

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

令和 6 事業年度業務実績評価書（案）

様式 2－1－1 国立研究開発法人 年度評価 評価の概要様式

1. 評価対象に関する事項				
法人名	国立研究開発法人国立循環器病研究センター			
評価対象事業年度	年度評価	令和6年度（第3期）		
	中長期目標期間	令和3年度～令和8年度		

2. 評価の実施者に関する事項				
主務大臣		厚生労働大臣		
	法人所管部局	大臣官房厚生科学課	担当課、責任者	大臣官房厚生科学課 荒木 裕人 課長
	評価点検部局	政策統括官	担当課、責任者	政策立案・評価担当参事官室 諏訪 克之 参事官

3. 評価の実施に関する事項				

4. その他評価に関する重要事項				

1. 全体の評価							
評価 (S、A、B、C、D)	A：国立研究開発法人としての目的・業務、中長期目標等に照らし、法人の取組等について総合的に 勘案した結果、適正、効果的かつ効率的な業務運営の下で「研究開発成果の最大化」に向けて顕 著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められる。	R3 年度	R4 年度	R5 年度	R6 年度	R7 年度	R8 年度
		B	A	A	A		
評価に至った理由	項目別評価は8項目中、Sが3項目、Aが3項目、Bが2項目であり、うち重要度「高」であるものはSが3項目となっている。このことから、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、総合的に判断してA評価とした。						

2. 法人全体に対する評価
令和6年度においては、研究開発成果の最大化、適正、効果的かつ効率的な業務運営、国民に対するサービスの向上、財務内容の改善等を図るための積極的な取組を行った。 具体的な研究・開発における顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められるものとしては、 ・難病「肺高血圧症」の病態を解明 ・人種横断ゲノム解析でブルガダ症候群の新規リスク遺伝子座を初めて解明 ・冠血管の形成を制御する心筋領域を初めて発見 ・認知機能障害スクリーニングAIの開発－SBIR事業 ・テネクテプラゼ時代に突入した脳梗塞血栓溶解療法：国循を中心に国内で開発 ・遺伝性脳小血管病CADASILにも rt-PA静注療法が有用である可能性を報告 などが挙げられる。 上記の他、法人全体として中長期目標・計画に掲げた事項について着実に成果を上げており、世界初のCADASIL治療に特化した共同研究部の設立、2件の国循発ベンチャーの認定や、年間27件の心臓移植の実施、世界で初めて頻脈性不整脈の胎児治療が保険償還される等、高く評価できる成果や取組が散見される。 引き続き、国立研究開発法人の役割である「研究開発成果の最大化」に向けた取組に期待する。

3. 項目別評価の主な課題、改善事項等

中長期目標（中長期計画）	年度評価						項目別調書 No.	備考
	R 3 年度	R 4 年度	R 5 年度	R 6 年度	R 7 年度	R 8 年度		
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	<u>A</u> ○ 重	<u>A</u> ○ 重	<u>A</u> ○ 重	<u>S</u> ○ 重			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○ 重	A○ 重	A○ 重	S○ 重			1－2	研究開発業務
医療の提供に関する事項	B○ 重	A○ 重	S○ 重	S○ 重			1－3	
人材育成に関する事項	B	A	A	A			1－4	
医療政策の推進等に関する事項	B	B	B	A			1－5	

- ※1 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。
- ※2 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。
- ※3 重点化の対象とした項目については各評語に「重」を付す。
- ※4 「項目別調書 No.」欄には、●年度の項目別評価調書の項目別調書 No. を記載。

中長期目標（中長期計画）	年度評価						項目別調書 No.	備考
	R 3 年度	R 4 年度	R 5 年度	R 6 年度	R 7 年度	R 8 年度		
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	B	A			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	C	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	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）	高度専門医療に関する研究等を行う国立研究開発法人に関する法律第十四条
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	行政事業レビューシート 国立研究開発法人国立循環器病研究センター運営費 2092

2. 主要な経年データ															
	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	R3 年度	R4 年度	R5 年度	R6 年度	R7 年度	R8 年度		R3 年度	R4 年度	R5 年度	R6 年度	R7 年度	R8 年度
	医療推進に大きく貢献する成果	年 4 件以上(計画)	4 件	6 件	6 件	6 件			予算額（千円） ：支出	2, 962, 535	3, 355, 063	3, 525, 145	3, 326, 261		
	英文原著論文数	年383件以上(計画)	444 件	461 件	442 件	437 件			決算額（千円） ：支出	3, 944, 991	3, 757, 517	3, 479, 764	2, 986, 241		
									経常費用（千円）	4, 274, 772	4, 310, 408	4, 344, 114	4, 029, 150		
									経常利益（千円）	735, 079	-233, 110	510, 594	756, 589		
									行政コスト	4, 938, 950	4, 973, 633	5, 012, 805	4, 688, 687		
									行政サービス実施コスト（千円）	－	－	－	－		
									従事人員数 令和 7 年 3 月 1 日時点 (非常勤職員含む)	193	198	188	195		

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
	別 紙 に 記 載						< 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

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
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 循環器疾患の究明並びにセンター発の革新的医薬品・医療機器及び先端医療技術等の創出により「循環器医療のイノベーション」を実現し、循環器疾患の予防と制圧を図り、あわせて健康寿命の延伸を実現する。具体的には、循環器病の本態解明と予防、高度かつ専門的な医療の実践のための基盤/創薬研究・医療機器開発の最大化に努める。さらに、予防予測医療を実現するために住民コホートから疾患コホート研究を実現し、国民の健康・医療に資する研究・開発を実践する。このために、 ① 生活習慣病の予防法と治療法の開発 ② 高度先駆医療を実現する脳血管疾患・循環器疾患の新規治療法の研究開発 ③ 加齢や他疾患罹患と脳・循環器疾患罹患により低下する生活の質を改善するための新たな治療・予防戦略を目指す研究開発 ④ 均てん化医療の実現のための診療ガイドラインの作成・改正に資する研究開発に重点を置くものとする。	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 循環器疾患の究明並びにセンター発の革新的医薬品・医療機器及び先端医療技術等の創出により「循環器医療のイノベーション」を実現し、循環器疾患の予防と制圧を図り、あわせて健康寿命の延伸を実現する。具体的には、循環器病の本態解明と予防、高度かつ専門的な医療の実践のための基盤/創薬研究・医療機器開発の最大化に努める。さらに、予防予測医療を実現するために住民コホートから疾患コホート研究を実現し、国民の健康・医療に資する研究・開発を実践する。このために、 ① 生活習慣病の予防法と治療法の開発 ② 高度先駆医療を実現する脳血管疾患・循環器疾患の新規治療法の研究開発 ③ 加齢や他疾患罹患と脳・循環器疾患罹患により低下する生活の質を改善するための新たな治療・予防戦略を目指す研究開発 ④ 均てん化医療の実現のための診療ガイドラインの作成・改正に資する研究開発に重点を置くものとする。		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	< 評価と根拠 > 評価：S <u>I. 目標の内容</u> ①重点的な研究・開発 ○ 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。 ○ First in human 試験をはじめとする治験・臨床研究体制を強化し、診療部門や企業等との連携を図るとともに、循環器病対策基本法を踏まえ、これまで以上に研究開発を推進する。 ・ 循環器病患者の救命と生涯にわたる予後改善のために不可欠となる革新的な医療機器の開発 ・ 病態や発症機序未解明・治療法未解明疾患に対しての新たな分子・遺伝学的解析法による病態解明と治療法の開発 ・ 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 ・ 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 ・ 住民コホート及び疾患コホートの連結によるシームレスライフステージコホートの解析並びに診療実態の把握及びコホート研究結果に基づく AI による未来予測・予知医療の具現化 ②戦略的な研究開発
(1) 担当領域の特性を踏ま	(1) 担当領域の特性を踏ま	(1) 担当領域の特性を踏ま		(1) 担当領域の特性を踏まえた戦略的かつ重点的な研究・	

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	令 和 6 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
				研究が行われてきたが、本研究は BrS が多遺伝子疾患としての特徴も兼ね備えていることを解明した。遺伝的リスクスクリーニング法の確立によって、不整脈発症前から突然死を予防する「突然死の個別化予防医療」が可能になる。同グループが令和 3 年に同雑誌に発表した、BrS の突然死に関わる単一遺伝子リスク研究の続報である。本研究成果は国際学術誌『European Heart J.』（令和 6 年 5 月 15 日付）に掲載された。 3. <u>冠血管の形成を制御する心筋領域を初めて発見</u> WNT/ β-カテニンシグナルを活性化した心筋細胞（β-Cat ON 心筋）を検出する手法を開発した。心房と心室の間にある房室管では、心臓の拍動によって WNT/ β-カテニンシグナルが活性化することを発見した。ゼブラフィッシュの β-Cat ON 心筋は、心臓に血液を供給する冠血管の形成に必要であることを証明した。これまで一括りにされていた房室管の心筋細胞が 3 つの領域に分かれることを発見し、その 1 つが冠血管の形成に必要な領域であることを示した。心臓の再生には冠血管の再生が必須である。本発見をもとに、新規の冠血管の再生治療の開発が期待できる。本研究成果は発生生物学分野で最高水準の国際学術誌『Developmental cell』（令和 7 年 1 月 6 日付）に掲載された。 4. <u>認知機能障害スクリーニング AI の開発—SBIR 事業</u> 音声による認知症前段階で治療可能な軽度認知障害（MCI）のスクリーニング AI モデルを開発（AUC=0. 89）した。当モデル使用アプリの PoC を約 1 万人で実施した。電力分離技術により電気器具使用による認知機能障害の検知精度向上（AUC=0. 83）に加えてフレイル予測ができる可能性（3-fold cross-validation AUC 75.7）を示した。MCI の早期発見により、認知症の一步前で重症化予防に繋げることが可能になる。会話音声 40 秒で高精度に MCI をスクリーニングする AI を開発、アプリにて想定通りの結果が得られるか 1 万人で検証した。今後抑うつ症状や不安傾向モデルも開発予定である。認知機能障害の検知精度を維持したまま、予測に必要な電気器具使用データの特徴量を減らし実用性を向上させた。また、新たにフレイル状態も予測できる可能性を示した。
				に論文掲載されたものなど。 中長期計画：累計 21 件 年度計画：年 4 件 実績値：6 件 達成度：150% ■英文原著論文数 中長期計画：累計 2, 300 件以上 年度計画：年 383 件以上 実績値：437 件 達成度：114% Ⅲ. 評定の根拠 以下のとおり、特に顕著な成果の創出や将来的な特別な成果の創出の期待等が認められる。 ①女性や若年者の治療抵抗性である肺高血圧症の病態の解明となる基礎研究 治療抵抗性の肺高血圧症の原因となる肺の炎症メカニズムを解明するとともに、インターロイキン 6 の関わる病態の治療につながる新たな病態メカニズムを明らかにした。今後、新しい肺高血圧症の有効な治療法の開発につながることを期待される。 ②メディカルゲノムセンターの開設以来循環器疾患ゲノム研究として世界的にも認知される研究実績 突然死をきたす不整脈疾患のブルガタ症候群の危険性を予測する遺伝子の変異を Genome

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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 重点的な研究・開発 センターが担う疾患につ	① 重点的な研究・開発 (循環器病患者の救命と生涯	① 重点的な研究・開発 (循環器病患者の救命と生涯	<評価軸> ○ 成果・取組の科	5. <u>テネクテプラーゼ時代に突入した脳梗塞血栓溶解療法：国循を中心に国内で開発</u> 脳梗塞標準治療の血栓溶解に、新薬テネクテプラーゼが海外でついに承認された。他国でも既にオフラベル使用が優勢である。一方国内では同薬が存在せず未承認である。医師主導 T-FLAVOR 試験を国循中心に実施している。T-FLAVOR 試験は国循中心に、国内 18 施設が参加する RCT である。2025 年 3 月末までに 221 例登録完了した。2024 年に未承認薬検討会議に申請した。早期に結果を公表し、国内承認に向けて働きかける。本治療の最近の動向に関する解説文は国際学術誌『Lancet Neurology』（令和 6 年 6 月 14 日付）に掲載された。 6. <u>遺伝性脳小血管病 CADASIL にも rt-PA 静注療法が有用である可能性を報告</u> 国循が主導する日本・韓国・台湾の国際共同研究グループは、脳梗塞を発症した CADASIL 患者に rt-PA 静注療法が有効・安全であることを示した。血栓を溶かす作用を有する rt-PA 静注療法は、急性期脳梗塞に対する有効な治療手段の一つとして、広く行われている。しかしながら、脳梗塞のみならず、脳出血を発症することも多い CADASIL では、大規模研究において rt-PA 静注療法の有効性と安全性が示されていなかった。脳梗塞を繰り返し発症することが多い CADASIL 患者に rt-PA 静注療法が安全に使用できるのかは、重要なクリニカルクエスチョンと考えられてきた。本研究成果は国際学術誌『Stroke』（令和 6 年 10 月 30 日付）に掲載された。 ■英文原著論文数 【数値目標】 中長期目標期間中に 2,300 件以上（年度計画：年 383 件以上） 【実績】 令和 3 年度実績：444 件 令和 4 年度実績：461 件 令和 5 年度実績：442 件 令和 6 年度実績：437 件 ① 重点的な研究・開発 (循環器病患者の救命と生涯にわたる予後改善のために不可	Wide Association Study（GWAS）により、欧州－日本の人種を越えた研究で明らかにしたことは、世界的にみても特に顕著な成果の創出として認められる。 ③高齢化社会で大きな問題となる認知症発症の予測とフレイルを早期検知する医療ではない生活レベルでの診断 認知症、フレイルを病院受診ではなく日常の電気使用量の変動や、音声の解析により症状の発現や悪化を予測できる測定システムを構築した。この成果により、早期治療介入に結び付く可能性を示唆する研究となった。

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
研究結果に基づく AI による未来予測・予知医療の具現化 に取り組むなどして、重点的な研究・開発を実施すること。	イ) ECMO 開発及び医療体系を最適化する血行動態クローニングシステムを開発するとともに、血行動態を見える化し、ECMO 及びその他の補助循環装置の有用性をリアルタイムで評価する血行動態シミュレータを開発する。	イ) 血行動態を見える化し、ECMO 及びその他の補助循環装置の有用性をリアルタイムで評価する血行動態シミュレータを開発する。具体的な取組は次のとおりである。 - 大動物を用いた実験データを導入し、シミュレータの高度化を図る（弁機能や腎臓機能、自律神経機能の導入）。 - 臨床研究によるシミュレータの妥当性検証を行う。 - 臨床研究参加施設の増加と前向き研究のデザイン策定を行う。 - 企業と進めるバイオデジタルツインへの知見を導出する。	- 国際水準の研究の実施状況 - 国・社会からの評価等 - 外部研究資金獲得方針 - アウトリーチ戦略 - 社会に対する研究・開発成果の発信 - 政策推進戦略 - 国の政策への貢献 - 具体的な取組事例	- 循環不全及び呼吸不全に対応する ECMO、補助人工心臓を用いた循環補助・呼吸補助システムについて、高機能化、適応拡大に向けた研究開発を推進している。 - 大動物実験で得られたパラメータを応用し、開発中の循環シミュレータである CircleHeart や Otto（バイオデジタルツインプロジェクト）の高度化を図った。 - 循環モデルを基礎とした自動制御システムの開発を行い、知財化及び論文化を進めた。 - 臨床データの確保を目的に心原性ショックレジストリ（UNLOADERS）と名古屋大学急性心不全レジストリに参画し、データ整理・蓄積を行った。また、その過程で行った循環動態解析によって複数の論文が創出された。	システムを有するなど、現状の ECMO システムよりも優れた特性を有している。薬機承認、保険償還によって ECMO による循環不全及び呼吸不全に対する治療の発展に大きく貢献することが期待される革新的な ECMO システムである。 - おおよその基礎検証が完了し、シミュレーション研究を臨床へ展開する第一段階が完了しつつある。 - 急性心不全や心原性ショックの診断・治療の最適化に貢献するシミュレーションができることで、心不全が増加する日本において、人手や医療者の献身に頼らない医療提供を進めることが可能となる。
イ 長期使用可能な植込み型補助人工心臓の開発 心筋症などの重症心不全	イ 長期使用可能な植込み型補助人工心臓の開発 心筋症などの重症心不全	イ 長期使用可能な植込み型補助人工心臓の開発 心筋症などの重症心不全			

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
	治療のための耐久性と抗血栓性、感染症抑止に優れた植込み型補助人工心臓システム（血液ポンプ及び関連システム）の開発を行う。	治療のための耐久性と抗血栓性、感染症抑止に優れた植込み型補助人工心臓システム（血液ポンプ及び関連システム）の開発を行う。具体的な取組は次のとおりである。 補助人工心臓システムの高機能化、適応拡大、植込み型化に向けた研究開発を推進する。		- 小児症例に対する超小型磁気浮上式遠心血液ポンプ型補助人工心臓の開発を行っている。チタン製超小型磁気浮上式遠心血液ポンプ型補助人工心臓システムを作製し、動物実験による評価試験等を進めている。世界初の小児症例に対する植込み型補助人工心臓開発を目標に研究開発を進めている。 - 体外設置型補助人工心臓として臨床実用化を達成した遠心血液ポンプシステムの高機能化、適応拡大に向けた研究開発を行っている。	超小型磁気浮上式遠心血液ポンプ型補助人工心臓による世界初の小児症例に対する植込み型補助人工心臓システム開発を目標に研究開発を進めており、その達成により小児の重症心不全治療の発展に大きく貢献することが期待される。
	ウ 遠隔医療によりモニタリングが可能となる植え込み型除細動装置やペースメーカーの普及を図る体制の構築 連続的な血圧データから循環器疾患リスクを読み取り、治療最適化を誘導する新しい疾患管理システムを開発する。	ウ 遠隔医療によりモニタリングが可能となる植込み型除細動装置やペースメーカーの普及を図る体制の構築 連続的な血圧データから循環器疾患リスクを読み取り、治療最適化を誘導する新しい疾患管理システムを開発する。具体的な取組は次のとおりである。 - 臨床における検証フィールドを拡大し、心不全患者（特に収縮保持型心不全）や同患者の運動負荷中のインデックス変化を評価する。 - 令和 5 年度に引き続き、慢性かつ段階的に心不全が進行する大動物モデルでの検証を行い、臨床的有用性		- 自律神経性の血圧調節に関して基礎的検証を進めた。 - 高血圧のみならず、循環器疾患管理を最適化することを目的とした診療連携アプリを開発し、臨床における予備検討を開始した。インデックスの創出のみならず、それを社会実装する手法について飛躍的に考えが整理され、アプリ開発に至った。 - 国循発ベンチャー（Cubec 社）を立ち上げた。 - 肺高血圧管理に関するデジタル医療機器開発案件が AMED に採択され、開始された。本事業に関連した研究案件が AMED にて 2 件支援されている。	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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 組織由来材料を利用した再生型次世代人工臓器の開発 ア) 心筋梗塞に対する冠動脈バイパス術（CABG）、糖尿病性足病に対する下肢救済、皮弁形成術ドナー部位や事故等で損傷した血管再建などを実現するための小口径の異種脱細胞化人工血管の安全性試験を完了し、実用化を目指す。	エ 組織由来材料を利用した再生型次世代人工臓器の開発 ア) 心筋梗塞に対する冠動脈バイパス術（CABG）、糖尿病性足病変に対する下肢救済、皮弁形成術ドナー部位や事故等で損傷した血管再建などを実現するための小口径の異種脱細胞化人工血管の安全性試験を完了し、実用化を目指す。具体的な取組は次のとおりである。 ・ AMED プロジェクト並びに、国循発のベンチャーの企業創設を中心に、臨床医とともに FIH に向けたプロトコル構築を進める。また、共同研究企業と人工血管の包装パッケージ等、社会実装に向けての基礎検討を進める。さらに、体内における人工血管の修復メカニズムで明らかとなった血中単核球細胞による修復機構について、分子レベルでの機能発現機序を解明し、今後の研究成果の論文化への基礎データを構築する。		- AMED プロジェクトである FIH のための前臨床試験評価に基づいて、臨床医による異種脱細胞人工血管の移植及び、術中並びに術後におけるバルーン処置や抗凝固剤等の検討を進め、FIH に向けて対処すべき項目を精査し探索的医師主導治験のプロトコル内容の修正を進めた。さらに京都大学 ARO である先端医療機器研究機構（iACT）との面談を実施し、最終的な臨床プロトコルの方針を確定した。 - QMS 省令に基づいて、異種脱細胞人工血管の製造工程及びその記録に必要な製造プロセスの文章化について共同研究企業 JMS とともに実施し、医療機器製造グレードで要求されるデータ記録保存体制を構築した。 - 探索的医師主導治験で用いる移植用の異種脱細胞人工血管の内径とグラフト長を決定した。また人工血管の包装パッケージの必要要件を決定し、包装基材の素材と規格を決定した。さらに滅菌バリデーションによって、異種脱細胞人工血管の医療グレード滅菌に必要な電子線量の予備的試験と数値設定を完了した。 - 国循発ベンチャーの創立と社会実装に向けて、令和 6 年度新たに AMED 次世代ヘルステック・スタートアップ育成支援事業の予算獲得に成功した。本プログラムに基づいて、異種脱細胞人工血管を社会実装するための薬事戦略や保険償還戦略、VC 戦略を外部専門家のサポートを受けながらベンチャー創設に必要な要件を整理し道筋を立てた。	世界初の脱細胞化小口径血管のファーストインヒューマンに向けて、京都大学形成外科チーム並びに共同研究企業とともに、外部委員の評価に基づいて探索的医師主導治験に必要なプロトコル構築をほぼ確立できた。社会実装に向けた取組では、新たに AMED 次世代ヘルステック・スタートアップ育成支援事業の予算獲得に成功し、第二世代異種脱細胞人工血管の研究・開発や外部専門家の伴走支援を受けて創業化を進める道筋を立てた。さらに本プロジェクトが、全米医学アカデミーが主催する 2024 Innovator Summit で 2024 カタリスト・アワードを受賞し国際的評価を受けた。

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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) 腫瘍摘出等で再建が必要となった組織に対する新たな細胞外基質となり得る自己組織由来組織再生スキャフォールドを作製するための細胞不活化超高静水压装置を新たな医療機器として開発する。	イ) 腫瘍摘出等で再建が必要となった組織に対する新たな細胞外基質となり得る自己組織由来組織再生スキャフォールドを作製するための細胞不活化超高静水压装置を新たな医療機器として開発する。具体的な取組は次のとおりである。 ・ 高圧処理した末梢神経グラフトの有効性について、研究成果をまとめて論文発表する。さらに、本成果を前臨床モデルでも実証しながら、本技術の臨床試験への有効性を担当の臨床医とともに検証する。同時に、大型予算獲得へ向けたグルーピングも検討しながら本テーマの実用化を進める。		・ in vitro において異種脱細胞人工血管の再生機序において血中単球が関与している事を証明し、論文広報した。さらに本研究成果に基づいて in vitro においても単球から血管系細胞へと分化する条件を見出し、分子レベルでの血管組織修復機序を証明できた。 ・ 高圧殺細胞技術を用いた巨大色素性母斑治療に対する世界初の腫瘍治療技術を神経組織へ適応した。神経グラフトをミニブタ浅腓骨神経へ移植した結果、従来は機能回復が不可能とされていた 5cm の神経の組織再生と機能回復 (SNAP 検出) を認め、世界初の成果となる可能性を見出した。またコントロール実験の長期試験を継続することで、論文投稿に必要なデータを収集した。 ・ MRI を用いた神経再生機能評価について、関連臨床学会での公表及び米国神形成外科学会の Editor-in-chef とも議論し、従来の末梢神経評価表よりも高度に治療効果を非侵襲で定量化できている事を外部識者にも認められた。本成果のデータの統計処理を完了し論文投稿を完了した。	・ 治療が困難とされている 5 cm 以上の神経欠損部に対して、高圧殺細胞装置を用いて作製した神経再生グラフトを移植した結果、十分な組織再生と機能再生を認めたのは意義深い。世界初の巨大色素性母斑治療に引き続き、他臓器への適応拡大の可能性が証明され、本プロジェクトの更なる展開を実証できたことは極めて重要である。
	(病態や発症機序未解明・治療法未解明疾患に対しての新たな分子・遺伝学的解析法による病態解明と治療法の開発) ア 未解明の先天性不整脈疾患・血管疾患・脂質異常症等の原因遺伝子の全ゲノム解	(病態や発症機序未解明・治療法未解明疾患に対しての新たな分子・遺伝学的解析法による病態解明と治療法の開発) ア 未解明の先天性不整脈疾患・血管疾患・脂質異常症等の原因遺伝子の全ゲノム解		(病態や発症機序未解明・治療法未解明疾患に対しての新たな分子・遺伝学的解析法による病態解明と治療法の開発)	

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
	析・ゲノムワイド関連解析・polygenic risk score 検討等による解明 ア) ブルガダ症候群は東アジアに多い心臓突然死の原因で、単一遺伝子変異と多因子要因の両方が関与しており、日本人に特異的な多因子リスクを解明するために、オールジャパンでゲノムワイド関連解析を行う。また、東アジアやヨーロッパとの共同研究を通じて、突然死発症前を予知する遺伝的リスクスコアを策定する。	析・ゲノムワイド関連解析・polygenic risk score 検討等による解明 ア) ブルガダ症候群は東アジアに多い心臓突然死の原因で、単一遺伝子変異と多因子要因の両方が関与しており、日本人に特異的な多因子リスクを解明するために、オールジャパンでゲノムワイド関連解析を行う。また、東アジアやヨーロッパとの共同研究を通じて、突然死発症前を予知する遺伝的リスクスコアを策定する。具体的な取組は次のとおりである。 - ブルガダ症候群の遺伝学的リスクについて、SCN5A バリエントと非 SCN5A バリエントについて、レジストリ研究を通じて前向きに調査を行い、遺伝子検査の結果が将来の突然死の予測に本当につながるのかを検証する。 - ORC での研究体制の変化に伴い、当センター自体での症例新規収集は終了とした。しかしブルガダ症候群における突然死の遺伝的リスクを解明するサブ解析		- 日本とアジア諸国地域（韓国、香港、台湾、インドネシア、ブルネイ、シンガポール、ニュージーランド、オーストラリア）から合計 841 例のブルガダ症候群患者を登録した。日本とアジアにおけるブルガダ症候群の違いを検討中である。 - JROAD-DPC のデータベースを用いたブルガダ症候群の全国調査を実施、全国の循環器 73 施設から合計 1,300 例のブルガダ症候群を登録、データを解析中である。 - 日本人のブルガダ症候群 940 例対健常者 1,634 人のゲノムワイド関連解析 (GWAS) と、欧米人のブルガダ症候群と健常者の GWAS と比較検討し、6 つの新しいブルガダ症候群に関連する遺伝子を同定し European Heart Journal 誌へ報告した (European Heart Journal 2024, 45, Issue 26, 7 July 2024, Pages 2320-2332,)。（一部再掲） - 日本人参加者を対象に GWAS が実施され、症例 940 名と対照 1,634 名が参加し、続いて日本とヨーロッパの GWAS の祖先を越えたメタ分析が行われた（症例合計 3,760 名と対照 11,635 名）。令和 4 年度に日本人ブルガダ症候群のゲノムワイド関連解析 (GWAS) で、既知の 3 リスク遺伝子座に加えて新規のリスク遺伝子座を 1 つ (ZSCAN20 付近に 1 つの	- 日本人のブルガダ症候群の危険因子、とくに遺伝多型の影響について初めて報告した。 - アジア諸国と日本のブルガダ症候群の違いについて初めて明らかにした。 - GWAS (Genome-Wide Association Study) とは、遺伝情報 (ゲノム) の中から、特定の疾患などに関連する遺伝的な違いを探索する研究である。これまでに行われた数多くの GWAS はほとんどが欧州人のデータである。ブルガダ症候群は東アジアに多い心臓

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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) 肺高血圧症について、全ゲノム情報を集積して、血清バイオマーカー解析、トランスクリプトーム解析、マイクロビオーム解析などと組み合わせたオミックス解析により、発症に関わる遺伝子変異を探索・同定する。	で、致死性イベントを有する症例数が少ないことによるパワー不足を解決するためには、ブルガダ症候群が多く、日本人に近い遺伝学的特徴を持っている東アジア系住民を含めることがあげられる。日本人・欧州人のみならず、これまでも共同研究を実施してきた韓国・台湾を中心とした他のアジア諸国チームとの連携を進める。また引き続き、GWAS で同定した遺伝子座が心筋 Ca 動態の変化などに及ぼしている影響を評価し、病態を解明する。 イ) 肺高血圧症について、全ゲノム情報を集積して、血清バイオマーカー解析、トランスクリプトーム解析、マイクロビオーム解析などと組み合わせたオミックス解析により、発症に関わる遺伝子変異を探索・同定する。具体的な取組は次のとおりである。 同定した Regnase-1 の機能変化を生じるバリエーションについて in vitro 及びノックイン動物を用いた解析を進める。機能変化の分子メカニズムを明らかにすることで論文化を目指す。Regnase-1 の発現低下と腸内マイクロビオーム、腸管		新規遺伝子座) 同定した。日本人と欧州人のブルガダ症候群 GWAS をメタ解析によって、更に 5 個の新規遺伝子座を同定した。そのうち 1 つは心筋の Ca 動態にかかわる重要なリン酸化酵素遺伝子のイントロンに存在し、選択スプライシングを変化させることでアイソフォームをスイッチすることが示唆された。欧州人 GWAS に由来する遺伝的リスクスコアは、日本人集団におけるリスクと有意に関連していた。令和 5 年度はこれらのデータをまとめ、令和 6 年度、本研究成果は Eur Heart J に公表された。（一部再掲） 肺高血圧症について全ゲノム解析で見出した Regnase-1 バリエーションについて機能解析の結果を含めた論文を投稿して受理された。さらにノックイン動物に対して低酸素負荷をかけるなどして肺高血圧症を誘導しその重症度を検討中であり、我々が見出したバリエーションの意義を明らかにする予定である。	突然死だが、これまでアジアでは体系的な GWAS は行われておらず、本研究がアジア人初のブルガダ GWAS である。日本人・欧州人の GWAS を比較から、両人種に共通する遺伝基盤とともに人種特異的な特徴もあることが判明した。また、2 つの異なる人種データを統合したメタ解析によって、単一人種のデータからは解明できなかった新たな遺伝子基盤を明らかにした。また、これまでの多くの GWAS は、リスク座位のゲノムの物理的な部位を同定することができて、それがどのような機序を介して疾患につながるかまでを明らかにしたものはほとんどない。本研究は、「選択的スプライシングを介した心筋リン酸化酵素アイソフォームのスイッチによって疾患リスクが高まる」という、全く新しい疾患分子機序を提案しており、新たな治療開発に繋がる可能性がある。

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
		の類縁疾患の突然死予防に関する研究」（相庭班）において、先天性 LQTS における日本発のエビデンスを創出する。 - AMED「超希少難治性疾患のレジストリ構築及び診療に直結するエビデンス創出」研究採択課題「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の早期診断と突然死予防に関する研究:JROAD-DPCを用いた全国調査と予後」（相庭班）を実施する。 - 上記成果をもとに、LQTS、CPVT については難病登録を行い、CPVT については遺伝学的検査の保険償還を目指す。 - 疾患の原因となる変異が同定されていない LQTS/CPVT 患者について、引き続きロングリードシークエンサーを用いた解析を行い、ゲノム構造異常を同定し、疾患との関連が不明なゲノム構造異常について		国調査研究を行い、令和 5 年度までに 4,000 例の LQTS 患者を登録した。令和 6 年度には登録データを解析し、第 87 回日本循環器学会学術集会で発表し、Circulation Journal 誌に論文が公開された。 - 超高齢者（75 歳以上）で QT 延長から Torsades de Pointes (TdP) を発症した症例の遺伝子変異の診断率と臨床背景を解析し、高齢者 LQTS のリスク背景を解明し Circulation Genomics 誌に発表した。 - 日本とイタリアの 2 国間における先天性 LQTS の臨床像を遺伝型陽性例と同陰性例での違いを比較した。遺伝型陰性 LQTS でも、予後は同陽性 LQTS と大きな違いはないことが判明した。 - カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) について、JROAD を用いた国内調査研究を開始、令和 6 年 8 月に倫理委員会承認、現在 JROAD データの取り出しと、症例の施設への 2 次調査のためのデータ解析中である。また国循・滋賀医大のこれまで登録済みの CPVT 症例データベースをもとに、予後調査を実施した。約 300 例の症例が追跡可能で、データを集計中である。 - CPVT の 1 家系に TECRL 遺伝子の複合ヘテロ変異を日本で初めて同定し、Journal of American Collage Cardiology Case 誌に報告した。 - CPVT 及び LQTS について新規「指定難病」へ申請を行っている。それに併せて両疾患の重症度分類が日本循環器学会理事会で承認された。 - ロングリードシークエンサーを用い、CPVT で RYR2 部位のゲノム構造異常が疑われる症例の解析を進めた。さらに他の遺伝性不整脈疾患でも、RYR2 のゲノム構造異常が疑われる症例の解析を進めるとともに、疾患との関連について、解析を行った。	RYR2 のゲノム構造異常の報告は少なく、ロングリードシークエンサーを使用してその解析を進めるとともに、メカニズム解明も行っている。

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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) 心房細動、脳出血、心原性脳塞栓症、頭蓋内動脈解離等の多因子疾患の網羅的ゲノム解析により、原因・関連遺伝子の同定、遺伝・環境要因相互作用の解明、層別化・個別化医療を目指す。	は、機能解析を実施する。 エ) 心房細動、脳出血、心原性脳塞栓症、頭蓋内動脈解離等の多因子疾患の網羅的ゲノム解析により、原因・関連遺伝子の同定、遺伝・環境要因相互作用の解明、層別化・個別化医療を目指す。具体的な取組は次のとおりである。 - 頭蓋内血管解離ゲノム解析は症例数の登録を進める。サブ解析を進める。多施設共同研究や海外の研究機関との統合解析の準備を進める。 - 脳出血ゲノム解析は当センターの症例 1,000 例に関する解析結果をまとめる。研究成果の英語論文化を進める。 - 疾患と関連する遺伝子多型の検出力の向上のため、各疾患の網羅的ゲノム解析を実施し、解析症例数を増やし、疾患の表現型と遺伝子多型の関係を明らかにする。		- 頭蓋内血管解離ゲノム研究は、登録症例を追加した。多施設共同研究体制の構築と海外の研究機関との統合と解析の準備を進めた。 - 脳出血ゲノム研究は、九州大学の脳出血の 384 例のゲノム解析を実施した。当センターの症例 920 例において、既報に報告された脳小血管病や脳血管障害の疾患感受性遺伝子の 27 遺伝子を検証した。脳アミロイド血管症関連出血の群において、APP 遺伝子の 2 バリエントが同定された。本結果を国際学会で発表した。論文化を進めている。 - 家族性高コレステロール血症の網羅的ゲノム解析を実施し、家族性高コレステロール血症に関連するコモンバリエントを同定した。家族性高コレステロール血症は、単一遺伝子疾患で、まれなバリエントが疾患の発症に関わっているが、病的なバリエントを有さない有病者も存在する。まれなバリエントのみではなく、ありふれたバリエントも家族性高コレステロール血症の発症に関わっていることを明らかにした。 - 脳出血の層別化解析を実施し、脳出血の表現型と関連する候補バリエントを見出した。 - 発生期のマウス胎仔心臓の各領域（心房・心室・房室管・流出路）の遺伝子発現、オープンクロマチン状態、ヒストン	- 高精度の臨床情報を付随する頭蓋内外血管解離に関するゲノム解析は、国内外において、当センター脳血管内科のみの研究である。 - 脳出血に関するゲノム解析は、日本人データは過去になく、サンプル数も順調に増えている。APP 遺伝子に関する報告は、新規性が高い。
	オ) 先天性心疾患の全ゲノム情報とマルチオミックス実	オ) 先天性心疾患の全ゲノム情報とマルチオミックス実			

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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
	験系を用い多因子遺伝要因による発症メカニズムを解明する。 カ) 洞不全症候群を対象としてゲノムワイド関連解析を実施し、原因・関連遺伝子の同定や polygenic risk score 検討により、個別化医療を目指す。 キ) ゲノム変異が疾患原因と考えられる疾患のモデル動物を作製し、症状の軽重を決める補間・代償機構を調べる。	験系を用い多因子遺伝要因による発症メカニズムを解明する。 カ) 洞不全症候群を対象としてゲノムワイド関連解析を実施し、原因・関連遺伝子の同定や polygenic risk score 検討により、個別化医療を目指す。具体的な取組は次のとおりである。 - すでにタイピングを完了したサンプルを用いて、polygenic risk score の算出を進める。さらに duplication study として、追加サンプルの解析を実施する。 キ) ゲノム変異が疾患原因と考えられる疾患のモデル動物を作製し、症状の軽重を決める補間・代償機構を調べる。具体的な取組は次のとおりである。 - 大血管内皮細胞と心内膜内皮細胞の接合メカニズムについて、静脈系とは異なるメカニズム有無を検討する。		修飾状態をそれぞれ RNA シークエンス、ATAC シークエンス、CUT&RUN シークエンスにより解析した。その結果、胎仔期心臓で各領域特異的に発現する遺伝子と、それらの発現を制御するエンハンサー候補を複数同定した。それら候補エンハンサーについては、レポータートランスジェニックマウス作成により心臓内での転写活性を確認した。これらエンハンサー内の変異が心臓内領域特異的な遺伝子発現に与える影響について解析を継続する。 - Typing データを解析し、リスクアレルを同定した。このリスクアレルを用いて、Polygenic risk score の算出を進めている。 - 通常の血管内皮細胞接着分子である Cadherin-5 ではなく、Cadherin-6 が大静脈内皮細胞と心内膜内皮細胞の接着を制御していることが分かった。特に Cadherin-6 が心拍依存性の力と体軸の伸びによる伸展を力学的に感知して、内皮細胞間同士を接着させている機構を有することが分かった。メカノバイオロジーの新たな制御機構を解明する進歩となった。	- 世界的にも報告のない SSS の polygenic risk score の構築を目指している。 - 心臓と大血管の接続がないと、心臓から拍出された血液が循環することはないために、この接着機構の解明は重要である。また、心血管奇形の多くが血管と心臓の位置の異常に由来するために、構造異常の解明につながる可能性のある研究となった。

中 長 期 目 標	中 長 期 計 画	令 和 6 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) 拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコイドーシス、心アミロイドーシス等における腸内細菌叢メタゲノム解析、血清サイトカイン解析、自律神経活動解析などにより疾患特異的な菌叢の同定、疾患発症機構を明らかにする。 ウ) 肥満・糖尿病などの生活習慣病の腸内細菌叢由来因子	- 治療薬候補を複数見出しているため、医薬品開発を目指して、AMED 難治性疾患実用化事業に応募し、ノトバイオート実験や複数の肺高血圧症モデル実験でその安全性及び有効性を検証する。また将来の治験を見据えて、治療薬のレスポンドーを見つけるバイオマーカ探索も並行して行う。 イ) 拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコイドーシス、心アミロイドーシス等における腸内細菌叢メタゲノム解析、血清サイトカイン解析、自律神経活動解析などにより疾患特異的な菌叢の同定、疾患発症機構を明らかにする。具体的な取組は次のとおりである。 - 令和 6 年度で心不全患者及び健常者の臨床検体集積を終えるべく積極的に症例登録を進める。また腸内細菌及び自律神経の軸で解析を深く進め、論文化に向けて研究を加速させる。 ウ) 肥満・糖尿病などの生活習慣病の腸内細菌叢由来因子		- 令和 6 年度に AMED 難治性疾患実用化研究事業ステップ 0 に採択され、新規の肺高血圧症治療薬開発を開始した。産学連携本部とともに治療薬開発に向けての開発戦略を立て、令和 5 年に出願した特許について PCT 出願する。ベンチャー設立も視野に入れて Science to Startup (S2S) Japan (S2S-JAPAN, ライフサイエンス分野の日本のトップ研究者が技術シーズを実用化するためのプランを、グローバルな投資家とともに磨き上げ、招待者限定のシンポジウムでプレゼンテーションを行うプログラム) へ応募し、ファイナリスト選出を経て、米国と日本の複数のベンチャーキャピタルと交渉を進めて、創薬ベンチャーの設立に至った。 - 令和 6 年度は拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコイドーシス、心アミロイドーシス等の心不全における新たな病態形成メカニズムに迫るため、心不全患者及び健常者の臨床検体集積を進めた。心不全患者 100 例及び健常者 100 例の登録を完了した。まず心不全では自律神経活動が活発になっていることが想定されたため、長時間心電図デバイスから測定された様々な心拍変動指標を算出し健常者と比較をしたところ、健常者と心不全患者を区別する非常に有用な診断アルゴリズムを構築することが可能となり、特許出願した。本成果について学会発表を行い、論文投稿準備を進めた。	る。

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	令 和 6 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
	ウ) 先天性心奇形及び拡張型心筋症による心機能障害に対する成長期特有の性質を活かした新規治療・診断技術を開発する。	から新規候補遺伝子の選定を継続し、新たな候補遺伝子についても順次 ES 細胞株の樹立からマウス系統の作製を進める。 ウ) 先天性心奇形及び拡張型心筋症による心機能障害に対する成長期特有の性質を活かした新規治療・診断技術を開発する。具体的な取組は次のとおりである。 - DOPEY1 及びリン脂質代謝酵素 AGPAT2 を創薬標的とした臓器成長の促進に基づく再生医療の治療モデル解析を実施する。すでに DOPEY1 ノックアウトマウスでは心筋梗塞モデルにおいて虚血に対する抵抗性が示唆されている。DOPEY1 の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与や AGPAT2 の機能を促進する化合物の投与により、心臓成長の促進効果が得られるかをマウスモデルで検証する。 - ヒトを対象とした遺伝子解析では多くの新規変異が同定されており、それらの変異がどのようにして疾患発症に至るのかをゲノム編集を行ったマウス系統の解析により明らかにする。すでに 1 アミノ酸変異を有するマウス系統の樹立に成功しており、解析対象となる		令和 6 年度は当該研究を実施しなかった。	

