

第4期プロジェクト研究 評価報告書

中間評価（2020年度開始）

事前評価（2021年度開始）

2021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

I	評価の方法・対象	1
II	プロジェクト別評価	5
	(1) 中間評価 (2020年度開始)	6
	(2) 事前評価 (2021年度開始)	28
III	資料	31

I 評価の方法・対象

1 評価の方法

2020年度から開始した第4期プロジェクト研究の21テーマに、2021年度から開始する新たな2テーマを加えた23テーマを、2つの評価部会（第1部会：臨床医科学研究 11テーマ 第2部会：先端基礎医科学研究 12テーマ）に分け、先の21テーマについては、2020年度の研究成果と2021年度の研究計画を、新たな2テーマについては、2021年度から2024年度までの4年間の研究計画を専門的観点からの評価（5点満点）を実施し、2名の専門委員による実用化の観点からの意見を踏まえた総合評価点に基づいて、以下のとおりAからDの4段階に評価を区分した。

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

なお、専門委員についても評価（5点満点）を実施しており、評価の高いプロジェクトには翌年度の研究費が追加配分される。

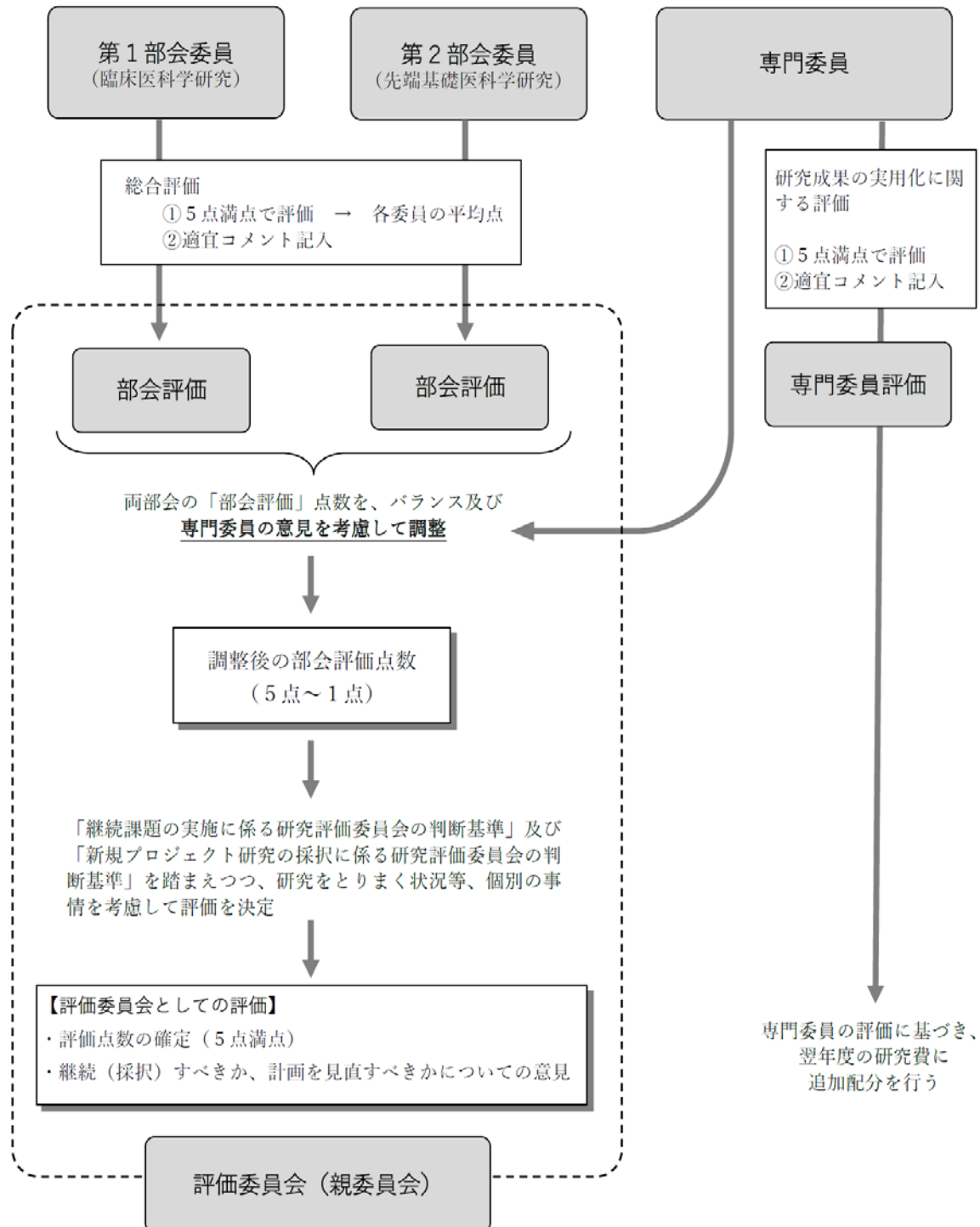
（評価の経過）

2021年1月19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 臨床医科学研究 11テーマ）

2021年2月 2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 先端基礎医科学研究 12テーマ）

2021年3月 1日 研究評価委員会 研究評価
（全体23テーマ 中間評価 21テーマ、事前評価 2テーマ）

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 評価の対象

(1) 中間評価(2020年度開始)

番号	プロジェクト名	評価区分	評価部会	
			第1	第2
1	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	A		○
2	難聴の遺伝的要因と発症機構の解明	B		○
3	カルパインによる生体機能維持の分子機構	B		○
4	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	A		○
5	幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬	B		○
6	タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御	A		○
7	認知症の分子機構	A	○	
8	学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明	A		○
9	機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践	B	○	
10	こどもの脳のためのトランスレーショナル研究	C	○	
11	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	A	○	
12	脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム	A		○
13	統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発	B	○	
14	うつ病のバイオマーカーと新規治療法の確立	C	○	
15	睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発	B	○	
16	依存性物質の作用機序解明とその医療応用	B	○	
17	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	A		○
18	ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発	B		○
19	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	B	○	
20	糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略	B	○	
21	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	C		○

(2) 事前評価(2021年度開始)

番号	プロジェクト名	評価区分	評価部会	
			第1	第2
22	がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用	B	○	
23	概日時計と寿命・老化タイマー	B		○

Ⅱ プロジェクト別評価

(1) 中間評価 (2020年度開始)

【中間評価】

1 「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」

略称:ゲノム動態プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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がる。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- 総合的に見て評価の高い課題である。G4-Rif1 の複合体の解析の進展とその意欲は素晴らしい。
- G4（グアニン4重鎖）複合体がゲノム複製を正・負に制御することや、転写・組換え・修復などの多様なゲノム動態に関与しており、がんを始めとする様々な疾患の病態解明につながる可能性を示している。
- Cdc7 阻害剤での臨床試験及び G4 を標的とした抗ウイルス剤の開発を期待したい。

【中間評価】

2 「難聴の遺伝的要因と発症機構の解明」

略称：難聴プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- Ah13 加齢性難聴モデルマウスの解析で、候補遺伝子・Lrrc30 解析の進捗は興味深かった。
OHC の選択的破壊の解析やダイテルス支持細胞の研究には新規性があるので、今後の発展を期待したい。
- 加齢性難聴感受性 B6 と加齢性難聴抵抗性 MSM の研究は、着実に進展している。
- 難聴感受性、抵抗性遺伝子の探索を目指して欲しい。新生児に高頻度で起きる難聴と遺伝子変異などについても調べて欲しい。

【中間評価】

3 「カルパインによる生体機能維持の分子機構」

略称：カルパインプロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- カルパイン 3 の分解基質の発見など、着実に研究が進展している。糖尿病やサルコペニアに対し、栄養学的に重要な貢献が期待できる。
- カルパイン 3、ロイシン代謝系、筋肉量調節の成果は興味深かった。研究は着実に進展している。
- カルパインの異常に基づく病変があると考えられるので、全ての病気に関わっているという気概を持って、生体におけるカルパインの役割の本質を解明して欲しい。

【中間評価】

4 「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」

略称：ユビキチンプロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- ユビキチンによるミトファジーの誘導の機構解明の進展は素晴らしい。
- ユビキチンシステムに着目したNgly1欠損症の治療戦略、パーキンソン病を抑制するユビキチン化依存的なミトコンドリア分解など、治療への展開を可能にする発見なので、研究のさらなる進展を期待したい。
- Fbs2がN-glycanを認識してユビキチン化を引き起こす現象は、糖質科学の面からは大変重要な発見で、DJ-1の機能解明とN-glycan欠損症の治療戦略開発に注力して欲しい。

【中間評価】

5 「幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬」

略称：幹細胞プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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、人間のがん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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- MHC ヒト化マウスの研究は、難しいとは思いますが、未知への探求として、継続・発展を期待する。
- CXCL14 を介したがん細胞の免疫排除が、本質的にどの程度重要で、臨床応用が可能かなどが予測できると良い。
- ヒト iPS 細胞から造血幹細胞を分化させる重要な技術であり、これまで色々苦労されているが、それぞれのテーマで確実に進歩の跡が見られるので、引き続き粘り強く頑張ることを期待する。

【中間評価】

6 「タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御」

略称：蛋白質代謝プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- 液-液相分離の解析から、核内、核小体内でのタンパク質分解過程を明らかにしたのは素晴らしい。
- よくデザインされた実験でプロテアソームの核内での液相分離の発見など素晴らしい成果を挙げている。プロテアソーム機能の低下したモデルマウスの作成、液相分離からゲル相、ファイバー相への変換の可能性など、今後の研究の発展を期待させる。
- ユビキチン・プロテアソーム研究で、世界的にトップレベルの研究が進められている。

【中間評価】

7 「認知症の分子機構」

略称：認知症プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- トップレベルの研究成果を着実に積み上げており、成果の発表状況、インパクトとも、国際的にトップレベルにある。今後の更なる発展が期待できる。
- α シヌクレインの蓄積とその構造・特性の違いを、クライオ電顕や質量分析等の最新手法を駆使して解明しており、優れた業績を挙げている。
- 認知症性疾患脳に蓄積する病理構造物の生化学的解析と構造解析を組み合わせ、特異的な修飾の意義を解明し、疾患識別バイオマーカーとしての役割にまで迫っており、素晴らしい実績である。

【中間評価】

8 「学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明」

略称：学習記憶プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- 高度な実験手法を使い、記憶という難題の解明に取り組む姿勢は素晴らしい。
- ショウジョウバエを用いて哺乳類の神経系と共通しているところと、異なるところを明確にし、新しい切り口で哺乳類に無いとされてきた新しい原理の発見を進めて欲しい。
- ショウジョウバエの加齢による記憶低下のメカニズムの解明は興味ある成果であるが、哺乳類との比較は常に念頭に置いて置いて欲しい。

【中間評価】

9 「機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践」

略称：脳機能再建プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

日本には10万人の脊髄損傷患者、130万人の脳梗塞患者がおり、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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- 脳脊髄損傷後の機能回復において、側坐核とモノアミン神経系を含む意欲関連領域の関与の重要性を見出した業績は独創的であり評価したい。
- 非侵襲的人工神経接続が脊髄損傷の臨床研究にも順調に展開している。側坐核の運動における役割は興味深い。
- 優れた取り組みであり、社会的な意義も大きい。機能再建・回復の過程が、意欲に左右されるかどうかは、情動の問題か、リハビリの頻度や質に影響するかは、今後の検討課題の一つであり、これを明らかにすることは社会的ニーズと考えられる。

【中間評価】

10 「こどもの脳のためのトランスレーショナル研究」

略称：こどもの脳プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

C

【主な評価意見】

- 特定疾患の病態解明や治療戦略の構築に関して、成果を見通すことのできる、焦点を絞った研究計画の提示が望まれる。
- 新型コロナウイルス感染症の神経合併症に関する臨床研究は意義があるが、研究テーマの絞り込みが必要である。
- 臨床連携を意欲的に模索されていることは評価できるが、小児のコロナ脳症調査、抗 NMDA 受容体脳炎の診断基準改定を長期的方針とするのか、さらなる検討が必要と考えられる。

【中間評価】

1 1 「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」

略称：脳卒中ルネサンスプロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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転の分子・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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- 脳卒中の治療にブレークスルーをもたらさしめる独創的な研究である。これまでの成果に基づく体系的な研究計画が立てられており、成果が期待できる。
- 脳梗塞における脂質の役割を明らかにする重要な研究である。
- 修復性ミクログリアの役割の解明、修復性神経回路の形成機構と機能的意義の解明に関する研究を計画しており、期待したい。

【中間評価】

1 2 「脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム」

略称：脳神経回路形成プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

A

【主な評価意見】

- 遺伝性疾患分野での新しい展開が示され、素晴らしい。
- 大脳における脳発生のテーマは、未知の部分が多く、ここでの機序の物質的解明は脳全体の発生機構の基礎となる成果が期待できる。
- 大変に重要な研究課題であり、皮質形成の根本問題につながるので体系化して研究を進めて欲しい。

特に、サブプレートニューロンに注目して研究を進めることにより、オリジナリティやここを拠点とした広がりが期待できる。

【中間評価】

1 3 「統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発」

略称：統合失調症プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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・治療法を開発を目指す。

(2) 目標

- 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、より有効な治療法を開発を目指す

評価区分	B
------	---

【主な評価意見】

- 統合失調症の病因の解明、治療、予防と早期診断・介入など広範な研究を展開しているが、ややテーマが拡散しすぎており、核心を絞るべきである。
- カルボニルストレス高リスク例での臨床研究が進んでいることは評価できるが、メカニズム、原因性などにつき、さらなる検討が必要である。
- 糖化ストレスについての病態生理学的な意義を検討するよりも、むしろ、統合失調症の糖化ストレス仮説の検証に焦点を当て、他の関連研究の中で位置付けながら、さらに明確にしていく必要があると考えられる。

【中間評価】

14 「うつ病のバイオマーカーと新規治療法の確立」

略称：うつ病プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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・成体オリゴデンドロ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。

(2) 目標

- 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

評価区分

C

【主な評価意見】

- うつ病モデル動物の活用、およびエルゴチオネインの臨床応用は興味深いですが、認知症のミエリン障害仮説については、ミエリン障害は多種類の神経疾患に生じるものであり、認知症との直接的関連については疑問がある。
- うつ病と認知症は親和性が高いのは分かるが、エイジングを媒介にして密着化しているのでその異同を明確にしておかないと病因論的に混乱すると危惧される。
- うつ病患者で、REM睡眠 θ の意味を明らかにすることが重要である。エルゴチオネインの効果はさらに深めて欲しい。

【中間評価】

15 「睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発」

略称：睡眠プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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つく。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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- ナルコレプシー発症に関してオレキシン神経変性の自己免疫機序の解明、およびエネルギー代謝から見た睡眠覚醒機序の解明の研究が進められ、すでに興味深い知見が得られているが、これらに関して、より決定的な成果を挙げる事が望まれる。
- 過眠症にフォーカスすることで、意義あるデータが多く得られている。また、臨床研究と基礎研究を結びつけようとしている努力は評価できる。
- ASD 合併患者の研究には意義を見いだしにくいように思われる。ATP がどこで増えているのか、神経活動との関係を知りたい。

【中間評価】

16 「依存性物質の作用機序解明とその医療応用」

略称：依存性物質プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- 薬物依存症の研究で、国内の研究チームの中でリーダーシップを取って活動していることは評価できるが、課題を絞り込んで、学術的にも深みのある研究成果を期待したい。
- 薬物依存の作用機序の解明には、急性、慢性の薬物摂取によって脳内にどのような変化が起こるのかという脳内可塑性に関わる課題解決が必須と考えられる。そのためには、神経回路レベルにおける解析も必要である。
- GIRK channel のメタアンフェタミンの報酬効果に対する関与は、興味深い発見であるが、どの脳部位のどの細胞に関与するかの解析を行って欲しい。

【中間評価】

17 「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」

略称：感染制御プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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臓癌に対し、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。

(2) 目標

- 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を解明する
- 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を解明する
- 新規デング熱ワクチンの開発と病態発症機序を解明する

評価区分

A

【主な評価意見】

- COVID-19の抗体検査、ワクチンの開発、ともに非常に素晴らしい。
肝硬変の治療薬は強く待ち望まれているものであり、その開発が着実に進んでいる。
- 全体的に進歩が認められる。インフルエンザワクチン、コロナウィルスワクチンや肝硬変の治療薬は実際の臨床に使用できるところまで進めて欲しい。
- COVID-19研究が急に入り込んできたにもかかわらず、本来の研究も確実に進められている。

【中間評価】

18 「ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発」

略称：ウイルス感染プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- EV/CVA の病原性に関する研究は着実に進展し、新しい成果も得ており、今後の発展が期待される。ワクチンに関しても、合理的に研究を展開しており、実用化を期待したい。
- VLP を用いたワクチン開発には独自性がある。流行予測等に向けた研究展開も進めて欲しい。
- hSCARB2 トランスジェニックマウスで検定が進む VLP ワクチン開発は、現在の研究計画期間中に達成することは可能だろう。

【中間評価】

19 「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」

略称：視覚病態プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

本プロジェクトでは、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、全く新しい治療法の開発を目標とする。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- 失明原因の第一位となる緑内障の治療開発研究において、マウス、マーモセット、ヒトを対象として体系的な研究を進め、着実な成果を積み上げており、今後の発展が期待できる。
- 動物モデルを対象とした取り組みと併せて、正常圧緑内障のヒトを対象とした解析が重要である。
- 失明の可能性が高い疾患である視神経炎について、ストレス応答因子であるASK1、DOCK8の機能に注目しながら検討しており興味深い。

【中間評価】

20 「糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略」

略称：糖尿病性神経障害プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

B

【主な評価意見】

- これまでの成果に基づく体系的な研究計画であり、今後、治療法の開発に繋がる成果が期待できる。
ショウジョウバエを用いた糖尿病性ニューロパチーの発症機構の研究は、必ずしも確定的な成果は見通せないが、すでに興味ある知見も得られており、挑戦的なテーマとして推進して欲しい。
- 糖尿病の高グルコース環境下のピルビン酸の欠乏状態での解糖系副路代謝の役割など着実に研究している。
- 研究者が少ない分野であるが、重要な研究テーマであり、今後の発展が期待される。

【中間評価】

2 1 「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」

略称：再生医療プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

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。

(2) 目標

- 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

評価区分

C

【主な評価意見】

- 相同組換えと NHEJ とを評価するシステムは良くできている。
- 優れた相同的組換え/NHEJ のアッセイ系を用いても、ヒトの相同的組換えに働く促進因子を見つけて相同的組換えの効率を上げるといふ、普通の戦略では、世界で先行しているグループと拮抗出来るか懸念される。
- HDR 促進複合体因子のスクリーニングは単一因子の過剰発現では期待する変化が起こらない可能性もあるのではないか。むしろノックダウン、ノックアウトスクリーニングの方が目的を達成できる可能性があるのではないだろうか。

(2) 事前評価 (2021年度開始)

【事前評価】

22 「がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用」

略称：がん免疫プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

近年、がん特異的 T 細胞受容体 (TCR) をがん患者に発現させる遺伝子治療が画期的な成果を収め、世界中で同様の臨床試験が行われている。しかし、既存の技術ではがん特異的な TCR の単離が困難な上、単離された TCR はごく一部の患者にしか適用できないため、本遺伝子治療法を一般化することが難しい。本プロジェクトでは TCR の抗原特異性を一斉同定できる基盤技術を開発する。新規技術を用いることでがん特異的 TCR を任意のがん患者から迅速に単離し、効果的かつ安全な新規遺伝子治療法を確立する。

(2) 目標

- 高速抗原特異的 TCR 単離技術を開発する
- 新規技術を用いたがん特異的 TCR の網羅的解析を行う
- 単離されたがん特異的 TCR のがん殺傷効果を検証する

評価区分

B

【主な評価意見】

- がん患者のサンプルから、がん特異的 TCR をハイスループットで網羅的に同定し、それらの TCR をがん患者に発現させることにより、迅速かつ安全な新規がん治療法の確立を目指す野心的な研究計画であり、完成すれば、がん治療にブレークスルーをもたらすことが期待できる。
- 高速 1 細胞解析技術の一つで、personalized CAR-T の開発を可能とする画期的技術の開発であり、実用化へ向けた今後の研究の展開に期待する。
- とても期待できる研究内容である。意欲のある研究者がしっかりと技術のもとで研究を発展的に専念できることは大事なことであり、学際的、国際的であることを期待する。

【事前評価】

23 「概日時計と寿命・老化タイマー」

略称：体内時計プロジェクト

【研究課題の概要】

(1) 意義

約 24 時間周期のリズムを生み出す概日時計は、転写翻訳を介したフィードバック制御により振動すると考えられてきた。しかし我々は、翻訳後修飾や構造変化などのタンパク質ダイナミクスが時計のクォーツとして機能すると考え、その分子レベルでの理解を目指す。さらに、時計が壊れることにより老化現象が導かれる仕組みに着目し、これを理解して応用することにより、寿命や老化への分子アプローチを目指す。

(2) 目標

- 概日時計が 24 時間周期のリズムを生み出す分子メカニズムを解明する
- 時計が壊れると老化現象が導かれる仕組みを理解し、応用を目指す

評価区分

B

【主な評価意見】

- かなり解明が進んで、ある意味やり尽くされた感がある概日リズム領域に新しい概念で切り込む点で、新しい展開を期待したい。
- 時計遺伝子の転写フィードバック制御を基本として 24 時間周期のリズムを生み出すという定説に対抗する説を打ち立てようという意欲は評価できる。
- 老化時計の異常という考え方は興味深いので、in vitro のモデルができることを期待する。

III 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(2020年9月1日)

評価委員会

学識経験者	1	おざわ せいじ 小澤 滯司	第1部会長
	2	こみなみ りょう 木南 凌	第2部会長
	3	しのだ よしかず 篠田 義一	(両部会共通 部会委員)
	④	ふじい よしあき 藤井 義明	東北大学名誉教授 東京医科歯科大学難治疾患研究所客員教授
	5	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	(両部会共通 部会委員)
病都立	6	おかざき ゆうじ 岡崎 祐士	都立松沢病院名誉院長(都立病院代表)
行政	7	新規 ならぶ みずえ 奈良部 瑞枝	東京都福祉保健局企画調整担当部長

専門委員	1	なかじま もと 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	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

○:委員長

第1部会(臨床医学研究)

学識経験者	1	あまの なおじ 天野 直二	岡谷市民病院	院長
	2	いわつぼ たけし 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
	3	おさき のりお 尾崎 紀夫	名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野	教授
	④	おざわ せいじ 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	かとう ただふみ 加藤 忠史	順天堂大学 医学部精神医学講座	主任教授
	6	かんば しげのぶ 神庭 重信	九州大学 一般社団法人日本うつ病センター	名誉教授 理事長
	7	ごしま よしお 五嶋 良郎	横浜国立大学 医学系研究科	教授
	8	しのだ よしかず 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
	9	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	上海科技大学 免疫化学研究所	教授

第2部会(先端基礎医学研究)

1	いちじょう ひでのり 一條 秀憲	東京大学 大学院薬学系研究科	教授
2	おかざき やすし 岡崎 康司	順天堂大学 難病の診断と治療研究センター	センター長
3	おかもと はるまさ 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	客員所員
④	こみなみ りょう 木南 凌	新潟大学	名誉教授
5	しのだ よしかず 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	しばた たけひこ 柴田 武彦	東京都立大学 理学研究科生化学	客員教授
7	ぬきな のぶゆき 貫名 信行	同志社大学大学院 脳科学研究科 認知記 憶加齢部門	教授
8	またの てつろう 侯野 哲朗	国立感染症研究所 エイズ研究センター	センター長
9	みこしば かつひこ 御子柴 克彦	上海科技大学 免疫化学研究所	教授
10	よした まさすけ 吉田 賢右	JT生命誌研究館	顧問

都立病院	10	新規 たかはし かずし 高橋 一司	都立神経病院	院長
	11	おかざき ゆうじ 岡崎 祐士	都立松沢病院	名誉院長
	12	かみさわ てるみ 神澤 輝実	都立駒込病院	院長
行政	13	新規 わたなべ ようこ 渡邊 洋子	八王子市保健所	所長

		—		
		—		
		—		
11	よしむら かずひさ 吉村 和久	東京都健康安全研究センター	所長	

専門委員	1	なかじま もと 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	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

1	なかじま もと 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	いけがや そういち 池谷 壮一	明治薬科大学	理事

○

: 部会長

グレー : 両部会共通委員

(学識経験者は50音順)