

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）

2024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 | | 25 |

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、4テーマが終了となった。その結果、全体19テーマを、2つの評価部会（第1部会：臨床医科学研究 9テーマ 第2部会：先端基礎医科学研究 10テーマ）に分け、2023年度の研究成果と2024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。

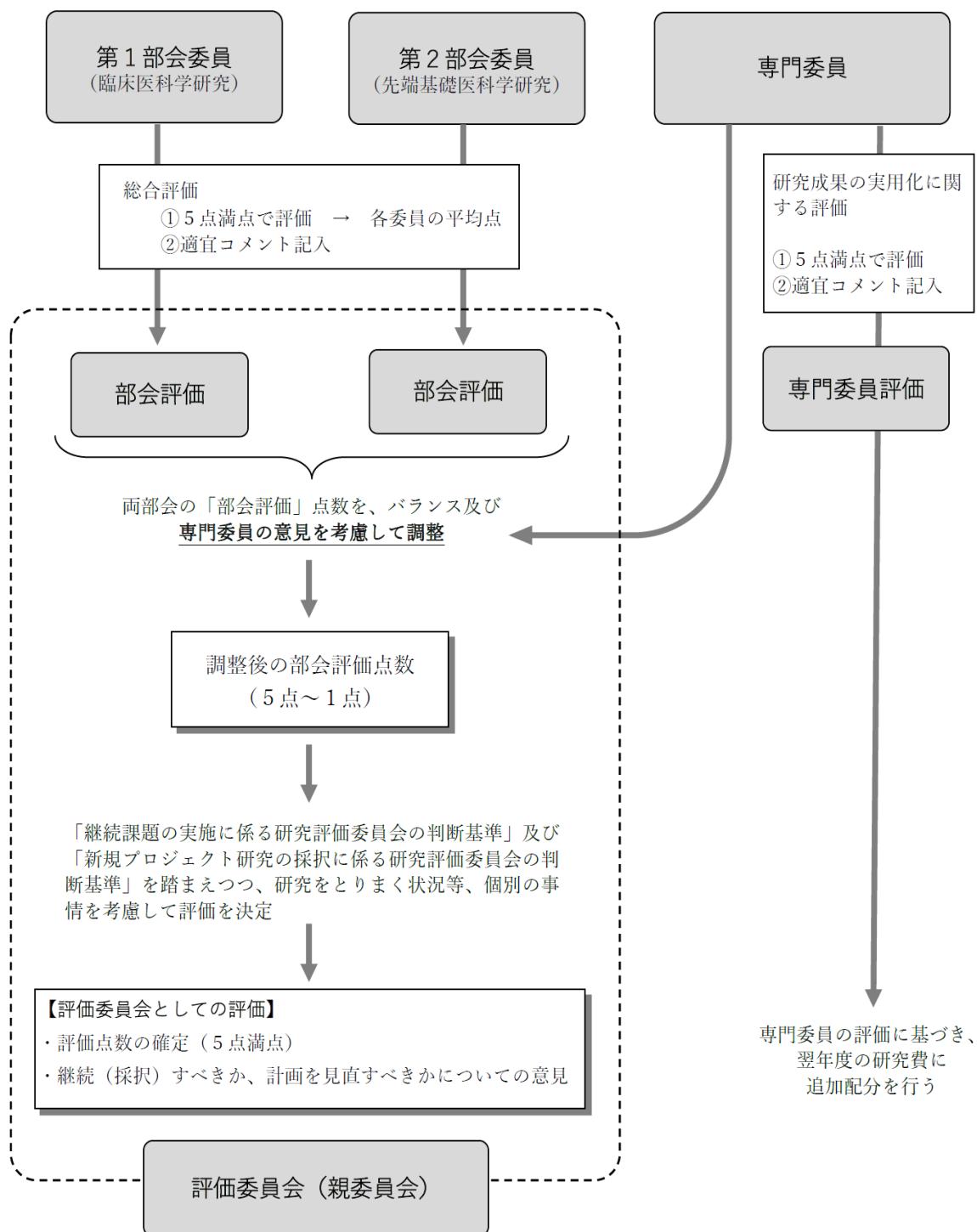
（評価の経過）

2024年1月25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 9テーマ）

2024年2月 8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 10テーマ）

2024年2月29日 研究評価委員会 研究評価
（全体19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 | C | | ○ |
| 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 | | ○ |
| 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開発 | B | ○ | |
| 10 | こどもの脳のためのトランスレーショナル研究 | B | ○ | |
| 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 | C | ○ | |
| 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 | B | | ○ |
| 18 | ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発 | B | | ○ |
| 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 | B | | ○ |

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す、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】

- DNA複製を柱に一貫した研究を進めていることは高く評価できる。
- 新規合成されるDNA鎖に結合するヒストンの修飾解析は興味深かった。DNAメチル化への伝達はどんな機構、意義があるのかと思った。
- G4構造、Rif機能解析に続き、増殖開始におけるClaspinの機能の解明など、世界的なレベルの優れた成果が出されている。またBRCA1/2の遺伝子改変マウスの研究も期待できる。

【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】

- 加齢性難聴、騒音性難聴と Tip link タンパク質の関連が示され、分子レベルでの理解が深まった。具体的なタンパク質の再生・再構築という視点は治療への期待を持たせてくれる。
- Tip link の形成、崩壊、再生（修復）の細胞・分子機構に迫って欲しい。Lrrc30 や、他の Tip link 再生促進因子と PCDH15 あるいは CDH23 との関係が分子レベルで明らかにできないだろうか？
- 難聴のリスクファクターの解析から遺伝子治療まで、大変意義深い課題へチャレンジしていて着実な成果を出しており、今後の進展に期待する。Lrrc30 ノックアウトマウスの聴覚が正常であるのは予想外だったが、感覚系は compensation が起こりやすいので、acute、あるいはコンディショナルなノックダウンも検討すると良いかもしれない。

【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

C

【主な評価意見】

- LGMDR1 変異の影響結果は興味深い。CAPN3-KO マウスの筋細胞でのサルコメア構造変化は興味深いだが、分子的な構成、ミオシンやアクチン、タイチンなどの構成比の変化を含めて調べて欲しい。
- LGMDR1 発症機構の解明のためには、CAPN3 変異のモデルマウスの系だけで十分なのだろうか？ノックイン、アウトマウスそれぞれで、LGMDR1 と同様な筋肉部位による発症、進行の差が見られるのだろうか？ iPS 細胞やオルガノイドの系も利用して解析を進めることはできないだろうか？
- 研究所の重要プロジェクトであり、もう少し研究の方向性を明確にして、ぜひ発展させてほしい。

【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】

- 3つの話題についてそれぞれ重要な発展があった。抗がん剤の臨床展開も期待される。
- MHC のヒト化マウスモデルの作製は興味深い。ヒトの自己を認識させる細胞表面蛋白質で、これを認識するマウスの TCR との相互作用で難しい問題がありそうであり、その後のシグナル伝達にも大きな影響を与える可能性がある。
- これまでかなり困難な経過をたどってきたいくつかの研究が実を結びつつあるとの印象を受けた。最終年度における論文発表、創薬事業への展開を期待する。

【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 α 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】

- 認知症の分子メカニズムの解析から臨床応用の新たな治療コンセプトへのつながりを持った研究であり、基礎から実用化に向かう優れた研究成果である。
- 認知症疾患に関与する様々な異常タンパク質の構造を次々と明らかにし、着実に成果が積み上げられている。これまでの研究が今後結実し、疾患の早期診断、治療に応用できる成果が得られることが期待される。
- タウ蛋白の構造解析を進めており、タウオパチーの再分類につながる有意義な成果を出している。

【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】

- 着眼点も素晴らしく、神経回路の動作原理に関しての新規の発見は素晴らしい。より高次の生物にも通じる原理か検証できていくとより素晴らしい成果につながるものと期待される。
- キノコ体を取り囲むグリア細胞から放出される Glu が嫌悪情報を伝達して学習を強化する。キノコ体が哺乳類の海馬に相当するかについて、ハエと哺乳類との間で共通性のあるもの、ユニークなものをきちんと分けて詳細なメカニズムを明らかにして欲しい。
- 連合入力により誘導される Dopamine 放出機序の発見は意義深く、その細胞・分子機構の解明も順調に進んでいる。C0 によるシグナリングなどについて哺乳類における類似機構の存在が期待される。学習強化後、キノコ体ニューロンにおいてどのような変化が生じているのか興味深い。

【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】

- 人工神経接続の運動機能再建に対する有効性検証が、そのメカニズム解明とともに総合的に実施されている。意欲関連脳領域の活動の促進により精神状態と運動機能の両方を向上させようという観点から、精神機能と運動機能の向上を促す介入法が開発が行われている点は独創的である。
- 臨床に即した研究課題であり、斬新に展開している。動物実験から得られた結果を基にヒトの研究へと展開され、心のあり方と慢性期のリハビリの方法を啓蒙することになる。極めて有用である。
- 腹側中脳の活動と運動の力が関係していることを見いだしたことは新規知見である。

【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

B

【主な評価意見】

- ウイルス関連性脳症、小児炎症、免疫性神経疾患における症例レジストリと試料レジストリは病因探求に向けて大切な指向であり、成果を得ている。SMAの展開は内容的に学会主導的な研究課題であり、研究所としては生物学的研究をリードして欲しい。
- 臨床・疫学研究の強みを生かした独自の研究を展開している。診療ガイドラインや国際的コンセンサスの作成にも関与しており、重要な貢献である。研究室主導の論文も複数発表して努力している。ウイルス関連性急性脳炎、自己免疫性脳炎など脳炎研究の共通点、相違点の指摘があると良かった。本研究は急性脳症の発症メカニズムや治療戦略を考える上で貴重な研究である。
- COVID-19 関連脳症の疫学研究をリードしたことは評価できる。SMAの病態研究、治療法の研究、マスキング体制の認定など貴重な成果を挙げている。

【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】

- 研究は順調に進捗している。特にサブプレートニューロン (SpN) の産生が大脳皮質発生の早期に起こることを示したのは意義深い。SpN 誕生のタイミングによって各種 SpN マーカー遺伝子に発現パターンが異なるのか、またその違いが皮質層構造の構築に関わるのか興味深い。転写因子 ST18 が霊長類ではサブプレート層に特異的に発現するとの知見も興味深く、その標的遺伝子の同定が望まれる。
- ST18 遺伝子の機能が今回の注目点であり、霊長類での SpN の機能、自閉症理解への発展を期待させる。しかし、マウスでの SpN 細胞のサブポピュレーションの解析の方が喫緊の課題だと思われる。TCA 軸索と SpN の分化との関連も大変興味深く、研究の進捗状況は素晴らしい。
- 重要なテーマへ包括的に挑んでいる。研究展開が総花的な印象も見受けられるので、もう少し焦点を絞られたら進捗がスピードアップするのではないかと思う。

【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

C

【主な評価意見】

- ペントシジンが蓄積する疾患は多いが、なぜ統合失調症になるのかは、プラス α の因子が必要ではないか。動物でのモデル研究へと進めると良い。統合失調症の脆弱性についても組み込んだモデルを検討して欲しい。
- 統合失調症あるいは統合失調症様の症状をきたす多数の病態が存在する。糖化ストレス、RAGEの関与が、これらの多様な病態の共通経路であるのか、それともある特定のグループに認められる変化なのか。本研究の位置付けを明らかにするためには、より多様な病態との比較解析、多数の検体解析が必要である。
- 統合失調症の糖化ストレス仮説を示唆する知見の意義づけを、ヒト由来試料やモデル動物で進めて欲しい。同時に統合失調症に含まれる病態の多様性を考慮して、糖化ストレス仮説以外の可能性も検討して欲しい。

【中間評価】

15 「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つく。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】

- 睡眠障害には、ナルコレプシーのような遺伝的背景があるもの、うつ病、双極性障害、統合失調症、さらには薬の副作用に至るまで様々な要因がある。臨床への応用、バイオマーカー開発を計画する上では、多因子の解析が必須となる。
- NT1 で、T細胞過剰分裂の可能性を見いだしたことは意義のある成果である。過眠症では酸化ストレスが大きいと眠気も強くなるという相関には、交絡因子の調整ができない因子が関与していないか、疑問である。スピンドルがストレスのマーカーにならないか、期待したい。
- 今後の研究方向性を重要な点に絞り込んでゆくことが必要かもしれない。

【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】

- オピオイドによる嘔吐と関連するバリエーションを見いだそうとする研究は臨床的に期待される。症例数を増やすと有意になるバリエーションが増えるので、PRSでの算出が可能になり、さらに有益な研究になるのではないかと。GIRKチャンネルの抗依存作用の研究はさらに進めていただきたい。
- 他のプロジェクトと連携が可能ではないかと思う。依存症の病態研究はヒトをターゲットにしないと今一つインパクトに欠ける。臨床研究に発展すると価値や課題が増大するだろう。
- 研究の幅が広く、テーマが多岐にわたっているため難しいかもしれないが、特に解明したい研究について集中して解析を進めて発表することが必要ではないか。

【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

B

【主な評価意見】

- 大規模抗体保有調査で、変異速度の速いパンデミックな感染症に対する mRNA ワクチンの有効性が明確に示されたことは意義深い。その他 PRI-724 が HCV、HBV 肝硬変だけでなく、NASH にも有効である可能性が示され、今後の治験データと合わせて臨床応用が期待される。
- 肝硬変治療薬（PRI-724）の治験経過の内容は素晴らしい。COVID19 抗体価の時間的推移の解明を含め、行政、保健医療機関等に還元可能な具体的な研究成果が出ている。
- 各種課題に向けて素晴らしい成果をあげている。そろそろプロジェクトの核となる方向性を示していただきたい。

【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

B

【主な評価意見】

- これまでに見出された IRES 中の変異のほかに、P1（カプシド領域）内の変異も病原性に関与することが示された。その他の領域も含めて、複数の部位における変異により強毒性を獲得した時に重症化が起こる可能性が示されたことは意義深い。また EV71 の感染に関与する宿主側の因子の解析も新たな展開をみせている。
- エンテロウイルスの病原性因子の同定へ優れた成果を出されている。IRES についてはシーケンス比較の他、3次元構造の安定性なども視野に入れても良いのではないかと思った。
- EV71 などのエンテロウイルス研究は今後さらに重要度が増し、国家プロジェクトとして継続される可能性がある。その基盤を整えた課題（プロジェクト）であり、大きな貢献をしたと考える。

【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】

- TrkB はミエリンにも応用できる可能性を提示しており、髄鞘化にも寄与する可能性が大で興味深い。
- AAV-iTrkB による軸索再生の成功および、DOCK3 による再生は意義ある成果と言える。
- 現在までのところ、神経突起の再生、突起伸長を主な評価として開発が進められている。今後はさらにシナプス形成や機能的な評価に重点を置きつつ取り組む必要があると思われる。

【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】

- 糖尿病が末梢神経系に及ぼす影響は臨床的に大きな問題であり、治療に直結する研究が進められている。
- ピルビン酸の糖尿病マウスでの末梢神経障害抑制効果を見いだしており、価値の高い成果である。臨床への展開が期待される。また、神経障害にグリアのプロテアソーム活性が関与し、阻害薬Ixazomibの作用機序の解明を進めたことも評価できる。
- 本研究で用いられているモデルの妥当性を常に検討しつつ研究に取り組む必要があると思われる。例えばショウジョウバエにおける糖負荷がヒトにおける糖尿病のどのような病態を模倣するのか？またショウジョウバエで見出された今回の現象が、ヒトにおいても認められるかなど、常に病態モデルの有用性と限界を意識した取り組みが必要と考えられる。

【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】

- センダイウイルスを利用した 4N-iPS 細胞の作製には期待できるが、通常の方法による誘導刺激により作製した 4N-iPS と、融合させて作製した 4N-iPS 細胞との相違を先ず示して欲しい。一方、4N-iPS 細胞から分化した心筋細胞の評価に、ミトコンドリアに関する指標以外に、心筋細胞がもつ他の特徴なども解析して欲しい。
- 4 倍体 iPS 細胞の作成により、心筋細胞の生体における分化をより忠実にさせようとする着想は興味深い。ただ心筋細胞分化の経過を追うには、transcriptome 的な全体の傾向を見るアプローチより、発生ステージに特異的に発現するマーカー遺伝子の動態を見る方がいいかもしれない。これとは別により忠実な再現系として、例えばサイトカラシン処理などにより iPS 細胞を多核化しておいて、これを心筋細胞に分化させることはできないだろうか？
- 4 倍体 iPS 細胞の性質、増殖、変異、安全性など、将来の実用化を考えて、今の段階でしっかりと調べておいたほうが良いのではないかと。

【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】

- TCR を用いた抗がん療法をより効果的に行える基盤研究を予定通りに進めており、その成果は高く評価できる。
- 進行具合を見ると着実に堅実に研究を進めている。臨床応用までにたくさんのハードルがあるが、例えば、サイトカイン放出症候群、神経毒性、再発という視点まで進むように期待する。
- 抗原特異的 TCR を一斉同定出来る技術を用いて遺伝子治療応用の実現を期待したい。新規技術の開発には、1 抗原特異的 TCR の単離技術及び TCR が認識する pHLA 同定技術の開発が必要である。数万種類の TCR・抗体配列を 1 細胞レベルで同定可能となる技術開発は素晴らしい。どのような抗原・HLA を持っていても治療可能になると素晴らしい。今後に期待したい。

【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

B

【主な評価意見】

- 概日リズム理解へのリン酸化反応の解析は重要だが、反応速度が極端に遅いことと、温度変化が与える酵素活性の変動とは直接関連するのか、疑問に思った。老化を含めた生物学的な表現型への影響では、転写を介した細胞影響が基軸になるはずである。この視点からの解析に期待する。
- 概日リズムが行動レベルでどう反映されているのか、きちんとしたデータに基づいて論理的に進めるべきである。
- 一般的に標的タンパク質のリン酸化・脱リン酸化サイクルが、細胞周期を含め生体内周期現象に大きな役割を果たすことが知られているが、概日リズムの形成の場合にも、原核、真核生物の別なく、同様なメカニズムが関与する可能性が示され興味深い。カサノリにおける概日リズムの形成にも clock 様の標的タンパク質が存在して、そのリン酸化・脱リン酸化サイクルがリズム形成に関わるということなのだろうか？

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
2023 年 10 月 5 日 2023 医学研研第 922 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) 東京都保健医療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、就任の日から概ね 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) 東京都保健医療局関係部署代表

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、就任の日から概ね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。

附 則（2023 年 2023 医学研研第 922 号）

この要綱は、2023 年 10 月 5 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(2023年12月15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 | 新規 | とい まさかず 戸井 雅和 | 都立駒込病院院長(都立病院代表) |
| 行政 | 7 | 新規 | むらもと かずひろ 村本 一博 | 東京都保健医療局 企画部長 |

| | | | | |
|------|---|-------------------|------------------------|-----------------|
| 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 山形大学医学部 | 取締役 客員教授 |
| | 2 | 新規 | さくらだ かずひろ 桜田 一洋 | 慶応義塾大学医学部 教授 |

○:委員長

第1部会(臨床医科学研究)

| | | | | |
|-------|---|---------------------|--------------------------------|-----------------|
| 学識経験者 | ① | あまの なおじ 天野 直二 | 岡谷市病院事業 岡谷市民病院 信州大学 | 病院事業管理者 名誉教授 |
| | 2 | いわつば たけし 岩坪 威 | 東京大学 大学院 医学系研究科 神経病理学分野 | 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 | おさき 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 | 名誉教授 |
| | 8 | しのだ よしかず 篠田 義一 | 東京医科歯科大学 | 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 |

第2部会(先端基礎医科学研究)

| | | | | |
|----|----|---------------------|-------------------------------|---------------|
| 1 | 新規 | いしかわ ふゆき 石川 冬木 | 京都大学 学術研究展開センター | 副学長・ センター長 |
| 2 | | 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 |
| 3 | | おさき 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 |
| 4 | | 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 |
| 5 | | 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 |
| ⑥ | | こみなみ りょう 木南 凌 | 新潟大学 | 名誉教授 |
| 7 | | しのだ よしかず 篠田 義一 | 東京医科歯科大学 | 名誉教授 |
| 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 | 新規 | みずの まさふみ 水野 雅文 | 都立松沢病院 院長 |
| | 12 | 新規 | とい まさかず 戸井 雅和 | 都立駒込病院 院長 |
| 行政 | 13 | 新規 | わたなべ ひろゆき 渡部 裕之 | 東京都西多摩保健所 所長 |

| | | | | |
|----|--|--------------------|---------------|----|
| | | | — | |
| | | | — | |
| | | | — | |
| 11 | | よしまら 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 山形大学医学部 | 取締役 客員教授 |
| | 2 | 新規 | さくらだ かずひろ 桜田 一洋 | 慶応義塾大学医学部 教授 |

| | | | | |
|---|----|--------------------|------------------------|-------------|
| 1 | | なかじま もとお 中島 元夫 | SBIファーマ株式会社 山形大学医学部 | 取締役 客員教授 |
| 2 | 新規 | さくらだ かずひろ 桜田 一洋 | 慶応義塾大学医学部 | 教授 |

○ : 部会長

グレー : 両部会共通委員

(学識経験者は50音順)