

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26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

B

【評価】

本プロジェクトは、高齢社会の進展で発症率の急増が懸念され、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する研究で顕著な成果を挙げている。

今年度も着実に研究を進めている。神経軸索再生に細胞内シグナル伝達物質ASK-1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) が関与する経路の重要性を明らかにしたことは高く評価できる。

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

高齢社会の進展に伴って、加齢性記憶障害の増加が見込まれている中、学習記憶や加齢性記憶障害の発生機序を解明する必要性が高まっている。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の同定を行うことで、ヒトでの記憶賦活、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・遺伝子産物に関する情報獲得が期待できる。

(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・改善薬開発に役立つ情報を提供する。

評価

A

【評価】

ショウジョウバエの独自の実験系を用いた学習記憶のメカニズムに関する独創性の高い研究であり、世界的な研究成果を上げている。

順調に研究が展開され、全く新しいシナプス伝達機構のモデルも提唱している。記憶の細胞基盤と考えられる長期増強の分子機構、特に逆行性シグナル伝達の役割などについての研究がさらに進展することが期待される。

研究成果を哺乳動物あるいはヒトにどのように応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（細胞内封入体）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。 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（ α -シヌクレインが異常蓄積する神経疾患群）の新たな病態解明を行い、シヌクレイン遺伝子導入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】

本プロジェクトは、タウアイソフォームの蓄積と病態との関連性を追求するチームとシヌクレイノパチーモデルにおけるアディポネクチンの有効性を検討するチームからなる。

それぞれチームは成果を上げており、 α -シヌクレインとタウの細胞内蓄積過程の解析とアディポネクチンの抗神経変性作用について重要な発見があった。

研究成果を着実に発展させてほしい。

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、対症的状态に留まっている。大脳、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

- 高次運動中枢の大脳運動野と小脳の基本原理を解明する。
- 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系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。
- 脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の患者を対象とする病態評価システム（神経疾患治療ナビゲーター）の開発を目指す。

評価	B
----	---

【評価】

小脳の動作メカニズムの独創的な研究で、目覚ましい成果を上げている。

小脳の動作原理に関して、バスケット細胞を介する抑制経路の重要性を明らかにし、小脳皮質のプルキニエ細胞とその標的の小脳核細胞の活動が逆であることを示した結果は極めて高く評価される。

治療ナビゲーターの開発は、汎用性の高い神経疾患の病態進行、回復の追跡につながる研究課題であり、臨床応用への発展を期待したい。

定評ある学術雑誌への成果の発表が待たれる。

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性である。社会的損失が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 やニューロパチー（末梢神経の正常な興奮伝導が障害される疾患）の発症メカニズムを解明する。
- ALS やニューロパチー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・評価と幅広い研究課題を抱えているが、地道に研究を進めている。

ALSとニューロパチーに関する基礎研究では、細胞・動物モデルの作出を行っており、今後の進展が期待される。

最終年度にあたり、基礎研究と看護ケア研究と相互に協力して次につながるような新たな展開を期待する。

以上を踏まえながら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、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、その病態解明は急務である。これら脳発達障害のうち特に難治性てんかんに着目し、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。
- てんかん発症機序を「血管内皮ーアストロサイトーニューロン連関」に関わるものと「ニューロンそのものの異常」に関わるものに分けて解析する。
- 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。

難治性てんかんの病態解明で、血管内皮由来のプロスタグランジン PGE2 の関与と結節性硬化症モデルマウスで樹状突起スパイン形成不全に焦点をあてた研究が進んでおり、興味深い知見が集積されているが、難治性てんかんの発症メカニズムの解明には、より包括的な取組が必要である。

脳病理標本デジタルデータベースは、てんかん外科病理診断フォーラムを開設するなど発展している。

以上を踏まえながら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。ヒトと霊長類（コモン・マーモセット）で脳内物質の機能・病態変化、環境因子による影響などを解析し、発達障害に対する新規治療法の開発や療育システムの標準化のための基礎的治験を提供する。

(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	B
----	---

【評価】

本プロジェクトは、発症が増えている小児の発達障害を対象とし、脳内物質の機能等を解析して、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ものである。重要な研究プロジェクトであるが、研究テーマが拡散している。

多様なこどもの脳障害と発達障害に関して、多面的に研究を行い、NMDAR 脳症（抗 NMDA 受容体抗体を発現する自己免疫疾患）の治療法の開発などで成果を上げている。

それぞれに一定の知見を得ているが、それが深まっていない。

以上を踏まえながら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と再生の解明を目指す新しい視点での研究である。

コンドロイチン硫酸ペプチドグリカンとヘパラン硫酸ペプチドグリカンの脊髄損傷部位における拮抗的役割など興味ある研究成果である。

以前よりショウジョウバエとマウスを使った研究の連携が取れてきたことは評価できる。

ヒトの疾病の治療との関連性についてどのように研究を発展させるかについても考えてほしい。

以上を踏まえながら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 の脳発達における機能について標的遺伝子の同定を含めて多くのことが明らかにされた。

R P 5 8 の機能と脳腫瘍の関係はさらに検討が必要であろうが、脳腫瘍は予後がきわめて悪く、治療薬も少ないことから、R P 5 8 の機能解析がより進むことを期待する。

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。このような中で精神医学的・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】

都市部の精神病理と心の健康づくりの課題として、青年期の心の早期支援、被災・被害者・遺族の心のケア、依存症対策、自殺対策、摂食障害などの課題を社会精神医学的に迫及している。特に東京でコホート研究を立ち上げており、わが国では初めての成果が得られる可能性を有する。

いずれもユニークで貴重なプロジェクトで、医療現場で実施されており、社会的貢献度が非常に高い。

やや総花的になっているので、学術的な重点項目の絞り込みも必要である。

以上を踏まえながら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。

プロテインオパチー (proteinopathy) と総称される疾患が、異常たんぱく質の蓄積とそれらの細胞間伝播という共通メカニズムによるとする仮説の提唱に至る研究成果は画期的なものである。オリジナリティーのある研究として高く評価される。

今後、細胞間伝播メカニズムの解明、ヒト病態により近いモデル構築、それらの活用による治療薬のスクリーニングなどの研究の発展に期待したい。

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。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	B
----	---

【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。

ピリドキサミンの医師主導治験が進展し、26 年度中の臨床試験実施が確定したことは評価できるが、病態生理研究の展開が遅れている。

最終年度は、これまでの報告の正確な評価が可能となるよう、論文として発表されることを期待する。

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、分子メカニズムの解明とそれに基づく治療法・予防法の提案で成果を上げている。

昨年度ドーパミンについての定説を覆すような質の高い研究成果を発表したが、本年度はさらにその仮説を発展させている。将来的にさらなる発展が期待される。

実用化面ではテーラーメイド疼痛治療の実施が拡大されており、高く評価できる。

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】

ヒトを対象に、MEG（脳磁図）、fMRI（機能的核磁気共鳴画像法）、NIRS（近赤外線分光鏡）という現在使用可能な非侵襲的脳機能計測法を駆使して、感情生成と制御の神経基盤の解明を目指す研究であり、不快感情の生成と表出に関連する脳部位を明らかにした。

昨年度と比べ、テーマを絞ってより定量的に信頼できるデータを出している。ネガティブ感情から脱却していく過程の解明は、うつ病の成因とも関連する可能性があり、大変重要な視点と思われる。

研究の必要性はあると考えるが、実用化には努力が必要である。

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

B

【評価】

過眠症における L-カルニチンの夜間睡眠改善効果の発見、ナルコレプシー疾患特異的に出現する抗 TRIB2 抗体とナルコレプシー病態との因果関係の研究等で成果を得つつある。

個々の取り組みは優れているが、睡眠障害の全体像を視野におき、より臨床的問題の大きい課題に集約することや、睡眠障害の多様性を明らかにする方向性等が今後重要な選択であろう。

臨床研究の成果からプロジェクトの期間内に睡眠の安定化治療を実現する可能性も見えてきた。

以上を踏まえながら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、インフルエンザから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(HCV)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】

インフルエンザウイルスへの予防法と治療法の開発、C型肝炎ウイルスへの予防・治療法の開発など、素晴らしい成果を次々と重ねている。

他の研究機関、企業との連携も緊密に行われており、今後も着実な進展が期待される。

実用化に大きく近づいたことが評価される。

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。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 の感染モデルの作成と抗インフルエンザ薬のスクリーニング、ともに順調な成果を上げている。

EV71 についてのモデルマウスの樹立は大きな進歩である。

新規抗インフルエンザ薬の開発についても候補化合物の選抜に成功しており、評価できる。

早急に製薬企業との連携を実現することが望まれる。

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、早期診断の必要性が一層高まっている。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

- 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】

子宮頸がんワクチンの効果測定キット、新型インフルエンザ診断薬について実用化の見通しがつくところまで研究を進めた。

がんと感染症の診断薬開発の実用的な研究を産業界との連携により旺盛に進めながら鳥インフルエンザの高病原性の機序も明らかにした。また、低酸素反応性因子を介するがんの制御機構も見出すなど、基礎・応用研究の両面について成果を上げている。

がんや感染症の診断法の確立と実用化は医療に大きく貢献するものであり、産官学医の強い連携のもと早期に成果を上げてほしい。

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いる。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む。また、治療効果の予測に関する遺伝子診断法との併用も目指す。

(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対応した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。

研究は順調に進展している。

花粉症もアレルギーの問題も今日的な課題であるので、研究成果が臨床応用できるまで発展させる必要がある。

プロジェクトを絞り込んで深化させる方向に進めて欲しい。

以上を踏まえながら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 CXCL14 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】

CXCL14 と LIM/ホメオボックス蛋白質 Lhx2 の研究はオリジナリティーが高く、優位性を持っていると思われる。

プロジェクトを絞って研究を進めており、良い結果が得られている。

CXCL14 を標的にした創薬の研究も Lhx2 に注目した造血幹細胞の研究も今後の発展を期待したい。

iPS 細胞の利用の一つであり、大きな期待がかかる研究である。

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】

DNA 複製の機構と安定性維持機構について、いくつもの画期的発見を重ねており、秀逸な研究である。

RNA と組み換え酵素に依存する複製システムの解明は、基礎生物学としても重要なテーマである。

優れた基礎研究に支えられて実用的な応用研究が展開することを考えると、このような基礎的研究をサポートすることが研究所の応用研究を上げることにつながると思う。

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】

カルパイン研究の発端を開いた研究室の伝統を引き継いだ研究であり、多くのカルパイン分子種の遺伝子欠損マウスを作製して、世界の当該分野の研究をリードしている。

カルパインの機能及び筋ジストロフィーをはじめとするカルパイン不全疾患の系統的な解析を進めて、独自性のある貴重な成果を上げている。

蓄積した基礎研究の成果を利用して、臨床応用への発展を期待したい。

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・創薬への展開を目指す。

評価	A
----	---

【評価】

PLA2 の分子多様性と多彩な機能を都医学研に特色のある遺伝子欠損マウスの作製を通して明らかにしてきた。世界的な最先端の基礎研究を展開している。

論文発表でよい成果を示している。新規性のある研究である。

基礎研究ではあるが、臨床的な要望に応えられる内容を多く含んでいる。

今後の展開が大いに期待される。

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機構を解明する。
- 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）の動態を解明する。

評価	A
----	---

【評価】

選択的オートファジー研究のパイオニアであり、世界をけん引する成果を上げている。

リン酸化 p62 による肝細胞がんの生存戦略の解明や p62 を標的とした抗がん剤の開発では、リード化合物を獲得するなど、臨床応用も視野に入ってきた。

蓄積した基礎研究成果を利用して、臨床応用への発展を期待したい。

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。しかし、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的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明らかにする。
- 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】

近年、脳形成・発達のメカニズムは分子レベルの解析を経て、より個体レベル、ネットワークレベルでの高次機能解明にシフトしつつある。本プロジェクトは様々なタスクと生理学的、薬理学的手法を組み合わせ、前頭葉と大脳基底核の動作メカニズムを解明しようと意図するものであり、成果が得られている。

前頭前野、基底核という特定の状況でしか発火を示さない部位からの難しい実験を行い、同じ動物で両者の発火パターンを比較しているデータは重要である。

難解な研究課題であるが、プレスリリースを積極的に行い、一般向けにも成果の紹介に努めている。

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、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患者の生活の質（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】

視覚、聴覚疾患を持つマウスモデルを対象とした順遺伝学によるユニークな研究である。

ヒトにおける解析が困難な疾患を、マウス遺伝学を基盤とした解析によって関与する遺伝子を解明し、ヒトの疾患関連の遺伝子群や危険因子を発見するという研究であり、時間のかかる研究であるが、順調に進展している。

次世代シーケンサーの効率的な活用により研究の加速化が期待できる。

この成果をヒトの感覚器疾患の診断や治療にどのように応用してゆくか、その戦略をきちんと立てることが必要と思われる。

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（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12月1日現在)

評価委員会

学識経験者	1	小澤 瀨司	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	手島 浩二	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 瀨司	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	名誉教授
	6	五嶋 良郎	横浜市立大学 医学系研究科	教授
	7	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
	8	南光 進一郎	青木病院院長・帝京大学名誉教授	
	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	中野 今治	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(先端の医学研究)

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	名誉教授
3	小安 重夫	(独)理化学研究所 統合生命医科学研究センター	センター長代行
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 システム生物研究センター	教授
7	貫名 信行	順天堂大学大学院医学研究科 神経変性疾患病態治療探索講座	教授
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)