

# 評価報告

第2期プロジェクト研究

平成22年度開始分・中間評価  
平成23年度開始予定分・事前評価

平成23年3月

## 目 次

1	評価の対象	.....	1
2	評価の方法	.....	1
3	研究テーマ別評価	.....	2
4	研究評価委員会設置要綱	.....	2 8
5	評価委員名簿	.....	3 0

# 1 評価の対象

財団法人東京都医学研究機構における第2期プロジェクト研究について、下記のとおり評価を実施した。

- (1)プロジェクト研究(平成22年度開始分): 継続 24テーマ(中間評価)
- (2)プロジェクト研究(平成23年度開始予定分): 新規 2テーマ(事前評価)

# 2 評価の方法

評価に当たっては、上記26テーマを2つの評価部会に分け、中間評価(24テーマ)については、今年度の研究成果と来年度の研究計画について専門的知見から5点満点により評価を行うとともに、研究成果の実用化に関する観点等も加味して、総合評価とした。

事前評価(2テーマ)については、行政ニーズに対する有用性・緊急性、学術的な独創性・新規性、研究目的の実現可能性、費用対効果、研究実施体制の妥当性、の各項目について専門的見地から5点満点により評価を行うとともに、研究成果の実用化に関する観点等も加味して、総合評価とした。

この総合評価点に基づき、以下のように、AからDの4段階に評価を区分した。

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

### 3 研究テーマ別評価

#### 1 「網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法」

##### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

緑内障、糖尿病網膜症、視神経症などの網膜・視神経変性疾患は、いずれも失明に至る危険性のある眼疾患だが、詳細な病態メカニズムは必ずしも明らかになっていない。また発症すると治療が難しい疾患であることから、これらの眼疾患の予防・治療法の開発が求められる状況にある。

##### (2) 目標

疾患モデル動物の作製を行い、失明を引き起こす眼疾患のメカニズムを解明する。

神経保護療法及び再生療法等の検討を行い、新たな眼疾患の予防法・治療法の開発を目指す。

都立病院との連携研究を推進し、臨床的なフィードバックを目標とする。

評価	B
----	---

##### 【評価】

全体として精力的に研究が進められており、着実な成果を得ている。

神経細胞内シグナル伝達物質である Dock3 の過剰発現による視神経軸索再生の促進の発見とその分子メカニズムの解明及び ASK1 の抑制による正常眼圧緑内障の抑制など、重要な知見を得ている。神経細胞の脱髄、軸索再生など分子機構の一端を明らかにしたのは大きな成果であり、ASK1 阻害剤などによる治療に結び付く可能性がある。

今後、Dock 3、ASK1 がどのように緑内障の発症・視神経の萎縮に関わるのかが明らかにされることを期待する。

継続して実施すべき研究である。

## 2 「学習記憶とその障害の分子機構の解明」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

来る超高齢化社会では介護負担の軽減のみならず、高齢者の社会参加の機会の増加も求められるが、加齢による記憶力の低下(加齢性記憶障害)が著しい障害となる。学習記憶と加齢性記憶障害の発生機序を解明することにより、創薬をはじめとした加齢性記憶障害の有効な対策の確立に取り組む。

#### (2) 目標

ショウジョウバエで学習記憶過程や加齢性記憶障害の発現に関与する分子、遺伝子を同定し、その働きを明らかにすることで、学習記憶力を賦活・加齢性記憶障害を改善する生理活性物質・化合物を見出す。

さらにショウジョウバエで見出された生理活性物質・化合物の効果を哺乳類モデルでその効果を検証する。

評価	B
----	---

### 【評価】

本プロジェクトのショウジョウバエの解析に関しては、極めて順調に進んでいる。

ショウジョウバエを材料とした基礎研究によって、加齢性記憶に乳酸レベルが関与するという知見が得られたことは学術的に高く評価できる。これが人を含む哺乳類にも当てはまるかどうかは今後の大きな課題である。常に霊長類、ヒトにおける意義を確認しながら研究を進める必要がある。

ショウジョウバエで得られた結果を哺乳動物のモデル実験系(ラット)に移しているが、将来の遺伝操作の実験などを考えると、マウスを用いることも考慮する必要がある。

継続して実施すべき研究である。

### 3 「パーキンソン病の病態解明と早期診断法」

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

近年、パーキンソン病をはじめ、レビー小体（細胞内蓄積物質）形成を伴う一連の神経変性疾患の病態において、 $\alpha$ -シヌクレインが中心的な役割を担うことが示されてきた。したがって、 $\alpha$ -シヌクレインによる神経変性の機序を解明することが、将来的にこれらの疾患の予防や根本的治療に結びつくものと期待される。

##### (2) 目標

新規シヌクレインマウスモデルを用いて病態解明及び治療法の考案を行う。  
 $\alpha$ -シヌクレインによる神経病理に基づいた早期診断法の確立を目指す。

評価	B
----	---

#### 【評価】

シヌクレイン変異体モデルマウスでの観察結果は新しい知見を提供し、神経変性疾患の発生機序の解明を目指す研究として優れた独創性・新規性が認められる。

しかし、 $\alpha$ -シヌクレインを中心とする研究が、本プロジェクトのテーマであるパーキンソン病の病態解明にどのような意味を持つのか明確にする必要がある。

パーキンソン病の病態との関連研究がさらに望まれる。

継続して実施すべき研究である。

#### 4 「運動失調の病態解明と神経疾患治療ナビゲーターの開発」

##### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

脳卒中・パーキンソン病・脊髄小脳変性症の治療は、脳の高次運動中枢の機能原理が未解明なため、病態の本質が把握できず対症的状态に留まる。そこで運動野、基底核、小脳の3つの運動中枢の機能原理を解明し、病態の客観的評価に基づく神経疾患治療の促進を図る必要がある。

##### (2) 目標

高次運動中枢の運動野、基底核、小脳の個別動作原理を解明する。

運動野、基底核、小脳三者の間の機能分担・連携原理を解明する。

脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の治療を客観的指標でガイドする神経疾患治療ナビゲーターの開発を目指す。

評価	B
----	---

##### 【評価】

システム神経生理学と工学的制御論の基礎に基づいて研究が進められている点が優れており、独創的である。運動制御に関する脳機能を、予測制御系とフィードバック制御系の二つの成分に分離して、計測システムを開発としようとする試みは、臨床応用の成果を期待できる。

国際特許の申請もなされており、研究の着実な進歩は認められるが、論文としての発表も必要である。

さらに、ヒトでの研究を裏打ちする動物での研究も今後強力で推し進めるべきである。

継続して実施すべき研究である。

5 「ALS等運動・感覚システム障害の病態解明と看護ケア」

【研究課題の概要】

(1) 意義

筋萎縮性側索硬化症（ALS）をはじめとする運動ニューロン疾患や、遺伝性、糖尿病性などの末梢神経疾患を含む運動・感覚システムの障害はいずれも極めて難治であり、社会的損失は甚大であることから、その原因究明と治療法の開発、看護ケア技術の向上が求められている。

(2) 目標

ALS や末梢神経障害の発症メカニズムを解明する。

ALS や末梢神経疾患の治療実験を推進する。

ALS についての新しい看護ケア技術、コミュニケーションツールの開発を目指す。

評価

B

【評価】

本プロジェクトはALSにおける運動ニューロン変性メカニズムの解明から、ALSの神経生理学的・神経病理学的病態解析、さらには看護・ケア技術の開発、ケアシステムの評価まで、極めて多面的な要素を含むプロジェクトである。

それぞれの分野で成果は出ているが、一つのプロジェクトの中に様々な研究課題があるため、チームの構成員の力が分散してしまう恐れがある。

基礎、臨床、看護ケアの3領域をつなぐ橋渡し研究の深まりを期待する。

継続して実施すべき研究である。

6 「てんかん等脳発達障害における神経可塑性とその異常」

【研究課題の概要】

(1) 意義

脳発達障害には、てんかんや自閉症、小児期脳腫瘍、統合失調症など多種のカテゴリが存在し、患者人口も多く、その病態解明は福祉保健行政上の急務である。これら脳発達障害は、通常起こっている脳機能や構造の変化（可塑性）の異常に起因すると考えられ、その発症メカニズムを解明し、新しい診断・治療法の開発に取り組む。

(2) 目標

てんかんや自閉症など脳発達障害の病態の解明と治療法の開発を目指す。  
統合失調症における海馬の発達障害や脳損傷後の機能変化に対する予防・治療法を開発する。  
脳腫瘍の予後規定因子及び分子標的マーカーを同定する。  
神経病理診断の精度向上に資するデジタルデータベースの運用を確立する。

評価

B

【評価】

てんかん研究は、成果の都民還元の観点から国内屈指のてんかん外科施設である都立神経病院と連携して進める重要な施策的研究である。本プロジェクトでは、てんかん発作により神経細胞死が起こるメカニズムについて、プロスタグランジン合成阻害の関与など、神経生物学的に極めて興味深く、かつ臨床的貢献という点でも重要な意味をもつ研究が進展している。

また、脳病理標本バンクの確立とデジタルベース化は集積されている多数の脳標本の活用のために必須であり、その成果が期待される。

継続して実施すべき研究である。

## 7 「こどもの脳における知能・社会性の発達とその障害」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

発達障害への社会的対応が急務とされているが、根本的な治療法は見出されていない。また、睡眠・覚醒など生活リズムの乱れが情緒不安定につながることも社会問題化している。ヒト脳と霊長類での脳内物質表出と病態変化、環境因子による影響を解析し、発達障害に対する新規治療法の開発、療育システムの標準化に役立てる。

#### (2) 目標

知能・社会性の発達を脳内物質表出の面から評価し、向精神薬などによる発達障害の新規治療法の開発に結び付ける。

急性脳炎・脳症の病態を生体試料により解析し、抗酸化薬などを用いた治療法を提唱する。

生育時光条件などの環境因子が社会性発達に与える影響を検討し、発達障害の療育システムに応用する。

評価	B
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、知能・社会性の発達障害を神経伝達物質代謝異常の観点から解明し、その治療法を探索することを目的としている。計画の見直しにより、焦点が絞られてきたこと、臨床病理的解析の研究結果のとりまとめが進み、多くの論文が出されたことは評価できる。

従来適切な霊長類動物モデルが体系的に利用されなかったために、現象論的観察の域を出なかったこの分野の研究に、新しい展開をもたらすことが期待できる。いくつかの、方法論的に問題を抱えてはいるが、研究の社会的意義は大きい。

継続して実施すべき研究である。

8 「神経回路の形成と再生のメカニズム」

【研究課題の概要】

(1) 意義

脊髄損傷や脳卒中により中枢神経系に損傷が起こると、失われた神経回路の再生は極めて困難であり重篤な神経障害が残る。神経回路の形成と再生の分子機構を明らかにし、中枢神経損傷後の神経回路再構築法の開発につなげていく。

(2) 目標

神経細胞の増殖分化、移動、神経突起形成、シナプス形成の分子機構を解明する。

脊髄損傷部における軸索再生阻害因子を特定し、その作用メカニズムを解明する。

中枢神経損傷に対する新たな治療法の創出を目指す。

評価

B

【評価】

ショウジョウバエとマウスの実験モデルを用いて、プロテオグリカンに注目した神経回路形成の解明と再生の解明を目指す新しい視点での研究である。

この研究テーマでは発表論文数も多く、興味深い研究成果があがっている。現状では、両者のまとまりには難があるが、対比させながら研究を進めることには意義がある。

今後、二つのモデル動物を用いた研究の密接な融合から、新たな展開を期待したい。

継続して実施すべき研究である。

9 「神経細胞の分化・生存とその障害の分子機構の解明」

【研究課題の概要】

(1) 意義

神経難病の治療は現在のところ対症療法が主であり、その病気の本質・原因を理解した上での予防法、治療法はようやく開発研究が始まった段階である。多くの神経難病では、神経細胞の分化・生存の障害がその一因と考えられる。本プロジェクトは、神経細胞の分化・生存をつかさどる情報伝達機構を研究し、神経難病の克服の糸口を得ようとするものである。

(2) 目標

神経細胞の分化・生存をつかさどる細胞内情報伝達機構を明らかにし、神経難病の予防法、治療法の開発のための基盤とする。

神経細胞の分化・生存過程におけるマスト細胞の機能的意義を明らかにし、神経難病の克服の鍵を得る。

評価

B

【評価】

本プロジェクトは、転写抑制因子 RP58 を中心にした神経細胞の分化の研究と神経組織におけるマスト細胞の神経細胞の分化、生存過程の研究を進めている。

それぞれが非常に有用で優れた研究であるが、サブグループの研究の相互関係が明らかでない。全体グループ間のより密接な連携が必要である。

また、全体的に研究成果の実用化の意図が明確でない。神経難病発症機序の解明に役立つような成果を期待する。

継続して実施すべき研究である。

【研究課題の概要】

(1) 意義

現代ストレス社会の縮図といえる大都市では、心の健康を蝕むさまざまな要因が溢れる一方、個人を支える人々の絆は薄まっている。このような中で臨床医学的・社会医学的方法論による心の健康づくり研究の多面的な推進が求められている。都立病院等と連携した実証的成果を社会に還元する東京モデルの構築や専門的プログラムの開発に取り組む。

(2) 目標

- 若者の心の病の早期支援モデルを構築する。
- 薬物依存症の新たな治療モデルを構築する。
- 精神疾患早期における患者と家族への看護ケアを向上させる。
- 摂食障害治療法と小児科領域のメンタルヘルス援助技術を開発する。
- 被災者・被害者・遺族の心のケア技法を開発する。

評価

A

【評価】

行政的ニーズの高い「都民の心の健康向上」のための、技法の開発及び実施体制の整備が着実に進行している。

都民の心の健康向上のための多面的な専門プログラムが構築され、患者と家族への支援を効果的に行うための技法の開発、実施体制の整備が着実に行われている。特に、大規模疫学調査、および RCT による治療効果を確認しているのは、我が国ではこのチームしかなく、貴重な成果も含まれている。

これまでの成果をさらに発展させて、大都市型メンタルヘルスに関する東京モデルを構築する試みとして、社会的・行政的ニーズに的確に応えるとともに学術的にも新規性の期待できる研究計画である。

継続して実施すべき研究である。

## 1 1 「認知症の病態解明と根本治療法」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

アルツハイマー病をはじめとする認知症疾患は、脳の神経細胞に異常な蛋白質が蓄積し神経細胞を障害することで発病する。この異常な蛋白質蓄積を阻止することができれば、認知症の進行そのものを止める根本治療法となり、早期発見・早期治療によって認知症を社会から駆逐する道が開ける。

#### (2) 目標

脳になぜ異常な蛋白質が蓄積するのかを解析する。

その解析結果にもとづき、蛋白質の異常蓄積を実験室で再現する培養細胞や動物の疾患モデルを作る。

その疾患モデルに様々な薬剤を投与して、異常な蛋白質の蓄積を阻止する薬剤を見出す。

評価	A
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、DNA 結合タンパク質 TDP-43 の異常蓄積に関する分子機序の解明をおして、認知症を含む神経変性疾患全般の発症機序の解明、診断・治療法の開発をめざす高いレベルの研究が行われている。

今後、TDP-43 トランスジェニックマウスを軸とするモデル動物の作出にさらに工夫を加えるなどの研究を加速することによって、画期的な成果が期待できる。

実用化に向けては薬物候補物質のスクリーニングを早く進めるべきである。

継続して実施すべき研究である。

## 1 2 「統合失調症・うつ病の原因究明と治療法」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

統合失調症とうつ病は患者や家族のくらしと健康に大きな影響を及ぼす心の病であり、患者数は精神疾患全体の約6割に達する。またうつ病は自殺の大きな原因として知られるが、統合失調症も自殺の原因となることが報告されている。神経科学的手法により統合失調症とうつ病の原因究明を進め、より有効な治療薬・治療法の開発を目指す。

#### (2) 目標

統合失調症とうつ病の診断治療に役立つバイオマーカーを明らかにする。  
都立病院と連携し早期診断法の開発を目指す。  
統合失調症とうつ病の原因を究明し新たな治療薬・治療法を開発する。

評価	A
----	---

### 【評価】

カルボニルストレスと統合失調症との関連について、注目すべき研究が着実に進んでいる。

統合失調症において血液中の非酸化的糖化合物(AGE)が高値を示した点などは評価できる。順調に見出した所見を支持するデータを蓄積し、発表している。統合失調症のひとつの側面を世界に知らしめたのは大きな成果である。

カルボニルストレス性統合失調症の治療に向け、臨床治験の準備を進めており、結果が注目される。

継続して実施すべき研究である。

### 1 3 「依存性薬物の作用機序解明とその医療応用」

#### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

モルヒネや覚せい剤などの依存性薬物は、薬物依存症の原因として大きな社会問題を引き起こす一方で、がん疼痛管理や発達障害のための治療薬として医療に応用されている。依存性薬物の作用機序を解明することで、薬物依存症の新たな治療・予防法、テーラーメイド疼痛治療法、発達障害新規治療法の開発を目指す。

##### (2) 目標

依存性薬物の作用機序に基づいて薬物依存症の治療・予防法を開発する。  
個々人の遺伝子に合った、早期からの適切な疼痛治療法を実現する。  
注意欠如多動性障害（AD/HD）などの発達障害の新規治療法を開発する。

評価	B
----	---

#### 【評価】

本プロジェクトは、薬物依存研究、鎮痛研究、発達障害研究と多岐に亘るように見えるが、内的関連があり、それぞれが促進しあう研究課題となっており、分子遺伝学、薬理学、行動学的手法を組み合わせ、種々の重要な発見が行われている。幻覚剤の効果と特定のサブタイプの NMDA グルタミン酸受容体の関係など、いくつかの萌芽的だが興味深い結果が報告されており、今後の進展が期待される。研究成果が臨床での治療法の開発に結び付いており、実用化の期待が高い。継続して実施すべき研究である。

#### 1 4 「感性の神経メカニズムとその可視化技術の開発」

##### 【研究課題の概要】

##### (1) 意義

好き嫌い、感動、他者への共感といった人の感性は脳の高次機能にほかならない。健康な感性の育みは人の心を豊かにし、病的な感性の修復は心の病の予防・治療にも役立つ。感性の神経メカニズムの解明と計測法の開発に取り組み、その活用法・教育法・修復法の確立につなげる。

##### (2) 目標

五感から生じる高次脳機能としての感性の神経メカニズムを解明する。  
脳活動計測と自律神経機能計測を組み合わせ、感性計測法の開発を行う。  
脳科学的根拠に基づいた感性教育と病的感性の検査法及び修復法を確立し、心の病の予防・治療に役立てる。

評価	C
----	---

##### 【評価】

独創的なアイデアに基づく研究プロジェクトであるが、研究対象が拡散しすぎており、それぞれの成果が感性の神経メカニズムとどのようにかわるのかが理解しにくい。

考えるときに各人の視点を移す方向が、年齢により固定化されるなど、興味ある結果は出ているが、これが感性とどのように関連するかは明確ではない。

感性という概念の定義、研究ストラテジーに更なる検討が必要である。

継続して実施すべき研究であるが、今後の中間評価において高い評価が得られるよう、特段の努力を期待する。

15 「睡眠覚醒制御の異常とその病態解明」

【研究課題の概要】

(1) 意義

現代社会において睡眠覚醒の障害は、生産性低下や社会経済的損失を生じる要因ともなる。睡眠覚醒の制御機構の解明を進めることで、より良い睡眠覚醒の条件を明らかにする。また睡眠覚醒制御の異常として典型的な過眠症の病態解明と早期診断及び新規治療法の開発につなげる。

(2) 目標

睡眠覚醒制御の仕組みとより良い睡眠覚醒の条件を明らかにする。  
分子生物学的手法により過眠症の病態を解明し、新規治療法の開発を目指す。  
過眠症病態関連分子を診断指標として確立させ、臨床の場での早期診断に役立てる。

評価

B

【評価】

オレキシン含有細胞に高発現するタンパク質 (TR1B2) に対する自己抗体が、日本人においても一部の過眠症の患者に見られるという興味深い知見を得ている。

本プロジェクトは過眠症を対象とした疾患研究で優れた実績を持ち、過眠症の成因を解明するための多角的アプローチを行っているが、免疫学的研究においては、より独自性のある研究が望まれる。また、エネルギー代謝指標の研究の進展も期待する。

継続して実施すべき研究である。

16 「新型インフルエンザ及びC型肝炎ウイルス感染症の予防と治療」

【研究課題の概要】

(1) 意義

大都市における新興ウイルス感染症の脅威と、それら感染症に対する予防医学的対策の日常化が非常に重要である。

パンデミック(HINI)2009 及び高病原性トリ型新型インフルエンザ等の新興感染症に対する予防医学的研究を行う。また、C型肝炎ウイルス感染者は都内で20～30万人にのぼっており、感染者が高齢化し、発がんリスクが高まっていることから、早急な対策が必要とされている。

(2) 目標

新型インフルエンザに対する組換え生ワクチンを樹立し、予防法の確立を目指す。また、インフルエンザの重症肺炎発症に至る病態解析を進め、治療法の確立を目指す。

C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス剤、HCV 排除を目指した治療的ワクチンの基礎的研究を進め、新たな治療法の創出を目指す。

評価

A

【評価】

新型インフルエンザ治療薬開発、肝炎ウイルスの感染制御機構の解明のいずれも明確な出口戦略をもった研究である。どちらの課題も都民の健康にとって非常に重要な問題である。

論文、特許の点から見ても十分な研究成果を挙げている。

環状ペプチド薬の開発など実用的な研究として優れており、本研究の成果について、できるだけ迅速かつ円滑に臨床応用に繋がられることを期待する。

継続して実施すべき研究である。

## 17 「ウイルス感染のメカニズムに基づいた治療薬の開発」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

次々と新興・再興感染症が出現するので、これに備えることが必要であるが、抗ウイルス薬、ワクチン、さらにはこれらの有効性を評価する実験動物モデルの確立などは特に重要である。そのためにウイルス感染の基本的原理を詳細に把握する。さらにその知見をもとに論理的な創薬等を行い、感染症による被害を最小限度にとどめる。

#### (2) 目標

エンテロウイルス 71 (EV71) の感染初期過程を根本的に研究し、この過程を阻害する薬の設計などを目指す。

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を阻害する抗インフルエンザ薬の開発等を目指す。

EV71 受容体を発現する遺伝子改変マウスモデルの作製などを行い、病原性発現機構の解明、抗ウイルス薬の評価系を作製する。

評価	B
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、コンスタントにレベルの高い研究を推進している。エンテロウイルス 71 (EV71) に関わる部分とインフルエンザウイルスに関わる部分も適度の緩やかな連携が保たれている。

ヒトとマウスの感染感受性の違いを決定する EV71 の受容体のドメインを決定することができたのは大きな成果である。この知見に基づいてヒト型受容体ノックインマウスが樹立できれば、動物モデルとして極めて有用である。

抗インフルエンザ薬のスクリーニングも実用化に結び付く研究として今後の発展が期待される。

継続して実施すべき研究である。

【研究課題の概要】

(1) 意義

がん、生活習慣病や新型インフルエンザ等の不安に対し、早期診断への期待が一層高まっているため、新しい測定技術を用いて、バイオマーカーの探索・解析を行う。また、企業との連携や都立病院を含む各病院との橋渡し研究を一体化した統合的医学研究システムを確立することにより、新しい診断・治療法の開発、実用化を目指す。

(2) 目標

私達が開発した超高感度同時多項目測定(MUSTag)法を用いて、各種がんや新型インフルエンザ等に対する早期診断、薬効予測診断法を開発し実用化する。

正常な血管を創る機序の解析から、脳梗塞など虚血性疾患やがんの治療薬開発を目指す。

産学医連携の基礎・臨床研究を一体化した統合的医学研究システムによる、効率的な実用化体制を確立する。

評価	A
----	---

【評価】

がん抑制因子 Int-6 の機能解明に基づく創薬への展開、蛋白バイオマーカーを用いた診断法・測定機器の開発はいずれも着実に進んでいる。

基礎研究においても興味深い知見を見出しているが、いずれも臨床応用の実現性が高く、優れた研究成果を挙げている。今後、それらの研究成果を早期に実用化するためのシステムの構築を加速することが重要である。

継続して実施すべき研究である。

【研究課題の概要】

(1) 意義

年々増加するスギ花粉症は都民の約4人に1人が罹患している非常に深刻な問題である。現行の薬剤を用いた対症療法や皮下減感作療法などに代わるより安全で治療効果の高い新規の治療法の開発に取り組み、治療効果の予測に関する遺伝子診断法との併用により社会還元を目指す。

(2) 目標

舌下減感作療法の効果について、免疫関連遺伝子の多型や蛋白質発現を解析し、個々のヒト免疫細胞におけるオーダーメイド医療への適用を目指す。

経口免疫寛容のコンセプトを用いた「食べるワクチン」の有効性を検証し、医学的に優れたアレルギー治療法を開発する。

評価

B

【評価】

アレルギーの問題は都民にとって関心の高い問題であり、この解決は大変重要な課題である。

大変手広く研究を進めており、着実に発展はしているが、個々の課題に順位付けし、テーマをもう少し絞り込むことが必要である。

舌下免疫療法の治療効果に関するバイオマーカーの確立の可能性は高く、実用化が期待される。

継続して実施すべき研究である。

【研究課題の概要】

(1) 意義

がん細胞に幹細胞のような高い増殖性やケモセラピー抵抗性を付与する遺伝子は、抗がん剤の新しい分子標的として期待されている。一方、患者数が非常に多い肥満性糖尿病の克服に向けて、我々は治療標的として有望なケモカイン（走化性物質）を発見した。本研究では、幹細胞遺伝子等を利用して、がんと糖尿病の新しい治療法開発に挑む。

(2) 目標

幹細胞の増殖や組織内定着に必須な遺伝子を、分子標的として、新しい抗がん剤の開発に挑む。

ケモカインを標的とした、抗肥満性糖尿病薬の開発を目指す。

若年性糖尿病に対する再生医療技術実現化に向けて、iPS 細胞から目的の組織幹細胞を効率的、かつ安全に誘導する方法を確立する。

評価

B

【評価】

組織幹細胞誘導遺伝子と新規ケモカインの二つの課題で研究を進めているが、どちらの課題でも顕著な成果が認められる。特に ES/iPS 細胞への Lhx2 遺伝子導入によって造血幹細胞の誘導と自己複製が促進されることが解明されたのは大きな進展である。また、新規ケモカインの受容体が 2 種類の GPCR であることを解明したことも重要な発見である。

これらの発見により、今後はがん・糖尿病治療薬の開発へと道が開かれる可能性がある。

継続して実施すべき研究である。

## 2 1 「ゲノム安定性維持とその破綻による発がんの分子機構」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

ゲノム変化の蓄積はがん等の疾患の原因となる。ゲノムの安定な維持・継承には機能発現のための転写制御に加えてゲノム複製・組み換え・分配の厳密な制御が前提であり、破綻はゲノム変化をもたらす。ゲノム安定維持機構の解明は、究極的には、がんを含む疾患の発生原理と病理の解明、診断、予防、治療の新規戦略開発に貢献する。

#### (2) 目標

ゲノム複製・組み換えプログラムの全体像を明らかにし、その破綻が細胞レベルでのゲノム維持や遺伝子発現プロファイルに及ぼす影響を解明する。

ゲノム安定維持に關与する因子の変異マウスを作製し、疾患モデルとして解析する。

制がんの新規標的を同定し、新規診断、治療法の開発に応用する。

評価	A
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、生命の本質であるゲノム(DNA)複製の基本機構を正面から解明しようという野心的な基礎研究である。特に複製起点を酵母のゲノムレベルで見る研究は多くの根源的な重要な問題に対する回答が含まれており、意義が大きい。高いレベルの成果がでており今後の進展も十分期待できる。

複製制御因子を標的とする抗がん剤などの分子標的治療薬の開発を出口戦略として掲げているが、発がん機構の解析をどのような方向で進めるのかは明らかにされていない。研究が、がんなどの疾病の治療に結びつく方向にも発展することが強く期待される。

継続して実施すべき研究である。

## 2.2 「筋ジストロフィー等カルパイン不全疾患の発症機序解明」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

細胞内蛋白質の切断により細胞や生体を調節する酵素「カルパイン」は、その機能不全により筋ジストロフィーや胃腸疾患などを発症する。そこで、カルパインによる生体調節のメカニズムを分子レベルで解析することにより、カルパイン不全疾患の発症機序の解明の基盤を作ることは、疾患克服への大きな方向性を示すことになる。

#### (2) 目標

カルパイン機能不全を起こす遺伝子改変マウスを用いて、その生理機能を分子レベルで解析し、明確にする。

上記マウスを疾患モデルマウスとして、カルパイン不全疾患の発症機序を解析する。

筋ジストロフィー、胃腸疾患などにおいて、カルパイン関連分子の変化を解析し、病態の予防・診断・治療方法の開発を目指す。

評価	A
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、蛋白質切断酵素であるカルパインファミリーの遺伝子欠損マウスの表現型解析による機能解析と病態解明を柱とする研究戦略の明確なプロジェクトである。

筋ジストロフィーの一種がカルパイン機能不全であることを明らかにしつつあり、カルパイン機能研究の世界拠点としての地位を築きつつある。

さらに研究が進展してヒトの各種疾病の診断や治療とカルパイン分子を関連付ける研究成果が得られることを期待する。

継続して実施すべき研究である。

## 23 「メタボリックシンドローム・自己免疫疾患等における脂質代謝ネットワークの解明」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

生命応答を担う重要な分子として、「蛋白質」の他に「脂質」が挙げられる。本プロジェクトでは「膜リン脂質ならびにその代謝産物が関与する情報伝達（脂質代謝ネットワーク）」にフォーカスを当て、脂質代謝に関わる酵素分子群の遺伝子改変マウスの解析を通じて、メタボリックシンドローム・自己免疫疾患等の現代社会で問題となっている疾患の分子病態を解明し、新しい創薬へと展開させる。

#### (2) 目標

遺伝子改変マウスを用い、脂質の代謝酵素群の生理機能を明らかにし、それらの量的・質的な異常とメタボリックシンドローム・自己免疫疾患等との関わりを解明する。

それぞれの病態と密接にリンクする脂質ネットワークの全体像を解明する。

上記を基盤に、脂質代謝を制御する分子に関わる疾患の診断・予防・治療に向けた創薬への展開を目指す。

評価	B
----	---

### 【評価】

本プロジェクトは、膜リン脂質の代謝に関わるホスホリパーゼA<sub>2</sub>（PLA<sub>2</sub>）について、網羅的にノックアウトマウスを用いて質の高い研究を進めている。

同様の研究が少ないために、包括的な研究にならざるを得ないが、準備的な成果と研究計画段階としては十分な内容がある。

今後、ヒトの病気との関わりや創薬への道筋が開けてくることを期待する。継続して実施すべき研究である。

## 2 4 「蛋白質リサイクルシステムの異常と疾病」

### 【研究課題の概要】

#### (1) 意義

生命現象を支える機能素子である蛋白質は、合成と分解を繰り返しており、このサイクルの破綻は様々な疾病を引き起こす。本プロジェクトでは、細胞内リサイクルシステムの主役であるオートファジーの分子機構の解明と共に、その破綻による病態発症機構の解明を目指す。

#### (2) 目標

選択的オートファジーの分子機構と時空間的変動の意義を解明する。

オートファジーの破綻によって引き起こされる病気（肝障害、神経疾患等）の原因を解明し、予防・治療薬の開発を目指す。

オートファジーの活性を調節しうる化合物の同定を目指す。

評価	A
----	---

### 【評価】

選択的オートファジーの分子機構を世界に先駆けて発見したグループによる先導的なプロジェクトである。選択的オートファジー欠損による腫瘍形成、ミトコンドリア異常、それらに関わる因子の解析など、研究が着実に進展し、十分な業績が出ている。

研究の質、量ともに高いレベルに保たれており、国際的にみて当該分野をリードしている。この優れた研究成果を診断、治療などの応用に結び付ける発展を期待する。

継続して実施すべき研究である。

25 「前頭葉 - 大脳基底核機能疾患の神経メカニズム」

【研究課題の概要】

(1) 意義

行動の認知的制御において中心的な役割を果たす前頭葉は、大脳基底核と密接に情報交換を行いながらその機能を実現しているが、その実態には依然として不明な点が多い。そこで、健常時において、これらの脳部位間でなされる機能連関の実態を明らかにしたうえで、基底核の機能破綻によって引き起こされる様々な病態の基礎となる仕組みを明らかにする。

(2) 目標

行動制御における前頭葉の機能的役割を解明する。

前頭葉が大脳基底核と形成するネットワークの構造と機能の実態を解明する。

大脳基底核の機能異常が前頭葉の機能異常、そして、行動異常へとつながる仕組みを解明する。

評価

B

【評価】

ヒトの前頭葉 - 大脳基底核系の異常による高次脳機能障害の病態メカニズムの解明や診断・治療法の開発には、モデル動物を使用することが必須である。基底核—視床—大脳皮質神経回路を連合系ループ、運動系ループ、辺縁系ループに区分し、それぞれをチャンネルロドプシン注入と光刺激とで選択的か可逆的に活性化して機能を調べようとの試みは説得力があり、高く評価できる。

本プロジェクトの特色である分子生物学的実験手法については、計画では具体的な記述に欠けているが、この分野の研究で十分な実績を持つ研究者によるものであり、国内外で高く評価されるような研究水準が期待できる。

第2期プロジェクト研究として採択すべき研究計画である。

【研究課題の概要】

(1) 意義

感覚器疾患は、罹患率の高い疾患であり、患者は健常者が感じることないストレス、心因的不快感により生活の質（QOL）の著しい低下をもたらす。我々は、感覚器疾患の発症機構解明と有効な診断・予防法を開発するため、ヒト疾患モデルマウスから順遺伝学的アプローチを主要な戦略として疾患発症に関与する遺伝子（群）の同定を目指す。

(2) 目標

視聴覚疾患モデルマウスからその発症に関わる遺伝子を同定する。

視聴覚疾患の発症機構解明のために有用な新たなモデルマウスを開発する。

視聴覚疾患モデルマウスにおいて同定した遺伝子情報に基づき、ヒト視聴覚疾患の診断・予防法の確立を目指す。

評価

B

【評価】

本プロジェクトは、表現型から原因遺伝子を探索する「順遺伝学」を基本的戦略とするところに特徴がある。本計画は、主に聴覚や視覚等の感覚器疾患を対象とするが、マウスはこれらの疾患に関連する突然変異や遺伝子多型を持った優れたモデルが多数知られており、「順遺伝学」を展開することの意義は大きい。

順遺伝学による疾患に関わる遺伝子探索は時間がかかるが、現在進行中の他のプロジェクトにおける遺伝子操作マウスの開発に関する波及効果も大きく、大事な方向性をもつ研究課題である。

第2期プロジェクト研究として採択すべき研究計画である。

# 財団法人東京都医学研究機構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

(設置目的)

**第 1** 財団法人東京都医学研究機構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、財団法人東京都医学研究機構研究評価委員会(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) 財団法人東京都医学研究機構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) その他理事長が指定する研究

(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、理事長が委嘱する。

(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又は参事の職にある者

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 8 の規定により、理事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 8 の規定により、理事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) その他理事長が必要と認める評価

(評価結果の活用)

**第 7** 理事長は、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、理事長が委嘱する。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、理事長が委嘱する。
  - 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、評価結果について理事長に報告する。  
（評価結果の公開）
- 第11** 理事長は、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、本部事務局において処理する。  
（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。

財団法人東京都医学研究機構研究評価委員会 委員名簿(平成22年12月15日現在)

評価委員会

学識経験者	1	オザワ セイジ 小澤 滯司	(第1部会長)
		クドウ 典雄 工藤 典雄	筑波大学 名誉教授
	3	ハガ タツヤ 芳賀 達也	(両部会共通 部会委員)
	4	フジイ ヨシアキ 藤井 義明	(第2部会長)
病都立	5	オカザキ ユウジ 岡崎 祐士	(両部会共通 部会委員)
行政	6	ハセヤマ ヒデオ 栞山 日出男	東京都福祉保健局 事業調整担当部長

専門委員	1	ナカジマ モトオ 中島 元夫	SBIアラプロモ株式会社	執行役員 CSO
	2	ヒライ トシキ 平井 俊樹	行政書士(元厚生省医薬安全局審査管理課長)	

：委員長

第1部会(臨床・健康社会医学研究)

第2部会(先端的医科学研究)

学識経験者	1	アマノ ナオジ 天野 直二	信州大学 医学部 精神医学教室	教授
	2	アリナミ タダオ 有波 忠雄	筑波大学 大学院 人間総合科学研究科	教授
	3	イワツバ タケン 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
		オザワ セイジ 小澤 滯司	高崎健康福祉大学 健康福祉学部 医療情報学科	教授
	5	クラチ マサユキ 倉知 正佳	富山大学	理事(評価担当)・副学長
	6	ナカノ イマハル 中野 今治	自治医科大学 神経内科	教授
	7	ナンコウ シンイチロウ 南光 進一郎	帝京大学 医学部 精神神経科学教室	教授
	8	ハガ タツヤ 芳賀 達也	学習院大学 理学部 生命科学科、生命分子科学研究所	教授
	9	ミヨシバ カツヒコ 御子柴 克彦	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター	シニアチームリーダー
都立病院	10	マツハラ シロウ 松原 四郎	都立神経病院	院長
	11	オカザキ ユウジ 岡崎 祐士	都立松沢病院	院長
	12	ササキ ツネオ 佐々木 常雄	都立駒込病院	院長
行政	13	ナガノ ミサコ 長野 みさ子	東京都多摩府中保健所	所長

1	オカモト ハルマサ 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	教授
2	コシナミ リョウ 木南 凌	新潟大学 教育研究院医歯学系大学院 医歯学総合研究科 遺伝子制御講座	教授
3	コヤス シゲオ 小安 重夫	慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室	教授
4	サヤ ヒデユキ 佐谷 秀行	慶應義塾大学 大学院 医学研究科 生理系専攻先端医科学	教授
5	シダ ヨシカズ 篠田 義一	東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 システム神経生理	名誉教授
6	シロイン トシヒコ 城石 俊彦	国立遺伝学研究所 系統生物研究センター	教授
7	ノモト アキオ 野本 明男	(財)微生物化学研究会	理事長
8	ハガ タツヤ 芳賀 達也	学習院大学 理学部 生命科学科、生命分子科学研究所	教授
	フジイ ヨシアキ 藤井 義明	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 東京大学 分子細胞生物学研究所	客員教授 非常勤講師
	-		
10	オカザキ ユウジ 岡崎 祐士	都立松沢病院	院長
	-		
11	ナカエ ダイ 中江 大	東京都健康安全研究センター	環境保健部長

専門委員	1	ナカジマ モトオ 中島 元夫	SBIアラプロモ株式会社	執行役員 CSO
	2	ヒライ トシキ 平井 俊樹	行政書士(元厚生省医薬安全局審査管理課長)	

1	ナカジマ モトオ 中島 元夫	SBIアラプロモ株式会社	執行役員 CSO
2	ヒライ トシキ 平井 俊樹	行政書士(元厚生省医薬安全局審査管理課長)	

：部会長

アマカケ：両部会共通委員

(学識経験者は50音順)