

# 評価報告書

第2期プロジェクト研究最終評価  
(平成22年度～平成26年度)

平成26年9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・方法	.....	1
2	研究テーマ別評価	.....	3
3	資料	.....	3 2

# 1 評価の方法及び対象

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、下記のとおり最終評価（第2期プロジェクト研究期間全体を通じた評価）を実施した。

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、第2期プロジェクトの研究期間全体を通じた研究成果について専門的知見から評価（5点満点）を行うとともに、実用化に関する観点を加味して、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。

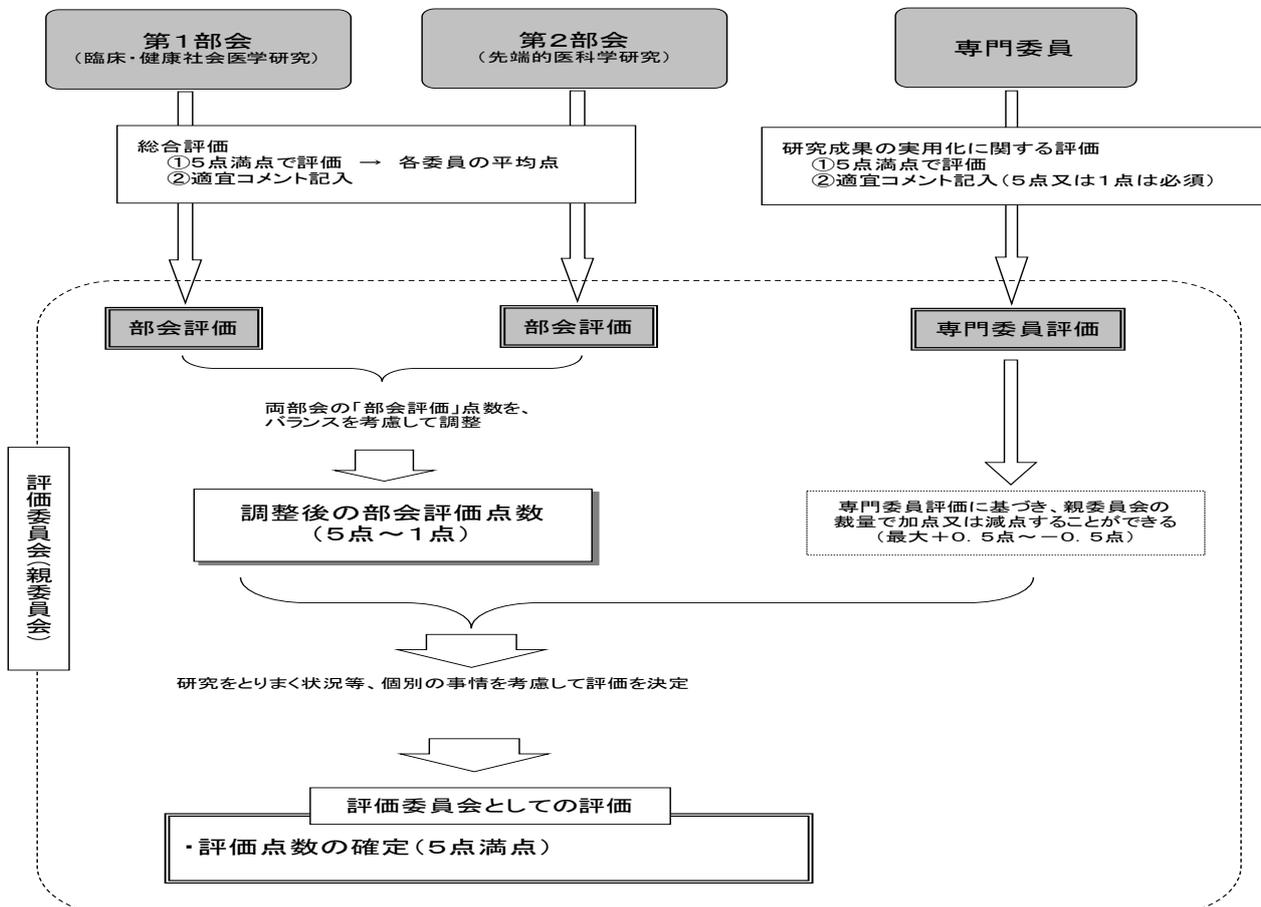
総合評価点	評価区分
4.5点以上 5点以下	A（特に優れている）
3.5点以上 4.5点未満	B（優れている）
2.5点以上 3.5点未満	C（普通）
2.5点未満	D（劣っている）

平成26年7月15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 先端的医科学研究 13プロジェクト）

平成26年8月4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・健康社会医学研究 13プロジェクト）

平成26年9月2日 研究評価委員会 研究評価  
（全体26プロジェクト）

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 研究テーマ別評価

No.	プロジェクト名	評価区分	部会	
			第1	第2
1	網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法	B	○	
2	学習記憶とその障害の分子機構の解明	A		○
3	パーキンソン病の病態解明と早期診断法	B	○	
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	B		○
5	A L S等運動・感覚システム障害の病態解明と看護ケア	B	○	
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	B	○	
7	こどもの脳における知能・社会性の発達とその障害	B	○	
8	神経回路の形成と再生のメカニズム	B		○
9	神経細胞の分化・生存とその障害の分子機構の解明	B		○
10	心の健康づくりのための予防・治療・リハビリ法	A	○	
11	認知症の病態解明と根本治療法	A	○	
12	統合失調症・うつ病の原因究明と治療法	A	○	
13	依存性薬物の作用機序解明とその医療応用	A	○	
14	ヒト統合脳機能における感情生成・制御とその失調	B	○	
15	睡眠覚醒制御の異常とその病態解明	B	○	
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	A		○
17	ウイルス感染のメカニズムに基づいた治療薬の開発	A		○
18	がん・感染症の治療とバイオマーカーの探索	A	○	
19	粘膜免疫による花粉症等アレルギー疾患の治療法	B		○

No.	プロジェクト名	評価区分	部会	
			第1	第2
20	幹細胞遺伝子等を利用したがん・糖尿病の治療法	B		○
21	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	A		○
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	B		○
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	A		○
24	蛋白質リサイクルシステムの異常と疾病	A		○
25	前頭葉－大脳基底核系機能疾患の神経メカニズム	B	○	
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	B		○

(注) 平成 22 年度から研究開始

ただし、No. 25、26 は平成 23 年度からの開始

## 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。

評価区分

**B**

### 【評価】

高齢社会の進展で緑内障などの疾患の増加が懸念されており、失明に至る危険性のある網膜・視神経変性疾患の治療法の開発が急がれている。

正常眼圧緑内障による失明が我が国では多数を占めるが、世界で初めて正常眼圧緑内障モデル動物を確立し、発症に関わるアポトーシスシグナル制御キナーゼ1(ASK1)とグアニンヌクレオチド交換因子の1つ Dock3 の病態生理学的な意味を解明した業績は高く評価できる。

視神経保護と機能再生を目指し、臨床医学における病態解析と基礎生物学のさらに密な連携を期待する。

## 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、加齢による記憶障害の増加が見込まれる中、学習記憶機構や加齢性記憶障害機構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、ヒトにおける記憶の賦活、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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

ショウジョウバエを用いて学習記憶の分子機構と神経機構及び認知機能障害の発生機構を明らかにした。この成果は世界的に評価されている。

また、加齢性記憶障害の研究もブレイクスルー的研究として高く評価される。

学術的に重要かつ独自性の高い研究であり、このようなハイレベルの基礎研究を展開していることは高く評価される。

ショウジョウバエを対象とした研究を中心として発展させるべきであるが、将来的に保健医療への応用に結びつく可能性も考えられる。この点も視野に入れた展開を期待したい。

### 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、 $\alpha$ -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。 $\alpha$ -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

- シヌクレイノパチー（ $\alpha$ -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。
- $\alpha$ -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。

評価区分	B
------	---

#### 【評価】

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効果を検討するチームと、臨床像と剖検脳の組織的対比から病理学的解析を行うチームとが協働して研究を進めている。

シヌクレイノパチーの新規動物モデルの樹立、シヌクレイノパチーの新規治療薬としてのアディポネクチンの神経保護作用の発見、 $\alpha$ -シヌクレインとタウ病変の細胞内進展の解明など、基礎と臨床を統合し、優れた研究成果を上げた。

現在の研究の更なる発展が望まれる。

#### 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、対症療法的状態に留まっている。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・リハビリテーションの促進を図る。

##### (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。

評価区分	B
------	---

##### 【評価】

小脳神経回路の動作原理と機能に関する独創的な研究を行っている。

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との関係について独創的な知見を得ている。

神経疾患治療ナビゲーターの開発は、病態の変化を客観的な評価システムにより追跡しようとするもので、医療現場での有効な臨床応用に期待したい。

今後の研究発展が期待される。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

ALS の病態解明、臨床研究から、看護ケアに関する研究まで多面的な研究を行っている。

ALS の分子生物学的研究、剖検例を用いた神経病理学的研究、ケアシステムの構築研究とそれぞれの領域は努力して成果を出しているが、つながりが見えない。

ALS とニューロパチーに関する基礎的研究と ALS 看護ケア研究との関係は希薄であり、研究チームとしての再編も検討する必要がある。

## 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－アストロサイト－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。

評価区分

**B**

### 【評価】

てんかん発作の起源を探求し、発作抑制のための示唆、そして治療へと発展する極めて大切なプロセスを踏んでいる。難治性てんかんの発作出現機序の探求を着実に進めていると評価できる。

今後は、得られつつある成果を具体化させるとともに、難治性てんかんの多様なメカニズムのさらなる解明に向けて、より包括的な取組が必要と思われる。

てんかんを研究するプロジェクトは希少であり、存続発展すべきと考える。

脳神経病理データベースの運用については、将来の病理標本の保存の一つの有意義な形式を示すもので評価できる。

## 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

発達障害の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知見を提供する。

#### (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、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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

小児脳疾患と発達障害の病態解明と治療に関して多面的な研究を行っており、自閉症スペクトラム障害（ASD）患者の睡眠障害に対するメラトニンの効果の検証などで成果を上げている。

ASD 児の治験も進展を期待できる。

多くの研究成果を出している点は評価できるが、研究テーマが拡散している感があり、個々の掘り下げが弱くなっている面がある。

非常に重要な研究分野ではあるが、一つひとつが大きなテーマなので、よりの絞ったプロジェクトの立案を期待したい。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

プロテオグリカンの働きに焦点を当て、ユニークな視点から神経回路の形成、再生のメカニズムを明らかにしている。

神経発生や損傷におけるコンドロイチン硫酸型プロテオグリカン (CSPG) とヘパラン硫酸型プロテオグリカン (HSPG) の相反的な役割を明らかにした点は大きな成果である。

今後、この線に沿った詳細なメカニズムが明らかにされれば、臨床的な応用も可能になる。

地道だが、十分な成果を示しており、今後飛躍的な展開も期待されることから、この研究をサポートする意義は高い。

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。

評価区分

B

【評価】

大脳皮質の発生時期に発現が顕著である転写抑制因子 RP58 に焦点を当てた研究を一貫して展開し、着実に成果を得てきている。

RP58 が細胞周期離脱を制御すること、ニューロンの移動に関与すること、さらにグリオーマ発症にも関わることを明らかにした。

RP58 の脳組織における機能について、分子レベルでの詳しい解析が重要な課題であり、下流の標的遺伝子や上流の発現制御の詳細についても検討して欲しい。

## 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

都市の精神病理に焦点を当てて、その治療対策を具体化している。

特に心的外傷後ストレス障害(PTSD)に対する心理的治療法としてトラウマ焦点化認知行動療法(PE療法)の有効性を、我が国で初めてランダム化比較試験(RCT)で実証した研究の意義は大きい。有用性(症状改善と社会機能回復)、忍容性(中断と症状悪化率)も実証し、我が国の治療ガイドライン形成にも影響を与えており、国際的にも高い評価を得ている。

また、思春期大規模コホート研究を発足させており、その結果が期待される。

東京都の支援を受ける研究所であるという存在意義を鑑みれば、今後は行政と連携し、具体的な課題解決に向けての仕組みづくりを模索することが重要と考えられる。

## 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

前頭側頭型認知症の脳に蓄積する異常蛋白質 TDP-43 を発見した。そこから認知症の病態を見直し、細胞内異常蛋白質の蓄積を指標に、培養細胞モデル、動物モデル、ヒト剖検脳を統合した、大変優れた研究が行われている。

体系的な研究計画に基づく多面的な実験により、認知症を含む神経変性疾患が、異常蛋白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を提唱した。国際的にもインパクトのある概念提唱であり、高く評価できる。

異常蛋白質の蓄積が伝播するメカニズムについて、現時点で得られているデータを踏まえ、そのプロセスの各段階を機能的、形態学的観点から多角的に取り組むことを期待する。

## 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

統合失調症の病態解明と治療法の創出にチャレンジする独創性の高い研究として注目を集めている。

終末糖化産物(AGEs)の蓄積が統合失調症の重症度や陰性症状と相関すること、活性型ビタミン B6 (ピリドキサミン) が AGEs の蓄積を改善することを見出し、統合失調症の病態改善の可能性を示唆した。世界に誇れる我が国オリジナルの成果であり、病態や治療に確かな知見のなかった統合失調症の医療に希望を抱かせるものである。

一方、うつ病についても死後脳研究と気分障害治療薬スクリーニングの確立を進める着実な進展が見られる。

### 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。

評価区分	A
------	---

#### 【評価】

薬物依存研究、鎮痛研究、発達障害研究の3テーマそれぞれにおいて優れた成果を得ている。

特に薬物依存研究では幻覚剤ファンシクリジン（PCP）の作用点を確定し、さらにドーパミン欠乏動物の異常行動の解析で従来の定説を覆す画期的な発見を行った。

鎮痛薬研究では、術後疼痛管理に有用な鎮痛薬適量測定式の構築や、テーラーメイド疼痛治療を開始するなど、成果の実用化にも取り組んでいる。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

感情の発生メカニズムを、MEG（脳磁図）、fMRI（機能的核磁気共鳴画像法）、NIRS（近赤外線分光鏡）を用いて解明しようとするものであり、連続してネガティブ評価を受けた際、扁桃体を抑制する脳領域を明らかにした。

ヒトを対象とし、しかも、快・不快という主観的な感情をテーマとしている点、難しい研究である。さらに脳機能計測法の難しさを考えると、データの信頼性を納得させる努力がさらに必要である。

## 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（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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

ナルコレプシーで TRIB2 というタンパク質への自己抗体の増加が報告されているが、本プロジェクトでは TRIB2 の自己抗体がナルコレプシーの原因であるという仮説には否定的結論が得られている。ナルコレプシーにおけるカルニチンパルミトイル転移酵素 (CPT) 活性の低下傾向に着目して、L-カルニチン投与を試み、レム睡眠安定化作用による夜間睡眠改善効果を明らかにした。

現在、ナルコレプシーの治療薬は依存性が出て難渋している。依存性の心配がなく使える医薬品の開発が待たれており、L-カルニチン投与で治療可能性があることは期待できる。

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となっている。

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。

評価区分

A

【評価】

インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルスの各々の予防及び治療法の開発に結びつく研究を、基礎レベルから臨床応用に近いレベルまで幅広く精力的に展開している。動物モデルそれぞれの特徴をよく理解した研究となっており、特に抗インフルエンザ薬の研究は斬新で興味深い。

学術的にも高い意義を有する成果を数多く得ており、また、創薬間近という成果もあって、世界をリードする研究として高く評価できる。

これからもさらに実用化に向けた研究の発展が期待される。

## 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

次々と出現する新興・再興感染症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。
- 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。
- 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

EV71 の真の受容体を同定し、これを発現させたモデルマウスの作製を行った。このモデルマウスを用いて病原性発現機構の研究への道を拓いたことは高く評価できる。

また、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についても、候補化合物について手がかりを得ているので、今後の発展を期待したい。

## 【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における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・解析を行うとともに、新しい診断・治療法の開発、実用化を目指す。また、これらは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）」を紹介して推進する。

## (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。

評価区分

A

## 【評価】

新型インフルエンザ、がん、Fabry病などの新規の検査法を開発し、その実用化を精力的に推進して成果を上げている。

産学連携研究グループ（とびら）をまとめ上げて、実用化の成果を次々に上げている点は、特筆に値する。

また、基礎研究においても、高病原性鳥インフルエンザウイルスの病原性に関する分子・細胞学的解析を行い、このウイルスが高病原性を持つメカニズムを解明し、その予防法の開発に着手するなどの優れた成果を上げた。

医学、医療にとってバイオマーカーの発見や同定はまさに課題そのものである。各々のバイオマーカーのバリデーションは長い道のりであるが、着実に進め、一つでも多くの世界標準（デファクトスタンダード）の認証が獲得されることを期待したい。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

花粉症もアレルギーも都民のみならず広く関心の高い重要なテーマである。

舌下免疫治療の効果予測法については成果が得られたが、大規模集団での検証は今後の課題である。

臨床応用から見て、さらに高いレベルの研究成果を期待したい。目標を決めて効率的・重点的な研究を進めるべきである。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

転写因子 Lhx2 を標的とした造血幹細胞の増殖・分化機構の解明と、ケモカイン CXCL14 を標的とした抗糖尿病・抗がん剤の開発は、的が絞られた研究となっている。

Lhx2 を利用してマウス ES/iPS 細胞から造血幹細胞を体外増幅する手法を確立したこと、また、Lhx2 の作用を基に臨床応用の方向が出ていることは評価できる。

マウスを用いた実験で興味深い成果を上げており、ヒトへの応用に発展することを期待する。

## 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

ゲノム複製の基礎研究でその重要性が明らかになった2つのタンパク質 Rif1 と Cdc7 を中心に、世界的にレベルの高い研究が続けている。

大腸菌で発見した第2の複製起点の発見から、大腸菌からヒトまで普遍的な転写開始・複製の制御機構の存在の可能性を提起している点は大変興味深く、大きなブレイクスルーとなる予感がする。

ユニークな発想の下、研究を進展させている。がん研究への応用には今のところ遠いと思われるが、これまでの研究成果を踏まえて臨床的な研究にも積極的にチャレンジして欲しい。

## 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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

多種類のカルパイン遺伝子のノックアウト、ノックインなどの遺伝子工学的手法や分子生物学、生化学的方法を駆使して、着実に世界をリードする研究成果を上げている。

バイオインフォマティクスを利用した解析（機械学習：Multiple kernel learning）を導入してカルパインの基質特異性を明らかにしようという試みはチャレンジングである。

筋ジストロフィーなどに対する治療に結びつくことによって社会還元につながることを期待する。

## 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。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

都医学研の特色を活かして多数の遺伝子改変マウスを作出し、それらのマウスを用いて網羅的にホスパーラーゼ A2 (PLA2) に係る脂質代謝応答など多彩な機能を明らかにした。発表論文の質も高く世界をリードする研究である。

遺伝子欠損動物から得られる表現型はヒトの疾病にもみられるので、基礎科学的にも臨床応用の研究としても一層の発展を期待したい。

## 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。また、蛋白質リン酸化酵素（PINK1）とユビキチン連結酵素（Parkin）が不良ミトコンドリアを除去する仕組みを解析し、神経変性疾患の発症機構の解明を目指す。

#### (2) 目標

- 病態発症に関与する選択的オートファジーの分子機構、生理機構及び疾病の動態を解明する。
- 家族性パーキンソン病の発症機構を解明する。

評価区分	A
------	---

### 【評価】

ユビキチン-プロテアソーム系からオートファジーまで、蛋白質分解酵素の広い範囲の研究を世界的なレベルで推進している。

選択的オートファジー研究も Parkin の研究も質が高く、インパクトの高い科学誌に報告されている。

がんやパーキンソン病とも関連しており、将来的な社会還元が期待できる。

**【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。

評価区分

**B**

**【評価】**

前頭葉－大脳基底核の機能関連について、運動系ループ・連合系ループ・辺縁系ループの3つに分けて解析を行い、成果を上げている。それぞれの記録部位での脳情報処理がどのようになされているかを今後明らかにしていくことが望ましい。

難解なテーマであるが、研究成果を一流誌に発表し、プレスリリースにより一般向けに成果を公表することに努めている。

今後さらに生理学・薬理学をリンクさせて、脳内ネットワーク形成における分子レベルでのメカニズムにまで進んで欲しい。

## 2 6 「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。

評価区分	B
------	---

### 【評価】

マウスの視聴覚変異種の原因遺伝子を順遺伝学的方法を使って同定する研究をしており、いくつかの原因遺伝子を明らかにするなど、研究は順調に進展している。

順遺伝学の研究者が激減している中、着実に難聴モデル動物の解析を進展させている。マウスで得られた成果がヒト疾患の原因究明にどのように還元されるかが重要であり、臨床研究を行うグループとの共同研究が望まれる。

メンデル遺伝学を主に、逆遺伝学をその補強に利用するという新古典的な遺伝学研究手法は大切であり、大きな視野での研究を期待する。

### 3 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

(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26年8月4日現在)

評価委員会

学識経験者	1	小澤 滯司	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	西村 信一	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 医学部 精神医学講座	教授
	2	有波 忠雄	筑波大学	名誉教授
	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 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	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 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
	10	岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	11	篤巢賢一	都立駒込病院	院長
行政	12	細川えみ子	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	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 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	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	藤井 義明	東京医科歯科大学難治疾患研究所	客員教授
9	俣野 哲朗	国立感染症研究所 エイズ研究センター	センター長
	-		
10	岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	-		
11	田原なるみ	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)