆症の社会的認知度が向上し、それに伴い治療薬の開発が進められ、従来の活性型ビタミン D、ビタミン K、カルシウム製剤及びビスフォスフォネート系薬剤に加えて、SERM やエストロゲン、さらには抗 RANKL 抗体や骨量を増加させる初めての薬剤である PTH(1-34) など、様々な治療薬が開発されている。このような状況から、それぞれの薬剤の使用に関するガイドラインの策定が必須であり、国内外に様々なガイドラインが設定されている³⁾。

これまでの研究は骨組織自体の解析が主体であったが、近年、他の生体のホメオスタシス維持機構との相互作用の研究が展開されている。その一つが免疫システムとの相互関係であり、関節リウマチという自己免疫疾患の骨破壊機序の解析から、両者がサイトカインなど多くの制御因子を共有していることが明らかになり、骨免疫学という新規の学術領域が形成されている⁴⁾。自己免疫炎症において重要なヘルパー T 細胞のサブセットである Th17 細胞が、関節リウマチにおいては骨破壊を誘導する破骨細胞誘導性 T 細胞として機能すること、さらに骨髄間質細胞が造血幹細胞のニッチェを提供するなど、両者の間には密接な関係がある。また神経系や神経ペプチドの遺伝子改変マウスにおける骨代謝の解析を通じて、神経系との相互作用も重要な因子であることが明らかにされつつある⁵⁾。様々な骨代謝異常における神経系の担う病態生理的な意義も明らかとなりつつあり、骨折の治癒においても、感覚神経を中心とする神経系が骨折部位へ浸潤することが正常な治癒には必須である。この神経系との相互作用は、次項に記載する運動療法とも関連している。このような臓器間でのクロス

トクの研究が今後は重要となってくると考えられ、新しい学術領域として研究支援体制の確立が望まれる。

骨が骨格の維持を司るのに対して、軟骨には成長軟骨として関節の長管骨の長軸方向の伸長を司る機能と、関節軟骨として関節の可動性に寄与する機能の二つをもつ。成長軟骨は通常 10 代後半まで存在している成長板に局在しており、外傷による損傷や先天性要因による機能障害は、それぞれ関節の変形や小人症の原因となる。関節軟骨の障害の代表的なものが関節痛から機能障害に至る変形性関節症であり、膝関節で 800 万人、股関節で 480 万人の有病者がいると推定されている。

成長軟骨に関しては、主として遺伝子改変マウスなどを用いた研究により、複雑な増殖分化機構が解明されつつある。最近その病態の一つである軟骨無形成症に対して、本邦における疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究から候補治療薬が発見された⁶⁾。小人症の原因として最も頻度の高い疾患であり、この成果は科学的意義に加えて社会的にも大きなインパクトを与えるものであり、今後重点的に支援すべき研究である。

関節軟骨に関する研究は、関節軟骨細胞の増殖能力が著しく低いこともあり、未だ不明な点が残されており、変形性関節症の予防薬あるいは病態の進行を阻害するような薬剤の開発には至っていない。これがグルコサミン精製物に代表される科学的根拠の乏しいサプリメントの氾濫を招く原因となっている。社会的要求度が高い領域であり、重点的に研究を展開していくべきである。一方、関節病変は現在わが国で最も盛んに細胞治療が進められている病態でもある。海外ではすでに他家の軟骨細胞あるいは破碎した軟骨組織の移植が治療として行われているが、わが国では 2013 年に自家培養軟骨組織が医薬品として保険収載された⁷⁾。現在は、体性幹細胞あるいは iPS 細胞から誘導された軟骨細胞を用いた細胞治療の開発が、再生医療実現化ネットワークプロジェクトとして進展されており、その成果が期待される。

骨格筋は日常の行動、動作に必須の組織であり、骨、軟骨と同様に運動器の重要な構成要素である。同時に骨格筋はわれわれの体の中で、糖エネルギー代謝を行う主たる組織であり、糖尿病やメタボリックシンドロームにも深く関係している。加齢に伴い発症するサルコペニアは筋肉量の低下と筋力あるいは身体能力の低下を併せもつ病態と定義されており、その定義上ロコモティブシンドロームと密接な関係を有する⁸⁾。加齢によって、骨格筋重量はピーク時と比べて 3~4 割減少すると言われており、超高齢化社会の到来を前にして、いかに骨格筋の量および質を維持して活動可能な体を維持するかは重要な課題である。一方で骨格筋は我々の体の中で最も優れた再生能力をもつ組織の一つでも有り、その再生能力は筋衛星細胞が主体となるとされている。したがって筋衛星細胞の維持、自己複製及び分化機構を解析することは、サルコペニアの予防、そしてロコモティブシンドロームからの回復につながる重要な課題である。

以上の個々の構成要素に関する研究に共通した開発事項としては、正しく疾患の発症・進行をモニタリングできるバイオマーカーを同定し、それを用いた超早期診断法の開発から、予防医療、さらには先制医療の開発を目指した創薬研究がある。一つのアプローチとして、ゲノム解析からの疾患危険因子の同定が進められており、いくつかの疾患においては日本人集団における危険因子が同定されつつある⁹⁾。また運動器病変に焦点を合わせたユニークなコホート研究である Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) 研究は高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究であり、将来極めて価

値のある情報が得られると期待される¹⁰⁾。

<統合的機能の改善を目的とする研究>

「運動器不安定症」とは、「歩行時にふらついて転倒しやすい、関節に痛みがあって思わずよろける、骨に脆弱性があるため軽微な外傷で骨折してしまう」などの病態を疾患としてとらえるために命名され、『統合的機能の改善を目的とする研究』が対象とする病態である¹¹⁾。このような病態に対する主たる治療は、変形性膝関節症に対する筋力強化や有酸素運動、骨密度低下に対する運動療法などの理学療法が主体となる。そのためには領域に特化した医師、看護師、理学療法士、健康運動療法士、健康運動実践指導者が必須となる。

ロコモティブシンドロームは、糖尿病やメタボリックシンドロームなど内分泌代謝学領域、脳血管障害などの循環器・老年学領域の病態と相互に密接な関係を持つため、これらの領域研究との交流が必要である。さらに Brain Machine Interface (BMI) 開発などの電子工学やロボット工学など大領域の区分を超えた交流も必要である。

機能回復をめざす最終的な治療法である外科的治療の開発は、医療機器の開発と密接に関連していることから、「医療機器開発」の項を参照されたい。

(4) 科学技術的・政策的課題

- ・2000年に「BONE AND JOINT DECADE 2000-2010」として、種々の原因による運動機能障害から開放され、終生すこやかに身体を動かすことができる社会の実現を目指す活動がWHOより提言された¹²⁾。それに呼応して、運動器疾患の主たる治療科である日本整形外科学会から2007年にロコモティブシンドロームという概念が提唱された。ロコモティブシンドロームとは、運動器の障害により要介護となるリスクが高まった状態をさし、さらにその中で転倒リスクが高まった状態が運動器不安定性症候群である。これらの疾病の概念は「健康日本21（第2次）」の中でも取り上げられ、普及が進められているが¹³⁾、まだその認知率は低く、さらなる周知活動が必要である。
- ・要介護認定が必要となる原因は、1位が脳血管障害（脳卒中）、2位が高齢による老衰、3位が骨折や転倒、4位が認知症、5位が関節疾患（リウマチなど）であり、運動器の障害（3位と5位）が深く関与している。更なる超高齢社会を迎えるにあたって、要介護人口を軽減することは医療経済にも大きな影響を与えるものであり、運動器疾患の罹患率、重症度を改善する前向きな政策の重要性が増している。同時に「寝たきり」状態となる危険性を強調するあまり、科学的根拠のない医療類似行為あるいはサプリメントの氾濫を招いていることも認識しなければならない。
- ・長浜コホート研究¹⁴⁾に代表される現行の大規模コホート解析と次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術を統合することで、有用な情報が得られることが期待される。しかしながら、多くの疾患は加齢に伴う退行性病変であり、コホート内の「健常者」がリスクフリーな個体であることは保証されず、発症の有無を確認するためには10年以上の追跡調査が必要であるなど、実質上の問題点がある。また複数のコホート研究のデータの相互利用を可能とするための、国家レベルでの運動器疾患の遺伝子研究に関するデータベースの構築が必要である。
- ・統合的機能の回復のためには運動療法が必須であるが、不適切な指導は効果が無いばかり

か、運動器障害を惹起あるいは悪化させる可能性があり、運動器に関する医学的知識をもつ医師、看護師、理学療法士、保健師、養護教員、健康運動指導士、健康運動実践指導者の養成教育が行政上の重要な課題である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・再生医療実現化ネットワークプロジェクトとして、iPS 細胞を用いた再生医療の開発が進められており、運動器に関連した標的疾患として、脊髄損傷と関節軟骨障害が採択され、細胞治療に向けて研究が進行している。両者とも数年以内に臨床試験を開始する予定である¹⁵⁾。
- ・iPS 細胞以外の細胞を用いた再生医療も多数進行中であり、本邦における二つ目の細胞製剤として、再生軟骨が保険収載され、医療としての普及が開始されている。
- ・骨代謝に関しては PTH(1-34)が、初の骨量を増加させる薬剤として使用開始されている。軟骨下骨の硬化により軟骨変性を助長するという報告もあり、慎重に長期経過をみる必要がある。また新たな標的因子としてセマフォリンが本邦において同定され、創薬へのプロジェクトが開始されている¹⁶⁾。
- ・筋骨格系の難治性疾患に対して、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明、創薬事業が進められており、軟骨無形成症（FGFR3 病）において、候補治療薬が同定されるなど、大きな成果が出ている。
- ・骨格筋中に存在する新しい幹細胞として、脂肪組織と筋組織の分化決定に関与している細胞が発見された¹⁷⁾。
- ・大規模コホート研究の一つである長浜コホート研究において、関節症の発生に関するモニタリングが開始されている。

（6）キーワード

整形外科学、骨代謝、コホート、人工材料、再生医療

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 骨代謝領域においては、骨免疫学や骨神経学など新しい学術領域の形成に結びつく成果が本邦から発信されている。極めて国際競争の激しい領域であり、現在は限定された研究者の成果であるが、今後本邦での当該分野の研究者層の拡大が期待される。 骨軟骨疾患に関するGWASは、遺伝学的に比較的統一されているという本邦の利点を生かして、世界に発する研究が報告されている。今後は、下記のコホート研究とのタイアップを積極的に進める必要がある。 骨格筋の研究に関しては、筋ジストロフィーを初めとする先天性の疾患に関して、国立精神・神経医療研究センターにおいて、世界に比類のない細胞バンクが形成されており、極めて貴重なリソースとなっており、疾患特異的iPS細胞研究に利用されている。 骨格筋内の新規の幹細胞の同定は、再生医療にも結びつく成果である。 コホート研究としてのResearch on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) 研究は膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究であり、運動器に特化したコホート研究として極めてユニークなものである。 同様に「長浜コホート研究」、「村上コホート研究」及び「鶴岡みらい健康調査」においても運動器に関連した情報が集積されている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 骨代謝領域における創薬研究として本邦から発信されたものはないが、最近注目されているセマフォリンに関連した創薬が期待される。 再生医療実現化ネットワーク事業において、運動器に関連した課題として、脊髄損傷に対する応用研究が進められている。 同様にネットワーク事業の中で、軟骨再生に関して、体性幹細胞を用いるものから、iPS細胞を用いるものまで、複数が進められている。 骨格筋疾患の治療開発研究としては、筋ジストロフィーに対するエクソスキップ療法の開発が進められている。 疾患特異的iPS細胞を用いた研究により、軟骨無形成症に対する治療薬の候補が同定されたことは、難治希少疾患に対する応用の成果として特筆に値する。 骨組織の再生医療に関しては間葉系幹細胞などを用いた種々の応用研究が進められ、一部は先進医療へと進んでいる。 |
| | 産業化 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 運動器疾患に対する再生医療の産業化は、他国に比べると遅れていたが、2013年にJTEC社より、保険収載された治療薬として軟骨損傷病変に対する培養自家軟骨細胞組織（JAC）の販売が開始された。 軟骨病変に対するヒアルロン酸製剤は本法で開発されたものであり、本邦では広く使用されているが、国際的な評価は低く、エビデンスレベルを高める努力が必要である。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 骨および軟骨に関して、発生生物学的研究から、遺伝子改変動物を用いた研究まで、常に世界をリードする成果を報告してきている。米国骨代謝学会議（ASBMR）は、単に米国の学会ではなく、最先端の研究の発表の場として、高く評価されている。特にNature Medicineなどのインパクトファクターの高い研究雑誌に掲載される成果のほとんどが米国からのものである。その理由としては、研究者層が広いこと、そしてそれを支える豊富な研究資金であるが、近年、基礎研究領域への研究資金が減少しているらしい。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> • Bone and Joint Decadeの一環として、整形外科学会のみならず小児科学会、リハビリテーション学会及び骨代謝学会などによるUnited States Bone and Joint Initiative (USBJI) が構成され、学際的な研究が進められている。 • ES細胞を用いた脊髄損傷の治療研究のPhase IIが終了したが、有効性は実証されなかった。ただし、安全に遂行できたためDose-escalation studyに進むとのことである。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 一流研究者によるベンチャー企業の立ち上げ、そしてメガファーマへの売却による資金調達というサイクルが確立しており、応用研究からの産業化が促進されている。 • Osiris社は間葉系幹細胞に関する特許を米国において100種類以上成立させている。ただしこれらの基本的特許は欧州および日本では拒絶判定を受けていたり、すでに特許期間が終了している。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 骨軟骨に関する基礎研究のレベルは米国と同等に高いレベルにある。 • 骨格筋に関する研究の歴史は古く、米国と肩を並べる成果を上げており、サルコペニアの研究のためにEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) を立ち上げている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 再生医療に関しては、世界で初めて体外培養を経た細胞の移植による治療が1991年にスウェーデンから発表され、その後の細胞治療の嚆矢となった。その後も骨および軟骨組織に対する再生医療が応用研究から産業へと進んでいる。 • 特に北欧において優れた国家レベルの患者登録システムが整備されており、治療成績の把握などに極めて有用である。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 再生医療に関して、多数の企業ベースの治験が進行しており、特に多国間で治験が遂行できることが特徴である。再生医療製品としてChondroCelectが製品化されている。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 運動器構成要素に関する基礎的研究のレベルは現時点では高くないが、他の領域と同様に、米国や欧州から帰国した研究者による進展が想定される。 • 一方で13億人の人口を背景としたコホート研究が進んでおり、次世代シーケンサーなどの解析機器も整備されており、今後他国ではできないような大規模研究の成果が発表されることが想定される。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 運動器疾患の主たる診療科である整形外科医の数はChinese Orthopaedic Association登録会員として13万人に達している。特に特定の施設に集中した治療が行われており、その背景のもとに、倫理的検討が不足していると思われるものも含めて様々な臨床研究が行われている。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 運動器疾患に対する創薬に関する情報は無い。 • 軟骨再生など再生医療の領域では産業化が進んでいると想定されるが、詳細な情報は無い。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> • 運動器に関する基礎的研究のレベルは、特に高いものとはいえないが、論文発表数は多い。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> • 韓国整形外科学会の会員数は2,300人と少ないが、症例が集中しており、各施設での応用研究が遂行しやすい特徴がある。 • 再生医療に関する応用研究は日本より進んでおり、研究者によるベンチャー企業の立ち上げも盛んに行われている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> • 再生医療領域では、すでに多くの細胞・組織加工製品を医薬品として販売している。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- 1) <http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/index.html>
- 2) <http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t195-5.pdf>
- 3) <http://www.josteo.com/ja/guideline/index.html>
- 4) Takayanagi H. Nat Rev Rheumatol 8:684-9, 2012
- 5) Sato S, et al. Nat Med 13:1234-40, 2007.
- 6) Yamashita A, et al. Nature, in press
- 7) http://www.jppte.co.jp/business/regenerative/cultured_cartilage.html
- 8) http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/sarcopenia_EWGSOP_jpn-j-geriat2012.pdf
- 9) Nakajima M, et al. Nat Genet 46:1012-6, 2014
- 10) <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/kansetu.html>
- 11) <http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/mads.html>
- 12) <http://bjdonline.org>
- 13) <http://www.kenkounippon21.gr.jp/kenkounippon21/about/>
- 14) <http://www.city.nagahama.shiga.jp/index.cfm/11,3709,96,558,html>
- 15) <http://www.jst.go.jp/saisei-nw/>
- 16) Fukuda T, Nature 497:490-3, 2013.
- 17) Uezumi A, Nat Cell Biol 12:143-52, 2010

3.5.10 小児疾患

（１）研究開発領域名

小児疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

①新生児医療

- a. 幹細胞移植による脳障害や肺損傷に対する新規治療技術の確立：分娩の際に臍帯血液および臍帯自体の間葉系細胞を採取し、その中に含まれる幹細胞を用いた移植を行う。新生児重度仮死による低酸素性虚血性脳症に対する血液幹細胞移植および間葉系幹細胞、慢性肺疾患に対する間葉系幹細胞を用いて研究が行われており、治療技術の確立を目的としている。
- b. 早産児におけるゲノム・エピゲノム解析による病態の解析：SNP およびエピゲノム調節の早産児疾患への影響の解析で、早産児の病態に関する知識創出を目的とする。
- c. 早産児疾患におけるバイオマーカーの探索：主に早産児疾患に関連するバイオマーカーの探索を行い、その病態への影響を研究し、病態に関する知識創出および治療技術の確立の両方を目的とする。
- d. DOHaD：Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) は有名な Barker 仮説による、「胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念」で、早産児の長期予後という意味で極めて重要な研究領域となっている。知識の創出および治療技術への応用の両方が目的として研究が行われている。

②小児がん領域

- a. ゲノム解析研究：次世代シーケンサーなど革新的なゲノム解析技術を用いた小児がんの新規標的遺伝子の探索、治療効果の判定、治療の層別化の研究が、小児がんの研究開発の主軸をなしている。本研究は、知識創出と技術開発の両面をもつ。
- b. 免疫抗体療法：研究開発が臨床応用の段階に達している。本研究は、知識創出と技術開発の両面をもつ。

③小児腎疾患

- a. ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発：小児の難治性ネフローゼ症候群に対する副作用の少ない治療法の開発が求められており、新規薬剤の有効性が近年報告されている。今後、治療技術の確立に向けたさらなる研究が求められている。
- b. 網羅的解析による小児腎疾患の病態解明：小児腎疾患における遺伝性背景について網羅的遺伝子解析、プロテオミクス技術を用いた病理標本の解析など、病態に関する知識の創出を行う。

④小児神経領域・発達障害

- a. 自閉症の薬物治療開発：自閉症スペクトラム障害（以下、自閉症）は、対人相互交流の障害、こだわり・独特な行動や興味などを示す発達障害で有病率は人口の約1%と高く、社会機能に障害をきたすことから、知的レベルが高い患者においても疾病負担が大きい。同じく発達障害である注意欠如・多動性障害（ADHD）や他の精神疾患とは決定的に異なり、自閉症の本質的な症状を改善する薬物治療はいまだ確立されておらず、その開発

は世界規模の急務である。病態解明に向けた知識の創出に加えて、治療技術の開発を行う。

⑤小児アレルギー領域

- a. 小児食物アレルギーにおける免疫療法およびコンポーネント検査の開発：近年、小児食物アレルギーにおいて経口減感作療法や舌下免疫療法などの免疫療法の確立やコンポーネントに基づいた検査の確立が試みられている。

経口減感作療法は、一定の範囲でその有用性が認められている。しかし、従来の経口減感作療法では、摂取中のアナフィラキシー症状が高頻度に発生することや治療後の寛解の維持が困難なことなどさまざまな問題点も生じているため、これらの問題点を改善することが試みられている。また、花粉症に対する治療として舌下免疫療法が行われるようになり、今後食物アレルギーに対する治療法としても注目されている。

コンポーネントとは、食品内に存在するアレルギー性のタンパク質をさす。最近では、粗抗原に対するIgE検査よりも、コンポーネントを用いたIgE検査の方がより精度の高い診断ができることがわかり、様々な食品に対するコンポーネントの同定が試みられている。

⑥小児循環器領域

- a. 小児の心疾患における人工臓器や臓器移植は、機能不全に対する究極的な機能回復の方法として近年発展したが、著明な臓器不足などの限界が明らかになりつつある。そこで、長期間使用でき、かつ安全性が高く、さまざまな体格の患児にも適応可能な、生体吸収性素材を用いた組織再生という方法が有望な方向性と考えられ、その臨床応用に向けた技術の確立が必要である。

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

①新生児医療

- a. 幹細胞移植による脳障害や肺損傷に対する新規治療技術の確立：再生医療として臍帯のもつ可能性が注目をされており、臍帯の血液に含まれる血液幹細胞および臍帯組織の間葉系細胞を用いた研究が国際的に進められている。

新生児が重度仮死などにて出生した際に生じる低酸素性虚血性脳症は、その後遺症として脳性麻痺や重症心身障害児となり、生涯に渡り重篤な後遺症を残す大きな問題である。脳障害に対する根本的な治療は低体温療法の部分的な有効性が示され、現在広く行われる様になっている。その他にも薬物療法として、現在わが国ではメラトニンおよびエリスロポエチンによる治療が研究されている。

再生医療の試みとして、米国を中心に臍帯血液の中に含まれる血液幹細胞を用いた治療が研究されており、わが国でも動物モデルの研究および人での安全性試験が始められている。特に、最近結果が発表された米国での単群臨床試験では安全性と有効性が示唆されており、今後、わが国でもその有効性の検討が臨床試験として本格的に行われる予定である¹⁾。臍帯血液の中に含まれる血液幹細胞を、急性期の低酸素性虚血性脳障害の児に投与するもので、児自身の臍帯血を用いることから、再生医療としても安全性が高く、現在標準的な治療となっている低体温療法と組み合わせて実施することが可能である。また、コスト面でも廉価であり、臨床応用が期待されている。また韓国からは、新

生児ではなく脳性麻痺の児に対する臍帯血幹細胞移植の臨床研究を行い、有効性があったとの報告も行われている。同様の臨床研究は米国でも進行中で、その結果の公開が待たれている状況である。

間葉系幹細胞については、韓国を中心に新生児の低酸素性虚血性脳障害や慢性肺疾患に対しての研究が行われている。特に早産児では、人工呼吸による肺損傷から慢性肺疾患の状態となり、生命予後や長期的な呼吸機能低下などをきたす大きな課題となっている。慢性肺疾患の児に対して臍帯間葉系細胞を気管内に投与する第 I 相試験が韓国で行われ、安全性と有効性が認められたとの報告が昨年度されている²⁾。

- b. 早産児におけるゲノム・エピゲノム解析による病態の解析：様々な疾患についての遺伝性の素因との関連は、遺伝子多型（SNP）の解析や遺伝子の修飾を調べるエピゲノム解析にて研究が進められている。特に次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析（GWAS）を行う網羅的手法での研究方法への期待が高まっている。これまで SNP の早産児における疾患への影響は、小規模の限られた SNP 解析に関連した検討が報告されるにとどまっていたが、その意義と実用性については十分ではなく、網羅的解析の必要性が指摘されてきた。その中で、最近、米国の GWAS 研究で早産児の慢性肺疾患に影響する SNP が同定され、結論としては大きな影響のあるものは少ないという結果が報告されている³⁾。現在、海外での GWAS を用いた研究は進行中と見られ、結果の報告が待たれる。一方で、日本からの報告はなく、わが国の課題となっている。また、同じ遺伝子でもメチル化やヒストン修飾などの活性の調節因子が大きく疾患に影響を与えることが知られてきており、早産児疾患とエピゲノムの関連についても注目されている。エピゲノム解析の、特に網羅的解析については、現状では世界的に報告はまだなされておらず、今後注目される領域となっており、わが国でもそうした研究の推進が期待される。
- c. 早産児疾患におけるバイオマーカーの探索：新生児、特に早産児では、炎症反応を含む生体反応系は成人とは大きく異なっていることが想定されており、例えばサイトカインについては多数の研究結果が報告されている。日本でもそうした早産児での血液中サイトカインなどの世界レベルの研究が行われており、サイトカインプロファイルの研究では世界的にも一歩進んでいると思われる⁴⁾。今後はさらにサイトカイン以外についても網羅的に研究が進められ、病態の解明につながることを期待されている。
- d. DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) は、成人期などの後の健康課題の原因が、周産期胎児期にあるという「胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼす」という考え方で、その元となった英国での Barker などの疫学研究結果では、胎児期の母胎内の低栄養状態が成人期の心血管障害の発症率に関連を認めたと報告されている。一方、現在わが国では新生児の平均出生体重が減少傾向にあり、低出生体重児の増加が認められていることから、胎児は以前に比較して低栄養状態に置かれている。この傾向が、今後わが国での糖尿病や心血管疾患などの生活習慣病の増加につながる可能性があり、重大な懸念がされている。国際的にも動物実験などによる病態の解明と、疫学的な研究が数多く実施されており、わが国でも研究会が発足し、研究が進められている。

②小児がん領域

小児がんは成人がんと比べると稀であるものの、わが国における小児死亡原因の主要因であることから、予後の改善は、少子高齢化が進行するわが国において急務と考えられる。成長、発達の過程にある小児期という特殊性を鑑みると、小児がんの治療は、できる限り副作用を軽減し、かつ十分な抗腫瘍効果を担保したものでなければならない。そのためには分子病態に立脚した新規治療法、診断技術を開発する必要があるものの、その希少性から、小児がんにおける研究開発は、国内外の動向をみても成人がんと比べると著しく立ち遅れているのが現状である。

- a. ゲノム解析研究：次世代シーケンサーを用いた大規模ゲノム解析の研究は、小児白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍などで行われているものの、成果の多くが米国、欧州から発信されたものである。
- b. 免疫抗体療法^{5),6)}：がんの免疫療法に関しては、神経芽腫に対する抗 GD2 抗体の臨床応用は欧米ではすでに行われているものの、わが国では未承認薬であることから、ようやくパイロットスタディが開始された状況である。成人領域では、白血病に対する抗キメラ抗原受容体 (CAR) 療法、固形腫瘍に対する PDL1 抗体療法の成果が報告され、国内外で第 1/2 相臨床試験が開始されたが、小児領域ではまだ基礎研究の段階である。

③小児腎疾患

- a. ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発：ネフローゼ症候群の根本原因は未だに不明だが、小児では多くの場合にステロイドが効果的である。しかし成長期の子どもに対するステロイドの長期の使用による副作用が問題となるため、より副作用の少ない治療法の開発が求められている。わが国では免疫抑制薬のシクロスポリンなどが使用されるが、副作用がより少ないとされるタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬の使用報告が海外で相次いでいるものの、現在国内でネフローゼ症候群に対しては未承認である。またリツキシマブについては、諸外国に先んじて Iijima K などがわが国の臨床研究によりその難治性ネフローゼ症候群に対する有効性を示した⁷⁾。
- b. 網羅的解析による小児腎疾患の病態解明：小児腎疾患においては遺伝的背景が濃厚な疾患が多く存在する（ネフロン癆、難治性ネフローゼ症候群、C3 腎症、非典型溶血性尿毒症症候群など）。これらの疾患に対する網羅的遺伝子解析は海外において盛んに行われているものの、わが国では各研究施設で個別の検討を行うのみであり、非常に遅れている。またプロテオミクス技術を用いた病理標本の解析についても国際的にはその使用範囲が広がっているが、国内における技術開発はこれまで進んでいない。海外では症例のレジストリ登録が進んでおり、それに伴うサンプルの集約化が効率的に行われているが、わが国ではそのように希少な疾患の多数サンプルをまとめて網羅的に解析可能な研究環境が実現していない。

④小児神経領域・発達障害

- a. 自閉症の薬物治療開発：自閉症は対人相互交流の障害、こだわり・独特な行動や興味などを示す発達障害で、早ければ幼児期にも診断可能である。近年は自閉症に対する理解が進み、学業や就労の問題を契機に自閉症と気づかれることも多い。同じく発達障害である ADHD では中核症状を改善する治療薬が確立しており、現在も療育とともに治療の中心となっている。対照的に自閉症では、中核症状とくに社会性の障害に対する治療薬はいまだ確立しておらず、療育に頼るしかないのが現状である⁸⁾。

しかしながら近年、自閉症に関する研究には目覚ましい進歩がみられ、根本的治療薬の開発が現実的に期待される段階までできていると考えられる。例えば、自閉症の原因遺伝子が明らかになり、病態解明が進みつつある^{9)・11)}。自閉症を特に合併しやすい稀少疾患をモデルとして、分子レベルの病態にもとづく治療薬の効果が動物レベルで示されている。難治性疾患のひとつである結節性硬化症はその代表例であり^{12)・13)}、臨床における有効性を示唆する研究成果も得られつつある¹⁴⁾。以前から研究が行われているオキシトシン、バソプレッシンに関しては、臨床でも治療薬の開発が取り組まれている^{15)・19)}。

⑤小児アレルギー領域

a. 小児食物アレルギーにおける免疫療法およびコンポーネント検査の開発：

免疫療法：わが国では、抗ヒスタミン薬と経口減感作療法を組み合わせた治療、低アレルゲン化食による経口減感作療法や経皮免疫療法などが試みられている。諸外国では、加熱処理による低アレルゲン化食の経口減感作治療以外に、抗IgE抗体(オマリツマブ)と経口減感作を組み合わせた治療法や漢方薬を用いた免疫療法などが取り組まれており、一定の成果を挙げている²⁰⁾。また、わが国では花粉症に対して舌下免疫療法が適用されるようになったが、諸外国では、ピーナッツアレルギーの治療としての舌下免疫療法が開発されている²¹⁾。

コンポーネント：わが国では、大豆の2Sアルブミンに属するタンパクが大豆アレルギーの新たな原因コンポーネントになることが示され²²⁾、今後も新規のコンポーネントが発見される可能性が考えられる。諸外国では、 α -Gal (carbohydrate galactose- α -1,3-galactose) とよばれる糖鎖に特異的なIgEが獣肉に対する遅発性アレルギーの原因であることが発見され²³⁾、今後タンパク質以外の食品が抗原として発見される可能性が考えられる。

⑥小児循環器領域

小児先天性心疾患は、出生する小児の約1%に合併する先天性異常であり、その他の臓器と比較しても、もっとも発生頻度の高い疾患群である。これらの様々な先天性心疾患に対しては、様々な外科的手術が工夫され、周術期管理技術の向上とともに、治療成績が飛躍的に改善し、患者の予後は著明に改善した。しかし、その一方で、慢性的な心不全状態に置かれる小児患者数も増大しており、これらの患者のQOLを改善し、成人に達した時に充実した社会生活を送れるようにすることがこれからの重要な課題である。

これらの慢性小児心疾患患者の中には、心不全が回復不能となる患者も多い。それらの患者を救うには、現状では心臓移植しか究極的な改善策はない。一方で同種臓器移植では、術後拒絶反応に対する管理のため、生涯にわたる管理を必要とする。そして、それに伴う費用の問題や、またとくに日本において、著明な臓器不足といった現実と限界も明らかになりつつある。また小児心臓血管手術時にはその欠損部を補填・形成するため、さまざまな人工医用材料が使用されているが、術後血栓形成や感染、石灰化、成長性がないなどの欠点を有しているため、患児はイベントが起こった場合や、成長に伴うサイズのミスマッチが疑われる場合は再手術を余儀なくされている。

このような状況のなか、1980年代後半に生きた自己細胞を使って本来の機能をできるだけ保持した組織・臓器を人工的に作製する組織工学 (tissue engineering ; TE) という概念が提唱され始め、Massachusetts Institute of Technology の Langer や Harvard 大学医

学部の Vacanti らが生体吸収性ポリマーを細胞の足場（scaffold）として利用し、その可能性について最初に報告した^{24)・25)}。生体内に移植された scaffold に周囲組織から細胞が浸潤し、組織が形成され、一方でポリマーは生体内で分解・吸収され、最終的に再生組織は生きた自己細胞からなる組織で構成される。そのため、現在人工血管置換術などで用いられるダクロンやポリテトラフルオロエチレン（expanded polytetrafluoroethylene；ePTFE）といった人工血管と比較すると、①血管としての生理学的特性に優れる、②小児ではとくに重要な生物学的成長が期待できる、③傷害時の自己修復機転が期待できる、④移植後の感染に強い、などの点で優れた機能を発揮する可能性を秘めている。

（４）科学技術的・政策的課題

①新生児医療

- ・ 新生児は身体が小さく、また特に早産児では未熟であるため、臨床検体の採取が困難であり、極微量の検体での研究が必要とされる。このため、以前は検体を集めること自体が非常に困難で、蓄積された知識は非常に乏しかった。近年の技術の進歩で、微量検体での解析がかなり対応可能となってきており、最近では新生児や早産児でもかなりのデータ集積がなされてきている。

②小児がん領域

- ・ 小児がんの希少性（検体収集の困難さ）
- ・ 小児がんの基礎研究を支持する大規模財源の欠如（わが国で、小児がんの特化した大規模研究費は少ない）
- ・ 米国では、「Target project」など、小児がんを含むがんの大規模シーケンスプロジェクトが国家的プロジェクトとして行われているが、わが国における大規模シーケンスプロジェクトはない
- ・ 未承認薬をわが国において小児科領域で承認を得ようとする際の制度の見直し

③小児腎疾患

- ・ 症例登録制度の欠如：米国および欧米では腎疾患の総合レジストリ制度が進んでいる。特に臨床データとあわせて血液や尿、さらには網羅的遺伝子解析結果も含めたレジストリが構築されており、研究者はそのレジストリ登録患者からデータの抽出が可能になっている。この制度により臨床研究が極めて効率的に行われている。

④小児神経領域・発達障害

- ・ 自閉症一般では原因が多岐にわたるため、薬物治療の有効性を予測できるバイオマーカーがない現状での単純な臨床試験では、治療薬開発は困難を極めると予想されている。
- ・ 自閉症の診断評価において標準的とされる評価尺度（ADI-R、ADOS など）が、英語による資格認定（患者と英語で面接訓練しなければならない）にしか対応していない。日本を含め非英語圏では有資格者が非常に少なく、国際的に通用する自閉症関連の研究を非英語圏で行うことが非常に困難となっている。対応言語の拡大、国際的に通用する代替尺度の開発など、対応が必須である。

⑤小児アレルギー領域

- ・ 基礎研究と臨床研究を結びつける産官学連携が乏しいため、基礎をベースにした臨床研究が個々の臨床家と研究者との個人的な連携で成り立っており、制度的に基礎研究に基

づいた臨床研究を行う基盤が乏しい²⁶⁾。

- ・ 臨床家が基礎研究を学ぶ制度が不十分である²⁶⁾。

⑥小児循環器領域

現在の小児心疾患領域では、心房中隔欠損症（ASD）に対するカテーテル的（非手術）閉鎖デバイスや、低侵襲手術デバイスなど様々な素材やデバイスが開発されているが、その多くが非吸収性素材からできており、それゆえにこれら素材やデバイスには下にあげるような欠点が存在する。

- デバイスサイズの問題；生産効率のため規格サイズが定められており、必ずしも患者が必要とするサイズのデバイスを供給できていない。
- 術後の問題；手術時の低侵襲化に主眼が置かれ、術後異物留置による変化や、将来的な手術に与える影響などは考えていない。
- 費用の問題；デバイスのほとんどが海外製のため、その費用は莫大であり、皆保険制度である日本の医療費増加に歯止めがかからない状況になりつつある。

このようなデバイスを第一世代とするならば、これら欠点を解決すべく、現在のデバイスのよい点をより発展させ、国内でも研究が進められているような体内で分解・吸収される素材を用い、患者の必要とするサイズのデバイスを供給することは、iPS細胞による臓器復元と並び将来的な究極の目標となっていくと考えられる。このような「オーダーメイド医療」を行うには、精密かつ安価で多種多様なサイズに素材を加工する3Dプリンタなどの技術と組み合わせることが重要であると考えられる。しかしながら、3Dプリンタは多くがアメリカやドイツからの輸入で高価であり、その上、造形に使う素材も限られ、生体分解性ポリマーからの造形及び安全性の検討はなされないままに、一部研究機関で既存の3Dプリンタを改良し研究を進められているのが現状である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

①小児がん領域

- ・ 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「統合的ゲノムスクニングによる難治性小児固形腫瘍の新規標的分子の探索」
- ・ 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「希少がん・小児がん」
- ・ 医師主導治験「抗GD2抗体療法」
- ・ 医師主導治験「卵巣がんに対する抗PD-1抗体を用いた新規分子標的療法」

②小児腎疾患

- ・ ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発（リツキシマブ、アバタセプトなど）
- ・ 疾患別レジストリ（ネットワークシステム）による網羅的解析の進歩（以下に例示）
 - ネフローゼ症候群ネットワーク（NEPTUNE）
(<https://www.rarediseasesnetwork.org/NEPTUNE/>)
ネフローゼ症候群のレジストリによる原因解析結果なども報告されている²⁷⁾。
 - 小児慢性腎疾患コホート研究（CKiD）
(<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00327860>)
小児慢性腎疾患レジストリによる臨床研究も行われている²⁸⁾。
 - NEPHCURE財団（腎臓研究を支援する組織）(<http://nephcure.org/>)

▶ 腎組織プロテオーム解析

腎組織標本から微量のタンパク質を解析して病理診断につながる新たな試みが行われており、新たな知見が報告されている^{29)・32)}。

▶ 網羅的遺伝子解析

希少な腎疾患の遺伝子を国際的に集積し、解析することによって新たな原因遺伝子の同定に成功する例が相次いでいる^{33)・34)}。

③小児神経領域・発達障害

- ・ 自閉症の治療薬開発につながる研究成果は、国内からも近年発表されている。オキシトシンに関する研究は最も歴史が長く、基礎、臨床ともに研究成果の報告が最も多い。近年では、オキシトシンが自閉症患者の社会認知を改善することが、わが国より発表されている^{15)・16)}。
- ・ 自閉症を合併しやすい難治性疾患の結節性硬化症のモデルマウスで、病態に作用する薬剤ラパマイシンが自閉症症状を治すことを示した¹²⁾。同様の研究成果は、同時期に海外からも報告され^{13)・14)}、新たな創薬ターゲットとして世界的にも注目されている。
- ・ 海外ではバソプレッシン受容体阻害剤による臨床試験も進められている^{17)・18)}。

④小児アレルギー領域

- ・ 免疫療法：諸外国では、低アレルゲン化したリコンビナントタンパク質を用いた経口減感作療法の開発や、ペプチド（ペプチド結合で結合したアミノ酸）やナノ粒子を用いた経口減感作療法をめざす基礎研究が行われている²⁰⁾。また、リポソーム（リン脂質の重合構造をもつ、 $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$ のマイクロカプセル）に抗原やインターロイキン-12を取り込ませて投与することにより、抗原特異的に免疫寛容を誘導する免疫療法も開発されている²⁰⁾。
- ・ コンポーネント検査： α -Gal以外にも、マウスの研究でピーナッツ摂取時に中鎖脂肪酸トリグリセリドを併用するとアナフィラキシーが誘発されやすいことがわかり、従来のタンパク質以外の物質が原因抗原あるいは、アナフィラキシーの発症に関わる可能性があると考えられる³⁵⁾。

⑤小児循環器領域

- ・ 米国 Yale 大学とオハイオ州立大学（Nationwide Children's hospital）においては、すでに FDA 承認下の先天性心疾患に対し外科治療（Fontan 手術）時の TCPC グラフトとして、生体分解性ポリマーで作製した人工血管（TEVG）に骨髄単核球細胞を播種して手術に使用する臨床試験を実施されており、実用化に向けて動き出している^{36)・40)}。
- ・ 米国・独国を中心に生体内分解性金属（マグネシウム合金）を用いた冠動脈ステントが開発され、施設倫理委員会承認下でヒト臨床治験が施行され、発表されてきている。
- ・ 中国・韓国では生体分解性金属（マグネシウム合金）を用いた整形外科領域のデバイス開発が行われてきており、ヒトへの応用が図られている⁴¹⁾。

(6) キーワード

- ①新生児医療：幹細胞移植、臍帯血移植、全ゲノム解析、エピゲノム、DOHaD、バイオマーカー
- ②小児がん領域：次世代シーケンサー、エクソーム解析、全ゲノム解析、トランスクリプトーム

トーム解析、神経芽腫、横紋筋肉腫、骨軟部腫瘍、白血病、標的分子、微小残存病変、バイオマーカー、治療の層別化、免疫抗体療法

③小児腎疾患：ネフローゼ症候群、プロテオミクス、次世代シーケンサー

④小児神経疾患・発達障害：自閉症スペクトラム障害、mTOR、ラパマイシン、オキシトシン、バソプレッシン

⑤小児アレルギー領域：経口減感作療法（Oral Immunotherapy; OIT）、舌下免疫療法、コンポーネント、IgE、Component Resolved Diagnostics、抗IgE抗体、オマリツマブ

⑥小児循環器領域：生体吸収性素材、組織工学（Tissue Engineering: TE）、人工血管、ASDデバイス、3Dプリンタ

（7）国際比較

①小児がん領域

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：国際的に引け劣らない^{42)・46)}。 政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 理解促進・社会との対話：小児がん拠点病院などインフラの整備が進んでいる。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：国際的に引け劣らない⁴⁷⁾。 政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 理解促進・社会との対話：医師主導型治験は、依然として少ない。 |
| | 産業化 | × | → | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：国内の企業との連携は少ない。 政策対応：インフラの整備の遅れ。 理解促進・社会との対話：社会への普及は少ない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：世界をリードしている^{48)・50)}。 政策対応：小児がんの研究に大型予算が多数ついている。 理解促進・社会との対話：検体提供への理解が進んでいる。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：世界をリードしている⁴⁹⁾。 政策対応：インフラが整備されている。 理解促進・社会との対話：理解は深い。 |
| | 産業化 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：国際的に引け劣らない^{42)・45)}。 政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 理解促進・社会との対話：企業との連携が充実している。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：世界をリードしている。 政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 理解促進・社会との対話：検体提供への理解が進んでいる。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：世界をリードしている。 政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 理解促進・社会との対話：企業との連携が充実している。 |
| | 産業化 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：国際的に引け劣らない。 政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 理解促進・社会との対話：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：主だった成果なし。 政策対応：特化した政策に乏しい。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：主だった成果なし。 政策対応：特化した政策に乏しい。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |
| | 産業化 | × | → | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：立ち遅れている。 政策対応：立ち遅れている。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：主だった成果なし。 政策対応：立ち遅れている。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：主だった成果なし。 政策対応：立ち遅れている。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |
| | 産業化 | × | → | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準：立ち遅れている。 政策対応：立ち遅れている。 理解促進・社会との対話：立ち遅れている。 |

②小児腎疾患

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | △ | → | ・ 研究水準において大きなブレイクスルーはない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ 多施設共同臨床研究が進んでいる。 |
| | 産業化 | △ | → | ・ アカデミアの枠を越えて一般社会への啓発活動などの動きは依然活発ではない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | ・ 大規模なサンプルの集積からの網羅的解析を行うシステムが構築されている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | ・ 疾患別レジストリ（ネットワークシステム）を用いた解析や網羅的解析が進行している。 |
| | 産業化 | ◎ | → | ・ private foundationによる寄附制度やそれを通じた情報公開が広く行われている。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | → | ・ 大規模なサンプルの集積からの網羅的解析を行うシステムが構築されている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | ・ 疾患別レジストリ（ネットワークシステム）を用いた解析や網羅的解析が進行している。 |
| | 産業化 | ○ | → | ・ private foundationによる寄附制度やそれを通じた情報公開が広く行われている。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ 文献や学会などへの発表は際立って増えている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | ・ High impact Journalに載るレベルではないが、多くの症例を集めた解析などが報告され始めている。 |
| | 産業化 | × | → | |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | → | ・ 数年の発表件数や質に変化はない。 |
| | 応用研究・開発 | × | → | ・ High impact Journalに載る臨床研究の報告はない。 |
| | 産業化 | × | → | |

③小児神経・発達障害

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | ・この数年で、自閉症の基礎研究に関する複数の論文が発表されている。内容もオキシトシン関連 ⁵¹⁾ 、mTOR関連 ¹²⁾ に限らず多岐にわたっており ⁵²⁾ 、多様な自閉症の原因を広くカバーしている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | ・オキシトシンについては、ヒトを対象としたオリジナルの研究結果がすでに得られている ^{15),16)} 。また、mTOR関連の動物研究の成果は、難治性疾患である結節性硬化症を対象とする臨床研究への橋渡しが比較的容易と考えられる ¹²⁾ 。 |
| | 産業化 | × | → | ・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | ・以前より、自閉症の病態解明に関する質の高い基礎研究の成果が多数報告されている。対象とする病態もオキシトシン関連 ^{53),54)} 、mTOR関連 ¹³⁾ など多岐にわたり、地域別の論文数では群を抜いている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↑ | ・基礎研究の成果に基づいた、創薬につながりうる応用研究もすでに報告が多数ある。動物モデルに対する治療実験や、すでに臨床使用可能な薬剤において治療効果を示唆するデータが得られている ¹⁴⁾ 。 |
| | 産業化 | △ | ↑ | ・市販品として入手できる状況にあるオキシトシンのほか、新規治療薬としてバソプレッシン受容体阻害剤を開発しており、治験が進行中である ^{17),18)} 。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | ・米国に次いで、多領域において質の高い成果が得られている ^{55),56)} 。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | ・オキシトシンにおける臨床研究はある程度行われていると、論文発表からは推測される ⁵⁷⁾ |
| | 産業化 | × | → | ・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | → | ・インパクトの高い基礎研究の成果は、近年報告が乏しい。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・ヒトを対象とした研究の報告は散見されるが ⁵⁸⁾ 、治療研究の報告は明らかでない。 |
| | 産業化 | × | → | ・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。 |
| 韓国 | 基礎研究 | × | → | ・近年、インパクトの高い基礎研究の成果は明らかでない。 |
| | 応用研究・開発 | × | → | ・近年、インパクトの高い応用研究の成果は明らかでない。 |
| | 産業化 | × | → | ・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。 |

④小児アレルギー領域

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準については、大豆、ゴマの2Sアルブミンが新たなコンポーネントとして同定された。また、2つの異なるコンポーネントのエピトープを融合したリコンビナントタンパク質に基づいたIgE測定を行うことにより、アレルギーの検査精度をあげる工夫がされている。しかし、食物アレルギーや、減感作療法に対する原因解明に関わる積極的な研究成果が出ていない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 研究水準では、低アレルギー食による改良型経口減感作が試みられていることや、新生児に、早期保湿剤の塗布を行うことにより、食物アレルギーの発症リスクが低下することが示され⁵⁹⁾、ある程度の活動・成果が認められている。 「政策対応」「社会への対話」としては、学校および保育所におけるアレルギー児に対する取り組み（ガイドラインの制定、各種会議や通知、研修による関係者の理解への周知徹底）や学校・教育委員会における実際の対応を把握するための全国的調査の実施が行われている。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 小児喘息患者に対して抗IgE抗体薬（オマリツマブ）が、また、スギの花粉症に対してスギ舌下免疫療法薬の使用が認可されているが、いずれの治療法も食物アレルギーに対して適用・応用されていない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> マウスモデルを用いて、食物アレルギーとマイクロバイオーームとの関係や、脂質が食物アレルギーの発症にどのような効果を与えるか³⁵⁾について示しており、一定の成果が得られている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ピーナッツアレルギーに対する舌下免疫療法（A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial）²¹⁾や、漢方薬を用いた免疫療法²⁰⁾で一定の成果を挙げている。 経口減感作療法の長期的予後についてのデータが集積してきている⁶⁰⁾。 政策面では、NIHによるExpert Panel on Food Allergy Researchレポートに基づき、Food Allergy Initiative（FAI）を立ち上げ、研究面、資金面、教育面で、食物アレルギーに関わる研究者や臨床家を増員するよう働きかけている。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 経口減感作療法に抗IgE抗体（オマリツマブ）を併用した治療では、単独の経口減感作療法に比較して副作用の減少と高率の脱感作が誘導できている²⁰⁾。 また、Ara h 2-Fcγ融合タンパク質を用いた新規免疫療法の開発⁶¹⁾で一定の成果をあげている。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> マウスモデルを用いて改変ワクシニアアンカラウイルススペースのオポアルブミンワクチンによる食物アレルギーへの治療の試み⁶²⁾や、食物アレルギーに対するCpGモチーフを用いた免疫療法が試みられている⁶³⁾。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ピーナッツアレルギーに対して、低エピトープ化したリコンビナントタンパク質を経肛門的に用いた免疫療法⁶⁴⁾や高免疫化した抗原・アジュバンドを用いた皮下免疫療法⁶⁵⁾などが試みられており、一定の成果を挙げている。 欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）では、「食物アレルギー・アナフィラキシーガイドライン」において、1)ガイドライン、2)システムティックレビュー、3)プロトコルの3章に分けて、よりエビデンスに基づいた標準化したガイドラインを作成することにより社会への理解を促進している⁶⁶⁾。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ファディア社によるimmunoCAP® ISACにより、ごく少量の血清で多種のコンポーネントを同時測定可能となり、多抗原アレルギーに対するコンポーネント診断が飛躍的に容易となった。現在も新たなコンポーネント診断が開発されている⁶⁷⁾。 |

| | | | | |
|----|---------|---|--|--|
| 中国 | 基礎研究 | × | | |
| | 応用研究・開発 | × | | |
| | 産業化 | × | | |
| 韓国 | 基礎研究 | × | | |
| | 応用研究・開発 | × | | |
| | 産業化 | × | | |

⑤小児循環器領域

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・産総研（茨城県）を中心に生体分解性金属（マグネシウム合金）の素材研究が活発に行われている ^{68)・74)} 。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・2000年代に東京女子医大を中心とした、生体分解性ポリマーによる人工血管移植の動物実験・治験がなされ、良好な成績が報告されている ⁷⁵⁾ 。 ・新規素材を用いたデバイス開発に関しては諸外国に比してかなり出遅れている。 |
| | 産業化 | △ | → | ・一部民間企業で、生体分解性素材を用いた医療用デバイスが製造・販売されている ⁷⁶⁾ 。 ・新規素材を用いたデバイス開発・市販化に関しては諸外国に比してかなり出遅れている。 |
| 米国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・Yale大学、Nationwide Children's Hospital、Pittsburgh大学などで、生体分解性ポリマーを用いた血管用グラフトの研究が積極的に行われており、一部、臨床治験が行われている ^{75)・77)・79)} 。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | ・Nationwide Children's Hospital、Pittsburgh大学などで、生体分解性ポリマーを用いた血管用グラフトを用いて、FDA承認下の臨床治験が行われている ^{75)・77)・78)} 。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | ・エチコンやコヴェディエン社が生体分解性素材を用いた吸収糸やデバイス開発を行っており、すでに市販化されている ^{80)・81)} |
| 欧州 | 基礎研究 | △ | → | ・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・EU-FP7 ProjectやBIOSOLVE Projectなど官民一体となった生体分解性素材を用いた治験が行われている。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | ・Biotronikなどの企業が、冠動脈ステントなどにおいて商品化を目指している。 ・SYNTELLIX社はすでに、生体分解性金属の整形外科用デバイスを実用化している。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | → | ・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・大連大学付属病院などが大腿骨頸部骨折治療用スクリュー臨床治験など施工しており、近年、積極的な開発を行っている。 |
| | 産業化 | △ | → | ・まだ実用化までは至っていない。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | → | ・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | ・手骨折治療スクリュー臨床試験“MHV project”などが報告されており、近年活発化している。 |
| | 産業化 | △ | → | ・まだ市販化レベルまでは至っていない。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Cotten CM, et al.. J Pediatr. 2014;164(5):973-979.
- 2) Chang YS, et al. J Pediatr. 2014;164(5):966-972.
- 3) Wang H, et al. Pediatrics. 2013;132:290-7.
- 4) Takahashi N, et al. Cytokine. 2010;49:331-7.
- 5) Navid F, et al., J Clin Oncol. 2014;32:1445-1452.
- 6) Denkert C, et al., J Clin Oncol. 2014 Dec 22. pii: JCO.2014.58.1967.
- 7) Iijima K, et al. Lancet. 2014;384(9950):1273-81.
- 8) Farmer C, et al. Drugs. 2013;73::303-314.
- 9) 池田和隆ほか. 自閉症の遺伝子解析. In: メンタル医療—原因解明と診断, 治療の最前線—(糸川昌成監修), 東京: 株式会社シーエムシー出版 pp68-76,2013
- 10) Modi ME, et al.. Horm Behav. 2012;61:340-350.
- 11) Ehninger et al. Trends Mol Med. 2011;17:78-87.
- 12) Sato A, et al. Nat Commun 2012;3:1292, 2012.
- 13) Tsai PT, et al. Nature 2012;488:647-651.
- 14) Krueger DA, et al. Ann Neurol. 2013; 74:679-687.
- 15) Aoki Y, et al. Mol Psychiatry 2014. Doi: 10.1038/mp.2014.74. (epub ahead of print)
- 16) Lin IF, et al.. Mol Autism. 2014;5:20.
- 17) Grundschober C, et al. 53rd annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, Arizona, USA, 2014
- 18) Hollander E, et al. 53rd annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, Arizona, USA, 2014/12/7-11. (V1a ヒト米)
- 19) Domes G, et al.. Biol Psychiatry. 2013;74:164-171.
- 20) Sampson, et.al. J Allergy Clin Immunol 2014;133:291-307.
- 21) Fleischer DM, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:119-27.
- 22) Ebisawa et al, J Allergy Clin Immunol 2013;132, 976-978.
- 23) Commins, et.al. J Allergy Clin Immunol 2009;123, 426-433.
- 24) Cima LG et al., J Biomech Eng. 1991; 113: 143-51.
- 25) Langer R et al., Science. 1993; 260: 920-6.
- 26) 伊藤裕子: 公的研究機関と病院との連携—ライフイノベーションを円滑に進めるための日本型 NIH 構想—GRIPS Discussion Paper 10-36
- 27) Kidney Int 2013 83: 749-756
- 28) Kidney Int 2010 78: 1154-1163
- 29) Sethi S et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:915-921.
- 30) Satoskar AA, et al. Modern Pathology 2012;25:709-721.
- 31) Sethi S, et al. Kidney Int 2012;82:465-473.
- 32) Sethi S, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:273-280.
- 33) Hildebradt F. Lancet. 2010;375(9722):1287-95.
- 34) Devuyst O et al. Lancet. 2014;383(9931):1844-59.
- 35) Li, et.al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:442-50.

- 36) J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 431-6, 436 e1-2
- 37) Lancet. 2013 Mar 9;381:836-44
- 38) Nat Med. 2011; 17: 1032-5
- 39) Circ Cardiovasc Interv. 2013 Dec;6(6):644-53.
- 40) Science. 2011; 333: 1088-9
- 41) BioMedical Engineering OnLine 2013, 12:62
- 42) Seki et al., Cancer Res. 2014;74:2742-2729.
- 43) Yoshida K et al., Nature Genet. 2013;45:1293-1299.
- 44) Sakaguchi H et al., Nature Genet. 2013;45:942-946.
- 45) Takita J et al., Leukemia 2012;26:1879-1881
- 46) Takita J (co-1st) et al., Nature 2008;455:971-974.
- 47) Koh K et al., Leukemia 2014 Jun 3. doi: 10.1038/leu.2014.172
- 48) Pugh TJ et al., Nature Genet. 2013;45:279-284.
- 49) Roberts KG et al., N Engl J Med. 2014;371:1005-1015.
- 50) Ntziachristos P et al., Nature. 2014;514:513-517.
- 51) Jin D, et al. Nature. 2007;446:41-45.
- 52) Nakatani J, et al. Cell. 2009;137:1235-1246.
- 53) Teng BL, et al. Neuropharmacology. 2013;72:187-96.
- 54) Murakami G, et al. Eur J Neurosci. , 2011; 34:469-77.
- 55) Ehninger D, et al. Mol Psychiatry. 2012;17:62-70.
- 56) Tobin VA, et al. Nature. 2010;464:413-7.
- 57) Huang H, et al. Neuropsychopharmacology. , 2014;39:1102-1114.
- 58) Xu XJ, et al. PLoS One. 2013; 8:e74849.
- 59) Ohya, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;134: 824–830.
- 60) Keet CA, et al J Allergy Clin Immunol 2013;132:737-9.
- 61) Liu Y, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:213-21.
- 62) Wangorsch A, et al. Allergy 2013;68:1021–1028.
- 63) Klimek L, Expert Rev Clin Immunol 2014;10:1059–1067.
- 64) Wood RA, et al. Allergy 2013;68:803–808.
- 65) Pfaar O, et al. Allergy 2012; 67:630–637.
- 66) EAACI <http://www.eaaci.org/>
- 67) Phadia
<http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-ISAC>
- 68) European Cells and Materials • 2014 • Vol. 28, S. 3, pp. 15
- 69) European Cells and Materials • 2014 • Vol. 28, S. 3, pp. 33
- 70) Materials Science and Engineering C • 2013 • Vol. 33, Issue 8, pp. 4746–4750
- 71) European Cells and Materials • 2013 • Vol. 26, S. 5, pp. 12
- 72) European Cells and Materials • 2013 • Vol. 26, S. 5, pp. 34
- 73) 素形材 • 2013 • Vol. 54, No. 3, pp. 27–32
- 74) 塑性と加工 • 2012 • Vol. 53, No. 621, pp. 896–899

- 75) J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 431-6, 436 e1-2.
- 76) <http://www.gunze.co.jp/medical/products/index.html>
- 77) Nat Med. 2011; 17: 1032-5
- 78) Science. 2011; 333: 1088-9.
- 79) Nat Med. Jul 2012; 18(7): 1148–1153.
- 80) <https://www.ethicon.jp/products/sutures/index.html>
- 81) <http://www.covidien.co.jp/medical/products-category/cate1-5>

3.5.11 希少疾患

（１）研究開発領域名

希少疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

約 7,500 種類の遺伝性疾患のうち未だ原因遺伝子の同定されていない約 3,500 種類の遺伝性疾患の病因遺伝子を同定し、遺伝子およびその機能に関連する関連特許などの主な知的財産権を獲得する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

メンデル遺伝形式をとる遺伝性疾患は約 7,500 種類が知られており、そのほぼすべてが希少疾患である。これまでに、種々の遺伝子解析手法を駆使してその約半数の疾患の原因遺伝子が解明されたが、残る約 3,500 種類の疾患で未だ病因遺伝子が同定されていない。希少遺伝性疾患で同定される病因遺伝子の多くは、ヒトの発生・成長、生体機能の維持などにとって重要な役割を担っており、しばしばその遺伝子多型は生活習慣病を含む種々の疾患発症にも関与している。このような健康維持に対する影響がきわめて大きい遺伝子の同定とその機能解明は、医学研究において重要である。

近年開発された次世代シーケンサーの活用によって、これら希少遺伝性疾患における病因遺伝子の解析研究が飛躍的に進展し、世界的にも数多くの新規病因遺伝子が続々と報告されるようになってきた。

従来、希少遺伝性疾患の病態解明はなかなか治療には結びつかず、ときには「趣味的研究」と揶揄されることもあった。しかしながら、最近では種々のオーファンドラッグの開発が進展するとともにその高収益性が注目され、メガファーマの多くがオーファンドラッグ創薬に積極的に取り組むようになってきた。例えば、サノフィ社が販売する希少疾患治療薬（ゴーシェ病に対する酵素補充療法薬など）の年間売上高は 2,750 億円に達している。残念ながら、わが国の製薬企業はこの流れから完全に取り残されている。

さらに、希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明とその病態把握が、**common disease** の創薬に結びつく事例が相次いでいる。例えば、遺伝性腎性糖尿病における病因遺伝子の同定とその病態把握は、糖尿病の新薬開発（SGLT2 阻害薬）に結び付いた。また、希少なコレステロール代謝異常家系における病因遺伝子（PCSK9）の同定がきっかけとなり、世界中のメガファーマが高コレステロール血症の新薬を開発中（現在、第 3 相試験）で、スタチンに代わるブロックバスター候補として期待されている。

近年、**common disease** における遺伝的素因を探索するため、わが国を含め世界各国で巨額の研究費を投じてゲノムワイド関連解析研究（GWAS）が行われた（**common disease-common variant** 仮説に基づく）。その結果、数多くの医学研究論文が生まれたものの、疾患発症に大きな影響を及ぼす遺伝子の同定や創薬に結び付いたものは少なく、失望感が広がっている。そのような中で、新たに希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明に国際的に大きな関心が寄せられている（**common disease-multiple rare variant** 仮説）。

次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の病因遺伝子の同定は、世界的に怒涛の勢いで進行しており、おそらく向こう 5~10 年の間にほぼすべての病因遺伝子が解明されると

思われる。そして、それぞれの遺伝子およびその遺伝子が生成するタンパク質などの機能に関連する特許などの主な知的財産権は、この期間に取得されてしまうものと想定される。

希少遺伝性疾患における病因遺伝子の同定で最も重要な要素は、希少遺伝性疾患患者および家系の同定とその詳細な臨床所見・検査所見の把握である。次に、同定された症例を速やかに次世代シーケンサーで解析できるパイプラインの構築と、そこから得られた遺伝子情報をもとにその他の種々の遺伝子解析手法を駆使して疾患遺伝子を絞り込む研究者の参加が求められる。そのためには、これらの研究分野を有機的に連携させるオールジャパンのコンソーシアム構築が提案される。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・希少遺伝性疾患の原因となる病因遺伝子の多くは、健康を維持するために必須の数々のタンパク質をコードしている。したがって、その同定と機能の解明は医学研究のうえでもきわめて重要である。
- ・わが国における希少遺伝性疾患に対する研究は、これまでおもに厚生労働省の疾病対策課や母子保健課などが配分する研究費でまかなわれ、社会福祉あるいは慈善事業的な色彩が強かった。したがって、次世代の医療におけるグローバルマーケットの掌握は全く想定されていない。
- ・ゲノム研究に対して巨額の研究費が投入されてきたものの、**common disease** が中心で希少遺伝性疾患研究は対象外とされてきた。昨今の国際的な情勢に鑑み、早急に希少遺伝性疾患研究を国家プロジェクトとして位置づけ、オールジャパンで研究体制を構築するとともにこの分野に集中的に研究費を投入することが必要である。
- ・わが国の研究者は遺伝性疾患の病因遺伝子をこれまで多数解明してきたが、遺伝子関連の数多くの知的財産権の取得に失敗し、産業への応用ができなかった。希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明が世界的に怒涛の勢いで進行し、次々と知的財産が取得されている現在、わが国はこの研究分野において二度と同じ過ちを繰り返してはならない。
- ・希少遺伝性疾患の診療をおこなっている臨床家、希少遺伝性疾患の遺伝子解析についてのノウハウを有し実績を有する研究者、そして次世代シーケンサーを中心とする遺伝子解析拠点の専門家が、オールジャパンでコンソーシアムを形成することが重要である。とくに、これまで希少遺伝性疾患の診療や解析を行ってきた研究者は十分な研究費を取得する事ができなかった。これまでゲノム研究に投じられた潤沢な研究費の一部をこの分野に配分することによって、わが国における希少遺伝性疾患症例・家系の発掘を促進することが求められる。
- ・国際的な競争が激化するなか、最も重要なことは仕事のスピードである。今後の5年間に世界に先駆けていくつの希少遺伝性疾患の病因遺伝子をわが国の研究者が同定できるかが、将来に大きく影響する勝負の分かれ目である。
- ・次世代シーケンサーによる遺伝子解析では、予期せぬ重大な遺伝子変異の同定（**incidental findings**）が倫理的に問題となる。この問題についてはあらかじめ研究開始段階での対応策を立て、遺伝カウンセリングを提供するなどの方策を準備しておくことで解決することが可能である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・希少遺伝性疾患研究では、希少な症例や患者家系の情報収集が最も重要な点であり、そのためにはできるだけ数多くの医療施設・研究機関の有機的連携が求められる。諸外国では次世代の医療創造に向けた国家的プロジェクトと位置付けて、コンソーシアム構築と巨額の研究費投与が行われている。一方、この分野においてわが国では具体的な方策は実施されていない。
- ・国際的な連携としては、欧米を中心に International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) が構築されている。メンバー資格は、5年間で10億円以上を希少疾患研究費に充てている funding organization と患者支援団体に限定されており、残念ながら日本は参加資格があるにもかかわらず参加できていない。現在のメンバー施設の所属国は、Australia、Canada、China、Finland、France、Germany、Georgia、Ireland、Italy、Korea、Netherlands、Spain、UK、USA である。
- ・欧州内では、EU が、希少疾患の治療および中央研究組織設立のために約50億円の拠出を決定し、ゲノム研究のために70研究機関のデータ共有を計画している。
- ・米国では従来から NIH の中に Office of Rare Diseases Research が存在し、総合的な研究を実施している。希少疾患研究に対する NIH の研究予算は、毎年3,500億円(2011～2015年)にのぼっている。カナダ国内でも、国をあげての研究連携体制が整備されている。

（6）キーワード

common disease-common variant 仮説、common disease-multiple rare variant 仮説、メンデル遺伝、遺伝性疾患、病因遺伝子、タンパク質の機能、関連特許、知的財産権

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | → | ・ 遺伝性疾患の病因遺伝子をこれまで多数解明したが、世界の動きに乗り遅れている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・ 日本は、International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) に加盟していない。 |
| | 産業化 | △ | → | ・ 遺伝子関連の知的財産権を所有していないことがあり、産業化が遅れている。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・ NIHの中にOffice of Rare Diseases Researchが存在し、総合的な研究を実施している。稀少疾患研究に対するNIHの研究予算は、毎年3,500億円（2011～2015年）にのぼっている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | ・ 同上。欧米を中心にInternational Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) が構築されている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | ・ 多数の企業が参画し、産業化が進んでいる。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・ 欧州内では、EUが、稀少疾患の治療および中央研究組織設立のために約50億円の拠出を決定し、ゲノム研究のために70研究機関のデータ共有を計画している。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | ・ 同上。欧米を中心にInternational Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) が構築されている。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | ・ 多数の企業が参画し、産業化が進んでいる。 |
| 中国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・ これまでは遅れていたが、多額の予算を投入し積極的に研究活動が行われている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ 中国は、International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) に加盟している。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ 欧米に比べると産業化は遅れているが、最近になって活発に産業化が図られている。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ これまでは遅れていたが、予算をソウル大学などに積極的に注入し、研究活動を奨励している。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ 韓国は、International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) に加盟している。 |
| | 産業化 | △ | → | ・ わが国と同様に産業化が遅れている。 |

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- 1) Hall SS: Genetics: A gene of rare effect. Nature 496: 152-155, 2013.
- 2) International Rare Diseases Research Consortium <http://www.irdirc.org/>
- 3) International Rare Diseases Research Consortium: Fighting rare diseases. http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/media_releases/rare_diseases_press_release_130124.pdf

- 4) Research Portfolio Online Reporting Tools: Estimates of funding for various research, condition, and disease categories
http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx
- 5) Canadian Pediatric Genetic Disorders Sequencing Consortium
<http://www.cpgdsconsortium.com/>

3.5.12 医療情報

（1）研究開発領域名

医療情報

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医療の実践に伴って生成される多様な診療データや管理業務データをデジタルデータとして情報システムにより管理し、その情報を多面的に診療と研究に活用することによって、医療の効率化、質と安全性の向上、正確な医療知識の一般への普及、新たな医学的知見の獲得と高度医療の開発、さらには医療システム全体の変革に必要となる情報技術全般に関する研究開発を行う領域である。またその技術適用に関する社会的課題の解決を目指す研究領域も含まれる。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

医療 IT の研究領域は、①一次利用：情報発生源である診療現場での医療データの電子化と診療への利用、②二次利用：電子的に蓄積された医療情報の診療以外への利用、に大別される。また、医療とそれ以外で発生するデータの統合や利用者の違いに目を向けると、ゲノムデータなど生命情報との統合化とその活用、医療専門家や医学研究者だけでなく一般人による医療情報活用、も重要な研究領域となる。さらにこうした医療の場での IT 研究領域を支える基礎的な情報技術の研究領域が存在する。

こうした観点から主要な研究領域を整理すると、(i) 医療現場での診療情報の入力・管理と診療での利用を総合的に実現する診療業務系システムとしての診療情報システムの研究開発、(ii) 前記システムのデータをもとに、医療専門家の意思決定支援と、一般人への医療知識や判断材料の提供を行う情報技術の研究開発、(iii) 医療機関ごとに蓄積された診療データを、同一患者ごとの一つのながりの情報として、複数の医療機関にまたがって診療に役立てることを目指す診療情報連携システムの研究開発、(iv) 蓄積された診療データを、患者の直接の診療目的ではなく、異なる患者をまたいだ、また複数の医療機関にまたがった医療データベースとして、新たな医学的知見の探索、医療の実態把握、臨床疫学研究、新しい医療技術開発、疾患モデル研究、ゲノム情報と臨床情報の統合解析などに利用する、いわゆる二次利用に関連した研究開発、(v) 医療波形や信号データ処理、医療画像処理や画像認識、医療自然言語処理や医療テキストマイニング、などの基礎的な医療データ処理研究、に大別される。

(i) では、従来は紙に記載してきた診療録（カルテ）の情報を電子化するとともに、処方や検査結果をデジタルデータとして管理し、診療時に参照できる電子カルテシステムと、年々データ量が増大する医療画像診断機器からの画像検査結果データを管理する画像情報システムなどがある。これらはさまざまな医療機関規模に対応して種々の商用システムが市販され、国内外で普及が始まっている^{1),2)}。初期に導入した先導的な医療機関ではすでに10年近くに達する診療情報が同システムで管理されるようになってきたことと、医師、看護師だけでなく多くの医療専門職種が使用するようになってきたため、長期にわたる診療経過中の経時的情報の可視化手法や、医療専門職ごとにより操作性の良好なマンマシンインターフェースの研究開発が重要になりつつある。欧州先進国での電子カルテシステム導入状況は開

業医で 80～90%以上、専門病院で 10%～20%、米国では、それぞれ 40%～50%と 60%程度、わが国ではそれぞれ 15%前後と 20～25%程度である。わが国では 2002 年以降、政府の IT 戦略にもとづいて推進されてきた。

(ii) では、前記の診療情報システムの普及の流れを受けて、医師の診療上の意思決定、具体的には診断時や治療計画への助言、標準的医療を記述した診療ガイドラインに沿った診療を提示や誘導、リスクのある処方や検査指示への注意喚起や警告、医師の疑問に効率よく回答する、などを電子カルテシステム上に実現しようとする基礎的研究開発が進められている。この領域は、診断や助言に必要な基本的な医学知識を体系的に計算機が扱える構造的電子化知識として記述されることが必要であるとともに、それを電子カルテのもつ患者データと組み合わせ、医師の診断プロセスに併せて戦略的に提示する高度な知的情報処理機能が必要であるため、実用にはまだ相当な時間がかかる。しかし極めて挑戦的であるとともに、医療情報のニーズが高い研究開発領域である。医学知識の構造的電子化記述や電子診療ガイドラインの記述とその利用手法の研究は、わが国では、医学オントロジーの研究開発による臨床医学知識記述研究が計画的に推進されてはいるが^{3),4)}、それ以外については一部研究者により個人研究として実施されているものの、非組織的で散発的である。米国では i2B2 プロジェクト⁵⁾、国立医学生物学オントロジー研究所 (NCBO) が設置され、国家研究プロジェクトとして推進されている⁶⁾。また特筆すべきは、米国 IBM によるワトソンプロジェクトの医療応用研究⁷⁾¹⁰⁾であり、これにより膨大な医療知識を統合的に処理し、医療情報の質問に回答できる技術を確立し、社会での応用を目指そうとしている動きがある。

(iii) では、異なる医療機関での診療を継続的に可能とするように、電子カルテシステムの情報を医療機関をまたがって連携利用できるようにする技術の研究開発で、セキュリティ面での課題、情報量の多い医療画像データを含めた連携すべき診療データの長期管理を担う組織と設備の在り方、医療機関をまたがる共通個人 ID の運用管理方法、異なる医療機関で異なる手法で管理されていた診療情報を標準化して流通させる標準化の策定とそれに併せた技術開発、など多くの研究対象があるものの、主として技術面での研究開発よりは運用制度や組織論的な課題の現実的な解決策の策定と実現がテーマである。わが国では、国の健康医療戦略の一環として、次世代医療 ICT タスクフォース¹¹⁾などで検討されている。欧米においても、それぞれ電子カルテシステムの導入とセットで国家戦略として進められており、各国の医療制度の違いにより実現手法と解決すべき重点課題は少しずつ異なるが、進捗ステージとしては大きな相違はないと判断される状況である。

(iv) の医療データベースの二次利用では、多施設検査結果値や患者の詳細な状態を記録した電子カルテデータベースと、保険者への診療報酬請求データであるレセプト¹³⁾のデータベースをそれぞれ統合および匿名化して、臨床疫学的研究や医療政策立案のためにデータ解析する手法が成果を出しつつある。わが国では保健医療政策目的で分析するため、レセプトと健診データを匿名化して厚労省が国の一元化データベースとして構築し、これを一定手続きのもとでナショナルレセプトデータベース (NDB) として研究者に利用可能とする政策 (第三者提供) が 2011 年度から試行が開始され、2013 年度から通常運用が開始している。研究者にとっては非常に大きな進展ではあるが、手続きの複雑さ、個人情報保護の観点からの審査基準の厳しさ、研究目的に応じたデータセット作成の手間のために時間がかかりすぎるなどにより第三者提供件数は 2013 年度末で 23 件とまだ多くなく¹³⁾、具体的成果

がどの程度出てくるかはこれからの動向次第である。

米国では全国規模ではないが公的医療保険データベースの研究目的二次利用や、大規模な保険者グループ配下の医療機関の診療データの統合利用は研究者にとって所与のものになっており¹⁴⁾、多くの社会医学的、臨床疫学的研究成果が出ている。

わが国では2012年度から全国10の医療機関と医療機関グループで標準的な二次利用データベースを構築し、そのデータベースを用いて医薬品の早期副作用検出を試みる事業が厚労省と医薬品医療機器総合機構（PMDA）により開始され、医療情報データベース基盤整備事業による標準化データベース構築が始まっている¹⁵⁾。米国では、FDA主導で同様なプロジェクトが2009年度からセンチネルプロジェクトとして開始され¹⁶⁾、EUではEU-ADRプロジェクトが開始されている¹⁷⁾。いずれも医療機関の電子カルテデータベースを多施設で統合的に解析することで医薬品の早期副作用検出を目指すものである。一方、医療データベースの二次利用は、疾患患者の全ゲノム解析結果との統合的解析により、ゲノム情報とその臨床的表現型を記録した医療データベースとの結合をもたらす。米国ではそのための基礎技術の開発研究がNIHファンドでi2b2プロジェクトとして2005年から開始されており、基礎的研究リソースが次々と公開されている⁵⁾。また、ゲノム情報とその表現型である臨床情報との統合解析のためには、まず電子カルテデータベースから特定の表現型（検査所見や病態、診断など）を有する患者集団を効率的に抽出する手法の確立が必要となる。これはPhenotyping algorithmと呼ばれており、その開発が全米の9つの医療研究機関が参画するeMERGEネットワークプロジェクトで集中的に行われている。

(v)の医療データ処理は、上述した(i)～(iv)を支える個々のデータ処理技術に関する研究領域で、医療ITにとっての基礎研究領域といえる。心電図や脳波の波形解析、波形圧縮や伝送、波形からの自動診断などは、わが国が最も長年成果を上げてきた領域で、現在では企業技術として確立しているものも多く、医療IT領域として研究しているよりは医療機器開発企業の開発研究部門での研究者が多い。画像処理は、放射線領域の医学研究者と画像診断機器企業の開発研究部門の独断場であり、国際的な企業が主導しているものが多いが、高度な画像診断や病変認識などは、臨床症例の蓄積を要するために大学の研究者との共同研究が多い。特筆すべき動向のひとつとして画像認識技術を類似症例検索に利用した医用画像情報システム(PACS)上で動作する類似症例検索システムがある¹⁸⁾。こうした領域の研究開発は今後飛躍的に発展すると思われる。医療ITで注目されているのは、電子カルテなどのテキストデータを大規模に解析して意味ある情報を抽出する自然言語処理とテキストマイニング技術の開発研究である。

米国では、NIH Roadmap Initiative RFAにもとづき2005年からNIHのファンドにより国立医学生物学コンピューティングセンター(NCBC)が当初4つ、現在では7つ設置されており、これらのNCBCは医学生物学コンピューティングにおけるthe National Program of Excellenceを形成しており、人材育成、研究環境の構築と研究者への提供に大きく貢献している⁵⁾。

上述してきた領域に区分されない最近の重要な研究領域として、生活習慣病予防などを目的とした一般の生活の中での日常的な健康関連情報（体重、身長、血圧、脈拍、自己血糖測定値、運動量、食事摂取量、睡眠リズムなど）をすべて自動収集し、健康管理や疾病

管理に役立つ総合健康情報管理活用システムの研究開発領域がある。在宅でも使用される健康関連デバイスの情報をスマートフォンなどを經由してリアルタイム収集するための仕組み、標準化技術などの開発がテーマとなっており、ウェアラブルヘルスデータモニタリングとして発展し始めている^{19)・21)}。

（４）科学技術的・政策的課題

- ・ 日常医療から発生する診療データのデータ表現形式の標準化技術、および異なる情報粒度（詳しさの程度）の情報の統合利用技術が未熟。
- ・ 医療データにおける、個人情報情報を匿名化したまま多施設医療データを統合化して解析し、必要な知見を得るための Privacy Preserving Data-Mining 技術研究が必要。
- ・ 医療データの二次利用目的をふまえた電子カルテシステムの開発がなされておらず、必要なデータが必要な情報粒度で得られない。日常医療の記録としては必ずしも必須ではないが、二次利用では必要不可欠な医療データを、医療の中でできるかぎり作業負担をかけずに記録できる革新的なマンマシンインターフェースの研究開発が必要。
- ・ 医療専門家のもつ医学的知識を体系的かつ構造的に電子化して計算機で意思決定支援に活用できるようにするための、構造的電子医学知識データベースの開発および供給体制がない。
- ・ 新たな医療 IT システムの技術開発研究のために、個人情報保護を意識せずに研究者が自由に開発研究に使用できる匿名化された大規模な電子カルテデータベースおよびレセプトデータベースが研究リソースとして提供されていない。
- ・ 国の多くの医療 IT 事業が、開発研究プロジェクトとして進められておらず、時限的な社会システム整備事業として進められているため、事業費の大半は、IT 企業と事業実施主体の実務経費と設備経費に投入されている。そのため、事業で共通基盤的に必要となる研究開発に資金が計画的に投入されてこなかったため、基盤的技術開発が戦略的に進められていない。
- ・ 医療 IT 研究に専念する研究組織や人材育成組織が国内では皆無に近い。研究開発で対象とする医療データの多くが、日本語と日本の保険診療制度に依存した内容と形式であるため、開発される技術もそれに依存している。そのため、研究成果の適用可能範囲が国内に限定的となりがちで、医療の他領域に比べ、研究結果を直接的に研究者が論文業績として出しにくい。結果として、医育研究機関において研究者がキャリアパスを描きにくい。
- ・ 電子カルテデータ、全ゲノムデータ、医療画像データ、在宅健康管理情報、集中治療モニタリングデータ、など生体から発生する膨大で多種のデータを統合的にとらえて解析する技術開発を専門に行う環境と設備を備えたセンター的な研究組織が存在しない。また医療・医学の実践的な経験や知識のある者と IT を専門とする研究者とが日常的に交流し、上記の研究を進めるような恒常的研究組織がない。
- ・ 医療 IT の国際標準化を進める ISO/TC215²²⁾において、EU と米国主導の標準化が進められているが、わが国の医療制度に関わる特有の事項と整合性をもった国際標準化を推進するための国の資源投入がない。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・電子カルテデータ、全ゲノムデータ、医療画像データ、在宅健康管理情報、集中治療モニタリングデータ、など生体から発生する膨大で多種のデータを統合的にとらえて解析するための、医学医療に特化したビッグデータ解析研究の方向性の創出が見られる。
- ・臨床データベースとゲノムデータベースを統合解析するための IT 基盤の研究開発が主として米国で精力的に行われ、特に全米で 9 つの医療研究機関が参画する eMERGE ネットワークプロジェクトの動向は注視に値する²²⁾。
- ・健康管理や予防医療の観点から、ウェアラブルモニタリングシステムを健康情報モニタリングシステムとして利用し、医療に応用するシステムの研究が各国で進められている。わが国でも遠隔モニタリングとして、生活習慣病における疾病管理、高齢者の健康見守り、リハビリテーション医療での利用、などに活用し、センターにデータを集積して解析するクラウドシステムでの研究例も出ている。また心電図データを遠隔でモニタリングして救急医療を迅速化する開発研究なども進められている。
- ・米国 NIH のファンドによる i2b2 プロジェクト：臨床医学研究者が既存の種々医療データベースを探索的研究目的に二次利用でき、特定の疾患のゲノムデータと結合して解析することで、患者の治療に生かすためのスケーラブルな医療情報システムの枠組み（基盤ソフト環境）を構築し研究者に提供する。NIH Roadmap Initiative RFA にもとづき 2005 年から NIH のファンドにより設置された国立医学生物学コンピューティングセンター（NCBC；現在全米で 7 センター）のひとつ i2b2 センターで、ハーバード大学を軸として実施されている。
- ・米国 IBM と医療機関の連携研究による次世代型医療支援コンピューティング：米国 IBM 研究所は 2011 年 2 月に自然言語処理、膨大な時事情報知識データベース、スーパーコンピューティング技術を駆使した、画期的な質問回答（QA）システムを完成させ、米国の人気クイズ番組で人間チャンピオンに勝利した。このシステムをワトソンシステム、このプロジェクトをワトソンプロジェクトと呼ぶ。当初のワトソンシステムは、Linux が稼働する「IBM Power 750 サーバー」のラック 10 本分、総メモリー容量 15TB、総プロセッサ・コア数は 2,880 個で構成されており、インターネットには接続されていない完全に自己完結したシステムである。日本の医療研究領域ではほとんど知られていないが、同研究所は、迅速で正確な医療診断支援、潜在的な薬物間相互作用の検査、弁護士や裁判官による過去の判例の参照、金融分野の仮説シナリオと法令順守など、さまざまな分野への応用を表明している。実際、直後から全米の複数の大学病院や医療情報研究部門との連携による、医療自然言語処理、医療知識ベース構築、医療診断支援に関する共同研究を開始しているが、この種の技術開発研究は、近い将来に革新的な技術を医療にもたらすと考えられる。2013 年 11 月からは IBM Watson Developers Cloud として全世界のアプリケーション研究開発者を選定して研究開発させるオープン化がスタートしている。またゲノムビッグデータ解析によるゲノム医療への挑戦が始まっている²³⁾。
- ・医療 IT 領域は、診療現場での情報の電子化と蓄積が出発点であり、その普及が必須であり、二次利用の促進のための技術開発研究と政策誘導は依然として重要である。一方で医療 IT の研究領域は、高度な二次利用に主眼が移っている。
- ・電子カルテデータからの高度な情報抽出のための、自然言語処理と意味処理、それを可能とするだけの基盤であるオントロジーの構築と活用はもっともホットで重要なトピックス

である。わが国では厚労省の研究開発事業としてここ5年間、臨床医学オントロジー開発研究事業が進められており、東京大学と大阪大学がコアとして共同で疾患と解剖に関するオントロジー構築と利用の基礎的研究が推進されている³⁾。また、医療における自然言語処理研究は極めて重要で基礎的な研究テーマであるが、個人研究または小規模な研究チームで散発的に実施されているのが現状である。最大の問題は、研究者が共通で自由に利用できる匿名化された大規模自然言語コーパス（文書データリソース）が全く存在しないことである。

- ・米国では、前記 i2b2 プロジェクトで匿名化された自然言語リソースとして退院時サマリーデータベースが研究者に公開されている。また医学オントロジーの国家的研究センターとして、The National Center for Biomedical Ontology が NIH 主導でスタンフォード大学医学情報研究部門が中心となって設置されており、ソフトウェア開発研究、提供と人材育成プログラムが稼働している。

以上のように、医療 IT 領域は、わが国では診療への1次利用の普及推進事業が国策で進められており、データ収集システムとしての医療 IT は積極的に研究と応用開発が進められているが、一方で、将来の高度な二次利用を見据えた開発研究や人材育成はほとんど行われていない。これに対して、欧米では高度な二次利用を前提とした基礎開発研究と、ゲノムデータやオミックスデータなどの生命情報との統合化を前提としての研究と人材育成が強力に進められている。

（6）キーワード

電子カルテ、オーダーリングシステム、National Receipt Database、統合データベース、臨床医学オントロジー、医療自然言語処理、ウェアラブルモニタリング、医療データベースの二次利用

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 医療データ処理に関しては、自然言語処理やテキストマイニングで言語と文化の違いがあるため、成果自体の他国への適用は難しい。わが国では組織的、体系的、計画的に実施がなされていない。 一次利用のための医療ITの実現に必要な基礎研究が少ない。 医療ITの基礎研究に専念する組織がほとんど存在しない一方で、大学の研究部門は医療ITの導入実務や応用試行に大半のリソースを割かれている。その中で、若手の人材育成力が極端に低下している。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 在宅健康情報モニタリングや遠隔医療、二次利用データベースの構築や臨床疫学的利用はある程度進んでいる。 一定規模以上の病院の電子カルテによるデータベースの整備や、国に一元化DBの構築は進んでいるが、利用は劣っている。 一次利用のための医療ITの導入は特に病院で他国より進んでいるが診療所レベルは欧米に比べて遅れている。個々のシステムの完成度は欧米と同程度かやや進んでいるが、二次利用を意識したシステムの開発が劣っている。 ゲノムデータとの統合利用を目指した研究、医療上の意思決定支援などの研究開発が米国に比して、組織的かつ戦略的に行うことが特に遅れている。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 医療画像の自動診断や自動分類などの技術、海外展開可能な基礎技術がある。 電子カルテやオーダーシステムは各国固有の医療制度と密接に関連したシステムとなっているため国際展開が難しい面が多い。 国内産業化の観点からは一次利用、二次利用ともに種々の商品レベルでの提供が進んでいる。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 米国の大学・公的機関における医療ITの基礎研究は将来性が高いトピックスを確実に押さえており、全米規模で、役割分担をしつつ計画的かつ組織的に進めている。 大手IT企業の研究所が医療研究機関と共同で医療IT領域の基礎研究を大規模に進める例が実績を上げている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 基礎研究に支えられ、多くの人材が大学・公的機関と企業研究所で応用研究をすすめており、研究成果の公開が非常に進んでいる。 ゲノムデータとの統合利用を目指した研究、医療上の意思決定支援などの研究開発が特に進みつつある。 医療情報の標準化の代表的な規格であるHL7、医療画像の標準DICOM規格などにおいて米国が主導し、また大規模医学ターミノロジーであるSONOMED-CTの開発母国、医療言語リソースであるNIH-NLM（米医学図書館）のUMLS、国際的医学文献データベースであるMEDLINE/PubMEDおよびそこで使用される医学用語シソーラスMeSHなど、国際的に使用されるオープンリソースの開発、提供がなされているなど、国際的に流通している医療ITリソースが多い。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 多数の医療ITベンダーが多様な情報システムを開発し提供している。 小規模で特定のユースケースに特化した情報システムの提供ベンダーも多い。 各国の医療制度や考え方の違いから、医療に特化した情報システムを国際展開しているベンダーは多くはない。 医療機器と連動した医療ITの製品化、国際化が強力に進められている。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> オランダ、ドイツ、フランス、イギリス、スウェーデンなどを中心に医療における情報モデル、医学オントロジー、匿名化手法、EU間の国際標準化の開発が進んでいる。 自然言語処理、情報モデリング、ターミノロジー、画像データ処理など広範な領域で医療ITの基礎領域の研究が幅広く行われている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要先進国では、診療所のIT化率は非常に高いが、病院でのIT化は日本と同程度か劣っている。 ・ データベースの二次利用に関する研究、EU間での共同での二次利用研究は進んでいる。 ・ 医療ITの臨床応用、臨床疫学研究が幅広く進められている。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床現場で使用する医療機器と医療ITシステムとの連携情報システムや、健康情報モニタリングシステムなどの医療モニタリングデバイスと組み合わせた医療ITの開発と展開が進んでいる。 |
| 中国 | 基礎研究 | × | | |
| | 応用研究・開発 | × | | |
| | 産業化 | × | | |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 病院における電子カルテの導入、医療機関同士の画像情報の電子的連携、医療費データベースの二次利用など実務面ではかなり進んでいる。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 数少ない主要医療ITベンダーが、すぐれたシステムを実現しており、ここ数年日本語化して日本国内での販売促進を行っている。 ・ 今後、アジアでの国際展開が進むものと思われる。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Kimura M, Croll P, Li B, Wong CP, Gogia S, Faud A, Kwak Y-S, Chu S, Marcelo A, Chow Y-H, Paoin W, Li Y-C (J). Survey on Medical Records and EHR in Asia-Pacific Region – Languages, Purposes, IDs and Regulations. *Methods Inf Med* 2011; 50 (4):386 –391.
- 2) Yasunaga H, Imamura T, Yamaki S, Endo H., Computerizing medical records in Japan. *Int J Med Inform.* 2008 Oct;77(10):708-13.
- 3) 医療情報システムのための医療知識基盤データベース研究開発事業.
<http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/medont2009proj/>
- 4) 大江和彦. 病名用語の標準化と臨床医学オントロジーの開発. *情報管理*(0021-7298) 2010 Mar;52(12):701-709.
- 5) i2b2 (Informatics for Integrating Biology and the Bedside) <https://www.i2b2.org/>
- 6) <http://www.bioontology.org/>
- 7) <http://www-06.ibm.com/ibm/jp/lead/ideasfromibm/watson/>
- 8) IBM Watson and the Future of Healthcare
http://www.youtube.com/watch?v=U_KhvJyjZ6c
- 9) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IBM to Collaborate in Applying Watson Technology to Help Oncologists.
<http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/37235.wss>

- 10) スティーブンバーカ著：IBM 奇跡の“ワトソン”プロジェクト 早川書房,2011.8.
- 11) 次世代医療 I C Tタスクフォース中間とりまとめ（案）
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryouto/jisedai/dai3/siryouto.pdf>
- 12) レセプト情報・特定健診など情報提供に関するホームページ
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryouto/iryoutohoken/resepto/
- 13) レセプト情報・特定健診など情報データの利活用の促進に係る中間とりまとめについて
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000042585.pdf>
- 14) 橋本英樹,社会共通資本としての医療情報システム, J. Natl. Inst. Public Health, 59(1): 2010.
<http://www.niph.go.jp/journal/data/59-1/201059010003.pdf>
- 15) http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iryouto/db_kiban.html
- 16) <http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm>
- 17) <http://www.alert-project.org/>
- 18) http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0626.html
- 19) http://wirelesswire.jp/Watching_World/201208101922.html
- 20) http://www.lhei.k.u-tokyo.ac.jp/research_resp.html
- 21) <http://www.rempark.eu/>
- 22) http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=54960
- 23) <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/43444.wss>

3.5.13 臓器シミュレーター

（１）研究開発領域名

臓器シミュレーター

（２）研究開発領域の簡潔な説明

分子レベルから臓器レベルまでの最新の研究知見をコンピュータの中に統合した本物と同様に機能する臓器モデルの開発、患者個別臓器モデル作成技術の確立とそれを用いた予測医療の臨床試験での実証、医療機器開発および創薬のためのバーチャル臨床試験環境の整備

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

分子レベルから臓器レベルまでの最新の研究知見をコンピュータの中に統合した本物と同様に機能する臓器モデルの開発：同モデルは実際と同様に診断することができ、また投薬、手術などの治療に反応することから臨床医学から創薬機器開発まで応用が可能となる。さらに様々な臓器モデルを循環系、神経系で結合することによって多臓器連関の研究に応用されるとともに、完全なデジタルペイシャントの開発へとつなげる。デジタルペイシャントとは患者情報をすべて取り込んだダイナミックなデータベースであり、現在の電子カルテの発展形であるばかりか、予測にも使用できるものである。

患者個別臓器モデル作成技術の確立とそれを用いた予測医療の臨床試験での実証：上記の技術を活用することに加え、医用画像から迅速に3次元の臓器形状を抽出する技術の開発が必要である。また臨床での検証を推進するためのセンターとなる医療施設の整備を要する。

医療機器開発および創薬のためのバーチャル臨床試験環境の整備：上記の技術を基にロボット手術などを含む様々な開発現場に応用し、有用性を実証する。様々な疾患のモデルの集積、シミュレーションを容易に行えるようなインターフェイスの整備と使いこなせる人材の育成を行う。

なお、欧州では、virtual physiological human project として EU 全体で推進されている。特に心臓領域では創薬、医療機器への応用を目指し、製薬会社、機器メーカーの強力な支援がある。また米国では、NIH 内に設置された医療用工学研究所のプロジェクトの柱として推進されており、研究開発には国防省からの予算も支出されている。

（４）科学技術的・政策的課題

これまで日本においては、欧米と異なり、医療機器に組み込まれていない単独で機能するソフトウェアは規制の対象ではなかったが、2013年の薬事法改正（2014年11月施行予定）によってソフトウェア単体でも単独の医療機器として規制対象となった。ただし、経済産業省の研究会によって示されたディジジョンツリー（案）においても規制に該当するかは個別判断とされる場合が多く、実際の運用にあたってどのような判断がなされるか未だ不確定である。また、個人情報の取り扱いについても、ネットワークを通じて患者情報をやり取りする上での新しい基準策定、さらに研究用に匿名化された画像情報を利用する要件の緩和などが望まれる。

従来の生体シミュレーションモデルは比較的単純であったため、数値計算の観点からは簡便な市販のソフトウェアなどを利用して実施することが可能であった。しかし、今後望まれ

るシミュレーションはマルチスケールかつマルチフィジックスな問題を取り扱う極めて高度なものとなっていくと思われる。したがって、そこに携わる人材は数値計算について高度な能力を要求され、現在行なわれているような医学と工学を幅広く学ぶといった、いわゆる医工連携における人材養成では間に合わなくなると考えられる。少なくともこの分野においては、学際を目指すのではなく、基礎的な学問を究める方向の人材養成が望まれる。

一方で、医学・生物学の側でも現在の要素還元型の研究から個体・臓器の中での要素の機能を考えるといった、統合を目指した研究への転換が望まれる。メタボロームなどの研究はそうした統合への動きであるが、未だミクロのレベルに留まっている。臓器シミュレーションはまさにミクロからマクロまでを統合し、医学・生物学研究に **break through** をもたらすものである。このような論点は日本学術会議基礎医学委員会機能医科分科会報告「生体機能システムの理解と予測・制御技術開発：計算生命科学の導入による医療・創薬の推進」にも述べられている¹⁾。

また、本分野の研究推進にあたっては、大型コンピュータを必要とするため、全国に共用施設を建設し、使用しやすい環境の整備が必要である。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・次世代スーパーコンピュータ（エクサスケール・スーパーコンピュータ）開発プロジェクトの開始
- ・心臓シミュレーションについてはフランス第二のソフトウェアメーカーである Dassault systems が Living Heart Project として個別医療を目指したシミュレーションプロジェクトの企業化に本格的に乗り出した。
- ・スーパーコンピュータによるマルチスケール臓器シミュレーションの実現

（６）キーワード

マルチスケールシミュレーション、マルチフィジックスシミュレーション、スーパーコンピュータ、有限要素法、並列コンピュータ

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・スーパーコンピュータ「京」の開発。 ・スーパーコンピュータを活用したマルチスケール心臓シミュレーション技術の開発。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸（肺）、筋骨格系のシミュレーションが進められている。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・産業として成立した事例はほとんどない。 |
| 米国 | 基礎研究 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・コンピュータのハードウェア開発、および汎用ソフトの開発においては圧倒的な力をもっている。バイオインフォマティクスに関する解析法でも多くの人材を擁して開発を進めているが、臓器シミュレーションに適用できる計算手法については目新しいものはない。研究者の数は多く、人材育成にも多くのサポートがある。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・NIH内に設置されたNational Institute of Biomedical Imaging and Bioengineeringにおいて、Mathematical Modeling, Simulation and Analysisは主要な研究分野となっており、国防総省からの研究費も提供されている²⁾。サポートを受けた各大学の医用工学科を中心に幅広い分野で応用研究が進められており、心臓領域ではUCSD（Andrew McCulloch教授）、Johns Hopkins University（Natalia Trayanova教授）らが中心となっているが、大規模な臨床試験を行うには至っていない。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・産業化への動きは極めて活発であり、HeartFlow社では冠動脈CTデータに基づくシミュレーションから冠動脈疾患の評価を行うビジネスを開始し、1億ドル以上の出資を集めている。この他に心室性不整脈の治療用シミュレーションを提供するCardioSolv社や心臓シミュレーションを機器開発などに提供するInSilicoMED社などが活動している。さらに、新薬の開発過程において重要な不整脈性副作用（心毒性）のスクリーニングに関するガイドラインの次期改訂に際してFood Drug Administration（FDA）がシミュレーションの採用方針を打ち出していることが注目される³⁾。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・オランダは医用工学研究が古くから盛んであり、広い範囲において活発な研究が行われている。イギリスは生理学の伝統があり、心臓電気生理を中心とした研究が盛んである。フランスではフランス国立情報学自動制御研究所（INRIA）における研究が注目される。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・The Virtual Physiological Human Institute for Integrative Biomedical Research（VPH Institute）と呼ばれる非営利団体が中心となって研究が進められている⁴⁾。 ・欧州委員会（European Commission）の全面的な支援を受けており個別医療用のDigital Patientの開発⁵⁾や医療機器開発、創薬への応用を目指して筋骨格系、消化器系、心臓血管系など広範な分野で研究が進められている。 ・臓器シミュレーションに関係すると考えられるプロジェクトに限っても1億2千万ユーロ（うちEUからの予算9千万ユーロ）が2006-2014年の間に投じられている⁶⁾。 ・こうした活動は医療制度の維持にinformation and communication technologyを積極的に活用していこうというe-healthの考え方に沿ったものであり、社会全体でも認知されていると思われる⁷⁾。 |
| | 産業化 | ◎ | ↑ | <ul style="list-style-type: none"> ・EU-Heart project、preDICT projectに見られるように欧州の巨大な医療機器産業、製薬企業が支援している⁸⁾。近年、フランス第二のソフトウェアメーカーであるDassault systemsがLiving Heart Projectとして個別医療を目指したシミュレーションプロジェクトに本格的に乗り出したことが注目される⁹⁾。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ CPUは米国製であるがスーパーコンピュータのランキングでは首位を続けている。また生命科学系の論文数も増加している。ただし、臓器シミュレーションに限れば特記すべき事項はない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・ 特に注目される研究はないが、大学での研究に加え、GEの研究拠点からも論文が発表されている ¹⁰⁾ 。 |
| | 産業化 | △ | → | |
| 韓国 | 基礎研究 | × | → | ・ 欧米の大学に留学した研究者を中心に欧米との共同で研究が行われている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | |
| | 産業化 | △ | → | |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) <http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-h140623.pdf>
- 2) <http://www.nibib.nih.gov/research/scientific-program-areas/mathematical-modeling-simulation-and-analysis>
- 3) Chi KR. Revolution dawning in cardiotoxicity testing. Nature Rev Drug Discov. 2013;12:565-
- 4) <http://www.vph-institute.org/what-is-vph-institute.html>
- 5) <http://www.digital-patient.net/index.html>
- 6) <http://vph-portal.eu/vph-projects>
- 7) Bull World Health Organ 2012;90:328-329 | doi:10.2471/BLT.12.030512
- 8) <http://www.euheart.eu/>
- 9) <http://www.3ds.com/products-services/simulia/solutions/life-sciences/the-living-heart-project/>
- 10) Xuea J, Chenb Y, Hanb X, Gaob W, Electrocardiographic morphology changes with different type of repolarization dispersions J Electrocardiology 43:553-559 (2010)

3.5.14 個別化医療

（１）研究開発領域名

個別化医療

（２）研究開発領域の簡潔な説明

個人の遺伝的多様性や環境要因の個人差を考慮し、個人の特性に合った予防・診断・治療を行うための研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

本来、医療は患者の病歴、身体所見、検査所見などを基に診断し、最適と思われる治療法を選択するものであり、「個別」という概念を本質的に内包している。ただし、これまでは診断に用いられる所見に高い精密性が求められず、同じ診断名であれば同じような治療法が選択されていたため、患者の治療反応性に予測できない多様性が認められてきた。このバリエーションの振れ幅をできる限り小さくして、治療の有効性や患者の満足度をできる限り高めること、それと同時に医療費を削減し、社会福祉面で貢献すること、これらの点が近年の「個別化医療」の目標となっている。先制医療は健康寿命の延伸を目的としており、疾病に罹患する前の予防に主眼を置くが、これも個別化医療と位置づけることができる。本稿に記載しないが、再生医療も自らの細胞を用いる点において広義の個別化医療である。

治療反応性のバリエーションの幅を小さくするためには、診断情報の精密化、すなわち疾患概念の細分化あるいは再編成、そのための新たな診断ツールの開発が必要となる。さらに、治療の有効性を高めるためには、従来の診断法によって選択されていた治療法に替わる、新たな治療法の開発も場合によっては考慮すべきである。先制医療においては、時間軸も考慮にいった診断ツール、すなわち、未病状態での発症予測ツールの開発が必須である。

新たな診断ツールとして考えられるもののひとつが、ゲノム情報に基づくバイオマーカーである。疾患罹患性や治療への反応性などは遺伝的要因と環境的要因とが程度の違いはあれ、複雑に絡まり合って生じてくるものであり、生活習慣病を含むさまざまな病態において遺伝的要因を無視できない。ゲノム情報は、一部の遺伝性希少疾患を除き、これまでは診療情報としてほとんど捉えられていなかった。しかし、近年の急速な技術進歩によってゲノム情報取得が容易となり、研究成果が公表されるにつれ、ゲノム情報を診断に用いる動きが加速している。

以下、「個別化医療」が実践されている癌領域と薬理遺伝学領域について主に記述する。

<癌領域における個別化医療>

抗癌剤は数ある薬剤の中で有効性が最も低いもののひとつであると言われてきたが、分子標的治療薬の登場が近年の奏効率の向上に大きく貢献している。最も古い分子標的治療薬は慢性骨髄性白血病を対象としたものである。フィラデルフィア染色体の相互転座によっておこる本疾患は BCR 遺伝子と ABL 遺伝子が融合した、正常では存在しないキメラ遺伝子のコードする融合タンパク質が発癌の原因である。2001年に上市された、融合タンパク BCR-ABL を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブは、慢性骨髄性白血病に対して 90%を超える奏効率を示す。本剤の添付文書には「消化管間質腫瘍については、免疫

組織学的検査により KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する」、「急性リンパ性白血病については、染色体検査または遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する」と記載があり、「KIT (CD117)」あるいは「フィラデルフィア染色体」の有無をみる「コンパニオン診断薬」により、同一診断名であっても薬剤を使い分け、有効性を向上させることにつながっている¹⁾。

その後、エルロチニブ、トラスツズマブなど、癌に対する分子標的治療薬が数々開発されているが、中でも 2011 年に承認された ALK 陽性非小細胞肺癌を対象とした治療薬であるクリゾチニブは創薬の新たなモデルとなると考えられる。クリゾチニブは、EML4-ALK キメラ遺伝子により出現する融合タンパクを標的とする治療薬であるが、対象となる患者は非小細胞癌患者全体の 5% のみにしか認められない。そのことにより、「肺癌」あるいは「非小細胞肺癌」を対象とする薬剤ではなく、希少疾患用医薬品(オーファンドラッグ)に指定され²⁾、薬事審査などで支援・優遇措置を受けることができた点がまず挙げられる。また、肺癌以外の ALK キメラ遺伝子が認められる疾患 (ALKoma と呼ばれる) にも同様の効果が期待できるため、癌の種類に依存しない、遺伝子変異に基づいた診断・治療に道を開いたと言える³⁾。

<薬理遺伝学領域>

薬剤の有効性は種類によって異なり、消化性潰瘍など治療の満足度が 100% に近い疾患から、癌、認知症、神経系疾患のように、非常に低いものまでさまざまである⁴⁾。一方、メタ解析の結果、入院中に起きた薬剤副作用により、患者一人あたり約 2400 ドルの追加費用と入院期間の約 8% の延長を認めたとの報告がある⁵⁾。これは医療費全体の約 20% 増加に相当すると推定されている。有効性と安全性の両面における問題を解決するために、ゲノム情報を活用した薬理遺伝学が注目されている。

薬理遺伝学 (Pharmacogenomics, PGx) は、薬理学 (Pharmacology) とゲノム学 (Genomics) の造語であり、平成 17 年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知⁶⁾によれば「医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別するなどの手段を用い、被験薬の有効性、安全性などを探索的、検証的に解析・評価すること」である。薬剤関連ゲノム情報を薬剤投与前に把握することにより、主に以下の 3 つの効果が考えられる。

- (a) 有効であると予測される患者にのみ薬剤を投与する
- (b) 副作用の出現が予測される患者への投与を回避する
- (c) 個々人に適切な投与量を予測する

以上により、薬剤の有効性を高めて副作用の出現を抑え、患者の物理的・精神的・金銭的負担の軽減、ひいては医療費の削減につなげる。上述した癌領域における診断薬は効果 (a) に相当する。

わが国で販売されている薬剤の添付文書に副作用に関連したゲノム情報の記載があるのは、カルバマゼピン (その他の注意)、イリノテカン (臨床成績)、アロプリノール (その他の注意)、アバカビル (その他の注意)、アトモキセチン (用法・用量に関連する使用上の注意) の 5 種類にとどまっているが⁷⁾¹⁰⁾、今後増加していくものと予想される。

<その他>

バイオバンク事業、国際多施設共同研究などの成果により、糖尿病、心疾患などの生活習

慣病の発症に関連する遺伝子群は近年多数報告されているが、現時点では知見を医療の場で用いる動きは限定的である。東京大学発のベンチャーGeneQuest¹²⁾や東京大学医科学研究所とDeNAとの協働によるMyCode¹³⁾など、一般人向けのDTC（Direct to Consumers）サービスが日本でも開始されており、一般社会での認知度が先に高まる可能性がある。

母体血を試料とし、並列型高速シーケンサーを用いて取得したゲノム情報から胎児の染色体異常を検査する新しい出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal testing, NIPT）が日本でも2013年に始まった¹⁴⁾。現時点では「臨床研究」との位置づけで、症例データを蓄積している段階である。

当初は医療とは異なる領域において開発された最新技術を用いた個別化医療もみられる。例えば、CT、MRIなどの2次元画像データを用いて臓器の3次元的な再現ができる。それを3Dプリンタにより「印刷」して患者の臓器の立体構造を手術前に予め把握しておくことにより、不測の事態が生じる可能性を低め、手術をより高度にコントロールできる¹⁵⁾。

（4）科学技術的・政策的課題

<研究用試料へのアクセス（同一人由来の多種類の試料、臨床情報）>

近年の研究により、単純な疾患罹患性に関連するゲノム情報はかなり報告されている。今後は発現情報解析、メタボローム解析などの多階層に亘る複合的解析による、より精度の高いバイオマーカー群の同定から予測アルゴリズムの開発へとフェーズが移行すると考えられる。それには同一人から多階層データを取得する必要があるが、現在進行中の大規模バイオバンクプロジェクトでは、例えばゲノムDNA、血清、病理試料の3種類を同一患者から取得する動きは大きくないようである。また、すでに普及している電子カルテシステムとの連動で精密な臨床情報を電子的に転送するシステムが構築できれば、高精度の解析が可能になる。

<薬害情報とゲノムDNA収集>

薬剤副作用の発生頻度は多くなく、ゲノム解析研究において、サンプル収集の困難さが大きな障壁となっている。「医薬品による副作用」について報告する制度により、医薬品医療機器総合機構にて副作用情報が集積されているが¹⁶⁾、ゲノムDNAを収集する体制になっていない。研究成果がほぼダイレクトに副作用の減少につながることを考えると、研究者のみでの限りある努力だけではなく、行政による体系的なゲノム情報収集制度の整備が望ましい。

<倫理審査委員会>

多施設共同研究を行う際は、すべての機関においてそれぞれの機関内倫理審査委員会での研究計画の承認が必要であるが、同一の研究計画を提出しても機関毎に判断が異なる場合が見受けられる。それぞれの委員会における役割分担を明確にし、研究の大枠に関しては主たる研究者の所属する機関での判断を尊重する制度が効率的である。また、倫理審査委員会は倫理指針に基づいて設置されているものであるから、委員は倫理指針についての知識を十分もっている必要があり、レクチャーなどで委員の理解を深めるなど、委員会における審査の質を担保するための方策をとる必要がある。

<人材の確保および養成>

これまでの研究と比して、オミックス関連研究では扱うデータサイズが格段に大きい。wet の実験を行う研究者・実験補助者のみならず、情報解析に携わる研究者あるいはテクニカルスタッフの充実が今後の研究進行の鍵を握っている。残念ながら、わが国の生物系研究においては、情報解析関連の研究者・研究補助者の参入が盛んではない。キャリアパスが不明瞭である点、民間企業との給与格差などが原因として考えられる。新たな発想を常に必要とする「研究者」としてのパスしかない現状を改め、稀有の技術をもった「技師」や「技能者」、あるいは経験を活かして人材育成に関わる「教育者」としてのキャリアパスの制度設計が必要である。

<法整備>

米国では 2009 年に遺伝情報差別禁止法（The Genetic Information Nondiscrimination Act）が施行され、健康保険および雇用に際して、保険者や雇用者の遺伝情報に基づく差別的取扱いなどを禁止している¹⁷⁾。また、臨床検査の質を保証する制度（臨床検査改善修正法 Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA）も 1988 年より存在し¹⁸⁾、遺伝情報を一般社会で受け入れる体制が整備されている。わが国ではこれらがまだなされていない状況である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ IBM は、Watson と呼ばれる、コンピュータ言語ではなく自然言語を用い、膨大なデータを分析して回答を作成する、自動学習機能も備えた新しいタイプの人工知能を開発し、医療への応用も進めている¹⁹⁾。すなわち、医学系文献を精査してデータベースとして蓄積し、患者のゲノム情報や医療データを基に、コンピュータが診断や治療法選択の支援を行うものである。Memorial Sloan Kettering Cancer Center や New York Genome Center において、それぞれ、がん治療、膠芽腫治療の支援を行うためのツールを開発中である^{20),21)}。
- ・ ゲノムプロジェクトのリーダーであったクレイグ・ベンター氏が Human Longevity 社を創設した²²⁾。老化と加齢に由来する疾患（癌、肥満、心疾患、肝疾患、痴呆症）をターゲットとして、並列型高速シーケンサーを大規模に導入し、ヒトの遺伝情報と臨床情報を網羅的に蓄積するデータベースを構築し、診療に貢献することが目的である。1 年間で 4 万人分の全ゲノム情報取得を可能とするシステムを構築中であり、7,000 万ドルの初期投資を得たとしている。
- ・ 母親の乳がんを契機に自身のゲノム情報を調べて予防的な乳腺摘出術を受けた、米国の女優アンジェリーナ・ジョリー²³⁾を始めとして、ゲノム情報を自ら進んで取得し、治療（あるいは生き方）の選択肢として用いることが一般社会ですでにみられている。

（6）キーワード

ゲノム、オミックス、多階層性解析、並列型高速シーケンサー、バイオバンク、分子標的治療、副作用、有効性、薬理遺伝学、遺伝統計学、先制医療、コンパニオン診断薬、DTC 検査、NIPT

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 疾患オミックス研究の基盤となるナショナルバイオバンクプロジェクト（バイオバンクジャパン、東北メディカル・メガバンク、6つのナショナルセンターによるバイオバンク）が進行中である^{24)・26)}。大学においても臨床研究推進のため、独自のバイオバンク事業を立ち上げる動きがある。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> バイオバンクジャパンにて収集した臨床情報およびゲノム情報を活用して、創薬ターゲットを探索する共同研究を武田薬品が開始した²⁷⁾。 ゲノム創薬を目指した研究センターやアライアンスが活動中である。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> GeneQuest、MycodeなどのDTC（direct to consumers）ゲノム検査サービス事業が展開中である。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> Vanderbilt大学のBioVU²⁸⁾、Mayo ClinicのCenter for Individualized Medicine²⁹⁾、Regeneron Genetics Center³⁰⁾、Amgen³¹⁾など、バイオバンク事業あるいは疾患ゲノムプロジェクトを行っている大学や企業は多い。現在では、SNP解析から全ゲノム配列解析へとフェーズが転換している。 NIH、UCSF、Kaiser Permanente（NPO法人、健康保険組合）が連携し、78,000人分の遺伝情報と医療情報が全世界の研究者に公開された³²⁾。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> Chicago大学ではCenter for Personalized Therapeuticsを設立し、2011年に開始した「1200 Patients Project」により、実際に患者のゲノム情報を基にした薬剤選択を臨床で進めている³³⁾。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> IBMではWatson事業を個別化医療においても展開する試みを行っている。 23andMeはDTCゲノム検査事業を世界で初めて開始した³⁴⁾。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> UK BioBankはすでに50万人の医療情報、ゲノムDNAを収集し、2014年末までに15万人分のゲノムデータを公開する予定である³⁵⁾。 アイスランド国民全員約 32 万人のゲノム情報を取得、解析し、医療につなげるdeCode社の取組は米国企業アムジェンに買収されてからも続いている³⁶⁾。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ECは、個別化医療の実現を将来のhealth researchにおいて最も革新的な領域の1つと位置づけ、FP7 programmeの1つとして2013年に“Personalized Medicine 2020 and beyond”を立ち上げた³⁷⁾。 FranceのInstitut National du Cancerでは、The Cancer Planの主軸の1つとして癌領域のより個別的な医療の開発を目標としている³⁸⁾。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> Institut Merieux がフランス政府と共同でADNA project（advanced diagnostics for new therapeutic approaches）を開始、総額5億ユーロの予算規模で感染症、癌、希少疾患に焦点を絞った個別化医療実現を目指している³⁹⁾。 イギリス政府は3億ポンドを投じて、総計10万人におよぶがん患者あるいは希少疾患の患者の全ゲノム配列情報を2017年までに取得し、国民保健サービス（National Health Service）において将来的にゲノム情報を使用する旨、発表した⁴⁰⁾。また、この事業は一般人の教育の材料としても用いられる⁴¹⁾。 |
| 中国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 法律でゲノム試料の国外持ち出しを禁止し、疾患ゲノム解析研究を進めている。国立のバイオバンクは北京と上海の大学病院を中心に30程度存在する^{42)・45)}。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 上海のThe National Center for Drug Screening⁴⁶⁾とPerkin-Elmerが共同で、個別化医療を目的とした薬剤スクリーニングに用いるゲノムマーカーの単離のために全ゲノム情報を取得すると発表するなど、活動が散見される。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 中国 | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> • BGI (Beijing Genome Institute) に代表される、研究支援のためのシーケンスサービスなどはすでに事業を開始しており、中国の安価な労働力、すなわち価格競争力を背景に全世界から受注を受けている^{47,48)}。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> • バイオバンクプロジェクトを全国的に展開しており、National Biobank of Koreaと17の地域型バイオバンクが存在する。現時点で合計約60万人分の試料を収集している⁴⁹⁾。 • KNIH (Korea National Institute of Health) にCenter for Genome Scienceを設立し、ゲノム医療に対する支援体制を構築している⁵⁰⁾。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> • 2014年から開始された8年間にわたる省庁横断的なGenome Technology to Business Translation Programの一分野として、個別化医療のための診断法、治療法の開発が挙げられている（2014年予算は1,000万ドル）⁴⁹⁾。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> • DTCゲノム診断事業を開始している企業、研究支援のゲノム情報取得サービスを行っている企業が散見される。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_4291011F1028_1_17.pdf
- 2) <http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/kisvoiyaku-hyo1.html>
- 3) Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov.* 2012 2(6):495-502.
- 4) Spear BB, Heath-Chiozzi M, and Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol. Med.* 2001, 7(5):201-204.
- 5) Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013 69(12):1985-1996.
- 6) <http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000004461>
- 7) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_1139002C1082_2_12.pdf
- 8) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_08.pdf
- 9) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_3943001F1314_W_09.pdf
- 10) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/166272_6250014F1036_2_03.pdf
- 11) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/530471_1179050M1023_1_13.pdf
- 12) <https://genequest.jp/>
- 13) <https://mycode.jp/>
- 14) <http://www.nipt.jp/>
- 15) <http://www.asahi.com/articles/ASG366S07G36Oipe02K.html>
- 16) <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- 17) <http://www.genome.gov/24519851>

- 18) <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm124105.htm>
- 19) <http://www-06.ibm.com/software/jp/info/ibmssoftware/bao/interview.html>
- 20) <http://www.mskcc.org/blog/msk-trains-ibm-watson-help-doctors-make-better-treatment-choices>
- 21) <http://www.nygenome.org/news/new-york-genome-center-ibm-watson-group-announce-collaboration-advance-genomic-medicine/>
- 22) <http://www.humanlongevity.com/>
- 23) http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=1&
- 24) <http://biobankjp.org/>
- 25) <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>
- 26) <http://www.ncbiobank.org/>
- 27) <http://www.riken.jp/pr/topics/2012/20120522/>
- 28) <https://vict.vanderbilt.edu/pub/biovu/>
- 29) <http://mayoresearch.mayo.edu/center-for-individualized-medicine/>
- 30) <https://www.regeneron.com/Regeneron-Genetics-Center>
- 31) http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2014&releaseID=1891013
- 32) <http://www.ucsf.edu/news/2014/02/112161/kaiser-permanente-and-ucsf-add-substantial-genetic-health-information-nih-online>
- 33) <https://cpt.uchicago.edu/page/1200-patients-project>
- 34) <http://blog.23andme.com/news/a-note-to-our-customers-regarding-the-fda/>
- 35) <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- 36) <http://www.decode.com/>
- 37) <http://www.permed2020.eu/>
- 38) <http://www.e-cancer.fr/en/le-plan-cancer>
- 39) http://www.institut-merieux.com/uk/projetssante_adna.php
- 40) <http://www.england.nhs.uk/2014/08/01/nhs-world-leader/>
- 41) <http://www.geneticseducation.nhs.uk/>
- 42) <http://www.outdobiotech.com/en/ourmission.html>
- 43) <http://www.ckbiobank.org/site/>
- 44) <http://www.pumch.cn/Item/6175.aspx>
- 45) http://www.scrnet.org/Biobank_en.asp
- 46) <http://en.screen.org.cn/index.shtml>
- 47) <http://www.bgitechsolutions.cn/>
- 48) <http://www.bgisequence.com/jp/>
- 49) https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/GM6/13_Bok-Ghee-Han_Korea.pdf
- 50) <http://www.nih.go.kr/NIH/eng/contents/NihEngContentView.jsp?cid=17879&menuIds=HOME004-MNU0710-MNU0711>

3.5.15 予防

（１）研究開発領域名

予防

（２）研究開発領域の簡潔な説明

出生から成人初期における生活習慣病の発症要因の形成・維持過程の解明と、IT の活用、環境整備に基づく早期予防戦略の開発とその評価

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

世界的な健康問題である生活習慣病を予防することは、現在医学の主要課題の一つである。世界人口の15%を占める最貧国を除き、世界的な社会経済・科学技術の発達や普及が、肉やファーストフードなどの過剰流通によるエネルギーの摂取過剰、自動車の普及や道路交通網の発達による身体活動量の低下を招き、肥満、糖尿病、動脈硬化性疾患の増加につながっている。また、タバコ、過剰飲酒、睡眠障害、食塩過剰摂取は、生活習慣病のリスクを明らかに増加させる因子である。WHO は 2025 年までに世界の 30～70 歳の生活習慣病死亡率を 25%減少させる目標を打ち立てた¹⁾。

日本は世界的に最も肥満者の割合が少ない国の一つであるが、近年男性の肥満度の増加、男女の糖尿病有病率の増加がみられ、都市部の壮年・中年男性を中心として、虚血性心疾患の増加が認められている。一方で、食塩摂取過剰などによる高血圧やたばこによる健康影響はいまだに大きい²⁾。

生活習慣病には、循環器疾患、がん、糖尿病、認知症、骨関節疾患などの疾患が含まれ、それらの疾患の発症要因に関して、壮年・中年期の長期コホート研究、生活習慣改善による介入研究、薬物治療による介入研究が欧米やわが国を中心として行われてきた。そして、蓄積されたエビデンスに基づいて、法律や制度の整備、予防対策が進められてきた。しかしながら、これらの研究・予防活動の多くは、生活習慣病が顕在化する 30 歳あるいは 40 歳以降の壮年・中年期以降に焦点を当てており³⁾、出生から壮年期初期における生活習慣の形成から定着に至る時期での研究や予防活動は限られている。

世界的に少子高齢化が進む中、健康寿命をさらに延伸するためには、壮年・中年期からの介入のみならず、より早期の介入（0 次予防：望ましい生活習慣の形成と定着）が必要である。近年の IT の急速な発達に伴い、特に若い世代でのアクセスや利用度が極めて高く、健康への悪影響が懸念されているが、一方で出生（母親）から成人初期（20 歳代）における生活習慣病の研究や予防対策を効率的・効果的に行いうるツールとしての可能性も同時に増している⁴⁾。ライフコースアプローチの観点からより早期からの予防を進めることで、長期的には壮年・中年期のみならず、高齢期の健康増進につなげることが可能であろう。

より効果的な予防対策を行うには、介入内容のシーズの探索、介入の長期的効果の推定が重要であり、そのための追跡調査研究が必須である。妊娠からの追跡研究である出生コホート研究に関しては、英国、北欧諸国、米国、アジアにおいて実施されており⁵⁾⁻¹⁸⁾、以前の研究ではアンケート調査が主体であったが^{8),10)}、最近になり、ゲノム、生体指標、環境暴露因子の測定調査を収集する研究が多くなってきた。しかしながら、その規模や生体試料採取の時期・回数は限られた研究が多い^{9),12),13),16)}。一方、わが国においては、質・量ともに世界ト

ップレベルの研究（13歳までの追跡予定）が2011年より開始されている⁵⁾。しかし、それ以降の青年期、成人初期（10歳代後半～20歳代）にかけての質の高いコホート研究は米国の一部の研究^{19),20)}を除いて見あたらない。生活習慣が形成・定着する人生の重要な時期における疫学研究とエビデンスに基づく予防対策の構築が世界的にも重要な課題と言える。

IT活用による健康教育に関しては、世界的に1980年代からのコンピュータの教育ソフト、教育用ゲームの開発から始まり、2000年以降のブロードバンドインターネット接続サービスの普及を契機に、多人数参加のインタラクティブなゲームソフトの開発に進み、最近では、歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウェアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフトが開発され、米国や欧州を中心にライセンス化されている。今後、先進諸国（中国、韓国も含めて）のIT戦略の一環として、健康に関するソフトやITシステムの開発は加速化されるものと予想される。

わが国はアニメ、ゲーム、ファッション、音楽、ロボットなど、若者に訴えるツールの開発力には卓越したものがあり、これらを望ましい生活習慣の形成・定着において支援的に活用できる。また、家電、住宅・ビルディング環境のIT化、健康に関する道路・公共施設などのアクセス情報の強化などにより、生活習慣病予防のための先進的な環境整備を進めるための研究開発をリードできる国でもあり、世界トップレベルの長寿を達成した国であることから、生活習慣病予防ツールの開発、普及を世界的に展開する使命を負っていると見えよう。

（4）科学技術的・政策的課題

<出生から成人初期における生活習慣病の発症要因の形成・維持過程の解明>

- ・米国、次いで欧州、最近では日本を含めたアジアで出生コホート研究が行われているが、中国、韓国の研究の規模は1,500～8,000人と小さい^{16)・18)}。
- ・出生から成人初期における生活習慣病の疫学研究は従来実施が困難とされてきたが、エコチル調査の国家プロジェクト（エコチル調査）の開始は、そのライフステージ前半をカバーする研究であり、13歳～29歳までの研究が実施されると、それ以降のライフステージについてはすでに多くの疫学研究が実施されていることから、ライフコースすべての過程を網羅することとなる。
- ・これらのコホート研究においては、生活習慣病に関する因子に加えて、精神神経発達やその障害、自殺などに関する因子の研究も併せて調査することが可能であり（実際、エコチル調査では実施している）、多角的な健康に関する因子を検討できる。
- ・13歳～18歳までの中高校生を対象とした疫学研究は、越境入学、受験などで追跡研究は困難であると予想されるため、実効性の観点から本研究課題の対象から除外している。しかしながら、この時期には多くの学生が思春期を迎え、精神身体的にも大きく変化することから、極めて重要なライフステージである。将来的にはエコチル調査の追跡の延長（13歳以降）も視野に入れる必要があるだろう。一方で、小中一貫、中高一貫の学校が増加しつつあることから、この期間での学校を単位とした追跡調査研究（数千～1万人規模）の実施も現実的と言える。
- ・18歳～29歳の大学生、成人初期を対象とした疫学研究に関しては、地域在住の青年・成人あるいは大学生（18～22歳）を対象としたコホート集団（数千～1万人規模）を構築するのが現実的である。

- ・暴露因子として生活習慣（栄養、運動、喫煙、飲酒、睡眠、精神ストレス、ITの利用など）、環境要因（居住・職場などの環境）、社会経済要因（GIS情報も含む）などについて質問調査（Web調査の活用）を行う。暴露要因は、入学時、卒業時、その後数年に一度調査を繰り返す。アウトカムとしては、肥満、やせ、血圧値、血糖値（HbA1c）、血清脂質値、精神心理状態、疾病発症・死亡とする。暴露因子、アウトカムの因子には、学校保健、企業健診による健診データ（国で進めているデータヘルス計画との連携）も活用する。
- ・現在行われている国民生活基礎調査、国民健康栄養調査などの行政調査を拡大して、13歳～20歳代のコホート研究として再構築することも、より効率的な研究の推進に役立つと考えられる。
- ・学校保健安全法に基づく幼稚園児～大学生の健康診断のデータを活用し、コホート研究として構築することも検討する価値がある。

<ITを活用した介入方法の開発とその短期的効果の検証>

- ・生活習慣（栄養、運動、喫煙、飲酒、睡眠、精神ストレス）、環境要因（居住・職場・生活圏の環境）のそれぞれのコンポーネントに対して、妊婦、乳児、児童、青年、成人初期での介入ツールを開発し、小～中規模（数十～数百人）のボランティアを対象として、無作為比較試験（数か月～1年程度）の手法により効果を検証する必要がある。IT活用には、生活習慣（日常行動）や環境（大気・湿度・気温など）のモニタリング、行動変容や維持に関するコミュニケーション支援を、ウェアラブルセンサ、携帯型IT機器、パソコン、家電、ロボット、野外施設などと組み合わせたシステムを構築することが考えられる。
- ・介入は、いわゆる知識や技術の伝達のような思考判断に関する脳の高次機能領域に訴える教材の効果は一般的に限定的であるため、感性や長期記憶をつかさどる大脳辺縁系領域に訴える教材・システムの開発が今後の課題である²¹⁾。
- ・一方で、環境要因の改善による生活習慣病の危険因子の改善への影響を検証し、わが国に合ったポピュレーションアプローチの方法論を確立することが重要である。環境要因の改善には、国、都道府県、自治体、企業などの協働による、①食品素材や調理食品の改良による減塩²²⁾、減糖²³⁾、栄養バランスの改善、②生活導線の改良、歩道・自転車道、公園、運動施設の整備、地域のネットワーク・ボランティア組織の強化などによる身体活動度の増加、③タバコ対策の更なる強化による喫煙防止・禁煙・受動喫煙防止の促進^{24),25)}、④寝具、睡眠環境（温度・湿度）の改善による睡眠衛生の向上などが考えられる。また、上述のITを活用したシステムにより、個人が①～④に関する最新情報を容易に入手し、自然と多角的に活用できる仕組み（ポイント制度などの経済的インセンティブの導入も含む）を構築する。その際、両親兄弟祖父母とのITの共同利用（家族ぐるみの健康づくり）も有用と考えられる。
- ・IT活用による介入、従来の古典的であるが有用な介入とIT活用による介入の組み合わせの効果を検証する必要がある。

<地域ベースの介入研究による中・長期的な介入効果の検証>

- ・上述のボランティアを対象として開発・評価されたIT活用ツールと効果の確認されたポピュレーションアプローチを組み合わせ、多角的、包括的な介入プログラムを構築する。

そのプログラムが現実社会において中・長期的な効果を生み出すかを検証するため、クラスターランダム化の手法により介入地域と対照地域をランダム化した介入研究を計画、実行する。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ 上述のように、歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウェアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフト（いわゆるモバイル・ヘルス）が開発され、米国や欧州を中心にライセンス化されている。
- ・ 最近、米国で開発されたグラス型端末がさらなるモバイル化を促進する可能性が大きい。将来的には、タバコ、アルコール飲料、清涼飲料水、食事（料理、食品）の摂取を画像解析し、フィードバックするシステムが可能と考える。
- ・ TV、照明、エアコン、床暖房、給湯、風呂などの家電、住宅の自己発電、節電などの IT 化の技術とその応用が急速に進みつつある。これらは、日本、中国、韓国などを中心として競争が激化しつつある。
- ・ 対話型のロボットの開発、普及が急速に進めつつある。この分野は日本がリードしているが、世界的な競争に晒されている。
- ・ 米国や韓国で開発された SNS の急速な普及により、予防に関する情報の交換・共有がより容易になる環境が整っている。
- ・ 米国の世界的検索エンジンの開発・運用会社は、多くの関連企業を買収し、多国籍企業としての運用を実施しており、最近では抗加齢・ヘルスケアに関する会社を設立している。国と IT 企業を中心として国際的なファンディングが設置される可能性がある。

（6）キーワード

疫学、医学、看護学・保健学、栄養学、生涯運動学、社会心理学、教育学、行動科学、認知機能学、情報工学（IT）、機械工学（ロボット）、システム工学、デザイン、アニメーション、食品開発、睡眠衛生

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 世界最大規模の長期出生コホート研究（エコチル調査）が2011年より開始され、10万人以上の子どもと母親（父親は約1/3）が登録された⁵⁾。 北海道スタディは約2万人を対象とした出生コホート研究で、5～6歳までの先天異常モニタリングを行っている⁶⁾。 富山スタディは約1万人の3歳児を対象として中学1年生までの追跡が終了している⁷⁾。 茨城小児コホート研究（IBACHIL研究）では約4,500人の3歳児を対象として、22歳まで追跡している⁸⁾。 10歳代後半から20歳代にかけての生活習慣病の関するコホート研究は見あたらない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 小児、児童などを対象とした健康教育に関する書籍・ビデオ教育教材は数多く作成されているが、ITを活用した介入方法の開発とその評価はほとんど行われていない。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ゲームソフトウェアの開発、製品化は活発で、ソニー、任天堂、コナミなどは世界的なヒット作品を創出し、成人の健康分野に関するソフトも提供している。しかし、子どもの健康に関するITシステムの開発は遅れている。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> National Children's Studyは10万人を対象とした出生コホート研究で、2009年より開始されている。生体試料の収集は一部検討されているが計画的には行われてはいない⁹⁾。 Bogalusa Heart研究（ベースライン調査：5歳～14歳を対象）¹⁹⁾、CARDIA研究（ベースライン調査：18歳～30歳を対象）²⁰⁾は、精度の高い長期コホート研究として定評があり、米国人における生活習慣の形成・維持の要因に関するエビデンスを提供している。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> IT活用したゲーム・教材（ソフト開発は日本が多い）の効果（身体活動度の増加、減量、栄養の知識）をRCYにより検証する研究を積極的に進めている²⁶⁾。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウェアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフト（いわゆるモバイル・ヘルス）が開発され、製品化されており、児童にも適用可能な製品でもある（マイクロソフト社など）。 グラス型端末の開発、製品化では世界をリードしている（Google社）。 ITの利用基盤となる検索システム（Google、Yahooなど）、SNSシステム（Facebook、Twitterなど）の開発、運用に関して世界をリードしている。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・【英国】British Cohort Studyとして、1946年のNational Survey of Health and Development（約5,400人）、1958年のNational Children Development Study（約17,000人）、1970年のBritish Cohort Study（約17,000人）、2000～2001年のMillennium Cohort Study（約19,000人）の出生コホートが実施、継続されており、保健医療制度の改革・改編に役立てている¹⁰⁾。これらの研究はアンケート調査が主体で、生体試料の収集は行われていない。2014～2018年で8～9万人を対象とする出生コホート研究Life Studyが開始され、生体試料の採取が計画されている¹¹⁾。 ・【フランス】Elfe Studyは、約18,000人を対象とした出生コホート研究で2011年から開始され、3～4年おき20年間の追跡が計画されている。生体試料の採取が計画されている¹²⁾。 ・【フィンランド】Northern Finland Birth Cohortとして、1966年開始（約12,000人）、1986年開始（約9,400人）出生コホート研究が継続中である。出生後は、1歳、7歳、14-16歳の調査、1966年開始のコホートでは31歳、46歳の調査が行われた。5～7割の対象者で生体試料の採取を行っている¹³⁾。 ・【オランダ】Danish National Birth cohortは10万人を対象とする出生コホート研究で1997～2002年から開始され、2005～2010年に7歳、2010～2014年に11歳の調査が行われている。生体試料の採取を行っている¹⁴⁾。 ・【ノルウェー】Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)の出生コホート研究が1999年から開始され、2008年で10万人以上が登録され、追跡中である。子どもの生体試料採取は予定されていない¹⁵⁾。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ITを活用したゲーム・教材の効果（身体活動度の増加、喫煙・飲酒の予防）をRCTにより検証する研究を積極的に進めている²⁶⁾⁻²⁸⁾。 |
| | 産業化 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウェアラブルセンサを開発、販売している（オランダのランタスティック社）。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・Hong Kong Chinese birth cohort 'Children of 1997'として、約8,000人を対象とした出生コホート研究が1997年に開始された。生体試料の採取は13～14歳を予定している¹⁶⁾。 ・Shanghai Birth Cohortとして、2013年からパイロット調査（3,000人）を行っている。生体試料の採取も計画中である¹⁷⁾。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの研究開発と評価はほとんど行われていない。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの開発はほとんど行われていない。 |
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・MOCHE Studyとして、出生コホート研究が2006年より実施され、1,500人の妊婦が登録、5歳まで調査が行われている¹⁸⁾。生体試料については採取されていない。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・国家戦略として保健医療情報のIT化を進めているが、健康分野においては、本・ビデオ教材などとどまり、子どもの健康に関するIT教材・システムの研究開発と評価はほとんど行われていない。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ITの利用基盤となるSNSシステムの開発（例：LINE）、運用を積極的に進めている。 ・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの開発はほとんど行われていない。 |

- (註1) フェーズ
 基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
 応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
 産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
- (註2) 現状
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 ◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、
 △：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない
- (註3) トレンド
 ↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Beaglehole R, et al. Lancet 2014;384:105-7.
- 2) Iso H. Circulation 2008;118:2725-9.
- 3) Iso H. Stroke 1998;29:1510-8.
- 4) Dorman SM. J Sch Health 67:133-138, 1997.
- 5) Kawamoto T, et al. BMC Public Health 2014; 10: 14-25.
- 6) 北海道スタディ：[khttp://www.cehs.hokudai.ac.jp/project/pro04/](http://www.cehs.hokudai.ac.jp/project/pro04/)
- 7) 富山スタディ
<http://www.med.u-toyama.ac.jp/healpro/toyamast/toyamastindex.html>
- 8) IBACHI 研究：小児期からの生活習慣病予防に関する研究報告書-第4回調査-
http://www.hsc-i.jp/05_chousa/doc/shouni_seikatuyobou/shouni_seikatuyobou.pdf
- 9) Kirkendall NJ, et al. National Academies Press (US); 2014.、The National Children's Study
<https://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx>
- 10) British Cohort Study <http://www.cls.ioe.ac.uk/Default.aspx>
- 11) Life Study <http://www.lifestudy.ac.uk/homepage>
- 12) Elfe Study <http://www.elfe-france.fr/index.php/en/2>
- 13) Northern Finland Birth Cohort
<http://www.nationalbiobanks.fi/index.php/studies2/11-nfbc>
- 14) Danish National Birth cohort
<http://www.ssi.dk/English/RandD/Research%20areas/Epidemiology/DNBC.aspx>
- 15) Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=240&trg=Main_6664&Main_6664=6894:0:25,7372:1:0:0:::0:0
- 16) Schooling CM, et al Int J Epidemiol 2012;611-20.
- 17) Shanghai Birth Cohort <http://ehp.niehs.nih.gov/ehbasel13/s-1-32-05/>
- 18) MOCHE Study <http://www.rfcom.ca/young/moche.shtml>
- 19) Bogalusa Heart study <http://tulane.edu/som/cardiohealth/index.cfm>
- 20) CARDIA study <http://www.cardia.dopm.uab.edu/>
- 21) Briggs ADM, et al. BMJ 347:1-17, 2013.
- 22) Millett C, et al. PLoS One 2012;7:e29836(1-7).
- 23) Wyness LA, et al. Public Health Nutr 2012;15:254-61.
- 24) Katanoda K, et al. 2014 Tob Control 23:359-68.
- 25) Tan CE, et al. Circulation 2012 ; 126:2177-83.

- 26) Shirong A, et al. Games Health J 2013;2:131-41.
- 27) Glynn LG, et al. Trials 2013;14:157-63.
- 28) Bannink R, et al. BMC Public Health 2012;12:1083-90.

3.5.16 医療経済評価、医療技術評価

（1）研究開発領域名

医療経済評価、医療技術評価

（2）研究開発領域の簡潔な説明

公的な医療保障制度の財源が限られる中、医療サービスの効率的な運用が求められている。本分野は、医療サービス市場の現状分析と政策効果の評価（医療経済評価）と、医療技術の評価の二つに大きく分けられる。

第一の医療経済評価は、医療需要の分析（例：自己負担と医療需要の関係）、医療供給の分析（例：病院のサービス生産の効率性）などのテーマについて、理論経済学や計量経済学の方法を用いた分析が行われている。データ面（医療データ）、人材面（医療に精通した経済学研究者）などの制約から、わが国での分析は遅れている。

第二の医療技術評価については、諸外国においてその政策応用が進んでいる。日本でも、2012年度から中央社会保険医療協議会（中医協）において、医療技術の費用対効果の応用に関する議論が進められている。政策応用に際しては、基礎となる研究や基盤整備が必要となる。特に研究開発が必要と考えられるものは、医療経済評価の標準的な手法の確立、評価に必要なデータの整備、政策応用の手続きなどである。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

<医療経済評価>

医療経済学は、ノーベル経済学賞を受賞した Arrow の先駆的な論文（1963）によって、経済学の一分野として確立した。この論文では、疾患に罹患することや治療結果に関する不確実性や、医師と患者間の情報の非対称性といった競争市場がうまく機能しない事例が医療の世界には多いため、医療に特化した経済分析の重要性が指摘された。

世界の医療経済研究の文献的なサーベイを行った Wagstaff and Culyer (2012)によると、医療経済学の初期の研究（1970年代）は、不確実性に対処するための保険に関する研究や、非営利組織としての病院の効率性に関する研究が中心であったが、徐々にテーマが広がってきている。引用回数という点でインパクトのある研究としては、たばこなどのアディクション財に関する消費モデルの研究や健康と富（wealth）に関する研究が挙げられる。

アディクションについては、満足度（経済学では効用）を最大化するはずの消費者が、なぜたばこのような健康に悪いモノを消費してしまうのかというマイクロ経済学上の問題への考察を広げた。健康と富に関する研究は、健康であることにより就労可能になり、また生産性の高い仕事ができるといった因果を検証する労働経済学のテーマから派生した研究がある。一方、これとは逆の因果、つまり金持ちになったからこそ健康を保持するための医療サービスに対する需要が増えているのではないかという、医療費の増加要因を説明する研究の2つのアプローチがある。前者は経済成長の要因としての健康を重視したマクロ経済学の視点、後者は財政の持続可能性を重視した財政学の視点に立脚している。当然のことながら、この両者の因果関係の双方が重要である。

一方、一つの要因の影響を分析するための実験的な介入研究は、所得と消費といった生活全体を分析対象とする場合ほぼ不可能である。したがって、経済学の実証研究の中心は観察

研究であり、観察研究から因果を明らかにするための様々な計量経済学的方法が発展しており、医療は重要な応用分野となっている。

以上のように、ミクロ経済学、マクロ経済学、財政学、労働経済学、計量経済学といった、伝統的な経済学の分野から研究者が参入した医療を題材とした大きなテーマの研究が盛んに行われている。

世界的に見ると、経済学研究全体の中心であるアメリカが医療経済研究においても中心的な位置を占めている。論文引用から見たトップ 50 機関のうち、38 機関がアメリカにあり、ハーバード、MIT、UC バークレー、シカゴなど、経済学のトップスクールが上位を占めている。これらの機関では、医療経済評価は研究分野全体の一部であるが、2 位の世界銀行、7 位のヨーク大学（英）はより医療経済学に特化している。特に世界銀行は、開発経済学の観点から途上国の健康政策の立案を通じ、人的資本の蓄積や経済成長を促すためのエビデンス作りの中心となっている。なお、残念ながらアジアの大学でトップ 100 に入っている国はないが、国立台湾大学、香港中文大学、台湾中央研究院、などが研究拠点となっている。

ヨーク大学以外でもイギリスはアバディーン大学、LSHTM（London School of Hygiene and Tropical Medicine）、オックスフォード大学、LSE（London School of Economics and Political Science）、ブリストル大学、サザンプトン大学の 7 大学がトップ 50 機関に入っている。オックスフォード大学と LSE を除くと、特に医療経済学に特化した経済学研究を目指した大学である。

アメリカとそれ以外の国の医療経済研究の違いは、後述の医療技術評価の位置づけである。アメリカで出版された医療経済学の教科書には医療技術評価の章があっても 1~2 章ということが多く、イギリスの教科書の約半分は医療技術評価に割かれている。このように、国によって「医療経済学」の示すものが大きく異なる。アメリカでは、医療経済学は経済学の応用分野の一つという側面が強く、イギリスなどでは、経済学の応用に加えて政策科学としての側面が強いといえる。イギリスのように医療技術評価が政策決定に積極的に使用されている国においては、医療経済学の研究者の需要が大きい。上に挙げたイギリスの大学には、数十人の医療経済学の研究スタッフが集まった医療経済学研究センターが設置されている。

各国の医療費の分析により、医療技術の進歩が高齢化以上に医療費の増加に重要な影響を及ぼすことが以前から知られていた。社会保険料や税といった公共の資金が医療費の大部分を占める国では、公共の資金を使うかどうかの意思決定の際に費用効果を考慮する方向で医療技術評価研究が進んでいる。一方、アメリカでは民間の保険者の効率性向上のために医療技術評価が用いられている。しかしながら、OECD の発表する総保健医療支出（THE: Total Health Expenditure）を見ると、アメリカも Medicare、Medicaid などの公共の資金が医療費全体の約 5 割を占めている。医療財政の問題からアメリカでも今後は医療技術評価の役割が大きくなることが予想される。

<医療技術評価>

公的医療保障制度の財源が限られる中、諸外国においては、医療技術の経済評価とその政策応用が進んでいる。例えばイギリスでは、1999 年に NICE（National Institute for Clinical Excellence、現在の名称は National Institute for Health and Care Excellence）という国立の組織が設立された。NICE は、基本的に税金を財源として全国民をカバーする医療保障制

度である NHS (National Health Service) における臨床医療のレベル向上と資源の効率的な使用を促進するために、個別の医療技術の評価や疾患ごとの臨床ガイドラインの開発などを行っている。NICE の特徴は、医療技術の評価を行う際に、経済評価を重視する点にある。

医療技術の経済評価の原則的な手法はある程度確立している。一般に費用対効果と呼ばれるが、新規の医療技術（医薬品、医療材料などを含む）を従来の技術と比較し、追加的に得られる効果と追加にかかる費用を評価し、新規技術の効率性を検討する方法である。そのため、評価の際には効果と費用の両方のデータが必要になる。日本においても、医薬品を中心に経済評価研究が実施されており、今後の政策応用が期待されている。

医療技術の経済評価研究を行う際にはいくつかの取り組むべき課題がある。まず、効果の測定方法である。経済評価研究には、大別して、効果をすべて金銭単位で換算する費用便益分析と、効果を生存年数や健康状態を表す指標など金銭単位以外で表す費用効果分析がある。費用便益分析を行う際には、効果としての健康状態の改善や延命をどのように金銭換算するかが課題となる。手法としては、健康の損失に伴う逸失利益を便益とする人的資本法や、望ましい健康状態を得るために支払う最大意思額 (willingness to pay: WTP) を用いる方法などがあるが、いずれも研究段階であり、一般に広く用いられている方法はない。一方、費用効果分析では、生存年数の延長などが多く指標として用いられてきたが、医療経済評価を政策に応用している国で多く用いられているのが、質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year: QALY) を用いる方法である。QALY は生存年数に、その期間の健康関連 QOL (Health-Related Quality of Life: HRQOL) で重み付けした指標である。QALY を用いることの利点は、生存年数だけでなく、その間の健康状態を勘案することにより、様々な疾患や治療法において共通の尺度として用いられることである。QALY の算出に用いる HRQOL は 0 を死亡、1 を完全な健康とする尺度で表現される。このような HRQOL の測定ツールは、Time Trade-Off (TTO) や Standard Gamble (SG) といった直接法の他に、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) や Health Utilities Index (HUI) といった間接法と呼ばれる手法がある。これらは現在の健康状態の価値を主観的に評価するものであり、計量心理学的な検討による妥当性や信頼性が確認された評価ツールが必要となる。日本ではこのようなツールの確立とあわせて、様々な疾患での HRQOL の評価が必要となる。HRQOL 値の測定ツールとしては EQ-5D が代表的であるが、従来の 3 段階で回答する 3 段階版 (EQ-5D-3L) に加えて、回答を 5 段階にした 5 段階版 (EQ-5D-5L) の日本語版も整備され、国内での調査研究も徐々に進みつつある。

効果の測定とあわせて必要になるのが、費用の測定である。費用の測定に際しては、分析の視点と費用の範囲、さらにデータソースが重要となる。経済評価はどのような分析の視点を用いるかで含めるべき費用の範囲が異なる。例えば、医療費の支払者の視点からは、医療を受けるために医療機関でかかる費用を考慮することが必要となる。しかし、患者の視点からは、医療費としてかかる費用のうち、窓口での自己負担分のみを考えればよいかもしれない。一方で、医療機関でかかる費用以外に、例えば、医療機関に通うための交通費といった費用も考えられる。さらに、より広く社会的な視点に立つと、疾患により活動できないことによる労働損失なども機会費用として取り上げるべきかもしれない。このような分析の視点と費用の範囲については、理論的な背景とあわせて、実際の測定が可能かなどの検討も必要である。費用のデータソースについては、例えば、医療機関でかかる医療費を取り上げると、

診療報酬の請求データ（いわゆるレセプトデータ）の活用方法などが考えられる。日本ではようやく診療報酬請求の電子データ化が進み、これを集約してレセプトナショナルデータベース（NDB）が作成されるという段階になっている。日本の保険制度では、健康保険組合や協会けんぽ、国民健康保険といった保険の種類がいくつか分かれているものの、請求のフォーマットや金額は同一であるため、これを日本全体で集約すれば世界でも有数のデータベースとなる。NDBを用いた研究も進みつつあるが、現時点では、利用の手続きが容易でないことなどが課題となり、今後、このようなデータベースを活用した分析が望まれる。

医療技術の経済評価研究は、一般に長期にわたる推計を行うことが必要であることから、疾患ごとにマルコフモデルなどのモデルを用いて状態の推移を分析することが行われる。このような分析モデルを構築するためには、疾患ごとに状態間の推移などに関する疫学的なデータが必要となる。これらは特に日本での疾患の発生状況や推移をもとにした国内のデータが望まれるため、疫学データの蓄積と活用も課題である。

経済評価研究の結果は、どのような手法を用いるかで変わるものであり、経済評価研究の結果を政策に応用するためには、標準的な手法を確立する必要がある。そのため、諸外国では、医療経済評価の手法に関するガイドラインが作成されている。日本では、厚生労働科学研究費による研究班の提案はいくつかなされているものの、確立したガイドラインは存在しない。これは政策応用のためには欠かせないステップになると考えられる。ガイドラインを作成するためには、理論的に適切であると同時に日本で実施できるものである必要がある。

標準的な手法を確立し、経済評価が適切に実施されたとしても、その結果を用いてどう判断するかが重要となる。医療経済評価は必ずしも新規技術により費用削減に結びつくと考えする必要はなく、追加的な投資が追加的な効果に見合うかどうかを考えることに意義がある。そのため、経済評価の分析を **assessment**、それに基づく価値判断を **appraisal** と分けて表現される。**Assessment** については、前述の通り、分析手法上のいくつかの課題に取り組み、標準的な分析手法を確立することが必要である。**Appraisal** に関しては、誰がどのような基準で判断をするべきかを議論する必要がある。諸外国においても経済評価は **appraisal** の際の判断材料のひとつであり、他に様々な要素、例えば疾患の重篤度や対象患者数などを勘案して判断される。経済評価を政策に応用するためには、**assessment** の方法とあわせて **appraisal** の方法についても議論する必要がある。

（４）科学技術的・政策的課題

＜医療経済評価＞

- ・ 現在でも、医療・介護に関する重要な施策決定を行う審議会委員などに医療経済学研究者が就任している場合が少ない（社会保障審議会、財政制度審議会など）。しかし、一つ一つの施策を分析・評価する実証分析に関しては、利用可能なデータ、分析可能な人材が非常に少ない。
- ・ 経済学研究のためには、レセプトなど診療情報だけではなく、所得・教育水準といった社会的な変数も必要となる。医療サービス需要と付随して社会科学的な変数がそろった個票データが徐々に整備されているものの、諸外国に比べると研究者が使用可能なデータは貧弱である。
- ・ 医学部に設置されている社会医学系の大学院には医療経済学の専門講座が設置されている

ことが多く、教員スタッフも複数名である。一方、経済学部所属の医療経済学研究者は各大学に1名であることが多い。また、経済学系の大学院進学者は医学系に比べると少なく、私立大学では博士課程を持たないあるいは進学者がほぼゼロの場合も多い。医学系に比べて経済学系では現状での研究体制、今後の研究者育成体制両者について脆弱である。

- ・医療・介護・予防を統合したヘルスケアシステムを地域毎に構築する「地域包括ケアシステム」の実現が急務となっている。それぞれのサービスにどのように費用・人材を配分していくかについては、経済学的な視点も不可欠である。地域の特性に応じたシステムの構築については、全都道府県にある医学部に少なくとも医療経済学の専門家が必要であろう。

<医療技術評価>

- ・医療技術の経済評価を政策に応用するためには、標準的な手法を確立し、同じ方法で分析を行うためのガイドラインが必要となる。ガイドライン作成にあたっては、分析の視点と費用の測定方法、健康アウトカムの測定方法などが課題になると考えられる。
- ・経済評価研究を行っていくためには、それに必要なデータを整備することも課題である。特に費用データなどは様々な研究で共通に用いることができるデータが望まれる。また、健康関連QOLの調査データや、疫学研究における疾患ごとのデータの整備も課題である。
- ・経済評価の手法の標準化とあわせて、評価結果をどのように用いるかを検討する政策的な議論も必要である。その際には、既存の医療政策との関連を検討したり、そもそも効率的な資源配分に関する原則の議論も必要となる。
- ・さらに、実際に評価を応用する場合には、具体的な取り組み方法として、誰が、どのタイミングで、どのような分析を行い、その結果をどこで議論するかといったしくみを作ることも必要となる。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

<医療経済評価>

- ・学際的な分野である医療経済学は、医学と経済学の両分野の研究者の協働が不可欠である。研究面では、すでに述べた通り、イギリスの各大学で医療経済学研究センターの設置が進められている。教育面での医学と経済学の協働も盛んである。例えばロンドン大学の一部であるLSEとLSHTMでは、共同で大学院プログラムを作成し、医学と経済学をバランスよく学ぶことができるコースを多数提供している。
- ・わが国では、医学と経済学双方の研究者の学術交流の場である学会として、平成18年に医療経済学会が設立された。アジアでの医療経済研究の先進国とも言える台湾と韓国とは、共同シンポジウムなど医療経済学会としての交流が盛んに行われている。
- ・韓国と台湾では、国民皆保険制度下の診療データベースが研究者に供用されている。特に台湾ではデータベースを活用した医療経済研究が盛んに行われている。
- ・医療経済学の知見を医療政策に反映していく仕組み作りはヨーロッパが先進的である。ヨーロッパ各国の医療制度や医療政策の評価研究を推進する団体としてEuropean Observatory on Health Systems and Policiesが設立されている。オーストリア、ベルギー、フィンランド、アイルランド、ノルウェー、スロベニア、スウェーデン、イギリスの各政府とWHOヨーロッパ、世界銀行といった国際機関が加盟し、LSEとLSHTMが学術面の

中心となっている。

<医療技術評価>

- ・カナダやオーストラリア、イギリスといった 1990 年代から医療経済評価の政策応用に取り組んでいる国もあるが、スウェーデン、オランダのように 2000 年以降に取り組みを始めた国や、フランスのように最近取り組みを始めた国もあり、これらの国での議論は参考になると考えられる。また、アジア地域においても、韓国やタイで医療経済評価の政策利用が始まっており、その動向に注目すべきである。
- ・イギリスなどの歴史がある国でも、経済評価ガイドラインの見直しが行われている。また、イギリスでは 2009 年から、患者アクセス保障（Patient Access Scheme）といった方法で患者による医療技術へのアクセスが阻害されないように様々な対応が取られている。
- ・医療経済評価は特に新規技術の効率性に焦点を当てるが、医療費の抑制が目的ではなく、価値の高い技術を適切に評価する役割ももつ。そのため、イノベーションをどう評価するかという視点を含めることも重要である。そのためには、例えば医薬品などの研究開発を重要な産業として位置づけている国の取り組みは、わが国にとって参考になる。
- ・国内においては、2012 年度に中央社会保険医療協議会（中医協）の下に「費用対効果評価専門部会」が設置され、経済評価の方法や対象とする医療技術、結果の活用方法などについての議論が始まった。現在、2016 年度の診療報酬改定時の試行的導入を目処に議論が進められており、政策応用への取り組みにおいては、中医協および専門部会の議論に注目すべきである。

（6）キーワード

医療費、社会保障、医療経済学、経済成長、労働経済学、開発経済学、計量経済学、医療経済評価、費用対効果、費用効果分析、費用便益分析、医療技術評価、質調整生存年

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|---|
| 日本 | 基礎研究 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> レセプトデータ、健康関連QOLデータ、疫学データなどの整備に関する研究や取り組みが少しずつ行われているものの、不十分である。 本領域の研究者があまり多くないため、教育・研究を推進する体制作りが必要である。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 医薬品の中心に経済評価研究は徐々に行われるようになってきている。 ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) の日本部会が設立され、この領域の研究推進の取り組みが行われている。 医療経済学会が設立され、アジアでの医療経済研究の先進国とも言える台湾と韓国とは、共同シンポジウムなど医療経済学会としての交流が盛んに行われている。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 2012年度に中医協の下に費用対効果評価専門部会が設置され、医療経済評価の政策での利用に関する議論が始まっている。2016年度には試行的導入が目指されている。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 経済学研究そのものが世界トップであるため、理論経済学から計量経済学まであらゆる経済学分野での研究者層が厚い。 医療技術の経済評価に関する手法が議論され、多くの基礎的研究の蓄積がある。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> 経済学の応用分野として医療経済学研究が盛んに行われている。 全米経済研究所 (NBER) は、経済学研究に特化した組織であるが、医療経済学の研究も多数行われている。 経済評価手法の標準化に関しては、1996年に研究者からのガイドラインが示され、それに沿った研究が多くなっているものの、強制力はない。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> FDAのトップに医療経済学者が就任することもあり (Mark McClellan)、医療経済学の知見が政策に活かされる素地はある。 経済評価が用いられているのは主として民間の保険者においてであり、政府の医療保障プログラムとしては、VA (Veterans Affairs) において利用されている。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 英国は米国に次ぐ医療経済学の研究拠点であり、特に政策分析のための医療経済学研究が盛んである。 英国を中心に経済評価研究の手法や活用方法についての議論がされてきている。 フランスでは2013年から新規医薬品の一部について経済評価研究に基づく価格設定の取り組みが始まっている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ヨーロッパ各国の医療制度や医療政策の評価研究を推進する団体としてEuropean Observatory on Health Systems and Policiesが設立されている 英国では、1999年にNICEが設立され、経済評価の応用が取り組まれている。 ドイツでは、IQWiGにおいて効率性フロンティアに基づく評価と判断の方法について提案されているが、政策応用には至っていない。 フランスでは、HASが経済評価を応用しており、経済評価のガイドラインも示されている。 スウェーデン、オランダ、スイスなどでも取り組みが行われるようになってきており、今後普及していくものと見込まれる。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 英国では経済評価の政策応用が確立しており、これを見据えた技術開発や価格設定などの取り組みが行われている。 他の諸国においても取り組みが進んでいる。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 英国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 医療技術・医療制度、政策の経済評価に関する手法が議論され、多くの基礎的研究の蓄積がある。 ヨーク大学、ロンドン大学、シェフィールド大学など、本領域をリードする研究機関があり、研究が進められている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> 1999年にNICEが設立され、標準的な手法に基づく経済評価と、それを用いた意思決定がなされている。 ヨーロッパ全体の医療政策の評価を目的として作られた European Observatory on Health Systems and Policiesはロンドン大学の一部であるLSEとLSHTMが学術的な中心となっている。 |
| | 産業化 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> NICEにおける評価とそれに基づく価値判断がされており、関連企業もNHSでの給付を意識した評価や価格設定などを行なっている。 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 医療経済、医療技術評価研究の研究者が増えており、研究が盛んに行われるようになっている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 香港中文大学、北京大学では、医療経済研究のアジアでの中心の一つであり、アジア初の世界医療経済学会は北京で2009年に行われた。 最近の医療保険制度変更の評価研究の蓄積が徐々に進んでいる。 統一的手法で評価を行い、その結果をもとに医療給付を考えるような取り組みは今のところほとんどない。 |
| | 産業化 | △ | → | <ul style="list-style-type: none"> 地域により経済評価を応用する取り組みが検討されているようであるが、今後の動向による。 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 医療経済、医療技術評価の研究者の養成を積極的に行っており、研究も増えている状況である。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> 2006年末から、新規医薬品については経済評価研究データの添付が義務づけられ、応用が進んでいる。 HIRA (Health Insurance Review and Assessment Services)により、経済評価の標準的な手法を示すガイドラインが作成され、新薬の評価に用いられている。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> HIRAによる評価だけでなく、NECA (National Evidence-based healthcare Collaborating Agency) による医療技術評価も行われており、本領域の発展が著しい。 |

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 橋本英樹，泉田信行（編）．医療経済学講義：東京大学出版会；2011.
- 依田高典，後藤励，西村周三．行動健康経済学：日本評論社；2009.
- Arrow KJ. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *The American Economic Review*. 1963;53(5):941-73.
- Wagstaff A, Culyer AJ. Four decades of health economics through a bibliometric lens. *Journal of Health Economics*. 2012;31(2):406-39.
- 福田敬，他．平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）分担研究報告書「医療経済評価研究の政策への応用に関する予備的研究」2011.
- 福田敬，他．平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）総合研究報

告書「医療経済評価の政策応用とガイドライン開発に関する予備的研究」2012.

- ・ 福田敬, 白岩健, 五十嵐中, 小林慎, 池田俊也, 能登真一, 下妻晃二郎, 坂巻弘之. 世界で医療経済評価はどのように用いられているか? -7カ国の比較調査結果と日本での応用可能性についての検討. 医療経済研究 2012; 23(2): 147-164.
- ・ 福田敬. 医薬経済評価の政策利用に関する国際的動向と日本での今後の期待. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2011; 42(7): 567-572.
- ・ 白岩健, 五十嵐中, 池田俊也, 福田敬. 医療経済評価の国際動向 -医療経済評価にまつわる5つの論点-. 社会保険旬報 2012; 2509: 10-14.
- ・ 福田敬, 他. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）総合研究報告書「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」2013.

3.5.17 健診・健康管理

（１）研究開発領域名

健診・健康管理

（２）研究開発領域の簡潔な説明

わが国は、世界の中でも地域、職域ともに健診を受診する機会が最も国民に均等に付与されている。地域における健診は老人保健法（現・高齢者の医療の確保に関する法律）、職域の健診は労働安全衛生法を根拠として提供されてきた。超少子高齢化に伴う循環器疾患の罹患率や医療費を抑える手段として、その重要性は高まると考えられる。

病気の発見および治療につなげる目的で実施するがん検診などの“検診”とは異なり、“健診”ではリスク者のスクリーニング（事前の予見）に基づき行動変容を促し、病気の罹患防止につなげることを目指している。わが国では、60年代より疾病リスクの評価に関する研究が開始され、久山町研究に代表されるように、心血管疾患などの発症率の変移やその背景の探求が進められてきた¹⁾。近年では、健診データなどから病気の発症率を予測するモデルが構築されるなど²⁾、効果的なハイリスク・アプローチに資する研究が行われている。

本領域では、国民の健康維持および疾病予防を達成するための技術開発を目指す。また、本技術による効果を高めるためには、国民に広く普及することが不可欠であることから、社会適用策についても同時に検証していく。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

わが国では、超少子高齢化や定年延長など社会環境の変化に伴い、地域・職域ともに罹患率が上昇する構造的な問題を内在している。たとえば、平均年齢が40代前半から40代後半にあがると、集団として心疾患の罹患率は1.7倍上昇する³⁾。実際、国民医療費は年々1兆円規模で増加を続けている状況にある。このような背景から、未病者を含めた国民全体への働きかけが不可欠となっている。

政府は2013年より、金融政策、財政政策に続く“第3の矢”として、「新たな成長戦略（日本再興戦略）」⁴⁾の展開を図る中で、「国民の健康寿命の延伸」を実現するために、「予防・健康管理の推進に関する新たな仕組みづくり」を掲げた。この仕組みづくりには、病気の予防に活用できるソリューション開発とデータに基づく効果検証が求められることから、医療保険制度下で予防医学研究を適用する幅が大きく広がる潮目になり得る。

国民の予防に資するソリューション開発として、次の2つの潮流がうかがえる。

ひとつは、未病者の意識・行動変容を促す目的での、健康リスクの可視化モデルの構築研究である。これは、病気の発症予測を、従来の「高リスク者への診療」に活用するモデルから、「未病者の意識・行動変容」に適用する動きである。未病段階では病識を有さず、リスク者向けの介入型モデルの適用が難しいことから、自己の選択をベースとする。自らが選択する生活習慣、食事、運動、働き方によって健康保険料が変動するアルゴリズムの開発などは当該趣旨を満たす予防プログラム設計の一案である。そのためには、ライフスタイルと病気の発症、医療費の発生を関連づける必要がある。また、自己の選択を促すステップでは、本人の健診データなどを用いて、将来の健康リスクと人体の生理的諸現象（例、動脈硬化）を結びつけた可視化モデルが考えられる。意識・行動変容効果を最大限にするために、インタ

ラティブかつ立体的（3D）な機能を取り入れることも有効かもしれない。自己の選択を支援するソリューションとしては、可視化された個々の健康リスク結果に基づいた健康コンテンツを提示する。その際、同類型に属する人が、どのような行動を選択すれば発症を抑えられたのか、自分が選択しない場合には今後どのような健康・疾病史を辿るのか、健康遷移モデルを構築し、シミュレーションが可能となることが望ましい。

未病の段階で、このような適時、適当な予防介入を実現するソリューションとしては、対象者の状況を継続的に把握することが必要となるが、最新の IT 機器による生活行動の観測技術やビックデータの解析技術はこれを可能としつつある。一方、2008年度の特健診制度の導入などにより、健診・レセプトデータの電子的標準化が達成され、2015年度よりスタートする「データヘルス計画」のもと、研究素材（データ）と実証を行うフィールドを大規模で得ることができる。

国民の予防に資するソリューション開発におけるもうひとつの重要な取り組みとして、行動変容の効果検証が挙げられる。研究を進めるにあたっては、行動変容に関する本人の意思決定を検証できるインフラの設計および構築が不可欠となるが、このインフラを用いることで、前述の健康リスクの可視化モデルを適用しながら、同時に本人の行動ログをとり、最適な情報提供（自己選択の促進および支援）が何であるか、その具体像を定量的に検証することで、モデルに搭載するアルゴリズム開発にフィードバックすることが可能となる。未病者への予防介入とそれに伴う行動変容に関する効果検証は新たな挑戦であるが、効果的なソリューション開発には欠かせない研究ステップとなる。

高齢化の進展や医療技術の高度化、高額化といった背景のもと、諸外国でも国民の予防に資するソリューション開発には注目が集まっている。ただ、未病者のデータを継続的に収集し、蓄積および検証する仕組みを有している国は少ない。また、診療を要する段階での介入研究は諸外国において普及しているものの、未病段階での介入研究は多くない。そのような状況下で、健診制度を有し、新たな成長戦略のもと、「予防・健康管理の推進に関する新たな仕組みづくり」を進める日本は、今後、大規模な効果検証を実施し得る環境を有する。

（4）科学技術的・政策的課題

超少子高齢化の進展のもと、病気の発症リスクを抑えるためのソリューション開発が重要となっているが、未病段階の国民へ働きかける動線の構築や、予防介入データの収集および効果検証を行うための研究スキームの確立は課題である。

第2期医療費適正化計画⁵⁾では、高齢者の医療費の伸び率を中長期にわたって徐々に下げるとし、メタボリックシンドロームの該当者および予備群の減少率を2017年で25%（対2008年比）と定め、特定健診・特定保健指導に取り組んでいる。ところが、メタボリックシンドロームの該当者および予備群の改善は進む一方で、非該当者（健康者および低リスク者）の悪化率は下がっていない地域、職域が多い。これは、特定健診制度下での健診受診者への働きかけは3%に満たない（平成23年度）という構造を反映しており、未病者全体への予防サービスの網掛けの徹底が大きな課題となっている。

新たな成長戦略の一環でスタートする「データヘルス計画」を活用する視点で捉えると、研究の枠組みとして、研究開発の素材、検証フィールドおよび未病者への動線を継続して提供できる医療保険者を本領域のプラットフォームとして位置付けることが重要である。それ

に加えて、一部必要となる診療データなどは健診・医療機関が提供し、研究開発および検証は大学および予防事業の実施機関（企業）が実行することが想定できる。ファンディングは、国からの研究開発費、事業化のための補助金、企業からの投資（研究開発費）を見込む。

研究開発を進める上で必要となる各種データの取得にあたっては、個人情報の取り扱いや研究に関する各種法律・指針などを順守することが求められる。また、介入研究に関しては、倫理的な観点から Randomized Controlled Trial（RCT）は難しいことから、効果検証にあたって配慮が必要となる。

精度が高く、社会への適用性が高いソリューションを構築するには、多くのサンプルを円滑に集め、実証することが重要であることから、研究成果が参加者およびステークホルダにもたらす具体像などを予め周知し、賛同を得ることも大切となる。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

本領域における最近の研究では、病気にかかる、あるいは病気が重症化する構造や遷移の明確化や行動変容の意思決定の検証が始まっている。将来の健康リスクと人体の生理的諸現象とが結びつき、ユーザーの行動変容を促すソリューションの開発まで到達することが期待される。これらの研究成果は、未病段階からの効果的な予防介入策の検討につながり、医療資源の配分をダイナミックに変革し、医療費の一定割合をコストから投資の位置づけに変えることが可能である。

（４）で述べたように、実証を進める上で、病識を有さない層への動線を構築することは不可欠、かつ最大の課題となるが、新たな成長戦略のもと、医療保険制度下で構築される新しい仕組みを最大限活用することで、日本が先んじて当領域の研究開発を進めることが可能となる。わが国最大の医療保険者である全国健康保険協会（加入者数 3,500 万人）の大支部に、2013 年度より未病者向けの健康リスク提示プログラムが導入されており⁶⁾、2014 年度以降全国への適用が進むことが期待される。

また、日本のアドバンテージが生かせる本領域の研究成果は、海外にも適用可能である。米国の糖尿病および予備群に対しても、2013 年度から日本のソリューションが導入されたところで⁷⁾、今後の進捗を注目したい。OECD 諸国では近年、肥満対策としてのソリューション開発を希求しており、最近では「日本再興戦略（改訂 2014）」で掲げられた「健康経営に取り組む企業を社会的に評価する枠組み」に注目している。健診結果に基づき集団および個人を評価し、その結果に基づき金利優遇⁸⁾や保険料などでインセンティブを付与し、集団の健康経営、個人の健康行動を促す日本との共同研究を模索している。

（６）キーワード

健診、保健指導、健康管理、健康経営、生活習慣病、発症率、重症化、行動変容、成長戦略（日本再興戦略）、医療保険者

（７）国際比較

諸外国の多くでは、健康な一般人に対して定期的な血液検査などを実施する「健診」様の制度がない。そのため、Personal Health Record（PHR）の一環として、血液検査の結果や歩数などの健康行動記録を蓄積し、経時的推移などをそのまま各種グラフで提示するといっ

た可視化にとどまっている。また、本来であれば、その結果を用いて体内の動脈硬化の程度を推定し、3Dモデルで血管の状態をみせるといった、数値と生理的諸現象を結びつけた可視化をすることで「動機づけ」を行わなければ、病識を有しない一般人が行動変容を起こすには至らない。さらに、可視化の結果として、どのような意識・行動変容が起きたか、効果的な可視化にはどのような要素を含むのかという効果検証も、あくまで治療目的が明確な診療現場での活用にとどまり、健康な一般人への適用は進んでいない。

以上より、約4,000万件の特定健診データが電子的に、かつ一定のフォーマットで入手できる日本は、諸外国に比べてデータの蓄積およびその活用シーンにおいてアドバンテージがある。ただし、その活用についてはまだ始まったばかりであることから、今後、健康リスクの可視化モデルの構築や行動変容の効果検証に関する研究開発を加速すべきと考える。

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | → | ・ 60年代より疾病リスクの評価に関する研究が開始され、心血管疾患などの発症率の変移やその背景の探求が行われている ¹⁾ 。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ 08年の特定健診制度の導入以降、健診データなどから病気の発症率を予測するモデルが構築されるなど ²⁾ 、効果的なハイリスク・アプローチに資する研究が進んでいる。新たな成長戦略 ⁹⁾ で、疾病予防に関する研究およびソリューション開発が一層求められる。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | ・ 従来の健診・ドック機関による健診（検査）という断面での介入から、医療保険者を通じた継続的な被保険者（国民）へのソリューション提供 ⁹⁾ が一部スタートしている。 |
| 米国 | 基礎研究 | △ | → | ・ 健診制度を有さないため、患者の診療データに基づくリスク評価研究が主となっている。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ 専門的・中立的機関USPSTF（U.S. Preventive Services Task Force）がプライマリケアやスクリーニングなどに関して体系的なレビューを実施し、勧告を行っている ¹⁰⁾ 。また、the Affordable Care Act ¹¹⁾ により予防接種、糖尿病、がんのスクリーニングなどが開始され、健康管理プログラムの検証が始まっている ¹²⁾ 。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ 検査値や歩数を本人が入力し、推移などをグラフ化するという可視化にとどまっており、継続的な健康管理を実現するソリューションの開発には至っていない。動脈硬化のリスクスコアを算出するののもその一例である ⁶⁾ 。最近では日本のソリューションの適用がみられる ⁷⁾ 。 |
| 欧州 | 基礎研究 | △ | → | ・ 国により保健・医療システムが異なるが、患者の診療データに基づくリスク評価研究が主となっている。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・ 日本と同様、社会保険方式を採用するドイツ、フランス、オランダ、オーストリアでは、糖尿病など生活習慣病の疾病管理プログラムを00年代から導入したが、未だ未病者は主な研究対象となっていない。英国では2013年よりNHS Health Check（5年に一度の健診）が導入され、健診・健康管理の検証がスタートした。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ NHS Health Checkでは、自身の健診結果などを入力することで、病気のリスクを判定し、情報を入手できるプログラムの提供をしており ¹³⁾ 、健診と健康管理を一体的に提供するソリューション開発に取り組んでいる。最近では日本のソリューションの適用がみられる ¹⁴⁾ 。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↗ | ・ 健診制度や本領域での研究スキームの全国的な構築は未実施であるが、近年、生活習慣病の罹患状況などに関する調査研究が進んでいる ¹⁵⁾ 。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | ・ 第12次五か年計画（2011～2015年）に生活習慣病の予防を掲げており ¹⁶⁾ 、国の制度普及に応じた研究開発の進展が予想される。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ 台湾や日本の健診・ドック機関が上海、北京など都市部に展開し、健診・健康管理事業を実施している。 |

| | | | | |
|----|---------|---|---|--|
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | ・ 効果的な予防施策の検討を目的として、疾病管理センターが00年代から20万人超のコホート研究（KoGES）を進めているが ¹⁷⁾ 、介入効果に関する研究は日米欧に比較して進んでいない。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | ・ 健診制度を有しており、日本の特定健診やがん検診の制度検証も徹底している。がん検診の受診率は50%超と日本を上回り、今後の制度普及に応じた研究開発の進展が予想される。 |
| | 産業化 | ○ | ↗ | ・ 健診・ドック機関が提供する健診・健康管理事業が全国的に普及しつつある。 |

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- 1) Hata J, et al. Secular Trends in Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Japanese: Half Century Data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 2013; 128: 1198-205.
- 2) Arima H, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res*. 2009; 32: 1119-22.
- 3) 厚生労働省「人口動態統計」
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- 4) 「日本再興戦略」改訂 2014
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf>
- 5) 厚生労働省「医療費適正化に関する施策についての基本的な方針」
http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosho/iryouseido01/pdf/h241025_1.pdf
- 6) WEB プログラム
<http://www.kyoukaikenpo.or.jp/shibu/oita/cat070/itisyaitikenkousengen/25081401>
- 7) US・WEB プログラム
<http://qupio-us.com/>
- 8) DBJ 健康経営（ヘルスマネジメント）格付
<http://www.dbj.jp/service/finance/health/>
- 9) 日本再興戦略 2014 改訂
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf>
- 10) U.S. Preventive Services Task Force
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
- 11) The Affordable Care Act
<http://www.hhs.gov/healthcare/rights/index.html>
- 12) Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62061-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62061-9/abstract)
- 13) NHS health check

<http://www.nhs.uk/Planners/NHSHealthCheck/Pages/Diabetes.aspx>

- 14) 日本のソリューションを活用した NHS ヘルスケアサービス

<http://www.hitachi.com/New/cnews/130918.html>

- 15) Wenying Y, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China: The New England Journal of Medicine 2010; 362: 1090-1101

- 16) 中国国家第 12 次五か年計画

http://www.gov.cn/2011lh/content_1825838.htm

- 17) 韓国コホート研究

http://english.mw.go.kr/front_eng/al/sal0101vw.jsp?PAR_MENU_ID=1002&MENU_ID=100201&page=1&CONT_SEQ=299865

3.5.18 医療保障制度

（1）研究開発領域名

医療保障制度

（2）研究開発領域の簡潔な説明

高齢化の進展と医療技術の進歩により高騰する医療費をいかにコントロールするかは先進諸国共通の課題である。社会保険料と税という財源の違いはあるにせよ低経済成長下における失業率の増大は、いずれの国においても公的医療保障制度の財源面での制約要因となっている。支出と収入、両面での問題から制度の持続可能性に対する危機感が高まっており、欧米諸国では1970年代以降多くの制度研究が行われ、その成果に基づいて改革が試みられている。この研究領域は近年 Health Service Research (HSR) と総称され、専門の学術雑誌も創刊されている。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

わが国と同様の全国民を対象とした公的社会保障制度を整備している欧州諸国の制度改革の動向を経時的に見ると、1970年代の経済危機下に医療費増を制限するために、まず、1970年代後半から1980年代にかけて医療計画の制定や総額予算制といったマクロ的な抑制策が取られている。次いで1980年代後半から、医療における消費者主権的な考え方の台頭によりミクロレベルでの対策が取られるようになった。具体的にはガイドラインの策定や診断群分類 (DRG) を用いた支払い、そして市場原理の導入による競争の導入などが試みられた。しかしながら、市場主義的改革は期待されたような医療サービスの効率化をもたらさず、1990年代後半以降はその見直しが行われることになった。そして、医療提供体制の合理化と優先度設定が政策目標となり、具体的にはマネージドケアの導入やプライマリケアの重視、一般医によるゲートキーピングの導入などが行われるようになった。2000年代になると各国とも厳しい経済状況の中で雇用問題が移民問題との関連で顕在化し、社会の連帯のあり方が議論の対象となる。加えて、高齢化の進展は医療と介護とを一体的に提供する体制の構築を要求するようになる。このような状況の中で医療における各関係者（国民・患者も含む）の責任の再確認作業が行われ、連携やコミュニティケアの推進及び医療・介護政策と雇用政策の連動が意識されるようになってきている。また、近年の情報技術の発展により、医療の情報化とその活用が大幅に進んでいる。

欧米では以上のような改革を行うための行政機関・研究機関が整備されており、そのような機関が制度改革の基礎資料の作成を行っている。医療保障制度の研究は、学際的な政策研究であるという特徴がある。これはその研究基盤となる情報の利用体制の整備と学際的研究を推進していくための組織を必要とする。例えばフランスの場合、国立公衆衛生高など学院 (École des Hautes Études en Santé Publique: EHESP) があり、公衆衛生領域の政策研究と高等教育を担っている。EHESPの研究者は、医学、政治学、社会学、経済学、人類生態学など広い分野から構成されており、また ENA (国立行政学院) などの高等学院やパリ大学などの研究者を兼務している者が多い。そして、このネットワークを活用して、多施設が関係する学際的研究を行っている。国や疾病金庫も研究のためのデータを提供している。国内外の研究成果は公衆衛生高など機関 (Haute Agence de Santé; HAS; 診療ガイドラインの

作成、医療技術評価や機能評価の実施を担当）や保健担当省の調査・研究・評価・統計局（Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; Drees）でまとめられ、報告書や定期刊行物として一般に公開されている。こうした体制が欧州の医療保障領域における研究の特徴であり、欧州全体としては London School of Economics, Health の European Observatory が WHO ヨーロッパ事務局と共同で政策研究の取りまとめを行っている（雑誌 EuroHealth を公刊）。

欧州における医療保障制度領域での政策研究の特徴の一つとして、社会実験の活用がある。診断群分類の導入や地域共通電子カルテの導入、さらには市場主義的手法を活用した医療制度の導入（例えば、Pay for performance や免責制度）に際しては、上記のような研究機関が中心となって特定の地域においてプロジェクト型の社会実験が行われ、その批判的検討の後に制度化されるという体系になっている（もちろん廃案になる場合も少なくない）。わが国の厚生労働科学研究の場合、研究者の関心に基づくプロポーザル型のものが多く、政策研究という視点から見た場合、その一般化の可能性、実現性の点で問題がある場合が少なくない。結果として、国際的に他国の政策担当者の関心を集めるような研究が行えていない実態がある。世界に先駆けて高度高齢社会になる日本がどのような医療制度を構築しようとしているかは、国際的にも高い関心を集めており、したがって、わが国の政策研究にはより高い戦略性が求められている。

ところで、こうした欧州における近年の医療政策、特に市場主義的手法の導入はアメリカでの研究成果を参考としている場合が多い。アメリカでは公的保健（Medicare、Medicaid）に加え民間医療保険のデータなどが研究者に広く提供されており、こうした環境下で多くの研究が行われている。その成果は Medical care、JAMA、Lancet といった著名な雑誌や政府のレポートとして公刊され、政策立案に活用されている。

アジアでは韓国、台湾が同様に研究者向けのデータセットを準備しており、それが政策研究に利用されている。

（４）科学技術的・政策的課題

政策研究の基盤となる情報については National database（NDB）や DPC データが整備され、徐々にではあるがその政策研究への活用が行われるようになった。データの分析手法についても、DPC や NDB を用いた過去の研究において蓄積が進んでいる。しかしながら、諸外国に比較するとその活用を促進するシステム整備が大きく遅れている。また、研究手法としては疫学的なものが多く、政策科学的手法を用いた学際的研究はまだ少ない。国が検討すべき政策課題を示したうえで、学際的な視点からデータ分析を行うプロジェクト型の研究の推進が必要である。また、医療介護などを総合的に分析するためには、生涯を通じて個人を追跡できるマイナンバーのような社会保障番号の導入が不可欠である。

医療保障関連のデータは個人情報保護の点から留意すべき点も多く、したがってその取扱いには細心の注意が必要である。アメリカではデータの粒度に応じて分析環境の要求水準が異なる仕様となっており、個人レベルの詳細データはデータセンターでのオンサイト利用のみ可能となっている（ResDAC）。わが国においても同様の仕組みが必要であろう。

ところで、わが国でも医療政策の研究を進める基盤組織として複数の大学に公衆衛生大学院が創設されているが、学際的な組織になっている例は少なく、政策研究のための人材育成

に関してはまだ十分な成果が出ていない。超高齢社会におけるこの分野の政策研究の重要性を考えたとき、今後の公衆衛生大学院の機能強化が不可欠である。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

フランスは保険料にかわる一般福祉税（CSG）やかかりつけ医制度そして保健ネットワークの導入に代表されるようにイギリスの NHS を意識した方向に動いている。他方、オランダは市場原理主義的改革を追い続けているという意味においてアメリカの民間保険的要素を最大限取り込もうとしている。ただし、それはアメリカのモザイク的な仕組みを目指すのではなく、国民皆保険を堅持した上での市場原理主義的な効率化（管理競争）であり、興味深い社会実験である。また、イギリスも NHS の枠組みを維持しながら、市場原理主義的な手法を漸次取り入れて、システムの効率性・生産性を向上させようと努力している。

外来医療についてはプライマリケアの重視、ゲートキーピングによる受診の適正化、統合医療の推進が図られている。プライマリケアの重視についてはいずれの国も一般医（家庭医）の役割を重視しており、一般医が多職種とチームで働くような仕組みが構築されている（例：イギリスの Clinical Commissioning Group: CCG）。より多くの若手医師、特に女性医師が家庭医として働くことを促進するためには、ワークライフバランスへの配慮が重要であるという認識から、いずれの国もグループ診療を推進していることも特徴である。

慢性疾患をもった高齢者の増加は、病院と診療所、専門医と一般医、医師と他の医療職や福祉職との連携を必要とするため、そのような統合的な医療を提供するための枠組み作りも進んでいる（イギリスの CCG、ドイツの統合医療に対する選択タリフなど）。

入院医療については医療資源投入の適正化のためにいずれの国も医療の情報化を進め、診断群分類に基づく支払いを導入している。また、診断群分類に基づく包括支払い方式は過少診療をもたらしかねないという問題意識もあり、質の評価プログラムも進んでいる。この点では特に NHS の試み（Care Quality Commission: CQC）が先駆的である。各国とも病院医療に関してはそのマネジメント能力を高めることが重要であるという認識から経営形態の多様化も行われている。例えば、いずれの国でも株式会社による病院経営が認められている。これに関しては営利に走りすぎる病院の問題も出ており、保険者や自治体が出資者として参加する仕組みもある。現在、わが国では新たなホールディング制度の議論が行われているが、フランスでは病院共同体の創設など異なる組織が合同でマネジメントを行う仕組みが導入され、高額医療機器や人材の共有などが進められている。

医薬品については価格の適正化が重要な政策課題となっている。いずれの国も代替処方や参照価格制の導入などによるジェネリック使用の推進を行っているが、その効果が高額医薬品の使用量増加によってなくなってしまうという事態が生じている。そこでいずれの国においても高額医薬品については、医療技術評価（MTA）の手法を用いてその有用性評価を行い、その結果に基づいて適正価格を設定するというを行っている。ジェネリック使用に関して興味深いのはフランス版疾病管理プログラムである。この制度では参加している医師にジェネリック使用の目標量が設定されている。

医療と社会保障費用との関係では、医療をたんにコストとみなすのではなく、継続して働くことを可能にする、あるいは労働生産性を向上させる健康投資としての役割に着目し、その効果を分析する研究も英国を中心にヨーロッパで広がりつつある（Fit for Work）。高齢社

会に突入するわが国は Ageless 社会を実現するためにもこのような視点からの研究を推進する必要がある。

（6）キーワード

医療保障、ビッグデータ、疾病管理、レセプト、診断群分類

（7）国際比較

| 国・地域 | フェーズ | 現状 | トレンド | 各国の状況、評価の際に参考にした根拠など |
|------|---------|----|------|--|
| 日本 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ DPCやNDB、患者調査の個票、保険者レベルで集められているレセプトを解析する基本的技術の開発が進んでいる |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | ・ 近年、DPCやNDB、患者調査個票などのデータを医療計画や地域医療ビジョン策定に応用する研究、さらにはそのようなデータを用いた新しい診療報酬設定の効果分析などが徐々にではあるが行われるようになってきている。しかしながら、学際的研究はまだ少ない。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ アメリカの疾病管理プログラムなどが日本にも導入されている。しかし、上記のデータ解析とは独立にエビデンスレベルの低い状況で導入されているため、実用化は進んでいない。 ・ DPCデータなどを用いたベンチマークビジネスは定着しつつある。 |
| 米国 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・ Medicare、Medicaidや民間保険データの活用による医療提供モデルの理論研究と実証研究 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | ・ 上記研究を踏まえた政府レベルでの社会実験（例：オバマケアやPay for Performance）とその結果を踏まえた政策立案。 |
| | 産業化 | ◎ | ↗ | ・ DRG（診断群分類）システムの他国への輸出（ライセンス契約・コンサルティング） ・ 疾病管理プログラムやその基礎となる医療支出予測モデルの他国への輸出（ライセンス契約・コンサルティング） ・ 民間保険における商品開発への応用 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | ↗ | ・ 各国の公衆衛生大学院やWHOヨーロッパ事務局、EUレベルでの各委員会など、種々の組織で医療制度の理論研究と実証研究が行われている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | ・ 上記研究を踏まえた政府レベル・欧州レベルでの社会実験（例：免責制やゲートキーピング、代替政策、民営化、Pay for performanceの影響分析）とその結果を踏まえた政策立案 |
| | 産業化 | △ | → | ・ 疾病管理プログラムの保険者への提供 ・ 公的保険を補完する民間保険の開発 ・ データベース（医薬品や医療材料）の医療関係企業への有償提供 |
| 中国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ 大学や政府の医療政策研究者の協力による理論研究が進められている。この分野における米中の研究者の交流も進んでいる。 |
| | 応用研究・開発 | △ | → | ・ 上記理論を実証するための小規模な応用研究がフィールドで行われているが、基礎となる制度が未完成であるため、その一般化は難しい状況にある。 |
| | 産業化 | △ | ↗ | ・ 漢方を中心に据えた統合医療システムの国際的な展開（中医のライセンス） ・ 医療介護の複合施設（富裕層対象） ・ 民間保険の商品開発 |
| 韓国 | 基礎研究 | ○ | ↗ | ・ 大学や政府の医療政策研究者の協力による理論研究が進められている。この分野における米韓の研究者の交流も進んでいる。 |

研究開発領域
健康医療全般

| | | | |
|---------|---|---|--|
| 応用研究・開発 | ○ | ↗ | ・ HIRA（Health Insurance Review and Assessment Services）や公衆衛生大学院の研究者が、HIRAの提供するデータなどをもとに実際の政策を意識した研究が行われている（例：診断群分類DRGの一般化）。国レベルでのデータ整備はわが国より進んでいる。 |
| 産業化 | ○ | ↗ | ・ 携帯端末を活用した健康管理などが進められている。 |

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- ・ Palier B: La Réforme des systèmes de Santé, Paris: PUF, 2005.
- ・ Majnoni d'Intignano B: Santé et économie en Europe, Paris: PUF, 2010.
- ・ ドイツ医療保障制度に関する研究会編：ドイツ医療保障制度に関する調査研究報告書【2010年度版】、東京：医療経済研究機構、2011..
- ・ Bonnici B: La politique de santé en France, Paris: PUF, 2011.
- ・ Boyle S: United Kingdom (England) Health System Review, Health Systems in Transition, Vol.13(1), 2011.
- ・ フランス医療保障制度に関する研究会編：フランス医療保障制度に関する調査研究報告書【2011年度版】、東京：医療経済研究機構、2012.
- ・ オランダ医療保障制度に関する研究会編：オランダ医療保障制度に関する調査研究報告書【2011年度版】、東京：医療経済研究機構、2012.
- ・ イギリス医療保障制度に関する研究会編：イギリス医療保障制度に関する調査研究報告書【2013年度版】、東京：医療経済研究機構、2014
- ・ アメリカ医療保障制度に関する研究会編：アメリカ医療保障制度に関する調査研究報告書【2013年度版】、東京：医療経済研究機構、2014
- ・ 松田晋哉：医療の何が問題なのか 超高齢社会日本の医療モデル、東京：勁草書房、2013.
- ・ 富岡慎一、松田晋哉、オバマケア法の成立とその影響、社会保険旬報、No.2576: 14-20, 2014.
- ・ 松田晋哉：ヨーロッパの医療制度改革から何を学ぶのか（上）、社会保険旬報、No.2577: 2-10, 2014.
- ・ 松田晋哉：ヨーロッパの医療制度改革から何を学ぶのか（下）、社会保険旬報、No.2578: 2-9, 2014.
- ・ EuroHealth:
<http://www.lse.ac.uk/lsehealthandsocialcare/publications/eurohealth/eurohealth.aspx>