

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

平成 28 事業年度業務実績評価書（案）

1. 全体の評価							
評価 (S、A、B、C、D)	B：「研究開発成果の最大化」に向けて成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められ、着実な業務運営がなされている。	27年度	28年度	29年度	30年度	31年度	32年度
		B	B				
評価に至った理由	項目別評価は8項目中、Aが2項目、Bが6項目であり、うち重要度「高」であるものはAが1項目、Bが2項目ある。厚生労働省独立行政法人評価実施要領に定める総合評価の評価基準に基づき算出した結果、Bとした。						

2. 法人全体に対する評価
国立循環器病研究センターでは、 病院、研究所、研究開発基盤センター、管理部門が一体となって国民の健康と幸福のため日々循環器疾患の究明と制圧を目指して予防、治療、研究等に取り組んでいる。 平成28年度においても、中期目標で求められているミッションを着実に遂行しており、政策課題に対応し診療及び研究開発業務等を推進した。 ① センターで開発した高度管理医療機器である多孔化カバードステントのfirst in human試験の医師主導治験、 ② 環器疾患の発症リスクの予測や重篤化防止のため、人工知能（AI）を用いるプロジェクトの開始、 ③ ANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド）の3分子型分別測定法の開発等、革新的な医薬品・医療機器の開発、循環器領域・生活習慣病領域における新規治療法の研究開発、革新的な治療法の研究開発に取り組んだ。 また、海外への医療支援の実施や熊本地震被災地へ医療チームを派遣するなど公衆衛生上の重大な危害への対応も行っており、循環器病の医療分野で貢献している。

3. 項目別評価の主な課題、改善事項等

4. その他事項	
研究開発に関する審議会の主な意見	
監事の主な意見	

中長期目標（中長期計画）	年度評価						項目別調書	備考
	2 7 年度	2 8 年度	2 9 年度	3 0 年度	3 1 年度	3 2 年度	No.	
Ⅰ．研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項								
担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進	A○	A○					1－1	研究開発業務
実用化を目指した研究・開発の推進及び基盤整備	B○	B○					1－2	研究開発業務
医療の提供に関する事項	B○	B○					1－3	
人材育成に関する事項	B	B					1－4	
医療政策の推進等に関する事項	B	A					1－5	

※ 重要度を「高」と設定している項目については各評語の横に「○」を付す。
難易度を「高」と設定している項目については各評語に下線を引く。

中長期目標（中長期計画）	年度評価						項目別調書	備考
	2 7 年度	2 8 年度	2 9 年度	3 0 年度	3 1 年度	3 2 年度	No.	
Ⅱ．業務運営の効率化に関する事項								
業務運営の効率化に関する事項	B	B					2－1	
Ⅲ．財務内容の改善に関する事項								
財務内容の改善に関する事項	B	B					3－1	
Ⅳ．その他の事項								
その他業務運営に関する重要事項	B	B					4－1	

1. 当事務及び事業に関する基本情報			
1－1	担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進		
関連する政策・施策	基本目標：安心・信頼してかけられる医療の確保と国民の健康づくりの推進 施策目標：政策医療の向上・均てん化	当該事業実施に係る根拠（個別法条文など）	独立行政法人通則法第31条第1項
当該項目の重要度、難易度	【重要度：高】担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進は、国民が健康な生活及び長寿を享受することのできる社会を形成するために極めて重要であり、研究と臨床を一体的に推進できる NC の特長を活かすことにより、研究成果の実用化に大きく貢献することが求められているため。 【難易度：高】世界中の患者が長期間にわたり有効かつ安全な体内植込式補助人工心臓の開発を待ち望むなか、世界をリードする実用性の高い永久使用目的の超小型体内埋込み式補助人工心臓の開発を目指すため、耐久性と抗血栓性を同時に満たす医療機器の開発について、最先端の工学技術を駆使した高度学際的な研究を推進する必要があるため。	関連する研究開発評価、政策評価・行政事業レビュー	

2. 主要な経年データ															
	①主な参考指標情報							②主要なインプット情報（財務情報及び人員に関する情報）							
		基準値等	27年度	28年度	29年度	30年度	31年度	32年度		27年度	28年度	29年度	30年度	31年度	32年度
	循環器疾患解明と医療推進に大きく貢献する成果	2件以上(計画)	4件	3件					予算額（千円） 上段：収入 下段：支出	2,696,019 2,733,577	3,392,162 3,123,537				
	英語論文数	年250件以上(計画)	335件	344件					決算額（千円） 上段：収入 下段：支出	3,368,666 3,374,066	2,936,987 2,975,428				
	心臓サルコイドーシス 全国多施設登録研究		全国57施設・757名	全国57施設・757名					経常費用（千円）	3,447,302	2,986,114				
									経常利益（千円）	213,603	13,943				
									行政サービス実施コスト（千円）	1,669,822	1,809,508				
									従事人員数 平成29年3月1日時点 （非常勤職員含む）	230	236				

3. 中長期目標、中長期計画、年度計画、主な評価軸、業務実績等、年度評価に係る自己評価及び主務大臣による評価							
	中長期目標	中長期計画	年度計画	主な評価軸(評価の視点)、指標等	法人の業務実績等・自己評価		主務大臣による評価
					主な業務実績等	自己評価	
							評価
							＜評価に至った理由＞
							＜今後の課題＞
							＜その他事項＞

4. その他参考情報

第2 中長期目標の期間 センターの中長期目標の期間は、平成27年4月から平成33年3月までの6年間とする。 第3 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項 1. 研究・開発に関する事項		第1 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項 1. 研究・開発に関する事項 センターの使命である循環器疾患の究明と制圧を果たすべく、研究開発成果の最大化に努めるとともに、研究・開発にあたっては、特に ① 高度かつ専門的な新しい治療法やその他の治療成績向上に資するための研究開発 ② 難治性・希少性の疾患に関する研究開発 ③ 学会等が作成する診療ガイドラインの作成・改訂に資する研究開発 ④ 中長期に渡って継続的に実施する必要のある疫学的なコホート研究に重点を置くものとする。	<評価軸> ・科学的・技術的観点 成果・取組の科学的意義（独創性、革新性、先導性、発展性等）が十分に大きなものであるか ・国際的観点 成果・取り組みが国際的な水準等に照らし十分大きな意義があるものか ・妥当性の観点 成果・取組が国の方針や社会のニーズと適合しているか ・アウトリーチ・理解増進の観点 社会に向けて、研究・開発の成果や取組の科学技術的意義や社会経済的価値をわかりやすく説明し、社会から理解を得ていく取組を積極的に推進しているか ・政策への貢献の観点 調査・分析に基づいた疾病対策の企画立案、提言等による政策への貢献がなされているか <定量的指標> ・英語論文数250件以上／年 ・循環器疾患の解明と医療推進に大きく	第1 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項 1. 研究・開発に関する事項 ①高度かつ専門的な新しい治療法やその他の治療成績向上に資するための研究開発 ②難治性・希少性の疾患に関する研究開発 ③学会等が作成する診療ガイドラインの作成・改訂に資する研究 ④中長期に渡って継続的に実施する必要のある疫学的なコホート研究に重点を置くものとする	<評定と根拠> 評定： A ① 目標の内容 センターの使命である循環器疾患の究明と制圧を果たすべく、研究開発成果の最大化に努める。具体的には以下のような取り組みを行う。 ・先端医療機器に必要な技術を研究・開発し、効率的な機器開発体制を構築する。また、迅速な実用化のために必要な、非臨床試験に対する信頼性保証体制を構築し、その体制のもとで得られたデータを臨床開発に活用する。 ・最先端人工臓器の開発技術、画像診断技術、材料・細胞・組織工学を用いた次世代型先端医療機器の開発を産学官及び医工連携体制の下で推進する。 ・致命的循環器疾患の救急治療法や難治性循環器疾患の革新的治療法の研究開発を推進する。 ・致命的な循環器疾患の救急治療法を開発するため、リスク層別化を可能とする新規バイオマーカー（生体分子のみならず多様な測定可能パラメータを含む）を探索するとともに、それらを指標として薬物ならびに非薬物療法の効果を評価可能とする。 ② 目標と実績の比較 目標に対して平成 28 年度も循環器疾患の解明と医療推進に大きく貢献する成果をあげた。以下の 3 つについては特筆すべき成果があった。 ・シーズ段階から種々の非臨床試験等を当センター内で実施して開発 した高度管理医療機器である多孔化カバードステントのfirst in human試験を、医師主導治験として平成28年5月より開始。現在行われている治療法よりも 効果的で患者の負担が少なく、医療コストの低減が期待できる。（P8-9参照） ・機械学習により日常診療上よく使用される約40項目のルーチン検査および既往歴を用いてMACE予測モ

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
（1）担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進 【重要度：高】 担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進は、国民が健康な生活及び長寿を享受することのできる社会を形成するために極めて重要であり、研究と臨床を一体的に推進できる NC の特長を活かすことにより、研究成果の実用化に大きく貢献することが求められているため。 【難易度：高】 世界中の患者が長期間にわたり有効かつ安全な体内植込式補助人工心臓の開発を待ち望むなか、世界をリードする実用性の高い永久使用目的の超小型体内埋込み式補助人工心臓の開発を目指すため、耐久性と抗血栓性を同時に満たす医療機器の開発について、最先端の工学技術を駆使した高度学際的な		（1）担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進	貢献する成果について、2件以上 ・心臓サルコイドーシス全国多施設登録研究(全国35施設・300名実態調査) ＜その他の指標＞ ・なし	（1） 担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・開発の推進	デルを構築、GRACE 研究などの既存MACE予測モデルの成績より感度、特異度ともに約20％程度向上した（特許申請中）。また、人工知能（AI）の自然言語処理により、電子カルテのSOAP記事から自動抽出された症状の有無等の項目を予測モデルに加えた場合、さらに10％程度予測精度が向上することがわかった。循環器疾患発症や重篤化のリスクを正確に予測することで、適切なタイミングでの適切な治療を可能とする。（p19-20参照） ・ ANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド）の3種類の分子型の個別濃度測定法を世界で初めて開発した。従来不明であった β-ANPの生成機序を明らかにし、心不全時の心筋細胞で起こる病的な変化とその程度が、3つの分子の血中濃度の測定により推測可能となることが期待される。また、3分子型の測定により血中ANPの総活性量も算出可能になり、この総活性量も心不全における重要なマーカーとなると考えられる。（P20-21参照） （定量的指標） ・ 英語論文数 目標 250 件 根拠 第 1 期中間目標期間の平均 実績 344 件 達成率 137. 6％ ・ 循環器疾患の解明と医療推進に大きく貢献する成果 内容 循環器疾患の解明と医療推進に「大きく貢献する成果」とは世界初や日本初といったものや著名な学術誌に論文掲載されたものなど 目標 年 2 件 根拠 努力目標 実績 2 件 達成率 150％ ③ その他考慮すべき要素 研究成果を学会や論文により積極的に公表した。平成 28 年に発行された当センターの職員が著者又は共著者である論文総数は平成 29 年 6 月 1 日時点で 344 件、引用数は 742 件であった（平均引用数 2. 16）。インパクトファクター15 以上の雑誌に掲載された英語論文数は

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
研究を推進する必要があるため。 ①重点的な研究・開発 センターが担う疾患について、症例集積性の向上、臨床研究及び治験手続の効率化、研究者・専門家の育成・確保、臨床研究及び治験の情報公開、治験に要するコスト・スピード・質の適正化に関して、より一層強化する。 また、First in human（ヒトに初めて投与する）試験をはじめとする治験・臨床研究体制を整備し、診療部門や企業等との連携を図り、これまで以上に研究開発を推進する。		○ 重点的な研究・開発戦略の考え方 我が国の死因のうち、上位に循環器疾患である心疾患、脳血管疾患が占めており、健康寿命の延伸を大きく阻害していると同時に、その予防と制圧が急務となっている。 こうした中、センターにおいては、循環器病の解明と診断、治療、予防法の開発に向け、基礎的研究や疫学研究等によるエビデンスの収集、解析から、予防医学技術の開発、基礎医学の成果を活用した橋渡し研究・開発等について、企業や大学、学会等と連携を図りながら進める。 これらの取り組みは、国民の生命予後の飛躍的改善に資するものであり、優れた創薬・医療技術を国内外へ展開していくことにより、研究開発成果の最大化を図る。 具体的には、循環器疾患の解明と医療推進に大きく貢献する成果について、2 件以上とする。また、英文の原著論文数について、250 件以上とする。 かかる成果には、1) 循環器疾患に係る難治性疾患の病態解明と治療法の開発、2) 重要な物質や遺伝子及びその異常などの発見、3) 医療機器や再生		18 件であり、前年度 10 件を上回り循環器疾患の解明と医療推進に大きく貢献した。 生活習慣病の予防法の研究開発等、疾病及び予防に着目した研究・開発の推進においては、国の方針や社会のニーズと適合しており、ホームページやプレスリリースを通して社会に向けて、研究・開発の成果や取組の科学技術的意義や社会経済的価値をわかりやすく説明し、社会から理解を得ていく取組を積極的に推進している。その取り組みが認められ、尼崎市との連携協定にもつながることになった。 戦略的かつ重点的な研究・開発の推進のために見込んだ収入・支出予算額に対し、実績額はいずれも減少し、収支率は 108.6％の見込に対し実績は 98.7％であった。 これは、外部資金の獲得が前年度よりも大きく減少したことが主な要因であるが、その状況下においても、循環器疾患の解明と医療推進に大きく貢献する成果を 3 件、また、英語論文数についても 3 4 4 件等といずれも年度計画を上回る成果を上げており、中長期計画の達成に向けて着実に取り組んだ。 上記のとおり、平成 28 年度実績は目標を超えて達成しており、顕著な成果の創出や将来的な成果の創出が期待される実績を上げたため、A 評価とした。 定性的目標達成のその他の根拠： ・超軟質精密心臓レプリカにおける新たな臓器造形システムの開発 これまでの手法ではまず鋳型の作成が必要であるため、制作に最短で約4～5日間を要し、量産化が困難であった。新たに開発した3次元造形装置は、インクジェット技術を応用して心臓レプリカを直接作成し鋳型を不要にした。制作期間は最短2日間にまで短縮可能となり、コストも半減することとなった。 平成28年9月には、閉塞性肥大型心筋症に対しての心筋切除に際して、事前に心臓レプリカを用いて正確に切除範囲を同定、手術シミュレーションを行って確実に手術を成功させており、論文を作成、投稿した。心臓レプリカの使用により、より安全かつ適切に手術	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
		施する。また、この治療法に必要な医療機器の開発を進める。		同研究下で研究開発を推進し、非臨床試験および耐久性試験を完了して最終モデルの段階に到達した。長期慢性動物実験で3ヶ月間の安定補助を達成し、既にPMDAの事前面談を受けている。さらに、小児への適用も可能なシステムへの改良開発への展開も図り、目標とする小体格の動物を用いた長期動物試験（3ヶ月）も達成した。 6. 自家組織からなる心臓弁および血管の開発 生体内組織再生技術を用いた自家組織からなる人工弁および人工血管の開発を進めた。これは、現行の人工弁や人工血管がもつ抗血栓性、耐久性、抗感染性、成長性等の問題点を解決し得る可能性を有するもので、人工物を体内に留置した際に生じる結合組織によるカプセル化反応を利用した生体内組織再生技術を用いて新しい自家組織由来心臓弁（Biovalve）および血管（Biotube）の開発を進めた。大動物を用いた慢性植込み試験にて長期性能の評価を行い、Biovalveに関しては通常の開心術用、根部置換用のFull route typeおよびカテーテル的挿入術用のステントバルブの3種類の何れについても、大動脈弁位または肺動脈弁位への移植可能性を確認すると共に、良好な弁機能を維持しつつ術後最長1年7ヶ月まで安定維持を達成した。またBiotubeに関しては、子ヤギを用いた頸動脈への移植試験で、体の成長と共に内径も増大する傾向が観察された。<u>世界初</u>の成長する人工血管として小児への応用も期待される。 7. 内径2mm超小口径脱細胞血管の開発 内径2mmという超小口径のダチョウ頸動脈由来脱細胞血管開発に成功しており、AMEDの支援のもと、ミニブタに移植1年の開存および中膜細胞の浸潤を確認した。さらに、ヤギ下肢への移植でも同様に11ヶ月の経過観察中である。糖尿病で足を切断する患者など、直径3mm未満の人工血管を必要とする人は潜在的に国内で2～4万人に達しており、この血管の開発は非常に意義がある。 8. ANPの血管制御による新しいがん治療法の開発 寒川研究所長が発見した心臓から分泌されるホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)に関して、肺がん周術期ANP投与による血管保護作用による術後の癌転移予防効果を発揮することを示	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				した。本研究を基に、日本全国規模での多施設共同無作為化比較試験(JANP study)を開始し、現在症例登録中である。さらに、抗がん剤とANPを併用することによって、抗がん剤の抗腫瘍効果がANP投与によって増強される作用機序について検討を進めている。 研究室長の野尻崇医師は本研究成果によりがん撲滅に向けた日本の研究を顕彰する「第4回後藤喜代子・ポールブルダリ科学賞」特別賞を受賞した。 野尻崇（生化学部ペプチド創薬研究室長）、寒川賢治（研究所担当理事）らの研究グループは、株式会社国際電気通信基礎技術研究所（略称：ATR）佐藤匠徳特別研究所河岡慎平主任研究員らのグループ、東京大学および大阪大学との共同研究で、心臓から分泌されるホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド（Atrial Natriuretic Peptide; ANP）の投与により様々な種類のがんの転移を予防・抑制できること、また、そのメカニズムについて明らかにした。 9. 圧力処理の殺細胞効果を利用した、新たな腫瘍治療法の開発と臨床研究の開始 当センターの山岡哲二部長と関西医科大学の森本尚樹講師らの研究グループは、再建する皮膚がなく治療困難であった先天性巨大色素母斑に対する<u>世界初</u>の新規皮膚再生医療の臨床研究を関西医科大学においてスタートした。 この技術は当センターと関西医科大学との共同研究で開発した世界初の治療法である。手術時に摘出した母斑組織を圧力で処理して、母斑細胞を完全に死滅させた後に再び患者へと移植する。この自家組織完全リサイクル治療法は、1回の手術で組織の摘出から再移植までを完了できるので、患者への負担も大幅に軽減される。 10. 低侵襲・高精度の心不全自動診断（包括的血行動態解析）装置の開発 循環動態制御部はセイコーエプソン(株)の体表貼付可能な薄型超音波素子の特徴を生かし、血圧、心拍出量、左心房圧の重要3指標を正確に連続計測できるモニタ装置を開発した。血圧に関してはより長期測定を可能とする間欠的な校正法を開発した。 血圧、心拍出量、左心房圧の3指標は、患者の生存を担保するために最低限適正範囲に維持されるべき	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				であるが、これまでカテーテル挿入など侵襲的な方法でのみ精度よく連続測定でき、カテーテル挿入時の死亡につながるような有害事象により、期待された生存率の向上が得られなかった。超音波の測定値の解析により、非侵襲ながら精度を維持した連続測定が可能となり、治療法の決定に際し測定値が欠けるために推測で行っていた判断が不要となる。さらに、侵襲的測定にともなう有害事象を防止できるようになる。 また、高血圧が将来、動脈硬化をはじめとする種々の病気につながるリスクについては、現在、飛び飛びの点で測定した診察室での血圧値がもとになっているが、平均的な血圧値やその変動、一日内や睡眠による変動や降圧薬の有効時間の判定などが重要であり、この装置は高血圧診療の精密化に大きな役割を果たす。 実際の臨床での使用を目指して、高血圧の入院患者での装置の使用を開始している。 11. 迷走神経の電気刺激による心筋梗塞縮小装置の開発 循環動態制御部では、心筋梗塞直後より迷走神経刺激を短期間行うことで梗塞領域を格段に縮小し、長期的にも心拡大を抑制できる手法を開発した。 心筋梗塞を起こした詰まった冠動脈を再開通させることで、心筋梗塞を縮小させることは、ある程度できているが、生き残った心筋がその後徐々に死んでいくことが知られている。再開通をしても後日、心不全を起こしてしまう患者を減らすためには迷走神経刺激が重要である。迷走神経を刺激するには、神経を露出させてその近くに電極を配置する方法があるが、心筋梗塞を起こした患者にはそのような処置はできなかった。カテーテルを上大静脈に挿入し静脈に並走する迷走神経を刺激する方法を開発したことは画期的である。 実用化が可能な低侵襲の刺激方法を確立し、安全性を確認した。またウサギやブタでの有効性を確認した。 12. 迷走神経刺激薬剤の開発	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				循環動態制御部では心臓生理機能部と共同で、心不全や心筋梗塞後に心保護や抗炎症作用を発揮するアセチルコリンを増加させる迷走神経刺激薬剤を検索同定した。特にコリンエステラーゼ阻害薬は心不全、心筋梗塞後ともに生存率を含む多くの指標が改善した。 13. iPS細胞の生体内分布と生存期間をイメージング可能なMRI造影剤の開発 移植iPS細胞の生体内分布と生存期間をイメージングできる、細胞標識用MRI造影剤の開発に成功した。これまでの手法では細胞が死んだ後でも像が残存してしまい細胞の生死をイメージングはできなかった。そのため、生存期間がイメージングできるようになったことは意義深い。 14. 新たなナビゲーター分子の合成 タンパク質融合技術により、病因物質を補足し、幹細胞表面レセプターに誘導して取り込ませる能力のある新たな分子（ナビゲーター分子）の合成に成功した。疾患動物モデルでの実証は次年度以降となった。 15. 骨膜由来ペプチドOsteocrinの作用解明 骨膜由来ペプチドOsteocrinが骨成長の促進因子であるのみならず、Na利尿ペプチドの生理作用増強ペプチドであることを明らかにした。 また、Osteocrinが心筋梗塞モデルのうっ血を改善することを示した。 16. 新たなペプチドの発見 内膜誘導性と抗血栓性に優れたあらたなペプチドを見だし、特許を申請している。 17. CT・MRIに関連する開発 A) MR による冠動脈プラークイメージングの多施設研究に向けて複数メーカー（SIEMENS・PHILIPS）と協力し、新たに撮像プロトコルを作成した。 B) 胎児 MRI に用いる心拍同期モデリング装置の開発：SIEMENS・京都 MARC と共同で MRI 対応の胎児	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
		②循環器領域・生活習慣病領域における新規治療法の研究開発		心拍モニター用のエコープローベとモニタリング装置を開発。まだ MRI 撮影同期の実用化に至っていない。 C) 肺循環科との協力の下、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を中心とした画像による病態評価（イメージングバイオマーカー）による治療効果の標準化にむけての協議を行った。 D) 脳内科との協力の下、急性期脳卒中患者を対象とした CT perfusion による虚血の定量的評価と標準化について協議を行うとともに、多施設共同研究を目標として解析ソフトウェアなどの導入に向けて着手した。 E) 核医学診療に関して以下のような解析ソフトなどの開発・評価に携わり、学会発表論文投稿を行った。心機能解析ソフトウェア「QGS」による右室機能評価を MRI 計測と比較（第 56 回日本核医学会学術総会）、心筋ポーラマップフラクタル解析を利用した心筋症診断（第 3 回臨床複雑系・フラクタル解析学会学術集会）。 ② 循環器領域・生活習慣病領域における新規治療法の研究 1. 超軟質精密心臓レプリカにおける新たな臓器造形システムの開発	
		本態や発症機序が明らかでない循環器疾患における医工学融合による疾患毎患者毎に最適と考えられる新規治療法の研究開発を推進する。 具体的には、 ア 小児用最先端循環補助システムの開発を医工連携に基づき推進し、小児用循環補助装置を用いた治療体系を構築する。 イ 血中に存在する多様な疾		小児循環器科の白石公部長と株式会社クロスエフエクトとの医工連携により共同開発を進めてきた臓器シミュレーションモデル「心臓レプリカ」において、株式会社SCREENホールディングス（略称：SCREEN）と共栄社化学株式会社の協力のもと、新しい臓器造形システムを開発した。 これまでの手法ではまず鋳型の作成が必要であるため、制作に最短で約4～5日間を要し、量産化が困難であった。新たに開発した3次元造形装置は、インクジェット技術を応用して心臓レプリカを直接作成し鋳型を不要にした。そのため、制作期間は最短2日間にまで短縮可能となり、コストも半減することとなった。また、質感もより実物に近いものとなっている。今後、評価改良を実施し、2018年をめどに実用レベルの量産化を目指す。 平成28年9月には、閉塞性肥大型心筋症に対しての心筋切除に際して、事前に心臓レプリカを用いて	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
		キ 循環器疾患の予防・改善を目指した、糖尿病・脂質異常症・肥満に対する新規治療薬の開発を推進する。 ク 新規遺伝子編集技術による動物モデル開発などの新しい研究手法を導入して、循環器疾患の病態メカニズムに対する基礎研究をさらに推進する。		あり、発症の一因として細菌など何らかの抗原に免疫が過剰反応することが報告されている。特に心臓病変（心臓サルコイドーシス）の有無が生命予後を左右するため、心臓病変の早期かつ正確な診断と免疫抑制療法による治療介入が求められている。心臓サルコイドーシスの診断は心筋組織からサルコイド肉芽腫を証明することが最善の方法であるが、この手法による診断率は心臓サルコイドーシス症例のわずか2, 3割程度と報告されている。そのため、厚生労働省や米国不整脈学会の診断基準では、心筋組織からサルコイド肉芽腫を証明できなくとも診断可能としている。その一方で、診断精度の低さも指摘されている。 合同研究チームで心筋組織検体について免疫組織学的染色による解析を行った結果、心臓サルコイドーシス症例について、心臓サルコイド肉芽腫の病理組織とサルコイド肉芽腫を認めない心筋切片組織のどちらも、樹状細胞やM1マクロファージの浸潤が多数認められるという特徴が類似していることを発見した。 本研究の結果から、非虚血性心筋症の鑑別診断において、心筋生検によって得られた心筋組織にサルコイド肉芽腫を認めなかった場合でも、極めて高い確率で心臓サルコイドーシス症例を鑑別できる可能性が示唆された。 4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーン肺動脈形成術後の心臓リハビリの有効性を確認 当センター肺循環科の福井重文医師、大郷剛医長、後藤葉一循環器病リハビリテーション部長らの研究チームは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）におけるバルーン肺動脈形成術（BPA）終了後に開始する心臓リハビリテーション（心リハ）は、安全かつ運動能力の改善に非常に有効であることを明らかにした。本研究は、イギリスの医療専門誌「Heart」オンライン版に平成28年5月24日に掲載された。 本研究結果により、従来運動を控えた方がよいとされていたCTEPHを含む肺高血圧患者に対する積極的な心リハの適用拡大と、それに伴う大幅な機能改善が期待される。 5. MRIを用いた不整脈の治療効果の可視化 当センター不整脈科の宮本康二医師、草野研吾部長、放射線科の森田佳明医師らの研究チームは、MRI	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				を用いることにより不整脈に対するカテーテル治療の成果を視覚的に評価することに成功し、その技術を用いて多施設での臨床研究を開始した。本研究の内容は、科学誌「Journal of arrhythmia」に平成28年7月29日（日本時間）に掲載された。 不整脈に対するカテーテル治療件数は年々増加しているものの、目で見ることのできない電気信号に対する治療であるため、その治療効果を視覚的に判定することは困難であった。この研究では治療が完全に行えたかが一目でわかるため治療成績の向上につながり、また医師の教育ツールとしても使用できるため安全性の向上にも寄与すると期待できる。 6. アルツハイマー病発症原因となる老廃物の蓄積を抑制する物質の解明 脳アミロイド血管症は脳出血や微小梗塞の原因となる循環器病領域で非常に重要な病態であるとともに、アルツハイマー病にほぼ必発することから認知症領域でも注目される病態である。脳神経内科（猪原部長）と再生医療部（齊藤流動研究員・斯波部長）の合同チームは、$A\beta$が蓄積してできる「$A\beta$オリゴマー（毒性をもつ立体構造）」が初期の脳アミロイド血管症の主因であると仮定し、アミロイド凝集抑制作用を有する物質「タキシフォリン」を脳アミロイド血管症モデルマウスに投与して、タキシフォリン非投与のモデルマウスおよび正常マウスと比較した。その結果、タキシフォリン群において脳内の$A\beta$オリゴマー量は大幅に減少し、脳血流量や認知機能も正常に近い状態まで回復することが明らかになった。今後は脳卒中および認知症新規治療薬としてヒトへの効果を確認するため、2017年度中の治験開始を目指す。 7. 心虚血・再灌流時におけるセロトニン増加による心筋細胞障害の詳細な傷害機構の解明 心虚血・再灌流時において、組織間質におけるセロトニンの増加が心筋細胞障害を引き起こす。しかし、詳細な障害機構が不明であった。心虚血・再灌流時において、血小板から分泌されるセロトニンは、セロトニン受容体を介した作用(受容体依存)の他に、	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
		③革新的な治療法の研究開発 致命的循環器疾患の救急治療法や難治性循環器疾患の革新的治療法の研究開発を推進する。		モノアミンオキシダーゼにより代謝される過程で H2O2 を発生させ、心筋細胞傷害を引き起こす(MAO 依存)と考えられる。今回、麻酔下ラットの左室虚血部において、心虚血・再灌流時のセロトニン、およびモノアミンオキシダーゼによる代謝物である 5-HIAA を同時モニターし、セロトニン動態に及ぼすセロトニン再取り込み機構、およびモノアミンオキシダーゼの関与を明らかにした。<i>(Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> 2017 Jan 312(1):H60-H67) 8. インドキシル硫酸の心不全に対する役割の重要性の証明 トリプトファン代謝物質であるインドキシル硫酸が心不全に重要な役割を果たすことを証明したとともに、その除去物質 (AST-120) が、心不全を改善することを明らかにした。 9. 家族性高コレステロール血症（FH）内服薬の日本における承認・販売への貢献 病態代謝部ス波は、FHホモ接合体に対する薬剤であるロミタピド治験の治験調整医師を務め、論文を発表、ロミタピドは2016年12月に承認された。本治験により、ロミタピドが日本において承認、発売に至り、FHホモ接合体に著効を示す初めての内服薬として使用が可能になった。 10. 脂肪萎縮性糖尿病の疾患特異的iPS細胞の確立と解析 難治で合併症を伴い、平均寿命の短い糖尿病であり、指定難病である脂肪萎縮性糖尿病の疾患特異的 iPS 細胞の確立と解析を行い、ラット脂肪萎縮症モデルを解析した。 ③ 革新的な治療法の研究開発 1. 循環器疾患の発症リスクの予測や重篤化防止のため、人工知能（AI）を用いるプロジェクトを開始	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				発生までの期間を予測する方法はなかった。 福田医師らの研究チームは、2007 年から 2008 年の間に心不全症状増悪のため国循に入院し退院後 2014 年までに再入院した慢性心不全患者 113 例の、退院時血中 BNP 値と再入院までの期間をもとに、BNP 値から再入院の確率を予測する数学的モデルを構築した。 さらに 2013 年から 2015 年の期間に登録した 60 例の慢性心不全患者の実際の再入院までの期間が作成したモデルと一致するかの前向き研究も実施した結果、退院時血中 BNP 値からの予後計算結果と再入院・死亡の実測値は、特に再入院・死亡までの期間が短い場合はほぼ一致することが判明した。また、BNP 値が上昇するごとに再入院・死亡確率が増加することも明らかになった。 従来は心不全の患者の BNP 値についての解釈は医師の経験や感覚に頼るものであったが、本数式を使うとそれが科学的にどのような意味を持つかということが分かるようになる。 <u>BNPを数式に当てはめることにより医師が患者の心不全状態を正確に把握できるので、より適切な治療を患者に対して行うことができるようになる。</u> また、医療機関が蓄積した膨大なデータの数学的解析結果を医療に応用することで、今後の医療の一層の発展につながると期待される。 4. 慢性心不全と癌の間における強い相関関係の発見 臨床研究部の坂本真里医師、北風政史部長、データサイエンス部の濱崎俊光部長らの研究チームは、慢性心不全患者における癌の既往・罹患率・発症・種別などを観察することで、慢性心不全と癌の間に強い相関関係を認め、慢性心不全患者における癌の罹患率は、全国集計より約4倍高いことを明らかにした。研究成果の掲載は平成29年度。 5. 従来用量の30分の1で高い効果を認める核酸医薬の開発 家族性高コレステロール血症を対象として、PCSK9をターゲットとした核酸医薬の開発を行っている。本年度は、アンチセンスの化学修飾を検討することにより、<u>これまでの薬剤に比べて30分の1の用量で</u>	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				高い効果を認めるものの開発に成功し、特許出願を行った。 これから、本薬剤の前臨床試験を開始して、臨床試験への道筋とする。日本発の核酸医薬を患者に届ける重要な進歩である。 6. HIT診断法の確立ならびに高率に血栓塞栓症を引き起こすHIT患者群の特定と、その治療方針の明確化 患者血清中のHIT抗体により活性化された血小板から放出されるmicroparticleをフローサイトメトリーで定量化する機能的測定(Platelet microparticle assay: PMA)を開発、運用し、有効性を 1 – 2 ⑥記載の大規模HITレジストリデータで確認した。<u>HIT診断に、ほぼ100%の感度、98%の特異度を示した。</u>また、強い血小板活性化能を持つHIT抗体保持患者はHIT関連血栓塞栓症（肺塞栓症、心筋梗塞、脳梗塞など）発症の高リスク患者（患者の約60%で血栓塞栓症を発症）であること、この患者群での、早期治療開始が、患者予後改善(血栓塞栓症発症回避)につながる可能性が高いことを明らかにし、報告した。(Thromb Haemost. 2017;117:127-138) 7. HIT特異的免疫応答を考慮したHIT診断、治療指針の策定への関与 HIT免疫応答は、主に血小板第4因子(PF4)が誘導するT-cell independent innate immune reactionにより引き起こされることが指摘された。ほぼすべての患者で、ヘパリン投与既往なしに、細菌感染などを通じて、HIT抗体を産生するB cellが誘導されimmune tolerance の状態にあり、術後の炎症等によりperipheral tolerance解除が起こり、HIT抗体を誘導し得ることを示した（Blood. 2016;127:1036-1043）。これらHIT免疫応答特異性を考慮したHIT診断、治療指針の確立のため、国際血栓止血学会（ISTH）SSC Platelet Immunologyのco-chairmanとして、また、日本血栓止血学会HIT部会活動を中心として、検討を開始している。 8. グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3βがノックイン拡張型心筋症の心機能を改善することの発見 グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3β（GSK-3β）は様々な細胞内シグナル経路に関与し、糖尿病、循環病態	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				の主な因子である。今回、K210 ノックイン拡張型心筋症 (DCM) モデルマウスにおける GSK-3βノックアウトは、心臓拡大、線維化およびアポトーシスを抑制し、心不全にともなう β 型ミオシン重鎖アイソフォーム発現を減少させ、心機能を改善した。その結果、寿命も延びた。GSK-3βは家族性 DCM の良い治療ターゲットとなり得ると考えられた。(Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016 Jun 310(11):H1808-15)。 9. PCSK9測定 of 臨床的意義の確立 PCSK9は、家族性高コレステロール血症の原因遺伝子の1つであり、血中濃度が動脈硬化の進展度と相関することも知られている。病態代謝部では、株式会社BMLとの共同研究で、PCSK9のmature formとFurin-cleaved formの2つに分けて測定する系を確立し、既に報告している (J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E41-9。本年度は、PCSK9のmature form がFHヘテロ接合体患者の冠動脈プラーク体積と相関することを明らかにした(Kataoka Y, et al J Clin Lipidol 2017)。 冠動脈プラーク体積を予測する新しいバイオマーカーを見つけることができたことは、意義深い。 10. グレリンの腎保護作用の発見 抗癌剤であるシスプラチンの腎毒性に対するグレリンの効果を検討した結果、グレリン前投与により、シスプラチンによる血清BUNやクレアチニンの上昇が抑制され、腎尿細管障害やアポトーシスも改善していた。また、腎臓のMCP-1, IK-6, KIM-1, NGAL mRNA発現も抑制した。グレリンは、シスプラチン誘導性腎毒性の予防薬としての可能性を示した。(Peptides, 2016; 82: 85-91) 11. BMP-3bの抗肥満作用の検証 脂肪細胞が分泌し、脂肪細胞分化抑制作用を示す新たなアディポサイトカインであるBMP-3b (Bone morphogenetic protein-3b) を、脂肪組織特異的に過剰発現するマウスを作出し、解析した結果、肥満病態において、脂肪細胞肥大化の抑制、インスリン抵抗性改善やエネルギー消費亢進を伴う抗肥満作用を示すことを明らかにした。そのメカニズムとして、BMP-3bはFAT (fatty acid translocase) 発現	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				抑制による脂肪酸取り込み低下させることが示唆された。（Int J Obesity, 2017 Feb 14. doi:10.1038/ijo.2017.15） 12. ミオグロビン濃度が心筋細胞障害の指標となることの示唆 マイクロダイアリシス法を用いることにより、心虚血・再灌流時において虚血部位心筋間質ミオグロビン濃度のモニタリングに成功し、ミオグロビン濃度が心筋細胞障害の指標となることを示唆した。(Free Radic Res 2016 Jun 50(6):645-653) 13. もやもや病術後の大脳皮質高信号と一過性過敏症の相関関係の発見・バイパス術注のAV transit 延長が過灌流症候群危険因子となることの発見 脳神経外科では稀少疾患であるもやもや病の病態解明や術後合併症予防のための研究を継続的に行っている。脳神経外科の高橋は、厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)に関する研究班の班員として、JAM trial、COSMO Japan、AMORE研究などさまざまな多施設共同研究に参加している。また、平成28年度は、もやもや病術後のMRI FLAIR画像でみられる大脳皮質高信号が術後の一過性神経症状に相関することやもやもや病バイパス術中のAV transit timeの延長が術後の過灌流症候群危険因子となることを見だし、それぞれ Journal of Neurosurgeryに論文発表を行った。 14. 肺高血圧病態形成に強く関わる転写因子Xの同定 肺動脈性肺高血圧症のモデル動物であるSuHx (Sugen5416+Hypoxia)モデルラットの系で、肺高血圧病態形成に強く関わる転写因子Xの同定に成功した。また、遺伝子Xノックアウトラットの作製も行った。 15. 高安動脈炎の難治性症例にトシリズシマブが有効であることの検証 大動脈に自己免疫性の炎症をきたす高安動脈炎の難治性症例に、interleukin-6(IL-6)受容体拮抗薬のトシリズマブが有効であることを臨床試験及び	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1				
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価
				主な業務実績等 自己評価
				治験から見出した。 16. 難治性血液疾患の発症に関わる新たな遺伝子変異の同定 難治性疾患である血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群の研究を継続し、発症に関わる新たな遺伝子変異を同定した。 17. 植込型補助人工心臓装着患者の出血リスク原因に対する客観的な評価方法の考案 植込型補助人工心臓の装着患者は重篤な出血症状を示すことがあり、その発症機構解明を目指している。平成28年度は、出血リスクの原因を客観的に評価できるよう、従来法に工夫を加えた。データを定量的に表現するための手順（算出方法）を決め、多施設との比較でその有用性を確認した。従来主観的だった評価が客観的な検査値として使用できるようになり、von Willebrand因子の解析に不慣れな医師でも、患者の出血リスクを予測することが可能となった。 18. 活性型キナーゼを調整する低分子化合物の検出 本年度より AME D の研究費を得て、活性型キナーゼを調節する低分子化合物の探索を大阪大学との共同研究にて開始した。国循が研究代表者である。現在、23万の低分子化合物をハイスループットスクリーニング（H T S）にて検索し、候補化合物を見出している。2016年度、日本循環器学会 特別企画にて発表を行った。 19. DCMi の長期予後が不良であることの発見と新治療法の示唆 拡張型心筋症の心筋生検標本を用いた検討を行い、慢性的な炎症細胞浸潤を認める炎症性拡張型心筋症（DCMi）と定義される症例が全体の46%ほどに認められ、長期予後が不良なことを明らかにし、炎症・免疫応答を標的とした新規治療法の可能性を示唆した（Eur J Heart Fail 2017）。 20. プロテイン S -K196E 変異の簡易な検査法を確立 日本人の静脈血栓塞栓症の遺伝的要因としてプロテ

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				インS-K196E 変異がある。その簡易な検査法を確立し、特許出願を行った。実用化に向けて、企業との共同研究の契約交渉を開始した。 21. リハビリテーションデータベース構築と新たな手法の実施 脳卒中後の後遺症残存は、個人にのみならず社会にとって大きな損害である。後遺症軽減のための革新的な急性期脳卒中リハビリテーション法の開発は喫緊の課題である。脳血管リハビリテーション部として、急性期脳卒中患者に対して経時的に複数尺度による客観的評価を行い、「急性期脳卒中リハビリテーションデータベース」を構築する。 新たなりハビリテーション法として、従来の療法士を主体としたリハビリテーションに、下肢装着型補助ロボット（HAL-FL05:福祉用）を導入した。 脳卒中後の神経機能回復過程を明らかにする目的で、経時的な複数の評価尺度による機能評価と MRI による神経線維連絡変化の解析を開始した。 22. Amplatzer を用いた STOP-PARA study の実施 臨床研究；STOP-PARA study（弁置換術後 弁周囲逆流に対する経カテーテル的閉鎖術の安全性を検討する単施設探索的臨床試験）を 4 例に実施した。 Amplatzer（St. Jude Medical 社）を用いた同治療は国内初であった。九州大学との医師主導型治験（RESEAL study）へ引き継いだ。 23. 全国規模、多施設共同ランダム化比較試験（ATIS-NVAF試験）の開始 脳神経内科（現 脳卒中集中治療科）山上 宏、脳神経内科 岡崎周平を中心とする研究グループは、研究事務局を当センター内に設置し、非弁膜症性心房細動とアテローム血栓症を合併する脳梗塞例（400例）を対象として、全国規模、多施設共同ランダム化比較試験（ATIS-NVAF試験）を開始した。 この試験は、高齢化が著しい我が国で増加する複雑な合併症を有する脳梗塞患者において、抗凝固薬単剤療法と、抗凝固・抗血小板薬併用療法の有効性と	

様式 2 — 1 — 4 — 1 （別紙） 国立循環器病研究センター 年度評価 項目別評価調書 1 — 1					
中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
		④国際展開を踏まえた多施設共同研究の実施と施設のネットワーク化 成人先天性心疾患のような診療科横断的な疾患について、標準治療法を開発するための多施設共同研究を推進する。 具体的には、 ア 成人先天性心疾患では、小児科から内科への患者移行システムの構築が遅れていることから、全国多施設共同研究を早期に開始し、患者レジストリーシステムの確立、小児科から内科への情報移行シ		安全性を明らかにすることを目的としており、今後の実臨床における最適な抗血栓療法を明らかにしていく。 24. AORTIC VIV study の実施 臨床研究；AORTIC VIV study（大動脈弁位生体弁置換術後人工弁機能不全に対する経カテーテル的大動脈弁置換術の安全性を検討する単施設探索的臨床試験）を4例に実施した。日本特有の狭小弁に対する同治療は海外でもほとんど報告がなく、ピットフォールとコツを初めて示した。今後も症例を重ねる予定である。 25. 網羅的オミックス情報データ解析を実施するパイプラインの構築 次世代シーケンサーにより測定されたゲノム、トランスクリプトームの膨大な網羅的オミックス情報のデータ解析を実施するパイプラインを構築した。これにより、遺伝子変異や発現量の網羅的解析による、疾患に関連する遺伝子の同定などが可能になった。 ④国際展開を踏まえた多施設共同研究の実施と施設のネットワーク化 当研究センターと他施設との共同研究等が平成28年度は196件となり、循環器疾患の究明と征圧を目指した研究開発が推進された。 1. NeCST（Network for Clinical Stroke Trials）の活動 米国NIHの助成を受けて行った第Ⅲ相国際多施設共同無作為化オープンラベル対照並行群間試験であるAntihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage（ATACH）Ⅱ試験の最終結果の主解析論文が、平成28年5月10日にN Engl J Medのオンライン版に掲載された。 本試験では発症4.5時間以内の脳出血急性期にニカルジピン静注薬による標準降圧療法に比較して積極的降圧療法が90日後の死亡および重度機能障害を減少させるか調べた。その結果積極的降圧群と標	

4. その他参考情報

--

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価

				(Biopolymers 106:491-502, 2016) 7. 透析関連血圧低下症の新たな予測因子の同定 非侵襲心拍出量モニターを用いた臨床研究を行い（倫理審査委員会承認番号M24-076, M26-139）、透析関連血圧低下症の新たな予測因子を同定し、透析医学会での報告および学術論文報告を行った（Ther Apher Dial. 2017;21:166-172.）。 8. 間歇的定酸素内が皮依存性拡張応答障害を増悪させることの発見 微小血管造影法を境界型糖尿病モデルラットに応用して、睡眠時無呼吸症候群の主な病態因子である間歇的低酸素は、糖尿病の病態因子とは独立して、大小の冠動脈の内皮依存性拡張応答障害（NOおよびEDHFの機能低下）を増悪させることを明らかにした（Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 2016 Aug 311:R426-R439）。 9. 企業や他の研究機関による治療薬開発等の一層の推進 クレハ・三菱田辺とAST-120の臨床開発について基礎研究を共同研究契約下に行っている。現在、医師主導型治験に向けて調整中である。 また、カルピスとアミノトリペプチドの生活習慣病改善効果について、基礎研究・T R研究を行っている。 日本光電とは、心不全のマーカ探索のための共同研究を行っている。 10. 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群の発祥に関わる遺伝子変異の同定 難治性疾患である血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群の研究を継続し、発症に関わる新たな遺伝子変異を同定した。 11. 高安動脈炎に関する発見 難病の高安動脈炎で、ステロイド治療抵抗性（難治性）の経過を取る症例で抗interleukin-6（IL-6）受容体抗体（トシリズマブ）の投与された際の炎症	
--	--	--	--	---	--

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
				（集計期間：平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月） 3. 外部への研修・情報発信 日本生命倫理学会及び日本臨床薬理学会の後援を受けて、医学倫理研究部・倫理研究室主催による外部公開型、2 日間集中の研究倫理研修セミナーを開催し（2016 年 11 月 18 日～19 日）、全国の大学・病院及び医薬品・医療機器開発企業の研究者、倫理委員会事務局担当者、倫理委員会委員が受講した（合計 36 名、うち企業 8 名）。 外部医療研究機関に対して研究倫理に関する教育講演を提供した。（計7回） 日本医学会連合において、改正倫理指針に関する教育講演を、松井医学倫理研究部長が提供した（1回）。 研究倫理コンサルテーションに関する参考事例2つを新たに取り上げ、解説と回答例を医学倫理研究部・倫理研究室のホームページに公開した。 また、改正倫理指針への対応するための修正チェックリスト及び解説・参考資料を作成し、同ホームページ上で広く一般公開を行って、全国の医療研究機関での利用を可能とした。 世界医師会（World Medical Association: WMA）によるProposed WMA Declaration on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanksに対する専門家意見の提出が求められ、松井医学倫理研究部長が意見提出を行った。 医学倫理研究部・倫理研究室より、研究倫理に関する論文・著書9編を公表した。また、研究倫理に関する学会報告を11件（うち、シンポジウム・ワークショップ発表4件）行った。 松井医学倫理研究部長を研究開発代表者として、AMED研究公正高度化モデル開発支援事業「研究倫理教育に関するモデル教材・プログラムの開発」研究課題が新規に採択され、研究倫理教育教材の開発を進めている。	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	平 成 2 8 年 度 計 画	主な評価指標	法人の業務実績等・自己評価	
				主な業務実績等	自己評価
	エ 学会等が作成するガイドラインへの採用件数：延べ 35 件以上 オ 臨床研究実施件数：100 件／年 カ 治験実施件数：30 件／年	エ 学会等が作成するガイドラインへの採用件数：延べ 6 件以上 オ 臨床研究実施件数:年 100 件以上 カ 治験実施件数:年 30 件以上		イ 医師主導治験実施件数：1 件以上 「多孔化カバードステント (NCVC-CS1) を用いた頭蓋内脳動脈瘤塞栓術の安全性及び機器の性能を評価する多施設共同単一群探索的試験 (NCVC-CS1_UAN)」(平成28年4月開始) エ 学会等が作成するガイドラインへの採用件数：延べ 6 件以上 30 件（筆頭著者以外も含めると 41 件） オ 臨床研究実施件数：年 100 件以上 448 件（うち新規研究 171 件） カ 治験実施件数：年30件以上 45件（うち新規治験15件）	

3. 中長期目標、中長期計画、年度計画、主な評価軸、業務実績等、年度評価に係る自己評価及び主務大臣による評価								
	中長期目標	中長期計画	年度計画	主な評価軸(評価の視点)、指標等	法人の業務実績等・自己評価		主務大臣による評価	
					主な業務実績等	自己評価		
							評価	
							＜評価に至った理由＞	
							＜今後の課題＞	
							＜その他事項＞	

4. その他参考情報							

