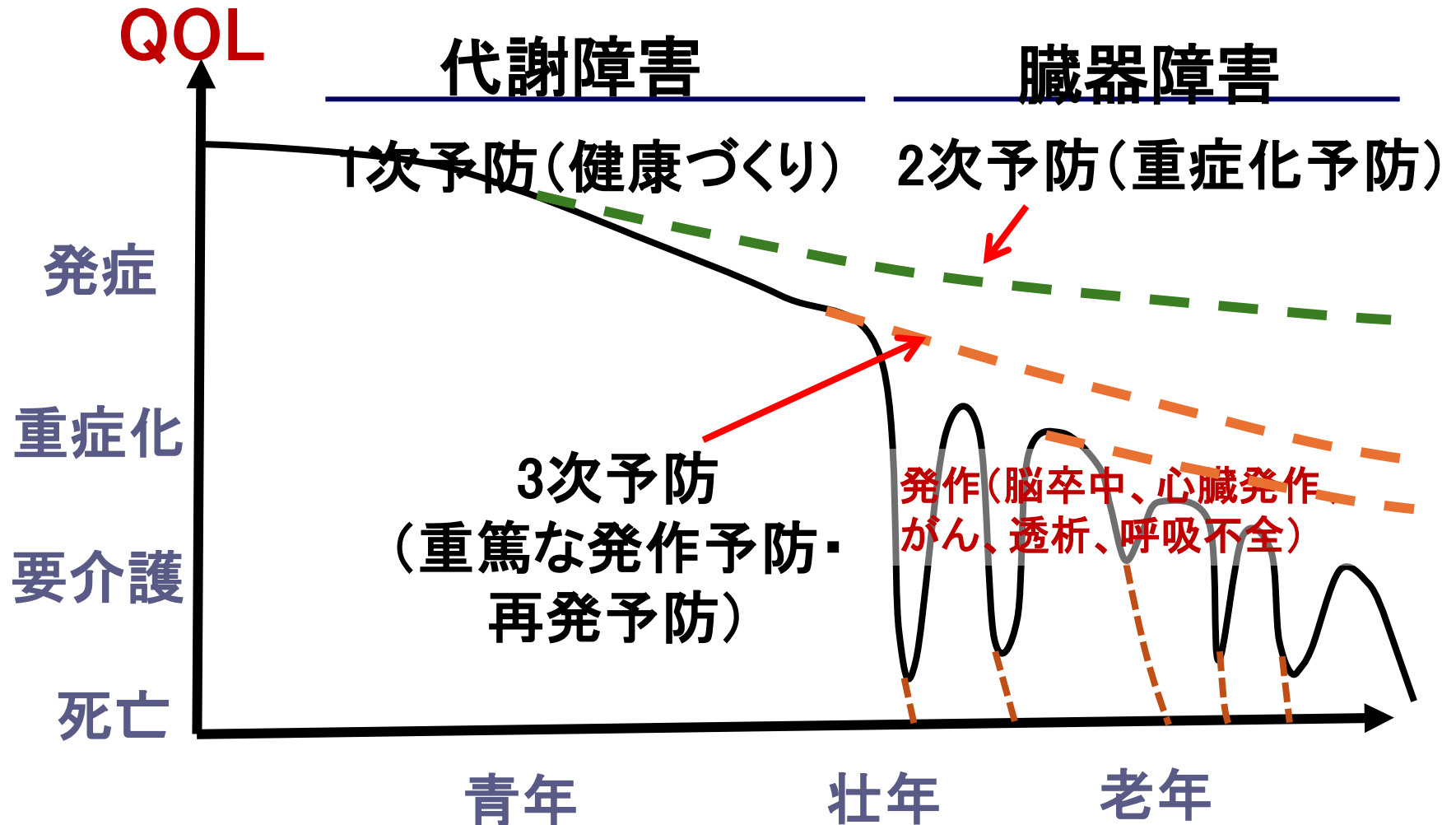


日本学術会議・学術フォーラム

本邦の健康・研究施策として心血管・
腎・代謝症候群を考える

永 井 良 三
自治医科大学 学長

生涯にわたる予防(先制健康・医療)

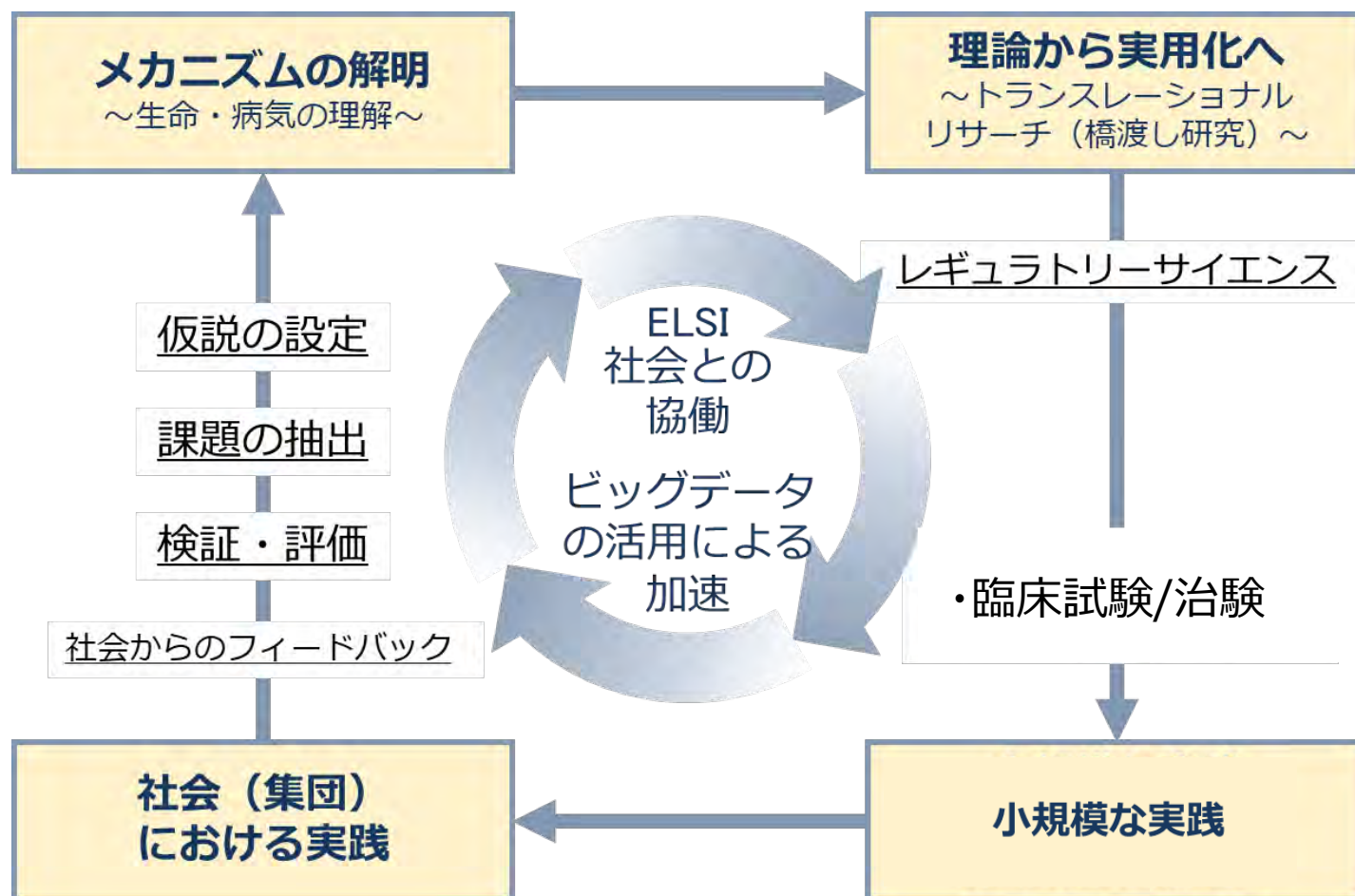


循環器病対策推進基本計画 概要



循環器病の診療情報の収集・提供体制の整備 ▶ 循環器病の診療情報を収集・活用する公的な枠組み構築

医学知の循環



実験室での計測、臨床現場での計測、社会的計測
→物理的意味、臨床的意味、社会的意味

令和6年度予算案における 統合プロジェクトの概要

(目次)

1. 医薬品プロジェクト	325億円(AMED)+41億円(インハウス)
2. 医療機器・ヘルスケアプロジェクト	108億円
3. 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト	186億円
4. ゲノム・データ基盤プロジェクト	166億円(AMED)+16億円(インハウス)
5. 疾患基礎研究プロジェクト	150億円
6. シーズ開発・研究基盤プロジェクト	236億円
(参考)ワクチン開発・生産体制強化に関する事業	

主に医療データを活用した研究

医療高度化に資するPHRデータ流通基盤構築事業
医工連携・人工知能実装研究事業 / 循環器疾患・
糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 / 肝炎
等克服実用化研究事業 / 免疫アレルギー疾患実用
化研究事業 / 移植医療技術開発研究事業 / 障害
者対策総合研究開発事業(精神障害分野、身体・知
的・感覚器障害分野) / 女性の健康の包括的支援
実用化研究事業 / 「統合医療」に係る医療の質向
上・科学的根拠収集研究事業 / メディカルアーツ研
究事業

成育疾患克服等総合研究事業

予算額
27億円

医療分野研究開発推進計画とは、健康・医療戦略推進法第18条に基づき、政府が講ずべき医療分野の研究開発並びにその環境の整備及び成果の普及に関する施策の集中的かつ計画的な推進を図るため、健康・医療戦略推進本部が策定する計画。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)が研究機関の能力を活用して行う医療分野の研究開発及びその環境の整備等の中核的な役割を担うよう作成する。

対象期間: 2025-2029年度

現状認識

- ・ 高齢化に伴う医療の必要性の増大
- ・ 感染症有事を経験
- ・ 医薬品、医療機器の輸入超過が増大
- ・ 新規モダリティ開発の世界的な潮流
- ・ AI技術活用による社会変革の予期

課題

- ・ 我が国の医薬品産業等の競争力低下
 - ・ ライフサイエンスの研究力低下
 - ・ ドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロス問題
- の指摘

求められる取組

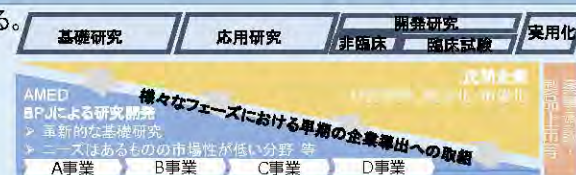
- ・ 出口志向の研究開発の推進
- ・ 国際水準の臨床試験実施体制の整備
- ・ 新規モダリティの国内製造体制の整備
- ・ 絶え間ないシーズの創出

基本方針：第3期の計画策定の基本的な方向性を4つの観点で整理

健康長寿社会の実現に向け世界最高水準の医療技術に資する研究開発を推進し、その成果により産業競争力強化にも貢献する。

絶え間なく創業シーズを創出し、出口志向性を強化して成果の実用化を加速する。

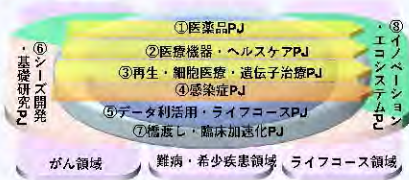
- 基礎から実用化までの一貫した研究開発の加速: 基礎研究の継続的安定的支援、事業間の連携強化、出口志向性の強化
- 統合プロジェクト(PJ)の再編: 感染症PJ、イノベーションエコシステムPJを新たに設定
- 最先端の研究開発を支える環境の整備: 拠点の活性化、施設設備の共用促進、人材力の強化、基礎研究の充実、研究基盤の整備
- 感染症有事に備えた対応



研究開発等施策：具体的な取り組みを整理するとともにその実施体制の強化を記述

1. 世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発

- (1)研究開発の一体的推進：推進本部が予算要求配分方針を調整
- (2)インハウス研究開発：政府機関の行う関連研究との連携
- (3)統合プロジェクト：各省庁の関連事業を一元管理のもとで推進
- ①医薬品PJ ②医療機器・ヘルスケアPJ
③再生・細胞医療・遺伝子治療PJ ④感染症PJ
⑤データ活用・ライフコースPJ ⑥シーズ開発・基礎研究PJ
⑦橋渡し・臨床加速化PJ ⑧イノベーション・エコシステムPJ
- (4)疾患領域に関連した研究開発
- (5)全8統合PJに共通して推進する取組
- ①基礎から実用化までの一貫した研究開発の加速：
伴走支援機能の強化、成果の移転の促進
- ②新規モダリティの創出・育成
- ③研究DX、オープンサイエンスの推進
- ④国際展開



2. 研究開発環境の整備 及び成果の普及等

- (1)研究基盤の整備
- ・ 臨床研究中核病院等拠点の強化
 - ・ 国際水準の治験・臨床試験実施体制の整備
 - ・ 施設・設備の共用・利用体制の整備
- (2)推進体制の整備
- ・ 人材力の強化
 - ・ 人材流動の促進
 - ・ 基礎研究の推進
- (3)制度及び運用の充実
- ・ レギュラトリーサイエンス及び国際規制調和の推進

3. AMEDの役割

- (1)優れたシーズの創出・実用化の加速
- 出口志向の研究開発マネジメント、事業間連携の強化、シーズの育成**
- ◆AMEDにおいて、調整費の柔軟な活用により各省庁補助等事業の間の連携を確保し切れ目ない支援を行うとともに、革新的なシーズを継続して創出しつつ事業の検討段階から出口志向の研究開発マネジメントを行うことによって、優れたシーズの企業への導出を加速する。実施のために必要な体制整備を行う。
- (2)統合プロジェクトの運営
- (3)伴走支援体制の整備
- (4)統合プロジェクトに共通する取組 及び研究開発環境の整備の推進

成果目標：目標の位置づけを、目指すもの・達成を管理するもの・推移を観測するものに整理し、進捗に応じ見直すことを明記

目指すもの: 薬事承認件数の増、製品上市数数の増、ガイドラインへの反映の増、企業導出件数130件/年(20件増)、被引用度Top1%の論文数120件/年
推移の観測: 成果の権利譲渡契約/実施許諾、新規品目の薬事承認、海外承認件数、国際共同治験数、AMED主導の事業間連携数 等

令和7年度以降を対象期間とした新プロジェクトは、モダリティ等を軸とした統合プロジェクトを発展・強化させるとともに、出口志向の研究開発の推進、臨床試験体制の強化、新規モダリティ医薬品の国内製造体制の強化、アカデミアやスタートアップの絶え間ないシーズ創出・育成などの重点化により、基礎から実用化まで一貫した医療分野の研究開発を強力に推進する。

1. 医薬品プロジェクト 344億円 <AMED 306億円、インハウス 38億円>

- 産学官共同創薬研究プロジェクト（GAPFREE）、臨床試験実施（社会実装）の可能性が高い課題等の採択による高性能バイオ医薬品等の創出、がんの生物学的な本態解明等の基礎研究への重点支援やがん治療薬・がん免疫療法等の研究開発、難治性疾患の病態解明と診断・治療・予防法の開発、小児を対象とした臨床研究・医師主導治験、高度化する解析機器の整備や先端研究基盤を用いた高度技術者・研究者育成、創薬プロセスにおける複数のAIを統合した創薬AIプラットフォームの構築、新規モダリティを含む医薬品等の評価にかかるレギュラトリーサイエンス研究の推進、新規モダリティの製造基盤技術開発等

2. 医療機器・ヘルスケアプロジェクト 83億円 <AMED>

- グローバル市場のニーズを捕捉する医療機器・システムの研究開発と現地の規制・許認可等に対応する伴走支援、医療機器スタートアップに対する臨床試験等への援助、体外診断用医薬品の開発、エビデンスに基づくヘルスケアサービスの社会実装に向けた仕組み整備、アカデミア等が有するシーズを革新的な医療機器・システムにつなげる研究開発・事業化・実用化に向けた伴走支援等

3. 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト 194億円 <AMED>

- 再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に向けて、萌芽的なシーズの発掘・育成、製造・品質管理の一貫性を担保する研究、非ウイルス性遺伝子改変CAR-T細胞療法等の臨床試験支援、次世代iPS細胞の実用化に繋げるための研究開発の加速や再生・細胞医療の製造に汎用可能な自動化プラットフォーム開発等

4. 感染症プロジェクト 81億円 <AMED>

- 令和7年4月に設立される国立健康危機管理研究機構と連携した感染症有事を見据えた研究開発基盤の強化及び感染症の科学的知見の創出の促進、海外研究拠点の整備を通じた研究、感染症のワクチン・診断薬・治療薬等の研究開発、疫学調査や病態メカニズムの解明、HIV感染症やB型肝炎ウイルス感染症の治療法開発等（基金事業として、「ワクチン開発・生産体制強化戦略」に基づいた先進的研究開発戦略センターを通じた世界トップレベル研究開発拠点の形成、感染症有事に備えたシミュレーションの実施等）

5. データ利活用・ライフコースプロジェクト 218億円 <AMED 200億円、インハウス 18億円>

- ゲノム・データ基盤の整備・発展・利活用の促進、がん、移植、精神疾患、慢性の痛み、認知症、成育、女性、循環器疾患・糖尿病や腎疾患や免疫アレルギーや長寿科学を含む生活習慣病領域及び難病等におけるデータを活用した病態解明、実用可能な予防法・診断法・治療法の新規開発、ゲノム医療、個別化医療の実現に向けた研究開発等

6. シーズ開発・基礎研究プロジェクト 214億円 <AMED>

- 組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築して先端的研究開発を推進、国際頭脳循環の一層の強化・加速、国際共同研究等の戦略的展開、海外の臨床現場で導入・普及されていない医薬品等の実装・臨床研究、ヒトの高次脳機能の解明や神経疾患・精神疾患等の診断・治療・創薬等シーズの研究開発等（基金事業として、100歳まで健康不安のない未来社会の実現に向けたムーンショット型研究開発の推進）

7. 橋渡し・臨床加速化プロジェクト 86億円 <AMED>

- 橋渡し研究支援機関を通じた医師主導治験や企業導出に向けた機関内外のシーズ発掘・育成支援、臨床研究中核病院、医療系スタートアップ支援拠点との連携の緊密化、臨床研究中核病院におけるドラッグラグ／ドラッグロス解消に向けた治験・臨床研究の推進、欧米等で先端的な臨床試験を実施する医療機関等への人材派遣等（基金事業として、医学系研究者の研究活動と研究環境改善の一体的支援（医学系研究支援プログラム））

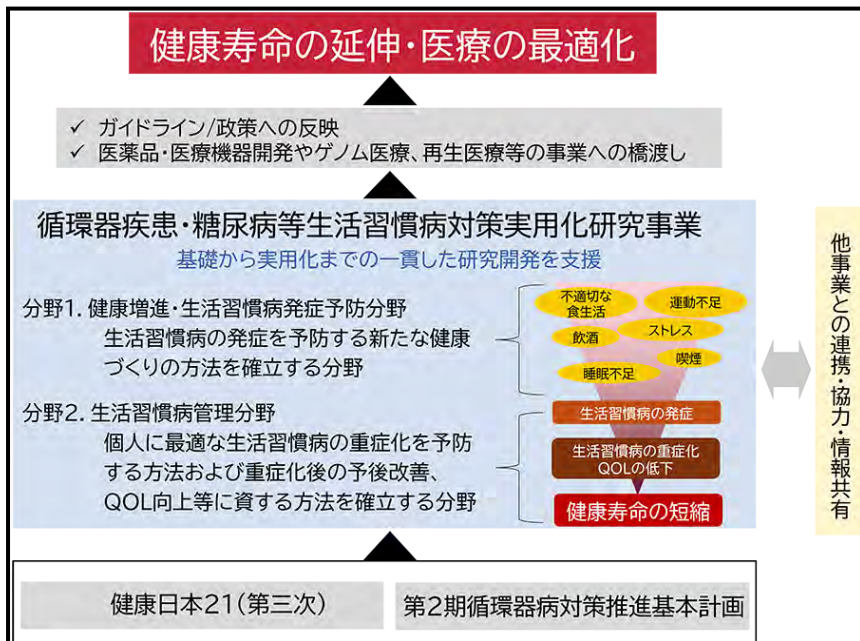
8. イノベーション・エコシステムプロジェクト 【基金事業】 <AMED>

- AMEDに造成した基金により、国内外のベンチャーキャピタルの認定と認定ベンチャーキャピタルが出資するベンチャー企業への非臨床・治験段階の開発支援、複数年にわたる幅広い産学連携での医薬品等の研究開発等を実施

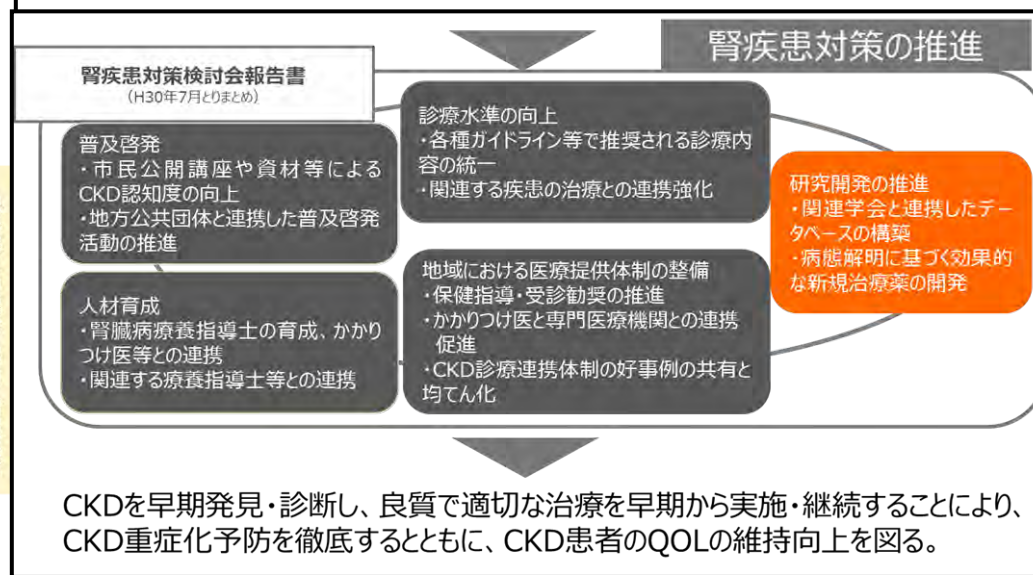
※上記に加え、AMED運営費交付金等のAMED対象経費が69億円、インハウス研究機関の運営経費等のインハウス研究機関経費が757億円ある。

AMEDの循環器or糖尿病、腎疾患関の研究事業

AMED「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」 (令和7年度:16.1億円)



AMED「腎疾患実用化研究事業」 (令和7年度予算:1.7億円)





2002-2006

科学技術振興調整費 新興分野人材養成
「クリニカルバイオインフォマティクス
研究ユニット」
人材養成計画

代表：永井良三

東京大学

大学院医学系研究科循環器内科学教授

1.1. クリニカルバイオインフォマティクス (臨床生命情報学) 人材養成

ゲノム科学情報の蓄積

臨床医学情報の蓄積

ゲノム情報



医療（検査、治療）



予後
(転帰)



バイオインフォマティクス

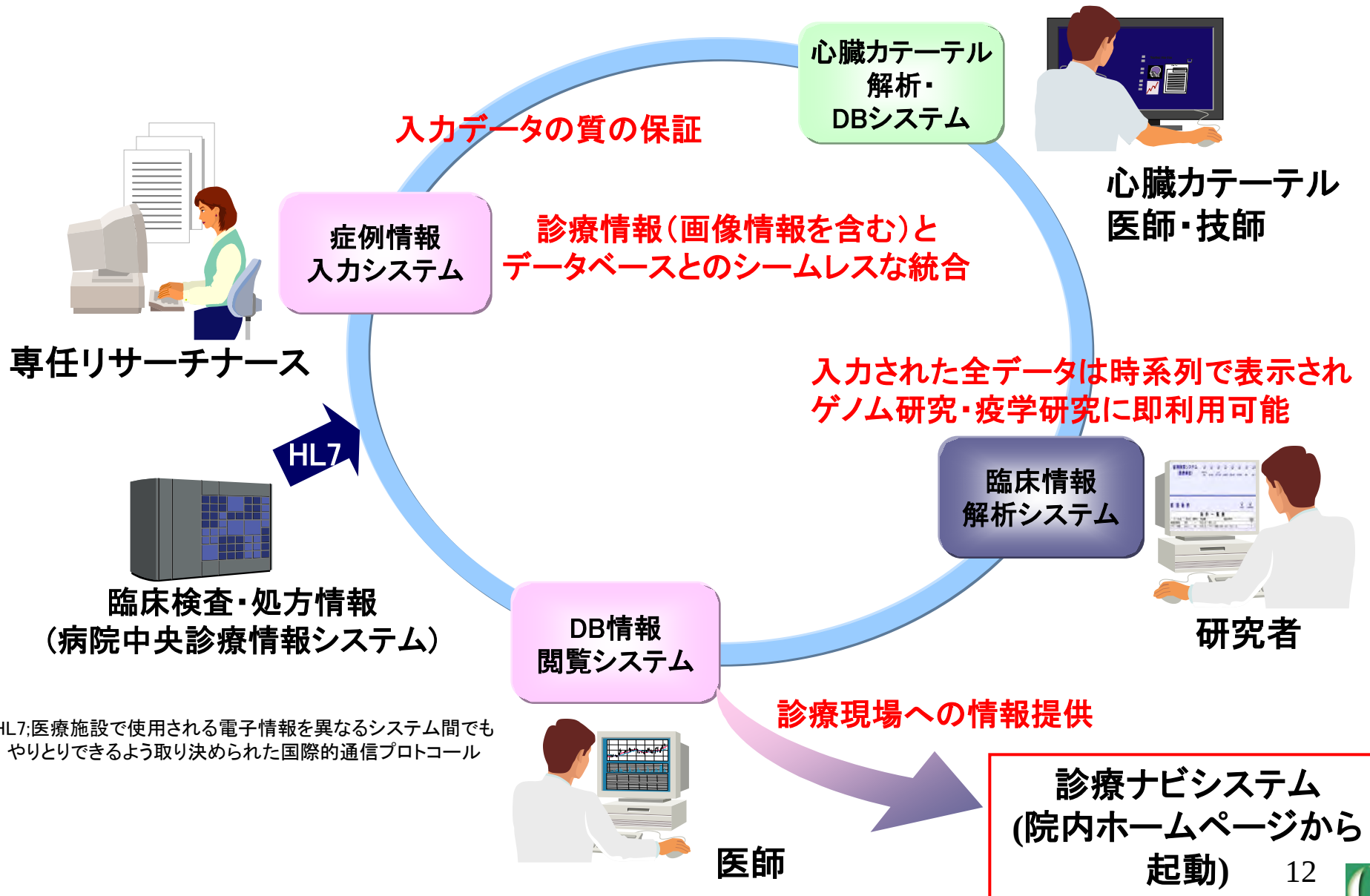
クリニカルインフォマティクス



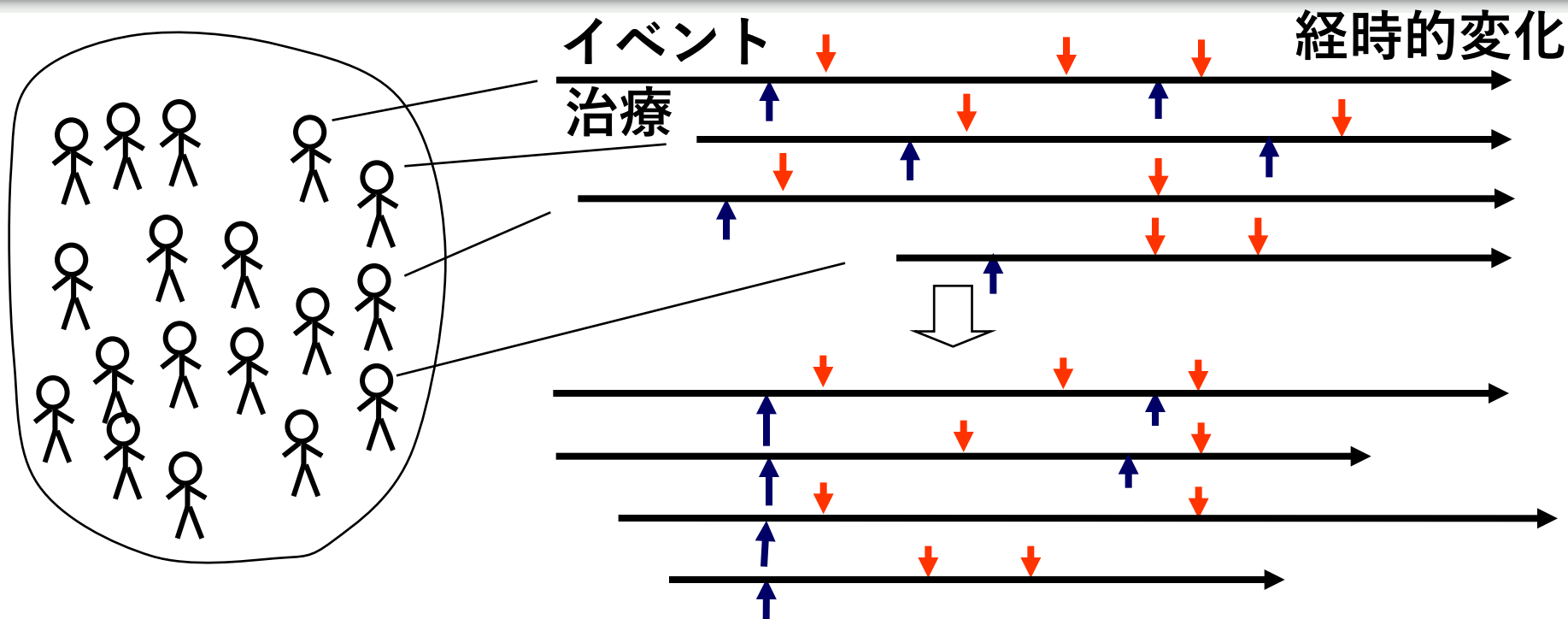
ストレス（疾患発症の外的要因）



東大循環器内科臨床情報データベースシステム



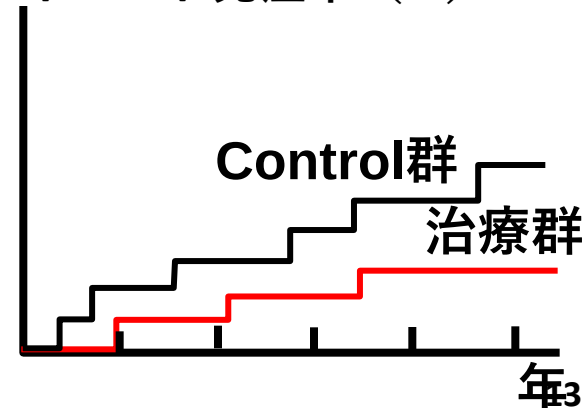
統計機能を持つ電子カルテを用いたoutcome分析



治療効果検出の感度は低下するが、

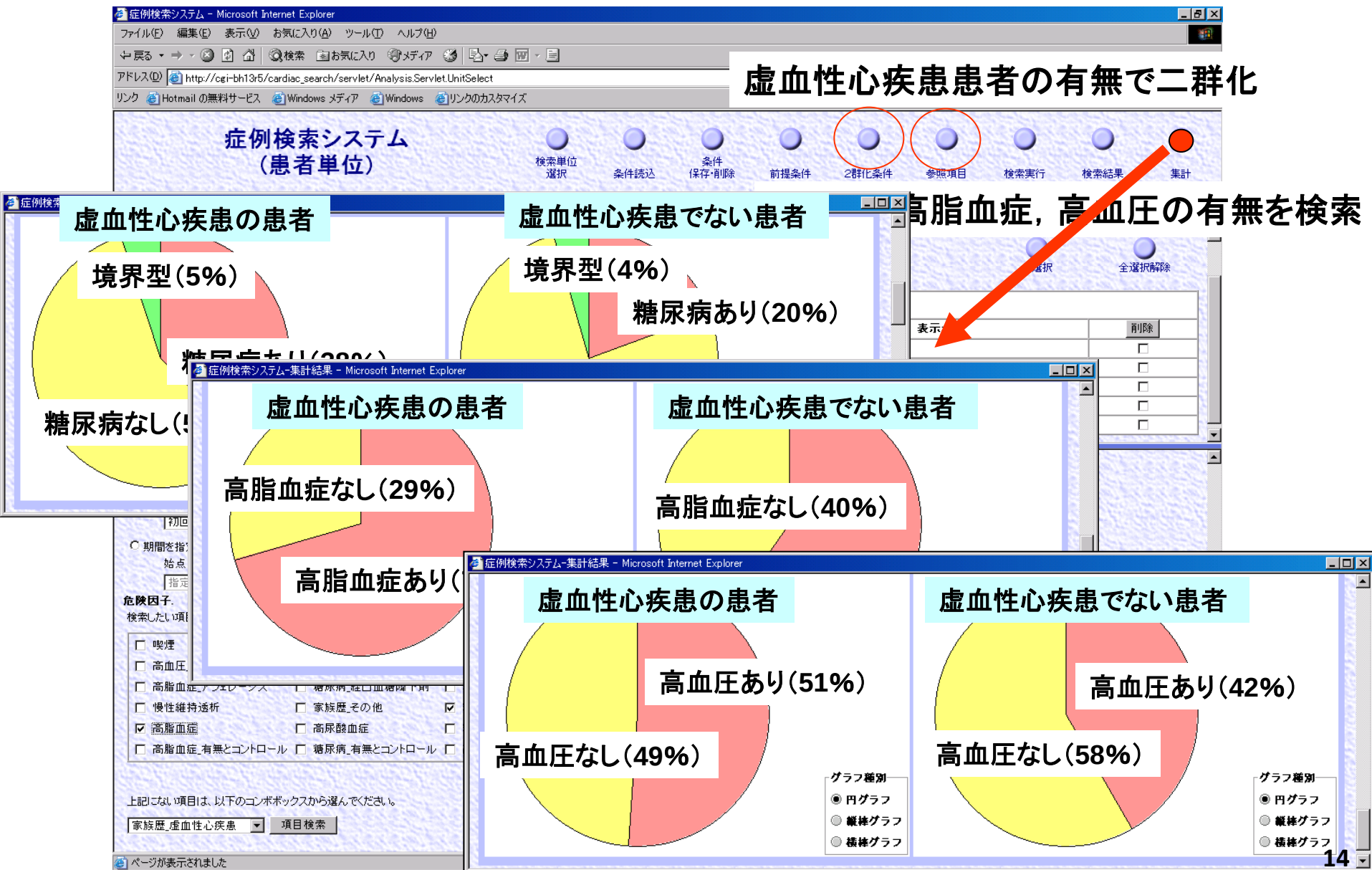
- 1 診療カルテからリアルタイムに集団における医療評価が可能。
- 2 イベント発症の頻度を容易に把握。
- 3 母集団全体に対する妥当性あり。

イベント発症率 (%)



糖尿病, 高脂血症, 高血圧の割合を 虚血性心疾患の有無で二群化して比較

虚血性心疾患患者の有無で二群化



最先端研究開発支援プログラム (FIRST)について

中間評価までの成果と今後の課題

平成25年3月

内閣府 政策統括官(科学技術政策・イノベーション担当)
最先端研究開発支援プログラム担当室



総合科学技術会議

COUNCIL FOR SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY



内閣府 最先端研究開発支援プログラム (FIRST)

2010~2014

未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発

中心研究者 永井良三

診療情報標準化とデータ
ベース **SS-MIX2**

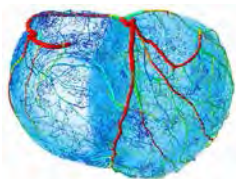
大江、康永、橋本
(医情報、疫学)

慢性炎症、蛋白構造決定、

がんのゲノム変異 **KLF5**

永井、濡木、横山、小川
(医臨、理、理、基礎)

異なる背景をもつ研究者が、
心臓病（炎症）と癌に焦点を
当てて連携研究



心臓シミュレータ **UT-Heart**

久田、杉浦(工、医臨→工)

がんのウイルス療法

藤堂(医臨→基礎)

G47Δ

ウイルス感染

腫瘍細胞

ウイルス増殖と細胞破壊

← 周囲細胞へのウイルス拡散 →



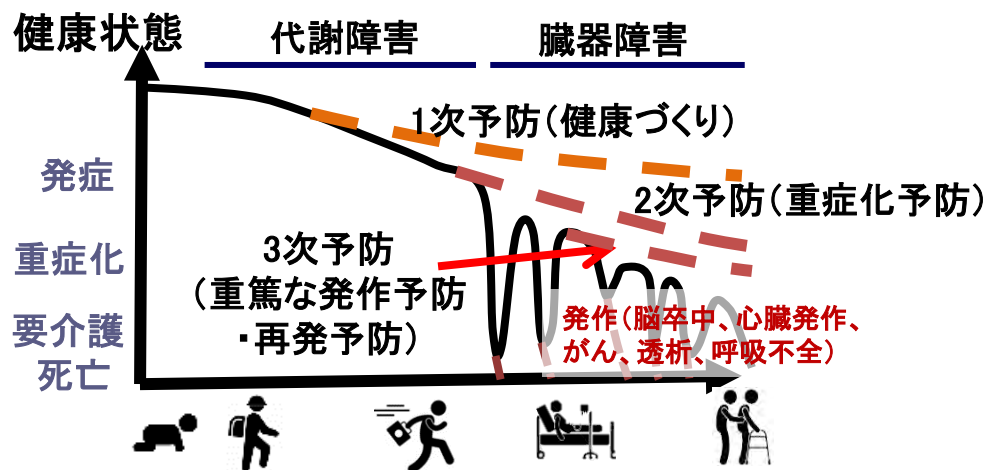
内閣府 ImPACT研究 2016-19 3年間 3億円

革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

医療ビッグデータの統合・活用への 挑戦と課題 （ヘルスセキュリティ）

自治医科大学
永 井 良 三

CLIDAS研究 全国7基幹病院での共同観測網



VLBI電波望遠鏡群



CLIDAS病院



心臓検査レポートデータベース

患者基本情報

カテ日時 2010/10/22 シネ番号 ID 氏名 生年月日 年齢 性別

診断カテテル

カテ日時 2010/10/22 シネNo



過去レポートを調べる

CD取込

PACS取込

印刷用レポート作成

RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30

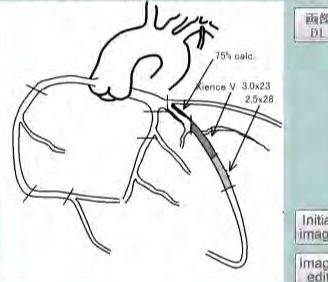
RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30

RAO 30,CRA 30



画像DL

Initial image

Image edit

General Info

RHC/LHC LVG OAG Collateral Oximetry run/Fick法

時刻 開始時刻 14:10 手技時間 150 min 造影時間 42 min

身長 164.3 cm 体重 77.0 kg BSA 1.8

Operators ① ② ③

腎機能 腎機能低下 透析 なし

造影剤 Cre 1.19 me/dL 造影剤

Approach 動脈1 Rt radial 6 Fr 動脈2

Complication by puncture 動脈1 なし 動脈2

Assist Devices IABP なし PCPS なし temporary pacemaker なし

PCI site

PCI site(1)

PCI site情報

手技施行日 2010/10/22 PCI site #6 8 ~ #8 0 狭窄度 #6 50 0 #7 90 0 #8 75 0

手技内容

Guiding Catheter G.Wire Balloon/Device Stent Diameter Length Other Pressure Time

Heartail IL3.5 BMW II Neos Route BMW II IVUS(Galaxy) Powered Lacros 2.5 15 8 20

PCI siteイメージ表示

75% PCI siteを指定してください。

PCI site property

Xience V 2.5mm x 28mm #7~#8 Entry

Xience V 3.0mm x 23mm #6~#7 Entry

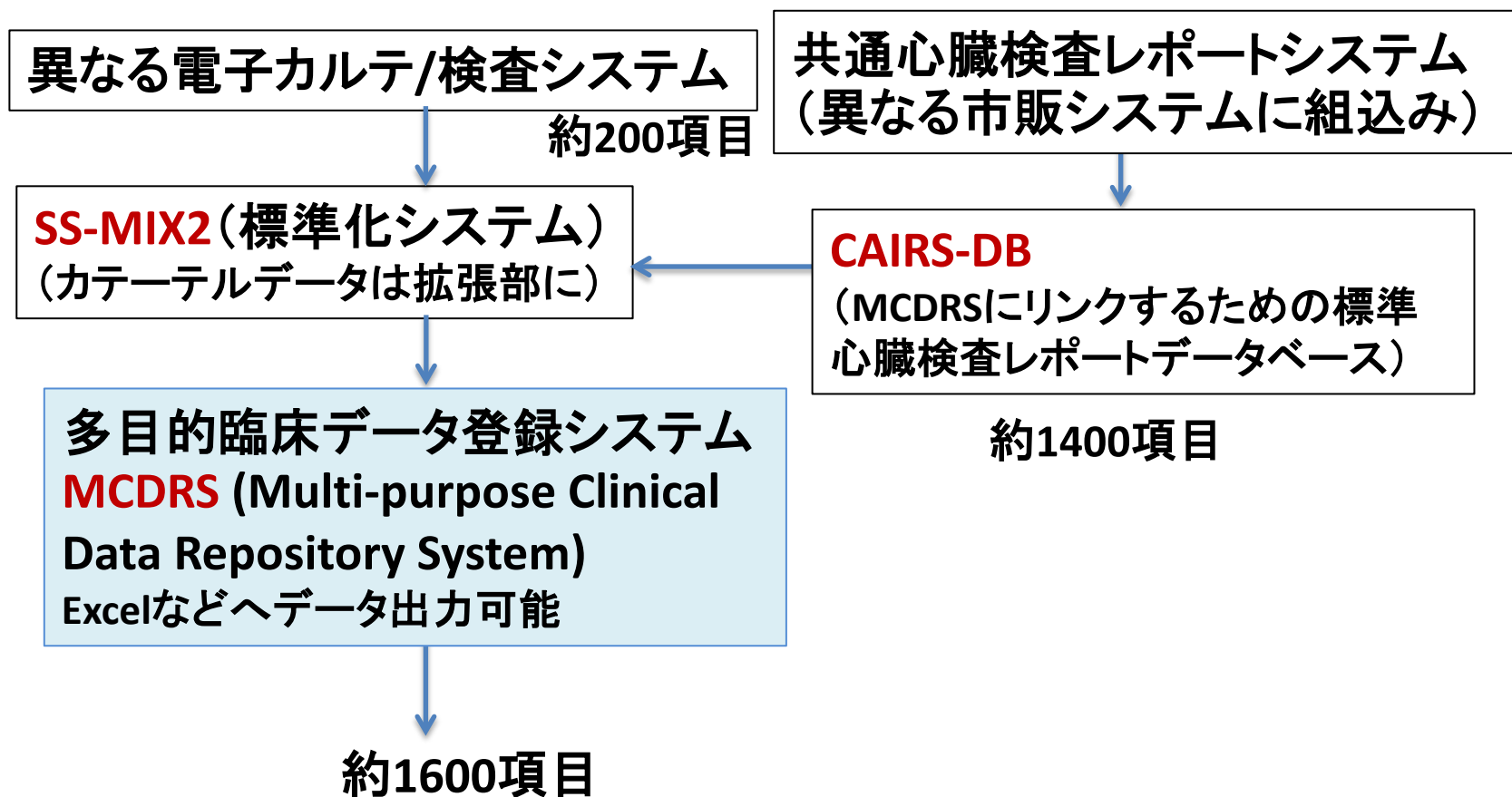
サムネイル

#6-8 #8-0

各病院の報告書は標準化されていない。
本システムはシネ画像と報告書の統合、個々の患者の冠動脈の解剖学的差違に対応、カテータル手術手技の詳細を登録、日常の仕事の中でデータベースを構築

心臓病データシェアリングのプラットフォーム

自治医大、東大、九大、東北大



心臓病ハイリスク者の可視化・層別化

心臓カテーテルDB (CAIRS-DB)の活用例

多施設のカテーテルデータベースシステムからのデータを 集計・分析

- 対象施設 5施設(各施設ではPCI件数 約400–700件/年)
- 期間 2013年4月～2014年10月
→ 期間: 2013年4月 ～2017年対象(期間拡大)

期間内に行われたカテーテルデータベース由来

- 目的 治療の詳細と施設間の違いを明らかにする



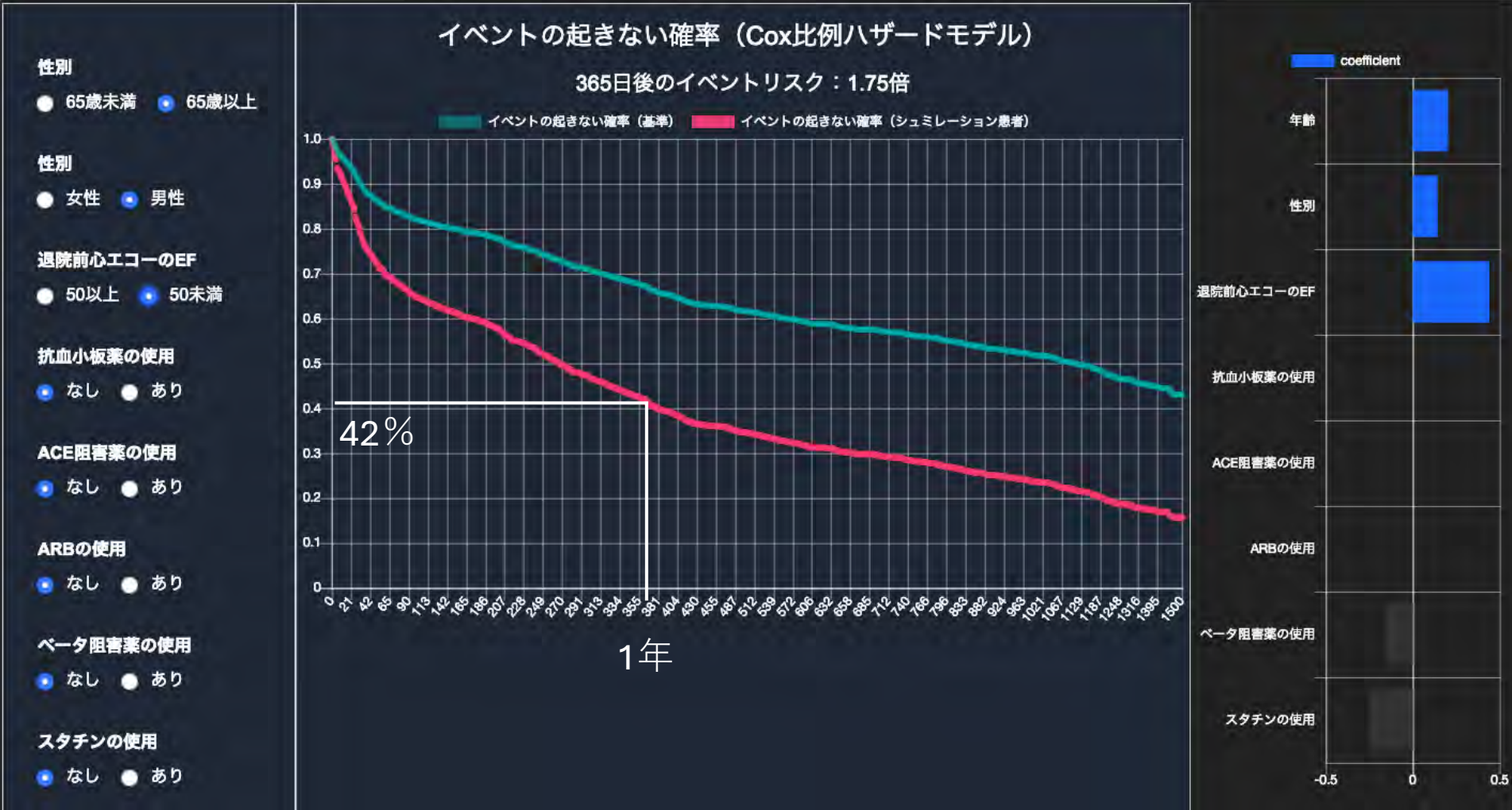
結果(途中)

患者数 2749名→6484名



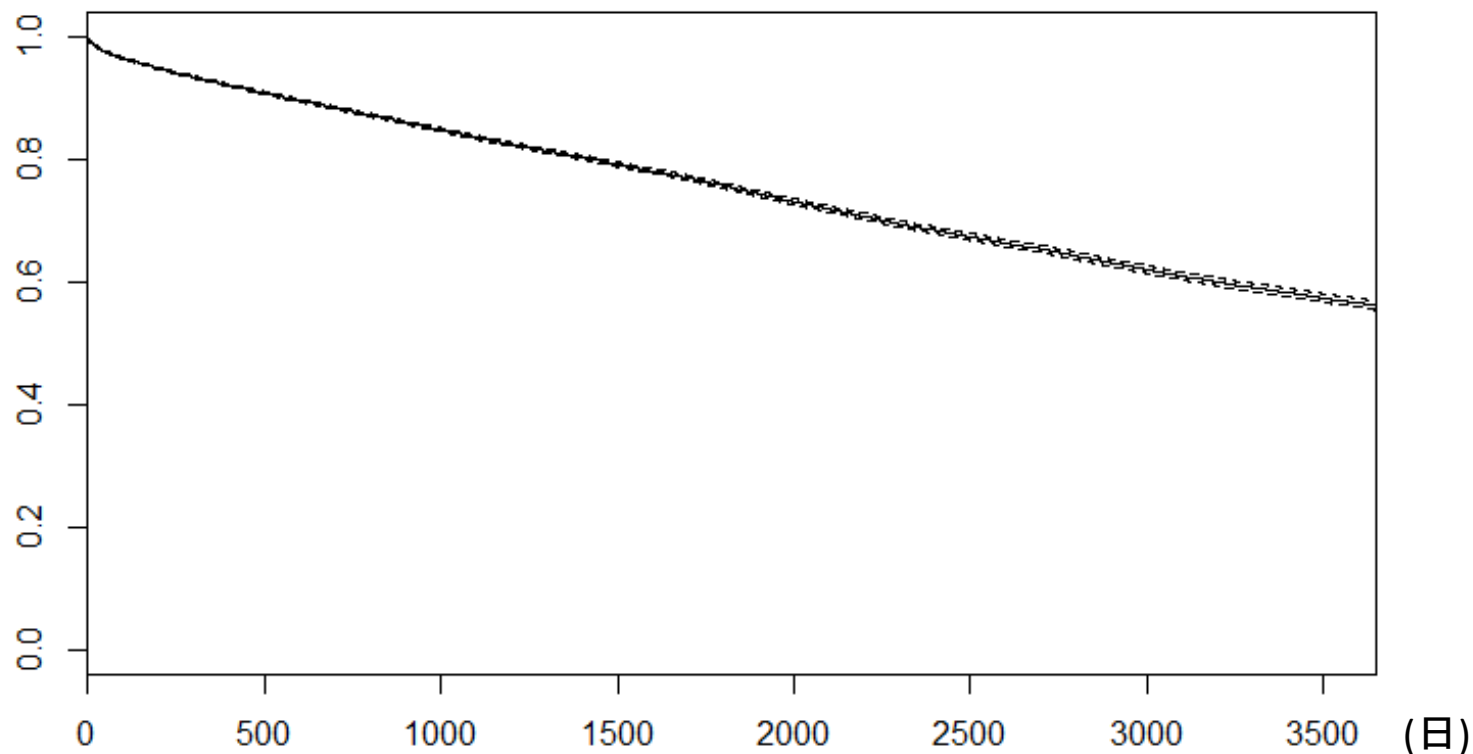
虚血性疾患のPCI後 65才以上・男性・退院時心エコーEF<50の予後

N = 2803名/4施設のデータ



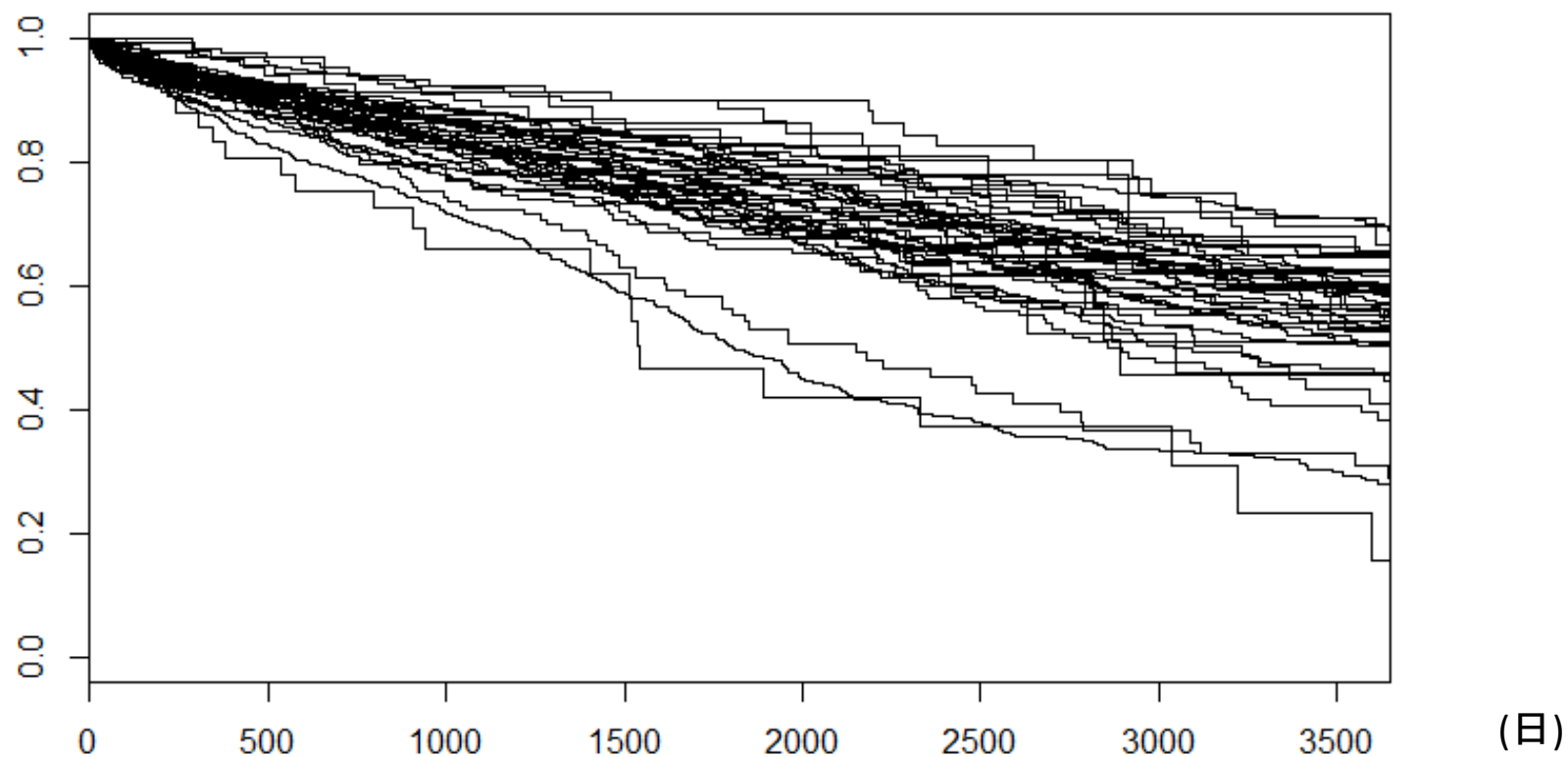
注：データクリーニング、交絡因子などの問題があり調整。今後データを精査することにより解消予定

糖尿病診断から糖尿病腎症までの期間



10年観察で新たな糖尿病性腎症の診断がつくのは40%

糖尿病診断から糖尿病腎症までの期間 市町村別の比較



戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）

Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program

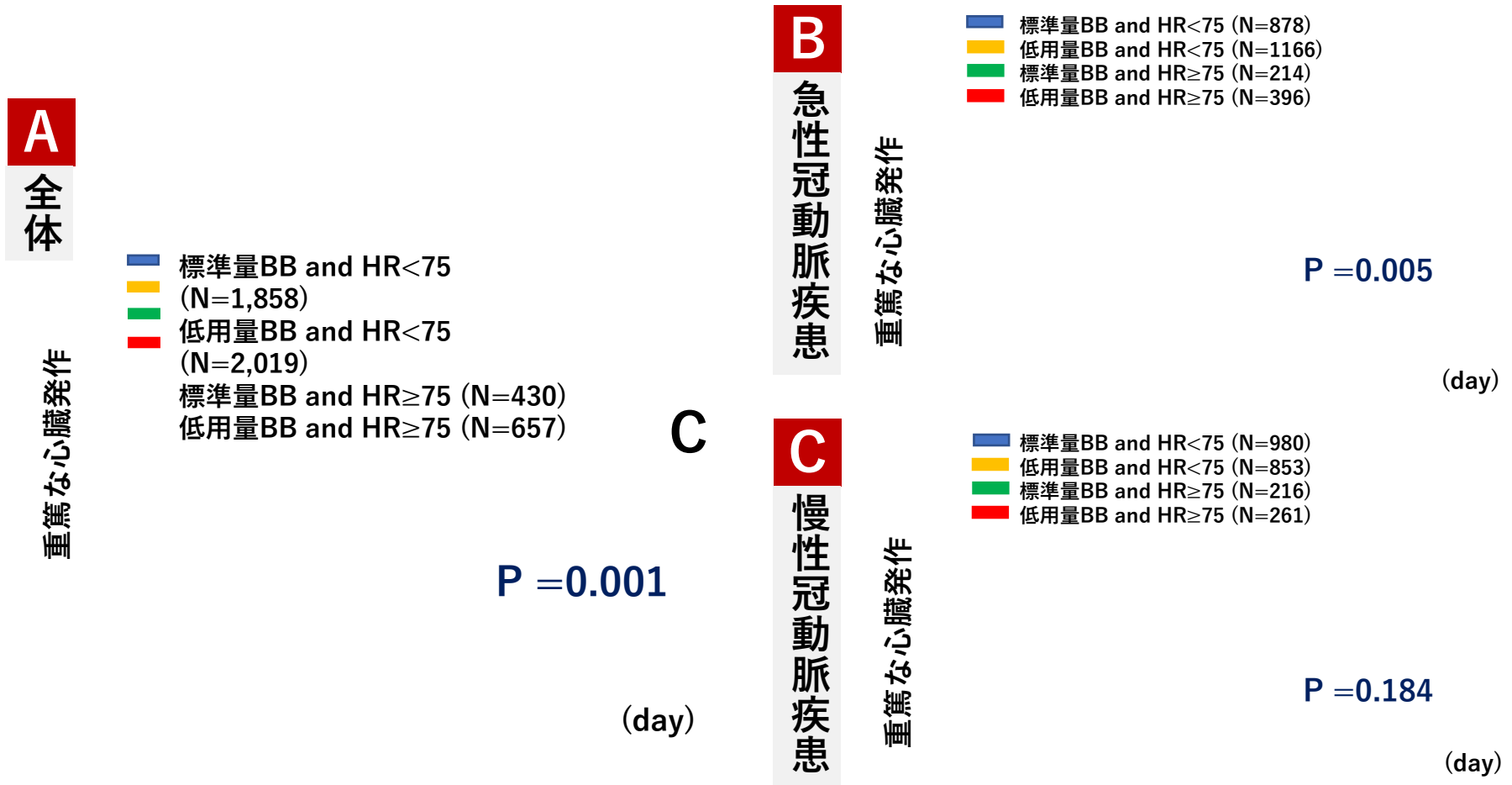


データに基づく医療システムの 制御を可能にする 統合型ヘルスケア情報システムの開発

自治医科大学 学長
永井良三



心臓病リアルワールドデータを用いた薬効の推測



β遮断薬による重篤な心臓発作・死亡率の減少

SIP(戦略的イノベーション創造プログラム)第3期の課題及びPD

- ✓ Society 5.0の実現に向けてバックキャストにより、社会的課題の解決や日本経済・産業競争力にとって重要な課題を設定し、府省連携が不可欠な研究開発を産学官連携により基礎研究から社会実装まで見据えて一貫通貫で推進している。

No.	課題名	PD(プログラムディレクター)
1	豊かな食が提供される持続可能なフードチェーンの構築	松本 英三 (株)J-オイルミルズ 取締役常務執行役員
2	統合型ヘルスケアシステムの構築	永井 良三 自治医科大学 学長
3	包摂的コミュニティプラットフォームの構築	久野 譜也 筑波大学大学院 人間総合科学学術院 教授 兼 筑波大学 スマートウエルネスシティ政策開発研究センター長
4	ポストコロナ時代の学び方・働き方を実現するプラットフォームの構築	西村 訓弘 三重大学大学院 地域イノベーション学研究科 教授・特命副学長
5	海洋安全保障プラットフォームの構築	石井 正一 日本CCS調査(株) 顧問
6	スマートエネルギーマネジメントシステムの構築	浅野 浩志 岐阜大学高等研究院 特任教授／(一財)電力中央研究所 研究アドバイザー／東京工業大学 科学技術創成研究院 特任教授
7	サーキュラーエコノミーシステムの構築	伊藤 耕三 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 教授
8	スマート防災ネットワークの構築	楠 浩一 東京大学 地震研究所 災害科学系研究部門 教授
9	スマートインフラマネジメントシステムの構築	久田 真 東北大学大学院工学研究科 教授 兼 インフラ・マネジメント研究センター センター長
10	スマートモビリティプラットフォームの構築	石田 東生 筑波大学 名誉教授
11	人協調型ロボティクスの拡大に向けた基盤技術・ルールの整備	山海 嘉之 筑波大学 システム情報系教授 兼 サイバニクス研究センター 研究統括 兼 未来社会工学開発研究センター センター長／CYBERDYNE(株) 代表取締役社長・CEO
12	バーチャルエコノミー拡大に向けた基盤技術・ルールの整備	持丸 正明 (国研)産業技術総合研究所 人間拡張研究センター 研究センター長
13	先進的量子技術基盤の社会課題への応用促進	寒川 哲臣 日本電信電話(株) 先端技術総合研究所 常務理事 基礎・先端研究プリンシパル
14	マテリアル事業化イノベーション・育成エコシステムの構築	木場 祥介 ユニバーサルマテリアルズインキュベーター(株) 代表取締役パートナー

引用:sipgaiyou.pdf

サブ課題・研究開発テーマ構成

統合型ヘルスケアシステムの構築 研究開発責任者(敬称略)

医学知識発見デジタルツイン			医療実践・患者支援デジタルツイン		地域医療デジタルツイン	生成AIの活用	
サブ課題A			サブ課題B		サブ課題C	テーマ1	テーマ2
研究開発支援・知識発見ソリューションの開発			患者・医療機関支援ソリューションの開発		地方自治体・医療介護政策支援ソリューションの開発	医療LLM基盤の研究開発・実装	医療LMMの研究開発・実装
A-1 的場哲哉 九州大学病院循環器内科・診療准教授			B-1 鈴木一洋 公益財団法人がん研究会有明病院医療情報部副部長		C-1 満武巨裕 一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構上席研究員	1-1 相澤彰子 国立情報学研究所 コンテンツ科学研究系教授	2 原田達也 東京大学 先端科学技術研究センター 教授
A-2 石見拓 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻予防医学学分野教授			B-2 佐藤寿彦 株式会社プレジジョン 代表取締役社長		C-2 康永秀生 東京大学大学院医学系研究科教授	1-2 小西史一 さくらインターネット株式会社 さくらインターネット研究所 上級研究員	
A-3 鈴木亨 東京大学医科学研究所特任教授			B-3 岡田昌史 新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 データサイエンス室室長			テーマ3 ソリューション/アプリケーション開発	
			B-4 三宅邦明 株式会社アルム 代表取締役社長			3-1 藤澤康弘 愛媛大学大学院 医学系研究科 教授	
			B-5 美代賢吾 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター長			3-2 村上卓道 神戸大学大学院医学研究科内科系講座放射線医学分野・教授	
サブ課題D			デジタルツインのための先進的医療情報システム基盤の開発			3-3 荻島創一 東北大学高等研究機構 未来型医療創成センター 東北メディカル・メガバンク機構 教授	
D-1 河添悦昌 東京大学医学系研究科特任准教授			D-2 荒牧英治 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科教授		D-3 澤智博 一般社団法人NeXEHRs 研究開発部部長(理事)	3-4 大井潤 株式会社アルム 代表取締役	
サブ課題E			大容量リアルタイム医療データ解析基盤技術の開発			テーマ4 医療データ基盤の構築と運営手法の検討	
E-1 合田和生 東京大学生産技術研究所 教授			E-2 黒橋禎夫 京都大学大学院 情報学研究科 特定教授			4 合田憲人 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 戦略企画本部 教授	

統合型ヘルスケアシステムの構築 A-1 臨床情報プラットフォーム構築による知識発見拠点形成



日本循環器学会
IT/Database部会
臨床効果
データベース事業

共同研究

リアルワールドデータ拠点
CLIDAS研究グループ

九州大学

自治医科大学

自治医科大学
さいたま

国立循環器病
研究センター

東北大学

熊本大学

東京大学

大阪大学

国立国際医療
研究センター

大阪公立大学

順天堂大学

佐賀大学

愛媛大学

株式会社プレジジョン

日本循環器学会連携
2015年 日本循環器学会・臨床効果データベース事業
2022年 日本循環器学会・自治医大共同研究契約
2022年 新規参加施設公募
大阪大学、愛媛大学
2023年 国立国際医療研究センター参加
2024年 佐賀大学、順天堂大学、大阪公立大学参加

心臓検査情報の標準化のために、
学会主導で規格統一

- ・平成14年(2002-06) クリニカルバイオインフォマティクス人材養成講座(JST)
- ・平成14年(2002-03) 東京大学社会技術研究医療安全研究G
- ・平成16年(2004-08) 21世紀COE
- ・平成22年(2010-15) FIRST
- ・平成28年(2016-19) ImPACT
- ・平成31年(2019-22) 興和創薬
- ・令和04年(2022-24) 厚労科研
- ・令和05年(2023-18) SIP3期

・ 予後も調査した時系列データ
13基幹病院から、5年間に心臓
病症例5万例、がん6万5千例

研究テーマは募集、大型研究費
確保、分担して論文執筆

Baseline Patient Characteristics

	Total, N=9690	Missing data	ACS, N=4135	CCS, N=5555	P-value
Age	70 ± 11	0	70 ± 12	70 ± 10	0.1163
Sex (male)	7507, 77%	0	3153, 76%	4354, 78%	0.0131
BMI	24.1 ± 3.8	186, 1.9%	24.1 ± 3.9	24.2 ± 3.8	0.3731
Hypertension	7897, 82%	62, 0.6%	3333 ± 81%	4564 ± 83%	0.0995
Diabetes	4161, 43%	88, 0.9%	1594, 39%	2567, 47%	<0.0001
Dyslipidemia	7534, 78%	61, 0.6%	3211, 78%	4323, 78%	0.9033
Atrial fibrillation	493, 5%	53, 0.5%	145, 3.5%	348, 6.3%	<0.0001
Chronic kidney disease stage ≥3	4435, 48%	584, 6.0%	1734, 47%	2701, 50%	0.0263
Previous MI	1479, 15%	58, 0.6%	576, 14%	903, 16%	0.0013
Previous PCI	1995, 21%	51, 0.5%	602, 15%	1393, 25%	<0.0001
Previous CABG	517, 5%	46, 0.5%	159, 3.9%	358, 6.5%	<0.0001
Previous Stroke	1043, 11%	57, 0.6%	412, 10%	631, 11%	0.0271
Previous HF hospitalization	637, 7%	47, 0.5%	167, 4.0%	470, 8.5%	<0.0001
Peripheral artery disease	739, 8.4%	921, 9.5%	153, 4.2%	586, 11%	<0.0001
Malignancy	946, 10%	376, 3.6%	306, 7.7%	640, 12%	<0.0001

Baseline Laboratory data and Prescription

	Total, N=9690	Missing data	ACS, N=4135	CCS, N=5555	P-value
Laboratory data (index -60 to +30 day, SS-MIX2)					
Total cholesterol, mg/dL	169 ± 36	272, 2.8%	172 ± 38	167 ± 34	<0.0001
Triglyceride, mg/dL	138 ± 89	134, 1.4%	133 ± 93	141 ± 85	<0.0001
HDL cholesterol, mg/dL	47 ± 13	229, 2.4%	45 ± 13	48 ± 13	<0.0001
LDL cholesterol, mg/dL	96 ± 31	160, 1.7%	102 ± 32	91 ± 29	<0.0001
eGFR, mL/min	58 ± 24	599, 6.1%	60 ± 25	57 ± 24	<0.0001
HbA1c, %	6.4 ± 1.1	904, 9.3%	6.4 ± 1.1	6.4 ± 1.0	0.591
BNP, pg/mL	240 ± 550	1190, 12.3%	286 ± 537	206 ± 557	<0.0001
NT-proBNP	5370 ± 18365	9104, 94%	5532 ± 17505	5119 ± 19658	0.7907
Prescription (index -60 to -1 day, SS-MIX2)					
Statin	5317, 55%	0	1252, 30%	4065, 73%	<0.0001
High-dose statin	1813, 19%	0	403, 10%	1410, 25%	<0.0001
Ezetimibe	394, 4.1%	0	69, 1.7%	325, 5.9%	<0.0001
PCSK9i	3, 0.0%	0	0, 0%	3, 0%	0.135

PCI後の複合エンドポイントと心筋梗塞の予測因子



CLIDAS
Clinical Deep Data Accumulation System

MACCE (CV death, MI, Stroke)

Risk factor	HR [95% CI]
Age ≥75	1.72 [1.28-2.31]
Sex (male)	1.14 [0.81-1.61]
ACS	1.34 [1.00-1.79]
CKD Stage 4-5*	1.89 [1.30-2.76]
Diabetes	1.13 [0.85-1.49]
Previous MI	1.55 [1.08-2.24]
Previous Stroke	1.60 [1.14-2.25]
Peripheral artery disease	1.92 [1.33-2.77]
Atrial Fibrillation	1.08 [0.65-1.78]
High-dose statin	0.99 [0.73-1.34]
ST-deviation	1.50 [1.08-2.07]
LMTD or 3VD	1.15 [0.83-1.58]

Non-fatal Myocardial Infarction

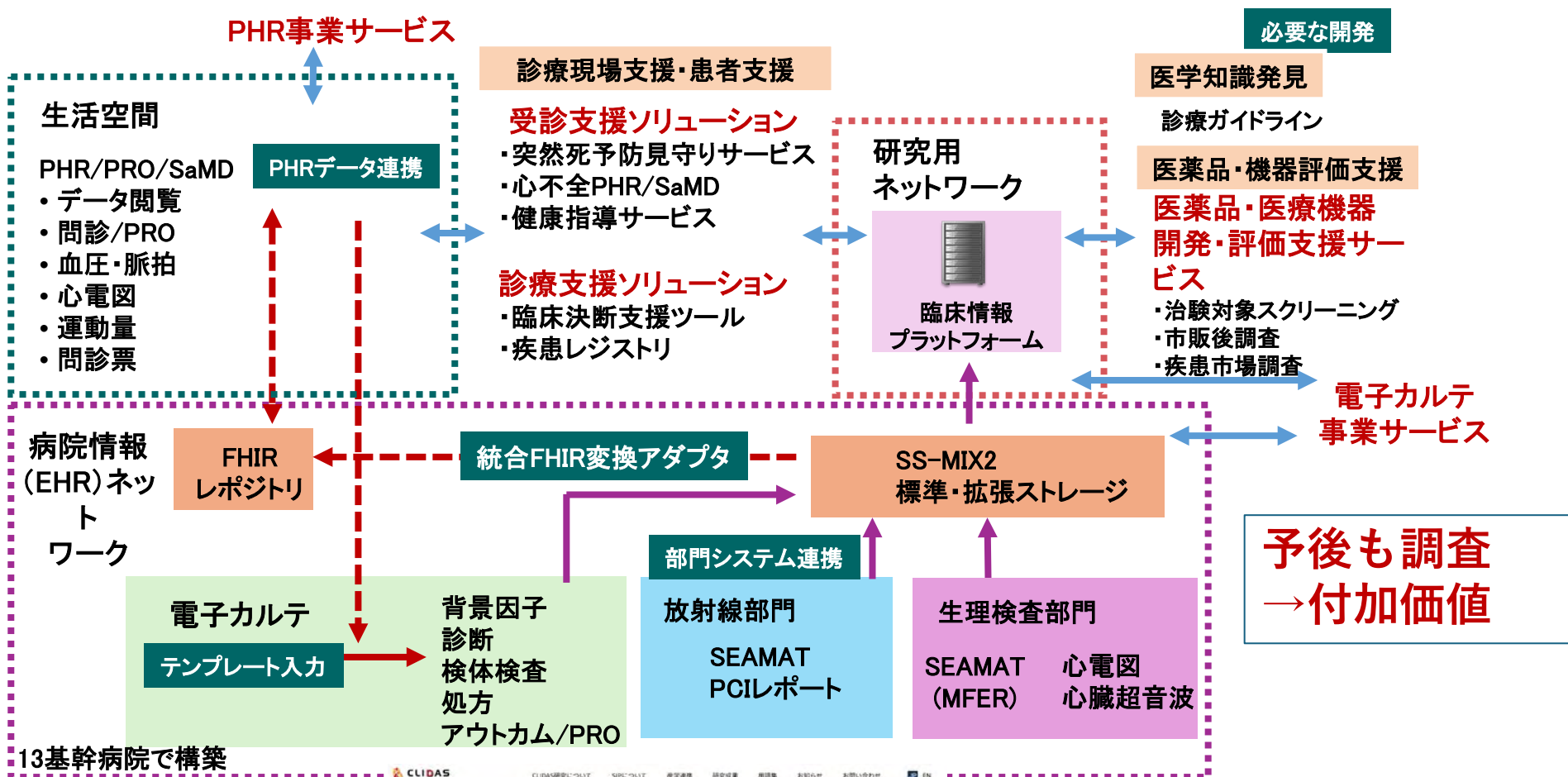
Risk factor	HR [95% CI]
Age ≥75	2.02 [1.27-3.20]
Sex (male)	1.43 [0.80-2.58]
ACS	2.04 [1.28-3.27]
CKD Stage 4-5*	2.93 [1.58-5.46]
Diabetes	1.10 [0.70-1.73]
Previous MI	1.43 [0.79-2.59]
Previous Stroke	1.30 [0.73-2.31]
Peripheral artery disease	2.41 [1.34-4.33]
Atrial Fibrillation	1.05 [0.41-2.72]
High-dose statin	0.73 [0.45-1.20]
ST-deviation	1.57 [0.94-2.65]
LMTD or 3VD	0.92 [0.54-1.57]

*eGFR<30 mL/min or Hemodialysis

臨床情報プラットフォーム構築によるリアルワールドデータ拠点形成



CLIDAS
Clinical Deep Data Accumulation System

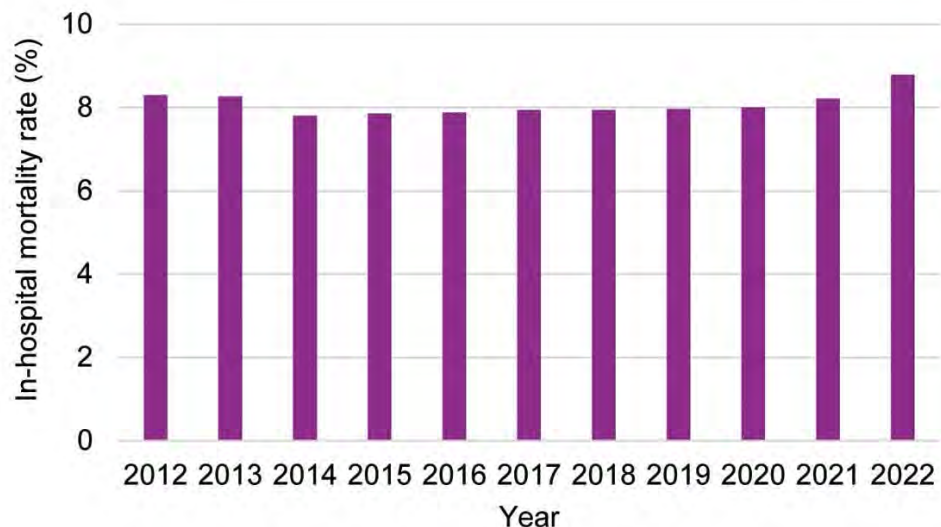


HP開設 <https://clidas.jp/>

心不全患者の入院中・30日死亡率

JROAD-DPC

日本循環器学会教育研究施設 約800病院
2012-2022年



N=83567, 年齢 78.2 ± 12.4 歳
NYHA IV 27%, 急性心不全 51.8%

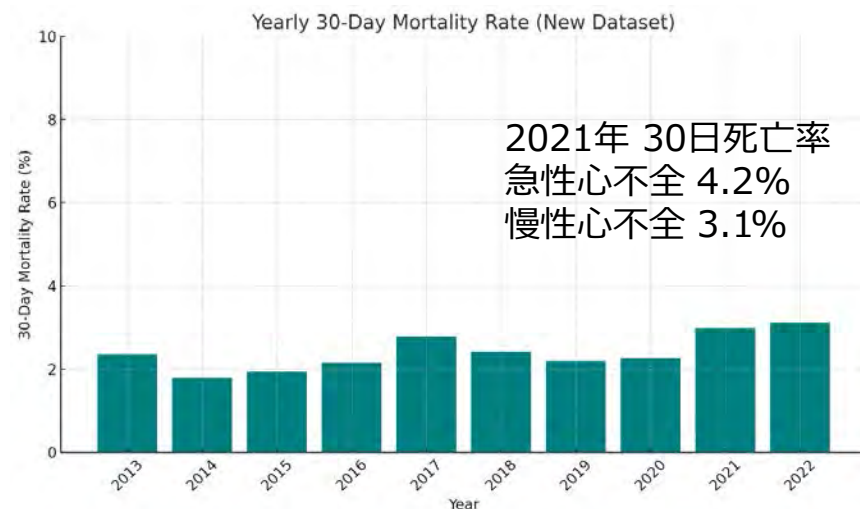
Nakao K, et al. Int J Cardiol. 2021;340:48-54.
Nishi M, Matoba T. et al. Circ J. 2024;CJ-24-0704.



NYHA分類

CLIDAS-DPC

CLIDAS研究参加 8病院（大学病院と国立
循環器病研究センター）2013-2022年



N=19763, 年齢 70.6 ± 16.8 歳
NYHA IV 22%, 急性心不全 29.4%

Unpublished. CLIDAS Research Group.

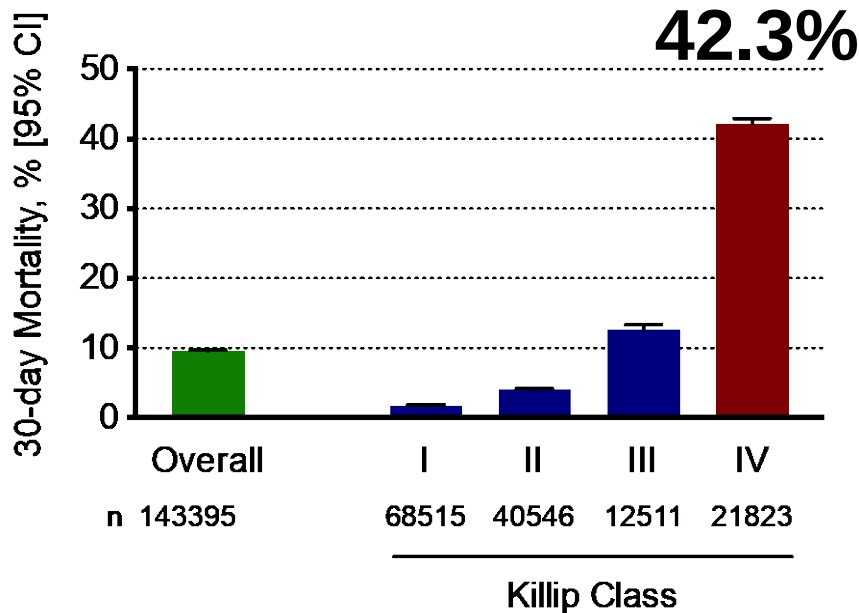


冠動脈疾患 患者数100万人以上

急性心筋梗塞の30日死亡率

JROAD-DPC

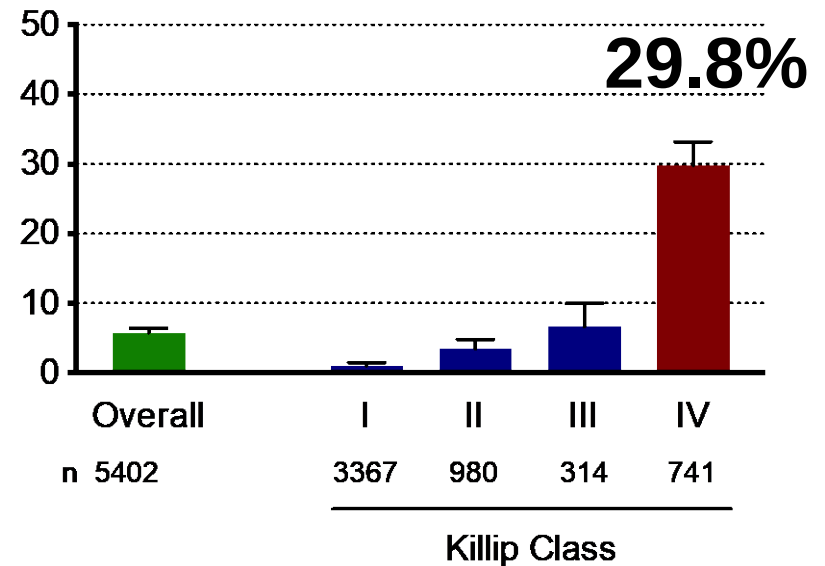
日本循環器学会教育研究施設 610病院
2012-2016年



心原性ショック合併
重症心筋梗塞

CLIDAS-DPC

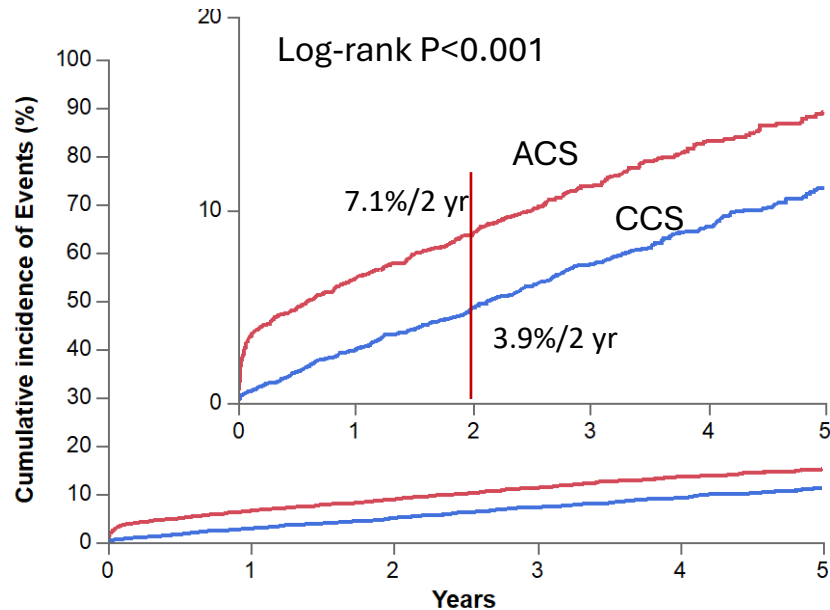
CLIDAS研究参加 8病院（大学病院と国立
循環器病研究センター）2013-2022年



冠動脈狭窄カテーテル治療 約24万人以上

PCI後のイベント率は急性冠症候群と慢性冠疾患で異なる

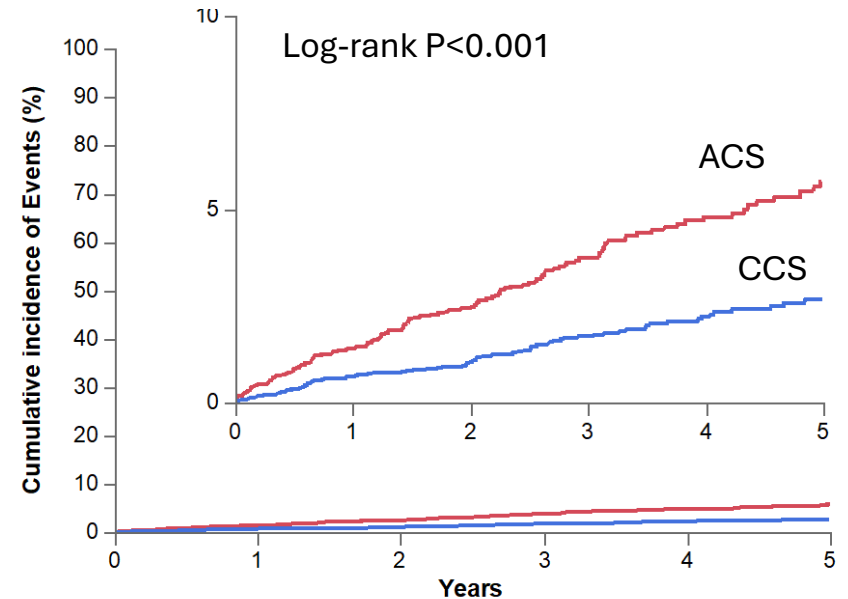
心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中



No. at risk						
ACS	4135	2880	2305	1594	1031	657
CCS	5555	4039	3309	2366	1528	975

Matoba et al. Circ J 2025., in press

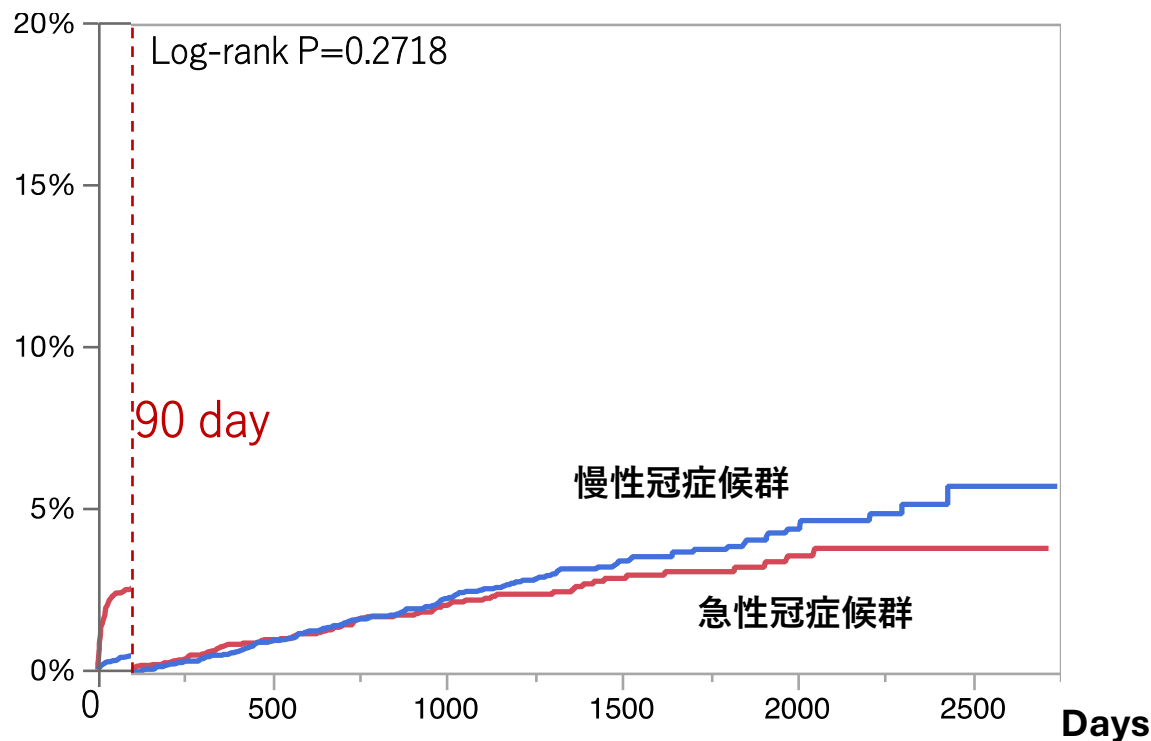
心筋梗塞



No. at risk						
ACS	4135	2915	2344	1630	1055	678
CCS	5555	4081	3363	2420	1578	1007

冠動脈カテーテル治療後の死亡率

急性冠症候群と慢性冠症候群の予後の違い



ACS	4135	2746	1841	1025	487	57
CCS	5555	3824	2711	1519	740	99

冠動脈血管内治療後の心血管死の原因 慢性冠動脈症候群では脳卒中や心不全が多い

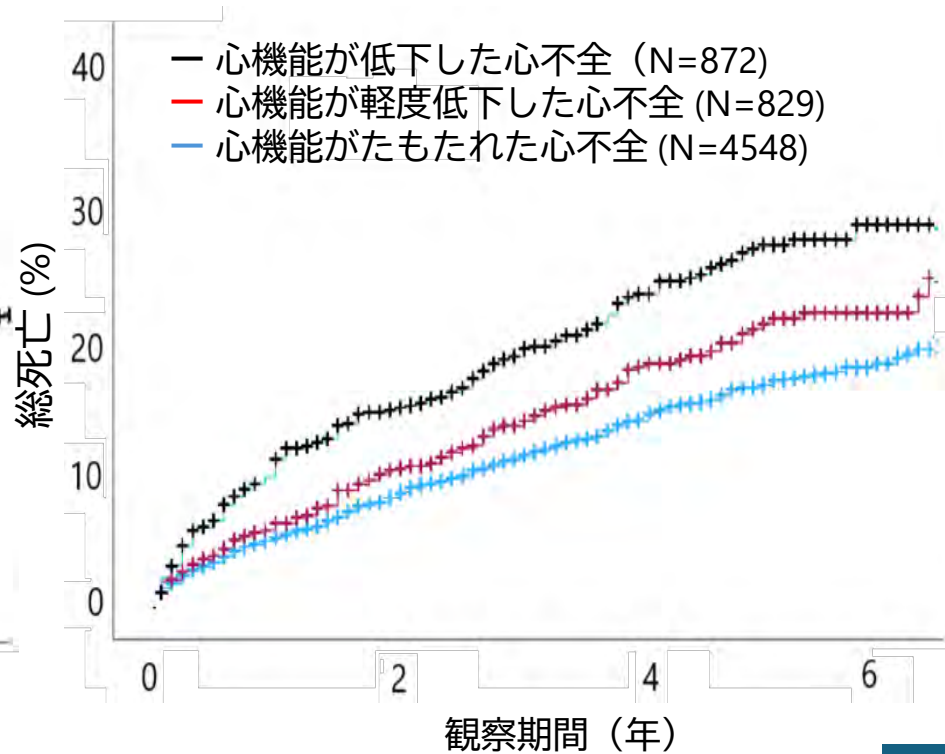
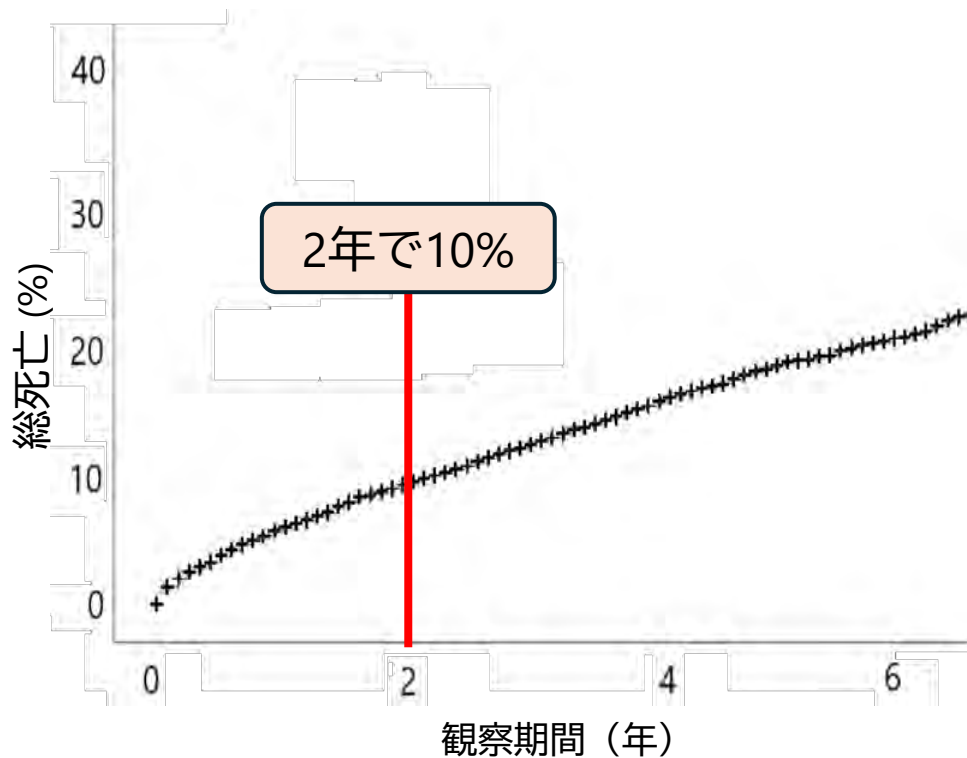


CLIDAS
Clinical Deep Data Accumulation System

急性冠症候群 4135名、慢性冠症候群 5555名

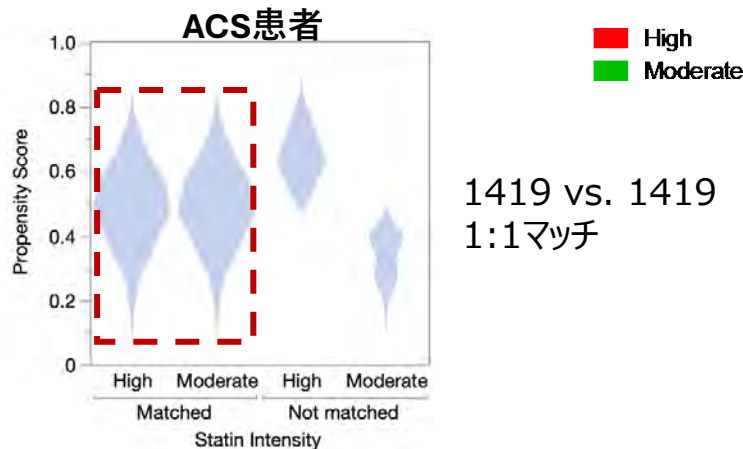
	心血管死 0-90 日		心血管死 >90 日	
	急性冠症候群	慢性冠症候群	急性冠症候群	慢性冠症候群
急性心筋梗塞	88	2	13	11
突然死	9	5	18	25
心不全	9	10	22	45
脳卒中	1	3	8	22
手術死	0	1	0	4
出血	0	0	3	5
他	10	1	12	15

1. CLIDAS-HFデータの死亡率 (N=6249)



A1 処方されたスタチンの強度と長期予後

スタチン強度の傾向スコア マッチング

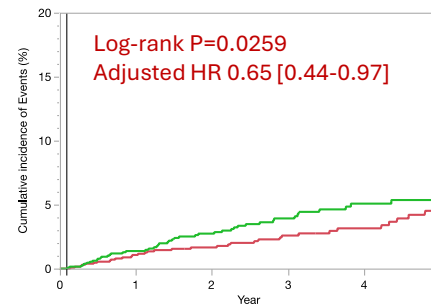


因子：年齢, 性別, BMI, 脂質異常症, 糖尿病, 高血圧, PCIまたは冠動脈バイパス術 (CABG) の既往, 脳卒中の既往, 慢性腎臓病 (ステージ3以上), 急性冠症候群 (ACS) または慢性冠症候群 (CCS), PCI施行年

Matoba et al. Circ J 2025;89:1204-1215

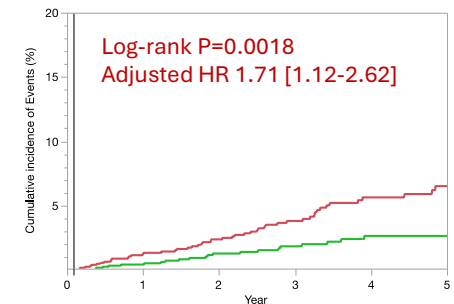
傾向スコア・マッチした急性冠動脈症候群患者

心筋梗塞



No. at risk						
High	1401	1058	877	624	421	284
Mod	1420	1023	826	595	385	242

脳卒中



No. at risk						
High	1401	1056	873	618	419	278
Mod	1420	1031	839	613	393	248

高強度スタチンを処方された患者の心筋梗塞リスクは低い、一方、脳卒中リスクは高い (脳出血リスクが高い)

CLIDASの多モダリティデータは多因子のマッチングを可能とし、処方と予後の分析に活用できる

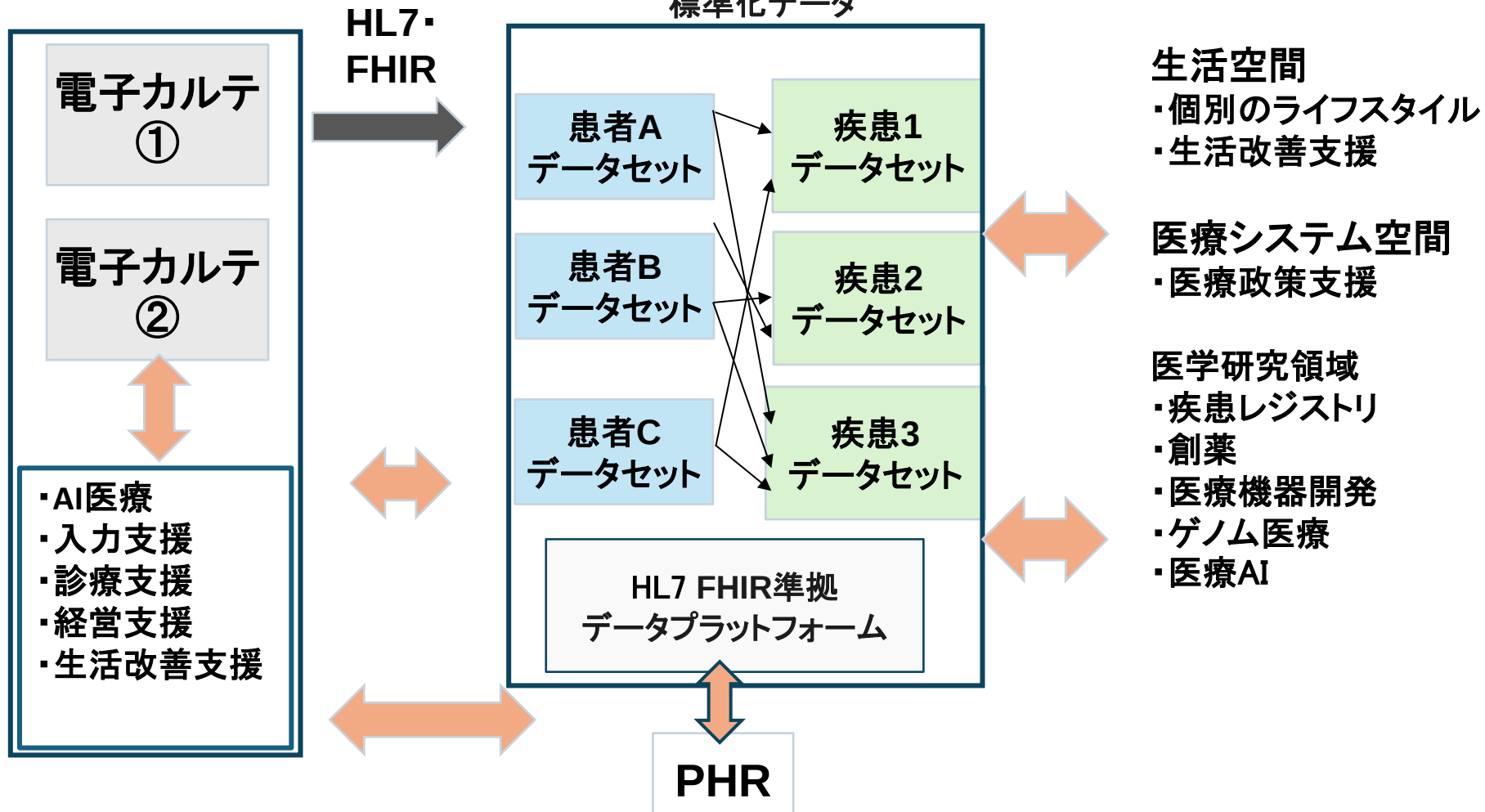
サブ課題D

FHIR（医療情報交換のための新しい国際標準規格）を用いた
日本の電子カルテの共通基盤構築 東京大学 河添チーム

医療の空間
（実空間）

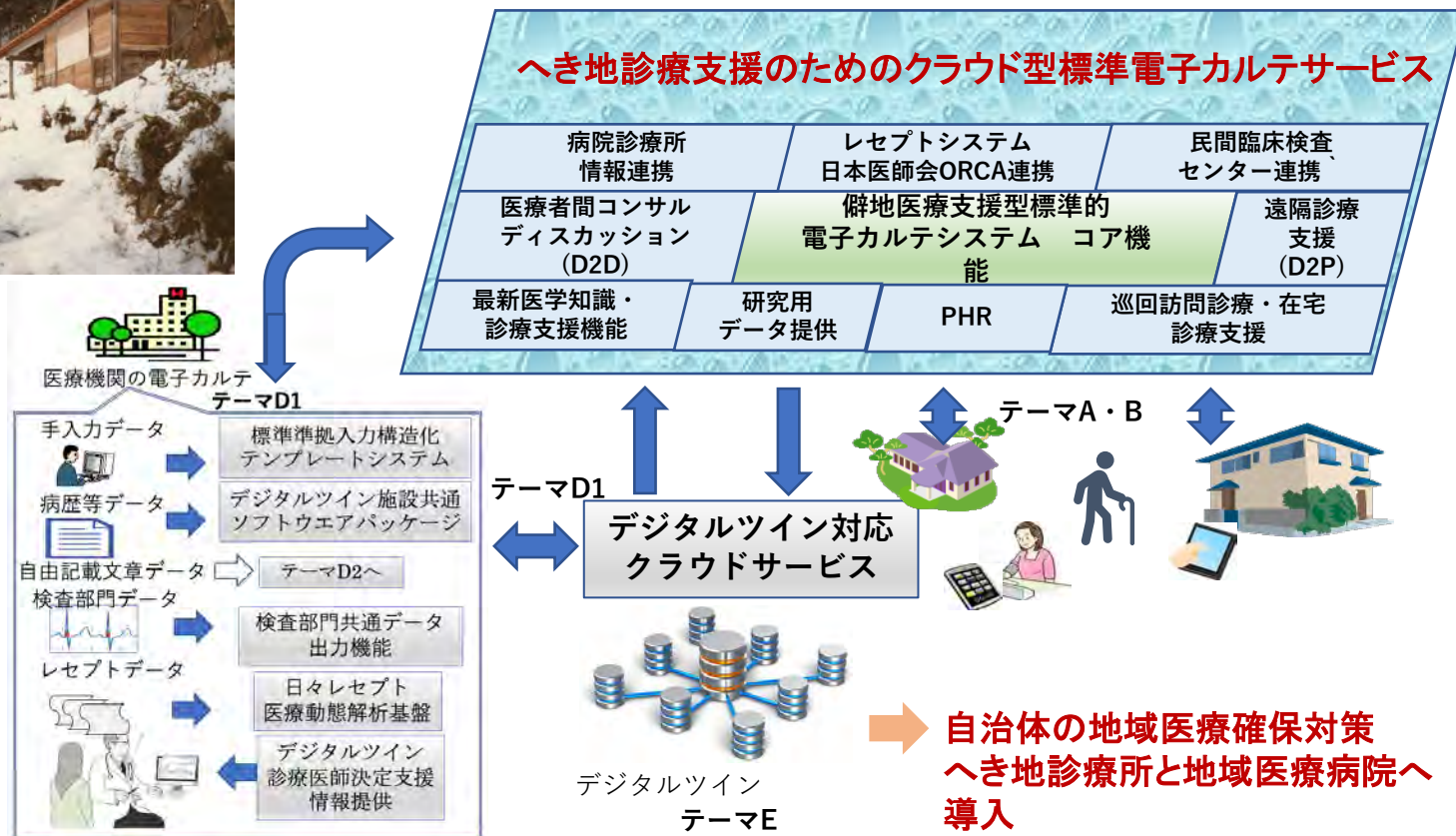
データ空間
（サイバー空間）

標準化データ



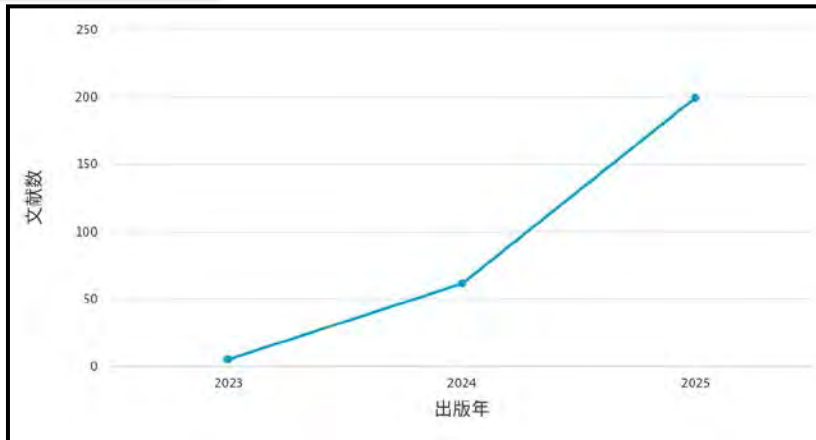
D-3 へき地診療支援のためのクラウド型標準電子カルテサービスの研究開発

医師の高齢化と地域偏在化が進む僻地医療を、遠隔ケアと遠隔知識支援により地理的距離を超えて広域的に支える新しい電子カルテサービスを実現する。



【世界の論文数】CKM症候群

①論文数推移



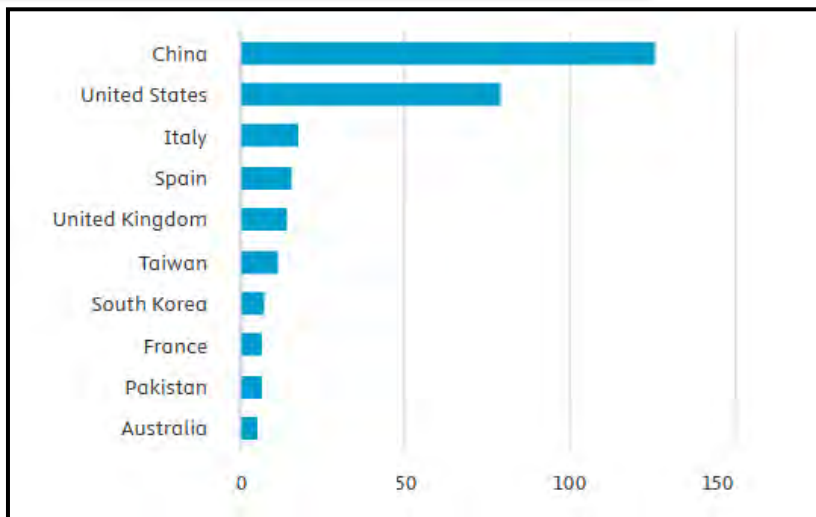
◆ 2023年に論文が初登場

◆ 右肩上がりに増加中

◆ 2025年は250報

(分野としては小さい、萌芽的段階)

②論文数の国別ランキングTOP10



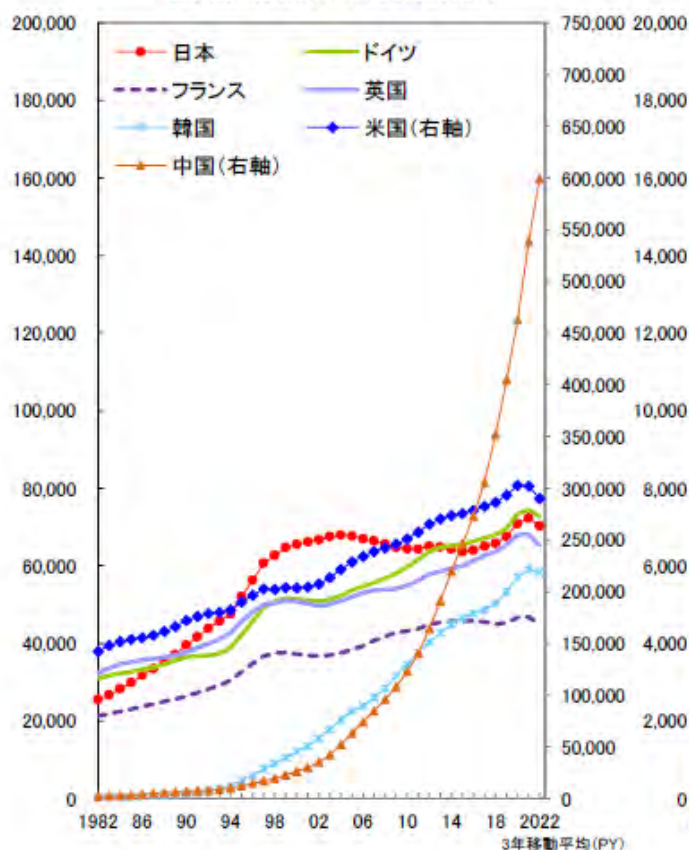
◆ 中国、米国で研究が活発

◆ 日本はランク外 (21位)

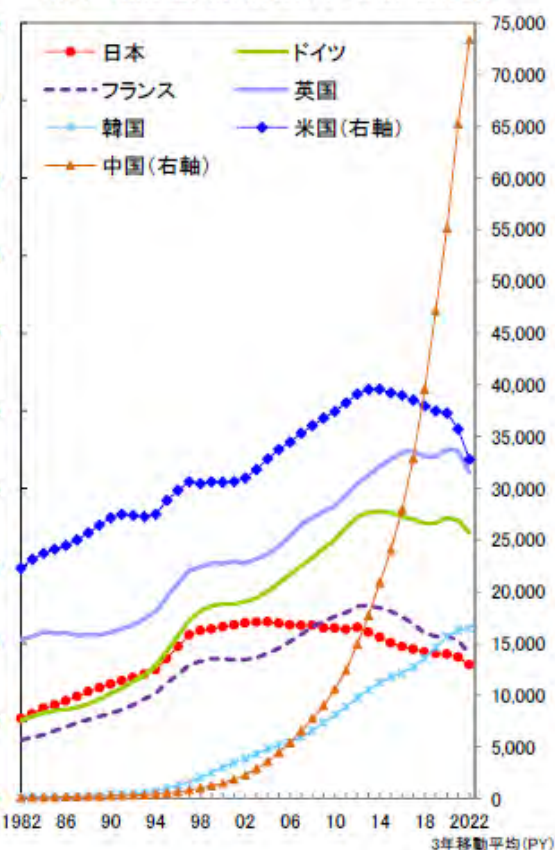
(日本の存在感はほぼゼロ)

(B) 分数カウント法 [論文生産への貢献度]

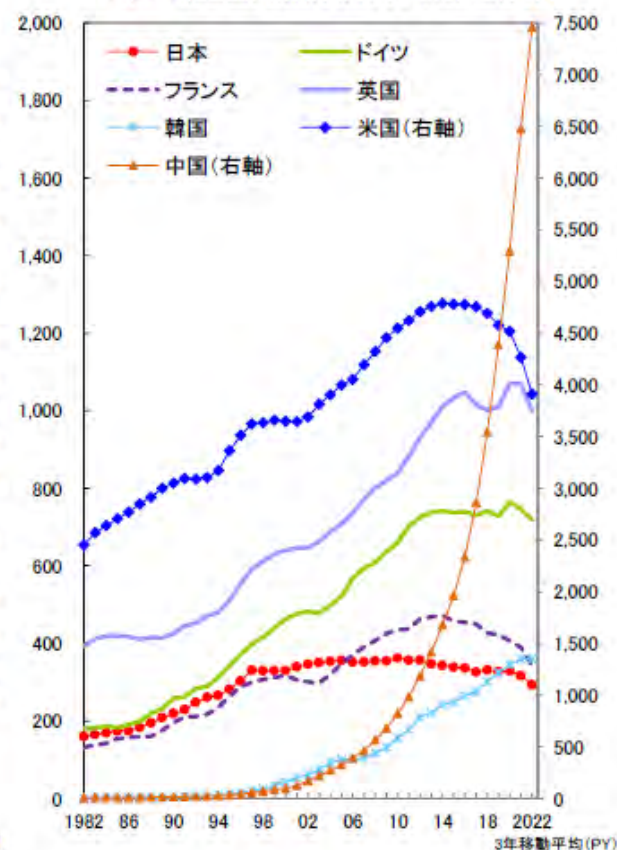
論文数(分数カウント法・全分野)



Top10%補正論文数(分数カウント法・全分野)



Top1%補正論文数(分数カウント法・全分野)



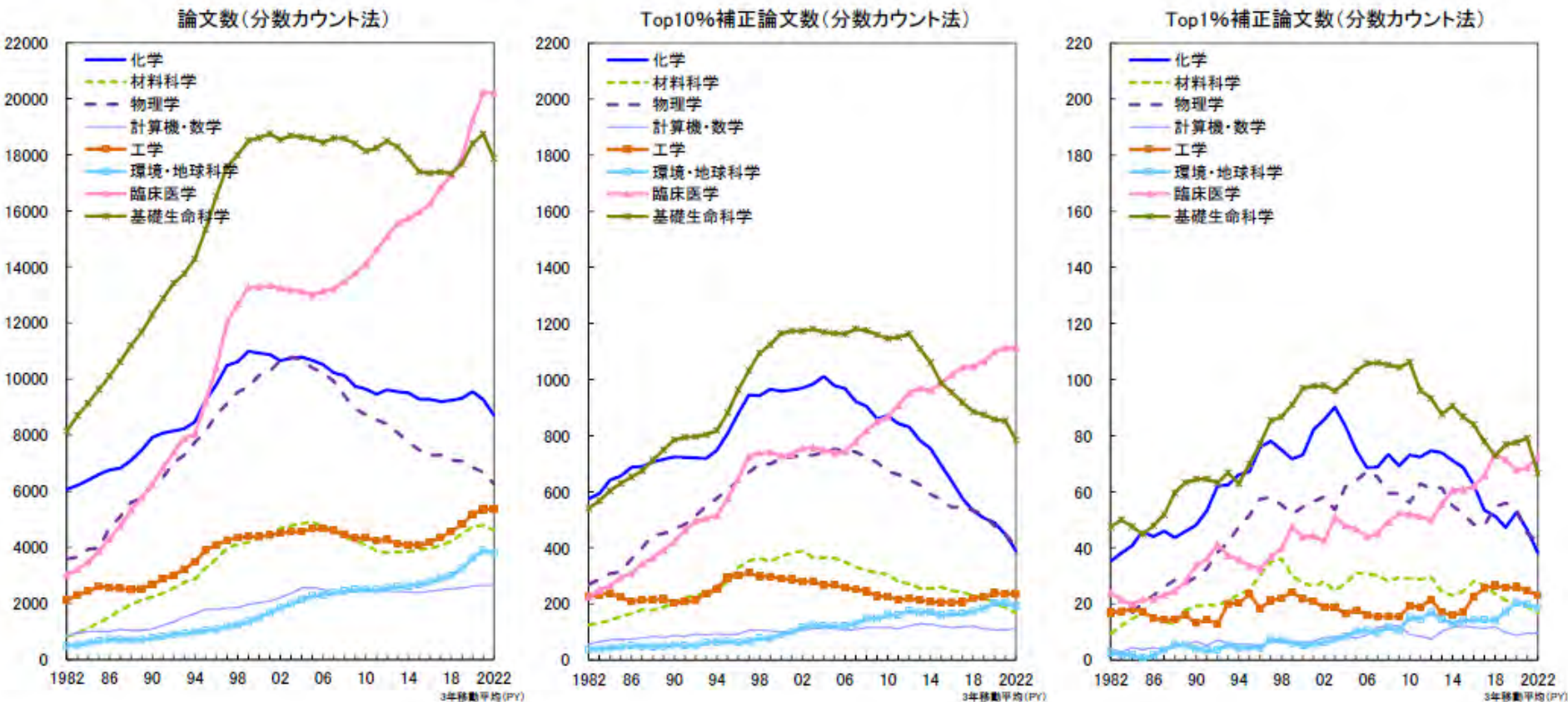
(注1) PYとは出版年(Publication year)の略である。Article, Reviewを分析対象とした。3年移動平均値である。

(注2) 論文の被引用数(2024年末の値)が各年各分野(22分野)の上位10%(1%)に入る論文数がTop10%(Top1%)論文数である。

Top10%(Top1%)補正論文数とは、Top10%(Top1%)論文数の抽出後、実数で論文数の1/10(1/100)となるように補正を加えた論文数を指す。詳細は、本編2-2-7 Top10%補正論文数の計算方法を参照のこと。

クラリベイト社 Web of Science XML (SCIE, 2024年末バージョン)を基に、科学技術・学術政策研究所が集計。

(B) 分数カウント法 [論文生産への貢献度]



(注 1) PY とは出版年(Publication year)の略である。Article, Review を分析対象とした。3 年移動平均値である。

(注 2) 論文の被引用数(2024 年末の値)が各年各分野(22 分野)の上位 10%(1%)に入る論文数が Top10%(Top1%)論文数である。Top10%(Top1%)補正論文数とは、Top10%(Top1%)論文数の抽出後、実数で論文数の 1/10(1/100)となるように補正を加えた論文数を指す。詳細は、本編 2-2-7 Top10%補正論文数の計算方法を参照のこと。

クラリベイト社 Web of Science XML (SCIE, 2024 年末バージョン)を基に、科学技術・学術政策研究所が集計。

図表 60 国・地域別論文発表数: 上位 25 国・地域(臨床医学)

臨床医学										臨床医学										臨床医学											
PY2001年 - 2003年(平均)										PY2001年 - 2003年(平均)										PY2001年 - 2003年(平均)											
論文数										Top10%矯正論文数										Top1%矯正論文数											
国・地域名					数値カウント					国・地域名					数値カウント					国・地域名					数値カウント						
論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	順位	
米国	57,200	35.1	1	51,503	32.2	1	米国	8,574	53.6	1	7,486	46.8	1	米国	1,010	63.1	1	863	54.0	1	米国	2,300	55.7	1	1,404	34.0	1	米国	2,300	55.7	1
英国	16,016	10.0	2	13,297	8.4	2	英国	2,036	12.7	2	1,473	9.2	2	英国	1,096	26.5	2	355	8.6	2	英国	819	36.6	2	355	8.6	2	英国	819	36.6	2
ドイツ	14,568	9.1	3	12,424	7.8	4	ドイツ	1,337	8.4	3	900	5.6	3	ドイツ	723	17.5	4	191	4.6	4	ドイツ	723	17.5	4	191	4.6	4	ドイツ	723	17.5	4
日本	14,300	8.9	4	13,245	8.3	3	日本	1,074	6.7	4	709	4.4	5	日本	584	14.6	5	142	3.4	5	日本	584	14.6	5	142	3.4	5	日本	584	14.6	5
フランス	9,041	5.7	5	7,775	4.9	5	フランス	878	5.5	5	503	3.1	6	フランス	507	13.5	6	125	3.0	6	フランス	507	13.5	6	125	3.0	6	フランス	507	13.5	6
イタリア	8,886	4.8	6	6,430	4.0	6	イタリア	842	5.3	7	562	3.5	7	イタリア	484	12.3	7	124	3.0	7	イタリア	484	12.3	7	124	3.0	7	イタリア	484	12.3	7
オランダ	5,089	3.2	8	3,941	2.5	8	オランダ	833	5.2	8	546	3.4	8	オランダ	495	12.0	8	108	2.9	8	オランダ	495	12.0	8	108	2.9	8	オランダ	495	12.0	8
オーストラリア	4,792	3.0	9	3,934	2.5	9	オーストラリア	620	3.9	9	429	2.7	9	オーストラリア	484	12.3	7	124	3.0	7	オーストラリア	484	12.3	7	124	3.0	7	オーストラリア	484	12.3	7
スウェーデン	3,869	2.4	10	3,318	2.1	10	スウェーデン	516	3.2	10	317	2.0	10	スウェーデン	484	12.3	7	124	3.0	7	スウェーデン	484	12.3	7	124	3.0	7	スウェーデン	484	12.3	7
スペイン	3,720	2.3	11	2,841	1.8	12	スペイン	460	2.9	11	248	1.5	11	スペイン	484	12.3	7	124	3.0	7	スペイン	484	12.3	7	124	3.0	7	スペイン	484	12.3	7
トルコ	3,096	1.9	12	2,954	1.8	11	トルコ	378	2.3	12	234	1.5	12	トルコ	484	12.3	7	124	3.0	7	トルコ	484	12.3	7	124	3.0	7	トルコ	484	12.3	7
スイス	3,036	1.9	13	2,070	1.3	14	スイス	359	2.2	13	190	1.2	13	スイス	484	12.3	7	124	3.0	7	スイス	484	12.3	7	124	3.0	7	スイス	484	12.3	7
中国	2,817	1.8	14	2,339	1.5	14	中国	282	1.8	14	170	1.1	14	中国	484	12.3	7	124	3.0	7	中国	484	12.3	7	124	3.0	7	中国	484	12.3	7
ベルギー	2,501	1.6	15	1,788	1.1	15	ベルギー	262	1.6	15	159	1.0	15	ベルギー	484	12.3	7	124	3.0	7	ベルギー	484	12.3	7	124	3.0	7	ベルギー	484	12.3	7
イスラエル	2,339	1.5	16	1,804	1.2	16	イスラエル	219	1.4	16	148	0.9	16	イスラエル	484	12.3	7	124	3.0	7	イスラエル	484	12.3	7	124	3.0	7	イスラエル	484	12.3	7
オーストリア	2,263	1.4	17	1,805	1.1	17	オーストリア	202	1.3	17	114	0.7	17	オーストリア	484	12.3	7	124	3.0	7	オーストリア	484	12.3	7	124	3.0	7	オーストリア	484	12.3	7
韓国	2,014	1.3	18	1,797	1.1	18	韓国	176	1.1	18	112	0.7	18	韓国	484	12.3	7	124	3.0	7	韓国	484	12.3	7	124	3.0	7	韓国	484	12.3	7
台湾	1,986	1.2	19	1,635	1.1	19	台湾	163	1.0	19	89	0.6	19	台湾	484	12.3	7	124	3.0	7	台湾	484	12.3	7	124	3.0	7	台湾	484	12.3	7
フィンランド	1,875	1.2	20	1,467	0.9	21	フィンランド	126	0.8	20	89	0.6	20	フィンランド	484	12.3	7	124	3.0	7	フィンランド	484	12.3	7	124	3.0	7	フィンランド	484	12.3	7
ブラジル	1,757	1.1	21	1,483	0.9	20	ブラジル	115	0.7	21	67	0.4	22	ブラジル	484	12.3	7	124	3.0	7	ブラジル	484	12.3	7	124	3.0	7	ブラジル	484	12.3	7
デンマーク	1,741	1.1	22	1,281	0.8	23	デンマーク	104	0.7	22	62	0.5	21	デンマーク	484	12.3	7	124	3.0	7	デンマーク	484	12.3	7	124	3.0	7	デンマーク	484	12.3	7
ポランド	1,571	1.0	23	1,435	0.9	22	ポランド	93	0.6	23	54	0.3	23	ポランド	484	12.3	7	124	3.0	7	ポランド	484	12.3	7	124	3.0	7	ポランド	484	12.3	7
ギリシャ	1,413	0.9	24	1,174	0.7	24	ギリシャ	88	0.6	24	52	0.3	24	ギリシャ	484	12.3	7	124	3.0	7	ギリシャ	484	12.3	7	124	3.0	7	ギリシャ	484	12.3	7
ノルウェー	1,148	0.7	25	828	0.5	25	ノルウェー	67	0.4	25	32	0.2	27	ノルウェー	484	12.3	7	124	3.0	7	ノルウェー	484	12.3	7	124	3.0	7	ノルウェー	484	12.3	7

臨床医学										臨床医学										臨床医学											
PY2011年 - 2013年(平均)										PY2011年 - 2013年(平均)										PY2011年 - 2013年(平均)											
論文数										Top10%矯正論文数										Top1%矯正論文数											
国・地域名					数値カウント					国・地域名					数値カウント					国・地域名					数値カウント						
論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	論文数	シェア	順位	論文数	シェア	順位	
米国	86,603	32.0	1	73,099	27.0	1	米国	13,355	49.3	1	10,552	39.0	1	米国	1,659	61.3	1	1,226	45.3	1	米国	4,159	55.7	1	2,643	34.0	1	米国	4,159	55.7	1
英国	23,593	8.7	2	16,529	6.1	2	英国	4,043	14.9	2	2,262	8.4	2	英国	613	22.7	2	277	10.2	2	英国	301	14.1	3	130	4.8	3	英国	301	14.1	3
ドイツ	20,958	7.8	3	18,192	6.7	3	ドイツ	2,717	10.3	3	1,446	5.3	3	ドイツ	1,726	8.4	3	474	1.8	3	ドイツ	1,726	8.4	3	474	1.8	3	ドイツ	1,726	8.4	3
日本	16,777	6.2	4	15,078	5.6	5	日本	2,108	7.8	5	1,093	4.0	4	日本	1,288	4.8	4	320	1.2	4	日本	1,288	4.8	4	320	1.2	4	日本	1,288	4.8	4
イタリア	14,426	5.3	6	10,801	4.0	6	イタリア	1,986	7.3	6	1,045	3.9	6	イタリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	イタリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	イタリア	1,291	4.8	5
オランダ	13,259	4.9	7	9,292	3.4	8	オランダ	1,360	7.0	7	1,001	3.7	8	オランダ	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オランダ	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オランダ	1,291	4.8	5
フランス	12,493	4.6	8	9,968	3.5	9	フランス	1,344	6.8	8	1,045	3.9	6	フランス	1,291	4.8	5	317	1.2	5	フランス	1,291	4.8	5	317	1.2	5	フランス	1,291	4.8	5
オーストラリア	11,421	4.2	9	8,430	3.1	10	オーストラリア	1,231	6.4	9	1,001	3.7	8	オーストラリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストラリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストラリア	1,291	4.8	5
オランダ	10,255	3.8	10	6,988	2.6	12	日本	1,206	4.8	10	853	3.0	9	日本	1,291	4.8	5	317	1.2	5	日本	1,291	4.8	5	317	1.2	5	日本	1,291	4.8	5
イタリア	9,549	3.5	11	6,629	3.2	9	スペイン	1,144	4.2	11	534	2.0	11	スペイン	1,291	4.8	5	317	1.2	5	スペイン	1,291	4.8	5	317	1.2	5	スペイン	1,291	4.8	5
スウェーデン	8,493	3.1	12	6,358	2.3	14	オーストリア	1,096	4.1	12	412	1.5	14	オーストリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストリア	1,291	4.8	5
トルコ	7,982	2.9	13	7,510	2.8	11	ベルギー	887	3.6	14	322	1.2	15	ベルギー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ベルギー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ベルギー	1,291	4.8	5
スイス	5,866	2.1	15	3,210	1.2	18	デンマーク	705	2.6	15	351	1.3	16	デンマーク	1,291	4.8	5	317	1.2	5	デンマーク	1,291	4.8	5	317	1.2	5	デンマーク	1,291	4.8	5
インド	5,646	2.0	16	3,548	1.3	17	韓国	644	2.4	16	144	0.6	18	韓国	1,291	4.8	5	317	1.2	5	韓国	1,291	4.8	5	317	1.2	5	韓国	1,291	4.8	5
スウェーデン	5,404	2.0	17	4,726	1.7	15	オーストリア	616	2.1	17	185	0.7	19	オーストリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストリア	1,291	4.8	5	317	1.2	5	オーストリア	1,291	4.8	5
ベルギー	4,958	1.8	18	4,045	1.6	16	ノルウェー	464	1.7	18	235	0.9	18	ノルウェー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ノルウェー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ノルウェー	1,291	4.8	5
デンマーク	4,297	1.6	19	2,468	0.9	21	ノルウェー	420	1.6	19	186	0.7	19	ノルウェー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ノルウェー	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ノルウェー	1,291	4.8	5
ポランド	3,664	1.4	20	2,424	0.9	22	台湾	355	1.3	20	257	1.0	20	台湾	1,291	4.8	5	317	1.2	5	台湾	1,291	4.8	5	317	1.2	5	台湾	1,291	4.8	5
ポーランド	3,574	1.3	21	2,869	1.1	19	フィンランド	350	1.3	21	163	0.6	21	フィンランド	1,291	4.8	5	317	1.2	5	フィンランド	1,291	4.8	5	317	1.2	5	フィンランド	1,291	4.8	5
オーストリア	3,176	1.2	22	1,864	0.8	23	イスラエル	341	1.2	22	155	0.6	22	イスラエル	1,291	4.8	5	317	1.2	5	イスラエル	1,291	4.8	5	317	1.2	5	イスラエル	1,291	4.8	5
韓国	2,987	1.1	23	1,721	0.8	20	ギリシャ	315	1.2	23	155	0.6	22	ギリシャ	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ギリシャ	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ギリシャ	1,291	4.8	5
ギリシャ	2,957	1.1	24	2,148	0.8	23	ポランド	289	1.1	24	154	0.6	23	ポランド	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ポランド	1,291	4.8	5	317	1.2	5	ポランド	1,291	4.8	5
イスラエル																															

★臨床医学の全論文数 (注: 分数カウント)

01'-03'平均: 3位
11'-13'平均: 5位
21'-23'平均: 3位

★臨床医学のTOP10%論文数 (注: 分数カウント)

01'-03'平均: 4位
11'-13'平均: 10位
21'-23'平均: 10位

★臨床医学のTOP1%論文数 (注: 分数カウント)

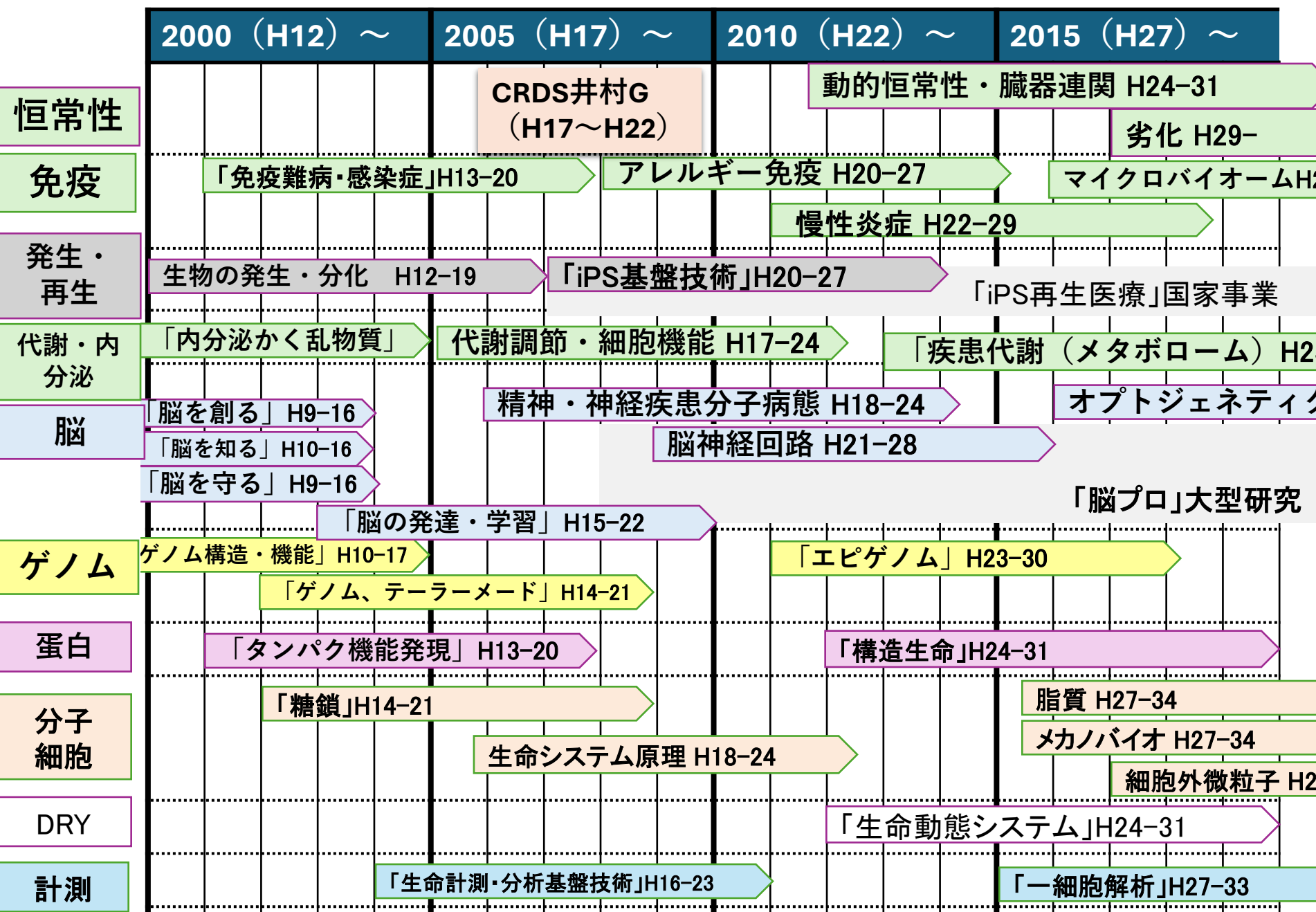
01'-03'平均: 8位
11'-13'平均: 10位
21'-23'平均: 11位

★辻メモ (考察)

◆日本の臨床医学の論文数は、「全論文数」のみ持ち直している
「TOP10%」「TOP1%」は現状維持か微下降

◆日本のあらゆる分野が凋落する中、臨床医学分野だけは奮闘、とも言える。
(AMED設立などで研究費が恵まれたから?)

CREST年表(H9以降発足分)

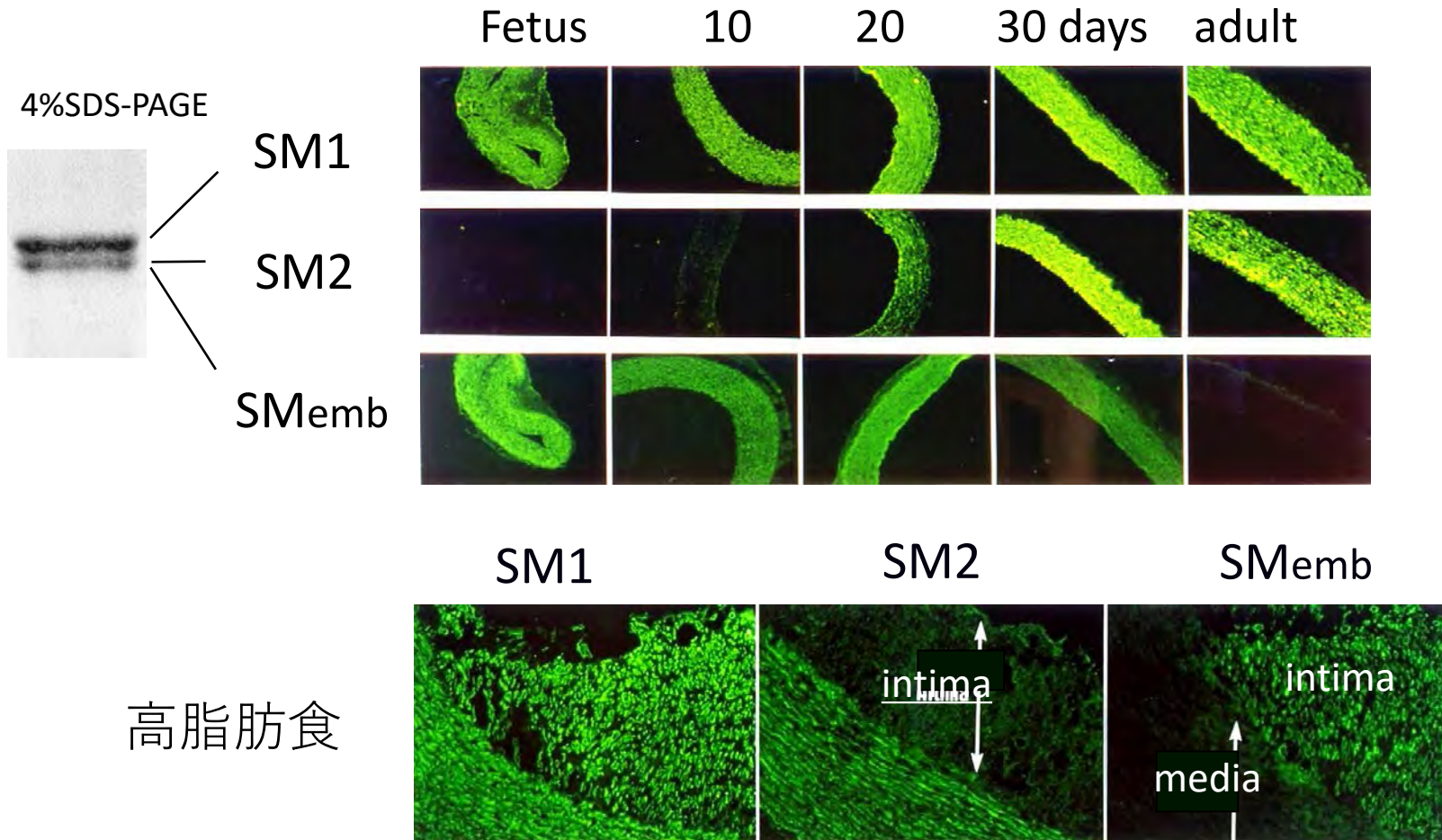


直近15年間のAMED-CREST領域リスト

疾患横断的な基礎医学

略称	領域名	期間
元気	元気につながる生命現象の解明と制御	R7-R14
個人差	性差・個人差の機構解明と予測技術の創出	R6-R13
ストレス	ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明	R5-R12
老化	根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明	R4-R11
免疫記憶	免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出	R4-R11
マルチセンシング	マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発	R3-R10
感染症創薬基盤	感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出	R3-R10
プロテオスタシス	プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出	R2-R9
早期ライフ	健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明	R1-R8
適応・修復	生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出	H30-R7
機能低下	全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明	H29-R6
微生物叢	微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明	H28-R5
メカノバイオ	メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出	H27-R4
脂質	画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明	H27-R4
疾患代謝	疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出	H25-R1
恒常性	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	H24-R1
エピゲノム	エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出	H23-H30
慢性炎症	炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出	H22-H29
脳神経回路	脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出	H21-H28
iPS	人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術	H20-H27
免疫機構	アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術	H20-H27

成長過程における平滑筋ミオシンアイソフォームの変換



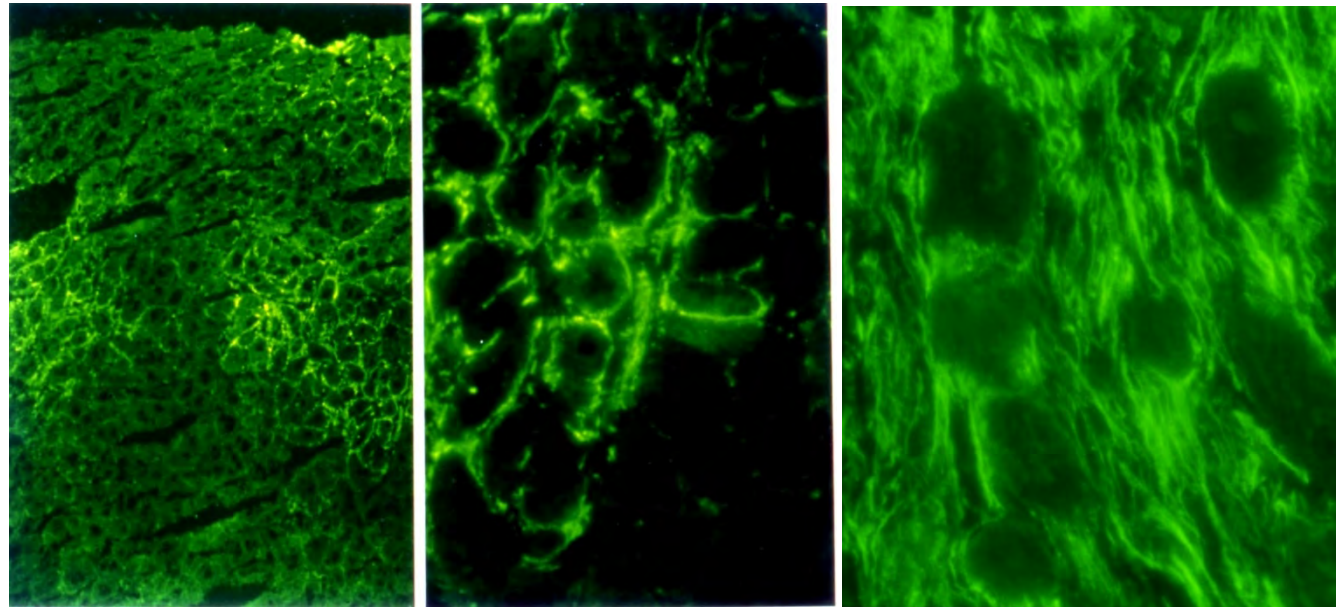
Kuro-o M, Nagai R et al J Biol Chem 1989,1991

胎児型ミオシンは、圧負荷心筋の間質細胞で誘導される

Control



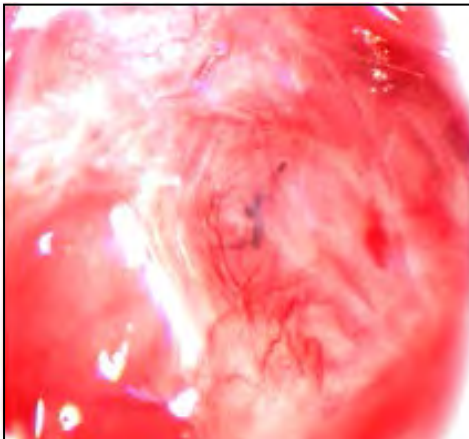
Pressure-overloaded
cardiac hypertrophy



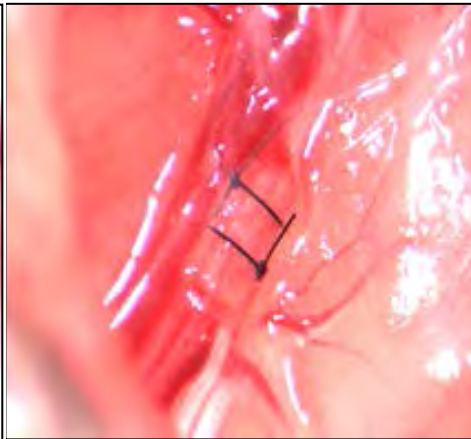
KLF5は心血管リモデリングに必須である

大腿動脈(カフ傷害)

野生型

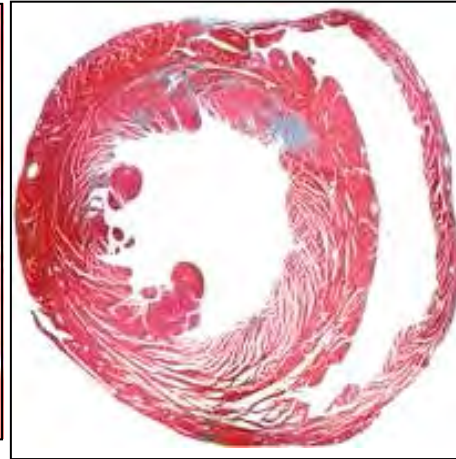


KLF5+/-

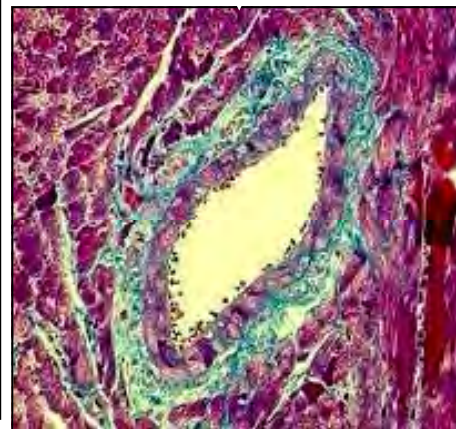
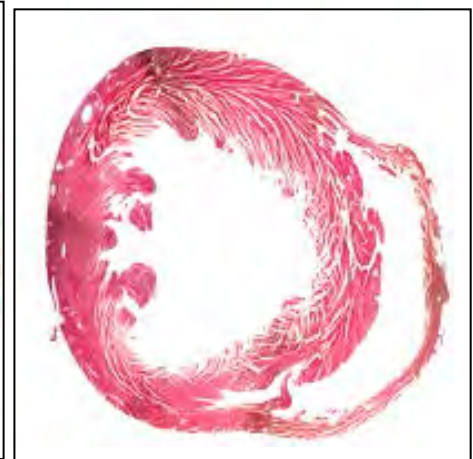


心臓 (アンジオテンシンII投与)

野生型

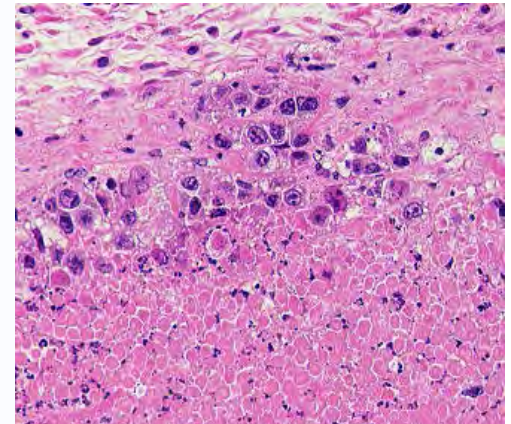
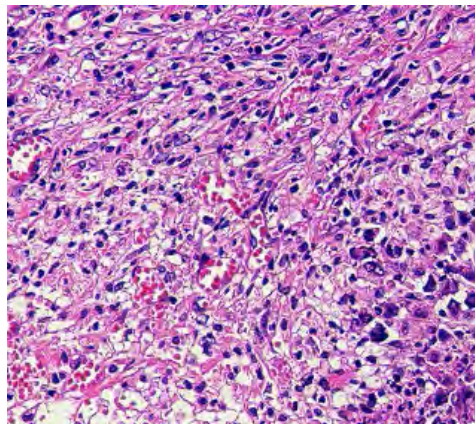
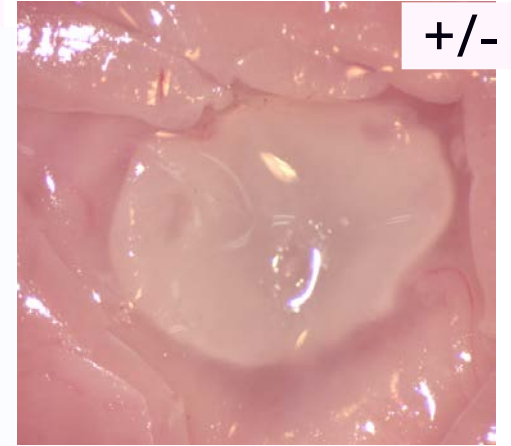
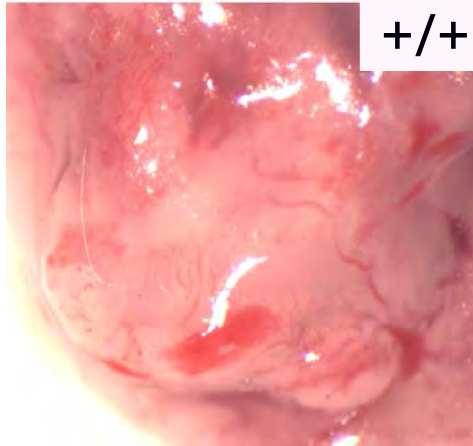


KLF5+/-



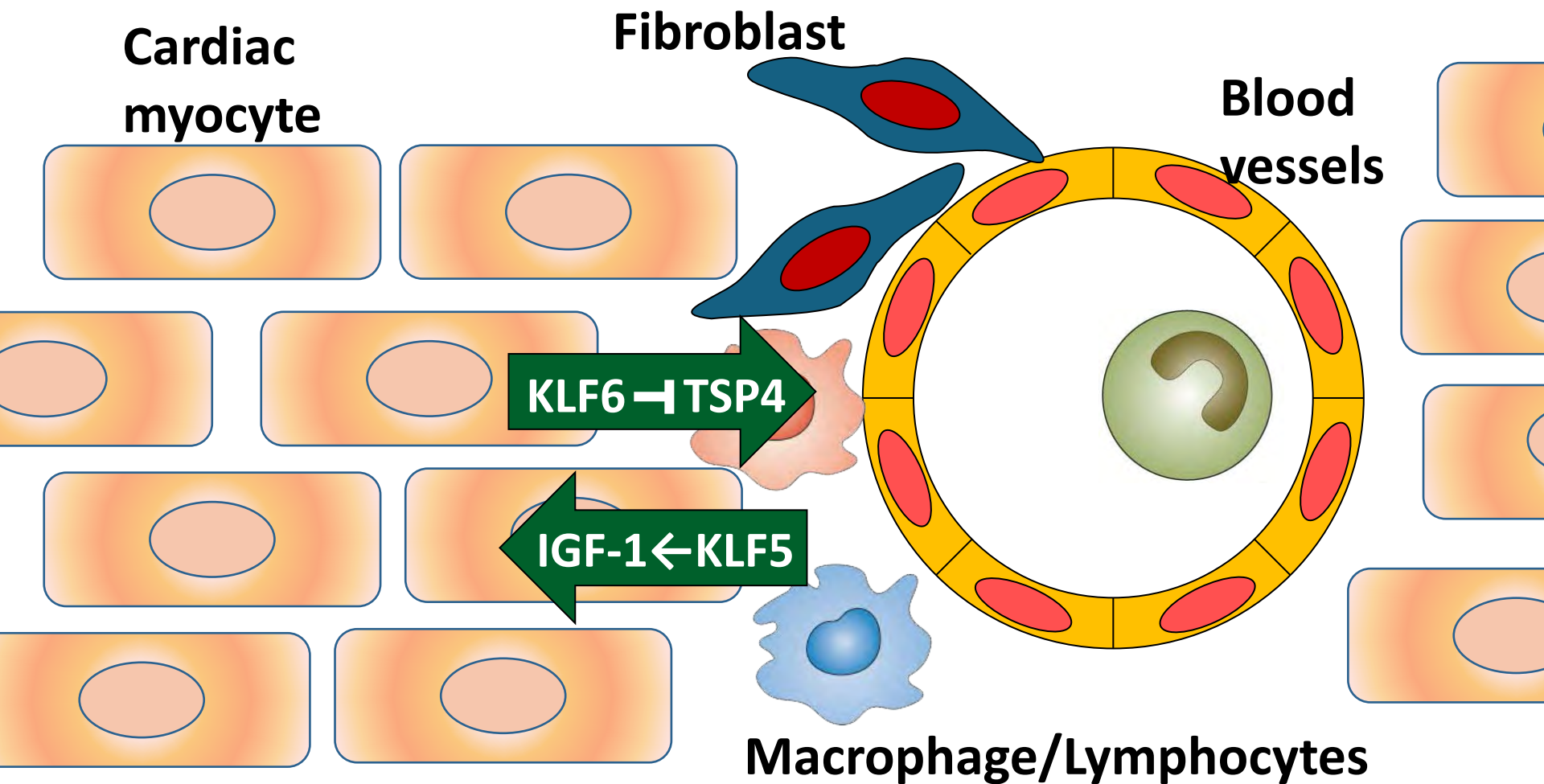
Transplanted cancer cell growth is slow in *KLF5*^{+/-} mouse

sarcoma 180 (S180)

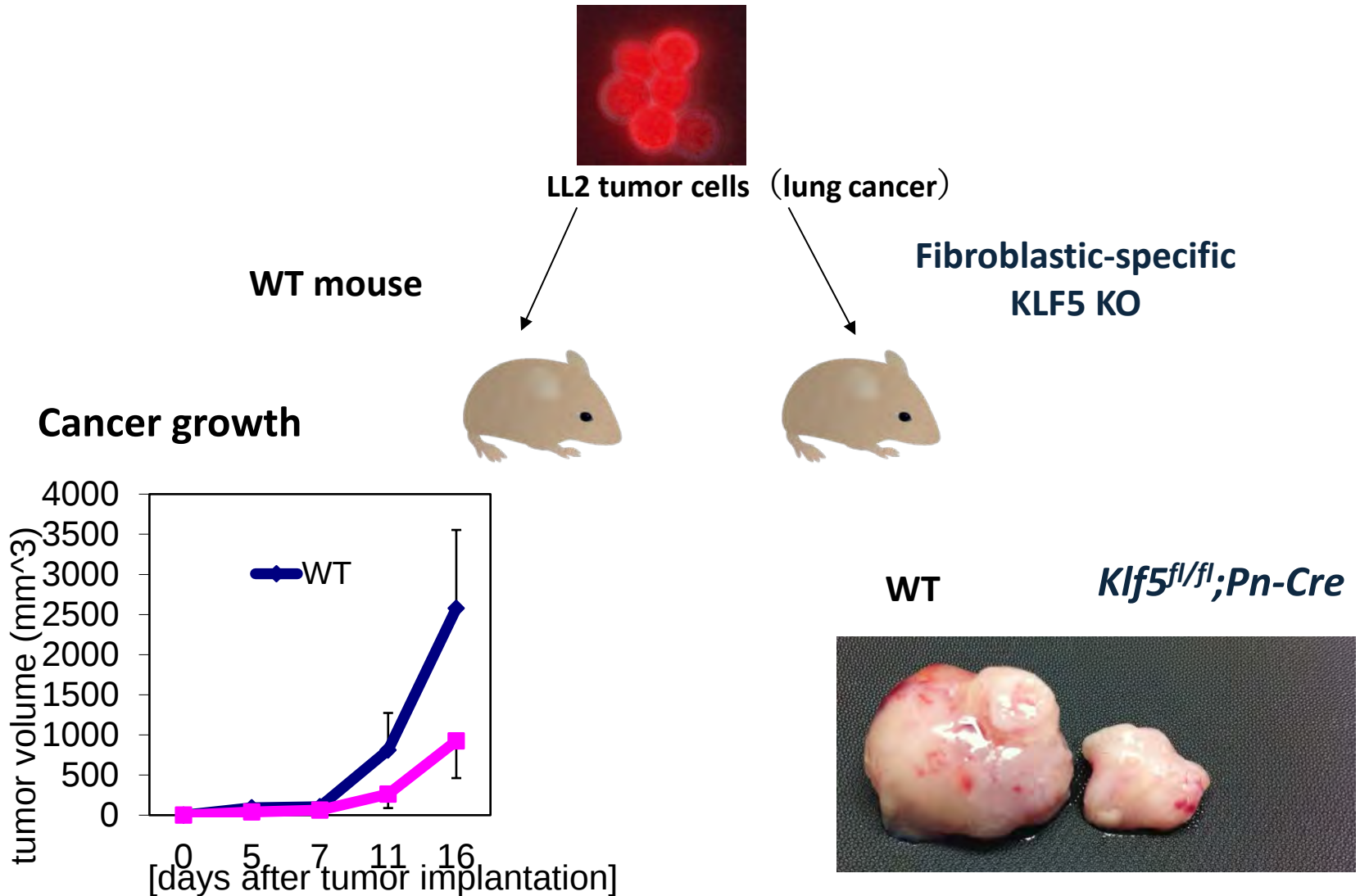


Shindo et al, Nat Med 2002

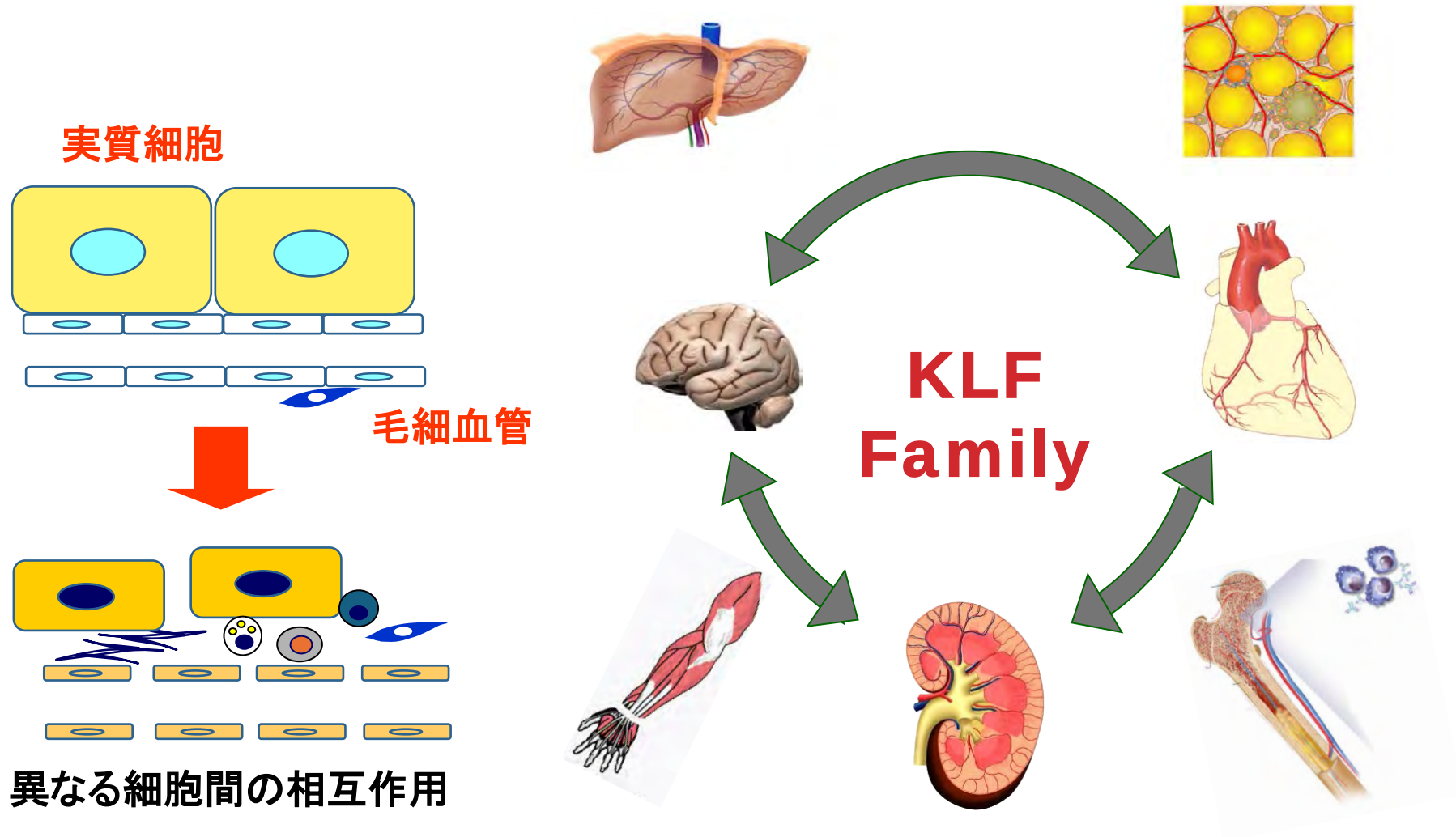
心筋細胞と間質細胞の相互作用



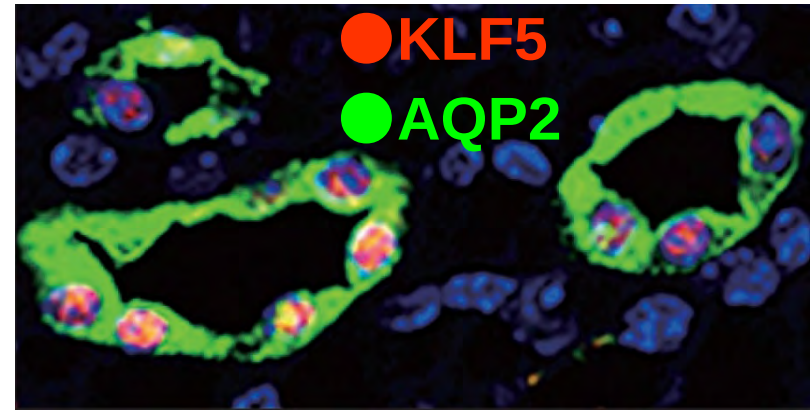
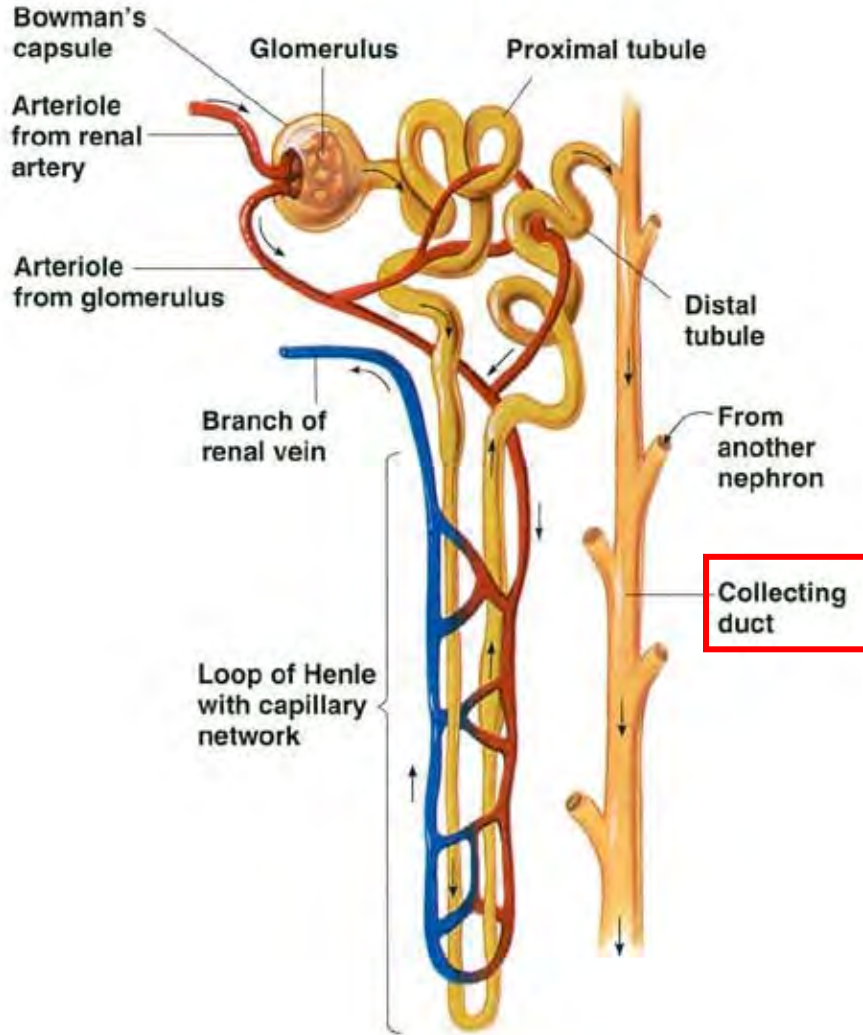
Activation of cancer-associated fibroblasts is essential for cancer growth



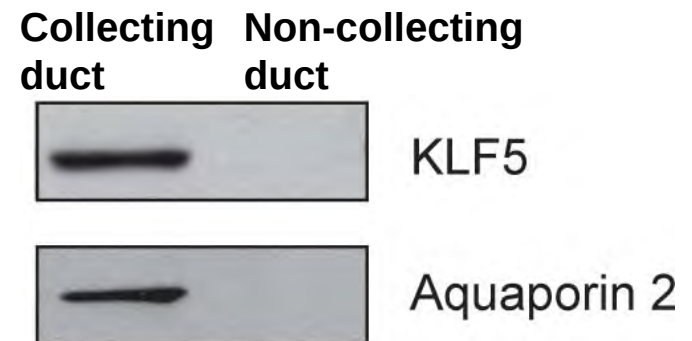
組織リモデリングにおける異種の細胞・組織・器官・システムの間の相互作用



KLF5 は腎臓集合管上皮細胞に発現する

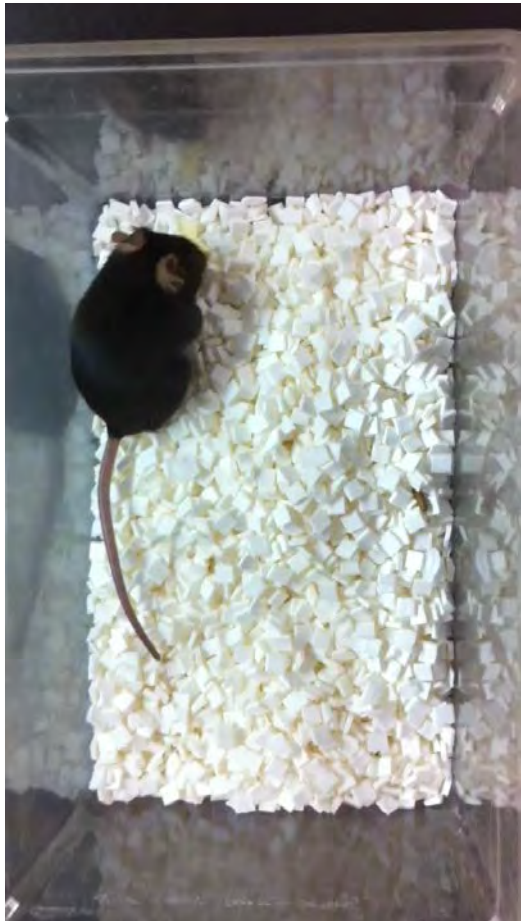


Epithelial Cell



集合管上皮細胞特異的KLF5 KOマウスは、圧負荷後の心不全を発症する

Wild type +
Pressure overload

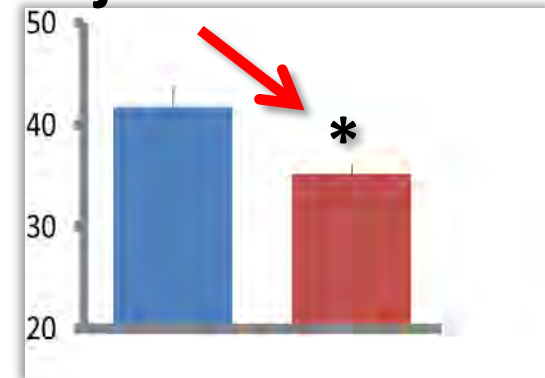


CD-KLF5 KO
+pressure
overload(PO)



Fujiu K, et al
Nat Med 2017

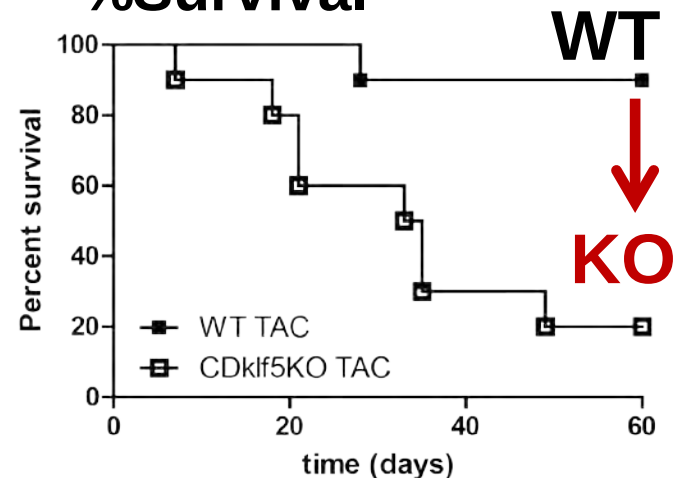
Ejection fraction



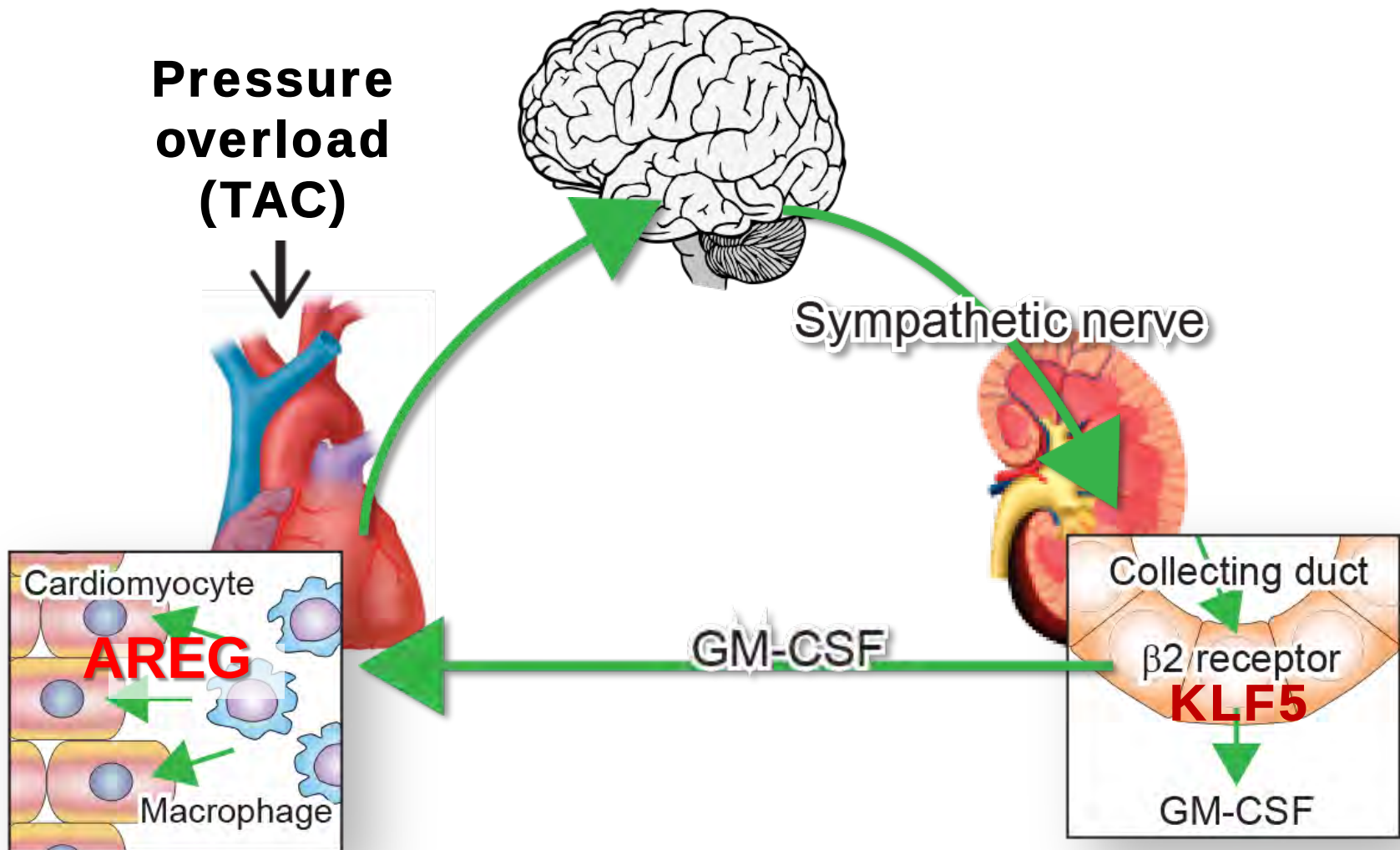
Wild type
+ PO

CD-KLF5 KO
+ PO

%Survival



心臓-腎臓-脳の連関による心筋保護





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

研究開発総括 永井 良三

-
- ① 個体の恒常性維持：多臓器間の複雑系機能ネットワーク
 - ② 個体の恒常性変容：ライフステージに応じたダイナミクス
 - ③ 個体の恒常性破綻：生活習慣病等の疾患メカニズム
 - ④ 上記の多面的な理解・制御のための手法の確立

- 1 要素に還元しつつ、システムを語る（個体のシステム生命科学）
- 2 新しい自律神経系や生理活性物質の同定と制御
- 3 可能であれば数理モデルを構築する

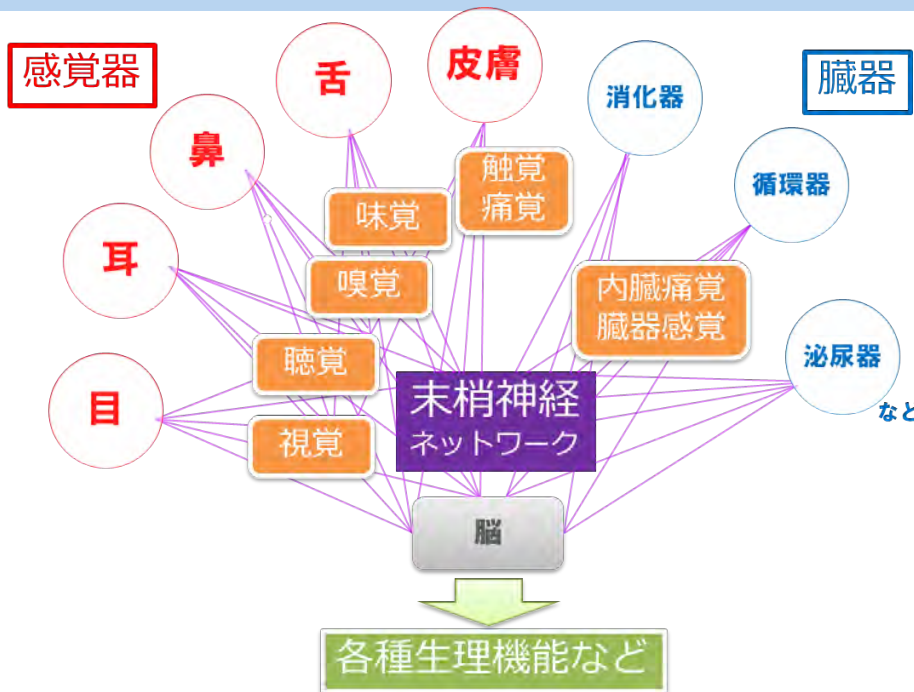
戦略目標 研究開発目標

ヒトのマルチセンシングネットワークの 統合的理解と制御機構の解明

本目標では、**生体感覚システムや末梢神経ネットワークを
包括したマルチセンシングシステム**の動作機構解明、病態解明、活動状態を可視化・定量化する技術開発及びそれらをもとにした副作用の少ない治療法や予防法の開発並びに個人に適した医薬品、医療機器、低侵襲性デバイスの創出を目指す。また、生体のマルチセンシング機能の拡張や高度なセンシングメカニズムの応用による**イノベーションシーズの創出**を目指す。

研究開発の背景：感覚器系と生体恒常性

- ◆ 感覚機能は生活の質(QOL)に密接に関係
- ◆ 感覚器、臓器は末梢神経ネットワークを通じて生体恒常性を維持(生体感覚システム)
- ◆ 生体感覚システムに関する、「動作メカニズムの解明」、「全身機能との関係解明」、および「制御に向けた基盤技術の開発」が重要な課題
- ◆ 感覚器疾患の克服、脳神経疾患や生活習慣病の早期診断・予防・新規治療戦略の創出、およびエビデンスに基づく健康維持・向上につながる知的基盤の創出に寄与し、誰もが心豊かで快適な生活を送ることができる社会を実現する。



<マルチセンシング>
視覚、聴覚、嗅覚、味覚、
触覚、痛覚だけでなく、
内臓感覚や生体ストレ
スも含む

領域体制



ヒトのマルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明

Program Supervisor (PS) 永井良三

AMED

PO



西田幸二

PO



竹内昌治

AMED-CREST
PRIME

マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発

JST

PO



入来篤史

CREST

生体マルチセンシングシステムの究明と活用技術の創出

PO



神崎亮平

さがけ

生体多感覚システム

臓器横断的な基礎医学研究を通じ、疾患横断的な治療コンセプトを目指す動きが加速

CREST「マルチセンシング」(R3-R10)

“感覚器～自律神経～臓器ネットワーク”

【採択課題の一例】

- ・自律神経左右非対称が創造する脳腸関連の統合的理解と電気刺激療法研究開発
- ・体性感覚神経系チップの開発と疼痛制御法への応用

CREST「適応・修復」(H30-R7)

【採択課題の一例】

- ・神経～生体システム連関のレジリエンス機能の統合的解明
- ・神経～免疫系を介した慢性腎臓病進展抑制における細胞相互作用機構の解明

CREST「老化」(R4-R11)

CREST「恒常性」(H24-R1)

“臓器連関・システム連関”

AMED-LEAP、ほかAMED事業

【採択課題の一例】

- ・腸内細菌株カクテルを用いた新規医薬品の創出
- ・メチニコフ創薬: AIM による食細胞機構の医療応用実現化
- ・システム自律神経制御による異分野融合新規がん治療の開発

JSTムーンショット(R2-)

“臓器間ネットワークの包括的解明”

【採択課題】

- ・複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期精密医療への挑戦
- ・生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦
- ・恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服
- ・臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて
- ・ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御

AMEDムーンショット(R3-)

【採択課題の一例】

- ・病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発

科学研究費補助金

【採択課題の一例】

- ・学術変革(A):「グリアデコーディング: 脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解ライブ予測制御プロジェクト(R2-R6)」
 - ・基盤(S):「骨免疫系による生命機能制御ネットワーク(骨免疫系を軸とした全身制御)」
- ほか多数の課題が採択

JST-ERATO(H25-)

「佐藤ライブ予測制御プロジェクト(多器官連関)」

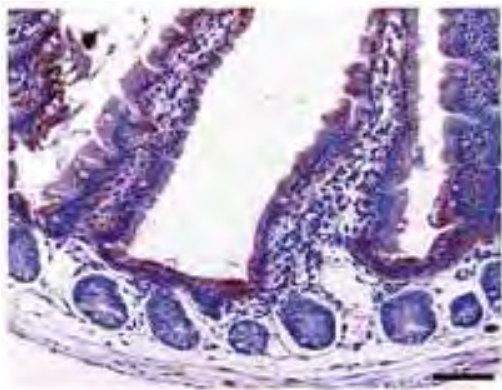
防衛装備庁: 安全保障技術研究推進制度

【採択課題の一例】

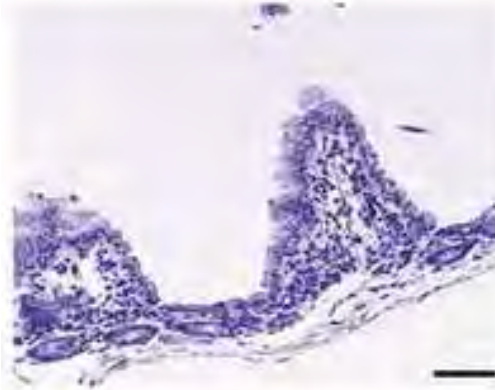
- ・体内精密情報デジタルツインシステム(R3-)

KLF5は腸管上皮幹細胞の成長と発癌に関わる

KLF5^{+/+}mouse

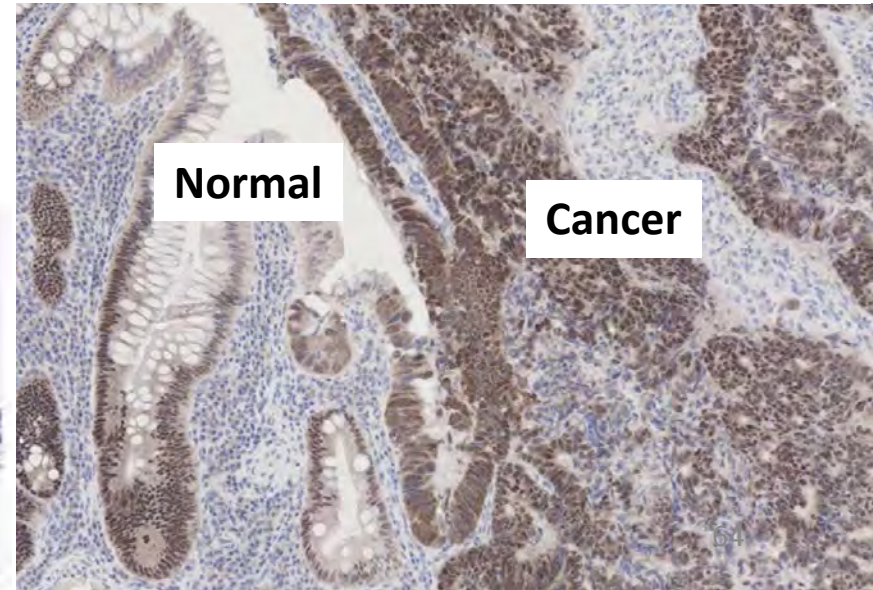


KLF5^{+/-}mouse



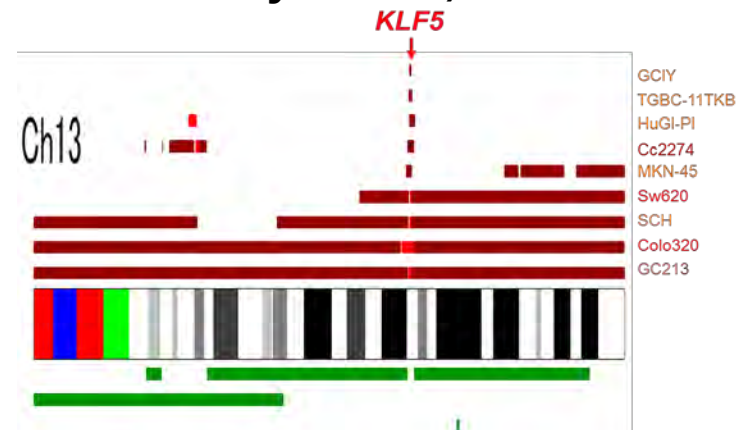
Shindo et al., *Nat Med* 2002

Human colon cancer

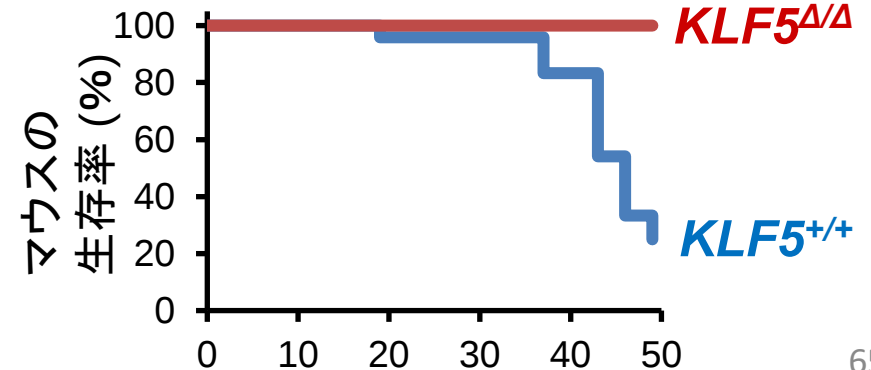
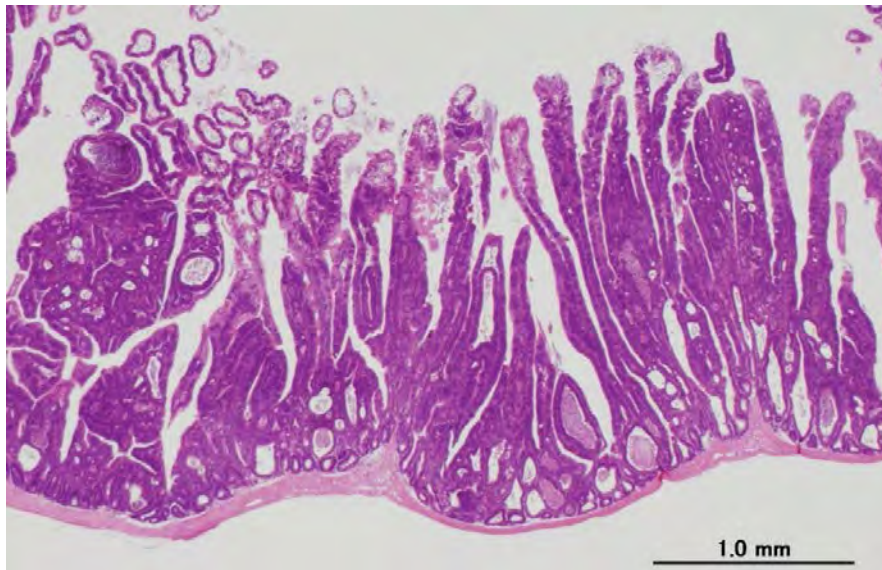
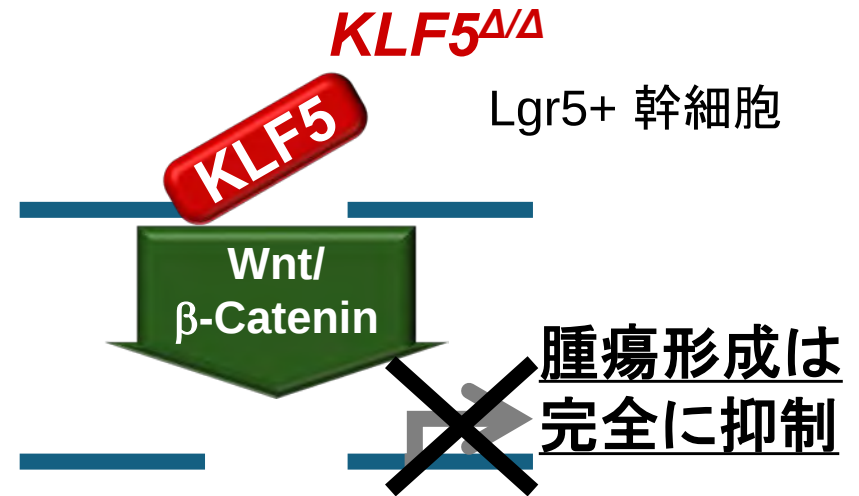
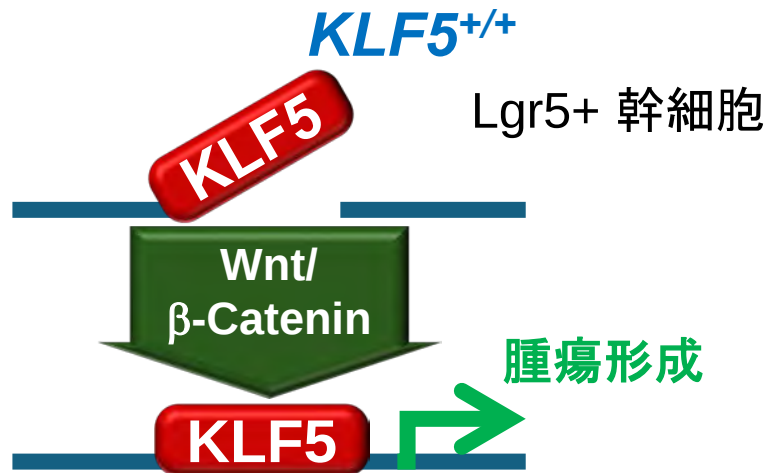


Nakaya et al., *Cancer Res* 2014

**Amplification of KLF5
locus in human cancer**



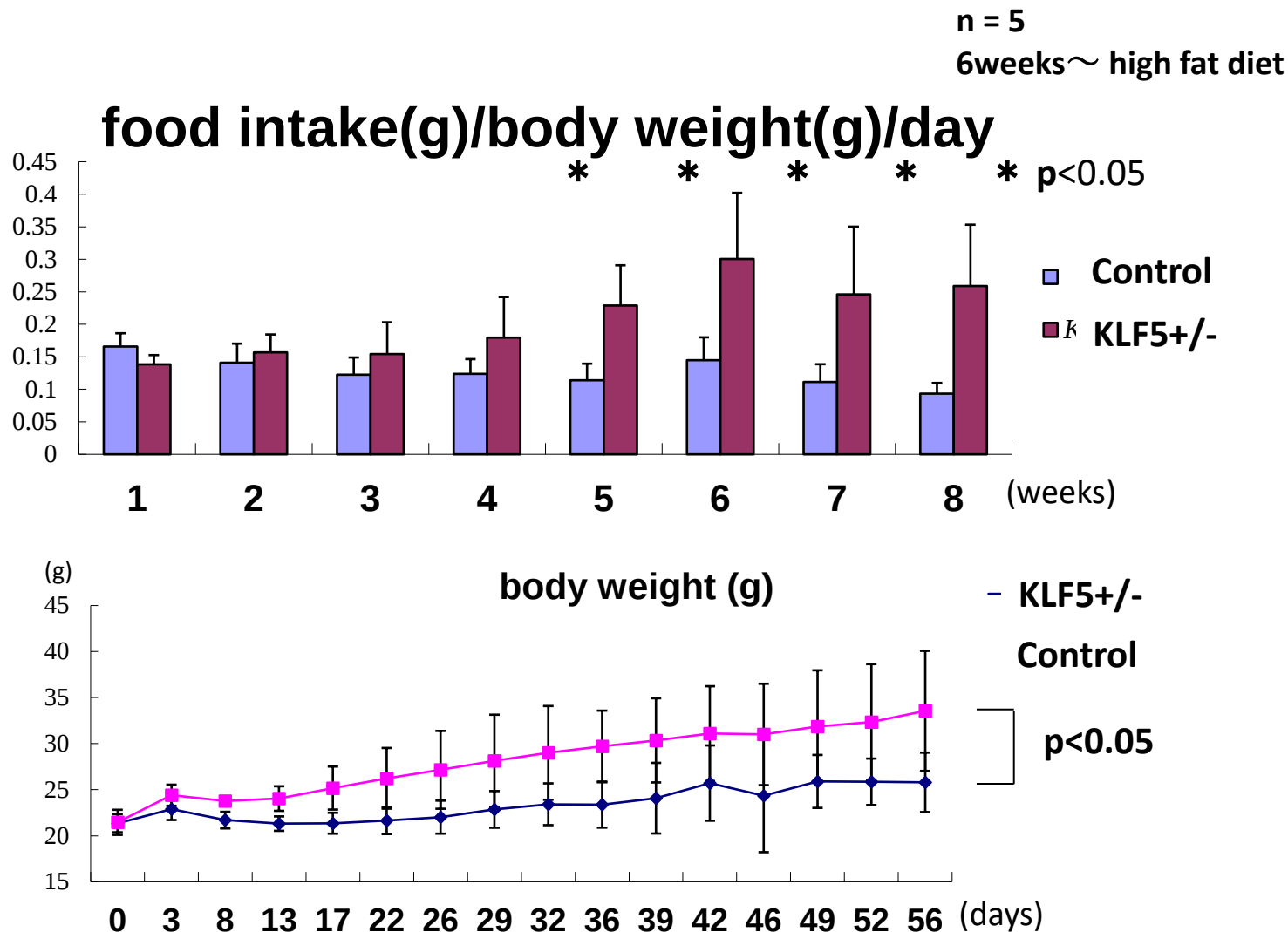
KLF5 は腸上皮幹細胞からの腫瘍形成に必須である ⇒KLF5は大腸癌を癌幹細胞から抑制する治療標的



(Cancer Res 2014)

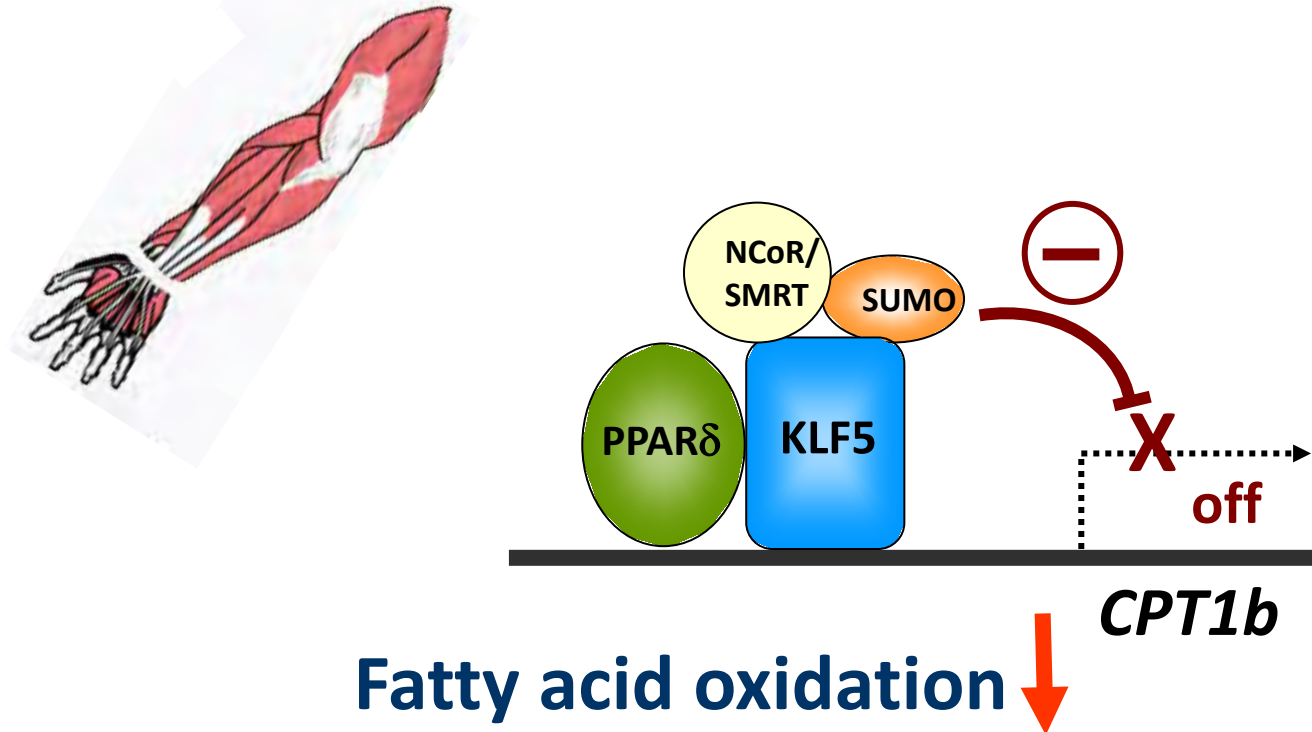
変異活性化型β-cateninを幹細胞で誘導してからの日数

Klf5^{+/-} マウスは接餌量が多いが、体重は増加しない



KLF5-PPAR δ 複合体は脂肪酸酸化を抑制する

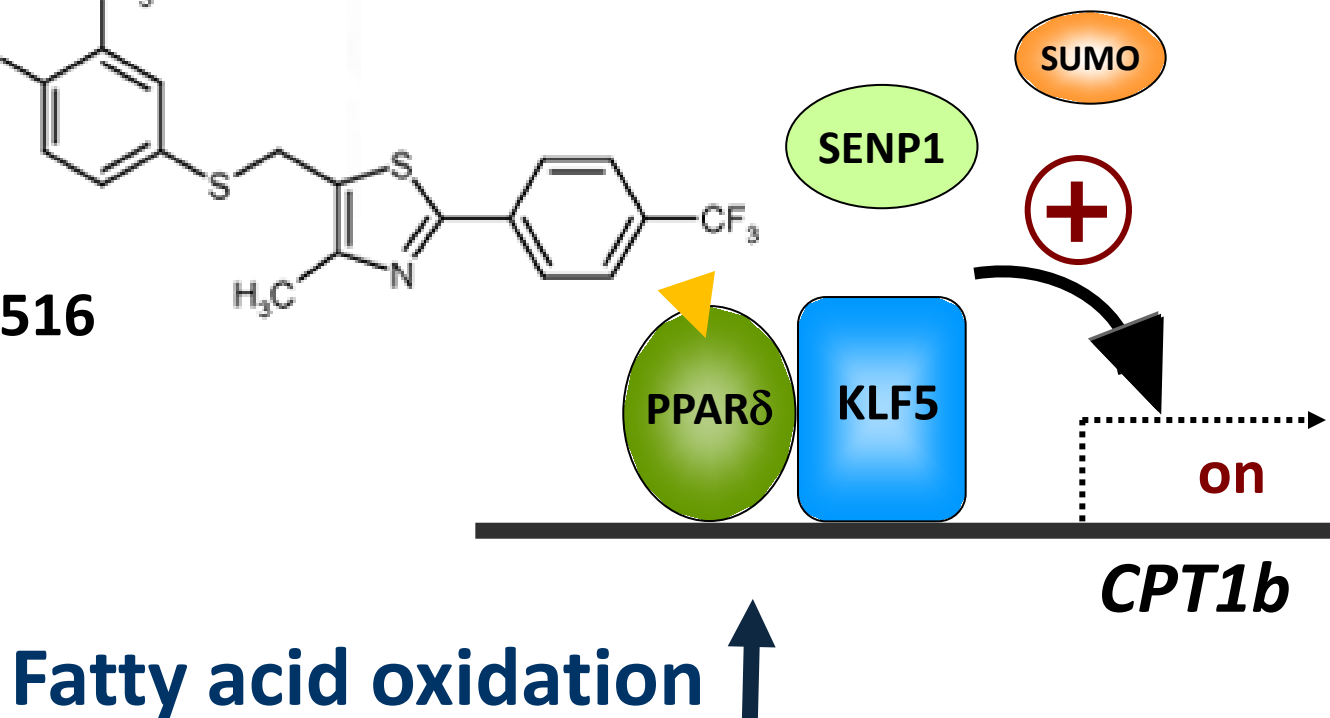
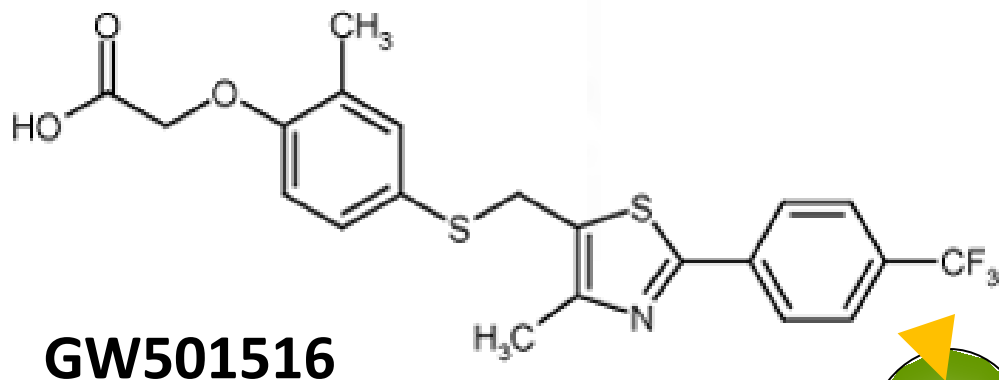
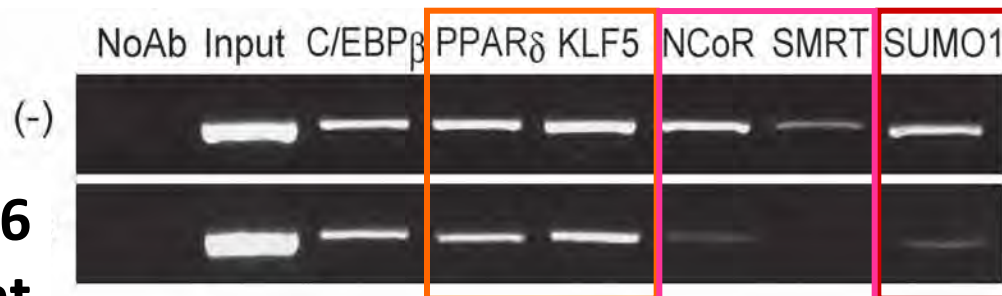
Skeletal muscle



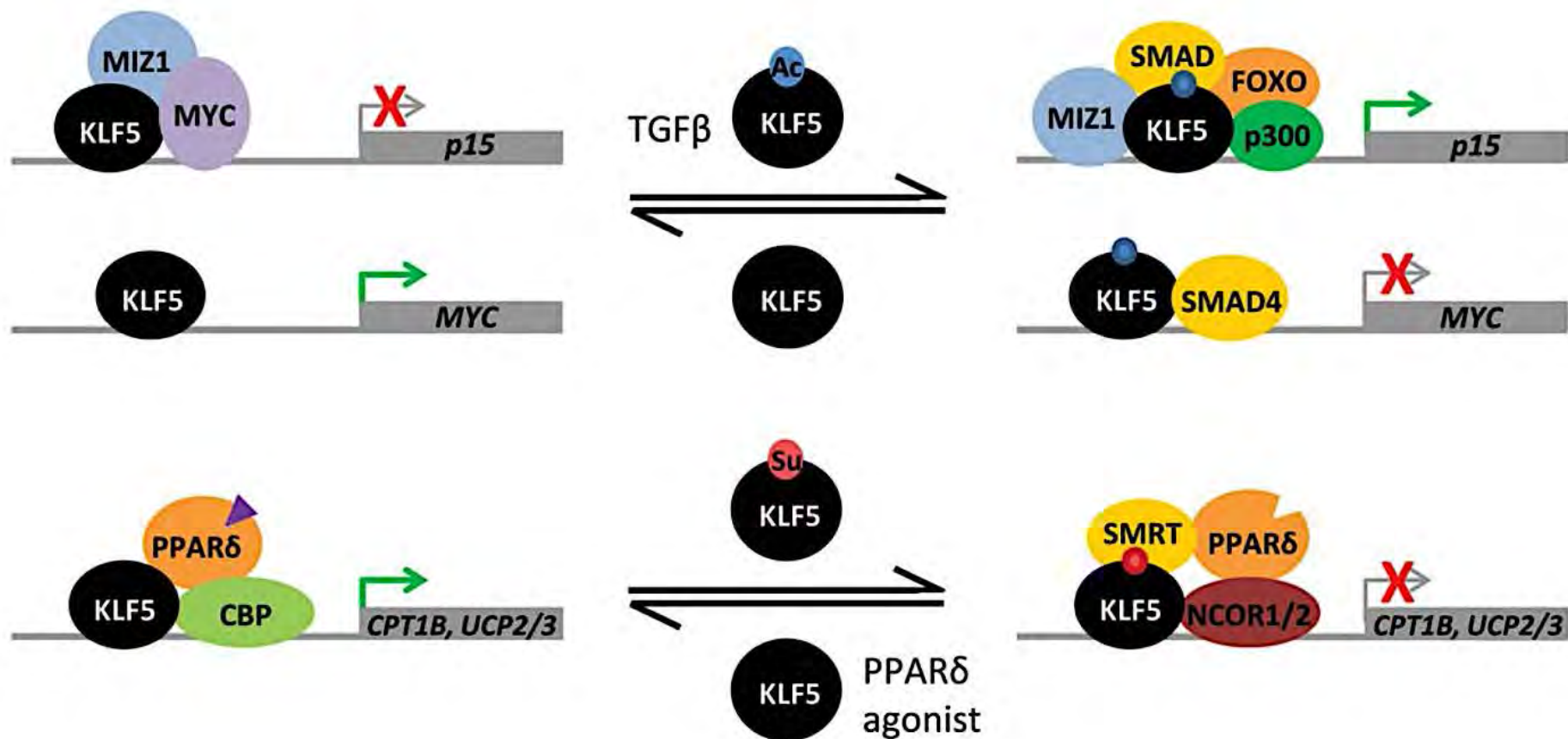
PPAR δ リガンドはKLF5の脱SUMO化を介して脂肪酸酸化を促進する

CPT1b promoter

4hr after GW501516 treatment



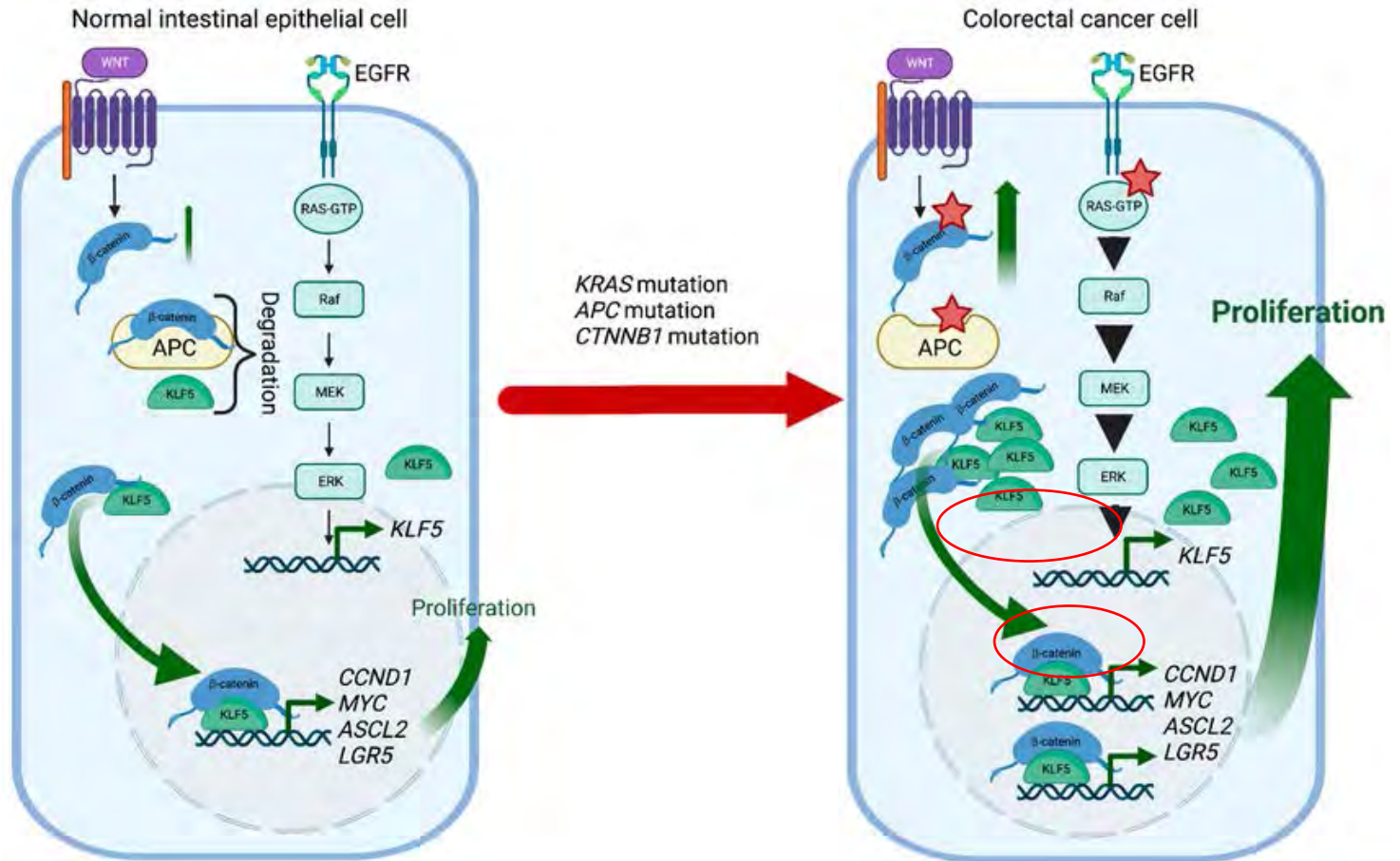
Fatty acid oxidation



Post-translational modifications which switch the transactivation function of KLF5.

Acetylation of KLF5 downstream of TGFβ (top) alters the assembly of transcriptional co-regulators on the promoters of *p15* and *MYC*, switching the transcriptional regulation of these genes in keratinocytes.

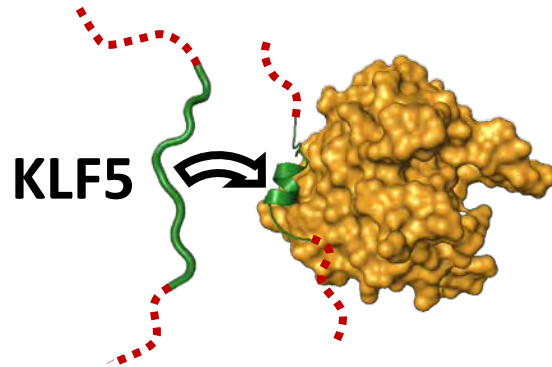
Sumoylated KLF5 (bottom) forms a transcriptional repressor complex for lipid oxidation genes, and desumoylation in response to a PPARδ agonist alters affinity for co-regulators resulting in transcriptional activation.



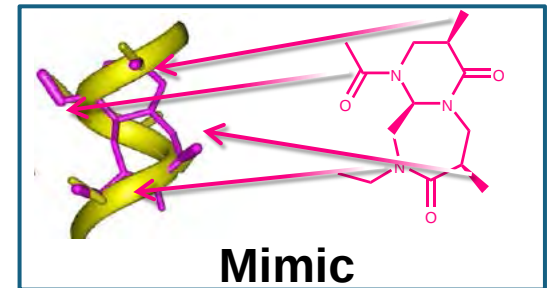
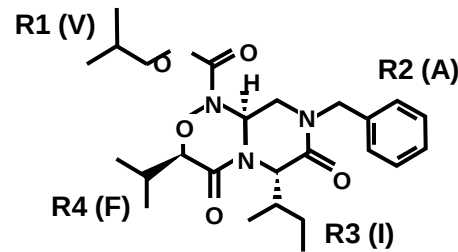
KLF5 and WNT signaling in CRC development.

In normal intestinal epithelial cells, KLF5 and β -catenin are regulated by multiple mechanisms such as degradation or well-coordinated WNT and MAPK kinase activation. During CRC development, Kras mutations increase KLF5 expression, while Apc and Ctnnb1 mutations increase WNT pathway activity by increasing the stability and transcriptional activity of β -catenin. In the context of these mutations, KLF5 and β -catenin contribute to CRC tumorigenesis by inducing transcription of multiple genes such as Ccnd1, c-Myc, Ascl2, or Lgr5. Red stars mark mutations.

α -Helical structure may be involved in protein-protein interactions



Val-Ala-Ile-Phe

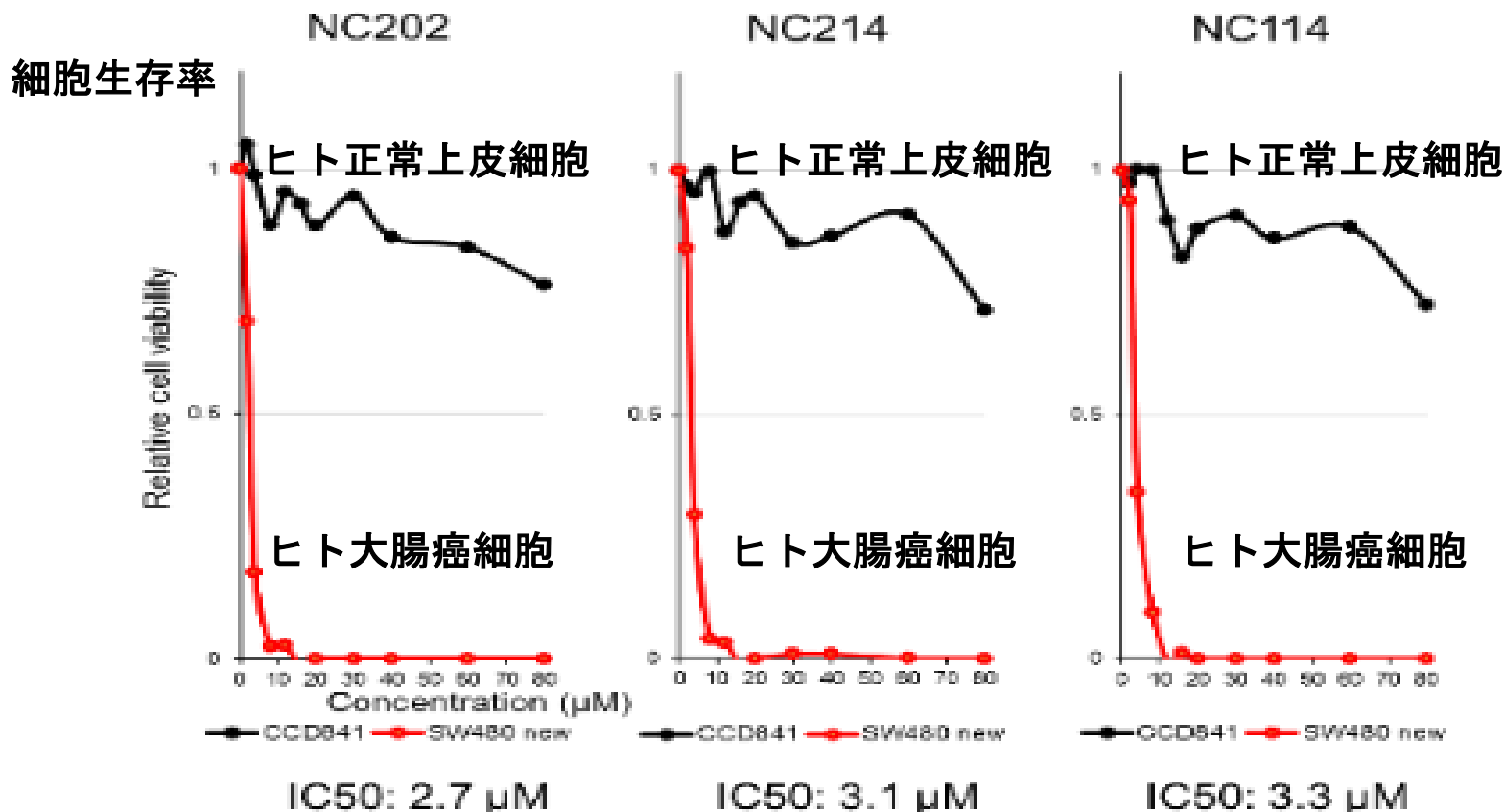
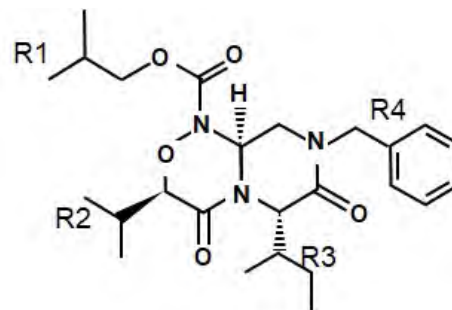


Mimic
compound



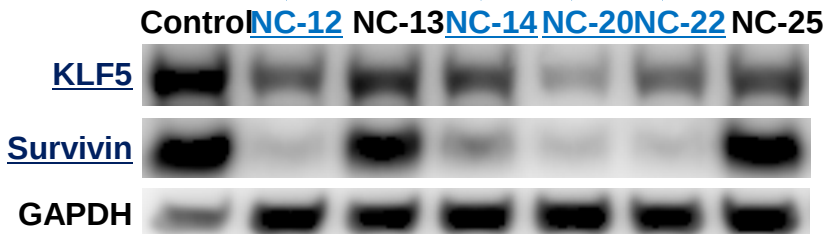
NC化合物は正常細胞を傷害せずに、 癌細胞の増殖を抑制する

Nakaya T, Suzuki T, Nagai R et al *ACS Medicinal Chemistry Letters* 13: 687, 2022

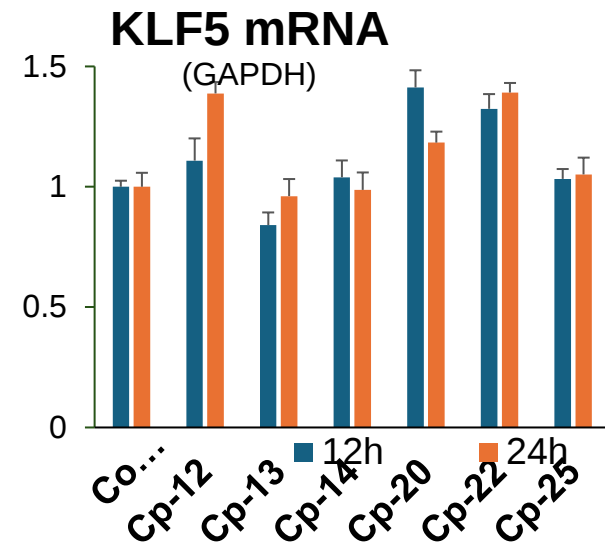
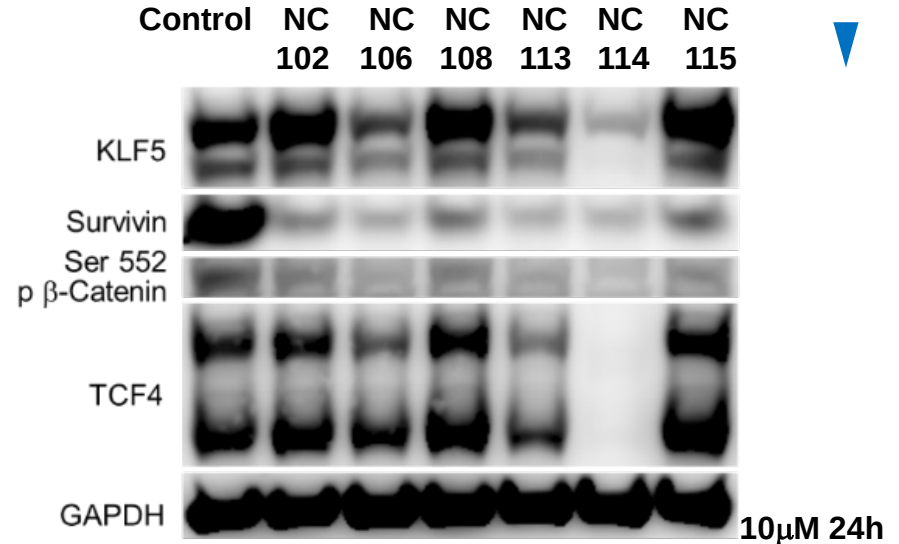
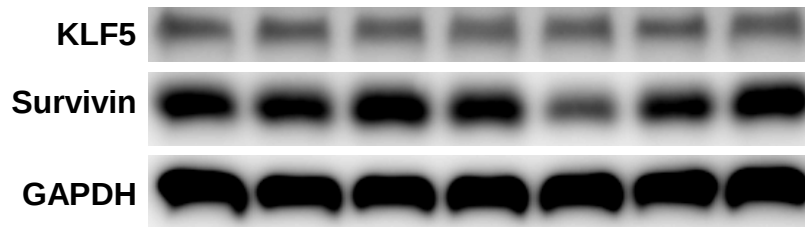


NC化合物群は、大腸癌細胞で選択的にKLF5・リン酸化β-Catenin・Survivin・TCF4蛋白を抑制する (KLF5mRNAは不変)

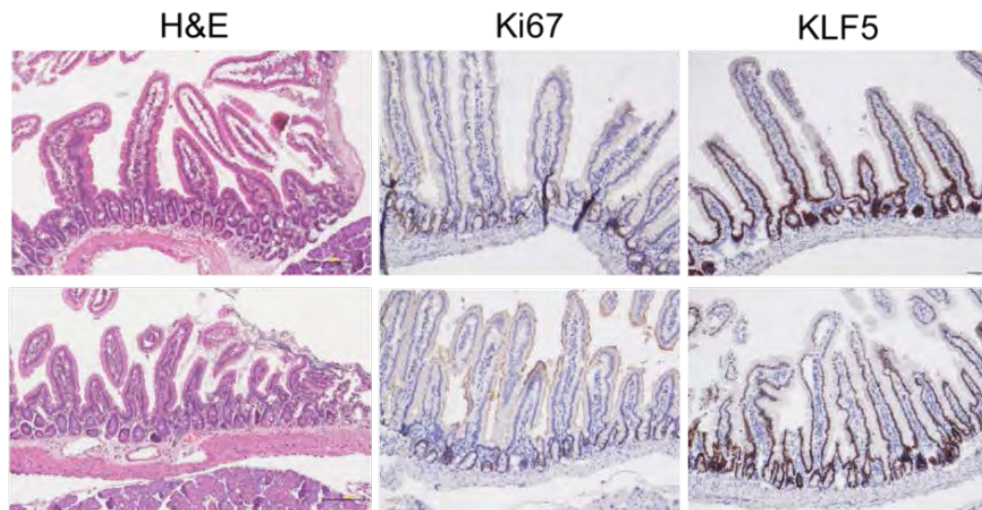
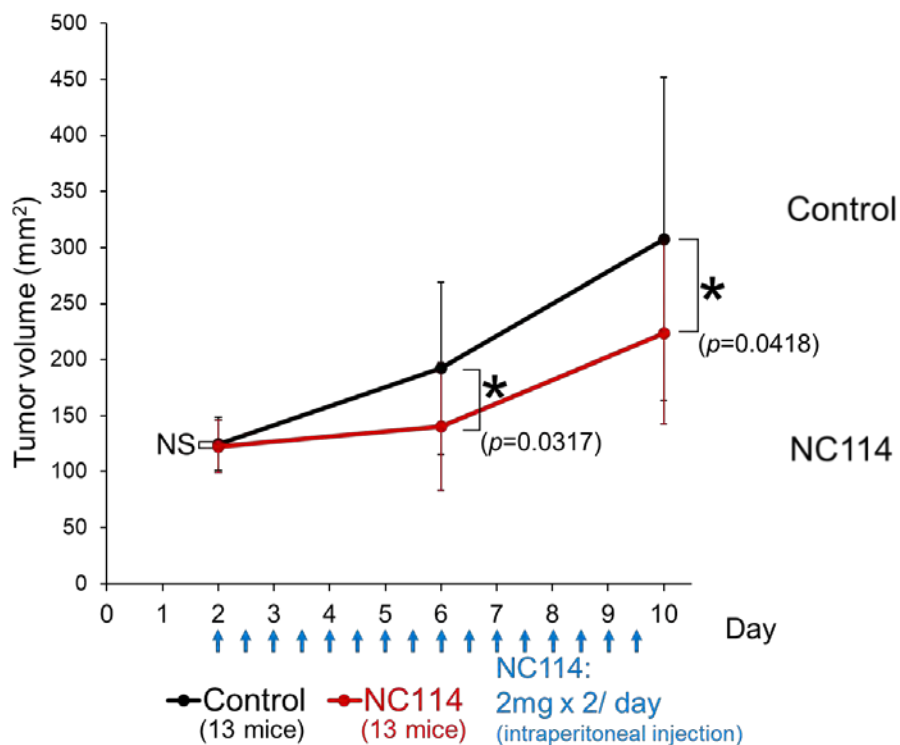
大腸癌細胞 (SW480)



正常大腸細胞 (CCD841 CoN)



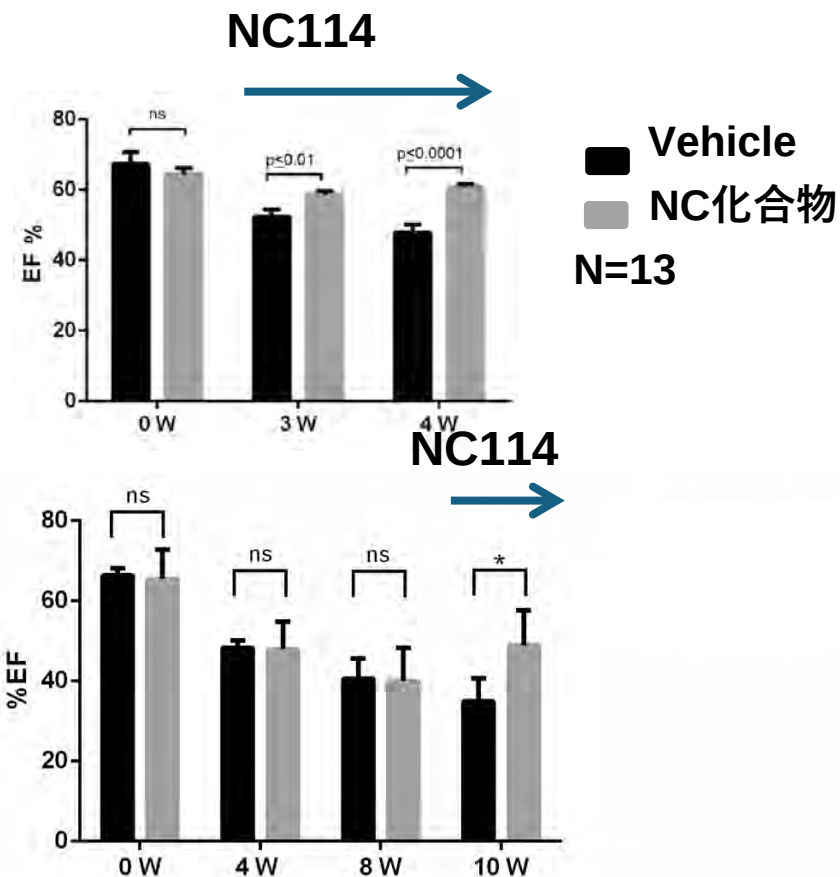
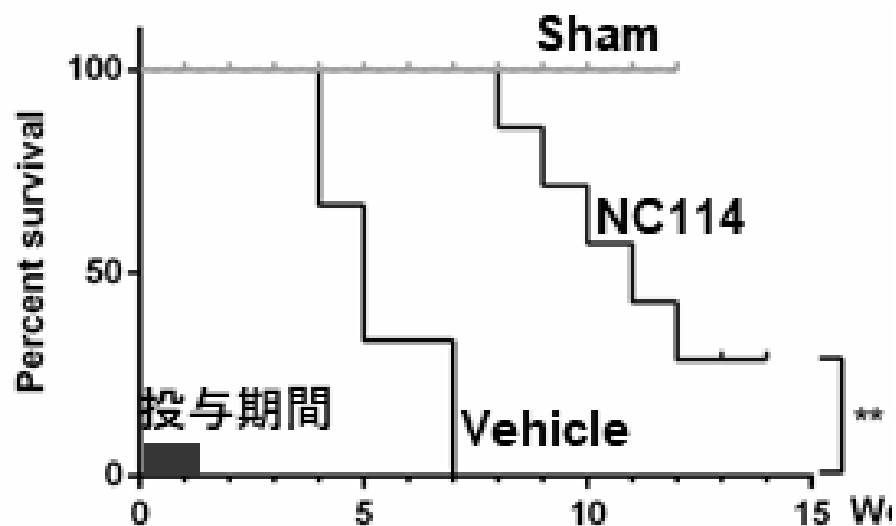
NC化合物はヌードマウスに移植したヒト大腸癌細胞の増大を有意に抑制するが、正常大腸上皮細胞を傷害しない



NC化合物による圧負荷心不全の改善

左室駆出率

生存率



Unpublished

Dawn of the Precision Medicine Era

Druggable and undruggable KLF/SP factors, Phosphatases & other signaling effectors in human disease

October 19 - 22, 2024
European Cultural Center of Delphi
Delphi, Greece

www.kruppel.org

Coordinator

Linda T. and John A. Mellowes Center
for Genomic Sciences & Precision Medicine
Medical College of Wisconsin, USA

Point: Hypotheses first

There is little to show for all the time and money invested in genomic studies of cancer, says **Robert Weinberg** — and the approach is undermining tried-and-tested ways of doing, and of building, science.

During the twentieth century, biology — traditionally a descriptive science — became one of hypothesis-driven experimentation. Tightly coupled with this was the increasing dominance of reductionism, the idea that complex biological systems can be understood by dismantling them into their constituent pieces and studying each in isolation. Implicit here was the notion that observations should only be made to support or attack hypothesized mechanisms of action, and that simple observation — phenomenology for its own sake — is of relatively little use.

These approaches served us well over the past half-century: witness the revolutions in molecular biology, genetics, immunology, and

biology that has since emerged. Increasing proportions of national research budgets are being diverted to them. But is it worth extinguishing 20 or 30 small-scale, hypothesis-driven projects to make room for an attack at the systems-wide level?



From a cancer researcher's perspective, the successes of hypothesis-driven science are clear and undeniable. They stretch back over half a century and continue week after week, month after month, to yield new conceptual insights. By contrast, the new ways of doing biology are so untested that their long-term benefits are still hard to project. Nonetheless, it's useful to make comparisons, if only because economic necessities demand that we do so.

—although this is likely to change as technology costs tumble. Meanwhile, countless smaller experimental research programmes — proven sources, year after year, of conceptual innovation — have struggled to survive.

High stakes

At stake are not only ambitious large-scale research programmes but also the careers of many



Counterpoint: Data first

Large, unbiased genomic surveys are taking cancer therapeutics in directions that could never have been predicted by traditional molecular biology, says **Todd Golub**.

paving the way for
genomes
roadmap
drugs at, however
It will also
ipated directions in the
tions in the
enzyme, not
in cancer,
glioblastoma
around the
to establish
across other
functions
the development
Despite
wonder how
genome
understanding
the genomic
ing the genomic
significant
ing human
logically
already shown
of genetic
mutant
the