

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25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

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

公益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

A

【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、失明に至る危険性のある眼疾患の治療法開発を目指す研究プロジェクトである。

これまで緑内障、糖尿病網膜症、外傷性視神経萎縮について、要因の一部を分子レベルで明らかにし、これらの難治性眼疾患の早期診断法や治療への展望を切り開いている。

p38MAPK 阻害剤が神経細胞死の抑制を介して視神経外傷に対して有用な薬物となる可能性を示した研究は大変興味深く、実用化への期待が大きい。

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

高齢社会の進展に伴って、加齢による記憶力の低下(加齢性記憶障害)が増加する。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中、学習記憶や加齢性記憶障害の発生機序の解明が求められている。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。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	A
----	---

【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。

空腹と長期記憶形成の関連の解明など、学習記憶の分子機構の解明において、国内外をリードする成果を継続的に達成している。研究レベルは高く、独創性・新規性が認められる。

ショウジョウバエの研究成果を哺乳動物にどのように適用するかについても研究の進展を期待したい。

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）形成に伴う一連の神経変性疾患の病態において、 α -シヌクレインの蓄積・凝集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】

シヌクレイノパチーに対する治療法としてアディポネクチンの利用を提唱し、その基礎データを蓄積しつつある。新規性の高い研究であり、成果に期待したい。

また、 β -シヌクレイントランスジェニックマウスの病態解析と治療法の開発や変性疾患の疾患特異的な早期病変の形態学的検出による診断精度の向上を目指す研究は着実な成果を生みつつある。

興味深い所見を得ており、最終目標に向かって着実に研究を進めて欲しい。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】

サル電気生理データは、小脳の動作原理を明らかにするため極めて重要なものである。また、開発中の神経疾患治療ナビゲーターは、小脳疾患や脳卒中による片麻痺の病態を定量的に把握するための優れた評価系となる可能性がある。

治療ナビゲーターの開発は、行政的な価値のある研究課題であり、人臨床への貢献が期待できる。

学術的にも新しい視点にたった研究で興味深い。

一方、論文発表の努力も必要である。

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法の開発を推進する。
- 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の分子メカニズムの解明と治療法の開発、ニューロパチーの発症機構の解明と治療法の開発、ALSの臨床神経生理学的・病理学的病態解析、ALS看護・ケア技術の開発と評価という多面的なプロジェクトである。

基礎研究から、臨床看護まで幅広い取り組みでそれぞれに成果をあげている。都立神経病院と連携した東京都ならではの研究である。

分子メカニズムの解明については、「認知症の病態解明と根本治療法」との積極的な研究交流が望まれる。

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、てんかんや精神遅滞、自閉症など多種のカテゴリーが存在し、患者人口も多く、その病態解明は都民にとって急務である。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、精神遅滞、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。
- 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脳病理標本のデジタルデータベースの運用を確立する。

評価

B

【評価】

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。

希少疾患であり、東京都の難病にも指定されている結節性硬化症のてんかん発作発症メカニズムの解明において成果が認められる。

研究計画の体系性・継続性が乏しいように思われる。それぞれの研究が各年次でどのように進展しているのかをわかりやすく提示してほしい。

脳病理標本バンクとそのデジタルデータベース化は、研究事業としてではなく、東京都医学総合研究所の事業として位置づけ、活用を図ると良いのではないか。

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知的障害の増悪に関与し、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の機能と病態変化、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の機能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	C
----	---

【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。こどもの成長に伴う脳の発達のメカニズムの解析は、発達障害などの治療法開発に寄与するものと期待される。

メラトニンが睡眠・覚醒リズムを正常化することにより発達障害患者のQOLを改善するという仮説は興味深い。しかし、メラトニン系薬物の小児使用の科学的根拠を明確にするためには、マーモセットを用いた研究の目的・意義を含めて、より体系的な実験計画を再検討すべきである。

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。

ショウジョウバエではヘパラン硫酸プロテオグリカンに、マウスではコンドロイチン硫酸プロテオグリカンに焦点をあてて研究を進めるようになったことは正しい方向に進んでいると評価される。

パールカンによるWntシグナルの調整機構が明らかになったのは評価できる。

今後の研究の進展を期待するが、神経回路再生に関わる創薬への計画を示して欲しかった。

ショウジョウバエの研究とマウスとの間にさらに相乗効果が出てくることを期待したい。

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

B

【評価】

本プロジェクトでは、転写抑制因子 R P 5 8 を中心にした神経細胞の分化の研究を進めている。

R P 5 8 の脳腫瘍との関わり、神経細胞の放射状移動との関わり、いずれも T G F シグナル関連遺伝子の抑制を介することを明らかにしつつあり、今後の研究進展が期待できる。

脳腫瘍の医薬品は非常に少ない。ヒトの脳腫瘍への応用に向けた研究をより加速することを期待する。

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。青年期の心の病の早期支援モデルなど、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

B

【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。

心の問題について総合的な取組がなされており、研究成果は臨床や公衆衛生の現場に広く、着実に還元されている。

今後、研究としての先進性をアピールするために、青春期の健康・発達コホート研究における英国との共同研究の進展、及び被災者・被害者・遺族の心のケア技法研究のさらなる発展とその実践による成果の蓄積に期待したい。

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

A

【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。

神経変性疾患病態の細胞モデル・動物モデルを作出し、それらから得られる知見をヒト剖検脳脊髄における所見とつぎあわせつつ、変性疾患発症のメカニズムを解明するとともに、治療法を開発しようとする体系的な研究計画が立案され、それに沿った研究が着実に進められている。

神経変性疾患における異常蛋白質の脳内伝播モデルを提唱し、この仮説の正当性を支持する多くのデータを集積しつつある。

TDP-43モデルマウスの作製に期待する。

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。遺伝子解析などの分子生物学的手法及び死後脳解析などの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 AGEs の蓄積)に注目した統合失調症の病因の解明と治療法の開発を目指したユニークな基礎と臨床の研究は、今年度も一定の成果をあげている。

活性型ビタミン B6 を用いた、10 例の統合失調症患者を対象とする医師主導型治験の前期第 II 層試験で効果を認めることができた。プラセボ群を用いた後期第 II 層試験の結果に注目する。

昨年度の評価委員からの指摘に対して真摯に基礎実験に力を入れて新たな成果を得ている点は高く評価できる。

研究をさらに発展させ国際的に認知されるために、現在進行中の研究成果を論文として発表するとともに、追試研究を促す努力も必要である。

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	A
----	---

【評価】

本プロジェクトは、薬物依存研究、鎮痛研究、発達障害研究の3分野のいずれにおいても精力的に研究を進めており、基礎・応用の両面で成果が得られている。

疼痛薬作用機序に基づくテーラーメイド治療の実用化に向けて、今後臨床研究が大いに進展することが期待される。

ドーパミン欠乏マウスの作製により、ドーパミンに関する定説を覆すかもしれない研究成果を発表するなど、質の高い成果をあげている。

薬物依存及び発達障害の研究では、分子・細胞レベルでの変化がどのようなメカニズムに基づき行動レベルの変化をもたらすのかを明らかにすることが望まれる。そうすることによって、薬物治療の有効性についての理論的根拠が明確になることが期待される。

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」

【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】

ヒトの感情生成と制御の神経基盤を解明し、感情制御不全の治療法の開発を目指すという野心的なプロジェクトである。

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）を用いてヒトの感情生成制御の神経基盤に迫る、優れた研究になりつつある。時系列の変化を詳しく解析していることも優れた特色である。

研究の進め方に関して前年度よりターゲットが絞られて良くなってきている。

臨床に還元できる研究にしていくことを期待する。

継続して実施すべき研究である。

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（ナルコレプシー）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。
- ナルコレプシー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】

ナルコレプシーの研究では数少ない日本の研究拠点で、共同研究により成果をあげている。

当該分野で優れた実績を持つ研究チームであり、当初から見れば研究の方向性が絞られて進展している。今年度見出された新規ナルコレプシー関連候補遺伝子に関する研究がブレークスルーをもたらすか否かが注目される。

困難な研究対象を取り扱っている点は理解できるが、独自の成果（論文）に乏しい。

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。

環状ペプチドによる抗インフルエンザ薬とペプチド模倣化合物による肝硬変の改善薬の開発で着実な進歩があった。特に肝硬変の改善効果については、医師主導型治験の実施も計画されており、現在治療法がない肝硬変の制御につながる可能性がある。

実用化に向けて、研究の一層の進展を期待したい。

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】

エンテロウイルス 71 (EV71) に焦点を絞り、その受容体の同定、機能の証明、感染モデルマウスの作製と順調に進行している。特にこのグループが同定したものが最も重要なウイルス受容体であることを証明できたことは高く評価できる。

新規抗インフルエンザ薬の開発についても有望なリード化合物を見つけており、実用化への期待が大きい。

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、早期診断の必要性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

- 独自に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】

がん・インフルエンザに対する診断薬開発のための実用化研究や虚血性心疾患等に対する血管新生誘導薬の開発のための基礎研究で優れた成果をあげている。

特にインフルエンザに関する診断機器の開発は画期的である。

MUSTag法は今後大きな発展が期待できる。

積極的に民間企業と連携するなど、良い形で具体化しながら進んでいる。

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、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、広く一般の人にとっても関心のある重要な問題である。

臨床応用を強く意識した免疫療法プログラムであり、発想も興味深い。

治療が奏功するか否かを事前に知る方法が確立できれば、患者への治療にとって極めて有用である。

なるべく早く都民への還元が可能となるよう、研究を加速してほしい。

今年度の成果の意義・進展について、分かりやすく説明することも必要である。

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、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】

iPS 細胞からの LhX2 による組織幹細胞誘導が、マウスとヒトで異なるかもしれないというデータは興味深いですが、今後の研究方向については熟慮が必要である。ケモカイン CKCL14 の作用機序や創薬に向けての研究は成果をあげている。

4つの研究課題について研究を進めているが、課題を絞って重点的に研究を行う時期に来ているように思われる。

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」

【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。ゲノムの安定的な維持・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、治療の新規の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】

ゲノム複製とゲノム安定性維持に関わる分子機構について世界水準の研究を展開している。

Rif1 の欠乏マウスを作製して、複製における Rif1 のいくつかの重要な機能を明らかにした。今後、これらの研究を進めることによって、細胞周期調節の未知のパラダイムが見えてくる可能性がある。

大きなポテンシャルを秘めた基礎研究であると高く評価できる。

継続して実施すべき研究である。

22 「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

細胞内蛋白質を切断すること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させる。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は、カルパイン不全疾患の発症機序の解明につながり、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。
- 上記マウスを疾患マウスモデルとして、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・治療方法の方向性を明示する。

評価

B

【評価】

本プロジェクトは当研究所のオリジナルとして世界に名高いユニークな研究であり、世界のカルパイン研究のリーダー的研究である。

網羅的なカルパイン遺伝子のノックアウトマウス作製とその表現型解析によって、各カルパイン遺伝子の生体における機能情報が蓄積されつつある。

今後、筋ジストロフィーなどの臨床病態との関連が解明される成果を期待したい。

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】

生命科学において相対的に遅れていた脂質代謝のプロジェクトを立ち上げ、sPLA2 の分子種の多様性とその欠乏遺伝子マウスを用いた機能解析の研究は、世界的に見ても群を抜いている。

脂質メディエーターの研究はユニークで、研究成果に新規性がうかがえる。

今後、疾患との関連が見えてくると期待される。

継続して実施すべき研究である。

24 「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についての基礎研究と臨床応用に向けた研究の両方において世界水準の成果をあげており、着実な進歩が見られる。

生化学、細胞生物学、遺伝学的手法を駆使して問題を解決して、新局面を切り開いていく研究が続いている。独創性が高く申し分のない、レベルの高い基礎研究である。

今後は得られた結果をどのように応用すべきかなども考えながら研究を発展させてほしい。

継続して実施すべき研究である。

25 「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】

大脳基底核の障害による疾患の病態を明らかにするため、前頭葉－大脳基底核ループを構成する諸領域の生理機能とその障害がもたらす影響を、伝統的な神経生理学的解析に加えて、optogenetics（光遺伝学）技術を導入することにより解明することを目指すプロジェクトである。

良く練られた実験系を基に論理的に研究を進め、成果をあげている。前頭葉の機能分担を確認した研究は貴重である。

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のないストレス、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。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】

加齢性難聴に関わる感受性及び抵抗性遺伝子と白内障発生時期修飾遺伝子は、高齢化社会に向かい、QOLの確保に重要な遺伝子である。順遺伝学的手法を用いてそれらの遺伝子を同定する研究である。

加齢性難聴モデルマウスについては、原因遺伝子の特定に近づいており、今後の成果が見込まれる。順遺伝学は時間のかかるところに難点があるが、真実に到達できるという長所があり、今後の進展、論文発表に期待したい。

順遺伝学的解析が可能な研究グループは国内でも減少傾向にあるので、その意味でも健闘を期待したい。

継続して実施すべき研究である。

公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会設置要綱

平成 21 年 11 月 19 日

21 医研本第 887 号

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

(設置目的)

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

(評価対象)

第 2 委員会が評価を行う対象とするのは、次の各号に掲げる研究とする。

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

(委員会の組織)

第 3 委員会は、次に掲げる委員をもって構成し、所長が委嘱する。

- (1) 学識経験者
 - (2) 東京都立病院長代表
 - (3) 東京都福祉保健局にあって事業調整を担当する部長の職にある者
- 2 前項の委員は、10 名以内とする。
- 3 委員会に委員長を置き、委員の互選により選出する。
- 4 委員長に事故あるときは、あらかじめ委員長が指名した委員が委員長の職務を代行する。

(委員の任期)

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

(委員会の開催)

第 5 委員長は、委員会を招集し議長を務める。

- 2 委員会は、委員の過半数の出席により成立する。

(委員会の任務)

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

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

(評価結果の活用)

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

(部会)

第 8 委員会に、次に掲げる部会を置く。

- (1) 第 1 部会

(2) 第2部会

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

(1) 学識経験者

(2) 東京都立病院長代表

(3) 東京都福祉保健局関係部署代表

3 前項の部会委員は、1部会につき15名以内とする

4 部会に部会長を置き、部会長は、部会委員のうちから委員長が指名する。

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

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

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

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

（専門委員）

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

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

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

4 専門委員は、委員会及び部会に出席することができる。

（評価結果の報告）

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

（評価結果の公開）

第11 所長は、評価結果の概要について公開するものとする。

（庶務）

第12 委員会の庶務は、事務局研究推進課において処理する。

（その他）

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

附 則

1 この要綱は、平成21年11月19日から施行する。

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

附 則（平成23年22医研本第1492号）

この要綱は、平成23年4月1日から施行する。

附 則（平成24年23医学研庶第1642号）

この要綱は、平成24年4月1日から施行する。

公益財団法人東京都医学総合研究所研究評価委員会 委員名簿(平成25年1月1日現在)

評価委員会

学識経験者	1	小澤 瀬司	第1部会長
	2	篠田 義一	(両部会共通 部会委員)
	③	芳賀 達也	東京大学名誉教授
	4	藤井 義明	第2部会長
都立病院	5	岡崎 祐士	(両部会共通 部会委員)
行政	6	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	中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
	2	池谷 壮一	元厚生労働省審査管理課長	

○:委員長

第1部会(臨床・健康社会医学研究)

学識経験者	1	天野 直二	信州大学	理事・副学長
	2	有波 忠雄	筑波大学 大学院 人間総合科学研究科	教授
	3	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	小澤 瀬司	高崎健康福祉大学 健康福祉学部 医療情報学科	教授
	5	倉知 正佳	富山大学	理事(評価担当)・副学長
	6	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	中野 今治	自治医科大学 神経内科	教授
	8	南光 進一郎	帝京大学 医学部 精神神経科学教室	教授
	9	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	松原 四郎	都立神経病院	院長
	11	岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	12	坂巻 壽	都立駒込病院	院長
行政	13	中西 好子	八王子市保健所	所長

専門委員	1	中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
	2	池谷 壮一	元厚生労働省審査管理課長	

○ : 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	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	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	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	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	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	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	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	野本 明男	(公財)微生物化学研究会	理事長
⑨	藤井 義明	東京医科歯科大学難治疾患研究所	客員教授
	—		
10	岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	—		
11	住友 眞佐美	東京都健康安全研究センター	所長

1	中島 元夫	SBIファーマ株式会社	取締役執行役員 医薬開発部門本部長
2	池谷 壮一	元厚生労働省審査管理課長	

(学識経験者は50音順)