

評 価 報 告 書

第4期プロジェクト研究 最終評価

第5期プロジェクト研究 事前評価

2025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	第4期プロジェクト研究 最終評価	……………	1
II	第5期プロジェクト研究 事前評価	……………	2 3
III	資料	……………	4 4

I 第4期プロジェクト研究

最終評価

1 評価の方法

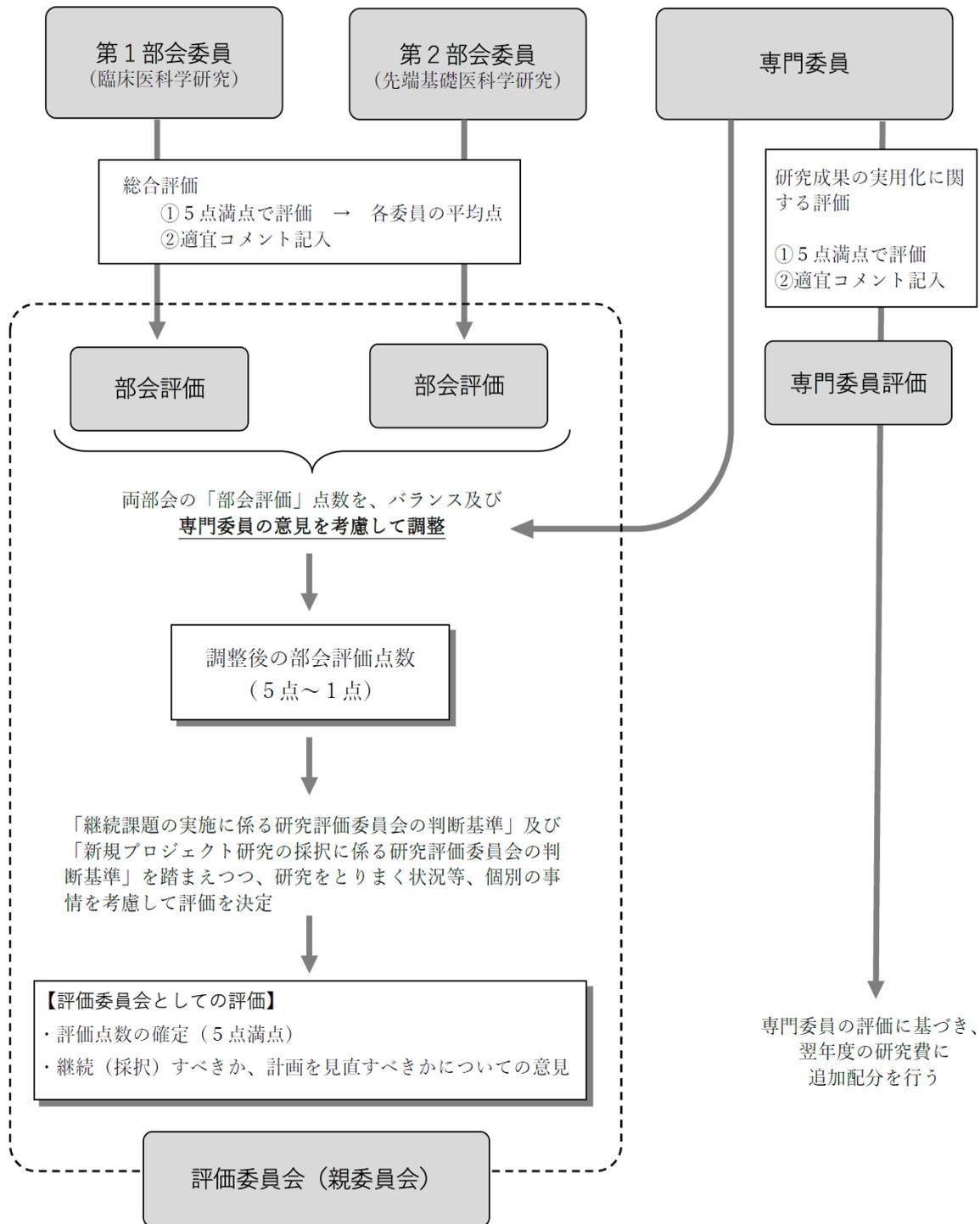
2020年度から開始した第4期プロジェクト研究の18テーマを2つの評価部会（第1部会：臨床医科学研究 9テーマ 第2部会：先端基礎医科学研究 9テーマ）に分け、2020年度から2024年度までの5年間の研究成果について、専門的観点からの評価（5点満点）を実施し、実用化の観点から2名の専門委員による意見を踏まえた総合評価点に基づいて、以下のとおりAからDの4段階に評価を区分した。

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

（評価の経過）

- 2025年1月31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9テーマ）
- 2025年2月7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）
- 2025年3月7日 研究評価委員会 研究評価
（全体18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	B		○
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	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	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	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		○
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		○

【最終評価】

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

B

【主な評価意見】

- BRCA1, BRCA2 に関する研究成果について、重要な研究材料を整備し遺伝学的手法を用いて関連因子を数多く同定したことは重要な成果である。
- ゲノム複製のメカニズム解明のために様々な視点からアプローチしており、レベルの高い研究である。
- DNA 損傷による疾患発症分子機構や、複製開始制御の異常によるゲノム不安定化などの理解を通して疾患、特に制癌に向けて創薬や新たな治療法開発への貢献が大いに期待される。

【最終評価】

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】

- Lrrc30 の発現と加齢性難聴の関連を発見したことは評価できる。
難聴のモデルマウスが実際の人へどのくらい当てはまるのか興味深い。
- 騒音性難聴からの回復過程で見られた chip-link の再生プロセスは面白い。治療応用への期待を持たせてくれた。行政、保健医療機関等に還元可能な課題である。
- 加齢性難聴抵抗遺伝子 Lrrc30 を同定し、AAV ベクター導入による治療展開も目指しており、着実にプロジェクトを推進している。

【最終評価】

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】

- 学術的に多くの新知見が得られているが、まとまっていないのが残念。研究成果が何らかの形で論文になることを期待している。
- 16 種にも及ぶカルパインタンパク質種の個々の生体機能について分子レベルまで掘り下げて得られた知見の集積は今後、学術さらに医療の分野におけるカルパイン研究の発展に大きく貢献するものと考えられる。
- CAPN3 欠損による骨格筋微細構造の変化や骨格筋プロテオームの実験結果は非常に興味深い。

【最終評価】

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

A

【主な評価意見】

- MHC ヒト化マウスの完成が達成できたことは大きな成果である。今後は、その貴重な実験材料をどのように利用するか、また、知財をいかに守って利用するかに尽きる。
- MHC ヒト化マウス系統および MHC 領域を欠損したマウスの作成をはじめ、癌細胞の免疫排除に効果的なオリゴデオキシヌクレオチド A602 の開発や、急性リンパ性白血病治療へ有効的な化合物の創出など、社会的還元性の高い成果を次々と出している。
- 自己を認識させる細胞表面タンパク質とこれを認識する TCR との相互作用や、その後の受容体からのシグナル伝達に大きなインパクトを与えるモデルになる可能性がある。後継者による今後の発展に期待する。

【最終評価】

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】

- 主要な変性性認知症の病因タンパク質線維の構造をクライオ電顕で解明し、8篇のNature 共著として刊行した実績は圧倒的で世界の追随を許さない。
- VCP 変異は40歳台から人格変化を起こし認知機能障害を生じた症例の検討結果で示唆されるように、若年期の精神症状を呈して神経変性疾患として判明する症例にも着目して欲しい。
- タウの構造の違いが臨床症状、認知症のタイプと関連することを明らかにした成果は高く評価できる。今後、創薬への発展も期待したい。

【最終評価】

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】

- ショウジョウバエを用いて定義された「学習記憶」が生じる細胞・分子レベルでの機序を明らかにし、従来の定説を覆す結果も得られていることから、学問的には素晴らしい成果である。その成果が医療・福祉にどのように結びつくかのコメントが欲しかった。
- マウスの実験についても着実な進捗があり、研究テーマを拡張しつつも焦点はよく絞られている。
- on demand による DA 放出機構を示して、学習強化における DA の重要性を明らかにした点は、素晴らしい成果である。これが、脊椎動物でも生じるのかは、今後の課題として興味がある。

【最終評価】

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】

- 意欲の関連脳領域の活動を操作することで精神機能と運動機能を賦活する観点から、両機能の向上を促す介入法の開発は独創的である。
- 脳卒中でも効果が認められたことは今後の応用へ期待が持てる。同時に、脳脊髄機能再建法の適応病態やそのメカニズムにさらに迫って欲しかった。
- 脊髄損傷患者や脳卒中患者に対する人工神経接続リハビリが驚異的な効果を示し、その効果が長期的に残ることは素晴らしい成果で世界トップレベルのトランスレーショナル研究である。

【最終評価】

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】

- NMDA 受容体の自己抗体や、COVID-19 感染後の脳炎の研究は興味深い。
- 本課題の対象となる領域は非常に広く、課題が山積している。しかしながら、これらについて一定以上の成果を得ることは困難であり、従来の研究成果の蓄積から、小児の脳症、特に感染脳症に強みがあると考えられる。この課題に注力した取り組みが必要である。
- 小児急性脳症、小児自己免疫性脳炎の診断基準の策定、診療ガイドラインの作成は素晴らしい成果である。

【最終評価】

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】

- single cell 解析から、SP層で特異的に発現する ST18 遺伝子の同定に至った点は評価できる。Cyp26a 遺伝子も SP 層で特異的に発現し、層形成や視床軸索の投射制御に関与している治験も興味深い。論文の成果も出しており、高い研究成果が得られている。
- 大脳皮質サブプレートニューロン (SpN) について独創性・新規性の高い研究成果が得られたことを高く評価する。
- ST18 遺伝子の過剰発現の実験を、Single cell analysis などの多くの解析技術を駆使して進めており、都医学研からの発信は素晴らしい。結果から、ST18 を中心とした転写ネットワークはある程度予測がつくのではないかと思う。

【最終評価】

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】

- 東京都の思春期コホート（TTC）と連携したプロジェクトにおいても、有望な結果が出ていることは素晴らしい。
- 本年度の研究課題は、TTCとの連携等により、統合失調症と糖化ストレスとの因果関係を明らかにしようとするものであり、またペントシジンの前駆体としてグルクロン酸を同定するなどの成果が得られた。
- 統合失調症の病態および発病における分子メカニズムの解明に可能性が感じられる。

【最終評価】

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】

- 日本では多くの人が睡眠障害を有しているため、ナルコレプシーに着目することにより睡眠機構の解明に迫る研究は価値が高い。睡眠覚醒サイクルにおける代謝に着目している点も独創性がある。
- 遺伝学的・分子生物学的研究、臨床症例研究、動物睡眠研究を統合することで、睡眠障害の病因および病態の解析が進展しており、治療法開発に向けた重要な成果が得られている。
- ナルコレプシーおよび過眠症に関して、オレキシン前駆体のレアバリエントとの関連の発見と動物モデル作成、スピンドルのマーカーとしての可能性、脂質代謝の意義など、世界をリードする研究を展開した。

【最終評価】

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】

- これまでの研究成果は、依存性物質の理解とその影響を受ける疾患の治療開発に寄与することが期待される。さらに、研究成果を踏まえた関連提言の発出や、市民への啓発活動も積極的に行っており、社会的な影響力のある取り組みを展開している。
- 線虫を用いたオピオイド嗜好性の実験系の確立は評価できる。新規 GIRK チャネル阻害薬のシーズは、依存症に有効か。イフェンプロジルは NMDA 受容体拮抗作用をもつが、この作用がどのように関与しているのかが分かるとさらに理解が深まる。
- GIRK チャネルの抗依存作用の研究はさらに進めていただきたい。

【最終評価】

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】

- 多数のウイルスに関する研究が並行して進んでおり、大きな成果を出している。PRI-724 投与による肝硬変抑制機能は、創薬への可能性を含めて、今後の発展が期待される。
- ワクシニアウイルスベクター開発が売りだが、外国での副反応についての評価はどうだったのでしょうか。日本では特に副反応を気にする人が多いと思います。また、今後のワクチン開発は世界的な規模になるはずで、mRNA ワクチンと比較し、両者の将来性への考察を聞いたかった。
- COVID-19 等の感染症の動向あるいは抗体調査についてはセンター移行後も健安研等とも連携し、継続することが望ましい。SARS-CoV-2 中和抗体については武漢株だけでなく少なくともオミクロン株に対するアッセイも行うべきである。DIsについてはCOVID-19 ワクチンとしてよりは、Mpox ワクチンとしての開発が優位性があり期待できる。

【最終評価】

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】

- 緑内障等を中心に、新たなモデル動物の確立、グリア細胞が関わるメカニズムの理解、視神経再生や軸索伸長への展開等、興味深い研究が推進され、着実に論文成果としての発表に繋がっている。
- DOCK3 刺激薬は治療薬として有望であり、Trk および IR の部分構造を用いた治療薬の開発は評価できる。ただし、遺伝子治療の安全性が確認される必要がある。
- 緑内障の罹患率は高く、眼科領域における最重要課題の1つである。本研究班の取り組みは、これに向けて、主に神経再生、シナプス形成の形態学的評価により解析を進めており、それぞれの課題で一定の成果を上げている。

【最終評価】

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】

- 末梢神経系に糖尿病が及ぼす障害は臨床的に大きな課題である。治療に直結する研究が進められてきた。ピルビン酸の末梢神経障害抑制効果の臨床への展開応用が期待される。末梢神経障害にグリアのプロテアソーム活性の関与、そして阻害薬Ixazomibの作用機序の解明を進めた点も評価できる。
- 糖尿病性神経症は糖尿病に伴う罹患率の高い病態であり、その治療には、糖尿病のコントロールが中心的な役割を担うはずである。しかし一定程度の割合で、本神経症が発症するという事実は、患者背景として、様々な脆弱性となる因子が存在することが想定される。今後そうした背景を解析する上でも、一連の研究で得られた知見は有用と考えられる。
- 解糖系側副路を介したニューロパチーの発症機序の解明を基軸に複数の成果を挙げてきた。これらはニューロパチーの新規治療法・予防法の開発に大きく貢献するであろう。薬剤開発の難しさも理解できる。患者数が多い重要な疾患に対して、生物学的に高いレベルでの研究がなされ、素晴らしい。

【最終評価】

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】

- iPS 細胞を使ってゲノム編集により遺伝性疾患のモデル細胞・組織を作成、あるいは細胞融合による多倍体状態を再現した独創的な実験手法の有用性を示すことができた。広く共同研究を実施するなど成果をあげているが、それぞれの研究成果が単発であって、全体として何を目標そうとしているのかが明らかではない。ほとんどの遺伝性疾患は重篤でありながら有効な治療法がないことから、既存薬ライブラリーのスクリーニングによる薬剤のリポジショニングをめざすなど、系を有効に活かす研究戦略が望まれる。
- iPS 細胞や、ゲノム編集技術を駆使して様々な成果を出して来た。心筋細胞を iPS 細胞から作製する際に、あらかじめ 4 倍体化させておく、というアプローチは極めてユニークであり画期的である。この技術開発は応用研究へもすぐ展開可能である。
- ゲノム編集技術をもとに疾患 iPS モデルを作成し、着実に成果を出してきている点で高く評価できる。

【最終評価】

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】

- がん免疫分野は世界での競争の激しい分野であるが、本プロジェクトでは抗原特異的 TCR および TCR 様抗体を網羅的に同定する新たな技術を開発するというオリジナリティの高いアプローチを展開している。まだ開始して間もない段階ではあるが、今後の発展が大いに期待される。
- 臨床応用を視野に細胞内癌抗原を創薬標的として、様々な癌腫における抗原の特定や抗体開発への取り組みであり、国内外で競争的な状況に置かれている。各研究ステップは着実に積み上げられ、今後の成果が期待される。
- 独自技術を用いた抗体作製技術は大変に有用である。技術は大変にユニークである。研究室の立ち上げに時間がかかったが、ここから論文ラッシュになることに期待する。

【最終評価】

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】

- データドリブンな、informatics を駆使しながら、しっかりとデータを出している点で高く評価できる。人をもちいた研究に関しては限界もあるが、チャレンジングであり評価できる。
- ヒト時計マーカーから時計老化年齢の評価ツール開発を目指した実験や時計老化と糖尿病との関連性など、創造性が高く、社会的にも有意義な研究を大きなスケールで進めている。
- 除核カサノリで、タンパク質発現とリン酸化レベルが、概日リズムがあることを示したのは見事である。

Ⅱ 第5期プロジェクト研究

事前評価

1 評価の方法

2025年度から開始する第5期プロジェクト研究の17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 7テーマ）に分け、2025年度から2029年度までの5年間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

（評価の経過）

- 2025年1月31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 7テーマ）
- 2025年2月 7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）
- 2025年3月 7日 研究評価委員会 研究評価
（全体17テーマ）

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	認知症の分子機構解明と新規治療法・予防法の開発	A	○	
2	中枢神経機能再建法の開発と実践	B	○	
3	こどもの脳の疾患克服のためのコンソーシアム	B	○	
4	統合失調症の原因究明と予防・治療法の開発	B	○	
5	睡眠障害の多層的病態解明と診断・治療基盤の確立	B	○	
6	依存性物質の作用機序解明とその医療応用	B	○	
7	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	○	
8	がん免疫の網羅的解析およびそのがん治療への応用	B	○	
9	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の解明	B		○
10	難聴遺伝子の機能解明に基づく治療法の開発	B		○
11	微小脳アルゴリズムから解き明かす脳高次機能共通原理	A		○
12	神経回路の構築原理から解き明かす脳発達学フォアフロント	A		○
13	iPS細胞の改変による遺伝性疾患の治療法開発	B		○
14	概日時計と寿命・老化タイマー	B		○
15	細胞内品質管理による生体恒常性維持の分子機構	B		○
16	造血クローン多様性の個体差が生む心不全発症メカニズムの解明(仮)	B	○	
17	白血病と幹細胞の制御機構解明(仮)	B	○	

【事前評価】

1 「認知症の分子機構解明と新規治療法・予防法の開発」

略称：認知症研究プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

近年、世界的な超高齢化社会の到来により、認知症患者数の増加に伴う医療・介護負担の拡大や社会への影響が懸念されている。しかし、その根本的な治療薬は未だに存在しない。本プロジェクト研究では、様々な認知症疾患の発症に関与する分子メカニズムを解明し、それに基づく新規治療法および予防法の開発基盤の確立を目指す。発症原因と考えられるタンパク質凝集体の構造解析に取り組むとともに、疾患病態を再現するモデルを作製し、そのメカニズムの解明や新規治療法・予防法の開発基盤を構築する。

(2) 目標

- 認知症の病態を忠実に再現する細胞や動物モデルを作製する。
- タンパク質凝集体のクライオ電子顕微鏡による構造解析に取り組み、タンパク質蓄積機構を解明する。
- 異常タンパク質の細胞内蓄積を標的とした新規治療法および予防法の開発基盤を構築する。

評価区分

A

【主な評価意見】

- 第4期の成果を基礎にして第5期の治療へ向けた志向性が十分に期待できる。アキネシン A11 の認知症における位置づけという新しい課題に期待している。
- 治療法開発に加えて、予防法開発にも重点を置き、細胞内代謝酵素の一種が様々な凝集体形成を抑制する可能性や、変異型凝集体を利用したワクチン開発の可能性など、予備的な成果が得られている。
- クライオ電顕技術の立ち上げは、意欲的な計画である。

【事前評価】

2 「中枢神経機能再建法の開発と実践」

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、130万人の脳卒中患者がおり、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、中枢神経損傷に対する革新的な治療法を脳卒中患者と脊髄損傷患者に実践し、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。また、脳・脊髄損傷患者の多くは心の病を併発し、それが機能回復の妨げになっている。そこで、精神機能と運動機能の向上を促す介入法を開発する。

(2) 目標

- 脳卒中の機能回復機序解明と機能促進法の開発
- 意欲を介した運動機能向上
- 人工神経接続システムによる脊髄機能再建

評価区分

B

【主な評価意見】

- 臨床に即した斬新な研究課題であり、臨床応用に活用できる。動物実験から得られた結果をもとにヒトへと展開されており、今後、慢性期のリハビリの方法論の確立と啓蒙を担うことになる。
- 第4期で見出した治療対象患者に焦点を当て、客観的に治療効果があることを証明するデータを期待する。
- サルを用いた基礎研究とヒトでの臨床応用研究をうまく融合させて、研究が大きく展開することが期待される。

【事前評価】

3 「こどもの脳の疾患克服のためのコンソーシアム」

略称：こどもの脳プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

危機的な少子化への対応が最重要課題である我が国において、神経発達症やてんかんなどを克服してこどもの健全な成長と発達を守る重要性はますます高まっている。一方でこどもの脳の病気の多くは希少疾患であり、多機関共同研究の基盤構築は効率的な臨床研究の推進に欠かせない。さらに国政・都政からのトップダウン型研究ニーズに対応し、患者・市民参画を通して患者目線の研究を行うことは、「都民のための研究所」という所の目的に適うものである。

(2) 目標

- 小児の炎症・免疫性神経疾患、てんかん、神経・知的発達症を対象とした疾患志向型研究を行い、動物モデル研究と人対象研究の融合により疾患の基盤となる病態を解明する
- 全国規模の多機関共同研究ネットワークを活用して希少神経疾患の臨床研究を効率的に推進し、国際共同研究により質の高い臨床的エビデンスを取得する
- 政策研究を通じてガイドライン作成等による診療の標準化を実践するとともに、行政や都民のニーズを迅速に把握して現代のヘルスケア諸問題に機動的に対応する

評価区分

B

【主な評価意見】

- 第4期の成果を踏まえて、病因探求に進むことを期待する。脳症の難治性、重症性に着眼して、病因、疾患診断、治療の側面から、疾患概念の確立を期待する。
- 基礎研究と臨床研究のつながりが強くなり、基礎、臨床両面での研究発展を期待する。
- 小児の多機関共同臨床研究は、非常にオリジナル性の高い重要な研究基盤である。小児自己免疫性脳炎、小児急性脳症の診断基準、治療指針に関する研究成果報告は素晴らしく今後大きく展開するものと考ええる。

【事前評価】

4 「統合失調症の原因究明と予防・治療法の開発」

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に大きな影響を及ぼす心の病であり、本邦での患者数は約 80 万人におよぶ。ほとんどの患者は 10 代から 20 代の思春期に好発し、長期間の治療を余儀なくされるが、その分子機序は未解明のままであり、根本的な治療・予防戦略は確立されていない。本プロジェクトでは、思春期の糖化・酸化ストレスが発症を引き起こすメカニズムを解明し、その知見に基づく予防介入法と新規治療薬の開発を通じて、より効果的な統合失調症の予防・治療戦略の確立を目指す。

(2) 目標

- 統合失調症の発症リスクと関連する新たな糖化・酸化マーカーを明らかにする
- 思春期の糖化・酸化ストレスが統合失調症の発症を引き起こす分子機序を解明する
- 統合失調症発症リスクを思春期早期から低減するための有効な介入戦略を開発する

評価区分

B

【主な評価意見】

- TTC (Tokyo Teen Cohort) における疫学研究の意義はとても大きい。統合失調症全体におけるグルクロン酸の意義を教えてください。
- 思春期における AGEs 蓄積の意義を明らかにしたことで早期予防戦略の基盤を構築し、統合失調症の新たな治療・発症・予防法の開発に繋がるが大いに期待される。
- 第 4 期までに得られた成果を活用しつつ新たな視点を取り入れ、予防および治療法の開発を目指したものであり、全体として論理的で妥当な内容であると評価できる。

【事前評価】

5 「睡眠障害の多層的病態解明と診断・治療基盤の確立」

略称：睡眠プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

睡眠障害は、個人の社会生活に深刻な影響を与えるだけでなく、産業事故や交通事故の要因ともなり得る重要な疾患である。特に過眠症は診断が困難であり、病因が不明なため治療は対症療法にとどまる。本研究では、睡眠障害の遺伝的要因を明らかにし、病態の多様性を遺伝子・分子レベルで解明する。さらに、動物モデルを用いた基礎研究と連携し、診断・治療法の開発を推進することで、個別化医療の実現と社会全体の QOL 向上を目指す。

(2) 目標

- ゲノム解析により過眠症の遺伝的背景を解明し、個別化医療の確立を目指す。
- 大規模睡眠検査データを解析し、病態指標や診断分類を確立することで、早期診断・治療を促進する。
- 先進的動物モデルを活用し、睡眠-覚醒制御のメカニズムを解明し、新たな診断・治療法の開発を推進する。

評価区分

B

【主な評価意見】

- 特発性過眠症変異導入 Tg マウスの解析とヒトに発展させる比較研究はとても有意義な研究となる。臨床面では特発性過眠症に焦点を絞ることはとても有意義な方向性であり、先導的と思う。
- 睡眠障害の病因・病態解明に基づく適切な治療法の開発および個別化医療の実現を目指し、第4期で得られたデータを活用して、遺伝的要因や病態に関与する遺伝子・分子の同定を中心とした探索的・検証的な萌芽的研究を進める計画である。これにより、睡眠障害に関連する新たな知見を得ることが期待されている。
- ヒトとマウス研究が分断しているので、ヒト研究のテーマに基づいたマウス研究を推進できることを期待する。

【事前評価】

6 「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、疼痛やうつ病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、依存性物質関連精神神経疾患の病態解明と治療法の開発を目指す。

(2) 目標

- 依存性物質の作用機序解明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
- 依存性物質が関連する精神神経疾患の病態解明と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】

- 他のプロジェクトと連携が可能ではないかと思う。依存症研究はヒトをターゲットにしないとインパクトに欠ける。臨床研究の幅を増やしてほしい。
- 研究対象が広がっている。そのため、探索的な研究にとどまる可能性が高いので、そこから深掘りする研究対象を絞り込むことが重要である。薬物依存、嗜癖の研究に重点を置き、さらにメカニズムを解明し、創薬へ近づけてほしい。
- 依存性評価に線虫を利用するなどユニークな研究を推進し、がんの副作用低減あるいは副作用予測に着眼し、遺伝子多型を発見している点は大変に重要である。多くのプロジェクトを並行して成果をあげており、このまま継続して第5期も成果が期待出来る。

【事前評価】

7 「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、神経の保護や再生に関する治療法は確立されておらず、一度発症すると視機能の回復は見込めない。一方、進行した網膜変性症においても一部の神経細胞は残存していることから、その接続を修復することにより視機能が回復する可能性がある。本プロジェクトでは、遺伝子治療などの手法によって視機能を回復させるための、全く新しい治療法の開発を目指す。

(2) 目標

- 緑内障を含む網膜変性疾患に対する神経保護療法を開発する
- 遺伝子治療等により、視神経再生法や視機能の回復法を開発する

評価区分

B

【主な評価意見】

- 新しい遺伝子治療研究に取り組み、全体的に研究の流れが明確であり、治療という実践目標により近づいた印象を受ける。網膜色素変性症、老化という難関な課題に積極的に挑んでほしい。
- ヒトへの臨床試験に繋げるために必要な実験計画が作成されている。霊長類モデルの開発は、成功できるか期待する。
- メカニズム解明から治療法開発までが、戦略的になされ、素晴らしい成果を上げ臨床に応用できる遺伝子治療研究である。基礎研究のレベルも高い。製薬会社との共同研究は期待の持てる結果であり、今後も大いに期待出来る。この成果は他分野へも応用できる。

【事前評価】

8 「がん免疫の網羅的解析およびそのがん治療への応用」

略称：がん免疫プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

世界では年間 1,000 万人ががんで亡くなり、新たながん治療法の開発が急務です。抗体医薬や CAR-T 細胞療法は高い有効性を示していますが、がん細胞特異的な抗原の種類が限られており、新規の抗体医薬や CAR-T 細胞療法の開発は年々困難になっています。本研究では、独自技術により新規がん抗原を発見し、それを標的とする抗体および CAR-T 細胞を開発します。そして、そのがん治療効果を検証し、従来治療法がなかったがんに対する新たな選択肢を創出することを目指します。

(2) 目標

- 新規抗体医薬の開発
- 新規 CAR-T 細胞の開発

評価区分	B
------	---

【主な評価意見】

- 臨床応用までたくさんのハードルがあるが、遺伝子治療の開始にむけて期待する。1 抗原特異的 TCR の単離技術及び TCR が認識する pHLA 同定技術の開発は極めて有益な研究であり、将来、いかなる抗原・HLA でも治療が可能になることを期待する。
- 国内外の研究競争の中で、どのように独自性、優位性を確立していこうとするのか、今後の取り組みに期待したい。
- 第5期は、癌抗原特異的 TCR・TCR 様抗体のスクリーニング技術の開発の成果の上に大きく展開することが期待される。非常にユニークな研究が進められると考える。

【事前評価】

9 「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の解明」
略称：ゲノム動態プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

染色体不安定性の発生メカニズムを DNA 複製・修復の観点から解析し、発がんなどの疾患発症メカニズムの解明を目指す。都立病院との連携を強化し、モデル生物から得られた基礎的知見を臨床検体のゲノム・遺伝子発現解析に応用する。これにより、疾患への理解を深化させ、新たな治療法の開発につなげる。本研究は、基礎研究と臨床応用の橋渡しを行い、染色体不安定性に関連する疾患の予防・診断・治療に貢献することを目的とする。

(2) 目標

- モデル生物を利用した DNA 修復・複製制御の分子メカニズムの解明
- DNA 修復・複製制御破綻による疾患発症メカニズム解明
- DNA 修復・複製制御を利用した新しい治療戦略の策定

評価区分

B

【主な評価意見】

- 本課題は数多くの製薬メーカーが研究してきた分野であり、本研究グループは既に多くの関連因子を得ていることから、研究テーマの選択と集中が必要であり、知財確保に注意を払う必要がある。
- 第4期プロジェクトの継続となるが、方向の転換点と発展性を議論することも重要だろう。AID 誘発-TIR1 導入マウスモデルの作製は素晴らしいが、発がん過程の解明という点でどんな利点、利用法があるのかを具体的に説明してほしい。
- BRCA1/2 遺伝子欠損マウスを解析可能とするためのコンディショナルマウスの作出に成功したことは非常に重要である。

【事前評価】

10 「難聴遺伝子の機能解明に基づく治療法の開発」

略称：難聴プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

難聴は生活の質に大きな影響を与え、認知症や心理社会的疾患の危険因子となることも明らかとなっている。難聴の病態の発症・進行には遺伝子バリエーションが深く関与しており、難聴を治療するためには、原因となる遺伝子バリエーションの同定と分子機能の解明が重要である。また、難聴治療にはこれまで補聴器、人工内耳が効果をあげてきたが、新たに遺伝子治療が加わった。従って、遺伝子機能に基づいて新たな遺伝子治療法を開発することは、患者の治療選択肢を増やし、大幅な聴力回復を実現する。

(2) 目標

- 先天性、加齢性および騒音性難聴の発症と発症抑制に関与する遺伝子を同定し、機能を解明する。
- 難聴患者の病態を反映するマウスモデルを開発する。
- 難聴遺伝子の機能と効果に基づいた新たな遺伝子治療法を開発する。

評価区分

B

【主な評価意見】

- 加齢性、騒音性難聴に関して妥当な研究計画であり、ヒトを対象とした計画が加わってきている。AAVを用いた遺伝子治療法を開発していくことに期待する。一方、難聴と関連する中枢性の要因を調べているが、複雑性が増すだけで、目標や方向性の展開が見えない。
- 難聴の遺伝子治療法の開発へ向けた今後の進捗へ大いに期待する。
- ヒト難聴患者のLrrc30バリエーションの同定は重要な貢献である。Lrrc30やCDH23変異による加齢性難聴発症メカニズムも解明されていて、臨床応用は大きい可能性がある。

【事前評価】

1 1 「微小脳アルゴリズムから解き明かす脳高次機能共通原理」

略称：高次脳機能プロジェクト

【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】

- ショウジョウバエで得られた成果を哺乳類細胞・個体で検討しようとするものであり、医学研として重要な段階である。ショウジョウバエにおける「学習記憶」が哺乳類では高次機能としての意義を含めてどのようなものに相当するのかを先ず明らかにする必要がある。
- 学術的な見地からみて、素晴らしい新知見が得られている。マウスモデル研究へと発展させるといふ計画だが、その成果に期待する。
- これまでの記憶原理を書き換えることが出来るのではないかと思われる。基礎研究が社会還元できる重要な研究成果である。

【事前評価】

1 2 「神経回路の構築原理から解き明かす脳発達学フォアフロント」

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

自閉症スペクトラム (ASD) をはじめ、他の精神疾患や脳形成異常に関与する原因遺伝子はゲノム解析の進歩により解明が進んできた。しかしその発症機序は未解明な部分が多い。我々は“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ことで、その障害のメカニズム解明を目指し、こどもの脳発達障害、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

- 脳、神経回路構築の基本原理を理解し、その障害による疾患発症のメカニズム解明に繋げる。
- サブプレートニューロン (SpN) の脳発達における役割を解明する。
- 大脳皮質構築の新しいメカニズムを解明することで、脳損傷治療の基礎となりうる組織レベルの脳再生への可能性を拓く。

評価区分

A

【主な評価意見】

- サブプレートニューロン (SpN) から発達障害への研究は重要だが、まずはマウスで課題を解析する方がいいと思う。実行課題の目標への到達、今後の研究進展に期待できる。
- 極めて先駆的な研究であり前進は期待できるが、最終的な機序解明に向けたアプローチについてさらなる検討が必要と考えられる。
- ユニークな研究を展開しており、ヒトの病気と関連している。特に自閉症との関連が解明されてきたことにより、精神神経疾患との関連がこの様な基礎研究によって解明されることは社会への大きな貢献と発信をすることになる。

【事前評価】

1 3 「iPS 細胞の改変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

ヒト iPS 細胞のゲノム編集による遺伝情報改変、細胞融合による倍数性改変を行い、移植治療効果を高めた細胞作製、疾患モデルや創薬プラットフォーム確立など、幅広い iPS 細胞の医療応用につなげる。また、iPS 細胞を評価系としても活用し、医療へ応用可能な正確で高効率なゲノム編集技術や倍数性改変技術を開発する。ヒトの遺伝情報を持つ iPS 細胞に改変を加えることで、遺伝性疾患の新たな治療法を開発する。

(2) 目標

- 遺伝情報を改変した iPS 細胞モデルを疾患の発症機序解析と創薬に応用する
- 遺伝情報の改変により iPS 細胞移植治療の効果を高める
- iPS 細胞を評価系としてゲノム編集と倍数性改変の正確性と効率を高める

評価区分	B
------	---

【主な評価意見】

- 4 倍体 iPS 細胞を用いた、心筋細胞は期待がもてるが、より成熟度を表す指標などをマーカーにして、臨床への応用が可能なものへと展開できることを期待する。
- iPS 細胞を利用した応用計画で発展性は感じる。しかし、融合 iPS 細胞がどこまで有用なのかは定かではない。免疫応答（寛容）についても課題が残る。
- 病院連携を強化して iPS 細胞の研究の強みが発揮されて大きく展開できるばかりでなく、患者への還元も見込まれる。

【事前評価】

1 4 「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

睡眠覚醒リズムだけでなく、肝臓や大腸などの臓器も体内時計によって必要な時刻にだけ機能するように調節されている。そのため体内時計が乱れると、様々な生活習慣病の原因となる。本プロジェクトでは体内時計がどのような仕組みで24時間周期のリズムを作り出しているのか、遺伝子や分子のレベルで解き明かす。さらにこの理解をもとに、寿命や老化といった全く違う時間スケールで起こる現象への応用を目指す。

(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や生活習慣病のリスクが上がる仕組みを理解し、応用を目指す。

評価区分

B

【主な評価意見】

- Clock aging について：概日リズムの乱れを補正する CLAK (Clock Aging Kinase) 阻害薬の影響は興味深い。医療への還元も期待できる。一方、体内時計は老化に関与するが、その程度は不明。細胞老化の影響や慢性炎症の関与についても説明が欲しい。
- 全く新しい概念であり、従来のものを覆していく。当然現代社会にも通じるものである。これらの研究成果から、重要な社会におけるリズムというものを考えることが出来る。東京都から世界に発信できる重要なテーマの1つである。
- これまでに取得したデータをもとに、臨床への展開も期待される。

【事前評価】

1 5 「細胞内品質管理による生体恒常性維持の分子機構」

略称：品質管理プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

我々の細胞内には、無数の化学反応を効率的に実行するオルガネラ構造が存在する。近年、オルガネラの品質の低下および品質管理の破綻が、老化や神経疾患発症の要因となることがわかってきた。本プロジェクトでは未知の「オルガネラの品質管理機構」を同定し、それを細胞生物学と生理学の両視点から詳細に読み解くことで、生体内の恒常性が維持されるメカニズムの本質的な理解を目指す。そして細胞内の品質管理の破綻によって生じる疾患発症機序の解明を通して、クオリティオブライフの向上を目指す。

(2) 目標

- オルガネラの品質を管理する新しい分子機構を見出し、そのメカニズムを解明する。
- 細胞内の品質管理機構の破綻によって発症する疾患の分子機序を明らかにする。

評価区分

B

【主な評価意見】

- 研究計画は具体的で論理的である。BCAS3の欠損（ヒト神経発達障害）は鉄代謝異常を引き起こすというが、その医学的意義や機構を知ることは重要であり、細胞の品質管理とも関連する可能性がある。
- 多くの予備的検討結果がある新規性の高い研究提案である。都民の福祉への貢献も十分に理解できる。研究項目がやや多いように見え、着任当初は優先順位をつけて着実に成果を出して欲しい。
- オルガネラ品質管理という着眼点が素晴らしい。ゲノムの複製・安定性維持機構の基盤研究と乳がんを中心とした動物モデル研究が相互協調的の研究レベルと社会への貢献度と発信力を高めている。

【事前評価】

1 6 造血クローン多様性の個体差が生む心不全発症メカニズムの解明（仮）

略称:心不全プロジェクト（仮）

【研究課題の概要】

(1) 意義

心不全患者の数は現在ますます増加しているが、その予後は悪性腫瘍に匹敵するほど悪い。生活習慣病や遺伝的要因など心機能低下の機序は様々であるが、病態基盤として慢性炎症が関与していると考えられている。しかしながら特定のサイトカインを対象にした治療は奏功しておらず、ストレスに対する免疫細胞の応答性が変化すること自体が本質にある。心不全が引き起こす、造血幹細胞レベルでの自然免疫記憶の形成に注目することは、新たな心不全治療の開発や心不全のリスク評価に繋がる。

(2) 目標

- 心不全モデルにおける、造血幹細胞クローンごとの挙動や表現型の解析を行う。
- 心不全時に骨髄の間質細胞や自律神経系がどのように変化することで自然免疫記憶を形成しているのかを解明する。
- 心不全患者の末梢血の一細胞発現解析に、クローン解析を組み合わせることで、新たな病態形成の機序を解明する。

評価区分

B

【主な評価意見】

- 心不全から自然免疫記憶、慢性炎症、造血ニッチ、造血クローンの多様性という課題に発展して、心不全発症メカニズムに戻るという独創的な研究の展開に期待する。心不全から造血系だけでなく脆弱性が全身臓器に伝わっていくという、それに自律神経系での検証もとても興味深い。さまざまな研究アプローチへの橋渡しができるのではないか。
- 造血幹細胞、自然免疫記憶、心不全という発想は独特なものがあり、心不全の治療に寄与できるか注目である。
- 造血幹細胞クローンの多様性の変化や、多様性の個体差が免疫応答性の差を生むという、新たな概念を慢性炎症の機序解明に持ち込むことも目的としており、ユニークな研究が期待出来る。

【事前評価】

1 7 白血病と幹細胞の制御機構解明（仮）

略称:幹細胞制御プロジェクト（仮）

【研究課題の概要】

(1) 意義

約10年前、健常高齢者の血液細胞に、血液がんで認める体細胞変異が蓄積することが報告された。このゲノム変異を持つ幹細胞が拡大した状況は、クローン造血と呼ばれ、血液がんだけでなく、固形がん、動脈硬化性疾患、糖尿病などの老化関連疾患の発症リスクでもあるとわかってきた。クローン造血と他臓器間の相互作用が示唆された。本プロジェクトでは、クローン造血を時間軸に沿って統合的に解析して、クローン造血幹細胞の拡大の分子基盤、その拡大による血液がんや他臓器疾患の発症機序を理解する。

(2) 目標

- 染色体、クロマチン動態から、血液がん幹細胞の発生と拡大の仕組みを理解することで、がん予防・治療法の概念を実証する。
- ダウン症を含めた老化造血細胞と他臓器との相互作用から、がんや臓器不全などの老化関連疾患の発症の仕組みを理解する。

評価区分

B

【主な評価意見】

- 骨髄異形成症候群(MDS)を促進する自然免疫応答の中で TLR-TRIF-PLKELF1 経路に着目し、感染症ストレスによる幹細胞のクロマチン変容や、非ゲノム要因によるがん幹細胞の発生と拡大に焦点を宛てたテーマ設定は新規性に富むと考えられる。
- クローン造血が起きる前、感染症に起因する幹細胞の非ゲノム変化によって、MDS が進展する仮説を立てて、幹細胞の非ゲノム変化によって起きる造血組織の変化・マーカーを追跡するだけでなく、幹細胞のクローン拡大を阻害してMDS発症を予防できるという可能性に基づいており、興味深いプロジェクトである。
- 造血幹細胞の異常に伴う様々な疾患発症機序の解明が期待される。

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(2025年1月24日現在)

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	6	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	よしはら ひろゆき 吉原 宏幸	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	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	いわつぼ 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	おぎき 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	東京科学大学	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	いしかわ ふゆき 石川 冬木	京都大学 総合研究推進本部	副学長、総合研究推 進本部 副本部長(研 究推進担当)
2	いちじょう ひでのり 一條 秀憲	東京科学大学 総合研究院 高等研究府 細胞情報学研究室	特別名誉教授
3	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
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	東京科学大学	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	みずの まさふみ 水野 雅文	都立松沢病院	院長
	12	とい まさかず 戸井 雅和	都立駒込病院	院長
行政	13	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 山形大学医学部	取締役 客員教授
	2	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	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)