

研究課題名	自然炎症による生活習慣病の分子基盤：インフラマソームを介したストレス誘導性炎症仮説の解明
研究機関・部局・職名	自治医科大学・医学部・教授
氏名	高橋 将文

研究概要：

(1) 研究の背景

メタボリック症候群などの生活習慣病における炎症の重要性が注目されています。しかし、なぜこの炎症が起こるのかはわかっていません。申請者は、このメカニズムが生体内ストレスによってインフラマソームと呼ばれる新しい自然炎症経路が活性化するためではないかと考え、新たな概念である「ストレス誘導性炎症仮説」を提唱しています。

(2) 研究の目標

生活習慣病ストレスから炎症に至る感知機構（ストレス誘導性炎症仮説）についてインフラマソームを中心に解明し、それを制御することで治療に応用できるかどうかを検証します。また、ヒトの血液サンプルを用いてインフラマソームの遺伝子マーカー（一塩基遺伝子多型）を解析し、臨床に応用できる生活習慣病の危険因子（分子診断マーカー）の同定を目指します。

(3) 研究の特色

申請者の提唱する日本発の新たな概念を確立し、これを利用して新しい診断・治療・予防法を開発することです。また、すでに申請者はインフラマソーム研究での実績がありますから、その優位性・実現性も非常に高いと考えられます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

生活習慣病の新たな診断・治療・予防法の開発に大きく貢献します。また、炎症が関わっている多くの病気の解明にも繋がり、将来的には様々な病気の診断・治療・予防に発展していくと期待されます。

【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>心血管ストレスの病態における「ストレス誘導性炎症仮説」を検証するため種々の心血管疾患モデルにおいてインフラマソーム構成分子の関与を検討し、疾患モデルによるインフラマソーム構成分子の表現型が異なるなど当初の目的に沿った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>腹部大動脈瘤やメタボリック症候群に伴う脂肪肝、CKD、肝虚血再灌流障害、深部静脈血栓症などの病態モデルにおけるインフラマソームの関与を明らかにした。また、インフラマソーム構成分子それぞれの遺伝子 (NLRP3, ASC, Caspase-1) 欠損マウス間で病態モデルによる表現型の相違があることを見出した。さらに、組織特異的遺伝子改変マウスとして NLRP3-flox マウスと Casp1-flox マウスの作製に成功しているが、ASC-flox マウスは再作製中である。臨床検体の解析では、メタボリック症候群や脂肪肝と関連する候補遺伝子を同定したが、いずれもインフラマソーム構成遺伝子の SNP ではなかった。以上の成果は、本研究が当初の目的に向け概ね順調に進捗していることを示唆している。</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 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 checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>腹部大動脈瘤では外膜に浸潤するミトコンドリア由来参加ストレスがインフラマソ</p>		

ームを活性化してその発症に関与すること、動脈硬化における血管石灰化による炎症がリン酸 Ca 結晶によるインフラマソーム活性化を介すること、CKD モデルでのインフラマソーム活性化の責任細胞が集合管上皮細胞であることを明らかにしたことは、疾患モデルによりインフラマソーム構成分子の表現型が異なることを意味し、これらの知見は国際的にも先進性・優位性があるが、ブレークスルー成果とはいえない。また環状 Fluc プローブの活性が細胞上清に存在するなど予定外の知見も得られている。

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)

インフラマソームは様々な炎症機転に関与しており、本研究課題の知見は炎症病態解析の研究に資する処が大きく、生活習慣病全般にわたることからその波及効果は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)

研究の遂行や成果の発表は、いずれも適切に行われている。さらなる対話型の情報発信を期待する。知財の獲得がなされていないが、創薬や創薬のためのスクリーミング系の確立及び診断分子マーカの開発などを視野に入れて戦略的な展開を期待したい。

研究課題名	細胞分裂制御（対称・非対称分裂）の操作による造血幹細胞増幅
研究機関・部局・職名	慶應義塾大学・医学部・専任講師
氏名	新井 文用

研究概要:

(1) 研究の背景

組織を作るもとになる幹細胞は細胞分裂の際に、対称に分裂して2個の幹細胞あるいは分化した細胞を生み出すか、非対称に分裂して幹細胞と分化した細胞を生み出している。これを自由に操作出来れば、幹細胞を試験管内で増やすことが期待できるが、個々の分裂様式を規定するメカニズムには不明な点が多い。

(2) 研究の目標

本研究では、造血幹細胞の分裂について、細胞1個のレベルで遺伝子発現を解析し、細胞分裂の様式を決める機構を明らかにする。さらに、幹細胞周囲の環境（ニッチ）から産生される因子の作用を明らかにし、幹細胞を増やす培養系の確立を目指す。

(3) 研究の特色

一見均一なようでも、個々の幹細胞にはばらつきがある。そこで本研究では、1つ1つの細胞について網羅的に遺伝子発現を解析するシステムを確立した。これにより、1個の幹細胞から生じる2個の娘細胞の性質、細胞分裂の規則性、幹細胞の運命に対するニッチからの外的因子の影響を検討する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の成果は、安定した造血幹細胞増幅の実現につながり、安全性の高い、新たな再生医療の確立に貢献できると考えられる。また、正常な幹細胞に限らず、がん幹細胞においても、その維持機構を細胞分裂制御の観点から明らかにし、新規治療法の発展にも貢献できると期待できる。

【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>造血幹細胞の自己複製の分子機構の解明及び体外増殖を目指し、幹細胞の対称・非対称分裂の分類システムの構築、ニッチ因子としての Angpt1 の同定、対称分裂の誘導遺伝子の同定、PEG-hydrogel マイクロアレイでの造血幹細胞の培養技術の確立など所期の成果が得られている。今後、ヒト造血幹細胞の対外増幅に向けての戦略構築の検討と、発展が望まれる。</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>本研究で、1個の造血幹細胞から生じた2個の娘細胞についての遺伝子発現をPDC解析などにより解明し、幹細胞の対称・非対称分裂に分類するシステムを構築した。これを用いて造血幹細胞の対称分裂にニッチ因子としての Angpt1 の同定に成功した。さらに、対称分裂の誘導遺伝子を同定すると共に、PEG-hydrogel マイクロアレイによる造血幹細胞の培養技術の確立など、所期の目的は達成されると見込まれ、進捗は順調である。</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 checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>幹細胞の分裂を対称・非対称分裂に分類するシステムの構築は先進的で優位性も高い。PDCの遺伝子発現解析技術の確立はこの領域の研究に極めて有用であるが、具体的な成果は Angpt1 のニッチ因子としての同定のみで、ブレークスルー成果は得られていない。細胞に高率に蛋白を導入できるMTM法は、幹細胞の培養・増殖技術につながる</p>		

可能性があり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)

造血幹細胞の分裂様式を分類するシステムは、間葉系やES細胞など他の幹細胞にも応用可能であると考えられる。また、PEG-hydrogel マイクロアレイによる造血幹細胞の in vitro 培養系は、再生医療への応用が期待される。

造血幹細胞の体外増殖技術が確立されれば、再生医療が大きく進展する可能性が高い。

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)

研究実施体制は役割分担も明確であり、助成金の利活用も適切である。論文発表も論文数計9件、学会発表8件と研究成果は適切に公表されており、一般向けのオープンセミナーの実施や研究室のホームページでの広報など情報発信も適切に行われている。

研究課題名	トランスポゾンと他の遺伝子を区別する仕組み ―ゲノムにおける自己と非自己認識システム
研究機関・部局・職名	慶應義塾大学・医学部・准教授
氏名	齋藤 都暁

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトを含め多くの生物のゲノム（遺伝情報の集合体）は、大部分が「トランスポゾン」と呼ばれる領域に占められています。トランスポゾンはゲノム内に自分自身のコピーを作る能力（転移能）を持つ因子で、その転移が疾患や致死の原因になる場合があります。

(2) 研究の目標

生物ゲノムはトランスポゾンを内包する一方、有害となる転移を抑えています。本研究は、生物が如何にしてトランスポゾンと他の遺伝子とを区別し、どのような分子経路で転移を抑制するか、モデル動物ショウジョウバエを用いて明らかにします。

(3) 研究の特色

これまでゲノム研究の対象は、ゲノム全体のわずか数%の遺伝子領域が中心でした。しかし、ゲノムの大部分を占めるトランスポゾンに関してはほとんど手つかずと言って良い状況です。本研究は、広大な未開拓ゲノム領域の機能とその制御機構に迫るという点で斬新かつ独創的です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究は、トランスポゾンが原因となる疾患の治療や予防法開発につながります。また、未開拓ゲノム領域の機能解明は、新たな医薬品開発や病気の原因解明に貢献します。さらに、ゲノム内を転移するというトランスポゾン独特の機能を利用した遺伝子治療法などが開発されると期待します。

【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>ゲノムにおける自己・非自己の識別機構を解明するために、piRNA と Piwi 蛋白質の分子機能解明を行った。その結果、これまで機能未知であったミトコンドリア局在型因子 Zucchini が piRNA 前駆体をプロセスする dicer 活性を持つことを明らかにし、また、Piwi-piRNA 複合体と相互作用する蛋白 DmGTSF1 を発見するなどの卓越した成果を上げた。当初の研究計画は順調に進捗していると評価できる。すでに国際一流誌に研究代表者を責任著者として論文が掲載されていることは高く評価できる。また、10 種類以上のトランスポゾン抑制に関与する因子が同定されており、そのうちの幾つかではマウスのホモログも単離されている。今後、これらの因子の機能解析を行うことで、トランスポゾン抑制の全貌が明らかにされると期待できる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>ゲノムにおける自己・非自己の識別機構を解明するために、piRNA と Piwi 蛋白質の分子機能解明を行った。その結果、1) これまでにキイロショウジョウバエの卵巣由来の培養細胞（OSC）を用いて、13 種類のトランスポゾン制御因子を発見し、Yb body 局在型、ミトコンドリア局在型、細胞質局在型に分類することができた、2) これまで機能未知であったミトコンドリア局在型因子 Zucchini が piRNA 前駆体をプロセスする dicer 活性を持つことを明らかにした、3) Piwi-piRNA 複合体と相互作用する蛋白 DmGTSF1 を発見した。以上の成果に加え、他のトランスポゾン制御因子の機能同定も試行中であることから、研究の進捗状況は順調であると評価できる。</p> <p>当初の目的であった piRNA の in vitro 合成系の構築には至らなかったが、この原因の一端が Yb body やミトコンドリア局在に局在すること、piRNA 前駆体の構造等の特徴の解明が不十分であることから、計画変更に至った点と今後の対応についての説明は妥当と考える。</p>		

③ 研究の成果	
<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない） <p>ミトコンドリア局在型因子 Zucchini が dicer 活性を持つことの発見は、ミトコンドリアと piRNA 生成との間に機能的相互作用があることを示唆している点、Piwi 蛋白質と piRNA と相互作用する蛋白質 DmGTSF1 を発見し、その蛋白が転写レベルのトランスポゾン抑制に必須であることを証明した点に先進性があると思われる。</p> <p>上記の Zucchini の RNA 切断酵素活性の発見とトランスポゾン抑制因子としての DmGTSF1 の発見は当該分野でかなり大きなブレークスルーと呼べる成果であると思われる。</p> <p>上記の因子を含め 13 種類のトランスポゾン制御因子を発見し、その機能解析を試行中である点は、当初の目的の他に得られた成果と言えよう。これらのことより、トランスポゾンの制御機構の詳細が解明されると強く期待できる。</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 type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない） <p>Zucchini が dicer 活性を有することが判明したことから、RNA 代謝とミトコンドリアとの関連が明らかになったこと、および Piwi-piRNA 複合体の機能に必須である DmGTSF1 の発見はエピゲノム研究の分野に大きな波及効果をもたらすと考えられる。トランスポゾン制御に関わるキロショウジョウバエでの因子の同定とその機能が解明され、さらにそのマウスホモログも得られていることから、iPS 細胞の改良等に利用される可能性が出てきた。</p> <p>社会的、経済的波及効果については現時点では明らかではない。しかし本研究は将来的には長いゲノム領域を対象とした piRNA によるエピゲノム改変技術の創製につながり、iPS 細胞を利用したオーダーメイド治療へ応用されるかもしれない。</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>適切なマネジメントが行われていると評価できる。特に、指摘事項への対応状況で、</p>	

キイロシヨウジョウバエに加えてマウスを研究材料にしたことにより、哺乳類のホモログの同定がなし得、研究の成果が哺乳類にまで波及することとなった。このことは、iPS細胞の品質改良等に直結し、再生医療等の分野で利用の道が拓くようになることが期待できる。

すでに、学術的評価の高い国際誌に2件が掲載され、その他1件も公表済み、もう1件が公表予定となっている。特に Genes & Development 誌に責任著者の一人として本研究の成果を発表したことは高く評価したい。ただし、今後、研究代表者が研究室の PI として単独でどの程度の成果をあげられるかが今後の課題となろう。会議発表も専門家向けに8件と多く、適切に行われていると評価できる。

国民との科学・技術対話に関してはこれまでにすでに3件が実施されている。本項に関しては、今後実施すべき課題等も提案しており、その提案の実現に向けての努力を期待したい。

研究課題名	アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用
研究機関・部局・職名	東京理科大学・基礎工学部・教授 (元 順天堂大学・大学院医学研究科・准教授)
氏名	西山 千春

研究概要:

(1) 研究の背景

花粉症、アトピー性皮膚炎、小児アレルギー、喘息といったアレルギー疾患は、国民の3割が罹患し大きな経済損失をもたらす疾患でありながら、未だ根本的な治療法がない。

(2) 研究の目標

各種アレルギー疾患に共通であり、疾患発症メカニズムの最上流に位置する「IgE抗体-受容体-マスト細胞・好塩基球」経路を根幹で制御する機構を解明し、治療・予防へ応用する。

(3) 研究の特色

IgE受容体の発現制御の機構を完全に解明することにより、アレルギーを根本から抑えるという斬新なアプローチである。マスト細胞・好塩基球特異的な遺伝子発現制御と転写調節因子の働きを創薬のターゲットとすることにより、低い副作用が期待できる。食から医薬までを視野に入れ、予防・治療双方でのアレルギー制御効果を検討する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

様々な因子が発症や病態の要因となる多因子疾患といえるアレルギー疾患において、先天的な要因と環境的な要因の発症への寄与を解明し、個人の遺伝背景、体質などに応じた的確なアレルギー治療法を開発すると共に、万人に効果的なアレルギー予防法となる食環境を提案する。この知見や手法を他の白血球、リンパ球細胞等へ展開することにより、様々な自己免疫疾患の治療応用が期待できる。

【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>本研究課題はアレルギーに関わる細胞の制御法を提案し、疾患の新治療法開発につなげることを目的としている。4つの主要目標の中で、1番目のPU.1を中心にした遺伝子発現制御の研究は極めて順調に進んでおり、一部期待以上の成果も上がっている。これは、アレルギー発症のメカニズムを知る上で重要な基礎的研究であり、理解が進むことによって治療に近づくことが期待される。2番目のアレルギー疾患に関係する遺伝子多型の研究は、共同研究を活用し成果を上げている。また、指摘事項に真摯に対応し見出された多型の中で特に重要と思われるものに注力しようとしている。3番目の転写因子の構造解析は、共同研究先との緊密な連携体制を築き、ゆっくりであるが目標に近づいている。4番目のアレルギーに関係する転写因子を制御する低分子のスクリーニングに関しても共同研究をうまく立ち上げ、スクリーニングを行い一定の成果を得ている。</p> <p>本研究課題は、当初、研究室の規模に対して総花的な研究目標であるとの批判を受けたが、指摘事項に真摯に対応すると同時に、共同研究を活用することで、それぞれに一定の成果を上げており、研究マネジメント能力の高さを示している。進捗状況は順調であり、所期の目的達成は十分見込まれる。</p> <p>転写因子のX線結晶構造解析に成功すれば、本当のブレークスルーと言える。ハードルが高いことは承知しているが、その成果は、転写因子とDNAとの相互作用や他のコレギュレーターとの相互作用も明らかにできるので、ぜひ挑戦してほしい。さらに、アレルギーの治療、予防に大きな貢献が期待できるであろう。</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>現代社会で問題となっているアレルギーの発症メカニズムを理解して、その予防法、治療法の開発につなげるという目的に沿って、順調に研究が進んでいることを高く評価する。本研究課題申請当時、研究代表者らは、マスト細胞、好塩基球でのIgE受容体の発現制御にPU.1、GATA1が関わっていることを見出していたので、転写因子の発現制御機構の解明と制御を本研究の中心課題とした。IgE受容体発現制御については、転写因子の抑制でアレルギー反応を抑制できることを示した。また、マスト細胞と好塩基球特</p>		

異的遺伝子発現において、二通りの転写因子の組み合わせが重要であることを明らかにした。このように転写制御に関する分子生物学的研究は計画に従い順調に進んでおり、新たな発見とそれに対応した研究の深化も具体的な目標を定めて進められている。

その後、樹状細胞における PU.1 の関与を明らかにし、PU.1 の発現制御に関わる新しい遺伝子の関与を示唆するデータも取得している。アレルギー制御性の低分子探査や転写因子の立体構造解析、GWAS によるアレルギー関連遺伝子の探査なども、当初の評価委員会からの見直しの勧告を真摯に受け止め、比較的小規模な研究室でも対応可能な目標が定められ、その実現に向けて、研究が進展している。これらの基礎研究を通して、予防法、治療法の開発にも着手しており、所期の目的が達成されることが期待できる。

今後の研究計画も明確であり、転写因子の立体構造解析に遅れが見られるが、担当者が、共同研究者の研究室に移籍したとのことなので、実質的には、共同研究先で研究が遂行されるであろう。小児科医との共同研究も進行中とのことなので、今後、予防法、治療法の開発研究が加速することが期待できる。

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）

本研究課題で明らかにされつつある、樹状細胞における Pu.1 の機能調節は、世界に先駆けた研究であり優位性がある。マスト細胞と好塩基球での転写因子の機能に関する成果では、十分な先進性が認められ、アレルギー抑制に効果的な方策を練る上で優位である。それを利用した応用研究については、対象の優位性はあるものの手法は従来の手法であり、隔絶した優位性はないが、遺伝子多型の研究あるいは腸管免疫の研究と連携しているので、近いうちにブレークスルーが期待できる。

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）

アレルギーに関係する転写因子の研究は、成果が順調に上がっており、関係分野への寄与は大きい。IgE 受容体の発現制御機構を解明することは、アレルギー反応の制御につながる。さらに本研究で、樹状細胞において PU.1 が、CD80、CD86 の発現を制御することが明らかになったことは、抗原認識、抗原提示の面で重要な寄与があると高く評価する。樹状細胞と T 細胞の応答制御が自己免疫疾患の治療や移植の向上に寄与する成果といえる。

花粉症や食物アレルギーは、社会的に注目されている。本研究課題は、将来的にアレ

ルギー体質の改善などそのような社会的要請に貢献することが見込まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究目的の達成に向けて、研究代表者は明確なビジョンを示しており、順調に研究成果を挙げていることは高く評価できる。適切な共同研究を行い、研究室の規模のハンディをうまく克服している。更に、研究の進捗に従って、きめ細かく共同研究などの調整を行っている。またその中でもしっかりと論文発表を行いマネジメント能力は高い。指摘事項にも真摯に対応し、その結果研究計画がより現実的で焦点のはっきりしたものになっている。カロリーメーターは現在までの所それほど有効に活用されたように見えないが、低分子の候補が上がってくると威力が発揮されるだろう。

論文、学会発表ともに、積極的に行っていることを高く評価する。

これまでは、遺伝子発現に関する基礎研究が多かったが、今後、その知見をもとに、予防法、治療法の開発につなげる予定だと思われるが、基礎研究であっても知財権を取得して治療法との包括特許を取得すると良いと思う。

十分かつ効果的な国民との科学・技術対話を実施している。大震災後の福島県の中学生や高校生を対象とした研究紹介やセミナーは特筆すべきことである。女子学生に対する研究紹介も積極的で、「母・妻・研究者」のような講演タイトルは科学者を目指す女子学生にとって良い応援となるであろう。我国の科学・技術の発展に大いに寄与するものである。

研究課題名	哺乳類らしさを形作るメカニズム
研究機関・部局・職名	東海大学・健康科学部・教授
氏名	金児 - 石野 知子

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトをはじめ多くの生物種の「生命の設計図」であるゲノム（遺伝子の集まり）の解析が進んできました。このゲノム情報からどうして生物種による特徴が見られるのか、特に哺乳類の特徴の解明からヒトへの理解を深める研究を推進する必要があると考えます。

(2) 研究の目標

私たちヒトを含む哺乳類は、母親が体内で子供を育み出産する「胎生」と母乳で子供を育てる「ほ乳」という特徴的なシステムで次世代へ繋いでいきます。爬虫類や鳥類などとは違う「哺乳類らしさ」を、関係する遺伝子の探索や遺伝子の使われ方（ゲノム機能）を調べることで明らかにしていきます。

(3) 研究の特色

私たちは「哺乳類の胎生には哺乳類だけに存在する遺伝子の働きが重要である」ことを世界で初めて明らかにしました。それらの遺伝子は哺乳類のゲノムに入り込んできた、ウイルスのような外来のDNAから新しく生まれました。哺乳類が新しく生み出した遺伝子と「哺乳類らしさ」の創造の謎に焦点をあてて研究を進めます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

「哺乳類らしさ」を創り出す遺伝子の解明は、ヒトの妊娠や母体内での胎児の発育に関わる疾患の原因解明に役立ちます。また、哺乳や子育て行動に関係する遺伝子の発見も期待され、生殖医療や小児・母性医療の分野の発展に大きく貢献することができます。

【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>本研究課題では、哺乳類らしさを、動物群が胎盤をもつことと片親由来遺伝子のみを発現するゲノムインプリンティング機構があることと捉えて、前者については Sushi-ichi レトロトランスポゾン由来の3つの遺伝子の機能を明らかにすること、後者については生殖細胞における DNA メチル化・脱メチル化機構を解明すること、の二つを目的としている。前者については、sushi-ichi レトロトランスポゾン由来の別の遺伝子が、行動、胎盤形成を介した妊娠・分娩の制御、哺育行動を含めた生殖機能に関連した働きをする可能性を示しつつあり、今後の成果が期待される。これらの知見は、申請者らの発見に基づいて計画されており、しかも広い意味での哺乳類らしさの成立維持を考える上で大変重要な知見となることから、評価できる。一方、後者については、一定の成果が上がっているが、必ずしも順調とは言えない。sushi-ichi family 遺伝子群は申請者らのグループの独自性が高く、その解析も世界的にみても最先端であることに較べると、インプリンティングは日本国内でも、多くの研究グループがしのぎを削っている領域である。そのような状況において、残りの補助事業期間は、研究計画の前者に勢力を注ぎ込むことが望まれる。</p> <p>東日本大震災の影響でマウス繁殖に問題が生じ、このための研究当初（平成 22～23 年度）の研究の遅れが、現在までに至っている。平成 25 年になってようやく当初の目的に近づきつつあるが、残された補助事業期間で、当初目的の最低部分をクリアできるように努力していただきたい。</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>研究代表者は、哺乳類らしさを、この動物群が胎盤をもつことと片親由来遺伝子のみを発現するゲノムインプリンティング機構があることと捉えて、前者については Sushi-ichi レトロトランスポゾン由来の3つの遺伝子 Sirh7, Sirh3, Sirh11 の機能を明らかにすること、後者については生殖細胞における DNA メチル化・脱メチル化機構を解明すること、の二つを研究の目的と定めて研究を行ってきた。</p>		

Sirh7, Sirh3, Sirh11 の機能の解析はノックアウトマウスの作製を通して行い、胎盤形成にとどまらず、保育や分娩といった哺乳類特異的行動などの関係にまで研究を進める予定であった。東日本大震災によるマウスの繁殖状況の悪化により研究の大幅な遅れが生じたが、その後繁殖が回復したマウスにおける各遺伝子の機能解析結果（Sirh3 は夜間行動量の減少、Sirh7 は胎盤形成異常、Sirh11 は繁殖異常など）は興味深い結果であるが、成果として主張するためにはより明確な結果が必要と思われる。今回のように一つ一つのノックアウトで表現形が明確でないような場合にはダブルノックアウトに進むことを考えて当然とも思われるが、それに向けた努力を行っているものの、全体として研究の進展が遅いという感を否めない。

受精直後精子由来 DNA の脱メチル化は passive な脱メチル化が重要で、始原生殖細胞におけるゲノムインプリント記憶の消去に関しては、active 脱メチル化が関与する可能性を示したが、active 脱メチル化の制御機構については進行中であり、この問題の本質の解明はまだ先のように思える。

人工的インプリント領域の再構成によるインプリント機構の証明については、当初計画による進展は見られなかった。レトロトランスポゾンやレトロウイルスを用いた解析を行うことで具体性が増したことでようやく結果を期待できる状況にはなっているように思われるが、ただ単に TG マウスを解析することで目標に到達できるとは思えない。

このようにインプリント機構も DNA メチル化制御機構そのものについてもそれほどの進展は尙えず、哺乳類の特性の解明に近づくという、初期目標の達成は難しいと思われる。

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）

当該研究代表者らは本研究計画以前にレトロトランスポゾン由来遺伝子が、胎生の成立に重要な役割を果たすことを実証し、それがきっかけとなって本研究課題を開始している。本研究課題以前の研究成果は、哺乳動物の特性を考える上でも極めて重要な研究成果であり優位性があった。それを上回るブレークスルーと呼べる研究成果はこれまでのところ出ていないが、既出の遺伝子以外のレトロトランスポゾン由来遺伝子が妊娠や子育て行動に関係する可能性を示したことも、哺乳類の特性を語る上では特筆すべき研究成果と言っているのではなかろうか。また、始原生殖細胞で起きる DNA 脱メチル化が、受動的な脱メチル化ばかりでなく、DNA 複製を阻害した状況下でも能動的脱メチル化も起きることを示した点。受精卵で起きる雄性 DNA の脱メチル化が受動的だとするならば、始原生殖細胞の DNA 脱メチル化は、生体内での能動的脱メチル化を実験的に示したという意味で特筆すべき研究成果と言える。

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)

レトロトランスポゾン由来の遺伝子群が、生殖や行動に影響を与えているならば、哺乳動物の進化を考える上で重要な概念であり、生殖ばかりでなく、進化研究分野の進展に寄与が見込まれる。加えて、遺伝子変異に伴う病気を考えた場合、特に表面化しにくい生育医療関連研究分野の進展に寄与することが想定される。

一般的な知的向上ばかりでなく、少子高齢化がますます進む社会において、生殖にまつわる疾患の解明と治療という点で貢献できる可能性があるが、これまでの成果との関連性は薄く、社会的、経済的課題に対して具体的にどのように貢献するか不明である。

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)

研究目的の達成に向けての研究計画は、ノックアウトマウスの作製や解析は常套手段ということもあり、適切と思われる。一方、DNAメチル化制御やインプリント配列については、より具体的な研究計画でないと、哺乳類らしさの解明にはつながらないという印象が強い。指摘事項への対応状況については、研究計画とも関連するが、3つの研究課題すべてに十分な研究成果を出すことは難しいと思われる。特に後半2計画のDNAメチル化制御とインプリンティング制御に関しては、世界的な競争は極めて激しく、その中で特筆すべき研究成果を挙げる可能性のある研究計画とは判断できない。したがって、研究実施体制については、研究実施期間が残り少ないことを考えると、研究代表者の優位性がある研究計画1に集中すべきではなかろうか。

マネジメントについては各担当者との連絡を頻繁に行っており、適切であると評価される。助成金で購入した物品は計画通り使用されており、購入機器は当初の計画には無かったものも含め有効に活用されている。

各ノックアウトマウスの解析結果に関する報告は学会発表の形で行われている。また、その成果の一部と能動的脱メチル化反応に関する成果はそれぞれ論文を投稿中であるが、これまでのところ発信された成果は少ないため、期間中に多くの論文が受理に至るよう一層の努力を求めたい。

アウトリーチ活動については、研究一般に関する話題や、女性研究者ならではの立場で対話を実施されたことは評価できる。

研究課題名	糖尿病性潰瘍に対するハイブリッド型生体外増幅血管内皮前駆細胞による新しい血管再生治療の開発
研究機関・部局・職名	順天堂大学・医学部・准教授 (元 東海大学・医学部・助教)
氏名	田中 里佳

研究概要:

(1) 研究の背景

糖尿治性足潰瘍のために、年間約1万人の患者さんの足が切断されています。糖尿病性足潰瘍が治らない理由のひとつは、糖尿病患者さんの血管を再生する力をもつ幹細胞（血管内皮前駆細胞、または、EPC）の数と働きが劣っていることです。これまで私たちは、患者さん自身から採取したEPCを足に移植する治療法を試してきましたが、細胞の質と数に限界があり、その効果は限定的です。

(2) 研究の目標

EPC移植の治療効果の改善には、より質の高い、より多くのEPCを得ることが必要です。私たちは、患者さんから採取したEPCを特定の組み合わせの細胞と混合培養することでEPCの質と数を飛躍的に改善する独自の方法（ハイブリッド型生体外増幅培養法）を、患者さんに実用可能な方法として確立し、その治療効果を検証します。

(3) 研究の特色

私たちは既に、体外増幅培養方法を用いてマウスEPCの数と機能を回復することに、世界に先駆けて成功しています。そこで得られた知見・経験を生かすことで、この画期的な血管再生治療法をヒトで実現することは十分可能であると考えます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究でその増幅法を確立するEPCは、足潰瘍のみならず、糖尿病患者の脳梗塞、心筋梗塞などの虚血性病変すべてに対する血管再生治療に適用できるとともに、ほかの病気の血管再生治療への広範な応用も期待されます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>順調な進捗状況である。</p> <p>当初のハイブリッド型生体外増幅培養法から、より現実的な臨床応用に向けた新しい末梢血単核球を用いた生体外増幅培養法を開発した点は高く評価できる。また研究の副産物である糖尿病血管幹細胞機能障害の遺伝子分析による解明、増幅効果責任因子の解明に向けての新しい研究テーマが立ち上がったことも高く評価される。本研究を、単なるマウスの糖尿病潰瘍治療の研究に終わらせないための方策に主眼をおくことが望まれる。</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>目的としてハイブリッド型生体外培養増幅法の確立、in vitro での糖尿病患者における有効性の確立、動物を用いた検討、臨床応用について in vitro での有効性まで達成されている。具体的な目標設定もその都度若干の変更がなされながら研究が進んでいる。しかし、初期の目的の達成に関しては必ずしも順調とは言えない。この理由としては、当初研究者らが独自に開発したハイブリッド型生体外血管内皮前駆細胞増幅法の効果が、ヒトの細胞を用いた場合いろいろな問題があり、増幅法を変えざるを得なかった事にも起因している。当初はやや研究の進行が遅かったが、3年目にスピードアップしている点は評価できる。目標は年度毎に達成され、臨床治験がうまくいかなかった場合の次の手も考慮している。少なくともCD+/CD-混合培養法と、血管内皮細胞の増殖に対する至適混合比が解明されている。健常人末梢血単核球培養においても効果が認められている。平成25年度は臨床応用の実現に向けた目標が建てられていたが、現時点では達成に関してはかなり厳しい状況である。臨床応用までは困難かもしれないが、新規治療法の開発に結び付く可能性は高いと考えられる。</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）

糖尿病患者の末梢血を用いてハイブリッド分化増幅法を確立している点は、先進性、優位性が認められる。今後の評価が待たれるが、血管再生治療の問題点とされる課題を解決する新しい治療法となる可能性がある。さらに、糖尿病の遺伝子分析によってその本態が新たに解明される可能性もある。末梢単核球バイオマーカーの解析によって、組織再生治療の適用を決定できる可能性もある。ブレークスルーと思われるような特筆すべき研究成果として、ハイブリッド分化増幅法が、血管再生治療の問題点とされる課題を解決する新しい治療法として創出されているが、いまだ可能性を示したに過ぎない。前臨床試験が始まっているのは評価される。

当初の目的以外の成果として、糖尿病血管幹細胞機能障害の遺伝子分析による解明、増幅効果責任因子の解明に向けての新しい研究テーマが立ち上がったことも高く評価される。

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）

研究課題の成果は、関連する研究分野の進展に寄与する可能性が高い。臨床応用の可否にかかわらず、本研究から創出された新しいハイブリッド分化増幅法は、組織再生治療の進展に寄与する事が期待される。糖尿病の難治性潰瘍は生活の質を極めて低下させ、医療費もかかるが有効な治療法がないのが現状である。治療法の開発が進めば、多くの患者が利益となるとともに、医療経済的にも意義がある。

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）

研究実施マネジメントはおおむね適切である。

専門科学雑誌や、新聞、一般誌などへの掲載歴もあり、ホームページ上の公開も適切に行われている。ただ、世界に発信するにはより質の高いジャーナルに掲載されるようにする必要がある。市民公開講座やシンポジウムなどが行われている。

研究課題名	次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無機ハイブリッド籠型粒子」の四次元精密操作
研究機関・部局・職名	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
氏名	並木 禎尚

研究概要:

(1) 研究の背景

広い国民不安を引き起こすインフルエンザなどの感染症、癌などの致死率の高い疾病に対して、早期診断法・からだに優しい治療法を開発し、医療の質を向上させることは健康大国を目指す我が国にとって最重要課題の一つです。最先端医療で利用されている光・磁気・超音波を遠隔操作し、薬剤の働きを自在にあやつることは、この課題を解決できる次世代技術として期待されます。

(2) 研究の目標

光・磁気・超音波に応答する無機物の籠(かご)状カプセルに、有機物の薬剤を詰めた『有機・無機ハイブリッド籠型粒子』を遠隔で時間的・空間的に操作し、「狙った場所・狙ったタイミング」で診断・治療を行える画期的技術を生み出します。

(3) 研究の特色

光・磁気・超音波のエネルギーを効率良く変換するナノサイズの極小カプセルにより薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目指します。世界をリードする日本のナノ技術を医学に応用することで、日本の強みを活かせる、国内外に例のない研究です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり、高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献します。また、この技術は薬剤の挙動を精密に制御できるため、製薬・バイオ分野などに広く応用できます。

【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>順調に進捗している。</p> <p>特に放射性セシウムを分離できる磁性除去剤の開発は大きな成果といえる。</p> <p>本研究課題は、独自の籠型磁性粒子を用いて、高感度迅速診断チップの開発、病巣への磁場照射、微粒子集積制御、安全性の検討、癌、心筋梗塞、クモ膜下出血の治療を目的としている。このうち、高感度迅速診断チップの開発、病巣への磁場照射、微粒子集積制御、安全性の検討については、ほぼ目的を達成している。特に蛍光薬剤を搭載し、表面にインフルエンザウイルス抗原に対する特異的抗体を結合させたハイブリッド粒子をマイクロ流路と組み合わせ、従来法の90倍の感度で診断を可能にした点は注目される。癌、心筋梗塞、クモ膜下出血の治療については、改善意見に沿って癌への治療応用を重点として研究を進めており、順調に研究が進んでいると評価できる。研究成果の積極的な公表も行われており、特許取得2件、特許出願15件行っている点は、高く評価できる。一方臨床応用に向けた方向性が重要であり、実際に治療に適用するときに必要な粒子の物性値、生体内での性質、適切なモデルの構築などの検討を早急に行い、本研究が当初の目的を達成できるようにするのが望ましい。</p> <p>また、当初の目的とは異なるが、放射性セシウムを瞬時に分離できる「磁性除去剤」の開発は、特筆すべき成果である。特許を出願し、企業との共同研究を組織し、外部資金を獲得して実用化研究を開始している点も評価できる。</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>DDS機能を担持したハイブリッド型磁性粒子の基礎作製、照射角を制御した病巣埋没用・小型磁気照射デバイスの試作・評価、診断用の抗体付与・蛍光付与粒子の作製と抗原検出システム（μリアクター、蛍光検出による籠型粒子・診断チップ）の感度評価、経口および腹腔内投与毒性試験による基礎的安全性評価、高周波誘導加熱による癌温熱治療の可能性検討、冠動脈狭窄治療・脳動脈瘤治療を想定した外部磁場下での血管モデ</p>		

ル内集積性基礎評価など、計画に合致し順調な推移と言える。しかし今後はそれぞれの原理確認から一歩進め、最終年度で真の実用化レベルを想定した具体的検討を期待したい。一方、出血モデル、心筋梗塞モデル等ではより安全性等の検討が必要となろう。特許取得 2 件、特許出願 15 件出願し、インパクトの高い国際学術誌に論文を掲載するなど、本研究成果を着実にあげている。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

ハイブリット粒子とマイクロ流路を組み合わせ、従来よりも高感度な診断技術の開発、籠型粒子を癌部に効率良く送付し、癌に集積した籠型粒子の磁力を測定して、癌部に選択的に磁場を照射する技術の開発、さらには籠型粒子を効率良く加温できる「交流磁場照射法」の開発など、先進性、優位性をもつ技術を複数個開発している。特許取得 2 件、特許出願を 15 件行っている点は、高く評価できる。蛍光薬剤を搭載し表面にインフルエンザ抗原に対する特異的抗体を結合させたハイブリット粒子とマイクロ流路と組み合わせ、従来法の 90 倍の感度で診断を可能にした点は、微量のサンプルで高い感度をもった新しい技術として評価できる。

当初の目的以外に、ハイブリッド籠型磁性粒子技術が放射性セシウムを担時間に分離可能な磁性除染剤の発明につながった事は、特筆すべき成果といえる。

特許を出願し、企業との共同研究を組織し、外部資金を獲得して実用化研究を開始している点も評価できる。

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)

本磁性籠型粒子は、ユニークなものであり、これまでの磁性粒子とは異なる優れた性能を発揮しうる可能性があり、今後の検討次第では、ナノ粒子を用いる診断、治療分野の進展に寄与が見込まれる。微量サンプルによる高感度な診断技術、標的組織に効果的に薬剤を運ぶドラッグデリバリーシステム、癌組織を狙い撃ちした温熱療法など、本研究成果は、国民の医療に大きく貢献すると期待される。また、放射性セシウムを瞬時に分離できる「磁性除去剤」の開発は、福島第一原発事故後の放射線汚染除去にも貢献でき

る可能性がある。日本経済新聞等のマスコミにも多数報道されており、国民的関心も高いと考える。

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）

適切な研究実施マネジメントが行われている。

「より期待の高い治療応用を優先して実施すべき」という指摘事項に対しても、癌治療に重点を置いた計画となっており、指摘事項への対応状況は適切である。工学部の研究者との医工連携の取り組みもスムーズに運用されていることがうかがわれる。

論文発表、会議発表、知的財産権の出願・取得、一般雑誌等による研究成果の積極的な公表等については適切に行われている。特に特許取得2件、特許出願15件行っている点は、高く評価できる。査読のある国際学術誌への論文発表は6件とそれほど多くはないものの、Acc Chem Res (IF=21.8)、Biomaterials (IF=7.88)とインパクトの高い雑誌に掲載されている。またそのすべての論文で、First Author あるいは Last Author になっている点も評価できる。新聞や一般雑誌への掲載も積極的になされている。

国民との科学・技術対話を4件実施している。小学4～6年性（親子同伴）を対象とした夏休み体験学習を企画し、電磁石・磁性スライムなどの実習を行うなどの工夫もみられる。新聞や一般雑誌等への掲載も多く、一般の方にもわかりやすい研究紹介を効果的に実施していると考えられる。

研究課題名	リン脂質代謝を介した増殖・分化制御機構の解明
研究機関・部局・職名	東京薬科大学・生命科学部・教授
氏名	深見 希代子

研究概要:

(1) 研究の背景

細胞の増殖・分化する仕組みの解明は、臓器形成やがんなどの疾患の原因究明とその治療に重要である。細胞膜はリン脂質で構成され、リン脂質の動態（代謝）が細胞の増殖・分化を制御し、その恒常性の破綻が様々な疾病を誘導することが判明しているが、その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

リン脂質動態の破綻がもたらす様々な疾病のメカニズムの解明を目的する。第一に脂肪前駆細胞から白色脂肪への分化、褐色脂肪の代謝機能を介した肥満形成におけるリン脂質代謝の重要性を明らかにする。また皮膚細胞の分化異常に起因する皮膚炎症と免疫システム異常の誘導機構の解明、更にはがん細胞の転移性に対するリン脂質代謝の役割を明らかにする。

(3) 研究の特色

細胞内カルシウム濃度を制御しているリン脂質代謝はさまざまな普遍的生理的現象に関与している。本研究はリン脂質動態の恒常性の破綻が生活習慣病を引き起こす肥満、皮膚疾患、癌転移などの疾患にどのように関わっているのか、疾患発症のメカニズム解明を介した創薬基盤研究という特色を持つ。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

さまざまな疾患の発症機序を明らかにする事により、創薬ターゲットの同定に繋がる事が期待され、創薬開発に貢献できる。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題では、1) 組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ1 の解析、2) リン脂質の偏りが創る新たな細部機能の解明、3) リン脂質代謝とターゲットとした創薬、の3者を目的として研究を行った。その結果、ノックアウトマウスを駆使して、イノシトールリン脂質代謝が種々の生体反応を制御する現象と分子機構を明らかにしている。皮膚上皮細胞特異的な PLC δ1 欠損マウスが乾癬症患者と類似した表現型を示すこと、それが局所 IL-17 の分泌を介して全身性の G-CSF の増加による顆粒球増多をもたらすことを明らかにしたことは大きな成果である。マウスを用いた研究の利点を活かして、細胞レベルだけではなく、個体レベルの研究成果を得ていることが評価でき、当初の目標を上回って研究は進展していると言えよう。研究代表者は PLC δ1 をライフワークと位置づけ、その多面的な役割を解明しているが、酵素 PLC δ1 が表皮組織のみでなく、発生・分化、肥満など多様な出力と関連していることの全体像がまだ茫洋としている。細胞特異性、細胞内偏在、量的調節、機能調節、相互作用分子、出力の多様性と酵素の基質特異性など、生化学的内容を含めた全体像の提示が待たれる。PLC δ1 を介した PIP2 の量と質と局在の制御、そしてその結果としての種々の症状というステップを追って全体像が提示され、研究がさらに大きく発展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>当初計画では、1) 組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ1 の解析、2) リン脂質の偏りが創る新たな細部機能の解明、3) リン脂質代謝とターゲットとした創薬、の3者を目的としていた。これまでに、1) に関しては、皮膚上皮細胞と脂肪組織において大変興味深い結果を発表している。2) については今後の進展が待たれる。3) については、当初計画でやや具体性の欠ける点があったが、期待通りに進展していると判断される。以上より、本研究の当初目的の達成は順調であるといえる。</p> <p>PLC δ1 ノックアウトマウスを解析した成果は非常に高く評価され、国際誌に掲載されている。挑戦的な計画であった創薬へのアプローチはカドヘリンの増減を指標にして</p>		

既存薬ライブラリー、低分子量化合物ライブラリーのスクリーニングを実施し、候補薬剤を見出している。計画よりも遅れてはいるが、創薬に繋がる成果を挙げることを期待したい。

③ 研究の成果

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

皮膚上皮細胞特異的な PLC δ 1 欠損マウスが乾癬症患者と類似した表現型を示すこと、それが局所 IL-17 の分泌を介して全身性の G-CSF の増加による顆粒球増多をもたらすことを明らかにしたことは先進性・優位性が高い。また、PLC δ 1 欠損マウスが、UCP1 の発現亢進によって脂肪細胞におけるエネルギー消費が亢進し、るい瘦となることを見いだしたのも優位性が高いが、なお一層の分子機構の解明が望まれる。

皮膚において PLC δ 1 欠損が乾癬あるいはアトピー性皮膚炎様症状をマウスにもたらすことを見いだしたことは、乾癬に対する有効な治療法が少なくことから、ブレークスルーといってもよい発見である。

当初は、表皮組織特異的な発現をする PLC δ 1 に注目し、乾癬症等に注目した研究を進めていたが、研究の過程で大腸癌と PIP2 の関連性を見出し、さらに PIP2 の偏在に関連してカドヘリンの発現量の調節に PLC δ 1 が関わっていることを発見するなど、PLC δ 1 の深い研究から、予想外の発見があったことは特筆すべきである。

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)

基礎的な生化学研究を、実験動物研究へと展開して、ヒトの疾患の理解、治療に応用できる成果を得ている。乾癬症の原因の一つとしての PLC δ 1 機能欠失の重要性、肥満状況に深く関連する脂肪細胞の分化への PLC δ 1 の関与など、医学生理学分野の進展に寄与すると見込まれる。これらの知見は、翻って細胞内情報変換因子である PIP2 の生化学的役割の基礎理解にも繋がる。

本研究課題によって乾癬症やアトピー性皮膚炎の治療薬が開発される可能性があり、社会的・経済的に貢献す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）

限られた予算、研究者組織の中で適切にマネジメントを進め、成果に結びつけている。研究成果は Nature Communications や J. Cell Biol. 誌など、国際一流誌に原著論文として発表された。また学術集会での発表を行っている。それらは、メディア等によって国民に広く公表されている。知的財産を積極的に出願取得することが望まれる。

高校講義など地道なアウトリーチ活動を多数行っている。大学を通じてのプレスリリース等も積極的にアピールしている。

研究課題名	成体大脳新皮質に存在する新規神経前駆細胞 (L1-INP 細胞) の培養技術の確立と生理的機能の解明
研究機関・部局・職名	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・准教授
氏名	大平 耕司

研究概要:

(1) 研究の背景

認識・思考・意識といった高度な脳機能を生み出す大脳新皮質において、大人になっても神経新生が生じるかどうかは、100 年以上前から議論が続く大きな問題でした。最近、申請者らは、成体ラットの大脳新皮質 1 層に神経前駆細胞を発見し、「大脳新皮質 1 層にある神経前駆細胞」という英語の頭文字を連ねて「L1-INP 細胞」と名付けました。

(2) 研究の目標

L1-INP 細胞の増殖、分化を体外で制御する培養技術の開発を行います。さらに L1-INP 細胞から産生されてきた神経細胞の生理的機能を解明することにより、脳卒中によるてんかんや一部の精神疾患に対する“L1-INP 細胞を活用した治療法”の生物学的基盤の確立を目指します。

(3) 研究の特色

L1-INP 細胞は申請者らにより最近発見された成体の大脳新皮質に内在する神経前駆細胞です。成体大脳新皮質の内因性神経前駆細胞に関する研究は、世界的にほとんど行われていないことから、本研究は日本発のオリジナルな研究といえます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

L1-INP 細胞の増殖・分化機構が明らかになれば、その知見を利用した薬剤の開発や、薬剤の経口摂取によるてんかんや一部の精神疾患に対する革命的な治療法に結びつく可能性があります。

【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>当初の研究計画は次の②で述べるごとく4項目であった。その4項目のうち最初の「L1-INP 細胞に特異的に発現する遺伝子を同定する。」研究が完了していないため、他の研究も予定どおり進捗しておらず、所期の目的の達成は困難なように思える。このように研究の進捗が当初の計画から大幅に遅れているため、残余の補助事業期間に遅れを取り戻すための計画を立て、研究を最大限効率化す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>当初の研究計画は以下の4項目であった。</p> <p>(1) L1-INP 細胞に特異的に発現する遺伝子を同定する。</p> <p>(2) (1)で特定した遺伝子プロモーターを利用してL1-INP 細胞特異的なトランスジェニックマウスライン（GFP、Cre リコンビナーゼ、tTA など）を作製する。</p> <p>(3) (2)で作出したL1-INP 細胞特異的 GFP 発現マウスからL1-INP 細胞を単離培養する。</p> <p>(4) (2)で作出したL1-INP 細胞特異的 Cre リコンビナーゼマウスを用いて、L1-INP 細胞に由来する新生神経細胞のシナプス伝達を可逆的に on/off できるマウスを作製し、これら細胞の機能を解明する。</p> <p>上記4項目のうち、(1)が完了していないため、(2)以降の研究もほぼ手つかずの状況となっている。(3)に関しては、より簡便な方法でL1-INP 細胞培養技術を開発できているが、全体的に研究の進捗は遅れており、所期の目的の達成は困難なように思える。</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）

研究代表者が開発した L1-INP 細胞培養技術は、国内外の研究グループに対して若干の先進性・優位性を有する。また、当初計画されていなかった研究ではあるが、成体マウスにフルオキセチン（抗うつ薬）を投与すると、L1-INP 細胞の増殖分化が促進され脳虚血後の神経細胞死が抑えられることが明らかになった。将来の発展性が見込まれる成果といえる。

ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果はない。

当初の目的以外の成果としては、成体マウスにフルオキセチン（抗うつ薬）を投与すると、L1-INP 細胞の増殖分化が促進され脳虚血後の神経細胞死が抑えられることが明らかになった。また、霊長類の大脳皮質 1 層にも L1-INP 細胞が存在することが示唆された。これらは、当初は計画されていなかった研究の成果であるが、まだ preliminary な段階である。

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）

L1-INP 細胞に由来する新生神経細胞の機能が未解明であるため、現状では関連研究分野への波及効果を見込むことはできない。

フルオキセチンによる虚血神経細胞の保護作用の研究が大幅に発展すれば、社会的・経済的課題への貢献が期待できるが、現状ではこのような効果を見込むことはできない。

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）

当初の研究目的達成のため、計画を適切に変更していく努力が足りないように思われる。会議発表および新聞・一般雑誌等への掲載は十分であるが、ハイインパクトな査読誌への論文発表が無く、今後の発表が望まれる。

研究課題名	ヒト角膜内皮細胞の増殖を可能にする革新的基盤技術の開発と角膜再生医療への応用
研究機関・部局・職名	同志社大学・生命医科学部・教授
氏名	小泉 範子

研究概要：

(1) 研究の背景

角膜内皮細胞は角膜の透明性を維持する極めて重要な細胞であるが、増殖することができないために疾病や手術などによって障害されると再生することができず失明に至る。角膜内皮障害による視覚障害者を救済する斬新なアイデアの治療法の開発が望まれる。

(2) 研究の目標

通常は増殖しないヒト角膜内皮細胞を増殖させ、分化させるための基盤技術を開発する。さらに培養したヒト角膜内皮細胞及び薬剤を用いた角膜内皮障害に対する新規治療法を開発する。

(3) 研究の特色

申請者らは、生体外で培養した霊長類角膜内皮細胞が移植後の眼内で増殖すること、Rhoキナーゼ阻害剤を用いることで角膜内皮細胞の増殖が促進されることを世界で初めて報告した。角膜内皮細胞を生体内で増殖させることは半ば諦められていた分野であるが、申請者らの独自の試みは、当該分野への常識を超える挑戦を現実的なものとした。この研究は極めて独創的で新規性の高い、世界をリードする研究である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

角膜内皮障害の患者に対し、培養角膜内皮細胞移植及び点眼薬による新規治療法を提供する。本研究で開発する基盤技術は iPS 細胞などの多能性幹細胞を用いた再生医療分野にも応用可能であり、再生医療を患者の治療として実用化するために役立つ。

【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>順調に進められている。</p> <p>研究目的は社会的、経済的にも重要な課題であり、その達成のための研究計画は適切に組み立てられ、現時点までその計画に沿って、着実に結果がでてきている。特に、角膜内皮疾患に対する培養角膜内皮細胞注入治療・点眼治療が、臨床研究を始める段階にありその結果が注目される。一方で角膜内皮疾患に対して様々な新しい取り組みが多方面でされており、本研究課題の優位性を示す必要がある。今後の目標に多能性幹細胞研究への応用という項目が記載されているが、将来移植治療をどの方向に進めていくのか、本プロジェクトのなかで多能性幹細胞をどう位置づけていくのか、具体的な計画を記載して展望を示して欲しい。</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>当初の研究目的である角膜内皮細胞の増殖・適正分化のための基盤技術の開発、培養ヒト角膜内皮細胞を用いた新規治療法の開発に向け、ROCK 阻害薬の作用機序解明、培養角膜内皮細胞の注入治療法の開発、角膜内皮疾患治療薬の開発など具体的計画の全般にわたって研究成果が出ている。培養角膜内皮細胞注入治療の臨床研究が昨年12月に厚労省に承認されており、水疱性角膜症に対する点眼治療試験も京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得て既に開始されており、初期の目的達成が見込まれる。培養角膜内皮細胞の保存、輸送方法の確立は日本ケミカルリサーチ社と共同開発中である。角膜内皮疾患治療薬開発に向けては in vivo, in vitro の疾患モデル確立を Johns Hopkins 大学と共同で開始している。また、正常角膜内皮細胞の細胞表面マーカーを同定し ES/iPS 細胞を用いた再生医療に向けた研究を進めている。水疱性角膜症の標準治療の確立についてはシンガポール、台湾、韓国などとの国際多施設臨床研究が計画されており残された課題への対応策は明確である。</p> <p>現在まで 14 件の英文論文が掲載あるいは掲載予定であり、計画通りの進捗状況である。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）
<p>角膜内皮細胞の未分化性維持に関わる因子の発見、上皮間葉移行の制御因子、ROCK阻害薬の作用機序解明など、角膜内皮の増殖・適正分化のための基礎的機序の研究には優位性が認められる。角膜内皮細胞の移植、in situでの増殖制御メカニズムの研究は極めて精緻で、臨床応用を強く意識した研究であることが評価できる。培養角膜内皮細胞注入治療は厚労省の臨床研究承認を得ており、また角膜内皮疾患点眼薬治療が企業との共同研究で臨床試験に至っている点は先進性がある。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<p>細胞増殖が極めて困難な角膜内皮細胞培養技術の確立、角膜内皮細胞移植治療の開発は重要なテーマである。本研究で新しい治療の臨床試験がスタートする段階にまできており、この分野の進展に大きく寄与する事が見込まれる。角膜内皮治療薬も新しい治療法としての進展が見込まれる。従来、角膜移植が唯一ともいえる角膜内皮疾患に対し、角膜の提供に依存する事なく治ができれば、患者にとって大きな福音となる。大量培養の技術が確立すると治療費も減額され、失明救済による社会的負担も軽減され経済的にも社会的にも大きな貢献が見込まれる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）
<p>研究実施マネジメントは適切である。</p> <p>研究計画は具体的であり、その成果によりすでに二つの臨床試験が実施予定である。研究実施体制は2名の教員に加え、大学院生、研究員、外国人特別研究員からなり京都府立医大、企業との共同研究も実績をあげている。一部、助成金の未執行があるが、大学からの援助やグラント獲得により発生したもので特に問題と見なされない。</p> <p>英文論文14編が掲載、掲載予定であり、学会発表は45件ある。知的財産権の出願は4件である。新聞・一般雑誌には2件の掲載がある。研究成果の発信は適切に行われている。同志社大学のHPに成果を公開し、逐次トピックスを掲載している。オープンキャンパスなどを通じて高校生にも研究内容を紹介し国民との対話に努めている。</p>

研究課題名	シナプス伝達における伝達物質量制御メカニズムの包括的 解明
研究機関・部局・職名	同志社大学・大学院脳科学研究科・教授
氏名	高森 茂雄

研究概要:

(1) 研究の背景

私達の脳が正しく働くためには、シナプスという微細な構造での信号の伝達が必要であり、その担い手である神経伝達物質が小型のシナプス小胞や大型の有芯顆粒に充填されなければなりません。その機構の詳細は明らかになっていません。

(2) 研究の目標

神経伝達物質をシナプス小胞に充填する輸送体タンパク質の働きを明らかにします。また、有芯顆粒を脳内から抽出する新しい方法を開発し、そこに含まれる新規脳内シグナル分子の同定を目指します。

(3) 研究の特色

脳内のシナプス小胞で働く輸送体タンパク質を人工脂質二重膜に埋め込み、試験管内でその活動を再現させる技術を開発しました。また、脳内から様々な特性を持つ分泌小胞をより分ける方法も確立しました。これら独自の技術を組み合わせれば、これまで分析不能だった分泌小胞の特性を明らかにできます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

高齢化が進む現代社会では、認知症や精神神経疾患に伴う介護や医療費の負担は年々増えています。本研究によってシナプス伝達の仕組みを解明し、さらに人為的に操作する為の新たなターゲット分子や戦略を提供することにより、これまでにない発症予防法や治療法の開発に発展することが期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究開始後に、主要研究テーマの基礎となる仮説が正しくない可能性が分かったという予想外の結果が得られ、それを契機に、シナプス小胞へのグルタミン酸および GABA の充填機構について、新技術を開発しながら、新知見を得つつあるように思う。しかしながら、当初の計画と現状を比較すると、研究の進捗状況は遅れているように思われる。補助事業期間が短いという困難さは理解するが、新たな具体的な目標設定が必要ではなかろうか。また、研究成果の論文発表を急ぐ必要があると考える。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>当初の目的は、（１）グルタミン酸 Quanta の塩素イオンによる制御機構の構造生物学的解明、（２）他の神経伝達物質の Quanta を規定する因子の構造生物学的解明、（３）有芯顆粒の分子解剖学的解析に基づく Quanta 規定因子の探索、であった。しかしながら、（１）については、研究代表者らの結果から、前提条件である「グルタミン酸 Quanta の塩素イオンによる制御」が正しくない可能性が考えられる。グルタミン酸 Quanta の制御機構解明へとつながる知見は得られているようであるが、その正否は報告書からは正確な判断が困難で、論文は発表されていない。また、構造生物学的解明へとつながる成果は得られていないようである。（２）については、一定の成果が見込めるように思えるが、まだ十分な判断は行えない。（３）については、まだ見通しが立たないと判断する。現時点での補助事業期間内の具体的到達目標が不明確である。</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"/>ない）</p>		

<p>創出されていない)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>論文発表がないため正確な判断は困難であるが、グルタミン酸および GABA の小胞充填機構について、新知見を得つつあるようである。ただ、その重要性および確からしさの判断については困難なところがある。例えば、「グルタミン酸再充填に関して従来の定説とは異なる様々な知見が得られた」とされているが、その内容と根拠は不明確である。また、グルタミン酸と GABA 小胞ではその中の pH が 5.6 と 6 以上と違いがあるが、これだけではその差の重要性が良くわからない。</p> <p>現時点では、明確にブレークスルーと呼べるような知見は得られていない。グルタミン酸の充填において、小胞内 pH が鍵となるという結果は、きちんと証明されれば重要な成果になると思われる。</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>シナプス小胞への伝達物質充填機構の解明は、関連分野の進展への大きな寄与となり得る。そして、この点については、一定の研究成果が得られると考える。本研究の成果が短期間に社会的・経済的に明らかな貢献をすることは期待できない。しかしながら、本研究の成果は、一部の神経疾患の病因解明とそれへの対応の改善につながる可能性がある。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<p>・適切なマネジメントが (<input type="checkbox"/>行われている ・ <input checked="" type="checkbox"/>行われていない)</p>
<p>補助事業期間内の到達目標の再設定が必要と考える。実質的な研究期間が3年少々しかなく、残りの補助事業期間を考慮すると対応は難しいところではあるが、可能な限り対応することが望まれる。構造生物学的アプローチを行う人員、プロテオーム解析を行う適切な人員がないように思う。指摘事項の立体構造解析の実施、および GABA・モノアミン小胞についての研究計画の具体化への対応等が、不十分と感じる。</p> <p>現時点で、論文発表がないが、一般向けの講演等で、国民との対話には努めていると思われる。</p>

研究課題名	組織幹細胞の次世代イメージングを通じた治療標的膜蛋白質の同定と新しいがん治療法の開発
研究機関・部局・職名	関西医科大学・医学部・教授
氏名	上野 博夫

研究概要:

(1) 研究の背景

最近の研究によって、いろいろな組織のがんはそれぞれの組織の幹細胞に起こる遺伝子異常を原因とする「幹細胞病」であることが明らかになってきました。がんの腫瘍の中で、「がん幹細胞」さえ除去できればがんも治ると期待されていますが、がん幹細胞を効率よく見つけて除去する良い方法がなかなか見つかりません。

(2) 研究の目標

今回の研究で幹細胞に特殊な色をつけ、幹細胞が組織の中でどのように振る舞うかを観察する方法を発展させ、様々な組織の幹細胞を効率よく見つけ、さらにその目印となる膜蛋白質を同定します。その蛋白質をターゲットに阻害蛋白質を作り、がん幹細胞除去法の開発を目指します。

(3) 研究の特色

ある病気の原因となっている細胞に発現している膜蛋白質を目印とし、それに対する阻害蛋白質を作り体の中から除去する方法は関節リウマチの治療などでは既に実用化されて著明な効果をあげており、がんの治療にも有効である事が期待されます。また、少人数でも研究可能であるところがこの方法の特徴です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

これまで解析の難しかった臓器の幹細胞の解析が進む事が期待され、かつ、それらの組織のがんに対する新しい治療法の開発が期待され、産業化へつながり、経済効果が期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は幹細胞共通マーカーを用いて各種臓器の成体幹細胞の同定・解析を行い、同定された幹細胞を用いて幹細胞関連遺伝子の発現変化について解析、さらには可溶性阻害膜タンパク質の幹細胞における効果を <i>in vivo</i> で解析することなどを目的として研究を行った。研究は独自に開発した手法を駆使して、舌上皮幹細胞の同定など重要な成果を挙げており、今後も同様の手法で様々な組織で正常幹細胞の同定が期待できる。新しい組織幹細胞の同定は、再生医学、再生医療の発展に寄与するブレークスルーであると思われ、当該領域への波及効果、社会的意義も極めて大きいと期待される。一方、がん幹細胞に特異的マーカーの同定には目処が立っておらず、がん幹細胞を標的としたがん治療法の開発が順調に進んでいるとは言えない。すでに極めて優れた成果をあげていることから残りの補助事業期間で、遅れている研究項目の研究を着実に進展させ、成果を挙げるよう努力することを期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>研究代表者がこれまで発展させてきた組織幹細胞の次世代イメージングを用いて、舌角化上皮細胞と食道上皮細胞の幹細胞を同定し、舌角化上皮幹細胞に関しては、その成果が国際一流誌に掲載された。</p> <p>治療的膜蛋白質の同定に関しては、可溶性阻害蛋白質を設計し <i>in vivo</i> で一過性に大量発現する系を構築し、マウスで設計した蛋白質が大量に発現していることを確認しているが、さらに同定された幹細胞の純化および遺伝子発現解析による治療標的蛋白質の同定や可溶性阻害蛋白質発現アデノウイルスを用いたがん幹細胞除去について検討を進めることを期待したい。</p>		
③ 研究の成果		

<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input checked="" type="checkbox"/>創出されている ・ <input type="checkbox"/>創出されていない）
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が（<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない）
<p>蛍光蛋白質遺伝子を恒常的に発現させ、イメージングする方法を用いて世界で初めて舌角化上皮細胞の幹細胞を同定したことは評価に値する。この方法で他の組織の幹細胞の同定も可能と思われ先進性、優位性があると思われる。一方、アデノウイルスベクターを用いた一過性可溶性阻害蛋白質発現系については、現時点では技術的な優位性は明確でなく、がん治療法としての有用性も未知数である。</p>
<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が（<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない）
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない）
<p>本方法における正常幹細胞の同定は、今後、がん幹細胞の同定にも応用可能と思われ、がん治療研究への寄与が見込まれる。現時点では、まだすぐに課題の解決へとは結びつかないが、このまま研究が進んでいけば貢献が期待できる。</p> <p>新しい組織幹細胞の同定は新しい再生医療の開発につながることを期待される。仮に研究期間中に達成できなくとも、本研究を発展させることで、将来的にがん幹細胞のマーカーを同定できれば、がん医療にも寄与すると期待される。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが（<input checked="" type="checkbox"/>行われている ・ <input type="checkbox"/>行われていない）
<p>研究体制は、当初予定より充実しており、さらなる成果が期待できる。研究は当初計画した治療的膜蛋白質の同定と新しいがん治療法の開発にまで到達するのは困難かもしれないが、修正された計画は現実的で、到達可能な範囲である。</p> <p>結果の一部は、すでに国際誌に掲載され、3編の論文が投稿中ないしは投稿準備中である。本研究の成果がNature Cell Biologyに公表されその表紙を飾ったことは、高く評価できる。また、会議等での発表も相当数ある。知的財産権に関しては、同定された成体組織幹細胞の invitro 培養系の構築方法について申請準備中で、平成 25 年度に食道上皮幹細胞の単離方法と舌上皮幹細胞の単離方法の出願を予定している。</p> <p>毎年オープンキャンパスでパネル展示やスライドで公開し、ホームページで成果を一般に公開していることを評価したい。</p>

研究課題名	生体組織の伸縮性を生み出す仕組みの研究
研究機関・部局・職名	関西医科大学・医学部・教授
氏名	中邨 智之

研究概要:

(1) 研究の背景

私たちの体の組織は伸び縮みすることができます。特に肺や皮膚や血管では伸び縮みすることが大切で、加齢に伴ってそれが損なわれると肺気腫、皮膚のたるみ、動脈の硬化がおこります。組織の伸び縮みを担っているのは弾性線維というゴムのような性質を持った細胞外線維です。弾性線維は老化や炎症によって劣化・断裂するのですが、そのできかたはよくわかっておらず、再生する方法もありません。

(2) 研究の目標

弾性線維のできるメカニズムを分子レベルで解き明かし、弾性線維を再生する技術を開発します。

(3) 研究の特色

弾性線維ができるためには、数種類のタンパク質が必須であることを見つけました。これら「弾性線維形成タンパク質」を用いて、細胞培養レベルでは弾性線維の再生ができるところまでできています。これらのタンパク質のはたらきを詳細に解析することにより、これまで不可能であった生体内での弾性線維再生を目指します。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

老化による弾性線維劣化が原因で起こる疾患（肺気腫、動脈の硬化など）・皮膚のたるみなどに対する治療法、伸縮性のある人工皮膚や人工血管作成への応用が期待できます。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は Fibulin-5 の同定結果を基盤とし、弾性線維の形成過程の解明を目的とするもので、独創性の高い研究である。同時に、我が国を代表する弾性線維の研究者と言える。弾性線維の形成・再生のメカニズムを明らかにし、弾性線維を再生する技術を開発することによって、加齢や喫煙・紫外線による弾性線維の劣化・断裂が直接原因となる肺気腫、動脈瘤、皮膚のたるみなどの予防・治療に役立てるという研究には、新規性があり、ライフイノベーションの推進にも期待できるテーマである。一部の研究項目にやや遅れが見られるが、Fibulin-4 の生体内での機能解明、LTBP-4 の弾性線維形成における機能解明等、重要な成果が得られている。しかし、弾性線維の維持・再生に関する研究は予備的データが集積しつつある段階にあり、また再生技術の開発についての道筋は理解できるが、成果は今後の研究の発展に委ねられている。期待されるヒト肺気腫の病態解明、喫煙との関係などは、まずは疾患モデル動物での解析が必要であり、当初の研究目的に向け、補助事業期間終了後も含めた研究の進展に期待する。</p> <p>研究費の執行に関しては、研究期間の後半に至り順調に執行されており、改善が認められている。ただ、大型研究費である利点を研究員の雇用、機器の購入等で十分に活用できていない部分が見られた。総合すると、一見地味な研究ではあるが、NEXT プログラムとして十分な成果を挙げていると言えるだろう。</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>生体を構成する重要な線維は、膠原線維と弾性線維であるが、膠原線維の形成については今まで多くの知見が得られていたが、弾性線維の形成機構については十分な解明がなされていなかった。本研究課題、研究代表者の Fibulin-5 の同定を基盤とする研究で、弾性線維の形成過程の解明を目的とし、独創性の高い研究である。LTBP-4 が Fibulin-5 を介してエラスチンをマイクロフィブリルにリクルートすることを明らかにした点や、LTBP-4 と Fibulin-5 の相互作用の実態を把握することによって弾性線維形成のモデルを提出できたことは大きな成果といえる。また、研究当初の計画には記載されていなか</p>		

った LTBP-2 に関する研究も順調に進展している。一方、一部の研究項目にやや遅れが見られること、弾性線維の維持再生における Fibulin-5 の役割の検討用の遺伝子改変マウスの作製が首尾良く進まなかった点は残念ではある。総合的に判断して、ほぼ順調な進捗状況であると考えられる。

弾性線維維持・再生における Fibulin-5 の役割という研究課題で、Fibulin-5 遺伝子座に薬剤耐性 Cre リコンビナーゼを挿入したマウスの作製を計画しているが、現在 ES 細胞の樹立を行っている段階である。今後キメラマウスを作製し、ヘテロマウスを樹立して、Fibulin-5 の flox マウスと交配して、再生における Fibulin-5 の機能を解析することは、補助事業期間内には困難と思われる。しかし方法は明確であり、補助事業期間終了後も研究が継続されることを期待したい。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が（ある ・ ない）

弾性線維は動脈硬化、肺気腫をはじめとして、種々の老化関連疾患に係わる重要な細胞外マトリックスである。しかし、弾性線維の形成機構、再生に関しては全くと行ってよいほど知見の蓄積がないのが現状である。本研究課題によりマイクロフィブリルへのエラスチンの沈着が、Fibulin-5 と LTBP-4 により制御されていることが解明された。また、LTBP-2 等の他の関連因子の役割の個体レベルにおける解明など、弾性線維に関連して広範な解析結果が得られつつある。これらの成果は組織構築を理解する上で重要な知見であり、先進性・優位性があると考えられる。実験系の吟味が必要であるが、今後、個体レベルでの弾性線維の再生機構の開発のブレークスルーとなり得る研究成果である。

弾性線維の形成機構の解明により、人為的に組織を改変できる可能性があり、今後の再生医療等に応用可能な成果と考えられる。薬剤誘導性 Fibulin-5 過剰発現マウスおよび薬剤誘導 LTBP-4 過剰発現マウスは、再生医療への応用を考えた時に重要なモデルであり、どのような成果が得られているかについて最終報告書では必要である。

当初の目的に則した研究成果が得られているが、当初の目的の他の特記すべき研究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）

細胞外マトリックスの線維成分の中では、コラーゲン線維の組み立てられ方の手順や病態との関連に関する研究業績は蓄積している。しかし、弾性線維に関しては、組み立てや維持・再生に関与する分子を含めまだよく知られていない。本研究課題の成果の一部に、細胞培養系で人為的に弾性線維の量を変えることに成功しており、再生医療等の関連分野の進展に寄与できる可能性がある。また、Fibulin-5, 4 の欠損マウスなどをモデル動物とした老化研究は、マトリックスバイオロジーをはじめ、呼吸器学、循環器学、形成外科学の発展に寄与すると考えられる。

本研究課題は、加齢や喫煙・紫外線による弾性線維の劣化・断裂が直接原因となる肺気腫、動脈瘤、皮膚のたるみなどの予防・治療に役立てるということを目指しており、応用技術開発ができれば、超高齢化社会となった我が国の社会的、経済的課題の解決への貢献が見込まれる。補助事業期間後も含めた研究の進展に期待する。

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）

研究計画は目的達成の為に適切に設定されているが、研究項目が多かったこと、予算規模も大型であったこと、予算の執行が遅れぎみであったことから、研究開始当初から研究員の増員を行うべきであったと考える。十分なマンパワーがあれば、更に良い成果が得られた可能性がある。

査読のある論文への発表は適切であるが、現在得られている知見を早く論文化することを期待する。専門家向けおよび一般人向け会議発表などは適切に行っている。2011年と2012年に受験者向けのオープンキャンパスの中で、高校生と保護者に研究内容を紹介し、パネル展示をして対話の機会をもっている。今後、図書の執筆や新聞等のメディアに向けての発信の取り組み、高齢者に向けての対話などについても検討して欲しい。

研究課題名	ミトコンドリア膜動態による生命機能制御の分子基盤理解
研究機関・部局・職名	久留米大学・分子生命科学研究所・教授
氏名	石原 直忠

研究概要:

(1) 研究の背景

ミトコンドリアは細胞内エネルギー生産や細胞死など多彩な機能を持つ2重膜構造のオルガネラ（細胞小器官）である。近年、ミトコンドリアは細胞内でその膜構造を大きく変動させることがわかってきたが、その分子機構及び生理的意義はよく理解されていなかった。

(2) 研究の目標

本研究計画では、哺乳類ミトコンドリアの融合と分裂に注目して (I) その分子機構を解明する。またこれらの研究から得られた基礎的な知見を基にして (II) その生体内での意義を明らかにする。これらを同時に解析することにより、新視点からのミトコンドリア理解を大きく発展させたい。

(3) 研究の特色

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とすると考えられており、宿主細胞（核）と協調しながら様々な生命機能を担っている。しかしミトコンドリアの増殖や品質管理など、動的な制御機構の多くは未知のまま残されてきた。本計画ではこの興味深い疑問に答えたい。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

ミトコンドリアは生体代謝で中心的な機能を果たしており、パーキンソン病などの神経変性疾患や糖尿病や肥満などの代謝関連疾患においても重要な役割を担っていることから、近年特に注目を集めている。本研究から、様々な疾患の病態理解に応用可能な知見を与え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>研究代表者は（１）ミトコンドリア膜融合／分裂とその制御機構の解明と、（２）ミトコンドリア構造変化の個体レベルでの生理機能の解明の２点を目標として掲げ研究を行ってきた。ミトコンドリアの研究分野において、ぶれることなく研究テーマを追究している。テーマ１については、Fis1 は TBC1D15 をミトコンドリアに局在化させる機能を介してミトコンドリアダイナミクスを制御していること、ミトコンドリア DNA がミトコンドリア膜構造の変化に伴って動的に構造・分布を変化させること、などを明らかにした。テーマ２については、論文発表はまだであるが、筋特異的 Drp1 欠損マウスなど、解析が順調にすすめられている。今後は、ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能の解析が、研究計画の進展目標に書かれているような、ミトコンドリア融合・分裂をターゲットにした臨床応用に展開していくことを期待する。また研究助成額および本プログラムの全体的水準から考えると、発表論文に関して、その量および質において一層の努力が求められる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>テーマ１、ミトコンドリア膜融合・分裂とその制御の分子機構の解明については、Fis1 は TBC1D15 をミトコンドリアに局在化させる機能を介してミトコンドリアダイナミクスを制御していることを明らかにしている。また、パーキンソン病原因遺伝子である Parkin の解析により、ミトコンドリア外膜タンパク質がユビキチン・プロテアソーム系により分解されることを明らかにした。また、ミトコンドリア DNA がミトコンドリア膜構造の変化に伴って動的に構造・分布を変化させることも明らかにした。また、新規分子の探索、GTPase の生化学的解析なども、具体的に解析が進展している。テーマ２、ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能については、論文発表はまだであるが、筋や卵の特異的 Drp1 欠損マウスが作製され、表現型が見つけられ、解析がすすめられている。以上から、研究は順調に進展しており、初期の目的の達成が見込まれる</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（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）

ミトコンドリアの分裂や動態の生物学的意味を明らかにする点で、独自性の高い研究である。また研究代表者が見出した、ミトコンドリア DNA の細胞内ダイナミクスがミトコンドリアの機能に影響するという現象は、興味深く先進性がある。ミトコンドリア DNA そのものが生理的機能を持つという事実は、今後ミトコンドリアを研究する上で新たな視点を与えるものと思われる。また、研究代表者の作製した様々な条件欠損マウス（筋特異的 Drp1-KO マウスや卵特異的 Drp1-KO マウスなど）は、実際に興味深い表現型を示しており、これらを解析することは他のグループに比べ優位性があると思われる。

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）

ミトコンドリア DNA の新たな生理的機能や、これまでの通説とは異なる外膜因子 Fis1 の機能など、本研究成果はミトコンドリア研究の進展に一定の寄与が認められる。今後、解析途中の個体レベルでの成果が達成されれば、さらに関連する研究分野の進展に寄与することが見込まれる。インスリン分泌組織におけるミトコンドリアの動態が糖尿病に関与することや、ミトコンドリア分裂の抑制が骨肉腫由来細胞の転移を遅延させるなど、疾患に関連する予備的知見を得ている。これら代謝疾患や癌などの新たな治療法の開発によって社会への貢献は期待され得るが、本研究課題はあくまで基礎研究であり、そのような位置づけがなされるべきである。

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、研究室に所属の 10 名の研究員がミトコンドリア研究に集中しており、充実した体制になっていると考えられる。また、マネジメントも適切に行われていると思われる。助成金も有効に活用されている。論文発表に関して、いっそうの努力が必要である。

研究課題名	シナプス伝達制御機構とその破綻によるシナプス疾患の病態機構の解明
研究機関・部局・職名	大学共同利用機関法人自然科学研究機構・生理学研究所・細胞器官研究系・教授
氏名	深田 正紀

研究概要:

(1) 研究の背景

私達の脳では無数の神経細胞がシナプスという接続部で互いに情報を伝達します。この伝達の強弱が変化することによって、私達はものを覚えたり、学習することができます。逆に、この調節が破たんすると、てんかんや認知症など脳の病気が起こります。したがって、シナプス伝達の仕組みを解明することは私達の脳とその病気を知る上で大変重要です。

(2) 研究の目標

私はシナプス伝達に着目して、「脳が正常に働く仕組みと、その異常がどのようにして脳の病気をおこすのか」を明らかにします。具体的には、私達のグループが世界に先駆けて発見したいくつかのシナプス伝達の調節分子群を手がかりにして、シナプス伝達の中心的な調節機構を明らかにし、てんかんの病態を明らかにすることを目指します。

(3) 研究の特色

本研究では、私達のグループが独自の手法で発見し、国際的にも注目されている‘分泌性因子（リガンド）’と‘酵素’に属するシナプス伝達調節分子の働きを詳細に解明します。さらに、それら分子の働きの異常によるシナプス伝達への影響を解明します。分子から脳を理解するだけでなく、ヒトの病気の理解にもつながる包括的な研究を行います。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

リガンドや酵素は病気の治療薬の格好のターゲットとなります。本研究の成果は、シナプス伝達を調節する新しいタイプの治療薬開発につながることを期待されます。

【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>本研究課題の成果としては、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ヒト家族性てんかんを模倣するモデル動物が作成されたこと、 2) タンパク質のリフォールディングさせる低分子化合物 (Chemical corrector) によるてんかんの治療法の道を開いたこと、 3) てんかん関連リガンド LGI1 系が破たんすると後天的にもてんかんを起こしうることを明らかにしたこと、 4) パルミトイル化 PSD-95 を特異的に認識する抗体の作製に成功し、シナプス形成における新しい概念を提唱したこと、があげられる。 <p>以上、研究はほぼ順調に実行され、所期の目標を達成出来ると見込まれる成果が出ている。すなわち、新規プローブの開発によるシナプスサブドメインの発見やてんかんの病態解明や治療法の開発に寄与する知見を得ている。したがって、本プロジェクトは適切に実施されていると考えられる。ただ、現在成果は未だ論文投稿中で早急に公表されることを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・ 所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>研究目的の達成に向けて、具体的な研究目標を設定している。昨年度の進捗管理の指摘に対応して、AMPA 受容体の制御について重点的に研究を進め、順調に成果を挙げている。さらに新規の知見も得ており、所期の目標の達成が見込まれる。</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 type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" type="checkbox"/>）</p>		

創出されていない)
・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)
<p>脳シナプス分野において、パルミトイル化 PSD-95 認識プローブの開発とシナプサブドメインの発見は本研究により達成された成果であり、先進性・優位性が認められる。さらに、ヒトてんかん患者で見いだされた変異をマウスに導入し、モデル動物を作成した。これらの変異が引き起こす機能障害の機構を解析し、モデルマウスの症状を改善する新規低分子化合物を見いだした。また、てんかんを主症とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることを明らかにした。これらの疾患の病態解明や治療法の開発への貢献にも先進性・優位性が認められる。</p> <p>脱パルミトイル化酵素をコードする候補遺伝子を見だし、長い間未知であった同酵素の同定に道を開いた成果にも先進性・優位性が認められる。</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はみられない。</p> <p>当初の目的の他に得られた成果としては、ヒトてんかん患者で見いだされた変異モデルマウスを作成して症状を改善する新規低分子化合物を見いだすとともに、てんかんを主症とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることを明らかにした。</p>
④ 研究成果の効果
・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない)
・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/> 見込まれる ・ <input type="checkbox"/> 見込まれない)
<p>パルミトイル化 PSD-95 認識プローブの開発とシナプサブドメインの発見は中枢シナプス伝達と制御の分野の進展に寄与する。また、ヒトてんかん患者で見いだされた変異モデルマウスの作成と症状を改善する新規低分子化合物の発見およびてんかんを主症とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることの発見は、てんかんの病態解明や治療法の開発に寄与することが見込まれる。</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>研究実施にあたり十分な研究員や大学院生が配置されており研究実施体制は問題ない。また、研究の進捗に伴い、人員の配置や研究費の配分も適宜調節されており、適切なマネジメントが行われていたと判断する。本研究課題の助成金で購入した顕微鏡で新たな発見がなされており、助成金も有効に活用されている。また、指摘事項に対応し、研究目的の 1 及び 2 を重点的に進捗させた効果が、様々な先進的な結果を得ることにつながったと判断される。このように指摘事項の対応状況も適切である。</p>

研究課題名	新規ペプチド探索法と分子イメージングの融合による革新的ペプチド創薬システムの構築
研究機関・部局・職名	独立行政法人日本原子力研究機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹
氏名	石岡 典子

研究概要:

(1) 研究の背景

病気の原因となる物質に対して選択的に効果を発揮する「分子標的治療薬」は、副作用が少ない次世代の薬剤として期待されている。その候補の一つとしてペプチドは大きな可能性を秘めているが、今のところ効率的なペプチド薬剤の開発法は無い。

(2) 研究の目標

わずかな量でも検出可能な放射性同位元素 (RI) を活用することで、効率的にペプチド薬剤を開発できる、全く新しい創薬システムの構築を目標とする。また構築したシステムを使った抗がん剤の開発を実践し、分子標的治療薬の開発法としての有用性を確認する。

(3) 研究の特色

目印として RI を利用することで、100 万種類という膨大なペプチドの中から、病気の原因物質にのみ効果があるペプチドを効率的に選抜できる。また RI は体外から検出できるので、副作用も予測し、副作用の少ない薬剤のみを開発できる。尚、RI は開発段階でのみ使用し、最終的な薬剤は RI を含まない。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本ペプチド創薬システムにより、様々な病気に対して、副作用が少ない治療薬を効率的に開発できる。また、RI の付いたペプチドを診断にも利用することで、個々の患者さんに対して最も治療効果が期待できる薬剤を用いる、テーラード治療を実践できる。

【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>本研究課題の具体的遂行のために研究代表者は1) RI 標識ペプチドライブラリーの作製、2) バインディングアッセイ、3) 細胞障害性実験、4) 担癌マウスを用いた体内動態及び腫瘍集積性検討を当初計画した。しかしながら東日本大震災によるサイクロトロン運転停止、研究員の確保不可などの悪条件が重なり、平成 24 年終了時点で1) の RI 標識ペプチドライブラリーの作製は達成されず、実験手法の再検討がなされた。現状では、本補助事業期間終了までに上記 1) ～ 4) のステップは困難であり、特に、3) 4) まで至る具体的方策が示されているとは言えない。がん細胞の標的分子として乳がんなどでよく知られている Her2 を選択し、Her2 過剰発現細胞株の作成に取り組んだがこれも未だ成功していない。初期の合成条件をやや工夫して色々の条件が見いだせたことからあるいは将来に繋がるかも知れない。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（□ある ・ ■ない）		
<p>東日本大震災によるサイクロトロン運転停止、研究員の確保不可などの悪条件が重なり、本来のサイクロトロンで製造する Br-77 を用いた「Br-77 標識ランダムペプチドライブラリー作成」に着手できず、それに引き続く「高感度バインディングアッセイ」、「高親和性ペプチド配列決定」、「PET イメージングによる体内動態評価」へは全く進むことができなかった。</p> <p>がん細胞の標的分子としては、乳がんなどでよく知られている Her2 を選択し、Her-2 過剰発現細胞株の作成に取り組んだがこれも未だ成功していない。Br-77 入手困難であったことから、I-131 を用いた研究を開始しており、ライブラリー作成を試みている。しかし、いずれにしても未だ、RI 標識ペプチドライブラリーの作成には至っていない。</p> <p>失敗した初期の合成条件をやや工夫して色々の条件が見いだせたのはあるいは将来に繋がるのかも知れない。残念ながら目標の達成は困難と思われる。</p>		

③ 研究の成果

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

RI 標識ペプチドライブラリーの作製は達成されておらず、当初に計画した「革新的ペプチド創薬システムの構築」は研究に着手後3年経過した現在も未だ確立されていない。また、候補物質の Her2 への結合を検討するための実験系の確立が確実にはなされていない。先進性・優位性のある成果は現時点では得られていない。

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）

現時点では特記すべき成果が得られておらず、関連分野への波及効果などは見込まれないのが現状である。

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）

東日本大震災の影響などで優秀な研究員を確保できなかったことがうかがえる。指摘事項への対応をしようと努力しているのは伺われるが、現時点で十分な対応とは言えない。

論文はいくつか公表されているが、公表された原著論文のうち、Ann Necl Med (2013) の報告は今回の検討で計画されている Her2 特異的親和性物質の成果とは残念ながら異なる。知的財産が取得されていない。

高校などで講演会を行っている点は評価できる。

研究課題名	急性骨髄性白血病の再発解明と幹細胞を標的とした治療確立へのトランスレーション
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・ 免疫・アレルギー科学総合研究センター・グループディレクター
氏名	石川 文彦

研究概要:

(1) 研究の背景

急性骨髄性白血病は、多様な抗がん剤の開発に伴って、治療後、白血病細胞が劇的に減少する寛解状態を得られるようになりました。しかし、寛解を得た後、再発を来し死亡する患者さんが少なくありません。本疾患の克服のため、再発の解明と根治療法の開発が重要です。

(2) 研究の目標

私たちは、急性骨髄性白血病が再発する原因を明らかにし、抗がん剤が効かない白血病細胞を見つけ、再発の原因となる白血病細胞を標的とした新しい治療の確立を目指しています。患者さんの細胞を用いた研究で本疾患を深く理解し、抗体・低分子・細胞治療など様々な治療戦略で白血病を根本から治癒したいと考えています。

(3) 研究の特色

これまで、患者さんの体内で白血病がいかにして発症・再発するかを直接解析できないため、病気の全貌を知ることが困難でした。私たちは、患者さんの白血病状態を実験動物に再現するシステムを確立し、どの白血病細胞が抗がん剤治療に抵抗性を示し、どこに残存しているのか、なぜ抗がん剤が効かないかについて明らかにしました。

(4) 将来に期待される効果・応用

再発の原因となる白血病細胞を同定したことで、抗がん剤抵抗性の白血病細胞を標的とした治療の開発や創薬への応用に取り組んでいます。抗がん剤治療や骨髄移植など20世紀の医療を基盤に、本研究を通して新たな治療を開発することで、急性骨髄性白血病を寛解から根治に導き、患者さんの長期生存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>急性骨髄性白血病の治療法の確立を目指し、ヒト化マウス作成に成功し、白血病幹細胞に発現するキナーゼ（HCK）に結合する化合物の中から治療有効性の高い候補化合物を見出した。治療標的分子の評価と新規治療の開発につながる成果であり、研究は順調に進展している。</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>ヒト造血幹細胞の c-Kit に対するリガンド分子（ヒト SCF）を発現するヒト化マウスを作成した。この hSCF-TG-NSG マウスは、従来のヒト化マウスに比べてヒト細胞の高いキメリズムが示されヒト造血肝細胞の生着率が高く、ヒト化マウス作成に成功したといえる。白血病幹細胞に発現するキナーゼ（HCK）に結合する化合物（RK-20449）を同定し、この化合物が白血病細胞を消失させることを確認した。本研究で作成されたヒト化マウスは白血病細胞に対する WT-1、特異的 CD8+CTL を誘導することができた。これらの成果から、本研究は順調に進捗していると考えられるが、白血病幹細胞培養系の確立、抗体医薬の評価に関しては充分には検討されていない。</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 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 type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
<p>ヒト造血幹細胞を維持できる初めての in vivo モデルが作成された。hSCF-TG-NSG マウスは幹細胞の動態が追跡できるすぐれた動物モデルであり、高い優位性を示すと共に</p>		

多くの研究に応用できる研究手段の創出としてブレークスルー成果といえる。

④ 研究成果の効果

・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

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

hSCF-TG-NSG マウスは、白血病以外にも突発性造血障害や骨髄不全症候群などの難治性疾患の解析にも応用可能であり優れた動物モデルである。また、HCK に結合する RK20449 は *in vivo* でも抗白血病効果がみとめられるので、白血病の治療薬として実用化されれば急性骨髄性白血病に対する治療戦略は大きく変化する可能性がある。

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)

研究遂行のマネジメントは適切で、残されている課題の対応策も明確である。論文発表、情報発信も適切である。知財（特許）の取得 2 件、出願中が 2 件で積極的に知財の確保がなされている。

研究課題名	ストレス応答時に機能する新規核-細胞質間輸送経路の解明によるシャペロン機能の発掘
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・基幹研究所・主任研究員
氏名	今本 尚子

研究概要:

(1) 研究の背景

細胞が環境ストレスを受けると、タンパク質の恒常性(正常な働き)が崩れて生命機能が破綻する。核と細胞質の間の情報分子の交換(核-細胞質間輸送)は、真核細胞の生命営みの基本である。我々は、ストレス時の細胞内では正常時に働く核-細胞質間輸送が遮断され、全く新しい輸送反応が出現することを発見した。この新規輸送は細胞にストレス耐性を付与しストレス障害を回復させる。しかし、輸送の切換え反応と新規輸送の分子機構は明らかでない。

(2) 研究の目標

ストレス時に新たな輸送反応が出現するのは、タンパク質の恒常性を維持する分子シャペロンを動員してその細胞内局在を制御するためである。このシャペロン系の機能発現と新規輸送への切換え分子機構を解明することで、細胞にストレス耐性が生じてストレス障害が回復する仕組みを明らかにする。

(3) 研究の特色

世界に先駆けて発見した新規輸送系を解明することで、環境ストレスに対する耐性と適応の分子機構が初めて明らかになり、ヒト医療への適応も期待され、独創的かつ斬新である。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

分子シャペロンは、神経疾患、老化、癌の悪性化とも関わり、その機能発現解明は医学・社会的に重要である。分子シャペロン機能の発掘は、医学応用を視野に入れた研究に展開できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究代表者らは熱ストレス時に駆動される新規核-細胞質間輸送経路を見出し、その輸送鍵分子として Hikeshi を同定した。同グループによるこれまでの核-細胞質間輸送研究を基に、新たな核-細胞質間輸送経路の分子メカニズムを解明したことは高く評価される。一方で輸送システムの切り替え、酵母を用いた輸送モデルなどはほとんど手がつけられた形跡がなく、結晶構造解析、細胞内での Hikeshi-HSP70 結合の蛍光イメージング解析、モデル生物を用いた機能解析は現段階では道半ばであり、今後の発展が期待されるものの、当初の計画がすべて順調に推移しているとは判断しがたい。</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>Hikeshi の発見は、大きなインパクトを持ち、それが線虫や酵母からヒトに至まで同じ機能を持つことを明らかにすることで、熱ショックでの必須な役割がさらに確認されるというアプローチは重要である。また、モデル生物での機能解析は新規核-細胞質間輸送経路と生体機能をつなぐ重要な発見が得られる可能性がある。一方で、その分子機構を明らかにするための、構造的アプローチや蛍光イメージングはタンパク質の性質に依存することもあり、研究進行には予備的ではあるが重要な多くの条件検討が必要になると思われる。これらの困難に対してどのようなトラブルシューティングを用意し、計画を推進していくのか、そのようが具体的な方策が十分練られていないように見受けられるのは残念である。研究課題は、本研究が開始された当初に得られていた知見を大きく展開させる可能性をもったものであるため、補助事業期間中またはその後の展開をも考慮した十分な検討を期待したい。</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（ <input checked="" type="checkbox"/>		

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)
<p>熱ショック/ストレス応答における新規因子 Hikeshi を発見し、これが Hsp70 の核移行に必須な役割を担うことを明らかにした点は、オリジナルな仕事として大きな波及効果がある。核-細胞質間輸送については、importin ですべてが説明されるという考えが支配的であった。この分野に風穴を開けたのが Hikeshi の発見だと言える。この発見は熱ショックを中心とするストレス応答の解明に重要なエポックを打ち立てるものである。Hikeshi の機能解明で Hsp70 の核移行が生理的にどのような意義を持つか新たな研究のフィールドが拡がりつつある。また、神経変性疾患ペリツェウス・メルバッハー病様の患者由来のエキソームシーケンス解析から、Hikeshi 遺伝子の変異があることがわかった(共同研究) ことも当初の研究目的になかった重要な発見であり、特筆に値する。</p>
④ 研究成果の効果
・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (■見込まれる ・ □見込まれない)
・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (■見込まれる ・ □見込まれない)
<p>長年の核-細胞質間輸送研究をベースとして、本補助事業期間中に新規の輸送経路の発見およびその鍵因子の同定が行われた。また、新たに分子シャペロンシステムとの連動を見いだしていることなどから、これらの研究成果は当該研究分野の進展に大きく寄与すると予想される。細胞ストレスや分子シャペロンは神経疾患、がんなどの疾病や老化に関わることが報告されている。研究代表者はその制御メカニズムを明らかにすることで、疾病の克服を視野に入れた研究展開を目指している。モデル生物のフェノタイプ解析が進み、再構成実験や細胞生物学的実験で得られたメカニズムを基にした統合的研究が推進されれば、本研究課題の社会的課題への貢献についてさらに具体的な提案ができると思われる。</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 (■行われている ・ □行われていない)
<p>マネジメントとしては特に問題はないが、博士研究員の着任の遅れが、体制構築の遅れにつながり、研究の加速の上で問題になるなど、体制作りが大切になるとと思われる。論文発表などは着実に進行しており、問題はない。</p>

研究課題名	細胞分化に關与するノンコーディング RNA の全ゲノム解析
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・ オミックス基盤研究領域・チームリーダー
氏名	カルニンチ・ピエロ

研究概要:

(1) 研究の背景

With thanks to the pioneering work of Shinya Yamanaka, cell reprogramming and induced pluripotent stem cells (iPS) and their possible use in regenerative medicine have become major areas of research both in Japan and worldwide as they offer an ethically sound and donor matched alternative to embryonic stem cells. The therapeutic use of iPS however is not yet realized as there are still unsolved problems related to their safety, heterogeneity, low efficiency of generation and identification of defined culture conditions to direct them towards desired phenotypes (eg new neurons).

(2) 研究の目標

We propose to identify non-coding RNA (ncRNA) in the stem and differentiated states and their consequent testing in generation of iPS cells and directed differentiation towards target cells. ncRNAs, including those derived from retrotransposon elements will be identified genome wise by next-generation high-throughput sequencing of cap-analysis gene expression (CAGE) libraries and RNA-sequencing. Identified ncRNAs will be experimentally over-expressed and/or knocked down to identify candidates that contribute to the stem-cell state or direct differentiation towards a particular lineage. Ultimately, we will use non-coding RNAs to drive the de-differentiation of iPS and their subsequent differentiation in destination cells.

(3) 研究の特色

The research direction is novel as very little is currently known on ncRNAs, other than miRNAs, in defining cellular states, and no systematic screens of their use in generating iPS or directed differentiation have been carried out. We excel in this area and have made major contributions to the discovery of non-coding RNAs, and the regulated expression of retrotransposon elements.

It is likely that systematic screening in this area will discover novel roles for these RNAs. Preliminary evidence suggests they are often restricted to the nucleus and involved in epigenome programming. Overcoming the “epigenome barrier” is a major obstacle in cell reprogramming. Thus the originality of the project consists is to identify and perturb the unexplored part of the transcriptome to identify ncRNAs that drive the conversion of cells.

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

The project will not only expand our knowledge of the regulatory functions of ncRNAs, but could also generate more efficient and safer iPS. ncRNAs that can produce better iPS or differentiated target cells will have a very important role in individualized and regenerative medicine. This will have a positive effect for many of us in an aging society like Japan and the rest of the western world. One can envisage many future applications in therapy for degenerative diseases, such as Alzheimer’s and Parkinson’s diseases and regeneration after injury. Since new functions of ncRNAs will be identified in this project, patent(s) will be applied and findings will be licensed to local biotechnology companies, helping to create new high profile jobs.

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、研究代表者らが独自に開発したトランスクリプトーム解析技術を活用して、ES 細胞や iPS 細胞などの幹細胞の多能性と増殖性、あるいは幹細胞からの分化過程に、ノンコーディング RNA (ncRNA) が寄与しているかどうかをゲノムワイドに解析しようとするものである。これまでのところ、研究は順調に進んでおり、レトロトランスポゾン由来の ncRNA が幹細胞の維持や分化に関与するという非常に興味深い予備的な成果が得られているが、現時点では、これが検証されているとは言えない状況にある。まずは、この検証に全力を挙げて頂きたい。また、ノックダウンおよび過剰発現による ncRNA の機能解析に関するデータの蓄積に力を入れるべきと考えるが、分化、脱分化における特定の ncRNA の発現の上昇あるいは減少が、分化、脱分化の原因であるのか結果であるのかを区別することは非常に重要な課題と考える。確認のための方法はしっかり検討されるべきであると考え。</p> <p>この分野は、エピゲノム解析などを含めて国際的にめざましい発展を遂げている。ES 細胞の幹細胞性を司る Super-Enhancer などの新しい概念も提唱されており、他の競合相手に対する優位性を今後どのように担保していくか真剣に考えていくべきであろう。CAGE 解析に加えて、ncRNA の機能解析を深化させるためには、さらにもう一つの優位性のある研究手法を開発することが必要と考えられる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが (■ある ・ □ない)		
<p>本研究課題は、研究代表者らが独自に開発したトランスクリプトーム解析技術を活用して、ES 細胞や iPS 細胞などの幹細胞の多能性と増殖性、あるいは幹細胞からの分化過程に、ノンコーディング RNA (ncRNA) が寄与しているかどうかをゲノムワイドに解析しようとするものである。5つの具体的な目標を設定して取り組んでいる。</p> <p>この内、幹細胞を材料とした網羅的な ncRNA のゲノムマッピングについては、データ生産と情報学的解析が完了し、幹細胞に特徴的な ncRNA として、レトロトランスポゾン由来のものが有意に多く含まれるという発見があった。</p>		

ncRNA の解析方法の開発については十分な成果が得られている。Cap-Analysis Gene Expression (CAGE) 法による ncRNA の解析法の標準化や自動化には顕著な進歩が見られる。CAGE 法を用いた転写開始位置情報のカタログ化、RNA-seq による発現プロファイリングのデータ蓄積は着実に進んできており、可及的速やかに公開することで、大きく同分野の研究開発に貢献することは間違いない。

次に、検出した ncRNA の機能解析という研究目標については、新規な幹細胞特異的な転写産物を、Non-Annotated-Stem-Transcript (NASTs) と定義して、siRNA によるマウス iPS 細胞を対象にしたノックダウン実験を行い、一部の ncRNA に幹細胞性の指標である Nanog 遺伝子の発現低下を引き起こす可能性が示された。これらの実験結果は、予備的であり、公表までには至っていないが、新規性の高いものであり、研究は順調に成果を挙げていると言える。

今後の研究は、網羅的に獲得したトランスクリプトームデータから如何にして、幹細胞性の維持や幹細胞からの分化過程に働く ncRNA を効率良く抽出するかにかかっている。このためには、幹細胞や MEF への throughput の高い遺伝子導入法や信頼性の高いアッセイ系が重要であるが、そのための独自の метод論については言及されていない。また、ES 細胞と iPS 細胞の幹細胞性の違いや幹細胞の種差の問題も研究を進める上では、避けて通れない問題と思うが、その点についても留意すべきである。

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)

網羅的なトランスクリプトーム解析技術自体は、本研究課題の以前にすでに研究代表者らによって確立された技術であり、本研究課題の成果ではないが、研究代表者らの開発技術を用い、iPS および ES 細胞の網羅的な転写開始点の情報、RNA-seq による発現情報は、非常に優位性のあるデータ蓄積となることは間違いない。情報解析による幹細胞特異的な転写産物の同定も進んでおり、レトロトランスポゾンから転写された ncRNA が幹細胞で高頻度に見出されたことは、先進的な発見である。

ブレークスルーは、今後の ncRNA の機能解析の結果に依存すると考えられる。研究期間内における ncRNA による細胞の多能性制御手法の確立までは難しいと考えるが、その方向に向かえるだけのデータの蓄積は進みつつあると考えられる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

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

レトロトランスポゾン由来の ncRNA の機能解析の結果によっては、大きな進展が期待できる。本研究によるデータベースについては、iPS 細胞樹立への引き金になった例もあり、今後の関連分野の進展への寄与は大きい。そのためにも、できるだけ速やかな公開が望まれる。

研究代表者らの目標が達成されるなら、特に医療分野におけるインパクトは大きいと期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

研究計画は概ね妥当である。実施体制についても、3つのチームと他の理研グループとの共同研究による実施体制は良く連携が取れており、マネジメントを含めて大きな問題は無い。助成金の活用についても大きな問題は無い。指摘事項についての対応状況は、全体的には適切と思われるが、この分野は国際的にも競争が一段と激しくなっており、他のグループに対しての優位性を如何に示すかについては、さらに検討が必要である。

本研究課題による、オリジナルな研究成果の発表については、現時点では必ずしも満足いくものではないが、今後の発表が期待できる。

アウトリーチ活動については理化学研究所横浜研究所でのサイエンスカフェや近隣の高等学校での文化祭参加（展示）などで効果的に実施している。

研究課題名	アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・タンパク質構造疾患研究チーム・チームリーダー
氏名	田中 元雅

研究概要:

(1) 研究の背景

近年の高齢化社会のなかで我々に不安を与えるものに、老化に伴い発症する神経難病がある。神経難病の多くは、原因となる蛋白質の線維状凝集体（アミロイド）の形成や伝播が病態に関与している。しかしそのメカニズムには不明な点が多く、その解明は世界的な緊急課題になっている。

(2) 研究の目標

神経難病の原因となるアミロイドの構造やその形成機構、アミロイドの細胞間・個体間での伝播機構、細胞内で役割を果たす新規なアミロイドの探索とその機能を明らかにし、アミロイドを総合的に理解することによって、その形成と伝播の制御を目指す。

(3) 研究の特色

これまで困難であったアミロイドやその前駆体の構造を解析する手法を新規に開発し、また、それらが神経細胞へもたらす病理的影響を解析することで、疾患に直接関わる構造を明らかにする。また、独自の酵母の実験系を用いることによって、機能性アミロイドの探索とその解析を効率よく行うことができる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

原因となる蛋白質がアミロイドを形成する多くの神経難病の予防や治療薬の開発につながる。また、疾患の新たなバイオマーカーの開発にもつながり、それは疾患の早期診断、早期発見を可能にする。このように本研究は、老いてもなお長い間、質の高い生活を送れる健康社会の実現に貢献する。

【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>本研究課題は、1)細胞の運命を決定するオリゴマーやアミロイドの構造多形とその生成機構、2)オリゴマーやアミロイドの細胞間・個体間での伝播機構の解明とアミロイドがもたらす精神疾患の解明、3)新規な機能性アミロイドやプリオンの探索とその解析を目的としており各々の課題について進捗状況は順調であり、所期の目的達成が見込まれる。特筆する成果として Mod5 の発見とプリオン変換を利用した細胞の新たな生存戦略を発見したことがあげられる。この成果は Mod は Science 誌に発表され、大きなインパクトをもたらした。</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>酵母プリオン Sup35NM の構造多形の解析は順調に進展し、プリオン凝集体を老化タンパク質の不均一分配機構及び伝播機構の解析も順調である。また、ハンチントン病における精神障害と DISC1 アミロイド化、PDE 4 活性の上昇との関連についても一定の進展が認められる。、新規な酵母プリオン Mod5 が、自ら積極的にプリオン変換を行い生存戦略に活用していることを明らかにした点は上に述べたように大きなインパクトを持っており、所期の目標の達成が見込まれると判断される。</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（ <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 type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない）		
本研究課題は以下の点から、先進性・優位性があると判断される。		

- 1) アミロイド形成の際、モノマーの局所構造がアミロイド構造や細胞の表現型に与える影響を明らかにした点。
- 2) 神経変性疾患に併発する精神障害の発現にタンパク質の凝集異常やアミロイド形成が関与していることを明らかにした点
- 3) 酵母のプリオン蛋白質 Mod5 がプリオン化することで抗真菌剤に対する耐性を獲得することを明らかにし、プリオン変換が細胞生存に関わるという新たな生理学的意義を見出した点

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)

プリオン形成の正の効果はこれまでに考えられたことが少なく、本研究課題により、新たな研究分野が展開する可能性がある。また、質量解析や NMR 解析を駆使しアミロイド構造多形が生じる構造基盤をアミノ酸レベルで詳細に明らかにした点は、アミロイド研究分野全体への新しいアプローチとして期待できる。さらに、神経変性疾患の精神症状の発症に PDE4 が関与することを明らかにし、PDE4 阻害薬の臨床応用への道を開くなど、将来の臨床研究へ繋がることも予測される。

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)

研究計画は詳細に練られており適切であると判断した。十分な研究員や大学院生が配置されており研究実施体制も問題ない。また、研究の進捗に伴い、人員の配置や研究費の配分も適宜調節されており、適切なマネジメントが行われていたと判断する。本研究課題の助成金で購入した研究機器も頻繁に使用され、データの蓄積に貢献しており、助成金も有効に活用されている。一方で、原著論文については、Science 誌に発表するなど高インパクトのジャーナルへの発表は望ましいことだが、量的には本事業における獲得資金を考慮すると、いま一步の奮起が望まれる。

研究課題名	味覚受容体による味認識機構の構造生物学的解明
研究機関・部局・職名	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授 (元 独立行政法人理化学研究所・放射光科学総合研究センター・研究員)
氏名	山下 敦子

研究概要:

(1) 研究の背景

味覚は、食物として摂取するものに含まれる化学物質を感知し、その食物が栄養素を含むか、害となるかを判断する、重要な生体機能である。しかし、「どのようにして味を感じるか」という分子レベルでのメカニズムの理解は進んでいない。

(2) 研究の目標

味覚受容は、口の中にある味覚受容体タンパク質が、味を引き起こす化学物質のセンサーとしてはたらき、味の情報を生体内に伝えることから始まる。つまり、「どのように味を感じるか」を理解するには、「味覚受容体がどのように化学物質を認識し、その情報を生体内に伝えるか」を理解することが重要な第一歩となる。そこで、味覚受容体について、立体構造解析と機能解析の両面から、機能するメカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

味覚受容体は、解析試料を作成するのが極めて難しい膜タンパク質であることが、これまで分子レベルでの研究が進まない大きな原因であった。そこで、近年開発された膜タンパク質構造解析とその試料作成のための技術を駆使して、味覚受容体の解析試料作成条件を確立し、その試料を用いた精度の高い構造・機能解析を行う。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

味覚受容体の立体構造情報や機能するメカニズムが明らかになることで、新しい味物質開発や味評価法開発などにつながり、さらに生体内で働く他の受容体タンパク質に作用する治療薬の開発にも役立つ知見が得られることが期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
○	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、(1) 味覚受容体の甘味・旨味受容体を構成し、クラスC型G蛋白質共役型受容体(GPCR)に属するT1rファミリー蛋白質の一つである(T1r)と(2) 酸味受容体、辛味受容体であり、また、他の味覚受容体の情報伝達共役蛋白質でもあるTRPチャンネルファミリー蛋白質の一つである(TRPGz)を研究対象にし、構造生物学的、生化学的にその作用・機能の分子機構を明らかにすることを目的としている。当初の研究計画書によれば、主要な研究目的は味覚受容体の立体構造解析である。残念ながら、現状では漸く抗体複合体の結晶らしきものが得られた状況で、当初計画に比べて遅れていると言わざるを得ない。一方で進捗管理結果を受けてX線溶液散乱、電子顕微鏡解析をスタートさせ低分解能の構造解析、味物質結合による構造変化の解析などを進めており、一定の成果を得つつある。また、カビのTRPチャンネルに関しては集合状態の変化に関して論文発表されているが、これもC末端領域の一部の構造解析にとどまっており、結晶構造解析には至っていない。これらの状況から、順調な進捗状況とは言い難い。立体構造解析に向けて一層の努力が望まれる。結晶作成に成功すればブレイクスルーすることが期待され、所期の目的をある程度達成することが見込まれる。また、原著論文の発表件数についても満足のいくものとはなっていない。</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>構造解析については遅れているものの、当初予定していた二つの研究課題の内、(1) 味覚受容体による情報変換・情報伝達の解明、については大きな三つの成果 i) T1r細胞外領域の味物質による構造変化誘導の発見、ii) TRPチャンネルの細胞内領域の構造と機能に関する多数の新たな知見の取得、iii) T1rとCa²⁺結合蛋白質との相互作用の発見と構造解析に適した研究材料の調製が、得られている。さらに、もう一つの研究課題、(2) 味覚受容体による味物質認識機構の解明においても、これまで極めて困難であった、T1rファミリータンパクの結晶化にも、抗体断片との複合体を利用して成功している。構造解析についても、すでに結晶が得られていると書かれており、今後、最終年度</p>		

までに所期の目的達成が見込まれる。

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)

味覚受容体の研究は、これまで生理学的な解析に留まっていたが、本研究課題により初めて当該研究分野において分子レベルでの生化学的、物理学的研究が展開された。また本研究成果は、TRP チャネルファミリー蛋白質において、構造情報に基いて機能制御の理解に近づいた数少ない研究の一つである。TRPGz の細胞内浸透圧制御領域に 4 本ヘリックスバンドル構造が存在し、このヘリックスバンドル構造を介した多量体形成が浸透圧上昇に対するチャネルの応答であることを明らかにしている。またそのヘリックス近傍にチャネルの活性を負に制御するリン脂質結合領域とヘリックス間の相互作用を制御と思われる Ca^{2+} 結合領域が存在すること等、TRP の細胞内領域によるチャネル活性制御の様相および構造的特徴があらたに明らかにされている。この研究課題の成果は、味覚受容と味細胞情報伝達の機構を明らかにするうえで極めて重要な成果と考えられる。

④ 研究成果の効果

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

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

本研究課題の甘味・うま味受容体 T1r はクラス C 型 GPCR ファミリーに属する。本研究課題の成果はクラス C 型 GPCR として初めてヘテロ二量体の状態で機能発現状態を確認した上でリガンド結合による構造変化を明らかにした研究であり、これまで、情報の少なかつた、クラス C 型 GPCR のアゴニスト結合による活性化機構を、分子レベルで理解するうえで重要な知見となる成果である。さらに、他の受容体の機能メカニズムの理解にも大きく貢献する成果が見込まれる。当初計画された味覚受容体の単独、及び味物質複合体の高分解能の構造解析に成功すれば、それを利用した新規の味物質の創製などへ発展することが見込まれ、今後の社会的課題 (例えば肥満や糖尿病などの生活習慣病) の解決への貢献が期待される。

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）

研究実施体制は、研究項目が多いので、可能なら雇用研究員を増やした方が良いかもしれない。また論文発表に向けていっそうの奮起が期待される。

研究課題名	ヒト RDRG/RITS 複合体の同定とその機能解析
研究機関・部局・職名	独立行政法人国立がん研究センター・がん幹細胞研究分野・分野長
氏名	増富 健吉

研究概要:

(1) 研究の背景

サイズの小さな RNA が直接的に遺伝子の発現量の調節や遺伝子の構築に深く関わることで生命現象に影響する現象を RNA 干渉と呼び、この十数年の生命科学の中で非常に重要な発見として知られています (2006 年には「RNA 干渉」の発見に対してノーベル医学生理学賞が授与されました)。この RNA 干渉の一連の反応に重要である酵素 (RDRG/RITS 複合体) の存在はヒトでは未だ立証されていません。

(2) 研究の目標

生物学の重要な謎として認識されている、ヒト RDRG/RITS 複合体の存在を立証すると同時にその生物学的意義の解明を目指します。

(3) 研究の特色

本研究計画は申請者らの独自の研究成果を基に作製されたもので、基盤となる成果は 2003 年以降報告してきた成果 (セル誌、ネイチャー誌など) に立脚しています。このため独自の発見に基づく研究の優位性を維持し世界に先がけた研究を展開できる状況にあります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

ヒトにおける RNA 干渉機構の仕組みの解明は、RNA 干渉を応用した創薬などライフ・イノベーションの観点からも非常に重要な研究テーマです。得られた成果は RNA 干渉技術を応用したがん治療薬や再生医療に関わる全く新たな製薬の開拓などの推進に大きく寄与するものと期待されます。

【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>本研究課題ではヒト RDC/RITS 複合体の存在を立証すると同時に RDC/RITS 複合体によるヒトヘテロクロマチン構造維持機構の解明を明らかにすることを目的としている。そのための具体的な目標として 1) ヒト RDC/RITS 複合体構成因子として hTERT-Brg1-NS/ GNL3L-HP1-Ago が存在すること、2) ヒト RDC/RITS 複合体がヒトヘテロクロマチン構造維持に関わることを明らかにすることを設定している。1) に関しては、新規複合体 TERT-BRG1/NS (TBN 複合体) がテロメア構造維持とは独立にがん幹細胞の機能維持に関わることを明らかにした。また 1) と 2) に関連して、TBN 複合体が M 期特異的に形成されて、RdRP として機能しテロメアだけでなく M 期特異的にセントロメアやレトロトランスポゾン領域において siRNA 合成を介してヘテロクロマチン構造維持に関わることを見出している。研究成果は、初期の設定した課題を明確に達成しており、十分な成果を挙げたと評価したい。また、自ら同定した酵素 RdRP を標的とする阻害剤も見出している。初期の計画を達成し、本プログラムとしての課題を十分に達成できる見込みがあると判断される。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>ヒト内在性 siRNA によるヒストン修飾の調節やヘテロクロマチン形成・維持メカニズムに関わる研究課題である。酵母や線虫で知られる、RDC/RITS 複合体が、ヒトに存在するのか、存在するとすればクロマチン構造維持との関わりを明らかにすることを目的とする研究である。1) ヒト RDC/RITS 複合体構成因子として hTERT-Brg1-NS/ GNL3L-HP1-Ago が存在すること、2) ヒト RDC/RITS 複合体がヒトヘテロクロマチン構造維持に関わることを明らかにすることを目的として設定した。結果として、相同な複合体として hTERT-Brg1-NS/ GNL3L-HP1-Ago がヒトに存在すること、さらにこの複合体がヒトヘテロクロマチン構造維持に働くことを明らかにした。前者については論文を発表し、後者についても論文投稿中である。本研究課題の成果は、初期の設定した課題を明確に達成しており、十分な成果を挙げたと評価したい。</p>		

<p>③ 研究の成果</p>
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input 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>酵母や線虫で知られる、RDRG/RITS 複合体がヒトにも存在し、ヒトのヘテロクロマチンの構造維持に寄与していることを明らかにした点は明確な先進性を示している。</p> <p>酵母や線虫に存在する RDRG/RITS 複合体がヒトにも相当する複合体として存在することを明らかにしたことは、一見、平行移動的な研究と理解されがちであるが、高度な多細胞系動物としてのヒトにおけるクロマチン構造維持と制御に関わる基盤的な発見であり、加えてがん幹細胞の機能維持に関わること、細胞周期の調節に関わっていることを合わせて見出ししており、ブレークスルーと評価して良い内容である。</p> <p>ヒト RdRP 特異的な阻害剤の有効な候補化合物を見出したと報告されているが、当初研究計画でがん治療に寄与する阻害剤等の探索が挙げられているので当初の目的以外の研究成果とは言い難い。</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>ヒト遺伝子の存在様式であるクロマチン構造の維持と調節は、基礎と応用両面において研究の進展に寄与することが明確に見込まれる。</p> <p>とくに、ヒト RdRP 特異的な阻害剤の検索が進み、候補薬剤が見出されつつある点は、がん幹細胞標的薬剤への展開の基盤を提供する内容であり、社会的、経済的な課題解決への貢献が見込まれる。</p>
<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<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>本研究課題は研究目的を順調に達成しつつあると判断できる。研究計画は幾つかの具体的目標を定めて研究目的の達成に向けて作られており、適切であった。指摘事項「新規製剤の癌特異性の検討に関する改善」への対応は、国立がん研究センター中央病院の</p>

臨床家との連携が記述されており適切である。今後ヒト RdRP 特異的な阻害剤の有用性が証明されて、がんの新たな治療薬の開発に発展して行くことを期待したい。

研究代表者は、数は少なくともインパクトのあるジャーナルに発表することを最優先していると思われる。最終年度には、大きな課題のまとめとしての論文発表を優先するであろうが、他の知見も論文発表されることを期待する。特許出願もあり、全体として適切と判断する。

高校生向けの講演会を3回実施し、今年度の実施も予定されている。高校生の記憶に残る講演会を工夫しており、効果があると推測できる。科学一般誌「ニュートン」での解説記事としての紹介があるなど、多忙な研究生活の中では、可能な社会への発信が行われていると判断する。

研究課題名	オートファジーの異常に伴う疾患の克服：健康社会実現に向けて
研究機関・部局・職名	公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・副参事研究員
氏名	小松 雅明

研究概要：

(1) 研究の背景

わたしたちの体を構成している最も大切なパーツであるたんぱく質は「合成」と「分解」を繰り返しています。このリサイクル（新陳代謝）システムは、細胞の恒常性や個体としての健康を維持するために必須な役割を果たしています。

(2) 研究の目標

わたしたちの研究グループでは、たんぱく質リサイクルシステムの主役であるオートファジー（自食作用）が細胞内に生じた不良品・不用品の効率的な除去のために積極的に作動されることを明らかにしてきました。本研究では、健康を守るための生体監視システムであるオートファジーの破綻により引き起こされる神経変性疾患、がん等の重篤疾患の病態発症機構の解明を目指します。

(3) 研究の特色

本課題は、現在、国内外で未曾有の発展を遂げているオートファジー研究の中で、これまでわたしたちが先導してきた「選択的オートファジーの分子機構およびその破綻による病態発症機構の解明」に焦点を当て、健康社会実現を目指した先駆的研究を展開することにあります。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

オートファジーを自在に制御できるシステムは、人が長く健康に生きるヒントを与えることができます。本研究の推進は、「寿命の解明」や「長寿社会において健康を守る科学」に貢献する波及効果を持ちます。

【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>本研究課題全体の目的は、「選択的オートファジーの機能解析とその疾患応用」である。得られた基礎的知見の質と量は十分であり、当初目的は概ね達成しているものと思われる。具体的には、研究代表者らのこれまでの研究実績を活かし、オートファジー不全を起こす遺伝子改変マウスの詳細な病態解析を行い、肝細胞のがん化における Keap1-Nrf2 経路、PPARαによる脂肪酸酸化、トランスフェリン受容体の発現などがオートファジー因子と密接に関連することを明らかにしている。近年発展しているオートファジーの研究をさらに発展する内容として、研究成果は高く評価できる。p62-Keap1-Nrf2 に着目した新規抗がん剤の開発も進行しており、得られた化合物は、今後のオートファジーやがんの研究に貢献が期待でき、また臨床応用の可能性も有している。もっとも、創薬は時間がかかるものであり、更なる研究の継続が必要である。なお、ヒト疾患との関連に向けたアプローチを深くするため、ヒト試料を用いた解析の追加をアドバイスする。国民への発信という観点からは、内容、時間共に、さらに充実させることを望む。</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>オートファジーは細胞内の蛋白質やオルガネラを分解する機構であるが、壊すべき蛋白質やオルガネラ（オートファジーの基質）がどのように選択されているか、この選択的オートファジーが破綻するとどうなるか、という課題は、様々な生命現象を理解する上で極めて重要な問題である。本研究課題では、この課題を解決する為に、当初2つの基礎的研究と2つの疾患研究が提案された。すなわち、①選択的オートファジーの多寡をモニターできるマウスを作製し、如何なる生命現象の時に選択的オートファジーが活性化しているかを明らかにすること、②選択的オートファジーを破綻させたマウスを作製し、選択的オートファジーの役割を明らかにすること、③選択的オートファジー認識分子である p62 の過剰発現から肝がん発症に至るメカニズムの解明とこれを応用した肝がん治療薬開発、④パーキンソン病発症に関わる不良ミトコンドリア除去機構の解</p>		

明、である。但し、指摘事項「研究課題にフォーカスを絞る事が求められる」に対応して、研究④は実施されていない。①～③の成果を勘案すると、この指摘は妥当であったと思われる。

研究①「選択的オートファジーモニターマウスの解析」に関しては、基質認識分子である p62 と Nbr1 に関して、GFP 融合ノックインマウス（選択的オートファジーモニターマウス）の作製に成功し、マウスの解析が進行しつつある。これらの事から、研究は順調に経過しており、所期の目的は達成されることが見込まれる。研究②「選択的オートファジー欠損マウスの解析」に関しては、基質認識分子である Nbr1 と Alf1 の欠損マウス（選択的オートファジーを破綻させたマウス）の作製に成功している。また、メタボローム解析により、Nbr1 が β 酸化抑制機構に関わっている事を発見しており、順調に選択的オートファジーの役割解析が進行している。研究③「p62 を起点とした肝がん発症メカニズムの解明とその応用研究」に関しては、(1) p62 の過剰発現が Keap1 との結合依存的に転写因子 Nrf2 の活性化を促し肝がんが増殖する事 (Gene Dev, 2011; JCB, 2011)、(2) この系には p62 の翻訳後修飾が重要である事 (PNAS 2012)、(3) p62 と Keap1 の結合は p62 の翻訳後修飾による事 (投稿中)、を発見し、大きな成果を取めている。また、p62 を標的とした肝がん治療化合物のスクリーニングに関しても、16 万化合物から約 50 個のヒット化合物への絞り込みが終了しており、概ね順調に経過している。

いずれの課題においても順調に進捗しており、目的はすでに達成されたものが多く、今後さらなる達成が見込まれる。したがって、残されている課題は少ないと言える。希望を追記すると、p62 を標的とした肝がん治療化合物の開発のスピードをもう少し速め、社会貢献を目に見える形にしてほしい。

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)

研究代表者は、これまでオートファジーの研究において先駆的な実績をあげているが、その研究背景とオリジナリティーを活かして、本研究計画を実施している。オートファジー選択的基質 p62 の研究において、リン酸化 p62 と Keap1 の相互作用、その結果誘導される Nrf2 の活性化の肝細胞がんにおける意義を発見した。細胞株を用いた生化学・分子生物学的解析のみならず、臨床サンプルの解析も行っている。成果はトップジャーナルに報告しているが、オートファジーの基礎研究を臨床医学へ発展させた内容は、国際的な先進性・優位性を有するものであり、大きなブレークスルーであると評価できる。さらに、リン酸化 p62 と Keap1 の相互作用に着目した抗がん剤のスクリーニングを行っており、これまでにない新規作用メカニズムによる薬剤開発が期待できる。一方、オートファジー選択的基質 Nbr1 の過剰蓄積が脂肪酸酸化を抑制すること、選択

的オートファジー関連タンパク質Alfyの欠損細胞の解析からAlfyがリサイクリングエンドソーム輸送を調節しトランスフェリン受容体の発現に影響を与えることを見出しており、これらの成果は、オートファジー因子の脂肪酸代謝および鉄代謝における役割の解明に繋がることが期待できる。

研究代表者は、オートファジーに関連する遺伝子の遺伝子改変マウスを詳細に解析することで、オートファジー不能細胞における蓄積タンパク質に着目し、p62がKeap1-Nrf2経路、Nrb1が脂肪酸代謝、そしてAlfyが鉄代謝に関与することを見出している。いずれもオートファジーの新規の機能を示したブレークスルーであり、今後の研究の発展に大きく貢献できる。

p62のNrf2-Keap1への作用に着目した新規化合物のスクリーニング方法を確立して、16万化合物のスクリーニングを行い、約50個の候補化合物をピックアップしている。当初の計画では、指摘事項への対応として、薬剤スクリーニングの比重を下げる事が提案されていたが、病態基礎研究成果に基づいた薬剤スクリーニングにおいても成果をあげていることは高く評価できる。

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)

オートファジーの基質認識に関わる研究は、オートファジー研究全体において重要な部分である。本研究成果によるオートファジー基質認識分子を欠損させたマウスの作製は、オートファジーの基質認識機構の生理的、病理的意義を知る上で欠かせない重要な研究であり、オートファジー研究分野の発展に大きく寄与する。一方で、オートファジーが、酸化ストレス制御機構や β 酸化抑制機構とクロストークしているという知見は、ストレス応答や代謝応答の観点からも重要な意味を持っている。

研究代表者らの研究によって、オートファジーの機能不全は、がんや神経変性疾患など加齢に伴う疾患の病態と密接に関連することが明らかになった。一部の特殊な病態への関与ではなく、研究成果は、長寿社会（高齢化社会）における様々な健康障害や疾患の予防・治療に貢献できると考えられる。P62分子が、肝がん治療の新たな標的になるという知見は、新たな抗がん剤の開発の期待に繋がり、経済的な貢献の可能性も考えられる。

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)

研究体制において、研究室内外の連携がよくとれており、効果的かつ相乗的に研究成果に結びついている。メタボローム解析において、受託解析から実験計画を得た後、そ

の成果をもとにして外部の研究者との共同研究を効果的に立ち上げている。したがって、研究実施マネジメントには問題がない。

以下の指摘事項への対応も評価できる。すなわち、①「研究対象を絞るべき」という指摘に対しては、パーキンソン病に関わる研究を実施せずに肝がん研究に集中している。その結果、肝がん増悪機構に関する明確な知見が得られていることより、妥当な選択であったと考える。②「チャレンジングな領域に踏み込むべき」という指摘に対しては、メタボロームを研究対象に追加している。その結果、Nbr1 分子がβ酸化抑制機構に関わっている事に成功している。③「臨床との連携を行なうべき」という指摘に対しては、新潟大学の外科教室と共同研究を行ない、臨床の肝がん細胞を用いた研究につながっている。

助成金の支出項目は妥当なものであり、効果的に利活用され、研究成果に連結している。国際的なトップジャーナルへ複数の論文を報告しており、研究内容が国際的には高く評価されていることが明らかである。国内外の学会・研究会で積極的に発表を行っており、特許の出願・取得状況も適切である。専門誌・一般雑誌等に研究成果を解説する総説を発表している。一般向けにも、ホームページ、都政新報、科学新聞などで、その成果が公開されており適切である。一般向けシンポジウム、都民講座、高校生対象の3回為されている。実施はされているが、回数や内容に改善の余地はある。

研究課題名	視機能障害を起こす神経変性疾患の発症機序解明と治療法に関する研究
研究機関・部局・職名	公益財団法人東京都医学総合研究所・ 運動・感覚システム研究分野・副参事研究員
氏名	原田 高幸

研究概要:

(1) 研究の背景

我が国における視覚障害者数は約 164 万人に達するが、中途失明原因の多くは網膜と視神経の疾患によって占められている。特に欧米型のライフスタイルの浸透や高齢化社会を背景に、「眼の成人病」ともいえる緑内障などの克服が大きな課題となっている。しかし、こうした治療の難しい眼疾患の発症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

これまで困難であった難治性眼疾患の疾患モデル動物の確立、網膜神経細胞保護および視神経再生療法の検討、ヒト遺伝子異常の探索などを通して、各疾患の発症メカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

網膜・視神経疾患は神経細胞死などを原因とする様々な神経変性疾患（アルツハイマー、筋萎縮性側索硬化症など）の一つとしてその研究には長い歴史があり、新しい治療法開発の有用なモデルとなっている。本研究では最新の神経科学および分子生物学的手法を用いることで、これまで不可能であった発症予測や治療法の開発を図る。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

網膜・視神経変性疾患に対する新しい予防・治療法の研究は、超高齢化を迎える日本社会全体の Quality of Vision（視覚の質）の向上に寄与する。またその成果は多くの神経変性疾患にも応用可能とな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>進捗状況は順調である。</p> <p>3つの研究目標に対してそれぞれにあらたな知見が得られて、順調に研究が進んでいる。視機能障害を起こす神経変性疾患の発症機序の解明を着実に進めている点を評価する。Dock3がGEF依存的経路と非依存的経路の2つの経路を通して、視神経細胞の再生を促進することを示しており、これらは重要な研究の進展であろう。ASK1-p38経路が視神経外傷による網膜変性に関連して、網膜・視神経保護に有用な薬物治療の標的となる可能性を示しているため、このような標的による、網膜・視神経保護の良い薬が開発されることを期待する。</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>各年度の中のいくつかの実験項目において確実に重要な成果を上げており、優れている。正常眼圧緑内障について、変異GLASTが引き起こす細胞外グルタミン酸濃度上昇によって網膜神経節細胞死が引き起こしていることを見だし、発症理由を突き止めている。また、視神経外傷モデル動物の網膜神経節細胞の細胞死は、ASK1（細胞死調節キナーゼ）-MAPK(p38)の阻害剤によって抑制できることを突き止めた。さらに、自然免疫の抑制が視神経炎の軽傷化に有効であることを見出した。最終的な治療法として神経軸索伸長や神経回路網の再構築を促進するために、GEF活性を持つDock familyに焦点をあて、Dock3がアクチン重合、軸索伸長を促進する、微小管の集合を促進することなどを明らかにした。モデルマウスへの治療薬の持続投与、モデル動物を使った遺伝子治療研究等、動物を使うin vivo実験が予定されている。動物の維持繁殖が必要に沿って実施されている。視神経脊髄炎の研究に関しても目標を達成していただきたい。</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）

緑内障患者のグリア型グルタミン輸送体 (GLAST) は正常者の 10 倍、変異を含んでいることがわかり、このたんぱく質の機能不全が発症の原因と推測された。これを培養細胞系で検証した結果、変異 GLAST が引き起こす細胞外グルタミン酸濃度上昇によって網膜神経節細胞死が引き起こされていることを示した。また、視神経外傷モデル動物の網膜神経節細胞の細胞死は、ASK1 (細胞死調節キナーゼ) 欠損マウスにおいては抑制されたことから、そのシグナル下流の MAPK (p38) の阻害剤を視神経損傷マウスの眼球内投与によって抑制できることを見出した。これにより、ASK1-MAPK 経路が薬物治療の標的として有効な可能性を示した。これらは研究の先進性、優位性を示している。Dock3 結合分子と神経細胞の軸索再生の機構の解明を進めることによって、Dock3 が GEF 依存的経路 (rac1, WAVE, アクチン重合経路) と非依存的経路 (GSK-3 beta 阻害、CRMP-2, APC 活性化、微小管重合経路) の 2 つの経路を通して、視神経細胞の再生を促進することを示した。当初の目的の他、自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) のモデル動物で angiotensinII の血中レベルが上昇していることを発見、AngII による TLR4 の発現上昇、樹状細胞の成熟化促進効果を見出し、AngII 阻害剤による ASK1 を活性化する TLR4 の発現抑制が視神経炎の軽傷化に有効であることを示した。EAE の発症マウス網膜の形態 (光干渉断層計) と視機能 (多局所網膜電位) を経時的、非侵襲的に測定するシステムを確立した。これらはいずれも本研究の優れた点といえる。

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）

正常眼圧緑内障の発症原因を細胞外グルタミン酸毒性であると示したので、これに対応する処置方法の開発を誘導できるとともに、グルタミン毒性がほかの神経疾患の原因になっている可能性も示唆した。視神経炎の治療薬候補も提案されているので、薬の観点から治療への研究が進むと推測される。神経細胞における GEF 活性と形態、極性形成との関連についての研究を助長する。報告された基礎研究結果を発展させれば、社会に貢献する治療薬、治療法が確立できるなど、期待できる成果である。

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）

研究実施マネジメントは適切である。

研究目標ごとにグループが作られ、各グループが効率的に論文発表できている。適切な人数配置で、よく連携されていると考えられる。研究の効率性、アクティビティーが高く、優れている。内閣府からの指摘により、iPS細胞に関する研究を取りやめたことは、研究をより着実なものとする良い判断といえる。

専門誌に、毎年本研究の成果を着実に発表まで持っていつているのは特筆すべきことである。一般、高校生等を対象にした啓発活動はやや不十分である。

研究課題名	シグナル伝達エンドソームから切り込む新規炎症制御機構の解明
研究機関・部局・職名	独立行政法人国立国際医療研究センター研究所・分子炎症制御プロジェクト・プロジェクト長
氏名	反町 典子

研究概要:

(1) 研究の背景

がんや感染などから私たちの体を守る免疫システムを構築する細胞は、細菌やウイルス、損傷した自分の体に由来する成分を感知して、炎症反応を引き起こします。炎症反応は、体を守るために必須の生体応答ですが、炎症が正しく制御できなくなると、感染症や自己免疫疾患、糖尿病やアレルギーなど様々な疾患で病態を悪化させてしまいます。本来私たちの体には、炎症をうまく制御する仕組みが備わっているため、その仕組みを正しく理解することが、治療法の開発に必須です。

(2) 研究の目標

この研究は、炎症を引き起こす物質が、どのように免疫細胞に感知され、その結果引き起こされる炎症反応が、どのように正しく制御されているかを、分子のレベルで詳細に理解しようとするものです。私たちの生活を物流が支えているように、細胞にも交通網と物流が必要で、細胞に取り込まれた細菌やウイルス成分などの物流が炎症反応の強さや質を決めています。こうした細胞内の物流に支えられて作り出される情報が、どのように炎症の強さや質を制御しているかを明らかにします。

(3) 研究の特色

私たちは、物流の違いで炎症が誤って制御されるモデル動物の開発に成功し、これまであまり明らかにならなかった細胞内の物流と炎症との関係を、最先端で研究できる材料を手に入れました。こうした貴重な材料を使うことによって、正しく調節されている炎症反応と異常な炎症反応の間で細胞内物流の違いを世界に先駆けて見つけ出し、異常な炎症の原因を明らかにすることができます。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

炎症反応の物流とそれによって情報が作り出される仕組みが明らかになると、炎症反応の異常な制御を正常に戻すことが可能になります。そのためこの研究成果は、感染症や自己免疫疾患、糖尿病やアレルギーなど、様々な病気の新しい治療法の開発につながります。さらに、ワクチンの効果を高めるなどの予防法の開発にも役に立ちます。

【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>基礎研究という観点から見れば、業績も着々とあがっており、非常に順調に進んでいると思われる。また、質の高い学術的成果が期待できる。したがって、適切な研究計画のもとに、立派な研究成果をあげることができた課題と考える。研究成果の効果や研究開発マネジメント、研究成果の発信もしっかりと行われており、高く評価できる。</p> <p>しかし、臨床現場への応用、社会への成果の還元という観点で見ると、ヒトレベルでの解析の実施が非常に重要と考えられる。ヒト培養細胞を用いた実験は行われているが、実際にヒトの疾患で、ここで示されたシグナル伝達ライソゾームなどの異常があることがわかると、さらに大きなインパクトが生まれると考えられる。また、創薬ターゲットについての解析を進めるのと並行して、マウスでみられた事象をどのようにヒトへ応用するかについての計画（例えば SCID-Hu マウスを用いたヒト疾患由来細胞の解析など）も具体的に進められると、さらに発展性が期待できる。したがって、臨床医との共同研究ユニットの形成が期待され、早期の具体的な取り組みの実施を期待する。</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>免疫応答と炎症反応の根幹を制御するシグナル伝達エンドソームの作用機構を明らかにすることを目的として、炎症細胞からエンドソーム・ライソゾームを単離精製し、そこに含まれるタンパク質の解析を行い、炎症と関連する数多くの蛋白質を同定している。平成 24 年度の実施状況報告書にもある通り、これらの分子の解析から、今後炎症に関連するシグナルとその制御、将来的には創薬標的の開発につながることを期待され、その後それに向けた研究が進められている。平成 24 年度以降には、シグナル伝達エンドソームの炎症細胞における生理機能と異常な状態における生体への影響（病態）を明らかにすることを目的とした具体的な目標が設定されている。平成 24 年度の研究は単離精製したエンドソーム・ライソゾームのプロテオーム解析とシグナル伝達エンドソームに異常を起こすノックアウトマウスの解析さらには治療目的の実験系も進展させており、目的の達成に向けて仕上げの段階に入っていることがうかがえる。研究計画</p>		

は全体を通じて概ね順調に進められており、一部うまくいかない実験もあったが適切な対応がとられている。本研究チームの研究遂行能力は非常に高く、所期の目的の達成が見込まれる。

残された課題として、病態改善の治療標的分子の探索とその阻害実験があげられるが、本研究チームでは SLC15A4 について、低分子阻害剤のスクリーニングを行うことを計画している。これに向けて、理化学研究所との共同研究でハイスループットスクリーニングの開発に着手するなどの対応方策が明確に示されている。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

自己抗体産生は SLE をはじめとする多くの自己免疫疾患の中心的病態となっているが、本研究課題では B cell 内在性の自己抗体産生制御機構の一端を明らかにしたことにより、病態解明や創薬ターゲットとしての重要性が示された点が先進的である。SLC15A4 分子が炎症性腸疾患のみならず、SLE においても関与が見出されたことは自己免疫疾患の成立機転を考える上で極めて興味深い知見と思われる。また、Ly49Q の会合分子の中の特定の分子について、シグナル伝達エンドソームの輸送制御と炎症制御の分子基盤を明らかにすることで、炎症細胞にユニークなシグナル伝達制御機構に迫れる点で他の研究にはない独創的な視点で研究を展開することができるため優位性がある。

その他の知見として、Ly49Q が TLR9 に依存した I 型 IFN 産生に必須の役割を果たすことが示されてきたが、この分子がライソゾームをどのように制御しているかについて新たな知見が得られ、それによって感染刺激化におけるプラズマ樹状細胞の生存に重要な役割を果たすことを明らかにした。

炎症細胞特有のシグナル伝達制御に関わる創薬ターゲットとして SLC15A4 が候補となっているが、今後の解析でその低分子阻害剤が見出されれば、疾患横断的な炎症反応制御治療へと結びつく成果をあげられる可能性があり、特筆すべき研究成果となりうる。このように、研究は概ね当初の計画にそって進展しているが、ブレークスルーと呼べる成果はない。

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)

シグナル伝達制御の時空間的制御についてはまだ不明な点が多いが、個別分子解析に

よって明らかになってきたシグナル伝達エンドソームの機能と新しい制御機構は免疫学のみならず広く細胞生物学全般に新しい概念を導入するものであるため、その波及効果と貢献は大きいと思われる。本来炎症は生体防御に必須の反応であるが、正常なコントロールを逸脱し遷延化した炎症をどのように制御して恒常性維持下での炎症反応に回復させられるかという観点から、シグナル伝達エンドソームを突破口とした新しい炎症制御機構の分子基盤の樹立は、炎症病因論の確立や創薬ターゲットの探索に必須となる知見を提供するものであり、ライフ・イノベーションを推進する上で極めて有益な基盤技術確立に直結するものである。また、炎症反応の制御という非常に広範な応用範囲のある生命現象の機構解明が行われ、炎症反応をコントロールできるような分子が同定できれば、感染症や自己免疫疾患などの制御という社会的、医学的に大きな課題の解決に貢献することが見込まれる。

しかし、現時点での知見はすべて動物実験レベルである。特に SLC15A4 については自己免疫疾患の治療分子標的を仮想しているが、そのためにはヒトレベルでの SLC15A の自己免疫疾患への関与の実証が不可欠である。動物レベルでの阻害剤のスクリーニングが先行しているようであるが、そのこと自体は炎症免疫機構の解明という立場では極めて重要であると思われる。しかし、医療という面から見ると動物モデルとヒト疾患はかならずしも同一のメカニズムで起きるとは限らない。ヒトレベルでの実証の上を進めるべきことと思われる。したがって、炎症性の難治疾患の理解に役立つが、真に治療に結びつくかは、今後の進展を見なければならない。

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)

マウスから人への応用を視野に入れて、ヒト培養細胞を用いた実験を計画に取り入れた。より波及効果の大きい成果が得られるように計画を修正するなどの、研究面での柔軟性が示されている。

研究員、研究補助員が安定雇用できたため、両者がチームを形成し効果的な研究体制をとることが可能になり、大きな戦力となって研究推進に貢献している。共同研究についても様々な部署との連携で適切に行われている。研究センター内の研究医療課、経理課、事務委任係、秘書の協力のもとに適切なマネジメントが行われていると思われる。助成金は大筋において当初の予定通りの執行がなされている。また、本研究課題で購入した備品は継続して国立国際医療研究センターに設置し、研究代表者の研究に有効活用されている。

現在までに、原著英語論文 4 報 (すべて掲載済み、査読あり)、英文総説 1 報、日本語総説 4 報、著書 2 件、学会発表 8 件、招待講演 5 件、プレスリリース 3 件、国民との対話 7 件を行い、その他にも投稿中の論文 2 報、投稿準備中の論文 4 報と、非常に活動的な研究成果の発信を行っている。

高校生を対象としたサイエンススクールや、大学生・大学院生を対象とした免疫学会主催サマースクール、一般向けサイエンスイベント「免疫ふしぎ未来 2013」などで積極的国民との科学/技術対話を行っている。

研究課題名	RNA 合成酵素の反応制御分子基盤
研究機関・部局・職名	独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・研究グループ長
氏名	富田 耕造

研究概要:

(1) 研究の背景

生体内で、DNAは遺伝情報の設計図であり、その遺伝情報の発現過程でDNA情報はRNAへ写し取られる。その後、RNAは加工され、設計図DNAに存在しない配列がRNA合成酵素によって付加されて機能する。また、ある種のウイルスでは遺伝情報の設計図がRNAであり、ウイルスRNAの複製にはウイルスの持つRNA合成酵素が被感染細胞の蛋白質と複合体を形成することが必要である。これらのRNA合成酵素群の詳細な分子制御機構は明らかにされていない。

(2) 研究の目標

本研究ではこれらのRNA合成酵素群の立体構造、機能解析を行い、RNA合成酵素群の反応制御分子基盤解明を目指す。

(3) 研究の特色

RNAへの余分な配列付加は細胞内外の刺激等によって制御され、また、ウイルスRNAの複製には、被感染細胞由来の蛋白質を必要とする。我々は、これらのRNA合成酵素群の解析を遂行してきており、本研究では世界に先駆けてその分子制御機構の全貌を明らかにし、新たな遺伝情報発現装置の制御分子機構を提示する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究から、細胞内外刺激によってRNA合成酵素の活性を制御する新たな低分子化合物薬剤やウイルスのRNA合成酵素に対する抗ウイルス薬剤の開発に必要な基盤が提示される。

【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、大きく分けて以下の三つのテーマに取り組んでいる。(1) ウィルス由来 RNA 依存性 RNA 合成酵素の機能構造基盤、(2) 標準的な鋳型非依存的 RNA 合成酵素の機能構造基盤、(3) 特種な鋳型非依存性 RNA 合成酵素の機能構造基盤。このうち、(1) に関しては、宿主由来タンパク質との複合体結晶構造解析を行い、宿主の翻訳因子がウィルス RNA の合成に果たす役割を明らかにすることに成功し、当初の目的を十二分に達成していると考えられる。(2) に関しても真性細菌由来ポリ A 付加酵素とヌクレオチド複合体の結晶構造解析に成功し、さらに tRNA の末端を修復する酵素と tRNA の複合体の構造解析に成功するなど、最終的には当初の目的を達成できると考えられる。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>上記(3) 特殊な鋳型非依存的 RNA 合成酵素の機能構造基盤解析に関しては、若干進行が遅れているが、一定の成果を得ており、相互作用する因子との一部複合体に関しては結晶作成、回折データの取得にいたっていることから、達成が見込まれる。</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>		
<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>三つの大きなテーマに関して得られた研究成果は、何れも世界に先駆けた、ユニークな成果である。特に、ウィルス感染宿主のタンパク合成装置の一部がウィルス RNA 合成</p>		

にどの様に関与するのかを明らかにした成果は、高く評価できる。進化的な観点における生物学への貢献なども今後期待される。

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)

RNA 合成酵素はウィルス合成の要であり、機能構造の解明は直接的に創薬分野に有用な情報を与える。また、生物界におけるウィルスの普遍的存在を考察する上で、ウィルス生存の要である RNA 合成酵素の機能構造は極めて興味深く、学術分野への寄与も大きい。特に宿主因子が果たす役割の解明は、進化的な研究にも新たな視点を提供すると考えられる。今後、マイクロ RNA などに関わるタンパク質の構造解析に成功すれば、マイクロ RNA, ノンコーディング RNA 研究などのホットな研究分野の進展への寄与が期待される。

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)

本研究課題に必須である人的資源の集中など適切な研究実施体制を構築し、適切なマネジメントが行われている。また助成金は有効に利活用されている。特に論文発表、会議発表に関して積極的な公表が行われている。

研究課題名	細胞内構造構築 RNA の作用機序と存在意義の解明
研究機関・部局・職名	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 (元 独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディシ ナル情報研究センター・研究員)
氏名	廣瀬 哲郎

研究概要:

(1) 研究の背景

近年ヒトゲノムの 90%を占める無意味とされた領域から、タンパク質をコードしない正体不明の非コード RNA が産生されることが発見された。これらの RNA が生命現象の精密な調節に関わる可能性に注目が集まっている。我々は、その中から「細胞内構造作り」という新機能をもつ非コード RNA を発見した。

(2) 研究の目標

非コード RNA を中心に細胞内構造が作られる過程を研究し、RNA の働き方を明らかにする。また構造体の役割を解明し、非コード RNA が構造の材料に採用された意義を理解する。さらに新たな構造作りを行う RNA を探索し、その機能を司る新ルールを確立する。

(3) 研究の特色

遺伝子発現やシグナル伝達の足場となる細胞内構造体は、タンパク質によって構成されることが常識であった。本研究は RNA を中心に作られる構造体の成り立ちと存在意義を探る点に特色がある。また非コード RNA の新機能を掘り下げ、独自のルールの確立を目指す特色もある。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

これまでの生命科学は、ヒトゲノムのわずか 2%のタンパク質コード領域を対象としていた。残りの 90%が産生する非コード RNA の機能解明によって、未知のゲノム機能の理解と RNA の作用点を標的とした新しい医薬品の開発基盤の確立が期待できる。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる。
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究目的として、（１）長鎖 ncRNA によるパラスペックル構造構築と作用機序の解明、（２）新しい構図構築 RNA の同定と機能解析、（３）「アーキテクチュアル RNA」の作用モチーフの解明を掲げていたが、（１）、（２）については、研究計画に従い、着実に研究を進めている。具体的には、「パラスペックル構造形成メカニズムについての新たな知見」「パラスペックルは個体組織ではストレス誘導性であること」「パラスペックルによる転写制御因子の核質内量の調整」「ヒストン遺伝子の RNA 含有核内構造体による発現制御」「複数の新規 RNA 依存性核内構造体の同定」「核内構造体と筋萎縮性側索硬化症との関連の可能性」等を明らかにしており、研究は目標に向けて着実に進行していると評価できる。</p> <p>しかしながら、研究目標として挙げられていた、「パラスペックル構造における RNA とタンパク質の相互作用マップの解明」および「新規構造体を形成する RNA とタンパク質の相互作用の解明」については今後に残された課題と考えられる。これらの研究がさらに進展することを期待したい。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>当初の目的としていたパラスペックルタンパク質の MEN ϵ / β 上への結合マッピングや Cajal 体の精製、そこに含まれる RNA 分子種の同定など、未解決の問題に対しても、その対策、準備が具体的に記されており、研究目標の達成が期待される。</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（ <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)
ncRNA のよるパラスペックルの解析に関しては世界をリードしており、そのパラスペックルの形成のプロセッシング機構を解明した事は先進性があり、優位なリードを保持した事につながると考えられる。また、個体レベルの研究からパラスペックルがストレス誘導性の核内構造体であることを解明した点は、今後の研究の方向に大きく寄与すると考えられ評価できる。パラスペックル構造における RNA とタンパク質の相互作用マップの解明や ncRNA を基盤とする細胞内構造の生理的意義等が明らかになれば、ブレークスルーともなり、医療分野へも大きな波及効果をもたらすものと期待される。
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 (<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)
ncRNA は未知の分子種が多く残されており、その生理機能に関しても不明である。パラスペックルの構造基盤という確固たるデータを示した本研究課題の成果は、RNA 研究、細胞構造研究という分野において重要な知見であり、今後の当該領域の研究を先導するものと期待される。現時点ではまだはっきりしない点も多いが、細胞内構造体の機能が疾患等に関与する可能性はあり、医療分野等への波及効果も期待できる。
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 checked="" type="checkbox"/> 行われている ・ <input type="checkbox"/> 行われていない)
査読付きの学術論文誌に 12 件の発表を行っており、EMBO J、PNAS 等のハイインパクト誌への発表や総説 2 件も含まれる。共同研究者である博士研究員を国立大学の助教にプロモーションした点や、指摘事項への適切な対応も、マネジメントして評価できる。

研究課題名	大脳皮質の情報処理機能と神経回路の経験依存的な再編メカニズム
研究機関・部局・職名	大学共同利用機関法人自然科学研究機構・生理学研究所・生体情報研究系・教授
氏名	吉村 由美子

研究概要:

(1) 研究の背景

大脳皮質の神経回路は、生存環境に適応した機能を発揮できるように後天的に組み替えられる。例えば、病気や事故により網膜を損傷し、視覚入力を失ってしまった大脳皮質視覚野は、触覚や聴覚等の情報処理に参加するように変化し、触覚や聴覚の機能を向上させることが報告されている。このような、健全な感覚を向上させることにより失われた感覚を補償するしくみについてはほとんど明らかにされていない。

(2) 研究の目標

視覚入力を遮断して飼育したラットは、視覚以外の感覚情報を頼りに行動している。このラットの聴覚能力が向上していることを確認した後、視覚野神経細胞は音に反応するように変化しているか、その聴覚信号はどこから来るのかを調べる。この解析を発達脳と成熟脳で行い、それぞれの時期に特徴的な適応機構を見出す。以上により、後天的な機能獲得に伴い、神経回路がどのように再編成されるのかを明らかにする。

(3) 研究の特色

本課題では最先端の遺伝子工学的手法や光生理学を組み合わせ、従来は別個に行われてきた脳機能と神経回路の解析を同一個体で行い、両者を直接対応付ける、全く新しい試みである。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究はラットを用いて行うが、機能調整の原理はヒトの大脳皮質にも通じると考えられる。得られた成果は、先天性の感覚障害や脳卒中等により失われた機能を補完する治療法の開発に資するものであり、医療・福祉の分野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>本研究課題の当初の目的は（１）視覚入力を失った視覚野が聴覚情報処理に関与するか、（２）視覚野の関与により聴覚機能が向上するか等、の解明であった。これまでの研究では、視覚入力遮断の聴覚機能への影響は研究されていないので、その点では当初の研究目的に向かって研究が進んでいるとは言い難い。しかしながら、視覚遮断がもたらす視覚野内変化については興味深い成果が挙がってきているように思う。また、形態視遮断したラットが暗室飼育ラットよりも視覚弁別学習能力が低下したという結果は興味深い。聴覚遮断の視覚野機能への影響を調べる研究が行われており、一定の研究成果は挙げると考えられる。二光子顕微鏡を有効利用した研究成果を挙げることで、本研究課題の主要研究成果に関する論文発表を行うことを期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
<p>・所期の目的の達成の見込みが（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>大きな研究目的は、感覚入力遮断が脳皮質神経回路機能へ与える作用を調べ、脳皮質の後天的機能獲得の神経回路基盤を明らかにし、失われた感覚を補償する機構を探ることと考える。当初の具体的目的は（１）視覚入力を失った視覚野が聴覚情報処理に関与するか、（２）視覚野の関与により聴覚機能が向上するか、（３）代償機能獲得に伴い再構成された神経回路の同定、であった。これまでの研究では、視覚入力遮断の聴覚機能への影響は検討されていないので、その点では当初の研究目的に向かって順調に研究が進んでいるとは言い難いが、残りの補助事業期間での研究成果に期待したい。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が（<input type="checkbox"/>創出されている ・ <input checked="" 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 (ある ・ ない)

形態視遮断により、シナプス結合のある2・3層錐体細胞対が特異的な共通入力を受けにくくなるという知見、および形態視遮断したラットが暗室飼育ラットよりも視覚弁別学習能力が低下したという結果は、新規性が高いと考える。この結果は当初の目的の他に得られた成果と考えられる。

現時点では、明確にブレークスルーと呼べる研究成果はないと判断する。

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)

感覚入力に依存した大脳皮質回路の再編および機能制御は、脳の正常機能および機能損傷後の回復の理解に重要であり、本研究の成果は関連分野の進展に一定の寄与をする
と考える。

本研究課題の成果は、感覚器または脳損傷後の機能回復機構の理解を向上させることにより、将来的に社会貢献できるものと考ええる。

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)

当初の研究目的として、視覚遮断の聴覚機能への影響が設定されていたが、この問題については、当初の計画の実験が行われていないが、他に優先的課題が出てきたのでやむを得ないと思われる。本研究経費の約半分が二光子顕微鏡の購入費用に使用されているが、現時点では、それを用いて研究成果が挙げられているとは言い難い。ただし、この点については、二光子顕微鏡のセットアップに時間がかかったこととこれまでの研究期間が比較的短かったという理由があったと思われる。

本研究課題の主要成果は、まだ論文発表されていないが、これまでの研究成果から判断して、遠からず論文発表されるものと期待する。

研究課題名	循環器システムを司る分子実体の解明
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・生命システム研究センター・ユニットリー (元 独立行政法人国立循環器センター・細胞生物学部・研究員)
氏名	川原 敦雄

研究概要:

(1) 研究の背景

日本国民の主要な死因である心疾患や脳血管疾患は、心臓や血管などの循環器システムの破綻により引き起こるが、それら疾患の発症機構は不明な点が多い。ヒト循環器疾患に類似する症状を示すモデル疾患生物の作製およびその機能解析は、ヒト循環器システムの形成機構の理解やヒト循環器疾患に対する新しい治療薬の開発につながると考えられる。

(2) 研究の目標

申請者は、これまで脊椎動物間で保存された循環器システムの形成機構を解明する目的で、心臓・血管発生に異常を示すゼブラフィッシュ変異体の作製を行ってきた。本研究の目標は、循環器システムに特異的な異常を示すゼブラフィッシュ変異体の機能解析から、循環器システムを司る分子実体を明らかにすることである。

(3) 研究の特色

本研究の特色は、遺伝学的な解析が可能な新しいモデル生物であるゼブラフィッシュを用い、循環器システムを司る分子実体を解明する点である。申請者が作製した新規変異体と蛍光蛋白質による心臓・血管発生の可視化システムを組み合わせることで、循環器システムの形成機構を解明する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究で解析するゼブラフィッシュ変異体は、ヒト循環器疾患のモデル生物となりうるので、その病態解明は、ヒト循環器疾患の病態の理解に貢献できることが期待される。さらに、循環器疾患ゼブラフィッシュの表現型を抑えうる低分子化合物を検索することにより、ヒト循環器疾患の治療薬の開発につながる成果が得られ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>ゼブラフィッシュ心血管系変異体に対してイメージングと順遺伝学的解析を行うことで原因遺伝子を同定し、分子基盤を明らかにするのみならず、哺乳類での保存性も検証し、更には天然有機化合物の網羅的スクリーニングを行うという目標が当初計画では設定されていた。</p> <p>根幹となる順遺伝学的解析による原因遺伝子の同定及び分子機構の解析に関しては一定の成果は得られている。しかしながら、それ以外の部分については、残念ながら不十分であると言わざるを得ない。哺乳類での保存性の検証についてはヒトホモログにおける変異に関する文献探索に留まっており、ヒト Spns2 が S1P 輸送体として機能することは確認したようだが循環系との関連は明らかではない。また、化合物スクリーニングに関しては、内容を判断できる情報が提示されていない。</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>本研究課題は、研究代表者が 2009 年前後に第一著者としてトップジャーナルに発表した論文などの実績を基にして、まずはゼブラフィッシュの循環器系における変異系統バンクを作出して、遺伝学および分子生物学的解析を行い、その知見を哺乳類の循環器系における疾患異常のメカニズム解明等に活用するという研究構想であり、その全体構想としては適切だと思われる。論文についても本事業の予算規模を考慮すれば、よりインパクトの高いジャーナルへの発表が強く待たれる。ケミカルスクリーニングの実施をも含めて、奮起を促したいが、所期の目的の達成は可能だと判断する。</p>		
③ 研究の成果		
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が（<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		

・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）

循環器系におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナルの役割と言う面では、明らかに先進性・優位性がある。独自で単離した変異体の今後の解析から、先進性のある研究が生まれる可能性が充分に有る。TALEN を用いた変異体作成の技術は、国内では先進性があると言ってもいいかもしれないが、国際的にみれば、すでに CRISPER に移行しているとも言えることができ、そのような情勢をも十分に把握して研究を進め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）

変異体解析に端を発する Spns2 の機能解析については独自の成果が得られているが、種を越えた普遍的な循環器システムの形成機構の解明と呼べるレベルには至っていない。また、TALEN による遺伝子改変ゼブラフィッシュの作製については一定の評価をするものの本邦初という程度では先進的とは言えず、より簡便、効果的な方法がすでに実施されていることを勘案すれば、十分な成果とは言い難い。

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）

全体的には適切である。研究員（3名）やパートタイマー（4名）の人件費は平成24年度から始まっている。しかし、特に論文発表に関して、本プログラムのように大型研究費を用いて行われている研究であることを勘案すれば、現在の発表ではなお不十分であると言わざるを得ない。一層の努力を期待したい。

研究課題名	計算神経リハビリテーションの創出による脳可塑性解明とテーラーメイドリハビリの提案
研究機関・部局・職名	株式会社国際電気通信基礎技術研究所・脳情報通信総合研究所・室長
氏名	大須 理英子

研究概要:

(1) 研究の背景

脳卒中などにより脳神経系が損傷したことで生じる機能障害は、脳の変化を促す訓練（ニューロリハビリテーション）によって回復する可能性があることが分かってきました。一方、脳の機能を解明する基礎研究（計算神経科学）により、脳の各部位の役割や学習メカニズムが徐々に明らかになってきました。

(2) 研究の目標

本研究課題は、リハビリテーション医学と計算神経科学を有機的に結び付けることで、機能回復を積極的に促進する次世代のリハビリテーションを提供することを目標とします。それにより、「計算神経リハビリテーション」という新しい分野を創出します。

(3) 研究の特色

高度な脳画像解析技術と計算神経モデルを導入することで、新しいリハビリテーションを提案するという臨床応用的側面と、脳の機能回復メカニズムを解明するという基礎研究的側面の双方への貢献が期待できるところが特徴です。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

超高齢社会を迎え、活力のある高齢期を保障するのは国の重要な役割です。脳卒中による機能障害は、要介護になる原因の3割を占めています。本研究課題は、機能回復を促進することで高齢者とその家族の生活の質、クオリティオブライフを向上させることに貢献します。

【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>研究は概ね順調に進捗していると思われる。補助事業期間としては最終年度に入っており、今後研究成果の臨床応用が重要になってくると考えられる。そのため研究員が臨床に接する機会をぜひ設けていただきたい。また計算神経リハビリテーションという一般にはなじみのない新しい分野であるため、リハビリテーション医療を実際に担っている、リハビリテーション科医師やリハビリテーション専門職種（理学療法士・作業療法士・言語聴覚士）が多く参加する学会や研修会での積極的な情報発信を望みたい。</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>補助事業期間中の具体的な目標として、1) 機能回復の計算神経モデルの構築、2) 可塑性を誘導する新しいリハビリ手法の提案、3) 脳画像データに基づき適切な訓練手段を処方するリハビリシステムの提案の3つが設定されている。1)と2)は概ね順調に研究が進捗していると思われる。3)については、現在脳画像データのデータベース構築を行っている最中であるが、エントリー数がまだ少なく、今後多施設化に向けた具体的な方策は未知である。そのため、実際に脳画像データに基づき適切な訓練手段を処方するリハビリシステムの提案は、補助事業期間終了後になると思われる。</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>		
<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>		
筋電図が計測できない患者や、運動機能が保たれているのに感覚障害が重症である患		

者を対象とした訓練手法など新しいリハビリテーションの提案「重症度の高い片麻痺に対する両手運動と電気刺激を利用した訓練 CHASE」、「感覚まひ患者に対する皮膚電気刺激を介した触覚フィードバックシステム SENS」には先進性・優位性が認められる。

訓練中の脳ダイナミクス推定とフィードバックシステムは、新しいニューロリハビリテーションの提案につながるブレークスルーと呼べるような研究成果と考えられる。

④ 研究成果の効果

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

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

神経の可塑性を効果的に誘導する、神経計算リハビリテーションという新しい手法の開発により、特に脳卒中のニューロリハビリテーション進展への寄与が見込まれる。

研究成果の臨床現場への波及が図られれば、脳卒中の機能回復が促進され、障害の軽減や活動性向上が見込まれる。それにより脳卒中患者の社会復帰や職場復帰の促進、脳卒中患者の合併症発症率の低下、原因の3割以上を脳卒中が占める「寝たきり」の減少といった社会的、経済的課題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)

研究実施マネジメントは概ね適切に行われていると考える。研究代表者を含めた主な研究員が基礎系研究者である。今後研究成果の臨床への転移を促進するため、今まで以上に研究員が臨床現場へ出向いたり、患者の生の声を聞く機会を持つことが望まれる。

論文発表、会議発表、知的財産権の出願等、適切に行われている。

人文社会系

研究課題名	ヒト記憶への加齢の効果に関する脳内機構の解明とその応用可能性
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院人間・環境学研究科・准教授
氏名	月浦 崇

研究概要:

(1) 研究の背景

ヒトの記憶能力は加齢によって低下します（加齢要因による記憶の抑制）。一方、嬉しいことや悲しいことはより記憶されるように、記憶は様々な心理的要因によって修飾され、促進されます（心理的要因による記憶の促進）。しかし、これらの要因が脳内でどのように処理されているのかについては、未だ解明されていません。

(2) 研究の目標

本研究では、①加齢と心理的要因がヒト記憶に与える影響の基盤となる脳内機構を解明し、②その成果を生かして高齢者の記憶機能を維持・向上させる記憶訓練法を開発、その効果を明らかにすることを目的とします。

(3) 研究の特色

本研究では、①健常若年成人・高齢者を対象とした脳機能イメージング研究、②脳損傷患者を対象とした行動学的研究、を基礎研究として行い、さらに③記憶を促進するか訓練・介入の効果を解明する応用研究を行います。このように異なる複数のアプローチを用いて基礎から臨床・応用へと架橋する本研究の特色は、世界的に例がない最先端のものです。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の成果は、高齢者が記憶機能の維持・向上を通して社会の一員として健やかな生活を送るための医療・教育等のイノベーションへ貢献し、今後健康寿命の延伸が重要な問題となる他の先進国に先駆け、日本が加齢研究の分野で国際貢献を行う礎とな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>高齢者を対象にした認知能力の経年変化のメカニズムについての、社会・経済的にも意義のある、良質で多角的な視点を備えた研究であり、若干の問題はみられるが、着実に研究成果を上げている。研究成果は、この領域で国際水準に達しており、学界としても高く評価されている。特に、報酬・罰による動機づけと記憶の相互作用の神経基盤の成果は注目される。</p> <p>加齢に伴う記憶障害のメカニズムの解明は、高齢社会で多発する記憶障害や認知症の診断や高齢者の生活態度の問題に直接関わるものである。今後は、基礎と臨床をつなぐ意味でも、高齢者の負担を少なく実施できる記憶機能の診断法の開発や、加齢に伴う記憶維持やリハビリの方法にアプローチする研究に力点をおいた研究の展開を期待する。</p> <p>本研究課題は国民が強く知りたいと願う内容を含み、なおかつ要望に十分応え得る成果をあげており、今の情報発信レベルにとどまらせておくべきではない。ただこれは、若手の研究者本人にだけゆだねるのではなく、より広く国民に周知する手段を援助するような手だても必要であろう。</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、加齢に伴って起こるヒト記憶機能の抑制的変化が、記憶に対して促進的影響を与える心理過程との相互作用の中でどのように影響され、その際にどのような脳内機構の変化が起こるのかを、認知心理学と神経科学の融合による学際的アプローチによって明らかにすることとされている。また、その達成のため以下の研究が行われている。①健常若年成人と健常高齢者に対する横断的なfMRI研究、②脳損傷患者を対象とした神経心理学的研究、③健常高齢者を対象とした応用研究（介入研究）。ここに見るように、目的・目標は、応用側面も含め、明確である。そして、そのいずれの面においても相応の成果を上げている。関連する業績も多く発表され、研究の進捗は順調であると評価できる。</p> <p>研究申請時には、上記③応用研究（介入研究）の目的として、高度不飽和脂肪酸の摂</p>		

取と記憶能力の関係についての検討が目指されたが、実施上の問題から食習慣の質問紙調査に変更された。その結果、食習慣効果より日常的運動や知的・社会的活動が認知機能の維持に深く関係している点を発見した点は、研究の好展開として評価できる。また、上記②の研究において、脳損傷患者だけでなくパーキンソン病患者にも対象を広げたことにより、記憶と情動の二重乖離の問題を解明する上で、研究に厚みが増している。

このように、研究計画は、必要な変更が加えられつつ、概ね達成されているが、若干の問題もある。例えば、上記①の研究では言語刺激や顔刺激の両方を用いており、脳内機構と刺激処理過程の違いを示しているが、その関連性を同一水準の問題として扱う説明には飛躍がある。また、本研究課題で掲げた3つのテーマの整合性を高め、基礎から応用へ向けた連続性のある研究パラダイムの構築をさらに明確にすることが、本研究に残された課題と思われる。

③ 研究の成果

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

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

・当初の目的の他に得られた成果が (あり なし)

fMRI 研究、神経心理学的研究、介入研究の3つを有機的に結びつける方向をもった包括的研究である点、また記憶に影響を及ぼす情動系機能の問題について二重乖離の原理から記憶と報酬・報酬系の脳内機構を明確にした成果は、類する研究が少なく、優位性が認められる。

ただし、今回のテーマに関連する個々の fMRI 研究、神経心理学的研究、介入研究については、いくつかの先行研究があり、先進性・斬新性のある研究とは言い難い。また、技術的な先進性、優位性の面では、従来の記憶研究と fMRI などのオーソドックスな機器による脳機能との関連性の研究にとどまっており、特に際立つ点はないように思われる。

記憶障害に関する神経心理学的研究としては、国際的な水準の研究成果を出しているが、基礎と応用の関連性を繋ぐという観点からすると、ブレークスルーと呼べる成果を創出しているとは言い難い。基礎的成果を高年齢者記憶のリハビリに应用するという意図は理解できるが、実際に行われた応用研究の結果は、今後の高齢者支援に対して有益と考えられるものの、常識的なレベルの問題提起にとどまっている。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (見込まれる 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

本研究課題が、従来の基礎研究の域を出て、臨床応用に資する研究となるべく努力している点は、これまでの研究とはひと味違う特徴を持っている。その意味で、本研究課題は、これからの高齢者社会において注目される記憶障害や記憶維持の研究分野に発展する可能性がある。

高齢化社会への対応はわが国の喫緊の問題である。高齢者の認知症を含む記憶障害や記憶維持の問題はその一環であるが、本研究課題は、この問題の解決を意図した点で評価され得る。特に、高齢者の記憶維持について、高齢者の社会的活動の推進や適度な運動といった個人でも日常的に対処し易い対処法を、神経心理学的成果を踏まえて示唆している点は、実践につながり得る貢献である。自分の記憶のどの部分がどのように変容したか（するか）を把握できることも、高齢者の人生設計にとって大いに有益であろう。本研究の結果が、高齢者対策における社会的、経済的課題解決、高齢者のQOLの改善などにつながることを期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われている ・ 行われていない）

研究実施マネジメントは適切に行われている。特筆すべき点は、東日本大震災や所属機関の変更にもかかわらず研究計画に沿った実験が適切に行われている点、基礎と応用の双方からのアプローチという精力的な研究努力が研究開発や研究成果に現れた点、助成金の使途において、一部の機器の活用に問題が生じたものの研究目的の大半を期限内に遂行できた点などである。なお、指摘事項に対して迅速に対応して成果を挙げた点も評価できる。

研究成果の発信面は、海外の学術雑誌での成果の公表、一般書の刊行などを含め、十分に論文発表や学会発表等を行っており、着実である。また、研究成果は国内外の学界で高い評価を得ている。

知的財産権は研究の性格上発生していないが、加齢にともなう記憶維持を促進する新たな方法という点が示されれば、今後の研究成果によっては、特許権の発生も期待できる。

国民との科学・技術対話の実施状況については、一般人対象の公開授業などを積極的に行い、研究成果の公表に努めている点は評価できる。また、研究の意義、進行状況、成果、研究者の紹介等を行う Web ページを本研究採択直後から公開している点で、国民との対話を深めるという研究者としての義務を果たしている。ただ欲を言えば、高齢者問題は一般が強く求めるものでもあり、研究の結論部は分かりやすいことから、プレスリリースや新聞紙面などを効果的に用いた、より広い公表も期待したい。

研究課題名	ネットいじめ研究の新展開 – 「行動する傍観者」を生み出すプログラム–
研究機関・部局・職名	筑波大学・図書館情報メディア系・准教授
氏名	鈴木 佳苗

研究概要:

(1) 研究の背景

ネットいじめについては、誹謗・中傷の書き込みなどが行われ、被害が深刻であることが指摘されており、国内外で対策の検討が課題となっている。しかし、ネットいじめ対策の内容分析や対策の効果についての検討は十分に行われていない。

(2) 研究の目標

本研究では、1) ネットいじめの生起状況や対策の網羅的な情報収集と整理、2) ネットいじめの「行動する傍観者」の行動によってネットいじめ状況が変化する対人相互作用過程を再現するインタラクティブ・ソフトウェア (IS) の開発、3) 2) の IS を組み込んだ新しい教育プログラムの提案とその効果の検討を行う。

(3) 研究の特色

ネットいじめをエスカレートさせる「傍観者」の行動と、学習者の動機づけを高める IS に注目し、「沈黙する傍観者」から「行動する傍観者」を生み出すためのプログラムを開発することでネットいじめの低減を図る。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

上記の新しい IS や教育プログラムに加えて、今後のネットいじめ対策、実践、研究を発展させるための情報 (ネットいじめの生起状況、国内外のネットいじめ対策事例、プログラムに含める必要のある内容など) を提供できる。また、本研究の成果によって教育系 IS 市場の開拓・活性化も期待できる。

【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>ネットいじめ問題の解決に向けて、「行動する傍観者」を生み出す IS（インタラクティブ・ソフトウェア）を開発し、教育現場での実用化を図るという本研究課題のねらいは斬新である。また研究実施に伴い生じた（開始段階での東日本大震災の影響を含む）困難への対応は適切である。</p> <p>一方、本研究課題の学術的・理論的側面は、より意識化し考察を深め本格的論文に結晶させる余地がある。また、教育ソフトは開発されつつあるが、広くネットいじめやいじめの低減を実現し得るか否かについては現段階では判断材料がほとんどない。</p> <p>ただ研究成果は、中長期的な効果検証の計画を策定し、補助事業期間終了後も研究を継続することにより、十分期待できる。そのためには、開発途上にある本研究課題の研究テーマである教育プログラムの学術的背景をもっと明確にし、その有効性を理論的に裏づける努力が必要である。具体的には、ネットいじめを目撃した者が、どのような場合に「沈黙する傍観者」となり、どのような場合に「行動する傍観者」となるのか、これを規定する社会心理要因を整理し、本プログラムを体験すると、どのような心的メカニズムが働いて後者の方向へ動機付けられるようになるのか、が明示されれば、教育プログラム自体の先進性と優位性に関して高い評価が得られるであろう。加えて、調査で得たデータのみならず、教育プログラムの効果検証によって得られたデータを論文化する可能性も広がり、本研究課題の学術的価値が格段に増すことが予想される。</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>本研究課題は、ネットいじめやいじめの低減を目指し、①情報収集・調査、②IS（インタラクティブ・ソフトウェア）の開発、③IS を組み込んだ授業案の提案・配布・実践サポートの3点を目的とする。目的達成のための具体的目標も明確にされている。調査には当初遅れがみられたが、期間や対象の変更によりかなり挽回され情報の蓄積が（定量的には示されていないが）なされ、興味深い実態も把握されている。ただ、それらを本格的論文として理論化し学術的研究面を高める方向性は希薄である。IS の開発</p>		

は予定通り進み納品予定、授業案の評価、授業の実践についても複数の学校からの協力が得られる見込み、とのことであり、一定の達成度は見込まれる。ただ、IS および授業案の内容に関しては不明確であり、「行動する傍観者」を生み出す内容であるかどうかは読みとれない。またそれらの効果検証が補助事業期間中に十分実施できるかも不透明である。

本研究課題の本来の目的を達成するためには、IS の効果検証を中長期的に行う必要があると考えられる。現在のところ補助事業期間中に実施可能なのは IS を体験した直後の高校生の印象評価を求めるにとどまるように思われる。このプログラムを利活用することによってネットいじめを低減、もしくは悪化を防止できることを示す追跡調査の計画を立てておく必要がある。

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）

ネットいじめの実態（悪口、陰口が多い、またときに書き込みを制止する、被害者に寄り添う行動がみられるなど）に関する事実には高い新規性は認められない。もちろん、実証的に確認した点は評価できるが、どのような場合に仲介者となるのかに関する知見を示してほしい。「行動する傍観者」を生み出す教育プログラムの開発という着想自体は斬新であるが、教育プログラムの構造や特長が明確になっていないため先進性の評価がしにくく、また教育的にどのくらい効果があるか理論的に予測しにくい面がある。

開発中の IS が当初の目的にかなうものであれば、特筆すべき成果といえる。しかし、現時点では、その内容が明らかでなく、効果検証もなされていないため、判断できない。

④ 研究成果の効果

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

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が（見込まれる ・ 見込まれない）

いじめをめぐる従来の研究では、沈黙する傍観者の心理について語られることが多かった。本研究課題により、いじめを目撃した者が、どのような場合に積極的な仲介行動をとるようになるのか、その社会心理的要因が明らかになる可能性があり、その点は当該分野の理論的進展に寄与することが大いに期待できる。

研究代表者が構想している IS が、所期の目的にかなうものであれば、社会現象化しているネットいじめの解決に役立ち、特に教育現場への貢献はかなり大きなものになる

と考えられる。また、教材として商品化され市販されるようになれば、一定の経済効果も期待できる。ただし、現時点では、効果検証がなされていないため、希望的観測にとどまる。

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）

当初の研究計画自体は概ね適切に立てられている。また、実働性を重視した研究実施体制や進展に応じ訪問調査先を変更しつつ多様な視点を取り入れる努力がみられる点は評価できる。調査の遅れを取り戻すために、適宜人員を増やし研究実施体制の強化を図るなど、指摘事項への対応も順当になされており、実施マネジメントは概ね適切に行われていると判断される。ただ、最終年度には、さまざまな活動が圧縮された結果になっているため、さらに相当な努力が必要であると考えられる。

研究成果の発信については、国内外での学会発表が活発である点は評価できるが、査読付きの公刊論文はまだ1篇しかない。申請者が述べているように、ツールの開発を主目的とした研究のために得た資料は論文化しにくい面があるが、科学的理論をベースにしたツール開発であれば、事前調査で得たデータは十分論文化可能であると考えられる。今後の努力に期待したい。

国民との科学・技術対話の実施状況については、学校教育の現場に向けて、ネットいじめに関する講演や雑誌への寄稿を行っており、国民への発信を積極的に行っている点は評価できる。今後は、学校関係者だけでなく、より幅広い層を対象とした情報発信活動を行うことを期待したい。

研究課題名	日本と世界における貧困リスク問題に関するエビデンスに基づいた先端的学際政策研究
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院経済学研究科・教授
氏名	澤田 康幸

研究概要:

(1) 研究の背景

国内外を問わず貧困問題が深刻化している。日本は「格差社会」となり「孤族」の貧困が社会問題となっている。また、国連中心にミレニアム開発目標が設定され、世界の貧困削減に取り組んできたが「絶対貧困」の問題は根本的に未解決である。

(2) 研究の目標

貧困対策のためには、実態把握に基づいた周到な公的扶助政策の設計と実践が不可欠であるが、日本や途上国では世帯や個人に関する実態調査が全く不十分である。本研究では、「リスクと脆弱性」の概念を柱とした緻密な貧困実態調査を日本と途上国で行い、エビデンス（科学的証拠）に基づいた政策形成のための実践的学際研究を行う。

(3) 研究の特色

自然災害により世界の人々が貧困に陥る「自然災害リスク」、貧困層がうつ病・自殺に追い込まれるという「精神健康リスク」、日本とアジアで急速な高齢化が進み、貧困層が身体的健康悪化の罠に陥るという「身体健康リスク」、という3視点から周到な貧困実態調査を実施し、最先端の分析手法による知見を有効な政策の実践へつなげる。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

自殺対策の文脈で確立する、周到な学術的実態調査に基づいた政策形成の「官民連携モデル」が他分野へ波及する効果、世界の自然災害実態調査や世界最速で高齢化する日本の実態調査をもとにした政策設計手法を国際公共財として発信するという知的国際貢献効果が期待される。

【総合判断】		
○	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>本研究課題は、分野や地域などの面できわめて多角的に展開され、研究計画は着実に実施されており、また研究申請以降に起こった東日本大震災を研究対象に加えるなど、当初の計画を上回り進んでいる。</p> <p>研究成果のなかには、オリジナリティが高いだけでなく、実社会への応用やエビデンスに基づく政策・制度設計にとって有用な注目すべき成果が含まれている。目標とされている政策介入の面については、これからの努力も期待されるが、その基盤は築かれつつあり、所期の目的・目標の達成が十分に見込まれる。ただ、ブレークスルーの実現のためには、多角的な研究の諸側面をより論理的、緊密に結びつける方向が求められる。</p> <p>また今後は、当初計画の研究調査事項を、補助事業期間内に適切に終了させることが必要である。特に、今後の課題として挙げられている、 Bangladeshでのフィールド実験、および東日本大震災被災地での調査については、最新状況を見極めた適切かつ早期の意思決定が必要とされる。</p> <p>研究成果の発表は質量ともに充実し着実である。なお、学術的な発表だけでなく、一般向けの広報活動にも力が注がれており、専門家以外の人々の理解の向上に役立っていることも大いに評価できる。欲を言えば、他分野の実務家への発信や対話の推進も期待したい。</p> <p>今後継続・発展させるべき研究テーマについては、競争的研究資金の獲得など計画的な対応が求められる。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（■ある ・ □ない）		
<p>貧困問題について、自然災害リスク、精神健康リスク、身体健康リスクの3つの見地から厳密な実証研究を行い、有効な貧困対策を検討するという明確な目的が立てられている。また各目的について、保険やリスク削減技術の検証、自殺に対する有効な政策手段の明確化、障害者政策の評価と今後の介入への提言、などが目標とされている。具体的な目標はみな現実的な政策介入の設計・実施と評価を指向したものである。現在まで</p>		

の成果は、ほとんどが実証研究の側面のものであり、画期的な発見を含んでいる。一方、政策介入（目標）面は、インパクトのある方向もみられるものの現在の段階では限定的であるが、その基盤は実証研究によって十分に築かれつつある。これらから、所期の目的を達成することが大いに期待できる。

なお、バングラデシュでの社会的不安定性による研究の遅れ、および東日本大震災被災地での調査の問題は理解可能であり、対策も講じられているため、全体として進捗状況は順調であると判断する。

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）

自然災害リスクについては、中国四川や東日本大震災などのデータ解析、日本における自然災害罹災経験の研究などから得られた社会関係資本に関する様々なエビデンス、フィリピンの伝統的労働慣行の分析・再評価などについて先進性・優位性が認められる。東日本大震災復旧・復興インデックスも有用な情報を提供できている。

精神健康リスクについては、地域自殺対策緊急強化基金、青色照明の自殺抑制効果や自然災害が自殺に与える影響の分析など、具体的な自殺対策の立案にも有用な先進的な研究成果を挙げている。これらは経済学的な研究だけでは到達できない優れた学際研究である。

身体健康リスクについては、東日本大震災における高齢者の被災実態の調査、ネパールの障害者の教育収益率などの研究成果が先進性、優位性を示している。

ブレークスルーという点については、それぞれの成果は非常に優れているが、現段階ではブレークスルーとは呼びにくい。自然災害リスク、精神健康リスク、身体健康リスクの諸側面を統合する理論的視野を開くことによってはじめてブレークスルーが実現されるのではなからうか。たとえば社会関係資本への注目など、既にその萌芽はみられるが、分析は未だに離散的なところにとどまっている。理論的統合が望まれるところである。

また、経済学以外の分野で提供されてきた仮説、主張について、経済学とそれらの学問分野において適切な協力体制を組むことによって、政策の企画立案の基盤としてのエビデンスにすることができる、ということを示した点は、政策企画立案プロセスにおけるブレークスルーに繋がる可能性がある。

なお、東日本大震災を受けて、当初の目的に加え、これに関する貧困リスクの問題に取り組み、社会関係資本の効果の実証などについて特筆すべき研究成果を挙げている。

当研究課題の成果のいくつかは、経済学以外の分野での有力専門誌に掲載されており、経済学と他の学問分野との適切な協力の有する可能性について、大きな広報効果を

有する。

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)

東日本大災害後の被災者の行動変化が社会関係資本に与える影響、その蓄積状況が被害に与える影響など自然災害リスクに関する研究で得られた成果は、開発経済学やリスクと不確実性の研究、防災学・貧困研究において、新しい材料を提示している。また、自殺対策の定量的効果などの貢献は、精神医学、公衆衛生学・疫学など経済学と他の分野との適切な協力が大きな効果を生むことを具体的に示している。身体健康リスクについては、日本及びネパールの研究から、高齢化研究に寄与している。

研究成果はいずれも政策の企画立案に直接結びつくものというよりは、その前提のエビデンスの提供を行うものである。このため社会的、経済的課題の解決への貢献を判断するためには、おそらくもう一段の昇華が必要である。しかし非常に貴重なエビデンスの提供（たとえば青色灯設置の自殺予防効果の発見、障害者の高い教育収益率の発見、伝統的労働慣行の内的動機付けの維持の観点からの再評価等々）が行われていることを踏まえ、平成 25 年度の最終年度での研究において、適切な政策提言に結実することを期待する。

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)

研究計画、研究実施体制は適切であり、それに基づき適切なマネジメントが行われている。災害リスク、精神健康リスク、身体健康リスクの各研究パートに担当する研究者を適切に配置するとともに、補助事業者自身が、調査設計、実施、データ解析、論文執筆などを主導的に行っている。また、研究進捗管理、予算の配分や執行の面でもリーダーシップを発揮していることが窺える。研究対象の変化に応じた調査内容の変更も適切に行われている。助成金の使途等や指摘事項への対応も問題がない。

研究成果の発信の面では、研究成果の第一義的な発表の場である英文ジャーナルを中心とする専門誌に、すでに累積で 33 件（採択済みを含む。査読つき掲載済みは 16 件）の論文を掲載しており、補助事業の規模からみて十分な量的成果を挙げていると評価できる。そのうちのいくつかの論文は、経済学のみならず、他の（精神医学や公衆衛生学）分野の有力専門誌に掲載されており、付加価値の高い研究成果が出ていることを示しており、大きな成果と言える。トップジャーナル掲載論文がさらに増加することを期待したい。

会議発表については、専門家向けが累積で 48 件と報告されており、この一部は今後

研究課題名	ノイズ効果低減と適応的キャリブレーションで明朗な視界を構築する視覚系の機能の解明
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院人文社会系研究科・准教授
氏名	村上 郁也

研究概要:

(1) 研究の背景

ものを見る脳の回路には特有のノイズが必ず乗っているが、現代社会での各種デザインは見る人のもつノイズを考慮した見やすい表示になっていない。視覚弱者から健常成人までが様々な環境下ではっきりした視界を得るためにどうすればよいのか、脳の仕組みの解明が世界的な課題である。

(2) 研究の目標

脳のノイズを巧妙に避けながら知覚現象の作用で脳の回路を感度良く変えてやる心理学的な手法を開発し、様々な視力の成績を良くするための具体的な手段を場面ごとに見出す。画像を観察する知覚実験、身体を動かす実験、成績変化の特性のモデル化や脳の活性化の計測を同時進行させ、外部からの操作に回路が自然に適応するメカニズムを明らかにする。

(3) 研究の特色

これまで不可能であった視力向上が実現できる心理学的な発想での表示技術を用いて知覚を変容させ、脳の回路がノイズの存在下で最適に動くように自身を適応させた結果として種々の知覚現象に機能的な意味を与える。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

視覚の計算メカニズムにおけるこうしたノイズと適応力の解明が、通常体験したことのない高感度の実現につながり、誰にとっても見やすい環境デザインや乗り物の安全設計、字がくっきりする電子版の眼鏡の開発への応用などが期待できる。

【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>本研究課題では、視覚系のノイズの分析とその低減についての基礎研究の遂行が目的とされている。そのための実測・実験・推定などの実施方法も明確である。また並行して、ノイズ効果低減のための純粋基礎技術の発明を検討し、明朗な視界を得るための基盤技術を開発することも目指されている。</p> <p>基礎研究面では、低次視覚過程において、ノイズ低減効果が自動的に適応的キャリブレーションを生じさせることを、心理物理的に、また脳過程についても解明した点、外界の不明瞭な動きに対する中心野の感度の上昇を運動透明視において発見した点など、学術的意義のある新しい知見が出されている。研究は、行動実験だけでなく、脳科学の研究も含めて精力的に展開され、国際的な業績も多く生産されている。また視界明朗化技術への応用可能性も窺える。ただ、分析を立体視や時間的相互作用にまで広げ、さらに、個々の実験から得られる知見を統合したシステム・理論を構築する方向が必要である。</p> <p>純粋基礎技術の発明については、眼球運動障害、ノイズ効果低減に関する計測手法、適応的キャリブレーションなどの側面で成果が出されつつある。具体的な応用技術に展開するために一層の努力が望まれる。</p> <p>応用面については、具体的な基盤技術の提供は「将来的に」とされており、必ずしも本補助事業期間中の実現は想定されていないようであるが、技術開発を目指す以上、関連企業などとの連携も必要であろう。研究の分かりやすい公開と企業対話についての努力と展開を期待する。</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>本研究課題の目的は、視覚系のノイズを実測し、その悪影響を低減させる知覚実験を行い、視覚系内部の適応的キャリブレーションとその神経基盤としてのネットワークのありかたを推定することとされる。またそれと並行して、「ノイズ効果低減のための純粋基礎技術の発明を検討し、健常成人にとってはスーパー感度実現、視覚弱者にとって</p>		

はハンディキャップ克服となるような技術を開発することを目指す。・・・基盤技術の提供を将来的にできることが、本研究課題の技術開発の側面が遠目に目指す道筋である」とされている。

この研究課題では、これまで十分解明されていなかった、視覚系機能の初期過程を最新の技術によりミクロなレベルで捉えることに成功するとともに、初期視覚系での特徴を利用して、視覚刺激提示の改善という応用的分野に適用する展望を開いている。従来基礎研究の枠を出ていなかった視覚心理学研究を、より応用的な視野をもって広げており、目的達成を見込むことができる。ただ、低次視覚系での空間的相互作用現象だけでなく、時間的相互作用現象が、ノイズ低減によりどのような知覚的效果をもつのかを検討して欲しい。

また、現在までに得られている成果は、運動面の弁別感度の上昇や明るさ・色同時対比効果の増強などである。これらの知見は視覚科学的には重要なものであるが、「明朗な視界」を支えるメカニズムの全体像を明らかにするためには、運動・位置・方位・色知覚など以外にも、奥行視なども含めた空間視および視野の安定と恒常性、物体視などの視覚能力においても同様の原理が適用できるかどうかの検討が必要である。実際の技術開発につなげる取り組みも重要で、その達成のためには一層の努力が必要である。報告書に見られる実験題目群には、上記に関連した取り組みが複数あり、進行を急ぐ必要がある。また基礎的な実験課題群から得られた個々の知見の有用さを超え、それらの知見を統合した全体的なシステムの構築を望みたい。同時に、ノイズ効果低減と適応的キャリプレーションに関する計算理論的アプローチの本格的定式化も望まれる。これは本研究課題の成果に汎用性を持たせる意味でも重要である。

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）

フラッシュ・ドラッグ効果が前注意的処理段階で生じることを示した点は新しい。誘導運動と実際運動の相互作用によって、運動面の分離知覚が向上することを見出した点は、応用可能性がある。

静止している図形に動きが知覚されることは周知のことであったが、その脳内基盤が背側経路視覚領野にあることを確認した点は学術的意義が大きい。

明るさや色対比効果が周辺領域をフラッシュ提示することによって増強することを見出した点は、学術的意義ともに、視界明朗化技術に応用可能性がある。

全体的に本研究課題は、これまで測定困難とされた視覚系のミクロな機能の特性を捉えることを可能にした点で、先進性と優位性がある。

このように、先進性と優位性を持ち、また応用可能性がある知見がいくつも出されて

いるが、それらを統合したシステム・理論はみえず、(可能性は認められるものの) 全体としてはブレークスルーとは呼びにくい。

当初の目的の他に特記すべき研究成果としては、まだ論文化はされていないのかもしれないが、「主観的には見えないフランカーによる Collinear facilitation 効果」などは、視界鋭敏化技術などへの応用可能性がありそうである。

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)

本研究課題は空間的相互作用に焦点を当てているが、その研究パラダイムを工夫し、刺激提示の時間的相互作用についても検討することは可能で、視覚心理学にとどまらず認知神経科学への研究展開も十分考えられる。成果には、運動面の弁別感度の上昇や明るさ・色同時対比効果の増強など、視覚科学的には重要なものが多数あり、関連する研究分野の進展に寄与しているし、今後の展開も見込まれる。

本研究課題の中心は基礎研究であるが、他の研究領域などへの広がりももち、応用・技術開発も目指されている。特に、明瞭な視界構築のための画像提示技術などは、眼球運動障害患者、視覚・知覚弱者の視認精度や生活の質向上のためのユニバーサル・デザイン構築につながる可能性がある。ただ、現段階では、応用技術への展開に関する取り組みは手薄である。そこに至るためには、基礎研究だけではなく企業の手も必要であろう。この分野の研究・技術開発の進展は早く、国際的競争にも対応できるよう、今後の努力に期待したい。本研究課題の社会的、経済的課題の解決への貢献は長いスパンでみる必要がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

多くの実験を目的に従って構成し、また適切な改善を加えつつ研究計画は適切に実行されている。また実施体制は、研究者の研究科配転などもあり、必ずしも十分な研究環境になかったにもかかわらず、効率的に組織され、研究参加者の実験実施も順調で、成果が挙がっている。研究実施マネジメントは適切で、助成金は多くの実験課題の遂行にあたって有効に利活用されている。

なお、応用技術への展開の段階では、研究実施体制に、ヒューマンインタフェース系や人工視覚関係のエンジニア的人材も加えての推進が必要であろう。

研究成果の発信については、インパクトファクターの高い専門誌に数多くの論文が採択され、国内外の学会での積極的な発表もなされ、高い評価を得ている。また、初期の指摘事項に対応して、研究プロジェクト専用の Web を開設して、研究成果を掲載し、研

究の周知を図っている。さらに、既に取得している眼球運動自覚的測定法の特許権により、その周辺特許の取得に向けて、眼球運動障害患者の視認能力向上に向けた臨床応用の実証データをデータベース化することを、本課題でも行っている。

国民との科学・技術対話の実施に関しては、模擬授業や高校への映像配信、遠隔地からの質疑応答という形で、国民との対話を双方向的コミュニケーション的に図る努力がなされている。ただ、本研究課題は一般には理解の難しい内容をもつ。Web を見る限り、さらに一般の理解を得る方向が欲しい。たとえば、実験に関して見て分かるというデモンストレーションや、それが将来的にどのような貢献を果たすのかの例示なども望まれる。また、本研究成果利用の促進という観点からも、他研究領域だけでなく関連企業に対して理解を得る工夫が必要であろう。

研究課題名	看護卒後教育による mid-level provider 育成と医療提供イノベーション
研究機関・部局・職名	東京医科歯科大学・大学院保健衛生学研究科・教授
氏名	井上 智子

研究概要：

(1) 研究の背景

我が国の医師主導型の医療提供システムは、外来・在宅療養への移行や病児保育の未整備など、社会や生活形態の変化に十分に対応し切れていない。Mid-level provider（高度実践看護師）とは、医師から独立して医療を行う大学院教育を受けた看護師であり、諸外国ではナース・プラクティショナーを始めとして、その活躍はめざましい。

(2) 研究の目標

先ず我が国での高度実践看護師のあり方を検討し、教育プログラムを開発する。開発されたプログラムで高度実践看護師を育成し、健康や人々、社会に対する効果を測定する。さらに高度実践看護師を核とした、新たな医療提供システムのあり方を提案する。

(3) 研究の特色

看護は人々の「治療と生活」の双方に関わっている。本研究は、多様化する国民の医療ニーズに対応するため、病院、地域、産業などあらゆる場で活躍する看護職の高度化を図ることで、従来にはない生活者の視点からの医療システム構築と産業創出を目指す。高度実践看護師育成では、大学院看護国際人育成プログラムを駆使し、海外提携5大学との e-learning や国際交流を取り入れながら行う。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

看護師主体の医療により、初期医療へのアクセス向上、医療費削減の効果が期待されるだけでなく、さらなる健康社会の実現につながる。また治療と看護の融合によるケア提供は、生活を重視した医療サービスの提供を可能とする。高度医療施設においても、人々の生活や主体性を尊重した治療・療養生活が推進できる。

【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>医療現場は多様化・複雑化してきており、更には学問の発達に伴って一層高度化してきている。このような状況から、看護職へのニーズも変化してきているのが現状である。このような状況をしっかりと受け止め、今後必要とされる高度実践看護師の育成を目指した教育プログラムを開発するとともに、実際に現在の専門看護師（高度実践看護師の候補者）に試行し、分析・評価したことは高く評価したい。また、従来のケア（看護）を尊重しながら、キュア（治療）の知識・技術も重要視した教育プログラムを活用することで、看護師の新たな役割を実践の場で果たすことが可能であり、患者の職場復帰までも見通した患者教育やセルフケア管理の指導もできるようになるとと思われる。一方、目的に含まれている新たな医療提供システム（案）の提案に至るまでには、大きな飛躍が必要と思われる。当該研究課題で得られた多くの実績に基づいて、わが国における新たな医療提供システムに向けたより具体的な提言を期待したい。</p> <p>なお、本補助事業期間が終了した後、どのように e-learning の継続が可能となるか、費用面も含めて検討が必要である。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題の目的は、我が国における mid-level provider（高度実践看護師）の育成と、関連する新たな医療提供システムの提案である。具体的な目標は、高度実践看護師のあり方の検討と教育プログラムの作成、教育システム整備、新たなチーム医療のあり方と産業創出の追求とされ、明確に設定されている。</p> <p>本研究課題は、高度実践看護師育成に必要な専門知識が、ヘルスアセスメント・病態生理学・臨床薬理学（3科目）であることを、国内の状況や海外の教育内容を詳細に検討することによって明らかにし、独自の教育プログラムを開発した。これらの内容は、看護系の大学院博士前期課程で育成されている専門看護師の教育に、いわゆる 3P 科目（共通科目 B）として活かされている。そして、この 3 科目の教育を普及させるための教育供給システム（オンライン教育システム）も構築している。さらに、高度実践看護師に</p>		

関する専門誌 (*Advanced Practice Nursing*) を新たに創刊し専門情報誌として、広く普及するための取り組みも行っている。このように、高度実践看護師の育成を目指した研究を計画的に進め確かな実績も得られており、その内容は現行の専門看護師教育(大学院教育)に反映されている。

以上のことから、当該研究の所期の目的は達成されつつあると評価できる。

しかしながら、これまでの研究成果から新たな医療提供システム(案)の提案に至るまでには、大きな飛躍が必要と思われる。最終提案を見守りたい。

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)

特定看護師が注目される中、専門看護師教育の充実は、その教育を担当している者の大きな関心事である。

専門看護師に対する教育プログラムを開発し、実際に教育を開始したこと、本テーマに関して豊富な経験・実践を有する米国からの講師による演習、また、米国で実際に診断・治療を担当している看護職者から直接に学ぶ機会を創設・実践したこと、さらに、高度実践看護師の候補となる全国の専門看護師や看護系大学院の教員と連携しながら研究を進めたことは先進的な取り組みである。

高度実践看護師の役割や機能を多角的な検討をもとに明確にし、その成果を発信していること、受講生が教育者となれるように Train-Trainers Approach が用いられ、これらの専門看護師が教育を担う可能性があることから、本研究成果には優位性が認められる。

ブレークスルーについては、在宅療養者や慢性疾患の患者への対応から最先端科学技術に基づく医療への対応など、これまで以上に看護師の活動範囲が広がってきており、看護専門職への期待も高まっている。特に遺伝子解析や再生医療などの先端医療でも看護学の視点で活躍できる高度実践看護師の育成は喫緊の課題であった。これに対応するため、当該研究で重要視したケア(看護)とキュア(治療)を融合した教育プログラムの開発は、従来ケアを重視した教育内容とは異なり、新規性に富む内容で特筆すべき研究成果である。既に、e-learning の内容は、専門看護師教育を実施している教員からも高く評価されている。それらの取り組みを多くの看護関係者、さらには国民に還元していることは、我が国の看護教育におけるブレークスルーと言ってよい。

上記の他にも、当該研究課題の成果の一つである高度実践看護師に関する専門誌 (*Advanced Practice Nursing*) は、競争的資金を得て取り組んだ成果から発展した専門雑誌であり、わが国では類のない機関誌で、現在の専門看護師教育・看護に与えるインパクトは大きい。

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)

当該研究課題で得られた研究成果は、がん看護や慢性看護などの 11CNS 教育コース(大学院教育)に組み込まれることになり、専門看護師教育の一層の充実に寄与することになる。

高度実践看護師の存在は、ケア(看護)とキュア(治療)の融合による治療・療養生活支援を可能にし、これまで以上に人々の健康生活や QOL の維持・向上に貢献することが見込まれる。すなわち、国民の医療ニーズに適切に対応し貢献できると考える。

また、高度実践看護師は、医師が行う医療行為の実践も視野に入れており、医師が行う場合の診療報酬よりも安価に対応できることになり医療費の抑制にも貢献が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われている ・ 行われていない)

3 項目の研究目標を明確に設定し、年度ごとに成果を確認するとともに、前年度の実績に基づいて計画的に進めている。学内外の研究協力者とともに密に連携し実行している。また、日本看護系大学協議会とも連携し、関係者との意見交換や会議等を開催し、当該研究の成果が、第三者機関からの認定教育内容となるように意見調整も行っている。シミュレーター購入や共通科目オンライン初期設定の費用や使用時期なども適切であり、助成金は有効に活用されている。人件費、謝金への支出が多いことは、本研究プロジェクトの特性上やむを得ないと考え。研究計画の一部不明確箇所などの指摘事項へも具体的に対応している。

研究成果の発信は、専門雑誌への掲載 5 件、専門家による会議での発表 15 件、図書 3 件により成果を公表するとともに、ホームページでの情報発信も行っている。また、高度実践看護をテーマとした機関誌を年 2 回発行し、最新の関連情報を積極的に発信している。全体としては、論文発表、会議発表はやや少なく、また、知的財産権の出願・取得はないが、本研究の性格上やむを得ないと考え。

国民との科学・技術対話の面では、一般市民が参加しやすいように一回毎に完結する内容の市民公開講座が、平成 23 年(高知)と平成 24 年(東京)に『広がる看護師の仕事』のテーマで開催され、平成 25 年にも予定されている。しかし、その参加者は 2 年間で 40 名と少なく、効果的とは言い難い。一方、看護職対象では、シンポジウム、フォーラムとも 500 名以上という多数の参加者を得ている。また、HP (<http://adnr.jp>) は英語版も提供し充実している。

研究課題名	グローバル化による生殖技術の市場化と生殖ツーリズム
研究機関・部局・職名	金沢大学・医薬保健研究域医学系・助教
氏名	日比野 由利

研究概要：

(1) 研究の背景

近年、卵子提供や代理出産などの第三者が関わる生殖技術を利用するため、日本人がインドや東南アジアなどの新興国へ渡航治療する現象が見受けられる。2008年には、インドで日本人男性が代理出産を依頼し、子どもが無国籍になったトラブルが世界中で報道された。これまでも、生殖技術に関するルールの不在が指摘されてきたが、我が国では生殖補助医療の法規制はなされておらず、学会による自主規制に委ねられている。

(2) 研究の目標

グローバルイゼーションのもとでの経済格差と規制格差による「利用する側」と「利用される側」における実態を明らかにし、生殖ツーリズムがもたらす倫理的・法的・社会的問題を検討する。

(3) 研究の特色

①女性や子どもなどの弱者保護に配慮した国内外における生殖補助医療の適正な実施(法規制を含む)。②優生思想や人体の資源化の進行によって人間の尊厳が侵されうる社会出現の予防・統制。③生殖ツーリズムに対する国のスタンスの確立とマニュアルの創出。④先端技術がもたらす諸問題について、我が国が積極的に発言し国際社会で主導的な役割を果たすことによる、新たな生殖補助医療のパラダイム形成。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

国民の健康・幸福・安全と将来の科学技術政策への寄与がもたらされる。

【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>日本の社会が少子高齢化・晩婚化する中で、生殖ツーリズムは、国民の身近な問題となりつつある。また生殖技術の市場がグローバル化するに伴い、人権侵害や搾取が行われる危険性も伴っている。このような状況をいち早く捉え、医学・倫理学・法学・社会学等のさまざまな観点から生殖ツーリズムを分析するという着眼点は高く評価できる。この社会的に極めて重要な研究課題において、アンケート調査を中心とした国内調査およびアジア各国での海外調査により、実態解明が一定程度進んでいる。その中で研究会を頻繁に開催する等、若手・女性研究者を中心に研究成果の発表の場を提供したことも、一定のネットワーク形成と議論の蓄積などの面で評価できる。</p> <p>しかし、研究実施マネジメントには問題があり、予算の大幅な未執行により、最終年度にまで海外調査と協力者確保が持ち越され、調査報告、論文執筆や、提言作成などに必要な時間が圧縮される形になっている。予定に含まれている韓国を含む海外調査の遅延を取り戻し、本研究課題をより実証的なものとする努力が必要である。</p> <p>本研究課題はタイトルにあるように「生殖技術」の市場化を研究対象としており、現在の生殖技術そのものの専門的知識が不可欠である。医学的な観点で研究分析が十分に行われているとは言いがたい部分もあるので、意図的に医学・理工系の研究補助者や協力者を増やしていくことが望ましい。</p> <p>そして、目標として立てられた「倫理的・法的・社会的問題の抽出」と「提言」のとりまとめが、資料の提供と単発的な講演を集めた講演集に終わらないよう、いっそうの工夫が望まれる。</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>本研究課題の目的は、生殖ツーリズムの実態を解明し、倫理的・法的・社会的問題を抽出して、生殖補助医療のあり方を検討することである。そこでは、「利用する側」と「利用される側」双方への注目や、女性・子供の視点からの検討などが強調されている。そして、それらを踏まえて、我が国における生殖補助医療の適正な実施に向けた提言を</p>		

行うことが目指されている。

国内調査はアンケート調査を中心に進んでいるが、海外調査には遅延がでている。遅れ回復の努力はなされ、ある程度実りつつあるものの、最終（平成 25）年度に大幅の未執行分が持ち越され、25 年度の海外調査予算は当初計画の 5 倍となっている。この海外調査は「完了できる予定」とされているが、その遂行には多くの時間と労力が必要で、調査自体は完了しても、その取りまとめ・論文執筆や、最終年度に予定されている提言作成などの時間は大幅に圧縮されざるを得ないであろう。なお、24 年度に実施するはずであった欧米の生殖ツーリズムについての研究は、平成 25 年度まで実績がなく、課題への対応にも問題がある。研究会などはかなり開催され、その面では活発であるが、その記録以外の本格的論文の増加も望まれるところである。

全体として、遅れの回復はある程度認められるが、順調な進捗状況とするには問題が残る。所期の目的の達成のためには相当の努力が必要であろう。

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）

日本人による生殖ツーリズムの実態、アジア諸国の生殖医療の実態解明や法制度の状況を明らかにすることは、既存研究ではほとんど行われておらず、本研究における国内外の調査が今後この分野の研究の端緒となるという点に先進性がある。

現時点では本研究は、まだ調査実施段階であり、結果を総括して提言をする段階には至っておらず、ブレークスルーと呼べるものはない。

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）

生殖ツーリズムの研究は、医学・倫理学・法学・社会学といった学際的研究であるので、研究に実証的な裏付けがなされれば、多種の研究分野に影響を及ぼすことが将来的に期待される。

日本では、晩婚化により不妊症患者が増加しているが、この傾向は今後も続いていくであろう。このような状況下で、アメリカより安価で生殖ビジネスを提供する新興国で渡航治療を受ける日本人が増えていくことが予測される。これに伴う日本における社会的経済的変化を分析するために本研究が貢献すると考える。

また、生殖補助医療の進展のなかで制度整備が急がれており、本研究課題が提供する内外の実態調査とそこから剔出された基礎的問題は、その課題解決に向けて広く検討を進めていく上で、検討材料と視座を提供しうると考えられる。

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）

文系の若手研究者が、助教の立場で、この予算規模の研究を的確にマネジメントすることが困難な作業であることは十分理解できる。しかし、多額の未執行助成金が出ていること、研究を総括し提言をすべき最終年度になって新たに研究補助者や協力者を増員し、調査中心の研究活動を行っていること、研究補助者・研究協力者に医学・理工系の専門家が少ないということから、努力が払われていることは分かるが、研究実施マネジメントに問題があると判断した。

研究成果の発信については、アンケートや調査結果のホームページでの公開、20回以上に及ぶ「生殖テクノロジーとヘルスケアを考える研究会」の実施、論文発表(8件)、会議発表(21件)、図書(1件)・報告書(6件)の出版が行われた。研究会の開催や会議発表は積極的に行われている一方、若干論文が少ないように思われる。

国民との対話の面では、ホームページやブログによる情報提供や一般公開の講演会の開催(2件)のほか、新聞・一般雑誌(13件)、テレビ(1件)、ラジオ(1件)といったマスコミにも取り上げられた。ホームページを通じての問い合わせやブログ記事に対するコメントの更なる増加が望まれる。国民にとって関心を引き、且つ切実な問題でもあるので、ぜひ広く対話を実施して欲しい。

研究課題名	次世代を産み育てる新しい社会システムの構想：フランスと日本の社会セクター調査
研究機関・部局・職名	静岡大学・人文社会科学部・教授
氏名	船橋 恵子

研究概要：

(1) 研究の背景

次世代を産み育てることは活力ある社会の基礎であり、少子化、女性の能力潜在化、男性の長時間労働、格差を克服する新しい社会システムを構想することは、我が国のみならず、世界的な課題になっている。政府か市場かという枠組をこえた「第三の道」モデルが求められている。

(2) 研究の目標

着実な出生率の回復、再分配による子どもの貧困縮小で知られるフランスの産育政策を生み出した土台である「社会セクター」（家族団体連合会など）のメカニズムを明らかにし、日本の社会セクターと比較することにより、「第三の道」モデルを理論的・実証的に明らかにする。

(3) 研究の特色

研究者のこれまでの産育に関わる国際比較研究の蓄積と、フランス（パリ市）と日本（東京都と静岡県）に保持しているネットワークを活用して、社会学的現地調査を集中的に行い、社会セクター当事者との対話を深め、その協力を得て、研究成果を世界に向けて日仏英語で発信していく点に特色がある。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

政府と市場と家族の三角形（いわゆる福祉ミックス）の中央にあって媒介役を果たす「社会セクター」を育てて活かす社会システムの構想は、今日の閉塞状況を打開する政治・経済・社会政策諸分野へのヒントを豊富に含むものと期待される。

【総合判断】		
	S	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、特に優れた成果が見込まれる
○	A	当初の目的に向け、順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる。
	B	当初の目的に対し、計画よりも研究の進捗が遅れており、残余期間で一層の努力が必要。
	C	当初の目的の達成は困難と見られる。
【所見】		
① 総合所見（改善を要求する事項を含む）		
<p>研究計画は着実に実施され、実務家・実践家を含めた検討と情報発信を行っている。次世代を産み育てる新しい社会システム（「第三の道」）を政府か市場かという枠組みをこえたところに求め、フランスと日本の社会セクターの調査を行い、フランスの全国家族協会連合（UNAF）の意義と限界を踏まえた分析を日本の次世代育成システム形成に生かす、との方向性は高く評価できる。ただ、どのような理論的課題が残っているか、そして日本の状況を踏まえたどんな提言がなされるのかは未だ明確でない。「第三の道」の具体的なモデル、およびその実現のための方途の提示が望まれる。</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>本研究課題の目的は、次世代を産み育てる新しい社会システムを構想することである。そのために、日本とフランスで次世代育成に関わる社会セクターの調査を行い、理論的に検討することが、具体的な目標となっている。</p> <p>それらを達成するための両国での各種社会セクターに対するインタビューや文献の検討はほぼ予定どおり行われており、比較研究も進みつつある。計画されていた国際シンポジウムも成功裡に開かれ、その記録はホームページを通じて発信されている。これらのことから、研究目的は順調に達成されつつあると判断する。しかし「新しい社会システムの構想」はまだ具体化しておらず、提示のための作業を急ぐ必要があると思われる。</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 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 checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない）</p>		
<p>社会セクターが家族政策に果たす役割に注目し、フランスと日本における社会セク</p>		

一の歴史的な成り立ちや社会的な位置づけが異なる点を明らかにした点は重要である。また、フランスでの家族政策の形成に対して、社会セクターがどのような影響力を持ってきたかを明らかにした点は、日本の今後のあり方を考えるうえで、先進的で優位な知識を提供し得ている。

ブレークスルーについては、日本とフランスにおける社会セクターの位置づけの相違についての認識が深まっているものの、そこから日本の社会セクターについて、どのような可能性が指摘でき、政策提言につながるのかという点にまで考察が及んでいない点は課題として残っている。

従来、この種の研究は、北欧の社民的アプローチと英米の自由主義的アプローチのどちらかに偏ったものが多かったが、それらと異なるアプローチによる研究成果が出されつつあり、その点、特記に値する。

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)

フランスにおける家族政策の形成、日本との比較研究という点に限定されてはいるが、社会セクターが政策形成に影響をもちうる政治的な構造を提示したことは、政策形成や社会問題解決に対する市民と行政の協働などの関連研究分野に非常に多くの示唆を与え得ると考えられる。

社会的、経済的課題の解決への貢献については、少子化の止揚に向けて、子育て支援は子育ての社会化を具体化するうえで喫緊の課題であり、従来のアプローチに替わる本研究の成果は十分に寄与し得ると考える。

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)

研究計画は堅実、周到に組み立てられている。

研究実施体制については、研究会や学会でのセッションを組織するなどの努力は見られるが、研究成果の理論的な整理や展開を集団的に討議するためには、より固定的な協力体制の方が有効であろう。国際シンポジウムは、多くの協力者を組織し、内容は参加者の高い評価を得ている。

マネジメントは単独研究であり、研究計画の実施・運営に支障は出ていない。また、助成金は適正に使われている。

研究成果の発信については、研究途上ゆえに仕方ない面はあるものの、途中経過も含めたより積極的な公表が求められる。

国民との対話については、ホームページでの、日仏国際シンポジウムの記録・資料集の発表を含めた情報の公開や講演などが評価に値する。テーマの性格から、より双方向的なコミュニケーションが実現されればより有益であろう。最終的には、日本の状況を踏まえた提言を含む学術書その他の出版などを望みたい。

研究課題名	広汎性発達障害における対人相互作用障害の心理神経基盤の統合的解明
研究機関・部局・職名	京都大学・白眉センター・特定准教授
氏名	佐藤 弥

研究概要:

(1) 研究の背景

広汎性発達障害(自閉症などの発達障害の総称。Pervasive Developmental Disorder、以下 PDD)は、対人相互作用の障害を主症状の一つとする。特に表情コミュニケーションの問題は顕著である。PDD 者は比較的多く、医療・教育現場において独特の困難をもたらすため、その本質的な理解が社会から強く要請されている。しかし現状では、PDD の障害の心理・神経基盤は不明である。

(2) 研究の目標

PDD における対人相互作用の障害の心理・神経基盤を解明することを目標とする。この目標の実現のため、PDD 者における動的表情の処理について、心理学・神経科学研究を組み合わせ徹底的に追究する。

(3) 研究の特色

動的表情を刺激とする研究手法は、表情写真を用いたほとんどの先行研究に比べ、新規性が高く、現実の問題の検討のために妥当であり、申請者が世界的にリードしているオリジナルなものである。心理実験、臨床検査、fMRI、解剖学的 MRI、MEG という複数方法論の有機的統合は世界に類がなく、全く新しい知見を生み出す可能性が高い。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

PDD の障害の心理・神経基盤が同定されることで、医療において効果的な早期診断や介入技法を準備でき、教育において特性に合った教育方法を提供して本人および周囲の教育効率を向上させられると期待される。PDD の障害の理解から、定型発達者におけるコミュニケーションの向上についても示唆が得られる。

【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）		
<p>本研究課題は、広汎性発達障害における対人相互作用障害を動的表情刺激を用いて、fMRI 測定、脳磁図測定、解剖学的 MRI などの画像診断と心理検査を統合させて進めるものである。計画された研究は概ね順調に進捗しており、当初期待した成果が出ていると考えられる。助成金の執行は適切と判断する。</p> <p>当該研究は、広汎性発達障害の診断や新たな治療（教育訓練）につながる可能性があり、今後の広範な展開を期待する。</p>		
② 目的の達成状況		
・ 所期の目的の達成の見込みが（ <input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない）		
<p>本研究課題は、広汎性発達障害者における脳情報処理が定型発達者とどの点で異なっているのかを、動的表情という現実の対人相互作用の媒体を用いて、fMRI 測定、脳磁図測定、解剖学的 MRI、心理検査等を行って解析するものである。当初計画された課題は、進捗状況に前後はあるが、概ね順調に遂行されており、その成果も論文として発表されている。研究の過程で起こった問題に対しても、適切に対処していると判断する。</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>これまでの研究成果は、本研究代表者が独自の視点で進めている動的表情という刺激を用いたもので、ヒトの認知に関してより現実に即したものであり、広汎性発達障害者の診断、治療法開発に関しての有用な知見を与えるものである。また、多角的方法論の</p>		

統合により、従来にない深い理解が得られており、評価に値する。

ブレークスルーについては、新しい手法を用いて広汎性発達障害に対する新たな知見を見出したという点は評価できる。その意味で、基礎領域においてはある程度のブレークスルーと言うこともできるかもしれない。しかし、この種の研究にあっては、その成果の臨床的応用（広汎性発達障害者に対するより良い医療と教育への寄与）を明確に示すものでなければ、真のブレークスルーとは言えないと考える。

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）

本研究課題は、動的表情という刺激を用いて、様々な手法を用いて広汎性発達障害者と定型的発達者を比較するというものであり、その成果で得られた知見は当該研究分野の発展に寄与すると思われる。

広汎性発達障害は、対人関係の不全や教育の困難さ、少年犯罪など現代社会において重要な問題と認識されている。しかし、的確な診断法や評価法が確立しておらず、その全容は不明瞭な点が多い。動的表情刺激による画像を用いた広汎性発達障害の解析結果は、当該障害の的確な診断に資するばかりでなく、脳機能の回復のための訓練法の開発など、治療法の開発にもつながるものであり、その貢献度は高いと考えられる。

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）

本研究課題は、進捗状況に前後はあるものの、その研究計画に沿って概ね順調に遂行されている。また、その研究課題を遂行するにあたっての研究体制に問題はない。さらに、研究者間の連絡も密に行われていると推察できる。助成金の執行は効率的に行われており、有効に活用されていると判断する。指摘事項にも具体的に対応しており問題はない。当初少なかった標本数を増やしたことは、適切な変更であった。

研究成果の発信については、既に 15 件の査読つき論文があると報告され、その他の出版物もあるが、広汎性発達障害以外のテーマの論文もかなり含まれている。比較に必要なではあれ、本研究課題の成果としては割り引いて評価すべきであろう。なお、web ページでの発信なども行われ、また、研究成果が新聞・一般雑誌等のマスコミに取り上げられている点は評価し得る。できれば、公開講座をはじめ、一般の聴衆向けの講演なども実施されることが望まれる。

研究課題名	幹細胞科学技術の統合的イノベーション・マネジメント研究と人材育成・事業化支援
研究機関・部局・職名	京都大学・物質－細胞統合システム拠点・特定拠点准教授
氏名	仙石 慎太郎

研究概要:

(1) 研究の背景

幹細胞は再生医療や創薬の鍵となる科学技術であり、日本はiPS（人工多能性幹）細胞の発見などの優れた成果を輩出している。一方、イノベーション（科学技術の活用）となると、欧米主要国はもとより、いくつかの新興国よりも劣勢である。これは、イノベーションの「種」の発見には熱心だった反面、「育て方」の研究・考察が必ずしも十分でなかったことによる。

(2) 研究の目標

幹細胞分野における京都大学の世界的な影響力とネットワークを基盤とし、イノベーション経営（マネジメント）の方法論を開発する。そして企業等と協力し、事業の創出を図る。

(3) 研究の特色

これまでは経験則に頼りがちだったイノベーションの検討に、科学的なアプローチを導入する。人文社会科学と幹細胞科学の研究者が密接に協力し合い、論文・特許データの詳細分析と、国内外の産業クラスター構造の比較分析を行い、世界の動向と日本の強み・弱みを正確に把握する。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

日本の「ものづくり」の強みが発揮できる製品・サービス分野の開拓、日本の環境に適した事業化モデルの開発を通じて、イノベーションの着実な実現が図られる。また、この方法論を他分野にも展開することで、新産業育成への幅広い貢献も期待できる。

【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>本研究課題の目的には、研究を行うことで実現可能な内容と、研究以外の諸条件が整わないと実現が困難な内容が含まれている。前者については十分な成果が得られると思われるが、後者については、これまでの研究を踏まえつつ構想を練り直すことも必要である。たとえば、企業等と協力して事業の創出を図る側面において、周辺技術領域における具体的な協力が追求・強化されれば、我が国独自の成果につながり得るであろう。</p> <p>研究成果の発表は、専門的な知見の導出と一般向けを含む情報発信ともに、活発に行われているが、基礎データの公開や、より具体的でわかりやすい発信も望まれる。助成金の執行には特段の問題はない。</p> <p>なお今後は、科学技術提供側の論理に片寄ることのない情報収集・分析も望まれる。</p> <p>この分野は大きな発展が必要な分野であり、未来に向け、社会変化を促すような成果が期待される。本研究成果の社会実装のための産学公連携コンソーシアム「幹細胞産業応用促進(SSCI)イニシアティブ」の一層の充実が望まれるところである。</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>本研究課題の目的は、(1) 幹細胞科学技術のイノベーション戦略の提案、(2) それを基礎とし企業等と協力した事業の創出、(3) イノベーション経営の方法論の開発、とされている。具体的目標として挙げられているのは、(A) 要素技術の連環の有機的理解（含周辺分野）、(B) 製品・サービスをデザインし、事業モデル、ベンチャー・モデルとして提案（日本の産業の特性を踏まえて）、(C) 社会・産業システムの改善点、技術標準化戦略の要点、倫理課題への考え方の提示、である。</p> <p>実施においては、3つの研究班が組織され、以下のような活動が行われている。【1】サイエンス・リンケージ研究班では(A)に相当すると考えられる、論文-特許-技術-製品データベースの構築が計画されていたが、現実的対応として、外部データベースの活用に変更して、研究機関の研究力、特許群の傾向分析、文献・特許間の関連の分析などを行っている。ただ、活用中の諸外部データベースと、「構築する統合的データベ</p>		

ス（DB）の基本設計を行」うことから出てくると予想される「統合的DB」との関連は不明である。この点については、権利関係をも含め明らかにしておく必要があるであろう。【2】産業クラスター研究班は、3つの国内外バイオクラスターを選出し、その各々にフィールドワークを実施して、製品・サービス、研究開発・事業化ネットワーク構造とその発展経緯を整理し、比較研究を行っている。また（B）の基礎となる日本の創薬バイオテック企業（86社）のプロファイリング・データベースを作成している。また、【3】ビジネス・モデリング研究班は、ケーススタディや事業モデルのデザインを行うほか、ワークショップやセミナー等による公開を進めている。

以上、本研究課題においては、全体像がなかなか俯瞰出来ない傾向はあるが、基礎データの蓄積が図られ、概ね順調に計画が進捗しており、初期の目標の達成を見込むことができる。

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）

全体として、当初計画に沿った一定の成果を得ており、これらは学術論文等で公表ないし公表予定となっている。代表的なものは、サイエンス・リンケージ研究における、幹細胞分野についての文献・特許間のリンケージに関する知見、産業クラスター研究での、細胞治療・再生医療バイオテック諸企業と従前型の創薬バイオテック諸企業との比較研究、ビジネス・モデリング研究での、iPS細胞技術の商業化モデルのイノベーション論の見地からの展望、などである。これらは、我が国が推進する幹細胞イノベーションの方策に大転換が必要であることを論理的かつ明示的に指摘している。

特に、国際比較において、日本の幹細胞研究が、展開規模・量・質・学際的広がりにおいて劣後傾向にあることを示し、「iPS細胞等による再生医療の推進」から「周辺技術分野」における知材形成や事業参入に目を向けるべき、との提案は有効に作用すると思われる。ただこの点を「ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果」と呼ぶのは尚早であろう。本プロジェクトは、「幹細胞産業応用促進イニシアティブ（SSCi）」など多様な関係者の連環、連携を図る組織の形成を図っている。研究課題の成果を踏まえ、長期的視点からブレークスルーを実現するよう期待したい。また、基礎データと多様な関係者の知恵がさらに集積され、新たな知見が産み出されることを期待する。

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)

本研究課題により、関連データベース等基礎データが公開され、研究者の層が厚くなることが期待される。本研究課題の成果は、イノベーション・マネジメント論を中心に、関連する人文社会学系分野に波及するとともに、文理融合研究として、長期的視点から、幅広い分野に影響を与えるモデルケースとなるものとする。

本研究課題の主たる成果である、幹細胞イノベーション上の新知見は、幹細胞研究開発の現場、地域産業、中央・地方政府、地域医療、社会に対する幅広い提言として還元されており、そのいくつかはすでに、具体的な活動を通じて社会実装されている。

さらに、統合的イノベーション・マネジメント研究については、幹細胞科学技術分野及び関連学問分野の研究開発の進展への直接的な貢献にとどまらず、医療・医薬分野をはじめとするいわゆるライフ・イノベーション全般にインパクトを与えるものであり、社会経済的課題の解決に貢献することが十分見込まれる。また、新産業の創出という観点から、さまざまな重要なデータが蓄積されており、多様な貢献が見込まれる。

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)

研究グループ全体として各年度の進捗を管理し、各研究班で得られた成果をもとに、研究計画・研究体制にフィードバックし、状況に応じて必要な変更も加えられている。目的には「事業の創出を図る」等の非常に高度で困難なものが含まれており、その実現に向けての活動には不十分な面があるが、それに近づく基礎データの蓄積と、続くステップの準備を行う研究と考えれば、着実に実施されていると言える。

研究成果の発信は、雑誌論文、会議発表、図書、新聞・一般雑誌等への論文・記事掲載を活発に行うとともに、自身のウェブサイト・ソーシャルメディアアカウント等を活用し、広く国民に対する理解を醸成するための措置を講じている。一方、基礎データの公開等、これからに期待する部分も多い。今後の分析の進展に伴い、幅広い関係者を巻き込んだ多様な視点からの成果が望まれる。

国民との科学・技術対話については、対話の機会を、平成22・23年度に1件、平成24年度に1件設けこれを実施している。さらにこれを補うために、ソーシャル・メディアを積極的に活用している。加えて、所属機関部局での科学コミュニケーション・グループや国際広報セクション等の機能を有効に利活用している。ただ、研究の規模から考えると、より一層の努力も望まれる。また一方、より具体的で分かりやすい発信も望まれる。

以上、全体的には研究マネジメント上の問題点は少ないと判断する。

研究課題名	高齢・障害者の雇用と日本の新しい社会システム
研究機関・部局・職名	敬愛大学・経済学部・准教授
氏名	高木 朋代

研究概要:

(1) 研究の背景

健康社会の実現は、医療・介護分野の進歩や社会保障制度の改善ばかりによって達成されるわけではない。「働くことは健康によい」という考えは既に多くの人が共有しているが、就業意欲を持つ人が多く、働くことを善とする人が多い日本でも、依然としてその諸力を汲み取る雇用は十分には進んでいない。

(2) 研究の目標

本研究は、日本そして諸外国が健康的で活力ある社会を築いていくために、これまで雇用・労働システムから排除されがちであった高年齢者および障害者を、「働く場」に招き入れるための社会環境づくりについて検討する。

(3) 研究の特色

分析では通説を問い直し、1) 他先進諸国と比較し常に非難されてきた日本の政策は本当に否定されるべきものであったのか、2) 就業マッチングだけでなくリテンションにも焦点を当てた場合、特有の勤労観や雇用管理はどのような意味を持つのか、3) 高齢・障害者の「保障」と「自立」の均衡点はどこにあるのか、を考察していく。

(4) 将来的に期待される効果や応用分野

高齢化が益々進展する中であって、日本は今後さらに健康的で活動的な人々を多く擁する社会システムを構築し、持続的成長を遂げていく必要がある。そのことは、他の多くの高齢先進国にとっても重要な意味を持つであろう。

【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>研究全体の方向性と成果については、概ね適切であると評価できる。</p> <p>計画・実施においては、見通しが不十分な点があり、また想定外の事情等によって、実施断念・縮小変更があったことは残念であるが、総じて、多くの課題に精力的に取り組んでおり、一定の成果は期待できる。</p> <p>研究の総括に向けては、可能ならば、国際比較サーベイ調査の分析を深め、日本の経済社会が高齢者や障害者が働くことに対して、独自の対応が可能と考えられる背景について、国際比較の観点からさらに知見を展開して欲しい。</p> <p>実証研究と理論的研究の接合が必要との意見については、もともと実証研究とは先人の蓄積の上に新たな知見を加えていくものであり、先人の研究の時代的文化的、そして社会的背景・文脈の検討・理解を前提に次の研究がはじまるものである。実証研究のプロセスの理解の深化を期待したい。</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>本研究課題で目的とされているのは、高齢者および障害者を「働く場」に招き入れるための社会環境づくりの検討である。そこでは、働くことが健康社会の実現につながる点の前提とされている。また、高齢者・障害者が働く姿が社会に示されることが、人々の差別意識を薄れさせ、健全で活動的な社会につながる点の仮説が立てられている。</p> <p>このような前提、仮説をもって、①高齢者・障害者が働く姿が社会に示されることの意義の考察、②高齢者・障害者の雇用拡大のための企業の経営管理の検討、③（利潤を追求する）企業の経営と（社会的基本財を追求する）高齢者・障害者の就業行動をかみあわせる雇用の検討とともに保障と自立の均衡点を探ること、が目標とされ、そのために文献研究および国内外での種々の調査研究がなされている。</p> <p>このように、研究目的は具体的に設定され、国際比較調査も実施されており、目標はそれなりに達成されつつある。ただ、所期の研究計画は盛り沢山で、一部に見通しが不</p>		

十分な点もあり、実施断念や変更を不可避とし、結果的に、成果とともに若干の問題も生じさせている。たとえば、さまざまな時代の文学作品等を通じた分析は、当初計画では具体的ではなかったが、興味深い結果を生み出している。一方、この点に時間をかけたことで、国際サーベイ調査の準備とデータ分析に苦労が生じたように思う。また、サーベイに向けての聞き取り調査も十分に行えなかったようで、サーベイの充実にとって若干の問題となっている。それ以上に、国際サーベイ調査充実にとっては、文学作品等を通じた分析がサーベイ調査の準備に直接つながりにくいものであったことが惜しまれる。

全体としては、所期の仮説が概ね妥当するとの見込みが窺えるが、実はもっとも興味深い、日本社会に特有の対応策がありうるのではないかという仮説が十分に深められていない。それは国際比較サーベイ調査の知見が十分に検討されていないせいであろう。なぜ日本においては生活の保障よりも働くことが重視されるのか、高齢者や障害者が働くことに積極的なサポートが企業においても生まれてくるのか、この点の国際比較の必要性を明確に意識することが求められる。

以上のような問題はありますが、所期の目的・目標達成のための努力はなされており、一定の成果は期待できる。

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）

差別を禁止することよりも、一緒に働く機会を増やすことが重要との指摘は興味深い。そのようなことを可能にする経済システムが政策的に提起できれば、一定の先進性、優位性が認められよう。また、文芸作品の分析を通して、障害者の描写から時代を読み解いており、社会史へのひとつの示唆となっている。

ブレークスルーについては、上記のような経済システムの内実を明らかにできるほどの国際比較研究の成果があがっているとはいえない。また、障害者に対する意識、態度、行為は時代によって異なり、したがって変数であり、制御可能とする点に違和感はないが、驚きもない。むしろ当然の仮説の検証である。それらを踏まえ、現代の社会環境づくりにどこがどう役立つのかを示して欲しい。

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）

高齢者・障害者に対する福祉と雇用の兼ね合い、相互の分担と連携を考えているため、高齢者福祉、障害者福祉、ノーマリゼーション、労働研究、経営研究、経済政策、立法などの議論に貢献すると考えられる。

社会的、経済的課題の解決に関しては、「国際社会の多くが採用する差別禁止法と、従来の日本固有の雇用政策や企業の人事管理を活かした既存の制度枠組み」の「両輪」を生かすことを提唱している。その具体的な道筋は示されていないが、今後の高齢者・障害者の生活保障を考える上では重要であり、検討の深化が望まれる。また当研究課題は、高齢者や障害者などの福祉面のみならず、持続的な経済成長の課題解決にも貢献しうると考えられる。そのためには、企業全体の成長と構造調整、正規・非正規雇用や若年層雇用とのバランスという、よりマクロな点をクリアすることも必要であろう。

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）

実施すべきタスクが多すぎ、実施断念・縮小変更があったこと、研究計画の初期において国際比較研究の準備が十分でなかったなど残念な点はあるが、計画的に課題に精力的に取り組んでおり、全体的には研究目的の達成が期待できる。最終年度にはデータ分析や知見の深化を期待したい。

研究実施体制は単独であり、研究協力者との連携もとれているようで、マネジメントに問題はなく、また助成金の利活用は有効に行われている。指摘事項への対応は真摯であり、研究の遅れも取り戻してきている。

研究成果の発信については、刊行予定分も含めて、雑誌論文、会議発表、図書、新聞・一般雑誌等の掲載に努力の跡が窺える。

国民との科学・技術対話の面では、新書という媒体の発信は、インターネット以外大きな成果といえる。また社会活動にも参加していると判断する。ただ現在の社会的趨勢のもとでは、助成金による研究成果の発信は、ウェブページ等によってできる限り公表していくのが望ましい。学術的な知見を深めつつ、本プログラムの枠内では必須ではないものの、情報発信の幅を広げる工夫も期待したい。