

研究課題名	オートファジーの分子機構と生理機能に関する分野横断型研究
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・教授 (元 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授)
氏名	水島 昇

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

私たちの体の構成成分は、合成される一方で常に分解されています。このようなリサイクルによって、生体や細胞は新鮮な状態を保ち、内外のさまざまな変化に柔軟に対応しています。しかし、リサイクルの要となる分解の研究は、合成の研究に比べて遅れています。私たちはこれまで細胞内大規模分解システムであるオートファジー（自食作用）の研究を通じて、細胞内リサイクルの科学に貢献してきました。

## (2) 研究の目標

本研究では、細胞内の自己タンパク質や小器官をオートファジーによって分解することの生物学的な意義を明らかにし、さらにオートファジーを制御している分子群の役割を明らかにすることを目指します。

## (3) 研究の特色

オートファジーの研究はこの約 10 年間で大きく進みましたが、哺乳類ではまだ限られた情報しかありません。本研究では全身の網羅的解析が可能となる新しいマウスモデルを用いるなどの工夫を行い、従来の縦割り研究分野にとられない分野横断型研究を展開します。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

オートファジーの役割としくみがはっきりすれば、それを標的とした新しい治療法の開発へとつながります。特に、細胞内に不良物質がたまるような神経変性疾患や、オートファジーを逆に利用している可能性のある癌などがターゲットの候補として考えられます。

【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>計画に沿って順調に進展している。またその過程で、オートファゴソームとリソソームの融合機序の解明という画期的な成果も得られている。またそれらの成果が Cell, Gene Dev, Nat. Genetics という一流のジャーナルを初めとする 43 件で発表されるなど、ある意味当初の目的以上の成果が出ている。また様々な疾病におけるオートファジーの異常を見いだしており、将来、疾病の治療薬の開発にオートファジー関連の具体的なターゲットを特定できるようになれば一層社会貢献に役立つことが期待される。</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>計画通り順調に進展している。またいくつかの重要な発見もなされた。特に大きな発見として、1. これまで不明であったオートファゴソームとリソソームの融合機序について、Stx17 という SNARE 分子の 1 種が SNAP-29, VAMP8 と結合しオートファゴソームに局在化することで行なわれることを解明した。この結果は Cell 誌(2012)に掲載された。2. オートファジーの腫瘍抑制効果の発見 (Gene Dev 2011) やヒト神経変性疾患 SENDA で WDR45/WIP14 の変異を同定し (Nat Genetics 2013)、オートファジーの疾患への関与を明らかにした点が特筆される。</p> <p>また、水晶体特異的 Atg5 ノックアウトマウスを用いた研究を通じて、水晶体内で大規模に起こる小器官分解はオートファジーに依存しないことを発見した。これはオートファジーに依存しない水晶体内小器官分解系の存在を示唆し、新分野創成につながる大変興味深いものである。従来型とどのように異なるのか、その機序解明が待たれる。</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"/></p>		

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)
2012年のCell誌に発表したオートファゴソームとリソソームの膜融合装置の同定は高く評価される。これらのオートファジーの分子機構の解明だけでなく、オートファジーの異常で腫瘍が形成されたり、ヒト神経変性疾患 SENDA でオートファジーに関与する因子の WDR45/WIP14 に変異が生じている事を発見し、オートファジーの疾患発生への関係を明らかにした。更に、水晶体の品質管理にオートファジーが重要である事を見つけた。これらの事はオートファジーの異常が様々な疾患の発生に関わっており、オートファジーをターゲットに薬剤の開発が可能である事を示唆し、当初の目的を越えた重要な成果である。
<b>④ 研究成果の効果</b>
・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)
オートファジーは様々な生理機能や病態に関与する生命の基本的な機能である。よってこの制御システムを解明する事は多くの生理機能や病態を解明するのに必須であり、様々な分野への波及効果は大きい。また、高齢化社会を迎え、がん、感染症、神経変性疾患や炎症など多くの病気が益々多くなる事が予想される。オートファジーの機序解明が病気の治療薬開発につながる可能性は高い。
<b>⑤ 研究実施マネジメントの状況</b>
・適切なマネジメントが (■行われている ・ □行われていない)
研究室の体制や共同研究体制など、適切に構築されている。また研究代表者は平成24年1月に東京大学医学系研究科へ移動したが、研究室の移行はスムーズに行われ引き続き研究が継続できる体制にあることより問題ないと思われる。Cell, Gene Dev, や Nat Genetics などの一流誌を含む43件の論文発表を行い、会議では60件発表し、非常に活発に研究成果の発表を行なっている。

研究課題名	多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポーターの構造機能解析
研究機関・部局・職名	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
氏名	村上 聡

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

院内感染菌などで見られる多剤耐性菌は、これまで広く用いられてきた抗生物質や抗菌剤などほとんどの薬剤が効かない。これは化学療法に立脚する現代医療の大きな脅威である。我々は、世界に先駆けてこの問題の原因蛋白質である多剤排出トランスポーターの結晶構造を解明した。今、病原菌由来蛋白質の立体構造と機能をより詳細に解析し、その働きを止める新薬の開発が切望されている。

### (2) 研究の目標

臨床で問題となっている病原菌由来の多剤排出トランスポーターの詳細な立体構造解析を行い、その構造に基づいて薬剤排出を阻害する新薬候補化合物の探索を行う。さらに候補化合物と排出トランスポーターを結合させた状態で構造解析および機能解析を行い、より高い薬効を持つ化合物へとチューンし、新薬開発の糸口を掴む。

### (3) 研究の特色

多剤排出トランスポーターの結晶構造解析を世界で初めて成功させた実績の上に立ち、世界的に優位な地位を継続させ、病原菌由来蛋白質のより詳細な構造解析を行うことで、多剤排出トランスポーターを阻害する新薬候補を得ることが出来ると考えている。また、解析に必要な病原菌由来蛋白質の結晶は既に得られており実現性が高い。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

院内感染などに見られる多剤耐性化問題の克服へ向け、門戸が開かれることが期待できる。本研究は、多剤排出トランスポーターによる多剤認識と排出の原理解明という基礎学問的イノベーションであるばかりでなく、その成果がそのまま医薬イノベーションの応用に繋がる特色を持つ。

【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>薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことが研究の眼目であると研究代表者は主張しており、そのためには研究計画①、③、⑤で十分な成果があって、それに基づいて更なる工夫を凝らして、研究計画②、④に有効な成果が得られると判断する。構造生物学研究は、時間がかかる点は理解しているが、それにしても説得力のある形での成果が出ていない。当初から間口をあまり広げずにもっと焦点を絞って研究を遂行することが望まれた。</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、薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことを目的に、具体的には 1) 緑膿菌や、インフルエンザ菌等病原性細菌由来の多剤排出トランスポーターの高分解能構造解析、2) 既知の阻害剤候補を基にした化合物ライブラリーを利用した阻害剤の合理的検索と、複合体構造解析、3) 立体構造未知の多剤排出トランスポーターファミリーの結晶構造解析、4) 薬剤排出トランスポーターファミリーの転写制御因子の立体構造、5) たんぱく質の研究手法開発という魅力的な目的をかかっている。1)、3)、4)、5) については、結晶解析中であると述べているが、まだ中途段階であり、ほとんどの課題について其の成果を判断する材料が極めて不十分であり論文発表に至るものもない。構造生物学の研究が時間を要するものである事は、理解するが、所期の目的達成については極めて遅れておりその達成が危ぶまれる。</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 type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</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（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）

トランスポーターの阻害剤設計については、基質輸送に関する透過経路計算の結果は得られ、その成果に関しては評価できるものと考えられる。しかし、研究の最大目的が薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルであり、この点についてはまだ評価できる段階には至っていない。平成 24 年度に結晶構造解析可能な結晶が得られた。この結晶を得る過程は新しいアイデアで進められた、と書かれている。膜タンパク質の結晶化は確定した手法がないので、そのアイデアは先進性、優位性ある手法と思われるがそれがどれくらい先進性、優位性ある手法なのかは、手法の独創性が不明確なので、評価することは困難である。

#### 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）

多剤排出トランスポーターの基質認識の機構解明の意義と価値は大変大きく、世界的な競争が見られるのは事実であり、研究代表者がそのために先ず結晶構造解析のために有効な結晶育成に成功したことは関連する研究分野の進展に大きな寄与があることは確かである。薬剤排出は院内感染にとどまらず、ヒトと病原菌の関わりに直結している。本研究課題の成果は社会的・経済的課題の解決に関わるものである。そのためには、一刻も早い研究の完成が望まれる。

#### 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）

薬剤排出トランスポーターの結晶構造と構造計算との相乗的なサイクルを回すことで合理的阻害剤設計を行うことが研究の眼目であると研究代表者が主張するならば、①、③、⑤に焦点を絞った研究計画、研究実施体制、研究実施マネジメント、および助成金の使い方をもっと早い段階からすべきであった。当初の研究計画が総花的であり、結果として、成果がどの課題でも得られていない現状である。これは、すでに中間評価でも指摘されている。このような現状では、マネジメント、助成金使用の有効性、指摘事項への対応について適切とは言い難い。目立った成果が得られておらず、論文発表の形にもほとんどなっていない。

研究課題名	経験が脳の発達を促すメカニズム
研究機関・部局・職名	新潟大学・医歯科系・准教授
氏名	杉山 清佳

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

「三つ子の魂百まで」のことわざのように、子どもの頃の経験が、脳の成長には大切である。例えば、怪我などで子どもの片目に眼帯をすると、見る経験をさえぎられた目の視力が弱くなり、弱視を生じることがある。しかし、経験が脳の機能を発達させる仕組みについては、世界的にも分からない点が多い。

## (2) 研究の目標

これまでに、胎児の脳を作る遺伝子が、生後には脳を発達させる役割を持つことを明らかにした。この遺伝子から作られる蛋白質 (Otx2) は、経験を感知して脳細胞の間を移動し、移動先の発達を促すという世界的にもユニークな性質を持つ。この蛋白質の働き方を調べることにより、経験による脳の発達の仕組みを明らかにする。

## (3) 研究の特色

蛋白質 (Otx2) の量を外部から操作すると、経験を通して脳が柔軟に発達する時期 (通常は幼少期) を人為的に操作することができる。この技術を用いて、脳の発達に必要な遺伝子群と仕組みを明らかにする。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

脳を発達させる仕組みが分かれば、神経疾患から脳機能を再建する治療法の開発につながる。さらに、蛋白質が脳細胞を移動する仕組みが分かると、例えば目に薬を入れるだけで脳の細胞に薬を届ける方法が見つかる期待される。

【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、脳の発達期に出現し可塑的な変化をになう臨界期という現象の開始と終止のメカニズムを、申請者自身が臨界期との関連を見出した Otx2 という脳形成に関わるホメオタンパク分子に着目して解明しようというものである。研究の目的は明確であり、それに至る道筋も研究目標として掲げてあり、その点は問題ない。それぞれの研究目標は、当該分野で現在取れる手段としては適切なものと判断できるものであった。ただ、実際の研究の進捗は遅れており、見方によってはようやく準備が整いつつある段階とも言える。残された1年間で全ての目標を達成するのは時間的に難しいかもしれない。</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>Otx2 が臨界期を制御するしくみを明らかにするため、（1）Otx2 によって発現制御を受ける責任タンパク質を特定する（2）Otx2 が経験依存的に特定の神経回路を移動し、視覚野の PV 細胞に取り込まれる機構を明らかにする（3）Otx2 がどのような機序で神経回路を変化させるかを明らかにすることを目標としているが以下のような問題がある。</p> <p>シナプスを越えた Otx2 の移動機構の解析については糖鎖の重要性を明らかにしたが、シグナル配列を持たず細胞質や核内で働くタンパク質がどのようなしくみで細胞外に出るのか、標的細胞の細胞外に存在する糖鎖に結合した Otx2 タンパク質がどのようなしくみで細胞質内や核内に入り込むかという根源的な問題解決へ向けての方策はほとんど示されていない。</p> <p>Otx2 がどのような機序で神経回路を変化させるかを明らかにについては、Otx2 が Coactosin の発現調節を介して標的細胞の性質を変化させるという仮説の検証と、Otx2 との関連が示唆され、かつノックアウトマウスで臨界期に異常が見られるタンパク質の変異マウスの解析を行うという方向性が示されているのでこの方向での研究の進展が望まれる。</p>		



ChIP-seq 解析で得られた千個以上の Otx2 標的遺伝子の候補の絞り込みについては FACS を用いた方策を示している。しかし最終的な絞り込みには十分では無い可能性が高く、さらに狙いを絞った方策が必要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 )

Otx2 が経験依存的に特定の神経回路を移動し、視覚野の PV 細胞に取り込まれる機構を明らかにするために開発した in vivo 遺伝子導入法は、狂犬病ウイルスを用いた方法の弱点を克服できる手法として期待できる。

25 年 5 月の時点では、目標に向けた準備が進められている段階であり、特筆すべき研究成果が既に出ているとは言いがたい。

他に特筆するような成果は得られていない。

### 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 )

臨界期のメカニズム解明は、脳の基も重要な性質の一つと考えられる可塑性機構の理解に極めて重要であり、得られる研究成果が脳研究の進展に寄与することは充分見込まれる。

Otx2 による視覚野での臨界期制御の機構が明らかになれば、そこで得られた知見は他の領域で様々なホメオタンパク質がどのように関わっているかを明らかにする上で非常に役立つことが期待される。

臨界期のメカニズム解明は、発達障害の克服にもつながる可能性が高く、得られる研究成果が社会的、経済的課題の解決へ貢献することは充分見込まれる。臨界期の制御に関わるタンパク質が特定できれば、様々な発達障害患者での遺伝子解析なども可能となり、新たな治療法の開発にも寄与することが期待される。

### 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）

研究計画は適切であり、その実施にあたっては本助成金を用いて特任助教1名と研究補助員2名を雇用しており問題は無い。研究経費の配分比率にも特に問題は見られない。昨年度の進捗管理で学術論文への発表が無いことを指摘されていたが、その後原著論文を2報公表したが本研究課題の成果とは関係がないように見える。本研究課題の成果が論文として研究期間終了時までには公表されるようになることを期待する。

学会発表、シンポジウムでの講演などは、ほぼ適切に行われている。知的財産権の出願・取得、一般雑誌などによる研究成果の公表などの実績はまだ無いが、本格的な成果が得られた後には是非期待したい。

研究課題名	精神・神経疾患に関連する新規機能分子の生理機能解明と臨床応用への探求
研究機関・部局・職名	富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
氏名	新田 淳美

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

昨今、うつ病のような『こころの病』にかかる人が増えています。日本を含め世界中の研究者が、このような患者さんを治すために、より良いくすりを創ろうと『こころの病』の原因を探しています。

##### (2) 研究の目標

『こころの病』の原因を、“生まれついでのもの”と“暮らしのなかでのもの”に分けて探していきます。その結果をもとに『こころの病』を近所のお医者さんで診断できるようにしたり、新しいくすりを創ることが目標です。

##### (3) 研究の特色

『こころの病』の症状を【動物の行動の変化】、【脳の活動状態の変化】および【神経の形状の変化】として調べていきます。さらに専門の医師とも協力して『こころの病』の原因になると考えられるものと患者さんの症状の関係についても調べていきます。このように、さまざまなものを対象として多くの手法を用いて多面的な視点で研究を進めるところが特色です。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

『こころの病』は、早く見つけることができれば、早く治る可能性が大きくなります。その結果、学校や会社を休む期間も短くなるでしょう。さらに新しいくすりを創ることが出来れば『こころの病』に苦しむ患者さんや家族の方々を救うことができます。

【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、メタンフェタミンを投与されたマウスにおいて発現が著しく増加した3種類の新規分子（shati/nat81、piccolo、TMEM168）を軸として、うつ、統合失調症、自閉症などの精神神経領域の疾患の発症の分子機構の解明と疾患の診断、治療への展開を目指したものである。研究の推進に関し、遺伝子のクローニング、アデノウイルス随伴ベクターを用いたマウス脳内での発現調節の影響の解析などに見るべき進捗がみられるが、当初の研究計画の柱であった遺伝子組み換えマウスを用いた解析は、諸般の事情があったにせよ予定より遅れている。また、患者の血液を用いる臨床研究も、体制は構築されたと認められるが、未だ解析中であり、計画の推進に疑問が残る。</p> <p>本研究課題で取り上げられている3種類の新規分子（shati/nat81、piccolo、TMEM168）についても、すでに他のグループから精神疾患との関連性が報告され、本研究課題のオリジナリティーが見えにくい。研究発表の雑誌論文のリストを見ても、本研究課題とは直接関連しないと思われるものが多く、平成24年度の実施状況報告書に書いているように“早急な論文化”、“国際的な学術雑誌への公表”が望まれる。</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>当初の研究計画の柱であった遺伝子組み換えマウスを用いた解析は、諸般の事情があったにせよ予定より遅れている。また、患者の血液を用いる臨床研究も、体制は構築されたと認められるが、未だ解析中であり、計画の早急な推進が期待される。</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"/>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 type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない)
<p>いくつかのうつ病モデルマウスや精神病モデルマウスの脳内で、3分子(シャチ、ピッコロ、TMEM168)の発現量がmRNAレベルで変化し精神機能と関連すること、3分子がストレスに呼応していること、またうつ症状の発現に関連していることを明らかにした。3分子の過剰発現および発現抑制させるためのウィルスベクターを作成し、マウス脳内の特定部位での遺伝子発現を増減させて、行動薬理学的実験を行い、うつ症状や社会性行動に異常が観察されることを明らかにした。また、発現量を変化させることで統合失調症様の症状を示す分子があることも明らかにした。3分子について、その遺伝子上での変異と精神疾患との関連について検討し、いくつかの遺伝子部位が大うつ病や依存性薬物への要求性と関係していることを明らかにした。以上のことから、新しい知見も得られており先進性がある。しかし、他の多くのグループと研究上競合関係にあり、本プロジェクトが領域に特にブレークスルーをもたらしたかについては、明確ではない。また、いくつかの当初計画にはなかった新しい知見が得られているが、特記すべきとは言い切れない。</p>
<b>④ 研究成果の効果</b>
・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>多くの研究グループが取り組んでいる領域であり、研究成果は研究分野の進展に相応に寄与するものと思われる。また、社会的視点より研究課題の重要性は認められ、研究成果は相応の貢献をするものと思われる。</p>
<b>⑤ 研究実施マネジメントの状況</b>
・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>人事異動にも臨機応変に対応されており、一塩基多型の神経機能への関与を検証する新たな研究を展開するため学内・学外との共同研究を速やかに実施するなど、研究目的を達成するための体制作りとマネジメントが適切に行われている。また今後の研究推進・助成金の執行状況に問題になる点は見あたらない。しかし、本研究課題の成果の論文発表については、一層の努力が必要である。</p>

研究課題名	覚醒制御システムのコネクトミクス：睡眠・覚醒制御系の全解明
研究機関・部局・職名	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
氏名	桜井 武

#### 研究概要：

##### (1) 研究の背景

睡眠は、心身の健康を維持するために欠かせないほか、記憶・学習にもきわめて重要である。アルツハイマー病、うつ病、メタボリックシンドロームと睡眠不足との関連も注目されている。生活が多様化していく中、睡眠に問題を抱えるひとは5人に1人に上り、心身の健康や経済活動に大きく影響している。日本は文明国の中でも睡眠時間が短く、睡眠障害が日本経済にもたらす損失は年間3兆5千億円に上ると言われている。

##### (2) 研究の目標

現代人の睡眠の質を改善し活気のある生活を実現するために、睡眠と覚醒を切り替える脳内メカニズムを解明し、健康な睡眠を促す方法や睡眠障害の治療法を開発するための知見を得る。

##### (3) 研究の特色

申請者は睡眠と覚醒を操る脳内物質「オレキシン」を発見しその機能の解明により、睡眠研究の分野にパラダイムシフトと言える革命的な進歩をもたらしてきた。この過程で種々のノウハウや遺伝子改変マウスを開発し、最先端の研究を展開してきており、独自の資源や技術により短期間で研究を展開できる。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

オレキシン拮抗薬が既に「夢の睡眠薬」として期待されているように、われわれの成果は睡眠を制御する方法の開発に結びつくほか、睡眠が記憶や心身に与える機構を明らかに出来る。

【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>本研究課題は</p> <p>1. オレキシン産生ニューロンの入出力系の解析、2. オレキシン系に作用する新規生理活性ペプチドの探索、3. 断眠脳のメタボローム解析、の3つの研究により、覚醒制御に働く視床下部のオレキシン神経細胞の機能を解明しようとする提案である。これまでの所、項目1に多くのエネルギーを注いで実験が行われているが、研究代表者のこれまでの実績を考えてもここに重点を置くのは妥当な選択であったと思われる。さらに項目1の中で、A. オレキシン産生神経細胞への入力系の生理的意義と B. オレキシン産生神経細胞の出力系の生理的意義の二点について研究が進められた。その結果、一部の研究の遅れはあるものの、適切なマネジメントにより新たな研究が追加されて、全体としての研究の進捗は良好である。特に</p> <p>○オレキシン産生神経細胞特異的に5HT1A遺伝子をノックアウトしたマウスを作成、セロトニン作動性線維の入力を遮断することで睡眠覚醒状態が不安定になることを見出した。</p> <p>○オレキシン産生神経細胞へ投射する視索前野のGABA作動性神経細胞を化学的、あるいは光遺伝学により刺激し、睡眠時間の延長が起こることを見出した。</p> <p>○オレキシン1型受容体(OX1R)欠損マウスを利用して、青斑核でのOX1Rレスキュー実験を行い、この操作によって恐怖条件付けにおける障害が回復することを見出した。</p> <p>○OX1RとOX2R二重欠損マウスに、部位特異的にこれら受容体をレスキューし、青斑核の神経細胞が覚醒の維持に、縫線核の神経細胞がレム睡眠の抑制に関与することを見出した。</p> <p>という4項目の明らかな研究成果が得られており、うち一つは論文がin press, 他の三つは投稿準備中となっている。また本研究は予算の執行、研究のマネジメント、成果の発信、といった点からも特に問題はなく、順調に進行していると評価した。</p> <p>問題点は、この年限のプログラムとしては当初の計画が壮大過ぎたことで、今後年限を考慮した適切な研究計画の立案に努力することが望まれる。</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)

睡眠と覚醒を制御するオレキシン産生ニューロンの入力系と出力系を特定し、その生理的機能を解明するという研究目的に関しては、当初の計画通りの成果を得ている。具体的には、睡眠覚醒状態の安定化に寄与するセロトニン入力、睡眠時間を制御する視索前野 GABA ニューロンからの抑制性入力、情動記憶の形成に関与する青斑核 5-HT<sub>1A</sub> 受容体陽性ニューロンへの出力などの知見を得ている。また、新たな研究技術を駆使してオレキシンニューロンの機能を解析し、睡眠覚醒制御における役割を確認するとともに、2種の受容体 (OX1 と OX2) を介する特異的な機能を見いだした。睡眠・覚醒を制御する新規生理活性ペプチドの同定に関しては研究の進捗に若干の遅延があるが、技術的な問題点を克服しつつあり、今後の研究により所期の目的が達成できると見込まれる。一部研究計画の細かな変更を行っているが、進捗状況はおおむね順調であり、当初の研究計画に記載された主目的を達成できる可能性が極めて高い。

### 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)

これまでの研究により、このグループがオレキシン産生神経細胞とオレキシン受容体発現細胞について、様々な個体レベルでの遺伝子操作を可能とする技術やマウスリソースを蓄積し、実際に活用してきた点は高く評価することができる。また前述の成果に利用されている、DREADD (designer receptors exclusively activated by a designer drug) と総称される、人工的なりガンドと変異受容体の組み合わせを利用して、個体レベルで化学的な手法を用いてオレキシン産生神経細胞や GABA 作動性神経細胞の活性をコントロールする技術の開発は当初の目的を超えた成果であり高く評価できる。これらのマウス遺伝学のツールは、睡眠と覚醒の分子機構や神経回路の性質を個体レベルで解析する際には必須のものであり、国際的にも優位性が高い技術であると考えられる。

前述した研究成果は、いずれもオレキシン産生神経細胞への入力系の果たす役割を個体レベルでの機能として明確に示した点でこれまでの覚醒制御システムの理解に新しい観点を加えるものとして評価できる。またオレキシン産生細胞からの出力系の機能においても、研究成果があり、これらはいずれも睡眠の制御、レム睡眠の制御に新しい知見を加えるものである。特に、縫線核のセロトニン神経細胞がレム睡眠の抑制に関与するという発見は、レム睡眠の制御についてはその機構が不明であることから、特にブレークスルーとなる成果である。

### 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)

現代社会では睡眠不足は大きな問題となっており、ナルコレプシーの様な睡眠障害を明確な症状とする疾患だけではなく、うつ病などの精神疾患における問題、さらにより軽度の睡眠障害による注意力の減退や視床下部機能、免疫機能の低下などの問題を引き起こすことが報告されている。本研究課題はこれらの睡眠・覚醒に関連した疾患や身体問題に対して貢献することが期待できる内容であり、長期的な目標としては、視床下部の睡眠・覚醒を制御する神経回路が働く原理を明らかにすることで、これらの病態への根本的な治療方策を提示できる可能性がある。より短期的には、オレキシン産生神経細胞の機能を制御するような薬物が研究に見いだされる可能性があり、このような睡眠・覚醒をより効果的に制御する薬物は、様々な応用への展開が可能である。更に本研究ではオレキシン系が情動記憶の制御にも関与することが示されており、オレキシン系に作用する薬物の高次脳機能への効果を更に追求することで、全く別の精神・神経疾患への応用可能性も拓ける可能性がある。以上、現代社会が直面する社会的・経済的な課題の解決に向けた波及効果が期待できる。

#### 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)

前述したように、本研究課題は遺伝子改変マウスの交配を前提とした実験が計画されているために、計画の進捗はどうしても予定よりも遅れがちになるが、研究計画の進展にあわせて柔軟に複数の計画を実施するなどの適切なマネジメントが行われることで、順調に研究成果が出ていると評価できる。掲載済み論文も 23 件あり、その中には神経科学分野での国際的一流誌が多く含まれている。

助成金の利用については、備品の購入、消耗品や人件費への支出の額など、いずれも適切なものであると考える。

研究課題名	がん幹細胞を標的とする薬剤を探索するための革新的インビトロがん幹細胞モデル系の開発
研究機関・部局・職名	金沢大学・がん進展制御研究所・教授
氏名	高橋 智聡

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

がんの治療が今日なお困難なのは、がんのなかに、抗がん剤や放射線療法によっても死なず、後に転移や再発の原因となる細胞「がん幹細胞」がごく一部含まれているからと考えられています。このがん幹細胞を死滅させる治療法を開発できれば、それは、がんの根治に繋がると考えられます。しかし、患者さんの腫瘍から純粋ながん幹細胞を取り出して調べることは、非常に困難です。

##### (2) 研究の目標

そこで、この研究では、ヒトの細胞ががん化するのに必要な様々な遺伝子の異常を導入したマウスを拵え、それらに生じた腫瘍や胎児の細胞をもちいて、人工的ながん幹細胞を作り出します。そして、これらの細胞が、がんの治療に差し支える様々な性質（がん細胞が永遠に生き続ける、抗がん剤が効かないなど）を常に現し続けるように工夫を施します。この「モデル化」が実現すれば、そのようなやっかいな性質を押しさえ込む薬を捜します。

##### (3) 研究の特色

患者さんごとに性質が異なり、しかも研究材料として扱いの難しいがん幹細胞を、あえてマウスに作らせ、解析をやりやすくし、がん幹細胞が生じるメカニズムの理解と治療薬の発見を目指す、急がば回れの研究です。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

がんの根治に繋がる化合物の発見が期待されます。また、安全な再生医療を実現するために必要な智恵もえられるでしょう。

【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>本研究課題はがん幹細胞を安定的に供給できるシステムを構築し、がん幹細胞を標的として特異的にその形質を抑制する化合物を探索するためのシステムを作ることを目的として研究を行った。前者についてはある程度の成果が得られていることが伺われるが、後者については有用なシステムが構築できたか否か判断が難しく、その優位性が現時点では明らかでない。本研究課題は研究目標が達成されれば関連分野への波及効果も大きいことが期待される。これまでに学会発表等はなされているが、論文や知的財産権への出願などの業績は現時点では不十分であり、今後の努力に期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>本研究課題はがん幹細胞を安定的にある一定レベル以上供給できるシステムを構築し、がん幹細胞を標的として特異的にその形質を抑制する化合物を探索するためのシステムを作ることを目的として研究を行った。</p> <p>がん幹細胞を安定的供給できるシステムについて Rb/p53 ダブルノックアウト細胞由来のがん幹細胞様細胞（モデル）における代謝変異を見いだしたことは、興味深い。</p> <p>がん幹細胞を標的としたハイスループットの探索システムはスクリーニング方法などの記載が十分でなく、スクリーニングを行って化合物を3群に分類したと述べてあるが有用性や優位性については現段階では判断が困難である。</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 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）

がん幹細胞を単離し In vitro モデル系を作るという技術開発については、その指標が不明である。優位性に関しても不明な点が多く、これからの進展によって成果が早めに公表されることを期待する。

がん幹細胞特異的代謝様態の解明について、その発表はなされているようだが論文になっていないことから現時点での評価は難しい。

薬剤ライブラリースクリーニングによるがん幹細胞標的薬の開発については実験の詳細が不明確で、現時点ではハイスループットと言えるのか判断できない。今後の発展によって成果が公表されることを期待したい。

#### 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）

当初の目標が達成されれば関連分野への波及効果は大きいと思われるが、現時点ではその独創性、優位性が明らかでない。新規の薬物候補が得られれば社会的な波及効果は大きいと言えるであろう。

#### 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）

研究実施マネジメントは全般的に適切だと思われるが、多くの共同研究者がおり、研究がフォーカスされていないのではないかと心配もある。

学会発表等はなされているが、論文発表や知的財産権への出願等は十分ではなく、これからの課題である。国民との科学・技術対話は積極的に行われている。

研究課題名	抗がん剤抵抗性がん幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略
研究機関・部局・職名	金沢大学・がん進展制御研究所・准教授
氏名	仲 一仁

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

国民の3人に1人ががんで死亡する今日、がんを根治できる新しい治療方法の開発が必要とされている。

##### (2) 研究の目標

近年、がん細胞を生み出す元となる「がん幹細胞」の存在が明らかになった。がん幹細胞は、がん組織中にわずかにしか存在しないが、従来の抗がん剤では完全に排除できないため、再発や転移を引き起こす原因となる。本研究では、このがん幹細胞の抗がん剤に対する抵抗性のメカニズムを明らかにし、がんを根治する治療方法を開発するための基礎を確立する。

##### (3) 研究の特色

申請者はこれまでに動物実験により、慢性骨髄性白血病のがん幹細胞の抗がん剤抵抗性に「FOXO」というタンパク質が関わっており、その働きを妨げるとがん幹細胞の数が減少することを世界に先駆けて発見した。このメカニズムを応用して、抗がん剤抵抗性のがん幹細胞を直接的なターゲットとするこれまでにない新しいコンセプトのがん治療薬を開発する。さらに、この成果を手掛りに広範な難治がんの治療への応用を試みる。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本成果は、再発や転移を克服することでがん医療の向上につながることを期待される。将来、増加し続ける医療費の削減と、安心して健康に暮らせる社会の実現に寄与し、納税者である国民に利益を還元する。

【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>本研究課題は慢性骨髄生白血病(CML)のがん幹細胞のチロシンキナーゼ抵抗性を制御する遺伝子の解明と、in vivo イメージングシステムの構築、チロシンキナーゼ抵抗性の制御メカニズムの解明、治療効果の検証などを目的として研究を行った。当初計画していた研究計画の中に具体的な進展が見られていないものがあると言わざるを得ないが、研究代表者は適切に計画を変更しながら研究を行っていることが伺われる。TGF-β-FOXO シグナル制御分子や阻害剤の同定などの成果があったことは評価したい。その分子による制御のメカニズムについてはまだ明らかとなっておらず、今後さらなる努力が必要であろう。マウス乳がんにおいて TGF-β-FOXO シグナルの役割についても成果をあげた。研究そのものは独自性があり、同定した分子及び阻害剤はがん幹細胞分野におけるブレイクスルーとなり得る可能性がある。しかし現時点では研究代表者の責任著者の英文原著論文がないことが課題である。今後の改善に期待したい。</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>本研究課題は慢性骨髄生白血病(CML)のがん幹細胞のチロシンキナーゼ抵抗性を制御する遺伝子の解明と、in vivo イメージングシステムの構築、チロシンキナーゼ抵抗性の制御メカニズムの解明、治療効果の検証などを目的として研究を行った。当初計画していた研究計画の中に具体的な進展が見られていないものがあると言わざるを得ないが、研究代表者は適切に計画を変更しながら研究を行っていることが伺われる。</p> <p>TGF-β-FOXO シグナルの制御分子や阻害剤の同定などの成果はあったことを評価したい。その分子による制御のメカニズムについてはまだ明らかとなっておらず、今後の研究の進展に期待したい。</p> <p>当初計画していたTGF-β-FOXO 標的遺伝子のスクリーニングおよびTGF-β-FOXO のプロモーター領域を用いたレポーターシステムの構築およびアッセイシステムなどに関して、具体的進展が見られていないものがある。ただし、適切に修正を行いながら研究を進展させていると思われる。</p>		

<p><b>③ 研究の成果</b></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>研究代表者が見出した CML 幹細胞における TGF-β-FOXO シグナルの重要性に基づき、関連分子と阻害剤を同定しており成果が公表されれば先進性、優位性はある。</p> <p>同定した分子及び阻害剤はがん幹細胞分野におけるブレークスルーとなり得る可能性はあるが、作用機作の解明が重要である。</p>
<p><b>④ 研究成果の効果</b></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>まだ十分な証拠は得られていないが、FOXO 結合物質による CML 幹細胞の増殖抑制を見出したことは画期的ブレークスルーにつながり、がん幹細胞分野の研究の進展に大きく寄与する可能性はある。</p>
<p><b>⑤ 研究実施マネジメントの状況</b></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>研究代表者が本プロジェクトの開始を機会に独立したオフィスを確保した点は評価できるが、現時点で研究代表者が責任著者である論文が無い。科学研究の評価基盤は、客観的評価（査読を経た）学術論文にあると考えられることから、一層の努力が必要である。特許出願が行われていることは評価したい。</p> <p>市民公開講座、新聞報道、一般国民を対象とした広報活動は積極的に行っていることは評価できる。それだけに英文原著論文が近い将来に公表されることを期待したい。</p>

研究課題名	遺伝子改編酵素群 AID/APOBEC がつくる B 型肝炎慢性化と発癌の機序
研究機関・部局・職名	金沢大学・医薬保険研究域医学系・教授
氏名	村松 正道

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

B型肝炎ウイルスは、C型肝炎ウイルスと並んで日本人の肝癌の主要な原因である。しかし B型肝炎ウイルスがどのように肝癌を起こすかはわかっていない。申請者はこれまで遺伝子改編酵素 AID を発見し、AID が抗体の機能強化に重要であることを証明してきたが、最近、AID とその類縁酵素が肝癌の発癌プロセスに関与するという全く新しい概念を示唆する手がかりを得た。本研究ではその可能性を追求する。

## (2) 研究の目標

AID 類縁酵素が、発癌プロセスや肝炎重症化に関わるかを明らかにし、ウイルス性肝炎の病態解明を行う。また新規診断法や治療薬の開発の為に基盤研究を行う。

## (3) 研究の特色

申請者の発見した AID は遺伝子改編活性により、より良い抗体遺伝子をつくるのが本来の役割である。B型肝炎ウイルスは AID とその類縁酵素の遺伝子改編活性を乗っ取り、自身の生き残りを有利に導いているのではないかと仮定し研究している。このコンセプトが斬新でユニークである。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

AID とその類縁酵素が積極的に遺伝子の配列を変えた結果、発癌が起こるのであれば、これまでにガンの原因として知られている不可避な DNA の傷とは違い、AID やその類縁酵素の活性を制御する事により、発癌予防や新たな診断の手段が見つかる可能性がある。



【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>本研究課題は DNA に作用して Cytidine から Uridine に変換する酵素である AID/APOBEC ファミリーの働きが、B 型肝炎ウイルス（HBV）関連慢性肝炎や肝癌の発症に関与するか否かについて明らかにすることを目的として研究を行った。当初使用していた実験系が、研究目的にあまり有用ではないことが研究途上で判明するなどのトラブルが生じ、その進行は当初の計画から遅れていた。しかし、研究の途上で AID が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つことを発見し国際一流誌に発表したことは、本研究プロジェクトの成果として高く評価してよいと思われる。なお、本研究課題において最も期待される慢性肝炎や肝癌との関連については、臨床検体における発現相関を示すことが出来たのみでその進行に遅れが出ており、今後、さらなる努力と改善を期待したい。</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 DNA に作用して Cytidine から Uridine に変換する酵素である AID/APOBEC ファミリーの働きが、B 型肝炎ウイルス（HBV）関連慢性肝炎や肝癌の発症に関与するか否かについて明らかにすることを目的として研究を行った。当初使用していた実験系が、研究目的にあまり有用ではないことが研究途上で判明するなどのトラブルが生じ、その進行は当初の計画から遅れていた。予定した5つの研究項目の多くが計画の変更を余儀なくされたことが伺われる。しかし、研究代表者は研究の途上で、AID が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つことを発見したことは、高く評価されるべきと考える。また、インターフェロン作用のひとつとして、AID/APOBEC の発現誘導とウイルスゲノムへの変異の導入があることを明らかにしたことは、今後個体レベルでの感染体宿主相互作用を解析する上で重要な知見であり、当初の目的の他に得られた成果と言える。しかし、当初目的の慢性肝炎や肝癌との関連については、臨床検体における発現相関を示すことが出来たのみで、その進行に遅れが出ており、今後の努力と改善を期待したい。ゲノム遺伝子への変異導入の解析についても、具体的な方法論の提示が欲しい。</p>		

研究代表者は抗ウイルス作用の解析に軸足を移すこと、HPV16 と関連する別種のウイルス発癌の研究を行うこと、そしてマウスの長期観察を行うことなどによって、残された課題への対応を試みており、この点については適切な対応と考えられる。

### 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 )

研究代表者らによって AID 分子が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つことが発見されたことは、今後、当該領域の研究の発展に寄与するものと考えられ、先進性・優位性のある成果であると言える。

### 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 )

当該研究を通じてもたらされた AID の新規機能に関する知見は、今後、当該領域の研究の発展に寄与するものとする。

社会的・経済的な貢献については現時点では未知数であるが、免疫学上の命題や、ウイルス対策上、有用な知見が得られる可能性があるものと思われる。

### 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 )

研究は当初の目的通りに進行したとは言い難いが、研究途上のトラブルが生じたものの、研究代表者が新たな発見をしたことは評価できる。また、研究計画を変更しつつ研究を完成させようとの努力が伺われる。in vitro レベルでの解析においては、研究目的の達成に向けた検討は適切になされていると判断する。マウスモデル系の開発を含めた in vivo 実験系は、不確定の要素が大きいは理解できるが、今後の努力が求められる。研究体制の構築に時間がかかったことが伺われるが、今後は体制を整えて研究が進展することを期待する。

論文の発表は遅れていたが、2013 年になって PNAS と PLoS Pathogen という国際一流誌に発表したことは評価したい。大学としてのプレス発表や市民公開講座での講演等、社会に対する発信は行っている。

研究課題名	新規血小板上受容体 CLEC-2 を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発
研究機関・部局・職名	山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授
氏名	井上 克枝

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

先進国では2人に1人以上が癌か心筋梗塞か脳梗塞で亡くなっている。癌においては、肺等への転移が主な直接の死因だが、抗転移薬は未だ開発されていない。心筋梗塞や脳梗塞予防用として血小板の活性化を抑制する薬剤（抗血小板薬）はあるが、問題も少なくない。私達はこれらの問題を解決できる可能性をもつ血小板の蛋白である CLEC-2 を世界で最初に発見し、これが癌細胞と結合して転移を促進することも見出した。

## (2) 研究の目標

癌・心筋梗塞・脳梗塞の予防や有効な治療のための抗血小板薬と抗転移薬の開発に向け、CLEC-2 のメカニズムの解明を行うとともに、血小板の活性化、癌転移を抑える化合物の発見を目指す。

## (3) 研究の特色

私達自身が発見した CLEC-2 を利用した薬剤などの開発研究であるため、関連分野で、世界最先端を走っている。すでに、CLEC-2 の機能を抑制する抗血小板薬や抗転移薬が癌や心筋梗塞・脳梗塞に有効である可能性を実験によって確認しており、さらに研究を加速させる。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

死因の6割を占める癌と心筋梗塞・脳梗塞の予防や治療に応用できるため、波及効果は極めて大きい。例えば、年間30万人もいる癌死亡者と心筋梗塞・脳梗塞による死亡者15万人の、救命や生活の質の改善などへの寄与が期待される。

【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>胎生期におけるリンパ管と血管の分離に血小板上の受容体 CLEC-2 が関与するという成果は評価に値する。CLEC-2 の作用について血栓止血、リンパ管発生、癌転移、血小板造血、soluble CLEC-2 測定法の確立、CLEC-2 リガンド検索など多面的なアプローチを行っており、一定の成果を得ている。しかし、血栓止血システムにおける位置付けや特徴が明確になっておらず抗血小板薬や抗転移腫瘍薬開発への道筋は未だ見えていない。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>リンパ管の発生研究及び sCLEC-2 測定法の開発は当初の計画以上の進展が得られているが、創薬を目指したアプローチや臨床応用の点では進捗の遅れが見られる。しかし、対応策については十分に検討されており、所期目的の達成は可能と見込まれる。</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 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>胎生期のリンパ管・血管の分離に CLEC-2 が重要な役割を果たしており、そのメカニズムに血小板活性化で放出される TGF<math>\beta</math> ファミリーが重要であることを明らかにすること、sCLEC-2 測定法の開発や CLEC-2 結合低分子化合物リガンドの同定も行っており、先進性・優位性は認められるがブレークスルー成果とはいえない。</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 )

抗がん剤や転移抑制薬の開発につながれば臨床的インパクトも大きく、その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 )

研究体制は適正にマネジメントされ、成果の発表も概ね順調である。論文発表も着実に  
なされており、高校生向けの公開授業など広報活動も積極的に行われている。

研究課題名	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
研究機関・部局・職名	信州大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	新藤 隆行

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

心不全、腎不全、肝不全などの「慢性臓器障害」は、体内の各臓器の働きが慢性的に悪くなった状態であり、いったん進行すると治療が難しくなります。

「慢性臓器障害」は高齢者の健康を著しく悪化させるため、高齢化社会が進みつつある我が国では、その制圧が大きな課題です。

### (2) 研究の目標

各臓器が健康的に働く上で、血管は中心的な役割を果たしています。本研究では、血管を若々しく健康に保つための仕組み＝「血管統合機構」を解明し、新しい治療法の開発につなげます。

### (3) 研究の特色

我々は、血管が自ら作り出し、体中を循環している、アドレノメデュリン (AM) という物質に注目しました。我々は、AMが、血管を作る細胞の生存や、血管の健康状態を維持する上で重要な働きをしており、更に、RAMPというタンパク質が、このAMの機能を制御していることを突き止めました。本研究では、AMやRAMPの遺伝子を人工的に改変したマウスなどを用いて、その働きの全貌を明らかにします。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

これまで有効な治療法が無かった慢性臓器障害に対する新しい治療法に道が開かれます。また血管を若々しく保つ方法や、臓器障害を防ぐ方法を開発し、国民の健康増進とライフイノベーションにつなげます。

【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>遺伝子改変モデルを用いた AM-RAMP 系の機能解析については一定の成果が得られているが、慢性臓器障害治療薬の開発については、低分子化合物のスクリーニングや低分子化合物設計について具体的な計画が不明瞭で創薬ターゲット探索を目指した所期目標が達成されていない。残された補助事業期間内に所期の目的を達成させるためには結合化合物のスクリーニング系を早急に立ち上げることが必要である。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>創薬ターゲットの探索の基礎となる AM-RAMP の機能解析は、遺伝子改変マウスの作成に主力が置かれてきたため、機能解析以後の研究計画が不明瞭で、対象とする疾患やスクリーニング系が明確でない状況から考えて所期の目的達成見込みは極めて乏しい。AM-RAMP 系の一部について構造解析を終えリガンド結合に関する研究成果を得ており、また生物発光アッセイに関する研究も進捗している。しかし、その他の AM-RAMP 系の遺伝子改変マウスの作成の進捗が遅れている。またプロテオーム解析、メタボローム解析をどのように展開するのか明確な研究方針の確定、及び、当初の目標であった化合物のスクリーニング系の確立が急がれる。</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（ <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（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
AM-RAMP 系の研究に重要な遺伝子改変動物を作成し、AM-RAMP 系の生体内機能解析に		

において先進性・優位性があるが、ブレークスルー成果とは考えられない。オミックス解析から得られたミトコンドリア機能調節にかかわる知見は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)

遺伝子改変マウス作成技術 S C O T や新規イメージング技術については関連分野への寄与が期待されるが、AM-RAMP系の病態生理学的意義が確定的でなく、創薬ターゲット探索という目標が達成されていない現状では社会的・経済的な課題の解決への波及効果は見込まれない。

#### 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)

成果の論文発表や国民との科学・技術対話も積極的に行われており、科学・技術対話も一般向けのワークショップや公開セミナーの他、研究室見学ツアーなど積極的に実施されており評価できる。知財に関しては 2012 年に 2 件特許申請している。



研究課題名	細胞分裂装置が働く仕組みの研究
研究機関・部局・職名	名古屋大学・大学院理学研究科・教授
氏名	五島 剛太

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

私たちの体は60兆個もの細胞からできています。細胞が分裂して増えることは、たった1個の受精卵から私たちの体が出来上がるために必要不可欠なプロセスです。また、細胞分裂の異常は、癌をはじめとした重篤な病気を引き起こすことも知られています。しかし、細胞分裂がどういったメカニズムで進行するのか、まだよくわかっていません。

## (2) 研究の目標

私たちの研究チームは、細胞分裂の仕組みを解き明かしたいと思っています。特に、細胞分裂の際に必要な分裂装置（スピンドル、と言います）を作るために必要な未知の遺伝子の発見、スピンドルの中で起こる複数のタンパク質による化学反応の詳細の理解を目指します。

## (3) 研究の特色

細胞の中で実際に起こっている化学反応を試験管の中で再現しよう、これまでヒトでは見つけられなかった新しい遺伝子を植物から見つけ出そう、というのが2つの大きな特色です。植物で見つかる遺伝子の多くは私たちヒトも保持していると予想できますので、ヒトの細胞分裂機構の理解に貢献できるはずです。いずれも、これまでにない独創的な研究内容です。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

新たに見つけた細胞分裂関連遺伝子は、抗がん剤の標的候補となります。また、化学反応の再現により、細胞分裂装置の働く仕組みが分子レベルで解き明かされることとなります。さらに、動物と植物を同時に研究することで、両者の共通性、異なる点など、生物の進化についての新しい知見も得られるのではないかと期待しています。

【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>本研究課題は、正確に生命を継承する仕組みを明らかにする目的で、細胞分裂装置・スピンドルが働く分子レベルの仕組みの解明に取り組もうとするものである。採用した再構成プロジェクトは極めて興味深く、今回達成できなかった微小管依存的な微小管の生成、マイナス端での束化についても、アッセイ系に基づいた新規因子の精製なども含めて引き続き努力を継続して欲しい。全体的に、目的の達成に向けて、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>紡錘体微小管の動態に関する研究で、再構成系とヒメツリガネゴケを用いた2つのテーマを課題に挙げている。1部では細胞分裂装置スピンドルの3つの重要なパーツについて精製タンパク質で再構成することを目指し、2部ではヒメツリガネゴケを用いて網羅的 RNAi スクリーニング系を確立し、新規のスピンドル形成因子を同定することを目的としていた。1部の「微小管プラス端の伸縮」については、精製した3つのタンパクを混合することにより伸長過程を観察することができ、初期の目的をほぼ達成できたといえる。紡錘体の構造およびその機能は複雑で全容を解明するにはまだかなりの時間を必要とするが、少なくとも当初に挙げた課題については順調に研究が進められていると思われる。</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>		

・当初の目的の他に得られた成果が ( ある ・ ない)

電子顕微鏡によるスピンドルの微細構造解析で、スピンドルの細胞内での動態を観察できたこと、再構成プロジェクトにおいて、XMAP215、EB1、Sentin およびチューブリンの4因子系の微小管動態の再構成に世界で初めて成功したことは高く評価できる。生化学的アプローチについては、必要な因子をさらに網羅的に精製し、それらの個々の機能、そしていろいろな組み合わせで微小管と混ぜ合わせた時の反応を、系統的に調べてゆくべきであろう。ヒメツリガネゴケの誘導 RNAi 実験系はすでにくつかの成果もでており、研究グループの今後の優位性を維持するのにブレークスルーの一つと評価できる。

#### 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)

精製タンパクを用いた再構成系の確立と それによるメカニズムの解析はきわめて重要なアプローチである。巨大分子の精製は困難が伴うことは予想されるが、染色体分配に関する高次プロセスを再構成できる可能性を提示しており、最後までやり遂げてほしい。また、大規模 RNAi スクリーニング系を植物で構築したことから、植物育種分野への貢献も視野に入ることが期待される。

#### 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)

目標達成に向けて研究を十分に計画し、若手研究者(助教やポスドク)や学生・大学院生達と着実に取り組んでいる。論文発表は、JCBをはじめ、専門分野の一流誌に掲載されており国際的に高く評価され、適切なマネジメントが行なわれ、助成金は有効に活用されていると判断できる。

研究課題名	哺乳類の網膜外光受容機構の解明
研究機関・部局・職名	名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授
氏名	吉村 崇

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

熱帯以外の地域に生息する動物は、日照時間の変化を手掛かりにして四季の環境変化に適応している。その際、哺乳類以外の脊椎動物は目の他に、脳内でも光を感知するのに対し、哺乳類では目が唯一の光受容器官であるとされている。我々は最近、鳥類の脳内で光を受容する新規な光受容器を同定することに成功したが、この新規光受容器は哺乳類にも存在している。

## (2) 研究の目標

本研究では哺乳類の脳内に存在する新規な光受容器の機能を解明することによって、哺乳類が網膜以外の組織で光を受容する仕組みを解明する。

## (3) 研究の特色

哺乳類においては目が唯一の光受容器官であると長年信じられてきたが、光は皮膚や骨などの組織を通過して体内に到達することが示されている。本研究を通して哺乳類が網膜以外の組織で光を受容する仕組みが明らかになれば、生物学の常識を覆すことになる。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

日照時間が短い冬季にうつ病を発症する季節性感情障害の治療には光療法が有効である。本研究で季節性感情障害に関与する光受容器が明らかになれば、将来その克服に貢献することが期待される。さらに日照時間は動物の繁殖のタイミングを決定するため、家畜の生産性の向上に貢献することも期待される。

【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>鳥類の解析から見いだした哺乳類のオプシン5の脳内発現を検討し、光応答性についても明らかにしている。さらに、ノックアウトマウスの解析より、紫外線に対する行動リズムの同調低下を認めており、限定的であるにせよ、一定の成果が見込まれる。オプシン5ニューロン発現スライスを用いた研究といった今後の進展が期待される。成果は独自性があり、科学的にも高く評価できる。しかし、紫外線照射時や環境温度の上昇によるマスキングによる行動抑制という、研究者の新たな研究方向は概日リズム機構や光受容機構との関係が不明確である。</p> <p>今後の展開として、紫外線による熱産生と概日リズムとの関連性は大変興味深い課題であり、TRPチャンネルとの関連性の発見もメカニズム解明に向けた重要な進捗と思われる。ただし、当初の目的にある哺乳類における網膜外光受容の生理的意義が明らかになるような研究成果に向けた集約的な研究展開を期待したい。また、ヒト検体での解析に進展があまり見られないので、医学部などとの共同研究体制を築いて、バイオバンクなどを活用した様々な方法でヒトオプシン5の発現を検証すべきだと思われる。新たな概念（知見）の構築に向け、今後の進展を大いに期待する。</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>哺乳類における視覚以外の光感受とその応答に関して、すばらしい成果をあげており、順調な進捗状況と認められる。鳥類の解析から見いだした哺乳類のオプシン5の脳内発現を検討し、光応答性についても明らかにしている。さらに、ノックアウトマウスの解析より、紫外線に対する行動リズムの同調低下を認めており、限定的であるにせよ、一定の成果が見込まれ、今後の進展が期待される。特に、マウスのオプシン5発現ニューロンのスライス研究も期待される。また、魚類の血管嚢が日照時間を感知して季節繁殖を制御する季節センサーであることを明らかにした実験は、哺乳類の成果では無いにせよ、研究者の特色を生かした重要な成果である。</p> <p>今回研究代表者は、紫外線や環境温度による行動抑制（研究者の言うネガティブマス</p>		

キング) に関して報告と展望を行なっている。概日リズムが環境温度によってどのように制御されるのかは、非常に興味のある現象である。しかし、研究者の提示したデータからは、紫外線や環境温度によってもたらされた行動リズムへの影響は、単に行動の抑制であり、概日リズム機構とは関係が認められない。マスキングの脳内機構解明のため、研究者はTRP受容体ノックアウトマウスの行動量の解析を行なっているが、TRP受容体のように多くの領域に発現する物質では、その機能解明はかなり限局される。今後、他分野の神経科学専門家との共同研究を含め、慎重に進められることが望まれる。

また、ウズラでされている細胞レベルのオプシン5の検索は、哺乳類でも脳スライスでの電気生理など、細胞レベルでの機能解明が望まれる。その上で、このノックアウトマウスを用いた、季節性感情障害など気分障害の解析を進展させて欲しい。

脳内に発現するオプシン5の光応答性、*rd*突然変異マウスとの二重変異体における解析、および紫外光がもたらす熱産生と概日リズムとの同調性に集約した計画が立てられ、課題対策は明確である。しかしながら、野生型マウスがオプシン5を介して紫外光を受容する生理的意義を解明するような研究計画も含まれると、より生物学的意義が深まり、また同時に社会的波及効果が期待されるようになると思われる。

### 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 )

哺乳類における視覚以外の光感受は以前から想定されていた課題ではあるが、その真偽や実体は全く不明であった。申請者は当該分子を同定し、その役割を解明しつつあり、他に例を見ない、先進的な成果を提示している。鳥類や魚類で見いだされた網膜外光受容機構が哺乳類においてもオプシン5という単一分子を介した機構で存在することは、非常に重要な発見である。また、マス解析より髄液接触ニューロンで構成される血管嚢が、季節センサーであるとの発見は興味深い。これらの生理的意義を明確にしたり、何らかの病態や社会現象と関連づけられたりすることが期待される。作製されたオプシン5のノックアウトマウスがその手段になる可能性がある。そのような意味において十分な先進性と優位性を認める。紫外線による熱産生と概日リズムとの関連性は大変興味深い課題である。しかし、TRPチャンネルとの関連性の発見があったと報告されているが、報告書の記載レベルでの判断ではまだその因果関係が不明確でブレークスルーと呼ぶべき段階とは言えない。紫外線でない光でも温度変化を生じさせるし、それらとの切り分けが明確にできる成果報告を期待する。また、前述したように、哺乳類における網膜外光受容の生理的意義が明らかになるような研究成果を期待したい。

鳥類や魚類における季節感知機構の更なる解明に貢献する研究成果があった。これらは研究代表者でなければ成し得ない独創的な研究進展で、高く評価する。応用に関しては、

すぐにどうするというだけではなさそうであるが、生命現象を深く正確に理解することは、普段の健康維持にとって欠かせないことは言うまでもない。

#### 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)

魚類の血管嚢が日照時間を感知して季節繁殖を制御する季節センサーであることを明らかにした実験は、哺乳類の成果では無いが、動物の光による内分泌制御機構の解明に非常に重要な成果だと言える。哺乳類のオプシン5の光応答性、紫外線に対する行動リズムへの影響は、将来の研究の進展が期待される。それは、光感受は体内時計のリセットや、鬱気質の改善などの大きく関わると考えられているからである。

鳥類でよく知られる光周性の原理が哺乳類にも適応される可能性が示されることで、人々の興味を引くことは必定だが、社会的・経済的課題の解決への貢献は、少なくとも間接的に見込まれる。ただ、病気との関連性については、将来的な希望的観測においては期待されるが、遺伝子欠損マウスにおいて何らかの病態に関連する異常性が認められたり、紫外線量や脳内オプシン5の変動と何らかの病勢との関連性が認められたりすることがあれば、研究代表者が述べるようなことも期待できる。今後の問題であろう。

生命現象を深く理解することは、普段の健康維持にとって欠かせない事は言うまでもない。逆に、このようなデリケートな生命システムに関して、安易な創薬・薬剤で対処することの無意味さを明らかにできるものと期待される。

#### 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)

特に問題点は見当たらない。ただ、研究実施体制においては、研究代表者の研究室だけの遂行よりも、他機関との共同体制も勘案材料である。例えば、報告書の記述範囲では、ヒトでの解析においてはどのような検体を用いたか不明であるので(健康人か患者検体か、年齢、性別などの情報欠如)、その精度は不明確である。初期の段階でヒト検体での精査が指摘されているので、医学部などとの共同研究体制をとり、バイオバンクなどを活用して様々な検体、様々な方法でヒトオプシン5の発現を検証すべきだと思われる。また、ヒトに限らず、サルなどの他の霊長類での検証も視野に入れると研究の遂行力が増すと思われる。マウスにおけるパッチクランプの専門家は数多く存在しているので、そのような共同研究体制も構築できると研究推進に加速度がつくように思われる。

査読付き論文9報や学会等での発表21報など、適切に行われていると認められる。大学や研究機関での一般公開に積極的に取り組む姿勢や実施状況を認める。機会を捕らえ、一般に向けての情報発信もしていると思われる。H25年度においても引き続き国民に対する発信が予定されており、良好である。

研究課題名	環境ストレスによる心血管系障害に対する予防システムの確立
研究機関・部局・職名	三重大学・大学院地域イノベーション学研究科・准教授
氏名	市原 佐保子

## 研究概要：

## (1) 研究の背景

現在の日本の医学・医療における課題は、健康寿命の延長、すなわち「健康な高齢者を増やす」ことです。高齢者のADL（日常生活動作）を損なう最大の原因は、脳血管を含めた血管疾患であり、WHO（世界保健機構）も、世界的にみた健康増進対策の今後の鍵として「心血管病」を挙げています。今後、高齢化社会を迎えるわが国において、心臓病や脳・心血管系疾患に対する有効な予防法や治療法を開発することが急務です。

## (2) 研究の目標

環境化学物質や放射線を含めた環境ストレスによる心臓や血管に対する障害の作用メカニズムを解明し、またヒト集団を対象とする疫学研究も実施し、環境ストレスに対す個人の感受性の差を明らかにします。本研究では、心血管疾患の初期症状の診断に有効なマーカーを同定し、心血管疾患の予防法を確立します。また、心血管障害における心筋幹細胞と血管幹細胞の役割を解明します。

## (3) 研究の特色

最近になり、心臓にも「心筋幹細胞」が存在し、「再生機構」が存在することが明らかになりました。本研究が、斬新であり独創的な点は、その心筋幹細胞に着目し、環境中の物理・化学要因などの環境ストレスによる心血管系臓器に対する影響において、心筋幹細胞と血管幹細胞が果たす役割を解明する点であり、その成果は心血管系分野での再生医療の発展にも寄与します。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

環境ストレスによる健康影響は、次世代への影響も危惧されるため、環境要因の人類への影響を科学的に明らかにすることが重要です。本研究は、環境ストレスによる心血管障害リスク評価に役立つのみならず、生活習慣や過労等による心血管疾患の病態解明や発症予防・治療法の確立に寄与し、医療費の削減や元気で活力のある高齢化社会の実現に貢献します。



【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>本研究代表者が掲げている、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、のいずれにおいても、特に大きな成果が見られているとは言い難い。</p> <p>1点目としては、以前から指摘されていたことであるが、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点の改善が必要である。2点目としては、これも以前から指摘されていたことであるが、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という3つの研究をどう結び付けるか、という観点からの改善が必要である。3点目として、特に人を対象とした①産業保健や②地域保健の疫学研究では、研究計画において、研究仮説やそれを証明するための対象と方法について、明確にして研究を実施していくことが必要である。4点目として、研究助成を受けて得られた結果については、その成果の善し悪しにかかわらず、学会発表や論文発表をすることが必要である。そして、本研究助成金によって得られた結果の発表か否かが分かるように報告書に記載することが必要である。今後は、これら複数の課題を統一しようとするのではなく、②については成果をまとめ、③については遂行の体制構築が必要である。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>平成 22・23 年度における進捗状況確認結果・所見に指摘された改善すべき点としては、次の2点があった。1点目は、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点である。2点目は、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という3つの研究をどう結び付けるか、という点であった。平成 25 年度までに提出された報告書や研究計画書を見ると、以上の2点の指摘に関して具体的な改善がみられていない。</p> <p>1点目については、当初の研究目的を達成しないうちに、新しい研究テーマが提出されるので、いずれも実現可能性が疑わしくなっている。例えば、平成 22 年度の研究計画には、ナノ物質の血管内皮細胞および血液脳関門に対する影響を研究するとあるが、その経過や結果が平成 22 年度やそれ以降の報告書には記載がなくなっている。平成 23</p>		

年度の研究計画には、エピジェネティック解析による遺伝子発現抑制と心血管系疾患発症との関連解析を実施するために、住民コホートを構築し、心血管疾患発症に係る遺伝因子・環境因子の相互作用を明らかにするとあるが、その経過や結果が平成 23 年度やそれ以降の報告書には記載がなくなっている。さらに、平成 23 年度の研究計画には、中国上海市にある酸化チタン製造工場において、各職場で 5-10 箇所のポイントを決め、ナノ粒子の曝露濃度と健康指標との関連性を統計学的に検討するとあるが、平成 23 年度やそれ以降の実施状況報告書には僅かな記載があるのみで、学会発表や論文発表がなされていない。

2 点目の、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という 3 つの研究をどう結び付けるか、という点に対しても、その解決策としての明確な方向性が示されていない。その内、産業保健としては、中国ナノ製造および取扱工場労働者の調査研究を行うことが示唆されているが、上海市や広州市のナノ工場での研究についての断片的な記載はあるが、その研究に関する具体的な対象と方法が明確になっていない。研究目的には、ナノ素材製造工場、取扱工場の曝露と健康影響の監視システムを構築することが盛り込まれているが、その進捗状況に関する記載がない。平成 22 年度の研究開始から 4 年目に入っているのであるから、少なくともナノ取扱工場においてパイロット研究などを済ませて、学会発表を終えていなければならない時期である。また、地域保健として挙げられている三重県いなべ市を中心とした地域における調査研究についても、具体的な対象と方法が明確になっていない。どの程度の規模の住民を無作為抽出するのか、収集する生体指標としての DNA 抽出後に何を測定するのか、質問紙調査の内容は何か、などの記載が必要であるが、いなべ市の住民のコホート研究の進捗状況に関する系統的な記載がない。平成 22 年度の研究開始から 4 年目に入っているため、住民コホートのパイロット研究などを済ませて、学会発表を終えていなければならない時期である。さらに、心血管障害における心筋幹細胞と血管幹細胞の役割を解明し、治療方法の開発に寄与する、という研究目的の記載がみられる。しかし、平成 22 年度の研究開始から 4 年目に入っているため、パイロット研究などを済ませて、学会発表を終えていなければならない時期であるにもかかわらず、心筋幹細胞（こちらは断念したと記載されている）や血管幹細胞の研究の進捗状況や成果に関する記載が乏しい。以上のように、3 つの研究分野の進捗状況がいずれもあいまいであるために、以前から指摘されている 3 つの研究をどう結びつけるかという指摘に対する明確な方向性を示すに至っていない。

①産業保健研究として、ナノ粒子工場労働者の曝露評価および脈拍変動などの健康への影響を検討する、というが、具体的な対象と方法の記載がない。②地域保健の研究として、一般住民から DNA を抽出し、喫煙歴と DNA メチル化の程度との関連性を検討するというが、具体的な対象と方法の記載がない。さらに、当初の仮説であった環境ストレスと心血管系障害の関連性の研究に関する視点が消失している。③血管幹細胞による心血管系の再生研究として、動物実験や培養細胞実験を行うとしているが、このテーマでのこれまでの成果が明確に示されていないことから、今後の成果も期待できない。

**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）

業績として記載されている論文発表や学会発表の中で、本研究課題である「環境ストレスによる心血管系障害に対する予防システムの確立」と直接関連する研究成果が乏しい。特に、中国ナノ製造および取扱工場労働者の調査研究や、三重県いなべ市を中心とした地域における調査研究と関連する研究成果が業績欄に見当たらない。

追加調査票の中に、ナノ取扱工場で調査研究を実施し、環境中のナノ粒子のサイズ別個数濃度の変化を連続的にデータ化し、労働者の自律神経機能との関連性を明らかにした、という記載があるが、具体的な対象と方法の記載がないままに結果のみが記載されており、論文発表や学会発表の業績欄にも関連する記載がないことから、確証が得られない。

症例対照研究の結果から冠動脈疾患の感受性遺伝子の同定を行っているとのことだが、いなべ市住民のコホート研究ではなく、医療機関で実施された症例対照研究の結果が示されており、最終報告書ではこの点を明確にすることが求められる。

**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）

研究成果は、関連する研究分野の進展に寄与ものではなく、社会的、経済的課題の解決への貢献も見込まれるものではない。

**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）

①産業保健、②地域保健、③血管幹細胞による心血管系の再生研究、という3つの分野に、研究費をどのように配分しているのかが不明である。特に、地域保健のコホート研究への研究費の配分が不明である。3つの分野の研究のそれぞれに責任者を置いて研究実施体制を取るなどの方策がなく、適切なマネジメントがなされているとは言い難い。論文発表、会議発表のうち、本助成金による研究課題によって実施された研究がどれなのかが明確でない。従って、助成金が有効に利用されているのかどうかは明確では

ない。前回の指摘事項であった2つの点である、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点と、①産業保健、②地域保健、③血管幹細胞による心血管系の再生研究、という3つの研究をどう結び付けるかという点に関して、対策の方向性が示されていない。特に、当初の研究目標を達成しないうちに、新しい研究テーマが提出されるので、いずれも実現可能性が疑わしい。

平成24年度の主な論文発表として、1-bromopropaneへの曝露研究、肥満ratを用いた遺伝子変異研究、慢性腎疾患患者の染色体の感受性座位研究、メタボリック症候群におけるadipocytokine研究、メタボリック症候群のratモデル研究が記載されているが、本助成金による研究課題との直接的な関連性があるとは考えにくい。

国民との科学・技術対話については、本研究に関連する事項を含めて行っていると記載されているが、本研究のどの成果であるのかが不明確である。

研究課題名	マラリア原虫人工染色体を用いた革新的耐性遺伝子同定法の確立と応用
研究機関・部局・職名	三重大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	岩永 史朗

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

マラリアは年間約3億人の感染者と約100万人の死者を出す世界3大感染症の一つです。現在のところ、ワクチンなどの効果的な予防法は無く、抗マラリア薬による治療が主な対策です。しかし近年、薬剤耐性マラリア原虫の急速な拡散による治療効果の低下がWHOにより報告され、マラリアによる死亡者数の増加が強く懸念されています。よって薬剤耐性原虫の拡散阻止はマラリア対策において最重要課題となっています。

### (2) 研究の目標

マラリア原虫はある特定の遺伝子に変異が起き、薬剤耐性を獲得します。薬剤耐性の原因遺伝子を決定できれば、その情報を基に診断し、耐性のない薬剤を選択し治療することが可能です。しかし現在、薬剤耐性遺伝子を同定する方法は無く、その多くは不明のままです。これを解決するために私たちは「マラリア原虫人工染色体」を使って迅速かつ簡便な薬剤耐性同定法を開発し、タイの医療・研究チームと共同で患者より熱帯熱マラリア原虫の耐性遺伝子を同定することを目標とした研究を計画しています。

### (3) 研究の特色

マラリア原虫人工染色体は人工的に作製した極小の染色体で、原虫の遺伝子操作における最新の遺伝子ツールです。これは私たち研究チームにより世界で初めて開発された日本発の技術です。人工染色体を使った高度な遺伝子操作により薬剤耐性遺伝子を同定することは前例のない革新的な試みです。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

私たちの研究成果は薬剤耐性遺伝子を分子マーカーとした正確な診断技術の開発や精度の高い薬剤耐性マラリア原虫のサーベイランス技術の開発へ応用できます。これらにより効果的な治療と薬剤耐性原虫の拡散防止が可能となります。また薬剤耐性遺伝子の機能を調べ、耐性機構を解明することで耐性を回避する新規治療薬の開発にも繋がると期待されます。

【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>ウイルス、細菌、寄生虫による感染症の治療において最も重要な問題は薬剤耐性である。新規の薬剤開発とこれに対する耐性株の出現は化学療法が開始されて以来の永遠の課題であり、特に宿主と同じく真核生物である寄生虫感染ではその耐性機構の解明が困難を極める。その原因の一つは薬剤の作用機構自身が明確ではない場合が多いことである。このような場合、逆に耐性遺伝子の同定からその薬剤の作用機構が明らかになる可能性がある。本研究課題では、次世代の遺伝子研究をリードする新たな技術の開発に成功しており、その点が高く評価される。この技術は現在最も危惧されているアルテミシン耐性のメカニズムの解明にも応用可能であり、具体的な成果も期待できる。したがって、このような観点から本研究の意義は大きい。</p> <p>重要なコンポーネントである野外分離薬剤耐性原虫株を最後の1年間に解析する計画に無理がないことを期待するが、その解析の成否こそがこの研究の価値を左右するものであり、期待と不安が入り交じる。研究実施の面で特に改善すべき事項は見当たらないので、このまま精力的に研究を進行させることに心がけていただきたい。実験室で短時間の高効率の遺伝子導入法を確立することに加えて、流行地の研究者と共同で耐性株を実際に入手し、マラリア原虫の薬剤耐性機構に迫るといふ本研究に大いに期待したい。</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>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。抗マラリア薬の開発、その薬剤耐性出現の機構を明確にすることは極めて重要である。本研究は薬剤耐性関連遺伝子を同定するためのアプローチとして、人工染色体による安定的かつ効率的な遺伝子導入により薬剤耐性獲得をチェイスするという手法を用いているが、この点ではユニークで独創的である。当該研究者は人工染色体によるマラリア原虫への遺伝子導入の系を確立し、これまでにマラリア原虫の全ゲノムをカバーすると思われる出発材料を整備し、それを原虫に導入することによる薬剤感受性の変動（具体的には薬剤耐性の獲得）</p>		

を指標として観察を進めている。

研究は主に2つのコンポーネントからなっており、実験室内の研究では人工染色体の遺伝子導入へのプロトコルを検討し、予備的研究から蓄積してきた経験も含めて、ほぼ円滑な実験系を確立して順調に進捗していると評価できる。一方、薬剤耐性原虫株を、既に実験室内で確立されている原虫株ではなく、野外分離原虫株の薬剤耐性を評価して、耐性原虫株から耐性遺伝子を同定するアプローチを試みている。後半のコンポーネントは新規の耐性遺伝子情報が得られる期待が大きいですが、現在までに「耐性原虫株」の確立がなされた段階であり、残る期間中に人工染色体遺伝子導入実験系で解析を急ぐことが必要である。

これまで進められて来た研究代表者のマラリア原虫人工染色体技術から判断すると、原理的には薬剤耐性遺伝子の同定はかなりの確率で可能と考えられる。一番問題となるのは、現在その出現が報告されつつあるアルテミシニン耐性株に関し、確実な耐性株の入手である。その点で、本研究ではタイ・ミャンマー国境のフィールドを設定し実際にサンプルの入手を開始しており、その対応は明確かつ適切である。ただし、野外で分離された薬剤耐性原虫株が46株（重複カウントの可能性については不明）得られたとあり、これをもとに、残された1年間でそのすべての耐性遺伝子を解析できるのか疑問がないとはいえない。特に野外分離株の解析で興味あるのは、未知の耐性遺伝子が見つかるかもしれないという期待であり、そのためには効率的に実験を進めないとは時間的にはやや厳しい状況と考えられる。

### 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）

熱帯熱マラリア原虫というヒトの病原体の研究に対し、これまで遺伝子操作技術の導入、その方法の確立が与えた影響は計り知れない。しかし、それらの遺伝子導入の効率は低く、しかも長時間を要した。研究代表者が今回開発した直接遺伝子導入法は、人工染色体の応用という点で画期的であり、導入効率および操作時間も大きく改善されている。人工染色体の応用は、マラリア研究の中では先進性があると認められ、さらにこれまでの人工染色体に関する基礎的研究の蓄積を併せると、この研究者にはこの課題に関する限り世界的にも優位性を持つことは間違いないと思われる。

使用されている人工染色体は研究代表者が独自に開発したものであり、世界中の多くの研究者がMTAを結び、その使用を開始している。これらの系により、最終的にこれまでの500～1000倍高い効率で遺伝子導入が可能となり、マラリア研究が加速するものと期待する。この様に研究代表者の研究成果は他を圧倒する先進性・優位性を持ったものである。

この研究は野外分離原虫株から薬剤耐性遺伝子を見いだすことが目的に含まれているが、世界におけるマラリア原虫の薬剤耐性獲得のホットスポットであるタイ-ミャンマー国境地区から46株の薬剤耐性原虫株を実験室内培養の株化していることは、この研究にとどまらず、今後の重要な研究材料となるものである。原虫株個々の遺伝的背景を明らかにすることで、マラリア研究のためにも貢献が期待される。

その他、特許出願自体は研究の目的ではないが、特許出願についてもこの研究代表者は積極的である。

#### 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)

人工染色体と直接遺伝子導入法による短時間で効率の良いマラリア原虫への遺伝子導入の重要性は上述したが、それに加え本研究により種々の薬剤耐性遺伝子が見出されれば、マラリア原虫における薬剤耐性出現の分子機構が明らかになり、薬剤耐性克服に直結する情報を得ることが可能となる。薬剤耐性は寄生虫に限らず、ウイルスや細菌に関しても感染症に関わる問題の中で最も重要な位置を占めるものであり、病原体の薬剤耐性の戦略を知る事による波及効果は多大なものである。

薬剤耐性は細菌と抗生物質、ウイルスと化学療法剤の例を見るまでもなく、宿主と病原体、そして治療の観点から永遠の問題である。特にマラリアは特效薬であったクロロキンに対する耐性株が世界中に蔓延し、さらに新規抗マラリア薬に対してもメフロキン、アトバコン、そしてアルテミシニンと次々に出現して来ている。本研究でとられているアプローチは「網羅的探索」ではあっても、原虫のゲノム情報に照らせば直ちに原虫遺伝子として同定が可能であり、データとしての価値が高いものである。マラリアが与えている流行地における大きなヘルスインプクトを考えると、この研究で得られる成果は公衆衛生学的にも貢献が大きいであろう。経済的課題の解決までは直接的に結びつかないが、マラリア原虫の薬剤耐性の獲得は地域の社会生産性にネガティブに寄与することを考えれば、一定レベルの貢献が期待される。

なお、本研究課題でとられた薬剤耐性遺伝子の解析方法は、それ自体に相当高い応用性が認められるので、マラリア原虫の機能に関する研究法として広範な応用が考えられる。

#### 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)

研究計画は緻密に立案され、実行されており、耐性株入手のためのタイの研究者との共同研究も含め、マネジメントも着実である。指摘事項に対しても、耐性遺伝子の具体



的な同定の方略について考察されており、正しく対応されている。ただ、平成 24 年度に塩基配列決定装置の購入が見送られている。この研究計画では相当に重要な機器であることが推定されるが、その点で研究実施がより効率的であり得た可能性を感じたが、何故代替機種を考えなかったのかが不明確である。相当額の消耗品費に項目変更となっている。これは震災による機器製造の発する問題に起因するところもある。研究実施体制は研究の規模から考えるともう少しマンパワーがあっても良いのではないかと考えられるが、研究代表者は長年の経験をもち、また研究室の他のグループの支援も充分あるので、問題はないと考えられる。

論文に関しては査読のある専門誌に 6 件公表しており、会議発表も 13 件と十分な努力を行っている。また特許も PCT 申請も含めて 2 件申請しており、知的財産に関する意識も高い。また、新聞報道を通しての研究の広報活動も積極的に進めている。

NEXT プログラムにおける寄生虫関連の 3 課題（本研究課題に加え、他の研究課題（LS002、LS003）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。

Web ページを公開していることは有効であるが、更新履歴を見ると、最新の情報が掲載されているとは考えられない。この点は改善が望まれる。ちなみに、三重大学医動物学のホームページから NEXT の Web ページには入れないようであるので、この点も考慮すべきである。

研究課題名	新薬創出を加速化するインシリコ創薬基盤の確立
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	奥野 恭史

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

近年、製薬業界では新薬の承認数が低迷し続けているという深刻な問題を抱えており、新しい医薬品を効率的に作ることが非常に重要な課題となっています。しかしながら、医薬品候補となる化合物（化学物質）の化学構造には無限のバラエティーがあることから、全ての化合物を人間の手で生成して、その薬効を確認することは不可能であり、医薬品候補化合物を効率的に創製するための根本的な解決策は未だ得られておりません。

## (2) 研究の目標

そこで本研究では、コンピューターを用いて、病気の原因タンパク質に作用する新しい医薬品候補化合物の分子デザインを自動に行う計算手法（プログラム）の開発を目指します。

## (3) 研究の特色

具体的には、人工知能技術などの最新の IT 技術を用いることで、これまで不可能であった無限の化合物のバラエティーから医薬品候補化合物を高精度にデザイン（予測）することを実現し、新しい医薬品候補化合物を高効率に創製する技術基盤の確立を図ります。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究で開発する計算手法を用いることで、医薬品開発の劇的スピードアップが可能となり、結果として新薬を求める患者全体への医療貢献と製薬産業界への経済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、医薬品開発における標的タンパク質への活性を示す候補化合物を自動デザインする高精度な計算手法を開発し、デザインされた化合物の化学合成とその活性検証を通じて新規化合物ライブラリーを合理的に創出する技術基盤開発である。すでに良質な新規化合物ライブラリーの合理的創出を主眼においた創薬計算手法を提案し、その有効性を実証してみせており、当初の目的を十分に達成したと言える。更に追加課題を適切に設定して、その実現においても順調な進展が認められる点も評価される。De novo ドラッグデザインシステムを早期に完成・運用に漕ぎ着け、基本特許申請も済ませ、大学発のベンチャーに技術移転も終わっており、そして受託計算サービスの試験運用が開始されており、製薬企業の利用が可能となっている。ベンチャーの成功例になる可能性がある。</p> <p>敢えて付言するとすれば、GPCR に対する化合物の効果が顕著である一方で、プロテインキナーゼに対するそれが凡庸なものに留まったことを考慮して（24年度報告書）、標的タンパク質の汎用性に関する検討も期待したい。</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>化学構造に新規性をもたらす目的で反応スキームに則る断片化アルゴリズムを取り入れて、<math>10^{16}</math>オーダー個の合成可能な化合物構造を生成できるフラグメントライブラリーは、創薬で有用なツールとなると評価できる。独自性のある CGPS0 アルゴリズムを組み込んで所期の De novo ドラッグデザインシステムを完成させた。そして、予測性能評価を行いその有用性を実証しており、研究計画の進捗状況は順調である。当初の計画に掲げた目標は平成 24 年度までに達成され、平成 25 年度には新たな具体的な目標として、副作用（予測）情報の取り込み、スーパーコンピュータへの導入を視野に入れた目標と実施を追加の課題として設定している。</p> <p>この革新的ドラッグデザインシステムの真の評価には、ブレイクスルー的新薬の上市の実績および開発期間の短縮の視点が不可欠であろう。そのためには、製薬企業に対し</p>		

で、魅力的な実証知見(市場性のある新薬開発に繋がる)のアウトプット提示とケアができて初めて所期の目的が達成できたと評価される。後者についてはベンチャー企業で試験的に運用していることなので、所期の目的の達成が見込まれると評価できる。

### 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)

良質な新規化合物ライブラリーの合理的創出を主眼においた創薬計算手法は先進的である。活性化化合物の生成効率および計算速度の双方において優れたパフォーマンスを発揮しているのみならず、実際にデザインした化合物のヒット率についても優れた結果が得られている。多くの類似したコンピュータを駆使したドラッグデザインシステムがあるなか、ユニークなアプローチで成功しており、運用するまでに完成させたことは、立体構造をバーチャル化した視点の革新性とともに評価できる。

GPCR に対する化合物デザインでは特筆すべき性能が発揮されている。この結果は、これまでにないポテンシャルをうかがわせるものであり、今後、汎用性が実証されればブレークスルーと呼んでよいかも知れない。また、反応スキームを基本としたフラグメントライブラリーの早期の構築は、有機化学、合成化学などの他の分野を活用化させるものと評価できる。

当初の目的が早期に達成されたことを受けて、新たに課題を設定し、システムのパッケージ化、副作用予測、スーパーコンピュータ「京」への実装も進められている。また、市場性のある創薬が期待される受容体を標的としてデザインし、この化合物ライブラリーを物質特許申請にしたのは、特許化ビジネスの可能性を示しており高く評価できる。

### 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)

この立体構造をバーチャル化した革新的視点の De novo ドラッグデザインシステムは、決して従来の立体構造(とりわけ受容体立体構造)に依拠するドラッグデザインシステムを凌駕するものでないが、ケミカルゲノミクス情報に基づく創薬技術の先進性は、有機化学、合成化学分野の化合物ライブラリー構築に一矢を投じる可能性が高い。

創薬分野の進展に寄与が見込まれ、高速、高効率創薬へつながる可能性がある。精神薬などの模索することが困難な創薬標的に、蓄積された知識を活用する本システムは魅

力的かもしれない。

De novo ドラッグデザインシステムを早期に完成・運用に漕ぎ着け、基本特許申請も済ませ、大学発のベンチャーに技術移転も終えている。そして受託計算サービスの試験運用が開始されており、製薬企業の利用が可能となっている。従来は外国ソフトシステムが主流であったが、現場スタッフとの協調による改良などが行われることが期待できるので、フィードバックが働いて利便性・実用性の高いものとなれば、ベンチャーの成功例になる可能性がある。

#### 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）

十分な成果が挙がっており、研究開発マネジメントに問題はない。

本研究課題は他の多くのプロジェクトと連動していることもあり、また、本研究では補助的評価として使われている FDA の有害事象（データベース構築中）からのデータマイニングに関する論文が多いが、論文発表等は十分に行われている。今後は、国際的な評価を示すためにも、より評価の高い雑誌での発表が望まれる。

アウトリーチ活動については、小中高校生を対象にした活動を十分に行っており、問題はない。京都大学および関連学会等の広報活動の一環として、講演会のみならず新聞、一般雑誌への投稿掲載は精力的である。国民の期待、衆目に応えている。

研究課題名	アルツハイマー病の診断・治療に資する次世代分子イメージングプローブの開発
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	小野 正博

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

近年、我が国の高齢化に伴い、アルツハイマー病患者の増加が大きな社会問題となっている。現在、アルツハイマー病に有効な診断・治療法はなく、その開発が強く望まれている。アルツハイマー病患者の脳内には、認知症発症の数十年前から、 $\beta$ アミロイドおよびタウと呼ばれる2種類のタンパク質の凝集物が蓄積しており、これらがアルツハイマー病の原因物質と考えられている。

##### (2) 研究の目標

アルツハイマー病の脳に蓄積した $\beta$ アミロイドとタウ（原因タンパク質）を体外から可視化するための造影剤を開発し、画像診断技術へ応用する。

##### (3) 研究の特色

アルツハイマー病原因タンパク質を可視化する本技術の開発により、開頭手術等を行うことなく、原因タンパク質の蓄積を簡便かつ迅速に検知することが可能となる。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

アルツハイマー病原因タンパク質の簡易・迅速検査の実現は、早期・予防診断、他の認知症との鑑別診断、病状進行の判定につながる。また、原因タンパク質を標的とする治療薬の開発支援やその治療効果判定にも有効である。さらに、アルツハイマー病患者やその家族の生活の質の向上を図り、患者介護による経済的・社会的負担の軽減にも寄与することから、我が国の保健医療福祉分野への大きな波及効果が期待できる。

【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>Aβ凝集体を標的として SPECT 製剤の開発が目前であり、Aβイメージング蛍光プローブは動物実験試薬として市販されている。タウイメージングプローブの開発も概ね順調に進捗している。アルツハイマー病の診断製剤の開発は世界レベルでも先進性があり優れた成果が達成されつつある。</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>Aβ凝集体を標的として放射性および蛍光プローブに関して有望な化合物が得られ Aβのイメージングプローブの開発はあと一歩で実用応用の段階であり、タウイメージングプローブの開発も選択的結合性の向上の必要はあるが、概ね順調に進んでおり、所期の目的が達成される見込みが高い。</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>Aβイメージングプローブの開発に世界に先駆けて成功しており、研究成果に先進性や優位性がある。本補助事業で新しく開発したピリジルベンゾフラン誘導体 PBF-2 を用いた放射性プローブは ex vivo オートラジオグラフィにおいてマウス脳内にアミロイド班を明瞭に画像化した。123I/99mTc 標識プローブの開発も進捗しており、これらはブレークスルー成果と評価できる。</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)

A $\beta$  およびタウ凝集体に結合するイメージングプローブの開発は、アルツハイマー病の診断に有用であるのみならず、本疾患の病理と臨床症状を関連付ける優れたツールとなり、さらには発症メカニズムの解明や予防法の確立にも役立つことが期待され、その波及効果も大きい。

#### 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)

研究体制も充実しており、論文発表、特許取得も積極的になされており、適切なマネジメントが行われている。また、オープンキャンパスで展示するなど国民と科学・技術対話が実施されているが、さらに積極的な対話・広報活動に期待したい。



研究課題名	革新的分子標的薬創製を志向した真の“天然物創薬フロンティア研究”
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	掛合 秀昭

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

“天然物創薬フロンティア研究”とは、天然物（天然有機分子）が有する特異な化学構造や生物活性を最大限に活用した最先端創薬研究を行うことであり、世界的にもゲノム情報科学やシステム生命科学などとの融合展開が期待されている。また、死因別死亡数の上位を占めるがんや心疾患などの多因子疾患に対する治療薬の開発のための新しいリード化合物の創製および治療標的（標的タンパク質・標的生体内物質など）の同定などが切望されている。

## (2) 研究の目標

がん特異的微小環境および心不全発症機構などを制御標的とした新しい天然物の開拓・創製研究、創薬化学研究、ケミカルゲノミクス研究を機軸とした独創性の高い学際融合フロンティア研究を行う。

## (3) 研究の特色

オリジナリティーの高い有用な微生物由来の天然物の開拓・創製ならびに生薬・漢方薬成分の有効活用などを展開することで、化学・薬学・医学などの学際複合領域における創薬基盤となる先導的ケミカルバイオロジー研究を行う。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

抗がん剤や心疾患治療薬などの革新的分子標的薬の開発に加えて、新しい治療標的や治療標的シグナルパスウェイの発見が期待され、創薬・医療への貢献およびライフ・イノベーションの推進への貢献が期待される。

【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、抗がん剤や心不全治療薬等のリード化合物となりうる新規活性天然物の開発・創製・標的的同定・薬理活性評価を行い、革新的分子標的創薬を志向するものである。効果的に実施するため、3つの研究課題を設定し、これらを有機的に連携させることで目的達成を目指している。いずれの課題においても当初の研究計画に応じて遂行しており、</p> <p>研究課題1：トリプトペプチンAの構造活性相関、標的タンパクとして20Sプロテアソームの同定。生体膜シグナル制御物質として8-deoxyheronamide Cの発見。</p> <p>研究課題2：高吸収型クルクミンの開発、5-S0xTプローブ法による標的タンパクの迅速検出法の開発。</p> <p>研究課題3：アザスピレン生合成遺伝子クラスターの同定、PTのクローニング・基質特異性、エポキシキノールB生産系状菌のドラフトゲノム解析、アデニレーションドメインを標的とする分子プローブL-Phe-AMS-biotinの開発。</p> <p>等の成果が得られている。</p> <p>各課題はいずれも関連分野に大きく貢献出来るものと考えられる。課題に順位付けをして早期に結果を出せるものから強力に推進し、成果を発信することが望まれる。ここで開発された技術はそれぞれの課題に相互的に関連し得るものであるから、シナジー効果でより多くの成果が完成されることを望みたい。本研究代表者が当初の目標としていくように、オリジナルな化合物を作る独創的な天然物創薬研究へと一層展開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>抗がん剤や心不全治療薬等のリードとなりうる新規活性天然物の開発・創製・標的的同定・活性評価を効果的に実施するため、研究課題3種を設定し、これらを有機的に連携させることで目的達成を目指している。いずれの課題においても当初の研究計画に応じて遂行しており、これまでに得られた成果を基盤に進展させることで初期の目的達成を</p>		

目指すとしている。課題1-3について、トリプトペプチンの全合成、8-deoxyhexonamide C等の立体構造の決定、クルクミン誘導体の合成など、活性物質に関する基礎的事項を確定している。さらに、それらの一部については分子プローブの合成、20Sプロテアソームの同定など、バイオ分野における進展も見ることができる。個々の課題において“何をどこまで明らかにするのか”という具体的な達成目標が明確に示されておらず、目的達成度の評価が難しい面があるが、一定の成果を挙げるであろうと見込まれる。

それぞれの研究課題について、研究途上の課題の予定が記述されている。研究が相互に連結しており、強力な体制ができています。一方では、総花的な取組みにより平凡な結果を招くことが危惧される。高吸収性クルクミンも含めていくつか進展中の候補がありますが、最も結果の出やすい課題をさらに強力に推進することも検討すべきである。

基礎的研究に関しては順調であるが、創薬を志向しているのであれば、応用研究に向けて、解決すべき課題の設定やその戦略を明確にすべきである。

### 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）

生理活性物質合成、構造決定、活性評価をそれぞれの確に行い、その成果をバイオロジーに繋げる研究であり、一般的にはそれぞれを個々に行う研究は多く見られるが、それらを総合的に行える利点がある。この研究課題を、さらに広範囲な分野において共同研究が推進されれば、より大きな成果が望めることと思われる。

以下の成果は、天然物化学、ケミカルバイオロジー、生合成などの基礎研究として先進性が認められ、創薬研究における優位性も期待できる。

研究課題1：トリプトペプチンAの構造活性相関、標的タンパクとして20Sプロテアソームの同定。生体膜シグナル制御物質として8-deoxyheronamide Cの発見。

研究課題2：高吸収型クルクミンの開発、5-S0xTプローブ法による標的タンパクの迅速検出法の開発。

研究課題3：アザスピレン生合成遺伝子クラスターの同定、PTのクローニング・基質特異性、エポキシキノールB生産系状菌のドラフトゲノム解析、アデニレーションドメインを標的とする分子プローブL-Phe-AMS-biotinの開発。

創薬研究におけるブレークスルーと呼べるような特筆すべき成果は今のところ見られないが、5-S0xTプローブ法の汎用性についての知見が得られれば特筆に値することになると思われる。

#### 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)

本研究課題で得られている新規生物活性天然物の発見、合成、生合成、構造活性相関、標的タンパクの同定、又その方法論の開発等の成果は、天然物化学、ケミカルバイオロジー、医薬化学などの分野を横断するもので、それぞれの分野の発展に対する効果は大きいものと考えられる。創薬リード化合物を創製するものとして創薬研究に寄与するであろうことが期待される。

天然物に限らず低分子化合物から新規医薬品を開発する可能性は極めて低いことや、現時点では基礎研究の成果であることから、本研究の成果が具体的な抗がん剤・心不全治療薬の開発に直接寄与することは期待できないとしても、オリジナリティーの高い創薬リード化合物を提供することは創薬研究に一定の貢献をする。抗がん剤開発、心不全予防薬など、いずれも成熟された社会において開発が必須とされるものであり人類のQOL向上に大きく貢献できるものと考えられる。

#### 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)

各研究課題についての取り組みから、いずれの分野においても進捗を見ることが出来る。従って、マネジメントは適切に活用されているものと判断できる。いずれも均等に力配分が行われているものと見られるが、今後各課題の中からぜひとも大きく発展できる課題が強力に推進されることを期待する。

研究実施体制として、今後予想される薬理活性評価や生合成工学など生物学的アプローチを推進するために研究員・研究技術員を増員する計画は妥当なものである。助成金の使用、指摘事項への対応において特に問題は見られない。

雑誌 15 件、会議 38 件、特許 2 件、と順調に成果を公表している。オリジナリティーの高い生理活性天然物関連の研究成果は、よりインパクトの高い雑誌や国際会議での公表が望まれる。蛍光コロイダルディスパージョン型クルクミンを用いた臨床研究、新しい生理活性物質-結合タンパク質の迅速検出法の開発を成果として記載しているが、これらの知的財産権の出願・取得が期待される。

オープンキャンパス時における中高生との対話の他、内閣府主催科学・技術フェスタにおいて一般国民対象の対話も行っている。今後プレスリリースなど多くの機会を作り、国民とのコンタクトを効果的に持続されることを期待する。

研究課題名	全身免疫・アレルギーの制御機構としての皮膚の役割の解明
研究機関・部局・職名	京都大学・医学部附属病院・准教授
氏名	栴島 健治

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

アトピー性皮膚炎などの免疫・アレルギー性皮膚疾患に苦しむ方が増えている。しかしながら、皮膚疾患のメカニズムの詳細な解明や副作用の少ない安全な治療法の開発は、患者さんが満足できるレベルに達していないのが現状である。

##### (2) 研究の目標

皮膚の免疫・アレルギーにおける多彩な役割を明らかにすることにより、アトピー性皮膚炎をはじめとする様々な皮膚疾患のメカニズムの解明、精度の高い診断技術の開発、臨床応用を図ることを本研究の目標とする。

##### (3) 研究の特色

皮膚に存在する細胞の動態を生きたまま見ることができる新たなシステムの導入や、様々な皮膚疾患モデルを用いることにより、基礎医学的研究をベースに臨床に役立つ応用研究を目指すところに本研究の特色がある。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の病態解明や治療への応用を図ることにより、副作用の少ない新規治療の開発に繋がらう。また、皮膚の構造や細胞を生きたまま可視化する技術の導入により、精密な皮膚疾患の診断が可能な新規システムの開発の可能性を秘めている。

【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>皮膚は免疫臓器であるという新しい概念に立脚して、皮膚のライブイメージング法を確立し、それを用いてリンパ球のリンパ節への移動を解析し、皮膚内における免疫細胞のクラスターである iSALT の同定を行った。さらに抗原提示細胞としての好塩基球の役割を解明し、アトピー発症におけるフィラグリン発現を亢進させる化合物の同定を行うなど優れた先進的成果が得られている。</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>本研究代表者は既に皮膚の免疫制御における iSALT の概念を樹立すると共に二光子励起顕微鏡を用いた皮膚のライブイメージング法を確立し、従来のリンパ節における免疫調節に加えて皮膚局所における免疫制御の機序を解明した。特に iSALT において樹状細胞・T細胞がハプテン刺激に対して密接なクロストークをしていることを証明した。このよな皮膚における免疫制御に関して、極めて先進的な研究成果を得ており、インパクトの大きい成果が見込まれる。</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（ <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）		
<p>皮膚の免疫制御における iSALT の同定は新しいアレルギー性疾患の概念を提唱するものであり先進性・優位性が高い。この分野のブレークスルー成果としてインパクトが大きい。またハプテン反応に好塩基球が重要な役割を果たしていること、皮膚炎症にお</p>		

ける血管透過性の描出、アトピー性皮膚炎の発症抑制に JTC801 の投与が有効である可能性を示すなど当初の目的以外の成果も得られている。

#### 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)

接触性皮膚炎やアトピー性皮膚炎の検討から得られた免疫制御機序に関する成果は、膠原病などの自己免疫疾患や炎症性疾患の研究にも大きなインパクトを与え、その波及効果が大きいと考えられる。

#### 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)

研究代表者を中心に多くの助教・研究員・大学院生が加わりお互いに連携しつつ多数の研究を進めている。その成果も多くの著名な学術誌に発表されている。このように研究体制は充実しており、研究推進も適切に行われている。成果の発表や情報発信も学術論文のみならず市民公開講座や一般雑誌やメディアにも紹介され社会に対する広報発信も積極的に行われている。しかし、知財に関しては特許の出願は未だなされていないようであり、今後知財への配慮も手当てする必要があるだろう。

研究課題名	成体肝・膵特異的幹細胞機能維持機構の解明とその破綻による疾患モデルの開発
研究機関・部局・職名	京都大学・iPS細胞研究所・教授
氏名	川口 義弥

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

「病気がなぜ起こるか？」を知るためには、「正常の状態では臓器がどのように維持されているのか？」の理解が不可欠であるが、多くの臓器では分かっていなかった。我々はヒトやマウスの肝臓・膵臓では、あたかも樹木の幹から枝が伸び、そこから新たな芽や葉が生えるように、臓器内で枝分かれした胆管・膵管構造に幹細胞が存在し、新たな細胞（肝細胞・膵外分泌細胞）を持続的に供給していることを世界に先駆けて証明した。

### (2) 研究の目標

本研究では、①肝臓・膵臓の幹細胞が幹細胞としての働きを果たすのに必要な仕組みを明らかにし、同時に肝臓・膵臓・腸における幹細胞間の互換性を検証する。さらに、②マウスを用いて、幹細胞に遺伝子異常を起こすことによって癌やメタボリック症候群を含む疾患モデルマウスを作製・解析し、病気のメカニズムの理解を深め、新たな治療法開発に必要な基盤的情報を集積することを目標とする。

### (3) 研究の特色

「幹細胞機能に重要な役割を果たす遺伝子を候補とし、その遺伝子を出している細胞をマウス生体内で直接可視化し、その振る舞いを解析する」というユニークなアプローチで肝臓・膵臓の臓器維持機構を解明し、「臓器構築と機能・幹細胞システムは互いに関連している」という概念を導いた。その上に立って、「疾患を幹細胞機能異常という観点から見直す」ことにより、医学・幹細胞研究の新たな展開を行う。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

幹細胞機能維持機構の解明と癌やメタボリック症候群を含む疾患モデルマウスの開発・解析により、①幹細胞研究の推進、②幹細胞治療・再生医療の実現、③疾患原因の解明と新たな治療法開発といった健康社会の実現、ライフイノベーション推進が期待される。



【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>総合的な観点から。順調に進捗していると判断する（当初の目的外の新知見があり、その検討を含め）。</p> <p>今までの研究で得られた研究成果は、十分な内容であると考えられる。本研究課題では当初の目的である「肝臓・膵臓の幹細胞が幹細胞としての働きを果たすのに必要な仕組みの解明」を達成する前に、成体膵管細胞の可塑性は、Sox9 発現量と、それを制御する Notch シグナルの両方により規定されているという新たな知見が得られた。この研究過程で得られた新知見をもとに、「Sox9-IRES-CreER ノックインマウスと BAC Sox9-CreER トランスジェニックマウスにおける成体膵臓維持機構の違いを明らかにする」ことを新たな目的として研究を遂行している。また、膵癌モデルマウスでは膵癌ではなく organoid nevus 様皮膚腫瘍が形成され、これまでに明らかにされていない organoid nevus 様皮膚腫瘍の発生過程を明らかにする上で、重要と考えられる知見が得られている。このように本研究を遂行してきた上で得られた結果を研究課題とすることにより、かなりの成果をあげているといえよう。一方、幹細胞間の互換性の検証や膵癌細胞モデルマウスの作成など、本来の研究目的で進行が遅れている部分があり、これらの課題に対する対応が求められる。</p> <p>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>Sox9 陽性細胞が持続的に臓器保持のために供給されることを確認したデータは今後の幹細胞研究において非常に重要な意味を持っており、現時点でも高い水準の成果を達成した。またその結果を外部に発信できており、進捗状況は順調と考えられる。</p> <p>G FP 標識マウス由来 Sox9 陽性細胞の採取に関しては、当初の計画通り FACS を用いた sorting は困難であったが、その対策として in vitro 組織培養の技術を適応することは対応方策として問題ない。また、この実験系の確立に向け人員も増員している。</p> <p>当初の目的である Sox9 陽性領域に依存する成体臓器特異的幹細胞の機能維持にかかわ</p>		

るシステムの解明および Sox9 陽性幹細胞をターゲットとした疾患モデルマウスの開発に関して、更なる努力が必要である。

### 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 )

成体肝・膵外分泌組織・腸は Sox9 陽性前駆細胞から持続的細胞供給を受けて維持されている事を明らかにした点は先進性がある。また膵管細胞をターゲットとした oncogenic Kras、p53 の発現では膵癌は形成されず、腺房細胞を対象に oncogenic Kras、p53 を発現させると膵癌を形成することを明らかにし、さらに膵癌発生過程に Pdx1 発現が必要であることを示した点は先進性がある。本研究で行われている膵臓癌、メタボリック症候群のメカニズム解明、治療法の開発に際し、モデルマウスは基礎データ蓄積のため非常に有益と考えられる。

当初の目的以外に、膵癌モデルマウスの作成過程では膵癌ではなく organoid nevus 様皮膚腫瘍が形成されることが明らかとなった。これまでにこの腫瘍における病態は明らかにされていないが、本研究課題において Sox9 発現量と腫瘍との関係あるいは Hedgehog シグナル制御が及ぼす腫瘍への影響などが解明されれば、今後ブレークスルーにつながる可能性は期待できる。

### 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 )

組織形成、維持に関与する幹細胞の存在が報告されており、その幹細胞を利用した臓器再生研究は非常に注目されている。本研究の Sox9 は肝臓、膵臓、十二指腸と一連の臓器の幹細胞維持に関与する非常に重要な因子と考えられ、この研究成果が幹細胞研究を進展させることが期待できる。研究で形成が認められた organoid nevus は、前癌病変とも考えられている皮膚腫瘍であるが、これまでその原因は明らかにされていなかった。本研究により organoid nevus の発生過程における Sox9 や Hedgehog シグナルの関与が明らかにされたことにより、今後さらに詳細は腫瘍発生過程の解明につながる可能性がある。

腫瘍発生における Sox9 や Hedgehog シグナルなどの関与が明らかになれば、これらを修飾すべく低分子化合物のスクリーニングなどを介して、新たな悪性新生物に対する創

薬につながる可能性がある。また、メタボリック症候群など成人病の罹患数は極めて多いため、本研究によりメタボリック症候群の病態解明、さらには治療薬の開発につながれば、経済的波及効果は多いと考えられる。

#### 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。

新たな目的のために、人員の配置換えが行われており、また遅れている膵癌モデル作成についても、新たな研究者が担当するよう計画されているなど、研究体制は適切にマネジメントされている。

研究成果を全国学会、国際学会で積極的に発表しており、その成果の一部はすでに論文として出版、投稿されている。

肝臓、膵臓、腸の細胞供給のしくみ、について約 650 人の参加者を対象として会が開催されている。内容は Sox9 陽性細胞の lineage tracing の結果の解説であり、本研究結果に関連した内容となっている。

研究課題名	臨界期可塑性によるニューロン樹状突起形態変化と神経回路再編成の機構
研究機関・部局・職名	京都大学・物質—細胞統合システム拠点・教授
氏名	見学 美根子

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

ヒトを含む高等動物の脳は、外界の環境に適応して神経回路の配線や効率を変え、柔軟に行動パターンを修正する。特に臨界期と呼ばれる生後発達期の一定期間には、外界の刺激により遺伝的プログラムで規定された回路の書換えが頻繁に起り、最適化された回路が成体まで維持されることが知られているが、臨界期の分子基盤はまだほとんど明らかになっていない。

### (2) 研究の目標

小脳ニューロンの活動依存的な突起パターンの再編成現象をモデルとして、臨界期脳における神経細胞の形態変化と神経回路の再編成の分子機構を明らかにする。

### (3) 研究の特色

解剖学・生理学の知見が蓄積しているマウス小脳を用い、分子遺伝学、分子解剖学、電気生理学、細胞生物学などの階層横断的方法論を融合させることで、細胞形態の変化が局所神経回路の再編成をおこし、個体行動の制御に至るしくみを総合的に理解することが可能となる。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

臨界期機構が関与するとされる適応不全を伴う精神神経疾患（うつ病・統合失調症・自閉症など）の病態理解と病因解明に貢献できる可能性があり、また損傷脳の機能回復の再生治療やリハビリテーションへの応用などの波及効果が期待される。さらに脳発達に効果的な幼児教育の開発に貢献できる可能性がある。

【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>本研究課題の目的として、当初以下の4項目が設定された。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 入力線維の活動による局所的な樹状突起リモデリングの分子機構</li> <li>2. 突起ダイナミクス制御の分子機構</li> <li>3. 樹状突起パターンダイナミクスの計算機シミュレーション</li> <li>4. 樹状突起リモデリングによる局所回路再編機構</li> </ol> <p>この内、項目2、3については、当初の目的を達成し、論文発表に至っている。実際、本研究成果は PKC シグナリングの突起形成に対する作用ならびにその抑制作用をモデル化することによって、樹状突起形成のシミュレーションに成功している。また、ミトコンドリアの役割についてもすでに結果が得られていることから、早期の内に論文発表されることが期待できる状況にある。それに対して、項目1、4に関しては、当初の予定よりやや遅れている。特に、神経活動依存的な様相の解析のために必要な遺伝子改変動物の作成に困難さに直面しているが、その代替案としての計画も開始されている。進捗は必ずしも順調とは言えないが、代替としての研究計画も進められている点は評価できる。また、樹状突起の形成メカニズムについては、予定以上の計画も示されていることから、それらによる相乗的な効果を期待したい。</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>前述の4項目の内、特に進展があったのは項目2と3である。</p> <p>項目2については、分散培養の長期イメージング実験系を立ち上げ、薬理的阻害や遺伝子導入実験などを活用することで、PKC シグナルが樹状突起の接触依存的な退縮を制御していることを見出した。項目3については、in silico モデル細胞を作成して、プルキンエ細胞の突起形成過程を再現することに成功している。</p> <p>一方で、項目1について、登上線維の活動遮断のリモデリングへの影響を調べる実験では、いくつかの問題が生じて研究の進展が滞っている。具体的には、下オリーブ核の神経細胞特異的に活動遮断を行うための、テトラサイクリン活性化転写因子を下オリー</p>		

ブ核の神経細胞に発現するマウスの作成において、キメラマウス作成の段階を越えることが出来なかったこと、その代替として AAV を用いてテタヌストキシンを発現する系の開発を開始したが、この実験を担当する大学院生が病気になって研究の続行が困難になった事が挙げられている。

また、平行線維の活動遮断のリモデリングへの影響を調べる実験では、テトラサイクリン活性化転写因子を小脳の顆粒細胞に発現する系を開発するために、GABA 受容体遺伝子座にテトラサイクリン活性化転写因子の遺伝子をノックインしたマウスを利用しようとしたが、このマウスに突然変異があり、系統が根絶した事が挙げられている。この計画についても予定を変更して、生後に徐々に平行線維が消失するミュータントマウスを利用して解析を行う予定であり、現在実験は継続している。

このように項目 1 については実施が遅延しており、項目 4 は項目 1 で作成されたマウスを利用した実験であるために、まだ開始できていない状況にある。

以上、現状を総合すると、当初予定されていた計画の内、培養系を利用した研究については、分子機構の同定と計算機シミュレーションのどちらについても所定の成果を得ているが、in vivo の実験に関しては複数の要因が重なって研究が遅延している。「マネジメントの状況」欄の記載によれば、「Cre-loxP システムの動物を用いた解析は期間終了後も継続し、結論を得る予定である」と書かれているので、本研究の期間中にこの部分の成果を得ることは困難であると研究代表者自身が考えている。従って進捗状況については非常に順調とは言えないが、所期の目的の達成については、項目 2 と 3 の成果が優れており、研究期間内での更なる進展も見込めることから、「達成が見込まれる」とした。

### 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 )

樹状突起の分岐形成に関する分子機構には不明な点が多く、上述の成果で明らかにされたメカニズムは脳研究においても重要な結果である。さらに、このメカニズムに基づいて、計算機シミュレーションを行い、分岐形成を再現しており、実験結果と理論の両面からの成果は当該分野としては優位性があると言えよう。また、樹状突起の分岐形成におけるミトコンドリアの役割に関する発見は当初の目的以外の興味深い成果であり、先進性があると思われる。

神経細胞の種類は多く、かつそれぞれの神経細胞が異なった形態の樹状突起と軸索を形成することが知られている。またこれらの突起の形態が神経細胞の機能の本質である、神経細胞間のシナプス結合の組み合わせと、それらシナプス結合を介して伝達されるシグナルの調節を直接的に決定している。従って樹状突起の形態の特徴が決定される

メカニズムの解明は神経科学の中心的な課題であるにもかかわらず、これまでほとんど解明が進んでいない。本研究課題では、樹状突起の局所での形態形成過程を定量して、それを基にして大局的な形態への発展を計算論的に説明することに成功しており、樹状突起の形作りの研究においてブレークスルーとなる内容を含んでいる。

#### 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)

本研究課題の目的はきわめて基礎的なものであり、直接的に脳疾患研究に役立つ情報や技術を提供するものではないが、この研究によって長期的に達成される神経細胞の形態形成原理の解明は、様々な精神・神経疾患の病態を解明する際に非常に有用な神経回路の基礎データを提供することになる。出来上がった脳神経回路は複雑であるが、そのような複雑な構造が形成される動的過程をモデル化出来れば、簡単なルールに基づいて脳神経回路が組みあがる過程を再構成することが可能となる。このようなモデルを利用して脳の発達障害の原因などを検索することが将来的に可能になると期待できる。

#### 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)

研究目的の達成に向けて立てられた4つの項目はいずれも適切であり、研究の実施についても適切な実施体制が立てられている。大学院生の指導とバックアップの体制はより充実させることが望ましい。予測できない実験計画を遅滞させる事故等があったが、それらに対する対応は概ね適切である。助成金は有効に活用されており、購入されている機器・備品も研究の展開に必要なものである。指摘事項では樹状突起の形態変化と行動の変化の間の関係性を理解するために、その間に介在するレベルでの何等かの作業仮説を立てることが推奨されているが、現実的には行動実験を実施するために必要な遺伝子組み換えマウスが得られていない。従ってこの指摘事項に対する対応については現時点では評価することが困難である。

研究課題名	ホーミングにおける精子幹細胞の動態の分子的解析
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院医学研究科・助教
氏名	篠原 美都

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

精子を作る幹細胞は精巣内に移植すると、ニッチェとよばれる幹細胞が生息する“場”に入り込んでコロニー形成し、精子を作る。ニッチェは幹細胞の維持や分化の制御に重要な働きをするが、そのメカニズムは明らかでない。

## (2) 研究の目標

外来の幹細胞がニッチェに入り込みコロニーを形成する現象は“ホーミング”と呼ばれている。本研究では精子幹細胞のホーミングの分子メカニズムや、幹細胞制御における支持環境の役割の解明を目標とする。

## (3) 研究の特色

臓器中の幹細胞は極めて頻度が低く解析が難しいが、精子幹細胞はニッチェの局在が比較的分かりやすく、移植により幹細胞の機能活性を調べることや試験管内での増幅や遺伝子操作も可能である。本研究ではこれらの利点を生かし、他の幹細胞システムとは異なる手法でホーミング機構解明を目指す。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

小児の癌治療の副作用として、男性不妊症は深刻な問題である。精子幹細胞の保存とその精巣内移植は精子保存のできない小児患者の治療法として、可能性の高い選択肢である。また畜産動物の保存や遺伝子改変のターゲットとしても精子幹細胞は実用化の可能性が高い。本研究の成果によりホーミングを促進するメカニズムを解明できれば、医学のみならず製薬や畜産等の分野において大きな社会的・経済的効果が期待できる。・経済的効果が期待できる。



【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>本研究課題は精巣における幹細胞ニッチの構成要素を明らかにするため、精子幹細胞のホーミングの諸過程に関わる分子メカニズムを解析している。研究の推進とその進展経過に大きな問題はみられず、順調に推移しているとの印象を持つ。得られた研究成果には先進性および優位性がみられる。さらに期待すると、これまでの研究でホーミングに関わる分子として同定されたものは細胞間、細胞—細胞外基質接着には一般的な分子であり、精子幹細胞の特異性を十分には説明できておらず、この課題への挑戦という点である。一方、<i>in vitro</i> 実験系が確立されたことから、細胞生物学の専門家との共同研究が可能であり、有益な手段と思われる。今後の進展と努力を大いに期待する。平成25年度の研究計画は具体的かつ妥当で実現可能性が高い。研究成果の社会的・経済的な貢献については、現時点ではその到達には疑問の余地がある。今後は研究成果の実現に努力するだけでなく、社会貢献に繋がる成果、国民への情報発信・対話・交流に、より一層の工夫と努力を期待したい。</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>精巣における幹細胞ニッチの構成要素を理解するという研究目標に向けて、研究申請段階では6つの具体的な課題を設定されている。これらの課題は研究代表者が所属する研究室で得られた成果を基にしたものであり、非常に高い独創性を有する。この中で当初の予定通りに成果が得られたものと、予期せぬ結果に終わったものがある。中でもClaudin3がホーミングに関与するとの発見は興味深い。本実験における<i>in vivo</i>（精巣への幹細胞の移植）のホーミングが生体内でどのような意味があるかは十分に理解できないところであるが、生殖細胞が分化の過程でセルトリ細胞のタイトジャンクションを越えて移動することを考えれば、更なる広がりが期待できる成果である。また、CXCR4/CXCL12 シグナルがホーミングを活性化する分子メカニズムの理解も進んだと言える。E-cadherin ノックアウトマウスからは期待した結果が得られなかったものの、行うべき実験であったと思う。</p>		

一般に幹細胞研究は実験系に多くの制約があり、特に幹細胞の複製の場であるニッチの複雑さから分子レベルでの解析が遅れている。申請者らの開発した精子幹細胞系では in vivo および in vitro のユニークな実験系により従来は困難であった幹細胞研究の問題点を分子レベルで解決できる可能性がある。申請者はこれらの実験系を用いて既に具体的な研究結果を得ており順調な進捗状況である。また、実験系が確立されたことにより目標設定は具体的であり、初期の目的の達成は十分に期待できる。また、平成25年度計画で新たに付け加えられた claudin の解析は、これまでの研究から見出された新たなホーミング分子であり、研究課題のさらなる発展が期待される分野である。これについても明確な研究方針・目標が示されている。

さらなる期待するところは、これらの実験系を用いてホーミングに限らず幹細胞・ニッチ細胞との相互作用を広く研究して欲しい点である。

### 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 )

セルトリ細胞を用いた in vitro ホーミングの実験系は非常に興味深い。精子幹細胞の長期培養法、in vitro の精子幹細胞ホーミングアッセイ系を確立することにより国際的にも本研究分野における圧倒的な技術的優位性ならびに先進性を保持していると考えられる。特に無血清培地を用いてセルトリ細胞の機能維持を可能にした点、セルトリ細胞への直接 in vivo 直接遺伝子導入法などは素晴らしい。移植時に見られる精子幹細胞のホーミングが何を意味するのかは議論の余地があるものの、本研究で明らかになった claudin ファミリーの精子幹細胞のホーミングへの関与は非常に興味深い発見である。これは単に幹細胞のホーミングのみならず、生殖系列細胞がセルトリ細胞のタイトジャンクションを越えて精細管腔内に移動する現象との関連も想起させることから、今後の展開が大いに期待できる。

本研究課題では、セルトリ細胞の初代培養によりニッチ機能を in vitro で再現することに成功した点が技術的なブレークスルーであると考えられる。この実験系を用いて精子幹細胞のホーミング分子を複数個明らかにした点も特筆すべき研究成果といえるが、これらの研究成果が及ぼす具体的な波及効果や社会的貢献が今の段階では未知数であり、これを考えるとこれらの結果がブレークスルーと呼ぶべき成果であるかどうかは疑問である。

他分野への波及効果という点では特に無さそうである。

### 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)

本研究課題は基本的には基礎研究であり、細胞研究領域ならびに生殖生物学研究領域に大きな貢献が認められる。すなわち、研究成果は他の動物種の精子幹細胞動態の理解や、また造血幹細胞や神経幹細胞など他の幹細胞システムの理解に役立つものと十分に予想される。したがって、現段階で社会的・経済的課題の解決に直結するものではない。男性不妊症治療や小児癌などを対象とした精子幹細胞保存などへの貢献が見込まれるとしているが、具体的なロードマップなどは不明確で実現にはかなりの時間がかかるのではないかと予想される。また貢献は見込まれるとしてもその効果は限定的であり、現実的な有用性は未知数と言わざるをえない。多くの基礎研究がそうであるように、中には将来的にその成果が社会的・経済的課題の解決に寄与することがある。そのような観点から本研究課題にもそのような可能性があるはずである。

#### 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)

研究目的達成に向けてプロジェクトは順調に進行しており、それに伴って実施体制、マネジメント、助成金の使途などは適切に行われていると思える。ただ1点指摘するとすれば、研究に参加している人数（平成24年度は研究代表者の他に大学院生1名）からは物品費の使用額が明らかに多過ぎる。特殊な培養や多数のマウスを維持（マウスの維持については別経費として計上）していることから、それなりの費用がかかることは理解するが、この人数でこの金額を使用するのは不可能と思われる。

研究成果の発表は適切かつ積極的に行われていると考えられる。補助事業期間内に発表した論文11報とあるが、この全てが本研究課題の成果として発表されているのか、それとも他の研究費による成果なのかは不明である。

京都大学学術支援室と研究国際部による京都大学アカデミーにおいてポスター発表を行い、大学生・高校生に自身の研究成果と関連の事項を説明している。これは日々の研究を推進する中で、それなりに時間をとられるものの重要な活動である。ただし、もう少し積極的な関与があっても良いのではないかと感じる。これはかならずしも研究代表者個人の問題に帰結するものではなく所属機関等がオーガナイズすることで、そのような場を研究者に提供するような企画が必要と思われる。研究代表者はその必要性を感じていると思うが、日々の研究の中でそのようなことをひとりで企画・実施する時間はないと思われる。

研究課題名	哺乳類の性特異的なエピゲノム構造とその維持機構の解明
研究機関・部局・職名	京都大学・ウイルス研究所・准教授
氏名	立花 誠

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

私たち人間の心臓や脳はゲノム DNA の配列が同じ細胞からできています。ではなぜ同じ DNA 配列にも拘らず、異なった器官ができあがるのでしょうか？それは、遺伝情報を変更することなしに個体発生過程で遺伝子発現を変化させるメカニズムが備わっているからです。これを総称してエピジェネティクスといいます。

## (2) 研究の目標

人間の性は SRY と呼ばれる性決定遺伝子の有無で決定すると考えられています。しかし SRY に変異が無いにも拘らず性分化に障害を受ける例があることから、我々哺乳類の性もエピジェネティクスが関与していると考えられます。私は性分化の確立過程、および確立した性の維持過程にどのようにエピジェネティクスが関与しているのかを明らかにします。

## (3) 研究の特色

具体的には、エピジェネティクスに関わる酵素群、例えば DNA を化学修飾する酵素やヒストンと呼ばれる DNA を収納するタンパク質の化学修飾酵素が、どのように性分化に伴う遺伝子発現を調節しているのかを明らかにします。このように哺乳類の性分化をエピジェネティクスの観点から研究することはとても新しい試みです。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

もしあるエピジェネティクス酵素が哺乳類の性分化に重要な役割をもつことが明らかになったとします。その酵素の阻害剤や活性を促進する薬剤を開発することによって、将来的には性分化障害の治療薬開発に結びつき、医療貢献が期待できます。

【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>哺乳類の性特異的なエピゲノム構造とその維持機構の解明に向けて、ヒストンメチル化酵素による遺伝子発現制御の研究をおこなった。二つの大きな目標はおおむね順調に進行しており、発生工学的な手法を駆使し、着実に成果を出している。性分化という明快な表現系を設定することで、個体の発生分化におけるエピジェネティックな遺伝子発現制御のひとつのモデルを提示するものである。2013年9月になって性決定遺伝子 Sry の制御因子候補 Jmjd1a を同定し、その欠損マウスにおける雄化異常を見だし、Science 誌に発表するなど、ブレークスルーと言っても良いと成果が得られているとして高く評価してよいと考えられる。</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>問題設定が明確であり、かつ有効な解析実験系が確立されていることから、研究目的の達成に向けておおむね順調に進捗している。</p> <p>性差確立における Sry 遺伝子座のエピゲノム制御の実態と、それに関与する責任酵素の同定は、ほぼ確実に完遂し、生殖腺体細胞の機能分化に到るエピゲノム修飾を介した発現制御機構に関しても一定の成果が得られている。エピゲノム修飾に関与する多くの因子の遺伝子に対する条件的欠損あるいは発現マウスを活用できる環境を整備していることから、着実な成果が期待できる。また、表現系の変化した遺伝子欠損マウスなどからの標的細胞の精製系が確立されていることから、遺伝子発現の網羅的解析は今後の研究の発展に繋がる有効な手段である。</p> <p>残された課題についての対応方策は適切であり、実現可能な実験系であることから、このまま続けられたい。</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）

生殖腺体細胞の精製系を確立するため、その新規マーカーLNGFRを決め、その生殖腺体細胞特異的発現 TG マウスを樹立、特異抗体での細胞濃縮に成功しており、実験系の樹立に成功している。今後の研究の基礎として世界的にもないすばらしい研究であると考えられる。

マウス胎児 Sry のエピゲノム解析においては、未分化生殖腺体細胞を精製し、ヒストン脱メチル化酵素 Jmjd1a の高発現と Sry 遺伝子座の H3K9 メチル化の低下並びに H3K4 メチル化亢進を同定した。コントロール細胞では逆になっているため、Jmjd1a を含む遺伝子群による調節機構が示唆される結果を得ている。Jmjd1a 欠損マウスが雄化に必須の因子であることを明らかにしている。これらのデータは卓越した先進性があり、十分優位性があると考えられ、ブレークスルーと言っても良いと考えられる。Science に 2013 年 9 月に発表したことは高く評価されよう。

さらに性特異的なエピゲノムの解析と維持機構の解析のため、さらに関連する酵素である Eset の欠損マウスの作製にも成功し、精巣異常を見つめている。また維持型 DNA メチル化酵素 Dnmt1 欠損マウスにおいても精巣萎縮があり、これらの関連が示唆される結果が出ていることから、さらにこれらの結果が性発達の関連因子群として取り上げられるつつあり、当初の目的の他に得られた成果と言える。これらも含めて、性発達とエピゲノム調節機構にかなりの特記すべき研究成果があると思われる。

#### 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）

性分化の決定におけるエピゲノム修飾の重要性が証明され、かつその責任因子が特定されたことで、今後、その他多くの個体発生や細胞分化の制御においても同様な遺伝子制御の実証が進むと期待される。マウスでの実験が成功していることから、当然ヒトの性発達異常疾患群への関与が疑われるため、発表されれば世界中のヒト遺伝性疾患を扱うグループへ仕事が広がるものとする。

医学的な面での成果も大きく、遺伝性の性発達異常による疾患群へのインパクトが大きい。さらには製薬企業へのインパクトや家畜工学の分野に広がる効果は大きく、社会的かつ経済的な側面への影響はこれ以外にも広がる可能性は高い。

#### 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）

研究の遂行は論理的かつ計画的に行われていることがうかがわれる。ただし、単独研究者であることを考えると十分に理解できるが、国内・国外の学会での発表が少ない感がある。

知的財産権の出願等はなされていないようなので、可能性がないかきちんと精査した方がよい。

中学生・高校生に特別講義を行っており、発酵工学等の技術に対する社会的な理解の増進に貢献している。

研究課題名	生体リズム学を基盤とする時間医薬イノベーション
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	土居 雅夫

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

慢性的な不眠、効率重視の昼夜交代労働や夜型生活が蔓延する現代社会において、生体リズムの異常が人々の健康に及ぼす影響を明らかにし、その予防・診断・治療を行うことは極めて今日的な重要な医療課題となっている。

## (2) 研究の目標

生体リズム調整薬の開発ならびに生体リズム異常に起因する疾病の診断・治療法の開発を行うことによって、これまでの疾患の概念やその治療方針の在り方を生体リズムの異常という全く新しい切り口によって大きく塗り替えたい。

## (3) 研究の特色

特筆すべきは、薬の有効なターゲットとして生体リズムを調節する新規の G 蛋白質共役受容体をすでに見つけ出していること、さらに生体リズムの異常に伴って高血圧症が発症することを世界で初めて明らかにし、その原因としてこれまで誰も知らなかった新規のステロイド合成酵素を発見したことである。これら独自性の極めて高い絶好の薬物ターゲットを手中に新規の医薬品開発を行うことが本研究の最大の特色といえる。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

不眠症などの生体リズム障害や、これまで原因の不明だった高血圧症およびそれに起因する心血管障害に対して、早期の予防や新たな診断分類法が確立され、従来にはない新しい作用機序の薬物治療法が開発されると期待される。



【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>総合的に見て、非常に質の高い研究であると思われる。生体リズムの調節機構について、オーファン G 蛋白質共役型受容体（GPR）のシグナル下流の制御因子、RGS16 の発見とそれによる生体リズムの調節についての新しい機構解明が進展している。</p> <p>一方、生体リズムの異常によるアルドステロン症において、アルドステロン合成に関与する 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素（HSD3B）のアイソザイムの発現パターンの違いについての発見から、生体リズム異常が関与する疾患の病理機構解明が大きく進展する可能性がある。この 2 つの研究課題をつなぐ研究計画が具体的に示されることが望ましい。実際に、特発性アルドステロン症が、或いは、HSD3B 1 の遺伝子発現が、RGS16 の調節機構による GPR シグナル異常により、引き起こされているかどうかについては、興味あるところである。しかし、これについての明確な研究での問題点は示されていない。</p> <p>一方、本研究課題では、基礎生物学・基礎医学的部分については優れた業績を挙げつつあるが、計画した応用研究部分について進捗が不十分な印象を受けるので、残された補助事業期間で達成して欲しい。</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>課題 1 について、平成 22 年の研究計画時にマウス SCN に特異的に発現している 2 種類の GPCR の存在を確認しており、その機能解析と共にリガンド探索という研究目標を立てたが、現在のところ GPCR 下流に位置する細胞内シグナル調節因子 RGS16 の重要性（2011 年論文発表済み）と当該 2 種類の GPCR 欠損マウスの機能解析および特異的抗体の創出に成功している段階である。</p> <p>一方、課題 2 についてはヒト病態との関連においてアルドステロン合成系酵素アイソザイム HSD3B1, 2 の発現の差から原発性アルドステロン症サブタイプの鑑別診断に有用な抗体を創出し、トランスレーショナル研究と特許の取得に向かっている。</p> <p>計画では、これら GPCR、合成酵素を標的とする創薬を目標に HTS 系と in silico 分</p>		

子設計を共同研究で実施し、化合物によるリズム制御を目指しているが、今のところ HSD3B1 阻害薬シーズを見いだして特許を出願するに留まっており、「生体リズム調節剤」という目標に対して、残された時間において一層の頑張りが求められる。平成 25 年度研究計画書において、課題 1 について GPCR の機能解析はアカゲザルまで含めた遺伝子発現制御の解析などが計画されているが、GPCR リガンド探索について内因性リガンド探索以外の具体的な方策が明示されていない。課題 2 の HSD3B1 阻害薬については、これが in vitro あるいは in vivo においていかなる作用をもつのかなど、創薬という視点で重要なポイントが欠けている点があるように感じる。

### 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 )

既発表の RGS16 の機能をはじめ、これから発表されるであろう GPCRL および GPCRS の機能、あるいは HSD3B1 および 2 アイソザイムと病態との関連など、本研究代表者でなければ進展しなかったであろう先進的な知見が得られている。

本研究課題の目的 ( 生体リズムの調整薬の開発 ) 達成の研究に必要な抗 GPR 抗体の作成に成功した。本抗体は、GPR の内因性リガンド同定に研究に役立つと考えられる。

さらに、生体リズム周期の短縮に関わる GPRS を同定した。また、夜尿症や肝臓での核酸代謝異常と生体リズム異常との関連を明らかにしたことなどが、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 )

生体リズムと病態との関連について本研究者は世界をリードする若手の一人であり、当該研究領域に対して新しい分子メカニズムを明らかにしたことによって関連する研究分野の進展に寄与している。生体リズムと疾患との関連に着目して臨床診断や創薬に結びつけようとする事は、社会的、経済的課題の解決に向けて貢献しようとする意欲が伺える。

## 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）

研究目的は、脳の中樞時計の機能解明と生体リズム異常と関連するアルドステロン症に取る高血圧症の病理機構解明の2つの柱から成立している。いずれの研究目的も、達成に向けた研究計画は具体的に示されている。更に、多くの有力な研究者の支援を受けている。これまでの研究成果についても、有力な研究者の支援が目的の遂行に役立っている。以上のことから、研究実施体制は問題ないと考えられる。

本研究課題において、オーファンG蛋白質共役型受容体（GPR）のシグナル下流の制御因子、RGS16の発見と生体リズムに対する調節機能の発見、及び、異なるアルドステロン症における3 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素（HSD3B）のアイソザイムの発現パターンの違いの発見など、当初の研究計画を上回る成果が上がっている。そのために、残りの研究時間を更に大きな進展に向けた計画の見直しを可能にしている。

本研究助成により、設備に調達された実験装置は、本研究課題の進展に対して、必須の装置であり、有効に機能している設備である。そして、将来的に、研究が発展した状況においても、基本的実験設備として、汎用性の高いものであると考えられる。このような例から、助成金は、有効に使用するための努力が感じられる。

脳の中樞時計の機能解明と生体リズム異常と関連するアルドステロン症に取る高血圧症の病理機構解明という、本研究の2つの主要研究目的は、それぞれの目的の整合性を明確にすることが非常に重要である。この点は、本研究助成開始時期から指摘されており、理解しやすい形で整理され、対応は充分に取られていると考えられる。

但し、指摘された2つの主要研究課題の整合性は、研究自体として、非常に重要な点である。適切なマネジメントの中で、この問題をより高度に解決することが望ましい。

研究課題名	低分子 RNA 治療を実現するための新規 RNA ウイルスベクタープラットフォームの創製
研究機関・部局・職名	京都大学・ウイルス研究所・教授
氏名	朝長 啓造

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

蛋白質に翻訳されない短いRNAを低分子RNAと呼びます。低分子RNAは、ガンや神経疾患など様々な病気に効果があると期待される次世代の治療薬です。しかしながら、非常に壊れやすいRNAを体の中に安定に運び、疾患局所で持続的に作用させる方法が確立されておらず、低分子RNA治療は実現していません。

##### (2) 研究の目標

本研究では、ウイルスを利用することで体の局所で低分子RNAを効率的かつ持続的に機能させるこれまでにないウイルスベクター技術の開発を目標にしています。

##### (3) 研究の特色

ボルナウイルスというRNAを遺伝情報に持つウイルスを利用するところに本研究の特色があります。ボルナウイルスが細胞核でRNAを持続的に産生できるという独自の発見と、人工ボルナウイルス作製に関する特許技術を革新的に組み合わせることで目標の達成が可能となります。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究により、ガンなど様々な難治疾患を対象とした低分子RNA治療が可能になると期待されます。ボルナウイルスは神経細胞にも感染するため、アルツハイマー病などの神経疾患の治療にも有効と考えられます。ボルナウイルスベクターの開発は、RNAの基礎研究や遺伝子治療分野にも応用できる極めて波及効果の高い研究です。

【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>低分子 RNA 発現に適したボルナウイルスベクター、様々な細胞や臓器に感染し得るシュードタイプボルナウイルスベクターおよびアミロイドーシス前駆体タンパク質に対する shRNA を発現するボルナウイルスベクターの作製に成功している。加えて、ボルナウイルスの持続感染機構を明らかにし、その研究結果は国際的にも高く評価されている。したがって、研究の進展、目的達成状況はおおむね順調と判断できる。成果は国際的に高く評価されている学術誌に複数の論文として掲載されている。</p> <p>アルツハイマー病疾患モデル動物への当該疾患への特異的低分子 RNA を発現するボルナウイルスベクターの創製ならびに動物実験が残された研究課題となっている。今後、開発した新規のボルナウイルスベクターについての安全性の検討、特に実験動物を用いての効果の実証実験を推し進めることが重要である。また、開発したベクターを国内外の研究者との共同研究や供与を通して、新手法の普及とその有用性をより幅広い分野で検証することが望まれる。成果の実用化という面では、開発したボルナウイルスベクターの企業等との積極的な共同研究の展開が望まれる。</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>研究は予定通り進捗しており、4つの具体的な目標について3つは順調に進捗していると判断されるが、難治病に対するモデル動物を用いた新規ベクターによる治療の有効性実証実験については遅れており、補助事業期間内に一層の努力が必要であろう。しかし全般的には順調に予定の研究が進行しているといえる。具体的には、ボルナウイルスベクターのゲノム改変に成功しており、病原性を軽減させるための欠損ウイルスの樹立にも成功している。ウイルスを効率良く産生する細胞株の樹立が今後期待される。種々の細胞や臓器に感染できるボルナウイルスベクターは VSV のエンベロープタンパク質を持つシュードタイプボルナウイルスが確立されており、所定の目的は達成されていると評価される。ボルナウイルスの病原性解明については、宿主因子である HMGB1 が本ウイルスの効率的な複製に重要であることが報告されており、優れた研究成果があげられ</p>		

ている。加えて、宿主因子 IFI16 がボルナウイルス RNP と相互作用して本ウイルス複製を負に制御していることも明らかにされている。アルツハイマー病の原因タンパク質であるアミロイドベータ前駆体タンパク質に対する shRNA を組み込んだボルナウイルスベクターの作製には成功しているが、モデル動物を用いた感染実験には成功していないため、今後の研究成果が期待される。

低分子 RNA を発現する組み換えボルナウイルスベクターは樹立され、実験動物を用いた感染実験は可能である。しかし、その効果判定のため、基礎実験の実施とボルナウイルスベクターの改良が予定され、既に海外の研究者（ドイツ、アメリカ）との共同研究が開始されている。一つの計画は、脳で発現している Reelin に対する shRNA を共同開発であり、神経幹細胞への遺伝子導入計画は期待できる。

もう一つの残された課題として、実験動物を用いた効果の実証研究があげられるが、補助事業期間内に成果を達成する具体的な対策は明記されていない。しかしながら、現実的には平成 25 年末までにこの課題を完了することには無理があり、研究代表者も想定しているように、現段階で成功している標的疾患の shRNA を組み込んだベクター作製までの成果を最初に論文としてまとめ将来の基礎固めをしてから、動物実験へと進むという選択は正しいと思われる。

### 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）

ボルナウイルスの P タンパク質と L タンパク質に点変異を導入させ、複製効率が高く低分子 RNA 発現に適したボルナウイルスベクターを作製したことは大きな成果といえる。加えて VSV のエンベロープタンパク質をもち、様々な細胞や臓器に適用できるシェードタイプボルナウイルスの作製に成功したことも、感染実験などに有効に利用でき、大きな成果といえる。

ボルナウイルスの複製複合体である RNP が宿主細胞のクロマチンに結合して安定的に核内に留まることを明らかにするとともに、宿主因子 HMGB1 が核内での効率的な複製に重要であることを世界で初めて明らかにしたことは、極めて大きな学術的成果である。さらに、宿主因子 IFI16 が本ウイルス RNP を核内で感知して、抗ウイルス応答を誘導することを明らかにしたことも感染病態の解明に役立つ研究結果といえる

ボルナウイルスベクターの生物学的・医学的安全性についてはさらに検証が必要ではあるが、導入細胞で長期に発現する RNA ウイルスベクターは理論的にも他の手法よりはるかに発がん性等において優位であると考えられる。したがって、先進性および有意性がある。ただし、動物による安全性試験による確認は今後の課題として残っている。本研究で作製されたボルナウイルスベクターは持続的な低分子 RNA の発現を可能とす

るものであり、本研究の対象となっているアルツハイマー病のみならず種々の神経系疾患の病態解明に活用されることが期待され、本研究に関連する領域のブレークスルーとなるであろう。

加えて、ボルナウイルスの複製複合体である RNP が宿主細胞のクロマチンに結合して安定に核内に留まること、宿主因子 HMGB1 が核内での効率的なウイルス複製に重要であることを明らかにし、ボルナウイルスのユニークな持続感染メカニズムを解明したことも、ウイルス学研究の大きなブレークスルーになるものとみなされる。

ヒトゲノム内在化ボルナウイルス (EBLN) が細胞内でミトコンドリアに局在することや宿主のアポトーシス制御因子 HAX-1 と相互作用をすることなどが本研究課題より明らかにされた。本研究成果は宿主細胞が感染ボルナウイルス遺伝子を自らのゲノムに取り込み、機能性遺伝子として利用している可能性を示すものであり、ウイルス学領域における新たな知見といえる。

#### 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)

生体内で低分子 RNA を効率的にかつ持続的に発現する RNA ウイルスベクターが確立された。本手技はボルナウイルスのみならず他のウイルスにも適応可能であり、関連分野の研究の進展に寄与するものである。本研究結果は他の難治性神経疾患を対象とした研究にも利用可能である。ボルナウイルスの複製機構の解明は本ウイルスの病原性、感染性について未だ十分理解されていない諸問題の解決につながることを期待される。

低分子 RNA を発現するボルナウイルスベクターの確立により、難治疾患に対する低分子 RNA 治療への可能性が高まったものと期待される。本研究の結果は、これまでの原因不明の難治性疾患の治療に活用され、社会的および経済的課題の解決の一助となるものと考えられる。

ボロナウイルスベクターが神経系細胞への持続感染が成立することを考えると、様々な中枢神経系の病態解析、治療法の解析に利用される可能性が高く、中枢神経疾患の研究分野に貢献することが期待される。

本研究課題による安定的な RNA ウイルスベクターの確立は、shRNA による治療を研究している多くの研究者が利用可能であり関連する研究の進展に寄与すると思われる。

今回開発されたベクターの安全性が確認され、大量生産技術が確立した場合には多くの慢性疾患の治療への応用が考えられ貢献が期待される。しかしながら、真の実用化にはまだ越えなければならないハードルが多々存在するのも事実である。

#### 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）

研究実施体制については研究代表者、特定研究員、博士研究員、研究支援員によりの確な課題研究が分担され実施されており、研究遂行上のマネジメントは適切なものとみなされる。ただ実用化のための企業との共同研究がないのが残念である。各年度において多額の未執行額が発生していたが、購入機器の利用状況を含めて、助成金は概ね有効に利用されている。ボルナウイルスの安全性、対象疾患の絞り込み、実用化のための産学連携などの指摘事項についても、適切な対応がなされている。

研究課題の成果は国際的に高い評価を受けているトップジャーナル (Cell Host Microbe, J Virol, PLoS One) に 4 編の学術論文として掲載されており、研究成果の発信は適切に行われている。加えて他の研究者との合同による学術論文も複数発表されている。国内会議のみならず国際会議にも積極的に参加し、9 件にわたり発表している（招待講演も含む）。これらの実績より、研究成果の発信は適切に行われていると判定される。

最先端・次世代研究の成果とその展望について複数の高校へ出張講義を実施した。この取り組みは評価できる。また、ボルナウイルス研究会を主宰し、本領域での研究を推進している。これらの実績により、研究代表者は、国民との科学・技術対話を効果的に実施していると言える。



研究課題名	細胞分裂軸の新たな制御機構の解析と皮膚の形成・恒常性維持における役割
研究機関・部局・職名	京都大学・ウイルス研究所・教授
氏名	豊島 文子

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

皮膚は、外界に接した外側の細胞がはがれ内側の細胞が分裂を繰り返し増殖することで常に新鮮な状態に保たれている。また火傷の治療法として皮膚移植が行われているが、移植後の外観などに問題が指摘されており、皮膚を再生する試みが世界的な課題となっている。しかし、皮膚の中で細胞が増殖して皮膚組織を作るメカニズムについては明らかになっていない。

### (2) 研究の目標

皮膚組織では細胞分裂の向きが決められており、必ず皮膚の面に対して平行か垂直に起こる。前者は皮膚の面積を広げ、後者は皮膚組織に新しい細胞を供給するのに重要である。本研究では、細胞分裂の向きを決めるメカニズムを解明し、皮膚の形成と皮膚組織を新鮮に保つ仕組みを明らかにする。

### (3) 研究の特色

これまで皮膚の細胞が分裂する向きを決めるメカニズムの解析は、マウスを使った実験となるため困難であった。本研究では、培養細胞で簡単に分裂方向を検討できる実験系を用いることで、迅速な解明を図る。更に、マウスを用いた実験と組み合わせることで、メカニズムの詳細を培養細胞だけでなく生体内の皮膚で明らかにすることを図る。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

皮膚組織の中で細胞が分裂する向きを決めるメカニズムの解明が、健康な皮膚を保つための薬の開発につながり、医薬品、化粧品への応用などが期待できる。また、火傷の治療法としての皮膚の再生医療の発展につながることを期待できる。

【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>当初の計画に沿って、着実に研究を進め、成果を出していることは評価できる。ただし発表論文数が少なく、現在進行中の分子解析、ノックアウトマウスの解析を進め、早期に論文として発表して欲しい。単純に個々の分子をノックアウトしたマウスでは、c-AbI の場合と同様に他の分子が補完的に働くことが予想され、細胞分裂軸を制御する機構が皮膚の形成・恒常性維持に果たす役割を明らかにすることができない可能性がある。この問題をクリアし、当初の研究目的に沿った成果を得るためには、新たな発想に基づく研究計画が求められるかもしれない。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、皮膚の基底細胞の分裂軸を決定する分子メカニズムの解明を目指している。そのために、3種類のキナーゼに注目し、それぞれの分裂軸決定における機能を解析し、皮膚の組織形成における分裂軸の意義を明らかにするという、具体的な目標が設定されている。ノックアウトマウスの解析により、培養細胞の解析で得られた結果が確認され、c-AbI が生体内の皮膚基底細胞でも細胞分裂軸の制御に関わることを証明した点は重要な成果である。当初研究対象としていた他の2つの分子のうち AK2 に関してはすでにノックアウトマウスの解析に着手しており、一定期間のうちに成果が期待できる。また PCK1 についても重要なリン酸化ターゲットとして KAP0 を同定しており、その結合タンパク質にフォーカスして研究が進行している。平成 25 年度中の論文発表が予定されており、順調に進行していると推測される。</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）

c-Abl が皮膚の分裂軸決定に重要な役割を果たしていること、また、その作用機序に関して LGN の細胞内局在との関係を明らかにしたことは、極めて先端的な成果であり、Nature Communication 誌に論文が掲載されたことも高く評価できる。c-Abl を特定し、その分子機能を詳細に解析したことは評価されるが、c-Abl ノックアウトマウスの表皮組織に大きな異常が見られなかった事実には明らかのように、正常表皮構造の形成において決定的な役割を担う分子や基本原理を解明するには至っていない。

#### 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）

生体（組織）幹細胞は、分裂して自らと同様の細胞を生じるとともに、ある条件下で不等分裂をして分化の方向に向かう細胞を生じると考えられている。不等分裂には、細胞分裂軸の決定がクリティカルであり、本研究はこのような幹細胞の不等分裂に対しても多くの情報を与えると期待される。生体幹細胞、がん幹細胞の分裂制御の解明は、再生医療に対しても基盤的な知識と技術を提供することが期待される。また、皮膚については、当然加齢に伴う皮膚の老化や皮膚がんのような社会的に多くの関心を持たれており、非常に基礎的な成果ではあるが、医学・医療への応用を通じて、社会的課題の解決に寄与すると期待される。

#### 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）

研究目的を達成するために、研究計画は適切に立案されており、実施体制も適切である。また研究全般について代表者のマネジメントは適切であり、助成金も研究の実施に必要な物品の購入等に有効に利活用されている。論文発表は多くない。査読付きの論文は2件のみで、経費を考えると、少ないといわざるを得ない。後これまでの成果をきちんとまとめて、ぜひとも質の高い論文を発表する必要がある。

研究課題名	ストレス疾患克服に向けた情動-自律連関の脳神経回路メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	京都大学・学際融合教育研究推進センター・講師
氏名	中村 和弘

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

現代社会では、自律神経失調症など様々なストレス疾患が増加しています。こうした疾患は、体温や血圧の調節など、生命を維持する上で重要な自律生理機能を司る脳神経システムに心理ストレスが強い影響を与えることで起こりますが、その脳内の仕組みが解明されていないため、ストレス疾患の根本治療に向けた決定的な方策がありません。

## (2) 研究の目標

本研究では、ストレス疾患の克服を目指した基礎研究として、心理ストレスが自律生理機能に影響を与える脳神経回路の仕組みを解明します。

## (3) 研究の特色

ストレス疾患のモデル動物などを用い、神経回路の特定の配線を人為的に制御するという革新的な方法論によって、ストレスを処理する脳の領域から、自律生理機能の脳神経システムへ伝達されるストレス信号の伝達に着目し、ストレスによって起こる高体温症や高血圧などの自律生理反応の発現に関わる脳内の神経回路メカニズムの核心部分を解明します。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究で明らかになる、ストレスが高体温症や高血圧などの自律生理反応を引き起こす仕組みは、様々なストレス疾患に共通する発症の仕組みと密接に関わっており、本研究の成果は、ストレス疾患の根本的な治療法の開発につながります。

【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>ストレス応答の脳内信号伝達を明らかにすることは重要なテーマである。おおむね毎年当初の研究計画通りの成果をあげており、目的達成に向けてほぼ順調な進捗であると考えられる。今後の新たな独創的な展開も期待できる。一方で、研究計画書に記載されていた大脳辺縁系ニューロンにチャンネルロドプシンを発現させ、覚醒状態で解析する研究については、今後の道筋が明確には示されていないようである。なお、本制度で手厚いサポートで行われた本研究課題でのオリジナル論文は、緊急性の高い重要な研究成果と考えられるので、早急に国際誌へ発表するべきである。</p> <p>残念なところは、当初計画していない研究の説明が多く見かけられる点である。当初に計画した研究成果を優先して示すべきである。改善要求としては、当初計画の中心にある実験に専念し、最終報告書では得られた結果を付随する成果と共に具体的に報告して欲しい。</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>ストレス自律生理反応の変化を調べることを目的として、in vivo の状態で光照射による情動関連生理反応を誘起することに成功している。このために改変型チャンネルロドプシンをウイルスベクターを用いて導入するという手法をとっている。その結果、情動-自律神経駆動系の一部としての視床下部-延髄のコア神経回路を明らかにした。オキシトシンの作用や、中脳や前脳の関わりを明らかにするあらたな研究の方向性も打ち出している。一方、平成 24 年度に計画されていた単一ニューロンの電気生理学的解析や、大脳辺縁系のニューロンの光刺激実験などには至っていない。しかし、総合的にみれば、当初計画した重要な部分についての達成度は満足できるものである。</p> <p>ただし、「ウイルスベクターを用いて神経細胞に逆行性感染をさせる手法」と当初の計画にあったが、実際には順行性にしか感染させられず、ストレスによって活性化されるニューロンの前脳・中脳におけるマッピングは Fos の発現を用いた従来の方法に終わっている。</p>		

さらに苦言を呈すると、本研究課題の目的は、大脳辺縁系と自律性生理機能制御系の間の神経回路を解明することであったが、現時点では、視床下部へのウィルス感染による自律性生理機能制御系内の配線を再確認するレベルに終わっている。順行性感染でもよいので、この方法を駆使して、本来の研究目的を達成して欲しい。

研究申請時の計画では、in vivo 実験を覚醒下で行うことになっているが、現時点では麻酔下で行われている。何故、変更したのか、理由が不明である。脳神経の生体反応とその機構は、覚醒下と麻酔下では大きく異なるので、是非覚醒下の実験に発展して欲しい。

### 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）

光遺伝学を用いた神経回路の同定と光による行動の誘導は、既に複数の成功例があるが、ストレス応答に関連した複数の自律神経系反応を直接駆動できた実験としては最初の成功である。今後明確な神経回路の活動による行動を指標とし、更なる上位神経回路の同定とメカニズム解明に繋げる道筋を示したと言える。すでに得られた知見をもとにオキシトシンの関与を調べるなどの研究も進めており独創的な研究成果が期待できる。

特定の脳部位間を連絡する投射ニューロン特異的にその活動を in vivo で光制御する技術は、今後様々な神経科学領域で応用可能と思われる。ただし、その根本原理は本研究課題によって確立されたものではなく、本研究課題はむしろ応用に近い技術開発である。そのため、この技術開発は重要だが、「ブレークスルー」とは呼びにくい。寒冷環境時などの「ふるえ」の神経メカニズムの解明を行っているが、これは当初の目的とも間接的に関連する。

光遺伝学を用いたチャレンジングな解析を目標としていたため、上記の達成内容で、十分な研究成果と見なせると判断する。

### 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）

ラットにおいてストレス応答の基本回路である視床下部-延髄を光で操作できる技術を確立したことから、今後ストレス応答の基本機構を、神経回路を実体として詳細に解析していくことが可能になる。また、この技術は、「ストレス反応」のみならず、今後

様々な神経科学領域で応用可能である。本研究がすぐに直接ストレス関連疾患の診断・治療に役立つわけではないが、このような基礎的研究が将来ストレス関連疾患の予防・診断・治療に役立つ可能性がある。

当初計画にはなかった研究についての成果は、当該研究分野の進展に寄与すると思われる。

#### 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)

研究実施体制は、博士研究員・研究補助員の雇用等が適切に行われ、有効な研究チームの構築を行っていると考えられる。ただし、報告書の様式では、チーム内でどのような連携がなされているかについての項目が充分でないため、具体的な連携、分担などについてはよくわからない(たとえばラボ内の情報交換はどのような連携で行われ、アドバイザーである教授とどのように連携したのか。また博士研究員のステップアップを想定した配慮をどのように行ったのかなど)。

助成金は、やや旅費の額が多いと思われるが、ほぼ有効に活用されている。指摘事項への対応も適切である。多額の研究予算を使いながら、出版された査読有りの論文が英文原著5件、英文総説1件、和文1件は少なすぎる。また、知的財産権の出願・取得も無い状況である。論文を執筆中とのことであるが、それに期待したい。

国民との科学・技術対話について、高校への出前講義、新聞、テレビニュース等で行っている。しかし、その話題は本研究に直接関係したものだけでなく、「寒さとふるえ」など直接関係しない話題も含まれている。更なる国民との科学・技術対話が求められる。

研究課題名	放射線治療抵抗性がん細胞の腫瘍内局在・動態の解明とイメージングプローブの開発
研究機関・部局・職名	京都大学・医学部附属病院・特定准教授
氏名	原田 浩

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

がん（悪性腫瘍）は多種多様な細胞群で構成されており、その一部が「がんの“無制限に増殖する特性”と“抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性”」を担っていると考えられています。この「がん細胞達の親玉/悪の枢軸」を死滅させることができれば、がんの完治も夢ではなくなると考えられています。

##### (2) 研究の目標

本研究では「この親玉細胞が腫瘍組織内の何処に局在し、如何に治療抵抗性を獲得しているのか？」を明らかにする基礎研究を展開します。また「この親玉細胞の動態をリアルタイムに描出する化合物（イメージングプローブ）」の開発研究を展開します。

##### (3) 研究の特色

今日までに私達の研究室は「腫瘍組織内部の微小環境やがん細胞の状態を“光”として観察するイメージング技術」を確立してきました。この独自技術を駆使して、従来のがん研究では難しかった「親玉細胞の特性・局在・動態の解明」という難題に挑みます。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

「がんの治療抵抗性や再発を担う親玉細胞に、とりわけ高線量の放射線を集中照射する高精度放射線治療法」や「親玉細胞を標的とする抗がん剤」、「その両者を組み合わせた化学放射線療法」の開発につながります。がん治癒率の劇的な向上と、豊かな長寿社会の実現が期待されます。



【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>本研究は①生体光イメージングによるがん治療抵抗性分画の同定と動態解析、②低酸素環境下における HIF-1 活性制御メカニズムとがん幹細胞様形質誘導・維持メカニズムの解明、③治療抵抗性がん細胞を可視化するイメージングプローブの開発の3課題に分けられる。①、②については、当初の目標を達成し、③については、イメージングプローブは完成していないが、プローブの絞り込みを開始しており、本研究は概ね所期の目標を達成し、進捗は順調である。実用化に向けて更なる進展を期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>生体光イメージングによるがん治療抵抗性分画の同定については、がん細胞が放射線抵抗性を獲得するメカニズムを解明し、海外一流学術誌に報告され注目された。また、これらの細胞群が HIF-1 活性を獲得してがんの再発に至るメカニズムも解明した。幹細胞様形質誘導・維持に HPFs の活性化が関与する知見も得られ、所期の目標は達成できたと考えられる。治療抵抗性がん細胞を可視化するイメージングプローブ（診断薬）の開発については、両親媒性高分子型イメージングプローブの蛍光量の確保と環状 RGD ペプチドを用いて良好なイメージングを得ることに成功したが、まだ実用化レベルには達していない。</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 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>		

本研究における成果は、腫瘍内における微小環境の中で、放射線治療に対してがん細胞が抵抗性を獲得するメカニズムを解明し、「低酸素と治療抵抗性」や「がんの再発メカニズム」を明らかにしたものであり、その先進性・優位性は高く、ブレークスルー成果という。

#### 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 )

がん治療における標的としての HPFs-HIF-1 経路の解明はがんの再発や転移の抑制につながる成果であり、今後のがん治療の開発に大きな波及効果が期待される。また、がんイメージングプローブの開発は、PET を超えた腫瘍内での治療抵抗性の残留がん細胞や再発がん細胞の診断に有用であり、実用化技術として完成を期待したい。

#### 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 )

本研究代表者は、2つの研究グループを総括し、効率的な研究体制のマネジメントを実施してきた。指摘事項にも適切に対応し、着実に成果を出している。論文発表も一流学術誌に多く掲載され、その成果は新聞・テレビでも報道された。一般向け（サイエンスカフェ）の科学・技術対話も実施しているが、更なる広報発信にも期待したい。

研究課題名	蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規 1 分子イメージング法の開発と生体分子観察への応用
研究機関・部局・職名	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授
氏名	原田 慶恵

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

生体分子が機能するしくみを明らかにすることは、生命活動を知る上で非常に重要である。そのため、生体分子に“光る物質”（蛍光物質）をつけて、それを目印として1個1個の生体分子の動きや構造変化を顕微鏡で観察する研究が行われている。しかし、現在目印として使われている蛍光物質には、安定性が悪く長時間観察できない、生体内に混在する他の発光物質と区別できない、回転運動を観察できないなどの難点がある。

##### (2) 研究の目標

新しい蛍光物質として、生体分子の大きさと同程度の小さなダイヤモンド粒子（ダイヤモンド内に炭素の代わりに入り込んだ窒素と炭素の欠失が近接して存在すると蛍光物質のように光る）を使った新規蛍光イメージング技術を開発し、生体分子の観察に適用する手法を確立する。

##### (3) 研究の特色

この新しい蛍光物質は、従来使われている蛍光物質の難点をすべて克服することができる優れた性質を持つ。そのため、これまで観察することができなかった個々の生体分子の動きや構造変化を検出することが可能になる。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

生体分子が機能するしくみについて新しい知見が得られ、生命現象の理解が深まる他、それらの機能不全を原因とする疾病に対する創薬や治療に重要な情報を提供する。

【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>光退色やブリンキングのないダイヤモンドナノ粒子をプローブとしたイメージング技術の展開を目指す本研究課題は、達成されればこれまでの研究のブレークスルーを引き起こすことは容易に想像でき、本研究の推進は時代に合ったものである。現時点では本研究課題に関して、まだ十分説得力のある成果を提出できているとは言えないが、いっそうの努力を期待する。ダイヤモンドナノ粒子に基づく新規性の高い蛍光分子の開発に成功し、さらには、光検出磁気共鳴顕微鏡の開発により、生体分子の1分子イメージング技術を世界に先駆けて開発した点は、高く評価される。さらに、本技術を細胞内1分子イメージングのみならず線虫内の1分子イメージングを達成していることは、本技術の生命科学・医科学への応用展開のみならず、医療・創薬への展開が期待される優れた成果である。また、iPS細胞等の幹細胞の分化状態の計測にも本技術を展開しており、新たな分野への展開が期待される。</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>本研究課題の目的は、細胞や個体内での1分子イメージングのために、蛍光色素・蛍光タンパク質・量子ドットの弱点を凌駕する新規なプローブとしてダイヤモンドナノ粒子を利用するための、測定装置とプローブの開発と位置づけられる。従来の蛍光分子の欠点を克服するためにダイヤモンドナノ粒子の窒素—格子空隙中心の特殊な電子状態を活用した、極めて新規性の高い蛍光材料開発と1分子イメージング技術の開発を目的としており、ダイヤモンドナノ粒子による蛍光分子の開発に世界に先駆けて成功し、さらに、光検出磁気共鳴顕微鏡を開発するなど研究は、順調に進捗している。研究目的は、具体的に設定されており、初期の研究目標達成が見込まれる。当初計画では生命科学研究での新たな成果を得ることが大きな比重を占めていたが、指摘事項に適切に対応、計測システムの開発に集中した研究推進を図ってきており、この対応によって進捗状況は順調になったと判断される。</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（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）

現在、生体分子の1分子イメージングは急速に研究が進展しているが、蛍光分子の退色やブリンキングなどが課題として残されていた。本研究課題では、ダイヤモンドナノ粒子の特性を生かすことで、従来の蛍光分子の課題を解決する新たな蛍光材料の開発が達成されつつあり、大きな先進性、優位性がある。さらに、ダイヤモンドナノ粒子のイメージングのための新規顕微鏡システムの開発にも成功しており、核磁気共鳴を蛍光顕微鏡技術に拡張し、単一分子の蛍光計測技術と結合させる試みは極めて先端的であり、技術の確立による関連分野へのインパクトは大きく、MRI の分子レベルへの拡張などの周辺分野への波及効果も十分期待できる。

### 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）

本研究課題の開発目標の一つであるダイヤモンドナノ粒子の開発は、核磁気共鳴イメージング（MRI）の高分解能化と深くかかわっている。この MRI の高分解能化が急速に進展し、さまざまな産業利用が期待されている状況で、本研究課題で開発されるダイヤモンドナノ粒子が、MRI の生命機能に関わる産業利用で有効に働く可能性は大きく、このスピンオフ技術が社会的な貢献につながる可能性はあると感じる。

### 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）

本研究課題の目的の達成に向けた研究計画は適切に立てられており、研究代表者のリーダーシップのもと、適切な研究分担に基づく共同研究実施体制が適切に構築されている。研究開発の3つの目標に向かって、バランスよくリソースを配分し、共同研究を推進することで研究開発を進捗させてきているが、特に、顕微鏡本体の構築を効率的に進めてきた点は高く評価できる。原理実証の論文発表やダイヤモンドナノ粒子の調整法の特許出願も行っており、本課題で開発する次世代技術の先取権を主張することにも注意が払われている点が評価できる。

研究課題名	移植肝障害のバイオマーカー創製
研究機関・部局・職名	九州大学・病院・教授 (元 京都大学・医学研究科・講師)
氏名	増田 智先

## 研究概要:

## (1) 研究の背景

肝臓移植治療において、提供された肝臓に対する拒絶反応（免疫反応）や肝炎再発などの合併症は、従来の方法では明確な判別が出来ないため、対処によっては症状を悪化させる場合が有ります。さらに、免疫抑制治療の行き過ぎは感染や重い副作用を引き起こし、貴重な肝臓を無駄にする深刻な問題とされています。

## (2) 研究の目標

移植手術の時に採取した肝臓の組織と術後の血液を用いて遺伝子レベルから分析し、合併症の起こるメカニズムの解明と、的確な診断や予防のための目安（バイオマーカー）の開発が研究の目標です。

## (3) 研究の特色

これまで、提供された肝臓はどれも健常なことから、解毒装置としては「同じ」とされてきました。一方、申請者は提供された肝臓にも「個性」とよぶに相応しい特徴として、存在する遺伝子の相違を一部発見しました。この研究は、肝臓の「個性」を苦痛の伴わない技術で調べ、移植後の合併症の予測が可能なことを証明し、新しい予防法を開発することを特色とします。

## (4) 将来的に期待される効果や応用分野

肝臓移植後の合併症の起こるメカニズムの解明とその予防法開発は、国内外の肝臓移植だけでなく、他の臓器移植治療にも役立ちます。さらに、新しい免疫抑制薬を開発するための大切な糸口になることも期待されます。

【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>網羅的解析とともに緻密な臨床データ解析を合わせてこそ、真の解決策が見えてくるが、平成 22 年次の明確な初期計画に比べ、途中経過報告がやや継続性と一貫性に乏しい。但し、最終的にはいくつかのバイオマーカーを見出しており、本年度が最終であるので、きちんと臨床応用までの道筋をつけて頂くことに期待する。</p> <p>各年次の実施状況報告書において研究発表に重複が見られるため、最終報告書の作成においては注意されたい。</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>当初トランスクリプトーム（全ゲノム解析を含む）、プロテオーム、フローサイトメトリーを実施し、平成 24 年には統合解析を実施する予定であったが、実際にはトランスクリプトームとプロテオームのみの実施で、候補因子の抽出に留まり、validation に至っていない。既に 805 例の解析が行われているにも関わらず、見出された因子の validation の結果について記載されていない、など研究の進捗が遅れが見られる。</p> <p>また、課題への対応策は明確であるものの、方策として全ゲノム配列の解析を追加する計画となっていたが、未実施である。更に、計画時にバイオマーカー候補が見出されているのにも関わらず、validation に至っていない。</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（ <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（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		

多くの移植症例のデータを集積し、解析した結果、胆管炎特異的なバイオマーカーとしての血漿 IL-6 の発見、ドナー肝に着目し、そこに発現する細胞表面抗原を見出した点や小児肝移植における術時の炎症関連因子の発見は一定の評価に値する。

現時点では、不十分ながらも、新規免疫抑制薬開発のためのバイオマーカーの機構についても検討が加えられており、展開次第では期待が持てる。

#### 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)

バイオマーカーの特定についての再現性・精度等についての情報が特許化の関係で非公開であり詳細は把握し難い。

しかし、本研究課題で見込まれる成果は重要であり、validation に遅れが認められるものの、当初の計画通り肝移植時の移植肝障害に対するバイオマーカーが臨床応用されれば肝移植医療にとって大きな貢献することになると期待される。

#### 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)

概ねマネジメントは適切と考えられるが、インターネットを通じた研究成果等の情報発信を行うことによって更に充実する。また、知的財産権の出願・取得をもっと積極的に考えるべきである。



研究課題名	意欲を生み出す神経メカニズムの解明：前頭前野への中脳ドーパミン入力役割
研究機関・部局・職名	筑波大学・医学医療系・教授 (元 京都大学・霊長類研究所・助教)
氏名	松本 正幸

## 研究概要：

### (1) 研究の背景

大脳の前方部に位置する前頭前野は、高次な精神活動の中枢として重要な役割を果たしている。例えば、目標を達成して報酬を得よう、罰を避けようという「意欲」は、前頭前野の働きの一つである。これまで、前頭前野には報酬や罰が予測されたときに活動する神経細胞が存在し、このような活動が意欲のコントロールに関係することが示されているが、その活動がどのような神経機構によって実現されているかという根源的な問題については解明されていない。

### (2) 研究の目標

本研究では、意欲に関連した前頭前野の活動が生じる神経メカニズム（神経回路）を明らかにすることにより、意欲を生み出す神経基盤の理解を目指す。

### (3) 研究の特色

そのため、我々の研究室で新規に開発したサル脳への神経路選択的遺伝子導入手法を用いる。複雑に絡み合った前頭前野の神経回路の機能を調べることは極めて困難であるが、この手法を用いることにより、目的の神経回路だけを選択的に活性化（あるいは不活性化）させ、その回路がどのような機能的役割を持つのか検証することが可能になる。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の成果は、うつ等の精神疾患で見られる意欲障害が、どのような神経回路の異常によって引き起こされるのか理解することにつながる。また、その診断や治療法の開発に応用できる可能性が期待される。

【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>本研究課題では、サルを用いて意欲に関連した前頭眼野の活動を生み出すドーパミン入力の役割を解明することを目的としている。</p> <p>サルを用いた研究は、トレーニングに要する時間も長く、また頭数に限界があるので、研究の進捗はげっ歯類等を用いた研究に比べると遅れがちになる。そのようなハンディの中で、ラボの移動も行いながら、トップジャーナルに従来の定説を覆すドーパミンニューロンの認知課題関連応答を発表したことは特に高く評価できる。</p> <p>4項目のうち、「意欲を生み出す神経回路基盤の解剖学実験」はやや焦点が絞りきれていない印象を受ける。c-fos 発現の解析から注目領域を絞って、明確な戦略をもって取り組むことが望ましい。</p> <p>また、国民との対話も十分とはいえない。今後のプレス発表やHPでわかりやすく成果を解説するなどして対応することが望ましい。</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、意欲に関連した前頭眼野の活動を生み出すドーパミン入力の役割の解明を目的としている。そのために設定している4つの研究項目の1つ目、「サルを用いた行動実験・電気生理実験」で特筆すべき成果を挙げている。</p> <p>サルに特定の傾きの線分（ターゲット）を多数の線分の中から探索して眼を向ける課題で、ターゲットの画面内での位置に応じて活動するドーパミンニューロンを発見し、さらにこれらのニューロンが中脳のドーパミンニューロン群の背側に分布することを見出した。これは、ドーパミンニューロンの活動は報酬や価値（罰を含む）だけに依存していて、対象の中立的な物理特性には依存しない、という従来の定説を覆す重要な発見である。この発見が神経科学分野の top journal に掲載予定であることも含め、この項目の進捗状況は極めて満足すべきものであると言える。</p> <p>項目の2つ目、「ウィルスベクターを用いたサル脳への神経経路選択的遺伝子導入手法の確立」は技術的な目標が明確に定められている。そして、順行性ウィルスベクター</p>		

を注入した神経（前頭眼野）の投射先（上丘）でチャンネルロドプシンが発現されたことを、光照射に対する上丘ニューロンの興奮性応答として確認している。

3つ目、「前頭前野－大脳基底核ループが意欲のコントロールに果たす役割」についてもすでに線条体に薬物を注入してループの動作を変化させたモデル動物を1頭作成して、その神経活動に異常があるという予備的なデータを得ている。

4つ目、「意欲を生み出す神経回路基盤の解剖学的実験」においては、関係する神経回路基盤を包括的に探索するために、活動依存的に発現することが知られている c-fos の発現を解析するという手間のかかる実験に挑戦して、前頭前野腹内側部や中隔核などに報酬や嫌悪刺激による神経活動の上昇を認めた。本項目の結果の意義は他の項目に比べると限定的であるが、今後の進展は十分に期待できる。

以上、4項目について個別に検討した結果を総合して、本研究では「所期の目的の達成が見込まれる」と判断した。

### 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）

「サルを用いた行動実験・電気生理実験」で特筆すべき成果を挙げている。サルに特定の傾きの線分（ターゲット）を多数の線分の中から探索して眼を向ける課題で、ターゲットの画面内での位置に応じて活動するドーパミンニューロンを発見し、さらにこれらのニューロンが中脳のドーパミンニューロン群の背側に分布することを見出した。これは、ドーパミンニューロンの活動は報酬や価値（罰を含む）だけに依存していて、対象の中立的な物理特性には依存しない、という従来の定説を覆す重要な発見であり、当研究に先進性や優位性があることは明白である。

上述の通り、「サルを用いた行動実験・電気生理実験」でブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果をあげている。

その他には特記すべき研究成果はない。

### 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）

チャンネルロドプシン遺伝子を組み込んだウィルスベクターを用いて、サルで神経細胞の興奮を誘導できたことは、関連する分野の進展への寄与を見込むことができる。

動物を使った基礎研究であるため、数年以内の臨床応用という形での即効的な貢献があるとはいえない。しかし、10年、20年という長期的な視点に立てば、意欲の減退を生じる統合失調症の治療など現在効果的な治療法がない精神疾患の治療法開発の基盤を提供するという重要な貢献が期待される。したがって、本研究の成果は、社会的、経済的課題の解決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）

研究代表者は、新しいラボの立ち上げという困難にも本課題の基金化された予算を機動的に配分して対処するなど、助成金を有効に活用しながら研究推進のために適切なマネジメントを行っていると判断できる。また指摘事項に対しても、「ウィルスベクターを用いたサル脳への神経経路選択的遺伝子導入手法の確立」に短期間で目処をつけるなど適切な対処を行っている。

研究課題名	慢性腎臓病の線維化、ホルモン分泌、再生を担う細胞群の同定とその制御法の開発
研究機関・部局・職名	京都大学・医学部附属病院・教授
氏名	柳田 素子

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

腎臓病が長く続く状態を慢性腎臓病とよび、進行すると血液透析などが必要となる。

今や成人の10人に1人は慢性腎臓病だが、根本的な治療薬はない。その一因として、腎臓に存在する数十種類の細胞の働きに不明な点が多いことがあげられる。

##### (2) 研究の目標

本研究では、腎臓を壊す「線維化（せんいか）」を起こす細胞、壊れた部分を修理する「再生」を担う細胞を見つけて、その制御法を開発することで腎臓病の治療薬につなげることを目的とする。一方、腎臓からは生命維持に必須のホルモンが分泌されるが、腎臓病ではその分泌が低下するために高価なホルモン補充療法が必要である。本研究ではこの「ホルモン分泌細胞」の制御法をも解明し、より有効な治療法開発につなげたい。

##### (3) 研究の特色

申請者らは遺伝子組み換え動物を駆使して、世界で初めて、前述の「線維化」細胞、「再生」細胞、「ホルモン分泌細胞」を見つけた点で独創的であり、成果が期待できる。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

腎臓の線維化を抑え、再生力を刺激することができれば、慢性腎臓病治療法として有望であり、国民の健康に与える影響は計り知れない。さらにホルモン分泌細胞を制御する治療法は、従来のホルモン補充療法よりも低価格でかつ有効である可能性が高い。

【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>本研究課題において、腎線維芽細胞、EPO 産生細胞の起源が解明され、形質転換した細胞が可逆性を有することや腎幹細胞プール維持機構が明らかにされた。さらに形質転換を可逆化させる候補物質を同定し、線維化抑制薬の可能性を示すなど、レベルの高い研究成果が得られている。</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>本研究の目標は4テーマに設定されているが、テーマ1（腎臓の線維化を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明）及びテーマ2（腎臓でつくられるホルモン、EPO 産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明）については、その起源が神経堤細胞であり、その一部はEPO 細胞であること、また細胞の形質転換により線維化促進とEPO 産生能低下・喪失の過程を経ることを明らかにした。さらに腎線維化を促進する形質転換を可逆化させる薬物を探索し、複数の候補物質を同定している。特に <i>in vivo</i> でタモキシフェン（SERM）が有効であることを見い出しており、計画を超える進捗がみられる。テーマ3（尿管自己再生能とその調節機構の解明）では、尿管細胞自身の増殖による自己再生能があること、反復する尿管細胞障害では自己再生能に限界があることを明らかにした。TKS 欠損マウスの解析は終わっていないようであるが、当初の目標は達成できるものと見込まれる。テーマ4（発生段階における腎幹細胞プール維持機構の解明）については、BMP7 の下流エフェクター候補分子として Smad など同定した。論文は未だであるが、研究は順調に進展しており優れた成果が見込まれる。</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>		

・当初の目的の他に得られた成果が ( ある ・ ない)

腎の線維芽細胞・EPO 産生細胞の起源が神経堤細胞であることは、世界初の知見であり先進性・優位性が高い。腎性貧血の病態解明に資するのみならず新しい治療法の開発にブレークスルーをもたらすことが期待される。また、EPO CRE ERT2 マウスの開発も価値が高い。尿細管修復因子 BMP7 の作用機序の解明や線維芽細胞の形質転換を誘導する機序の解明は当初の目的以上の成果である。

#### 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)

臓器の線維化は腎臓以外でも頻々、慢性疾患の増悪機序として注目され、腎臓以外の領域にも波及効果が大きい、慢性腎臓病 (CKD) 研究への波及効果が最も大きいと考えられる。

#### 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)

研究のマネジメントは概ね適切に行われているが、成果が多い割には論文発表の遅れが窺える。研究代表者が本事業の過程において臨床部門の教授に昇任し、研究室の移転が行われ、論文作成に影響を与えた可能性がある。今後、創薬を目指すために知財の確保についても十分な配慮が望まれる。情報公開や広報は積極的に行われている。

研究課題名	両親媒性ペプチドを用いた革新的細胞核内物質導入技術の開発
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院生命科学研究科・准教授
氏名	吉村 成弘

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

人間や動物の細胞内では、その設計図である遺伝子は「核」という膜で囲まれた入れ物に閉じこめられています。難病治療等に大きな期待が寄せられている「遺伝子治療」や「ドラッグデリバリー」技術では、細胞の外から核の中まで新しい遺伝子や様々な物質を運ばねばなりません。しかし、核には入り口が少ないため、効率よくものを運び込む技術は未だに確立されていません。

### (2) 研究の目標

本申請者はこれまでに、細胞が本来持っているタンパク質の中で核の中に運搬されるものに着目し、解析することで、タンパク質が核内へ移動するのに必要な性質を同定・抽出することに成功しました。本研究課題では、この知見に基づき、細胞が本来持つ核内への運搬メカニズムを抽出、改変、統合することにより、遺伝子や薬剤を細胞の外から核の中へ高い効率で運搬するための新しい技術を確認します。

### (3) 研究の特色

- ・ 高い安全性：細胞が本来持っているタンパク質の性質を利用
- ・ 高い簡便性：合成、改変、修飾が容易なタンパク質の小さい断片を利用
- ・ 高い有用性：細胞の外から核の中までの統合的運搬技術を開発

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

- ・ 細胞レベル、実験室レベルでの革新的物質導入技術の確立
- ・ 組織、個体レベルでの遺伝子治療や薬剤治療における、安全でかつ効率の高い物質導入技術の確立。



【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>順調に進捗している。</p> <p>ナノ創薬・ナノ医療の分野において、細胞核膜孔を通しての物質導入技術の開発はかなり挑戦的なテーマの一つと考えられるが、本研究チームは、核膜透過時における両ペプチドタンパク質の構造変化を解明した。この研究成果はこれからのナノ医療を支える新たな DDS や遺伝子導入の道を切り拓くものであり、高く評価できる。当初研究計画で策定したナノカプセルの開発に向けて、今後はより一層の努力を期待する。なお知財関連の指摘事項への対応については不適切でその重要性、戦略性が十分理解されていない。時間経過とともにかなりの部分が公知となっていることが危惧され、早期に知財戦略の専門家を積極的に介入させ、出願を先行的に実施する努力が望ましい。</p> <p>研究実施体制、知財関連にやや問題があるが、マネジメントもおおむね適切であり、助成金の執行状況は問題ない。</p>		
② 目的の達成状況		
<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>本研究課題の3つの研究目的は達成に向けて、おおむね順調に進捗している。しかし、核膜透過性の両親媒性ペプチドに対する細胞膜透過性モジュールの付加に関しては、当初計画より遅れている。両親媒性ペプチドに対する膜透過性モジュールの付加問題については、研究代表者はスペーサーアミノ酸の付加による相対的距離を増加させることを考えており、研究の問題点および対策の見通しも立っていると判断される。モジュールに、さらに細胞選択制モジュールを付加したナノカプセルとしたときに、現時点では予測できない問題が生じてくる可能性もあって、今後の一層の努力を期待する。</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"/></p>		

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)
両親媒性タンパク質 (importin $\beta$ ) が核膜孔を通過するときに、二次構造を維持したまま三次構造を大きく変化させること、および他の両親媒性タンパク質においても importin $\beta$ と同じメカニズムが作動していることを明らかに出来たことは、先進性・優位性に優れた研究成果である。本研究課題の目的である、①高い核移行能を備えた両親媒性ペプチドの同定、②細胞膜透過および細胞膜選択制モジュールの付加、③システム統合の3つの目的が達成された場合、ライフイノベーションにつながるブレークスルー技術となる可能性はある。
<b>④ 研究成果の効果</b>
・ 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)
本研究課題の成果によって、細胞膜および核膜を通してのドラッグデリバリーや遺伝子導入が可能となり、ナノ医療に大いに貢献する。DDS や遺伝子治療を含むナノ医療技術は、元来日本が世界をリードする技術分野である。したがって、本研究の成果をベースに開発される「細胞膜・核膜透過による物質導入技術」は、日本発の革新的医療技術になりうる。細胞核内物質導入技術を遺伝子導入やドラッグデリバリーへ応用することによって、医療技術分野への貢献が期待できるとともに、新たな治療法を提供するという意味において産業界にも貢献できると考えられる。
<b>⑤ 研究実施マネジメントの状況</b>
・ 適切なマネジメントが (■行われている ・ □行われていない)
研究実施マネジメントはおおむね適切に行われている。 特許出願を準備しているとされているが、知財関連の指摘事項への対応について十分な取り組みとはいえない。時間経過とともにかなりの部分が公知となっていることが危惧される。知財戦略の専門家を積極的に介入させ、出願を先行的に実施すべきである。雑誌掲載論文 13 件、学術発表 12 件がある。 スーパーサイエンス高校を対象に 9 件の特別講義と実習を実施し、一定の成果を認めるものの、国民との科学・技術対話・発信という視点からは対象が狭く、市民講座やメディアを利用した一般的広報活動など広い展開が望まれる。

研究課題名	流産リスク管理に向けた配偶子異数体形成過程の基礎的研究
研究機関・部局・職名	大阪大学・蛋白質研究所・准教授
氏名	篠原 美紀

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

妊婦の約10%が流産を経験し、その原因の多くは先天的な胎児の染色体数の異常にあるということがわかってきました。その染色体数の異常は卵子・精子を作る過程のうち、染色体数を特別に半分にする過程（減数第一分裂期）において、すべての染色体数を正確に半分に減らすことができないために起こる可能性があると考えられています。しかし、まだそのしくみが完全にはわかっていません。

##### (2) 研究の目標

私は、実験が行いやすく減数分裂期のしくみがヒトと似ているパン酵母を用いて、減数第一分裂期に染色体数をどのように正確に半分にして子供に伝えていくのか、染色体DNAの構造とタンパク質の機能からそのしくみを明らかにします。

##### (3) 研究の特色

方法として、正確に染色体を半分にできないパン酵母の変異株を使い、染色体を正確に半分にするために必要なタンパク質を見つけて、その働きを明らかにします。そして、同じ働きのあるタンパク質をヒトあるいは実験のできるマウスで見つけて、ほ乳類でのしくみを明らかにします。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

染色体を正確に半分にするしくみを明らかにすることで、間違いやすいポイントがわかり、染色体数異常の原因を突止めることができます。将来的には、習慣的に流産をする可能性がある人を早期に診断して、治療の選択肢を増やすことに役立つ可能性があります。

【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>本研究では5つの具体的な研究項目を設定し、それぞれの研究実施年度が示されて、これまで進行してきた。全般的にプロジェクトの遂行が遅延しながらも研究が進行しているとの印象である。項目（1）での9-1-1複合体によるシナプトネマ複合体因子リクルートへの流れの解明、（2）での交叉型組換えが一定となる仕組みの解明は当初計画通りの成果が出ており、この分野への貢献は大きいと思われる。（3）についてはまだ部分的、（5）についてはまだ成果が出ていないようなので、最終年度でぜひ研究を進めて頂きたい。とくに哺乳類を対象とした研究項目（5）は、ほとんど手つかずといってよい状態で、「流産リスク管理に向けた」という研究課題名との大きな乖離のあることは否めない。また現時点では研究代表者が責任著者としての論文はほとんど出されていないのではないかと印象を受ける。残りの補助事業期間における飛躍的な発展を期待する。</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>本研究課題では5つの具体的な研究項目が設定されており、それぞれの研究実施年度が示されている。</p> <p>（1）9-1-1複合体のシナプトネマ複合体因子リクルートに関する役割については、Zip3の精製等によってZip3のリクルートからMsh4/Msh5リクルートまでの流れが明らかにされており、順調に進んでいる。</p> <p>（2）DSB（DNA二重鎖切断）導入効率低下変異酵母を使ったDSB数減少による相同組換えの効果を調べ、40%までの低下であれば非交叉型組換えの減少と干渉機構解除により交叉型組換えが一定に保たれていることを示した。またMsh5の局在シグナルがDSBが40%になるまでは変化しないことから、キアズマホメオスタシスにこの因子が関与していることを示唆した。これについても研究は順調に進んでいる。</p> <p>（3）ATR/ATM様キナーゼの減数分裂時リン酸化ターゲットの探索では一つ（Rad17）ターゲットが見つかったが、メインのリン酸化ターゲットの作用機序解明に至っていない</p>		

い。25年度内の達成が望まれる。

(4) ヒストンメチル化酵素 Dot1 欠損が DSB 導入効率の低下を引き起こすことからヒストン修飾の DSB 導入での役割を示しており一定の成果が得られている。

(5) 減数分裂機特異的因子の体細胞分裂期組換え修復への影響については、まだ方法の検討中で進んでいないようである。残余期間での集中的な努力を要する。

すべてのプロジェクトは遅れ気味ながらも進行し、一部のものは終了している。酵母における研究目的は期間内にほぼ達成できると評価する。しかしながら、哺乳類に関する実験がなされているのか否かは具体的に示されておらず、「流産リスク管理に向けた」というタイトルとの大きな乖離のあることは否めない。減数分裂過程が酵母から哺乳類に共通であるとしてもその実証は重要であり、その実証が海外の共同研究者任せという消極的姿勢には大きな疑問が残る。国内の共同研究候補者とのその後がどのようになっているのかというのも大きな気がかりである。この乖離については今後十分な説明をする必要がある。

### 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 )

酵母を研究対象にしているので、動物細胞とは異なったアプローチが可能であり、その研究手段の蓄積において、いまだ優位性があると考えられる。(1) で示された 9-1-1 複合体によるシナプトネマ複合体因子リクルートへの流れは、明確に示されており、9-1-1 複合体の役割をはっきり示した点で先進性・優位性がある。(2) では DSB 減少と非交叉型組換えの減少と干渉機構解除の関係から交叉型組換えが一定に保たれることを示し、更に Msh5 の局在シグナルとの関係も示すことにより、研究目的であるキアズマ数制御機構の解明に大きな一歩を進めている。しかしながらこれらの新しい結果はまだ論文として発表されていないようなので、論文発表を待つことが、最終的評価には必要である。

一方でいくつかの興味を引く新しい知見が報告されているが、ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果は創出されていない。

当初の目的の他に特記すべき研究成果として、Mec1 キナーゼの活性を阻害する「修飾因子」の候補が構造上スカフォールド機能を有するという発見がある。今後その機能を利用して新規の減数分裂期特異的蛋白質のスクリーニングへの道が拓かれるかもしれない。このような新事実の発見からブレークスルーは生まれると思われるので、この点を積極的に評価したい。

#### 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)

いくつかの興味深い発見が報告されており、関連する研究分野の進展に寄与すると考えられる。減数分裂での交叉型組換えにおける DSB の役割と DNA 損傷クランプによる必要コンポーネントの呼び込みについての理解を大きく進め、この分野の進展に寄与することが予想される。

当初計画書で述べられている、ヒトでの減数分裂時に起こる染色体異常と流産の発生機構や、染色体異常による細胞のがん化への理解を深めることについては、これまでの研究で酵母での実験しか行われていない。社会的・経済的課題解決への貢献を行うためにはヒトあるいはほ乳類細胞を使った研究を行う必要が有るが、まだ具体的成果は出ていない。このため社会的、経済的課題の解決への貢献はまだ遠い先の目標のように思われる。知的財産権の出願・取得も全くなされていないところである。

#### 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)

目的達成に向けて5つの具体的目標を立てて計画されており、研究計画は適切であると思われる。研究員と学生をオーガナイズし、綿密にディスカッションを行うことにより、代表者が全体を把握し、またメンバー全体での情報交換もできる研究実施体制が出来ており、適切なマネジメントが行われている。

研究グループからの論文はある程度発表されているが、この研究計画の成果とどのように関連しているのか良くわからない。研究代表者が責任著者としての論文は Genes to Cells と PLoS One の2報である (PLoS One は研究代表者が筆頭著者でもある)。残りの補助事業期間での一層の努力を期待する。

酵母での研究がライフィノーションにどのようにつながるかについての指摘事項に対しては、対応が検討されているが、具体性が不足しておりまたその成果はまだあまり出ていないようであり、対応は不適切と言わざるを得ない。

女子中学生、高校生を対象にアウトリーチ活動を積極的に行っていることは、高く評価される。今後も同様の活動の継続を期待する。

研究課題名	臓器特性を利用した心血管疾患治療標的の探索と臨床応用
研究機関・部局・職名	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授
氏名	高島 成二

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

高齢化社会の進行とともに心臓が動かなくなる、いわゆる心不全の患者が急速に増加しており深刻な保健医療面の問題となっている。そういった中で心臓の臓器としての特性に注目し、治療標的を検索することの重要性が世界的にも高まっている。

##### (2) 研究の目標

心臓を特徴づける4つの特性に注目し、その破綻がいかに疾患と結びつくかを検討する。この過程で新たに発見される因子あるいは現在までに同定した因子を中心に、その体の中での機能を解析し、治療戦略まで結び付けることを目的とする。

##### (3) 研究の特色

自ら開発し改良を重ねてきた、世界でも類を見ない特殊な手法を使って、心臓の動きを調節する因子を新たに探し出すことを出発点とする。さらにその機能を魚類と蛍光を利用し構築した斬新な解析系を使用して解明していくことが、本研究の独創的な点である。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

すでに上記の方法によって新たな物質を発見し、それを標的とした治療薬を開発し、現在ヒトへの臨床試験を行っている実績を持っている。本研究においては、全く新しい発見を目指す研究のみならず、すでに特許取得した物質の臨床応用を目指す研究も含まれている。以上より、成果が我が国独自の医薬品開発に発展し、ライフ・イノベーション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>研究代表者が発見した GSX はミトコンドリアの酸化的リン酸化に関与する。本研究課題において ATP 産生能の定量化に成功し、虚血時の ATP 産生速度増加の大部分が GSX 依存性であることを明らかにした。エネルギー代謝の新しい概念を提唱する新規性の高い知見であり、一定の成果が見込まれる。哺乳動物における検証や創薬へのアプローチが今後の課題である。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>当初予定された ATP 関連蛋白以外の介在板関連蛋白などの検索については、指摘事項に基づいて研究課題の絞込みを行い、ATP 産生関連蛋白である GSX を中心とした生化学的解析、生理学的解析を進めている。とくに、ゼブラフィッシュにおける <i>in vivo</i> ミトコンドリア ATP 濃度の測定法の確立は世界初の成果であり、その後 GSX 機能解析が飛躍的に進んだ。GSX の強制発現細胞が低酸素耐性を獲得することを明らかにしたことは新しいエネルギー代謝の概念を確立した点で大きな成果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>ミトコンドリア ATP 産生能の <i>in vivo</i> 定量測定（FLET）に成功したこと、生体内のミトコンドリア ATP 濃度が ATP の availability の定量評価に有用であることの知見は、国際的にも先見性・優位性が高い。また、本補助事業で、GSX と並び酸化的リン酸化複合体蛋白（MENTI1）を同定したことはブレークスルー成果といえる。</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)

本研究において明らかにされた ATP 代謝関連因子 (GSX, MENT1) 及びミトコンドリア ATP の定量化により得られた虚血耐性メカニズムの解明は、心筋収縮のメカニクス解明への寄与、虚血心筋保護の治療薬の開発に大きな貢献が期待される。

**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)

GSX 制御機構の応用については特許申請がなされているが、本研究課題に関して一流ジャーナルにおける早期の発表が期待される。本研究課題の目標を GSX を中心とした ATP 代謝関連プロジェクトに絞り込んだ対応は、その成果達成からみて適切であったと考えられる。

研究課題名	薬剤排出ポンプによる細菌多剤耐性化・病原性発現制御機構の解明と新規治療法開発
研究機関・部局・職名	大阪大学・産業科学研究所・准教授
氏名	西野 邦彦

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

現在、複数の抗菌薬が効かない多剤耐性菌が出現し、耐性菌感染症は医療従事者が直面する重要な問題である。薬剤排出ポンプは抗菌薬を菌の中から外に排出し、細菌を多剤耐性化させる。これまでに、薬剤排出ポンプが多剤耐性化に加えて病原性発現に関与していることを明らかにしてきたが、薬剤排出ポンプによる多剤耐性化と病原性発現制御機構の詳細は分かっていない。また、多剤耐性細菌を克服する有効な手段は未だ無い。

### (2) 研究の目標

本研究では、細菌多剤耐性化と病原性発現制御における薬剤排出ポンプの役割を明らかにした上で、薬剤排出ポンプ阻害剤の効果について検証し、多剤耐性菌感染症を克服する新しい治療法確立につなげる。

### (3) 研究の特色

薬剤排出ポンプが抗菌薬耐性のみならず病原性発現に関与する点から考えると、排出ポンプは新規薬剤の魅力的なターゲットである。薬剤排出ポンプの阻害剤を検索することで、細菌の多剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる全く新しい治療法開発に役立つ。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究は、多剤耐性菌感染症の予防や対策といったライフ・イノベーションに貢献し、安全・安心な社会の構築に役立つ。

【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>研究代表者は平成 22 年度研究申請時まで非常に優れた研究成果を挙げ、その後も所属グループによる構造生物学的な機能解析については目覚ましい成果を残している。しかし、本研究計画書で当初に掲げた網羅的解析は共同研究先に任された感が強く、優れた業績やブレークスルーと呼べるべき成果が挙げられたかどうかについては不明な点もある。また、測定デバイス開発に成功したが、早急な実用化など社会からの期待に応える成果とはなっていないように思われるので、民間企業との共同開発など、臨床応用に向けたトランスレーショナルリサーチを行うべきであると考えます。</p> <p>研究申請当初で述べられている研究計画には「2,000 種類の環境下での野生株と欠損株の生育の違いを網羅的に解析するフェノーム解析」や「薬剤排出ポンプ遺伝子の発現状態をマイクロアレイでゲノムワイドに解析するトランスクリプトーム解析」など網羅的なスタンスで機能解析の新しい端緒を掴もうとする具体的な方法が述べられている。しかし、成果としては、構造生物学的な分子メカニズムのみが強調され、上記方法論が持つ問題点やその解決法は触れられていないので最終報告書においては、そのような点についても記述していただきたい。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>阻害剤と薬剤排出ポンプとの共結晶構造解析によって、薬剤排出ポンプ制御とその阻害機構を明らかにし、また、多剤耐性菌の早期検出のためのデバイスの開発にも成功しており、当初の目標を十分達成している。</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>		

・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）

本研究計画で予定された網羅的研究ではまだあまり先進的あるいは優位な成果が挙がっていないが、構造生物学的な業績については、分子メカニズムの解明で世界をリードする優位性を持っている。また、特許出願に至ったデバイスの開発が本研究計画でのブレークスルーになると考えられる。更に、構造生物学的な研究成果として、大腸菌薬剤排出ポンプ AcrB の多剤認識機能（Nature 2011）、AcrB および MexB とポンプ阻害剤の結合認識機構（Nature 2013）、薬剤排出ポンプ遺伝子の制御因子 RamR の抗菌薬結合機構（Nature Communications 2013）といった優れた業績を挙げた。

一方、環境シグナルによって細菌の多剤耐性化が引き起こされることを発見したことは、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）

細菌の多剤耐性化あるいは病原性発現の制御、というこれまでにない発想で感染症に立ち向かおうとする研究であり、将来にわたって感染症の制圧に貢献できる。測定デバイスについては民間企業との共同開発など、臨床応用に向けたトランスレーショナルリサーチを行うべきであると考えられる。

#### 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に行われており、レベルの高い雑誌への論文発表や特許出願など、十分な研究成果が認められる。更に、所属機関と連携して、効果的な研究成果の発信に十分取り組んでいる。

研究課題名	精神疾患の成因に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築
研究機関・部局・職名	大阪大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	橋本 均

#### 研究概要:

##### (1) 研究の背景

統合失調症やうつ病などの心の病気は、非常に多くの病気に関わる遺伝因子と、ストレスなどの環境因子が複雑に絡み合って発症するのではないかと考えられています。詳しいしくみはまだほとんど分かっていません。一方、私たちが作製した遺伝子を改変したマウスのなかに、これらの病気と似た症状を示すものがみつかりました。

##### (2) 研究の目標

そこでこの研究プロジェクトでは、このようなネズミを用いて、心の病気が起こるときの脳内の変化を調べ、これまで不明であった病気のメカニズムを探ります。そしてその結果を、臨床研究に役立てることを目標にしています。

##### (3) 研究の特色

この研究では、最近非常に注目されている、短いRNAなどの脳内の変化を詳しく解析します。また、飼育環境による影響を、脳内の分子レベルの変化として捉えます。このような解析はヒトでは困難であり、すぐれた病気のモデルとなるネズミを用いることによって実現できます。

##### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

心の病気は、我が国においても深刻な社会問題になっており、現在よりもすぐれた診断法や薬の開発が必要とされています。このプロジェクトによって、心の病気のメカニズム研究が進展し、その治療のみならず予防法の開発にも貢献することが期待されます。

【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>平成 24 年度までは、最終年度に予定している疾患動物モデルを用いる解析のためのツール作りが計画であり、当初の研究計画で企図した成果が以下のように概ね得られつつある。1) 神経疾患の原因と考えられるエピジェネティック変化に関与すると考えられる miRNA を絞り込み、それらの脳 in situ 検出系を確立したこと、2) miRNA 発現・変動が 1) で認められた領域のどの細胞で起こっているかを検出するための細胞マーカー導入については、トランスジェニック動物作製が遅れたが、代替法で克服できる見込みであること、3) 脳空間配置計測については、世界初と云える実用可能レベルのイメージング手法を確立したことである。また、派生成果として、セロトニン神経細胞について、in vivo マーキング法を開発した。また、多能性幹細胞からの分化誘導法を開発した。その中で、セロトニン神経細胞の分化・成熟促進に関与すると思われるセロトニン神経細胞特異的 miRNA を見出した。</p> <p>最終年度は、以上の手法をヒト病態を mimic する動物モデルに適用し、脳のどの領域のどの細胞にエピジェネティックな変化が見られるのかを明らかにして欲しい。</p> <p>真の成果はこの最終年度の結果に懸っている。本研究課題で選ばれた miRNA の発現・変動（今回は未達成であった RNA edition）の発生部位・細胞と疾患モデル病態の関連が明らかになれば、miRNA 発現・変動の標的分子（例えば BDNF のような神経栄養因子の発現調節）も含め有用な創薬標的の発掘に繋がり、画期的治療薬開発への途が拓かれる。</p> <p>研究成果に関する一般向けの発信が不十分な感はあるが、研究成果の内容が一般人には理解しにくい方法論に関する部分があることを勘案すればやむを得ない。今後は、国民生活に直結した精神神経疾患の治療の革新的進歩に本研究がどれほど大きな貢献をするかを理解してもらう努力をすべきである。</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）		
ヒト脳自体を対象にする実験が倫理上許されないという制約を克服するために、本研		

究では先ず、妥当性の高い精神疾患モデル動物を用いて、エピジェネティクスな機構にも密接に関与するmiRNAの高感度検出系の構築に成功し、各miRNA毎に特徴的な *in situ* 脳内 miRNA 局在を可視化した。また、セロトニン神経細胞には特異的に高発現することを見出し、その機能についての新知見も得ている。

順次切断法と高速共焦点レーザー顕微鏡を組み合わせた実用可能な全脳三次元定量的形態計測システムを構築し、疾患モデル脳と正常脳の定量的な形態学的変異の解析を進めている。また、細胞種特異的な細胞マーカートランスジェニック動物の作成に関して、脳細胞での mRNA レベルの発現は達成出来たが、蛍光タンパク質からのシグナルは検出出来ていない状況を打破するため、数種の有効な方法を検討し、目処が立ちつつある。

### 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 )

脳内 miRNA *in situ* 検出法の感度と精度を上げることに成功し、従来 miR-124 等に限られていた状況から、解析すべき miRNA の多くを解析可能な段階に高めたことが精神疾患研究者から高く評価されている。また、世界的にも例がなかった全脳三次元定量的形態計測を、我が国の高度な技術力を有効に集結させて実施可能にした。一方、従来の概念を変えてしまうという意味のブレークスルーとまでは行かないが、研究の隘路となっていた技術レベルを種々の先端的手法を統合して高め、研究推進を可能にした本研究課題の成果は高く評価出来る。

さらに、セロトニン神経細胞について、*in vivo* マーキング法を開発した。また、多能性幹細胞からの分化誘導法を開発したことなどが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 )

本研究課題において構築された miRNA 脳 *in situ* 検出システムや全脳定量的形態計測システムは、基礎及び臨床の脳研究者に多大の勇気・やる気を起こさせるもので、「関連する研究分野の進展」に大きく寄与すると考えられる。また、日本においても高齢化とともに今後益々大きな社会負担となる精神神経疾患の診断・治療（特に薬物療法）の革新に必須な基礎的・基本的研究成果として活用され、貢献するものと思われる。

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）

研究実施マネジメントは適切に行なわれ、専門誌における原著論文は一応順調に発表されており、専門家向けの会議での発表も適切に行なわれている。研究成果に関する一般向けの発信が不十分な感はあるが、研究成果の内容が一般人には理解しにくい方法論に関する部分があることを勘案すればやむを得ない。今後は、国民生活に直結した精神神経疾患の治療の革新的進歩に本研究がどれほど大きな貢献をするかを理解してもらう努力をすべきである。



研究課題名	ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用
研究機関・部局・職名	大阪大学・微生物病研究所・特任教授
氏名	藤永 由佳子

## 研究概要:

### (1) 研究の背景

ボツリヌス毒素が引き起こすボツリヌス食中毒症は、死亡率が高く、我が国では『辛子レンコン』事件などがあり、途上国では頻発している。またバイオテロ兵器となりうることから、欧米においてはその対策・研究が進行中である。一方、本症の発症を左右する最初のステップである毒素の消化管からの体内侵入経路は不明である。

### (2) 研究の目標

1. ボツリヌス毒素が消化管粘膜のバリアを突破して体内へ侵入する『仕組み』の詳細を明らかにする。2. さらにこの『仕組み』を利用して、様々な感染症に対するワクチンを注射によらずに粘膜から体内に入れることで、有効で安全かつ簡便なワクチンを開発する道を開く。

### (3) 研究の特色

本毒素は粘膜バリアを巧妙に突破する特別な『仕組み』を持つことが、申請者により初めて明らかになってきた。本研究は、この『仕組み』の詳細を世界に先駆けて解明するものであり、さらにこの『仕組み』を、実用化が望まれている粘膜ワクチンの開発に応用する独創的な研究といえる。

### (4) 将来的に期待される効果や応用分野

現在の治療法では、大規模中毒への対処は困難である。本研究は、大規模中毒に備えた、毒素の体内侵入を阻止する治療法開発に繋がり、安心安全な国民生活に貢献する。また本研究は、様々な感染症に対する新規粘膜ワクチン開発に繋がることで、経済効果および国民の健康増進に貢献する。

【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>ボツリヌス無毒成分の M 細胞を介した細胞内侵入機構の解明については一定の成果が上がっている。M 細胞上ボツリヌス無毒成分と結合する基質分子候補が特定され、本分子ノックアウトマウスが作製され、詳細なボツリヌス無毒成分の侵入機構についての研究が予定されている。ただ、具体的な内容と有効性に関しては不明確であるのが残念である。ボツリヌス無毒成分の特性により 3 次元構造解析については、目的達成に至っていないが、更なる進展は期待される。ボツリヌス無毒成分を用いた粘膜ワクチンの有効性についてオボアルブミンを対象として証明されたことは、大きなインパクトをもつ。</p> <p>本研究課題の成果を国際的に高く評価されている学術雑誌に公表するよう研究代表者は格段の努力をすべきであり、今後、特許申請の完了した項目について順次、論文発表を加速して欲しい。発表学術論文が少ないことは、研究代表者のマネジメントに問題ありと指摘されても仕方がない。一方、研究実施体制についてのマネジメント自身は適切と思われ、助成金も効果的に執行されたと言える。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>ボツリヌス無毒成分の宿主細胞内侵入機構の解明については、ボツリヌス無毒成分が M 細胞上の基質分子と結合して transcytosis による細胞内ルートとボツリヌス無毒成分が E-cadherin と結合することにより細胞間バリア破壊による細胞間ルートが存在することが明らかにされた。またボツリヌス無毒成分と結合する M 細胞上の基質分子候補が得られた。加えて、当該基質分子候補のノックアウトマウスが作製された。しかし、目的とするボツリヌス無毒成分の細胞内侵入機構が十分解明されたとは言えず、進捗状況は順調ではない。ボツリヌス無毒成分の 3 次元構造解析については、ボツリヌス無毒成分であるサブユニットの X 線回折については既に良好な分解能をもって測定可能となっているが、複合体の X 線回折による 3 次元構造解析は終了していない。ボツリヌス無毒成分 HA を利用した粘膜ワクチンの有効性の解析については、オボアルブミンを用</p>		

いた実験にて良好な成績を得ることが出来た。しかし、これらの研究結果を総合的に判断した場合、研究の進捗状況は順調とは言えない。

本研究課題では上記の3つの目的に対する具体的な目標が設定されており、その達成に向けての研究が行われている。(1) ボツリヌス毒素無毒成分の宿主細胞内侵入機構の解明については、ボツリヌス毒素複合体が腸管において選択的にM細胞へ結合してM細胞より取り込まれることを示した。また、ボツリヌス無毒成分のM細胞上の結合基質を同定し、ボツリヌス無毒成分の結合基質遺伝子をノックアウトしたマウスを作製している。ボツリヌス毒素複合体の粘膜通過と細胞接着破壊の全体像を明らかにしたことは高く評価できる。しかし、当該基質分子の同定および侵入機構における役割が十分明らかにされていない。(2) ボツリヌス無毒成分の3次元解析は本研究の期待される成果のうちでも最重要な項目であるが、その進捗については十分には記載されていない。必要により海外の研究機関との連携も視野にいれて研究実施計画の再構築も考える必要があるのではないかと。(3) ボツリヌス無毒成分をの経粘膜ワクチン輸送体としての有効性の解析については所定の研究成果が得られている。すなわち、ボツリヌス無毒成分をワクチンデリバリーとして応用することを試み、マウスで抗原特異的抗体産生がボツリヌス無毒成分により誘導されることを示した。しかし、期間内に研究計画全体の目的の達成が見込まれるとは言えない。

未達成の項目についてはいくつかの対策が考えられる。ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明については、ボツリヌス無毒成分が結合するM細胞上の基質候補分子のノックアウトマウスおよびボツリヌス無毒成分が結合しないrat型E-cadherin knock inマウスを使用した研究の実施により、当該研究目的の達成が期待されている。ボツリヌス無毒成分およびボツリヌス無毒成分基質の3次元構造解析については、X線回折法での分解能を含む測定条件の改良を行うことにより所定の目的を達成できることが期待できる。したがって、研究目的を達成するために残されている課題への対応方策は明確であると言える。本研究では、ボツリヌス無毒成分がワクチン輸送体として応用可能であると示しているが、そのメカニズムの解明は今後の重要課題であろう。

### 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 )

ボツリヌス無毒成分が結合するM細胞上の基質分子候補を同定したことは、当該研究領域において、先進性・優位性をもつものである。また、同基質分子候補ノックアウトマウスが作製されており、同マウスおよびボツリヌス無毒成分が結合しないrat E-cadherin knock inマウスを用いたボツリヌス無毒成分細胞内侵入機構を明らかにするための研究は当該領域における先進性・優位性をもつと言える。加えて、オポアルブ

ミン抗原とボツリヌス無毒成分混合物を用いたマウス経鼻接種が抗原特異的抗体産生の誘導に有効であったことが明らかにされており、新規の粘膜ワクチン開発のために先進性・優位性をもつ研究であるとみなされる。

本研究課題の成果は当該研究領域において先進性・優位性をもつものであるが、当初の目的が十分達成されていないため、ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果に達したとは言えない。当初の目的の他に特記すべき研究成果はないとみなされる。

#### 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)

ボツリヌス菌は食餌性ボツリヌス症、乳児ボツリヌス症などの原因菌である。また、ボツリヌス毒素は極めて毒性が強いため、バイオテロリズムへの乱用についても懸念される問題を含み、社会的な成果効果がある。ボツリヌス無毒成分の経粘膜ワクチン輸送体としての応用について、オポアルブミンとボツリヌス無毒成分との混合物に抗原特異的抗体産生の誘導が認められたことは、当該研究分野の進展に寄与する。

本研究課題で得られた知見はボツリヌス症のあらたな治療法を開発する手掛かりを与える可能性がある。また、ボツリヌス無毒成分が新規な粘膜ワクチン輸送体であることが示唆されており、今後も様々な抗原を用いて検討を重ねることにより、感染症の予防・治療ワクチンとして広く応用できる可能性がある。致死率が高い食餌性ボツリヌス症、乳児ボツリヌス症、あるいは家畜ボツリヌス症の新規予防法や治療用の開発に繋がる知見を提供することが考えられる。

#### 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)

研究目的の達成に向けて研究計画は適切に立てられている。また、購入された機器の使用状況などより、助成金は有効に活用されているといえる。しかし、研究実施体制についてはプロジェクトCを担当するポスドクを雇用できなかったため、一部不適切なものであったと思われる。ボツリヌス毒素の生体内結合基質分子の生理的機能に関する解析については、抗原特異的抗体産生誘導能に関する検討がなされており、指摘事項への対応状況は適切であると言える。

研究成果の論文発表は査読ありの雑誌において4件なされている。しかし、研究代表者が指導的立場となっていない論文もこれらに含まれている。研究代表者が指導的立場となった論文が掲載された雑誌は国際的に高い評価を受けたものであるとは思われない。加えて、平成24年度分の研究成果が全く学術論文に公表されていないため、平成25年度における論文発表を精力的に行うことが期待される。論文発表数の少ないのは、

特許申請と関連した事情であったとも考えられる。申請が完了した項目については順次、国際誌への投稿を加速する必要がある。ポツリヌス無毒成分を新規ワクチン輸送体として発展させるならば、特許の取得は重要である。

参加者 200 名の講演会の開催を行い、国民との対話にもつとめている。所属大学の研究ときめきカフェにてポツリヌス食中毒に関する講演や、工業短期大学においてポツリヌス食中毒に関する講演などを行った。しかしながら、これらの実績は、国民との科学・技術対話については極めて効果的であったとは言えない。今後、マスコミにも取り上げられるような工夫を行うとその効果も大きいと考える。