

## 総評

外部評価委員長 笹月健彦

国立国際医療研究センター研究所は、感染症、糖尿病・代謝疾患、肝炎・免疫疾患を中心として病因の解明、診断予防法の開発、先駆的治療法の開発など国の付託を受け、その成果は国民の多大の期待を集めている。これらの使命を果し期待に応えるために、ゲノムレベル、分子・細胞レベル、組織・臓器レベル、個体・集団レベルで、ゲノム科学、エピゲノム科学、分子細胞生物学、再生医学、分子免疫学、疫学などの分野で、新しい知見と技術を積極的に取り入れながら基盤研究、応用開発研究、臨床研究において、研究所長の優れた見識と強いリーダーシップの元に以下に述べるように、それぞれ優れた研究成果を蓄積し世界へ発信している。

感染症：マラリア研究では iPS 細胞から赤芽球を誘導し三日熱マラリア原虫培養系の開発に挑戦し、創薬、ワクチン開発への新しい道を拓いた。緑膿菌、結核菌、劇症型連鎖球菌の薬剤耐性に関する全ゲノム解析から薬剤耐性獲得の道筋解明と診断キットの開発に寄与している。永年の HIV 由来 Vpr の機能解析から、核移行性ペプチドを同定し、これを活用して遺伝子を用いず体細胞を初期化して iPS 細胞を作成することに成功している。

糖尿病・代謝疾患：糖尿病研究センターだけではなく研究所の複数の部からも優れた研究成果が発信されている。疫学研究として JPHC コホート、病院コホートの中心を担い、臨床疫学、ゲノム疫学、一般疫学の三分野でメタ解析を行ない、我国の糖尿病発症率に始まり、基礎情報の蓄積と解析、さらに J-DOIT2 を介した大規模介入による受診中断の抑制、重症低血糖と心血管病へのリスクなど重要な知見を蓄積し、糖尿病研究、開発研究への基

盤をしっかり固めたこのことは高く評価出来る。さらに糖尿病の病因解明について、*KCNQ1*の同定、網膜血管新生促進因子 (*ANGPTL4*) の同定、肝における糖新生に重要な分子 (*CITED2*) とその制御分子 (*SetU*、*Deox3*) および標的分子 (*Rb*) の解明など優れた先駆的基盤研究が進んでおり、国際的にも注目され糖尿病センターとしての核が形成されつつある。さらに糖尿病の診断、予知に有用なバイオマーカー (*SERPINA3*) を同定するなど臨床応用を目指した研究が進んでいる。

ヒト *ES* 細胞およびヒト *iPS* 細胞から褐色脂肪細胞を誘導することに成功し、これが分泌する因子がインシュリン分泌を著明に促進することを明らかにし、新しい糖代謝経路を見出している。また *MODY* 患者由来 *iPS* 細胞から膵β細胞への分化誘導に成功し、*MODY* 病因遺伝子 *HNF4α*、*HNF1β* を明らかにし、さらにヒト *iPS* 細胞からグルコース応答性の膵β細胞の作成にも成功し、膵島移植をはじめとする再生医療実現にへ向け、重要な一歩を進めた。

また国際共同研究として糖尿病高血圧を中心とした国際コンソーシアムの一翼を担い、糖尿病発症に関わる *CDAL1* を同定し、遺伝子操作マウスの解析から糖尿病発症にカウンターレギュレーター役を演じていることを明らかにした。さらにスリランカコホートを立ち上げ、国内の *CAGE* ネットワークや6つのナショナルセンター共有の *NC BIOBANK network* の事務局としてその発展や情報の社会発信にも貢献している。

肝疾患：研究所に肝炎免疫研究センターとしてくくられて、肝疾患の臨床研究が活発に行われている。例えば *C* 型肝炎のペグインターフェロンαとリバビリン併用療法に対する有効性 / 無効性と *1L-28B* との相関を証明し、これによってペグインターフェロンαの著効率を 80%にまで引き上げたことはテーラーメイド医療のモデルとしても高く評価出来る。肝疾患における糖たんぱくのバイオマーカー自動測定システムの開発など積極的に臨床研究も進んでいる。肝炎に関する拠点病院ネットワークの中核として、さらにアジアを中心

とした肝がん多発国との共同研究も推進し成果を挙げるなど活発な活動が見られる。

免疫疾患：炎症性腸疾患を対象に、TWEAK/Fn14を中心としたIL-13のクロストークなど、消化管における炎症発現とその制御機構について分子生物学的基盤研究から炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の臨床研究まですぐれた研究成果をあげている。さらに免疫の基盤研究として、免疫の中核である胸腺に特異的に発現している遺伝子の解析から、RhoH、Themisを発見し、胸腺におけるT細胞の正の選択に重要であること、マスト細胞の活性化に重要であることを報告し、乾癬やアレルギー発症との関係が注目される。独自に発見したLnk/SH2B3を中心に据えて肺組織に常在するILC2細胞や脂肪組織でIL-10を産生する細胞を対象に自己免疫、炎症性組織障害のメカニズム解明に迫っている。

このように国立国際医療研究センター研究所および糖尿病研究センター、肝炎免疫研究センター、が一体となって研究を進めており、糖尿病の発症に寄与する重要な遺伝子の発見をはじめとする基盤学術研究が成果を挙げ、DOIT2、3においても情報の蓄積と解析が進んでおり、これに立脚した臨床研究の道筋が確立される一方、C型肝炎においてテーラーメイド医療の実現が示されるなど、基礎研究から臨床研究までが大きく活性化された。さらに永年の基盤研究から発展させた遺伝子を用いない体細胞初期化法の開発など、研究所独自の技術開発も進み、研究所全体の活性化に貢献している。これらの研究成果を基盤に産業界との連携や大学との人事交流も急速に進んでいる。

国立国際医療研究センターが、感染症、エイズ、肝疾患、糖尿病の基幹病院の中核を担う責任として、それぞれ疫学、ゲノム疫学、臨床疫学、感染症学の重要性は論をまたない。さらに我国におけるバイオインフォマティクス分野の人材養成がさげばれて久しいが、国際競争を勝ち抜くためにも急務である。各種データベースの構築と活用も含め、本研究所が一層の発展をするために、人事交流の活性化、若手人材の養成、基盤研究の成果が臨

床研究、臨床応用へと進むための人材の再配分など、工夫も必要である。

感染症、免疫・炎症性疾患、糖尿病を中心とした代謝疾患を対象とする時、共通の基盤として免疫・炎症の解明とそれに立脚した臨床研究の強化が必要である。我国は人を対象とした免疫学が立ち遅れ、人材不足であることから human immunology /medical immunology の力ある若手のリクルートと若手の育成に努めることも重要である。

全ての部において、マウスからヒトへ、ヒトから患者へ、そして社会への視点を持つこと、およびそれを裏打ちする生命倫理、研究倫理の徹底も忘れてはならない。