

研究課題名	細胞内 Mg ²⁺ 制御の分子実体解明とがん悪性化シグナル
研究機関・部局・職名	大阪大学・微生物研究所・教授
氏名	三木 裕明

研究概要:

(1) 研究の背景

マグネシウムは必須ミネラルの一つとして広く知られながら、体内でのバランス調節の仕組みは未解明の部分が多い。私はがん転移の研究からマグネシウム制御に関わる蛋白質を発見し、がん転移とマグネシウムの意外な関連が浮かび上がってきたが、その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

がん転移との関連で発見したマグネシウム制御蛋白質に関して、分子構造、細胞での機能、線虫やマウスなど生物個体レベルでの機能について解析し、マグネシウム吸収や排出の仕組みを明らかにする。また、その適切な制御の破綻ががん転移に寄与する仕組みを明らかにする。

(3) 研究の特色

必須ミネラルとして知られながらも大きく研究が遅れていたマグネシウムが、細胞増殖の制御など予想外の役割を担うことをつきとめ、その正常な制御の破綻ががん転移などの重要疾患に関わることを世界で初めて明らかにする、これまでに類を見ないユニークな研究である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

がん転移におけるマグネシウム制御蛋白質の働きを解明することで、日本人の死因の第一位を占め続けているがんの転移を防ぐ薬の開発などへの貢献が期待できる。また、マグネシウムのバランス調節異常により起こる神経・血管系疾患の原因究明などへの貢献も期待できる。

【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>これまで不明のまま残されていた細胞内 Mg^{2+} 量制御メカニズムを、MagEx 機能解析を通して解明すること、また、MagEx/PRL を足がかりとして分子から個体レベルまでの研究を展開しようとするものである。課題1では、MagEx が、Mg^{2+} を細胞内から細胞外へと排出する、膜輸送タンパク質であることを、MagEx 発現細胞を用いた電気生理解析によって示し、課題2では、MagEx 活性上昇により細胞内 Mg^{2+} が低下することが、Akt/PI3K 活性の低下、そして mTOR の活性低下につながることを見出した。課題3では、PRL を外来性に過剰発現、或いは内在性 MagEx をノックダウンした B16 メラノーマ細胞株を用いて、MagEx は転移に対して抑制的に、PRL は促進的に作用することを示した。さらに課題4では、MagEx 遺伝子を欠損するマウス系統の樹立に成功し、そのマウスにおいては、腸管からの Mg^{2+} 吸収が著しく低下しているとの、予想通りの結果が得られた。</p> <p>このように、研究は順調に進展していると判断できる。</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>細胞内 Mg^{2+} 濃度調節機構研究を行い、自らが発見した MagEx が Mg^{2+} 細胞外排出に必要な鍵因子であることを明らかにした。MagEx 機能について、分子レベルの Mg^{2+} 輸送メカニズム解析、細胞レベルの細胞内シグナル伝達への作用機序解析、個体レベルでのがん悪性化・腸での Mg^{2+} 吸収過程の解析を平行して行い、いずれも一定の成果を出している。課題1「人工膜での Mg^{2+} 輸送再構成実験」に関しては、タンパク質の発現・精製条件を見つけてはいるものの、再構成系の構築とその測定解析にはさらなる条件検討実験が必要と思われ、また課題3「自然発がんモデルを用いた実験」では、解析対象の個体の十分なキャラクタリゼーション後に実験を開始する必要がある、大腸がんを自然発症する Apc 変異マウスと、MagEx 欠損マウスとの、交配・観察などが残されている。全体として、課題1～4に関して、ほぼ7割がたの目標は達成できているものと考えられる。</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）

もともと細胞内には多量に存在する Mg^{2+} がその微妙な濃度差を利用して細胞内のシグナル伝達を作動させること、また、 Mg^{2+} がそのシグナル伝達を介して細胞内エネルギー状態を制御すること、などを本事業の成果を通して示したことは特筆すべきである。もう1つの特筆すべき成果は、MagEx ファミリー遺伝子のヘテロ欠損マウスを用いて得られた、腎臓・尿管上皮における Mg^{2+} 再吸収である。血圧調節に関与するかもしれないとの予備的結果は、もしそれが十分に検証されれば、関連の医学分野において極めて大きな影響があると予想する。

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）

基礎的な方面では、シグナル伝達の領域。医科学の方面では、がん、及び高血圧・腎臓疾患の領域で、インパクトを与え得る。日常臨床のルーチン検査項目の1つに、血清Mg値があるのだが、本項目が何を意味するのか、科学的な裏付け・基礎からの理解が不十分なまま、検査が行われてきたのが実情である。本研究課題の成果が公表されれば、啓発的意義は大きい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究計画は大体予定通り進んでいるようである。しかし、人工膜を用いた分子機能解析、線虫変異体解析については、現段階では進んでおらず、時間的制約のもとに成果を期待されるプロジェクト型研究としては多少無理な計画立案であったのではないかとと思われる。残りの補助事業期間で、これらの課題を解決出来れば十分な成果と言えるが、課題解決のための人的体制、特に時間マネジメントに若干の無理があったのではないかと考えざるを得ない。研究成果の発表は未だ、学会での発表に止まっており、雑誌論文として掲載されたものはない（7件の論文発表があるとのことであるが、それらは全て、本研究とは関連のないものである）。今後早い時期における論文発表が望まれる。

研究課題名	上皮バリア機能を制御する細胞間接着の分子基盤の解明
研究機関・部局・職名	神戸大学・大学院医学研究科・教授
氏名	古瀬 幹夫

研究概要:

(1) 研究の背景

皮膚や、腸のような管状の器官の内側の表面は、細胞が敷石のように並んだシートで覆われており、隣り合う細胞がお互いに接着して隙間を塞ぐことによって、細胞シートは物質を漏らさないバリアとして働く。この細胞シートのバリアは、異物の侵入を防ぐとともに体内の適正な環境を維持するのに欠かせない。しかし、細胞の隙間を塞ぐメカニズムはまだ完全に解明されておらず、重要な研究課題となっている。

(2) 研究の目標

細胞の隙間を塞ぐ特殊な構造をつくるタンパク質の機能を解明することにより、細胞シートが漏れを防ぐメカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

これまで研究が進んでいなかった「細胞シートの中で3つの細胞の角が接する領域」を塞ぐ仕組みの解明に重点的に取り組む。最近、私たちは、この部分に存在する新しいタンパク質を世界に先駆けて発見した。このタンパク質の機能を解明することにより、細胞の隙間を塞ぐ仕組みについて新しい知見を得る。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

細胞の隙間を塞ぐ仕組みの解明は、細胞シートのバリア機能の破綻を伴う様々な病態を理解するために重要な情報をもたらす。また、細胞の隙間を人為的に緩め、細胞シートを越えて病巣に薬を届けるような新しい投薬法に応用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>タイトジャンクションの研究分野において、オクルディン、クローディンの発見から、現在のトリセルラージャンクションの研究まで、ぶれずに一貫したテーマを追究している。また、新規の分子を発見し、それを解析しながら、分子基盤を解明していく手法もきちんと確立されている。トリセルラージャンクションに関わるタンパク質の同定（アンギュリンファミリータンパク質など）、上皮バリア機能に関する分子基盤の研究は一定の成果が得られつつあることは評価できる。LSR 遺伝子の条件ノックアウトと、細胞シート実験系の成果が当初の予定通りまとめられるかが大きなポイントになる。最終年度は遅れている2点を挽回すべく、全体の研究を推進してほしい。また、発表論文数が研究助成額に比して少なすぎるのが気になる。質・量ともにさらなる実績を示すことが期待される。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>研究目的として1) TCJ の分子基盤の解明、2) 遊走性血球細胞の上皮細胞シート透過における細胞接着の開閉の制御機構の解明、3) 上皮バリア機能を規定する TJ の構造の多様性の分子機構の解明が挙げられておりそれぞれ具体的な目標と方法論が設定されている。進捗状況は、1) LSR の conditional KO mouse の作製と解析が遅れている。2) については、上皮細胞シートを透過する現象の確認と生細胞観察できる顕微鏡光学系の確立に苦戦し、解析が遅れている。3) についてショウジョウバエのセプテートジャンクションの研究は、一定の進展がみられるが、TJ ストランドの網目構造形成に関するトリセルリンの役割についての解析が遅れている。従って所期の目的の達成の為には、より一層の努力が必要と考えられる。残りの期間で何に焦点を絞って解析するかを想定しておいた方が良いでしょう。細胞シート系については、最終年度に重要なアッセイが集中する形になっているので、どの程度これが実現できるかが未知数である。</p>		

③ 研究の成果	
・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<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)	
<p>TCJ 構成蛋白質 LSR の相同分子 ILDR1 と ILDR2 の解析から、これらが LSR と合わせると同時に TCJ に局在してトリセルリンをリクルートする性質がある事の解明、及び、トリセルリンの N 末端側細胞質領域が Cdc42GEF である Tuba と結合して Cdc42 を活性化し、細胞間接着形成時に上皮細胞辺縁部のアクチンフィラメント形成と聴力の発生に関与する事の解明は、先進性があると評価できる。またヒト遺伝性難聴 DFNB42、DFNB49 の病態メカニズムについて、TCJ の構成分子の局在異常の観点から論じ、病気への関与も示している。</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 (<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 type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/> 見込まれない)	
<p>タイトジャンクションの研究が皮膚バリア、腸管バリア、血液脳関門など、臨床医学的な研究へと発展したように、トリセルラージャンクションの分子、ショウジョウバエのセプテートジャンクションの新規分子のヒトオルソログの研究も同様の発展が期待できる。社会的、経済的課題の解決への貢献という観点からは、この研究課題は基礎研究であり、いわば知の創造を主な目的としているもので、現在のところ社会的、経済的課題の解決への貢献は見込まれない。しかし基礎研究として評価されるべきである。</p>	
⑤ 研究実施マネジメントの状況	
・ 適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/> 行われている ・ <input type="checkbox"/> 行われていない)	
<p>研究実施マネジメントは概ね適切に行われていると思われるが、本事業の水準から見ると、発表論文数が少なすぎると言わざるを得ず、またジャーナルについてもできるだけ高い水準の雑誌をめざして欲しいものと思う。</p>	

研究課題名	医薬品開発支援のための染色体工学技術によるヒト型薬物代謝モデル動物の作製
研究機関・部局・職名	鳥取大学・染色体工学研究センター・助教
氏名	香月 康宏

研究概要:

(1) 研究の背景

新たに開発された医薬品はヒトに投与する前に、安全性試験などを実験動物を用いて進められているが、実験動物とヒトでは薬物代謝関連因子に種差があることが課題である。ヒトの薬物代謝関連遺伝子をもつ実験動物は、ヒトの薬物代謝や安全性の予測に大きな役割を果たすと考えられる。しかし、薬物代謝関連遺伝子は多くが巨大な遺伝子であり、従来技術では一部の遺伝子しか導入できないことから、実用化には至っていない。

(2) 研究の目標

上述の課題を克服するため、ヒト人工染色体(HAC)技術を用いて、上述のヒト薬物代謝関連遺伝子群を保持するヒト型薬物代謝モデルマウスおよびラット系統を作製し、ヒトにおける医薬品の代謝・安全性試験の予測に利用できるかを検討する。

(3) 研究の特色

我々は、巨大なサイズの遺伝子・複数の遺伝子が制限なく搭載可能なHACベクターを開発してきた。このHAC技術による、ヒト特異的な薬物代謝に関わる遺伝子群を統合的に導入したマウスおよびラットの作製は世界でも類をみない独創的なアプローチである。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究開発によって、ヒトに対する安全性予測が向上すると共に、医薬品開発のスピードアップと成功確率が向上し、新薬開発の低コスト化、ひいては国民医療負担を減らすことにつながるインパクトを与え、ライフ・イノベーションの推進に大きく貢献できるものとする。

【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>現在国内外の複数の機関で同様の研究が実施され、成果が報告され競争が激化している。その中で、本研究課題はこれらの成果に優るとも劣らない成果を挙げることが期待されている。各年度における目標達成率については相当程度の評価ができるが本研究課題の最終目標である『医薬品開発のための薬物代謝・安全性試験用ヒト型薬物代謝モデルマウス・ラットの確立』を達成するための研究内容が多く残されている。当初計画に薬物代謝・動態の評価は別途、薬物代謝の専門家を研究組織に加えるべきであった。今後、本研究スタッフが一致協力して残された課題に取組み集中して進捗させることが求められる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>当初の研究目的は、薬物代謝関連ヒト遺伝子群（10 個の遺伝子）をひとつの HAC ベクターに搭載し、代謝動態を統合的にヒト化したマウス／ラットを作製することにあつた。しかしながら、現時点での研究成果は CYP3A、UGT2 を個別に発現させたマウスに留まっており、本研究課題開始時に既に保有していた CYP3A 搭載技術からの進展があまり認められない。しかも、バイオアベイラビリティ評価・薬物相互作用の評価・初回通過効果の評価（当初計画では 23 年度に実施）は未着手であり、作製したモデルマウスの評価が遅れている。また、当初の研究計画からの遅れをいかにして取り戻し、残余の補助事業期間内に集中・選択すべき課題の整理が出来ていない。したがって、残余の補助事業期間に相当の努力がなければ、研究期間内に所期の目的を達成することは困難であろう。</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)
ヒト CYP3A 遺伝子を導入したマウスは画期的である。しかしながら、その技術は本研究課題申請時に既に有していたものであり、本研究補助事業によっていかに発展・進展させたかという成果に関しては不明確である。
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 (<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)
ヒト化モデル動物の作製は、技術的な遺伝子工学研究に加えて、応用領域となる創薬研究への寄与が期待できる。さらに、創薬研究において、ヒトでの代謝や毒性試験をモデル動物で代替できれば、社会的・経済的利益が大きい。研究代表者が記しているように、多くの製薬企業から既に共同研究依頼が来ていることがそれを物語っており、補助事業期間終了後は民間資金での個別応用の研究が期待できる。
⑤ 研究実施マネジメントの状況
・ 適切なマネジメントが (<input type="checkbox"/> 行われている ・ <input checked="" type="checkbox"/> 行われていない)
研究実施の遅れは、研究遂行マネジメントと実施体制に甘さがあったのではないかと。当初計画では 23 年度に実施予定であった重要な項目は今なお未着手である。モデル動物作製は研究代表者の遺伝子工学的専門性によって達成できるが、薬物代謝・動態の評価は別途、薬物代謝の専門家を研究組織に加えるべきであった。指摘事項(1)のヒト肝キメラとの比較検証は未だになされていない。指摘事項(2)の 10 個の遺伝子の搭載と解析は未着手である。 総額 1 億 5000 万円の大型研究補助で、査読有り論文発表がわずか 3 報はあまりに少なすぎる。また、現在、国内外の多くの研究機関で類似の研究が行われている。先進性をアピールするためには高い評価が得られる国際誌、国際学会での発表を主力にすべきである。平成 24 年度に特許を 1 件取得しているが、本補助事業を開始した平成 22 年度以降、特許出願はなされていないため、本補助事業の成果に基づく発明であるか不明瞭であるので、最終報告書では、明確にすることが求められる。

研究課題名	メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構と破綻システムの解明
研究機関・部局・職名	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
氏名	片野坂 友紀

研究概要:

(1) 研究の背景

私たちの体を構成するほぼすべての細胞は、常に生体内外からのメカニカルストレス（機械負荷）にさらされています。細胞は、このようなメカニカルストレスを、単に不利益なストレスとしてではなく、臓器の発生過程や機能発現に不可欠な生体情報として利用しています。しかしながら、細胞がメカニカルストレスを感知するしくみは明らかにされていません。

(2) 研究の目標

本申請研究では、生体がメカニカルストレスを感知するしくみを明らかにし、ストレスを適切に情報処理することの重要性や、過度のメカニカルストレスが引き起こす病態発症のしくみを明らかにします。

(3) 研究の特色

本研究は、未だ解明されていない生命のしくみを明らかにすることを通して、生体の巧みなストレス利用術や病態発症メカニズムを探り、様々な疾患に対する新たな治療方法を提案する独創研究です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

得られた知見は、触覚や聴覚、痛みや温覚はもちろんのこと、体の各所で見られる形質膜形成不全病態の分子基盤となるだけでなく、高血圧などのメカニカルストレスに起因する心肥大発症から心不全への進行、がんの増殖や浸潤、神経回路再生などにも深く関わることで予想されるために、保健医療分野へ大きく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>順調な進捗状況である。</p> <p>当初設定した研究目的は、一程度以上に達成されていると考えられる。メカノセンサーK0 マウスを対象とした実験的研究により、多くの興味深い新知見が得られている。ただし研究計画にあった生化学的解析やプロテオーム解析が成果に現れていない。今後は、研究実施体制を整え、また、それによって実験計画をより緻密な計画として、得られた研究成果を国内外で積極的に公表していくことを期待する。研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。</p>		
② 目的の達成状況		
・所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>当初目的とした5組織9系統のメカノセンサーコンディショナルノックアウトマウスの作成について、現段階では、2組織3系統については、実験がまとまり、一定の成果が得られている。また、本研究課題の実施過程において、当初は想定されていなかった様々な興味深い知見が得られており、今後のさらなる研究の進展に期待する。</p> <p>本研究課題で当初設定した研究目的の多くは既に達成されていると考えられるが、メカニカルシステムを利用した生体の巧みな適応機構と破綻システムの全体像は、未だ明らかにされておらず、その解明に向けた対応策（研究戦略）に関する記載がない。研究実施体制を整備して、今後の研究の進展を望む。</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"/> ）		

<p>創出されていない)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>本研究課題では、メカノセンサーK0 マウスを対象として、メカノセンサーが心臓の拍動に伴ったメカニカルストレスを検出し、それに起源を有するシグナル伝達系が心機能維持に重要な機能的役割を果たしていることを明らかにできたなど、多くの興味深い新知見を得ている。これらの新知見とメカノセンサーK0 マウスシステムの確立は、先進性および優位性があると判断される。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>本研究課題で得られた主要な研究成果は、メカノセンサーK0 マウスを作製し、当該マウスを用いた実験的研究により、メカノセンサーに起源を持つ細胞内シグナル伝達系が果たしている生理学および病態生理学的役割を解明したことであり、この成果は、今後、生物科学・医学における様々な研究領域の研究の進展に、多大な貢献をすることが期待できる。特に作成されたノックアウトマウスは、今後、メカニカルストレスシグナルが関与する種々の生理的・病理的な探索に応用可能であり、関連分野の進展に寄与するものと考えられる。メカニカルストレスシグナルが関与する生理的・病理的現象は非常に多いので、今後、創薬、低侵襲治療などに結びつく結果が得られる可能性は高いものと思われる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<p>・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない)</p>
<p>おおむね適切に研究実施マネジメントされている。</p> <p>ただ、研究人員の増強や医学または分子細胞生物学に精通した研究者を共同研究者として加えるなど、研究実施体制を整えるとより成果がえられるのではないかと。</p> <p>研究成果の国内外学会、国際論文誌での研究成果の公表が不十分であり、今後、研究実施計画をさらに緻密な計画に refine して、国際的に評価されている論文誌での研究成果公表を期待する。</p> <p>国民との科学・技術対話におけるこれまでの取り組みは、「岡山大学サイエンスカフェ」の1件に止まっており、今後より一層の啓発活動等が必要である。</p>

研究課題名	エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究
研究機関・部局・職名	広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
氏名	兼松 隆

研究概要:

(1) 研究の背景

動物は、飢えとの闘いの中で進化し、飢えに耐え抜く力を獲得した。しかし、人類は経済発展を遂げ豊かとなり、先進国では飽食の時代に突入して、エネルギーの過剰摂取と運動不足が常態化してしまった。そして、現代病とも言えるメタボリックシンドロームが、深刻な社会問題となっている。現在、メタボリックシンドロームの発症メカニズムの解明研究は、精力的に行われているが、未だ解明に至っていない。

(2) 研究の目標

我々は、ある遺伝子の欠損マウスを解析したところ、摂餌量が多いにも関わらず、太りにくいマウスであることが分かった。そこで、この変異マウスを解析して、高等生物におけるエネルギー代謝機構を解明し、メタボリックシンドロームの発症メカニズムの一端を明らかにする。

(3) 研究の特色

研究対象にする分子は、我々が発見した遺伝子であり、これまでに生活習慣病との関連では調べられていない。よって、メタボリックシンドロームのまだ知られていない発症機構を明らかにできる可能性がある。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

新規分子を介したエネルギー代謝の分子機構を解明する本研究を通して、新たな切り口からメタボリックシンドロームの発症メカニズムを理解できるようになり、本疾患の新しい治療法や予防法の提案、新薬の開発研究につながる。こうした研究成果は、国民の生活の質を向上させ、生産性に富んだ質の高い豊かな文化を生み出すこととなり、医療費削減などといった経済的な効果にも結びつくと期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は「楽しく痩せるための新薬開発」を可能にする基礎研究を行い、インスリン分泌を促進する新たな制御メカニズムを解明することを目的としている。研究成果では新たな脂肪分解調節機構を解明したようであるが、具体性がなく不明確である。本件に関しての原著論文は皆無であることから、客観的に評価することは困難である。また、新たなインスリン分泌機構を解明したと述べているが、この件に関しても原著論文は公表されていない。現在までの成果から健康長寿に欠かせない肥満を制御する分子メカニズムの解明し、「楽しく痩せる新薬開発」の基礎研究で国民の健康に寄与する目的は達成されていないと思える。</p> <p>現在投稿中、投稿準備中および追加実験中の成果が多数あるのでこれらの成果を早急にまとめ、原著論文として公表されることを期待する。</p> <p>本研究課題に従事する研究者が多いためか、チームがまとまっていないように思える。研究代表者のリーダーシップの元に、一丸となって研究に取り組み、成果を挙げてほしい。</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>現在までの進捗状況から判断して、本研究課題が研究目的の達成に向けて順調に進んでいるとは考えにくい。本研究課題が開始されてから既に3年以上経過しているが、成果のほとんどが報告書に記載している文章のみで、具体性が無く、現在投稿中・投稿準備中・追加実験中の成果のみである。唯一の具体的成果の記述に関してはオートファジーに関する Biochem. Biophys. Res. Commun. に公表した成果だけである。本プロジェクトの予算的規模に対して公表した論文数がきわめて少ないのではないかと。また公表した論文も本プログラム採択前に行った研究を基にした研究であったり、他大学の研究者が中心になった研究であり、本研究課題の研究代表者を中心にした研究はほとんどない。ただし、予備実験で成果が出ている項目もあるので今後の研究次第により飛躍的な成果も期待できる。しかし、残されている課題はないとの自己評価であるが、進捗状況</p>		

の判断が主観的であり、認識が甘いように思える。研究目的が達成されているかどうかの判断については、進捗状況を再評価して客観的に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）

脂肪分解酵素の細胞内制御に PRIP とその結合分子が関与しているが、その具体的な分子が HSL と perilypin であり新規性・優位性は認められない。このことはターゲットにする分子を絞り、その分子に焦点を当てて研究するよとの指摘によるが、新たな知見は得られていない。研究初期に網羅的解析を行っているがこの2つの分子のみが脂肪代謝に関与しているとは考えにくく、本研究の課題である「エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明」までは進んでいない。従って、PRIP を中心にして「楽して肥満を解消する」新薬の開発への道のりは遠い。また PRIP がフォスファターゼ作用を持つとされているが具体性がない。オートファジーに関しては Biochem. Biophys. Res. Commun. に公表した成果以外に目新しいものはなく、細菌感染時のオートファジー誘導と PRIP 関連に関しても新たな知見は少なく、何ら新規性は認められない。

・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、PRIP が PP1 や PP2A を脂肪滴膜上にリクルートする分子の可能性が示唆されたので、肥満における蛋白質脱リン酸化酵素の役割に関する分野の研究に進展する可能性がある。ただし、蛋白質脱リン酸化酵素の研究は全くされていないように思える。更に、現時点の成果では、研究統括者が提案している「楽して痩せる新薬」を開発して、現在あるいは今後増加すると推測される肥満人口の減少に貢献できるとは思えない。

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）

研究目的が年度毎に変化しているように見受けられるほど、テーマが変化している。

研究実施体制も研究員の入れ替わり等が見られ、適切なマネジメントが行われているとは思えない。助成金は年度ごとに多少の不備（研究員の採用、交代等）があるが不測の事態であり、致し方ない。指摘事項へは適切に対応しているが、具体的に進めていけるかどうかは疑問である。

論文発表数が極めて少ない。また、発表された論文のインパクトも低く、研究規模からしても足りない。研究代表者が主体になって研究している成果が乏しく、研究分担者や他の研究部局の論文が主になっている。ただし、投稿中・投稿準備中・追加実験中の項目が多々あるので、その成果を期待したい。知的財産権の出願はなされているがまだ取得までは行っていないのが現状である。

研究課題名	新規原因遺伝子 Optineurin を中心とした筋萎縮性側索硬化症の発症機序の解明
研究機関・部局・職名	広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
氏名	丸山 博文

研究概要:

(1) 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症は有効な治療法がありません。人工呼吸器などのサポートがなければ発症後3～5年で死に至る難病であり、根本的な治療法の開発が望まれています。そのためには原因遺伝子を発見し病気のしくみを調べなければなりません。今回私たちは新たな手法を用いて筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子として Optineurin (オプチニューリン) を世界にさきがけて発見したので、研究をすすめたいと思っています。

(2) 研究の目標

オプチニューリンと関連するタンパク質の働きを解析することにより、筋萎縮性側索硬化症治療の標的分子を明らかにします。オプチニューリンに異常のある筋萎縮性側索硬化症のモデル動物・モデル細胞を作製し、それらに標的分子と関連した治療候補薬を与え、有効な治療法の開発をめざします。

(3) 研究の特色

オプチニューリンはこれまで筋萎縮性側索硬化症との関連は全く想定されていなかった遺伝子であるため、病気のしくみの解明や治療薬開発に新たな視点が導入されることとなります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

オプチニューリンの働きを解析することにより、根本的で有効な新しい筋萎縮性側索硬化症治療薬の開発が期待されます。また他の脳神経の病気にも応用できる可能性があります。

【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>当研究課題の発端は血族結婚由来の ALS 患者の解析から Optineurin の変異が見つかり、ALS の原因遺伝子の一つではないかと推察されたことにあった。しかしながら、現在に至るも、認められた Optineurin の変異単独で本当に ALS の症状を示すのかどうかの確認はとれていない。もし、Optineurin の変異が ALS の原因遺伝子の一つだとすると、劣性の遺伝形質を取ると思われる。一方、Optineurin は ALS で強く変性脱落が引き起こされる運動神経ばかりでなく、それ以外の細胞においても発現していると推察されている。以上の観点から、まず、Optineurin 変異マウスとして最優先で作成すべきなのは、ノックインマウスの作成であると考えられる。しかしながら、Optineurin ノックアウトマウスの作成の方が優先されてきたように見える。さらに、ノックアウトマウスの作成に時間を要しているのみならず、トランスジェニックマウスの作成にこれほど時間がかかるのは問題である。また iPS 細胞を用いた神経細胞作製にも時間がかかりすぎている、また、ALS では神経細胞がすべて変性脱落するのではなく、運動神経が特異的に変性脱落するのに、iPS 細胞を用いた運動神経作成が計画されていないのは理解しがたい。また運動神経と他の神経との比較も計画されていない。</p> <p>このように、疾患モデルマウス作成に問題があるので、患者 iPS 細胞由来運動神経の作成と解析を急ぐ必要があるが、計画されていない。</p> <p>以上、当研究は、現状では、材料作りで終了してしまう可能性が高い。</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>上述のように、本研究でまず優先すべきは、Optineurin 変異マウスとしてノックインマウスの作成であると考えられる。なぜならば、劣性の遺伝形質を取ることから、変異導入 Optineurin を発現するトランスジェニックマウスでは、何か変化が認められたとしても ALS とは関係ないものである可能性が高いこと（これまでに他のグループで解析されている SOD1 変異マウスや TDP43 変異マウスとは状況が異なることを認識すべきである）、もし、変異導入 Optineurin の NF-κB 活性抑制の欠如が ALS 病態に関与して</p>		

いる（今のところ証明されていない）ことが正しければ Optineurin ノックアウトマウスは有益であるかもしれないが、その場合でも種々の細胞で発現している Optineurin 欠損の影響と ALS 特有のものを区別できない。しかしながら、本研究計画においては、まず、変異導入 Optineurin を発現するトランスジェニックマウス、Optineurin ノックアウトマウスの作成が優先されているのは問題である。さらに、ノックアウトマウスの作成に時間のかかるのは理解できるが、トランスジェニックマウスの作成にこれほど時間がかかるのは問題である。また iPS 細胞を用いた神経細胞作製にも時間がかかりすぎているし、ALS では神経細胞がすべて変性脱落するのではなく、運動神経が特異的に変性脱落するのに、運動神経作成が計画されていないのは理解しがたい。また運動神経と他の神経との比較も計画されていない。

以上、所期の目的の達成の見込みはないように思える。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

材料作り（変異マウス、モデル細胞）の段階であり、特に成果といえるものはない。

Optineurin ノックアウトマウスの作製に時間を要しているが、まずは Optineurin ノックインマウスの作製を優先的に進めるべきと思われる。

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）

Optineurin の変異単独で本当に ALS の症状を引き起こすことが確認されれば波及効果は大きいと考えられるが、今のところ不明である。また作成した、変異導入 Optineurin を発現するトランスジェニックマウス、Optineurin ノックアウトマウスの解析結果が本当に ALS の症状を引き起こすのか、また ALS 様の症状を引き起こしたとしても、ほかの原因の可能性を否定できない。変異導入 Optineurin の発現するノックインマウスの作成が急がれるところであるが計画すらされていない。

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）

変異マウスの作成、患者 iPS 細胞由来神経細胞の作成を、共同研究グループに委託しているせいか、時間がかかりすぎている。また積極的に事業に協力する最強の共同研究者ともいえない様子である。やむを得ないところもあるのかもしれないが、現状ではゴールが見えない。

研究発表に関しては、現状は材料作り（変異マウス、モデル細胞）の段階であるのでしようがないところであるが、本研究課題の成果発表といわれるものはない。しかし関連領域の研究の論文発表、会議発表は行われている。

研究課題名	現代時間環境の検証基盤となる概日時計機構解析と時間医学技術開発
研究機関・部局・職名	山口大学・時間学研究所・教授
氏名	明石 真

研究概要：

(1) 研究の背景

概日時計（約24時間周期の体内時計）は、睡眠、血圧、体温、代謝など様々な身体機能において約24時間周期のリズムをつくっています。身体リズムと日常生活リズムが同調することは健康維持に不可欠ですが、現代社会では両者の慢性的なずれが睡眠障害、精神疾患、循環器疾患、糖尿病などの深刻な健康被害の原因になっています。

(2) 研究の目標

概日時計分子機構における重大な未解決点を明らかにすると同時に、日本人の最大死因のひとつである動脈硬化との関連を詳細に解析します。また、体毛を利用した概日時計測定法を発展させて、医療現場で利用可能なレベルに改良します。さらに、概日時計の調節に役立つ物質の探索を行います。

(3) 研究の特色

概日時計と疾患との関連は、昼夜交代労働者の疫学的データの蓄積と、近年の概日時計破壊動物の研究から明確になってきました。健康国家の実現のために概日時計を標的とした疾患予防および治療が望まれますが、現状ではほとんどこの概念は導入されておらず、本研究はその先導的役割を担うことを目標としています。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

概日時計健全化による健康社会の実現に寄与します。我々の概日時計診断法は、睡眠障害や精神疾患を主とした疾患の治療や予防、夜勤労働環境の改善調査、さらに体内時刻に基づいた投薬や治療に利用できます。また、機能性食品として概日時計の調節を援助できるかもしれません。これは時差ぼけ改善にも利用可能です。

【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>概日時計は地球上に暮らす生物の代謝、活動などに重要な役割を果たすシステムであり、その異常が疾患に影響を与える可能性も十分に想定されている。したがって、世界的にも、国内的でも多くの研究者が参加している重要研究領域である。本課題の達成に向けて研究は着実に推進しているものと見受けられるが、十分な成果が得られているとは認め難い。当初の研究計画が、ヒトへの臨床応用の試みまでを含む壮大なものとなっているのも、その一因と思われる。以下の1)～3)のコメントを参考に、さらにご尽力願いたい。</p> <p>1) 末梢組織での PER 発現を指標にした概日時計評価系の確立については、本研究課題の中心をなすものなので、着実な成果を要望する。その際、いわゆる「標準時」に相当する部分はどこに存在するのかが重要になるかと思う。中枢神経系にあるとすると、末梢組織の時間がそれと同調している場合も、何らかの要因で同調していない場合もあるはずで、さまざまなファクターの分析に基づく多面的な検証作業の上で、説得力のある結果を出して欲しい。</p> <p>2) 概日リズムの細胞内メカニズムに加え、それを変調させたり、細胞集団あるいは組織間で同調させたりするメカニズムも重要だと思う。本研究課題の大半はむしろ後者に深く関連していると思われる。そのメカニズムにつき、CLOCK のリン酸化やインスリンの作用を示唆する結果が示されているが、それらをもう少し深く掘り下げて検討する必要があると思われる。</p> <p>3) 概日リズムを外的に錯乱したマウス（慢性時差ぼけモデル）の実験は、本研究課題においては重要な位置づけだと思う。なお、高脂肪食付加による動脈硬化発症における概日時計の関与の解析に焦点を絞って、研究するのも一考である。</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）		
研究代表者は時計遺伝子産物の中で Per (period) ファミリーに焦点をあてて研究を		

進めており、本研究課題では（１）Per の新規機能の同定、（２）Period 欠損マウスを用いて、高脂肪食付加による動脈硬化発症における概日時計の関与の解析を目指した。さらに、現所属着任後１年で本課題に採択されたこともあり、意欲的に（３）ヒト体内時刻測定法の開発、（４）概日時計調節を可能とする天然物質の探索も目指した。

（１）については、PER が、CRY による PER 発現の抑制に抑制をかけることで、概日リズムフィードバックループを遅延させることを *in vivo* で明らかにしたこと、PER3 にはそのような効果がないことを示したことが大きな成果とみなされ、十分に達成されていると評価できる。

（２）については、動脈硬化発生機序が複雑なため、Period 遺伝子欠損マウスで動脈硬化が増悪されるという結果のみでは不十分だと思う。a) 遺伝子レスキューの効果、b) 時計遺伝子が動脈硬化に間接的に関与するにしても、摂餌量、行動活性、内分泌活性、交感神経活性などの何れの要因を介しているのか、c) さらに、通常マウスの概日リズムを変調させた場合（「慢性時差ぼけ条件」）の効果、を調べることが必要だろう。c) については当初研究計画に記載されており、その成果を期待したが、報告がない。

当初目的（３）、（４）については、具体的な内容が不明確であり、「現在進行中」としか解釈できない。（３）については、少ないサンプリング回数から概日リズムのフェーズを推定する数理モデルが重要なカギになると思うが、その点の具体的進捗状況が不明である。（４）については、「*in vitro* 実験系によって以前から着目していた天然物質群の *in vivo* での効果を検証しつつある」のか、「新しいスクリーニング法によって天然物質群から候補物質を探索し、それらの効果を *in vivo* で検証しつつある」のかが曖昧である。当初計画では後者のように記載されていると思われる。また、特許などの関係で、公表を控えていることも考えられるが、どのような物質、あるいは物質群であるかが不明確であることから、評価が困難である。

また、現状における具体的な問題点・課題が具体的にされていないことから、評価が困難である。（３）では、新規に開発中の方法が、従来法あるいは標準法（被検者への負担が多い？）に比べてどのように一致し、また矛盾があるのか、などについても明確にすることが求められる。（４）については、物質群が不明の上、その効果の検証法として（３）の「新規概日時計評価系」が用いられるため、今後順調に推移するかどうか現状では判断不可能である。

いずれの研究項目も進捗がある点は評価出来るが、現所属に異動後まもなく本研究に着手したことを考慮しても、十分な成果が得られているとは認めがたい。残された期間ですべての目標を達成するのは難しいと判断される。

しかし、残された課題への対応方策はよく考えられている。残された研究期間で一定の成果を挙げるためには、すでに結果が出つつあり、論文投稿中、論文化を進めている

1. Per の新規機能の同定、
2. Period 欠損マウスを用いた高脂肪食付加による動脈硬化発症における概日時計の関与の解析の焦点を絞って、研究を推進することが望まれる。

③ 研究の成果

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）
<p>本研究課題の最も独創的な点は、「毛包1個を数回摘出し、PER 遺伝子発現を時系列的に調べることでヒトあるいは動物個体の体内時計を正確に見る」技術を開発し、その応用への糸口を得ることにあると考える。目的（1）はその理論的基盤の構築といえ、これについては先進性・優位性のある成果を得ていると評価できる。一方、最も独創性をもつ概日時計評価系の構築については、最終的な確立段階へのアプローチの途上であり、当初目的にあった臨床応用への試みには至っていないようである。この点について、早急に新規評価系の妥当性を検証するとともに、応用への可能性を示唆するデータを取得されることを望まれる。</p> <p>概日リズムにおける PER 遺伝子の機能に関わる新規知見は、生理学一般からみても十分に特筆すべき成果といえる。一方、新規の概日時計評価系の構築については、特筆すべき研究成果が創出されつつあるという可能性はあるが、創出されていると判断するには時期尚早と考える。今後の進展に期待する。</p> <p>概日リズムを変調するメカニズムとして、CLOCK のリン酸化が関与することを示すデータが得られているようだ。概日リズムについては、そのメカニズムそのものも重要な課題だが、それを変調させるメカニズムもまた重要であり、概日リズムに関連した疾患の予防・改善のキーポイントになると考えられる。平成 24 年度の段階では、CLOCK の転写活性とリン酸化の間の矛盾が解消し、信頼性のあるデータが得られたと報告されているので、その点の研究の進展が重要だろう。また、個体レベルではインスリンが PER 発現を活性化するという知見も得られており、摂食が概日リズムを調整するメカニズムが個体-分子レベルを通じて解明される手がかりになる可能性がある。</p> <p>研究代表者の研究提案の方向性の応じた研究成果が得られているが、現時点では十分な研究成果が得られていないためか、まだ、ブレークスルーと呼ぶべき特筆すべき成果は得られていないと考える。研究代表者らが開発中の体内時刻測定法は簡便であり、かつ侵襲性が少ないので、サンプルの採取法（十分な細胞が付着した毛根の採取法）などに関するマニュアルなども整備できれば、臨床応用可能な測定技術である。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない）
<p>現代社会では、ヒトのもつ本来の生体リズムから逸脱した人工環境にさらされる機会が多く、それに関連した社会的、経済的課題も多いと思われる。例えば、生活リズムの</p>

乱れによる児童の学力低下、昼夜連続業務による事故の発生などが上げられる。本研究成果は、(間接的に)概日リズムの変調が生活習慣病の発症に関連することを示していることから、生活リズムの重要性を広く社会に認識させるためのエビデンスとなると考えられる。また、新規の概日時計評価系が確立されれば、これを体調の評価・管理や、無理な業務による事故防止などの社会的問題の解消、さらにそれらに関連した産業分野の育成などに役立てられる可能性があり得る。

したがって、研究成果が社会的・医学的に応用できるようになれば、関連する研究分野の進展に寄与することが見込まれる。現時点では社会的、経済的課題の解決に貢献できる成果は得られていないが、研究代表者らが開発中の体内時刻測定法の技術開発が進めば、貢献する可能性も見込まれる。それゆえ、本研究課題によって、社会的課題の解決に貢献する研究の芽が見いだされたと評価出来よう。

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)

会議発表は多数行なっているが、一流の国際学会での発表が見られない。研究成果として最も重要な英文原著論文が PLoS ONE に掲載された 1 編のみであり、知的財産権の出願も無いことから、研究成果の公表としては不十分である。一般雑誌については、10 件あるが、いずれも解説であり、本研究課題関連の成果の公表も少ない。

一般向けの講演会、雑誌、テレビ番組でも積極的に啓発活動を勧めるなど、十分に国民との対話を行っている。ただし、本研究課題の実施状況や成果の一端がどの程度これらに含まれているかは不明確である。一般向けのセミナーや講演会も年複数回実施されているが、これらが、1) 本研究課題の運用の一環として行ったものか、2) 研究組織における定期的セミナーなどの一部として行ったものか、3) 招待講演の一部として行ったものかは明らかでないため、最終報告ではこれらについて明らかにすることが望まれる。

研究課題名	イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明
研究機関・部局・職名	徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名	石丸 直澄

研究概要:

(1) 研究の背景

私たちのからだには外部からの細菌やウイルスなどを攻撃する「免疫細胞」が存在していますが、免疫細胞は決して自分自身の細胞や組織を攻撃することはありません。ところが、免疫細胞に異常が生じ、自分自身の細胞や組織を攻撃してしまう難病が「自己免疫疾患」です。

(2) 研究の目標

様々な臓器（関節、膵臓、唾液腺など）がこの病気の標的となってしまいますが、なぜその臓器が攻撃を受けるのかは分かっていません。この研究では、特定の臓器に発症する自己免疫疾患の謎を目で見える手法で解き明かし、新しい治療法の開発を目指します。

(3) 研究の特色

これまで自己免疫疾患には様々な原因が報告されていますが、病気が起こり始めてから症状として現れるまでの詳しい仕組みは分かっていません。この研究は、自己免疫疾患の発症する仕組みを目で確認できる技術を確立して、治療のタイミングや効果を判定し、適切に治療する方法の開発を目指す画期的なプロジェクトです。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

現在、日本には様々な自己免疫疾患で数百万人の患者さんが苦しんでいます。この病気を根本的に治す方法はなく、症状を取り除く治療法が中心です。この研究を進めることによって、病気の原因を取り除く治療法の確立が期待でき、多くの患者さんの健康を取り戻せる可能性があります。また、この研究は感染症やがんなど他の病気にも応用が十分可能です。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は臓器特異的自己免疫疾患の病態解明し、新たな治療法の開発を目指す研究である。本研究代表者らは現在までに免疫システムを調節する制御性T細胞におけるケモカイン受容体（CCR7）の発現により自己免疫疾患の発症が左右される事実を明らかとし、自己免疫疾患の発症に関与する分子の動きを生体内で観察する新規イメージング技術を開発し診断治療に応用するための研究を進めている。本研究課題は制御性T細胞のケモカインレセプターの発現異常がシェーグレン症候群の発症し関与していることを明らかにするとともに、患者組織や血液サンプルのケモカインレセプターの発現を検討するなど、現実的な対応もなされている。しかし、当初の研究計画では、研究対象となる自己免疫疾患モデルとして、シェーグレン症候群とともに、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患が列記されていた。研究成果として論文公表をとめない具体的に記載されているのは、シェーグレン症候群におけるCCR7をマーカーとしたTreg観察とFasを介したマクロファージ・T細胞の維持機構の観察、および、関節リウマチモデルでのTRAIL-TRAILR2を介した樹状細胞とT細胞との観察であり、I型糖尿病、炎症性腸疾患については不明確である。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>本研究課題では、臓器特異的自己免疫疾患の病態解明へのアプローチとして、免疫細胞がなぜ自己成分を攻撃するか、臓器側の細胞がなぜ自己免疫反応の標的にされるかの2つの側面に着目している。研究目的として、自己免疫病変の発症から進展にいたる過程を詳細に観察、病態診断に有用な新規バイオマーカーの開発とイメージングと画像診断法の融合、長期的に臨床診断法と患者固有のオーダーメイド治療法の開発が示されている。</p> <p>これまでのシェーグレン症候群に関する研究実績は高く評価できるとともに、本補助事業期間においても着実な研究の進捗が認められる。また、関節リウマチモデルのイメージング観察についても進捗している。しかし、当初の計画に含まれていたI型糖尿病</p>		

と炎症性腸疾患については、それぞれの自己免疫疾患に特異的なバイオイメージングに適したバイオマーカーについては不明確であり、実験モデルにおける研究の進展も不明確である。オーダーメイド治療法の開発に至るプロセスは現在のところ不明確である。

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)

自己免疫疾患の病態解明とインビボイメージングとを連結した研究アプローチは研究代表者の強みとなっており、これまでにシェーグレン症候群モデルを確立していることは優位性の基盤となっている。過去に研究代表者らは唾液腺・涙腺におけるシェーグレン症候群の病態解明においては、ブレークスルーに相当する研究成果を挙げてきている。本研究課題では、それらの研究成果を踏まえて、2012年発表論文では single cell imaging 法で CCR7 と S1P1 とのクロストークを介した制御性 T 細胞機能を報告している。制御性 T 細胞と自己免疫疾患との関連については免疫分野において注目されている研究課題であり、唾液腺・涙腺でのバイオマーカーを用いて T 細胞の動態を明らかにしていることは先進的な研究成果として評価できる。

その他の成果として、骨免疫学を含めてイメージングによる組織発生や病態の可視化について協同研究を進め、特に、免疫システムの解析に必要なバイオマーカーとイメージング技術を蓄積してきていることは、今後、研究分野を広げるうえでの強い基盤となる。この観点からも、残された研究期間において、平成 24 年度に計画されていた異なる自己免疫疾患モデルにおいて発症から進展にいたる各病期を診断する標的臓器細胞と免疫細胞それぞれのバイオマーカーを確立していくことが必要である。

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)

制御性 T 細胞やマクロファージの集積と動態に関するインビボイメージングの研究手法は関連する研究分野での応用が期待できる。本補助事業期間においても、研究代表者は胸腺での制御性 T 細胞分化 (J Exp Med、2011 年)、樹状細胞の免疫制御機構 (Blood、2011 年) の協同研究に参画し成果をあげている。当初の研究計画書においては、研究課題の強みのひとつとして、インビボイメージングに関する優れた研究環境が上げられていたが、所属大学機関のバイオイメージング共通研究施設での協力体制や共同研究に

よるインビボイメージングの技術面での進展について記載がないのは残念である。深部臓器でのイメージング限界を克服するものとして光超音波イメージングに着目しているが、現在のところ関連分野への進展について判定できない。

長期課題として、個別の自己免疫疾患の新たな診断法と治療法の開発が掲げられており、実現した場合には社会的・医療課題の解決に大きく貢献すると言える。ただし、本研究課題での研究範囲は、動物モデルにおける基礎研究の段階にあり、現状においてはシェーグレン症候群でのこれまでの研究実績から臨床への進展が強く期待されるが、それ以外の自己免疫疾患での診断・治療との隔たりは大きい。今後の研究の進展に待つところが多い。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

当初の研究計画は広範囲の自己免疫疾患と病期の詳細な解析を目指していたが、これらの研究課題を進める上では研究人員の確保が問題となる。研究グループの人的構成は年度ごとに変化しており、研究代表者がマネジメントに苦労したことが推察できる。他方、補助事業期間に優れた研究能力を有する准教授が新たに研究グループに加わることによって、現在の研究体制は強化されていると評価できる。助成金の使途は機器購入、実験消耗品の購入、人件費が主たる内容であり、研究遂行に向けて有効に使われていると判断できる。新規に設置された実験装置と研究人員によって、イメージングと分子生物学、

その他の研究手法を統合した多角的な研究を進める基盤は作られていると評価できる。研究室内のマネジメントにとどまらず、大学機関内外、海外研究グループとの協力体制の構築と実情について注目を向ける必要がある。この点を最終報告書では明らかにする必要がある。特に、本研究課題の進捗にとっては、バイオイメージング技術開発も重要であり、共通研究施設での相互交流が鍵となると思われる。

本研究課題に直結する研究成果を国際誌（査読あり）へ論文公表（11件）しており、多くが2012-2013年に論文発表されている点は高く評価できる。会議発表（37件）や一般雑誌（5件）での研究成果の公表も持続的に行われている。懸念される点として、国内学会での発表にとどまり、海外での国際会議での成果発表が乏しい。また、著者・発表者の氏名から判断して、研究グループの枠が限られており、国内外の研究者との共同研究を広げることも今後の改善点と考える。知的財産権への出願・取得については、補助事業期間において全く無いところである。

研究課題名	タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の分子基盤
研究機関・部局・職名	東北大学・多元物質科学研究所・教授
氏名	稲葉 謙次

研究概要:

(1) 研究の背景

我々が生命活動を営む上で、細胞内で合成されたタンパク質の品質は厳密に管理されていなければならない。このシステムにおいて、ジスルフィド結合（二つのシステイン間で架かる共有結合）の形成・開裂反応は極めて重要である。しかしながら、この反応に関わる因子（主としてタンパク質）の網羅的研究は世界的に始まったばかりである。

(2) 研究の目標

高等生物由来のジスルフィド結合形成・開裂に関わる因子の高分解能構造、機能発現機構、さらにはそれら因子間の相互作用ネットワークを解析することにより、細胞におけるタンパク質品質管理システムの作用機序を深く究明する。

(3) 研究の特色

これまで高等生物由来のジスルフィド結合形成・開裂因子の分子構造に立脚した機能発現メカニズムの解明例はほとんどない。またそれら因子の多くは、具体的な生理的機能が依然未知である。これら問題の解明を目指す本研究は斬新であり、必要性が極めて高い。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

細胞内で蓄積した機能不全の不良品タンパク質は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の一因となる。またジスルフィド結合の形成は、抗体・インスリンなど免疫不全や糖尿病に直結するタンパク質の産生に必須の反応である。本研究を遂行することにより、これら種々の病態の成因解明さらには治療戦略の開発が将来的に期待される。

【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>小胞体（ER）内で起る新生分泌タンパク質への S-S 結合の導入機構、S-S 結合の架け換えによる凝集をほどこいて分解にまわす機構、さらには ER から逃れた S-S 結合をもつ未成熟な分泌タンパク質を cis-Golgi 領域から回収する機構など、ER で起る S-S 架橋の酸化還元を介したタンパク質品質管理について結晶構造解析を基盤にして、3年半に満たない間にいくつかの重要な発見を一流の国際誌に成果を発表してきた点は極めて高く評価でき、本研究は予想以上の進展をみたとと言える。一方でレドックスネットワークのプロテオミクスによる全容解明は複数のノックアウト細胞が得られているものの、具体的な研究成果に乏しく、樹立した複数のノックアウト細胞のうち 1～2 についてプロテオミクスによる解析で本補助事業期間内に結果を出すことを望みたい。</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>2つの研究項目のうち（1）「タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子とそのパートナー因子複合体の構造生物学」に関しては、当初計画にあった EDEM1、Ero1 等を含む複合体立体構造解析には遅れがみられるものの、ERdj5 や Prx4 の全長の構造解析や、当初の目的にはなかった pH に依存したタンパク質品質管理機構の一端を明らかにするなど、生化学的知見も含めレドックスシステムに限らず広くタンパク質品質管理機構の構造生物学的・生化学的解析という意味では、ほぼ目的を達成しつつあり、順調に進捗していると考えられる。これらの結果はいずれも評価の高い国際学術誌に発表されており、本研究課題は予想以上の進展をみたとと言える。</p> <p>一方でもう一つの研究項目である（2）「小胞体レドックスネットワークのプロテオミクス」に関しては、5～6種類のノックアウト細胞の作成にとどまっており、そのプロテオミクスによる解析には未だ至っていないため、当初計画に比べて遅れが見られると言わざるを得ない。対象とする因子の機能がリダンダントである可能性を考えると、ダブル或いはトリプルノックアウトを作成する必要も生じる事が考えられ、当初の目的達成に至らない可能性も残されている。計画当初はノックアウトライブラリー作成と解</p>		

析系の確立となっていたが、特に遅れている後者の解析系確立に関して明確な対応方策は示されていない。ライブラリー構築によるネットワーク全容解明を目指す前に、1～2のノックアウト細胞についてプロテオミクスによるレドックス変化解析のフィージビリティスタディを早急に実施すること、相互作用解析によるパートナー因子探索の大規模な実施などの方策をたてることが望ましい。

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)

ER 内腔に輸送された分泌タンパク質を酸化して S-S 結合を導入するシステムならびにその過程で誤った架橋がなされミスフォールドした分泌タンパク質の S-S 結合を還元し ERAD に供するシステムに関して結晶構造解析を基盤に生化学を駆使して成果を挙げているのは国内外において本申請者のグループ以外にない。複数のタンパク質品質管理に関わる立体構造解析、相互作用調節機構の構造基盤等を明らかにしており、世界的に見ても先進的な研究を展開している。

PDI ファミリータンパク質の一つである Erdj5 は誤った S-S 架橋を還元し EDEM1 を介して ER 外に逆輸送して分解するシステムの鍵を握るタンパク質であるが、申請者のグループは全長の Erdj5 の結晶構造を解き、これによって EDEM1 に結合したミスフォールド蛋白の S-S 架橋を Erdj5 の還元力に富んだ C-末領域が還元開裂し、しかる後に Bip を介して ER 外に逆輸送して分解される過程を解明した成果 (Mol Cell 2011)、ならびに ER と cis-Golgi の間を KDEL 受容体とともに巡回している Erp44 が ER から漏れだした未成熟タンパク質を ER と cis-Golgi での PH 変化を利用して cis-Golgi で捕獲して ER で解放する反応機構の発見 (Mol Cell 2013) は、いずれも分泌タンパク質の品質管理機構に重要な知見をもたらしたものとして特筆されるべき成果である。

Erp44 の pH センサーとしての生化学・細胞生物学的研究など、当初計画にない新たな研究成果が認められる。

④ 研究成果の効果

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

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

既にこれまでに得られている成果で、タンパク質品質管理機構の解明のなかで、ジスルフィド結合の酸化還元によるレドックス制御という、新しい概念を追求する上で興味

深い結果が複数得られており、関連分野の進展に重要な寄与をされると考えられる。

社会的・経済的な課題の解決への波及効果に関しては、本研究は基礎研究としては十分な成果が見込まれるが、必ずしも疾患研究に直接つながるとは言えず、またその段階には達していないと考えられる。しかし、タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂は、細胞内での異常構造タンパク質蓄積と深く関係しており、さらにこの蓄積は、パーキンソン病やアルツハイマー病による神経変成疾患の原因と考えられている。また、本研究は、細胞における酸化ストレス応答と密接に関わっており、酸化ストレスが原因となる老化、動脈硬化、癌などの疾病とも関連する基礎研究でもあり、将来の発展に期待したい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

本補助事業期間中の研究代表者の他大学への異動にも関わらず、2カ所のラボを維持することでスムーズに研究計画が遂行されている。また、計画を遂行するための研究者の確保にも努力が払われ、人件費に多くの研究費を割いていることもこの研究目的には妥当と考えられる。指摘事項「病態疾患研究など研究成果の波及効果について具体的な道筋が示されていない」への対応は不適切である。しかし本研究課題はあくまでも「質の高い」基礎研究によってER内に多数存在するSH基の酸化還元システムの構造、機能、ネットワークを解明することであり、それが結果的に必ずや医療にも波及効果を及ぼすものであると考える。

実質3年半に満たない研究期間内にインパクトの高い国際誌を含む原著論文6報、英文総説5報、和文総説5報を発表した成果は十分に評価できる。また国内外の学会での招待講演も頻繁であり成果の発信は極めて適切に行われている。

九州大学のサイトなどにおけるプログラムの紹介や大学主催の研究会への参加などが行われている。新聞での成果発表も行っており実施状況は良好である。

研究課題名	ゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾制御機構の解明
研究機関・部局・職名	九州大学・生体防御医学研究所・准教授
氏名	東田 裕一

研究概要:

(1) 研究の背景

我々の体を構成する様々な種類の細胞は、ゲノムという設計図をもとに作られている。種々の細胞はどれもゲノムにある全遺伝情報の一部しか必要とせず、細胞の種類によってその情報は異なっている。そのため、種々の細胞のゲノムはそれぞれが必要な情報だけを読み出すようにプログラムされている。このプログラムを別の種類の細胞になるように書き換えるゲノムリプログラミングについては、そのメカニズムが不明である。

(2) 研究の目標

ゲノムはクロマチンという構造を作り細胞内に存在しており、このクロマチンにおこる化学修飾がゲノムプログラミングに重要な役割を果たしている。そこでゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾の制御メカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

哺乳類受精卵に特異的に存在する因子の探索と機能解析により、哺乳類受精卵でおこるゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾制御メカニズムの解明を試みる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

ゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾制御メカニズムを明らかにすることで、ゲノムリプログラミング機構の全貌解明につながり、我々の体を構成する様々な種類の細胞作成技術への応用、それを用いた再生医療の実現などが期待できる。

【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>哺乳類受精卵の雄性 DNA の脱メチル化機構について、新規の脱メチル化酵素 TET3 を発見し、TET3 が雄性前核の DNA の脱メチル化に関与することを明らかにし、雄性 DNA の脱メチル化が発生に必須で無いことを明らかにした。また、哺乳類受精卵の雄性 DNA の脱メチル化を防御する機構については、HDAC3 による脱アセチル化によるヒストン 3.1 (H3.1) が H3.3 に置換することを阻害することにより、TET3 のリクルートを阻害し、雄性 DNA の特定領域の脱メチル化を防護していることを明らかにした。研究代表者が新規に同定したクロマチン脱メチル化酵素 KDMX の機能解析が遅れているようであるが、上記のような研究成果が得られているので、研究の進捗は全般的には順調であると評価したい。さらに雄性 DNA の脱メチル化については当初予期していなかった新たな発見もなされているため、他の研究者との有機的な連携により、補助事業期間内での興味深い進展が期待できる。ただし、現時点では本研究課題に関する英文原著論文がないことから、残りの補助事業期間での一層の努力が必要であると言わざるを得ない。すでに優れた成果は出つつあるので、まとまった成果が発表できる場所は速やかに論文発表し、priority の獲得を期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>(1) 研究代表者が新規に同定したクロマチン脱メチル化酵素 KDMX の受精卵における機能解析は、当初予定していたマウス卵母細胞への siRNA の微量注入や、通常の標的遺伝子破壊法による解析が予期せぬ事態により計画通りに進行していない。しかし、これを克服するための TET3 の系では成功している卵母細胞におけるコンディショナルノックアウト系が KDMX においても申請者の手により確立されており、この系が予想どおり機能した場合には、これまでに蓄積された解析系が充実しているので、期間内での研究目的達成が見込まれる。</p> <p>(2) ゲノムリプログラミングに関与する新規クロマチンメチル化修飾因子関連の研究においては、TET3 の同定に始まる一連の研究により受精後の転写開始タイミング制御</p>		

機構と雄性 DNA 脱メチル化機構について、個体レベルで当初の推測以上の注目すべき成果が得られている。

(3) 卵母細胞特異的 TET3 機能欠失実験からは、受精卵における脱メチル化の意義が雌雄の発生において違いが生じるという、新たな知見が得られているが、これはインプリンティング機構の解明ともつながる重要な発見であるといえる。

進捗状況に当初の計画と比較して現時点では遅れている事項と、計画以上に進展している事項、新たな発見事項と格差はあるが、最終的には目標としている内容の多くで達成が見込まれ、また計画研究の一部は予想以上に大きく進展したといえる。目標の設定も具体性が極めて高く、それに向けての努力も報告書の内容から十分にうかがい知ることができる。ただし、現時点では英文原著論文の発表がなく、今後の研究のさらなる加速が望まれる。本年度中の研究の完成と学術論文発表による priority の獲得を期待したい。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

マウス受精卵における雄性 DNA の脱メチル化に TET3 が関与していることが明らかになったが、これは新規性の高い発見であり、更に受精後の転写開始タイミング制御との関連性が示されたことは、このステップでの脱メチル化の生物学的な役割を明らかにするための、また研究代表者のこれからの研究展開に重要な知見の提供となっている。

TET3 のメチル化 DNA へのリクルートに対してヒストン脱アセチル化酵素による H3.1 の H3.3 による置換の阻害が抑制的に作用しているという、受精卵におけるヒストンアセチル化制御と DNA 脱メチル化との関連性について新規性の高い知見が得られている。

「母性 TET3 欠損受精卵は個体発生が可能であるが、産仔数が減少し、雌雄の発生率がメンデルの法則に従わないことが明らかになった。」との記述があるが、これは今後大きく飛躍する可能性を秘めたたいへん興味深い発見であるといえる。

今後の研究の発展によってはブレークスルーとなるような成果に発展するポテンシャルはあると考える。

④ 研究成果の効果

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

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

本研究課題の成果により、雄性前核における DNA 脱メチル化のメカニズムが明らかになってきており、これは発生学研究の進展に大きく貢献するばかりでなく、人為的な胚操作、クローン化動物の作成などの分野に重要な知見とアイデアを提供したものと評価できる。研究が予想どおり展開した場合は、発生学、生殖医療の基礎などへの知的インパクトは大きい。

社会的・経済的課題について直近の貢献はないが、今後の初期化研究に重要な基盤となる知見を提供しつつあると言えよう。

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）

研究展開状況に対応させて全体の研究計画をバランスよく再編成・対処しており、マネジメントが適切になされているといえる。

本研究課題は直近の成果に基づいた研究計画であり、大きな研究グループとして開始したわけではないので、それまでの蓄積に基づいた論文発表が少ないことは理解できる。オリジナルな成果である HDAC-TET3 の研究について、早急に論文発表することが望まれる。現時点では本研究課題に関する英文原著論文がないことから、残りの補助事業期間でのいっそうの努力が必要である。現時点で発表論文の少ない点をカバーするために、多数の精緻な図を用いて具体的にこれまで得られた成果を記載している。このような研究に対する真摯な態度は極めて重要である。

かなり専門性の高い研究内容であるため、高校生や一般市民を対象とした学術講演会での講演は、数年後に見込まれるこの研究の完成を待つ必要があるだろう。ただし、高校生等の理科離れを防ぐために、彼らを対象としたサイエンスカフェ、出張授業（特別授業）等の企画も必要であろう。

研究課題名	ミクログリア転写因子 IRF8 を切り口にした慢性疼痛メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	九州大学・大学院薬学研究院・准教授
氏名	津田 誠

研究概要:

(1) 研究の背景

現在、全世界で 2000 万人以上の患者さんが、癌や糖尿病、帯状疱疹などに伴う慢性的な耐え難い痛みを苦しんでいます。なぜ、痛みが慢性化するのか？その原因は不明で、有効な治療法もありません。

(2) 研究の目標

この研究では、現代医療が抱える全世界的な問題「慢性疼痛」の克服に向けて、その原因を解明し、革新的な医薬品や診断法の開発に繋げることを目標にします。

(3) 研究の特色

私たちは、脳・脊髄にある「ミクログリア細胞」が慢性疼痛の原因細胞の一つであることを発見し、さらに最近、このミクログリア細胞の内部で痛み遺伝子の働きをコントロールするタンパク質として「IRF8」を世界で初めて特定しました。そこで、これら独自の発見を軸に、ミクログリア細胞における IRF8 の役割を詳細に調べあげ、ミクログリア細胞が作り出す慢性疼痛メカニズムの全容解明を狙います。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

この研究成果は、慢性疼痛への画期的な次世代医薬品や診断法の開発に繋がることが期待できます。慢性的な痛みは、人々の活力を低下させ、社会・経済にも悪影響を及ぼします。私たちが目指す慢性疼痛の原因究明は、そのような問題の解決、さらには活気あふれる健康社会の実現などに大きく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>本研究課題の進展は順調である。</p> <p>本研究課題は神経障害性疼痛のメカニズム解明を目的とした研究であり、補助事業期間前半で「IRF8 が神経障害性疼痛を生み出す活性化スイッチとなる」というこの研究で基盤となる成果を上げている。次に、IRF8 を起点とした転写因子カスケードのスクリーニングで、慢性疼痛との関連が未知であった IRF5 を同定し、ミクログリアの IRF8/IRF5 転写因子カスケードの重要性を明らかにしている。神経障害性疼痛の慢性化機構に関する研究でも、IRF8 依存的なミクログリアサブセットの関与を示唆する結果が得られている。本研究は、独創性が高い新規分子機構を見いだしており、社会的興味と評価も高い。研究は研究計画に従い、適切に執行されている。疼痛治療法開発における貢献度は高い。知的財産権の出願・取得および一般市民への広報活動に関して、より一層の努力を期待したい。</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>当初の目的である IRF8 の疼痛における役割と IRF8 遺伝子発現プログラムの解析および IRF8 による遺伝子発現プログラムで獲得するミクログリア細胞機能とその制御技術の開発に関して、IRF8 が活性化スイッチの役割を果たすことを証明し、また IRF 欠損マウスのマイクロレイ解析で IRF8 による転写制御遺伝子候補をリストアップし、IRF8 を起点とした転写因子カスケードによるミクログリアの活性化と神経障害性疼痛の成立の可能性が示唆されており、目的の 2/3 程度が達成されているといえる。この結果は一流雑誌で報告されている。本研究計画は具体的な目標設定がなされ、進捗状況も順調であり、所期の目的の達成が、十分見込まれる。</p> <p>残された課題は、IRF8 により活性化される新しいミクログリアのサブタイプの慢性疼痛における役割を明らかにすることである。これに対し、既に予備的な実験を終了し、さらに、これからの実験に必要なツールを既に開発しており、本補助事業期間の終</p>		

了までに、目的達成が十分可能だと考えられる。

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)

慢性疼痛に関与するミクログリアの遺伝子は多く同定されているが、それらを制御する分子機序は、不明な点が多い。代表者は、世界に先駆け IRF8 がその中心的役割を果たすことを明らかにし、さらにその下流の転写因子 IRF5 を明らかにした。この発見は、ミクログリアを活性化するキーになる転写因子ネットワーク解明に大きな貢献をするのみならず、疼痛に関与するクログリアの活性化の分子レベルでの機序解明に大きなブレークスルーをもたらす可能性がある。さらに、IRF8 により活性化されるミクログリアのサブタイプを同定した研究成果は、慢性疼痛の新規診断法・治療法の開発に大きな貢献をする。今後の臨床応用への努力を期待したい。

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)

神経障害性疼痛の分子メカニズムとして、ミクログリアの IRF8/IRF5 転写因子カスケードを同定したことは、疼痛に関連する分野のみならず、活性化ミクログリアが関与する神経変性疾患、虚血性脳障害、精神疾患の病態解明に貢献することが期待される。疼痛の慢性過程における IRF8 依存的なミクログリアサブセットの役割に関する研究も、十分に関連分野への貢献が期待できる。慢性疼痛による社会経済的損失は非常に大きい。本研究の成果は、慢性疼痛の診断のみならず、新規治療薬の標的の同定に大きな貢献をすると期待される。

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)

適切にマネジメントされている。

入念に練られた研究計画に基づき、卓越した研究成果が得られている。研究体制は、

少人数ながら研究計画書で示された体制が維持されている。年度毎の研究計画に基づき、各実施項目で着実に成果をだしており、評価は高い。助成金使途についても、予算計画通りに使用されている。当初予想していた R2Y6R が慢性疼痛に大きな役割を果たしていない結果を得た後は、その課題を追求せず、新しく見つけた IRF5 に研究を集中し、また指摘事項である「製薬企業との新薬開発への可能性の協議」に関しても、既に 1 社と協議を開始しているなど、適切なマネジメントが行われている。

雑誌論文 20 件、会議発表 50 件、新聞・一般雑誌等への掲載 19 件あり、研究成果の発表は適切に行われている。知的財産権の出願・取得のための一層の努力が望まれる。一般市民への啓発活動もより積極的に行っていただきたい。

研究課題名	癌の再発・転移に関与する non-coding RNA の同定とその機序解明
研究機関・部局・職名	九州大学・病院・教授 (元 九州大学・生体防御医学研究所・助教)
氏名	三森 功士

研究概要:

(1) 研究の背景

転移再発には癌細胞だけではなく患者骨髄中の宿主細胞も重要であることが報告された。他方、非翻訳 RNA が転移再発に関与する遺伝子を調節する可能性が示されているが、部分的である。

(2) 研究の目標

転移陽性と陰性のそれぞれの消化器癌患者の原発巣・骨髄・転移巣(リンパ節・肝・肺)より癌細胞と宿主細胞を採取。転移に関わる非翻訳 RNA と遺伝子のネットワークの全貌を明らかにし、治療標的を同定する。

(3) 研究の特色

1) microRNA の転移機構に関する研究を科学研究費補助金若手研究 S (平成 21 年採択) 助成で推進してきたが、部分的解析にならざるを得なかった。2) 世界に打ち勝つためには全貌解明が必要で、そのためには次世代シーケンサーによる全ての非翻訳 RNA の解読とスーパーコンピューターによる解析が必須。3) 既に目標症例数を収集。原発巣・骨髄・転移巣の各段階での癌細胞と宿主細胞を解析し、転移に関与する非翻訳 RNA を俯瞰的に調べる準備ができている。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

癌細胞と宿主細胞のそれぞれが転移再発にどのように関わっているかを非翻訳 RNA に注目して網羅的に解明することは、根治手術後再発の予防に繋がる。一步先んじているわれわれが、この分野の特許取得競争にも勝利すべく努力したい。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>当初の目的に対し、やや遅れた進捗状況である。</p> <p>本研究は「癌細胞側因子」と「宿主側因子」とを包括的にゲノムレベル、転写レベルで解析して転移再発を規定する重要な因子及びネットワーク機構を解明することを目的としている。機能が十分に判明していない microRNA や non-coding RNA を測定し、その評価解析に次世代シーケンサーやスーパーコンピューターを駆使することにより転移に関与するドライバー変異候補や転移再発に重要な標的分子の同定を目指したものである。研究手法は国際的レベルであるが、上記の当初の主旨に関わる転移のネットワーク機構の解明に至る道筋が十分に示されていない。一方実際の担癌患者からのサンプル用いた本研究は類似のものを見ないだけに先進的であり、またその研究結果は大きな成果をもたらす可能性があるため、現在の世界先端の新しい展開への対応とともに、研究を進展させていただきたい。対象材料の取得の困難性も倫理面から伺われるが、これまでの成果も発展させながら、最終年度でまとめていただきたい。マネジメントは概ね適切である。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究は「癌細胞側因子」と「宿主側因子」とを包括的にゲノムレベル、転写レベルで解析して転移再発を規定する重要な因子及びネットワーク機構を解明することを目的に、未だそれら機能が十分に判明していない microRNA や non-coding RNA を測定し、その評価解析に次世代シーケンサーやスーパーコンピューターを駆使することにより転移に関与するドライバー変異候補や転移再発に重要な標的分子の同定を目指している。対象となりうる non-coding RNA は、多数存在するが、当該研究代表者はその評価指標として大腸癌・胃癌の再発・転移という病態の結果、すなわち大腸癌の肝転移と胃癌の腹膜播種の2種について検討している。Non-coding RNA の候補を選択する症例絞り込みに関する条件の科学的設定については目的達成の為に正しい条件設定となっているが、非日常臨床的な症例材料条件としたため、研究の進捗状況としては必ずしも</p>		

順調とは言えず、目的が達成されるための検討となることを望みたい。当初計画から変更されている部分もあるが、研究は他の研究者からの助言を参考にすることなどにより、初期の目標の根幹となる部分の達成は可能であると考え。

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)

申請の研究が先の手法で完遂された場合には、先進性・優位性があることは確かである。既にこれまでの成果報告についても先の視点から先行的な情報提供となっている。特に大腸癌における再発ハイリスク群の絞り込みが可能となったことは評価できる。数理解析モデルによるシミュレーションなど、先進的手法を使用しているが、現在までの結果は、これまでの研究手法によるものを凌駕していない。

研究遂行の中で、原発巣細胞におけるゲノム変異またはエピゲノム変異が転移の形成に重要であることから、大腸癌、食道癌組織を対象にそれらの進化・転移機構の解析をゲノム変異から検討しており、これが当初の目的以外の成果となる可能性はある。

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)

研究成果の中核を成す有意義な知見として得られたものの多くは、cancer stem cell あるいは cancer precursor cell として扱われる細胞群を対象とした研究モデルであるが、それらの分析の根幹に関わる密接な意義ある成果として扱われる。これは今後の展開に新たな知見を提供したが、動物モデルなどで推測される機構等が実際の患者でどの程度確認できるのか興味深い。複雑な因子が関係する対象だけに困難の度合は高いが、検討する意義は大きい。

大腸癌における再発ハイリスク群の絞り込みが可能となったことは意義ある成果だが、再発群に関して現状の治療法が有効である保証はないので、この遺伝子に関連した機構を介した治療法が開発できるか否かが、直接的貢献の成否を分けると考えられる。

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）

いずれも概ね適切に対応されていると考えられる。

研究分析対象であるヒトモデルの臨床材料の少なさが気になる。研究代表者自身が述べているように、材料間にはかなりの多彩性が伺われ、転移機構解析の難しさが存在することは明らかであり多数症例による比較が必要であり、これに向けての体制をしっかりとする必要がある。経費の支出では当初の計画にない大型の備品を購入しているが、予定された備品の購入費が低くすんだこと等によるものであるが、当初の計画にやや問題があったといえる。論文発表に関しては多数なされているが、トップジャーナルへの投稿を増やすよう期待する。専門家および一般に対する会議発表に関しては、十分行われている。Web 上での情報発信が計画通り進められることも重要である。知的財産権の出願等に関しては、なされていない。

研究課題名	新たな結核菌受容体を介する生体防御機構の解明と宿主の免疫賦活に向けた新戦略
研究機関・部局・職名	九州大学・生体防御医学研究所・教授
氏名	山崎 晶

研究概要:

(1) 研究の背景

結核は、世界人口の1/3が感染し、毎年170万人が死亡している世界三大感染症の一つである。我が国は先進国の中でも罹患率が突出して高いという特徴に加え、昨今「結核の再燃」が深刻な社会問題となっており、従来の結核対策を超えた新しいアプローチに対する要請が高まっている。

(2) 研究の目標

新規結核菌受容体「ミンクル」による結核菌認識・応答の分子機構を解析することにより、宿主の結核菌に対する新たな免疫賦活メカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

半世紀以上その実体が知られていなかった結核菌糖脂質受容体を世界で初めて発見したことの生物学的、医学的インパクトは大きい。新しい受容体の発見により、結核菌-宿主間の攻防を分子レベルで解析する新たな前提が整った。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

新しい受容体を介する免疫賦活機構が明らかになることにより、従来とは違った作用メカニズムに基づく強力なアジュバント（免疫賦活剤）の創成が可能になる。結核のみならず他の感染症や、がんなどに対する、より効果的なワクチン開発への応用が期待できる。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題で遂行されている「結核菌受容体を介した生体防御機構の解明」は4つの柱、すなわち結核菌の有するレクチン受容体リガンドの同定、結核菌受容体の探索、肉芽腫形成の機構解明および獲得免疫活性化の機構解明からなり、宿主の免疫賦活に向け新たな戦略を提供しようとするものである。Mincle の新規リガンドの同定、MCL とそのリガンドの同定など、目的に沿った研究成果を着実に得ており、その点は高く評価できる。また、受容体同定、リガンド同定の方法論を確立しており、今後の成果についても期待がもてる。したがって、本研究は全体として計画通りに進展し、顕著な成果を挙げていると評価できる。本補助事業期間終了後も更なる研究の拡充と発展とを期待する。ただし、Mincle を起点とする肉芽腫形成の分子機構の解明に関しては、レクチン受容体以外の分子機構解明の計画が十分とは言えない。モルモットにおける結核菌受容体の同定、抗体作成は計画通りに進展している。これらの点に今後留意し、研究を進展させて欲しい。</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>綿密に考察・計画されたスケジュールや研究手法、また、若手研究者を含めた高レベルの研究実施体制により、着実に成果をあげている。すなわち、1. Mincle のリガンドを結核菌のTDMと同定した。リガンド変換によって結核菌がMincle 認識を回避する可能性を提示した。2. Mincle 以外に TDM の新規レセプターがクラスターを形成することを示した。これらは、目的に沿う成果を着実に示していることを示す。しかし、3. 結核菌の肉芽腫形成のメカニズム、4. 結核菌認識から獲得免疫の活性化は、TDM 単独のリガンド機能として解析がなされたが、結核菌感染の全貌の宿主応答の解析には至っていないと思われる。</p> <p>肉芽腫の原因を探求するのであれば Mincle など C-type lectin receptor のみの関与なのか、K0 マウスの解析からは見えてこない。（マウスは結核菌体成分 CWS などに対する肉芽腫応答が極めて弱い）モルモットを用いた研究成果に期待できるかが将来の問</p>		

題として残される。その具体的な対応方策は不明確である。また、「結核学」に終始するなら一貫するが、アジュバント開発を目指すなら別の視点が要る。免疫アジュバントにとって Mincle の肉芽形成能は好ましくない。それを解決しても BCG-CWS の長い研究史で提示された種々の問題を残す。これらの問題があっても、肉芽種形成のシグナル応答の解明は極めて重要な課題で、それに取り組む人材の選別が大きな問題となる。

Mincle, MCL の機能的相違を明らかにするために、MCL を Mincle へ置換するマウスを作製しつつある。また、得られた知見を元に、MCL に結合し、Mincle に結合しないということを指標に新規アジュバントの創成を目指している。さらに、計画の遂行のために、学術研究員の採用を計画している。おおむね残された課題への対応方策は明確である。ただし、Mincle を起点とする肉芽腫形成の分子機構の解明に関しての記述があれば一層よい。モルモットにおける結核菌受容体の同定、抗体作成は計画通りに進展している。

③ 研究の成果

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

長年不明であった、結核菌受容体システムの解明が大きく前進したという点で、先進性、優位性が高い。受容体同定、リガンド同定の方法論を確立し、実証している点は高く評価すべきである。結核菌の受容体システムは、Toll 様受容体の発見により大きく進んだが、この研究により、レクチン受容体およびそのリガンドの重要性を浮き彫りにした点は、特筆すべき成果である。ただ、マウスとヒトとの結核感染応答は異なる。課題 1、2 の解析には貢献するが、肉芽種形成や免疫応答については過去の結核感染研究を鑑みて更に研究計画の熟考が必要である。平成 25 年からモルモットを用いた結核感染モデルの研究を開始しているが、具体的な成果の記述はなく、課題 3、4 について今後その成果が問われる。基礎研究として結核菌の TDM レセプターを同定したことは高く評価できる。しかし、ヒトの結核菌感染は TDM 認識のみで説明しうる病態ではなく、深い免疫全般の洞察が必要になる。山村らがウサギで示した結核感染応答の分子機構を解明することが望まれる。課題 3、4 から、ヒトへの発展を見据えて進めて欲しい。Mincle には内因性リガンドがあることを早くに見出しているが、新規レセプターも TDM ではない新規リガンドを認識するらしい。これらが遺伝子クラスターを作ることと、その包括的機能の解明は大変重要なテーマと考える。ヒトとマウスの糖鎖提示機構 (CD1 など) の相違や免疫細胞の活性化機構の相違などを含めてヒトにおける MCL ファミリーの機能を解明して欲しい。ほぼ当初の目的に即した成果が得られていると評価できるが、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)

結核は三大感染症の一つであり、その結核の新規治療法が確立されれば大きな国際貢献となる。本研究課題の成果は一つのきっかけを示したと評価できる。自然免疫のパターン認識レセプターCLRにMCLファミリーを位置づけた仕事は当研究者の優れた解析能力を示している。レクチンには補体系、樹状細胞、細胞接着因子群、凝固系など多数の生体防御系が関与する。多剤耐性結核の治療、新規結核ワクチンの開発、新規アジュバントの開発、感染症・がん治療の開拓など、本研究の社会的、経済的貢献のポテンシャルは大きいと思われる。したがって、今後他の既成領域との共同研究が望まれる。

基礎研究として結核菌のTDMレセプターを同定したことは高く評価できる。しかし、結核感染症の予防や治療には道程があり、新規アジュバントの発見につながることを期待する。これには、同定したレクチン受容体に焦点を当てることが重要と思われる。一方、新規アジュバント、ワクチンの開発の基盤となるので、結核ばかりでなく、他の感染症、ガンに対する治療にも貢献する成果が期待される。課題3、4の解決には多くの免疫経路のネットワーク的理解が重要であり、今後の研究は社会的な発展を見据えて行って欲しい。特許などの知的財産の担保も必要である。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

当初設定の4つの研究課題について、それぞれ綿密に研究計画を立案して効率的な実施体制を組み、精力的に取り組んでいると言える。研究進捗状況に関する自己評価、対応も適宜適切になされている。ただし、安定した人員確保をするよう指摘されていたが、その対応が十分追いついていない印象はある。しかし、人材難である状況、および拙速にすべきではない状況を考えると、十分理解できる。また、未執行額が大きいことを指摘されていたが、順調に消化、活用しているので、研究計画に合致した助成金の利活用が概ね行なわれていると判断される。

数は少ないが、国際的に著名な一流専門誌に原著論文が発表されているほか、専門図書の著者でもある。免疫学会等での活躍も顕著である。新聞・一般雑誌にも関連記事が掲載されている。知的財産権の出願は1件行われている

一般市民向けの講演会を二回実施し、免疫研究の最先端について知識・情報を提供している。また、サイエンス・カフェなどに参加しており、高校生、大学生、主婦を含む一般市民との交流に努力していると言える。

研究課題名	血管新生を誘導する siRNA とナノ薬物送達法による革新的な低侵襲治療法の創成
研究機関・部局・職名	佐賀大学・医学部・教授
氏名	寺本 憲功

研究概要:

(1) 研究の背景

我が国の急速な高齢化と国民生活の欧米化に伴い発症し、拡大する生活習慣病はとても深刻な社会問題です。生活習慣病の一つ、動脈硬化症が原因で血管が狭くなったり塞がったりして起きる血流障害に対してこれまで主に侵襲性（身体に対する外科的な負担）の大きい治療が行われてきましたが、今後、最先端医療技術を駆使した新しい低侵襲性治療が待ち望まれています。

(2) 研究の目標

低侵襲性で“安心かつ安全”な血流障害を改善する革新的な治療法を確立し早期に臨床応用の糸口を探ることを研究目標とします。

(3) 研究の特色

超音波とナノ気泡（数百ナノメートルの微小気泡）を組み合わせることで細胞外の物質を低侵襲的に細胞内へ導入する方法が確立され、この手法は音響穿孔法と呼ばれています。微小血管を新生する核酸（DNAやRNAの構成成分）から成る医薬品を音響穿孔法で細胞内へ導入し、新たに出来た血管を介して血流が改善したかについて組織や動物個体レベルで詳しく調べ、次世代の血流障害の低侵襲性治療法を創出します。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

研究成果は血流障害の改善のみならず傷が治る期間を大幅に短縮するため、臓器移植や再生医療等の多くの最先端医療で補助的療法としても期待され、国民生活の福祉向上を図ります。

【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>現時点では、やや進捗状況が遅れていると考える。</p> <p>本研究課題は HIF2a を抑制する int6 を抑制標的に選んだ点、DDS の点でナノバブル（エンドヌクレアーゼによる分解防ぐ）、ソノポレーション法（低侵襲に transfection）を利用している点が特徴である。また実臨床で患者 QOL を大きく低下させる動脈閉塞性疾患に注目した点も評価できる。本研究課題では、血管誘導分子の同定や、ソノポレーション法による細胞内導入法の条件設定等に時間を要したが、これまでに血管新生誘導因子を誘導する siRNA をスクリーニングして、実際にその siRNA の血管新生に対する有効性を動物実験で確認している。しかし、本研究課題で最も重要な点は、生体の虚血環境での siRNA の有効性である。その点虚血動物モデルへの投与はまだ行われていないため、今後その効果を評価する必要がある。臨床的にさらに重要な点は、虚血環境での siRNA による血管新生が、実際に機能に及ぼす影響を明らかにすることである。これは、行動実験で評価する予定となっているが、これらの虚血環境下での siRNA の効果に関しては、本研究課題では未だ解析が行われておらず、早急な対応が必要である。現時点で siRNA 配列の決定、in vivo での transfection 手技を確立している点は有望であるが、治療モデルでの有用性が現時点では判断できない点、またその治療効果を評価する方法論が定まっていない点は問題と考えられる。この2点に関しては早急に改善することが望ましい。そのためには、研究の加速およびより一層の研究努力が要求される。また、研究成果の客観的評価を受けるために学術誌への論文発表が不可欠である。</p> <p>研究実施体制、マネジメントは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		
・ 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>動物舎の改築等で in vivo 研究の進捗状況は遅れていることは理解できる。血管新生効果を有する siRNA を設計、合成、精製し、効果の高い siRNA を選定すること、ソノポレーションによる薬物送達法によりその効果を動物実験にて検証し、応用の途を拓くことを目的とする研究である。siRNA のスクリーニングは完了し、ソノポレーションの条</p>		

件もほぼ確立された。今後、動物実験による効果の検証、本手法による血管新生過程の解明を図ることで、所期目的の達成が見込まれる。虚血環境における siRNA の臨床的效果については、虚血モデルラットにより検討を行う方針が明確となっている。また、血管新生が機能に及ぼす影響は、行動実験で評価する予定となっている。博士研究員を 1 名追加雇用して 2 名体制で研究を行う予定は実現されていない。

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 (あり なし)

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

・当初の目的の他に得られた成果が (あり なし)

血管新生に関与する転写因子を特異的に反応する制御因子を標的とした siRNA を、医学研究科との共同研究により開発し、それをソノコーポレーション法により組織内に導入して、新生微小血管を誘導しようとする一連のアプローチに関しては先進性がある現時点では、健常動物モデルに siRNA を導入して血管新生を評価した段階であり、虚血下における siRNA の効果は未知である。すなわち、本来期待される虚血環境における siRNA の成果が創出されていない段階である。

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)

in vivo でのマイクロバルブ、ソノポレーションを用いた in vivo での治療モデルを確立することは、今後の RNA 創薬の分野進展に寄与することが期待できる。

血管閉塞性疾患は近年増加しており、健常組織の血流を改善させる新規治療法の開発は実臨床において切望されている。本研究では血管新生を促進することにより虚血に対する治療を目的としているが、一方、血管新生が促進されることにより栄養血行路も確保される可能性があり、創傷治癒に影響を与える可能性が考えられる。従って、創傷治癒が重要となる様々な外科的治療 (再生医療など) に対しても本研究結果は影響を与える可能性がある。生活習慣病は患者の生活の質に重大な影響を与えるのみではなく、国の医療費にも多大な影響を与えており、現在の社会的な問題ともなっている。生活習慣病の中には動脈硬化症や末梢閉塞性動脈疾患などが含まれるが、現在、これらの疾患に対しては有効な治療法が確立していない。本研究課題により、これらの生活習慣病に対する有効な治療法が確立されれば、罹患数の多い生活習慣病に対する新規治療法として非常に重要な役割を果たす事になる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

おおむね適切にマネジメントされている。

ただ、研究員の採用は計画通りに進んでいない。

研究課題の成果として論文、全国学会、会議等で発表されているが、本研究から得られた直接的なデータはほとんど発表されていない。今後の特許取得に向け直接的なデータは発表できない可能性もあるが、現時点では本研究による成果が積極的に公表されているとはいえない。しかし siRNA の DDS に関する発表は積極的に行われてはいる。今後、特許取得後は本研究成果の積極的な公開が求められる。知的財産の取得はない。

医療関係者、学生に対して siRNA を用いた核酸創薬に関する研究成果を発表して実績があるが、さらに、一般国民への啓発活動も行っていただきたい。

研究課題名	遺伝子改変マウスを用いた間葉系細胞の腫瘍化メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名	伊藤 公成

研究概要:

(1) 研究の背景

いわゆるメジャーな「がん」に比べて、間葉系細胞由来の腫瘍（肉腫）の解析は著しく遅れています。そのひとつ骨肉腫は、発症メカニズムがほとんど不明で、骨肉腫で苦しむ患者、特に若年層の患者を中心に、治療法の研究開発の推進を求める声が高まっています。この現状の克服は、医科学の大きな責務のひとつであると思われます。私たちは、肉腫発症に関わる新規遺伝子を見出しました。その遺伝子の機能の解明を通して、骨肉腫克服に挑みます。

(2) 研究の目標

遺伝子改変マウスモデルを用いて、生体レベルで腫瘍化のメカニズムを明らかにします。その過程で「肉腫幹細胞マーカー」を見出し、臨床応用をめざします。

(3) 研究の特色

本研究ではマウスモデルを作製し解析を進めます。マウスモデルは、診断に必要な腫瘍マーカーの同定のみならず、創薬や治療法の開発にも直結して、きわめて有用かつ有効です。さらに得られたデータの信ぴょう性は、細胞レベルでの解析と比べて格段に高いものです。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究で作製されたマウスモデルは、世界で唯一のオリジナルなもので、肉腫研究のみならず、再生医学における試験応用も可能です。広く研究者に利用してもらい、日本の腫瘍学・発生学の発展に寄与します。

【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>本研究課題では遺伝子改変マウスを多数作製し、個体レベルにおいてヒトの希少がんの一つである骨肉腫における RUNX3 の役割解明に肉薄しているものと考えられる。特に、RUNX2 ではなく RUNX3 が骨肉腫発生に重要な役割を果たしていることを見出している点、がん発生における RUNX3 の「がん抑制遺伝子」機能と「がん遺伝子」機能の拮抗性、そしてこうした生物作用の違いを裏打ちする分子メカニズムについて、大きな発見につながる可能性があるものとみなされる。ただし、いずれも本補助事業期間内に論文発表されていないため、この報告書に記載された未発表実験結果の評価については、さらに検討を加えて早期に情報発信し、この分野での議論と評価を受けると考える。他方、多くの遺伝子改変マウス個体の作製を行い、派生プロジェクトではあるが、Cdk6/CyclinD1 と p53 による軟骨細胞制御の一端を明らかにし論文発表したことは評価できる。論文発表は予定よりも遅れているが、個体レベルでの検討ゆえの困難があるものと思われる。今後のプロジェクトの焦点を絞って、当初目的である骨肉腫発生における RUNX3 の役割の解明に関する成果が得られるように期待したい。</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>本研究課題は骨肉腫を標的として RUNX3 転写因子が新規がん遺伝子として機能しているのか否かを明らかにすることを目的としている。同時に RUNX3 遺伝子がどうしてがん化抑制機構とがん化促進機能の2つを有しているのかという点を追究することも視野に入れている。さらに、がん遺伝子として機能する責任領域を同定し、そこに会合する分子の特定を通じて、その分子基盤にもアプローチすることも目的としている。</p> <p>本研究課題の特徴として、（1）これまで骨軟骨系の腫瘍や発生においては RUNX3 の類縁遺伝子である RUNX2 が重要な役割を担っているものとされてきたが、これに対して、当該研究では RUNX3 が主たる疾患原因遺伝子であるとする仮説を立てていること、（2）RUNX3 遺伝子は種々の転写・翻訳調節を受けることが知られているが、ポリペプチドの一次構造そのものに別個な生物作用があることは、これまで明らかにされてきて</p>		

おらず、これに対する挑戦でもある、(3) 当該研究では、細胞レベルではなく、個体レベルでの結論を導き出すことを目指している、の3点を挙げるができる。

現在のところ、上記の目的については論文発表されていない。しかしながら、報告書に記載された未発表データは目的に沿ったいくつかの目標を達成しつつあることが伺われる。なかでも、12種類のヒト骨肉腫細胞株および約40検体のヒト骨肉腫臨床検体を用いた解析によって顕著にRUNX3の発現が亢進していることを見出していることは、この研究計画立案の正当性を裏打ちする解析結果と思われる。また、他の確立された骨肉腫発症モデルマウス（遺伝子改変マウス）のもつ造腫瘍能がRunx3遺伝子欠損によりどのように変化するのかを検討したマウス個体レベルの実験結果は、上記の中心仮説を検討するうえできわめて重要であり、より詳細なRunx3遺伝子欠損マウスの作出（Runx3の責任領域のみを欠損させたマウスの作出など）が待たれるところである。加えて、その責任領域と会合する候補分子を特定していることは、今後の研究の展開を予感させる。

本補助事期間内に代表者の筆頭著者、責任著者としての論文はあるものの、現時点で本研究課題に関する論文報告がなされていないため、今後速やかな情報発信が強く望まれるところであり、またそのインパクトを注視してゆく必要があるものとする。一方で、上記の主プロジェクトを遂行しつつ、関連研究において着実に論文発表を重ねている点や、諸種の遺伝子改変マウスを作出している点は評価できるものとする。

③ 研究の成果

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

RUNX3 これまでがん抑制因子と考えられていたが、マウス個体レベルで骨肉腫においてRUNX3ががん促進因子として働いていることを示す重要な結果を得ており、先進性・優位性が認められる。研究を通じて作製された遺伝子改変マウスは、今後、他分野の多くの研究において貢献できる先進性を持つものとする。

現時点ではブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果は現時点では見られていない。

Runx3の間葉系細胞特異的ノックアウトやCdk6/CyclinD1 double transgenic miceを用いた研究は、当初の目的の他に得られた成果と言えよう。

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)

他の骨肉腫発症モデルマウスと Runx3 遺伝子欠損マウスを交配させたマウス個体レベルでの検討結果はきわめて重要であり、示唆に富むものと考えられる。その機序が解明できれば関連の研究分野の進展に大きく寄与するものと期待される。ただし、残念ながら論文発表までには至っておらず、はたしてこの結果に再現性があるのか否かについては今後の発表を待ちたい。

当該研究結果はヒトの希少がんの一つである骨肉腫などの間葉系腫瘍発症のメカニズムに光を当てる可能性があり、社会的・経済的な課題の解決への波及効果をもたらす可能性がある。

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)

遅延している RUNX3 トランスジェニックマウスの作成に関しては対応策を講じており、研究計画は概ね適切である。ただし、当初計画されていた肉腫幹細胞の細胞表面マーカーの探索については進捗状況も今後の研究計画もほとんど記載が無く、しっかりとの方針を決めるべきである。

研究代表者が平成 24 年に教授に昇格したこともあり、研究体制は順調に拡充されており適切である。研究マネジメントは、研究代表者が研究の進捗状況を細部にわたり把握し、アドバイザーの助言なども受けており適切である。

多くのマウス系列を取り扱いつつ、また、研究体制の充実を図りつつ、派生プロジェクトではあるものの、Cdk6/CyclinD1 double transgenic mice を用いた研究を学術誌に論文発表したことを評価したい。研究代表者が筆頭著者となった論文が 3 件(原著 2 件、総説 1 件)掲載済みあるいは印刷中である。その他 14 件の論文を発表し、国内学会などを中心に 6 件の会議発表を行っている。しかし、本研究の直接の成果といえるような学術論文はまだ無い。知的財産権の出願・取得は無い。

がんの生物学に関わる出前授業等を行っていることは評価できる。加えて、当該研究に直接リンクした情報発信を行うことが望まれる。

研究課題名	生活習慣病とがんの共通分子病態解明による健康長寿社会実現を目指した基盤研究
研究機関・部局・職名	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
氏名	尾池 雄一

研究概要:

(1) 研究の背景

心血管病、糖尿病等の生活習慣病やがんは、生命のみならず健康な日常生活をも脅かす疾患であり、これらに対する有効な予防、早期診断、治療法の開発が、世界的な課題となっている。近年、私たちの体には、体内の機能を正常に維持するための恒常性維持機構が備わっており、その異常が生活習慣病やがんの発症・進展の共通の原因となっていることが注目されているが、詳細なメカニズムは明らかになっていない。

(2) 研究の目標

申請者は世界に先駆けてアンジオポエチン様因子を発見し、アンジオポエチン様因子が体の恒常性維持機構に関与することを明らかにしている。本研究では、恒常性維持機構におけるアンジオポエチン様因子の役割および、その異常による生活習慣病とがんの発症および進展に共通したメカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

生活習慣病とがんは、一見全く異なる疾患であり、それらの発症や進展に共通したメカニズムを解明する研究はほとんど行われていなかったが、申請者自身が発見したアンジオポエチン様因子の研究を進めることで、迅速にそれらの疾患の発症・進展に共通したメカニズムを明らかにできる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究により、生活習慣病やがんの発症および進展に共通したメカニズムが解明されることで、それらの疾患に対する新規治療法や診断法の開発につながり、健康長寿社会実現へむけた健康診断や健康増進への応用、従来のものとは異なった新しいメカニズムによる治療薬の実用化などが期待される。

【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>研究代表者らが発見したアンジオポエチン様因子ファミリー、特に Angpt12 及び AGF/Angpt16 を中心に分子の発現調節機序、受容体の同定と情報伝達機序、生体内機能と病態への関与、がんとの関連性、抗体の開発、寿命との関連性について、生活習慣関連疾患の共通基盤としての慢性炎症の立場から解明する研究課題であり、所定の成果が見込まれる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>Angpt12, Angpt16 を中心にアンジオポエチン様因子ファミリーの分子機構及び病態生理機構の解明に関する6つのプロトコル（①発現調節機能の解明、②受容体の同定とシグナル機構解明、③恒常性応答及び病態における機能、④がん、生活習慣病、加齢における血中 Angpt12 の変動、⑤抗体の開発、⑥加齢変性疾患における機能解明）はいずれも順調に進捗しており、所期の目的達成の見込みがあると考えられる。</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 checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>研究代表者は、Angpt 様蛋白（Angpt1）分子ファミリーの研究で世界をリードしており、Angpt12 が肥満関連代謝異常症や動脈硬化、自己免疫疾患、がんの発症・浸潤・転移に関与するという知見は、先進的な成果で優位性も高い。新規の Angpt12 の受容体の同定もブレークスルー成果と考えられる。PHD3 が Angpt12 の発現制御に関与すること、</p>		

及び Angpt12 の切断分子の同定は当初の目的外の成果である。

④ 研究成果の効果

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

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

Angpt12, Angpt16 は種々の病態や生体機能の維持に重要であり、とくに、がんや生活習慣病の発症や進展に共通する分子基盤となっている可能性は関連研究分野の進展に大きく貢献するものと考えられる。さらに、肥満関連代謝異常や動脈硬化性疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態形成に関与することが明らかになれば、さらに社会的課題への波及効果が見込まれる。

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)

本研究代表者は、教員と複数の大学院生からなる4つの研究グループで目的指向型の研究を行っており適切にマネジメントされ、論文発表も積極的に行われている。また、メディアや Web を通じて情報発信を行っている。Angpt1 分子に関わる研究者は国際的にみても多くはないが、今後、研究展開が期待されている分子であり、更なる研究の進展を期待したい。

研究課題名	ヒト iPS 細胞から膵 β 細胞の分化誘導
研究機関・部局・職名	熊本大学・発生医学研究所・教授
氏名	桑 昭苑

研究概要:

(1) 研究の背景

iPS 細胞は体のどんな組織の細胞にもなれる万能細胞です。発生過程、つまり受精卵が体を作る様々な組織に育っていく時と同じような環境を試験管内で作出すことで、特定の細胞に分化させることができます。しかし iPS 細胞から、正常なインスリン分泌機能を持つ膵臓 β 細胞は、まだ作ることはできません。

(2) 研究の目標

本研究は、 β 細胞ができる多くの段階の仕組みを詳細に調べ、その情報を利用して、iPS 細胞を育てる環境を工夫することで、ヒト iPS 細胞から正常な膵臓 β 細胞を作ることを目指しています。

(3) 研究の特色

本研究の特徴は、iPS 細胞から膵臓 β 細胞を作り出すために、まず基盤となる発生の仕組み、つまり膵臓 β 細胞がどのように形成されるのか、生体内の環境がどう制御されているか、各段階でどの遺伝子とシグナルが関わっているのかを、iPS 細胞だけでなく、マウスなどを研究材料に、詳しく調べることです。その仕組みを利用して β 細胞を効率よく作成します。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

重い糖尿病の治療は、インスリンを補うだけでは不十分で、現在は移植しか治療法がありませんが、ドナー不足の問題があります。iPS 細胞から正常な膵臓 β 細胞を作成できれば、将来、再生医療に大きく貢献できます。

【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>ES/iPS 細胞から、膵β細胞への分化を促進する低分子化合物とその下流分子を同定し、その作用機序を解明しつつある。また、この方法で ES 細胞から分化誘導させた膵β細胞を糖尿病モデルマウスに移植し効果を確認している。ヒト iPS 細胞のβ細胞への分化が特定アミノ酸除去により促進されることを見出しており、研究は順調に進展しており一定の成果が見込まれる。</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>膵β細胞への分化を促進させる低分子化合物を同定しており、これらの低分子化合物を用いて ES 細胞から分化誘導させた膵β細胞を Akita 糖尿病マウスに移植することでマウスの高血糖を是正できることを確認している。下流シグナル分子のノックアウトマウスの機能解析における低分子化合物の表現型解析が予定より遅れているようであるが、研究は当初の目標に向けて概ね計画通りに実施されており、十分な成果が期待できる。</p>		
③ 研究の成果		
・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（ <input 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）		
<p>ES 細胞を膵β細胞に分化誘導させる低分子化合物の同定は、膵β細胞分化の分子機構の解明に資する可能性がある。ニッチの細胞基底膜を用いたβ細胞の3次元分子誘導方は独自の方法であり、また分化を誘導する新規シグナルも同定しており in vivo, in</p>		

vitro での研究に、先進性・優位性がある。膵β細胞以外の膵内分泌細胞の分化に関する知見及びアミノ酸除去培地での培養法の確立は当初の目的外の成果である。

④ 研究成果の効果

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

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

膵β細胞の分化機序の解析は、他の ES/iPS 細胞の分化誘導研究にも波及効果が期待されるのみならず、糖尿病治療、特に I 型糖尿病治療に応用される可能性がある。I 型糖尿病患者でインスリン注射の代替治療薬となれば社会的波及効果は極めて大きい。

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)

研究体制も適切に整備されており、論文発表も順調に進められている。iPS 細胞は国民の関心も高いため、さらなる対話型の情報発信も期待したい。

本研究課題は世界的にも競争の激しい分野であるが、研究代表者らの研究は独自性の高い成果を得ており高い先進性と優位性をもっている。iPS 細胞の実用化に向けて、さらなる発展を期待する。

研究課題名	次世代オミックス研究分野の創造： ヒト tRNA 修飾の解析と2型糖尿病発症リスク
研究機関・部局・職名	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
氏名	富澤 一仁

研究概要:

(1) 研究の背景

我が国の2型糖尿病患者数は、その予備軍の人も加えると1千万人以上と推定され、国民病と言われています。日本人が糖尿病になりやすいのは、元来インスリン分泌が悪いところに、近年食事が欧米化したことにより膵臓のインスリン産生細胞が疲弊し、細胞数が減少することが原因と考えられています。日本人型2型糖尿病のメカニズムは解明されておらず、日本人に合った2型糖尿病の画期的な予防法、治療法は確立していません。

(2) 研究の目標

日本人の2型糖尿病の分子メカニズムを明らかにします。そして、日本人型2型糖尿病治療薬開発に道筋をつけます。

(3) 研究の特色

最近の研究により2型糖尿病に関連のある遺伝子変異が明らかになってきました。Cdkal1は日本人型2型糖尿病と最も関連のある遺伝子の一つで、この遺伝子に変異がある人ではインスリン分泌が悪く糖尿病になりやすいことが分かってきました。しかしCdkal1の機能が不明なことから、その詳細は不明であります。本研究では、Cdkal1の機能を明らかにし、日本人型2型糖尿病のメカニズムを解明します。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

現在の糖尿病治療薬は、日本人も欧米人も同じであり、インスリン分泌を促進することを目的とした薬が主流であります。しかし日本人の場合、このような薬を長期に服用すると膵臓にダメージを与え、むしろ糖尿病が悪化すると考えられています。本研究により、日本人に合った糖尿病治療薬の開発が期待できます。

【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>ヒト tRNA 修飾の網羅的解析とその生理機能及び tRNA 修飾の異常によって生じる疾患の分子機構を解明するプロジェクトであり、tRNA 化学修飾をハイスループットに同定する技術を開発し、2 型糖尿病、ミトコンドリア脳筋症や洞不全症候群の発症や危険因子の分子メカニズムを解明する新規のアプローチを展開しており、着実に成果をあげている。</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>2 型糖尿病疾患感受性遺伝子 Cdkal1 の SNP が糖尿病を発症させる機序の解明を行い、これを契機として、ヒト tRNA 修飾の網羅的解析により tRNA 修飾の異常によって疾患を惹起する分子機構の解明に取り組み先進的な成果をあげている。まず、(1)ヒト tRNA 修飾をハイスループットに解析する技術を開発し、(2) Cdkal1 遺伝子改変マウスを作製して、Cdkal1 遺伝子の異常が糖尿病を発症する機序を解明し、(3)ミトコンドリア tRNA 修飾酵素である Gdk5RAP1 がミトコンドリア tRNA の 37 番目のウリジンをチオメチル化すること、またこの遺伝子欠損マウスが洞不全症候群を発症することを明らかにした。さらに、(4)ミトコンドリア tRNA 修飾酵素の 1 つである Mto1 欠損マウスが心血管形成不全により胎生致死であるため、現在、組織特異的欠損マウスの作製を行っている。本研究は、計画通り順調に進捗しており、先進的な研究を展開している。</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>		
<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)

本研究で、ヒト tRNA 化学修飾を迅速に同定できる技術開発に成功し、Cdkal1 遺伝子改変マウスの解析から、この遺伝子変異が 2 型糖尿病を発症する分子機序を解明した。また Cdk5RAP の遺伝子欠損マウスが洞不全症候群を発症することを明らかにした。本研究は、tRNA の修飾酵素の異常により様々な疾患が発症・増悪することを明らかにしており、全く新しい疾患概念の創出であり、世界的にみても先進性・優位性が高い。

ミトコンドリア tRNA の修飾異常が様々な疾患の発症と関連し、Cdk5RAP1 の遺伝子欠損が洞不全症候群を発症するのみならず、Cdk5RAP1 と癌の増殖・転移との関連も明らかにしており、ブレークスルー成果と考えられる。当初の目的以外の成果として、tRNA 修飾酵素 Ftsj1 と Mtu1 の同定があげられる。さらに、Ftsj1 が X 染色体関連性精神遅滞の原因遺伝子の 1 つであることを明らかにしている。

④ 研究成果の効果

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

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

tRNA 修飾異常が種々の疾患の原因になることが示され、エピジェネティック疾患概念が確立されれば、診断や治療薬の開発にもつながる。Cdkal1 欠損マウスは 2 型糖尿病の新薬開発のスクリーニングリード化合物探索、化合物の最適化などに応用可能であり、医療産業界への波及効果も高いと期待される。また、2 型糖尿病のみならず癌や不整脈など他の疾患の解明ともつながる可能性があり、その波及効果は広いと考えられる。

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)

研究は順調に進捗しており、研究開発マネジメントは適切に行われていると考えられる。また成果は一流学術誌へ着実に発表され、特許申請も積極的に行われている。情報発信も独自の Web ページを開設すると共に一般向けの講演会やマスメディアを通じて積極的に取り組んでいる。

研究課題名	In Vivo 構造プロテオミクスの創生と展開
研究機関・部局・職名	首都大学東京・大学院理工学研究科・教授
氏名	伊藤 隆

研究概要:

(1) 研究の背景

構造生物学は、タンパク質などの立体構造をもとにその機能を解明する学問です。インフルエンザの特効薬の開発に寄与するなど、国民の生活に直接結び付いています。これまでは試験管内で解析を行っていましたが、タンパク質が実際に働いている細胞の中での解析が必要であると考えられつつあります。しかし、技術的な問題から、私たちが世界で初めて成功するまで、生きた細胞中のタンパク質の立体構造解析は不可能でした。

(2) 研究の目標

本研究ではインセル NMR と名付けられた新しい磁気共鳴の測定法を用いて、生きた細胞の中で多種多様なタンパク質の立体構造を決定するための最先端の技術を開発します。またこの技術を用いて様々な生物学上の問題にも挑戦します。

(3) 研究の特色

インセル NMR は国内外で注目されている革新的な手法です。私の研究グループは生細胞内タンパク質の立体構造決定に成功した世界で唯一のグループであり、世界をリードする日本発の技術となる可能性があります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の結果は生物学に新しい知識をもたらすことでしょう。また、薬の候補を効率よく選んだり、私たちの細胞に対する薬の効果を高精度で解析したりする技術にも応用できるので、創薬科学や先端医療への波及的効果も期待されます。

【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>本研究課題の目的は“多種多様な生体分子に適用可能な汎用的な in-cell NMR 技術開発と、さまざまなタンパク質への多角的、網羅的解析”である。このために達成すべき目標として、in-cell NMR の汎用的な技術開発のためにいくつかのタンパク質についての構造解析等の個別目標があった。全体をとおして細胞内タンパク質の立体構造研究に関しては見るべき成果があり、細胞内タンパク質の立体構造およびダイナミクスの解析の基盤ができたともいえる。しかし、この個別目標もそれぞれが難しく、本補助事業期間での達成は容易ではない。当初掲げた汎用性の高い生細胞タンパク質 in vivo NMR 解析法の実現という目標から、その対象が真核細胞に限定したものとなっている。テーマを大きくしすぎたとも言え、従って、今後先駆的技術開発に持っていくためには、早急に問題点を掘り下げブレークスルーに繋がる新たな解析法に発展させていくことが必要である。高い目標に挑戦する気概は高く評価するが、そのためには、研究実施体制・研究環境も含め、より実行可能な計画で進めていただきたい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、研究代表者が独自に開発した生細胞タンパク質の in vivo NMR 研究をプロテオミクスに進展させて行く為の技術の開発である。研究途上での成果は出ているが、当初目標としていた汎用性の高いプロテオミクス解析に持っていくにはハードルが高い状況である。測定技術の向上を目指すのであれば検討すべき対象は膨大なものとなるはずであり、どのような基準に基づいて研究の範囲を決めているのかが判然としない。残されている課題が多すぎ、研究実施体制も考慮すると本補助事業期間内に所期の目的を達成することは困難であろう。</p> <p>当初予定していた大腸菌細胞内タンパク質の in-cell NMR によるプロテオミクス解析には成功していない。解決策として真核細胞（昆虫細胞、HeLa 細胞）の系にシフトしているが、様々なタンパク質への多角的取り組みには難儀している状況である。残されている諸課題への対応方策はそれぞれあるが、順調に進んでいない問題点に対する考察を十分に行って進めるべきである。</p>		

③ 研究の成果	
<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない） 	
<p>細胞内蛋白質の立体構造について、本プログラム開始以前から本研究代表者が優位に進めてきた研究であり、その優位性を維持することにより、高精度な NMR 解析と立体構造情報を得る技術を確認し、sf9 細胞内タンパク質について大きな成果を得ている。しかし、当初計画していた汎用性、革新性の高い細胞内タンパク質 in-cell NMR 技術をベースにしたプロテオミクス解析に難儀している状況を踏まえると、研究の優位性は下がり、本補助事業期間内に限ると先進性に乏しい。</p> <p>ただ、真核細胞中（昆虫培養細胞）でのタンパク質の立体構造情報の解析に成功したこの成果は、細胞内タンパク質の動的解析を可能にするもので in-cell NMR の先駆け研究として評価できる。また、新しい NMR データ処理法に Quantitative Maximum Entropy reconstruction 法を取り入れ良好な結果を得たことは、特記すべき研究成果であろう。</p>	
④ 研究成果の効果	
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない） 	
<p>in-cell NMR と呼ばれる分野に対する日本のグループの寄与は大きく国際競争力も高い。本補助事業者が今後他の日本の研究者達とより緊密な協力を進めていけば、関連研究分野の進展に寄与できる。</p> <p>Intrinsically Disordered Protein (IDP; 内在的に立体構造をとらないタンパク質)の細胞内構造情報は他の手法・他の環境における構造情報と相補的であり、関連研究分野の研究活性化に寄与できる。</p> <p>現時点では、学術的成果による可能性に終始している感があるが、本 in-cell NMR 研究分野は、基礎科学的研究分野というよりは医療産業分野等に利用・発展可能な応用科学的研究分野でもあり、今後成果を産業に活かすことも期待される。</p>	
⑤ 研究実施マネジメントの状況	
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない） 	
<p>概ね適切に行われているが、研究実施体制については、大きな研究目的に対して博士</p>	

研究員1名+技術員1名と大学院学生数名の研究グループは規模が小さすぎるように思われる。また、700MHz 級以上の高磁場 NMR 装置を積極的に利用することを考慮されていないようであるが、理由が明らかではない。

論文発表、会議発表は適切に行われているが、国際性の高い研究業績という観点から言えば、他の研究に比べ物足りない。また、研究成果の一般への公開（マスコミ等）や知的財産権の出願・取得等に対してもより一層の積極性が望まれる。大学主催のイベントに参加し活動しているが、学外に向けての活動も積極的に進めて欲しい。

研究課題名	筋収縮によって骨格筋から分泌される生理活性因子の探索と運動調節性筋内分泌の概念の確立
研究機関・部局・職名	首都大学東京・大学院人間健康科学研究科・教授
氏名	藤井 宣晴

研究概要:

(1) 研究の背景

生活習慣病が誰にとっても身近な脅威となった今日、国家の莫大な医療費負担を軽減するために、重点対策を「病気の治療」から「病気の予防」へ移すことが緊急の課題となっています。運動には「健康増進」と「病気予防」の効果があり、その安全利用に期待が高まっています。健康長寿社会を実現する国家施策に運動を安心して採用するには、「運動の効果」を生む生体内のメカニズムを科学的に解明する必要があります。

(2) 研究の目標

「運動の健康増進および病気予防の効果は、動いている筋肉から複数の善玉ホルモン（蛋白質）が分泌され、それらが血液によって全身に運ばれ作用するために生じる」ことの証明を目標としています。

(3) 研究の特色

筋肉の収縮は動作を生むだけでなくホルモンを分泌する刺激にもなっていることを発見し、全く新しい筋肉の役割に注目する点が斬新で独創的な特色です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

運動が「多様」で「全身性」の効果を生む理由の一端が明らかになります。これにより、①筋由来のホルモンを使って運動の効果を持った薬を創る（創薬・医療の創出）、②ホルモンを効率的に分泌させる運動処方で質の高い予防医学を確立する、③ホルモンの血中濃度から身体や心の健康状態を診断することなどが期待されます。

【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>総合的には着実な進展が見られるものの、研究課題達成には若干遅れていると考える。</p> <p>「運動がもたらす多様な健康効果は収縮中の筋細胞から分泌される生理活性因子によって全身に生じる」ことを、筋細胞から分泌される生理活性因子を発見することで明らかにする試みは、国民の健康、予防医学にとってきわめて重要である。本研究は着実に進んでいるが、まだ確実な生理活性因子は見出しえない状況である。もう少し他の研究機関と連携を結ぶなどで、研究遂行のスピードアップを図る必要があるのではないかと。また研究成果は国内外の学会誌等や国民への一般公開などを通して積極的に発表することが望まれる。</p> <p>研究実施体制、マネジメントは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		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>目的は明確であり、本研究の着想に至った動機も優れている。初期の計画より若干遅れているように思われるが、初期の目的を達成できる見込みがある。</p> <p>培養細胞の収縮によるタンパク質のリストを完成し、ショウジョウバエを使った機能的スクリーニングの結果、ノックダウンによって平均寿命が短縮する分子を2分子、延長する分子を1分子発見した。今年度は、遺伝子組み換えマウスを作製し、これらのタンパク質の生理機能について調べている。運動調節性筋内分泌という新概念を確立することが目的であったが、研究が進むにつれて高強度刺激による筋損傷という要因が明らかになり、調節性の分泌機構の存在については、期間内にどこまで明確に示すことが出来るかの評価が難しくなったように思われる。ただし、分泌の有無に関わらず、未知の分子の発見には一定の意義があろう。筋損傷のマーカーであるLDHが上昇するほどの高強度刺激でしか培養血清中のタンパク質濃度が上昇しないという結果は、研究代表者自身が指摘するとおり、目的達成の障害となり得る。この対応方策について示されているものの、十分な合理性と具体性を伴った方策とはなっていないように思われる。さらに、</p>		

以上で発見された3分子についても、筋収縮自体に由来するものであるかは、検討が必要となろう。また、当初の指摘である「循環動態や代謝変化などの影響を排除した効力評価が課題」についても、最近の研究計画では、遺伝子組み換えマウスにおける評価方法についての具体的な方策が示されていないように思われる。研究人員の増強等を図り、研究をスピードアップすることが望まれる。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

血清なしで骨格筋を分化させて網羅的な検証を行い、成功していることなど、研究の着目点とその結果には創造性や優位性が認められるが、その進捗状況 (特に平成 25 年度上半期) が具体的に読み取れない。本年度が一番重要な年度と思われその結果が大きく左右する事から、よりいっそうの努力が必要であろう。

これだけの研究であり国際学会での発表、および impact factor が高い国際紙への投稿が予定されるべきである。

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)

この研究課題が完成し運動処方として生体に適用可能となると、運動で全身に効果的な貢献が可能となり、重要な研究になると思われる。長寿高齢化社会を迎えた日本にとって、適切な運動処方が健康に果たす役割が明確になれば、社会的、経済的に本研究が果たす役割は、特に厚生労働面で大きいと考えられる。特に今後本研究を生かすためには、臨床医学的分野との結びつきも積極的に行って行く必要が有ると思われる。

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)

おおむね適切である。

ただ、研究者を増やす等、もう少し研究体制の増強を考えても良いのではないか。また学内外との研究の連携研究を広げる事も考慮してはどうか。

学会等での研究発表の機会が多いが、国内での発表のみである。国際会議での発表もすべきであろう。

研究課題名	ゲノム DNA の革新的発現法に基づく新規医薬品リードの網羅的獲得法の確立
研究機関・部局・職名	静岡県立大学・薬学部・准教授
氏名	渡辺 賢二

研究概要:

(1) 研究の背景

人類が初めて手にした抗生物質であるペニシリンは人々を感染症から守り、それが発見されるまでは考えられないような膨大な数の生命を救ってきた。しかしながら、ペニシリンのように容易に得られる薬は既に取り尽くされ、今までのように見つけ出すことが難しくなった。そこで、解読されてきた様々な生物の遺伝子情報を活用して、新しい薬を見つけ出すことが期待されている。

(2) 研究の目標

この研究は、新しい抗ガン剤や新興感染症あるいは患者数の少ない難病治療薬などの薬を効率的に発見し、さらに安い価格で国民に提供することを目的とする。

(3) 研究の特色

ペニシリンのような薬は、遺伝子の一部の機能によって作られることが明らかとなった。そこで、新しく解読された遺伝子を使って薬を作る。これができれば、いままで手の届かなかった海に生息するような生物が持っている物質を簡単に得ることができ、薬として使えるようになるだろう。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

薬の発見は人類の健康に大きく貢献するのみならず、日本国内の製薬・発酵化学産業を成長させ、多くの利益をもたらしてきた。今日、遺伝子解読プロジェクトにより莫大な数の遺伝子情報が得られている。その情報を戦略的に用い革新的技術へと導くこと、また世界規模で急速に進行している創薬プロジェクトで競り勝つことが、これからの日本の繁栄につながる。

【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、全ゲノム解読により微生物にはまだまだ多くの未知の二次代謝産物の発現系がコードされていることが分かってきたことを受け、新規医薬品リード化合物を効率的に得る手法の確立を目的としている。具体的には、多数のカビのゲノムにコードされている膨大な数の二次代謝産物の推定生合成遺伝子を同定し、酵母で発現させて、新規生物活性物質を効率的かつ網羅的に獲得するものである。このための研究実施体制を構築しており、その発見と有効利用のため、天然物化学に遺伝子工学を組み合わせ適切な研究を立案し、計画通りに高い成果をあげている。得られた知見と確立された手法により、今後多くの未知二次代謝産物が発見され、医薬リードの開発に繋がることが期待される。研究費の費用対効果がよく、人材登用も含め十分に活用されたと判断される。</p> <p>一方で、この体制の中に生理活性を評価する機能を有していないことから、新規代謝産物の医薬品リードとしての有用性を見極めるために、生理活性評価を専門とする研究グループとの協力が重要と考えられる。今後の課題として、未発現二次代謝産物のより高収量での生産技術開発や、有機合成の中間体や、非天然のヘテロ元素を含む出発原料も組み合わせ、より多彩な化合物創製に積極的に取り組んでいただきたい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題の目的は、医薬リードを見出す手段の開発である。従来、医薬リードは天然物（生物が概ね自然に生産する二次代謝産物）或いはライブラリー化合物からの <i>in silico</i> を含む幅広いスクリーニングにより見出されてきたが、これら既知化合物のリードへの展開は限界に達しつつあり、新しい天然物の発見が渴望されている。一方、全ゲノム解析プロジェクトが進む中で、菌類には従来単離されたより多くの二次代謝産物に対応する生合成遺伝子クラスターが存在することが明らかになってきた。本研究課題では、これら休眠状態の生合成遺伝子クラスターを出芽酵母等に導入し発現させることにより、未知の非天然の天然物を発見し、リード開発に繋げることを目標にしている。</p>		

これまでに生合成産物が不明なポリケタイド合成酵素（PKS）遺伝子群を酵母宿主合成系で発現させ、4種の新規化合物の合成を確認した。さらに、休眠型生合成遺伝子群を活性化するための様々な試みにより、3種の新規代謝産物の生産に成功した。このように既に同手法により、非天然の天然物の発見に成功しており、さらに網羅的な化合物の探索を通じて、所期の目的を達成できるものと考ええる。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

本研究課題では、休眠型二次代謝産物生合成遺伝子クラスターを、1) プロモーターの強発現型への変換、2) 転写因子の高発現またはノックアウト、3) *Aspergillus niger* を宿主とした異種発現法、の手段により発現させ、化合物を生産することに成功している。このように、新規な代謝産物を探索するという従来の天然物化学の発想とは異なり、休眠型遺伝子を活性化して新規物質を創製したという点に先進性を認める。この新規物質探索の手法は、幅広い微生物に応用することができるため、確立した方法の拡張によるさらなる新規物質の創製が期待されることから、本技術は、先進的であり優位性がある。

休眠型遺伝子にコードされている非天然の天然物を生産させることに成功しており、大きなブレークスルーと考える。また、ゲノム情報に基づいて菌の物質生産ポテンシャルを見極めるという考え方を天然物探索に導入した点は斬新である。

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）

本手法を他の微生物に応用することにより、多くの未知二次代謝産物を発見することが可能になった。さらに微生物に限らず他の生物種の休眠代謝能の顕在化にも応用できるかもしれないため、本研究で確立された手法が一般化されれば、新規物質探索の重要な潮流になる可能性を秘めている。

新規有用化合物を効率的に発酵生産できることで、社会的、経済的貢献が期待される。本手法を用いる未知二次代謝産物の探索は、特に枯渇する医薬リードの問題を解決する手段として有用であり、新規薬剤の開発を通じて社会に貢献するものと考ええる。

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）

研究計画は適切であり、それを支える実施体制においても異なる分野の博士研究員を揃え、成果をあげてきた。助成金で購入した高額機器（質量分析計、高速液体クロマトグラフィー等）も研究上必須であり、適切に使用されていると考える。指摘事項にも対応済みである。研究チームから3名もの若手研究者がキャリアアップしたことは、研究課題の位置づけが高く評価されていることに加えて、若手研究者育成に対するマネジメントが機能していることの表れであると考えられる。

重要な成果が J. Am. Chem. Soc. や ChemBioChem 誌などに掲載されている他、多くの招待講演、一般講演で発表を行っている。知的財産権も取得している。発表されている論文の質、数ともに秀逸である。招待講演の多さからも、研究が広く高く評価されていることが理解される。

アウトリーチ活動については所属機関が主催する行事への参加や高校への出前授業に加えて、BioJapan やテレビのニュース番組を通して、広い層に情報を提供している。

研究課題名	成体脳室下帯に内在する神経再生機構とその操作技術
研究機関・部局・職名	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
氏名	澤本 和延

研究概要:

(1) 研究の背景

胎児や新生児だけでなく、大人の脳においても新しい神経の細胞が作られていることがわかってきた。脳は一度傷つくと治らないと考えられてきたが、動物を使った実験によって、意外に高い再生能力があることが明らかになった。

(2) 研究の目標

脳の中で生まれた細胞がどのように脳の中を移動して目的地に到達し、傷ついた脳を再生するのかを明らかにする。次に、そのしくみを使って、病気や事故で失われた脳細胞を再生させることができるかどうかを調べる。

(3) 研究の特色

現在、iPS細胞などを使って作った神経細胞を移植する再生医療に期待が集まっている。一方、この研究は脳がもともと持っている修復能力のしくみを詳しく調べ、それを利用して再生を誘導することを目指すものである。細胞を移植せずに脳の細胞を再生することができれば、より安全で治療効果の高い再生医療が可能になると期待できる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

脳こうそくなど現在根本的な治療方法が存在しない脳の病気が治るようになり、医療費の抑制や介護負担の軽減にもつながる。また、本研究によって再生医療の基盤技術が開発されれば、医薬品・医療機器・医療材料関連業界などにおける新たな産業・雇用の創出につながる。

【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>本研究計画は以下の3項目を目標に設定して、成熟後の脳内における神経細胞の再生機構の記述、分子機構の同定、再生機構の操作を目指したものである。</p> <p>項目1. 脳室下帯神経幹細胞による神経再生過程の観察</p> <p>項目2. 神経再生に関与する分子機構の探索</p> <p>項目3. 神経再生機構の操作技術の開発</p> <p>これら3項目において、本研究では予定された計画に従って実験が効率的に行われ、また得られた成果も当初の計画通り、あるいはそれを上回るものである。更に研究計画立案時には予想していなかった成果も得られていることから、研究目的の達成に向けて順調に研究が進捗していると考ええる。</p> <p>具体的には</p> <p>○項目1に関連して、嗅球での神経細胞の新生過程を二光子顕微鏡により観察し、細胞が置換される過程の規則性を同定したこと、ゼブラフィッシュの脳内での神経再生過程を解析し、哺乳類の脳内での神経幹細胞の動態との相違点を示した事、などがあげられる。</p> <p>○項目2に関連して、神経細胞の移動に関与する分子である Girdin に結合する蛋白質の検索から、GMIP を同定し、その機能についての解析を行ったことが挙げられる。</p> <p>○項目3に関連して、脳梗塞モデルで細胞誘引物質の徐放化技術を適用することで、神経細胞の移動が促進されることを見出したことなどが挙げられる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>研究計画全体として進捗は良好であり、特に遅延している項目はない。従って現在の研究体制を継続して残りの研究期間の計画を実施することにより当初の目標に見合った成果が出るものと予想される。</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）

研究項目1に関連して、嗅球での神経細胞の新生過程を二光子顕微鏡を用いて組織内で観察する技術を確立したことは、生体内での神経再生の観察・評価の方法論という意味で重要な研究であり、優位性が認められる。またゼブラフィッシュの脳内での神経再生過程を解析し、哺乳類脳との違いを明確にしたことは、新しい神経再生のモデル動物としてのゼブラフィッシュの有用性を示した点で先進性がある。

特筆すべき成果として、ゼブラフィッシュ脳内での新生神経細胞の解析技術を基盤として、ゼブラフィッシュの脳室下帯での発現が左右で異なる分子をスクリーニングし、Myt1分子の発現に左右差があり、このような分子発現の非対称性が左右の嗅球の機能的差異を生み出していることを示唆する知見を得たことが挙げられる（Nat Neurosci誌に発表）。神経再生の分野に留まらず、嗅覚系における情報処理機構、感覚入力と神経新生の関係性、といった観点からも特筆すべき成果である。

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）

本研究課題によって生み出された成果は、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、神経系の疾患に対する治療方策として、脳に内在する神経幹細胞を再賦活化して、機能的な神経回路の再構成を行うという戦略は魅力的なものであり、移植医療の研究と並行して推進すべきである。本研究課題は、脳室下帯に存在する神経幹細胞の分化成熟過程に関する基礎的研究を通じて、このような分野の発展、更に臨床応用へとつながる事が期待でき、社会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）

研究計画は多岐にわたっており、指摘事項にもそのような指摘があったが、計画からいくつかの刻目を削除することで対応がなされており、実際に平成4年度までの研究進捗状況を見てもそれぞれの項目において順調な研究の進展が見られている。

研究実施体制としては、助教 2 名、特任助教 2 名によるチーム体制が取られており、研究を効率良く推進することが可能となっている。

研究マネジメントにおいては、各研究項目について、機器の効率的な活用、他研究室との連携体制の構築など、適切な対応がなされている。

助成金の研究機器の購入、消耗品の購入、人件費などに対する使用に特に問題はない。購入されたレーザー走査顕微鏡などの高額機器も有効に活用されている。

指摘事項の 2 点については適切な対応がなされている。一点目の内容が多岐にわたる、という点については研究項目の整理がなされ、二点目の培養系を利用した研究の必要性については、新たな研究項目が追加されている。

雑誌論文の掲載数は 25 件と十分であり、学会発表数も十分である。新聞やテレビへの研究内容の紹介も多くなされており、適切な情報発信がなされている。

研究課題名	再生医療・癌治療への細胞老化の分子機構の利用-エピジェネティクスからのアプローチ
研究機関・部局・職名	名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
氏名	島田 緑

研究概要：

(1) 研究の背景

再生医療とは失われた組織や器官を、自己の細胞から再生して治療する革新的な医療である。しかし幹細胞（細胞を作る働きをもつ細胞）移植の際に残存する未分化細胞が容易に腫瘍を形成するため、再生医療の実現化は安全面において問題を抱えている。そこで腫瘍化防御機構として注目を浴びている細胞老化の分子機構を明らかにし、老化特性を腫瘍細胞に導入するという、独創的な考えを導き出した。

(2) 研究の目標

ほとんど理解されていない細胞老化の分子機構を明らかにする。そしてその知見を利用して腫瘍細胞に細胞老化の性質を導入し、腫瘍化防止技術を開発する。最終的に臨床応用し、国民の健康社会の実現に寄与することを目指す。

(3) 研究の特色

細胞の腫瘍化についての独自の研究成果に立脚したアプローチで独創性の高い研究成果を生み出す点と、世界的にトップレベルの研究グループとチームを組み、基礎から臨床応用まで幅広く取り組む点が本研究の特色である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

再生医療の実現化に加え得られた知見や確立した技術を、抗がん剤の開発、がんの診断マーカー、癌治療、アンチエイジングの開発など極めて重要な分野に応用できる。

【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>当初の目的に向け、残念ながら順調に研究が進展している状況とは言えない。現在までに一部の項目における一定の成果は認められ、それらの重要性も一定の評価に値するが、今後相当な努力が必要で、当初の目的達成に至ることは容易ではないと思われる。無論、更なる成果が見込まれる点は全く否定しないが、今後の展開として、老化制御機構を利用した応用研究への展開が期待できるような成果を期待したい。ただし、その成果とは、直接的な応用である必要はなく、どの標的分子をどのように操作すると、どのような現象が引き起こされ、それによって生体で何が期待できるか、医療にどのように応用可能かについて、その一端でも想起できるような成果を意味する。現時点ではその前段にあると言わざるを得ないが、当初の目的に適うように、更なる絞ったより集約的な研究遂行を期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（□ある ・ ■ない）		
<p>本来の研究目的である細胞老化機構の再生医療やがん治療への応用については、研究期間内での達成は全く見込まれない。しかし、エピジェネティック制御因子でかつ癌抑制遺伝子である Chk1 を中心とした細胞老化制御機構の詳細を解明するための基礎的な研究には一定の進捗は認められるが、計画に対しての進捗状況を正しく理解することが難しいところがある。非常に複雑な機構であるため、同定された数々の Chk1 標的分子、Chk1 欠失によって判明した p16、H3K9me3 の結合分子 MPP8 などの研究が、研究計画の全体像における位置づけとそれらの関連性が希薄で、本来の目的に適った研究進捗であるのかやや理解しにくい。しかし、個々の研究成果は一定の評価を得られるものであり、Chk1 による老化制御機構を理解する上で重要と思われる。ただ、本研究助成の本来の目的から考えると、一方で研究期間内に或る程度目的に適った進捗を示すことも重要で、再生医療に直接的に結びつける研究展開である必要はないが、老化制御機構を応用する研究展開を示すことにも十分に配慮すべきである。当初計画にあった老化形質導入後の <i>in vivo</i> 解析や遺伝子改変マウスにおける解析など、生体での十分な機能解析の計</p>		

画達成は全く見込まれない。予算規模から考えても、現在までのデータから特に重要と思われる項目に集約して成果をまとめ、論文として発表することは必須事項である。

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）

個々の詳細項目における研究成果は一定の評価を得られるものであり、Chk1 による老化制御機構を理解する上で重要と思われるが、老化制御機構全体における先進性を示す前段階にある。個々の研究内容そのものの重要性は十分に認められるが、老化制御機構全般におけるそれらの研究成果の重要度が明確に示されている段階には至っていない。今後を期待する。

ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果はみられない。

当初の目的の他に得られた成果もみられない。

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）

上記の繰り返しになるが、Chk1 による老化制御機構を理解する上で重要と思われるが、老化制御機構全体における理解を深める段階には至っていない。今後を期待する。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

当初の研究計画が年度毎に少し変更されている点は全く問題ないが、得られた成果を更に発展させるために、または研究目的を達成するために、より集約的な研究計画が適当と思われる。しかし、見直された研究計画は、Chk1 の多岐に渡る研究を実践することに重点が置かれている印象が強く、目的達成に対する研究計画としては妥当性に疑問が残る。研究実施体制やマネジメントにおいては、研究代表者の産休等、研究時間の確保の問題があるため、研究進捗のある程度の遅滞は仕方ない面もあるが、技術補佐員を複数雇用するなどの方策で研究代表者を補助する万全の体制を整えることが大切と思

える。また、他機関との共同体制も示されているが、具体的な共同研究内容が不明確である。

査読付き原著論文は1報、その他査読付き総説が1報、学会等での発表は6報（これはセミナーの部類を含めた数で、学会発表は2回）あるのみで、研究代表者が教室主宰者でない職位や研究環境を考慮しても極めて成果発表が少ない。予算規模を勘案すると、非常に不適切な状況と言わざるを得ない。最終年度に一举に成果発表があるものと期待する。

研究課題名	水分子プローブと位相変動を利用した次世代非侵襲的脳血流代謝MRI検査法の開発
研究機関・部局・職名	北海道大学・北海道大学病院・准教授 (元 岩手医科大学・医学部・講師)
氏名	工藤 與亮

研究概要:

(1) 研究の背景

脳卒中は脳血管の閉塞や破綻により脳組織が死滅する病気で、日本人の死因の第3位であり、高齢化社会と相まって後遺症や介護などの社会問題となっている。適切な予防や急性期治療には正確な脳血流検査が必要であるが、現在行われているPETやSPECT検査は検査できる施設が限られており、放射線被曝という有害性や解像度が低いなどの欠点がある。

(2) 研究の目標

放射線被曝がなく高解像度のMRI装置を使い、高精度で安全に繰り返し施行できる次世代の脳血流・酸素代謝検査法を開発する。

(3) 研究の特色

自然界に存在する放射能のない酸素原子(^{17}O)から作成した水分子を検査薬として用い、MRI位相変動技術を併用するため安全で無害、高精度な検査法を実現できる。脳の微細構造の機能情報を画像化し、従来困難であった種々の脳機能解析や脳疾患の病態解明にも挑戦する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

脳卒中の適切な発症予防や急性期治療が可能となり、発症率の低下や後遺症の軽減に繋がる。認知症や鬱病などの脳疾患の病態解明や早期発見の決定打となることも期待される。 ^{17}O 水分子は現在高価であるが、国内での低コスト精製技術の開発や産業振興に繋げ、日本から世界に発信する新しい分子検査薬として様々な応用が考えられる。

【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）		
MRI 測定装置による 0-17 標識水を用いた脳血流検査法の開発、位相画像を用いた脳酸素代謝検査法の開発は一定の水準に達しており、前者で医師主導型臨床試験が開始されたが、実用化までにはより高感度の撮像法・解析法の開発・改良が必要と考えられる。		
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）		
東日本大震災のため実験装置が故障し、研究の遅れの原因となった。そのため動物実験を省略するなどスケジュールの変更を行ったが、当初計画していた現行の検査法との比較検討試験も直近の計画に盛り込まれておらず、これまでの研究進捗はやや遅れている。本研究で最も高額である 7T-MRI 多チャンネル RF 送信装置も基礎的検討段階である。最終的には 7T-MRI の利用を計画しており、最終アプローチには至っていない。		
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（ <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）		
GMP に準拠した 0-17 水分子プローブ製剤の製造を委託し、生理的食塩水として製剤化した。ラットを用いた反復投与毒性試験を実施した。学内に導入された 3T-MRI を用いて医師主導型の臨床試験を開始し、健常人ボランティア 2 名の撮像を実施した。0-17 水分子プローブによる脳血流定量画像や酸素代謝画像の獲得は先進性が高いが、現状では十分な信号差が得られておらず、高い優位性は認められずブレークスルー成果とはいえない。しかし、多チャンネル送信システムの改良や定量的磁化率マッピング手法による		

脳酸素摂取率画像の開発にも着手しており、その成果が期待される。

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)

現在の CT や MRI も開発当初の技術では実用化からは程遠いものであったことを考えると、0-17 分子プローブの開発も技術改良を重ねて MRI 技術の向上に資することが大きいと期待され、画像処理技術の革新も含めて波及効果は少なくないと考えられる。しかし、単一光子放射断層撮影 (SPECT) やポジトロン断層撮影 (PET) を凌駕する技術でなければ社会的波及効果は望めない。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

3つの他施設の研究グループを総括し、研究体制のマネジメントは適切になされ、スケジュールの弾力的な変更も行われている。東日本大震災のため実験装置が故障し、研究の遅れが生じたが、動物実験の省略などの対応で、臨床試験までこぎつけたことは評価でき、適切なマネジメントがなされたものとする。学会、論文発表、情報発信も積極的に行われているが、本研究成果に関する論文は少ない。