

生物·医学系

研究課題名	正常上皮細胞と癌細胞の相互作用-新規な癌治療法の開発を目指して-
研究機関・部局・職名	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授
氏名	藤田 恭之

研究概要:

(1) 研究の背景

癌細胞は、ある日突然一つの正常細胞に変異が生じて発生する。この時、癌細胞とそれを取り囲む正常細胞の境界で何が起こるかについては現在のところほとんど解明されておらず、癌研究のブラックボックスになっている。我々は、周囲の正常細胞の存在が癌細胞のシグナル伝達や性状に大きな影響を与え、癌細胞の細胞死や体外への除去を引き起こしうることを世界で初めて明らかにしてきた。

(2) 研究の目標

正常細胞と癌細胞がお互いをどのように認識し、どのように反応しているのか？それらのプロセスに関わる分子を我々が新規に開発した細胞培養系と様々な生化学的スクリーニングを用いて同定していく。また、同定された分子の機能を解析するのに最適なマウスのモデルシステムの開発を進めていく。

(3) 研究の特色

このプロジェクトは癌細胞と周囲の正常上皮細胞の相互作用という、これまでの癌研究ではあまり顧みられなかった「癌の社会性」に焦点を当てたものである。我々は2009-11年にかけて相次いで論文を発表し、この新規な癌研究分野で現在世界の先頭を走っている。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

正常上皮細胞と癌細胞の境界で特異的に機能している分子の解析を進めることにより、「周りの正常細胞に癌細胞を攻撃させる」という全く新規な癌予防・治療法を開発し、人々が癌の恐怖におびえることのない生活をもたらしたい。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる。
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は「周囲の正常上皮細胞に癌細胞を攻撃させる」という研究代表者の独自の発想に基づいて研究を推進した。研究代表者らは Ras や Src などのがん遺伝子を発現した細胞が周囲の正常細胞との細胞競合により排除されることを見出し、本研究では 1) 他のタイプの変異細胞でも同様の現象が見られるか調べる、2) 正常細胞と変異細胞の相互認識に関わる分子メカニズムの解明、3) この現象を <i>in vivo</i> で解析するためのマウスを用いた実験系の開発と解析、の3つを目的として研究を遂行したが、これまで順調に研究成果が出ている。正常細胞と遺伝子変異が入った細胞との細胞間相互作用を詳細に解析してきていることは評価されると考えられる。学問としては新しい領域を開拓して順調に進められている。ブレークスルーと呼ばれるような成果を得ることを目指し、また観察している現象がどこまでヒトの腫瘍発生と関わるのかを今後明らかにすることを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は正常細胞の中にがん細胞が発生したときに、周囲の正常細胞ががん細胞を排除する機序を明らかにして、がん治療に応用することを目的としている。大きく3つに分けて研究を遂行した。</p> <p>1) 正常上皮細胞と他のタイプの変異細胞との相互作用：RAS や SRC だけでなく他の遺伝子変異を入れたとき、また MDCK だけでなく他の細胞でも同様に排除機構が生じるかを検討した。その結果、Scribble および p53 遺伝子を発現させて排除機構が生じることを観察し、論文を発表した。</p> <p>2) 正常細胞と変異細胞間の認識メカニズムとシグナル伝達：Vimentin, filamin が、変異細胞が正常細胞から押し出される際に機能することを見いだしている。その他にも多くの遺伝子が関与することを解明している。</p> <p>3) マウスを用いた <i>in vivo</i> での発癌モデル作製：少数細胞の変異から発癌する事業者らのモデルを実証するモデルの作製については、CRE-LOX でモザイク様に遺伝子導入する方法を獲得している。</p> <p>3つの研究項目について順調に研究成果が出ており、今後も順調に成果が得られることを期待する。</p>		

<p>③ 研究の成果</p>
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>
<p>誘導される遺伝子変異により、正常細胞からうける細胞活性化が異なるのは興味深い。これまでのショウジョウバエを使ったモデル系と異なり、マウスを用いた In vivo モデルでも証明している点は優位性がある。</p> <p>一方で、挑戦的なブレークスルーが得られるような目標設定がないため、研究成果全体がやや物足りない印象を与える。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）</p>
<p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）</p>
<p>これまで正常細胞の中に変異細胞が発生したときの排除機構等は明確にはなっていない。哺乳動物を用いた実験系でその機序が生じることを示したことには大きな意義があり、新しい研究領域を開拓したといえる。</p> <p>これまで、哺乳類のがん細胞に対する正常細胞による排除メカニズムとしては、専ら免疫応答が研究されてきたが、がん細胞を取り囲む一般的な正常細胞ががん細胞を排除するメカニズムが解明されれば、がんに対する新しい予防法や治療法の開発につながる可能性があり、社会的貢献が期待できる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<p>・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）</p>
<p>研究は適切な体制のもとに進められている。研究計画、実施体制、マネジメント、助成金の利活用に特に問題は認められない。マウスでの in vivo 実験系では免疫系の影響を受けるという指摘事項に対し、オルガノイドを用いた ex vivo 実験系を開発するなど、適切な対応が取られている。</p> <p>本研究に関する原著論文は2報と多くは無いが、研究成果は挙がっており、今後複数の論文発表が期待できる。国際会議でも活発に発表が行われている。製薬会社との共同研究なども行われているが、知的財産権の出願には至っていない。</p> <p>サイエンスカフェなどでの直接対話、新聞・ラジオなどのマスコミによる情報発信、ホームページなどの電子媒体を用いた情報発信などを効果的に用いて、研究成果の発信に努めている。</p>

研究課題名	病原体媒介節足動物におけるトレランス機構の解明
研究機関・部局・職名	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (元 帯広畜産大学・原虫病研究センター・教授)
氏名	嘉糠 洋陸

研究概要:

(1) 研究の背景

蚊は、ヒトを刺しかゆみをもたらすだけでなく、吸血を介して病原体を体の中に残し、病気（感染症）を引き起こします。マラリアや日本脳炎などのそれらの感染症は、未だに世界中で問題になっており、その制圧や対策が強く望まれています。

(2) 研究の目標

蚊はヒトにウイルスや寄生虫などの病原体を効率よく運びますが、不思議なことに蚊自身は“病気“になりません。同じ病原体が侵入したのにもかかわらず、一方は症状が出、他方は健康のまま…という現象です。この、病気の運び屋である蚊そのものは感染症に罹らない理由を、遺伝子レベルで明らかにします。

(3) 研究の特色

マラリアなどの蚊によって運ばれる感染症では、従来はヒトにおける予防・診断・治療に重点が置かれていました。発想の転換で、蚊の特徴的な性質に注目し、そのメカニズムを明らかにすることにより、蚊側を制御する新しい感染症対策につなげます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

蚊と同様に、病原体を持ちつつも病気にならない肺結核や日和見感染などの感染症についても、これらのメカニズムを解明する研究へ発展する可能性を持ち、医学的な立場から人間社会への貢献が期待されます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は様々な感染症を媒介する節足動物における病原体による障害を制御する「トレランス」の機構を解明する事を目的としており、魅力的な発想、目標が評価されて開始された意欲的な研究である。この研究代表者ならではの研究アプローチによる興味深い研究成果も上がってきており、それはこの研究課題の成果として十分にアピールできるものである。残された期間で“後回しにした課題”も含めて、計画がどのように進行して、どのような成果に結実したのかを明確にすることを期待する。エフォートのバランスからみれば、JAK/STAT シグナル経路、C タイプレクチンの重要性に焦点を絞るのが妥当と思われる。その上で関連性があれば細菌の解析を行うのが課題のまとめりとしてはわかりやすい。</p> <p>年度ごとの計画の達成状況をもう少し説明すべきであるが、研究計画に従って着実に研究を進めると言うスタイルではなく、研究の自由度の高さが独自性のある優れた成果につながっている。今後の成果を期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は研究代表者自身が見出した、トレランスにストレス応答性キナーゼである p38 が関わっている事を出発点としたものであり、当初の申請研究計画では節足動物ベクターの p38 等により制御されるトレランスの機構解明をもとに、新規のベクターコントロールの開発を目指すものであった。しかし、必ずしも計画通りに進んでいるとは思われない。大規模なショウジョウバエ（5,000 系統）を用いたスクリーニングが計画されていたが、具体的な進捗が不明確である。この研究課題で明らかにする主要標的としてマラリア原虫とハマダラカを想定していたと思われるが、ハマダラカ体内でマラリア原虫の動向をバイオイメージングで検討したとあるものの、その具体的な観察結果は如何なものであったのだろうか。また、ベクター動物の p38 依存性トレランス機構解析に特に注目していたようであるが、研究の進捗が不明確である。トレランス下にあるベクター動物の生理機能の特徴解析として明記された pH, カルシウム、cAMP 等についてのリアルタイムの観察解析についても進捗がよく見えない。</p>		

一方で、オーセンティックな媒介ベクターであるハマダラカやコクヌストモドキを用いた実験研究を展開して、当初計画になかったアプローチから、少なくとも網羅的な遺伝子解析により C タイプレクチン遺伝子が同定され、また、機能的に関連することも証明されたことなど、優れた成果が上がりつつあり、評価できる。Dmp38b から得られた C タイプレクチンに関する情報以外にも、小形条虫の系で得られた JAK/STAT シグナル伝達系遺伝子のトレランスへの関与が見つかっているため、これらを「くさび」となる遺伝子として解析することで目的を達成できるであろう。このように、ハマダラカの腸内細菌が及ぼす「トレランス」への影響など、今後の発展が期待される成果も上がってきており、最終的に今後の計画の進捗に留意すれば当初目標の達成は可能であると考えられる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

種々の組み合わせの宿主媒介昆虫と寄生虫を用いた解析は他の研究グループにはなかなか実現が困難な事と考えられ、腸管バリアのトレランスに関する役割とそれに関わる遺伝子群の同定は研究代表者のグループがリードしていると言える。

当初の研究計画にはないが、コクヌストモドキとヒト感染性小型条虫を用いた系はトレランスに関わる遺伝子を探索するには非常に適した実験系と言える。この実験結果から JAK/STAT 経路に関わる Hopscotch や STAT の機能低下により、小型条虫の感染がコクヌストモドキにとって致死になる点は興味深い。この現象とトレランスの関係を直接結んで良いのかは今後の問題であるが、研究の一つの節目になると考えられる。また、ハマダラカ中腸内のセラチア菌の存在が与えるマラリア原虫に対するトレランス増進という観察結果は新規性を持つのみでなく、マラリア対策におけるベクターコントロールの新しい戦略開発につながる成果である。

このようにハマダラカとマラリア、および小形条虫と甲虫の系を確立し、種々の分子遺伝学的手法を応用して各遺伝子の機能解析を可能としているので、これによって見出された遺伝子群も含めて、先進性優位性が認められる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

昆虫媒介性感染症はウイルスから寄生虫まで幅広く存在し、昆虫と病原体の間の種あるいは種内系統特異性は厳密であることが多い。しかしそのメカニズムはほとんど明らかになっていないので、本研究課題による成果の感染症研究分野への寄与は大きい。予防、駆虫、防虫などの面においてもその与える効果は多大と考えられる。

ベクターコントロールは効果的なワクチンのないデング熱などの対策には最も効果的な方法であり、この点は薬剤耐性株の出現が最大の問題となっているマラリアなども同様である。本研究の成果は基礎生命科学の面ばかりでなく、社会実装の面からも大いに期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

興味深い研究成果が出ているが、当初の研究計画に記載のない実験系が突然行われる等、新しい分野の特徴とは言え、一つ一つの計画をしっかりと遂行して、その結果を吟味し、それを踏まえて次に進むと言った研究の進め方が望まれる。

研究組織はポスドクおよび研究補助員を配し、またブルキナファソ、ナイジェリアなどマラリア流行地の共同研究者も参画しており、研究代表者のマネジメント能力の高さが判る。助成金の使用も適切であり、問題はない。ただ、実際にブルキナファソのハマダラカの解析データも上がってきているが、実際の実験はどこで実施したのか、日本で解析が行われたのであれば、MTAについての記述も必要であろう。

論文に関しては査読のある専門誌に8件公表しており、会議発表も専門家向け・一般向け合わせて15件と十分な努力を行っている。NEXTプログラムにおける寄生虫関連の3つの研究課題と連携し、毎年高校生に体験授業と実習を行っている点は非常に優れた試みである。

研究課題名	難治性原虫感染症に対する新規ワクチン技術の開発研究
研究機関・部局・職名	帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授
氏名	西川 義文

研究概要:

(1) 研究の背景

原虫とは癌細胞と同様に単一の真核細胞で構成され、動物体内で無限に増殖する寄生性病原体をいう。医学・農畜産分野では、マラリア原虫をはじめ様々な種類の原虫が人類の生存、家畜の生産に悪影響を及ぼしている。国内外の多くの研究者が原虫病に対するワクチンの開発を試みてきたが、病原性原虫がもつ独自のワクチン抵抗性能力に阻まれてその実現には至っていない。

(2) 研究の目標

本研究は、ヒトと家畜動物を対象にした原虫病に対する次世代型ワクチンを開発し、動物実験により有効性を確認することを目標とする。

(3) 研究の特色

本研究で提案する技術は、脂質とオリゴ糖で作製したカプセルの中にワクチン成分を封入した新しい形式のワクチンである。今までのワクチンは原虫を殺傷する効果が低かったが、今回の新型ワクチンはヒトや動物の免疫反応を効率的かつ強力に誘導することができる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の成果は、医学、獣医・公衆衛生領域で重要視されているにも関わらず未だ有効な予防法が確立されていない原虫病の予防ワクチンを世界に先駆けて開発することになり、国民の健康、食糧の安定供給、他の感染症に対するワクチン開発に大きく貢献する。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題はオリゴマンノース糖鎖を被覆したリポソーム（OML）に抗原を封入し免疫を効率的に誘導する新規ワクチン技術の開発をめざした課題であり、マラリア、トキソプラズマ、ネオスポラと言う人獣における多様な難治性原虫症を対象とした意欲的な研究である。3 課題についてすべて成果をあげる事は困難ではないかと考えられたが、それぞれに一定の結果を得ており、またトキソプラズマの慢性感染時の脳内の炎症による異常情動行動など、予想外の結果も得ている。これは、初期の準備段階を十分に時間をかけて着実に進めた事によると考えられる。</p> <p>今後、重要な事は、本補助事業終了後に実際に実用化に如何に近づける事ができるかである。マラリアについては、MSP1 にしても CSP にしても、基礎データは十分過ぎるものが蓄積しているので、OML を応用することによるメリットとデメリットを明確にしていく必要がある。そしてマウスから霊長類へと進めて最終的にヒトへの応用をめざして欲しい。トキソプラズマ症についても、ワクチン開発研究の情報蓄積が甚大であり、やはり OML がツールとして如何にすぐれているかを、より明確な情報としてまとめることが望まれる。そして実際にネコなどの伴侶動物、ネオスポラでは産業上重要なウシでのワクチン開発をめざし、その基盤となる可能な限りの知見を得る事が重要と考える。ネオスポラ症については最も成果が上がっていると思われるので、そのまま進行させることが期待される。いずれにしても研究チームごとの進捗を代表者がしっかりとマネージして、最終年度の成果としてまとめていくことを期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題はマラリア、トキソプラズマ、ネオスポラと言う人獣における難治性原虫症を対象とし、研究代表者らが開発したオリゴマンノース被覆リポソーム (OML) に抗原を封入し免疫を誘導する新規ワクチン技術の開発をめざした課題であり、これまでに以下の成果をあげている点が評価できる。</p> <p>1) マラリア</p>		

抗原として MSP1、CPS を封入した OML によるマウスの免疫の効果を調べたところ、生存期間が延長し、ワクチン効果が得られている。

2) トキソプラズマ

ワクチン開発のための抗原として5種の分子を調べた結果、TgPF を封入した TgPF-OML を接種したマウスにおいて生存期間の延長と生存率の上昇が認められ、これらの個体においては脳内原虫数の減少も見られている。

3) ネオスポラ

ワクチン抗原候補の NcGRA7 を封入した OML の効果をホルスタイン種のウシを用いて検討した結果、感染防御能を確認するに至っている。

これらの結果は、いずれの感染モデルにおいても、OML の応用によってサブユニットワクチンとしての効果が誘導できるということでは一応の成果が上がっていると評価してよい。OML を用いたワクチンの有効性を示すものであり、終了時までには当初の目標を達成できる事を強く示唆している。ただ、現在のところネオスポラ症について特に進捗が見られるようであり、一方でマラリアの成果については今後力を入れる必要がある。

また、ニュージーランドで特許を取得する等実用化への意欲的な姿勢が窺える。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている ・ 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

マラリアは結核、エイズとともに最も重要な感染症であるが、宿主と同じ真核生物であることから、抗生物質はドキシサイクリンなど一部を除いては無効であり、またクロロキンなどかつての特効薬も耐性株の出現によりその使用効果は激減している。一方、ワクチンに関しても、これまで有効性が認められているマラリア原虫やトキソプラズマのワクチンはいずれも不活化ワクチンであり、生産に高度の施設が必要であったり、ワクチン株の病原性の復帰が懸念されたりしており、多くの研究者の努力にも関わらず、臨床で用いる事の可能な有効なものは得られていない。このような背景において、アジュバントを用いずにマンノース受容体を介して効率的に抗原提示細胞に抗原を送り込んで免疫能を上げる事によって、実験に使用しているマウスの生存期間を延長させ、また一部は完全に原虫を排除した結果は、極めて重要なものである。獣医学領域でのネオスポラの重要性に鑑みれば、本研究からネオスポラ症ワクチンに応用できる技術を開発したという点だけでも評価されるべきである。元々の研究目的にあるような、汎用性の高いワクチン技術として OML の価値については、トキソプラズマやネオスポラに関しても感染防御を示す結果を得ており、これまでの寄生虫ワクチンの開発の中でもその優位性は特筆すべきである。

この研究課題で応用を試みる OML については特許を既に 1 件取得し、他に 2 件が出願中であるように、技術の面での先進性を認めることができる。

原虫感染における脳内の炎症反応に関する知見は興味深い。特にトキソプラズマ感染では、慢性感染においても脳内での炎症反応が持続し、これがマウスの異常な情動行動の原因となっている可能性を見出した点は、当初の目的にはない新たな結果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

マンノースとその受容体を利用し、リポソームに封入した抗原を免疫担当細胞に効率的に送り込み、アジュバントを用いずにワクチン効果を狙う本研究が進展すれば、ここで取り上げているマラリア、トキソプラズマ、ネオスポラのみならず、住血吸虫など他の重要寄生虫疾患に対するワクチン開発の道を開く事になり、その貢献は大である。獣医学領域で重要なネオスポラ症については、そのワクチン開発に OML が寄与可能であると結論づけられれば、畜産農家を中心にして、地域産業や地域経済の改善に直接寄与する貢献となりうるであろう。

我が国ではあまり知られていないが、難治性原虫病であるマラリア原虫、トキソプラズマ、ネオスポラの感染症は、世界的に多数の人や家畜に甚大な被害を与えている。マラリアは年間 3～5 億人が罹患し、年間死亡者数は 200 万人に達し、トキソプラズマは世界人口の 30～60% が感染している。またネオスポラ感染ではウシの流産が大きな問題になっている。特に途上国では、家畜の 100% が難治性原虫病の危険にさらされているといわれている。このような状況下で、本研究による新規ワクチンの開発が可能になれば、将来の深刻な食糧問題を解決するための大きな手掛かりが与えられることとなる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

短期間でマラリア、トキソプラズマ、ネオスポラと 3 種の寄生原虫に対するワクチン開発を進める本研究はかなり挑戦的であるが、それぞれの課題にポストドクを配し相互の情報交換を緊密に行いながら研究を奨めている事が窺え、研究代表者のマネジメント能力の高さが判る。助成金の使用も適切であり、問題はない。指摘事項への対応も誠実なものであり、好ましい。本研究はリポソームに封入した抗原をマンノースを用いて特異的に抗原提示細胞に送り込むと言う先端技術を用いた開発研究であり、応用研究に焦点を絞り自信を持って研究を進める事を期待する。

平成 22 年度に開始した本研究からマラリア、トキソプラズマ、ネオスポラの全てに

において特許申請に至っている点は大きく評価されるべきである。特にネオスポラに関しては NcGRA7 を封入した OML がニュージーランドで特許を取得しており、今後の実用化にも重要なポイントである。

また論文も専門誌に 6 件公表しており、会議発表も 30 件以上と十分な努力を行っている。ただ、論文発表でもほとんどネオスポラ研究に関するものであり、マラリアのテーマから論文発表が 1 報もないことは気になるところである。

オープンキャンパスでのアウトリーチ活動を積極的に進め、子供達から成人まで幅広く研究成果、また寄生虫疾患について解説を行っている。特に、NEXT プログラムにおける寄生虫関連の 3 つの研究課題で連携し、毎年高校生に体験授業と実習を行っている点は非常に優れた試みである。一般人を対象とした教育広報活動については一層の努力が望まれる。また Web ページの最新化が望まれる。

研究課題名	RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	青木 洋子

研究概要:

(1) 研究の背景

RAS/MAPK 症候群は、心臓疾患・特徴的な顔・発達の遅れなどを示し、少数に癌を合併する先天異常症である。私達は RAS/MAPK 症候群であるコストロ・CFC 症候群の原因遺伝子を世界で初めて同定した。その後も原因遺伝子が次々と同定されたが患者さんの約 40%は未だに原因が不明である。また、症状が起こるメカニズムは未だに明らかではない。

(2) 研究の目標

新しいテクノロジーである次世代シーケンサーを用いた解析法を確立し、RAS/MAPK シグナル伝達異常症の原因を明らかにすること、病気が起こるメカニズムを明らかにし、治療薬の検討・開発を行うことを目的とする。

(3) 研究の特色

次世代シーケンサーや既知の解析方法を駆使して、疾患の新しい原因遺伝子を明らかにする。また私達が作成しているモデルマウスを用いて、発がんなどの症状が起こるメカニズムを明らかにする。国外や日本の多数の医療機関と共同研究を行い、患者さんへの情報提供も予定している。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

新規原因遺伝子が同定されることで、これまで原因が不明であった患者さんの診断が可能になる。病気の成り立ちがわかることで、この病気の治療法や予防法の開発が期待できる。他の先天異常症や癌発生のメカニズム解明への貢献も期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>古典的な癌原遺伝子（HRAS, KRAS, NRAS）とは異なり、RAS/MAPK シグナル異常症の新規原因遺伝子 RIT1 (RAS サブファミリー) を同定し、既知の原因遺伝子についても、集積した症例データベースを基に変異・症状関連解析が出来ており、優れた成果が得られている。生殖細胞系列の遺伝子変異を有する個体を用いた病態解明については、遺伝子改変マウスの作成に成功し、治療薬候補薬剤の同定にまで進んでおり、所期の成果が見込まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>RAS/MAPK シグナル異常症の新規原因遺伝子の同定については、RIT1 の同定で所期の目的は十分に達成している。生殖細胞系列の遺伝子変異を有する個体を用いた病態解明と治療法の開発についても、RAS/MAP 症候群モデルマウス 2 系統の作出に成功し、そのうち 1 系統では病態解明と情報伝達機構の解明が進み、治療薬候補スクリーニングから 3 種の候補薬剤を同定しており、所期の成果が達成できる見込みが高い。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）</p>		
<p>・ 当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>RAS/MAPK 異常症という新しい疾患概念を確立し、世界的にみても多くの症例を蓄積している。新規の遺伝子異常も同定しており、この分野での優位性を示している。RAS/MAPK 症候群モデルマウスで、病態解明と情報伝達機構の解析が進み、3 種の治療</p>		

薬候補化合物を同定しており、ブレークスルー成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

RAS/MAPK 異常症の解析で先進的な成果を得ているが、同様のストラテジーで、新しい候補遺伝子が同定される可能性を示唆しており、波及効果は十分に期待できる。また、各種遺伝子改変モデルマウスは病態解明のみならず治療候補薬のスクリーニングなど治療戦略に有用なツールとなることは確かで、創薬につながればその波及効果は大きい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

本研究の特色は、RAS/MAPK 異常症という新しい疾患概念を確立し、自ら新規の原因遺伝子 (RIT1) を同定すると共に、世界的にみても多くの症例を蓄積し、次世代シーケンサーを活用してその遺伝子解析を実行している点にある。予算規模と研究成果は適切なマネジメントが行われていることを意味しているが、今後、臨床家、発生工学者、病理学研究者、システムバイオロジストなど多職種の研究者との共同研究を推進する必要があり、高度な研究体制マネジメントが求められるものと考える。次世代シーケンサーは有効に活用されており、論文・学会発表も適切である。一般市民への情報公開も積極的に行われている。

研究課題名	タンパク質絶対発現量プロファイルを基盤とする次世代がん診断技術の創出
研究機関・部局・職名	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 (元 東北大学・薬学研究科・准教授)
氏名	大槻 純男

研究概要:

(1) 研究の背景

分子標的薬の個別化治療はがんに対して高い治療効果が期待できるため実現が待望されている。薬が作用する標的タンパク質の発現は、有効な薬を選択する優れた診断法となる。しかし、遺伝子発現はタンパク質発現と必ずしも相関せず、また、タンパク質発現を精度良く計測する汎用技術がないために標的タンパク質発現量によるがん個別化治療は実現していない。

(2) 研究の目標

本研究は、独自開発のタンパク質定量技術によって得られるタンパク質絶対発現量を基盤として腫瘍マーカー及び標的タンパク質の一斉高感度タンパク質定量システムを研究開発し、従来の遺伝子診断にかわるタンパク質診断技術として革新的な悪性腫瘍の治療個別化診断の基盤を確立する事を目的とする。

(3) 研究の特色

膜タンパク質のタンパク質発現量を 37 分子一斉に定量した世界初の独自技術を用い、標的タンパク質や腫瘍マーカーのタンパク質発現量の高精度一斉定量を実現する。さらに標的タンパク質の発現量情報を用いて世界に先駆けてタンパク質診断による個別化治療の有効性を検証する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

タンパク質診断の基盤の確立によって、より多くのがん患者に対して有効な分子標的薬の選択が可能となり治療成績の向上が期待できる。さらに、既存・新規分子標的薬の効率的な臨床試験と適用拡大の実現に大きく貢献することが期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、タンパク質絶対発現量プロファイルを基盤として血中腫瘍マーカーおよび分子標的薬の標的タンパク質を一斉高感度に定量するシステムを開発し、がんの診断と治療個別化の基盤を確立することを目指したものである。蛋白質の高感度定量系に関しては、当初計画のタンパク質分子（23分子）に加えて、45分子の定量系を構築し、生体試料での定量を可能とした。また、本系を用いて計画を大きく上回る数の腫瘍および血液検体の発現分布の解析を行った。さらに、診断に向けたがん患者の血中腫瘍マーカータンパク質の組み合わせを見出し、一方では、分子標的薬標的タンパク質の発現プロファイリングを行って、分子標的薬の選択における有用性を確認した。</p> <p>しかしながら、応用を急ぎすぎて基礎固めが十分ではない。下記2点につき改善が必要である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床応用以前に、新しく開発した分析手法の分析性能パラメータ（真度、特異性、精度、併行精度、検出限界、定量限界、頑健性、再現性）によるバリデーションが必須である。 2) 臨床検体での評価は、実験計画法に基づくプロトコル、仮説設定、Quality Controlなどが必要である。ただやみくもに症例を集めるだけやCase Reportを数例経験するだけでは検証とは言えない。 		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、タンパク質の絶対定量法を応用し、1) 標的タンパクの一斉高感度分析法の確立、2) がんの次世代診断技術、3) 革新的な治療個別化診断の基盤の確立と実現、を目的としている。1) の目的はほぼ達成されていると思われるが、2) と3) については十分な成果が上がっているとは言い難い。具体的な目標として、5つの項目をあげているが、1から3までが分析技術の確立と測定であり、上記目的の1) に相当する。これについては十分達成されたと言える。一方、4及び5番目の項目は上記目的の2) と3) にあたる。この項目は、数字上は進捗しているように見えるが、実質的な成果が十分ではなく、当初の目的である2) と3) が達成されているとは言い難い。多</p>		

目的コホート研究で採取された検体を解析することは短期間に成果を得る良い戦略であり、何らかの成果が上がることを期待される。当初に掲げた目的が大きすぎたと言えなくもないが、もったいを絞った目的を掲げるべきだったように思う。質量分析計を用いるタンパク質測定系の構築という所期の目的は達成しうると評価できる。複数タンパク質の同時分析は応用価値が高いと考えられる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている ・ 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

質量分析による標的タンパクの絶対定量法をがんの診断に応用することによる高感度一斉分析法の確立は、先進性と従来技術に対する優位性がある。また、新たに見出された膵臓がんのマーカー分子も有用なマーカーになる可能性がある。更に、質量分析計を用いるタンパク質定量分析法の構築という点で技術的先進性がある。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

定量性のあるタンパク質測定系の開発は、プロテオミクス領域の発展に寄与すると期待できる。補助事業期間終了後は、測定機器企業あるいは検査受託企業との共同研究などにより、現状の検査法より安価で簡便なタンパク質検査法を供給できれば、医療経済への貢献が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究計画は適切に実施されており、指摘事項も有効に研究計画に反映されている。論文発表、知的財産権の出願・取得は基本的に十分実施されている。高校生への出前授業、あるいは一般社会への情報発信などが積極的に行われている。

研究課題名	胚発生過程における細胞の極性と形態の時空間的制御メカニズム
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院生命科学研究科・教授
氏名	杉本 亜砂子

研究概要:

(1) 研究の背景

受精卵から動物のかたちが作られるためには、細胞の分裂・形態変化や移動が秩序だって行われることが必要です。細胞のこのようなダイナミックな変化は、親から引き継がれたゲノム（遺伝子全体）に含まれている2万数千種の遺伝子のはたらきによって引き起こされますが、それぞれの遺伝子がいつ・どこで・どのように働いているのかという全体像の解明にはまだ至っていません。

(2) 研究の目標

本研究では、からだの構造がシンプルな線虫の胚発生をモデル系として、細胞の分裂・形態変化・移動を引き起こすために、ゲノムに含まれる遺伝子群がどのように協調的に働いているのかを明らかにします。

(3) 研究の特色

最新の顕微鏡観察技術と遺伝子操作技術を駆使しつつ、各遺伝子の機能改変によって細胞内のタンパク質の分布や動きにどのような影響が出るのかを生きた胚のなかで詳細に観察することで、細胞のダイナミックな変化を引き起こすしくみを遺伝子レベルで解明します。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

細胞の分裂や形態変化に異常が生じると、癌や発育異常をはじめとする多様な疾患につながります。本研究によりゲノムが細胞の動態を制御するしくみを理解することで、このような疾患の原因の理解や治療法の開発に役立つことが期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は研究代表者の強みである遺伝子操作技術とライブイメージング技術を活かして、（１）細胞の極性獲得機構、（２）細胞内因子の細胞極性に依存した不均等な分配機構、（３）細胞分裂軸の決定機構、（４）細胞の形態変化の制御機構の４つのテーマについて研究をするものである。東日本大震災で研究計画の遂行に大きな障害があったにもかかわらず、進捗の望めるテーマへ優先的な絞込み行うといった柔軟な対応を示し、その後の短期間に研究成果を達成した点は評価に値する。本研究課題は、専門的なレベルでの研究の質と成果は十分なレベルにあり、今後もより積極的な研究活動により、ブレークスルーにつながる発見がなされるだろう。</p> <p>一方で、どれも個別的なテーマであるとの印象があり、各テーマの進展に伴い、大きな目標として掲げている『「細胞極性」と「細胞形態」の時空間的制御を担う遺伝子ネットワークの解明』への統合の可能性を示してほしい。その点では、次世代新規技術開発という点からみても、本研究で想定している新規ライブイメージング技術開発については多少ものたりないといえる。今後は残されている課題に取り組み研究の完成度を高めることが期待される。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>東日本大震災という不測の事態により、サンプルや機器に多大な影響があったが、このような逆境の中でも着実に成果を挙げている。当初は、（１）（細胞の極性獲得機構、（２）細胞内因子の細胞極性に依存した不均等な分配機構、（３）細胞分裂軸の決定機構、（４）細胞の形態変化の制御機構の４つのテーマについて研究を計画したが、震災の影響を受け（２）、（３）、（４）の３つのテーマに絞って集中して研究を行った。その結果、特に、細胞分裂軸の決定機構の研究におけるγ-チューブリンやAurora Aに依存しない微小管形成や、細胞の形態変化の制御機構の研究におけるPaf1複合体の関与など、興味深い結果が得られており、当初の予想を超えた進展がみられた。これらのことから、当初の目的そのままではないが、全体的にみて進捗状況は順調であると考えられ</p>		

る。

細胞分裂軸の決定機構に関しては、残されている課題、さらには発展が見込まれる課題が明瞭で、それに向けた取り組みは十分に考えられている。一方、細胞極性の不均等な分配機構、細胞の形態変化の制御機構については、今後どのような研究によって大きな枠組みが理解できるようになるのか、よく検討すべきであろう。進展については、開始当初（平成22年度）の計画ですでにPGLタンパク質のリン酸化部位の同定が挙げられているが、今年度（平成25年度）においても未だに「リン酸化部位の特定ができていない」とのことであり、具体的にどのようなことが問題で進捗の遅れが生じているのだろうか。このテーマは今年度（平成25年度）の集中すべき3つのテーマの内の一つとして挙げられていることから、今後の成果が期待される。

③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・ 当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

研究代表者の強みである遺伝子操作技術とライブイメージング技術が十分に活かされている。具体的な成果としては、 γ -チューブリンやAurora Aに依存しない微小管形成の発見や、タンパク質複合体の構成因子の協調的進化を見出したこと、細胞の形態変化に対するPaf1複合体の関与、など新規性の高い知見が得られており、先進性や優位性が認められる。

現時点では、まだブレークスルーと呼べるような特筆すべき成果を挙げるのは難しいが、 γ -チューブリンは真核生物において広く保存されているタンパク質複合体であり、その構成因子の分子進化が同調的に亢進したことを示唆する研究成果は、分子進化的にも非常に興味深いものであり、特筆すべき研究成果と考えられる。 γ -チューブリン複合体の分子進化学的な比較ゲノム解析は、「比較生物学にも踏み込むこと」を求めたこれまでの指摘事項への明確な対応となっている上、興味深い知見が得られている。このように、既存のゲノム解析データの有効な活用が可能なことは、研究推進者の柔軟性を端的に示している。また、線虫を超えた様々な真核生物での複合体の各構成因子の有無やその進化を調べることは、今後ヒトの病態の理解へとつなげる上でも必須であると言え、このような包括的理解へ向かおうとする姿勢は評価できる。

細胞分裂軸の決定機構において、当初に解析する予定だった体細胞分裂期以外に、雌性減数分裂期の紡錘体制御機構を解析して、両者の違いが明瞭になったことは、評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

生物学分野にとって最も基本的な、細胞分裂、細胞形態などに関して、線虫を用いて新規の発見が複数なされており、今後他の生物種でも検証されることを考えると、今回の研究成果は関連分野へ多大な影響を与えられらる。

微小管形成に重要な役割をするチューブリンは、抗がん剤のターゲットであることから、本研究課題の成果はがんや発生異常疾患の機構解明などの臨床応用を通じて、社会的、経済的課題の解決への貢献へとつながるポテンシャルを秘めている。ただ、このような基礎研究は、そこから得られる新しい知見自体が、分子細胞生物学の前進に直結し、科学的に意義深いものであり、それだけで十分に大きな価値があるといえる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

東日本大震災による大きなダメージを受けながらも、研究協力者の協力のもとで研究計画の大幅な修正をおこない、効率的な研究推進が図られた。その結果、当初の計画以上に研究が進展した部分もあり、当初の研究目的をほぼ達成できるまでに至った点は、適切な研究実施体制とマネジメントによるものであると高く評価できる。指摘事項への対応についてもおおむね適切に行われているが、ライブイメージングなどについて新たな技術開発につなげる取り組みは今後期待したい。

震災の影響による遅れもあったが、研究成果は、Nature Cell Biology などこの分野の代表的な国際専門誌で発表されており、国内外の会議発表も十分な件数がある。分野が生命現象の根源的な機構を扱う基礎研究であり、知的財産権の出願・取得や、新聞・一般雑誌等の掲載はないが、今後の展開によってはこれらも出てくる可能性がある。

また、「細胞工学」誌の「細胞分裂」の特集において監修を務め、わかりやすい解説を行っている点は、若手研究者や学生を含む幅広い読者にアピールするところが大きく、将来的に当該分野の進展につながるものとして評価できる。

東北大学が主催・共催したり、東北大学キャンパスで開催されたイベントに参加して、小学校高学年・中学生・高校生など幅広い層を対象とした講演や体験実習を合計で 4 件実施している。ただし、実施場所が東北地域に集中している点で効果が限定されていると考えられる、メディアなどを通してもう少し広い形での発信が必要ではないかと思われる。

研究課題名	形態再生幹細胞創出のための分子基盤
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院生命科学研究科・教授
氏名	田村 宏治

研究概要:

(1) 研究の背景

躍進めざましい幹細胞学に支えられた再生医療は新しい自己再生治療を可能にする勢いですが、手足のような複雑な“器官”の再生は困難なのが現状です。その理由は、現行の幹細胞学では形態を再生させることが困難だからです。

(2) 研究の目標

手足の形態を再生できる両生類を見本として形態再生の過程を理解し、その情報をわれわれ哺乳類の幹細胞に応用して形を作れる幹細胞を創出する基盤を築きます。両生類が傷跡を残さずに皮膚を治癒できること、さらにその初期過程が手足を再生する過程と一緒であることを分子レベルで明らかにし、この情報を哺乳類に直接応用し、傷跡を残さない皮膚再生と手足のような三次元構造再生のための細胞を作り出す条件を把握します。

(3) 研究の特色

現行の幹細胞にはできない、形態を作り出せる細胞を創出する条件を洗い出し、次世代型の形態再生幹細胞の作出を現実にする優れた計画であり、両生類からの知見をそのまま哺乳類への応用に直結できる実験システムを用いる斬新な研究内容です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の過程では、傷跡を残さない皮膚の再生を可能にする細胞の作出が現実となり、本研究の波及効果は、形成外科学や組織工学への応用も含めて非常に幅広いものです。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は限られた再生能力しかもたない哺乳類に、新たな性質をもった幹細胞の創出によって再生能力を高めようとする、意欲的な研究である。両生類の四肢再生をモデルシステムとして、形態形成再生幹細胞の性質を明らかにして、再生できない哺乳動物において再生を可能とする方策を探ることを目的としている。一部哺乳類の動物実験については達成できていないが、研究は順調に進展している。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>本研究課題は、4つの項目からなる研究によって支えられている。特に項目1及び2についてはその成果の一部が既に論文発表され、また一部の成果は投稿準備中であることもこれらの項目の研究が順調に進捗していることを示している。項目3、4についても補助事業期間中に一定レベルの成果が得られ、また補助事業期間終了後に比較的短時間で成果のとりまとめができる様に計画されている。一方で、哺乳類の研究は、依然として萌芽的で、それに対する研究代表者の考察も隔靴搔痒の感を逃れられない。しかし、これについても、研究の準備は整いつつあり、全体としては研究期間内に所期の目的が達成されると考えられる。マウス胚を用いた創傷治癒過程の解析と、Prx1 エンハンサーがマウス創傷治癒では活性化していないという知見に基づいた研究は、大目的である再生しない哺乳類での再生を可能とする方策の探索という課題に直接アプローチする、結果がたいへん期待される実験である。今後の進展に期待したい。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		

創出されていない)
・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)
<p>アフリカツメガエルの四肢で、再生できる時期と再生できなくなる時期において Wnt シグナルが異なる機能を持つことや、Erk/MAPK 経路が四肢の発生過程ばかりでなく再生や創傷治癒改訂でも機能しているということは当初の目的から派生した、新規性のある知見として評価できる。ツメガエルの四肢再生において筋細胞が再生芽の幹細胞に寄与しないことは新しい重要な発見であり、また Prx1 が創傷治癒と形態的再生の鍵遺伝子であることを確立したことも、当初の目的を越えた特筆すべき成果である。</p> <p>2011 年、Science 誌 で発表した、指の形成における鳥類恐竜起源説を証明できたことは、研究代表者のこの分野のサイエンスに対する高いポテンシャルを示した。</p>
④ 研究成果の効果
・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない)
・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない)
<p>形態再生幹細胞の持つ性格は同時に発生における形態形成幹細胞のそれでもあり、再生研究によって初めて照らし出されるような発生過程の事実の理解に、本研究課題は大きく貢献していると考えられる。また関連する分野、例えばエピジェネティクスと再生、再生と転写因子などの研究分野にも新しい概念を提供するものである。さらに創傷治癒の詳細な解析は、医学分野にも有益な情報をもたらしている。</p>
⑤ 研究実施マネジメントの状況
・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/> 行われている ・ <input type="checkbox"/> 行われていない)
<p>主要な研究計画はほぼ当初予定の通り進行している一方で、より効率的な研究を行うための変更が随所でなされている。研究実施体制も充実し、かつ研究計画に見合ったものになっている。</p>

研究課題名	究極のステップエコノミー実現のための医薬合成プロセスの革新的イノベーション
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	徳山 英利

研究概要:

(1) 研究の背景

近年、将来医薬となる化合物の天然からの供給枯渇が世界的な問題であり、研究開発費増加の一方で新薬の数は減少している。そこで、複雑な構造のために未開発だった化合物が注目されている。しかし、天然からの供給の困難さや、多くの反応段階を要する化学合成から、生産コストが著しく高く実用化が不可能であった。

(2) 研究の目標

本研究では、医薬として目覚ましい活性を示すものの、合成困難さから研究対象とされなかった複雑な化合物の実用的な化学合成法を開発する。これにより医薬候補化合物の選択の幅が大きく広がり、創薬研究の新たな進展を通じて人類の健康社会実現に貢献することを目標とする。

(3) 研究の特色

本研究の特色は、我々が有する世界最先端の化学合成力を基に、独創的合成設計と連続反応の開発により反応段階を究極まで減らすステップエコノミーを追求する点にある。それにより、従来数mgしか合成できなかった複雑な化合物のkg以上の合成を可能とする医薬合成のイノベーションが実現する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

複雑な分子を自由に構築する科学技術の確立は、新薬の開発を通じて我が国の製薬業界の国際競争力の強化に直結し、生命現象の解明のための基礎研究や機能性材料などの付加価値の高い物質開発への貢献も期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は独創的な多段階連続反応5種類を利用して、含複素環化合物の合成あるいは複素環自体の構築による生理活性化合物の合成による新しい分子構築の手段の実現を目指している。特に、テーマ3及びテーマ4におけるピロール、ピリジン環の形成、ベンザイン生成を利用した環形成は、複素環合成における有用性が高い。追加提案したアセチルアラノチンの合成も考慮に入れ、全般的に目的とする合成に関しては順調に進行していると考えられる。しかし、これらの成果が課題名の医薬プロセスのイノベーションという目的に直接結びつくかは不明確であり、確立した全合成経路を応用した類縁体合成から、生理活性に必要な構造の解明への展開も積極的に行うべきである。</p>		
② 目的の達成状況		
・所期の目的の達成の見込みが(■ある ・ □ない)		
<p>含窒素複素環の中でも合成法の比較的未発達なスピロアミナル構造、アザスピロ環、多置換ピロール構造を標的とし、実用性が見込まれる合成法を開発している。これらの方法を用いて haplophytine、leuconoxine、isoschizogamine、perhydrohistrionicotoxin、rhazinilam、等の効率的な全合成を達成した。またさらに、特徴的な構造と強力な抗結核活性を持つ acetylaranotin の合成も達成した。合成標的やその方法論については明確に示されているが、創薬に向けた合成プロセスの開発という点では標的化合物の選定の基準が明確ではない。</p>		
③ 研究の成果		
・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が(■ある ・ □ない)		
・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が(□創出されている ・ ■創出されていない)		

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

酸化-骨格転位カスケード反応によるスピロアミナルの構築、金触媒による多置換ピロールの合成、ジチオカーボネイトを用いる非対称ケトンの合成は、いずれも信頼性の高い新規合成法で、従来法に比べても優位性が認められる。これらの反応を駆使した幾つかの天然物合成においては実用性の点から、また特徴的な構造多様性を持つ誘導体合成が期待できる点からも従来法に比べて優れている。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

アルカロイド合成における未解決課題に焦点をあて、実用的合成法を提示している。関連化合物の合成に今後多用されると思われ、関連研究分野の進展に大きく寄与すると思われる。

直接的、短期間での社会的、経済的効果が得られるとは思えないが、本研究課題の成果の適切な公表により、将来的には医薬、材料科学への寄与が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

東日本大震災被害による当初計画の遅れは、その後の努力により克服されている。助成金は実験設備、分析機器、試薬・有機溶剤の購入および補助員の雇用に適切に利活用されている。しかし、この規模のプロジェクトとしては、ポストク等の有効な利用が望まれる。

研究課題名	がん遺伝子産物 RAS による広範な染色体領域にわたる転写抑制機構の解明
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	中山 啓子

研究概要:

(1) 研究の背景

本研究課題で注目しているがん遺伝子 RAS は、とても高い頻度で私たちヒトがんに異常が認められ、がんを引き起こす遺伝子として注目されています。しかしながら、どのような機構でがんが引き起こされるのかについては、様々な研究がなされているものの、いまだ解明されていない点が多く残されています。

(2) 研究の目標

私たちは RAS が染色体上の隣り合った遺伝子の機能を同時に抑制することを発見しました。本研究では、この RAS による隣り合った遺伝子機能抑制の仕組みを解明することが目標です。

(3) 研究の特色

本研究課題で注目している「RAS による隣り合った遺伝子機能の抑制」は、私たちが発見したもので、他にはない視点から RAS の機能解析を進めます。染色体上のどのような領域がこの現象に関わっているのか、また、発がんモデルマウスでこの現象を制御すると発がんが抑制されるのかなど、分子レベルから個体レベルまで幅広く解析し、医学的にこの現象の理解を深めることが本研究の特色です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

将来的にはこの機構を対象とした抗がん剤の開発に着手したいと考えています。また、RAS だけでなく他のがん遺伝子についても同様の視点で解析を進め、がん研究の新しい分野を開拓したいと思います。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題の当初目的は、RASによる広範な遺伝子転写抑制のメカニズムを解明し、RASによる発がん機構について新しい概念を見出すことであった。残念ながら東日本大震災によって長期間研究を中断せざるを得なかったこと、当初設定した仮説通りに研究が進まなかったこともあり研究計画の多くが停滞している状況であった。これまでの研究で、研究代表者らは膜蛋白質であるFASの細胞表面上での発現を指標としてFACSを利用した活性化RAS発現によるFAS遺伝子発現抑制にかかわる遺伝子のshRNAライブラリースクリーニングを行ないつつあることは評価できる。残された期間で特にshRNAスクリーニングについて成果を得ることが期待される。最近になって研究代表者を責任著者とした論文が国際一流誌に公表されつつあり、残された補助事業期間で当初の目標が達成されることを期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（□ある ・ ■ない）		
<p>本研究課題では、RASによる広範な遺伝子転写抑制のメカニズムを解明し、RASによる発がん機構について新しい概念を見出すことを目的としている。当初、具体的目標として1) RASによる広範な染色体領域の転写抑制に関わるシグナル伝達経路の解析、2) 抑制される遺伝子に共通するシスエレメントやヒストンコードの同定、3) 抑制される遺伝子(領域)の核内配置の解析、4) 発癌におけるRASの役割が明らかになっているマウスがんモデルやヒトがん検体で同様の遺伝子転写抑制が認められるか検証する、などが計画されていた。</p> <p>これまでの研究では、FAS遺伝子などの個別の遺伝子領域におけるヒストン修飾を解析し、FAS遺伝子については活性化RAS発現によりH3K27me3修飾が増加するものの、それは時間的に同遺伝子の転写抑制に引き続いて観測されたことから、H3K27me3修飾は同遺伝子の転写抑制の原因ではないものと考えられた。これまでの研究課題の成果からは、当初目的である活性化RAS発現による染色体上の100 kb程度の領域が転写制御される分子機構を「核内配置を含む核内構造変化」を含めた観点から明らかにすること</p>		

は難しいものと判断される。

研究代表者らは、FASの細胞表面上での発現を指標としてFACSを利用した活性化RAS発現によるFAS遺伝子発現抑制にかかわる遺伝子のshRNAライブラリースクリーニングを行ないつつある。今後、本スクリーニングによって当初目的に合致した遺伝子が同定されることが期待される。

研究全体として遅れている傾向があったが、最近になって研究代表者を責任著者とした論文が国際一流誌に公表されるなど状況は改善されつつあり、残された補助事業期間で当初の目標が達成されることを期待したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

解析の対象としている領域を含んだBACクローンを遺伝子導入したレポーターが活性化RAS遺伝子発現によって内因性領域と同じような挙動を示さず、研究が中断された状態にある。このため、FACSを使ったshRNAライブラリースクリーニングによる機能的検討が今後の研究の中心になると思われるが、現在までにシグナルに関わると有望な候補遺伝子は得られていない。

FAS遺伝子領域の転写とヒストン修飾の解析から、活性化RAS遺伝子の発現によって、当該領域の転写活性が変化した後、当該領域のヒストン修飾が変化するという結果は、転写された新規RNAもしくは活性化された転写装置によって当該領域のヒストン修飾をシスに変化させることを示唆しており、この点は当初の目的の他に得られた特記すべき研究成果であり、興味深い。

今後の解析結果によっては新しい発見に結びつく可能性もあるが、現時点ではブレークスルーと呼べるような成果は創出されているとは言えず、残りの補助事業期間での努力に期待したい。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

当初研究計画では、RASがん遺伝子が膀胱がんなどの難治がんによく活性化されていることから、難治がんの治療方法開発につながることを期待されたが、その糸口は見えていない。しかし最近徐々に研究代表者を責任著者とした論文が公表されつつあり、今後

の努力に期待したい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

当初研究計画で仮定した「BAC レポーター遺伝子による転写制御シス配列の同定」が研究途中で困難であることが明らかとなり、「shRNA ライブラリーを用いた機能的スクリーニング」に方針変更したことは評価できる。実験手法が ChIP シーケンシングなどの網羅的手法を主としており、大きな予算を割いたことが窺われるが、残念ながらそれに見合った成果が現時点では得られていない。

共同研究が活発に行われていることは、研究室全体のアクティビティーの高さを示すものとして評価できる。特別な事情として東日本大震災の影響を考慮する必要がある。研究代表者の独立性の明確化と独自性の高い研究の遂行が求められているが、最近徐々に研究代表者を責任著者とした論文が公表されつつあり、今後の発展に期待したい。

市民公開講座において本研究課題に関する発表を行うなど社会との対話を行っていることは評価する。

研究課題名	かたちに関わる疾患解明を目指した歯の形態形成メカニズムの理解とその制御法開発
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院歯学研究科・教授
氏名	福本 敏

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトの臓器の大きさや形は、様々な遺伝子や環境的な要因によって厳密に調節されています。ひとりひとりの顔のかたちが異なるように、臓器や組織に特徴的な大きさや形が決まっていますが、その制御メカニズムは不明です。

(2) 研究の目標

歯の大きさや形に異常を示す疾患を対象に原因を解明し、その制御に関わる分子メカニズムを明らかにします。明らかとなった制御メカニズムを利用し、人工的に大きさや形を調整した歯をつくることを目指します。

(3) 研究の特色

マウスなどの小型の動物では、人工的に歯を作れるようになっており、遺伝子操作をすることで歯の数をコントロールすることも可能です。しかし、これらの歯は小さく、正しい形にはなっていません。また、歯は、肺、腎臓、肝臓などと同じメカニズムで作られることから、歯をモデルとした「かたちづくり」の理解は、他の多くの組織再生に役立ちます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

再生医療をヒトに応用する為には、短期間で大きな組織や臓器を作らなければなりません。歯をモデルとしたヒトの疾患解明や、幹細胞を駆使した本研究の成果は、失われた多くの組織の機能を再生できるのみならず、個人個人の体にあった再生組織を短期間で提供する手段になるものと期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は当初の目的に向け概ね順調に推移しているが、以下の点については平成25年度にはさらなる研究の推進が必要である。人工歯胚を用いた実験において、具体的に個々の歯の左右軸の大きさ、近遠軸の大きさ、および歯の大きさの制御法を確立すること、そのための分子はかなり発見されているが未知の分子についても検索し、それらの組み合わせを含めて効率的な歯胚の大きさの制御メカニズムを解明する必要がある。遺伝子改変マウスを用いた硬組織形成の分子メカニズムを同定し、生体への応用も視野に入れて研究を進められることを期待する。</p> <p>また、得られた多くの研究成果を様々な分野で発表することによって、他研究機関や多くの研究分野との研究交流や共同研究を発展させることが求められる。一方で、新規の技術を含む知的財産は本邦においても貴重であることから、所属の知的財産管理センター等への相談も考慮されたい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、歯の形態や歯数の制御機構の解明、嵌入上皮細胞の分化メカニズムの解明、歯の大きさの制御機構解明などを主目的とした研究である。研究の進捗状況は以下の様に順調であると思われる。歯の左右軸（舌幅）を決定する分子を発見し、一部その作用メカニズムの解明に成功した。また歯の前後軸（近遠幅）についても作用する転写因子の過剰発現により減じることを確認している。歯胚の大きさのコントロールは、Hippo 関連分子が歯胚の大きさ決定に関与することを見出した。以上より、Hippo 経路の分子制御により歯の大きさをコントロールできる可能性を見出した。また、Cx43 は唾液腺腺房の分岐形成を制御していることを見出した。歯胚と唾液腺は、Cx43 を介して異なる分子制御を行っており、この差が器官形成の差に繋がっている可能性を示唆した。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<p>歯の左右軸（舌幅）および前後軸（近遠幅）を決定する制御機構について解明し、遺伝子欠損マウスと同様の歯胚を in vitro で作製することに成功した。さらに研究を発展させることにより疾患発生メカニズムの解明の一助になりうることから、本研究成果は先進性があると言える。</p> <p>皮膚、歯肉、歯胚、唾液腺における包括的遺伝子スクリーニングから、歯胚において毛の細胞への抑制に関わる2つの分子を発見した。これら分子は分化した歯胚上皮細胞に発現しているが、この発現を抑制すると歯胚上皮細胞から毛のマーカーである各種ケラチンを発現する細胞へ分化することを見出し、歯肉に毛が生えることを見出した。歯胚上皮を再生することで、毛を再生できる可能性についても明らかにした点は特筆すべき成果であると同時に、当初の目的の他に得られた成果である。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<p>歯の左右軸、前後軸を制御するメカニズムを解明することにより、歯に異常の発現する先天性疾患の解明に繋がり、ひいてはこれら疾患の発生を予防するための基礎的な知見の提供に繋がる可能性が高いことから、当該研究分野の進展に寄与しうる。また、iPS細胞や歯髄幹細胞から歯関連細胞への分化誘導法を見出したことにより、歯の再生に応用可能な技術となり、歯以外の組織の再生にも応用可能となる。</p> <p>本研究課題の目的を達成することにより、歯の先天異常の発生メカニズムを明らかにするとともに、歯以外の先天異常のメカニズムの解明にも繋がる可能性は高く、社会的、経済的発展の可能性も秘めている。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）
<p>研究目的を達成するために、研究者間の議論を定期的に行い、また研究の効率的な進展を図っている。実施体制については、研究組織の拡充を図り、本研究課題を推進する上での研究体制は整えられたと言える。さらに、共同研究施設に研究者を直接送り込むなどして研究の一層の推進、発展を図っている。また、米国国立衛生研究所との共同研究を実施し、成果をあげている。</p> <p>研究費の使用については、当初、東日本大震災にて施設が破壊され、購入が遅れたが、既に施設も完成し、設備の導入が行われている。また、包括的な遺伝子発現スクリーニングなどは外注するなどの効率化を図り、予算の重点配分を行うなどしている。</p>

研究課題名	自然免疫におけるオートファジー誘導と組織恒常性維持の分子機構解析
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	矢野 環

研究概要:

(1) 研究の背景

赤痢菌、リステリア菌等の細胞内寄生細菌や、ウイルス等ヒトの細胞内に侵入して増殖する病原体には抗生物質が効きにくく、その感染を制御する方法の解明が急務である。「オートファジー」と呼ばれる細胞内の物質を分解するシステムは、病原体の細胞内への侵入によって誘導され、その排除に働く。オートファジーの異常は、炎症性腸疾患の原因にもなることが知られている。

(2) 研究の目標

本研究では、感染や炎症に関わる「オートファジー」の仕組みを総合的に理解し、その制御方法を明らかにすることで、細胞内寄生細菌やウイルスによる感染症と炎症性腸疾患に対する新規治療薬の分子基盤を得る。

(3) 研究の特色

オートファジー誘導は、生体防御の最前線で働く自然免疫応答である。本研究では、モデル生物として自然免疫のみを持つショウジョウバエを使うことで、ヒト・マウスに先んじた、しかも研究者自身の先駆的な研究成果に基づいた独創的な成果を得る。ショウジョウバエとヒトの自然免疫システムは非常に類似しており、ヒトに直ちに応用可能な最先端の研究成果が得られる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

細胞内に侵入する病原体にはヒトに重篤な疾患をもたらすものが多くあり、それらによる根治困難な感染症と、クローン病等の現在発症機構が不明な炎症性腸疾患に対する新規な知見が得られ、それに基づいた根治療法の開発が期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究の着想として、ヒト疾患モデルをショウジョウバエで模して解析することは、その解析スピードが速いこと、さらには網羅的な解析が容易である、という点で期待できるものである。しかしその最大のメリットが活かされていないために期待外れの感が拭えない。他の NEXT 研究課題と比較しても極めて貧弱な研究成果しか挙げられていないように思われる。その原因と考えられる一つは、本研究成果に関して公表された研究成果がまだ一件もなく、実施状況報告書等書かれていることが客観的に評価できないことに起因する。さらに研究グループもかなり小さく、現状では、計画に比べて大幅に遅れているように思われても仕方がない。共同研究により研究を加速させる必要があるのではないか。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>項目 1（目的 1）「病原体認識依存的なオートファジー誘導とその空間的制御の分子機構解明」については研究スタート時に存在が示されていた病原体認識分子 PGRP-LE とオートファジー関連分子 Atg8 に相互作用する因子として、Ref (2)P との複合体形成や相互作用ドメインを見だし、同時に発現する microRNA をスクリーニングしたと記されている。しかし、いずれの研究成果も追加調査票の時点までにまったく研究報告として公表されていないので、内容の判断はできない。</p> <p>項目 2、3（目標 2）「オートファジー破綻を遺伝的背景とした炎症性腸疾患の分子機構解析」についても、ショウジョウバエを用いた慢性腸炎モデルを作成し、少なくとも 3 遺伝子に重要な役割を見だしつつあるように記されているが、客観的な評価を経た研究報告が一切なされていないため詳細は判断できない。</p> <p>いずれの研究テーマに関しても、大震災からの復興が研究の進展を阻害したという要因を加味しても、研究の進捗状況は計画に比べて大幅に遅れているように思われる。最終報告時までにはそれぞれの論文発表が適切になされるべきである。</p>		

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

現時点ではいずれの研究計画に対しても、網羅的な解析を行い、スクリーニングでヒットした「候補」分子を得たにすぎない。本格的な研究のスタートラインに立った時点のように思われ、先進性や優位性のある発見や技術が得られたようには判断できない。

現時点ではいずれの研究計画に対しても研究報告がなされていないために、網羅的な解析で得られた候補分子が真にブレークスルーを呼ぶものか、また、項目2に關しての慢性腸炎モデルでのオートファジーの関与や腸内細菌の関与がヒト疾患においても普遍的な意味をもつのかどうか等は、希望的な推測に過ぎないのではないかと。

ショウジョウバエ microRNA の網羅的な解析が可能になったとあるが、詳細が不明なため現時点では判断できない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

ショウジョウバエをモデル動物とする研究においては、オートファジーの分子機構に対して一定の寄与が見込まれると思われる。

ヒト疾患への応用という点について、哺乳類細胞での検討を25年度中に行う、とあるが、マウスモデル等を用いた研究も現在までにある程度進展しており、共同研究などによって加速させない限り、残された時間で社会的・経済的貢献を果たすことは困難ではないかと。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

数名の研究グループでの実施体制では研究の進展に限られる。もっと積極的な共同研究体制を敷くべきである。

研究課題名	食中毒に関わる海洋天然物の生合成・蓄積・変換機構の解明と食品衛生への応用
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院農学研究科・教授
氏名	山下 まり

研究概要:

(1) 研究の背景

海に囲まれた我が国では、魚介類などの海洋の食資源は国民の食生活および食文化において、重要な位置を占める。しかし、魚介類には自然毒を持つ生物が存在し、麻痺性貝毒、下痢性貝毒、フグ毒、シガテラ魚毒などによって、全世界的に食中毒が発生し、健康被害がもたらされ、養殖産業などでの経済的損失も大きい。

(2) 研究の目標

海洋生物毒による食中毒を減少させるには、真の毒生産生物を明らかにし、その生物がどのような物質から毒を体内でつくるのか（生合成）、つくった毒をどのように蓄積するのかを知る必要がある。また、毒の化学的性質をよく知り分析方法を確立することや、毒のヒト体内での作用点を解明することが重要だ。これらが、本研究の目標である。

(3) 研究の特色

本研究では、最先端の質量分析装置を用いて多成分の毒を高感度で一度に分析する化学的な方法と、遺伝子や蛋白質および神経生理などの生物学的方法を合わせて駆使して、これまで未解決であった毒の生合成・蓄積機構を解明する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

現在未解明な毒の真の生産生物や毒の生合成機構を今後解明できれば、食中毒の防止に直接役立ち、国民の健康維持に貢献できる。また、魚介類が有毒になるのを防止できるので、経済的効果も大きい。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題はフグ毒、麻痺性貝毒、下痢性貝毒、海藻毒を中心に海洋天然毒の起源生物、生合成、蓄積、変換機能を解明し、食品衛生に応用しようとするものである。当初は東日本大震災の影響で一部研究に遅れの見られる部分があったが、その後順調に計画が進行している。高度に発達した化学分析技術を駆使して、テトロドトキシン（TTX）中間体や新規プロスタグランジン（PG）の発見など、天然物化学の立場からはいくつもの有益な知見が得られている。今後残された課題にも的確な対応策が具体的に示されており、所期の目的達成が期待できる。海洋環境も日々（悪い方に）変化しつつあり、これまでの生態系では起こり得なかったような新しい生物の接触により思わぬ毒がもたらされる可能性があるが、本研究課題は、一歩先を予測できる筋道をもたらししており、あらゆる人や家畜などにとって、生活の質を向上させるため、継続すべき活動といえる。</p> <p>本研究課題を応用につなげるには生化学との連携が有用である。海産毒に限らず現在の天然物生合成研究においては、化学的アプローチだけでなく、生化学、分子生物学、ゲノム科学、インフォーマティクス等の総合的アプローチが有効かつ必須であることを念頭に、研究体制を強化する等、残された課題解決へ尽力されることを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>被災にもかかわらず、平成 23、平成 24 年度とも、目的に対し明確な意識をもって研究を進めている。フグ毒、麻痺性貝毒、下痢性貝毒、海藻毒のいずれの課題においても、H24 年度までの計画に沿って目標が達成されている。イモリから類縁体を単離構造決定することで TTX の推定生合成経路に新たな知見を加えていること、また、TTX 生産細菌スクリーニングとサキシトキシン（STX）生合成遺伝子解析で一部計画変更があるが、STX 生合成予想中間体を合成して藻類に存在を確認することで生合成経路を裏付けるなど、化学的には秀逸な成果を得ている。研究計画書によれば、最終年度には、その前年までに蓄積された海洋由来の有毒天然物の生合成や低毒化に関わる生化学的知見に立脚して、食品衛生対策に応用する研究の実施が計画されている。平成 25 年度の研</p>		

究実施計画が順調に進行すれば、初期の目的達成が期待できる。

残された課題については以下のように対応方策が明示されている。

(1) フグ毒：TTX 生産細菌のスクリーニングでは、TTX 認識抗体を用いる LC/MS 分析から B-V monooxygenase コンセンサス配列によるメタゲノムのスクリーニングへシフトする。

(2) 麻痺性貝毒：予想される生合成中間体および生合成遺伝子を用いることで、藍藻・渦鞭毛藻の毒の有無を比較する。

(3) 下痢性貝毒：7 位アシル化酵素の可溶化・精製をする。

(4) 海藻毒：ポリカバノシド中毒原因藍藻を海藻中に検索する。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (あり なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (あり なし)

TTX 認識抗体の作製、新規 TTX 類縁体の発見、STX 類縁体分析法の開発、STX 生合成中間体の同定、有毒無毒藍藻渦鞭毛藻類における STX 生合成遺伝子の解析、OA 7 位アシル化酵素の分布組織解析、ポリカバノシド生産藍藻の同定、などの成果は雑誌や会議等ですでに公表、あるいは公表予定であり、海産毒研究としてのみならず天然物化学全般の中でも先進性・有意性が認められる。「これまでに、全く知られてなかった毒を見つける」などといった、特定分野の突出は認められないが、食物・食品として口に入りうる、生物由来の毒の解明と対策について、極めて着実に成果を挙げている。

抗体を用いて TTX 生産微小生物をスクリーニングし、その生物を材料に生合成経路を分子レベルで解明するという試みや、オゴノリを材料にして植物における PG 生合成経路の知見を得ることは魅力的な計画であった。前者はポジティブな結果が得られなかったためにイモリを用いた化学的解析に方針が変更された。有毒イモリから単離同定した TTX 類縁体の一種は、従来考えられていた生合成経路とは異なる新規な経路の存在を示唆するものであり、関与する数種の生合成酵素が予測されることから、これを端緒として TTX 生合成全貌の解明が大きく進展するものと期待される。この点は、卓越した化学の能力を有する補助事業者の実力が発揮されていると評価される。後者は他の研究者によって COX 遺伝子が単離されたことは残念であったが、天然物化学は生化学や分子生物学と補完的に研究を進めることで大きな飛躍を遂げることができるとも理解を示す柔軟さを求めたい。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

有毒イモリから単離同定した TTX 類縁体の構造は、数種の新規生合成酵素を含む生合成経路を示唆するものであり、広くテルペノイド由来含窒素複素環生合成機構の解明に寄与するものと思われる。また、オカダ酸低毒化アシル化酵素を見出し、毒性軽減を考案する端緒を開いた。今回の補助事業では十分な成果を挙げるに至っていないが、TTX 抗体は将来的に有用性が期待される。

本研究課題の成果は、いずれも海洋生物の毒化軽減、毒化予測、低毒化、に直接応用可能なものであり、食品衛生上、また水産業にも貢献するものである。研究計画書に想定しているように海洋生物由来の毒の生合成や低毒化に関わる情報が整備されれば、生産や消費の現場において毒性を抑えるための方策の考案が可能となるであろう。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

東日本大震災の影響は小さくなかったと想像するが、研究代表者がリーダーシップを発揮し研究チーム全体でそれを克服する努力がなされたことに敬意を表す。震災の影響もあってか一部研究に遅れの見られる部分があったが、その後順調に計画が進行している。TTX 生産細菌スクリーニングや STX 生合成遺伝子の解析で予定の変更があるが、いずれも妥当な変更であり、助成金の使用、指摘事項への対応にも特に問題は見られない。一方で、研究目的の達成に向けて、化学的なアプローチが適切に進められてきたことに比べて、生化学的、分子生物学的アプローチは十分であったとは言い難い。人材が見つからずに PD は雇用していないようであるが、早い段階で適切な人材を研究チームに迎えていたら、幅広く研究の進展を図ることができたと思われる。残された課題への対応では、分子生物学的アプローチがさらに重要になるため、関係協力研究者との綿密な情報交換や議論が可能となるような研究実施体制の確立とマネジメントに注力してほしい。

雑誌 13 件、会議 35 件、と順調に公表発信されている。TTX の新規生合成経路については High Impact Journal での公表を期待したい。

高校生対象の対話の他、地方新聞コラムにおいて研究紹介コラムを執筆している。本研究課題は消費者、自由漁者に対する啓蒙が、研究そのものと同様に非常に重要であり、その意義を十分に果たしている。

研究課題名	アクチン重合装置の蛍光単分子イメージングによる機械受容細胞シグナルの可視化解明
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院生命科学研究科・教授
氏名	渡邊 直樹

研究概要:

(1) 研究の背景

わたしたちの体を支える細胞は、周囲のかたさや力を感じながら移動、増殖し、運命を変化させます。このしくみの破綻はがん細胞の異常な増殖や転移、動脈硬化などの病気の誘引となります。細胞の機械受容では、カルシウムイオンやタンパク質リン酸化など細胞シグナルが働きますが、細胞の形づくりにどのようにつながるのか多くのことが不明です。

(2) 研究の目標

蛍光標識タンパク質を生きた細胞内で単分子可視化することに世界に先駆け成功し、細胞の形づくりを行うアクチン線維の重合と崩壊や、リニアモーターのようにアクチン線維を伸ばすフォルミンタンパク質の秒単位の活動を捉えました。この手法により細胞の機械受容のしくみとその異常のメカニズムを解明します。

(3) 研究の特色

細胞に物理ストレスを加えると、フォルミンタンパク質が秒単位で活性化する様子を捉えることに成功しています。これは、細胞骨格線維を迅速に回復させるしくみと考えられます。分子のリアルタイム追跡は、迅速な反応を的確に捉える特長があります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

がんを含めた細胞の増殖や転移、骨や血管などを支える細胞の病態における物理ストレスの役割とその制御のしくみが解明され、治療薬効果の可視化検証への応用も期待されます。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>東日本大震災で被害を受けたにもかかわらず、適切に研究実施体制が生まれ、また順調に研究成果を得ている。本研究課題では、これまで十分に解析できていなかった物理的な刺激に対する細胞の非常に早い反応をアクチンやアクチン関連タンパク質を蛍光標識することによって、優れた時間分解能で解析した成果が含まれ、本法でしか解明できなかったフォルミンファミリーによるアクチンの急速な重合反応や、アクチン重合時にフォルミンファミリー分子がアクチン線維に沿って回転しているなど、驚くべき事実を明らかにしている。世界的に見ても大変独創的な研究であり、高い先進性・優位性があると考えられる。</p> <p>当初の研究計画は、血管内皮細胞や平滑筋細胞の病態モデルや新薬の開発も含め壮大なものであったが、諸般の事情もあってか、研究目的をしぼって研究を進めているようである。分子機構について重要な発見、技術的な改良も行っている。</p> <p>質の高い原著論文、総説論文を発表しており、また一般市民対象の啓蒙活動にも積極的な姿勢が伺える。今度の研究計画に示されている様に、細胞から細胞集団である組織における物理的な刺激に対する反応の解析や、病態モデルも含め研究を発展させていただきたい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、機械的刺激に対して細胞が示す挙動を可視化して、分子機構を解明するというものである。そのために、分析技術の向上、システムの改善も行ってきた。具体的には、アクチンやアクチン関連タンパク質を蛍光標識し、その動態を物理的ストレス下で生きた細胞内でリアルタイムに解析しようとするものであり、世界的に見ても大変独創的な研究目的を掲げている。本補助事業期間中に細胞が物理ストレスに対抗するための新しいアクチン重合活性化機構を発見する等、目的を確実に達成している。また細胞内リアルタイムイメージングを実施するために機器やソフトウェアの開発も共同研究として実施しており、これらも波及効果が広い研究成果であると考えられる。</p>		

研究目的の2) PDMS を用いた細胞実験系、5) 物理応答シグナルの細胞分化、病的状態への関与の解明、6) 機械受容を変化させる細胞外刺激因子や薬剤のスクリーニングについては、実験条件や共同研究により、研究推進の目処が得られており、当初の計画通りの目標の達成は可能であると考えられる。

細胞内アクチンの主要な重合装置であるフォルミンファミリーが、連続的な繊維伸長を行う際に、アクチンの二重らせんに沿って回転する姿を分子蛍光偏光解析によって捉えることに成功し、フォルミンファミリーが急速に活性化され、アクチンを迅速に重合させる細胞シグナルの全貌を明らかにし、本研究の主要部分に関しては適切かつ迅速に研究を遂行している。

当初の研究計画には、細胞伸展刺激がある血管内内皮細胞や平滑筋細胞を用いた再構築系を予定していると記載されている。この残された課題や病態モデルへの適用は重要であり、何らかの形で遂行してほしい。

研究グループ内での実験条件の検討が進んでいるだけでなく、別の研究グループとの共同研究を取り入れることにより、研究を展開しようとする努力が見られる。また、研究体制も整っており、残される課題への対応も期待される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (あり なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある なし)

分子重合は以前想像していた速度よりも遥かに速いことを明らかにしたのは、新しい概念の提出と言える。技術的に優位性、先進性が認められる。具体的には、これまで十分に解析できていなかった物理的な刺激に対する細胞の非常に早い反応をアクチンやアクチン関連タンパク質を蛍光標識することによって、優れた時間分解能で解析したものであり、本法でしか解明できなかったフォルミンファミリーによるアクチンの急速な重合反応や、アクチン重合時にフォルミンファミリー分子がアクチン線維に沿って回転しているなど、驚くべき事実を明らかにしている。世界的に見ても大変独創的な研究であり、高い先進性・優位性があると考えられる。

前述の様に、研究代表者が開発したリアルタイムのイメージング技術により、外部の物理学的な刺激に対して細胞が非常に素早い反応を起こしていることが明らかになっており、これまで明らかにされていなかった画期的な成果であると評価される。

東日本大震災による被害という困難な状況に直面しながら、研究を進めていることを考えれば、研究の大幅な進展は評価されるべきである。

④ 研究成果の効果

<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が <input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない</p>
<p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない)</p> <p>本研究課題は、細胞への機械的刺激に対する分子機構の解明というきわめて独創的な視点の研究であり、非常に広い範囲の他分野の研究にも影響を及ぼすことが期待される。また、技術的な改善によって他の実験系へ適用することが将来的には期待され、関連する研究分野の進展への寄与が大きくなることが期待される。</p> <p>病態モデルや新規薬品の開発に関しては、目標どおりの研究の進捗がみられないことから、社会的貢献へは期待は大きくない。例えば、病態生理モデルの培養系に応用されれば、がんや血管疾患の病態解明にも貢献することが期待される。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<p>・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない)</p> <p>研究代表者は、教授として東北大学に移って間もないが、東日本大震災という災難を受けた。本研究は測定機械に多く依存するので、施設や機械などの破損により、大きな被害を受けたと思われる。それを乗り越えて、若手教授として、大学院生8名を含むしかるべき研究体制を構築しており、適切なマネジメントが行われている。</p> <p>Science 2011 や Nat Cell Biol. 2013 を始めとして、20 編余りの原著論文、総説論文を発表しており、積極的に成果の発信をしていることが伺える。またヒューマンフロンティアサイエンスプログラムのウェブサイトでの発表も高く評価できる。</p> <p>大学のオープンキャンパスや学都「仙台・宮城」サイエンスデイなどの行事を通して、高校生や一般市民に直接対話できる機会を設けており、十分な努力が行われていると考えられる。</p>

研究課題名	宿主脂溶性シグナル伝達システムからみたウイルス病原性発現機構の解明
研究機関・部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	今井 由美子

研究概要:

(1) 研究の背景

SARS（新型肺炎）や H5N1 鳥インフルエンザなどのウイルス感染症が社会問題となっている。これらのウイルスは、集中治療を必要とする重篤な病気を引き起こす。世界的な大流行が起きると、多数の人命が失われ、我々の生活は多大な影響を被るが、ウイルスが致死的な病気を起こすメカニズムには不明な点が多く、未だ有効な治療法がない。

(2) 研究の目標

ウイルス感染により、宿主（ヒト）の体内では病気を引き起こす生体シグナルのネットワークが形成されるが、本研究では脂溶性分子によるシグナル伝達に焦点を当て、ウイルスが重篤な呼吸不全を引き起こす仕組みを解明し、治療法の開発を目指す。

(3) 研究の特色

本研究はウイルスの病原性発現に関して、世界に先駆けて、これまでブラックボックスであった宿主システム、すなわちウイルス感染に応答した宿主のシグナル伝達機構、を解明しようという、集中治療・生命科学融合型の先進的研究である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究成果は、ウイルスに対する生命体の応答システムの真の理解、さらに未だ治療法のない重症ウイルス感染症の新しい治療法の開発に貢献するものと期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題の進捗状況は順調と判断する。</p> <p>インフルエンザウイルスの増殖を制御する脂溶性宿主因子 PD1 を同定し、その抗ウイルス作用の分子基盤まで確定し、抗ウイルス作用を証明したことは大きな成果である。結果が一流誌 Cell に掲載されているのは大いに評価される。ただ、本研究課題は補助事業期間内に6つの目標が設定されているが、一部の研究目標の達成度は十分でない。今後はさらに臨床応用への具体的な道筋をえるように、研究を加速することが望まれる。研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>研究計画書に記載された目標、手法に沿った研究の実施と展開がみられる。すでにインフルエンザウイルスの病原性発現を調節する脂溶性宿主因子 PD1 を新規に同定したことは、高く評価される。重症患者サンプルの解析が遅れているが症例数を増やす努力を強化することが示されている。しかし、遺伝子改変マウス、ヒトでの解析等に関する対策が示されていないことを含め、具体的な臨床応用への展開を示す必要がある。文部科学省のプログラム、「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(J-GRID)」等の海外感染症研究拠点ネットワークを活用して、海外で新型を含むインフルエンザ重症例サンプルを利用することも考慮してはどうか。</p>		
③ 研究の成果		
・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（ <input type="checkbox"/> 創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/> 創出されていない）		

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

宿主因子を標的とする抗ウイルス薬の開発に道を開く研究であり、独自性、新規性において国際的な優位性を認める。特に、インフルエンザウイルス増殖を制御する脂肪酸代謝物プロラクチン D1 (PD1) を同定したこと、およびその物質が外部から投与された場合においても抗ウイルス作用を持っているという新知見は、特筆すべき成果といえる。動物実験での PD1 とノイラミニダーゼ阻害薬との併用による重症化マウスの救命効果を示した発見は、先進性がある。また PUFA 由来脂質代謝物の包括的解析から、インフルエンザウイルス感染症の重症化を制御している PUFA 由来の脂質代謝物および代謝パスウェイを同定し、これらが病態の重症化に重要な役割を果たすことを見出している。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

本研究計画はインフルエンザウイルスを標的としているが、同様のアプローチは他の病原性ウイルス研究での応用が可能であり、さらなる研究の進展が期待される。既存の抗インフルエンザ薬の作用機序とことなる新規抗ウイルス薬の開発につながる研究であり、とくに今後国際的に問題となる新型インフルエンザ流行による国際的、社会的脅威への対応として大いなる貢献が期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

適切な研究実施マネジメントが行われている。

計画通りの成果を上げており、実施においては、必要な人員が確保されている。さらに助成金の使用項目、額も適切であり、研究開発マネジメントは適切であると判断する。研究成果は Cell など世界のトップジャーナルで発表されており、今後も継続して PD1 の作用についての研究成果の創出と論文の発表がみこまれる。

インターネット上での研究成果の継続的な発信、大学関係者・一般を対象とした講演会等での研究内容発表、企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表、企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表など積極的に実施している。また新聞にも3回掲載されている。

研究課題名	マウス心臓の機能的な遺伝子ネットワークの統括的理解のための基盤創成
研究機関・部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	久場 敬司

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトゲノム解読により遺伝子が全て明らかになり、心筋梗塞、心筋症や不整脈といった心臓病の発症、重症化に関与する遺伝子が次々と報告される一方で、これらの遺伝子が本当に心臓病の原因であるかは不明なままのものが多

(2) 研究の目標

心臓で機能が不明な遺伝子 500 個について RNA 干渉という方法で遺伝子を破壊したマウスを作製し、その心機能や病気の罹りやすさを調べることにより、心臓病での遺伝子の機能を解明し、多数の遺伝子群のネットワーク構築、機能制御機構を理解する。

(3) 研究の特色

従来は遺伝子改変マウスの作製・解析には多大な労力と時間がかかったが、私達の高効率の ES 細胞システムと心機能の解析技術を用いることにより、迅速に多数の遺伝子の機能を解明することが可能となった。本研究は、ショウジョウバエの遺伝子 8,000 個の中から RNA 干渉により心臓で重要な新しい遺伝子群を見出した実績に基づく革新的な研究である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究により心臓病の未知のメカニズムが解明され、新しい創薬ターゲット候補を戦略的に同定することが期待される。さらに幅広い疾患や臓器についても応用することができ、iPS 細胞などを用いた再生医療の発展にも大きく貢献することが期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>CCR4-NOT 複合体構成因子と関連因子の遺伝子欠損マウスにおける心機能解析スクリーニングを行い、心臓の機能的な遺伝子ネットワークを統括的に解明する研究課題である。予定していた 10 系統の遺伝子改変マウスの中で 6 種類が作成され、一定の成果が得られているが、マウス心機能測定系のハイスループット化は、進捗が不十分であり、バイオインフォマティクス解析およびマウスのノックアウト心機能ミニスクリーニングは殆ど進捗しておらず、総合的なネットワークの解明には至っていない。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>CCR4-NOT 複合体の遺伝子欠損マウスの作製・解析には一定の成果が得られており、ほぼ順調に進捗しているが、バイオインフォマティクスは殆ど着手されておらず、他大学との共同研究に切り替えている。本事業が最終年度に入っていることを考えると、補助事業期間内の目標達成は困難であると考えられるが、心臓の機能的な遺伝子ネットワークを総合的に理解するには、少なくともバイオインフォマティクス解析に着手し、一定の実績を示す必要がある。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）</p>		
<p>・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>CCR-NOT 複合体が遺伝子の発現調節を行うと同時に AMP を介して核酸代謝にも作用を及ぼすことを明らかにした点で先進性・優位性を示しているが、心疾患や心機能との結びつきについては、未だ解析が進んでいない。6 種類の新たな遺伝子改変マウスを用い</p>		

た解析において CCR4-NOT 複合体の心機能制御が新しい生体調節機序の解明につながる点でブレークスルー成果が得られつつあると考えられる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

CCR4-NOT 複合体の解析は、心機能の制御機構の解明のみならず、他の領域への波及効果も期待できる。心機能を制御する新たな分子が見つければ、その分子を標的とした新薬開発、遺伝子診断ツールの開発が期待される。しかし、特許は取得しておらず社会的・経済的波及効果は期待しにくい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究の実施体制・研究計画はおおむね適切であるが、バイオインフォマティクス解析の遅れについては他大学との共同研究にシフトしている。本研究課題に直接関係しない論文も含まれており、今後さらなる情報発信に期待したい。研究室の人的資源を本事業に集中させて補助事業期間内の目標達成に注力する必要があるだろう。

研究課題名	病態関連膜脂質代謝の最先端研究-医薬応用への戦略的展開-
研究機関・部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	佐々木 雄彦

研究概要:

(1) 研究の背景

細胞の機能が乱れて引き起こされる癌、脳卒中、心不全といった病気の克服は、世界的な課題である。これらの病気については、新しい原理に基づく医薬の開発が望まれている。最近の研究で、細胞膜の脂質成分である“ホスホイノシタイド”が、様々な細胞機能を司ることが分かってきた。よって、この脂質の生成や分解に関わる酵素群は、幅広い疾患の新しい治療薬の作用点として有望と考えられる。

(2) 研究の目標

ホスホイノシタイド代謝酵素の生理機能と疾患との関わりを体系的に理解して、革新的な医薬開発の礎となる新規知見を次々と発掘する。

(3) 研究の特色

ホスホイノシタイド代謝酵素をもたないマウスを独自に創出して、ヒト疾患のモデル動物として活用することで、これまで不明であった個々の酵素に特有の機能や病態発現の機構を、世界に先駆けて解明することができる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究は、治療効果に優れ安全性が高い、日本発の革新的な医薬の創製につながり、我が国の、そして、世界の人々の健康な生活に貢献することが期待される。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>全体的に見て、研究の進捗状況は順調であり、特に基礎的な面では計画以上の新知見も得られているので、今後病態との関連を一層明確にする努力が求められる。</p> <p>日本から発信出来る独創性の高い本研究の成果が、具体的な疾患の発症機構の解明とその疾患に対する新規治療薬の創製に繋がることを期待したい。また、今後も適切な研究支援が行われ、世界をリードする我が国の研究領域のひとつとして育てることが望まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>当初計画にある「PIs 代謝酵素の病態生理学的役割の解明」については、生成酵素、分解酵素それぞれ数種について非常に重要な病態との関連を明らかにした。「欠損マウスシリーズの作成」についても、ターゲティングベクター完成 23 件、ES 細胞樹立 19 件、キメラマウス 11 件、変異マウス 7 件を完成させ、さらに研究進展に伴う 4 酵素を追加しており順調に進んでいる。「PIs 亜種の絶対定量解析法」についても病理組織での定量を実現させた。それぞれの計画について極めて順調に研究が進んでおり、進捗状況は当初の計画以上であると評価できる。</p>		
③ 研究の成果		
・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（ <input checked="" type="checkbox"/> 創出されている ・ <input type="checkbox"/> 創出されていない）		
・ 当初の目的の他に得られた成果が（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
PIs 代謝酵素の病態生理学的役割に関して、海外グループとは別個の重要な新知見を得		

ており、PIs 代謝酵素欠損マウスを独自に多数開発し一括活用が可能である点では国際的に優位性を持ち、独自に開発した脂肪酸構成を異にする PIs 亜種の絶対定量解析法も検出感度や適用出来る生体試料の範囲の面で海外グループに勝っている。

さらに、新規の PIs を発見し、その諸性質についての研究を世界に先駆けて進めている。

PIs 定量技術の開発と遺伝子改変マウスの作出、それらの活用により新しい PIs 亜種
の概念構築は、今後の研究にとってブレークスルーとも呼べる成果と考えられる。

最近 20 年間なかった新規 PIs の存在を明らかにした点は、正にブレークスルーと呼ぶべき発見であると思われる。これは、当初の計画には無かったが、本研究で確立した PIs 亜種の絶対定量解析法を活用し、新規 PIs の存在を想定した測定系を組み立てて行なった実験により明らかにしたもので、その独創性は高く評価出来る。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

本研究課題での成果は、従来の脂質解析技術に革新をもたらすものであり、基礎医学及び臨床医学の研究の進展に大きく寄与することが見込まれる。

種々の疾患に有効な「PIs 代謝酵素作用薬」とも言うべき革新的な医薬開発に繋がる
ことが期待出来るので、大きな社会的課題となっている疾病の治療への道が拓かれる可
能性があり、その暁には大きな経済的効果をも生むであろう。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

適切に研究計画が実行されており、共同研究も盛んに行われている。経費の執行に関
しても問題なく、指摘事項に対する対応も十分である。

研究課題名	生体親和性を有する医療用材料設計技術の基盤構築
研究機関・部局・職名	山形大学・大学院理工学研究科・教授
氏名	田中 賢

研究概要:

(1) 研究の背景

日本人の3大死因である「癌、心疾患、脳血管疾患」の増加に伴い、体に優しい素材(=生体親和性材料)を用いた、安全で安価な診断・治療技術の開発が望まれている。しかし、生体親和性材料の設計指針については明らかになっていない。

(2) 研究の目標

生体と医療製品の接触面における水分子に着目し、生理的環境下における水分子の構造・運動性を高感度解析することにより、生体親和性と水分子の構造・運動性との相関関係を明らかにする。これにより、新しい医療用材料の設計指針の基盤構築を行う。

(3) 研究の特色

生体分子(タンパク質や多糖など)や化学合成した分子が有する水の構造と、細胞(正常細胞・癌細胞・幹細胞)の活性化の程度との相関関係を明らかにすることで、細胞の接着・増殖・分化・機能を制御できる材料の開発を行う。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

生体親和性の発現メカニズムの解明と、新しい医療用材料の設計指針創成を行うことにより、これまで作製が困難であった内径が細い人工血管や、副作用のない癌治療技術の開発が期待できる。また、幹細胞や癌細胞を選択的に採取する技術を開発することにより、病気の診断や個々の患者に適した治療への応用が期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究実施状況は順調と判断される。</p> <p>新しい医療材料の開発を目的とする独創的な視点からの研究である。高分子の合成、物性評価、細胞との相互作用の評価が行われ、その相関関係について新知見が得られている。各材料における中間水の存在と生体親和性に対する作用機序に注目し、医療用高分子設計・デバイス創製に結び付けた成果は先進性がある。生体適合性医療用高分子の設計やデバイス創製に従来の表面改質技術と異なる視点で研究を進め、新たに中間水の作用機序に注目した点は特筆すべき成果と言える。医療素材改質における新しく特徴的な概念の技術であり、設計・特性機能評価・デバイス開発に影響を及ぼし、少なからず今後の進展に寄与するものと思われ、本技術を利用した複数の医療関連企業との共同開発に展開していることから研究成果の効果が出ていると思われる。当初の構想通り実用化できれば、医療機器の生体適合性向上、埋込型デバイスの安定・長寿命化、診断・治療の質の改善などに結び付くことが可能で、社会的、経済的課題の解決への貢献が見込まれる。ただし、具体的な医療製品についての説明には不足している部分も残されており、最終年度には明確な成果を出すことが望まれる。特に血中循環転移がん細胞の検出はこれまでにない手法であるが、手法と感度の点で現実的であるかどうかの判断も必要である。また、高分子と細胞との相互作用の解析では、細胞の生化学的な因子への影響について検討することが当初の計画書には記載されているが、これらを実施した成果については示されていない。副作用のない医療用高分子の開発が目標であるから、それにそった実験計画を遂行してほしい。</p> <p>研究実施マネジメント全体としては、適切に進められていると判断する。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>血液適合性を有する細胞選択性接着材料の開発を進め、生体適合性材料に関する多くの新知見を得るなど順調に研究が進んでいる。複数の高分子を合成し、それらを用いた材料表面での水の構造を解析し、タンパク質や細胞の接着性との関連について検討する</p>		

ことで、生体適合性材料を評価するための新たな作用機序として中間水の影響を明らかにしている。一連の報告・論文内容などから、総合的には一定の成果が得られていると判断される。一方、高分子と細胞との相互作用の解析では、細胞の生化学的な因子への影響について検討することが計画されているが、これらを実施した成果については示されていない。副作用のない医療用高分子の開発が目標であるので、調書に記載されている実験を実施することが望まれる。今までの結果では、材料の合成と物性評価に重点が置かれており、医療用材料として実用化を達成するための道筋が明らかでないことは、問題点として指摘される。

③ 研究の成果

- ・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）
- ・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）
- ・ 当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

生体適合性医療用高分子の設計やデバイス創製に従来の表面改質技術と異なる視点で研究を進め、新たに中間水的作用機序に注目した点は、これまでに国内外で公表されてきた数多くの医療材料とは異なった先進性を有しており、特筆すべき成果であろう。また、癌細胞や幹細胞などへの接着特性を利用した血液からの選択的採取について可能性を提示したのも注目したい技術である。これがブレークスルーとなって、今後も新規性のある成果が得られて行くことが期待される。ただ現時点までの結果では、その原理を利用した医療用デバイスが他の材料と比較して優れた性能を有しているかどうかは判定できない。

④ 研究成果の効果

- ・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）
- ・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

本研究課題で提案している中間水に着目した機能性材料（血液適合性材料）は、がんの診断・治療など新規な医療技術の発展に寄与することが期待されるとともに、それらの技術の応用・実用化によって、新たな医療産業の創出につながることを期待できる。

本研究課題での成果により、これまでになかった設計概念を提案しており、今後の他の研究者の材料設計にも良い波及効果が期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

適切な研究実施マネジメントである。

当初の計画に沿った各年度の研究は、概ね適切に実施されている。実施体制としては、合成や物性評価はなどの基礎的な研究は特任助教や博士研究員により行なわれており、治療や診断への応用は外部との連携により実施されるなど、本研究目的の達成のために、各研究者の役割分担も明確で適切に構成されている。助成金は有効に活用されている。

国内外の学会大会等に積極的に参加して研究成果を公表している点、および国際学会賞を受賞している点は高く評価できる。また知的財産権の出願・取得にも積極的に取り組んでいる。今後は、国際的に評価の高い学術雑誌に、継続的な研究成果の公表が望まれる。

高校生や一般向けの研究紹介パンフレットの作成・配布、および小中学生を対象とした公開授業・実験の実施、技術情報公開講座・セミナーの実施など、これまでに国民との科学・技術対話に積極的に取り組んでいる点は高く評価できる。

研究課題名	細胞とからだを結ぶエネルギー制御システムの研究と疾患治療への応用
研究機関・部局・職名	筑波大学・生命環境系・講師
氏名	村山 明子

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトのからだに適正なエネルギーの流れを維持するためには、エネルギーの生産系と消費系のバランスを保つ「エネルギーの動的平衡制御システム」が必要となる。このようなエネルギー制御システムの異常は肥満、糖尿病、心血管疾患、癌など様々な病気を引き起こす。しかしながら、この制御機構についてはほとんど明らかになっていない。

(2) 研究の目標

本研究では、我々が同定した核小体タンパク複合体 eNoSC を中心とした細胞およびからだのエネルギー制御システムを解明するとともに、エネルギー制御システムの破綻と疾患との関係を解析する。また、eNoSC を制御する化学物質の同定を試みる。

(3) 研究の特色

本研究者はエネルギー制御機構の一端を明らかにするため、「エネルギー消費の場」として核内小器官である核小体に注目してきた。このような試みは世界的にほとんどなく、斬新的であった。近年、世界に先駆け eNoSC という核小体タンパク複合体を同定して、この複合体が細胞内のエネルギー消費を効率よく制御していることを明らかにし、エネルギー代謝制御の理解に大きく貢献した。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究によるエネルギー制御システムの解明は、生命の理解を深めると同時に、肥満、糖尿病、心血管疾患、癌などエネルギーバランスが破綻した疾患の解明と新たな治療戦略につながるものと期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
○	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究代表者は eNoSC の構成蛋白である NML の遺伝子欠損マウス、および NML の肝臓特異的遺伝子欠損マウスを作製し解析を行っている。その結果、NML 遺伝子欠損マウスでは肝臓における脂肪蓄積が抑制されることを見出し、NML の脂質代謝における意義を明らかにしてきている。得られた知見は以前の結果とは異なるが、核小体における rRNA の発現制御が、脂質代謝といったエネルギー代謝と関連することを示したものであり、重要な所見である。また、NML の機能を調節する新規小分子化合物を同定しており、NML を標的とするメタボリック症候群などの新規創薬の可能性を提示した。但し、平成 22 年度、23 年度における実施状況報告の内容が、平成 25 年 5 月時点の内容と大きくは変わっておらず、研究の進捗状況が平成 23 年度以降に鈍化してきたことが伺える。その結果、eNoSC の破綻と疾患との関連解析や治療薬開発は手つかずのままとなっている。なお、本研究課題は途中で事業が終了しているが、得られてきた eNoSC の知見が役立つこと願う。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>NML 欠損マウスの肝臓において、rRNA 転写の亢進、ATP 含量の低下、AMP kinase の活性化、β 酸化関連遺伝子の発現亢進と脂肪合酵素の発現の低下を認め、また NML 欠損マウスは高脂肪食による脂肪肝や肥満に抵抗性であることを見出した。つまり、核小体タンパク質複合体 eNoSC の構成タンパク質 NML の遺伝子欠損マウスの解析から、rRNA 転写という細胞機能と個体のエネルギー代謝との関連性を明らかにしている。NML に作用する低分子化合物を見出しており、また、癌細胞の増殖に対する NML の効果に関する実験結果も得ている。以上の点は、順調に進捗し、目的の達成が見込まれる。</p> <p>しかし、NML 欠損の表現と eNoSC 複合体の機能障害の因果関係の確認（eNoSC 複合体以外の NML の機能の存在の有無）は必要であり、今後の課題として残されている。rRNA 合成系による ATP 含量調節を介する細胞のエネルギー調節は生理的条件でも機能するのか（ATP 含量調節のために複雑な rRNA 合成系を動かす理由はなにか、合成される rRNA</p>		

の意義はないのか)、得られた結果は NML 欠損といった異常な環境においてのみ認められる現象なのか、が未解決であり、結論を導くには不十分である。

NML のメチル化標的因子の同定、核小体エネルギー制御システム遺伝子群の同定、多くの NML 欠損マウスが胎生致死である原因の解明、NML 過剰発現マウスの解析、NML 標的小分子化合物の細胞および動物への効果、などの点においては、進捗がないか不十分である。

したがって、研究代表者が掲げた 4 つの研究目的の中で、達成されつつあると判断できる項目は eNoSC のからだのエネルギーフローにおける役割の解明があげられる。しかしながら、他の 3 つの目的に関しては達成されているとはいいがたい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている ・ 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

核小体タンパク質複合体 eNoSC の構成タンパク質 NML の欠損マウスの解析から、肝臓において rRNA 転写の亢進、ATP 含量の低下、AMP kinase の活性化、 β 酸化関連遺伝子の発現亢進と脂肪合酵素の発現の低下が起こること、また視床下部でも AMP kinase が活性化して食欲活性因子 NPY の発現が上昇すること、さらに NML 欠損マウスは高脂肪食による脂肪肝や肥満に抵抗性であることを見出した。rRNA 転写と NML 欠損マウスで見られた表現型との因果関係については今後の研究による確認が必要と考えられるが、NML が個体のエネルギー代謝を調節することを明確に示している。核小体タンパク質と個体のエネルギー代謝の関連性を示す結果として、新規な内容である。

NML の機能を調節する新規小分子化合物を同定しており、今後の研究によってこの化合物の細胞・個体におけるエネルギー・脂質代謝に対する効果が確認できれば、核小体の機能解析の基礎的研究に応用できるのみならず、肥満、糖尿病、脂質代謝異常などの疾患の治療における新規創薬開発に発展できる。

NML 欠損マウスは食餌摂取量が多いにもかかわらずやせていたことから、視床下部における AMP kinase の活性化と NPY の発現増加を見出した。また、NML 欠損マクロファージにおいて、rRNA 転写促進と炎症反応の低下を認めた。肝臓や脂肪組織のみならず、視床下部やマクロファージまで解析し、興味深い結果を得たことは評価できる。

ただ、研究計画書において、「NML を欠損したマウスに高脂肪食を与えると、通常のマウスに比べ、脂肪の蓄積量が著しく増大する」との記載があるが、実施状況報告書においては、「高脂肪食負荷を行ったところ、NML 遺伝子欠損マウスは太りにくく」との記載になっており、表現型は一致しない。その説明がないのは残念である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

核小体における rRNA の発現制御が、脂質代謝といったエネルギー代謝と関連することは重要で興味深い知見であり、今後いくつかの代謝疾患における研究の進展に寄与する可能性がある。

NML 遺伝子欠損マウスの解析から、rRNA 合成と細胞・個体のエネルギー代謝との機能関連を見出した。これまでほとんど研究されていない生命現象であり、核小体の新規機能の解明への寄与が期待できる。また、メタボリック症候群、肥満、糖尿病、脂質代謝異常などの疾患に対する新規治療法の開発にも寄与できる。すでに NML を標的する新規化合物を見出しており、創薬研究への貢献が期待できる。

上記のごとく、関連する研究分野の進展に寄与が見込まれるが、その結果として社会的、経済的課題の解決に貢献できるかについては未知数である。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

当初の計画に準じて研究体制も整備されており、マネジメントもなされている。助成金の未執行額が大きい点については、本研究が途中で事業終了しており、了承される。学会・研究会において、複数回発表されている。しかし、本研究計画の直接的成果と考えられる原著論文は未だ発表されていない。また、Web ページにおいても本研究計画の成果は発信されていない。当該事業は廃止になったが、今まで該事業によって得られた成果を積極的に公表すべきである。

研究代表者が所属する筑波大学の制度を利用して、一般や高校生との対話を実施している。また、当該研究課題と関連する科学・技術について、今後も国民との対話の機会を有効に利用する必要がある。

研究課題名	慢性炎症性疾患の運命決定を担う未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索
研究機関・部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	北川 浩史

研究概要:

(1) 研究の背景

近年、生活習慣病や癌などの様々な疾患の基礎にある「慢性炎症」（治らない炎症）が注目されているが、未だにその特効薬は存在しない。一方、ヒトゲノム情報はすべて解読されたが、環境要因によって変化する「エピゲノム」（ゲノム構造に対して後天的に形成される修飾パターン）の解析は始まったばかりであり、未知の治療標的が潜在する可能性が高い。

(2) 研究の目標

「慢性炎症」状態の細胞の核内で「エピゲノム」を制御する未知因子を同定することによって、病因となる異常発生メカニズムを明らかにすること。次にその異常を克服できる新しい方法を開発することによって、生活習慣病や癌に対する新しい予防薬開発の礎を築くこと。

(3) 研究の特色

生活習慣病の新しい治療法開発を目指して細胞内での「炎症とエネルギー代謝のつながり」に注目し、その仕組みの解明を目指していること。老化に関係するホルモンの未知の作用の存在を考えた上で、生化学的な解析とマウス解析の両面からの総合的な検証を可能にしていること。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

「慢性炎症」の病態解明によって、生活習慣病を含めた多くの疾患の未知の病因が明らかにされ、「創薬分野」における疾患予防薬開発につながる。一方で老化を制御する未知ホルモン機能調節メカニズムを明らかにできれば、「健常者の長寿促進」にも積極的に貢献できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題はグルコルチコイド受容体（GR）のタンパク質修飾のエピゲノム制御解析により、炎症とエネルギー代謝の関連性を解明し、創薬標的を同定することを目的としている。研究プロジェクトの立ち上げが遅れ、研究成果は <i>in vitro</i> 解析を中心とした基礎的な検討に留まっている段階で生体内での生理的・病的意義の解明には至っていない。本研究課題の成果に関するオリジナル論文の発表がないことは、成果があがっていないことを示唆する。所期の目標達成は極めて困難であると考えられるため、限られた残りの補助事業期間で研究成果の創出に向けて一層の努力が求められる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>本研究課題の中で、研究代表者はグルコルチコイド受容体（GR）のタンパク質修飾を LC-MS/MS で検索し核内転写因子による炎症制御とエネルギー代謝制御に関してグルコース依存的な GR グリコシル化の制御様式を明らかにしたが、この修飾様式が、炎症や病態形成で果たす役割と意義については不明確であり、生理的意義や疾患との関連は未だ全く明らかにされていない。<i>In vitro</i> の解析は概ね目標を達成できると考えられるが、炎症と肥満発症の関連や糖尿病などの高血糖状態下での GR のグリコシル化など <i>in vivo</i> 病態モデルでの検討に着手すべきである。限られた残りの補助事業期間での所期目標の達成は極めて困難と考えられる。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）</p>		

・当初の目的の他に得られた成果が (■ある ・ □ない)

GR のグリコシル化による制御様式の解明のみでは生体内での病態生理的な意義は不明であり、論文発表もないため、その先進性や優位性を認めることはできない。報告書の内容からはブレークスルーと呼べる研究成果は得られていない。

マクロファージ分化機構におけるエピジェネティカルな分子機序の解明は、当初の目的外の成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(□見込まれる ・ ■見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (□見込まれる ・ ■見込まれない)

得られた研究成果は、基礎的な検討段階に留まっており、GR のグリコシル化やマイクロ RNA による制御などが、生体内でどのような病態生理的意義をもつのか明らかにする必要がある。肥満や糖尿病モデルでの検討で創薬につながる成果が得られてないと関連研究分野への波及効果が望めない。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (□行われている ・ ■行われていない)

プロジェクト進捗の遅れからみて、研究実施マネジメントが適切に行われているとは判断できない。研究代表者の異動に伴う研究体制の不備、研究プロジェクトの見通しの不備が進捗遅滞の大きな要因と考えられる。

研究課題名	異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発
研究機関・部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	佐藤 健

研究概要:

(1) 研究の背景

人体を構成する細胞の表面（細胞膜）には多様なタンパク質が存在し重要な役割を担う。これらは細胞内の小胞体という所で作られ細胞膜へと輸出されるが、小胞体には異常なタンパク質を検出し輸出しないようにする品質管理機能が備わっている。一方で、この品質管理は厳しすぎるため、遺伝子異常により僅かに機能が低下したタンパク質ですら殆ど細胞膜へと輸出されなくなり、膵臓、腎臓、神経等の深刻な遺伝病の原因となる。

(2) 研究の目標

本研究では本来細胞膜に存在すべきタンパク質が小胞体から輸出されないために起こる様々な遺伝病に焦点をあて、実験動物を用いてこれらの病状を再現し、遺伝子レベルで原因究明を目指す。また、小胞体の品質管理に捕えられた機能低下タンパク質を少しでも細胞膜へと輸出させることにより、これらの病状を緩和する薬剤等の探索を試みる。

(3) 研究の特色

本研究の特色はこれまで個別に研究されてきたこれらの遺伝病において「小胞体の品質管理」という共通点に着目し、その仕組みを明らかにする点である。また小胞体の品質管理機能をコントロールすることで、これらの病気に広く効果のある薬剤の発見を目指す点である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究によって品質管理に働く遺伝子を特定し、機能低下タンパク質を小胞体から細胞膜へと輸出させるような薬剤等を発見できれば、これまで治療の難しかった小胞体品質管理関連の様々な遺伝病治療に役立つと期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、膜貫通領域に変異を持つ疾患原因膜タンパク質の小胞体局在機構に焦点をあて、培養細胞と線虫・マウスの動物個体の両者を駆使して分子メカニズムの解明と小胞体局在化を解除する薬剤の発見を目指すものである。研究計画に沿って研究が順調に進んでいると判断される。作成された Rer1p のノックアウトマウスや線虫における疾患原因となる AQP2 の G175R 変異体やそれ以外の変異体が様々に取得されており、Rer1 が疾患原因膜タンパク質の分子選別に関わる事が初めて明らかにされる一方、Rer1 非依存的な小胞体局在化機構およびゴルジ体からリソソームへの輸送についても新たな発見がなされている。今後の研究の進展に大きな期待が持てる。目的が達成される見込みが極めて高く、研究目的の達成により、社会への貢献は大きいものと考えられる。</p> <p>国民との科学・技術対話については極めて効果的に実施しているが、これまで以上に研究成果をより効果的に社会に発信することが望まれる。今後のさらなる研究の展開に期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>本研究課題では、線虫、動物培養細胞及び遺伝子改変マウス等を用い、疾患原因膜タンパク質の細胞内局在をモニターし、腎尿崩症をはじめとする幾つかの疾患に関して多くの種類の変異タンパク質の細胞動態を調べている。そして、①小胞体をほとんど出ないもの、②小胞体とゴルジ体をリサイクリングするもの及び③一部は細胞膜からリソソームまで輸送されるものに分類している。さらに、小胞体から一部漏れ出るタイプではゴルジに輸送された変異タンパク質の小胞体内局在化に Rer 1 が関与していることを明らかにする一方で、Rer 1 に非依存的な小胞体局在化機構の存在も明らかにした。疾患原因膜タンパク質との相互作用を有する新規因子の確認、疾患原因膜タンパク質の小胞体における分解に関与する因子の探索も行っている。疾患モデル細胞に化合物ライブラリーを添加することによる疾患原因膜タンパク質の蛋白量、細胞内局在における化合物の一次スクリーニングを実施し、複数の候補化合物を得ている。</p>		

今後の課題は明確であり、Rer1 組織特異的ノックアウトマウス、新規因子の遺伝子ノックダウン等による疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化の分子機序に対する遺伝的側面からの解明及び薬剤の二次スクリーニングによる薬理的側面からの解明が進むことが期待され、所期の目的の達成が見込まれる。

ただし、Rer1 ノックアウトマウスが胎性 6.5 日で致死であったことは不運であった。これでは MEF (マウス胎児線維芽細胞: Mouse Embryonic Fibroblast) の確立も困難なため、今後の研究の進捗が困難となる。ヘテロマウスと CMT 疾患マウスの交配を試みているので、遺伝子が半分欠損しただけで明瞭な影響がでるという幸運に恵まれれば良いが、得られるデータの解釈に苦勞するかもしれない。ノックアウトマウスに対する課題への対応方策は万全とは言えないが、幸い、ごく最近になって CRISPR-Cas9 によるゲノム編集が行えるキットが使えるようになって、安価・迅速に遺伝子ノックアウトができるようになった。今からでも、Rer1 ノックアウト細胞の作製に利用を考えてもよいと思われる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (あり なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (あり なし)

Rer1 が疾患原因膜タンパク質の分子選別に関わる事が初めて明らかにされる一方、Rer1 非依存的な小胞体局在化機構およびゴルジ体からリソソームへの輸送についても新たな発見がなされている。このような疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化に Rer1 依存的機構が存在すること、ならびに非依存的機構が存在することは未だ報告されておらず、本研究課題及びその成果は他の研究者より先んじていると考えられる。

本研究課題では、膜貫通領域に変異が生じた膜タンパク質の小胞体局在化が疾患の原因となることに加えて、その小胞体局在化の解消には幾つかの方法が存在することを証明しつつある。このことは、膜蛋白質の細胞質側あるいは小胞体内腔側における変異の有無に焦点を当ててきた疾患原因膜タンパク質の研究に新しい概念を導入するものと思われ、大きなブレークスルーをもたらすであろう。

ゴルジ体の膜タンパク質 Rer1p の機能解析のために、ノックアウトマウスを作製する過程で、Rer1p ノックアウトが胎生致死であることを観察したことにより、細胞分化における Rer1p の新たな生理機能の存在の可能性を示すこととなったことは当初目的外の成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

膜タンパク質のうち膜貫通領域に変異を持つ膜タンパク質の性質は研究が遅れており、未知の部分が多く残されている。本研究課題によって、それらの特徴のうち、特に疾患膜たんぱく質の小胞体局在化の仕組みや分解の分子制御機構について、Rer1p のノックアウトマウスを用いた解析によって明らかにされれば、他の神経疾患等、異なる疾患膜タンパク質の局在化・安定性の理解に大きく寄与すると思われる。さらに、変異タンパク質が異常に小胞体局在をすることで発症する幾つかの疾患の原因の遺伝子レベルでの解明に貢献することも期待できる。

これまでに完了した薬剤の一次スクリーニングおよび今後行われる二次スクリーニングが成功すれば、小胞体に異常膜タンパク質が蓄積する疾病に対し、広く有効な医薬品の創出につながる可能性がある。特に疾患タンパク質が小胞体に蓄積するタイプの、未だ根本的な治療法のない各種の難病の治療のための薬物開発においてリード化合物となるならば社会的、経済的課題の解決への多大なる寄与が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究計画は無理なく立てられており、その計画に従って研究が進められている。研究の実施体制、マネジメント、および助成金の活用について、特に問題はない。助成金も必要に応じて使用計画を変更するなど、有効に利活用することに努められている。

また、指摘に従い、化合物スクリーニングを前倒しで平成 23 年度からスタートし、一次スクリーニングを既に完了している。

なお、Rer1 ノックアウトマウスが胎性 6.5 日で致死であったことは、方針を少なくとも一部は変更するべきであると言えよう。現在、組織特異的ノックアウトマウスを構築しているとのことだが、胎性 6.5 日で致死であったことを考慮すると、ノックアウトした組織でも表現型を観察することが困難となることが予測される。細胞レベル研究を優先させるため、CRISPR-Cas9 システムの構築に少なくとも一部の努力を傾けるべきであると思われる。

平成 23、24 年度に合わせて Science をはじめとした優れたジャーナルに発表した 6 件の原著論文発表 (査読有り) がなされている。国内の学会における発表も適切に行われているが、今後は、これまでの成果について論文化とともに海外での国際会議での発表も積極的に行うことを期待する。

平成 23 年度～24 年度の間に 5 件の「国民との科学・技術対話」を実施している。また、所属機関主催の広報事業を利用するなど、積極的に取り組んでいると思われる。

研究課題名	血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発
研究機関・部局・職名	群馬大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	平井 宏和

研究概要:

(1) 研究の背景

白血球は病気から体を守る作用を担っています。他方、脳の神経細胞は体を動かしたり、ものごとを記憶したりする信号をやりとりしています。このように血球と神経は、形も存在する場所も働きも全く異なっており、両者は関係がないと考えられていました。最近、白血球が脳にやってくる神経細胞と融合するということが報告されましたが、この現象がもつ意味はよくわかっていません。

(2) 研究の目標

私はこの現象が傷ついた神経細胞を治す意味をもつのではないかと考えました。本研究では白血球と神経細胞の融合を制御するメカニズムを明らかにし、その現象がもつ意味を解明することを目標とします。

(3) 研究の特色

脳疾患の治療には薬を投与するというのが一般的な考えですが、生物は本来、自然治癒能力をもっているはずで、本研究では頻度は低いものの自然に起こっている興味深い現象に注目し、それが自然治癒を担っているという仮説のもと、そのメカニズムを解明し、薬を使わない新しい治療の可能性を探ることを特色としています。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

血球が傷ついた神経細胞を治癒するしくみがわかり、その機能を高めることができれば脳疾患の全く新しい治療法としての応用が期待されます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>これまでに、間葉系幹細胞がプルキンエ細胞に融合すること、間葉系幹細胞の小脳への投与により、脊髄小脳変性症モデルマウスの運動失調が改善したこと、及び遺伝子改変マーマセットを作成したという所見が得られている。これらは、目的達成に向けての着実な進展であり、研究はおおむね順調に進展していると思われる。また、研究のマネジメント・成果の公表等もおおむね良好に実施されている。しかしながら、間葉系幹細胞を投与しない動物個体の小脳において、血球系細胞とプルキンエ細胞の融合が生理学的意義を有するという仮説の証明は現在の計画では難しいと思われる。また、間葉系幹細胞投与による運動失調の改善と間葉系細胞とプルキンエ細胞の融合との因果関係は明確ではないように見える。これらの問題にどのように対応するのか検討する必要があるように思われる。また、マーマセットを用いた研究の期間内の目標やその後の展望についても、明確にすべきである。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>1万個の間葉系幹細胞の脊髄小脳変性症モデルマウスの小脳への注入によって運動失調の進行の緩和、さらに樹状突起形態のより正常な方向への転化、さらに電気生理学的異常を改善できることを示したことは大変顕著な研究の進捗である。さらにこれら間葉系細胞のプルキンエ細胞への融合を示唆するデータを得ていることは今後大きなライフイノベーションにつながる生体機構の発見につながることを期待させ、所期の目的を達成する見込みが出てきたと思われる。</p>		
③ 研究の成果		
・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

傷害を受けた小脳プルキンエ細胞に対して血球細胞が細胞融合を起こし、機能回復に関わるという仮説は最近提案されたばかりで実証するような研究成果はなかった。本研究により、実際に細胞融合が起きてシナプス伝達、細胞形態などが回復することが示され、さらにそれが治療困難であった脊髄小脳変性症の治療につながる可能性が示されれば、これまでの神経科学の常識を根底から変えることになり、その先進性は大変大きくブレークスルーと呼べるような成果となり得ると思われる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

間葉系幹細胞がプルキンエ細胞に融合すること、間葉系幹細胞の小脳への投与により脊髄小脳変性症モデルマウスの運動失調が改善したことを示せたことの意義は大きく、関連する分野の研究進展への寄与が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究者の役割分担等マネジメントは全般的に良好に行われているように思う。また、助成金も有効に使用されていると考える。

本研究企画の主要な成果に関する論文発表はまだのようであるが、関連した研究に関する論文発表は積極的かつ着実に行われている。

研究課題名	日本の高年初産婦に特化した子育て支援ガイドラインの開発
研究機関・部局・職名	千葉大学・大学院看護学研究科・教授
氏名	森 恵美

研究概要:

(1) 研究の背景

晩婚化や不妊治療の進歩により、初めて出産する産婦（初産婦）で35歳以上は1割を超えた。35歳以上の初産婦は、加齢による影響で合併症や産後回復の遅れが生じやすく、子育てが初めてのため戸惑いや不安を抱きやすい。他の年代より、疲労や子育て負担感が蓄積しやすく産後うつ病リスクが高い等子育て支援の必要性が高いと予想されるが、明らかにされていなく、看護は手探り状態である。

(2) 研究の目標

産後の健康状態等を看護の立場から査定して、35歳以上の母親が、出産直後よりその人にとって必要な支援を受け、健やかにかつ楽しく子育てを担えるための看護指針を開発することである。

(3) 研究の特色

母親の健康状態や子育て支援の実際について初めて2万人規模の調査が可能となり、追跡調査により高年初産婦の疲労回復過程や子育て支援ニーズ、並びにその査定方策が明らかになり、子育て支援が最も必要な産後1ヶ月間の看護指針が初めて開発される。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本看護指針の活用が高年初産婦により子育て体験をもたらし、次子出産希望につながり少子化対策となる。高年初産婦以外の子育て支援の看護指針の開発研究が期待できる。産後の入院日数の決定や産後休業日数について根拠ある提言を示すことができる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>コホートは、当初の研究計画では1万人に依頼するとし、その後5千人に縮小され(平成24年)、現状では約3,500程度がコホートとして見込まれる状況であり、初期の目標が十分果たされたとは言い難い。また、現在までの結果では、リスク要因は種々解析されているが、結果は記述的段階にとどまり、目的に掲げた高齢初産婦の本当のリスクが見えてこない。更に、最終的に提示される「子育てケアガイドライン」が、高年初産婦に特化した子育てケアガイドラインとしての特徴を備えた内容となるかどうか、このままでは疑問が残る。研究3で実施する診療ガイドライン開発手順に沿った研究の実施と、専門家会議での評価と修正を早急に実施すべきである。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p> <p>本研究課題は、3つの研究よりなり、研究1、3は少人数のパイロットスタディである。しかし、本課題の中心はテーマ2の1万人規模のコホート研究であり、そのための大型プロジェクトと考える。テーマ2が遅れている。1万人の予定に対して、5,000人の呼びかけに縮小しており、さらに実際の参加は3,500名程度である。更に、このコホートから高齢出産におけるリスク要因が得られていない。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
【研究1】ももとの計画では4ヶ月間の縦断調査対象は20名とされ、実際には21名な		

ので計画に沿った対象者数だといえるが、そもそもこの数は何を根拠としたものなのか、この数で研究1の結果をもとに、「産後入院中、産後1ヶ月、産後4ヶ月時点の高年初産婦の子育て支援ニーズについて考察する」ことができたのかは疑問である。

また、提示された「高年初産婦」に関するグラフには、母集団が21人という中で何を指標にこの3群を分けられたのか、各群は何人なのかさえ記されていない。結果として産後の疲労蓄積得点は1ヶ月がピークで、疲労蓄積得点が高い群ではストレスが高く、母親役割の自信得点と母親である満足感の得点が有意に低いと示されているが、研究計画の時点で、「産後1ヶ月間で疲労が増強し、子育ての困難性を感じ、マイナートラブルが長期化しやすい高年初産婦に焦点を当てて」ある点から考えると、この結果はすでに先行研究で明らかにされていた事柄ではないかと疑問に感じる。

つぎに質的研究による結果が結果3、結果4に示されているが、新奇性が感じられない。また、mixed research methodsを使うと書かれているが、単に量的研究と質的研究の結果を併記すればmixed research methods approachといえるのかという点も疑問である。

結果5ではなぜか対象者数が18名に減っており、各群のn数が極端に少ないが、これを根拠に「夜間母子同室をすることによって、良質な睡眠時間を確保しにくい」とまとめてしまってよいのだろうか。

高齢出産者に関わる調査の結果としては、結果3に「高齢出産の母親ならではの強みと困難の自覚」、結果4に「高齢による体力のなさに起因した疲労」と示されているにすぎないが、ここから「35歳以上の母親であることに起因する子育て支援ニーズがあることが明確となった。」とまとめてしまってよいのだろうか。

【研究2】 こちらのグラフにも「約900名における探索的統計解析の一部」とあるだけでn数が明記されておらず、各群の数がわからない。今後「約3,600名のデータを年齢・初経産別で4群に分け、詳細な多変量統計解析を行う」という計画であるが、これによって新奇性のある高年初産婦特有のケアニーズが明らかにできるのかどうかはなんとも評価できない。

また、当初計画には、研究2では1万人が対象とされているが、それをpower analysisで約3,600名と減らしてあるために、当然、経費は大きく変わることが予想される。

【研究3】 診療ガイドラインの開発手順を参考に、CQの設定、エビデンス収集、システマティックレビューを行うとあるが、まず、この研究の【研究1】【研究2】の結果をシステマティックレビューが可能なものにすることが必要だと思われる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が(見込まれる ・ 見込まれない)

もう少し新奇性のある結果が導き出されれば、関連する研究分野の進展に寄与できる可能性がある。

高年初産婦に特有な産後1か月間のケアニーズを明確にすることができれば、高年初産婦に特化した子育て支援ケアガイドラインを【研究3】で作成することができると思われる。ただし、現時点で報告書に示された【研究1】【研究2】の結果をみる限り、高年初産婦に特有な産後1か月間のケアニーズが十分かつ的確に把握されるようにはみえない。結果を見直す必要がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

すでに、「これまでの成果から学術的な展開が十分見えてこない。」と指摘されているが、少なくとも【研究1】の見直しが不十分だと思われる。

研究計画で、かなりのブレがある。当初1万人に呼びかけるとしていたが、その後5千人となった。体制として、研究計画が認められてから専門家に参加してもらっている点など研究体制は不適切だと考えられる。

研究課題名	革新的技術を用いて脳疾患を理解する「システム薬理学」の創成
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
氏名	池谷 裕二

研究概要:

(1) 研究の背景

医薬品開発の難しい時代に突入している。とりわけ脳疾患の薬を作ることには困難である。なぜなら脳は複雑な情報処理システムだからだ。脳を理解するためには、脳組織に特化した新戦略の開拓が急務である。

(2) 研究の目標

過去 18 年間の薬理学研究で培った経験を活かし、脳機能を新たな次元から解釈する学問分野「中枢神経系のシステム薬理学」を創成する。脳の機能と疾患を、我々の理解できるレベルにまで消化し、以下の 2 点を提唱する。

1. 疾患状態では構造的・生理的メカニズムがどう破綻するのか
2. この破綻を予防する（または回復させる）ためには何をすべきか

(3) 研究の特色

脳には神経細胞だけでなくグリア（脳組織に存在する細胞の一種）や血管も存在するため、これらの 3 つの因子をもれなく解析する必要がある。神経回路・グリア回路・脳血流の画像法など、世界の追随を許さない革新的な技術を駆使することで、3 つの因子を大規模に追求していく。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

3 つの因子の集団としての挙動を追求することで、

1. 脳疾患に対する画期的な解釈をもたらす
2. 薬効評価の新機軸を提案する

の 2 点が期待される。脳を探究するための新しい観点を提供することで未来の創薬科学に貢献し、また、健康で安全な社会作りを通じて医療費削減の大幅削減を目指す。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究代表者が述べている脳回路の三因子のうちニューロンに関しては優れた成果が上がっている。しかし、グリア、血管に関しては顕著な成果が上がっていない。また当初多くの疾患を検討するとあったが現在のところ成果が上がっているのはてんかんモデルのみである。またこのてんかんモデルにおいても、複雑型熱性けいれんを利用しており、得られた結果が、一般的なてんかんあるいは他のてんかんモデルにおいてもいえるのかどうかの検討が必要である。また本研究の当初の目的はこれら三因子を別個に解析することではなく、個体が正常状態からある種の疾患状態へ移行した時に三因子の相互関係がどのように変化するのかを解析することにより、脳疾患を理解することを目的としていたが、それに向かった研究が乏しく、当初の目的からずれが生じていると思われる。しかしながら、ニューロン関係で非常に優れた業績が上がっており（例えば樹状突起スパインへの同期的入力の見見）、総合的には優れた成果が得られたと判断できる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p> <p>総合所見で述べたように、当初の目的が過大であったこともあり、所期の目的に関していえば目的達成は困難なように思える。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）</p> <p>・ 当初の目的の他に得られた成果が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>ニューロンに関して、同期したシナプス入力が見見されたこと、同期したシナプス入力が見見されたこと、同期したシナプス入力が見見されたことを発見したことの価値は大きい（Science, 2012）。また、グリアにおいて発見された</p>		

Intermittent Oscillatory Cell (Cerebral Cortex, 2011) の発見は当初の目的にはなかった特筆すべき成果である。さらに、新たに開発した高速イメージング技術は、イメージング手法の時間分解能の悪さを克服し、高速のスパイク活動に迫れる技術的優位性をもっている。

④ 研究成果の効果

・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

複雑型熱性けいれんが、どの程度一般的なてんかんと関連があるのかに関しては今後の研究を待たねばならないが、複雑型熱性けいれんに GABA 系が関与することを示したのは大きな成果で、将来治療薬の開発に資することが見込まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・ 適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究課題と研究成果との間のギャップが大きすぎるが、ギャップを埋める努力はなされているように思える。研究発表に関しては、ハイ・インパクトジャーナルへの発表、中堅であるが評価が高いジャーナルへの報告など多数為されており、成果の発信は優れているといえる。

研究課題名	パプアニューギニア高地人がサツマイモを食べて筋肉質になるのはなぜか
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	梅崎 昌裕

研究概要:

(1) 研究の背景

パプアニューギニアには、タンパク摂取量が少ないにもかかわらず巨大な筋肉をもつ人々が暮らしている。この背景についてこれまで多数の研究が実施されているが結論はでていない。本研究は、人間の消化・吸収プロセスへの関与が注目されている腸内細菌に焦点をあて、そのタンパク栄養機能を検討するものである。

(2) 研究の目標

パプアニューギニアの複数地域で糞便サンプルを収集し、人間の腸内に生息する窒素固定遺伝子をもつ細菌（3属7種）を調べ、それが人間のタンパク栄養に関与しているという仮説を検証する。さらに、分離した窒素固定細菌を動物に定着させ、実際に空中の窒素を体組織に取り込むかどうかを明らかにする。

(3) 研究の特色

腸内細菌の窒素固定機能は、低タンパク食の集団でのみ維持されていると想定されるため、本研究ではパプアニューギニアにおいて「生きた」腸内細菌を収集する。フィールド調査と細菌学の技術を組み合わせることで、栄養学の常識に挑戦する研究である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

人間の腸内細菌が空中窒素を固定し、タンパク栄養機能に関与するメカニズムを明らかにすることで、家畜飼養にかわる動物性タンパク生産技術の開発、およびタンパク不足による健康問題の解決が可能になると期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は腸内細菌が人間の栄養・健康に果たす役割を、フィールド科学と実験科学の融合を通じて解明しようとする挑戦的なものである。代表者らのパプアニューギニアにおける豊富なフィールド研究の経験を生かして、原住民集団の糞便とタンパク摂取量を含む生活・健康関連属性データを収集・分析し、低タンパク適応に関係する可能性をもつ候補細菌群の存在を明らかにしたことは、研究成果として先進性、優位性をもつものといえる。</p> <p>これまでの成果としては、腸内細菌のタンパク栄養への寄与を明らかにするため、パプアニューギニア高地人のなかでタンパク摂取量の異なる複数の集団において糞便ならびに生体試料が収集され、貴重な試料が得られた。個人の食物摂取状況については、パプアニューギニア高地の食生活に応じた食物摂取頻度調査票が開発され、尿中窒素や毛髪中の窒素安定同位体比などから、調査票の妥当性が確認された。また、開発された調査票によりタンパク摂取量を推定できたこと、さらにタンパク摂取量の推定値と個人の毛髪中窒素安定同位体比との関連からタンパク摂取量が少ない個人ほど窒素の再利用が多いことを示唆する結果が得られたことは評価できる。腸内細菌については、パプアニューギニア高地人にのみ存在する腸内細菌を確認し、腸内細菌リストを作成することができた。</p> <p>一方、その腸内細菌が窒素固定能を持つことを示す十分な結果は得られていないが、これらは本研究課題の目指すライフ・イノベーションにあっては欠かせないものであり、本補助事業期間内に遂行することが期待される。</p> <p>今後、個人ごとの腸内細菌代謝物と腸内細菌叢の関連、腸内細菌代謝物と個人の栄養・健康指標との関連について研究を進めることにより、低タンパク適応状態にある人の腸内には窒素固定細菌が存在し栄養学的役割を担っているという仮説を検証することが期待される。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
本研究課題は、腸内細菌の人間のタンパク栄養に果たす役割あるいは機能を解明することを目的としている。そのため、パプアニューギニア高地人のなかでタンパク摂取量		

の異なる複数の集団において糞便ならびに生体試料を収集し、腸内細菌と腸内細菌叢の解析を行うことにより、腸内細菌のタンパク栄養への寄与を明らかにするものである。全体計画には、分子疫学的手法によるエンドポイント①と分子栄養生理学的手法によるエンドポイント②の2つの目標が明記されている。

エンドポイント①の進捗は十分に確認できる。試料については、パプアニューギニアのタンパク摂取量の異なる地域において糞便ならびに生体試料の収集が順調に行われ、貴重な試料が得られている。個人の栄養状態・健康状態を評価するために、パプアニューギニア高地の食生活に応じた食物摂取頻度調査票が開発された。開発された食物摂取頻度調査票は、尿中窒素や毛髪中の窒素安定同位体比などから、パプアニューギニア高地人の食生活を反映した妥当性の高いものであることが示された。また、パプアニューギニア高地人にもみ存在する腸内細菌や、タンパク摂取量が不足している人に多く存在する腸内細菌も確認された。

一方、個人ごとの腸内細菌代謝物と腸内細菌叢との関連、腸内細菌と個人の栄養・健康指標との関連については、現段階では十分な結果が出ているとはいえ、エンドポイント②の進捗は捗々しくないものと判断される。この課題については、腸内細菌が窒素固定能をもつかどうかの検証と、窒素固定能が想定される候補細菌を用いた動物実験を進めることが課題であるが、これらについては、新たな研究者との共同研究が開始されている。また、パプアニューギニア高地人が本当に筋肉質かどうかを確認するための指標として調査項目に上腕周囲を含めたこと、筋肉肥大の一つの要因となる身体活動を評価するための質問紙の開発を進めており、課題への対応方策はなされている。このように、研究代表者はこれらの遅滞を解決すべく具体的かつ適切なプログラムを提示しており、本補助事業期間期間において精力的にこれらのプログラムに取り組むことができれば、当初の目的の達成は可能であると考えられる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

本研究課題では疫学的知見と生理学的データの両者が統合されることにより、低タンパク適応の実証とその機作の解明という、ライフ・イノベーションにおけるブレークスルーに至ることが可能になる。パプアニューギニア高地人の糞便中に、この集団に特異的な細菌グループや蛋白栄養指標と関連する細菌グループの存在を明らかにしたこと、窒素固定細菌の遺伝子クラスターが存在することを突きとめたこと、など、低タンパク適応に関係する可能性をもつ候補細菌の存在を明らかにしたことは、研究成果として先進性、優位性をもつものといえる。このように、低タンパク適応状態にある人の腸内細菌の解析から、タンパク栄養にかかわる腸内細菌の存在が示され、腸内細菌リストが作成されたことは、大きな成果として捉えられる。一方、それら腸内細菌のタンパク栄養への寄与については明らかにされておらず、タンパク摂取量の少ない状況に適応するメ

カニズムを解明は今後の課題である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

人間のタンパク栄養と腸内細菌の関係はこれまで未解明だったため、本研究課題の成果は極めて興味深い。タンパク摂取量の少ない状況に対応するメカニズムを解明することができれば、食物の豊富な先進国で構築されてきたこれまでの栄養学に対し、全く新たな知見を提供することになり、栄養学の進展に寄与することができる。また、腸内細菌が人間のタンパク栄養にかかわりを持つことを示すことは、集団間にみられる疾患の発生率や健康状態のちがいが、腸内細菌の影響を受ける可能性があることを示すものであり、医学・栄養学の進展、特に人類健康生態学分野の進展に大きく寄与するものと期待される。

腸内細菌がタンパク栄養に影響を及ぼすことを示すことは、タンパク欠乏あるいはタンパク過剰にかかわる健康問題を解決するための方策を考える上で貴重な情報を提供することになり、社会的、経済的課題の解決につながることを期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究の進捗状況により、腸内細菌叢の構造解析を専門とする研究室や腸内細菌叢の定量を専門とする研究室との共同研究を新たに開始したり、専門の異なる複数の研究者を共同研究者に加えたりしながら、研究実施のための体制を整えている。購入された物品・設備は有効に活用されている。

指摘事項への対応については、平成 22・23 年度進捗状況所見において、パプアニューギニア高地人が筋肉質なのかどうかの確認、また日常の運動量や代謝特性などについての把握などの必要性が指摘されており、平成 25 年度計画において上腕周径の計測が追加されたことが記載されているが、計測実施状況や解析結果等が不明確であり、また、体組成を簡便に知る方法は他にもある筈であり、指摘事項への一層の対応が求められる。

専門家向けの学会発表 7 本、一般雑誌 7 本、図書 2 冊、が発表されている。学会発表や一般雑誌への発表などにより研究成果を発信していることは評価できる。長期的な展望に立った地道な研究が必要であるとはいえ、査読付き論文は多くないので、今後に期待したい。

大学の企画するアウトリーチ活動にも積極的に参加しており、中学生・高校生の研究室訪問を受け入れ研究内容を紹介したり、オープンキャンパスにおいてポスター展示を行うなどしている。一般雑誌への発表も 7 件ある。研究内容は一般国民にも分かりやすく、また国民が興味を持ちやすい内容であるので、国民に向けての発信をさらに期待したい。

研究課題名	新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析
研究機関・部局・職名	東京大学・医科学研究所・教授
氏名	川口 寧

研究概要:

(1) 研究の背景

ヘルペスウイルスは、ヒト、家畜動物、養殖魚貝に感染し、慢性、時には死に至る病気を引き起こす。ヘルペスウイルス感染症は、潜伏感染と再発病を繰り返す。既存の抗ウイルス剤は潜伏感染しているウイルスには全く効果がない。そのため「初感染を防ぎ、ウイルスを潜伏感染させない」新しい予防・治療法の開発が望まれている。

(2) 研究の目標

本研究では、ヘルペスウイルスで最も研究が進んでいるヒト単純ヘルペスウイルス (HSV) をモデルとし、ヘルペスウイルスの初感染を防ぎ、潜伏感染させない新しい予防・治療法を開発する。

(3) 研究の特色

申請者は、最近、感染防御が可能であることを見出し、その成果は、世界的な科学誌 Nature に掲載され、国内新聞各紙でも報道された。本研究では、申請者が独自に蓄積してきた世界最先端レベルの知見や技術基盤を用いて、ヘルペスウイルスの新しい予防・治療法を効率的に開発する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

HSV 感染症は全世界的な感染症であり、患者数は数千万人、医療費は数千億円と考えられている。HSV に対する新しい予防・治療法が開発されれば、長期間再発症に苦しむ患者及び投与される抗ウイルス薬費用の低減が期待される。また、医学・獣医学・畜産・水産分野で重要な他のヘルペスウイルスに対する予防・治療法の研究にも応用され、複数の分野において、大きな経済・社会的波及効果が期待される。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>安全で効果的な HSV ワクチン開発を目的として、低病原性の HSV ワクチン候補株 (Us3 変異株) が樹立された。本ワクチン候補株は in vitro のみならず実験動物を用いた in vivo の系でも証明されており、今後の同株の改良が大きく期待される。ワクチン開発のためのウイルス宿主免疫回避機構の解明、ウイルス病原性発現機構の解明、ウイルス成熟・ウイルス酵素発現機構の解明、ウイルス細胞侵入機構の解明についても、当該領域で大きなインパクトをもつ研究成果をあげ、国際的に高く評価されている学術雑誌に掲載されている。研究計画の道程に沿って着実に成果を上げつつ、新たな予測しなかった事実も明らかになった。補助事業期間内での成果は計画以上のものがあると評価する。</p> <p>しかし、これらの重要な知見はいずれもマウス等を用いたモデル系での研究から得られたものであり、基礎的な研究成果である。申請書の最終の目標設定は明確に実用面への応用を目指すとの言葉が随所に認められたので、この目標を忘れずに、しっかりとそこにつながる形のアプローチを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>医学上も重要な感染症を引き起こす単純ヘルペスウイルス（HSV）は既に有効な薬剤が開発されているが、本研究課題ではこの HSV に対して、新たな感染制御法を確立することを最終の目標に定め、この確立に直結する基礎的な知見を得るためのアプローチをとってきている。当初設定した目的のうち優先課題としたワクチン開発については、HSV の有効な弱毒化のストラテジーを突き止めることが出来たことは大きな進展である。キナーゼの解析に関しても基礎的な解析から幾つかの抗ウイルス剤開発、ワクチン開発に応用可能な重要な事実を明らかにした。したがって、研究代表者は当該研究の目的の達成に向けて研究を順調に進捗させていることと判定される。</p> <p>NMHC-IIA を介した HSV の細胞内侵入機構の解明という課題については、目標に達していないものの、本研究内容を熟知した研究者を研究チームに迎えて、精力的に解析を</p>		

行うことが予定されており、一定の課題対応方策はとれているものと考えられる。

また、ワクチンの完成への道程を描いており、幾つかの課題の達成を計画している。作成に成功したウイルスキナーゼのデータベースに関してはこれを利用した機能的ネットワークの解析を計画している。HSV はウイルスとしては非常に多くの因子をコードしており、その機能解明も残された課題である。これらの機能未同定の因子の研究も計画されている。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている ・ 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

HSV 宿主免疫回避機構の解明については、HSV がコードする 2 つのプロテインキナーゼ (Us3, UL13) の宿主免疫回避機構との関連性を明らかにした。HSV 病原性発現機構の解明については、HSV の構成因子 gB, VP22 がそれぞれ細胞内輸送および中枢神経系での病原性に関与していることが明らかにされた。新規抗 HSV 剤開発に向けてのウイルス粒子・酵素の機能発現機構の解明については、Us3 による dUTPase のリン酸化は中枢神経病原性を特異的に制御するリン酸化反応であることを明らかにし、Us3 が中枢神経系における病原性に大きな役割を果たしていることを示した。抗 HSV 剤開発のためのウイルス細胞侵入機構の解明については、HSV の細胞侵入に関与する新規受容体が同定された。また HSV の受容体である NMHC-IIA のリガンドである gB との相互作用が gB の立体構造を介していることが判明した。

ただ、ワクチン開発に向けてのアプローチは、すべて培養細胞とマウスを用いた系のみである。ヒトに用いることができるワクチン開発を最終の目標に設定し、この目標につながる多様な研究課題を実施しているのであれば、ヒトに用いるヘルペスワクチンへの道筋をつけることも重要ではないかと思うが、そのあたりは全く対象外になっているのは残念である。

HSV の Us3, UL13 による免疫応答阻害は川口らによって世界に先駆けて明らかにされた。この知見は弱毒ウイルスを作成する上で重要である。また脳炎の発症に関しては変異ウイルスによる解析、それを用いたマウスを用いた脳炎発症モデルによって大きな進展がもたらされた。これはヒトにおける HSV 脳炎に対する新たな治療法の開発に結びつくものと考えられる。VP22 の解析によって、このウイルス蛋白質が神経毒性、脳炎発症の鍵となることが明らかになりつつある。この知見はヘルペスウイルス研究におけるブレークスルーになり得ると考える。

当初の目的の他に特記すべき研究成果という点では、本研究成果に特記すべきことはないと思われる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が(見込まれる ・ 見込まれない)

ヘルペスウイルスはヒトの大半に潜伏感染するウイルスであり、一般には致死的な症状を起こすことは少ないが、潜伏したウイルスはしばしば再活性化して病態を引き起こす。HSV 感染による角膜ヘルペス、再発性口唇ヘルペス、性器ヘルペス、ヘルペス脳炎などの罹患患者は極めて多く、本ウイルス感染の予防および治療は社会的および経済的な課題となっている。

現在求められている、既存の抗ヘルペスウイルス剤とは異なる作用機序に基づく、新たな薬剤の開発、またヘルペスウイルスの感染防御が可能なワクチンの開発に向けた基礎的研究により、次々と新しい知見を見出している。初感染を防ぐワクチン、抗ウイルス剤が開発されれば医療費の削減におおいに貢献することが期待される。今後、意識的にそれらの知見の応用に向けた研究を実施すること、特にヒトへの実用性を考慮した研究を実施することにより、多大な進展の寄与が期待される。

現状の進め方では社会的、経済的課題の解決に向けた研究アプローチとは思えないところが残念である。この貢献のために、これまでに蓄積してきた成果に基づき、今後、意識的に社会への実用性が可能な方向の研究課題に進めることが期待される。一方、得られた知見は他のヘルペスウイルスを解析する上で大いに参考となり得る。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが(行われている ・ 行われていない)

これまでの研究結果は当該研究領域において、大きなインパクトを与えている(論文発表および学会発表により)ため、研究目的の達成に向けての研究計画は適切である。年度を経るに従い、研究に参画する研究者数は増加しており、研究実施体制は適切であると言える。成果の発表論文は、いずれも質の高いもので、素晴らしい。会議発表も極めて精力的である。ただ、知的財産権の出願・取得については、本研究関連では1件のみの出願中である。

助成金の利活用については概ね有効であったと判断される。HSV ワクチンの開発のための基礎的な実験を十分遂行しなくてはならないとの指摘事項については、適切な対応がなされている。また、助成金の未執行額が大きいとの指摘事項については、平成 24 年度末までには適切に対応されている。ただ、バイオハザード対策用キャビネットが8台も購入されており、この購入が本研究課題の4年の内の3年目であったことが指摘されている。これは、指摘事項へ対応した結果と思われるが、助成金が十分有効に利活用されたとは言えないと考える。

所属大学でのオープンキャンパスでのイベント(未来からの招待状と題したポスター展示)開催や、所属大学の公開セミナー「ラブ・ラボ」の開催などを行い、国民との科学・技術における対話は効果的に行われているものと評価される。

研究課題名	新しいイメージング手法による鞭毛の分子機構
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	吉川 雅英

研究概要:

(1) 研究の背景

精子などにあるべん毛は、600種類以上の部品からなり、波打つような運動をする。最近のゲノム情報の進歩から、べん毛部品の欠損は不妊や腎不全など様々な病気を引き起こすことが明らかになってきた。しかし、ゲノムには部品の組み立て方や動かし方は書かれておらず、べん毛運動のしくみの解明にはその立体構造と動きを詳しく見ることのできる新たな手法を必要とする。

(2) 研究の目標

このために新しいイメージング手法、具体的には (a)べん毛をそのままの形で凍らせ、高解像度の電子顕微鏡で観察する「クライオ電子顕微鏡」と、(b)動きの速いべん毛で泳ぐ細胞を、毎秒1000枚の超高速カメラで自動追尾する「3Dトラッキング顕微鏡」、の二つを用いてべん毛の動くしくみを解明する。

(3) 研究の特色

上記の手法は我々が開発しつつある独自のもので、これによって今までには見ることが出来なかった細かな分子の形や動きの観察が可能になる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

べん毛運動のしくみの解明は、不妊などべん毛の働きが不十分な為に起こる病気のメカニズム解明や、べん毛をまねた微小機械開発などに役立つ。また、本研究で開発される新たなイメージング手法も、広く生物の基礎研究に役立つほか、不妊治療や血液検査など医療分野でも役立つ。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究代表者らは「鞭毛の運動が軸系のダイニンと微小管との相互作用で制御されているのではないか」という仮説のもとに、研究を進めてきたが、それを裏付けるような研究成果が得られているようだ。鞭毛のモードスイッチに関係する遺伝子として、軸系の中心微小管の構成遺伝子(FAP-X)を同定したこと、ダイニン中間鎖が外腕ダイニンのみならず、内腕ダイニンに対しても作用しているという結果などが、それである。しかし、シンプルな解り易い結論が出されてはなく、真にブレークスルーとよべる研究成果が得られたかと問われれば否定的にならざるを得ない。当初設定のテーマがあまりに遠大で、技術の精緻を駆使してもまだ道半ばという印象を抱いてしまう。懸念されることは、最初に設定した一つ一つの課題そのものを解明すること自体が大きな研究課題となるべきではなかったのかという点である。</p> <p>研究代表者が当初の「全体計画書」のなかで、「特定の部位のダイニンを特定のタイミングで活性化させる分子機構が不明である」と述べているが、その問題解明へ突き進んでいって欲しいと願う。また、クライオ電子顕微鏡からの3次元再構成法は、非対称的な線維状構造に適用が可能であると述べているが、細胞内で最も構造の解析が遅れているのは細胞核内のクロマチンであろう。是非とも、こちらへも眼を向けてもらいたいと強く思う。</p> <p>なお、life innovation 事業での研究ということを考慮すると、論文執筆や成果獲得のためだけの単なる基礎学問的成果では全く不十分であり、何年か後にヒト疾患に対する明確な応用に至っているかが、本研究課題に対する評価となるはずである。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>研究代表者らが新しく開発したイメージング法を駆使した、鞭毛運動の中核となる軸系の分子機構の解明が研究テーマである。そして「ダイニンの中間鎖が周辺微小管と相互作用することによってダイニンが制御される」という仮説の下に、研究を推進した結果、一定の研究成果が得られたものと判断する。ダイニンの中間鎖(IC2)が外腕ダイニ</p>		

ンを周辺微小管に結合させるリンカーではないかという結果や、中間鎖が内腕ダイニンに対しても作用しているという結果も得られている。したがって、クライオ顕微鏡を駆使した鞭毛運動の物理的実態の解明という点で、着実に進展が見られる。しかし、ダイナミックな動きを追うことと、ダイニンを中心とする鞭毛構成タンパク複合体の機能との隔たりが埋まっていない。最終ゴールである「鞭毛運動における微小管とダイニンとのシグナル伝達機構の解明」へと研究が伸展することが期待される。

当初計画の3つの目標は研究を開始したときのものとほぼ同じで、一つ一つが非常に難解な問題であることは理解できるとしても、確実な進展を期待できるかについては判断が非常に難しい。

本研究課題の目的はあくまで life innovation であるので、最終的にヒト（疾患）への応用が求められる。この点に関しては言及はされているが、その道筋はあまり明確ではない（実際、現時点までの知見では、応用について論じようがない）。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

鞭毛の運動が軸系のダイニンと微小管の相互作用で制御されているのではないかという作業仮説の下に研究を進めてきたが、それを裏付ける結果が着実に得られている。それには以下の2点があげられる。（1）鞭毛のモードスイッチに関係する遺伝子として、軸系の中心微小管の構成遺伝子(FAP-X)を同定したこと、（2）ダイニン中間鎖が外腕ダイニンのみならず、内腕ダイニンに対しても作用しているという所見が得られたこと、である。FAP-Xが発見された点は評価できそうだが、論文として明確な最終結果は発表されていないので、明確な判断は出来ない。

軸系ダイニンの運動制御という問いに突破口は開けていないように思える。複合体の個々の成分についての遺伝学的なアプローチをもっと行うとか、in vitro 再構成系なども試みてはどうか（スタート時にそのようなことが言及されている）。ダイニン複合体構成タンパクの中に病気との関連を匂わすものが見つかるような記載があるが、特記すべきというまでに至っていない。

当該研究課題で開発された「細胞内単粒子解析法」、「3Dトラッキング顕微鏡法」ならびに「ビオチン化タグによるラベル法」は、今後その適用範囲が広くなると考えられる。研究代表者が予想しているように、核膜孔複合体、アポトーシス複合体などに対して、解像度の高い構造解析がなされる可能性が高いと思われる。「ビオチン化タグによるラベル法」は光学顕微鏡レベルに応用される可能性があり、とても期待できる手法である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

少なくとも構造学的な研究レベルについては、テーマそのものに直結しないとしても精度の高い解析がされていると判断される。当該研究で得られた研究成果をもとに、次のステップとして、1) 中心微小管と周辺微小管との連結の仕組みの解明へ、ならびに2) ダイニンの微小管への結合・解離のスイッチ機構の解明へと研究が伸展することが予想される。当該研究で開発された「細胞内単粒子解析法」により、解像度が 30 Å から 10 Å になり、たんぱく質の α ヘリックスが可視化されるようになった事実は、その適用範囲が大きく拡大したことを意味しており、研究分野が広がることが期待される。

非常に基礎的な課題でかつエネルギー変換という難しい問題を抱えているので、すぐに社会的経済的課題の解決への貢献を期待するのは酷だと思う。確かに、生殖医療の分野における顕微授精の際の正常な精子の選択に適用されるということなどが期待されるという点はある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

基盤研究(A)から当該研究へと段階的に研究設備を充実させていったことはとても結構なことだと思う。補助事業期間中に研究員や技術補佐員の交代はあったが、専門分野を持った各研究者が有機的に結びついた研究体制を作ったことは評価できる。助成金の使用については特に指摘事項はない。また、研究設備が整えられた H23 以降は研究成果が着実に生まれている。欲を言えば、同じモータータンパクを研究している別のグループとの比較で言うと、一般向けの情報発信をもっと活発化させて欲しい。

数少ないが、研究成果を速やかに論文発表していることは評価できる。テーマと直結する成果を目指して高評価のジャーナルに投稿しようとしているが、それと並行して着実な成果を発信するのも必要である。一方、総説執筆の数が少ないと思われる。

市民公開講座、IT による発信など、積極的に研究成果を公開しようとしており、その姿勢は大いに評価できる。また、研究代表者らは、最終的な研究成果が教科書への記載につながることを希望しておられるが、それを是非実現して欲しいと思う。

研究課題名	生合成工学を駆使した抗インフルエンザウイルス活性物質と抗結核菌活性物質の生産
研究機関・部局・職名	東京大学・生物生産工学研究センター・准教授
氏名	葛山 智久

研究概要:

(1) 研究の背景

既存の薬が効かない新型インフルエンザウイルスや結核菌が報告され始めてきたことから、新しい作用メカニズムで効く抗インフルエンザウイルス物質と抗結核菌物質の開発が望まれています。このような状況下、インフルエンザウイルスと結核菌にそれぞれ効く新しい物質であるウィッケロールとカプラザマイシンが微生物の発酵物の中から見つっていますが、これらの物質を効率良く生産する方法はありません。

(2) 研究の目標

ウィッケロールとカプラザマイシンが微生物の中でどのような仕組みで組み立てられるのかを明らかにすることで、より優れた性質を示す新しい抗インフルエンザウイルス物質と抗結核菌物質を微生物の中で効率良く生産するための方法を開発します。

(3) 研究の特色

ウィッケロールとカプラザマイシンを生産する微生物のゲノムに加えて、産業上有用なその他の微生物のゲノムも解読して利用することで、これらの物質の性質や生産性を改良することが可能になります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究課題で解読される微生物のゲノム情報は、新しい抗インフルエンザウイルス物質や抗結核菌物質の開発につながるだけでなく、人類にとってより有用な医薬品や化成品などの物質を将来つくりだすための貴重な遺伝子資源にもなると期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、wickerol 類と caprazamycin 類の微生物で生合成経路の遺伝子群を明らかにし、その仕組みを人為的に改変することでより優れた活性を示す新しい誘導体を生産する手法の開発を目的としている。研究課題自体については、おおむね計画に沿って進捗し、成果も、二つのサブテーマのうち caprazol については計画以上の成果を達成したことは高く評価できる。一方、より産業面での重要性が高い wickerol に関しては難航し、当初の目的を達成できていないが、取り組みに関してはおおむね妥当であると評価できる。今後は、wickerol についてより注力し、当初の計画通りの進捗に向けた努力を払って欲しい。本研究に関しては方法論や技術論は既存の組み合わせを用いる点で、プロセスよりもいかに新たなもの（物質や生合成系）を見つけるかという結果のみが評価を受けるということから、「あらゆる手段を駆使してタンパク質を可溶化する」という研究代表者の熱意により、少しでも目的の達成に近づくことを期待したい。</p> <p>本研究課題では、新規合成経路の発見など、将来の事業化に向けた知財成果の権利化確保並びに活用もより強く意識した戦略性が望まれる。成果の社会実装に関しても企業との連携の話が進み始めているとのことであるが、早期から特定企業と連携をすることも必要であるし、特許出願後の学会発表などを通じて、より多くの企業との連携を深めることに努めることも望まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>微生物代謝工学による抗インフルエンザウイルス活性物質 wickerol と抗結核菌活性物質 caprazamycin の誘導体の創製を研究目的に掲げている。このうち、caprazamycin については、生合成に関与するエステル化酵素の遺伝子を破壊し、目的とする caprazol の発酵生産を可能とした。さらに、他の生合成遺伝子破壊株を作出し、新規 caprazamycin 誘導体の創製にも成功した。これらの生理活性を評価し、抗結核剤候補化合物を見出した。一方、より産業面での重要性が高い wickerol に関しては、生合成酵素の機能解析の進捗が思わしくなく、酸化酵素との共発現による誘導体作出やそれら</p>		

の生理活性評価には着手されていない。本提案では、当初の計画が達成されることが重要で、未達部分については、残りの本補助事業期間で努力するべきである。

課題は明確であるが、Wickerol の生合成に関わると予想される遺伝子の機能解析が最大の問題であり、異種微生物で発現させた可溶性タンパク質を調製し in vitro で酵素活性を確認するため「あらゆる手段を駆使」するとの研究代表者の決意と熱意が本補助事業期間内に実を結ぶことを期待したい。

さらなる研究目的に掲げられた微生物ゲノム解析は順調に進んでいるが、むしろメタボロミクスデータを活用した比較ゲノムとノックダウンなどの組み合わせを絨毯爆撃的にやるようなまとまった体制やそのような研究機関との連携などで突破力のある取り組み策が必要かもしれない。高く掲げている目標と比べると、現在の進捗状況を順調とは判断しきれないが、その達成に向けて真摯にチャレンジを続ける姿勢は評価したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

研究代表者は、独自の方法論を持っており、得られた成果には先進性、優位性が充分にある。多数の微生物ゲノムのドラフトシーケンスは、将来にわたり、新たな代謝系の探索に活用できる研究資源である。

代謝工学により創製した caprazol 誘導体のうち、生理活性の点から新規抗結核剤として有望な化合物が見出されたことは、応用に直結した特筆すべき成果と評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

同様の方法論が様々な生理活性物質の誘導体の創製に応用できることから、微生物の生産する有用物質の生合成に関わる遺伝子を解析し代謝工学の手法を用いて代謝物プロファイルを人為的に変えて有用物質開発に導いた本研究の意義は大きい。本研究課題の研究対象に対しては同じアプローチの研究は無く、研究課題の成果は、関連分野の進展に寄与できると考えられる。

製薬企業が興味を示していることから、本研究の成果は新たな抗結核剤の開発につながり、社会的な課題の解決に貢献する可能性を有している。またそれゆえに、本研究は

得られた新規物質の生理活性や有用性、合成経路の産業上の有用性が大きな評価対象になることから、成果として達成することが必要である。また、本研究課題で得られた基盤となる菌体ゲノムシーケンスや代謝経路に関しては将来の基盤として産学連携に生かすことが望まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究開発マネジメントは適切である。微生物ゲノム情報の知財としての価値を理解し、その価値を損なわないような対応を心掛けていることは評価される。アカデミアでの就職が厳しさを増している時代に、研究チームに所属していた若手研究者が大学助教の職を得たことについて、人材育成という視点からマネジメントを評価したい。

積極的に学会で知見を発表しているが、論文数や発表誌にはもの足りなさがある。知財に関しては前向きに進めてほしい。特に、遺伝子資源由来の知財等は、学術成果発表との競合はあるが、慎重かつ戦略的に検討すべきである。

アウトリーチ活動では、対話、講演に加えて、高校生を対象として実習を行っている。実習にかかる労力は対話、講演の比ではないため、研究代表者の熱意を評価したい。インフルエンザ治療薬は一般向けとしても、大変関心高い生活に密接な領域なので、臨床医学系の講演者とのセッションなど、より効果的な内容を工夫した企画をして一般市民を対象により広く「対話としての双方向性を重視して」実施して欲しい。

研究課題名	心循環器系の由来と多様性をもたらす分子メカニズム
研究機関・部局・職名	東京大学・分子細胞生物学研究所・講師
氏名	小柴 和子

研究概要:

(1) 研究の背景

私たちヒトの心臓は、発生初期は一本の管が折れ曲がった単純な構造をとっていますが、やがて心房と心室が中隔によって区切られ、二心房二心室の心臓へと形を変えていきます。この心臓区画化のメカニズムはほとんど分かっていません。また、心臓の形は動物によって様々で、どのように心臓という器官が形成されていったかを明らかにすることは、心臓を理解するためにとっても重要です。

(2) 研究の目標

心臓の形は脊椎動物の進化過程においても変化することから、中隔獲得過程にある爬虫類、両生類、魚類の心臓発生を調べることにより、心臓区画化・心臓形態進化のメカニズムを明らかにしていきます。また、拍動する血管が心臓の役割を果たしている動物を調べることで、心臓や心筋の由来について明らかにしていきます。

(3) 研究の特色

多くのグループと共同研究することにより、希少な動物を入手し、心臓発生を調べていきます。心臓は複雑な構造をしているので、新たな三次元イメージ解析法を確立し、心臓内部構造を詳細に見ていきます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

心臓区画化メカニズムを明らかにすることは、高頻度で発症するヒトの心房心室中隔欠損症の病態解明につながります。心臓や心筋の由来を知ることで、未分化細胞・幹細胞を用いた心臓再生医療への応用が期待されます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>マイクロ CT を用いた 3 次元再構築法を確立できた点は本研究の大きな成果である。しかしながら、それを適用して心臓発生・形態進化の道すじを辿るとの当初の目的はまだ達成できてはいない。また、分子レベルでの心臓形態進化多様化のメカニズムの解明については未だ準備段階の解析結果しか得られていない。他方、Tbx5 遺伝子の上流解析についてはまだ具体的な進展が見いだせていない。心臓の形態形成に係わる遺伝子の総合的な解析を多様な生物種において行うことは、残りの補助事業期間を考えると無理があるので、対象を最も進んでいるマウスに絞って具体的な成果をあげることが望まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>本研究課題では、心臓の進化、発達の分子メカニズムを解明することを目的とし、研究開始当初、（1）3次元立体再構築法を用いた心臓形態解析法の解析、（2）心房心室中隔派生メカニズムの解明、（3）心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明、（4）心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明、（5）心循環器系発生システムの解析の5項目が、具体的な目標として設定されていた。（1）については、造影剤やその新規投与方法を活用した新しいマイクロ CT 法を開発し、切片を作製する必要なしに心臓の内部構造を3次元再構築することに成功している。その結果、ハイギョの心臓に心房中隔、心室中隔の発達を発見した。しかし、他の項目についてはいずれも明確な結果を得たと言うところまでは至っておらず、研究の準備段階に関して手間取ってしまっている傾向があるため、必ずしも順調な進捗状況とは考えられない。メカニズムの解明や多様性の解析など大きな目標を達成するためには、今後急速なピッチで作業を進める必要がある。方法論的準備は整っているため目的達成の可能性は残されている。</p>		

③ 研究の成果

- ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）
- ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）
- ・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

研究の柱の1つであるマイクロCTによる3Dイメージング技術の開発とその方法による心臓形成の解析については一定の成果があがっている。新たに開発したイメージング技術は新規性と先進性がある。この技術により、これまで観察が困難であった詳細な発生過程を追跡することが可能となっている。分子生物学的技術が急速に発展するなか、形態形成の研究の基本となる3次元立体再構築法を開発し、実際にハイギョの心臓の心房、心室に中隔が形成されることを明らかにしたことには優位性があると言える。

④ 研究成果の効果

- ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）
- ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

マイクロCTによる3Dイメージング技術の開発と新規造影剤投与方法は、器官の内部形態を比較的容易に外部から観察することを可能にしたので、発生生物学や医学分野への貢献が見込まれる。ハイギョ、シーラカンスは両生類の祖先となった魚類に近縁であると考えられるが、本研究課題によって心臓の内部形態の詳細や心臓の形態形成に関わる遺伝子の発現パターンなどの情報が得られれば、心臓の形態形成の進化に加え、魚類から両生類の進化過程における形態進化に関する重要な情報となる可能性があり、系統的にも興味深い。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

- ・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

論文発表が全部で1件というのは極めて少なく、不十分な成果である。研究が遅れているという点もあるが、年1報程度のオリジナル論文の公表は必須のことではないかと思われる。今後の研究成果をもとに高インパクトな雑誌への積極的な投稿を行いそれらが採択されることを願いたい。研究を担当する人材の確保の遅れが研究の進捗を遅らせていることが明確であるため、実施体制に不備があった点は否めない。外注で済むことをなるべく外注に回し、人材確保の遅れを他の人材で代用するなどの措置をすべきであったと考えられる。

研究課題名	ヒト脳シナプス機能計測技術の開発による認知制御メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	坂井 克之

研究概要:

(1) 研究の背景

脳は電氣的信号を発する無数の神経細胞で形作られたネットワークである。この神経細胞同士のつなぎ目にあたるシナプスで電氣的信号の伝わり方が変化することによって、私たちの柔軟な思考や行動の切り替えが可能になると考えられている。だがヒトを対象としたこれまでの脳研究ではシナプスの働きを解析する手段がなかった。

(2) 研究の目標

私が独自に開発した脳刺激誘発電位法を発展させ、ヒト脳のシナプス機能を計測、操作する技術を開発する。ヒトの思考、行動制御の仕組みを脳内の電氣的信号の流れに基づいて解明すると同時に、疾患にともなう脳機能変化をシナプス機能の変調として計測する手法を確立する。

(3) 研究の特色

これまで動物実験でのみ可能であったシナプス機能の解析を、ヒトを対象として安全に行う技術として開発する点で独創的である。脳のひとつひとつの領域や神経細胞を調べていた従来の研究に対して、脳内ネットワーク全体の信号の流れを対象とした解析を可能にする点が革新的である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

シナプス機能の異常として発症する統合失調症やアルツハイマー病などの精神神経疾患の病態評価を客観的に行うことが可能となり、さらにシナプスを標的とした全く新たな治療法開発へと発展することが期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、非侵襲的な手法を用いてヒト脳におけるシナプス伝達事象を解析しようというものであり、またヒトではこれまで困難であると思われていた、シナプス伝達の可塑的な変化を測定しようという野心的な取り組みであることは評価できる。また、実際に高解像度の神経信号伝達を計測するシステムを整えており、その点は期待できる。しかし、肝心な測定法の論文が未だ出版されておらず、今後の研究の展開に一抹の不安を覚える。ヒト脳を対象としたこの分野の研究は、実験的に検証できる動物実験とは異なり、様々な解釈が可能なために多くの議論があるのが現実だと思うが、その壁を緻密で堅固な実験データを積み重ねることで突破してもらうことを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>本研究課題は、非侵襲的な手法を用いてヒト脳におけるシナプス伝達事象と認知制御を関連づけて測定しようという野心的なものである。具体的には、磁気刺激、直流・交流の電気刺激と高精度脳波計を組み合わせることで脳の活動の伝達様式と速度の計測方法を確立し、認知制御に関する課題と関連させて、脳の機能測定を進めている。報告書を読む限りにおいては、信号伝達効率計測およびその操作に関する研究は順調に進捗しており、その成果が期待される。とりわけ、知覚判断の課題遂行において前頭葉から頭頂葉へのトップダウンの信号伝達が関与し、頭頂葉から前頭葉への信号伝達は関与していないという発見は注目に値する。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>）</p>		

<p>創出されていない)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)</p>
<p>ヒト脳内の情報処理機構に対する非侵襲的な操作技術の開発という点で、先行するような研究は少なく技術的な先進性は高い。また、同技術開発のための計測システムを独自に創出している点で優位性を持つ。しかしながら脳機能解明という点ではいくつかの成果が得られているものの異なる技術に基づく類似した先行研究は少なからず存在する。</p> <p>例えば、脳機能解明という点では、前頭葉→頭頂葉の信号伝達と頭頂葉→前頭葉の信号伝達に相違を認めた点は、ヒト脳での研究という点でたいへん貴重な知見であることは疑いないが、非ヒト霊長類での電気生理学的研究等ではすでに、前頭葉→頭頂葉の信号伝達と頭頂葉→前頭葉の信号伝達に相違がある事を示唆する知見は得られているように思われる。</p> <p>技術開発という点ではブレークスルーと呼ぶ以前にやはり同技術の行動学的検証のさらなる進展が強く望まれる。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>本研究課題では、非侵襲的な手法を用いてヒト脳を直接対象とした研究をおこなっている。ヒトの脳機能を直接解析する手法の確立は、これまで不可能であった脳機能の動的な解析を可能にすることから、その進展は当該研究分野の進展に寄与する。さらに、本研究課題では、健常人における認知機能の脳内メカニズムをシナプス機能に基づいて解明し、併せてシナプス機能の変調を手がかりにヒト脳の病態に迫ろうとしている。これらの知見は、脳科学の様々な分野にとって極めて重要なものになる。</p> <p>上述したように、本研究課題では非侵襲的な手法を用いてヒトの脳そのものの動的な働きを理解しようというものである。したがって、本研究の進展はヒト脳の理解という本質的な問題にアプローチすることになり、その社会的意義は大きい。さらに、本研究課題では、脳機能を外部から制御する手法を用いて脳の病態理解をすることを目的としており、その成果は様々な脳疾患の診断、治療法の開発などにつながるものであり、価値の高いものである。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<p>・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない)</p>
<p>研究計画に沿って当該研究課題は実施されていると判断できる。当該研究課題の遂行には従事する研究者の質が問われることは言うまでもない。大学院生を含め研究室の力を糾合して研究を進めており、その点も評価できる。さらに、備品の購入状況やその他の研究費の執行にも問題を認めない。いずれにしても、研究課題の遂行に最大限の努力をしていることは間違いなく、本研究助成金は極めて有用に活用されていると考える。</p>

研究課題名	細胞膜メゾスケール構造構築とがん形成機構
研究機関・部局・職名	東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授
氏名	末次 志郎

研究概要:

(1) 研究の背景

がんを発症した組織は、必ず正常組織とは異なる外観を呈する。つまり、がん細胞は正常細胞と異なる形態を持つ。がん細胞の形態異常は、細胞の表面に存在する微細な構造体（メゾスケール構造）の異常に起因する。これらの微細な構造体は、数十から数百個のタンパク質と脂質が集合して形成される機能単位である。現在、その集合の仕組みは未知のままであり、その解明は次世代の生命科学の世界的な課題である。

(2) 研究の目標

がんに関わる微細な構造体が、タンパク質と脂質によって形成される仕組みを明らかにすることで、がん細胞の形成、増殖、転移機構を解明する。

(3) 研究の特色

従来、個別に進められてきた、細胞生物学、生化学、構造生物学を、本研究で統合して用いることで、初めて、がん細胞などの微細な構造体の構築メカニズムの解明が可能になる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

微細な構造体の構築メカニズムの解明は、がんなどの疾患が生じる仕組みを直接的に理解することになる。この理解は、がんなどの疾患の治療法や治療薬の開発に役立つと期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>BAR タンパク質の機能とその制御、がん細胞のポドソームをモデルとした膜構造とチロシンリン酸化シグナル分子の解析、新規膜結合ドメインの同定と機能する細胞膜メゾスケールの解明という3つの到達目標を掲げ研究を行った。ポドソーム解析が困難だったことからカベオリン解析に切り替えるなど、適切に軌道を修正しながら研究は着実に進行したと思われる。しかし、目的としている細胞膜メゾスケール構造の制御機構の解明にはなお遠いとの印象を受ける。がんとの関連についても今後知見が得られれば研究分野や社会への波及効果も大きくなると思われる。発表論文は必ずしも多くないが、着実に成果をあげていることが伺われ、残る期間に研究が発展し、ブレークスルーとなる成果が得られることを期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題において、膜構造に関与する BAR ドメイン結合タンパク質を同定し、立体構造を解明、がん細胞において発現が亢進している IRSp53 が細胞増殖に関与し、p107 と結合することを発見、PAGSIN2 のリン酸化がカベオラの陥入を制御することを発見、TRPV4 のアンキリンリピートが脂質結合ドメインであることを発見、超解像顕微鏡を用いることによりカベオラ変形（メゾスケール観察）を確認することに成功するなど、着実に成果をあげた。</p> <p>当初設定した3つの目標のうち、目標2についてはポドソームの解析が難航したためカベオリンの解析に切り替えているが、他の2つについては進捗が見られた。ただし、目的としている細胞膜メゾスケール構造の制御機構の解明にはなお遠いとの印象を受ける。がんとの関連についても重要な知見はまだ得られていない。しかし、着実に成果を積み重ねているので今後の研究の発展に期待したい。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）
<p>際立った先進性優位性ではないが、IRSp53 の機能解析などに独自の発見がある。個々の分子構造の解明と超解像顕微鏡を用いた新技術の導入により、メゾスケールの細胞動態が解明されることが期待される。</p> <p>残る補助事業期間に効率よく実験を実施し、できればブレークスルーとなる成果を得ることを目指してもらいたい。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない）
<p>関連分野においては波及効果があると思われる。とくに脂質膜結合タンパク質のスクリーニングを拡張することにより、生物学の新しい分野が開かれる可能性がある。</p> <p>社会的な問題の解決という点ではすぐに波及効果があるとは思われない。BAR 蛋白、一部その関連蛋白ががん形成、悪性化にどのように係わるかを明らかにすることを今後目指して欲しい。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）
<p>全般的には適切にマネジメントが行われているが、人員面で実施体制に不安があることが指摘され、対応の努力はなされているが完全とはいえない。大学院生が少ないことは予想された事態なので、当初からポスドクを複数名雇用すべきだったのではないかと思われる。</p> <p>論文は数多いとは言えないが、着実に発表していると言えよう。今後のさらなる努力に期待したい。主に中高校生向けの講義を複数回行った点は評価できる。</p>

研究課題名	先端的光技術によるインスリン開口放出機構の可視化と制御
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・講師
氏名	高橋 倫子

研究概要:

(1) 研究の背景

糖尿病の有病率はわが国をはじめ世界的にも漸増しており、根本的な治療法の開発が求められている。本疾患の主要な成因のひとつに膵臓でのインスリンの分泌異常が挙げられる。しかし、分泌のメカニズムには不明な点が多い。

(2) 研究の目標

分泌にかかわる蛋白質の動きや作用を、生体標本の内部で実時間解析することにより、分泌のメカニズムを明らかにする。また、光によって分泌を制御する可能性を探索する。

(3) 研究の特色

これまでは、複数種類の蛋白質の動態と分泌現象の関連を、同時にとらえることは不可能であった。今回は、特殊レーザーを光源とし、生体深部の微細観察を可能とする2光子励起画像法と、新規に開発がすすめられている蛍光色素を活用する。それらの光学的特性を生かすことにより、蛋白質間の相互作用と生理現象の関連を解析することが初めて可能となる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

分泌メカニズムの解明や、光照射による細胞の活性化は、糖尿病の病態解明や治療法開発につながる可能性が期待される。まず膵臓にて技術の樹立を開始するが、生物学医学に広く貢献する汎用性の高い方法論の構築を目指す。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究代表者らは、インスリンなどの分泌に必要な小胞体と形質膜融合による開口放出に関する基本的な可視化や、それに基づく開口放出事象の定量化に関しては、本研究を開始するかなり以前に確立している。本研究課題では、膵島細胞のようなホルモン分泌細胞において、Syntaxinなどに分子内 FRET を組み込み、Syntaxin などの構造変化などを捉える事によって、開口放出の律速段階ともなる SNARE complex 形成過程（単一分子内の構造変化や、複合体形成の順序や速度論等）に関する詳細な知見を得る事を目的としていたが、この点に関する大きな進捗はなく、複合体形成量に関する定量がなされたのみである。それはそれで重要な知見であるが、本来目的としているホルモン分泌細胞における SNARE complex 形成過程の分子実態解明へどのように迫るのが今後も課題である。</p> <p>本研究申請段階では大きな目的の一つとして「光遺伝学の分泌研究への応用可能性を検討する」と述べているが、この点も今後どのようにして検討して行くのか、不明確な点がある。</p> <p>挑戦的な研究は、計画通り進まないのが当たり前である。しかし、その原因を分析し、新しい計画、新しい研究体制を構築することがブレークスルーにつながる。従来の研究を引き続き展開することも重要ではあるが、本プログラムはそれを期待したものではない。独自に作成した FRET プローブの特性、有効性の詳細、他の方法に比較した優位性を評価できるよう、今後の報告書ではこれらの点についてより詳しい記載が望まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>細胞の構造や機能を考慮すると、小胞の形質膜への融合過程やその結果としての開口放出は膵島細胞に比して神経細胞で研究しやすいことは、当初から予期されていた。にもかかわらず、分泌系での解析を行うという野心的な申請計画であった。ただし、研究代表者が当初計画の膵島細胞研究の他に、他の分泌臓器も研究対象に加えるようにとの助言を得て、脳神経細胞を新たな研究対象に選んでいた。研究の進捗は、この神経細胞</p>		

の研究が隣島細胞に比較して優位に展開したと思われる。

当初目的では、分子間 FRET 法の確立と、SNARE 形成に由来する FRET と開口放出シグナルの同時計測が方法論として構想されていた。しかし、そのいずれも達成されていない。また、残念ながら達成できなかった理由や、実現へ向けた努力についても明確に示されていない。さらに、光遺伝学の応用も構想されていたが、着手した形跡がみられない。本研究課題は、従来研究の延長の中に留まり、何らかのブレークスルーが成し遂げられた、あるいは、成し遂げられる可能性は大きくないと判断される。野心的な当初目的が達成できないことは、科学研究の常である。しかし、その理由を明確にし、さまざまなアプローチを試みる努力が重要と思われる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (あり なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある なし)

内分泌組織・細胞、シナプス前終末に 2 光子励起・蛍光寿命法を適用して開口放出の SNARE 機構を解析する先導的な研究である。SNARE 複合化の検出方法を確立し、安静時にインスリン分泌組織・細胞ではこれが低値であるのに対し、シナプス前終末ではこの値はるかに高く、両細胞における開口放出機構の差異を示唆した。新しく開発された 2 光子励起により活性化されるケイジドカルシウム試薬の開口放出研究への応用に成功した。これらの進展には一定の成果は認められるが、客観的な評価は難しい。一方、SNAP-25 の domain swapping そのものは、新しい概念ではない。本研究課題により、どのような新しい知見が加えられたのか、成果が論文として公表されていないので、評価は難しい。

補助事業期間中に公表された有査読論文 6 件中、2 件は総説、4 件は本研究計画と無関係の他グループ研究の一部を担った成果である。したがって、特記すべき研究成果の有無について、客観的に評価することが困難である。研究の経緯をみると、従来研究の延長であり、ブレークスルーに対する努力が認められないのが残念である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (見込まれる 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる 見込まれない)

開口放出機構は生命科学研究の重要な研究課題であり、本研究課題の成果は生命科学研究に対して大きなインパクトをもつ。平成 24 年度の研究において、経時的な蛍光寿

命計測法を企業と共同で確立したことは、関連分野の発展に寄与することが期待される。しかし、その成果が論文として公表されておらず、また、特許の申請もなされていない。

Physiological Reviews (2012)は、共著ではあるが、神経細胞、非神経細胞を包括した優れた総説である。このことにより、関連分野の進展に寄与が見込まれる。本研究申請時の研究計画書では糖尿病の病態解明や治療への貢献が述べられており、膝島研究が今後計画通りに進捗すれば、本研究課題の貢献は大いに期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

当初研究計画において、新規の光計測技術と光操作技術の組合せが注目に値する。これらが課題遂行者の従来研究の延長にない場合、外部からのポスドクの雇用などにより、斬新な研究実施体制を構築する必要がある。しかし、人件費は実験補助員の雇用にとどまっており、斬新な発想・技術の展開に助成金が利活用されていない。指摘事項に対応して、神経細胞終末の研究を並行して行っており、膝島細胞との差異を見出しているという。したがって、適切な対応が認められる。

補助事業期間中に有査読論文にその成果を発表することには困難がつきものであり、時間を要する野心的な研究プロジェクトかも知れないが、今後の成果発表に一層努力することを期待したい。平成 25 年度、26 年度に論文発表の予定とあるので、それに見守りたい。一方、国民への情報発信に工夫があり、この点は評価できる。

研究課題名	新規光生体イメージングによる慢性炎症を基盤とする生活習慣病病態の解明
研究機関・部局・職名	東京大学・医学部附属病院・臨床登録医
氏名	西村 智

研究概要:

(1) 研究の背景

生活習慣病である脳卒中・心臓病や悪性腫瘍では、多様な細胞同士の相互作用の異常によって病態が形成されるが、その背景には慢性の炎症（長期的な傷害に対する生体反応）があると近年考えられるようになった。しかしその詳細なメカニズム、特に生体内における細胞の働きについては未知な点が多い。

(2) 研究の目標

肥満・糖尿病・老化などのストレスがいかに関与して炎症性の生活習慣病病態を来し、組織と臓器の機能異常を起こすか、その機序を解明する。疾患モデル動物を用いて、炎症性細胞の働きを生体内で生きたまま観察するイメージング手法を駆使し、新規治療法の開発も目指す。

(3) 研究の特色

本研究は、申請者が世界に先駆けて独自に開発した、光を用いて生体内で細胞や分子の動きを高解像度で可視化する「生体イメージング手法」を中心に行われる。申請者は今まで本手法を用い、肥満した脂肪組織がいかに関与して全身の疾患を引き起こすか、血栓がいかに関与して形成されるかの詳細な過程を解明している。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究はこれらの先行研究をさらに推し進め、生活習慣病の病態を解明するのみならず、新たな光診断技術の開発も目指す。また、生体の病気から原因遺伝子の発見につながるような、新たな研究のあり方を提示する事にもなる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は慢性炎症を本態とする三大疾患（生活習慣病、がん）の本質的な病態の理解を目標にしており、新規開発したイメージング技術を用いて生体からアプローチして遺伝子に繋がる新たな研究のフレームワークを構築しようとした研究である。ここまでの研究では、初期の目的の一つとした深部イメージングができる高感度のデバイスの開発は、プローブの開発や光学系の改善を企業や工学研究科との連携によって可能にしたという点で、高く評価できる。慢性炎症の病態解明については、特に肥満に伴う脂肪組織炎症メカニズムについて大きな進展がみられた。遺伝子改変マウス、中和抗体でB細胞を除去したマウスなどを用いて脂肪組織の間質に多数存在する免疫細胞・炎症細胞の相互作用による病像を明らかにしている。ただ、生活習慣病の本質的な理解とその提示という大局的な視点に立つと、血小板の血栓形成を単一細胞レベルで <i>in vivo</i> で可視化という成果のもつ意義は必ずしも明確でなく、あいまいさが残る。</p> <p>今後生体への介入実験によって病態の本質と治療法の開発につながることを期待したい。また、初期の目的の一つとした慢性炎症の後期の病態である組織の再構築にまで研究が進展すれば、病態をそれ以上進行させない新しい治療戦略が生まれると思われるので、今後の研究の発展に期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題では、新しい技術開発とそれを用いて生活習慣病などの根源にある慢性炎症病態の病態解明を主な目的としている。慢性炎症病態の解析に必須な深部臓器・臓器内部の構造を可視化できる新しい生体イメージング法の開発に成功している点は大きな前進である。その技術を用いて肥満に伴う脂肪組織において間質に多数存在する免疫細胞・炎症細胞が相互作用し、病像を形成していることを明らかにしている。また、脳・心血管の動脈硬化性変化の基盤をなす血栓形成のイメージングを確立できたことおよび骨髄における巨核球から血小板の放出過程を同定できたことは、今後の慢性炎症初期の病像形成の解析などに大いに役立つと考えられる。</p>		

残された課題はないとされているが、病態モデルを用いて得られた結果の上に生体への介入実験を行い、新規治療法の開発を行うことを全体計画の中に盛り込んでいる。この点について最終報告書にて明確に示すことが求められる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (あり なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (あり なし)

血管内皮を保ったまま、および血管内皮を傷害して、血栓を形成し、その過程を可視化することに世界にさきがけて成功している。従来、骨髄における巨核球からの血小板造血過程については不明な点が多かった。骨髄巨核球の時間経過を追えるイメージング系を確立し、巨核球からの血小板放出の画像化と定量を可能にした。トロンボポイエチンと液性因子が相互に作用して、巨核球からの2つの血小板放出過程 (fragmentation と long proplatelet) をコントロールしていることを明らかにしている。この液性因子は、ヒトの血小板減少性疾患で欠乏していることを明らかにしている。この因子の補充が、今後のあらたな血小板減少性疾患出血への治療応用に展開できる可能性を示している。

血小板の血栓形成を単一細胞レベルで *in vivo* で可視化したという研究成果に関しては優位性がある。ただ、生活習慣病の本質的な理解という見地からは、この「血栓形成の分子イメージング」の研究成果のもつ意義は必ずしも明確ではない。本研究の先進性および得られた結果は上記血栓形成に関する今後の病態解析のみならず、治療に向けた研究の進展を促す可能性があり、新たな成果の創出が期待される。iPS 細胞への技術応用も出口として明確に示されている点は評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (見込まれる 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる 見込まれない)

深部の光イメージングおよび形態と機能を合わせたイメージング技術の確立によって細胞内で得られた分子細胞学的知見と個体の表現型の情報を結びつけるという研究の取り組みは、斬新であり、慢性炎症を本体とするメタボリックシンドロームや動脈硬化の新しい研究アプローチの道を開いた。特に免疫細胞や炎症性細胞の生体内での解析のリアルタイムでの可視化は、今までにない知見をもたらしている。本技術は同じく慢性炎症を基盤とするがん研究にも応用が可能であり、幅広い分野の研究の発展に寄与で

きると期待される。

本研究課題は、生活習慣病等の病態の解明を目指すものであり、予防を中心とした先制医療に通じるものである。開発されたイメージング技術をハイスループットすることができれば、新規血小板の生体内での効果判定、移植されたiPS細胞の定着効率の判定などに利用できる可能性がある。この細胞療法の臨床応用にむけ、極めて有用性が高い手法と期待できる。また、生体への介入実験などを通して慢性炎症を引き起こす原因物質を同定できれば、肥満しても慢性炎症を抑制することにより、糖尿病の悪化を防ぐというアプローチも考えられ、超高齢化社会となったわが国の医療費抑制に役立つことを期待したい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究計画はよく練られたものであり、研究実施は二人の実験補助員と行い、イメージングシステム開発は工学研究科や企業の協力を得て行ったことは妥当と思われる。すでに公表されたもの以外に、今発表段階にあるもの、研究途上にあるものなど研究実施行程に従い概ね順調に進んでいる。これらのことからマネジメントは適切に行われているものと考えられる。助成金の使途は新しいイメージングシステム開発費が中心であり、他は遺伝子改変マウスの作成、人件費、旅費であり、適切と思われる。指摘事項に対して概ね適切に対応しているが、新規治療法に関する進捗について不明確なところがあり、最終報告書では明確にすることが望ましい。

研究代表者自身による論文は血小板の分子イメージングに関して堅実な研究成果を上げており、その成果を効果的に公表していると思われる。現在得られている知見に関しても、早く論文化することを期待する。

大学での講義に加え、高校生向けの研究紹介、テレビを含むマスコミでの広報など、着実かつ効果的に行っている。図書の執筆や新聞等のメディアに向けての発信も多数行われている。

研究課題名	身体運動適応性の原理理解に基づいた運動スキル・調節能の評価法と訓練方略の開発
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院教育学研究科・教授
氏名	野崎 大地

研究概要:

(1) 研究の背景

計画どおりの動作が実行できたかどうかという情報は、脳によって絶えず我々の意識下で処理され、以降の運動指令の修正に活かされる。このような自動的な運動学習能力は、滑らかな動作の遂行、多様な環境への動作の適応、楽器や道具の操作など、我々人間の日常生活および文化的活動を支える基盤となるものであるが、その作動機序は十分に理解されていない。

(2) 研究の目標

ロボティクスやバーチャルリアリティ (VR) 技術によって創り出した新奇な物理的・視覚的環境下で手を伸ばす、立つ、歩くなどの身体運動を行ってもらい、その環境への適応過程で生じる行動・脳活動変化を計測することによって、脳神経系が、身体の様々な部位から時々刻々流れこんでくる多様な感覚情報をどのように統合・処理し、運動指令の修正に活用しているのかを明らかにする。

(3) 研究の特色

ロボティクス・VR 技術を活用した比較的大規模な心理物理学の実験、fMRI や経頭蓋磁気刺激法を用いた脳活動評価、数学的モデルを用いた理論的研究、などの多角的な視点を組み合わせて、脳神経系が複雑な身体運動制御能を獲得する運動学習の仕組みにアプローチする。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

運動学習メカニズムの科学的理解に基づき、最適な運動スキル獲得・リハビリテーション方略の開発、加齢や発育に伴う運動機能低下・発達の評価法の開発、適応能力の破綻として顕れるヒューマンエラーやスランプを回避する方法などの応用が期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>総合的に判断して、予定よりも遅れている。</p> <p>本研究課題は、ヒトの身体運動制御機構の予測的制御系（内部モデル）とその特質である適応性を解明することによって、直立姿勢や歩行運動を含んだ身体運動の制御・学習を包括的に理解し、さらにその理解したことを基に高齢者や障害者の運動スキル・調整能の評価法と訓練法を開発し、健康で安全な社会を創生しようとするものである。多くの研究目標が示されており、上肢運動制御に関する研究や、数学的モデルに関する研究では一定の成果が得られている。しかしその他の分野では遅れが目立つ。</p> <p>研究実施に遅れを生じている課題（特に、fMRI を用いた運動学習実験、姿勢・歩行制御実験、片麻痺患者による実験など）に対しては、目標を妥当なものに再設定して、実施可能な範囲で計画を立て直すことが望ましい。また、他研究施設との共同研究の進捗が遅れている。研究責任者は主体的にこれらの研究を推進する事が望まれる。研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>本研究課題は、身体運動適応原理の包括的理解、適応の観点からみた運動機能の評価と訓練方略の開発という、2つの大目標を設定し、さらに、それを実現するために、a から i の9つの小目標を設定して研究が展開されている。これまでの報告をみると、f の歩行制御については、実験器具の導入の関係で研究の進展が遅れていたが、今年度は学会発表まで行っており、遅れを取り戻している。その他に関しても、ある程度研究結果が出ているが、未だ不十分な部分もある。fMRI の研究について、成果が出ていないことを今年度の達成されなかった研究課題であると明確に捉えている。さらに、それに対し、異なった解析を行うために外部の研究スタッフの協力体制も確立されており、課題克服が期待される。ただし、研究実施の遅れに対する対応方をより具体的に示す必要がある。対応策として単に学生や他大学の研究担当者の協力だけではなく、研究責任者の強い意思をもって、研究を遂行するべきである。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<p>実験結果とモデルによる検証がなされており、身体運動の現象だけでなく、その運動原理まで検討がなされている。エラー情報や他身体部位からの入力、時間的誤差、反対側上肢からの力学的干渉による内部モデルの変化についての成果は、上肢の両肢間運動制御機構に関する研究分野に新しい知見を付加したと言える。</p> <p>当初の目的以外に、運動学習における忘却の効果や連続運動における間欠刺激提示の効果についての成果がえられ、運動学習効果に関する研究分野に新しい知見を付加したと言える。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<p>脳研究と身体運動研究を繋げており、脳研究だけは検討できなかった広範囲の研究分野の研究に寄与する可能性が見込まれる。ロボットアームやトレッドミルを用いて、追加調査票に補助事業者が述べているような直立姿勢維持や歩行運動に関する研究成果が得られれば、運動学習の制御や動態に関して新たな知見を提出する可能性があり、本研究分野の伸展に寄与することが見込まれる。共同研究によって実施することになっている fMRI 等の用いた研究によって、運動学習時における内部モデルの活動を解析することが出来れば、身体運動制御機構を理解する有意義な知見を提出する可能性がある。当初から計画されていた片麻痺患者を対象とするロボットアームを用いた研究が完遂されれば、片麻痺患者を対象とする新たな運動機能評価法を創出でき、医療費の軽減など社会的、経済的課題の解決への貢献が見込まれる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）
<p>研究実施マネジメントはおおむね適切である。</p> <p>研究室内のマネジメントは、研究代表者が示しているように問題ないと考えられる。ただし、リハビリテーションへの応用に関する研究や fMRI を用いた脳機能イメージング研究のように、他施設との共同研究については進捗が遅れていることから、よりしっかりとしたマネジメントが要求される。</p> <p>論文発表、会議発表、新聞や一般雑誌などの掲載に、積極的に取り組んでいる。</p> <p>一般市民および医療専門職に対する講演において研究成果を解説している。また、所属大学内において、ポスター展示、研究室見学、対話の場の提供などの活動を実施しており、評価される。</p>

研究課題名	シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・特任准教授
氏名	松沢 厚

研究概要:

(1) 研究の背景

細菌やウイルスの排除には適切な免疫・炎症応答は必要だが、行き過ぎると花粉症や喘息、さらに癌、動脈硬化、アルツハイマー病の原因となることが最近分かってきた。この過剰な免疫応答のみの抑制が、国民病の花粉症や生活習慣病の治療に不可欠だが、現在そのような治療薬は無い。

(2) 研究の目標

本研究では、全ての免疫は抑制せずに過剰な免疫応答のみを抑制でき、副作用の無い、誰もが安心して使える新しいタイプの免疫・炎症抑制薬の開発を目指す。免疫に関わる多様な分子の正しい機能を解明し、免疫疾患の画期的な治療薬のターゲットを発見する。

(3) 研究の特色

最近、免疫に関わる多様な分子が、単独でなく集合して初めて正しい機能を発揮することを発見した。これは社員が連携して会社組織が機能することに例えられる。免疫に関わる分子の個別の機能ではなく、それら分子の集合体としての正しい機能を解明するという独自のアイデアから、癌や免疫疾患の未知の原因と最適な治療の標的を見出す。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

この新しいアイデアに基づく研究手法により、有効な治療ターゲットが数多く発見でき、決定的な治療法が無かった疾患(花粉症や癌)の薬の開発や、副作用(臓器移植での免疫不全による感染症など)の解消に繋がる。免疫疾患の個別の特徴に応じて治療薬を変え、最適・最大の効果が期待できるオーダーメイド医療も可能である。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>キナーゼのアクセサリ因子同定においては、キナーゼ分解ユビキチン化酵素に焦点を当てた蛍光イメージングを用いた siRNA スクリーニング法、および ASKA マウスを用い ATP アナログを釣り針にケミカルバイオロジー的 pull-down 法など汎用性の高い手法を開発した。本手法を用い、MAP3 キナーゼの 1 つである ASK1 と限られたキナーゼ対象ではあるが、同定した複数の因子が炎症・免疫機能に関与していることを明らかにし、イムノシグナルソームの概念の正当性を検証するとともに、こうして見つけ出される因子が創薬標的に成り得ることを示唆した。しかし、もう 1 つの大きな目標であった、薬理的解析を通じた炎症／免疫応答の新たな治療戦略開発については、遺伝子欠損動物の解析が遅れており、新たな治療戦略につながる成果が得られるのか不明である。今後は、同定した因子の解析結果をなるべく早く論文として公表し、薬理的解析についても、阻害剤や ASKA マウスを用いた解析結果を早急に出して行くべきである。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>研究代表者は当初の目標として、（1）イムノシグナルソーム構成因子の網羅的同定と機能解析、（2）同定した構成因子の欠損マウス等を用いた薬理的解析を、2 つの大きな目標として掲げていた。研究開始とともに、ATP アナログを用いた複合体の pull down 法や、蛋白質分解の蛍光イメージング検出系を用いた siRNA スクリーニング法を確立し、ASK1 と複合体を構成する因子としてユビキチン化酵素（2 つの異なるユビキチン化酵素 A および B）や活性化因子（レドックス関連蛋白質や DNA ヘリカーゼ）を同定した。しかし、これらの分子の解析結果は未だ論文として発表されておらず、どこまで研究が順調に進展しているのか客観的に評価できない。また、2 つ目の目標についても、同定した構成因子を欠損させると個体レベルで興味深い表現型がみられているようであるが、薬理的解析のデータなどは全くなく、こちらも具体的にどこまで研究が進んでいるのか明らかでない。残された新規構成分子の機能解析や治療標的としての妥当性の検討など、研究目的を達成するために残されている課題を、研究計画に記載しているように遂行できれば当初の目的を達成することは可能であるが、早急に論文公表などを行うべきである。</p>		

③ 研究の成果

- ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ある ・ ない）
- ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（創出されている ・ 創出されていない）
- ・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

免疫シグナル複合体の構成因子として、ASK1 に結合する 4 つのユビキチン化酵素を見だし、2 つについては機能解析を終えている。その他に ASK1 活性化因子も複数見いだしており、免疫シグナル複合体の実態と病態生理学的な役割について、先進性と優位性のある研究業績を生み出しつつある。また、研究の中で新たに開発した蛍光イメージングによる siRNA スクリーニング法や、変異体分子を上手く用いたケミカルバイオロジー的プルダウン法といった技術的な先進性と優位性もある。

本研究課題の目的は、免疫シグナルソーム概念の実体の検証とキナーゼアクセサリ一因子が新たな創薬標的に成り得ることの証明であり、この目的は達成されつつある。本研究中に、ASK1 キナーゼの新たな特異的ユビキチン化酵素として同定され、そのノックダウンにより免疫応答が低下することが明らかになったユビキチン化酵素 B の機能解析の過程で、ユビキチン化分解の基質となる標的分子が ASK1 の阻害分子であるという学術的発見をした点は特筆すべき成果であると同時に、当初の目的の他に得られた成果である。

④ 研究成果の効果

- ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）
- ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

本研究課題で開発した手法は汎用的にキナーゼシグナルをより深く理解する上で有用である。従って、炎症関連に限らず、種々の growth factor のシグナル研究の進展や、それらからの創薬標的の発見に繋がる可能性がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

- ・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

当初の研究計画のみならず年次計画、報告書は詳細にわたり適切であり、十分な研究体制において適切なマネジメントがなされている。助成金は合目的で有効な利活用がなされている。しかし、指摘事項への対応に関しては、プログラム開始当初に『免疫シグナルソームの調節が炎症・免疫機構の根本的制御になるか不明であることから、並行して薬理試験の実施が望まれる』との指摘があった。これに対し、研究代表者は阻害剤を用いた薬理試験評価が可能であったこと、ASK1 などのキナーゼの ASKA マウスに対し ATP アナログを阻害剤として用いることで、創薬ターゲットとしての妥当性を評価できると述べているにもかかわらず、未だに実行されておらず早急の実施すべきである。

研究課題名	味物質受容の相乗・相殺効果を利用した食品デザインの展開
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
氏名	三坂 巧

研究概要:

(1) 研究の背景

食べ物を食べると、いろいろな味を感じることができます。口の中では「味覚受容体」とよばれるセンサーが働くことで、味を感じています。一方、このセンサーを基礎研究分野に用いることで、甘味や苦味といった味の強度が科学的に測定できるようになりました。

(2) 研究の目標

特定の組み合わせで食べ物を口にしたときに、味が強くなったり、弱くなったりする現象が知られています。これらはそれぞれ相乗効果、相殺効果と言われます。味のセンサーがどのように働くことでこういった現象が起こるかを解明することで、食品の新商品開発に対して全く新しい提案ができるようになるのが、我々の目標です。

(3) 研究の特色

私たちはこれまで、味のセンサー（味覚受容体）を使って、味を測定する技術を開発してきました。この技術を応用すると、食品に含まれる成分がどのようにしてセンサーに受け取られ、またどのようにしてセンサーの感度を変えるのかを調べることができます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

味の相乗効果や相殺効果を有する成分を見つけだし、これを商品開発にうまく利用することで、食品会社における原料コストの低減、嫌な味をなくした高品質食品の開発、満足感のある低カロリー食品の開発等、食品産業に広く利用される技術となっていくのです。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、味覚受容体活性化に影響を与える物質をスクリーニングしその分子メカニズムを解明すること、食経験があり安全性が確保されている食品から活性画分・活性物質を同定することの、2点を目的とする。ヒトの甘味受容体の発現細胞を用いた検出系を使って、味覚応答の研究を行い、甘味の相乗・相殺効果を解析した。種々のリガンド、リガンドモジュレーターなどに対して、反応性を示す検出感度の良い実験系が樹立されたと考えられる。本研究代表者が試みた発光型アクリオンの系はチャレンジングであり、甘味受容体と結びつけ、用量依存性の反応を検出できている点は高く評価できる。特にミラクリンの作用機序を本系で明らかにした論文の内容は興味深い。このような解明に繋がったのは本研究者のグループが開発した細胞系によるところが大きい。甘味受容体サブユニットの多種類の変異体の反応も本系を用いて検出できている。この実験結果をもとに、多様なリガンドに対する1種類しかない甘味受容体の多面的な味覚の反応を表しているとする本研究者の仮説は面白い。タンパク性の甘味リガンド以外のリガンドの受容体との相互作用が明らかになれば素晴らしい展開に繋がるであろう。</p> <p>このように、全体的に優れた成果を挙げており、大きな問題は見あたらない。今後より食品に重点を置き、食品の分画物などを対象とした活性物質の探索も進展が望まれる。さらにそれらについての積極的な成果公開がなされることを強く望みたい。また、実用化に向けた動物モデルでの検討については、どのような動物モデルを活用するのか、明確にできると良い。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題の目的は、味覚受容体活性化に影響を与える物質をスクリーニングしその分子メカニズムを解明すること、食経験があり安全性が確保されている食品から活性画分・活性物質を同定することの、2点である。各年度報告書にある通り、具体的目標設定がなされ進捗状況は順調であり、初期目的の十分な達成が見込まれる。味覚受容体活性を調節する化学物質のスクリーニングに既に成功しており、また新たな味覚応答測定</p>		

系の確立、甘味受容の詳細な分子メカニズムの解明など、優れた成果を多く挙げている。新たな測定系を活用することにより、今後は食品からの活性物質も見出すことが期待できる。

今後の課題としては、既に得られているアッセイ系や、受容体の構造と機能に関する知見を利用し、より多くの食品からの活性物質の同定や、さらにそれを病院食や高齢者食などを含む食品のデザインにいかに関与させていくかが最大の課題であるが、食品企業との連携を効率よく進めるということで、そのあたりも十分対応が可能と考えられる。また、甘味以外の修飾因子を食品中から探索することについても、これまでの準備状況から一定の成果が期待できる。

本研究課題のような受容体機構に関するものでは当然既知の GPCR 系が想起されるが、味覚受容調節の実態が不明である現時点では、より明確な受容体の機能解析とレセプター活性調節機構の解明が待たれており、新規解析手法の開拓とともに本課題への更なる挑戦が望まれる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出されている ・ 創出されていない)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

研究代表者の味覚受容体の構造・活性相関に関するこれまでの先端的成果を背景に、ミラクリンの味覚修飾メカニズムを明らかにしたことは、非常に高く評価でき、本研究の先進性・優位性を示している。発光を基礎とした新しい評価系は、概念としては先進性には乏しいかもしれないが、今後の活用により本研究の優位性を担保するものであろう。味覚受容における分子メカニズムの多様性を明らかにしたことも、卓越した先端性を有する成果といえる。

甘味の検出において本系 (hT1R2 と hT1R3 とをヘテロに co-express する transient 系) を用いて、ミラクリンのようなタンパク性物質の作用機序を明らかにできたこと、受容体の変異導入により、2つの GPCR 型受容体が多様な甘味分子を受容する機構に関し、仮説を提示できていることは特筆に値する。

当初計画以上の成果としては、甘味剤だけでなく、甘味修飾剤 (増強剤) も検出できていることがあげられる。これは本系の感度が良いからであるが、味覚応答機構の解明のためのとくに食品由来バックグラウンドシグナルの排除を目的に、従来の蛍光法に変わる発光法を工夫して、味覚物質による特異シグナルの検出に成功していて、解析手法としての応用成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

新しい解析ツールを提供したことに加えて、味覚受容体の構造について重要な知見を多く提供しており、この成果を元に関連研究分野が発展することが大いに期待できる。2つのhT1R2とhT1R3ヘテロ2量体のみ関与しているのは不思議なことであるが、新しい甘味学が出現するのではないか。これを元に、ローカロリーの甘味分子が様々に出てくる。甘味は確かに分子毎に味違う。処方に合わせて甘味分子を創作することは我々の生活を豊かにする。

本研究成果は食品甘味料について新しい視点を提供するので、食品産業界、またとくに高齢社会への貢献が見込まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

ほぼ計画通りに適切に進められており、助成金の使用やマネジメント等、特に問題はないと判断される。GPCR 検出系のことなど、指摘事項への対応は特に丁寧になされているので、残された研究期間での優れた成果が期待できる。

論文発表や会議発表、その他の媒体での公表は、概ね適切になされており、問題はない。

サイエンスカフェ、高校生への研究の紹介、研究科ホームページでの成果の公開などを行っており、相応の努力が払われている。新聞やテレビなどマスメディアでも紹介されている。より積極的に国民一般に紹介する手段を考慮するとさらに良いと思われる。

研究課題名	血管内皮エピゲノム転写調節機構解明に基づくダウン症・抗がん治療へのアプローチ
研究機関・部局・職名	東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授
氏名	南 敬

研究概要:

(1) 研究の背景

少子高齢化が進んだ現在、その3大死因はがん・脳梗塞・心血管障害となっている。また高脂血症・炎症を起因とする動脈硬化も急増している。これらの病態には血管が深く関与しており血管がどう固まるか、作られるかの基本原理を分子レベルで解明することが急務である。さらにヒトゲノム解読終了に伴い、ゲノム上の遺伝子をどう働かせるかという「エピゲノム」解析が必須となっている。

(2) 研究の目標

これまでにがんや炎症などで血管が異常になると活発に働く、ダウン症に関連する遺伝子「DSCR-1」や「Egr-3」を見出した。異常を進める Egr-3 と逆に防御する DSCR-1 についてそのエピゲノム解析を進め、炎症やがんに効く仕組みを明らかにする。血管異常時におけるエピゲノム変化を網羅的に解析し、病気に至るゲノム上の変化（標的）を見出す。

(3) 研究の特色

ダウン症の人はがんになりにくい上、動脈硬化などの血管の病気も少ないことが知られる。DSCR-1 は実際にダウン症で増えているが、その血管の病気を防ぐ仕組みを探索すること。ゲノムワイドな解析から有効標的を見出し医薬品作りに繋げること。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

先端的な工学技術を利用したエピゲノム解析の推進による学際的な医工学連携の樹立、さらにはがんや血管の病気の仕組みを解き明かし、生体内タンパクを活用した副作用の少ない治療薬の開発に繋がることが期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は VEGF や thrombin により発現が制御される遺伝子（DSCR-1, Egr-3）が血管形成の際にどのような機能を有するかを解明し、その発現調節機構をエピジェノミク機構を含めて明らかにすることを目的として研究が遂行されてきた。これまでに Egr3 周辺遺伝子の解明、DSCR-1 とがん転移との関係において順調に成果をあげている。遂行困難な計画については、優先順位をつけて対応し、他の方法により目的を達成しようとする姿勢が見受けられ、これからの努力により順調に研究が完了することが期待される。研究代表者が責任著者として、国際的な一流誌に論文が発表されている。ダウン症の症状と血管異常との関連が明らかになれば社会的な波及効果も期待される。特許出願もなされており、全体的に研究が順調に進行していることが伺える。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は VEGF や thrombin により発現が制御される遺伝子（DSCR-1, Egr-3）に関する研究を行い、Egr3 周辺遺伝子の解明に関しては、gata2, stat6, NFATc1 の連動的発現制御、機能制御について明確にしてきており、順調に研究が進行している。</p> <p>DSCR-1 については遺伝子改変を用いて、がん転移についての効果が確認されており、当初想定したがん発生や転移における DSCR-1 の機能についての明らかにした。</p> <p>一方で DSCR1 モノクローナル抗体の作製、EGR3 ノックアウトマウスなど一部停滞している研究もあるが、優先度をつけて研究を進めることで、成果が得られることが期待される。DSCR-1 のモノクローナル抗体が作成できなかった理由として、DSCR-1s のエピトープとなりうる部分が他の分子と結合しているためにマスクされてしまう可能性を示唆している。この問題点を解決するのは現時点では困難かもしれないが、DSCR-1 の short form と long form のそれぞれの特異的ノックアウトマウスの作製を代替案としており、対応法策されていると見受けられる。</p> <p>EGR3 ノックアウトマウスに関してはヘテロ ES 細胞が得られていることから、個体レベルの解析まですまなかった場合にも、本研究終了後直ちに解析しうる状態になると考えられる。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/> 創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/> 創出されていない)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない) <p>生物学的には面白い研究を行っている。血管新生の早期活性化制御に関わる転写因子の多くが、VEGF の刺激によりエピゲノムとして、活性化と抑制化の両方のマークが入っている状態があることを発見しており、血管新生の on, off を制御する新規治療法の開発につながる可能性があり、特許出願している。</p> <p>DSCR-1 ノックアウトマウスを用いたがん転移の解析では、前転移ニッチ領域の血管内皮細胞において、VEGFR2 の活性化が DSCR-1 の有無により変化しうることを示した。血管ニッチ形成における DSCR-1 の機能の一端が観察できており、興味深い成果が得られている。DSCR-1 の欠損が生活習慣病予防にも効果があることが示唆されており、興味深い。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない) <p>血管形成はがんをはじめ多くの疾患に関係している。VEGF 刺激による血管内皮細胞のゲノムワイドなヒストンコードと転写因子結合量の変化を統合したデータベースは、今後の血管内皮研究の進展に寄与すると思われる。</p> <p>ダウン症の症状と血管異常との関連、それが神経症状との相関性という点で解明されれば、ダウン症の画期的な治療薬の開発につながる。また血管形成が関与する血管病の多くの疾病に対する治療薬の開発につながる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/> 行われている ・ <input type="checkbox"/> 行われていない) <p>これまでに当初の研究計画の多くは、予定通り遂行されてきている。遂行困難な計画が出てきた際には、優先順位をつけて対応し、可能な場合は他の方法により目的を達成しようとする姿勢が見受けられる。ダウン症そのものの研究は本補助事業期間中では全うできないと予想されると指摘されていたが、疾患 iPS 細胞よりも正常 ES 細胞の研究を優先してそれに対応している。</p> <p>研究成果は責任著者の論文として、Mol Cell Biol, EMBO J などの国際的な一流誌に公表されている。また共同研究としての共著論文が国内外の研究者となされている。特許出願も一件なされている。国際会議でも多く発表されている。</p> <p>一般市民向けの講演、新聞報道、ホームページなどを介して国民に対し研究成果を発信しており評価できる。</p>

研究課題名	アディポネクチンの運動模倣効果のメカニズム解明による画期的糖尿病治療薬の開発
研究機関・部局・職名	東京大学・医学部附属病院・講師
氏名	山内 敏正

研究概要:

(1) 研究の背景

これまで哺乳類も含めて健康長寿が証明されているのは、カロリー制限と運動のみである。特に運動は、生活習慣病に対して、様々な良い効果が示されているものの、メカニズムがあまり明らかになっていない。また、心不全・腎不全・関節炎等の医学的見地から、或いは忙しい等の理由から実施が困難である事がしばしばあり、運動と同様の効果を発揮する運動模倣薬の開発が期待されているが、世界で成功例はない。

(2) 研究の目標

運動によって得られる良い効用のメカニズムを明らかにし、運動と同様の効果を発揮する運動模倣薬を開発する。

(3) 研究の特色

我々は、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンというホルモンの受容体を発見し、筋肉においてこの受容体を活性化することで、運動の効用を模倣出来ることを見出した。この受容体の活性化薬を探索することによって、運動模倣薬を開発しようという戦略が、本研究の最大の特色である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

メタボリックシンドロームや糖尿病に加えて、心血管疾患や癌といった我が国死因の上位を占める生活習慣病に対する我が国発の根本的な治療薬の開発が期待出来る。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>アディポネクチン受容体（Adipo R）に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発については、骨格筋細胞の AMPK を活性化し PGC-1α の発現を上昇させる候補化合物を同定し、経口可能な低分子量化合物まで絞り込んでおり顕著な進捗がみられる。アディポネクチン（Ad）が受容体を介して細胞内カルシウムを増加させる候補分子を見い出しており、分子メカニズム解明についても進捗がみられる。また NAD⁺ を上昇させる分子メカニズムについても細胞内情報伝達経路の解明がすすんでいる。後 2 者については研究成果の具体的内容は不明確な点もあるが、研究は順調に進展していると考えられる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>Ad が Adipo R を介して AMPK を活性化し、PGC-1α の発現を上昇させる経口可能な低分子化合物を同定しており進捗は順調である。細胞内 Ca を上昇させる分子メカニズム及び NAD⁺ を上昇させる分子メカニズムについても絞込みが進んでいるようであり、所期の目標達成が見込まれるが、後者については具体的な成果の記述が望まれる。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）</p>		
<p>・ 当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>Adipo R の活性化低分子化合物の同定は画期的な成果であり、創薬に連なるブレークスルーである。Adipo R 下流の細胞内情報伝達機構の解明も進捗しており、これが達成で</p>		

ければ、これも顕著な成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

本研究課題の成果は、肥満や糖尿病の成因解明に貢献するのみならず新規の治療薬開発の可能性を示唆するもので、その波及効果も大きいと期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

指摘事項への対応も充分になされており、研究実施マネジメントは適切に行われていると考えられる。Adipo R を活性化する低分子化合物の同定及び細胞内情報伝達機構の解明に関する論文発表も適切になされるものと期待される。

候補化合物が創薬につながるように *in vivo* 解析を早急に進める研究体制を整備する必要がある。

研究課題名	組織幹細胞に着目した毛包の組織老化メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
氏名	西村 栄美

研究概要:

(1) 研究の背景

高齢化社会を迎え、加齢に伴う癌などの疾患の治療およびその予防が大きな課題となっている。しかし、潜在的に進行する組織の加齢変化や疾患発症への関与についてその詳細は明らかにされていない。そのような背景において、我々は、毛の色素をつくる細胞である色素細胞の供給源となる細胞として“色素幹細胞”をはじめ毛根内に同定し、次いで加齢に伴ってこの細胞が枯渇すると白髪を発症することを明らかにしてきた。

(2) 研究の目標

白髪がおこる仕組みについて、マウスを用いてさらに分子メカニズムを解明すると同時に、我々が経験する他の老化現象（加齢に伴う脱毛など）においても同様に幹細胞の加齢変化が関与しているのかどうか、何らかの共通のメカニズムが存在するのかどうかを調べ、加齢に抗して幹細胞を維持する仕組みを明らかにする。

(3) 研究の特色

マウス毛包の幹細胞システムは、ヒトのそれとよく似ており、幹細胞やその周囲の微小環境の研究において格好のシステムを提供する上に、組織の老化や癌の研究においても有効なシステムである。これまでに確立した独自のツールとノウハウを生かして組織の老化にアプローチする点が特色である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

白髪や脱毛の予防、アンチエイジングに繋がるのみならず、加齢に伴って罹患しやすくなる癌などの疾患の予防や治療に貢献できる。さらに、本研究によって幹細胞を維持制御するメカニズムが明らかになるため、安全な再生医療の実現においても貢献できるはずである。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>毛包幹細胞の研究は組織臓器の老化の解明、抗老化医療の進展に結びつく可能性が高く社会的インパクトも大きい。研究代表者は着実に研究を進めており、色素幹細胞とメラノーマの関連に関しても一定の成果が得られつつある。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>毛包幹細胞が色素細胞のニッチ細胞として機能する分子基盤についてはすでに成果は公表されており、毛包における組織老化メカニズムと白髪・脱毛についても成果が得られており（論文発表中）、所期の目的達成が見込めると考えられる。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）</p>		
<p>・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>研究代表者のこれまでの色素幹細胞に関する先進的な研究業績を踏まえ、毛包細胞が色素幹細胞のニッチ細胞として機能すること、また色素幹細胞のゲノム損傷、加齢による自己複製の促進がメラノーマの発生に関連する可能性を見抱いたことは先進性・優位性があると考えられ、ブレークスルー成果に値する。</p>		
④ 研究成果の効果		

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

毛包の老化メカニズムは白髪や脱毛の原因を解明する関心の高い病態生理であり、他の領域への波及効果や社会的インパクトも大きい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究の成果から、研究マネジメントは適切に行われていると考えられるが、異動後の研究体制（人的体制）が充分には満たされていないと考えられる。研究体制の整備には種々の要件が関与するが研究者の雇用については、計画的な対応を講ずる必要があり、なお一層の努力が望まれる。