

(案)

報告

生活習慣病研究のあり方



平成26年（2014年）〇月〇日

日本学術会議

臨床医学委員会

循環器・内分泌・代謝分科会

この報告は、日本学術会議臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

日本学術会議臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会

委員長	永井 良三	(第二部会員)	自治医科大学学長
副委員長	門脇 孝	(連携会員)	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授
幹事	児玉 浩子	(連携会員)	帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科教授・学科長
	春日 雅人	(第二部会員)	国立国際医療研究センター総長
	磯 博康	(連携会員)	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学教授
	磯部 光章	(連携会員)	東京医科歯科大学大学院教授
	上田真喜子	(連携会員)	大阪市立大学大学院医学研究科病理病態学教授
	大川 匡子	(連携会員)	公益財団法人精神・神経科学振興財団理事
	北 徹	(連携会員)	神戸市立医療センター中央病院院長
	楠岡 英雄	(連携会員)	国立病院機構大阪医療センター院長
	久保田俊郎	(連携会員)	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生殖機能協関係学教授
	小室 一成	(連携会員)	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
	斯波真理子	(連携会員)	国立循環器病研究センター研究所特任部長
	砂川 賢二	(連携会員)	九州大学大学院医学研究院循環器内科分野教授
	中尾 一和	(連携会員)	京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学内分分泌代謝内科教授
	堀 正二	(連携会員)	大阪府立成人病センター総長
	松澤 佑次	(連携会員)	住友病院長
	松本 万夫	(連携会員)	埼玉医科大学国際医療センター心臓内科教授

報告及び参考資料の作成にあたり、以下の方々に御協力いただきました。

森田 啓行	東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座
鈴木 亮	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

本件の作成に当たっては、以下の職員が事務を担当した。

事務局	中澤 貴生	参事官(審議第一担当)
	伊澤 誠資	参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成26年3月まで)
	渡邊 浩充	参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成26年4月から)
	草野 千香	参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成26年4月まで)
	角田美知子	参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成26年4月から)

要 旨

1 作成の背景

生活習慣病はわが国国民の健康寿命延伸に対する大きな障壁である。生活習慣病研究の推進は国家の急務であるが、個別臓器や代謝系のみで特化した従来の生活習慣病研究を継続しては、疾病の本質を理解し有効な対策を講じることは困難である。今後の生活習慣病研究においては、ライフステージのすべての段階において臓器や生体システムを横断する分野融合的な研究を推進し、発症・合併症予防法の開発へと研究を発展させることが必要である。このような新しい生活習慣病研究のあり方を明示するため、本分科会では循環器・内分泌・代謝など各分野の臨床研究者が議論を重ね、その結論をここに報告としてまとめた。

2 現状及び問題点

メタボリック・シンドローム、糖尿病、心血管病などの生活習慣病の罹患者数はわが国において数千万人に及び、健康寿命延伸に対する大きな障害となっている。さらに、医療経済上の負担は重く、社会保障体制の維持を困難としつつある。これまで個別臓器や個々の生体システムに特化して生活習慣病の発症機序・予防策に関する研究が進められてきたが、それだけでは生活習慣病の本質を理解し実効性のある対策を講じることは困難である。ライフステージのすべての段階において臓器や生体システムを横断的に理解し、生体システムの破綻として生活習慣病の発症ならびに重症化と合併症発症を理解すること、さらに、病期に適した有効な対策を講ずるための研究が必要である。これは、従来の生活習慣病研究とは異なるので、そのあり方と進め方を簡潔に明示する必要がある。ここでは今後必要とされる新しい生活習慣病研究のあり方と進め方を提言する。

3 報告の内容

- (1) 生活習慣病の新規発症から合併症発症の過程における生体の仕組みを解明するとともに、疫学研究を推進し日本人の現状を把握する。
- (2) 生体の制御システムを理解した上で、その破綻としての生活習慣病を臓器横断的に捉え、その制御技術を開発する。そのためには、臨床医学とライフサイエンス、ヒトゲノム科学、情報処理科学などの他の学術領域との連携が不可欠である。
- (3) 生活習慣病研究の成果を社会に実装するための仕組みを構築する必要がある。サイエンスと社会との協調的發展を目指す。

目 次

1	はじめに	1
2	報告の内容	2
	(1) 生活習慣病の新規発症から合併症発症の過程における生体の仕組みを解明するとともに、疫学研究を推進し日本人の現状を把握する。	2
	(2) 生体の制御システムを理解した上で、その破綻としての生活習慣病を臓器横断的に捉え、その制御技術を開発する。そのためには、臨床医学とライフサイエンス、ヒトゲノム科学、情報処理科学などの他の学術領域との連携が不可欠である。	3
	(3) 生活習慣病研究の成果を社会に実装するための仕組みを構築する必要がある。サイエンスと社会との協調的発展を目指す。	4
3	結語	6
	<参考文献>	7
	<参考資料> 臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会審議経過	8

1 はじめに

健康寿命延伸という人類の大きな目標を達成するためには、臨床医学研究の推進が不可欠である。わが国ではとくにメタボリック・シンドローム、糖尿病、心血管病などの生活習慣病の罹患者数は数千万人に及び、発症予防とともに重症化や合併症予防が重要な課題となった。これらの生活習慣病は医療経済上の負担も重く、国の社会保障体制の維持を困難としつつある。このため生活習慣病の発症と合併症のメカニズムを明らかにするとともに、その予防・治療法の開発を急がなければならない。

しかしながら、このような研究を推進し、かつ健康寿命延伸に資する医療技術を創出する際には、研究の進め方に格別の配慮が必要である。すなわち、病態解明には、生体機能を種々の分子や細胞のネットワークとして統合的に理解を進めること、また、臨床医学だけではなく、基礎生命科学、ゲノム科学、情報処理科学、医用工学など他の学術領域との密接な連携が求められる。同時に、実効性のある研究課題を見出すためには、生活習慣病とその合併症に関する疫学研究の推進が不可欠である。さらに新しい診断・治療法を実用化するためには、学術の成果を社会の中で検証し実装するための仕組みを、社会と協働して構築しなければならない。臨床研究の推進を通じて新しい医療技術の創出を促進することは、学術的価値のみならず経済成長や科学技術外交の観点からも大きく公益に資するものである[1]。

本分科会はこれらの問題意識のもとに、循環器学・内分泌学・代謝学領域の研究のあり方について議論をおこない報告としてとりまとめた。

2 報告の内容

(1) 生活習慣病の新規発症から合併症発症の過程における生体の仕組みを解明するとともに、疫学研究を推進し日本人の現状を把握する。

がん、循環器疾患、糖尿病及び慢性閉塞性肺疾患などの生活習慣病は、近年、海外では非感染性疾患 NCD (non-communicable diseases) と呼ばれている。NCD による全世界の死亡数は、2008 年の時点で全死因の約 63% を占め、急速に増大し続けており、単に先進国のみならず発展途上国でも重要な社会的課題とされている[2]。生活習慣病の発症及び進行には社会環境が大きく関わることから、医療保健分野だけでなく、職域・地域の環境要因や経済的要因をも含めた幅広い視点から対策を講ずる必要がある。WHO(世界保健機関)は、主要リスクファクターを避けることで、「心疾患、脳卒中及び 2 型糖尿病の 4 分の 3 が予防可能」「がんの 40% を予防可能」としている。また、「健康日本 21(第 2 次)」でも基本的な方向として、「生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底 (NCD の予防)」を掲げている[3]。

このような状況を考えると、肥満、メタボリック・シンドロームや糖尿病などの代謝・内分泌疾患は、心筋梗塞、心不全、脳卒中、末期腎障害(人工透析)、がん、認知症などの臓器障害までを含めた一連の症候群として認識されなければならない。そして仮に代謝・内分泌疾患を発症しても、これを重症化させないこと、また、代謝障害から臓器合併症に至らないように、各段階において適切な予防策を講ずることが肝要である。とくにメタボリック・シンドロームから糖尿病、さらに臓器合併症に至る疾患カスケードの病態を明らかにするとともに、どの段階でどのように介入するのが有効なのか、科学的データを収集することが喫緊の課題として強く求められる。

しかしながら、心血管疾患及び代謝・内分泌疾患に関する現行の実態調査は必ずしも十分な状況ではない。例えば、代表的な代謝・内分泌疾患である糖尿病、あるいは最終的な臓器障害である心不全について、頻度や合併症に関する正確かつ大規模な統計調査はいまだに存在しない。死亡診断書の原死因をはじめ、人口動態調査などすでに稼働中の行政調査において使用される情報の客観性ならびに正確性をいかに向上させるかも各種統計の信頼性に直結する問題である。さらに、既存の調査は疾患単位で解析するものが中心であり、一連の疾患カスケードに関して大規模な集団を長期間追跡した調査も少ない。そのため、妊娠・出生からの長期継続調査体制と患者データベースの構築が必要であり、それが実現されれば、疾病の準備状態よりもさらに前段階(青年期、幼年期、胎内環境)からの調査[4]と、重症化の過程を明らかにする追跡研究、さらに介入研究へと発展が容易となる。また、介入研究にあたっては単に血液検査や生理学的検査の改善ではなく、心筋梗塞、脳卒中、人工透析への移行、死亡などを評価項目とした大規模臨床研究が求められているが、そうした研究も容易になる。さらには介入が効果をもたらすメカニズムに関する科学的検証の可能性を広げるものとなる。このように科学的根拠によって裏打ちされた生涯にわたるフォローアップ、すなわち「ライフコース疫学」の進展が、効率的な先制医療の開発を可能にする。

疫学研究は、病態形成のメカニズム解明を目指す基礎研究の研究課題を提供する。また、代謝・内分泌・循環器病の発症と進行のメカニズムが明らかになった場合は、これを実用化研究（トランスレーショナルリサーチ）として推進する必要がある。さらに新しい診療技術は集団内での検証が必須だが、これには疫学研究で培われた技術と対象集団の活用が有効である。

なお、生活習慣病の予後、とくに合併症である重篤な発作を評価項目とする臨床疫学研究は多くの時間と労力と費用を必要とする。そのための研究費と体制を国として支援することは、本領域の研究振興のために必須である。一案として、「高齢者の医療の確保に関する法律」[5]第18条及び施行令[6]（平成19.10.19 政令318）に基づき保険者が実施する特定健康診査で得られた結果をデータベース化し、学術目的利用への門戸を開くことは、全国的統合データベースの土台となりうると同時に法律の主旨にもかなっている。「日本版NIH」による府省庁横断的な研究重点化が実現する場合、日本独自の公的データベースと介入研究への支援が必須であり、そこから発信される質の高いエビデンスは、卓越した国際競争力を発揮する上で重要な基盤となる。

(2) 生体の制御システムを理解した上で、その破綻としての生活習慣病を臓器横断的に捉え、その制御技術を開発する。そのためには、臨床医学とライフサイエンス、ヒトゲノム科学、情報処理科学などの他の学術領域との連携が不可欠である。

人体は多様なストレスに対して適切に応答することにより「健康」を保つことができる。この精緻な生理システムが破綻することにより、「疾患準備状態」そして「疾患状態」に入ると考えられる。したがってストレス応答、適応、さらに破綻に至る過程で進行する機能的及び構造的変化が、生活習慣病の重症化・合併症を生ずるメカニズムであり、その詳細を明らかにする研究がきわめて重要である。一人体が「健康状態」から「疾患状態」を経て、「重症化・合併症状態」へ進行する疾患カスケードの各段階を、生命科学の視点から捉えることにより、早期診断と早期治療、さらに重症化予防という先制医療の標的を明らかにすることができる。こうした研究には、生体恒常性を維持する普遍的なシステムを最新の生命科学により解明し、疾患研究を展開する必要がある。代謝内分泌系の異常、免疫系の異常、慢性炎症、組織再生、遺伝子と環境の連関、男女間の性差、さらに恒常性の生理的リズムや経年(加齢)変化などについてシステム・臓器横断的な研究を推進すべきである。これらの基礎研究を基盤として、生活習慣病の発症・重症化・合併症発生の早期病態マーカーを同定し、創薬や再生医療などの予防・治療法を開発することは、臨床医学の発展に大きく寄与する。こうした研究として、すでに平成24年度から26年度にかけて、科学技術振興機構ではCREST研究「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」とさきがけ研究「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」が進められている。しかしながら採択課題数に比して応募件数がきわめて多く、この領域の研究ニーズに十分対応できていない状況にある。

なお、本領域の研究を有効に進めるには、分子細胞生物学やゲノム科学とシステム生

物学の成果および人材を統合する学際的な取り組みが必要である。いまや次世代シーケンサーによるゲノム解析により、少量のサンプルから膨大なデータが得られるようになり、さらにこれらを統合して数理的に解析することが可能となった。すでに今日、ゲノムだけでなく、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、細胞間関連などの多分野にわたるビッグデータの統合により、生体システムの機能的理解が可能となりつつある。こうした状況を考えると、近い将来、システム生物学を基盤として、低分子量医薬品やバイオ医薬品の開発、医療機器の開発などトランスレーショナルリサーチを視野に入れた医学研究の新領域を創出すべきである。そのためには臨床医学の幅広い知識技術を持ちつつバイオインフォマティクスにも精通した人材が必要であり、その育成についても取り組みが求められている。

また、臨床医学研究を下支えする体制の整備も必要である。組織バンクへの生体試料の集積と集中的な解析、電子カルテシステムからの診療情報の抽出とファイル化、安全な情報管理システムによる患者データベースの確立と運用、などは個別の研究機関ではなく、オールジャパンでデータを共有できるよう取り組むべきである。

さらに、現行の治療介入効果を判定する研究は、プロジェクト単位、施設単位で実施される小規模研究が中心という課題が指摘されているが、オールジャパンデータベース整備によって、きわめて質の高い、国際的にも競争力のある日本発の臨床医学研究を世界に向けて発信する体制が可能となる。また、生活習慣病の合併症の頻度を指標とする大規模介入試験を安全かつ高い信頼性のもとに実施するには、膨大な費用を要する事実を鑑みると、臨床研究のためのインフラ整備はこれからの生活習慣病研究の推進にとって不可欠であり、国としての支援が求められる。

また、今日、個々人の遺伝的多様性が、疾患への罹りやすさや治療への反応性に関わることから、ゲノム情報を活用した的確で質の高い医療の実現が待望されている。わが国でこの「ゲノム医療」を実現するには、日本人における遺伝子と環境要因（生活習慣を含む）との連関を多くの集団で解析する「ゲノムコホート研究」を進める必要がある。そのためにも上記のインフラと、個人情報の保護をはかりつつ臨床研究を推進するためのガイドラインや法律の整備が求められる。

(3) 生活習慣病研究の成果を社会に実装するための仕組みを構築する必要がある。サイエンスと社会との協調的発展を目指す。

臨床医学研究の最終目標は医療応用である。研究の成果が広く医療として受け入れられるためには、常に社会との協働が求められる。生活習慣病は数十年にわたる経過をたどることから、医療応用もこの特徴を踏まえなければならない。当初は検査値の軽度異常であっても、徐々に臓器の機能障害から機能不全に至る。治療法の評価には、単なる生存年数ではなく、生活の質を考慮した質調整生存年（Quality-Adjusted Life Years, QALYs）[7]の延伸が重要となる。このため発症から病状の増悪に至るさまざまな段階に応じた診断・治療法が必要であり、それらの有効性検証には膨大な患者を対象とした長期にわたる臨床研究が必須である。

こうした現場のニーズに対応して、新規の診断・治療法を臨床現場で試行し、その有用性を検証するためには、開発当初から知財管理や産学連携を意識した研究を進めなければならない。とくに人を対象とする研究においては、臨床的な評価系を確立し、疫学的知識・技術をもって臨床研究・治験のガイドラインや法律にかかる問題などに対処できる人材と体制整備が必要である。とくにこうした研究領域を学術活動の一環と位置付けることが重要で、これによって社会と協働して臨床研究を進めることが可能となる。これは生命科学、臨床医学、薬学、統計学、行政学、倫理学、社会学、医療経済学などを横断する学際的な活動である。近年、これはレギュラトリーサイエンスと呼ばれている[8]が、当分科会としてもその推進の重要性を認識するものである。

また、臨床医学研究の成果が社会に受け入れられるためには、研究者と国民との間にある知識のギャップを少しでも埋めなければならない。そのためには臨床医学研究の成果をひろく国民と共有できるシステムを作るとともに、成果の解説や広報を専門とする人材の育成が必要である。

このように生活習慣病研究においては、限られた専門領域だけでなく、多様な領域を俯瞰し、ビッグデータやネットワークの解析を進めることが必須となった。そのためには学問分野横断的に研究を遂行できる人材を育成し、適切かつ着実に研究を遂行する必要がある。このように、さまざまな人材が関わって研究を進めることが一般化した今日、研究者に対する評価方法や、アカデミアにおけるキャリアパスのあり方に関しても見直しが必要である。

3 結語

以上、循環器学・内分泌学・代謝学を一連の学術分野として研究を推進することの重要性をまとめた。生活習慣病は頻度が高いだけでなく、その重症化や合併症の発生が国民の健康と幸福感を損ない、国家の財政を圧迫している。本報告が今後のわが国の循環器・内分泌・代謝領域の研究立案と遂行に反映されることは、将来の医学の学術振興と国民の健康増進につながるものと確信する。

<参考文献>

- [1] 内閣府 総合科学技術会議 ライフサイエンスプロジェクトチーム：臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策.
（平成20年5月15日）
<http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/suisin/haihu09/siryo5-2.pdf>
- [2] World Health Organization: Global status report on noncommunicable diseases.
http://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/
- [3] 厚生労働省：健康日本21（第二次）.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkounippon21.html>
- [4] 日本学術会議 臨床医学委員会・健康・生活科学委員会合同生活習慣病対策分科会、提言『出生前・子どものときからの生活習慣病対策』、平成20年8月28日.
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t62-4.pdf>
- [5] 「高齢者の医療の確保に関する法律」（昭和57.8.17 法律80）
- [6] 「高齢者の医療の確保に関する法律施行令」（平成19.10.19 政令318）
- [7] Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY
<http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp>
- [8] Tominaga T et al. Clin Pharmacol Ther. 90(1):29-31.2011

<参考資料> 臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会審議経過

2011（平成23）年

12月21日 日本学術会議幹事会（第142回）
臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会設置、委員決定

2012（平成24）年

4月27日 日本学術会議幹事会（第150回）
分科会委員追加
8月30日 分科会（第1回）
役員の選出、今後の運営について

2013（平成25）年

4月3日 分科会（第2回）
わが国の循環器・内分泌・代謝分野の研究のあり方について
7月30日 分科会（第3回）
分科会提案について

2014（平成26）年

○月○日 日本学術会議幹事会（第○回）
臨床医学委員会循環器・内分泌・代謝分科会報告「生活習慣病研究
のあり方」について承認