

第18回科学技術部会	資料
平成16年1月14日	3-3

国成育発第318号
平成15年11月6日

厚生労働省健康局国立病院部
医療指導課長 殿

国立成育医療センター
総長 松尾宣武

平成14年度国立成育医療センター研究所評価報告書の提出について

標記について、「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針」に基づき、
別添のとおり提出させていただきますので、よろしくお取り計らい下さい。

今後とも当センターの運営につき、ご指導頂けますようお願い申し上げます。

抜粋

平成 14 年度

国立成育医療センター研究所

評 価 報 告 書

平成 15 年 11 月 1 日

目次

評価委員長総括・・・・・・・・別紙 1

評価委員会名簿・・・・・・・・別紙 2

研究開発機関の状況・・・・・・・・別紙 3

研究所評価・・・・・・・・別紙 4

対処方針・・・・・・・・別紙 5

※発生・分化研究部、免疫アレルギー研究部、薬剤治療研究部、
成育社会医学研究部、成育遺伝研究部、R I 管理室の評価及び
対処方針については省略

別紙1

国立成育医療センター研究所
評価委員長総括

国立成育医療センター研究所
平成14年度・研究評価報告書

評価委員会委員長 鴨下 重彦

1. 評価の方法:

国立成育医療センター研究所は、平成14年3月に発足し今回が最初の評価となった。本研究所の評価規定は、厚生労働省の「厚生科学研究に係る評価の実施方法に関する指針」に則って策定されている。また、その指針に従った事項について評価を行った。研究報告は全研究部室から報告書として予め作成され、各評価委員に配布されていた。平成15年2月6日の研究報告会では、14年度の評価の対象である5研究部1独立研究室の口頭発表が行われた。報告会では、まず研究所長から研究所全体の概要、研究推進方策、主なプロジェクト研究の概要、今後の研究方向など概括的な報告があった。その後、各研究部部長および室長から研究部の概要、組織、研究費の獲得状況から研究内容に至るまで報告があった。各報告後には評価委員との質疑応答を行い、国立成育医療センター研究所の平成14年度の研究内容を詳細に聴取し討議することができた。報告会終了後、評価検討委員会が開かれた。

以上の口頭報告とあらかじめ提出されていた研究所、各研究部・室の研究成果の概要を、各評価委員から提出された評価意見書に基づいて研究成果評価書を取りまとめたので報告する。なお、平成14年度の研究評価は、研究所全体、発生・分化研究部、免疫アレルギー研究部、薬剤治療研究部、成育社会医学研究部、成育遺伝研究部、RI管理室に対して行った。他の研究部室に関しては平成15年度に評価を行う予定となっている。

2. 総括的評価:

研究レベルは、研究所発足一年目としては、高い評価が各評価委員から得られた。これは、旧国立小児病院・小児医療研究センターからの研究成果を基礎にして不断の研究が進められ、国際水準の研究がなされている結果と評価できる。国立成育医療センター研究所では社会医学系の研究部門が2部あり、研究成果を基盤として、政策提言を含めて社会への提言が重要な使命である。今年度は、そのうち成育社会医学研究部の報告があったが、その研究内容は焦点が絞られているとはいえ、成果を含めて一層の努力が必要である。また、一般に研究テーマに関してより一層の『成育』のスローガンに合致した研究課題の設定を追求すべきであると、一部の評価委員から指摘があった。今後更に厚生労働省傘下の研究所としての自覚をもち、成育医療の向上に貢献する基礎・応用研究の発展が期待される。また、今回の評価に、研究の評価

基準として、学術雑誌への発表件数などが重視されていた。今後さらに、学術的評価に加えて、例えば WHO の会議や国際的な組織に積極的に参加するなどの国際貢献が明確になるような評価システムを期待したい。国内では成育医療を専門とする唯一のナショナルセンターとして、「成育医療」の広報・普及とともに世界へ研究成果を発信する努力がさらに必要であろう。

研究組織の面では、新研究所へ移行して一年目ということもあり、新ポストへの新しい人事配置が行われつつある段階である。各研究部とも限られたスタッフの中で流動研究員や競争的研究費によるポストの多数の受け入れ、さらに大学院生を活用し研究を行っている点は評価できる。しかしながら、一部の評価委員からも指摘があったように、大学院生など若い研究者をコンスタントに受け入れるシステムの整備や流動研究員の増員、待遇改善を図る必要があると考えられる。

研究費の面では、多額の競争的資金を獲得し、共同研究のみならずプロジェクト研究における資金の獲得状況は評価できる。しかしながら、これらの研究費は、個々の研究を対象としたものであり、必ずしも成育疾患を対象としたものばかりではない。成育医療研究の推進のためには、成育委託研究費をさらに充実させる必要がある(複数の評価委員からも指摘があった)。

3. 個別評価

① 組織・人員について:

複数の評価委員から、新組織に対する人員の補給・予算化が指摘されている。これは、国家公務員削減という時代の中難しい問題であるが、研究所全体として今後とも取り組まなければならない問題であろう。また、空席である研究部室長については、新研究所への移行時期に速やかに欠員を埋めていくことが必要である。

② 研究費について:

今年度で一部の大型研究費が終了するが、今後の研究費について成育委託費を含めて研究所全体として更なる研究費の獲得が必要である。

③ RI管理室その他の共同利用室について:

RI管理室や今後整備される共同研究、動物管理室での研究体制の位置づけを議論する必要があると考えられる。評価方法についても、他の研究部とは異なる評価方法が必要である。

④ 研究課題について:

各研究部の研究課題に対する評価については、評価委員の中でも評価が分かれる部分があり、評価委員の中からは、「“良い研究を推進すればよい”ということ以外に、この研究所は特定の分野では世界一であるという明確な方向性を今後出していく必要があるのではないか」という意見もあった。確かに、もう少し研究分野を整理した方が研究成果の効率があがると思われる部もみられた。「基礎から臨床への具体的な方策

が見えない部分もある。」といった指摘もあり、今後一貫性、継続性を重視しながら、厚生労働省の研究所として「成育分野」としての業績をさらに積み重ねていくことが期待される。

⑥ 他のナショナルセンターとの研究テーマの調整・共同研究について：

重症心身障害関連、児童精神医学関連といった研究分野は、国立精神・神経センターと重複するところがあり、共同研究を行うなど調整を要する。

⑦ 研究における倫理的配慮について：

研究における倫理的配慮についての問題はなく、倫理委員会も機能していると思受けられる。また、動物実験委員会の活動も適切である。

⑧ 評価方法・評価報告書について：

一部の評価委員からは、インパクトファクターによる評価に疑問も投げかけられている。今後は、研究業績に加えて、医療行政に対する貢献、情報発信、研究者の育成といった面からの評価にも重点を置いていただきたい。

4. まとめ

以上のごとく、本年発表された研究部・室の研究成果は大いに上がっており、厚生労働省の研究所としての自覚も十分であると評価された。これは研究所長の強いリーダーシップのもと、部・室長や全研究スタッフが一丸となって努力した活動結果の賜物と考えられる。今後は今回の評価結果を踏まえ、ナショナルセンターの研究所として発展し、日本の成育医療研究の牽引車としての使命を果たすことを期待したい。特に今世紀ますます重要性を増しつつある社会医学系研究部の充実発展を望む。

なお、今年度の評価委員会の評価事項に対する各担当研究者からの所信の内容が送付された。いずれも前向きに対応が示されている。

国立成育医療センター研究所 研究評価委員会委員名簿

氏名	所属施設（職名）
板倉 光夫 先生	徳島大学ゲノム機能研究センター(センター長)
折居 忠夫 先生	中部学院大学人間福祉学科(教授)、岐阜大学 (名誉教授)
堅田 利明 先生	東京大学大学院薬学系研究科生理化学教室(教授)
金澤 一郎 先生	国立精神・神経センター神経研究所(所長) 東京大学(名誉教授)
鴨下 重彦 先生	賛育会病院(院長)、国立国際医療センター (名誉総長)
北村 幸彦 先生	大阪大学大学院医学系研究科医学部病理病態学 (教授)
倉田 毅 先生	国立感染症研究所(副所長)
笹月 健彦 先生	国立国際医療センター研究所(所長)
山岡 義生 先生	京都大学再生医科学研究所(所長)
吉村 泰典 先生	慶應義塾大学医学部産婦人科学(教授)

研究開発機関の状況

1 研究・試験・調査の状況と成果

国立成育医療センター研究所は、現在10部、2省令室より成る。その主な研究状況は、以下のとおりである。

- 1) 発生・分化研究部：①小児がんの生物学的特徴解明に関する研究（血液腫瘍細胞の増殖機序解明と増殖制御法の開発、B細胞アポトーシスシグナル解析、Ewing肉腫の遺伝子診断・キメラ遺伝子の機能解明、小児腫瘍の中央診断・検体保存センター機能など）、②細胞機能制御、分化制御に関する研究（マイクロドメインを介する刺激伝達回路の役割、ヒトB細胞成熟培養系での成熟関連分子探索、G-CSF等の液性因子による細胞機能調節解析など）、③再生医療・移植医療に関する研究（多能性幹細胞の増殖・分化におけるFascin等接着分子の発現動態やSSEA分子群の新規機能探索など）、などを行っている。
- 2) 小児思春期発育研究部：①成長障害の病態解明（ターナー症候群骨格兆候の責任遺伝子SHOXの発見、軟骨形成不全症におけるFGFR3遺伝子変異同定、Y染色体特異的成長遺伝子クローニング、GH-IGF系遺伝子診断など）、②性分化障害の病態解明（XY女性におけるSF-1遺伝子変異の世界初同定、合併症を伴う性分化障害での原因遺伝子の複数同定、性腺機能障害の遺伝子診断法の開発、ミクロペニス発症と遺伝子多型の相関解析など）、③副腎機能異常症におけるSTAR遺伝子やCYP17遺伝子の変異同定と機能不全との関連解析、④無精子症等の生殖機能障害における疾患感受性遺伝子多型解析、などを行っている。
- 3) 免疫アレルギー研究部：①小児アレルギー疾患の予防制御方法の開発（免疫細胞・アレルギー炎症細胞の発生分化の機序解明、活性化機構と制御法の開発など）、②ゲノム情報に基づく免疫アレルギー疾患解析研究（ミレニアムプロジェクトとして実施：後述）、③小児の免疫異常に対する有効な免疫制御療法の開発（難治性血管炎症候群の病態解明と治療法の開発、乳幼児期の免疫系の発達と障害など）、などを行っている。
- 4) 成育遺伝研究部：①遺伝病における疾患責任遺伝子解析（DRPLA神経変性疾患でのトリプレットリピートの発見、各種の眼形成不全症におけるPAX6変異の関与同定、グルココルチコイド標的遺伝子探索など）、②遺伝子産物の機能解明（DRPLA蛋白の機能、特にアポトーシスとの関連や共役因子探索など）、③モデル系における遺伝子機能解析（鶏胚へのインジェクションによる転写因子機能解析、RNAiによるDRPLA機能解析など）、などを行っている。
- 5) 母児感染研究部：①慢性活動性EBV感染症や伝染性単核症の発症・病態におけるEBウイルスの役割解明（異所性CD40-CD40Lシグナル形成誘導と感染細胞生存機序の発見、EBNA2蛋白によるリンパ球活性化機序解析、宿主免疫応答回避に関与するEBV遺伝子の同定など）、②母児感染症の主要病因ヘルペスウイルスに関する臨床疫学的調査（初感染年齢遅延化の分析と予測による重症化防止策の提言）、③慢性肉芽腫症の病因・病態解明（新規サイトゾル因子p40の発見、FAD欠損に起因する症例の発見、活性酸素生成機序不全とアスペルギルス感染との関連解析と治療モデル開発）、などを行っている。
- 6) 移植・外科研究部：①再生医療に関する研究（臍帯血幹細胞の肝細胞分化能の同定、STAT-3機能制御による肝細胞障害予防法の開発、移植用ヒト型化ブタ肝臓開発の基礎研究など、先天性代謝異常症にともなう中枢神経疾患に対する神経幹細胞による治療法開発）、②移植免疫寛容成立に関する研究（CTLA4-ICOS副刺激シグナル遮断による免疫寛容導入、免疫寛容成立関連新規遺伝子探索、臓器移植拒絶で変動する遺伝子探索など）、③医療機器開発に関する研究（生物材料利用によるバイオ血液浄化システム開発、ナノテクノロジーを利用した人工プロテオリポソーム開発など）④公共的ヒト組織バンク構築への支援と検体提供（ヒト扁桃）、

などを行っている。

- 7) 薬剤治療研究部：①遺伝子改変動物を用いた薬物受容体、特にG蛋白質共役型受容体の個体レベルの機能解析 ($\alpha 1D$ アドレナリン受容体や $V1a, V1b$ バゾプレッシン受容体のノックアウトマウス作製と解析による血圧調節機構の詳細解明など)、②生体内オーファン受容体のリガンド・機能探索、③G蛋白質共役型受容体の遺伝子発現レベルにおける機能解析、④リガンド開閉型受容体チャネルの機能解析、⑤EBM による治療の薬理作用に関する研究、等を行っている。
- 8) 成育社会医学研究部：①小児難治性疾患の全国実態把握と要因解析 (小児がん全国登録事業、児童虐待の実態把握調査、小児白血病の治療効果判定と予後因子の解明、成長ホルモン治療の安全性評価など)、②現代社会における小児の健全育成 (病児の育成環境、QOL、成育医療体制に関する研究、コミュニケーション発達と親子関係形成)、③遺伝疫学研究 (妊娠・出産から成長における遺伝関与の疫学的解析)、④こころのケアへの支援に関する研究、等を行っている。
- 9) 生殖医療研究部：①間葉系幹細胞による細胞治療に関する研究 (骨髄および臍帯血由来幹細胞の分離方法・培養方法の標準化、心筋細胞・神経外胚葉・骨芽細胞への分化能同定、移植用骨形成システムの開発、先天性ムコ多糖代謝異常 VII 型での細胞治療の前臨床研究など)、②受精における膜融合機序解明 (テトラスパニン CD9 の関与発見、CD9 と結合する新規分子探索など)、③不妊診療科との連携による生殖補助医療技術開発、④初期胚発生関連遺伝子の機能解明 (アポトーシス関連 EAT 遺伝子単離、EAT 欠損マウス作製による表現型解析など)、などを行っている。
- 10) 成育政策科学研究部：①小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究、②小児難治性疾患登録システムの構築に関する研究、③小児慢性特定疾患患者の療養環境向上に関する研究、④EBMに基づく分娩の安全性と快適性の確立に関する研究、⑤乳幼児用製品の安全性の向上に関する研究、⑥生殖補助医療に関する倫理的問題に関する研究、⑦同意能力の不十分な者に対する医療ならびに臨床研究における意思決定と代理判断に関する研究、等を行っている。
- 11) 共同研究管理室：①共通機器管理および共同研究区域管理、②移植免疫寛容誘導、特にミクロキメリズムの重要性に関する基礎研究、③ラット ES 細胞樹立のための基礎研究、等を行っている。
- 12) RI 管理室：①RI 実験区域の管理と安全管理業務実施、②臓器移植における免疫抑制、特にリンパ球へのアポトーシス誘導に基づく免疫抑制法開発の基礎研究、③アポトーシス誘導性抗がん作用を持つ新規化合物探索、等を行っている。

2 研究開発分野・課題の選定

国立成育医療センターの基本理念及び基本計画に基づいて、治療研究費 (人当研究費) および事業用器具費を基本研究資金として、各部室の与えられた使命に基づいて、10 研究部、2 省令室の基本研究方針に従って課題を定め、研究開発を遂行している。

また、国家プロジェクトあるいは研究所全体として、①ミレニアムプロジェクト、②再生医療プロジェクト、③科学技術振興調整費・開放的融合研究推進制度、を遂行している。

①ミレニアムプロジェクト: 「遺伝子解析による喘息等アレルギー疾患対策・創薬推進事業」として平成12年度から開始した。アレルギー疾患の疾患感受性遺伝子多型の検索とテーラーメイド医療を目指した SNPs 情報の整備を行う事業であり、免疫アレルギー研究部と薬剤治療研究部が主体となって取り組んでいる。病態と関連する診断上有用ないくつかの SNPs がすでに見つかっており、研究は着実に進行している。

②再生医療プロジェクト: 平成14年度の補正予算でヒト幹細胞を臨床試験に応用するための基盤設備として cell processing center (CPC) が設置された。本設備は臨床応用を目的

としているため、GMP に準拠し、運営は GCP を採用している。また、研究所および病院の研究者からなるヒト幹細胞研究推進ワーキンググループを組織し、本 CPC の運営とともに、具体的な研究目標の討議を始めた。ムコ多糖症 VII 患者を当面の研究対象とすることとし、ヒト骨髄幹細胞の移植による効果判定を検定するため、MPSVII モデル動物を scid 化と前臨床試験を始めた。

③ 科学技術振興調整費・開放的融合研究推進制度：「個体発生のゲノム機能と分子機構の解明」をテーマとして、国立成育医療センター研究所と独立行政法人・農業生物資源研究所とのコンソシアム研究として平成 10 年度に開始し、平成 15 年 3 月に終了した研究事業である。研究成果としてウシ妊娠初期に子宮や胎盤で発現遺伝子を約 2000 個選択し、農林水産省ゲノムデータベースへの供託、カスタムメイド cDNA アレイ受注生産体制確立を実現した。ヒトでは解析が困難な不妊症・不育症のメカニズム解明への応用が期待される。また、再生医療モデル構築などヒト細胞・組織移植を目指した免疫不全ブタ作製プロジェクトは米国研究者との共同研究に発展しブタ胎仔線維芽細胞での RAG1 遺伝子破壊まで進んだ。このプロジェクトは米国 NIH が注目するところとなり、“Swine in Biomedical Science” コンソシアム構想への参加に発展しつつある。

④ (株) ジェノックス創薬研究所：ジェノックス創薬研究所は、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）の出資、製薬・光学関係の民間企業 8 社の出資を合わせ、平成 8 年度から国立成育医療センター研究所内での企業活動として実施され昨年度終了した。遺伝子探索研究材料の整備、病態・治療関連遺伝子の探索、遺伝子情報探索システムの構築、を課題として共同研究を行ってきたが、このプロジェクトが生み出した特許（国際特許も含めて）の出願とそれに対する実施権の許諾を取り扱う部門のみが残っている。本年度、製薬会社を中心に数件の契約が成立した。さらに、この研究に関するデータベースが完成し、アレルギー疾患克服のために用いられている。

3 研究資金等の研究開発資源の配分

基本研究資金は、治療研究費（人当研究費）と事業用器具費である。治療研究費（人当研究費）は、研究者全員に職階に応じて配分している。事業用器具費については、プロジェクト研究推進を重点に置いた共通機器整備費として配分している。

競争的研究資金（文部科学科研費、厚生労働科学科研費等）は、研究者の研究領域に応じて自由応募であるが、研究所全体として取り組むべきテーマでは研究所長の裁量で構成等に配慮している。

国家的プロジェクトへの応募は、本省からの指定と個人の自由応募がある。現在は複数部が参加するミレニアム・プロジェクトが進行中である。

4 組織・施設設備・情報基盤・研究及び知的財産権取得の支援体制

組織：現在 10 部、22 研究室（2 省令室を含む）より成る。定員は 34 名であるが、新設部室職員の人事手続き中、公募期間中などで、現員は 30 名である。最終的には 13 部、42 室（4 省令室を含む）が計画されている。特に、周産期ならびに胎児期の各種障害を専門に研究する部門、動物管理室、生命倫理研究室など国立成育医療センターの基本理念及び基本計画を支援すべき部門が未開設の状態であり、早急の設置が求められるものの平成 16 年度の増員要求は未承認となった。非常勤職員として、流動研究員（20 名）、各種研究費に付随しているリサーチレジデント、研究補助員が採用されている。外部研究者（客員研究員、研修生）の受け入れも行っている。なお、流動研究員については各グループへの定数配置以外に研究進捗状況に応じた配置を行っている。慶應義塾大学大学院医学研究科と連携大学院の協定を結んでいる。

施設整備：2省令室（共同研究管理室-共通大型研究機器の管理および共同研究区域の管理、RI 管理室-RI 実験室の管理）の担当を基本としているが、セルソータ、cell processing center (CPC) 等の特定機器・設備については利用者会議を設置し管理・運営させている。なお、国立成育医療センター研究所は平成16年9月をめぐりに新研究所へ移転するが、建築、施設整備計画等については研究所移転準備委員会を設置して進めている。

情報基盤：研究所のインターネット環境は現在 SINET（学術情報ネット）への接続として運用されており、メールの管理、共通機器、業績、委員会情報などを搭載し所内で公開し、ホームページで外部への情報公開をおこなっている。新研究所へ移転後も国立成育医療センターの基幹ネットワークとは切り離し（一部は共有）、SINET 接続を考慮している。また、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理を含み患者情報の収集機能も持たせている。

知的財産権の取得支援体制：平成15年度に国立成育医療センター職務発明委員会を設置し支援体制の整備を行うとともに、知的財産に関する説明会を開くなどの周知を行ってきた。ジェノックス創薬研究所との共同研究を始めとし従来は企業との共同申請が主体であったが、研究者個人の申請が増加しつつある。

5 共同研究・民間資金の導入状況、国際協力等外部との交流

共同研究：平成15年度に共同研究規定を改訂し、これに基づき、積極的に産学官連携により共同研究が活発に行われている。

民間資金の導入：運営部の政策医療企画課が資金や国際協力の募集状況を把握して広く研究者個人に連絡し、又研究者個人が募集状況を調査して、活発に外部資金の導入を行っている。

国際協力等外部との交流：欧米及びアジアからの研究留学生を多数受け入れており、又、海外から著名な研究者を講演者として招いて、セミナーや国際シンポジウム、学会を催している。

6 倫理規定の整備状況

国立成育医療センターの職員が行うヒトを直接対象とした医学研究及び医療行為について審査を行い、ヘルシンキ宣言の趣旨に沿って倫理的配慮を図ることを目的として、国立成育医療センター倫理委員会が設置されている。委員会は、内部委員、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人など外部委員により構成されている。国立成育医療センターの場合、検体の提供者が若年者あるいは妊婦（胎児）であるという特殊事情があり、代諾、インフォームドアセント、再同意等慎重に審査すべき場面が多い。各種の指針にはガイドラインが示されているものの、国立成育医療センターとしての考え方を提唱する役割もあると考えられる。これについて専門的に扱う部門として生命倫理研究室の設置を要求している状況である。

7 その他

国立成育医療センター研究所の安全確保に対する対策：各種の法律に則った規定ならびに指針（組換え DNA 実験安全管理規定、動物実験指針、動物実験施設利用内規など）を設けて安全確保に努めている。