

研究開発機関の評価結果等について (国立循環器病センター研究所)

研究開発機関の評価書

評価委員会
①評価委員会名 国立循環器病センター研究所評価委員会
②評価委員会委員名 池田 康夫(慶應義塾大学内科学教授) 遠藤 政夫(山形大学理事・副学長) 岡田 泰伸(自然科学研究機構生理学研究所副所長) 北 徹(京都大学理事・副学長) 高木 都(奈良県立医科大学教授) 永井 良三(東京大学附属病院院長) 仁田 新一(東北大学加齢医学研究所名誉教授) 廣川 信隆(東京大学大学院医学系研究科長) 堀 正二(大阪大学大学院医学系研究科教授) 松尾 壽之(国立循環器病センター名誉研究所長)
③所管課 国立循環器病センター 運営局 政策医療企画課
研究開発機関が記述する項目
1. 研究開発機関の概要 ①研究開発機関名 国立循環器病センター研究所 ②研究開発機関の長 総長 北村 惣一郎 ③研究開発機関の概要 国立循環器病センターは、次の理念と基本方針で循環器疾患に対する医療と研究を推進している。 理念「私達は国民の健康と幸福のために循環器病の究明と制圧に挑みます。透明性と説明性と高い倫理観こそ私達の理想です。」 基本方針・自己決定権を尊重した最前の医療を提供する。 ・循環器病克服のため新しい医療の発展と普及に努める。 ・循環器病について高度の知識と技術を持つ医療人を育成する。 ・循環器病の医療情報・研究成果を国内外に広く発信する。 研究所では、これら理念と基本方針を具体的に実現していくために、臨床を指向しつつ、基礎的な研究に支えられたオリジナルな研究を行っており、従来の基礎・臨床医学の範囲にとどまらず、急速に進歩している関連科学を導入し先進的な研究体制を取り、国内外の研究機関との研究交流を盛んにして、循環器病の克服を目指している。
2. 研究開発機関の状況 別紙1のとおり
評価者が記述する項目
3. 評価意見 別紙2のとおり
研究開発機関が記述する項目
4. 対処方針 別紙3のとおり

研究開発機関の状況

1 研究・試験・調査の状況と成果

研究所は、従来の14部、3省令室、50研究室から、平成16年10月に新たに組織替えて先進医工学センターが発足したことに伴い、1省令室と2研究室が設置された結果、14部、4省令室、52研究室の構成となった。その主な研究状況は、以下のとおりである。

- 1) 病因部：①血栓研究(血栓性血小板減少性紫斑病の研究、血管壁のストレスに関する研究、血栓症の遺伝的背景に関する研究、アスピリン抵抗性に関する臨床研究、血小板凝集メカニズムに関する研究)、②高血圧研究(グレリンの病態生理学的意義に関する研究、ナトリウム利尿ペプチドの病態生理学的意義に関する研究、腎障害の進展抑制に関する研究)、③動脈硬化研究(メタボリックシンドロームの危険因子である高トリグリセリド血症の遺伝素因と環境因子の解明、食後高トリグリセリド血症に関与する新規タンパク質の発見と解析に関する研究、動脈硬化の危険因子として重要な高コレステロール血症遺伝素因の研究)、④脳血管研究(脳梗塞耐性の獲得における脳内BDNFの発現意義に関する研究)、⑤臨床病理研究(生体ガスによる臨床診断法の開発)、⑥臨床研究における統計解析の検討、⑦ヒトゲノム研究(高血圧等循環器疾患の遺伝子解析)等の研究を行っている。
- 2) 生化学部：①グレリンの発見及び機能解明と臨床応用、②摂食抑制ペプチド“ニューロメジンU”の新たな機能解明、③新規神経ペプチド“ニューロメジンS”の発見と機能解明、④アドレノメデュリン(AM)の病態生理的意義の解明と臨床応用、⑤C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の心臓局所因子としての新たな機能解明、⑥循環調節因子としてのPACAPの病態生理的意義解明、⑦オーファンGPCRの内因性リガンドの探索等の研究を行っている。
- 3) 心臓生理部：心臓血管系の生理機能、薬理機能、病態生理反応、疾患治療法について、タンパク分子構造から細胞、組織、臓器、そして個体の機能にいたるまで様々なレベルで研究を行っている。研究テーマは以下の4項目である。
 - ①循環器疾患関連タンパク質の構造生理的研究(ナノメディシン)、②マイクロダイアリシスによる自律神経機能の解析、③微小循環と血管再生の研究、④心機能の神経体液性調節
- 4) 脈管生理部：①LOX-1の受容体機能解明、②LOX-1の接着分子としての機能と炎症における意義、③LOX-1と血小板の相互作用の及ぼす血管機能への影響、④未知のLOX-1リガンドの探索とその生理的・病態生理的役割の解明、⑤虚血性心疾患におけるLOX-1の役割の解明、⑥LOX-1遺伝子のSNPs解析によるヒトの虚血性心疾患におけるLOX-1の役割の解析、⑦血栓性微小血管障害症の研究、⑧小胞体ストレスによる循環器疾患の解析等の研究を行っている。
- 5) 循環分子生理部：①心・血管細胞イオン代謝に関わるタンパク質、特にチャネル・トランスポーターとそれらの制御タンパク質の作用機序および細胞生理、病態における役割の解明と病態治療薬の開発、②細胞骨格タンパク質異常に基づく心筋症や筋ジストロフィー症などの筋変性疾患の分子機序の解明と病態治療法の研究を行っている。
- 6) 疫学部：①生活習慣病のゲノム疫学研究、②実験的高血圧の病態生理解明、③環境ナノ粒子と循環器疾患の関連に関する調査研究、④心不全の病態生理の解明等を行っている。
- 7) 薬理部：①生体内ペプチドのデータベース(ペプチドームDB)構築と疾患等への応用、②新しい循環調節ペプチドの探索、発見と機能解明(カルシトニン受容体刺激ペプチド、ア

ドレノメデュリン)、③PG合成系酵素の構造、遺伝子発現機構と生理的意義の解明、④PGI₂やTXA₂の新しい生理活性の探索、情報伝達系の解明と遺伝子治療法の開発、⑤新しい抗動脈硬化性物質の探索と制御メカニズムの解明、⑥動脈硬化惹起性リポ蛋白リパーゼ分子異常の早期診断システムと高TG血症のテーラーメイド予防法の開発等の研究を行っている。

- 8) 循環器形態部：①血管内皮細胞間接着による情報伝達活性化機構、②Endothelial Differentiation Gene (EDG受容体)による血管内皮細胞・平滑筋細胞の制御、③血管内皮細胞の流れ感知の分子機構、④血管特異的発現Rho活性化因子による新たな血管収縮調節、⑤一分子力学測定によるアクチン-ミオシンの収縮メカニズムの解明、⑥細胞を生きのままイメージングして情報伝達を解析する手法の開発、⑦エンドサイトーシス制御分子の構造解析と膜ダイナミクスの解析等の研究を行っている。
- 9) バイオサイエンス部：①心筋の発生分化再生の分子機構の研究、ES細胞から心筋細胞の純化法、増殖法の確立、②ゲノムアプローチによる循環器疾患の病態解明研究、③遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明研究、④臨床検体を用いた循環器疾患の分子機構の解明と突然変異ハムスターを用いた循環器疾患の分子機構の解明、⑤遺伝子機能変異に伴う疾患モデル動物作製に関する研究、⑥循環器疾患とくに動脈硬化の病因及び病態に関わる遺伝子検索とその機能解析・応用やナノ粒子を用いた新しい遺伝子導入法の開発等の研究を行っている。
- 10) 共通実験室：第1種放射線取扱主任者として研究所内RI共同実験室の管理が主たる支援業務である。それ以外に、①³¹P-, ²³Na-, ¹H-生体核磁気共鳴法、及び生体近赤外分光法を用いて、生体内での高エネルギーリン酸化合物代謝や酸素代謝の無侵襲測定と解析、②心筋梗塞や脳梗塞などの虚血時、あるいは、臓器移植に伴う拒絶反応時のエネルギー代謝や酸素代謝の異常の解明、及び電解質輸送や一酸化窒素(NO)産生との関係等の解明、③臓器移植に伴う拒絶反応の研究、④生体エネルギー代謝及び酸素代謝の研究等を行っている。
- 11) 実験動物管理室：主たる支援業務として、医学研究の進歩にとって不可欠な動物実験を行う研究者が科学的かつ倫理的な実験を、安全にかつ安定して実施できるように運営している。
- 12) 研究器械管理室：①主たる支援業務としての研究所内情報化と研究支援を行うためのネットワークシステムの管理の他に、②スーパーコンピュータ上に仮想心臓を構築し、電気的な興奮伝播の様子、特にスパイラルリエントリの動的変化を、高速大規模計算技術と3次元可視化技術により表現し、不整脈のメカニズムの解明や電気刺激によるスパイラルリエントリのコントロールのための基礎的研究、③手書きカルテの自由度の高さを電子カルテでも実現するためのコンピュータインタフェースの研究、④CT、MRI、冠動脈造影等からの多次元医用画像処理に関する研究等を行っている。

先進医工学センター

- 13) 循環動態機能部：①心臓力学、血管力学、血行動態に関する研究、②循環系の神経性・体液性の調節制御の研究、③循環バイオニック医学の研究と実用化に向けた研究、④臨床に関連した研究、⑤メディカルフロンティアプロジェクト・NEDOプロジェクト(急性心不全の自動治療装置の開発)、⑥ナノメディスンプロジェクト(バイオニック治療装置の開発)、⑦超ICDプロジェクト(高機能植え込み突然死防止装置の開発)、⑧心筋症の遺伝子診断・遺伝子治療、⑨心不全と脳梗塞に対する再生療法の開発等を行っている。
- 14) 人工臓器部：①電気油圧駆動全人工心臓の開発(動物実験で国内最長記録、耐久性試験で2年を達成)と派生技術の臨床応用(補助人工心臓の小型駆動装置の製品化)、②重症心

- 不全患者の救命を目的とした補助人工心臓の開発(製品化した補助心臓は国内で600例の患者に使用、次世代型を開発中)、③連続流人工心臓の開発、④呼吸循環不全に対する人工臓器による長期心肺補助に関する基礎的臨床的研究(新型人工肺の開発と製品化に成功)、⑤ナノテクノロジーに基づいた血液適合表面修飾技術の開発と研究(補助人工心臓に応用して製品化)、⑥人工循環を用いた循環生理、病態生理の解明に関する研究、⑦人工循環装置と再生医療的手法を組み合わせた重症心不全治療法の開発等を行っている。
- 15)再生医療部：①骨髄間葉系幹細胞移植による心筋血管再生療法に関する研究、②循環調節ペプチドを用いた新規治療法の開発、③同種・異種臓器移植に関する研究、④組織移植に関する研究、⑤新しい外科的治療法に関する研究、⑥HLA遺伝子領域の解析、⑦人工材料と生体材料・細胞を用いた治療手段(ハイブリッド型人工弁、血管に関する研究)、等を行っている。
- 16)生体工学部：①循環器系医用デバイスの設計指針と技術開発に関する研究、②再生医工学的技術を駆使した人工心筋・人工血管・人工弁などの次世代型人工臓器の開発に関する研究、③有用幹細胞の新規単離デバイスの開発と、それらの分化誘導システムに関する研究④微小循環動態のバイオメカニクスの研究、⑤新規な薬物・遺伝子デリバリーシステムの開発と循環器疾患への応用に関する研究、⑥埋入型医用材料の安全性確保に関する研究等を行っている。
- 17)放射線医学部：①脳梗塞の的確な治療法選択に貢献する臨床画像検査法の開発研究、②心筋を初めとする各種臓器の循環代謝量と自動調節の定量評価法の開発研究、③PETおよびSPECT、MRI装置の性能向上に関わる研究、④臨床画像診断の標準化に関わる研究、⑤分子イメージングに基づく創薬および再生医療開発支援システムの構築に関わる研究、⑥虚血性脳傷害のメカニズム解明と脳保護法の開発に関する研究、臨床に近い疾患モデル動物を構築する方法の開発に関する研究等を行っている。
- 18)研究評価室：研究開発から臨床応用・製品化の過程における企画・評価として、①循環器系先進医療機器の評価体系構築、②先進医療機器GLP実施基準策定と体制構築、③医療機器国際標準化動向の把握、④PO/PD制度など研究資金分配機関に必要な情報収集整理、また産学官連携の推進として、⑤共同研究関係書類の整備と体制構築、⑥先進医工学センター産学官連携研究室の整備、⑦研究成果活用のための兼業の体制整備、⑧産学官連携情報の収集・整理および提供等を行っている。

2 研究開発分野・課題の選定

国立循環器病センターの理念、基本方針、及び研究所の基本計画に基づいて治療研究費(人当研究費)を基本研究資金として、各部室の与えられた使命に基づいて、14研究部、4省令室の基本研究方針で研究開発の課題を定めて研究開発を遂行している。ただし、14年度から治療研究費は開設以来安定に支給されてきた額の70%に減額され、15、16年度はさらに51%、45%にまで減額されている。

また、治療研究費以外の研究費としては、主に競争的資金として厚生労働科学研究費補助金と厚生労働省循環器病研究委託費があるが、それらの応募に当たっては、当センターの医療及び研究に相応しい課題で、かつ大学などの研究者と競争の中で採択率を上げるために、課題毎に関連分野の研究者同士のみならず病院医師と連携して班を構成したり、大型班研究の場合には、総長、運営局長、病院長、政策医療企画課担当者などと協議して、課題内容や班の構成に関して助言を与えたりしている。個人単独応募の場合には、基本的には応募者の自由裁量に任されている。文部科学研究費補助金の場合にも基本的には、応募者の自由裁量に任されている。

3 研究資金等の研究開発資源の配分

基本研究資金は、a)治療研究費であり、各研究グループの研究者全員に職階に応じて配分、及び共通機器整備費、共通経費として配分され、事業計画を遂行している。b)競争的研究資金(厚生労働科研、文部科研等)及び c)国家プロジェクト研究は、本省からの指定課題と個人応募がある。ミレニアム・ゲノム、メディカルフロンティア、ナノメディシン等の研究資金を獲得し、各研究グループ及び関連部室で利用している。

4 組織・施設設備・情報基盤・研究及び知的財産権取得の支援体制

組織：現在14部、4省令室長、52研究室より成る。定員は99名で、内訳は14部長、4省令室長、52研究室長、29研究室員である。これら室長の内14名は5年任期付き、室員の内10名は3または5年任期付きである。しかし、定員数は、毎年1名ずつの削減により減少している。定年退職や大学等への転出後は、直ちに全国公募をかけて、可及的短期間で後任が採用出来るよう努力している。また、時代のニーズに応じて部、室の改組や定員増を要求して来ている。平成16年度は10月から先進医工学センターが開設され、研究所本体から5部が組織上移設され、1省令室長(研究評価室)と2室長(先進診断機器開発室、先進治療機器開発室)の増員が認められた。非常勤職員としては、流動研究員(17名)、各種研究費に付随しているリサーチレジデント、研究補助員が採用されている。外部研究者(客員研究員、連携大学院生、研修生)の受け入れも積極的に行っている。

研究支援：4省令室(共通実験室—RI等共通実験室の管理、動物管理室—実験動物の管理、研究機器管理室—研究機器や研究所内Rincネットの管理、研究評価室—産学官連携の支援など)の体制で行っている。

情報基盤：センター全体としては「循ネット」が、研究所専用としては「Rincネット」が整備されており、メールの管理、共通機器、業績、委員会情報などを搭載して所内で公開し、ホームページで外部への情報公開を行っている。更に研究のデータ処理も支援している。

知的財産権の取得支援体制：センター内の職務発明審査委員会(委員長：研究所長)を月一回程度開催し、職務発明であるか否かの認定、特許化及び実用化の可能性、当該発明に係る特許を受ける権利を国が承継するか否か等について、審査している。また、研究者への知的財産に関する説明会を開くなどの周知により、これまで特許等の出願数が平成14年度初めに34件であったものが、平成16年度末には164件にまで増加した。

5 受託研究、共同研究・民間資金の導入状況、国際協力等外部との交流

受託研究、共同研究：それぞれ研究規程を定め、これに基づき、積極的に内部及び外部の産学官連携により共同研究が活発に行われている。

民間資金の導入：運営局の政策医療企画課が資金の募集状況を把握して広く研究者個人に連絡し、又研究者個人が募集状況を調査して、活発に外部資金の導入を行っている。

国際協力等外部との交流：欧米及びアジアからの研究留学生を多数受け入れており、また、海外から著名な研究者を講演者として招いて、セミナーや国際シンポジウム、学会等を催している。

6 倫理規定の整備状況

国立循環器病センターの職員が行う人間を直接対象とした医学研究及び医療行為について審査を行い、ヘルシンキ宣言の趣旨に沿って倫理的配慮を図ることを目的として、国立循環器病センター倫理委員会規程並びに細則を昭和62年から整備している。

委員会は、倫理専門の委員長、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人など6名の外部委員と、4名の内部委員から構成されている。

委員会の審議理念は、①医学研究及び医療行為の対象者の人権擁護と個人情報保護、②対象者への利益と不利益、③医学的貢献度、④対象者の理解と同意、等の観点への留意である。

現在までに410課題の審議が行われた(平成16年度末現在)。平成14～16年度はほぼ月一回の開催状況であり、毎回平均7、8課題の審議が行われている。

7 その他

国立循環器病センター研究所の安全確保に対する対策：放射線障害予防規程、動物実験指針、動物施設利用に関する内規、実験動物福祉規程等を設けて安全確保に努めている。