

別紙

## 都医学研における研究課題

第5期プロジェクト研究（2025年度～2029年度）では、これまで進めてきた12の研究課題を見直し、研究対象の拡大や研究課題の統合により、より広い範囲をカバーする10の研究課題を設定します。

- ① ゲノムとがん・疾患
- ② 感染症・生体防御のメカニズム
- ③ 高次脳・神経機能とその異常による疾患
- ④ 認知症と神経難病
- ⑤ 心の病の原因究明
- ⑥ 心の健康づくり
- ⑦ 看護・介護ケアとリハビリ
- ⑧ 生体高分子の構造・機能とその異常による疾患
- ⑨ 生体内代謝・生体ストレス応答とその異常による疾患
- ⑩ 各種臓器の発生・発達と老化

研究課題の詳細は、別表をご覧ください。

## 東京都医学総合研究所で取り組む研究課題(第5期)(予定)

### 研究課題／研究の必要性

#### ① ゲノムとがん・疾患

ゲノムの安定な維持・継代は、生命の維持、世代を超えた遺伝情報の継承に必須であると同時に、その破綻は、がん、神経変性疾患、発生異常など種々の疾患を引き起こす。ゲノム変化は体細胞のみでなく生殖細胞にも起こり、遺伝性疾患も引き起こす。本研究課題では、染色体・ゲノムの世代を通じた安定な維持、継承のメカニズムを解明するとともに、癌や疾患の原因となるゲノム、エピゲノムレベルでの変化、あるいは異常増殖の基盤となる DNA 複製・修復・核酸代謝・細胞周期・増殖制御異常を解明する。得られる知見は、疾患征圧のための新しい分子標的の発見、個別治療法開発の基盤となる。本研究課題では、疾患発生に関与するゲノムや遺伝子発現の変化、及びそれによる疾患発生のメカニズムの解明を通じて、種々の疾患におけるバイオマーカーの同定、簡便・迅速な早期診断法、免疫療法を含む新規治療戦略、また疾患に伴う疼痛治療の新たな戦略を見出す。

#### ② 感染症・生体防御のメカニズム

新しい病原体による新興感染症や、再流行する再興感染症が世界各地で発生し、公衆衛生上の大きな問題となっている。本研究課題では、新興及び難治性ウイルス感染症の病態発症メカニズムの解明、感染モデル動物を用いた解析、宿主との相互作用の解明と宿主因子を標的とする抗ウイルス薬、予防に有効なワクチンの開発を目指す。生体防御の上で、自然免疫システム、抗体・T細胞による獲得免疫システムは中心的な役割を果たし、その破綻は重症感染症や自己免疫疾患などを引き起こす。特に疾患特異的 T 細胞受容体を用いた免疫療法、組織幹細胞や iPS 細胞を用いた再生医療の研究も推進する。これらの成果に基づき、新規かつ有効な診断技術、治療法の開発に取り組む。

#### ③ 高次脳・神経機能とその異常による疾患

人が円滑な社会行動を遂行するために欠くことのできない高次脳機能（認知機能、意思決定、情動、注意、行動計画、社会性、睡眠など）と人の行動を支える運動機能（四肢・手指の制御、リズム生成、姿勢制御など）、および人の行動表出の基盤となる感覚機能（視覚・聴覚・味覚・嗅覚・体性感覚など）をシステムレベルから細胞、分子レベルまでの多層的・複合的アプローチで研究を行う。並行してこれら脳機能の発生・発達と障害機序を明らかにする一方で、加齢や疾患・事故などにより起こる高次脳機能障害（学習・記憶障害、注意障害、遂行障害、社会的行動障害など）、運動機能障害（運動麻痺や運動失調など）、感覚機能障害（視力、聴力の低下や失調など）の病態解明および予防・治療法の開発のための研究を推進する。

#### ④ 認知症と神経難病

神経変性疾患は、遺伝子変異、あるいは、環境因子による、異常蛋白質の蓄積・凝集による神経毒性の増加、及び、グリア系細胞による炎症の亢進が原因となると考えられている。本研究課題では、病態進行の原因となる異常蛋白質の生化学及び構造解析を行い、病態形成、神経変性機序の解明を進める。また、脳内の異常蛋白質病変、病態を再現する試験管、細胞、動物モデルよりなる包括的なモデル構築を行い、それらを評価系に活用し、早期診断法や病態修飾療法の開発に挑戦する。特に、原因蛋白質の凝集を阻害する薬剤を探索し、治療薬シーズとして治療薬開発を進める。さらに、未だ原因や病態が解明されていない神経変性疾患や、希少難病、様々な原因に起因する運動神経障害等について、病因・病態を明らかにし、予防や治療法の開発に結びつけることを目標とする。

#### ⑤ 心の病の原因究明

各種の精神障害（統合失調症、物質依存、睡眠障害など）に対して、遺伝学的・分子生物学的手法による原因究明のための研究を進展させる。各病態において、遺伝子多型や候補遺伝子・関連遺伝子の解析、死後脳や生体試料を用いた生化学的解析、生物学的脆弱性に関する分子・細胞レベルの解析、遺伝子改変マウスを用いた行動レベルの解析などにより、原因及び基礎メカニズムを解明する。さらに新規薬剤の開発や、病態に影響する栄養素の研究、動物モデルによる候補治療薬標的分子の作用機序の解析などを通じて、オーダーメイドの治療法や予防法の実現を目指す。

## 東京都医学総合研究所で取り組む研究課題(第5期)(予定)

### 研究課題／研究の必要性

#### ⑥ 心の健康づくり

少子高齢化、経済や文化のグローバル化、情報やコミュニケーションのIT化は、社会構造と個人の意識を変容させ、家庭、職場、学校、地域の環境に大きな変化をもたらしている。それに関連して生じるストレスは、個人のメンタルヘルス不調につながりやすく、メンタルケアの充実が必要とされる。具体的問題として、たとえば、蔓延する薬物乱用、多様化する依存症の実態とそれに共存する精神疾患、児童虐待の増加、児童思春期のメンタルヘルス不調、デジタル環境がもたらす影響などについて、新たな心の健康づくりの研究が求められている。その目的に向けて、治療法・治療薬ならびにバイオマーカー開発に繋がる知見を得るための基礎研究を遂行するとともに、エビデンスを重視した実証的研究手法により、疫学的実態、効果的な治療・介入や予防的支援について明らかにし、望まれる制度や政策の実現にも寄与することを目指す。

#### ⑦ 看護・介護ケアとリハビリ

脳血管障害、がん、神経・筋疾患、認知症・精神疾患に伴う残遺症状や機能障害を原因とした健康問題や日常生活の支障を軽減することは、障害に苦しむ人々のQOL（生活の質）の向上にとって必須である。本研究課題では、その目的に向けて、よりよい看護・介護法、リハビリ法や緩和ケア法、地域ケアプログラムの開発を目指す研究を推進する。なかでも、医療依存度の高い療養者と介護者に負担が少なく安全な看護支援法の開発、地域で生活を営む障害者の社会復帰・社会参加の支援の充実、「行動・心理症状」(BPSD) に対する臨床・ケア現場との協働によるケアプログラムの開発、保健・医療・福祉の連携によるサービス提供体制の確立などを目指した研究を展開する。また、専門医療機関と連携して、診断からの経過追跡による医療と生活障害を統合した実証的な調査研究を行うとともに、運動・感覚システム、精神疾患病態等に関する神経科学研究から得られた新知見に基づき、臨床現場で活用するための新しい装置や手法開発の研究を推進する。

#### ⑧ 生体高分子の構造・機能とその異常による疾患

核酸、蛋白質、脂質、糖など生体高分子は細胞の増殖や分化など生命活動の基盤を司るとともに、脳神経などの高次機能にも関与する。生体高分子の機能破綻は、悪性腫瘍、メタボリック症候群、自己免疫疾患、筋疾患、神経変性疾患など様々な病態を引き起こす。疾患の診断・治療・予防のためには、これら生体高分子の構造と機能を分子レベルで解明し、その機能不全による病態発症機序を明確にすることが重要である。本研究課題では、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームなど種々のオミックス技術、一細胞解析などの最先端技術、およびモデル生物を用いた遺伝学的解析を駆使して、生体高分子が生命活動において果たす役割を解明し、その作動原理に関する新しい概念の創成を目指すとともに、その異常が引き起こす種々の疾患を解明する。

#### ⑨ 生体内代謝・生体ストレス応答とその異常による疾患

生体内代謝（生体内の化学反応、エネルギー変換など）は、生命維持に重要なプロセスである。代謝（糖代謝、脂質代謝、蛋白質代謝、核酸代謝、エネルギー代謝など）の異常は生活習慣病も含め多くの疾患の原因となる。代謝状態は、栄養状態はもとより、概日リズムや、睡眠、生活環境によっても影響を受けるとともに、老化やがん化のプロセスにも密接に関連する。一方、生物は外界から受ける種々のストレスに応答し、生命活動を維持する。ストレスは、分子・細胞レベルのストレス（DNA損傷、低酸素、酸化ストレス、蛋白質変性・線維化など）から、個体レベルのストレス（臓器損傷、病原体感染など）、ヒト固有の社会的ストレス（過労、社会環境など）まで多岐にわたり、代謝異常とともに腸内細菌叢のバランスにも影響を及ぼし、健康状態を損なう。本研究課題では、生体内代謝制御と生体ストレス応答の機構の解明と、疾患におけるこれらのプロセスの異常を解明する。

#### ⑩ 各種臓器の発生・発達と老化

様々な疾患の原因となる臓器の構造的異常は未解明な部分が多い。発生・発達と老化は心と身体の仕組みと深くかかわり、その基礎的な研究は生命の基本原則の解明にも通じる。各種臓器の発生・発達と老化のメカニズムの理解は、様々な疾患の解明につながり、根本的な治療法の開発や予防法の確立、各種生活習慣病の予防や治療をもたらす。たとえば、胎児期に脳ができる仕組みの解明により、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解が深まり、それらの治療につながる。本研究課題では、臓器の発生・発達・老化のメカニズムと、その異常による各種疾患の発生機序を解明し、それらの知見をトランスレーショナルリサーチに応用する。