

## 第3章 分野別評価

1. 分野別評価委員
2. 評価の依頼状
3. 分野別評価委員の評価報告書

## 分野別評価委員

(敬称略)

### がん幹細胞研究プログラム

#### 遺伝子・染色体構築研究分野

北林 一生 独立行政法人国立がん研究センター研究所副所長  
佐谷 秀行 慶應義塾大学医学部 教授

#### 腫瘍遺伝学研究分野

宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科 教授  
Dr. Yoshiaki Ito (伊藤嘉明)  
Cancer Science Institute of Singapore, National University  
of Singapore 教授

#### 腫瘍分子生物学研究分野

高橋 雅英 名古屋大学大学院医学系研究科 教授  
村上 善則 東京大学医科学研究所 教授

#### がん幹細胞探索プロジェクト

菊池 章 大阪大学大学院医学系研究科 教授

### がん微小環境研究プログラム

#### 細胞機能統御研究分野

谷口 俊一郎 信州大学大学院医学系研究科 教授  
松浦 成昭 大阪大学大学院医学系研究科 教授

#### 分子生体応答研究分野

入村 達郎 東京大学大学院薬学系研究科 教授  
瀬谷 司 北海道大学大学院医学研究科 教授

#### 免疫炎症制御研究分野

辻本 賀英 大阪大学大学院医学系研究科 教授  
北村 俊雄 東京大学医科学研究所 教授

#### 腫瘍動態制御研究分野

田畑 泰彦	京都大学再生医科学研究所 教授
松浦 成昭	大阪大学大学院医学系研究科 教授

### ———— がん分子標的探索プログラム ————

#### ゲノム分子病態研究分野

武田俊一	京都大学大学院医学研究科 教授
高田 穰	京都大学放射線生物研究センター 教授

#### シグナル伝達研究分野

住本 英樹	九州大学大学院医学研究院 教授
一條 秀憲	東京大学大学院薬学系研究科 教授

#### 腫瘍制御研究分野

上西 紀夫	公立昭和病院 病院長
勝田 省吾	金沢医科大学 学長

#### 機能ゲノミクス研究分野

松岡 雅雄	京都大学ウイルス研究所 教授
森下 和広	宮崎大学医学部 教授

### ———— がん分子標的医療開発プログラム ————

#### 腫瘍内科研究分野

長谷川 好規	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
光富 徹哉	近畿大学医学部 教授

### ———— 中央実験施設 ————

清木 元治	東京大学医科学研究所 教授
-------	---------------

## 評 価 の 依 頼 状

平成 24 年 4 月 吉日

(分野別評価委員) 先生

拝啓

(分野別評価委員) 先生におかれましては、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、(分野別評価委員) 先生に、平成 24 年度 金沢大学がん進展制御研究所の外部評価委員会の委員をお引き受けいただきたく、ここにお願い申し上げます。

金沢大学がん進展制御研究所は、1967 年に「がんに関する学理およびその応用」を理念に「金沢大学がん研究所」として創立され、「生命科学に基盤をおいたがんの基礎研究」と「基礎研究と臨床の連携」を旗印に、研究活動を進めてまいりました。

近年、基礎研究の成果を診断・治療法の開発に結びつける努力が、一層強く求められています。そのような状況をふまえ、2006 年、当研究所はそれまでの 3 大部門 1 センター（「分子標的薬剤開発センター」）から 2 大部門 2 センター（「がん幹細胞研究センター」ならびに「分子標的がん医療研究開発センター」）に改組いたしました。

一方、今日のがん治療を困難にする要因として、“転移”・“薬剤耐性”があることを鑑みるとともに、これまでの当研究所の特徴や実績を考慮しつつ、転移・薬剤耐性に代表されるがんの「悪性進展」に深く関わるがん幹細胞とがん微小環境の解明も推進すべく、2010 年 4 月より、「がん幹細胞研究プログラム」、「がん微小環境研究プログラム」、「がん分子標的探索プログラム」、「がん分子標的医療開発プログラム」の 4 つのプログラム制へと改組いたしました。

さらに同年 7 月、当研究所は文部科学省より「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」として認定され、共同利用・共同研究拠点としての活動を開始するとともに、当研究所の使命を一層明確にするため、2011 年 4 月、「金沢大学がん進展制御研究所」へと改称いたしました。

この間、2007 年より当研究所の臨床分野は、金沢大学附属病院に設置された「がん高度先進治療センター」を担っており、当研究所は地域のがん医療の高度化推進に着実な役割を果たしております。

また、2010 年 4 月、研究所棟の新築により基礎研究分野が角間地区へ移転しました。

このような状況において、私達は当研究所の発展が社会やアカデミアの要請や展望に着実に貢献すべく、客観的な現状分析がなされるとともに、これからの方向性について適切なビジョンをもつことが必要であると考えております。

このような背景のもと、今般、特に〇〇研究分野の活動に対する率直なご意見やアドバイスを賜ることといたしました。

つきましては、ぜひとも（分野別評価委員）先生に外部評価委員をお引き受けいただきたくお願い申し上げます。ご多忙の中、ご負担をおかけすることは心苦しいのですが、当研究所の発展、向上のために、何卒お力添えをいただけますようお願い申し上げます。

末筆ながら、先生のご健康とご発展を心よりお祈り申し上げます。

敬具

金沢大学がん進展制御研究所 所長

向田 直史

## 分野別評価報告書

対 象 分 野 名	遺伝子・染色体構築研究分野
評 価 委 員 氏 名	北林 一生
評 価 委 員 所 属 ・ 職	独立行政法人国立がん研究センター研究所・副所長
評 価 実 施 日	2012年 9月 12日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

造血幹細胞を含む正常組織幹細胞やがん幹細胞の未分化性を維持するメカニズムについて、動物モデルを用いた生体内での信頼性の高い解析システムを構築して、基礎的な分子作用の解析を進めている。一方で、FOXO や mTOR の制御経路を標的とした臨床応用も見据えたがん創薬研究にも積極的に取り組んでいる。金沢大学着任前の須田年生教授の研究室時代から一貫して「幹細胞」の制御メカニズムの研究を進めていて、特に白血病幹細胞における FOXO3a の必須の役割を明らかにした研究は Nature 紙に掲載されるなど、その成果は世界的にも高い評価を受けている。

発表論文数は5年間で17報と必ずしも多くはないが、しっかりとした重厚な基礎研究を精力的かつ着実に進め、質の高い論文を着実に発表している。また、独自の知見を基盤とした創薬へ挑戦する姿勢は高く評価できる。

研究資金については、文部科学省科学研究費の基盤研究を継続的に獲得し、戦略的創造研究推進事業(CREST)や次世代がん研究戦略推進プロジェクトといった大型研究費も獲得しており、十分な研究費を運用して、自由な研究を行える状況にある。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

昨年度より文部科学省次世代がん研究戦略推進プロジェクトの「がん幹細胞を標的とした根治療法の実現」研究領域のチームリーダーとして、我が国のがん創薬を推進し、まとめる役割を担っている。本年度より運用を開始した「金沢大学がん創薬・ケミカルライブラリーユニット」は、重要な共同利用・共同研究拠点として、これらの活動と連動して機能していくことが期待される。

3. その他の活動に関する評価

日本血液学会代議員や日本癌学会評議委員として、学会の運営や活動に積極的に貢献している。

#### 4 改善を必要とする課題・提言


改善を必要とする課題は特に見当たらない。

#### 5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

これまで進めてきて、今後も進めようとしている幹細胞における代謝制御は、正常幹細胞及びがん幹細胞の特性を理解する上で非常に重要な課題である。これらの重要性は世界的にも注目されており、独創的なインパクトのある研究成果を期待したい。

がん創薬研究を推進する姿勢とそのための体制の整備は重要であるが、化合物スクリーニングなど創薬研究は単純作業も多く伴うため、研究の質の低下を招く恐れがある。競争力のある治療薬の開発のためには、独自の質の高いシーズを発見することも重要であり、これまで以上に質の高い基礎的な研究を推進し、新しい有益な分子標的を同定することも期待したい。

## 分野別評価報告書

対 象 分 野 名	遺伝子・染色体構築研究分野
評 価 委 員 氏 名	平尾敦行 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	慶應義塾大学医学部・教授
評 価 実 施 日	2012年 9月 11日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

**a. 研究の方向性：**

遺伝子・染色体構築研究分野は正常の組織幹細胞の維持メカニズムを幹細胞側と周辺の微小環境側の両面から解析を行い、そのメカニズム解析の所見に基づいて、がん細胞、特にがん幹細胞の治療抵抗性の機構を明らかにすることを研究の方向性としている。そして、その機構を遮断してがんの根治を目指す創薬研究をも積極的に実施している。基礎から臨床応用に向かう本研究分野の方向性は、研究所のビジョン及びミッションと合致するものであり、高く評価できる。

**b. 独自性**

本研究分野の教授である平尾敦氏は、マウスモデルを用いた組織幹細胞およびがん幹細胞研究の草分け的存在であり、その解析手法は極めて独自性が高い。また、基礎的研究で得た所見を臨床に還元することに対する意識が常に高く、患者由来サンプルを用いた解析に反映すること、新たなアッセイ系を構築することによって化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行い創薬に貢献することなど、同じ領域でこれほど高いクオリティーで横断的に研究を展開しているグループは我が国には見られない。

**c. 進捗状況（研究発表状況）**

研究の進捗およびその成果発表状況については申し分ない。特に TGF- $\beta$ -FOXO シグナルの慢性骨髄性白血病幹細胞における役割を記載した 2010 年の Nature の論文は、基礎的にも臨床的にも極めてインパクトが高く、本研究領域のランドマーク的な仕事となっている。また、様々な種類の遺伝子改変マウスを作製し、長年にわたって解析を行ってこられた mTOR 活性の白血病幹細胞における意義を示した仕事は、最近 J Clin Invest に発表され、その素晴らしい結果と示唆に富む考案は、今後大きな影響を与えるであろう。その他、脳腫瘍悪性進展のメカニズム解析、精巣性胚細胞腫瘍の未分化性維持に関する解析についてもトップレベルのジャーナルに報告がなされている。

**d. 国際的な位置づけ**

進捗状況で評価したように、一流の研究を一流の雑誌に発表していることから、国際的に極めて重要な位置にいることは間違いない。教授および研究室のメンバーが国際学会において招待講演やシンポジウムにおける講演を多数行っていることから、その認知度の高さを計り知ることができる。白血病幹細胞研究は群雄割拠の領域ではあるが、アイデアのユニー



クさ、解析手法の緻密さ、考察の深さから、国際的な評価も高く、今後益々の活躍が期待できる。

e. 将来の貢献

mTOR 阻害剤が臨床に使用されはじめ、今後平尾教授らの研究成果が臨床において大きな意義を持つことは間違いない。彼らが作製した遺伝子改変マウスは今後様々な研究者が前臨床研究を行う上で、不可欠なツールとなるであろう。また、FOXO の活性調節を行う薬剤スクリーニングを真剣に行っておられ、その成果は確実に新たな薬剤の開発に貢献することになると予想される。

f. 資金獲得状況

平尾教授はもちろんのこと、多くの研究室のメンバーが公的資金を獲得し、そのアクティビティの高さを感じることができる。現在の研究成果を出すことだけに終始せず、次のステップを目指すためには、公的資金を獲得する積極的な姿勢が必要であり、本研究分野の研究者にはその考えが浸透していると考えられる。

g. その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

「金沢大学がん創薬・ケミカルライブラリーユニット」の創設に貢献し、学内外の研究者の創薬研究を支援するシステムを構築したことは高く評価できる。今後、このユニットから多くの創薬研究が生まれることを期待する。

3. その他の活動に関する評価

平尾氏は文科省次世代がん研究戦略推進プロジェクトのチームリーダという要職を担当し、我が国の若手研究者の育成と支援を行う立場として活躍されている。研究活動のアクティビティと質の高さは言うまでもないが、社会的貢献に対して常に積極的であることも高く評価できる。


4 改善を必要とする課題・提言

現時点で改善すべき問題点は見当たらない。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

常に将来を見据えた上で今何を行うべきかを考え実行しておられ、その姿勢は評価者を含め、他の研究者が見本とすべきものであると考える。したがって、評価者が呈すべき提言は見当たらない。あえて助言を行うならば、昨今がん研究が治療・診断など出口を強く求められる中で、「真の出口」は良質の基礎研究によって生み出されるものであるという信念を維持し、これまで通りの質の高い基礎研究を応用研究とともに推進して下さることを切に希望する。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍遺伝学研究 分野
評 価 委 員 氏 名	宮 園 浩 平 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学大学院医学系研究科・教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 10 日

1. 研究活動に関する評価 (a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況 (研究発表状況)、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他)

a. 研究の方向性

当該分野は、消化器がんの分子病理発生の解明を目的とし、とくに慢性炎症反応と発がんとの関連を一貫したテーマとして研究を行ってきた。研究の方向性は明確で、大島正伸教授のリーダーシップのもと、方向性を明確にした研究を推進してきたと思われる。

b. 独自性

当該分野で開発した胃がん発生モデルマウス (*Gan* マウス) は Wnt シグナルの活性化と炎症反応の誘導により胃がんを自然発症するという興味深いもので、独自性の極めて高いものとして国内外で高く評価されている。当該研究分野では *Gan* マウス等を用いた実験により腫瘍組織に浸潤してきたマクロファージの役割や MicroRNA の関連を明らかにするなど、極めて興味深い成果を上げている。

c. 進捗状況 (研究発表状況)

当該領域の研究成果は、EMBO Journal や Journal of Biological Chemistry、Cancer Research、Gastroenterology、Oncogene をはじめとした国際一流雑誌に 2008 年以降毎年コンスタントに発表されており、その進捗状況は極めて順調と言える。当該研究分野が主体となった原著論文はもちろんであるが、共同研究での論文発表を活発に行い、総説もコンスタントに発表するなど、研究のアクティビティーの高さを示している。

d. 国際的な位置づけ

国際的には胃がんの研究は欧米では必ずしも活発とはいえない。むしろアジア諸国で胃がんの研究は盛んである。そうした中で当該分野の大島正伸教授はアメリカがん学会(AACR)の年会でコンスタントに発表を続け、日韓や日中のワークショップシンガポールでの国際会議にも招待講演者として発表を複数回行っており、胃がんの研究分野でリーダーとしての地位を築きつつあることがわかる。日本癌学会のモベルネ賞を 2012 年度に受賞することが決定しており、当該分野の業績が高く評価されていることがわかる。

e. 将来の貢献

当該分野は極めてユニークなマウスモデルを作成したことで研究が大きく広がったと思われる。一方で、当該分野は分子生物学的研究手法やゲノム解析などの手法にも十分に精通していることが伺われ、がん研究の分野への貢献は大きく、今後の発展が期待される。

f. 資金獲得状況

研究資金についても文科省の新学術領域研究、基盤研究(B)、厚労省第3次対がん総合戦略研究事業などを継続して獲得している。平成24年度の科学技術振興機構CRESTにおいても「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」の分野で採択されたことが発表されており、資金獲得については極めて高い評価をしてよいと思われる。

g. その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

当該研究分野は「マウス発がん組織バンク」により、組織、DNA、あるいはマウス個体そのものなどを提供しており、共同利用・共同研究拠点としての成果は当初の予想以上に成果をあげているのではないかとと思われる。実際に共同研究により、Cancer Cell や PLoS Genetics などこの分野のトップの雑誌に成果を発表した点は、共同利用・共同研究拠点として十分な成果をあげているといえることができる。今後、発がんマウスモデル遺伝子発現検索システムを構築中とのことで、今後の発展に期待する。

3. その他の活動に関する評価

特になし。

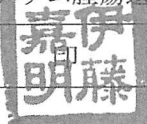
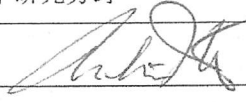
4. 改善を必要とする課題・提言

現時点では改善すべき問題点は見当たらない。

5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

大島教授のグループの研究は、今後の我が国のがん研究において独自性の高いものとしてさらに注目を浴びて行くと期待される。金沢大学がん進展研究所は最近極めて優れた成果をあげてきており、研究所全体で連携をはかりながら今後さらに発展されることを期待する。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	がん幹細胞研究プログラム腫瘍遺伝学研究分野
評 価 委 員 氏 名	伊藤 嘉明  
評 価 委 員 所 属 ・ 職	国立シンガポール大学がん科学研究所 教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 1 7 日

1. 研究活動に関する評価 (a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況 (研究発表状況)、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他)

a.研究の方向性：

世界全体でみると胃がんはいまだにがん関連死の第二位を占める。従って胃がんの研究は重要である。胃がん研究にはマウスモデルが重要である。世界的に見てそのようなマウスモデルはいくつかあるが、それらは胃がん全体の問題に対して部分的に貢献しているのみであり胃がんの全体像はまだまだつかめていない。その中であって大島博士の Gan Mouse は抜きん出て大きな貢献をしている。従ってこの方向性は極めて望ましいものである。

b. 独自性

この点に関しては全く疑問の余地はない。大島博士の独自のアイデアにもとづき完成された優れた実験系である。発がんに関与する Wnt シグナルを活性化させ、それに炎症を誘発する COX2/PGE2 の発現を組み合わせたことは優れた考察に基づく見事な成果である。

c. 進捗状況 (研究発表状況)

研究の進展を見る場合、ともすると大きな雑誌に論文が発表されているかどうかを基準にする傾向ある。そのことの重要性は否定できないものの、もし研究分野がまだ成熟していない場合には、地道にひとつ一つデータを積み上げていく必要がある。このプロセスを過小評価すると将来の大きな発展の可能性をつぶすことにもなりかねない。大島グループはまさにそのような地道な研究をこの分野の専門雑誌に発表し続けて来た。そして今彼らのマウスモデルが大きく花開く状況になっている。

d. 国際的な位置づけ。

胃がんのマウスモデルは世界的に見て少ない。大島グループの Gan Mouse は広く研究者間に知られており、その研究の進展は注目を集めている。

e. 将来の貢献

大島グループはこの Gan Mouse をいろいろの角度から使っている。とりわけ特徴的なのは胃がんの発生における炎症の関与であり、腫瘍細胞を取り巻くマクロファージの関与など現在最も関心を集めている角度から精力的に研究を進めている。更に他のグループからの共同研究申し込みもいくつかあるようで、とりわけ慶応大学佐谷研究室との共同研究はがんで最も注目されているがん幹細胞に関して佐谷研究グループの研究に大きく貢献している。この共同研究は Cancer Cell に発表された。今後も自身の研究室および他の研究者との共同研究を通してこの分野に大きく貢献することが期待される。

f. 資金獲得状況

恒常的に研究資金を獲得している。大島グループの活躍から判断し当然のことと思われる。

g. その他

大島正伸博士夫妻は獣医出身であることの強みを研究に存分に生かしている。教授自らマウスを直接観察しているものと推察され、これは大島グループのマウスを用いた研究の質の高さの基盤であるものと思われる。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

共同研究に関しては上記 e に記した。加えることは大島博士の真摯な研究態度が多くの共同研究者の信頼を得ていることが根底にあるものと思われる。

3. その他の活動に関する評価

正規の研究論文の他、啓蒙的な文も多くの日本語雑誌に発表し、若い研究者の育成に貢献している。


4 改善を必要とする課題・提言

遺伝子操作によりに実験的にマウスに胃がんを誘導できる系は少ない。このような背景で Gan Mouse を確立したことは大島博士の大きな貢献である。既にこのマウスを使っていくつか重要な研究が発表されている。この研究は続けられるべきである。さてその上で次の発展を考える場合、出来るだけ人の胃がん発生経過に沿った発がん機構を追うことのできるマウスモデルを作ることが望ましい。Gan Mouse では Wnt ligand および COX2/PGE2 が恒常的に発現している。ヒトはこのような状況で胃がんになるとは限らないのでより自然に近い系が出来ないものか模索されるべきであろう。胃がんのマウスモデルでは現在 SPEM が前がん状態として注目されている。大島グループでも SPEM を観察しているのであるからこの分子機構を解析する系を確立することもこれからの発展の方向であろうと考えられる。また大島グループは上皮細胞が免疫機構へ影響を与え、これが更に上皮細胞のがん化に寄与するという可能性を示している。これは大変新しい見地であるのでこの方面の更なる発展を期待したい。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

上記 3 に提言はほぼ記した。加えることは幹細胞に関してである。胃の幹細胞に関して現在よく知られているマーカーは Nick Barker, Hans Clever が発見した Lgr5 である。これは Antrum でしか幹細胞を標識できない。Antrum での研究も大事であるが、Corpus における幹細胞を標識できることが強く望まれている。上皮細胞の分化、および幹細胞を含め各種細胞腫における特異的 Signature が見つければ胃の生理の理解が深まる。そして多くの研究者が望んでいる細胞特異的な遺伝子操作ができるようになり、発がん過程の理解に大きく寄与するものと思われる。大島研究室はそのようなアプローチに挑戦できる世界でも数少ない研究室であろう。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍分子生物学研究分野
評 価 委 員 氏 名	高橋雅英  印
評 価 委 員 所 属 ・ 職	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 4 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a. 研究の方向性

Rb タンパク質の機能について、よく知られている細胞周期、分化における役割に加え、独自の in vitro, in vivo のモデル系を作成して、新たな機能の解明を進めつつある。現在までに DNA 損傷応答、DNA メチル化、タンパク質イソプレニル化、脂質代謝、ミトコンドリア機能などにおける多様な役割を明らかにしつつあり、今後の発展が大いに期待できる。

またがん幹細胞の挙動における Rb, p53 の役割についても、制御をうける遺伝子、タンパクの網羅的解析を進め、治療標的になる分子群の同定と薬剤スクリーニング系の開発をめざしている。

b. 独自性

高橋智聡教授らが展開している Rb の新規機能の解明は基礎研究として世界レベルのオリジナリティーの高い研究と評価できる。今後、Rb と p53 の脂質代謝や糖代謝の研究が進展すれば、がん細胞の悪性形質の理解に大きなインパクトを与える可能性を秘めている。がん幹細胞の研究においても、代謝制御という観点から研究を進めることにより、がん幹細胞を標的とした治療薬開発に新たな視点を導入できる可能性がある。

c. 進捗状況（研究発表状況）

2009 年から 12 年の 4 年間に 7 編の英文原著論文と 7 編の著書・総説(英文、和文を含む)発表されている。特に 2009 年に発表された Cancer Cell の論文は多数の遺伝子改変マウスを用いて Rb の新規機能（Rb が N-Ras のイソプレニル化を介して DNA 損傷応答と細胞老化を制御する）を解明した特筆すべき成果である。この他、Oncogene, Mol. Cancer Res などの journal にも着実に研究が発表されている。今後、さらに国内、国外の研究者との共同研究が発展し、一流国際誌への論文発表が増えることを期待したい。

国内、国際学会への発表は積極的に行われている。

d. 国際的な位置づけ

上記したように Rb 蛋白の新規機能の解明は国際的にみてもオリジナリティーが高く、大いに評価できる。Rb, p53 のメタボリックリプログラミングの研究は添付業績を見る限り、国際学会での発表がなされているものの、論文発表にはなっていない。海外の関連研究者との連携、共同研究を積極的に進め、国際的なレベルの成果を発信されることを期待する。がん幹細胞の研究については、今後の研究の展開に待たれる面が大きい。

e. 将来の貢献

がん細胞におけるメタボリックリプログラミングの研究は、がんの治療標的を探索する創薬研究に結びつく可能性があり、大いに期待したい。今後、臨床材料を用いた研究の重要性が増してくると予想されるので、臨床教室との共同研究など将来を見据えた中長期的な展望を有する研究を進めていっていただきたい。

f. 資金獲得状況

2010 年度からは最先端・次世代研究開発支援プログラム「がん幹細胞を標的とする薬剤を探索するための革新的インビトロがん幹細胞モデル系の開発」が採択され、十分な研究費が獲得されている。また各種財団への応募も積極的にされ、多数の助成金を獲得されている点も評価できる。

g. その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

金沢大学以外の 4 つの大学研究グループとの共同研究が進行中であり、今後の研究成果が待たれる。共同研究拠点としての役割に関する活動については、着任後間もないため必ずしも十分とはいえないが、アウトリーチ活動などを含めさらに活発に行われることを期待する。

3. その他の活動に関する評価

上記以外の評価項目は特になし。


4 改善を必要とする課題・提言

いただいた報告書には若手の育成に関する言及がないので、その点の自己評価が今後必要と考える。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

研究の進展の上で、国際的な共同研究の重要性が大きくなってくると考えるので、その点を留意してさらなる飛躍を目指していただきたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	がん幹細胞研究プログラム 腫瘍分子生物学研究 分野
評 価 委 員 氏 名	村 上 善 則 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学医科学研究所 副所長、人癌病因遺伝子分野教授
評 価 実 施 日	2012年 9 月 26日

1. 研究活動に関する評価 (a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況 (研究発表状況)、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他)

2009年に開設された新しい分野であるが、高橋智聡教授は着任早々から研究を軌道に乗せて、順調な滑り出しをしたと高く評価される。殊に、2011年度より文部科学省先端研究助成基金助成金 (最先端・次世代研究開発支援プログラム) に高橋教授の課題「がん幹細胞を標的とする薬剤を探索するための革新的インビトロがん幹細胞モデル系の開発」が採択されたことは大きな成果であり、潤沢な研究資金によって、さらなる研究の発展が期待される。

a. 研究の方向性

冒頭に述べられているように、ヒトのがんに対応した遺伝子変化をもつ、シンプルで解析に有利な *in vitro*, *in vivo* のがんモデル系を作成すること、このモデル系を用いて、発がん・転移・薬剤耐性・がん幹細胞解明に重要なパスウェイを探索するという明確な方針の下に研究が進められている。現在のがん基礎研究は、ヒト試料を用いた次世代シーケンシングなどの徹底的な記述の研究と、治療を念頭においた転移、薬剤耐性、がん幹細胞などに対する分子細胞生物学的な研究が二大潮流であるが、高橋教授の研究背景や、金沢大学がん進展制御研究所の中の一分野としての立場を考慮すると、後者のモデル系の構築と応用に集中する現在の研究の方向性は極めて妥当であると考えられる。

b. 独自性

ヒト腫瘍において鍵となる遺伝子異常を再現した精巧なモデルを作成していることが、本研究室の独自性の高い点である。また、最近3年間の成果の中では、pRBがRasタンパク質のイソプレニル化 (Cancer Cell, 2009) をはじめ、メバロン酸代謝、脂肪酸生合成経路などの脂質代謝に関わることを見出したことは、非常に独創性が高いと評価される。pRBがDNAメチル化の制御にも関わるという発見も興味深いが、今後の論文の成果を見て評価されるものと考えられる。

c. 進捗状況 (研究発表状況)

2009年に大規模な異動を経験したことを感じさせない堅実で質の高い研究成果が、英文論文を中心に発表されている。中でも2009年のCancer Cellの論文はインパクトが大きい内容である。高橋教授が最終著者の論文の数は、現時点では必ずしも多くはないが、いずれもレベルが高く、将来的な発展が望める内容である。今後、大学院生や大型グラントのポスドクなどの数が増えれば、さらなる活性化が望まれる。



d. 国際的な位置づけ

RB, p53 に注目したモデル系の構築は、がん研究の中で極めて重要な課題であるが、当然ながら世界中のがん研究者が考える方向性であり、きわめて競争の激しい領域である。創薬グラントにしても国内では出色であるが、国際競争の中でこれを確立することは容易ではないと思われる。今後のさらなる発展が望まれる。このためには、報告書の中にもあるように、これまでに試されていないユニークなコンテキストにおいて、研究を進めることが必要であろう。pRB の脂質代謝への関与の研究は、この意味からも素晴らしい業績と思われる。pRB によるエピジェネティックな制御の研究の独自性は、今後の課題であろう。

e. 将来の貢献

新規 *in vitro*, *in vivo* のモデルの構築は時間と労力を要するが、創薬スクリーニングや幹細胞の分離などの目的を、当初から組み込んだモデルの構築は非常に有用である。この意味で、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された研究の今後の発展は、将来の大きな貢献につながるものと期待される。

f. 資金獲得状況

高橋智聡教授が、2011 年度より文部科学省先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）に採択されたことは極めて高く評価される。また、Awad 助教、北嶋研究員も、それぞれ競争的資金を獲得しており、評価される。

g. その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

現在行われている 4 課題は、いずれもユニークで、高橋教授とは専門性のやや異なる第一線の研究者との、相補性の高い共同研究であることから、共同利用・共同研究拠点としての役割に見合った成果が期待される。研究報告書と発表論文からだけでは、個々の内容の詳細は評価できないが、評価者は学会等で偶然、課題 3、4 の発表を聴く機会があり、質の高い研究であることを確認した。

3. その他の活動に関する評価

新聞報道、市民に対する啓蒙活動なども幅広く行っており、十分評価できる。

4. 改善を必要とする課題・提言

現時点で特に改善を必要とする課題は見当たらない。主な研究成果の 4) に掲げられている RECK の研究については、最終著者などから、基本的には前所属の野田亮教授の研究室のテーマと思われる。異動当初は、以前の研究成果の論文を加えつつ体制を立てて、徐々に高橋教授独自の研究に集中していく方向にあることが読み取れ、望ましい方向と思われる。


5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

全体の研究、教室運営は、順調な発展が期待される内容で、極めて高く評価される。ただ、将来に対する指針ということで、敢えて杞憂かもしれぬ懸念を述べると、競争の激しい領域で、如何に独自性を確立していくかという点と、「今までに試されていないコンテキスト」が本当に有意義であるのかどうかの見極めが、現在も今後も重要な課題となると思われる。RB 学ではなく、あくまでも、がん、或いはヒトのがんの病因・病理を見据えた研究である

ことを保証するためにも、臨床や病理学の研究者との連携を今まで以上に活発に行いながら、その都度、研究方向を発展、修正していくことが望まれる。もちろん、高橋教授であれば、このような問題点を十分克服して発展されることと期待される。

また、がん細胞の代謝に注目していることは非常に重要である。近年、糖尿病や脂質代謝異常を背景としてがんが発生することが注目されていることから、がん細胞自身の変化としてのみならず、がんの発生母地、前がん病変という見地からも、がん細胞の代謝異常を捉える方向性も検討して頂きたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	がん幹細胞探索プロジェクト		
評 価 委 員 氏 名	南 池 章 		
評 価 委 員 所 属 ・ 職	大阪大学大学院医学系研究科分子病態生化学教室・教授		
評 価 実 施 日	2012 年	8 月	27 日

1. 研究活動に関する評価

a. 研究の方向性

当該プロジェクトの仲准教授は、遺伝子染色体構築研究分野・平尾敦教授の主宰する研究室において、マウスの幹細胞生物学を基盤としたがん幹細胞の生物学的特性や薬剤耐性について先駆的な研究を推進した。特筆すべきは、2010年に平尾敦教授とともに仲准教授が共責任著者として Nature 誌に発表した慢性骨髄性白血病のがん幹細胞に関する研究論文である。本論文は、それまで知られていた分化した CML 細胞と CML 幹細胞の制御メカニズムの相違を明確に示すことに成功した。すなわち、分化した CML 細胞では FOXO が細胞死の誘導に関わるとされていたが、CML 幹細胞では TGF $\beta$  依存性に FOXO が活性化され、これがイマチニブ耐性を獲得することを明らかにした。この点が、世界的に高く評価されている。

その後、仲准教授が独立した研究室を得て進めようとしているがん幹細胞の薬剤耐性や転移の克服を目指した研究は、金沢大学がん進展制御研究所が推進する『がんの転移・薬剤耐性に関わる共同利用・共同研究拠点』において目指す方向性と極めてよく合致している。今後、がん進展制御研究所の中心プロジェクトの一翼を担うことが期待される。

b. 独自性

マウス正常幹細胞研究に立脚したがん幹細胞の薬剤耐性メカニズムへのアプローチはオリジナリティも高く、注目を集める研究領域であると言える。従来のがん研究とマウスの幹細胞生物学の研究領域を融合させ、CML をモデルとして生体内でのがん幹細胞の特性の解明に取り組む新しい研究領域のパイオニアとも言える業績をあげている。一方、乳がん幹細胞に対して CML 幹細胞治療薬を試そうとしているが、その根拠が明確に示されていない。乳がん幹細胞に対しても CML 幹細胞で見出したような治療抵抗性の分子機構を明らかにして、それに基づく薬剤スクリーニングを行うべきである。

c. 進捗状況（研究発表状況）

発表論文数は多くないが、優れた原著論文、及び著書・総説を継続的に発表している。原著論文の質の高さは研究全体のレベルの高さを反映しており、独立後、慢性骨髄性白血病治療剤に関する特許出願を行っており、今後の発展を期待させる。しかし、研究業績に示された原著論文は平尾研究室の成果であり、独立して1年6か月ではあるが、平尾研との棲み分けを明確にして、独自のテーマによる原著論文の発表が必要である。

d. 国際的な位置づけ

マウスがん幹細胞システムを用いたがんの薬剤耐性克服のための取り組みは国際的に見て

十分な研究水準にあると言える。当該研究領域での国際競争力の維持が今後の課題であり、原著論文の発表はもとより、積極的な国際学会への参加が必要である。

#### e.将来の貢献

当該プロジェクトの目指すがん幹細胞の薬剤耐性メカニズムの解明とそのメカニズムをターゲットとする創薬研究は、将来、がんの再発や転移を克服する上で貢献をもたらす可能性を有する。

#### f.資金獲得状況

内閣府、最先端次世代研究開発支援プログラムに採択され、民間研究資金の獲得にも積極的に取り組んでいる。現在はこれらの研究資金によって望む研究を自由に実施できる状況にあると思われる。今後、これらの研究資金を活用して、それに見合う成果を挙げることが求められる。

#### g.その他

新学術領域「がん微小環境ネットワークの統合的研究」に総括班員として参加しており、研究者ネットワークに参画する姿勢は評価される。

### 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

いくつかの研究グループと共同研究を積極的に進めている点で、共同利用・共同研究拠点としての一定の役割を果たすと思われる。このような共同研究を結実させ、成果を発信することが求められる。

### 3. その他の活動に関する評価

2011~2012年に3回市民公開講座等で発表を行っており、「国民との科学・技術対話」への配慮がうかがえる。

### 4. 改善を必要とする課題・提言

仲准教授が近い将来独自の研究成果を上げることが期待しているが、今後、金沢大学がん進展制御研究所で必要とされる人材として成長するためには、仲准教授自身が、いかに平尾教授との差別化をはかり、独立したテーマをもって存在価値を内外に示すことができるかが重要である。



現在、助教1名、技能補佐員2名という体制で研究を推進しているが、まずはこの体制で一定水準以上の成果を上げることが望まれる。その後は、がん幹細胞研究の国際競争に打ち勝って研究を展開していくために、大学院生や博士研究員などを積極的に獲得し、後進の育成にも努力することが必要である。

### 5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

研究に関して、これまで、マウス白血病モデルを用いて優れた研究成果をあげてきたことは評価に値するが、平尾教授との独立した研究を展開するという意味において、今後固形腫瘍におけるがん幹細胞の治療研究にも注力すべきであろう。

また、仲准教授個人に関して、現時点では、次世代の日本のがん研究を担う若手研究者として、十分な存在感があるとは言えない。今後、研究論文の発表に加えて、研究組織のボトムアップ、後進の指導、積極的な学会活動や共同研究を実施することが望まれる。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	細胞機能統御研究分野		
評 価 委 員 氏 名	谷口 俊一郎		
評 価 委 員 所 属 ・ 職	信州大学・大学院・医学系研究科・疾患予防医科学系専攻・分子腫瘍学講座・教授		
評 価 実 施 日	平成 24 年	9 月	18 日

1. 研究活動に関する評価 (a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況 (研究発表状況)、d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)

**a. 研究の方向性：**当分野の佐藤博博士は MT1-MMP の発見者 (Nature, 1994) として、東京大学の清木元治博士とともにがん転移領域に対して多大な貢献をした。それを契機に同分野は MT1-MMP 機能の詳細な解析を行い、がん転移の理解のみならず、生理的な組織のリモデリング領域の理解にも多大な貢献をした。またがん治療への応用研究も進められ、解決すべき課題が残ったものの、その成果と現在の基礎研究の進展によって、今後の方向性として新たな治療法開発に大きな貢献をする可能性がある。

遠藤良夫博士の研究は、5-アミノレブリン酸、腹膜偽粘膜駅種、抗腫瘍性核酸代謝拮抗剤と課題が多く、主方向性が少し見えにくい。

**b. 独自性：**MT1-MMP 発見の過程、その成果の独自性は極めて高い。また、その後の MT1-MMP 機能解析は、人工的 MMP2 受容体を開発するなど独自の系を用い、その機能について明解な説明を与えることに多大な貢献を行った。その裏付けを Nature 誌論文の 1800 回を超える膨大な被引用数が物語っている。極めて独自性が高い研究が進展してきたし、現在も継続されている。

遠藤良夫博士の研究は内容が多岐にわたり、また論文で主著者のものがないので、独自性が見えにくい。

**c. 進捗状況：**MT1-MMP の機能としてセリンプロテアーゼ HAI-1 の、切断・シェディングなど、多くの MMP をも活性化するプロテアーゼカスケードのトリガーであることを報告している。これ等の研究は質的に、業績リストで示される量的面からも進捗状況として高く評価できる。また、このことは学会発表内容からも伺える。

遠藤良夫博士の研究の進捗は学会発表・共同研究数や特許申請数から妥当と考えられる。

**d. 国際的な位置付け：**佐藤 博博士は国際的にも MT1-MMP の発見者として評価が高い。ただし、国際的研究者人口も多く、研究環境・資金に恵まれた諸外国の有力グループの力が強く、実質的にはオピニオンリーダーでありつつも、国際的競争においてはトップを維持するには困難な状況が感じられる。独自性、内容的にも優れた研究チームに対するマンパワーや資金面などで更なる支援の必要性を痛感させられる一例である。

5-アミノレブリン酸に関する研究は最近、企業サイドでの研究が急速に進展しており、遠藤良夫博士の研究もそれに拮抗する進捗があれば、国際的に存在感を与える潜在力があると考えられる。

e. 将来の貢献：MT1-MMP に対する特異的阻害剤が待望されており、ベンチャー企業により MT1-MMP 中和抗体が開発され、その臨床試験の結果が期待されている。本分野では人口抗体といわれる核酸アプタマーの開発を試みており、その開発が成功すれば、MT1-MMP の阻害のみならず、発現細胞に細胞死をもたらす修飾が可能であり、その研究の成功は将来において多大な貢献をもたらすと考えられる。

遠藤良夫博士の 5-アミノレブリン酸に関する研究において、独自の視点で診断治療面に他研究を凌駕する成果を挙げて頂ければ、将来有望な活動と期待される。

f. 資金獲得状況：文部科学省の科学研究費を中心に佐藤博博士グループは十分な研究費の獲得がなされている。しかし、既述したように、地方大学にありながらも、このように大いに日本国の科学活動に貢献している研究チームとしては、研究資金獲得という面でもう少しあってもよいと思われる。

遠藤良夫博士の研究資金獲得実績は妥当な状況と考えられる。

g. その他：特になし

## 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

学内外の研究チームとの共同研究が推進された実績があり、共同利用・共同研究拠点としての役割を十分に果たしていると考えられる。

## 3. その他の活動に関する評価

佐藤博教授は、その実績から日本がん転移学会会長として選ばれ、その重責も果たされ、学会の活性化に多大な貢献をしている。

## 4. 改善を必要とする課題・提言

独自性が強く、優秀な研究活動を推進している研究チームに対する、人事面の重点化など改善が望まれる。マンパワーに限られる状況で、同分野内で異なるプロジェクトの遂行は効率面を鑑みて如何なものかと思われる。プロジェクトの進捗状況を再検討してチーム再編など研究所全体として、それぞれのプロジェクトを活性化の方策が望まれる。

## 5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

MT1-MMP に着目した阻害剤としての核酸アプタマーの開発が期待される。一般的 MMP 阻害剤のがん治療における進展は課題を残したままであるが、是非、再度臨床で用いられる抗がん剤の開発に寄与すべき研究を進展させて頂きたい。

当研究所はがん研究所として歴史があり、研究実績と優れた人材を輩出し医学界に多大な貢献を行ってきた。大学全体として、その活動を支援することによって、地方大学の研究所として更に発展し他大学のモデル的存在となって頂くように期待したい。

## 分野別評価報告書

対象分野名	細胞機能統御研究	分野
評価委員氏名	松浦 成昭	印
評価委員所属・職	大阪大学大学院医学系研究科・教授	
評価実施日	2012 年 9 月 28 日	

### 1、研究活動に関する評価

#### a. 研究の方向性

当該研究分野では、分野主任が発見した MT1-MMP を中心としてがんの浸潤・転移における役割を明らかにしてきた。MT1-MMP による MMP2 活性化のユニークなメカニズム解明の研究は高く評価されている。さらに MT1-MMP の新規な基質を同定しその 1 つである HAI-1 の切断・シェディングがセリンプロテアーゼのみならず多くの MMP の活性化も起こし「protease storm」という新しい概念も提唱している。

#### b. 独自性

当該研究分野は MT1-MMP 研究の領域でオリジナリティーの高い研究を行ってきており、しっかりした生化学・分子生物学の基礎の上に、細胞生物学的なアプローチで説得力のある研究成果をあげてきており、高度な独自性を有していると評価できる。

#### c. 進捗状況（研究発表状況）

2008 年から現在までの 4 年間で英文原著 13 編を発表しており、量的には必ずしも多数ではないが、質的には非常に優れた、ハイレベルの研究内容を地道に発表してきており、高く評価できる。特に近年は MT1-MMP の新規基質とその意義についての発表や MT1-MMP が N-カドヘリンを切断することによりフィブロネクチンの集積の制御を行っているというユニークな視点の研究を展開している。次のステップになると思われるが、MT1-MMP の制御による将来のがん治療への応用というトランスレーショナルな研究分野の開拓も期待したい。

#### d. 国際的な位置づけ

分野主任はこの領域の世界における第一人者として MMP 研究の分野をリードしてきており、国際的にも高い評価を得ている。

#### e. 将来の貢献

当該研究分野はフィブロネクチンの重合・集積を中心とした微小環境構築における MT1-MMP の機能および、プロテアーゼ・カスケードのトリガーとしての MT1-MMP 役割の解析を今後の研究目標にあげている。さらに、MT1-MMP を標的としたがん治療の方向性を企図しており、基礎研究から創薬・臨床応用まで幅広くオリジナルな研究の展開が期待される。

#### f. 資金獲得状況

公的な科学研究費を確実に獲得しており、資金獲得状況の点も評価できる。今後の展開によっては、企業との共同研究、受託研究などの産学連携による外部資金の獲得も視野に入れてもらいたいと希望する。

#### g. その他

当該分野の独立研究グループは 5-アミノレブリン酸を用いた光線力学的療法というユニークな研究を行っており、着実な研究成果、原著論文と多数の学会発表を行っている。また、特許出願、民間との共同研究など産学連携も展開しており、評価できる。しかし、業績の多くは共同研究によるものであり、共同研究拠点という意味からは評価されるかもしれないが、地道な基礎研究がやや不十分であるように思われる。

### 2、共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

当該研究分野は学内外の多数の研究者と共同研究しており、MT1-MMP の分野で文字通り共同研究拠点にふさわしい役割を果たしている。共同利用施設としての役割も必要とするならば、今後は当該研究分野に研究者を受入れることにより、共同利用施設としての役割も果たしてもらいたい。

### 3、その他の活動に関する評価

日本がん転移学会の会長として学会を主宰し、がんの転移の分野の研究の進展と研究者の交流に大きな役割を果たしたことは高く評価できる。また、大学院生の研究指導を通じた人材育成も多数、行っており、学会発表、さらには英文原著で優れた研究成果がうかがえる。

### 4、改善を必要とする課題・提言

当該研究分野は、オリジナルな国際的に通用する研究内容と優れた研究業績、十分な公的資金獲得状況、活発な学会活動など、特に改善すべき点は見られない。


独立研究グループも非常にユニークな臨床応用が期待される研究内容を展開しているが、1つの研究分野の中に、かなり性格の異なる研究内容を行う2つのグループが存在するのはあまり望ましい形ではないように思われる。可能であれば当該研究分野は全体として1つのまとまった研究を行うことが理想であり、それが無理であれば、今後は互いが研究協力・交流を行うことにより、共同研究の形で進めてもらいたいと希望する。

### 5、将来に対する指針、その他全般的な提言など

当該研究分野のあげている今後の研究目標を着実に進めることにより、基礎研究から創薬・臨床応用まで広い範囲の研究をより一層展開して頂きたい。特に MT1-MMP の発見者として分野主任のこの分子の世界の第一人者であり、がんで広範に発現している本分子の制御による臨床応用を次期ステップの重要課題として取り組んで頂きたい。



## 分野別評価報告書

対 象 分 野 名	分子生体応答研究分野
評 価 委 員 氏 名	入 村 達 郎 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学・大学院薬学系研究科・生体異物学教室・教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 14 日

1. 研究活動に関する評価 (a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況 (研究発表状況)、d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)

a. 研究の方向性

向田グループは、ケモカインやサイトカインの産生と分泌をもたらす細胞内シグナルの研究において国際的に貢献してきた。最近ではノックアウトマウスを用いて、ケモカインシグナルやサイトカインシグナルが腫瘍の発生、増殖、進展における臓器微小環境形成に重要であることを明確に示すという快挙を成し遂げた。これらの研究成果は、腫瘍学と免疫学の境界領域において極めて先見性に富むインパクトの高いものであり、国際的にも高い評価を得ている。領域的には参入者が多く競争が激しくなっているが、従来から保って来た方向性が正しかった事を裏付けている。もう一つの主要な研究対象である Pim-3 に関しては、創薬ターゲットとしての位置づけの下に研究が展開されている。

b. 独自性

向田グループが追究して来た、ケモカインの産生と分泌が腫瘍の増殖と進展に重要な役割を果たすという概念は、独自性の高い考え方であった。しかし最近では多くの賛同者を得て公知化しつつある。ノックアウトマウスを用いた立脚した着実なアプローチによって従来他の追随を許していなかったが、この点においてもあとからの参入者が増えている。そのような中で、ユニークで先導的な研究を行っている事は高く評価すべきである。

c. 進捗状況 (研究発表状況)

向田グループは評価の高い国際誌にコンスタントに論文を発表していることは高く評価すべきである。特に Am J Pathol、J Clin Invest、J Leukocyte Biol などは実験病理学や免疫学領域では最高レベルにあるものと言ってよい。もう一つの主要な研究対象である Pim-3 に関しても、論文が発表され始めている。

d. 国際的な位置づけ

向田グループの成果は国際的にも高い評価を得ている。腫瘍学と免疫学の境界領域は今後大きく発展することが期待されており、既に向田グループの成果は国際的によく知られている。海外の若い研究者を引きつけていることは、このような考えを支持するものである。

e. 将来への貢献

上にも述べたように、向田グループのこれまでの成果が高い独自性を持つことは国際的に評価されており、腫瘍学と免疫学の境界領域の発展を牽引する重要な力となり続ける事は確実である。

f. 資金獲得状況

いわゆる大型研究費は獲得していないが、着実に研究を行う資金を得ている。がんの進展、転移性獲得など過程におけるケモカインの重要性が注目され、これまで本グループはパイオニア的な役割を果たしており、研究成果はインパクトの高い国際誌に継続的に発表されている。そのような意味で、効率的に資金を活用していると評価すべきである。

g. その他

特にない。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

がんの病態形成過程や治療に伴う腫瘍宿主相互作用において、ケモカインの果たす役割は極めて重要であり、向田グループの持つツールとノウハウは他の研究者にとって必須である。既に東京大学、神奈川歯科大学、和歌山県立医科大学などとの共同研究が行われ、重要な成果が多数の論文発表を伴って得られている事は特筆される。

3. その他の活動に関する評価

向田グループは外国人特別研究員を継続的に受け入れ、彼らを筆頭著者とするインパクトの高い論文を発表している点は高く評価される。


4. 改善を必要とする課題・提言

問題点は特にない。

5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

向田グループは、マウスなどの実験動物を用いた、実験病理学あるいは免疫学と腫瘍生物学の境界領域における先進的な研究室である。今後もその強みを十分に生かして新しい手法やコンセプトをさらに導入したアプローチにもチャレンジすることにより、研究領域における国際的なリーダーとして発信を続ける事が確実であると期待される。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	分子生体応答 分野		
評 価 委 員 氏 名	瀬谷 司 		
評 価 委 員 所 属 ・ 職	北海道大学大学院医学研究科 教授		
評 価 実 施 日	2012 年	9 月	14 日

1. 研究活動に関する評価 (a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況 (研究発表状況)、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他)

a.研究の方向性:

ケモカインとそのレセプターの機能・細胞遊走能を主な基礎研究の対象とし、その上にがん研究を展開している。ケモカイン系の KO マウス・発がんモデルや転移モデルなどを用いて腫瘍の微小環境、転移巣の形成へのケモカインの役割を解明するという方向性はユニークで一貫している。ケモカイン・サイトカインの機能解析は必然的にがんと免疫・炎症の関わりを視野に入れた発展に繋がり、その領域でよい仕事を展開している。最近では Pim-3 の発がん過程での役割を解析しており、Pim-3 の基盤研究から分子標的療法の開発を目指した創薬研究へと広がりが見られる。

b. 独自性:

向田直史教授は松島綱治教授 (東京大学分子予防医学講座、IL-8 の発見者、ケモカイン研究の先駆者として高名) の薫陶のもと、日本のケモカイン領域を長く牽引してきた。世界的にも CCR2 (CCL2 のレセプター) の研究など独自性の高い仕事が高い評価を受けて来た。がんとケモカインを繋ぐ領域の第一人者として重要な存在である。現在他のケモカインの腫瘍浸潤・転移に於ける役割、Pim-3 の発がんプロモーターとしての役割など仕事を発展させており、特に Pim-3 阻害剤の制がん作用を主題として特許申請を行っている。このような新規性の高い研究は今後待つ所も多いが独自性の点で高く評価されるものである。

c.進捗状況:

研究業績は 2008 年から 2012 年現在までで原著論文だけで 44 編に及ぶ。この中には JCI (2008)などの高い評価の論文も含まれる。特筆すべきは、この業績は決して大きくはない研究室で研究所長の重責を果たしながら積上げたもの、と云う点である。研究成果は金沢大学内外の共同研究のネットを生かし、臨床とも上手にタイアップして築かれたことが伺える。これは将来の臨床研究にも資するであろう。それ以外の総説、学会発表も高い活動を裏付けている。特に特許は外国出願も含めて 3 件あることは評価できる。今後はマネージメントから解放され、さらに研究面での飛躍が期待できるであろう。

d.国際的な位置づけ:

「独自性」の項目に述べたとおり、ケモカインと腫瘍細胞の浸潤・転移、さらにケモカインと免疫・炎症は未解明の細胞生物現象を多く含み、ケモカインの専門家は貴重な存在であ

る。向田教授は世界的にこれらの領域をケモカインの側から深い基礎的素養を生かして研究推進してこられた。それは多くの国際学会、招待講演の参加によって認められる所である。腫瘍免疫は治療法として必ずしも確立されておらず、がんの制御におけるケモカインの関与は世界的に重要な位置づけになる。今後はこの領域をさらに臨床橋渡し研究まで発展させる牽引車として向田教授の今後のリーダーシップに期待したい。

e. 将来の貢献：

ケモカインの各疾患における重要性はかなり浸透して来たが、まだがん・免疫治療や医療への貢献は十分とは言えず臨床研究の重要性が指摘されている。最近 CCR4 抗体が制御性 T 細胞の抑制に有効とされ、がん免疫の領域で創薬に向かっており、この領域から今後も有用な創薬が発信される予徴となっている。向田教授はこの領域で基礎から臨床まで理解が及ぶ貴重な人材なので Pim-3 に留まらず優れた創薬候補をこれからも提示して頂きたい。

f. 資金獲得状況：

毎年文科省や JST 関連の研究費を獲得しており、活動性は保証されている。しかし、さらなる発展のためには大型資金の獲得も必要であろう。臨床研究が望めるとそれが可能になるかもしれない。

g. その他

特に無し

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

2011 年から 3 件の共同研究が発足しており、今後の発展が期待できる。今年度から大学院生の委託指導も行っており、成果に期待したい。

3. その他の活動に関する評価

2009 年から所長の重責にあって研究当の新築、全国共同利用拠点化、新研究所の発足などに携わった。優れた指針をもって研究所を改善に導いた。

4. 改善を必要とする課題・提言

少ない研究員で高い業績を維持している点は評価できる。一方で有機的な学生・ポスドクのリクルートの方法があれば是非開拓して欲しい。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

研究所は研究員の不足がネックになっている感が否めない。更なる発展のためにはパーマネント職員のポイントを獲得し、大型予算を全体でプールして期限付きの研究員を雇用するなどの方法を採用する必要があるであろう。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	がん微小環境研究プログラム 免疫炎症制御研究 分野
評 価 委 員 氏 名	須田 英 郎
評 価 委 員 所 属 ・ 職	大阪大学大学院医学系研究科・教授
評 価 実 施 日	2012年 9月 4日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a. 研究の方向性

須田博士は、2000年前後に長田重一研究室で、Fas リガンドの同定、遺伝子のクローニングとその機能解析を中心的に行った人物で、この研究成果は、極めて高い国際的な評価を受けている。その後も長田重一研究室で、主に Fas-Fas リガンド系の解析を続け、細胞死研究分野で着実に成果を上げた。

金沢大学に異動後は、発がんメカニズムの理解と癌治療への貢献を念頭に、これまでの免疫研究と細胞死研究のバックグラウンドを生かし、特に細胞死と免疫・炎症応答反応に関連した分野で研究を展開し、最近では両細胞応答に関わる ASC 分子の機能解析や新規の NLR たんぱく PYNOD (NLRP10)の同定・機能解析など一定の成果を上げてきている。これまでのバックグラウンドをうまく生かした研究展開であり、研究の方向性は評価できる。また、臨床分野との共同研究も実施しており、translational research への意欲もうかがえる。

b. 独自性

上記の Fas リガンドの同定、遺伝子のクローニングとその機能解析は、極めて独自性の高い研究であり、国際的にも高い評価を受けている。

金沢大学に異動後の研究である細胞死と免疫・炎症応答反応の両細胞応答に関わる ASC 分子の機能解析や新規の NLR たんぱく PYNOD (NLRP10)の同定・機能解析などは、比較的競争の激しい分野での成果であり、かつ一定の独自性を有しており、芳しいとは言えないが研究内容、成果ともに一定の評価を与えることができる。

c. 進捗状況（研究発表状況）

報告書によると、2008年から2012年までの5年間で、7報の英文原著論文を発表している。この7報中5報が須田研究室からの論文であり、教室のスタッフの数からすると、数的には十分とは言えない。ただ、発表論文中には、J. Immunol.（2報）や J. Biol. Chem.（1報）の論文が含まれており、一定の成果が出ていると評価できる。その他にも、21件の学会発表を行っており、積極的な研究活動・研究成果発信活動がうかがえる。

#### d. 国際的な位置づけ

細胞死（アポトーシス）に関わる因子の幾つかが炎症反応にも関わることが知られるようになり、これらの細胞応答は綿密な制御下にあると考えられ、その複雑な細胞応答反応の理解に、世界的なレベルで多くの興味注がれている。須田教授らによる ASC の機能解析や PYNOD (NLRP10) の同定・機能解析などは、その研究領域に位置付けられ、PYNOD の生理的機能は未だ不明な部分が多いものの、須田グループは、この研究分野で一定の貢献をしていると言える。

#### e. 将来の貢献

細胞死と炎症の関連性を扱う研究分野は、現在成長期にあり、国際的にも多くの研究室が取り組んでいるテーマである。須田グループが見出した ASC 活性化によるアポトーシスあるいはネクローシスの選択的誘導の caspase-1 依存性の発見は、今後のこれら細胞死の詳細なメカニズムの解明に役立つ重要な糸口を提供しており、特にプログラムされたネクローシスは現在細胞死研究分野でも興味を持たれているテーマでもあり、その詳細な解析が期待される。ただ、これらの生物学的な意義は不明であり、今後の研究が目指すべき一つの方向性であろう。また、PYNOD は、その生理的機能は未だ不明であるが、トランスジェニックおよびノックアウトマウスが既に作製され解析に供されていることから、その機能解明も期待したい。ただ、このラインに沿った今後の研究が、このグループが念頭においている将来のがん治療などに貢献しうる成果を生み出すかは、まだかなりの距離があり、また未知数的な部分が多く、現時点で判断することは難しい。

#### f. 資金獲得状況

各年度ともに、文部科学省の科学研究補助金を獲得しているが、必ずしも潤沢とは言えない。研究成果が極めて発展性のある芳しいものになっていないことも一因と思われる。

### 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

学内および学外でそれぞれ 5 件、4 件の共同研究を実施しており、共同研究に積極的に取り組む姿勢が伺える。大きな成果が上がっているのかどうかは、提供された資料だけでは判断できないが、学外および学内の共同研究から、2012 年にそれぞれ 1 報ずつの論文報告があり、一定の成果が上がっているものと判断できる。

### 3. その他の活動に関する評価

特になし。


### 4 改善を必要とする課題・提言

特になし。

### 5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

これまでの研究の延長上でテーマを模索しつつ研究を展開し、一定の成果を上げてきていることは評価できるが、今後は、今の研究を発展させるとともに、もう少し俯瞰的な見方も加え、より大きな命題に挑戦されることも期待したい。

## 分野別評価報告書

対 象 分 野 名	免疫炎症制御分野
評 価 委 員 氏 名	北村俊雄 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学医科学研究所・教授
評 価 実 施 日	2012年 8月 13日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

### a. 研究の方向性

須田貴司教授は細胞死を誘導するレセプターFas のリガンド (Fas-L) の同定後、一貫して細胞死のシグナルの研究を展開してきた。最近では細胞死と炎症の調節に関わる NLR ファミリーの蛋白質にその研究の中心を移しているが、細胞死を中心とした生体機能調節の研究を継続している。須田教授らのグループは現在 NLR ファミリーとそのシグナル伝達分子 ASC に注目した研究を展開している。研究の方向性は妥当であり、今後のますますの発展が期待される。

### b. 独自性

須田教授のグループが展開する研究のなかでも NLR ファミリーとして須田教授らが同定した PYNOD が ASC やカスパーゼを抑制するという知見は興味深い。ASC の活性化はがん細胞の細胞死（アポトーシスおよびネクローシス）を起こすことが須田教授らのグループによって見いだされている。このため、ASC を抑制する PYNOD は癌治療の標的分子となりうる。須田教授のグループは PYNOD のトランスジェニックマウスとノックアウトマウスを解析することによって PYNOD の機能解析を行っており、この分野でオリジナリティのある研究が期待できる。

### c. 進捗状況（研究発表状況）

平成20年から23年にかけて、数は多くないが研究成果を J. Biol Chem や J Immunol など海外の一流誌を中心として毎年一報以上継続して発表している。また学会発表もシンポジウムでの招待講演をはじめとして着実かつ活発に行なっている。少ないメンバーで着実に研究を展開していると言える。

### d. 国際的な位置づけ

アポトーシスや NLR の分野は国際的にも注目度が高く、競争の激しい分野である。海外の一流誌に論文を発表し、国際学会においても継続的に発表していることから、国際的に認知されていると思われる。今後、自らが同定した遺伝子 PYNOD のトランスジェニックマウスとノックアウトマウスの解析を通じて実績を積み重ね、当該分野における国際的なリーダーシップをとっていただきたい。

### e. 将来の貢献



NLR ファミリーは細胞質蛋白質の一群で、細胞死と炎症の誘導・制御に重要な働きをする一方で、一部の分子は病原体成分に応答して、自然免疫応答を活性化するパターン認識受容体としても働く重要な分子群である。そのため、これらの分子群は自然免疫反応と須田教授が専門分野とする細胞死とをつなぐ重要な働きをする可能性があり、得意分野の研究手法を生かして将来性のある研究の発展を期待する。

f. 資金獲得状況

各年度とも基盤研究を中心として科学研究費補助金を着実に獲得している。現在はがん特定領域が存在しないので応用研究に対する研究費を獲得していないが、今後がんの分子標的治療など応用面に関する研究資金が調達できるようになれば更に研究が発展することが期待できる。一方で、さまざまな研究費を獲得した場合の研究費の重複使用には留意して研究を進めていただきたい。

g. その他

特になし

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

学内外の共同研究者と共同研究をそれぞれ4件と5件行っており活発である。

3. その他の活動に関する評価

研究成果に関する特許を取得していることは、評価できる。今後も、特許取得可能な研究成果については特許を申請し、研究成果の社会への還元を意識して研究を進めていただきたい。


4 改善を必要とする課題・提言

メンバーに大学院生がいないのが若干気になる。大学で研究を行う以上、研究の発展と同時に教育も重要な要素となる。現在はアカデミア受難の時代であり、大学に残って研究者になりたいと希望して大学院に入学してくる人が全体的に減少しているが、そのような状況のなかでも積極的に大学院生を研究室に誘うことは大学での研究を活性化させ、後進を育成するために重要なことである。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

基礎研究を推進することに加えて、がん治療への応用等、臨床に役立つ可能性がある研究成果が出た場合は、その可能性を検証するような研究も必要になると考えられる。ただし、基本的には基礎研究成果を追求することが重要と思われる。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍動態制御研究分野
評 価 委 員 氏 名	岡 本 邦 夫 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	京都大学再生医科学研究所・教授
評 価 実 施 日	2012 年 8 月 27 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a. 研究の方向性：

一貫して HGF/Met 系を介する組織再生の分子機序の解明、ならびに HGF/Met 系の癌の浸潤・転移やがんの浸潤性からみた悪性－良性転移の遺伝子レベル制御における役割に関して、基礎的知見の集積とともに、臨床応用を見据えた HGF/Met 系制御システムの開発、および HGF/Met 系を標的とした創薬にまで研究を展開している。また、臨床教室との共同研究による臨床応用へのトランスレーショナルリサーチや自らのベンチャー企業による臨床治験など、大学での研究成果を社会に還元する姿勢がうかがえ、高く評価できる。

b. 独自性：

松本邦夫教授は HGF 発見者である中村敏一教授の右腕として、HGF 研究を初期の頃から支えてこられた中心的人物であり、基礎研究成果は世界レベルで高い評価を受けており、研究の独自性は極めて高く評価できる。特に、HGF/Met 系制御と臨床応用に向けた HGF/Met 系阻害分子 NK4 の発見とその機能評価は、松本教授が中心になってなされたものである。また、NK4 遺伝子による癌治療の臨床研究に加えて、自ら創業したバイオベンチャーでは、現在 HGF の臨床治験が進んでいるようである。基礎研究成果を社会還元できる大きなチャンスを自ら創出しており、研究成果の応用に関しても積極的であり、独自性もあり、高く評価できる。

c. 進捗状況（研究発表状況）：

提出いただいた評価資料から見ると、2008 年から 2012 年の 5 年間で 48 報におよぶ英文原著論文を発表されており、十分な研究成果が出されていると評価できる。その他、和文著書、総説、学会発表等においても、高い活動がうかがえ、コンスタントな活動を高く評価できる。構造生物学を基にした低分子 HGF-Met 阻害剤の創製や 3D 浸潤性による癌の悪性⇄良性転移制御機構の研究などは、がん進展制御には大切な位置を占めるものである。

d. 国際的な位置づけ：

肝再生因子として発見された HGF は、細胞の増殖だけでなく、細胞運動、形態形成などにおいても重要な機能を果たしていることが、松本・中村のグループはもとより、世界の多くの研究グループから報告され、広く細胞生物学領域の研究に大きく貢献してきてい

る。この領域での世界的な評価は、極めて高いレベルにあると言える。しかし、癌治療ならびに再生医療における HGF/Met 系の果たす役割には、不明な点も多い。着実な基礎研究により、徐々に明らかになりつつあるが、今後の研究発展に期待する。また、HGF/Met 系の医学や治療応用については、さらに動物実験での基礎的データを積み重ね、国際的なリーダーシップをとっていただきたい。

e. 将来の貢献：

細胞増殖因子、受容体の研究は、それらの同定ならびにシグナル伝達経路の解明等がおおむね進み、現在は新たな段階へとさしかかっている時期と言える。松本教授の目指す HGF 研究は、癌治療や再生医療に向けた臨床応用をしっかりと見据えており、その結果が十分期待できる。今後、細胞内シグナル伝達、HGF/Met 系関連物質の固定と創製、癌の浸潤性への寄与などの基礎的検討を続けるとともに、臨床とのタイアップによるトランスレーショナルリサーチをより促進されることを期待する。HGF は日本で見つけられた細胞増殖因子であり、癌との関連も深いものである。研究所の名称でもあるがん進展制御にむけた実用的な患者のための研究をさらに進めていただきたい。

f. 資金獲得状況：

各年度ともに文部科学省、厚生労働省の科学研究費を中心に、研究費を獲得している。望ましくは、トランスレーショナルを指向した研究費を取り、さらに研究成果の臨床応用を促進していただきたい。

g. その他：

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

HGF-Met 関連の共同研究を通じて、薬剤耐性や幹細胞の浸潤性成長における HGF-Met 系の役割を明らかにし、また HGF 補充による再生治療や HGF-Met 系を阻害するがん治療のトランスレーショナルリサーチも進めている。これらのことは、研究所の「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」としての役割を十分に果たしていると考えられる。

3. その他の活動に関する評価

基礎研究成果の学術雑誌への発表とともに特許申請も行い、知的財産権の確保ならびに社会還元を目指した方向性は高く評価できる。今後も、継続して特許申請を進めていただきたい。

4. 改善を必要とする課題・提言

現時点での改善を必要とする課題、提言はない。

5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

臨床応用をしっかりとイメージした HGF/Met 系制御の分子機構解析をこれまでと同様に、地道に進めていただきたい。HGF/Met 系アンタゴニストとしての NK4 の抗腫瘍血管新生阻害剤開発と臨床治験、および HGF による難治性疾患治療をできる限り早く進めてほしい。さらに、HGF/Met 系の制御ポイントを明確にし、より良い薬剤の開発を期待したい。特に、3-D 浸潤性を基盤とした、癌の悪性⇌良性転移は癌治療を考える上で大切であり、これにともなう遺伝子セットの ON⇌OFF 制御メカニズムの解明とその制御物質の固定と創製は重要課題であると考えられる。

## 分野別評価報告書

対象分野名	腫瘍動態制御研究	分野
評価委員氏名	松浦 成昭	印
評価委員所属・職	大阪大学大学院医学系研究科・教授	
評価実施日	2012 年 9 月 28 日	

### 1、研究活動の評価

#### a. 研究の方向性

当該研究分野では、増殖因子 HGF と Met 受容体を中心として肝再生などの組織再生制御の研究、がん微小環境を介したがん悪性進展（浸潤・転移や薬剤耐性の獲得）における HGF-Met 系の意義に関する基礎的研究を活発に行い、さらにその成果を臨床応用にまで展開している。HGF-Met 研究を行っている全国の多数の研究者に対して研究ツールやノウハウを提供し、共同利用・共同研究拠点にふさわしい役割を果たしていると高く評価できる。

#### b. 独自性

当該研究分野は HGF-Met 研究の分野でオリジナリティーの高い研究を行ってきただけでなく、分野主任が中心となって創薬バイオベンチャーを創業し、密接な共同研究を行うことによって、臨床試験を進めており、高度な独自性を有していると評価できる。

#### c. 進捗状況（研究発表状況）

2008 年から現在までの 4 年間で英文原著 48 編を発表しており、学術的に優れた業績を有しているのみならず、4 件の特許や活発な産学連携、社会貢献に見られるように、大学内の学問の世界だけに閉じこまらず、社会への発信を積極的に行っていることが評価される。研究業績の内容も当該研究分野で行った基礎的研究から、多数の臨床施設、企業との共同研究に至るまで、幅広い活動を行っている。研究業績を詳細に見ると、どちらかという共同研究中心の応用分野を重要視していることがうかがわれ、1 つの大事な方向性であろうが、分野主任の原点である基礎研究の分野もさらに一層充実させてもらいたいと期待する。

#### d. 国際的な位置づけ

分野主任はこの領域の世界における第一人者として HGF-Met 研究の分野をリードしてきており、国際的にも高い評価を得ている。さらに、海外のグループとも幅広く共同研究を行っており、文字通りグローバルな活躍を展開しており、その国際性の点からも高く評価できる。

#### e. 将来の貢献

当該研究分野は上皮形態形成のダイナミクス、腫瘍の浸潤性という基礎分野の解明を今後の研究目標にしているのみならず、構造生物学をベースとした HGF-Met 阻害剤の創薬研究、HGF を用いた難治性疾患

治療の開発という臨床応用につながる研究テーマもあげており、基礎研究から創薬・臨床応用まで幅広くオリジナルな研究の展開が期待される。

#### f. 資金獲得状況

分野主任はもとより、若手研究者も公的な科学研究費を確実に獲得するとともに、企業との共同研究、受託研究などの産学連携による外部資金も多数、獲得している。資金獲得のテーマも多岐にわたっており、研究内容の充実に相関していると評価できる。

#### g. その他

常勤スタッフに加えて、非常勤の研究員を多数、雇用しており、マンパワーの面でも充実していると考えられる。助教、非常勤研究員は次世代の研究を担う人材とも位置付けられるので、分野主任の研究指導能力が優れていると考えられる。無理を承知で言うならば、若手研究員は研究成果の充実により筆頭著者の論文をさらに発表して頂くことを期待する。

### 2、共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

当該研究分野は HGF-Met 研究に必要な多数の研究ツールおよびノウハウを共同研究先に提供しており、国内外の多数のアカデミアおよび企業の研究者と共同研究しており、文字通り共同研究拠点にふさわしい役割を果たしている。共同利用施設としての役割も必要とするならば、今後は当該研究分野に研究者を受入れることにより、共同利用施設としての役割も果たしてもらいたい。

### 3、その他の活動に関する評価

出願特許が 4 件あり、研究成果の知的所有権の確保ならびに社会還元を目指した活動として評価できる。また、産学連携・社会貢献活動も着実に進んでおり、社会的に開かれた研究室と考えられる。

### 4、改善を必要とする課題・提言


当該研究分野全体として、オリジナルな国際的に通用する研究内容と優れた研究業績、十分な資金獲得状況、産学・社会貢献など、特に改善すべき点は見られない。

当該施設は研究所であるので、優れた研究が最重要ではあるが、大学の研究所という位置付けから、大学院生や非常勤研究員・助教にいたる若手の研究者の人材育成の場でもあると考えられる。上記 1、g. でも述べたように、欲を言えば、これらの若手研究者のなお一層の研究成果および筆頭著者の論文を期待したい。

### 5、将来に対する指針、その他全般的な提言など

当該研究分野のあげている今後の研究目標を着実に進めることにより、基礎研究から創薬・臨床応用まで広い範囲の研究をより一層展開して頂きたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	ゲノム分子病態研究 分野
評 価 委 員 氏 名	武田 俊一 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	京都大学大学院医学研究科・教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 25 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a.研究の方向性：

発がんの主な原因は、ゲノム DNA 上に変異が蓄積することである。変異の蓄積を防止する機構には、DNA 修復経路と DNA 損傷チェックポイント機構とがある。損傷チェックポイントとは、DNA 損傷があると細胞分裂周期を一時停止させ、一時停止中に DNA 損傷が修復できなければ細胞自殺を誘導するシグナル伝達系である。有名な腫瘍抑制因子である P53 は損傷チェックポイントに機能する。山本教授は、損傷チェックポイントを首尾一貫して解析してきた。

電離放射線やシスプラチンは、ゲノム DNA を人工的に損傷して損傷チェックポイントを活性化することにより、がん細胞において自殺誘導を行う。一方、損傷チェックポイントが様々な理由から十分機能しないと、例外無く、高発がんになる。ゆえに、損傷チェックポイントに関与する分子を機能解析することは、発がんおよび癌治療の分子機構を理解する上で重要である。山本教授は、P53 の機能を調節する最も重要な分子であるキナーゼ（ATM と ATR）を解析してきた。

以上をまとめると、山本教授の研究の方向性は、基礎研究に集中し、発がんおよび癌治療の理解に重要な分子機構（損傷チェックポイント）に関する知見を確実に積み重ねてきた。

b. 独自性：

損傷チェックポイントは、その重要性ゆえに、大変競争の厳しい分野でもある。DNA 損傷チェックポイントは、その素過程が酵母からヒトまで保存された機構である。ゆえに、ニワトリ細胞株から得られた知見はヒトにも当てはまる。山本教授は、独自の実験手法（ニワトリ DT40 細胞株での遺伝子破壊）を導入することによって、20 年以上にわたって競争の厳しい分野において研究成果を上げ続けてきた。

独自性を明確に示す業績は、私の知る限り、以下の 2 つが有名である。1 つ目は、山本教授が ATM キナーゼによる酸化ストレス認識機構を世界で初めて解明した。山本研究室から発表された論文（*Genes Cells*. 2006 Jul;11(7):779-89）と、その後に米国の研究室が発表した論文（Guo Z. et al., ATM activation by oxidative stress. *Science*. 2010 Oct 22;330(6003):517-21）とは、いずれもこの認識機構を解析した論文である。この *Science* の論文にも *Genes Cells*. 2006 が引用されている。2 つ目は、山本研究室が、損傷チェックポイントが損傷を感知する分子、Rad9 と Rad17 のそれぞれの遺伝子破壊細胞を世界に先駆けて作製するのに成功した（*Genes Cells*. 2004 Apr;9(4):291-303）。これらの遺伝子破壊細胞は、多くの研究者によって利用されている（原著論文：1、2、3、10、11）。

c.進捗状況（研究発表状況）：

共同研究を活発に行い、業績をあげている。

d.国際的な位置づけ：

損傷チェックポイントについて研究した論文は、Nature 等の超一流誌に数多く発表されているが、実験の再現性について問題がある業績が少なくない。山本教授は、必ずしも超一流誌に論文発表できているわけではないが、その実験結果は信頼のおけるものである。その理由から *Genes Cells*. 2004、*Genes Cells*. 2006 は一流誌に掲載される論文に多く引用されている。

e.将来の貢献：

siRNA ノックダウンによる実験結果は、他のラボで再現できないことがしばしばある。それゆえに遺伝子破壊細胞は貴重な実験材料である。山本研究室で創られた細胞（ATM 遺伝子破壊細胞、Rad9 遺伝子破壊細胞と Rad17 遺伝子破壊細胞等）は将来も学会で確実に貢献する。

f.資金獲得状況：

若手研究者である小林 昌彦 助教が十分な研究助成金を獲得している。

g.その他：

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

山本教授は、遺伝子破壊細胞等の試料を誰にでもすぐに供給してきた。損傷チェックポイントの機能評価をニワトリ細胞で行うには、ヒト細胞で確立された手法をニワトリ細胞用に修正する必要があるが、その修正された実験手法を共同研究者に提供してきた。原著論文として記載されていない共同研究（実験材料の提供）が数十件ある。

3. その他の活動に関する評価

特になし。


4 改善を必要とする課題・提言

特になし。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

主な研究成果に記載されている 3)、4) は、1)、2) 同様に、いずれも山本研究室が発見された知見に基づくオリジナリティの高い重要な基礎研究である。どれも超一流誌に発表し得る研究内容であるが、同時に、相当量の実験データが要求される研究テーマでもある。レフェリーの過酷な要求を克服して、ぜひ、研究成果を超一流誌に発表していただきたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	ゲノム分子病態研究 分野
評 価 委 員 氏 名	高田 雅 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	京都大学 放射線生物研究センター・教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 17 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a.研究の方向性

ゲノムの DNA 損傷と複製ストレスにそれぞれ応答する ATM と ATR の両キナーゼは、発ガンのみならず、神経変成、造血幹細胞維持、早老症などの医学的問題と強く関連する重要な研究対象である。山本健一教授は、長年この課題に対して一貫してとりくんでこられた。重要であるが故にきわめて競争の激しいこの研究フィールドで、様々な研究成果をあげており、高く評価するべきである。特記すべきは、大方の ATM キナーゼの活性化機構研究が DNA 二重鎖切断修復に限られた状況下で、早期から様々な代謝産物などによる活性化に着目した点であり、この分野への重要な貢献である。

b. 独自性

方法論としては、早くからにわとり DT40 細胞における遺伝子ノックアウト法を導入し、ATM や ATM 活性化分子の遺伝子欠損細胞を樹立するといった独自の展開が、評価対象分野の研究の特徴と認められる。これらの細胞は、これまで数々の共同研究を生み、一部はトップジャーナルに掲載されるなど、当該研究分野の発展に貢献しており、評価できる。近年の NBS 関連の研究成果は、様々な方法論を駆使して重要な分子機構の解明に成功しており、今後の発展が期待できる重要なものと言える。

c.進捗状況（研究発表状況）

評価資料から判断して、平均して年間数報の論文発表は、比較的小規模の研究グループとしては満足すべきものであるが、近年のオリジナル論文の本数はやや少なめである。上記の NBS 関連の研究の学会発表の経過をみると、この重要な成果を論文化するのに時間がかかっているなどの状況が関連している可能性がある。

d.国際的な位置づけ

ATM とその関連キナーゼは、国際的に数多くの研究グループによる激しい競争が繰り広げられている研究対象であり、DNA 損傷応答のあらゆる局面を統御する重要な因子であることが明らかにされてきた。その中で、山本教授らのグループは、ATM 活性化の新規局面の発見と、



重要な研究材料の提供によって、確固とした評価を獲得している。

e.将来の貢献

(山本教授の定年が近いということで、この項はスキップします)

f.資金獲得状況

やや規模が小額であるが、研究費獲得が継続的に行われていることが伺える。

g.その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

Rad51 リン酸化における自身の研究成果にもとづいたイマチニブの相同組換え能への影響を課題とした共同研究、さらには臨床研究への応用は興味深いものである。力強い推進を期待する。

3. その他の活動に関する評価

特になし。


4. 改善を必要とする課題・提言

特になし。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

山本教授の定年が近いと伺っている。現在論文となっていない研究成果を確実に論文発表し、細胞株などの研究材料を細胞バンクにデポジットするなど、山本教授のこのフィールドへの貢献をほかの研究者が引き継いでいけるよう準備をお願いしたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	がん分子標的探索プログラム シグナル伝達研究 分野
評 価 委 員 氏 名	住 本 英 樹 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	九州大学 大学院 医学研究院 教授
評 価 実 施 日	2012 年 9 月 15 日

1. 研究活動に関する評価 (a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況 (研究発表状況)、d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)

a. 研究の方向性：

哺乳類細胞の増殖分化を制御する細胞内シグナル伝達経路の中で、主要な役割を果たすのが MAP キナーゼ (MAPK) 経路である。これから想像できるように、MAPK 経路は、がん細胞の制御においても極めて重要な役割を果たしている。本シグナル伝達研究分野では、善岡克次教授自らが発見した MAPK 経路の足場タンパク質 (JSAP1) ならびにその関連タンパク質 JLP を切り口として、シグナル伝達の特異性維持機構の解明、MAPK モジュールの生体内での機能解明、および MAPK 経路の時間的・空間的制御機構の解明などに取り組んできた。これらの研究は、極めてオリジナリティーの高い研究であり、極めて高く評価できる。さらに、一連の研究の中で JSAP1 ならびに JLP の遺伝子改変マウスを作出し、それを用いて種々の臓器におけるこれら足場タンパク質と疾患との関連を検討するとともに、皮膚がんや小脳の髄芽種との関連も追求している。このように、医学生物学における基礎的研究に加えて、「がん進展制御研究所」のミッションにふさわしい研究を展開している点も、極めて高く評価できる。

b. 独自性：

善岡克次教授は、1990 年代末に世界に先駆けて哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質 JSAP1 を見出し、この優れて独自性の高い研究は世界的にも極めて高い評価を受けている。さらに、JSAP1 ならびに JLP の遺伝子改変マウスを作出し、これを用いてさらに独自性の高い研究を展開している。特に、現在展開している「紫外線応答における足場タンパク質の役割と皮膚がんに関する研究」、「足場タンパク質による発達期小脳における神経 (前駆) 細胞の制御とその破綻と髄膜種との関連に関する研究」、「足場タンパク質に依存した神経軸索輸送システムの機構とその破綻と神経変性疾患との関連に関する研究」などは、いずれも独自性の高いものであり、今後の研究の進展が多いに期待される。

c. 進捗状況 (研究発表状況)：

2008 年から 12 報の英文原著論文が発表されているが、いずれも質の高い論文である。例えば米国 Brady 博士のグループとの共同研究 (Nat. Neurosci., 2009) のように、国際的にかつハイレベルの共同研究も展開している。また、日本癌学会や日本分子生物学会など主たる学会で毎年発表を行っている。このように、着実に研究が進捗しており、高く評価できる。

d. 国際的な位置づけ：

哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質の研究は、世界に先駆けて善岡克次教授が開始し展開してきたものであり、この領域でも世界的な評価は極めて高いものである。今後はさらに、現在進行中の「足場タンパク質と皮膚がんや小脳の髄芽種に関する研究」および「足場タンパク質と神経変性疾患に関する研究」を展開して、国際的なリーダーシップをとることが期待される。

e. 将来の貢献：

哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質の研究は、基礎的研究の段階から臨床的応用を目指した段階へと向かう時期にさしかかっているといえよう。善岡克次教授は、すでにそれを見越した方向で研究を展開していることも、高く評価できる。近い将来は、臨床とタイアップしたトランスレーショナルリサーチに進むことが、多いに期待される。

f. 資金獲得状況：

日本学術振興会の科学研究費補助金を毎年度着実に取得している。現在進行中のがんや神経変性疾患関連の研究が進展すれば、文部科学省のみならず厚生労働省の科学研究費などの取得も十分期待できる。

g. その他：

本格的な基礎研究を行っている一方で、特許申請も行っており、基礎研究成果の知的財産権の確保ならびに社会還元を目指した方向性は高く評価できる。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

金沢大学の他部局はもとより、国内および海外の研究者との共同研究に積極的に取り組んでおり、高く評価できる。特に、大阪薬科大学の福永理己郎教授との共同研究は、平成 23 年度、平成 24 年度の本研究所の共同研究にも採択されている。また、中国・武漢大学やカナダ・マニトバ大学など洋の東西を問わず共同研究を展開しており、これらは、共同利用・共同研究拠点としての本研究所の将来的な展開にとって、重要な財産となると期待される。

3. その他の活動に関する評価

善岡克次教授は、2007 年 8 月に行われた金沢大学がん研究所（現：がん進展制御研究所）と国立モンゴル大学生物学部・モンゴル科学アカデミー生物學研究所との部局間協定締結の際に、窓口教員として貢献したばかりでなく、その後、国立モンゴル大学生物学部の卒業生 3 名を主任指導教員として受け入れ、これら 3 名全てが更に博士後期課程に進学している。また、協定締結前にも主任指導教員として 2 名の学生を大学院生として受け入れ、それぞれ学位（博士）を取得させている。このような取り組みは、国際貢献とくに今後重要性が増大すると考えられる東アジアにおける国際貢献としても、極めて高く評価できる。国立モンゴル大学との関係は金沢大学との大学間協定に格上げするための作業が進行中とのことであり、その意味でも本シグナル伝達研究分野の貢献は大きいと考えられる。

4. 改善を必要とする課題・提言



現時点での改善すべき問題点は見当たらない。

5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

本分野はこの 10 年に渡って、正式のスタッフは、善岡克次教授と助教 1 名の 2 人体制で運営されている。にもかかわらず、オリジナリティーの高い研究を押し進めて優れた成果を収めるとともに、共同利用・共同研究拠点としての本研究所の運営に多大な貢献をしている。ここで、善岡克次教授に加えて助教 2 名（あるいは准教授 1 名と助教 1 名）の 3 人体制にす

ることで、さらに大きな発展が期待できるのは疑う余地がない。定員削減等で全国の大学が苦しい時であるが、いやそういった時であるからこそ、オリジナリティーの高い研究に向き合い腰を据えて展開している研究室を支援することは、未来を担う若い研究者に対して「大学側から見識あるメッセージを発する」という意味でも重要なことであろう。本分野を、今のうちに（善岡教授の定年前では意味が薄れよう）、善岡教授に加えて助教2名（あるいは准教授1名と助教1名）の3人体制にすることを強く提言したい。


分野別評価報告書

対 象 分 野 名	シグナル伝達研究 分野
評 価 委 員 氏 名	 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学大学院薬学系研究科・副研究科長 同・細胞情報学教室・教授
評 価 実 施 日	2012年 9 月 14日

1. 研究活動に関する評価 (a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況 (研究発表状況)、d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)
  - a. 研究の方向性：哺乳類MAPキナーゼ経路はERK, JNK, p38のサブファミリーに分類され、細胞内外からの刺激やストレスに応答し、細胞の増殖・分化・アポトーシスなど様々な局面において極めて重要な役割を担うシグナル伝達機構の原型である。善岡教授らのグループは、哺乳類MAPキナーゼ経路の足場タンパク質JSAP1 及び JLP (JSAP1 ファミリーメンバー) を切り口として、シグナル伝達の特異性維持機構の解明、MAPK モジュールの生体内での機能解明、及びMAPK 経路の時間的・空間的制御機構の解明を目指して極めて精力的に研究を展開しており、がん研究、神経変性疾患研究において大きな貢献がもたらされることが期待される。
  - b. 独自性：善岡教授はJNKシグナルカスケードの中で、シグナルの混線を防ぎ、時空間的シグナルの特異性を供与するスキファールドタンパク質としてJSAP1ファミリーメンバーを世界に先駆けて同定し、その後もこれらJSAP1ファミリーメンバーの遺伝子改変マウスの作出・解析を通して常に独創性の高い研究成果を発表し続けている。その継続性、一貫性に関しても、この分野で世界的に抜きん出ている。
  - c. 進捗状況 (研究発表状況)：JSAP1ファミリーメンバーを介する基礎的生命現象の解析に基盤を置きながらも、創薬の観点から社会への貢献も目指しており、また国内外のトップレベルの研究室と積極的な共同研究を展開しつつ、コンスタント且つアクティブに業績を発表しており、極めて順調な研究発表進捗状況と判断できる。

- d. 国際的な位置づけ：JSAP1ファミリーメンバーの解析は世界的にも善岡教授と Roger Davis のグループが 2 大巨頭としてしのぎを削っており、そのオリジナリティーならびに国際的プレゼンスは極めて大きい。
  - e. 将来の貢献：基礎研究はもとより、難治疾病の病因解明や治療にも繋げることを目指しており、髄芽腫に対する薬剤開発や紫外線による日光角化症・皮膚がん等の予防やリスクを軽減する化合物の探索にも貢献することが大いに期待される。基礎研究にも社会への還元が強く求められる昨今の状況を鑑みても、極めて有望な方向性に研究の舵が取られている。
  - f. 資金獲得状況：超大型の研究費こそないが、科研費基盤（C）をコンスタントに獲得し、適切なマネジメントの元に研究費の執行が行われている。出口指向の研究内容の発展に伴い、大型研究費や企業からの共同研究経費の獲得なども十分に期待できる。
  - g. その他：特許戦略も十分に考慮されており、今後の大きな成果が期待できる。
- 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価：  
共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすために、国内はもとより、国外ならびに学内外の研究者と積極的に共同研究を行っており、共同研究拠点としての役割を十分に果たしている。
  - 3. その他の活動に関する評価：  
特になし。
  - 4. 改善を必要とする課題・提言：  
アウトリーチ活動がどの程度積極的に行われているかの情報がなく、判断出来ない面もあったが、総じて問題となる点はない。
  - 5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など：  
積極的な国際交流は評価できるが、アジア系からの留学生受入に少し偏りがある。素晴らしい研究内容をさらに大きく開花させるためにも、欧米先進国からの受入・送り出しももう少し推進できると良いと思われる。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍制御研究分野
評 価 委 員 氏 名	上西 紀夫 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	公立昭和病院・病院長
評 価 実 施 日	2012年 9月 5日

1. 研究活動に関する評価 (a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況 (研究発表状況)、  
d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)

a. 研究の方向性

最終目的であるがん制御のためには、まず癌の発生、進展、転移に関わる癌化のプロセスの解明が必須であり、源利成教授は、わが国でも急速に増加しつつある大腸癌を取り上げ、癌化シグナル誘導の分子機構の一つである Wnt シグナル、とくにその中心となる  $\beta$ -catenin に着目して継続的な研究を行い、それを他の臓器における腫瘍制御の研究に応用、発展させてきました。それが、消化器外科、腫瘍内科、脳外科、肺外科、整形外科などの臨床教室との共同研究の推進に繋がっています。

さらに、がん制御の立場から、癌化のプロセスの中で近年注目されている epigenetic な変化、とくにメチル化にも注目し、抗がん剤の増強作用の検討、あるいは、がん診断への応用を目指しています。

以上のごとく、一貫した研究の中から、常に臨床応用を念頭に置いた研究を行っており高く評価されます。

b. 独自性

$\beta$ -catenin シグナルの研究の中から新規の転写標的分子である CRD-BP を同定し、これが大腸がんでの複数の細胞増殖経路に深く関与している可能性があり、今後の研究の成果がきたされます。

一方、Wnt シグナルの研究の中から、逆にがん抑制的に働く分子として glycogen synthase kinase  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ) に着目し、その機能破綻ががん細胞の増殖を促進することから、その阻害によるがんの治療について臨床研究を開始しており、成果が大いに期待されます。

以上のように、源利成教授の研究は、いわば特殊な細胞であるがん細胞の生きるための基本的な仕組みを研究し、その仕組みを壊すことでがんの制御を目指す、という新しい発想に基づいており、従って、その研究成果は多くのがんに応用が可能であり、大いに評価されます。

c. 進捗状況 (研究発表状況)

研究発表については、上記の成果が Gastroenterology, Cancer Research, Clinical

Cancer Research などの極めて高い Impact Factor を有するジャーナルに掲載されており、さらに、数多くの国内、国際学会で発表を行い学会賞を受賞するなど、着実な歩みを見せており高く評価されます。

d. 国際的な位置づけ

海外の著名な腫瘍学者、機関との共同研究を推進し、成果を挙げています。今後、さらなる海外への発信が必要と思われます。

e. 将来の貢献

GSK 3  $\beta$  阻害による制がん効果について、難治性のがんに対して第 I・II 相臨床研究が開始されており、その成果は多くのがんに対して有効である可能性があり、がんで苦しんでいる患者への福音をもたらすことが期待されます。

f. 資金獲得状況

文科省、厚労省の科研費、金沢大学、金沢医科大学からの共同研究費、さらには様々な団体、企業から奨学寄付金を獲得、十分な研究費を獲得してきました。

g. その他

10 年前は厳しい研究環境であったにも関わらず、その中から地道で懸命な努力をし、目覚ましい研究業績を挙げてきたことは、極めて高く評価されます。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

消化管がん組織検体資源化事業を立ち上げ、今後のがん制御研究、そして共同研究の促進に大いに貢献することが見込まれます。

3. その他の活動に関する評価

過去 8 年間で 12 の特許出願をしている。また、多くの大学院生を教育、指導し、今後の研究の担い手を育成している。

4 改善を必要とする課題・提言


現時点では早急に改善すべき点は見当たらない。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

がんの発生、進展、転移には様々なプロセスがあり、例えば Wnt シグナルの解析だけではそのプロセスの全貌に迫ることは無理があると思われます。しかしながら、そのシグナル経路にはがん化のプロセスにおける共通事項があると思われ、そのシグナル経路を体系化することによりがん化の本質に迫る可能性があり、その中からがん制御、そして創薬への道が拓かれることになります。すなわち、個々の分析をする中から体系を構築し、成果を挙げていくことを期待しています。



分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍制御研究分野
評 価 委 員 氏 名	藤田 有吾 
評価委員所属・職	金沢医科大学・学長
評 価 実 施 日	平成24年 9 月18日

1. 研究活動に関する評価(a. 研究の方向性、b. 独自性、c. 進捗状況(研究発表状況)、d. 国際的な位置づけ、e. 将来の貢献、f. 資金獲得状況、g. その他)

a. 研究の方向性

源 利成教授は、研究分野の開設以来、消化器がんと呼吸器がんを中心に、がんの多様な分子細胞病態と腫瘍外科の特性の解明を目指して、(1)がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用、(2)がんの分子生物学的分類によるオーダーメイドがん化学療法、(3)エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の開発に関わる基礎・臨床橋渡し研究を展開してきた。最近、膵がんや悪性脳腫瘍などの難治性がんの分子病態の解明と制がんへの応用を視野にいたした研究も進めており、本研究分野が標榜する「腫瘍制御」に相応しい方向性を示していると評価される。GSK3 $\beta$ 阻害作用を有する医薬品の併用による再発膠芽腫と進行膵がんの進展抑制作用に関する研究も開始されており、期待が持たれる。

b. 独自性

がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用を目指して、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルと GSK3 $\beta$ を中心に研究を進めてきた。 $\beta$ -catenin 分解系に作用するユビキチン連結酵素  $\beta$ -TrCP や  $\beta$ -catenin シグナルの新規の転写標的分子 CRD-BP を同定した。また、GSK3 $\beta$ の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性調節の破綻ががん細胞の生存や増殖を促進するという、Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した。さらに、GSK3 $\beta$ 阻害の制がん効果を消化器がん細胞と担がん動物で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱し、独自性の高い成果を上げており、大いに評価される。

c. 進捗状況(研究発表状況)

腫瘍制御研究分野の研究成果は欧文誌原著論文として、2008 年度以後 18 編報告されており、研究スタッフ数を考慮すると十分に評価できるものである。高い Impact Factor を有する Clin Cancer Res 誌、Cancer Res 誌、Gastroenterology 誌、Oncogene 誌など有力科学誌に掲載された研究は世界的に見てインパクトの大きいものであり、内容的にも高く評価される。また、原著論文に加えて、優れた英文の著書・総説論文を発表しており、この点も評価に値する。

d. 国際的な位置づけ

一流の国際科学誌に多く論文発表しており、原著論文の数、質とも国際的評価は高い。また、多くの国際学会で発表している点も評価される。

e. 将来の貢献

これまで将来性のあるがん研究をすすめてきている。とくに、近年、膵がん、脳悪性腫瘍や骨軟部肉腫などの難治性がんの分子病態の解明と制がんへの応用を視野に入れた研究を目指しており、研究成果が期待される。

f. 資金獲得状況

文科省科学研究費（基盤研究、特定領域研究）や他の外部資金、学内資金などをコンスタントに得ており、資金獲得への努力がうかがわれる。これにより大学院生、研究生、協力研究員を常時受け入れ、研究の推進・活性化を図っているのは評価できる。

g. その他

これまで国内および国際特許を出願してきている。今後の研究の実用化、社会への貢献の面で評価できる。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

他機関の研究者とがん分子標的探索プログラム「GSK3 $\beta$ 障害による新規膵がん化学療法の開発と臨床試験」および「大腸がん個別化医療のためのバイオマーカー探索」について、2011年より共同研究を実施しているのは評価できる。

また、2008年末から他施設と連携して、消化管がん組織検体資源化事業を創出した。集積したヒトがん組織を共同利用に供することによって、がん研究の発展に貢献できる。

3. その他の活動に関する評価

新聞・メディア（TV）を活用して研究成果を社会に公表しており、評価できる。

また、2008年より毎年、高校生を対象に「がんの科学と医療」について講義しており、未来の研究者育成に貢献している。

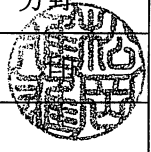
4 改善を必要とする課題・提言

常勤の研究スタッフが少ないように思われる。この点は、組織機構の問題かも知れないが、常勤スタッフを含めて研究者が集まる仕組み作りに一層の努力が求められる。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

現在の方向で進めていけば良いと思う。検討中・構想中の研究もタイムリーな課題である。本分野は着実に発展しているが、今後、人事の流動化、研究員の拡充、若い人材の獲得や外部資金のさらなる獲得に取り組んでいただきたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	機能ゲノミクス研究	分野
評 価 委 員 氏 名	松 岡 雅 雄	
評 価 委 員 所 属 ・ 職	京都大学ウイルス研究所・所長・教授	
評 価 実 施 日	2012 年	8 月 30 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a.研究の方向性

鈴木教授は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の分野で優れた研究成果を上げた後に、NCI に留学し、レトロウイルス挿入変異による発がん研究で新たながん関連遺伝子を報告している。その後、一貫してレトロウイルスを用いた挿入変異によるがん関連遺伝子の同定と解析を行っている。現在、その解析からヒストンメチル化制御酵素群を多数、同定している。鈴木教授らの解析により、それらの酵素群のがん細胞における多彩な生物学的意義が明らかにされており、今後、その進展が大いに期待される。現在、がん細胞におけるエピゲノム解析はホットな研究トピックであり、治療標的としても注目されている。基礎研究だけでなく応用面も指向した研究を目指しており、その方向性は正しい。鈴木教授の研究は、ヒストンメチル化制御酵素群の発がん・がん進展における新たな意義を明らかにするものであり、正にがん進展制御研究所のミッションに一致した研究テーマである。

b. 独自性

鈴木教授は独自の研究スタイルを維持し、着実に成果を上げていることは非常に評価できる。研究テーマの移り変わりが早い時代に独自のスタイルを貫く姿勢は高く評価している。

c.進捗状況（研究発表状況）

金沢大学がん進展制御研究所に着任して 4 年目であり、研究室のセットアップ等に時間を要したものと推測されるが、2011 年に *Biochemical J*, 2012 年に *Development* と評価の高いジャーナルに論文が掲載されており、今後の飛躍を期待している。これまでに多くの遺伝子を同定しており、今後、その解析がスピードアップされることを期待したい。

d.国際的な位置づけ

国際的にみても鈴木教授のアプローチはユニークであり、更に研究成果を世界に発信して頂きたい。

e.将来の貢献

現在は白血病・リンパ腫を起こす遺伝子群の同定・解析であるので、異なるがんにもチャレンジして、新たな展開を目指し、がん研究に貢献して頂きたい。

f.資金獲得状況

これまで大型の研究予算は獲得していないが、研究の進展と成果に伴い、研究資金の獲得も期待できるものと思われる。

g.その他  
特になし

## 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

東京都立医学総合研究所、東京工業大学、広島大学、大阪大学、金沢大学と共同研究を行っており、十分な実績を上げていると評価する。レトロウイルスの挿入変異はユニークな実験系であるので、全国の研究者に広く、その有用性と方法を広めて頂きたい。鈴木教授は研究所ネットワークシンポジウムの運営委員も務めており、その貢献も大きい。

## 3. その他の活動に関する評価

特になし

## 4 改善を必要とする課題・提言


研究室の立ち上げを終え研究が軌道に乗り優れたジャーナルに論文を発表できるようになってきており、今後、さらにインパクトのある研究を展開することを期待している。研究予算も是非、チャレンジして欲しい。

ヒストンメチル化制御酵素群のアッセイ系を構築し、薬剤候補化合物の同定へと進むことは、正しい方向であるが、合成系の研究者との連携を確立して、実現へ向けた共同研究を目指して頂きたい。

## 5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

レトロウイルスの挿入変異は、「がん」という疾患を表現形質として探索するため多大な労力と時間がかかるが、「がん」に関連することが強く示唆される遺伝子を選別できる系である。これまで積み重ねきた研究を基盤に更に発展させていくことを期待している。また、テクノロジーの進展も取り入れ、更に大規模、効率的な実験系へと進化させ、新たな知見を発掘して頂きたい。

# 分野別評価報告書

対象分野名	機能ゲノミクス研究分野
評価委員氏名	森下和広 
評価委員所属・職	宮崎大学医学部・教授
評価実施日	2012 年 9 月 14 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

## a.研究の方向性

研究室の研究の方向性は、一貫して RNA 腫瘍ウイルス(レトロウイルス)を用いた発がんモデルマウスを用いて、その出現する腫瘍のウイルス挿入標的となるがん原因遺伝子を網羅的に同定し、その機能を明らかにすることで発がん分子機構を解明するプロジェクトである。特に近年はヒストンや DNA メチル化制御に関与する遺伝子群を多数見つけたこと、また癌治療の標的としてエピゲノム異常が世界的に注目されることから、このエピゲノム異常に関わる遺伝子群に着目し研究を進めてきている。すでに多数の遺伝子群を単離し、またいくつかの遺伝子についてはそれぞれの発がん様式まで同定しており基礎データの蓄積がなされている。また共同研究を積極的に推し進めており、これからの研究の発展性が見込まれる。

## b. 独自性

これまでの研究の積み重ねですでに 2,500 以上のウイルス挿入部位を決定しており、癌関連遺伝子としても 200 遺伝子以上を発見、そのデータベースの公開(RTCGD : Retroviral Tagged Cancer Gene Database)も行っており、その独自性は際立っている。また新しい手法としてとして癌抑制遺伝子の単離法の開発、ヒストンのメチル化制御、microRNA non-coding RNA としての新規標的の同定など新しく近年見つかってきている因子群に対してもその同定応用が広がっており将来的に網羅的にその関連性が明らかになると考えられる。しかも既知のヒトがん関連遺伝子群の 60%がこのデータベースに含まれているため、その有用性も証明されており、まさに宝の山のデータベースでありその利用価値は大きい。

## c.進捗状況（研究発表状況）

2008 年から 2012 年までの発表論文は残念ながら少ない。2008 年に金沢大学に赴任し、研究室の立ち上げ等の理由があり、仕事の転換等進まなかったことが原因と考えられる。しかしながらこの 2011、2012 年になって次第にその膨大な研究の一部が論文として出てきている。またこの間に学会発表は多く、共同研究者は数多くおり、仕事の方向性も一貫しているので、これから実験結果が徐々に業績として出てくるものと思われる。

## d.国際的な位置づけ

b で述べたようにデータベースの公開(RTCGD : Retroviral Tagged Cancer Gene Database)は、アメリカでマウス実験の第一人者である Dr. Neal Copeland との共同研究で得られた成果を元に作られたものである。従ってウイルス挿入箇所の同定に関しては世界的に認められた研究者と言える。しかしながらこれらのデータ利用に関してはまだまだ未知の部分が多く今後の研究成果次第でその注目度が変わってくると考えられる。この分野における国際的なリーダー

ーシップをとりつつ、研究成果を世の中に排出していただきたい。

e. 将来の貢献

ヒストンや DNA メチル化制御関連遺伝子群による、発がんやその他疾患発症に関してその役割が次第に見えつつ有る所である。従って関与する遺伝子群に関して既に他をリードしている事から、これらの機能解析を進めていただき、その発症機構の解明、さらには translational research 等、それらを踏まえた臨床応用の分野まで研究を発展してほしい。

f. 資金獲得状況

2008-2009 年度は文部科学省研究費を中心として、十分な研究費を獲得していた。しかしそれ以降は、大型の予算配分が少なくなっており、十分な研究費獲得とは言えない状況である。従って、これから出てくるであろう優れた研究論文を元にして、さらなる研究費獲得を目指していただきたい。さらにはこれらの研究成果を元にした臨床応用研究を含めて、厚生労働省等、文部科学省以外の研究費獲得にも力を入れた活動も必要であろう。

g. その他

特になし。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

共同研究テーマに従い、数件以上の共同研究、並びにその成果としての学会発表並びに論文発表を行っておりその役割は十分果たしていると考えられる。さらには新しい研究領域の開発や若手人材育成を目指して、研究所間のネットワーク連携にも力を入れており、将来的な発展が期待される。

3. その他の活動に関する評価

特許申請が一件も無いのが気になります。基礎研究成果の知的財産権は大学にとっても重要な要素であり、社会に還元する第一歩であり、数多くの遺伝子群の単離に基づいた特許申請にも力を入れてほしい。


4 改善を必要とする課題・提言

この膨大なデータベースをいかに利用してこれから発表していくか、またいかに共同研究者を増やしていくかが重要な鍵で有り、さらなる学会発表や論文発表に加えてインターネット等での広報が重要になってくるであろう。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

がんの悪性化に関与するエピジェネティック制御の分子機構については競争も激しい分野であることを念頭に、独自の遺伝子群の機能解析からさらなる飛躍を期待したい。さらにはエピゲノム修飾特異的抗体と修飾制御のモニター系の開発を行っていることから、これらの新規方法の開発と特許取得、最終的に新規エピジェネティック医薬のスクリーニングへの発展という基礎から臨床への貢献を念頭に研究をさらに進めていただきたい。

分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍内科研究 分野
評 価 委 員 氏 名	長谷川 好規 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
評 価 実 施 日	2012 年 8 月 30 日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a. 研究の方向性

がん治療における重要な課題である転移と薬剤耐性について、一貫して研究を推進されている。特に、国際的にもきわめて競争が激しい分子標的薬の薬剤耐性研究分野において、トランスレーショナル・リサーチを意識した立場で研究を展開されている。研究の進むべき方向性として、社会的要請度の高い分野であり、貴施設のミッションの一つである「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」に相応しい研究課題として、高く評価されます。

b. 独自性

近年の発癌に関する Driver gene mutation の研究とその分子標的薬開発・治療効果に関するめざましい展開の中で、一方で、これらの新規分子標的薬剤耐性が重要な課題となってきた。矢野教授のグループは早くから HGF/Met 系に着目し、分子レベルで HGF/Met に関する薬剤耐性メカニズムを解明し、新規分子標的薬剤耐性との関係について報告をされてきている。この研究は我が国をリードするばかりでなく、国際的にも独自性があり、この分野の研究を推進している研究グループとして評価される。

c. 進捗状況（研究発表状況）

矢野教授は 2007 年から現在の部門に着任され、新たに研究室を開設されたことを考えると、たいへんなご努力の上に、着実に業績を積み重ねられてきたと評価される。Cancer Researchをはじめ、Clinical Cancer Research, American Journal of Pathology などの国際的に評価の高い Journal にコンスタントに論文を発表されており、研究の質の高さが窺い知れる。英文・和文の著書、総説、国内・国際発表数も十分な業績で、研究成果のアウトプットの点からも評価される。

d. 国際的な位置づけ

新規分子標的薬剤に対する薬剤耐性機序の分子メカニズム解析は、新規薬剤開発の重要な鍵ともなり、国際的にもきわめて競争が激しい研究分野である。HGF は我が国で精力的に研究が進められてきた分子であり、HGF/Met を軸に新規分子標的薬の耐性機序を研究する点で国際的にも独自性が高く、2008 年の Cancer Research はすでに 30 件を超える英文誌への citation があり、国際的にも評価されていると推測される。しかし、新しい研究室であり、最近の研究における国際的な評価は今後の課題であると考えます。

e. 将来の貢献

Met 阻害薬の臨床応用が進み始めているが、他の新規分子標的薬と同様に、Met 阻害薬に対する新規耐性の出現が予想される。これまでの研究基盤を有利な材料として、世界に先駆けて新たな耐性機序の発見を希望したい。この研究は、新たな耐性機序を克服する分子標的薬の開発につながることから、我が国の医療イノベーションにつながる研究へと展開できる可能性があると考えます。

f. 資金獲得状況

2008 年以降、年度毎に外部資金獲得が伸びており、しかも、文部科学省・日本学術振興会を中心とした公的資金を、矢野教授のみでなく複数の研究室構成員で獲得されていることは、研究室の研究活動の活発さを推測させます。また、矢野教授は、文部科学省の次世代がん研究、日本学術振興会の新学術領域研究、医薬基盤研究所などの大型研究予算を獲得され、これまでの研究が外部資金獲得において高く評価されていると考えます。

g. その他

新しい教室にもかかわらず、研究スタッフをきちんと確保し、また、国外からの研究員を抱えて研究を推進されており、教室運営の順調さを示しておられると評価します。

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

すでに、多施設共同での臨床サンプル収集に基づく研究成果を発表されていますが、共同利用・共同研究拠点としてのハード・ソフト面での拠点形成に関する活動は今後の課題と考えます。すでに、金沢大学附属病院呼吸器外科と協力し、220 例を超える肺がん手術組織を凍結保存しがん組織バンクを構築されはじめていることや、文部科学省の次世代がん研究に関わっておられることから、臨床検体の集約をはじめとする研究拠点形成にむけて、今後の具体的取り組みが期待されるところです。

3. その他の活動に関する評価

矢野教授ばかりでなく、教室員の各賞の受賞や、新聞報道を通じての研究の社会への発信は、重要なことであると評価されます。

4 改善を必要とする課題・提言


貴施設のミッションである「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」において、「共同研究拠点」の機能が、社会や第三者に「可視化」できることが必要であると考えます。機能の可視化には、ハード面とソフト面がありますが、今後の研究活動の中で具体的に検討されることがミッション達成に必要であると考えます。

5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

先にも述べましたが、世界に先駆けた新規耐性機序の発見は、耐性機序を克服する新しい分子標的薬の開発につながることから、我が国の医療イノベーションにつながる研究へ展開できる可能性があります。矢野教授とそのグループの研究、ならびにその方向性は、これまでの実績から大きなアドバンテージを有しており、独自性をもった一層の展開を期待したい。



分野別評価報告書

対 象 分 野 名	腫瘍内科研究分野
評 価 委 員 氏 名	光富徹哉 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	近畿大学医学部外科学講座 呼吸器外科部門・教授
評 価 実 施 日	2012年 9月 19日

1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

a.研究の方向性

最近の肺癌診療の大きな進歩に EGFR（上皮成長因子受容体）チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の臨床導入がある。これは EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に有用な薬物であるが、ほとんどすべての症例において一年内外で耐性を獲得し、この克服が強く求められている。矢野博士室はこの問題にいち早く取り組んできたが、その先見の明は高く評価できる。最近は次の分子標的である ALK とその阻害剤の耐性の問題にも取り組んでおられる。EGFR で得られた知見の応用が期待できる。

b. 独自性

矢野博士は世界で初めて肝細胞増殖因子（HGF）の EGFR-TKI 耐性への関与を見いだしており、この業績は世界的にも評価が高い。また、多くの臨床検体からこれが単に in vitro の現象でないことを示し、この分野においては内外を問わず他の追随を許さない。

c.進捗状況（研究発表状況）

英文原著発表は 2010 5 報、2011 11 報、2012(現在まで) 9 と着実に伸びをみせており、大きく評価できる。また、内外を問わず学会の発表も非常に盛んである。

d.国際的な位置づけ

先にも述べたように HGF の耐性関与は矢野博士によって初めて発見された事実であり世界的認知度も高い。また、google scholar によれば 2008 年の HGF の耐性関与を示した Cancer Research 誌の論文は現在までに 147 回引用されており、インパクトの高さが伺われる。国際学会においても多く発表が行われている。

e.将来の貢献

臨床的課題に直結した研究テーマが選ばれており、臨床系の部署としての立ち位置がみすえられており、将来の肺癌の治療成績の改善につながっていくことが大いに期待される。

f.資金獲得状況

各年度省庁からの研究費に加え企業とからの研究費も十分に獲得されしかも年を追う毎に増加傾向にあり、これまでの研究の評価の高さが伺われると共に、研究の十分なインフラが担保されていることが見て取れる。

g.その他

特記事項無し

2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

主な研究成果 2)HGF による耐性の臨床的頻度の同定は 12 施設の共同研究であり、1 施設ではなしえない多くの症例の解析を網羅的に行えた点で評価されるべき研究である。この研究において矢野博士は中心的な役割を果たした。優れた科学性のみならずお人柄に依る部分も大きいと思われる。また、その他企業との共同研究も順調のようである。

3. その他の活動に関する評価

非常に active に研究活動が進められていると感じるが、欲をいえば知財関係の業績がもとめられる。

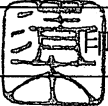
4. 改善を必要とする課題・提言

特に改善を必要とする点はない。

5. 将来に対する指針、その他全般的な提言など

腫瘍内科研究分野であるので、やはり臨床応用を強く意識して研究を継続していただきたいと思う。臨床試験などの分野でもリーダーシップをとっていただけることを強く期待したい。

## 分野別評価報告書

対 象 分 野 名	中央実験施設
評 価 委 員 氏 名	清木 元治 
評 価 委 員 所 属 ・ 職	東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野・教授
評 価 実 施 日	2012 年 8 月 14 日

### 1. 研究活動に関する評価（a.研究の方向性、b. 独自性、c.進捗状況（研究発表状況）、d.国際的な位置づけ、e.将来の貢献、f.資金獲得状況、g.その他）

本施設には、これまで別々に研究活動を行ってきた教員が支援組織としての施設に集まっているのが特徴であり、全体として統一性のある研究上の方向性を持つには至ってはいないし、そのようなリーダーシップの存在もない。従って、研究目標を達成する為のシナジーを生み出せる関係になっているかという点では、非効率さは否めない。教員個人の研究の独自性については、それぞれの歴史とこだわりが感じられるが、PIとして国際的にも波及力のある独自の研究を牽引し、展開させるには力量不足が感じられる。結果として、国際誌への論文発表が極めて困難であること、資金獲得が困難であること、研究人員が確保できないことの悪循環が恒常化している状態がうかがわれる。黒木准教授については、2012年度より厚労科研の分担者となったことは、研究面でも資金面でも良いことである。

### 2. 共同利用・共同研究拠点としての役割に関連する活動に関する評価

提供を受けた資料には拠点としての活動は示されていない。しかし、ホームページ上では本施設が拠点活動に必要な各種バンクおよび施設を維持管理していることになっている。その運営を通じた支援活動を実質的に本施設の教員として担っているのであれば、その貢献は大いに評価できる。しかし、具体的な職務分担や実績も見えないことから評価不能と言わざるを得ない。

### 3. その他の活動に関する評価

評価不能。

### 4 改善を必要とする課題・提言

研究面では、各教員とも多かれ少なかれ縮小均衡状態に陥っており、将来性が感じられない。研究支援の面では、中央実験施設の機能と役割分担が提供された資料では明らかではないので何とも言いがたい。しかし、所属教員にその自覚がない為に記載されていないのであれば、この点も大いに改善を要する。

### 5 将来に対する指針、その他全般的な提言など

当該施設は研究分野ではなく、研究所の支援組織である。従って、所属教員は支援活動と個人の研究活動とのバランスをとる必要がある。各教員は単独では外部資金を得ることが困難な状況であることも考慮すると、支援活動の分担量や質を評価して運営費の配分を変化させることも研究と支援のバランスへのインセンティブになる可能性がある。

所属教員の研究活動が、所内に共同研究者がいないほどに個人レベル行われることは、好ましい状況ではない。それぞれの教員が、自分の研究や支援活動が研究所に必要とされているかという点で自己評価を加えつつ、各自の所内評価が向上する方向を目指す必要がある。また、研究所側もそれぞれの教員の能力の生かし方の多様性に工夫を凝らすと共に、教員の自己変革を支援する必要がある。