

評価報告書

第2期プロジェクト研究

平成22年度・23年度開始分・中間評価

平成24年3月

財団法人東京都医学総合研究所 研究評価委員会

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 1

1 評価の対象

財団法人東京都医学総合研究所における第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年度開始分): 継続 2テーマ (中間評価)

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、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。

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。

評価	B
----	---

【評価】

本プロジェクトは、高齢化社会で発症率が急増することが懸念され、また日本人に多い正常眼圧緑内障の治療法を目指す研究プロジェクトである。

グルタミン酸トランスポーターGLAST を欠損させたマウスを正常眼圧緑内障モデル動物とし、治療薬の効果を観察するシステムを作り上げつつある。進捗は順調であり、高く評価される。

期間中に、正常眼圧緑内障治療薬の開発につながるシステムの構築の可能性はある。

今後は、ヒト GLAST 遺伝子の解析をさらに大規模にすすめるとともに、変異を持っている患者を発端者とする家系解析を進めてほしい。

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。ショウジョウバエの学習記憶ではヒトと共通した機能を持つ遺伝子経路を利用している。従って、ショウジョウバエを用いて学習記憶と加齢性記憶障害に関わる遺伝子を同定することで、記憶賦活、トラウマ記憶の消去、加齢性記憶障害の改善等の開発に有効な標的となる遺伝子・遺伝子産物が提供できる。

(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、遺伝子を同定する。

同定した遺伝子産物の生化学的機能を明らかにするとともに、神経回路レベルでの生理機能を解明する。

上記研究成果をもとにショウジョウバエで学習記憶力を賦活・加齢性記憶障害を改善するための標的遺伝子、内因性生理活性物質を見出し、哺乳類モデルでの賦活薬・改善薬開発に必要な情報を提供する。

評価	B
----	---

【評価】

ショウジョウバエを用いた学習記憶のメカニズムの解析は非常に野心的なプロジェクトであり、着々と成果を得ている。

空腹時に長期記憶の亢進がみられること、それに転写共役因子である CRTC のタンパク合成が関与するという知見が得られたことは大きな成果である。

これらが人を含む哺乳類にも当てはまるかが今後の大きな課題であり、ショウジョウバエで得られた成果を、どのように哺乳動物に適応するのかについての具体的な研究の進展が望ましい。

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、 α -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、 α -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

シヌクレイノパチーの新たな病態解明を行い、新規シヌクレインマウスモデルを用いて新規治療法を検討する。

α -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】

これまで、シヌクレイントランスジェニックモデルマウスの作出、3 DimmunoEM（3次元免疫電子顕微鏡）法の確立で優れた研究成果を上げてきた。

また、シヌクレイノパチーの新規治療法として、転写活性化補助因子 PCG-1a を活性化するアディポネクチンを利用することを提唱し、脳内でのアディポネクチンの発現や挙動の解析を開始した。アディポネクチンに着眼した点に新規性がある。しかし、アディポネクチンはもともと複雑な作用があり、作用機序など、今後確かめる課題が多い。

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。

脳内の並列運動制御器の状態を非侵襲的に分離・分析するシステムを用いて神経疾患の病態を解明する。

上記システムを応用して、脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の治療・リハビリ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】

運動時の小脳プルキンエ細胞の活動様式に関し、従来の定説とは異なる知見を得ている。これは大きな成果であり、小脳の運動制御のメカニズムに関する研究を大きく前進させることが期待できる。小脳全体の動作原理の解明が次の課題となる。

小脳スイッチの研究と神経疾患治療ナビゲーターの開発は、社会に還元できる研究成果に結びつくことが期待される。

臨床現場との協力体制を構築し、ナビゲーターの現場での応用とその検証を進めるべきである。

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り、東京都医学総合研究所に相応しい研究である。

基礎研究から、臨床、介護まで、担当部門ごとに高く評価できる成果を出しており、看護ケアの臨床研究の成果は、早く療養患者や家族へ還元されることが期待される。

ALS の意思伝達に関する病理的な研究と臨床的な研究が融合し、看護技術の開発に寄与することを望む。

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。
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、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、成果の都民還元観点から進める、重要な施策的研究である。

本プロジェクトは、てんかん等の脳疾患の病因と病態、脳神経病理データベースの構築とその教育と診断システムへの応用を目指す包括的な研究プロジェクトである。

難治性てんかんにアストロサイトが関与していることを明らかにし、また鉄沈着によるてんかんメカニズムを解明したことは非常に興味深い。今後、これらの研究をさらに進め、詳細な病態メカニズムの解明とそれらに基づく治療戦略の構築に進んでほしい。

脳病理標本バンクの確立とデジタルデータベース化は、日本のみならず世界の脳神経病理の発展に寄与すると思われ、都の財産として、東京都医学総合研究所の事業として確立するとよいのではないか。

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、脳炎・脳症での酸化ストレスが出生後の知的障害の増悪に關与し、乳幼児期の睡眠・覚醒など生活リズムの乱れが学童期以降の情緒不安定・行動異常につながることも指摘されている。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するとともに、霊長類で検証し、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、酸化ストレスが知能・社会性の発達に及ぼす影響を解析し、抗酸化薬などを用いた治療法を標準化する。

霊長類でのリズム異常研究を進めるとともに、脳発達障害でのメラトニン治療を確立する。

評価	B
----	---

【評価】

本プロジェクトは、近年発症頻度が上昇している小児の脳における発達障害を対象とし、その治療や対策をできるだけ速やかに実現しようとする重要な研究プロジェクトである。

発達障害におけるアセチルコリン含有神経系の病変と脳脊髄液異常の発見、コモン・マーモセットにおけるメラトニンリズムなどの研究、脳症・脳炎における抗酸化薬エダラボンの効果の検証などの成果を挙げている。

意欲的に研究がすすめられているが、薬物の小児適用獲得に当たっては、慎重な対応が望まれる。

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。

パールカン(分泌型ヘプラン硫酸プロテオグリカン)が Wnt シグナル系を介して神経筋シナプス形成を制御するという知見が得られたことは大きな成果であり、さらに詳細なメカニズムの解明が期待される。

軸索再生阻害のメカニズムは、神経再生の治療への応用上きわめて重要な問題である。プロテオグリカンと瘢痕生成・消失との関係についての研究の発展が望まれる。

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・生存をつかさどる情報伝達機構を明らかにする。

その成果を基に、神経難病の発症機序の解明、予防法、治療法の開発を目指す。

評価

A

【評価】

本プロジェクトでは、転写抑制因子 RP58 を中心にした神経細胞の分化の研究を進めている。

サブグループの研究の相互関係が明らかでなかったが、神経系の解析に集中することによって成果もまとまりつつある。

RP58 が細胞周期離脱や分化に必須であること、その標的遺伝子が Id1-4 (DNA-binding protein inhibitor 1 - 4) 遺伝子であること、また RP58 の発現が脳腫瘍の増殖を抑制することの発見など、着実な進歩がみられた。今後の研究進展が期待できる。

継続して実施すべき研究である。

10 「心の健康づくりのための予防・治療・リハビリ法」

【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。
- 摂食障害の治療法と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】

社会的ニーズの高い、青年期精神疾患への早期支援や摂食障害治療、被災者・被害者・遺族のメンタルケアなど、東京都医学総合研究所ならではの大型プロジェクトで、国家的プロジェクトとしても重要な位置づけにある。

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、早期支援、患者と家族への支援を効果的に行うための技法の開発が着実に行われている。

コホート研究、RCT (Randomized controlled trial) 研究をはじめとする実証的研究を、社会精神医学分野で実施または計画し、成果も得ており、高く評価できる。

これまでの成果をさらに発展させ、青春期の健康・発達コホートでは国際共同研究の進展に期待したい。なお、実施エリアとしては、地域特性を考慮した多様なエリアの選択が望ましい。

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	B
----	---

【評価】

本プロジェクトでは、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。

ヒト剖検脳での解析、異常蓄積物質の脳内伝播仮説の培養細胞モデルを用いた検討、などで優れた成果を挙げている。

今後は、TDP-43 凝集阻害物質が新薬となるか否かの決め手となる 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を期待したい。また、タウタンパク質など、認知症全般に重要な因子に関する研究をさらに強化してほしい。

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、都立病院と連携して開発する。

評価	A
----	---

【評価】

カルボニルストレス(終末糖化産物 AGE s の蓄積)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。

グリオキザラーゼ 1 (GL01) ノックアウトマウスで海馬に特に高い AGE s の蓄積が認められた。カルボニルストレスは統合失調症に高い疾患特異性を持ち、ビタミン B6 投与により AGE s が減少することが明らかにされた。

23 年秋からは、ビタミン B6 を大量投与する医師主導型治験も開始され、その成果が大いに期待される。

AGE s の上昇は糖尿病や慢性腎不全等でも生ずるが、これらの疾患では統合失調症様症状が起こらないのは何故か、という疑問への解答が期待される。

今後は、AGE s やビタミン B6 が、どのようにして統合失調症に効果を発揮するのか、詳細な解明が必要となる。

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、内的関連がある。基礎的研究成果が、アルコール依存症への薬物治療や下顎骨切り術後の疼痛治療の改善に活用されつつあり、基礎・応用の両面で成果が得られている。

ゲノム解析に基づいて鎮痛薬の量を定める試みは非常に興味深く、テーラーメイド疼痛治療の臨床試験が開始されたことは実用化の観点から注目される。

このプロジェクト研究の理論的中核をなす GIRK 仮説（G タンパク質活性化型内向き整流 K⁺ イオンチャネル（GIRK）の阻害作用を示す物質が覚醒剤嗜好性を減弱するという仮説）を、より説得力を持つものとするような基礎的研究の充実が望まれる。

継続して実施すべき研究である。

1.4 「ヒト統合脳機能における感情生成・制御とその失調」
(旧「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

「メンタルヘルス不全」や「非社会的・反社会的問題行動」の増加は深刻な社会問題で、いずれも生物・心理・社会的次元の複数の要因が関わるとはいえ、その背景には、外界からの刺激（五感）に対する反応（行動）を決定している知覚・認知・感情の複合プロセスの不調が存在している。知覚・認知・感情の神経メカニズムを統合的に解析し、ヒトの感情生成・制御メカニズムを解明することで、脳科学的検証に基づいた、問題解決のための教育的・医療的介入の進展を目指す。

(2) 目標

ヒトにおける快・不快感情の生成・制御の神経基盤を解明する。

感情の制御法を開発する。

感情生成・制御機能不全に対して、脳科学の視点に基づく、より効果的な教育的・医療的介入方法の開発につなげる。

評価

B

【評価】

昨年度の評価結果を踏まえ、研究計画の大幅な変更が行われ、研究対象を「感性」から「感情」へ変更し、快・不快などの感情生成の脳内機構の解明を中心的課題とすることになった。

アプローチも、近赤外分光法（NIRS）、機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）及び脳磁図計測（MEG）を併用して脳内機能を解明していくという具体的なものとなり、快・不快感情生成に関与する脳領域が部分的に明らかにされたことは評価できる。

まだ基礎的なデータ集積段階だと思われるが、感情というヒトの高次脳機能の生理的な状況を、最新の画像機器で解明し、感情を制御する方法まで発展する研究を進めてほしい。

継続して実施すべき研究である。

1 5 「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

現代社会では生活様式の変化に伴い良質な睡眠がとりにくくなっている。睡眠覚醒の障害は、精神身体面の健康障害だけでなく、生産性低下や社会経済的損失の要因ともなる。睡眠覚醒の分子レベルでの調節機構を検討し、より良い睡眠覚醒の条件を明らかにする。また睡眠覚醒中枢の異常である過眠症の病態を解明し、その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について、覚醒神経系の調節機序に注目して検討し、良い睡眠や覚醒の条件を明らかにする。

過眠症の遺伝因子の同定とその機能解明から、多彩な精神身体症状を伴う過眠症の病態解明を進める。過眠症関連遺伝子の検討から新規治療法の開発を目指す。

過眠症病態関連分子をバイオマーカーとして確立させ、臨床の場での早期診断や治療効果判定に役立てる。

評価

C

【評価】

過眠症の病態機序研究は日本が世界をリードしてきた研究分野であり、過眠症は社会的にも大きな問題である。

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。

過眠症にカルニチンが有効という仮説に明快な結果は得られていない。患者の症状を検討しなおし、これまでの研究史を振り返り、知見のレビューを徹底し、研究者の力も動員して、仮説を吟味する必要があると思われる。

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の開発、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。

新型インフルエンザに対する組換えワクチンの開発やC型肝炎ウイルスの複製を標的とした抗ウイルス薬の研究は着実に成果を挙げており、臨床開発を開始できることが期待される。抗インフルエンザ薬としての環状ペプチド薬の開発もさらなる進捗が期待される。

本プロジェクトは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げ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旨す。

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旨す。

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	A
----	---

【評価】

EV71 の感染に必須な受容体の同定、その受容体のトランスジェニックマウス (EV71 感受性モデルマウス) の作成は大きな成果である。さらにこの分野で世界に先んじる成果をあげることが期待される。

また、インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼを標的とする、ウイルス型によらない抗インフルエンザ薬の構想は優れており、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。

18 「がん・感染症の治療とバイオマーカーの探索」

【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する目的で、平成23年8月に設立した「東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合(とびら)」を通して、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。

高病原性鳥インフルエンザの高病原性の機序解析と治療薬の開発を目指す。

ジアセチルスペルミンによる大腸がん等の診断法の開発を目指す。

評価

A

【評価】

MUSTag 法による超高感度多項目診断、第二世代超高速 RT-PCR による迅速遺伝子診断、高感度イムノクロマト診断のいずれの技術開発においても実用化への改良が進められ、期待通りの成果を挙げている。

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する目的で、平成23年8月に「東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合(とびら)」を設立したことも評価できる。

基礎研究においても、H5N1型鳥インフルエンザウイルスの高病原性の分子機序の解明に取り組み、細胞膜透過性に関して興味深い知見を得ており、臨床応用に向けた研究の進展が望まれる。

継続して実施すべき研究である。

19 「粘膜免疫による花粉症等アレルギー疾患の治療法」

【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、また国民の2人に1人は何らかのアレルギー疾患に罹患していると考えられており、アレルギー疾患は非常に深刻な問題である。本研究は、現行の薬剤を用いた対症療法や皮下免疫療法などに代わる、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

舌下免疫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。

各種アレルギー（喘息・食物アレルギー・皮膚炎）並びに自己免疫疾患（リウマチ・腸炎）の病態を解析し、効果的な治療薬の開発を目指す。

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のみでなく、ひろく現代人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。

舌下免疫療法の治療効果を予測する遺伝子バイオマーカーの確立は実用化に向けて大きな前進であり、臨床応用の開発に着手できることが期待される。

自己免疫性リンパ増殖症状群（ALPS）に治療効果を示した成績は評価できる。今後、副作用等への考慮が必要と考えられる。

継続して実施すべき研究である。

20 「幹細胞遺伝子等を利用したがん・糖尿病の治療法」

【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

組織幹細胞の増殖や組織内定着に必要な遺伝子を、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。

若年性糖尿病等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LIMホメオボックス型転写制御因子Lhx2遺伝子導入による組織幹細胞の増産及びケモカインCXCL14受容体の働きに関し重要な成果を得ており、それはケモカイン阻害化合物の開発に結び付きつつある。

これらの発見により、がん・糖尿病治療薬の開発へと道が開かれる可能性があり、実用化にむけての具体化に期待したい。

継続して実施すべき研究である。

2.1 「がんなどの疾患に関連するゲノム複製と安定性維持の分子機構」
(旧「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・分配等の厳密な制御が前提であり、その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

ゲノム複製の遺伝的プログラム及び制御機構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。

ゲノム安定維持に関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壮大な基礎研究であり、世界的に見ても非常にレベルの高い研究成果を着々と挙げている。研究内容を的確に表すため、研究課題名を、「がんなどの疾患に関連するゲノム複製と安定性維持の分子機構」と変更した。

今回、Rif1 タンパク質が染色体高次構造構築を介して複製タイミングドメインの形成に関与するという知見が得られたことは、染色体複製機構の分野での大きな成果である。

複製因子の異常が疾患にどう関連するかの研究については、ノックアウトマウスの表現型解析が一つの有力方法論であるが、さらなる工夫が必要であろう。

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】

本プロジェクトの研究戦略は明確で、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している。

カルパインの機能解析と疾患の関連について、世界的にも第一線をゆく研究を展開している。特に、カルパイン群が酵素活性に依存した機能と酵素活性に依存せず構造タンパク質的に働く機能という、少なくとも2つの機能を持つことの発見は重要である。また、臨床への還元を意識しており、実際の患者にみられる現象をマウスにおいて確認していくアプローチも重要な知見を与えると予想される。

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	A
----	---

【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A₂ (PLA₂) 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おり、成果の発表も目を見張るものがある。

ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) ファミリー遺伝子のすべてのノックアウトマウスに多様な表現型がみられたことは、脂質代謝ネットワークの重要性を如実に示している。

今後、これらのノックアウトマウスを使って、代謝や免疫、アレルギーにおけるリン脂質の役割を解明するという計画は妥当である

今後、さらに疾病治療の方向に大きく発展することを期待する。

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

オートファジー、特に病態発症に関与する選択的オートファジーの分子を解明する。

選択的オートファジーの生理機構の解明を行う。

選択的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）の原因を解明する。

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。

オートファジー選択的基質 p62 によるストレス応答システムと p62 によるストレス応答転写因子 Nrf2 活性化が腫瘍増殖に関与することを発見したのは世界的に見ても大きな成果である。

今後、成果の特許化を視野に入れて、ヒト悪性腫瘍の診断と治療へ向けた応用研究を展開することが期待される。

継続して実施すべき研究である。

2 5 「前頭葉 - 大脳基底核系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】

サル・ヒトで発達している前頭前野の神経生理学的研究は極めて難しいが、着実な成果を出している。

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つ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。

光刺激応答性に膜電位を変化させるチャンネルロドプシンやハロロドプシを前頭葉 - 基底核ネットワークに発現させ、神経活動を制御する試みは注目に値する。これが可能となれば画期的な方法となろう。また、薬剤の調節注入による基底核活動への影響に関する研究も期待できる。

継続して実施すべき研究である。

26 「哺乳類遺伝学を基盤とした難聴等感覚器疾患の発症機構の解明」

【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。

マウス順遺伝学の手法により、先天性難聴と白内障のモデルマウスを用いて、ヒトにおけるこれらの疾患の発症メカニズムの解明に役立つ研究成果を挙げている。

実際に、マウスにおける遺伝子異常とヒトのそれらと対応がつくような結果が得られるか否かは、今後の疫学的調査研究を俟たねばならないが、もしポジティブな結果が得られれば、診断の実用化研究に発展すると思われる。

哺乳類の順遺伝学は、時間もかかり難しい研究であるが、極めて重要である。継続して実施すべき研究である。

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

(設置目的)

第 1 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、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) 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（ 2 2 医研本第 1 4 9 2 号 ）

- 1 この要綱は、平成 23 年 4 月 1 日から施行する。

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(平成23年12月1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
	2	シノダ ヨシカズ 篠田 義一	(両部会共通 部会委員)
	③	ハガ タツヤ 芳賀 達也	東京大学名誉教授
	4	フジイ ヨシアキ 藤井 義明	第2部会長
都立病院	5	オカザキ ユウジ 岡崎 祐士	(両部会共通 部会委員)
行政	6	カヤバ アキコ 萱場 明子	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アプロモ株式会社	執行役員 CS ○
	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)

学識経験者	1	アマノ ナオジ 天野 直二	信州大学	理事・副学長
	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	イワツボ 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
	④	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 マサヨシ 倉知 正佳	富山大学	理事(評価担当)・副学長
	6	シノダ 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
	7	ナカノ イマハル 中野 今治	自治医科大学 神経内科	教授
	8	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
	9	ミヨシバ カンヒコ 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	マツバラ 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	ナカニシ ヨシコ 中西 好子	八王子市保健所	所長

専門委員	1	ナカジマ モトオ 中島 元夫	SBIアプロモ株式会社	執行役員 CS ○
	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

アミカケ : 両部会共通委員

第2部会(先端的医科学研究)

1	オカモト ハルサ 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 医学部 先端医科学研究所遺伝子制御部門	教授
5	シノダ 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	スキナ フユキ 貫名 信行	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター構造神経病理チーム	チームリーダー
8	ノモト アキオ 野本 明男	(財)微生物化学研究会	理事長
⑨	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	客員教授
		—	
10	オカザキ ユウジ 岡崎 祐士	都立松沢病院	院長
		—	
11	スミモト マサミ 住友 眞佐美	東京都健康安全研究センター	所長

1	ナカジマ モトオ 中島 元夫	SBIアプロモ株式会社	執行役員 CS ○
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)	

(学識経験者は50音順)