

# 第4期プロジェクト研究 評価報告書

中間評価（2020・2021年度開始）

2023年3月

公益財団法人東京都医学総合研究所 研究評価委員会

# 目 次

I	評価の方法・対象	.....	1
II	プロジェクト別評価	.....	5
III	資料	.....	27

# I 評価の方法・対象

## 1 評価の方法

2020年度から開始した第4期プロジェクト研究は、21テーマでスタートした。2021年度から新たに2テーマが加わった一方で、2テーマが終了となった。その結果、全体21テーマを、2つの評価部会（第1部会：臨床医科学研究 10テーマ 第2部会：先端基礎医科学研究 11テーマ）に分け、2022年度の研究成果と2023年度の研究計画について、専門的観点からの評価（5点満点）を実施し、実用化の観点から2名の専門委員による意見を踏まえた「総合評価点」に基づいて、以下のとおりAからDの4段階に評価を区分した。

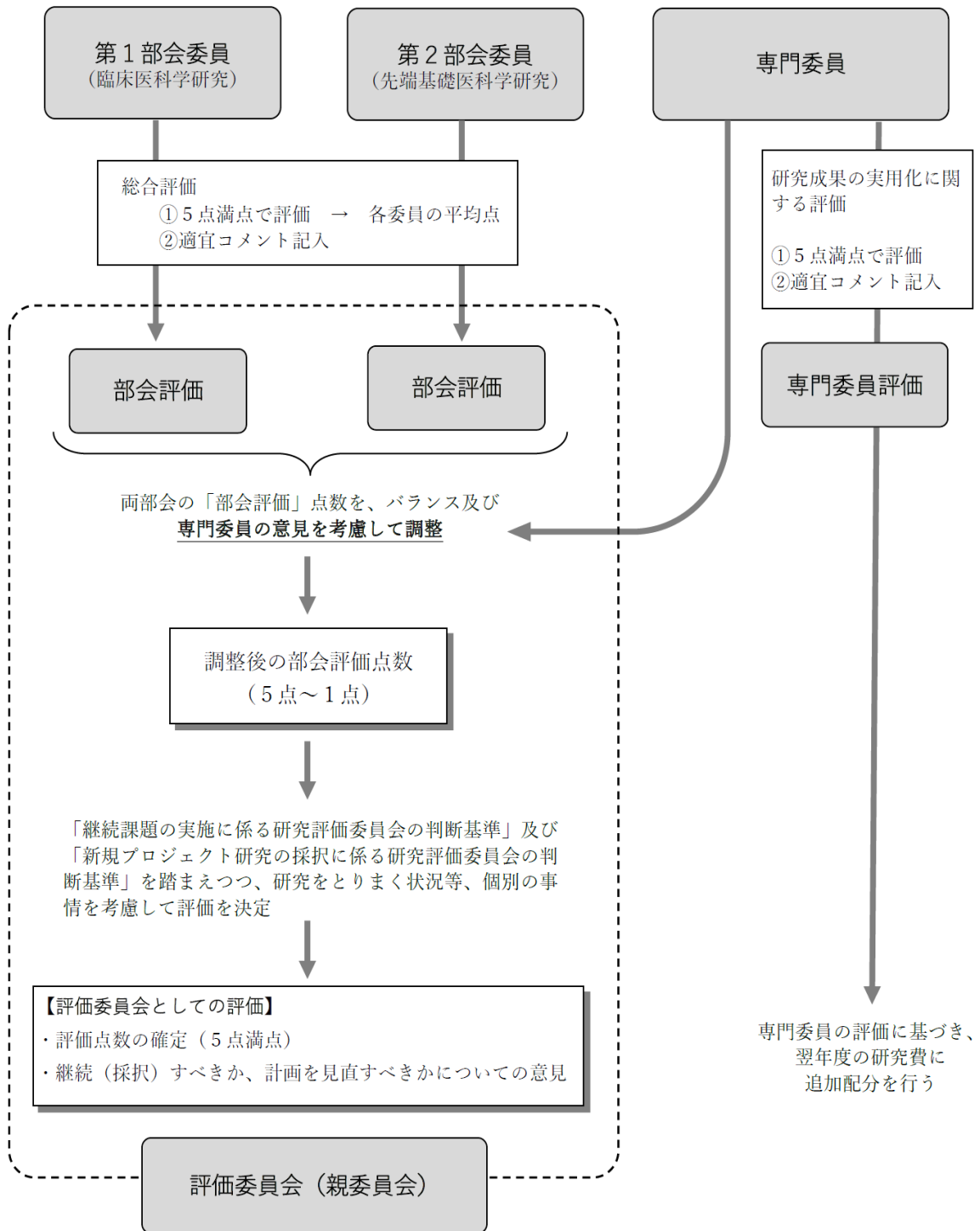
評価区分	総合評価点
A（特に優れている）	4.5点以上 5点以下
B（優れている）	3.5点以上 4.5点未満
C（普通）	2.5点以上 3.5点未満
D（劣っている）	2.5点未満

なお、専門委員についても評価（5点満点）を実施しており、評価の高いプロジェクトには翌年度の研究費が追加配分される。

### （評価の経過）

- 2023年1月20日 研究評価委員会第1部会 研究者による発表、質疑、審査  
（第1部会 臨床医科学研究 10テーマ）
- 2023年2月 6日 研究評価委員会第2部会 研究者による発表、質疑、審査  
（第2部会 先端基礎医科学研究 11テーマ）
- 2023年2月28日 研究評価委員会 研究評価  
（全体21テーマ）

公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会 評価決定までの流れ



## 2 評価の対象

番号	プロジェクト名	評価区分	評価部会	
			第1	第2
1	ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構	A		○
2	難聴の遺伝的要因と発症機構の解明	B		○
3	カルパインによる生体機能維持の分子機構	B		○
5	幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬	B		○
6	タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御	A		○
7	認知症の分子機構	A	○	
8	学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明	A		○
9	機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践	B	○	
10	こどもの脳のためのトランスレーショナル研究	C	○	
11	脳卒中後の神経修復に関わる分子・細胞メカニズムの解明	A	○	
12	脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム	A		○
13	統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発	B	○	
15	睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発	B	○	
16	依存性物質の作用機序解明とその医療応用	B	○	
17	インフルエンザ・デング熱及び肝疾患に対する予防と治療	A		○
18	ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発	A		○
19	網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発	B	○	
20	糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略	B	○	
21	iPS細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性疾患の治療法開発	B		○
22	がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用	B	○	
23	概日時計と寿命・老化タイマー	A		○

## Ⅱ プロジェクト別評価

## 【中間評価】

### 1 「ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構」

略称:ゲノム動態プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

ゲノム上には多くの遺伝子とそれを制御するシグナルと共に、ゲノムの複製・娘細胞への分配などその継承・維持に関与する多様な配列・構造が存在する。これらの構造や個々の過程に関与する因子は、環境との相互作用にも依存して変化し、ゲノム変動をもたらし、がんを含む種々の疾患の原因ともなる。

本プロジェクトでは、ゲノム維持・継承に関与するゲノム・染色体の多様な構造や制御因子の生理的意義を解明する。この研究の成果は、ゲノム変動がもたらす疾患の発生機序を解明し、新規の診断、治療法の開発につながる。

##### (2) 目標

- ヒト細胞から細菌にまで保存されるゲノムの複製・安定維持の分子基盤を解明する
- ゲノムの継承に関与する核酸シグナルと制御因子、それらの個体発生・分化における機能を解明する
- 環境因子によるゲノム変動の誘導と疾患発生の分子機構を解明し、新しい治療戦略を策定する

評価区分

A

#### 【主な評価意見】

- G4/Rif1 は核膜近傍でクロマチンループを形成し、複製を抑制するとあるが、複製の準備をしている状態と感じた。この準備過程に Rif1-C 末端の S-パルミトイル化が必要であり、そのアシストに栄養素（アセチル CoA の合成）が必要なのではないか。
- 研究は順調に進んでいる。R-loop/RNA-DNA hybrid 依存的な複製開始の話題が、真核動物との共通点を強くうかがわせて興味深かった。酵母の系をさらに活用して、研究の新たな進展が期待できる。
- Rif1 の核膜局在など、その機能の解明が精力的にすすめられている。



## 【中間評価】

### 2 「難聴の遺伝的要因と発症機構の解明」

略称：難聴プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

難聴をもつ新生児は約 1,000 人に 1 人の割合で誕生し、また加齢により罹患率が上昇する。難聴患者の約半数は遺伝的要因により発症することから、診断、予防および治療法の確立のためには、原因となる遺伝子の同定および機能解明が急務である。また、難聴は糖尿病、高血圧症など他の疾患が発症リスクとなること、一方で、認知症、心理社会的疾患は難聴が発症リスクとなることから、難聴と関連疾患との因果関係を解明することは重要な課題である。

##### (2) 目標

- 先天性、加齢性および騒音性難聴の発症に関与する遺伝子を同定し、機能を解明する
- 難聴モデル動物を用いて難聴と他の疾患との因果関係を明らかにする
- 新たな難聴モデル動物の開発、難聴予防・治療法の確立を目指す

評価区分

**B**

#### 【主な評価意見】

- 騒音による難聴と 2 週間後の回復という結果は興味深い。回復には周りの細胞の影響があり、この組織修復過程には免疫反応が関与するはず。組織での TNF- $\alpha$  や IL-6 の発現、ステロイド投与などの影響といった実験は興味深い。また、免疫系のモデルマウスを利用するのも良いだろう。成果のヒトへの還元も期待できる。
- マウス個体を用いた遺伝学的手法を確実に進めており、重要である。遺伝学的手法を用いた実験は、時間がかかるが、着実に成果を出している。
- 難聴の予防法および治療法の開発が期待できる。

## 【中間評価】

### 3 「カルパインによる生体機能維持の分子機構」

略称：カルパインプロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

カルパインは細胞内の蛋白質分解酵素（プロテアーゼ）であり、様々な基質蛋白質に対する重要なモジュレーターとして機能する。そのため、カルパイン活性の不全・異常は筋ジストロフィー（指定難病 113）、食道炎、皮膚疾患、眼疾患などの発症または悪化要因となっている。これらの病態克服には、カルパインの生理機能理解が必須である。

本プロジェクトでは、カルパイン遺伝子改変マウスの解析を中心に、カルパインの新規機能とそのメカニズムを明らかにする。

##### (2) 目標

- カルパインによる基質タンパク質分解が必要な生理現象を特定し、カルパイン活性化に至るメカニズムとその意義を明らかにする
- カルパイン機能の欠損または亢進が引き起こす疾患現象に対し、予防・治療・診断を可能とする技術開発基盤の確立を目指す

評価区分

**B**

#### 【主な評価意見】

- CAPN15-KO マウスの表現型（形成異常）は興味深いですが、基質タンパク質機能の重要性を考慮すると変化は少ないという印象をもった。
- カルパイン は 15 種類あることから、それぞれの機能という観点からはどうしても個別解析になっていくのはやむを得ないが、カルパイン全体を俯瞰するような観点からカルパインの本質的意義を解明していけるとさらに発展が望める。
- CAPN15 が Ubq 化タンパク質を基質として、その異常により発達障害が起こる点は興味深い。

## 【中間評価】

### 5 「幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬」

略称：幹細胞プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

最近、画期的ながん免疫療法が開発され、多くのがん患者の命が救われている。しかし、それが効かない悪性腫瘍や急性白血病の患者も依然として多い。そこで本研究では、我々が見つけたがん免疫増強因子と抗白血病化合物を実用化するための研究を推進する。また、ヒト iPS 細胞の培養系とヒト型免疫系を持つ動物モデルを用いて、人間のがん免疫機構の解明にも挑戦する。これらは、新しいがん治療法を開発するための重要なステップである。

##### (2) 目標

- CXCL14 による細菌・がん細胞の免疫排除メカニズムとその生理的意義を解明し、がん免疫療法等の開発に役立てる
- がん・白血病幹細胞の生存に必須な遺伝子を同定し、新しいがん分子標的薬の開発につなげる
- ヒト iPS 細胞の試験管内造血とヒト型免疫系を持つマウス系統の作出を通じて、新しいがん免疫療法開発の原理と評価系を確立する

評価区分

**B**

#### 【主な評価意見】

- CXCL14 の日内変動に関する論文は興味深い成果である。
- ヒト iPS 由来のマクロファージでは、貪食能より嚥食能が強いという知見は興味深く、今後何か新しい知見が得られそうな予感がする。
- ヒト型免疫系を持つマウス系統の作出でヘテロマウスが作成出来たことは素晴らしい。  
早く完全にヒト型免疫系を持つマウス系統が完成することを期待する。

## 【中間評価】

### 6 「タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御」

略称：蛋白質代謝プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

ユビキチン・プロテアソーム系による選択的タンパク質分解経路は広範な生命現象を制御しており、その破綻は神経変性疾患やがんなどの様々な疾患を引き起こすこと、個体老化と関連することがわかってきたが、大規模かつ複雑な生体防御システムであるがゆえに、その全体像は不明である。

そこで、本プロジェクトでは、最先端手法の導入によりユビキチン・プロテアソーム系の基本原理を解明し、関連疾患の発症機構を理解するとともに、近年、世界的に進展しているユビキチン創薬の分子基盤を提供する。

##### (2) 目標

- ユビキチン・プロテアソーム系の制御分子解明と制御
- プロテアソーム関連疾患の発症機構を解明する
- ユビキチン・プロテアソーム系の創薬標的を探索する

評価区分	A
------	---

#### 【主な評価意見】

- ZFAND タンパク質の同定、タンパク質複合体のインテグリティを監視する新しい機構の解析など、取り上げられた四つのトピックスいずれにおいても研究が順調に進んでいる。
- ユビキチン・プロテアソームシステム(UPS)は、異常なタンパク質や役目を終えた機能性タンパク質を選択的に分解除去して蛋白質の恒常性維持のみならず遺伝子発現、シグナル伝達など様々な細胞機能の制御に重要な役割を果たしている。基礎から応用まで着実に重要な研究を進めている。
- プロテアソーム液滴内でユビキチン化基質が不溶化し、ATP レベルが上がることで液滴が解消するという発見は面白い。

## 【中間評価】

7 「認知症の分子機構」

略称：認知症プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

近年、認知症の原因となる遺伝子が明らかとなってきたが、その治療薬開発は失敗が続いている。

本プロジェクトは様々な認知症疾患の病態形成、進行の分子機構を明らかにし、早期診断、治療につながる研究を行うことを目的とし、病態を再現する細胞、動物モデルを構築すると共に、原因となる異常型タンパク質の構造を解明し、その診断、治療に役立つ基盤を構築することを目的とする。

#### (2) 目標

- 認知症の病態を再現する細胞、動物モデルを構築し、社会に提供する
- 認知症の原因となるタウの異常構造を明らかにする
- 神経変性の原因となる $\alpha$ シヌクレインの異常構造を明らかにする

評価区分

A

### 【主な評価意見】

- 神経変性疾患における諸タンパク、すなわち TDP-43、 $\alpha$ シヌクレイン、リン酸化タウ等の線維構造、生化学の成果はまさに日進月歩であり、学際的国際的にリードしている点は素晴らしい実績である。
- 構造解析の結果を、ぜひ新規の診断法や治療・予防法に具体的に活かせる方向性を追求いただきたい。
- 種々の神経変性疾患の異常タンパク質の構造の違いを、クライオ電顕による構造解析で明らかにし、タウ、アルファシヌクレイン、TDP-43の構造をもとに、病型が分類されたことは素晴らしい。「最初に形成されたる異常型タンパクの構造によって、疾患病態が形成される」という仮説が、証明されたであろう。

【中間評価】

8 「学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明」

略称：学習記憶プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

記憶情報は神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路で形成・保持され、適宜読み出される。本プロジェクトでは短い世代交代と高度な分子遺伝学的手法が発達したショウジョウバエを用いて記憶回路の形成過程・動作原理を明らかにし、哺乳類モデルで検証する。

本プロジェクトは記憶（経験）に基づく精神活動やその原型がどのように生まれ、疾患・加齢により何故障害されるのか？を分子レベルで理解する点で意義が大きい。

(2) 目標

- 神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路の形成・活性化機構などの動作原理をショウジョウバエと哺乳類モデルで解明する
- 記憶（経験）から精神活動の原型が生まれる仕組みを遺伝子・回路レベルで明らかにする
- 加齢体・病態モデルで記憶が障害される原因を分子・遺伝子レベルで明らかにする

評価区分

A

【主な評価意見】

- 生物学的、生理学的な現象を対象にした、独創的な研究内容である。発想が素晴らしい。ヒトへの応用、利用の道のは遠いが、到達の可能性は十分ある。
- ショウジョウバエ研究の持つ利点を最大限に生かして、熱回避反射系に対する共感の神経機構を明らかにした点、綺麗な解析であった。さらにそれぞれの回路の研究が進むことを期待する。
- グリア細胞（*enthething glia*）と情報伝達系に関する知見は重要で、これをショウジョウバエを利用してとことん突き詰めていくべきである。

## 【中間評価】

### 9 「機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践」

略称：脳機能再建プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

日本には10万人の脊髄損傷患者、130万人の脳梗塞患者がおり、これらの患者の麻痺した運動機能や体性感覚機能を取り戻すための革新的な治療戦略が待望されている。

本プロジェクトでは、これまで不治の病であると考えられていた脳脊髄損傷に対する革新的な治療法“人工神経接続”を脳梗塞患者と脊髄損傷患者に適用し、損傷によって失った機能である“自分の身体を感じ、自分で動かす”ことを再獲得することを目指す。

##### (2) 目標

- 脳脊髄損傷患者に対する人工神経接続による随意歩行機能再建の臨床研究を行い、治療法の確立を目指す
- 人工神経接続による運動機能の再建・回復の神経メカニズムを明らかにする
- 心と身体運動を繋ぐ神経機構を解明し、精神機能と運動機能の向上を促す介入法を開発する

評価区分

**B**

#### 【主な評価意見】

- 実に独創的な研究であり、かねてから成果を興味深く拝見してきました。人工神経接続による運動機能と体性感覚機能の同時再建法にはとても期待しています。今までのリハビリのやり方に変革が起きるだろうと期待する。
- ユニークな研究であり、複雑でこれまで手がつけられて来なかった運動・体性感覚機能の神経メカニズムを解明を進めており、大変面白い。
- 筋活動に対する運動系と感覚系の双方の関与について、未だ課題があるが、明らかにしつつある成果は興味深い。

## 【中間評価】

10 「こどもの脳のためのトランスレーショナル研究」

略称：こどもの脳プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

こどもの脳の病気に関する研究は遅れており、治療法の開発が進んでいない。中でもゲノム医学の進歩により遺伝性疾患の研究に力が注がれる一方、後天性神経疾患の病態解明と治療法開発が課題となっている。我々は臨床志向型の研究に特化し、動物モデル等を用いてその成果を臨床に直接還元できるトランスレーショナル研究を推進する。これらを通じて小児医療におけるアンメットニーズに応えることができる。

#### (2) 目標

- こどもの脳の病気の動物モデル（炎症・免疫性神経疾患、てんかんなど）を用いて、特にグリア細胞の関わりに注目しながら疾患のメカニズムを解明する
- 病院との連携により臨床サンプルを用いたヒト疾患研究を行い、全国の小児医療機関とのネットワークを活用して多施設共同臨床研究を推進する
- こどもの脳の病気に対する幹細胞治療を中心に新規治療法の効果を動物モデルで検証し、有効な治療法のない疾患に対する新たなソリューションを提供する

評価区分

C

### 【主な評価意見】

- 結節性硬化症の発症機序研究は本質に迫るものと考えられ、とても期待している。発症機序で 1) シンテニンの蓄積、2) 蛋白翻訳細胞増殖、の2つが提示されているが、結節形成や樹状突起の変性とどのように関連しているのかがとても興味深い。
- 急性脳症に関する日本における疫学的研究は、評価に値する。表現系が共通するが、その原因病原体が異なるので、機序の解明に向かうマウスモデルの研究が期待される。
- それぞれの具体的な課題が、本プロジェクトで一貫してめざす小児の脳神経系疾患克服に向けての中核となる取り組みからどのように派生し、それがどのような波及効果をもたらすのかを見据えた戦略性が必要である。



## 【中間評価】

### 1 1 「脳卒中後の神経修復に関わる分子・細胞メカニズムの解明」

略称：脳卒中ルネサンスプロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

本邦では高齢化社会が進み、脳卒中は健康寿命を短縮する大きな要因となっている。脳卒中後の麻痺や脳機能障害の程度を軽減し、脳卒中患者の社会復帰を促すような新しい治療法の開発に期待が高まっている状況である。

本プロジェクトでは、脳卒中後の脳組織における修復機転の分子・細胞メカニズムを、最新の免疫学—神経科学—生化学を融合させた研究視点から解明して、新たな脳卒中治療剤の開発を行う。脳には驚くほどの修復プログラムが備わっていることが明らかになりつつあり、免疫学や神経科学の新しい研究手法を応用することによって神経修復に関わる分子・細胞メカニズムが詳細に解明されることが期待できる。脳卒中研究を新しい角度から発展させることにより脳卒中後の神経修復を促進し、患者の社会復帰を助ける薬剤の開発を主目標として研究を行う。

##### (2) 目標

- 脳卒中後の脳内で作られる修復担当細胞の誘導メカニズムを明らかにし、その機能や生理的意義を明らかにすることによって新しい脳卒中の治療法を開発する
- 脳卒中後の脳内では神経回路が再構築され、失われた身体機能を代償しようとする。この分子・細胞メカニズムを解明することによって、脳卒中患者の機能予後を改善する治療法の開発につなげる
- 脳卒中や認知症では脳内に炎症が起こって病態を悪化させるが、炎症を起こす原因物質を脳内から排除する分子メカニズムを解明することにより脳卒中や認知症の悪化を阻止、発症を予防する治療法の開発につなげる

評価区分

A

#### 【主な評価意見】

- 「いち早く炎症を終息させ、修復細胞の機能をアップしながら修復機転を長く維持する」というテーマに従って発展してきた研究と評価される。
- 今後の研究の発展によって時期特異的、選択的な介入による修復が可能となる可能性が高い。しかしながら、実臨床を踏まえた現実的治療法を模索するプロセスは必須であろう。
- 脳卒中発症後の経過を、ステージを分けてそれぞれに働くと考えられる修復メカニズムを、修復性ミクログリアの誘導、維持機構との関係で解析している点は、興味深い。

## 【中間評価】

1 2 「脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム」

略称：脳神経回路形成プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

現代社会では対人関係やコミュニケーション障害を特徴とする、自閉症スペクトラム（ASD）やその他の精神疾患の発症率が増加している。しかしこれら疾患の原因となる脳の器質的異常は未解明な部分が多い。

本プロジェクト研究はこの課題に対し、“脳の構築原理の理解”という観点からその発症原因の解明にアプローチする。脳・神経回路構築の基本原理を知り、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解を深める。

#### (2) 目標

- サブプレートニューロン (SpN) の脳構築過程における機能を解明する
- 抑制性ニューロンと興奮性ニューロンがどのようなタイミングで移動し、また互いにその配置への影響があるのか明らかにする
- シナプス形成におけるプロテオグリカンの機能を解明する

評価区分

A

### 【主な評価意見】

- サブプレートを形成するサブニューロンの分離、同定の方法を手中に収めたようで、その研究進捗は素晴らしい。一方、比較進化学（実は比較解剖学）というのは、その展開、意義が曖昧となりやすく、1つの不安材料と感じる。
- HSPG が関与するシナプス形成メカニズムにおいてはモデルシステムによって異なる可能性を視野に入れることも有意義かと思う。
- サブプレートニューロンの機能解析を多角的に、研究し始めて、脳発生の回路形成の機構が明らかになることを期待したい。

## 【中間評価】

1 3 「統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発」

略称：統合失調症プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

統合失調症は患者と家族の暮らしと健康に大きな影響を及ぼす心の病であり、患者数は80万人におよぶ。ほとんどの患者は10代から20代に発症し、その後長期間の治療を余儀なくされるが、根本的な原因はいまだ不明で対症療法的治療が行われているのが現状である。

本プロジェクトでは、臨床医学と基礎科学の両側面から統合失調症の原因究明を進め、より有効な予防・診断・治療法の開発を目指す。

#### (2) 目標

- 統合失調症の予防・診断・治療に有用な新たなバイオマーカーを明らかにする
- 統合失調症発症をもたらす分子基盤を究明し、新たな先制医療戦略を確立する
- 都立病院と連携して、より有効な治療法の開発を目指す

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- ペントシジン蓄積は統合失調症の発症原因なのか、あるいは発症させる要因の積み重ねの結果なのか、なかなか難しい問題である。統合失調症という責めあぐねている疾患に対して、発病初期をターゲットにさらなる課題をもって挑んで欲しい。
- 統合失調症のペントシジン蓄積仮説を示唆する知見の意義づけを、ヒト由来試料、特に死後脳やモデル動物で進めて欲しい。
- 独創的かつ重要な取り組みであると考えられるが、統合失調症等の精神疾患において糖化ストレス、ペントシジンの一元論にもとづく仮説とその実証に向けた研究計画については、慎重に考慮する必要がある。

## 【中間評価】

1 5 「睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発」

略称：睡眠プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

現代社会では慢性的な睡眠障害が増加している。睡眠障害は個人の健康面で身体・精神疾患のリスクとなるだけでなく、特に眠気は社会経済的損失にも結び付く。しかし睡眠覚醒制御の基盤は未解明、良質な睡眠の客観的定義も未確立である。本研究では重度の眠気を呈する過眠症に焦点をあて、その病因・病態指標を解明する。生理的睡眠の基盤の検討と合わせ、過眠症や中途覚醒型不眠の新たな診断・治療法の開発につなげる。成果を睡眠障害予防や健康維持増進に応用することは重要な社会的課題である。

#### (2) 目標

- 過眠を呈する睡眠障害の病態を明らかにし、診断・予防・治療法を開発する
- 健康的で良質な睡眠の条件を明らかにする

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 今回は、ナルコレプシーをテーマに研究がなされており、関連遺伝子解析で HLA 領域のメチル化が関与するという結果は興味深い。
- ナルコレプシーは従来の HLA アリルト異的ペプチド による自己免疫仮説では、そのペプチドの除去が不可能であり治療できなかつた。しかし、発見したような DNA メチル化や発現量変化に関しては、緩やかに HLA- DQB1 の発現を抑えるなど新規治療法につながりうる。
- 個々の取り組みの成果は挙がっているが、これらが、本研究プロジェクトの睡眠障害の本態に迫るとの目標の中でどのような位置付けになるのか、より明確な目標設定が求められる。

## 【中間評価】

16 「依存性物質の作用機序解明とその医療応用」

略称：依存性物質プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

様々な依存性物質は、深刻な社会問題である薬物依存や幻覚・妄想の原因である一方、疼痛や発達障害などの治療薬やストレス解消のために広く用いられている。

本プロジェクトでは、依存性物質の作用機序を解明し、その成果を医療応用するための研究を進めることで、依存症候群などの新たな予防法、治療法、回復法を開発し、個別化疼痛治療法などの疼痛管理技術の向上や、発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す。

#### (2) 目標

- 依存性物質の作用機序に基づく依存症候群などの予防法、治療法および回復法を開発する
- 個々人の遺伝子に合った早期からの適切な疼痛治療法の改良と適応拡大を目指す
- 発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 線虫でのスクリーニング系確立に向けた研究は独創的で有用である。GIRK 阻害薬イフェンプロジルの特定臨床試験から医師主導治験への発展は強く望まれる。
- 各々の研究において成果が得られており、評価できる。しかしながら、国内外を通じて、依存性について、このような規模の研究グループは数少ない。こうした視点から、本プロジェクトが共同し各研究者のシナジーが生まれる課題設定が求められる。
- GIRK チャンネルにさらに効果的な候補物質を線虫系でスクリーニングできると面白い。ギャンブル依存のモデルは興味深い。研究テーマが多岐にわたっているため、選択と集中が必要ではないか。国際連携を進めてはどうか。

## 【中間評価】

### 17 「インフルエンザ・デング熱及び肝疾患に対する予防と治療」

略称：感染制御プロジェクト

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

毎年、世界中で様々なウイルス感染症によって、人的にも経済的にも甚大な被害を受けている。その多くに対して、有効なワクチンや治療法が確立されていない。

本プロジェクトでは、毎年冬季に流行を繰り返す季節性インフルエンザや新型インフルエンザ、デング熱などの急性ウイルス感染症、ならびにB型・C型肝炎ウイルスの慢性感染や脂肪性肝炎を起因とした肝硬変及び肝臓癌に対し、安全かつ効果的で安価な新規治療法の開発及び予防法の確立を目指す。

##### (2) 目標

- 季節性及び新型インフルエンザの新規ワクチンの開発と病態発症機序を解明する
- 肝疾患病態解明及び肝硬変治療薬の開発とその作用機序を解明する
- 新規デング熱ワクチンの開発と病態発症機序を解明する

評価区分

A

#### 【主な評価意見】

- Covid-19 に対するワクチン効果を推測する目的での抗体価の測定は重要。欧米で多くの報告があるが、その比較、東京の特徴などが示されれば、もっと良かった。PRI-724 の肝硬変の改善、肝硬変進展予防効果は価値ある提示である。
- CoV 抗体価の大規模解析、PRI-724 の治療、肝硬変治療効果が第2相治験に入ったことなど、医療に大きく貢献する成果をあげている。
- ワクチンの多数回接種が有効であるという明確な結果が示され、その推奨に至ったことは意義深く高く評価できる。ワクシニアウイルスベクターを用いた研究も、今後予想される新興感染症に対する強力な対策になり得る可能性を示しており、大いに期待できる。

## 【中間評価】

18 「ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発」

略称：ウイルス感染プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

エンテロウイルス属は中枢神経疾患から手足口病まで多様な病態を示す大きなウイルス属であり、日本やアジアで大きな流行が発生している。これらのウイルスの複製に関わる宿主細胞側の因子の同定や複製メカニズムの解析、病原性の強弱を規定するウイルス側遺伝情報の解析を行い、ウイルス病原性発現機構を解明する。これらの情報を元に感染モデル動物の作成やそのモデルを用いたワクチンや抗ウイルス薬の開発を行い、本感染症の制御を目指す。

#### (2) 目標

- エンテロウイルスの複製機構を解明する
- エンテロウイルスの病原性を規定する遺伝情報を解明する
- 手足口病ワクチンを開発する

評価区分

A

### 【主な評価意見】

- ウイルス学の研究で出た成果をハプロタイプとヒトでの疫学研究を結びつけ展開させた点は素晴らしい。
- IRES 228/322 の インビトロでの機能解析で AC 型が効率よく複製するために、ウイルスゲノムにコードされるプロテアーゼタンパク質 2A が必須であることを発見しその発症の病態像を解明したことは素晴らしい。
- 新たに同定した EV71 の IRES 配列の神経細胞での翻訳亢進機序、コア蛋白アミノ酸配列の病原性増強機序、宿主因子の感染促進機序の各々の解明は重要であり、今後の進展が期待される。

## 【中間評価】

19 「網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発」

略称：視覚病態プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

日本における失明原因は、その多くが緑内障をはじめとする、網膜と視神経の変性疾患である。しかしこれまでに神経保護を目的とした治療法は無く、また視神経については細胞移植療法が困難なことから、根本的な治療法は確立されていない。

本プロジェクトでは、遺伝子治療などの手法によって網膜と視神経を保護し、さらに視神経を再生するという、全く新しい治療法の開発を目標とする。

#### (2) 目標

- 緑内障および網膜・視神経変性疾患に対する神経保護療法を開発する
- 視神経再生療法を開発する

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 正常眼圧緑内障の病因、症状、治療に沿って系統的に研究が進められている。ABCA1欠損による正常眼圧緑内障の発症メカニズムについては大いに期待できる研究である。
- 視神経障害とその後の再建は急務である。また緑内障がどのように生ずるのかのメカニズムの研究が重要である。本研究成果で紹介された、iTrkB やインスリン受容体導入等の一定のシグナルを恒常的に発生させる治療法そのものもつポテンシャルとリスクが同時に評価される必要がある。
- 研究の方向は樹状突起形成、シナプス形成、細胞体の保護、軸索形成、ミエリン形成、アストロサイトの役割と言うように、其々の部位での研究計画はきちんと進めている。  
ミクログリアのASK1の神経炎症の役割はさらに進めるべきである。



## 【中間評価】

20 「糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略」

略称：糖尿病性神経障害プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

糖尿病患者数の著しい増加により、その慢性合併症への対策が急務となっている。末梢神経障害は合併症の中で最も出現頻度が高く、痛みやしびれ等の刺激症状が不眠や抑うつの原因となり、病期が進行すれば足切断や致死性不整脈等の深刻な事態を招く。また中枢神経系にも影響を及ぼし、認知症の発症リスクを高めることが明らかとなっている。糖尿病に伴う神経変性の機構を解明し有効な治療法を確立することにより、患者のQOL向上および健康寿命延長に貢献する。

#### (2) 目標

- 糖尿病モデル動物やニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞の培養系等を用いて、糖尿病に伴う神経変性の機構を解明する
- 糖尿病性末梢神経障害や認知症に対する、有効な治療法を確立する
- 血糖降下薬のメトホルミンやGLP-1受容体作動薬の神経保護作用に注目し、末梢神経障害や認知症治療薬としての有用性を検証する

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 解糖系側副路代謝の抑制、マクロファージAGEs - RAGEシグナルを介した軸索輸送障害、ショウジョウバエモデルを用いた末梢神経障害におけるグリア細胞プロテオスターシス研究、エクセナチドやゾニサミドの末梢神経保護作用と、治療に向けて幅広く着実に進められている。
- 糖尿病性ニューロパチーの発症機序とその予防治療は、極めて重要な問題で有るにもかかわらず、あまり研究がされていない現状があるので、今後の発展を期待したい。
- 糖尿病研究は、いまや末梢・中枢連関や神経・内分泌・免疫系やそれらにかかわる様々な細胞成分のクロストークを視点に進められるべき段階にきている。その意味でも当該研究所内での連携、共同研究をさらに推し進める必要がある。

## 【中間評価】

2 1 「iPS 細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性疾患の治療法開発」

略称：再生医療プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

ゲノム編集によりヒト iPS 細胞の遺伝情報を改変し、治療効果を高めた細胞を用いた移植治療、遺伝的背景が同一な疾患モデルなど、幅広い iPS 細胞の医療応用につなげる。逆に、ヒトのゲノム DNA を有し、あらゆる細胞種に分化できる iPS 細胞を評価系として、医療へ応用可能な、正確で高効率なゲノム編集技術の開発を行う。iPS 細胞とゲノム編集という 2 つの最先端技術を融合し、遺伝性疾患の新たな治療法を開発する。

#### (2) 目標

- ゲノム編集を駆使して iPS 細胞移植治療の効果を高める
- ゲノムを編集した iPS 細胞モデルにより疾患の発症機序を解明する
- iPS 細胞を評価系としてゲノム編集の正確性と効率を高める

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 手間と時間のかかる手法を用いているが、研究は着実に進んでいるように見える。特に脳オルガノイドの研究は興味深い。
- iPS を用いた疾患解析は重要なことから、collaborationが増えると思う。活発な共同研究を展開しながら、original な技術開発をさらに進めて欲しい。
- ApoE4/E4 の iPS 細胞をアストロサイトに分化。RNA 発現の差異をみるが、グリア細胞や神経細胞での変化をみることの大事さを説明してほしかった。その可能性にチャレンジするということを主張すべき。ゲノム編集が yes と no に二極化するというのは、不思議な現象だが、その理由づけ（分子機構の説明）をして欲しい。

## 【中間評価】

2 2 「がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用」

略称：がん免疫プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

近年、がん特異的 T 細胞受容体 (TCR) をがん患者に発現させる遺伝子治療が画期的な成果を収め、世界中で同様の臨床試験が行われている。しかし、既存の技術ではがん特異的な TCR の単離が困難な上、単離された TCR はごく一部の患者にしか適用できないため、本遺伝子治療法を一般化することが難しい。本プロジェクトでは TCR の抗原特異性を一斉同定できる基盤技術を開発する。新規技術を用いることでがん特異的 TCR を任意のがん患者から迅速に単離し、効果的かつ安全な新規遺伝子治療法を確立する。

#### (2) 目標

- 高速抗原特異的 TCR 単離技術を開発する
- 新規技術を用いたがん特異的 TCR の網羅的解析を行う
- 単離されたがん特異的 TCR のがん殺傷効果を検証する

評価区分

**B**

### 【主な評価意見】

- 難治性の悪性腫瘍をターゲットに着実に進めていると判断される。治療に直接結びつくものとして、ネオ抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) のがん殺傷効果の検証がキーとなり、そのためにもネオ抗原特異的 TCR の配列の同定を早く実現して欲しい。
- 研究体制が整備されつつあるようで、がん抗原特異的 TCR 解析ツールを確立しつつあり、がんマーカーを標的とした TCR の同定が進むことを期待したい。
- TCR によってどのような癌抗原が認識され、それが癌細胞の殺傷に結びつくのかは、臨床応用上の重要な検討課題であり、また基礎研究の糸口ともなりうるものである。そのためには、様々な実施例を積み重ねていく必要がある。今後の成果に期待する。

## 【中間評価】

23 「概日時計と寿命・老化タイマー」

略称：体内時計プロジェクト

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

約 24 時間周期のリズムを生み出す概日時計は、転写翻訳を介したフィードバック制御により振動すると考えられてきた。しかし我々は、翻訳後修飾や構造変化などのタンパク質ダイナミクスが時計のクォーツとして機能すると考え、その分子レベルでの理解を目指す。さらに、時計が壊れることにより老化現象が導かれる仕組みに着目し、これを理解して応用することにより、寿命や老化への分子アプローチを目指す。

#### (2) 目標

- 概日時計が 24 時間周期のリズムを生み出す分子メカニズムを解明する
- 時計が壊れると老化現象が導かれる仕組みを理解し、応用を目指す

評価区分

A

### 【主な評価意見】

- CLP1/2 という新しい E3 リガーゼの発見は素晴らしい。ただ、培養細胞系で転写抑制を指標にしているだけで、タンパク質結合などを直接見せてほしかった。この E3 結合は Broad な認識なのか。転写共役因子の RUVBL2 を追加したが、真の標的になっているのか、よくわからなかった。
- 除核細胞で概日リズムを見出す、あるいは、シアノバクテリアの KaiABC の相当するものを見つける、などを期待する。
- 研究を多角的に進めており、体内時計で老化をどこまで説明できるか、順調な発展を期待したい。

### III 資料

# 公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会設置要綱

平成 21 年 11 月 19 日  
21 医研本第 887 号

改正 平成 23 年 3 月 16 日 22 医研本第 1492 号 平成 24 年 3 月 13 日 23 医学研庶第 1642 号

(設置目的)

**第 1** 公益財団法人東京都医学総合研究所が実施するプロジェクト研究その他の研究について厳正な評価を行い、東京都の保健、医療及び福祉の向上に資することを目的として、公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会（以下「委員会」という。）を設置する。

(評価対象)

**第 2** 委員会が評価を行う対象とするのは、次の各号に掲げる研究とする。

- (1) 公益財団法人東京都医学総合研究所プロジェクト研究実施要綱（平成 16 年要綱第 38 号。以下「プロジェクト研究実施要綱」という。）に基づき実施するプロジェクト研究
- (2) その他所長が指定する研究

(委員会の組織)

**第 3** 委員会は、次に掲げる委員をもって構成し、所長が委嘱する。

- (1) 学識経験者
- (2) 東京都立病院長代表
- (3) 東京都福祉保健局にあって事業調整を担当する部長の職にある者

2 前項の委員は、10 名以内とする。

3 委員会に委員長を置き、委員の互選により選出する。

4 委員長に事故あるときは、あらかじめ委員長が指名した委員が委員長の職務を代行する。

(委員の任期)

**第 4** 委員の任期は、就任の日から 2 年間とし、再任することを妨げない。ただし、補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(委員会の開催)

**第 5** 委員長は、委員会を招集し議長を務める。

2 委員会は、委員の過半数の出席により成立する。

(委員会の任務)

**第 6** 委員会は、第 2 に定める研究について、次の各号に掲げる評価を行う。

- (1) プロジェクト研究実施要綱第 9 の規定により、所長がプロジェクト研究の実施について決定する際の事前評価
- (2) プロジェクト研究実施要綱第 9 の規定により、所長がプロジェクト研究の継続について決定する際の間接評価又は最終評価
- (3) その他所長が必要と認める評価

(評価結果の活用)

**第 7** 所長は、第 6 第 1 号及び第 2 号に規定する決定及び研究費の配分に当たって、委員会の評価結果を参考にするとともに、研究活動を向上させていくために活用する。

(部会)

**第 8** 委員会に、次に掲げる部会を置く。

(1) 第 1 部会

(2) 第 2 部会

2 部会は、次に掲げる部会委員をもって構成し、所長が委嘱する。ただし、各部会の部会委員には委員会の委員を 2 名以上含むものとする。

(1) 学識経験者

(2) 東京都立病院長代表

(3) 東京都福祉保健局関係部署代表

3 前項の部会委員は、1 部会につき 15 名以内とする

4 部会に部会長を置き、部会長は、部会委員のうちから委員長が指名する。

5 第 3 第 4 項、第 4 及び第 5 の規定は、部会について準用する。この場合において、第 3 第 4 項及び第 5 中「委員長」とあるのは「部会長」と、第 3 第 4 項、第 4 及び第 5 中「委員」とあるのは「部会委員」と、第 5 中「委員会」とあるのは「部会」と読み替えるものとする。

6 部会は、第 6 に規定する評価に先立ち、部会としての評価（以下「部会評価」という。）を行い、その評価結果について委員会に報告する。

7 部会評価は、部会の開催後、各部会委員が個別に提出した評価に係る意見（以下「部会委員評価意見」という。）を部会長が取りまとめる方法により行う。ただし、部会を欠席した部会委員は、書面資料に基づき部会委員評価意見を提出するものとする。

8 部会は、委員長が適当と認めるときは、部会長が部会を招集することなく、すべての部会委員が書面資料に基づき提出した部会委員評価意見を取りまとめる方法により、部会評価を行うことができる。

(専門委員)

**第 9** 委員会が適正な評価を行うため必要があるときは、委員会に専門委員を置くことができる。

2 専門委員は、専門の事項を調査し、委員会又は部会に意見を述べるものとし、当該専門の事項に関し十分な知識又は経験を有する者のうちから、所長が委嘱する。

3 専門委員の任期は、就任の日から 2 年間とし、再任することを妨げない。ただし、補欠の専門委員の任期は、前任者の残任期間とする。

4 専門委員は、委員会及び部会に出席することができる。

(評価結果の報告)

**第 10** 委員長は、研究の評価終了後速やかに、評価結果について所長に報告する。

(評価結果の公開)

**第 11** 所長は、評価結果の概要について公開するものとする。

(庶務)

**第 12** 委員会の庶務は、事務局研究推進課において処理する。

(その他)

**第 13** 本要綱に定めるもののほか、委員会の運営に必要な事項は、事務局長が定める。

## 附 則

1 この要綱は、平成 21 年 11 月 19 日から施行する。

2 財団法人東京都医学研究機構評価委員会設置要綱（平成 16 年要綱第 39 号）は、廃止する。

附 則（平成 23 年 22 医研本第 1492 号）

この要綱は、平成 23 年 4 月 1 日から施行する。

附 則（平成 24 年 23 医学研庶第 1642 号）

この要綱は、平成 24 年 4 月 1 日から施行する。



公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会 委員名簿(2022年4月1日)

評価委員会

学識経験者	1	あまの なおじ 天野 直二	第1部会長
	2	こみなみ りょう 木南 凌	第2部会長
	3	しのだ よしかず 篠田 義一	(両部会共通 部会委員)
	④	ふじい よしあき 藤井 義明	東北大学名誉教授
	5	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	(両部会共通 部会委員)
都立病院	6	おかざき ゆうじ 岡崎 祐士	都立松沢病院名誉院長(都立病院代表)
行政	7	新規 いわい しな 岩井 志奈	東京都福祉保健局 事業推進担当部長

専門委員	1	なかじま もとお 中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
	2	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

○:委員長

第1部会(臨床医科学研究)

第2部会(先端基礎医科学研究)

学識経験者	①	あまの なおじ 天野 直二	岡谷市民病院	院長
	2	いわつぼ たけし 岩坪 威	東京大学 大学院 医学系研究科 神経病理解学分野	教授
	3	おおすみ のりこ 大隅 典子	東北大学 大学院 医学系研究科 発生発達 神経科学分野	副学長・教授
	4	おざき のりお 尾崎 紀夫	名古屋大学 大学院 医学系研究科 精神疾患病態解明学	特任教授
	5	かとう ただふみ 加藤 忠史	順天堂大学 医学部精神医学講座	主任教授
	6	かんば しげのぶ 神庭 重信	九州大学 一般社団法人日本うつ病センター	名誉教授 理事長
	7	ごしま よしお 五嶋 良郎	横浜市立大学 医学系研究科	特任教授・名誉 教授
	8	しのだ よしかず 篠田 義一	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研 究科 システム神経生理	名誉教授
	9	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	上海科技大学 免疫化学研究所	教授

1	いちじょう ひでのり 一條 秀憲	東京大学 大学院薬学系研究科	教授
2	おかざき やすし 岡崎 康司	順天堂大学 難病の診断と治療研究センター	センター長
3	おかもと はるまさ 岡本 治正	学習院大学 理学部 生命科学科、生命 分子科学研究所	客員所員
4	ごうだ ゆきこ 合田 裕紀子	沖縄科学技術大学院大学 シナプス生物 学ユニット	教授
⑤	こみなみ りょう 木南 凌	新潟大学	名誉教授
6	しのだ よしかず 篠田 義一	東京医科歯科大学 大学院 歯学総合 研究科 システム神経生理	名誉教授
7	しばた たけひこ 柴田 武彦	東京都立大学 理学研究科生化学	客員教授
8	またの てつろう 俣野 哲朗	国立感染症研究所	副所長
9	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	上海科技大学 免疫化学研究所	教授
10	よしだ まさすけ 吉田 賢右	JT生命誌研究館	顧問

都立病院	10	たかはし かずし 高橋 一司	都立神経病院	院長
	11	おかざき ゆうじ 岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	12	かみさわ てるみ 神澤 輝実	都立駒込病院	院長
行政	13	わたなべ ようこ 渡邊 洋子	八王子市保健所	所長

		—		
		—		
		—		
11	よむら かずひさ 吉村 和久	東京都健康安全研究センター	所長	

専門委員	1	なかじま もとお 中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
	2	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

1	なかじま もとお 中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
2	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

○ : 部会長

グレー : 両部会共通委員

(学識経験者は50音順)