

第4期プロジェクト研究予定一覧

	リーダー	プロジェクト名（研究課題名）	意義	目標
1	正井久雄	ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構	ゲノム上には多くの遺伝子とそれを制御するシグナルと共に、ゲノムの複製・娘細胞への分配などその継承・維持に関与する多様な配列・構造が存在する。これらの構造や個々の過程に関与する因子は、環境との相互作用にも依存して変化し、ゲノム変動をもたらす。がんを含む種々の疾患の原因ともなる。本プロジェクトでは、ゲノム維持・継承に関与するゲノム・染色体の多様な構造や制御因子の生理的意義を解明する。この研究の成果は、ゲノム変動がもたらす疾患の発生機序を解明し、新規の診断、治療法の開発につなげる。	○ヒト細胞から細菌にまで保存されるゲノムの複製・安定維持の分子基盤を解明する ○ゲノムの継承に関与する核酸シグナルと制御因子、それらの個体発生・分化における機能を解明する ○環境因子によるゲノム変動の誘導と疾患発生の分子機構を解明し、新しい治療戦略を策定する
2	吉川欣亮	難聴の遺伝的要因と発症機構の解明	難聴をもつ新生児は約1,000人に1人の割合で誕生し、また加齢により罹患率が上昇する。難聴患者の約半数は遺伝的要因により発症することから、診断、予防および治療法の確立のためには、原因となる遺伝子の同定および機能解明が急務である。また、難聴は糖尿病、高血圧症など他の疾患が発症リスクとなること、一方で、認知症、心理社会的疾患は難聴が発症リスクとなることから、難聴と関連疾患との因果関係を解明することは重要な課題である	○先天性、加齢性および騒音性難聴の発症に関与する遺伝子を同定し、機能を解明する ○難聴モデル動物を用いて難聴と他の疾患との因果関係を明らかにする ○新たな難聴モデル動物の開発、難聴予防・治療法の確立を目指す
3	小野弥子	カルパインによる生体機能維持の分子機構	カルパインは細胞内の蛋白質分解酵素（プロテアーゼ）であり、様々な基質蛋白質に対する重要なモジュレーターとして機能する。そのため、カルパイン活性の不全・異常は筋ジストロフィー（指定難病113）、食道炎、皮膚疾患、眼疾患などの発症または悪化要因となっている。これらの病態克服には、カルパインの生理機能理解が必須である。本プロジェクトでは、カルパイン遺伝子改変マウスの解析を中心に、カルパインの新規機能とそのメカニズムを明らかにする。	○カルパインによる基質タンパク質分解が必要な生理現象を特定し、カルパイン活性化に至るメカニズムとその意義を明らかにする ○カルパイン機能の欠損または亢進が引き起こす疾患現象に対し、予防・治療・診断を可能とする技術開発基盤の確立を目指す
4	松田憲之	ユビキチンシステムの異常に由来する疾患の病態解明と治療戦略	ユビキチンは細胞内において、タンパク質やオルガネラの品質管理を介してその運命を決定づける因子である。我々は第3期プロジェクト期間中に、遺伝性パーキンソン病やNgly1欠損病の発症がユビキチン化の異常と密接に関係することを明らかにしてきた。本プロジェクトでは、ユビキチン化の異常が上記の疾患を引き起こす仕組みを分子レベルでさらに解明するとともに、その知見に基づいた治療戦略の確立を目指す。	○パーキンソン病発症における未解決問題の解明：特に発症部位特異性の原因を解明する ○Ngly1欠損病の発症メカニズムに基づく治療戦略を確立する ○ユビキチン化を介して損傷ミトコンドリアが除去される分子メカニズムの解明から、パーキンソン病の発症機構に迫る
5	原 孝彦	幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬	最近、画期的ながん免疫療法が開発され、多くのがん患者の命が救われている。しかし、それが効かない悪性腫瘍や急性白血病の患者も依然として多い。そこで本研究では、我々が見つけたがん免疫増強因子と抗白血病化合物を実用化するための研究を推進する。また、ヒトiPS細胞の培養系とヒト型免疫系を持つ動物モデルを用いて、人間の免疫機構の解明にも挑戦する。これらは、新しいがん治療法を開発するための重要なステップである。	○CXCL14による細菌・がん細胞の免疫排除メカニズムとその生理的意義を解明し、がん免疫療法等の開発に役立てる ○がん・白血病幹細胞の生存に必須な遺伝子を同定し、新しいがん分子標的薬の開発につなげる ○ヒトiPS細胞の試験管内造血とヒト型免疫系を持つマウス系統の作出を通じて、新しいがん免疫療法開発の原理と評価系を確立する
6	佐伯 泰	タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御	ユビキチン・プロテアソーム系による選択的タンパク質分解経路は広範な生命現象を制御しており、その破綻は神経変性疾患やがんなどの様々な疾患を引き起こすこと、個体老化と関連することがわかってきたが、大規模かつ複雑な生体防御システムであるがゆえに、その全体像は不明である。そこで、本プロジェクトでは、最先端手法の導入によりユビキチン・プロテアソーム系の基本原理を解明し、関連疾患の発症機構を理解するとともに、近年、世界的に進展しているユビキチン創薬の分子基盤を提供する。	○ユビキチン・プロテアソーム系の制御分子解明と制御 ○プロテアソーム関連疾患の発症機構を解明する ○ユビキチン・プロテアソーム系の創薬標的を探索する
7	長谷川成人	認知症の分子機構	近年、認知症の原因となる遺伝子が明らかとなってきたが、その治療薬開発は失敗が続いている。本プロジェクトは様々な認知症疾患の病態形成、進行の分子機構を明らかにし、早期診断、治療につながる研究を行うことを目的とし、病態を再現する細胞、動物モデルを構築すると共に、原因となる異常型タンパク質の構造を解明し、その診断、治療に役立つ基盤を構築することを目的とする。	○認知症の病態を再現する細胞、動物モデルを構築し、社会に提供する ○認知症の原因となるタウの異常構造を明らかにする ○神経変性の原因となるαシヌクレインの異常構造を明らかにする

	リーダー	プロジェクト名（研究課題名）	意義	目標
8	齊藤 実	学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明	記憶情報は神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路で形成・保持され、適宜読み出される。本プロジェクトでは短い世代交代と高度な分子遺伝学的手法が発達したショウジョウバエを用いて記憶回路の形成過程・動作原理を明らかにし、哺乳類モデルで検証する。本プロジェクトは記憶（経験）に基づく精神活動やその原型がどのように生まれ、疾患・加齢により何故障害されるのか？を分子レベルで理解する点で意義が大きい。	○神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路の形成・活性化機構などの動作原理をショウジョウバエと哺乳類モデルで解明する ○記憶（経験）から精神活動の原型が生まれる仕組みを遺伝子・回路レベルで明らかにする ○加齢体・病態モデルで記憶が障害される原因を分子・遺伝子レベルで明らかにする
9	西村幸男	機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践	日本には10万人の脊髄損傷患者、130万人の脳梗塞患者があり、これらの患者の麻痺した運動機能や体性感覚機能を取り戻すための革新的な治療戦略が待望されている。本プロジェクトでは、これまで不治の病であると考えられていた脳脊髄損傷に対する革新的な治療法“人工神経接続”を脳梗塞患者と脊髄損傷患者に適用し、損傷によって失った機能である“自分の身体を感じ、自分で動かす”ことを再獲得することを目指す。	○脳脊髄損傷患者に対する人工神経接続による随意歩行機能再建の臨床研究を行い、治療法の確立を目指す ○人工神経接続による運動機能の再建・回復の神経メカニズムを明らかにする ○心と身体運動を繋ぐ神経機構を解明し、精神機能と運動機能の向上を促す介入法を開発する
10	佐久間啓	こどもの脳のためのトランスレーショナル研究	こどもの脳の病気に関する研究は遅れており、治療法の開発が進んでいない。中でもゲノム医学の進歩により遺伝性疾患の研究に力が注がれる一方、後天性神経疾患の病態解明と治療法開発が課題となっている。我々は臨床志向型の研究に特化し、動物モデル等を用いてその成果を臨床に直接還元できるトランスレーショナル研究を推進する。これらを通じて小児医療におけるアンメットニーズに応えることができる。	○こどもの脳の病気の動物モデル（炎症・免疫性神経疾患、てんかんなど）を用いて、特にグリア細胞の関わりに注目しながら疾患のメカニズムを解明する ○病院との連携により臨床サンプルを用いたヒト疾患研究を行い、全国の小児医療機関とのネットワークを活用して多施設共同臨床研究を推進する ○こどもの脳の病気に対する幹細胞治療を中心に新規治療法の効果を動物モデルで検証し、有効な治療法のない疾患に対する新たなソリューションを提供する
11	七田 崇	脳卒中後の神経修復に関わる分子・細胞メカニズムの解明	本邦では高齢化社会が進み、脳卒中は健康寿命を短縮する大きな要因となっている。脳卒中後の麻痺や脳機能障害の程度を軽減し、脳卒中患者の社会復帰を促すような新しい治療法の開発に期待が高まっている状況である。本プロジェクトでは、脳卒中後の脳組織における修復機序の分子・細胞メカニズムを、最新の免疫学—神経科学—生化学を融合させた研究視点から解明して、新たな脳卒中治療剤の開発を行う。脳には驚くほどの修復プログラムが備わっていることが明らかになりつつあり、免疫学や神経科学の新しい研究手法を応用することによって神経修復に関わる分子・細胞メカニズムが詳細に解明されることが期待できる。脳卒中研究を新しい角度から発展させることにより、脳卒中後の神経修復を促進し、患者の社会復帰を助ける薬剤の開発を主目標として研究を行う。	○脳卒中後の脳内で作られる修復担当細胞の誘導メカニズムを明らかにし、その機能や生理的意義を明らかにすることによって新しい脳卒中の治療法を開発する ○脳卒中後の脳内では神経回路が再構築され、失われた身体機能を代償しようとする。この分子・細胞メカニズムを解明することによって、脳卒中患者の機能予後を改善する治療法の開発につなげる ○脳卒中や認知症では脳内に炎症が起こって病態を悪化させるが、炎症を起こす原因物質を脳内から排除する分子メカニズムを解明することにより脳卒中や認知症の悪化を阻止、発症を予防する治療法の開発につなげる
12	丸山千秋	脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム	現代社会では対人関係やコミュニケーション障害を特徴とする、自閉症スペクトラム（ASD）やその他の精神疾患の発症率が増加している。しかしこれら疾患の原因となる脳の器質的異常は未解明な部分が多い。本プロジェクト研究はこの課題に対し、“脳の構築原理の理解”という観点からその発症原因の解明にアプローチする。脳・神経回路構築の基本原理を知り、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解を深める。	○サブプレートニューロン（SpN）の脳構築過程における機能を解明する ○抑制性ニューロンと興奮性ニューロンがどのようなタイミングで移動し、また互いにその配置への影響があるのか明らかにする ○シナプス形成におけるプロテオグリカンの機能を解明する
13	新井 誠	統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発	統合失調症は患者と家族の暮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80万人におよぶ。ほとんどの患者は10代から20代に発症し、その後長期間の治療を余儀なくされるが、根本的な原因はいまだ不明で対症療法的治療が行われているのが現状である。本プロジェクトでは、臨床医学と基礎科学の両側面から統合失調症の原因究明を進め、より有効な予防・診断・治療法の開発を目指す。	○統合失調症の予防・診断・治療に有用な新たなバイオマーカーを明らかにする ○統合失調症発症をもたらす分子基盤を究明し、新たな先制医療戦略を確立する ○都立病院と連携して、より有効な治療法の開発を目指す
14	楯林義孝	うつ病のバイオマーカーと新規治療法の確立	うつ病など気分障害は未だ客観的診断法もなく、治療法も十分ではない。一方、認知症のリスク因子となるなど、社会的負担は大きい。真の病態解明には、脳やストレスなどの基本原理の解明に加え、正しい診断に基づくバイオマーカーからモデル動物を用いた新規治療法開発など、重層的な研究が必須である。本プロジェクトでは、ヒト臨床研究から、動物モデル・成体オリゴエンドサイト培養系を用いた基礎研究など、独自研究を有効に連結し、新規バイオマーカー・治療法の臨床開発を実現する。	○動物モデル研究とヒト臨床研究を効果的に結びつけ、糞便や血中バイオマーカーなど、うつ病の客観的診断法の開発・確立を行う ○動物モデルより見出されたうつ病新規治療法・病態改善薬などをヒト臨床に応用し、その病態機序を脳細胞レベルで解明する ○気分障害がリスク因子となるアルツハイマー病などの認知症の新たな根本治療法を開発する

	リーダー	プロジェクト名（研究課題名）	意義	目標
15	本多 真	睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発	現代社会では慢性的な睡眠障害が増加している。睡眠障害は個人の健康面で身体・精神疾患のリスクとなるだけでなく、特に眠気は社会経済的損失にも結び付く。しかし睡眠覚醒制御の基盤は未解明、良質な睡眠の客観的定義も未確立である。本研究では重度の眠気を呈する過眠症に焦点をあて、その病因・病態指標を解明する。生理的睡眠の基盤の検討と合わせ、過眠症や中途覚醒型不眠の新たな診断・治療法の開発につなげる。成果を睡眠障害予防や健康維持増進に応用することは重要な社会的課題である。	<ul style="list-style-type: none"> ○過眠を呈する睡眠障害の病態を明らかにし、診断・予防・治療法を開発する ○健康的で良質な睡眠の条件を明らかにする
16	池田和隆	依存性物質の作用機序解明とその医療応用	様々な依存性物質は、深刻な社会問題である薬物依存や幻覚・妄想の原因である一方、疼痛や発達障害などの治療薬やストレス解消のために広く用いられている。本プロジェクトでは、依存性物質の作用機序を解明し、その成果を医療応用するための研究を進めることで、依存症候群などの新たな予防法、治療法、回復法を開発し、個別化疼痛治療法などの疼痛管理技術の向上や、発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ○依存性物質の作用機序に基づく依存症候群などの予防法、治療法および回復法を開発する ○個々人の遺伝子に合った早期からの適切な疼痛治療法の改良と適応拡大を目指す ○発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す
17	安井文彦	インフルエンザ・デング熱及び肝疾患に対する予防と治療	毎年、世界中で様々なウイルス感染症によって、人的にも経済的にも甚大な被害を受けている。その多くに対して、有効なワクチンや治療法が確立されていない。本プロジェクトでは、毎年冬季に流行を繰り返す季節性インフルエンザや新型インフルエンザ、デング熱などの急性ウイルス感染症、ならびにB型・C型肝炎ウイルスの慢性感染や脂肪性肝炎を起因とした肝硬変及び肝癌に対し、安全かつ効果的で安価な新規治療法の開発及び予防法の確立を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ○季節性及び新型インフルエンザの新規ワクチンの開発と病態発症機序の解明する ○肝疾患病態解明及び肝硬変治療薬の開発とその作用機序の解明する ○新規デング熱ワクチンの開発と病態発症機序の解明する
18	小池 智	ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発	エンテロウイルス属は中枢神経疾患から手足口病まで多様な病態を示す大きなウイルス属であり、日本やアジアで大きな流行が発生している。これらのウイルスの複製に関わる宿主細胞側の因子の同定や複製メカニズムの解析、病原性の強弱を規定するウイルス側遺伝情報の解析を行い、ウイルス病原性発現機構を解明する。これらの情報を元に感染モデル動物の作成やそのモデルを用いたワクチンや抗ウイルス薬の開発を行い、本感染症の制御を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ○エンテロウイルスの複製機構を解明する ○エンテロウイルスの病原性を規定する遺伝情報を解明する ○手足口病ワクチンを開発する
19	原田高幸	網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発	日本における失明原因は、その多くが緑内障をはじめとする、網膜と視神経の変性疾患である。しかしこれまでに神経保護を目的とした治療法は無く、また視神経については細胞移植療法が困難なことから、根本的な治療法は確立されていない。視覚病態プロジェクトでは、遺伝子治療などの手法によって網膜と視神経を保護し、さらに視神経を再生するという、全く新しい治療法を開発を目標とする。	<ul style="list-style-type: none"> ○緑内障および網膜・視神経変性疾患に対する神経保護療法を開発する ○視神経再生療法を開発する
20	三五一憲	糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略	糖尿病患者数の著しい増加により、その慢性合併症への対策が急務となっている。末梢神経障害は合併症の中で最も出現頻度が高く、痛みやしびれ等の刺激症状が不眠や抑うつの原因となり、病期が進行すれば足切断や致死性不整脈等の深刻な事態を招く。また中枢神経系にも影響を及ぼし、認知症の発症リスクを高めることが明らかとなっている。糖尿病に伴う神経変性の機構を解明し有効な治療法を確立することにより、患者のQOL向上および健康寿命延長に貢献する。	<ul style="list-style-type: none"> ○糖尿病モデル動物やニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞の培養系等を用いて、糖尿病に伴う神経変性の機構を解明する ○糖尿病性末梢神経障害や認知症に対する、有効な治療法を確立する ○血糖降下薬のメトホルミンやGLP-1受容体作動薬の神経保護作用に注目し、末梢神経障害や認知症治療薬としての有用性を検証する
21	宮岡佑一郎	iPS細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性疾患の治療法開発	ゲノム編集によりヒトiPS細胞の遺伝情報を改変し、治療効果を高めた細胞を用いた移植治療、遺伝的背景が同一な疾患モデルなど、幅広いiPS細胞の医療応用につなげる。逆に、ヒトのゲノムDNAを有し、あらゆる細胞種に分化できるiPS細胞を評価系として、医療へ応用可能な、正確で高効率なゲノム編集技術の開発を行う。iPS細胞とゲノム編集という2つの最先端技術を融合し、遺伝性疾患の新たな治療法を開発する。	<ul style="list-style-type: none"> ○ゲノム編集を駆使してiPS細胞移植治療の効果を高める ○ゲノムを編集したiPS細胞モデルにより疾患の発症機序を解明する ○iPS細胞を評価系としてゲノム編集の正確性と効率を高める