

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	東京大学	学長名	小宮山宏	拠点番号	F06	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	脳神経医学の融合的研究拠点 The Center for Integrated Brain Medical Science					
研究分野及びキーワード	<研究分野:神経科学>(分子・細胞神経科学)(分子病態学)(再生医学)(遺伝子治療学)(脳・神経)					
3. 専攻等名	大学院医学系研究科脳神経医学専攻, 大学院医学系研究科外科学専攻, 大学院工学系研究科化学生命工学専攻					
4. 事業推進担当者	計15名					
ふりがな<ローマ字> 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) Tsuji Shoji 辻 省次	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	神経内科学 医学博士	研究拠点の統括・運営, 神経変性疾患の分子治療			
Jihara Yasuo 井原 康夫(平19.3.31 辞退)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	神経病理学 医学博士	アルツハイマー病の分子病態機序の解明			
Kirinotakaaki 桐野 高明(平18.3.31 辞退)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	脳神経外科学 医学博士	虚血性脳損傷の病態解明・治療			
Saito Nobuhito 斎藤 延人(平18.4.1 追加)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	脳神経外科学 医学博士	虚血性脳損傷の病態解明・治療			
Katono Nobunasa 加藤 進昌(平19.3.31 辞退)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	精神医学 医学博士	神経発達と神経可塑性の科学・精神疾患治療へのアプローチ			
Kagawa Kinitaka 加我 君孝(平19.3.31 辞退)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・教授	耳鼻咽喉科学 医学博士	聴覚神経系の可塑性と機能再建			
Mikozaki Shun 御子柴克彦(平19.3.31 辞退)	医科学研究所脳神経医学専攻・教授	神経科学 医学博士	神経系の発生・分化の分子機構			
Minahe Toshiya 真鍋 俊也	医科学研究所脳神経医学専攻・教授	神経科学 医学博士	記憶・学習・情動の分子機構			
Bitoh Haruhiko 尾藤 晴彦	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・准教授	神経科学 医学博士	長期記憶の分子機構・軸索再生の細胞生物学			
Kawasaki Hiroaki 川崎 広明(平18.3.31 辞退)	大学院工学系研究科化学生命工学専攻・助手	分子生物学 農学博士	遺伝子サイレンシングの基盤技術の開発			
Todou Tonoki 藤堂 具紀	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・講師	脳神経外科 医学博士	脳腫瘍に対する遺伝子治療			
Takayama Yoshihiro 高山 吉弘(平19.3.31 辞退)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・助教授	認知神経科学 医学博士	認知神経科学(画像解析による高次脳機能研究)			
Yamanoto Shinichi 山本 真一(平16.3.31 辞退)	大学院医学系研究科外科学専攻・助手	整形外科 医学博士	脊髄・末梢神経再生			
Tanaka Sakae 田中 栄(平16.4.1追加)	大学院医学系研究科外科学専攻・講師	整形外科 医学博士	脊髄・末梢神経再生			
Sakai Katsuyuki 坂井 克之(平16.4.1追加)	大学院医学系研究科脳神経医学専攻・准教授	認知神経科学 医学博士	認知脳科学			
5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	合 計
交付金額(千円)	212,000	265,000	265,000	275,110 (27,511)	273,000 (27,300)	1,290,110 (54,811)

6. 拠点形成の目的

【学問分野】

本研究拠点では、「脳そのものが人間の人格を作り上げている。よって、健康な脳を作り上げ、維持するしくみを解明することこそが今日の最重要課題である。あらゆる脳疾患に対して、解明された病態機序に基づいて、新しい治療アプローチを開発し、健康な脳を復活できる可能性を探る。」という理念のもとに、基礎脳神経科学、臨床脳神経医学の先端的研究分野を対象として、脳神経医学のフロンティアを開拓する世界的拠点となることを目指す。

【目的】

本研究拠点では、脳疾患の病態機序解明に基づいた、合理的で強力な治療法の開発と、脳が働くメカニズムを解明する基礎脳神経科学との融合的研究を進展させ、「脳の疾患」を克服することを目的としている。この目標を実現するために、脳そのものが、どの様にして作られ、脳の高度な形態と機能を実現しているのかを明らかにすることにより、「脳の作動原理」を理解することをめざす。このような、正常脳の研究と、脳疾患研究が融合した研究拠点を構築することによって、脳疾患の病態機序に基づいて脳疾患を克服することを可能にする世界最高水準の研究拠点の形成を目指す。

【特色】

本研究拠点では、

- 1) 基礎・臨床・医工学融合型の研究を推進し、従来にない新たな先端性の高い研究領域の育成を行い、脳疾患の新規治療法確立に向けてインパクトの大きな研究成果を産み出す世界的拠点を形成し、
- 2) 脳疾患の革新的な治療を実現し、
- 3) 「脳神経医学」から「脳神経科学」まで幅広い分野にexposeされる非常に刺激的な教育、開放的研究の場を構築し、将来のこの融合的な脳神経科学という学際的な研究領域の次世代を担う最高の人材育成の場を作ることを目指す、という点に、本COEの特色がある。

【重要性・発展性】

脳神経医学の世界的研究教育拠点を形成していくために、

- 1) 脳の基礎研究から臨床研究までを統合し、
- 2) 分子から個体までという脳研究の各階層を融合させ、
- 3) 異分野を積極的に取り組むという3つのベ

クトルを包含した、先端的な研究拠点の構築をめざし、既存の基礎研究・臨床研究からの完全な脱皮を図る、という点に他の研究施設にない特徴がある。

さらに、この研究拠点を基盤として、これまで治療が困難であった脳疾患の革新的な治療法を確立するという点にその重要性がある。21世紀型脳神経医学の人材教育の場として、医学系だけでなく、さまざまな異分野を背景とした研究者が集う研究拠点を構築し、基礎神経科学から臨床神経科学の幅広い分野を視野に入れることができる、人材を育成し、その成果を医療の現場との密接に連携によって実現する、という点が大きな特徴であり、今後の飛躍的な発展を目指している。

【終了後の展望】

本COEプログラムにより、脳神経医学、脳神経科学の世界的研究拠点が確立され、将来の脳疾患の新規治療法の確立が期待されつつあり、さらに、脳神経医学、脳神経科学の研究分野の最高の人材育成の場が構築されたといえる。これを基盤として、恒久的組織としての脳神経医学研究センター(Brain Medical Science Center)を構想中である。

その準備段階として、本COEの成果をさらに発展させるための複数の事業(「こころの発達心療部」の設置による児童精神医学とその臨床教育の推進(平成17年4月～)、東京大学橋渡し研究支援推進プログラムによる脳腫瘍に対する遺伝子治療の臨床治験(平成20年4月～)、寄附講座「分子脳病態科学」による神経変性疾患に対する新たな治療法の開発(平成20年7月～))を展開中である。

本センター構想は、各部門の研究ユニットが集合できる新研究棟の建設を視野に入れていいる。この新研究棟は、脳神経医学と密接な関連を有する医学系研究科の他専攻、さらには理学部、工学部、情報学環、各種研究所等の神経科学分野の研究者が集合しうるような、学際研究センターの一環として構想しており、現在、学内措置に向けた方策を検討中である。

本センターを中心に、さらに融合的・医工連携的アプローチを推進することによって、脳疾患の基礎病態解明と新規治療法開発の世界的拠点が形成され、さらに継続的に、21世紀の脳科学・脳医学を背負う若き世代の世界的リーダーを日本から生み出していきたい。

7. 研究実施計画

本研究拠点に参加する既存分野を「基幹研究ユニット」とし、これに加えて、拠点全体の共通運営機構としての「拠点コアユニット」、萌芽的・革新的な研究を時限で展開する「開放型戦略研究ユニット」を設定する。脳疾患に対し真に有効な治療法の開発を到達目標として、神経変性疾患（ポリグルタミン病、アルツハイマー病など）、脳腫瘍、精神疾患に対して、1. 脳疾患の分子病態機序の解明、2. 病態機序に立脚した分子治療法の探索、3. 遺伝子治療（脳腫瘍、神経変性疾患）、4. 認知神経科学研究（脳高次機能障害を中心とする疾患）、を重点的に推進する。これらの研究は、「脳神経科学の立場からの基礎的研究」と「疾患を直接の対象とした研究」を密な連携のもとに強力に推進する。

1) 拠点コアユニットの構築

本拠点の研究・教育、対外的な交渉等を集中的・効率的に実施するための組織として、拠点コアユニットを構築し、以下の部門を設置する。

a) 拠点推進委員会

拠点リーダーによる強力なリーダーシップに基づいて、研究・教育プログラムの立案、共有スペース・設備の確保と運営、時限ユニットの人選、内部および外部評価の実施、などを推進する。

b) 研究・教育運営ユニット

拠点推進委員会の指揮下に、専攻全体で行う研究・教育プログラムの運営を担当する。大学院講義、Neuroscience Programレクチャーシリーズ、国際シンポジウム、リトリート、国内外の研究機関との交流等の実施について、専属のスタッフが日程調整、資金運用、細部の作業に当たる。

2) 開放型戦略研究ユニットの設立

比較的短期間で大きな進展が期待される研究を戦略的に展開する時限ユニットとして、以下の4つの「開放型戦略研究ユニット」を設立する。

a) 神経機能解明ユニット（神経・精神疾患の分子病態の基盤となる神経回路機能の解明を目指す研究）

b) 神経変性疾患治療研究ユニット（神経変性疾患の分子病態機序を基盤とした治療研究）

c) 脳腫瘍治療研究ユニット（脳腫瘍に対する

遺伝子治療を目指す研究）

d) 認知神経学ユニット（高次神経機能の解析から病態解明、治療法の開発を目指す研究）

各ユニットの責任者として、新たに若手の特任教官を、国際公募等を含む募集により採用する。これらの研究ユニットは、複数のコア研究にまたがる学際性を重んじる「開放型ユニット」と位置づけ、戦略性、機動性を確保するため、全てを「時限ユニット」とする。既存の部門からの独立性を保証した「独立ユニット」とするが、関連部門との積極的な連携、共同研究の推進を奨励する。設立にはCOE予算で調達・整備する施設、設備をあて、原則として全てのユニットの共同利用とする。また、既存部門の現有スペース、設備の多くを、この新設ユニットおよび他部門との共用のために解放する。また、新規ユニットには対して、一定額のセットアップファンドを最初に供給する。

3) 学内外との連携システムの構築

a) 学内外連携プログラムの展開：本拠点では、神経変性疾患に対して、変異遺伝子の発現抑制による治療戦略を強力に推進することを目的に、RNA工学等を用いた革新的遺伝子・細胞機能の改変テクノロジーの基盤技術構築を推進する。研究成果を臨床応用していく上で、医学部附属病院と強力な連携体制を構築し、実用化に向けた研究を展開する。国内の有力研究拠点（理研脳科学総合研究センター、国立精神・神経センターなど）との連携を推進する。

b) 海外拠点との連携プログラムの展開：

海外の有力な脳研究拠点である米国マサチューセッツ工科大学、スタンフォード大学、カリフォルニア州立大学、トロント大学、北京大学、エジンバラ大学等との連携を視野に、1. 合同シンポジウムの開催、2. 構成メンバーの招聘・派遣プログラムの実施、3. 部門の専門性に応じた共同研究の実施、国際的なグラントの獲得、等を目指す。

8. 教育実施計画

1. 人材教育のための3層構造の構築

本研究拠点においては、脳疾患医学、脳神経科学という学際的な分野の融合的研究拠点を基盤として、21世紀の脳研究を担う、優れた人材の育成を目標とする。

脳疾患研究、脳神経科学の分野の多様性を融合的に教育できる世界最高水準の新拠点の構築をミッションと位置づけ、新たなコンセプトで人材教育を推進する。

すなわち、大学院教育の飛躍的な充実化を基本として、RA、PD、junior facultyの3相構造のもとに人材教育を充実する。

将来の世界的リーダーと目される大学院生をRAとしてサポートし、研究を強力に推進することができるPDを他大学、国内外から吸引し、優秀な研究者が集う研究拠点として位置づける。さらに、junior facultyを設けることにより、若い世代にPIにチャレンジできる道を開き、飛躍の機会を提供する。一部国際公募制を導入すると共に、研究の独立性を保障、研究のスペース、資金的にも本プログラムで強力にサポートすると共に、科研費が申請できる資格を付与する。

2. 大学院教育の充実

次のような5つを柱として、大学院教育の充実を行う。

1. 教育の充実(体系的なニューロサイエンス教育の充実、Neuroscienceレクチャーシリーズの設置)

2. 理学系、人文系の研究者に対しては臨床医学へのexposure、医学系の研究者に対しては先端的研究へのexposureの場を提供する。

3. 研究拠点内の垣根を取り払い、横断的な教育、研究体制を構築する。

4. 脳神経医学リトリートを開催し、人材の交流、研究のコンセプトの共有、刺激的なdiscussionの場を構築する。

5. 評価・実績に基づき大学院生に対するインセンティブの供給。

3. Neuroscienceレクチャーシリーズ・国際シンポジウムの実施

国内外から世界最高水準の神経科学者を招いて、大学院生・PDへの講義、個別面談を集中的に行うワークショップを随時開催する。さらに、この一部を専攻全体として

「Neuroscienceレクチャー」としてシリーズ化し、全学に開かれた公開講義プログラムとして実施する。カリキュラムの一貫として国際的に

著名な研究者を招聘し、世界最高水準の研究にいち早くexposeさせると共に、研究交流を推進する。さらに、大学院生の自主的な運営委員会の下、リトリートとリンクさせて、年一回国際シンポジウムを開催する。

4. 脳神経医学リトリートの実施

専攻全体の合同研究会として「脳神経医学リトリート」を年一度開催する。所属メンバー全てが自由に参加し、自由に発言・問題提起できる場とする。特に、基礎・臨床の両分野にまたがる最先端の研究内容について、研究者、あるいは実際の臨床現場で働く医師が、互いに直接、情報・意見を交換する場とし、若手人材の育成のみならず、教員にとってのfaculty developmentの機会とする。

5. 研究者の活発な交流を強力に推進する

PhD出身者などとの積極的な人材の交流、研究コンセプトの交換をはじめとして、異分野との交流を強力に推進する。海外との短期、中期などさまざまな派遣・招聘プログラムを充実する。大学院生が自立的な研究者として国際的にデビューできるよう、国際学会や国際ワークショップへの筆頭著者としての発表を推進する。

6. 多彩な背景の出身者をリクルートし、multidisciplinaryな脳神経医学者を養成

脳神経医学、脳神経科学を強力に推進するためには、多彩な背景を有する研究者の積極的登用が必須である。これまでの実績をさらに発展させ、多様な分野からの学生を積極的に採用し、基礎・臨床の幅広い研究基盤に基づく教育プログラムを提供し、基礎・臨床が一体となって育成する。特に医学博士課程と実質的にシームレスに連動している医科学修士課程の人材育成にも配慮する。さらに、臨床系大学院生が、研究に専念可能な支援基盤を構築する。

9. 学内外との連携

国内では理化学研究所脳科学総合研究センター、国立精神神経センター等との連携を推進する。一方、海外では、スタンフォード大学、カリフォルニア州立大学、トロント大学、北京大学、エジンバラ大学等との既存の交流を一層推進し、さらに新たな交流・連携を図る。また、韓国・ソウル大学あるいは中国・北京大学等、等との連携により、広くアジア諸国の人材育成にも貢献する。

9. 研究教育拠点形成活動実績
目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

1. 目的は十分達成した

根拠・理由:

当初計画に基づき、1) COEとしてのシステム構築、2) 学内外との連携システムの樹立、3) 独立研究ユニットの設立、4) 大学院生の新たな教育システムの確立を実施した。特に、基礎神経医学から臨床精神神経医学にわたる既存の研究部門(基幹研究ユニット)に加え、機動的展開を図る開放型戦略研究ユニットとして、神経機能解明、脳腫瘍治療研究、神経変性疾患治療研究、認知神経科学の4ユニットを設置し、先駆的な脳神経医学研究のために必須な基盤構築を行うとともに、基礎と臨床の連携にいたる横断的研究を強力に推進した。またCOEリトリートなどを通じてCOE内外との有機的連携を樹立した。一方、一部国際公募を含む選考により独立研究ユニットを立ち上げ、研究環境整備をすすめた。さらには、国際シンポジウムや全学公開型大学院講義を開催し、大学院生が研究に専念できるためのRA制度を発足させるなど、教育環境の充実に努めてきた。

この教育研究拠点形成計画の進捗状況は、21世紀COEプログラム委員会における中間評価においても、以下のように高く評価された。

「先駆的研究を進めるための基盤となる「基幹研究ユニット」や若手研究者が独立して萌芽的・革新的研究を展開する「開放型戦略研究ユニット」構想が、実際に優秀な研究者を国内外より呼び込んで動き出し、また、若手中心セミナーの実施、大学院博士課程入学者の増加、COE研究員の研究面における活躍など、人材育成には著しい進展が見られる。さらに、基礎的研究活動に関しては、一流の国際誌に多数の研究結果を発表するなど、顕著な成果を上げている。

基礎神経科学、臨床神経科学、医工学の有機的連携に関しては、大学院生や若手研究者に対する融合的カリキュラムに基づいた講義及び実習の実施など、かなりの努力が払われてきた。今後は、実際に基礎研究の成果を臨床に導入する仕組みについて早急に具体化するとともに、基礎と臨床の連携により優れた研究成果を実際に臨床に生かすことを期待する。」(中間評価コメントより転記)

このような評価コメントを受け、基礎研究の成果をさらに発展させた上で、臨床系大学院生による臨床的研究課題においても成果が充実する工夫を重ねた。

その結果、脳神経外科学、精神医学、神経内科学のいずれの臨床部門でも、顕著な業績が大学院生を主体とする研究によってもたらされた。具体的には、ポリグルタミン病等神経変性疾患の新規病態機序の解明、ALSにおけるRNA editingの関与の発見、脳動脈奇形に対する治療法の解析、脳腫瘍治療における放射線療法の改良、新

規遺伝子治療法の開発、言語機能に必須な神経投射の術中可視化、PTSD患者における脳微小形態変化の同定などの成果が挙げられる。

また、開放型戦略研究ユニットのリーダーを含む若手研究者による顕著な成果として、ヒトES細胞の神経分化法樹立への貢献、脳腫瘍のウイルス療法や神経変性疾患遺伝子診断チップの開発などが順調に軌道にのりつつあり、今後の社会還元への出口が見えてきつつある。これらの結果、独立型ユニットのプロジェクターには、橋渡し研究特任教授に栄転したものや、科学技術振興機構のさきがけ21研究者に採用された者も出てきた。

一方、教育面でも世界最高水準の脳神経医学カリキュラムを築く努力を行い、加えて国内外の専門家を大学院生自らのイニシアティブで招聘し、共に合宿し徹底討論する形式のリトリートを毎年開催した。これにより、博士課程学生自らが文字通り世界最高水準の教育研究環境にあると自覚、研究学習意欲が顕著に芽生えてきている。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本拠点は、大学院部局化の際に、東大医学部附属脳研究所(基礎系)・脳神経系臨床3科(神経内科、脳神経外科、精神科)・音声言語研究施設が一体となり、大学院医学系研究科脳神経医学専攻と成り、基礎・臨床一体化による脳神経医学推進の制度が整っている上に、21世紀COEの支援によりさらなる展開を遂げたものである。

具体的な拠点形成のための取り組みとして、以下の5点に留意して活動を実施し成果を得た。

人材育成拠点としての「脳神経医学」コアカリキュラムの整備

世界最高水準の大学院共通講義「神経科学入門」を実現するため、毎年、学内外を問わず最高の講師陣を招聘し、隔年毎に交互に分子神経生物学系(2004, 2006年度)と高次神経機能学系(2005, 2007年度)とを対象として全学公開講座を開講した。本講義の対象はあくまで、脳神経医学専攻所属の大学院生であったが、その学際のカリキュラムと他研究科・他専攻における脳神経医学との境界領域研究を担う大学院生やPD、若手研究者が参加しやすい公開形式が全学的にも好評であった。本講義の副教材は、テキストブックにまだ記載されていない最新の研究成果をも網羅することを念頭に作成し、約300ページからなるシラバスを毎年度に新規に編集し続け、常に最新にアップデートした。講義と併せてこれを確実に履修・学習することにより、本COE在籍大学院生が、世界最先端の脳医学研究における自らの位置づけを自覚し、自らの興味に基づき研究に邁進していける環境を整備した。本講義の正規履修者は40名程度(医学博士課程者20名程度、医学系研究科他課程(健康看護学博士・医科学修士)者10名程度、他研究科所属正規履修者5-10名程度(薬、理、工学系))と多く、また講義を全学に公開したため、聴講者も毎回20~40名(上記医薬理系に加え、工学系、心理系、臨床医学系の所属者が定期的に参加)と毎回計50~100人(延べ1000人程度)のクラスとなった。

また「神経解剖学実習」を開講し、医学部出身でない博士課程在籍者に対し、ヒト脳に実際に触れさせ、神経解剖学を10日間程度にわたり、少人数で集中的に経験させる実習も継続的に開講した。

さらに上記講義を補足し、院生・ポスドクに対して研究最前線でのリアリティーに早期からexposeさせるため、国内外の研究者を随時招聘し5年間で計60回程度のセミナーを開催した。特に、若手研究者と外国人講師をほぼ交互で招聘するよう努めた。これにより、大学院生と内外の最前線研究者との直接的交流を促し、さらに希望に応じ、研究室での英語による実地指導(ワークショップ)を随時実施した。

合宿形式のリトリート・国際シンポジウムの開催・運営

研究室の枠を超えた、一体感のある教育・指導を可能にするため、合宿形式のリトリート・国際シンポジウムを2泊3日のスケジュールで実施した。ポスター発表(40-50件程度)・口頭発表(5-10件程度)を通じ、各大学院生・ポスドクが、専攻内全教員から指導を受けられる環境を整えた。その結果、研究室・研究分野内の人間関係を越えた、研究テーマ・研究手法に即した、若手教官-PD-大学院生の繋がりが自発的に醸成された。また、大学院生がそれぞれの専門分野の世界最高水準の研究者と直に接し、夜遅くまで英語でディスカッションする状況を作るため、各招待演者と懇親会を開き、さらには深夜に及び小meetingをMeet-the-Professor形式で多数の小部屋にて企画し、将来にわたる友好的人間関係の構築や海外研修先の選定などにすでに大きく役立った。さらにリトリート・国際シンポジウム等のあらゆる企画において、大学院生の主体的参加貢献を求め、自らの手で新しい学問を切り拓く精神力・リーダーシップならびに自覚が芽生える機会を与えた。このような運営への参与は、将来指導の立場に就き、国際的活躍を期待される若手の自覚を促進する効果を期待したものである。実際、すでに教室横断型の大学院生の自主的連絡網が出来上がり、これを通じ、各国際シンポジウムのテーマ選定・演者候補への交渉などをすべて大学院生中心で行った。

成果主義を導入したCOE-RA制度・海外学会発表等渡航助成制度の確立と運営

先端的研究を志す大学院生をプロモートするため、臨床活動やアルバイトを辞退し研究に専念する大学院生(但し既存のTA/RAや学振特別研究員DCとの重複は除外)に対し、公募にて、COE-RA(博士課程:月10万円程度;修士課程:月8万円程度の奨学金)と海外学会発表等渡航助成(30万円を上限にfirst authorに対して、渡航滞在費の実費支援)の選抜を実施した。公募は、各コアメンバーの評価を仰いだ上で、拠点推進委員会にて審査・承認をするという2段階選抜を行った。医学博士課程在籍者の約3分の1強(30名程度)と修士課程在籍者の若干名が選抜され、COE-RAとなった。この制度の結果、一定以上の意欲がある大学院生については、最低限の生活保障が事実上可能となった。また、臨床研究分野に属する大学院生においても、先端的研究に専念することを

希望する傾向が増えた。

また大学院生およびポスドクを対象に、本COE内での研究成果を自ら世界に発信するチャンスを与える海外学会発表等渡航助成を募集し、年間30-40名の渡航助成を募集し実施した。また、その発表経験が単に本人のみならず、COE構成員全員の参考となるよう、報告書を渡航レポートとして全員に提出させた。また、学会発表以外にも海外連携拠点との共同研究に際する派遣・短期滞在についても、積極的に推進した。

先端的研究にチャレンジする拠点形成研究員(COE-PD)の採用

本COE卒業生の進路の幅を広げ、さらに他専門領域からの脳神経医学への参入を促す目的で、事業推進者からの推薦に基づくPD採用を行った。その成果として、例えば、医学系研究科卒業後、ポスドク採用され、その論文がCell誌の2005年巻頭号へ掲載された例などがあげられる。また、京都大学医学系研究科の分子神経生物学のエキスパートを認知神経科学のポスドクとして採用し、然るべき実績を挙げた後に助教へ採用したケースも生まれた。PDについては、実績に基づき広く就職・留学をプロモートし、さらに自らの競争的資金の獲得が可能な制度への応募をできる限り援助・支援し、流動性の確保に留意し、ターンオーバーを円滑に進めた。

海外の研究拠点との連携

Johns Hopkins大学精神科、Stanford 大学医学部、Toronto大学医学部などとの研究交流・教育交流を推進し、医工連携推進型の国際教育拠点形成グラントや最先端脳神経医科学の交流プログラムなどの競争的申請を企画する動きが具体化し始めた。この予算獲得計画を全面的にサポートしつつも、現場レベルでの大学院生を含む交流を、派遣制度を通じて実践した。また人数はまだ少ないが、米国・中国等からの大学院生(短期も含む)の受入にも取り組んだ。

3)研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本COEから生まれた顕著な学術的知見としては、以下のものが特筆される。

- ・ IP3受容体の機能解析と新たな制御機構の解明(Cell 1995, Science 2005, Mol Cell 2006, PNAS 2006)
- ・ 恐怖情動中枢の可塑性機構の解明(EMBO J 2006)
- ・ ヒト脳における読書を規定する神経回路の解明(Neuron 2006)
- ・ 樹状突起伸展機構の解明(Neuron 2007)
- ・ アルツハイマー病の病態機序解明(J Neurosci 2005, Nature Med. 2006, Hum Mol Genet 2006)
- ・ ALS発症の分子機構の解明(Nature 2004)
- ・ 弧発性神経変性疾患診断用遺伝子チップの開発(Neurogenetics 2007)
- ・ 動静脈奇形の新規治療法の確立(NEJM 2005)
- ・ PTSD患者の脳微小形態変化の同定(PNAS 2003, Biol Psychiatry 2007)

- ・ ポリグルタミン病の新規病態機序の解明 (J. Neurochem 2005)
- ・ 脳腫瘍治療における新規療法開発 (Lancet Oncol 2005, Cancer Res 2005)

さらに、児童精神発達障害を対象にした「こころの発達心療部」の設置し、脳腫瘍に対する遺伝子治療の臨床治験手続きを開始しており、基礎研究を確実に臨床へ橋渡しするためのイニシアティブが実現している。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

事業推進担当者同士のコミュニケーションは、本COEの活動によって格段に向上した。研究面では、機器の共同利用やその利用に関するコンサルテーションは日常的である(例:共焦点顕微鏡, DNAシーケンサー, 超遠心機, DNAアレイ, 高感度プレートリーダーなど)。また動物実験・飼育設備の運用に関しても、共同委託・運用が日常化している。また教育面でも、教室の壁を越えたジャーナルクラブ, 抄読会などがCOE活動とは別個に若手教員や大学院生によって自主的に開催されている。

隣接する分野同士では、共著論文を著したり(例えば, Nakamura et al. Neuron 2006), 新しい融合領域を形成する目的で学術集会を共同開催(例えば平成18年度のミニシンポ「From Genes to Cognition」の開催)することも実施している。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

以上をまとめると、本21世紀COEの支援により、年40人程度のリサーチ・アシスタントと計10名程度のポスドク・若手特任教員が脳神経医学の研究に専念できる体制が実現した。さらに、基礎系と臨床系の各講座・分野がその垣根を取り払い、脳神経医学の推進のために大同団結するための諸事業(リトリート・セミナーシリーズ・共同研究)が日常化した。現在、ほぼ200名程度の構成員がフルタイムに脳神経医学の推進に従事できる体制が実現している。このような基礎臨床を束ねる融合的な教育研究拠点は、脳神経医学の分野では日本で初であり、世界でも有数であるといえる。

6) 国内外に向けた情報発信

本拠点で行った講義・セミナー・国際シンポジウムなど人材教育活動の多くは、完全公開型であり、大学広報あるいは、インターネットを通じて周知してアナウンスされ発信されている。さらに本拠点の和文・英文ホームページを通じて、本拠点活動は公開されてきた。その結果、海外から短期・長期を問わず数多くの共同研究・滞在申込がある。

7) 拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

初年度ならびに次年度において、拠点の基盤整備(最新型の光学・電子顕微鏡、マイクロアレイ解析装置等)に合計2億5千万円程度を支出し、さらに同期間において、ほぼ同額の設備備品費を他の外部資金にて調達し、世界最高水準の研究拠点をセットアップした。若手研究者を拠点形成

教員ならびに拠点形成研究員として新たに雇用し、きめ細かな大学院教育を実現する一方で、有能な大学院生をCOE-RAとして選抜し、研究に専念可能な環境を整えた(人件費総額約6億円)。開放型戦略研究ユニットの立ち上げ経費やリトリート・大学院講義・海外学会発表等助成など大学院生による研究活動支援経費などの事業推進費として、総額3億円強を支出した。

今後の展望

本COE拠点を基盤として、恒久的組織としての脳神経医学研究センター(Brain Medical Science Center)を現在構想中である。

その準備段階として、本COEの研究成果をさらに発展させるための複数の事業(「こころの発達心療部」の設置による児童精神医学とその臨床教育の推進(平成17年4月~)、東京大学橋渡し研究支援推進プログラムによる脳腫瘍に対する遺伝子治療の臨床治験(平成20年4月~)、寄附講座「分子脳病態科学」による神経変性疾患に対する新たな治療法の開発(平成20年7月~))を展開中である。

このような試みを通じて融合的・医工連携的アプローチを推進することによって、脳疾患の基礎病態解明と新規治療法開発の世界的拠点が形成され、今後とも永続的に、21世紀の脳科学・脳医学を背負う若き世代の世界的リーダーを日本から生み出していきたい。

その他(世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度)

本21世紀COE拠点形成プログラムは、内外で多くの注目を浴びている。その証左に、平成18年度の第3回リトリートへは、Nature Publishing GroupよりNature Cell Biology 編集長のBernd Pulverer博士自らが取材に訪問された。その様子は、Nature Cell Biology 誌の2006年10月号巻頭記事にて取り上げられ、「日本の高等教育の新たなチャレンジ」として高く評価された。

本COEが中核となって日本発の国際的共同研究へ発展しつつあるケースとして、拠点リーダーの辻らによるトロント大学神経変性疾患研究センターとの間の日本・カナダ二国間共同研究「ゲノム研究に基づいた神経変性疾患の分子機構解明のための共同研究」(平成17~18年度)や、2004年度の第1回国際シンポジウムを機に、事業推進担当者の尾藤と招待演者のニューヨーク大学Edward Ziff教授とで企画立案した平成19年度日米科学技術協力事業「脳研究」分野情報交換セミナーなどがある。

また教育面では、感覚運動神経科学分野の山嶋らが中心として組織した、「若手研究者国際ショナルトレーニングプログラム」制度を活用した「次世代を担う医学系教員の育成」事業がある。本事業を通じ本COEを含めた東大医学系若手研究者の柔軟な(COEで可能な短期派遣の枠を超えた)長期派遣が可能となり、東大医学部とジョンスホプキンス大学、ミシガン大学、ペンシルベニア大学、ワシントン大学の各医学部の間に交換留学の制度が立ち上がったところである。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機関名	東京大学	拠点番号	F06
拠点のプログラム名称	脳神経医学の融合的研究拠点		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの 著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入 波下線（_____）：拠点からコピーが提出されている論文 下線（_____）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生 </div> <p><u>神経内科学分野</u></p> <p><u>Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. <i>Nature</i> 427:801, 2004. (F06-1)</u></p> <p><u>Matsumoto M, Yada M, Hatakeyama S, Ishimoto H, Tanimura T, Tsuji S, Kakizuka A, Kitagawa M, Nakayama KI. Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4. <i>EMBO J</i>, 23:659-69, 2004</u></p> <p><u>Shimohata M, Shimohata T, Igarashi S, Naruse S, Tsuji S. Interference of CREB-dependent transcriptional activation by expanded polyglutamine stretches--augmentation of transcriptional activation as a potential therapeutic strategy for polyglutamine diseases. <i>J Neurochem</i>. 93: 654-663, 2005.</u></p> <p><u>Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, Shimohata M, Terajima K, Onodera O, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Hirasawa M, Mizuno Y, Ogata K, Goto J, Kanazawa I, Nishizawa M, Tsuji S. Multiplex families with multiple system atrophy. <i>Arch Neurol</i>. 64: 545-551, 2007.</u></p> <p><u>Arai N, Kishino A, Takahashi Y, Morita D, Nakamura K, Yokoyama T, Watanabe T, Ida M, Goto J, Tsuji S. Familial cases presenting very early onset autosomal dominant Alzheimer's disease with I143T in presenilin-1 gene: implication for genotype-phenotype correlation. <i>Neurogenetics</i>. 9: 65-67, 2008.</u></p> <p><u>神経病理学分野</u></p> <p><u>Sato T, Dohmae N, Qi Y, Kakuda N, Misonou H, Mitsumori R, Maruyama H, Koo EH, Haass C, Takio K, Morishima-Kawashima M, Ishiura S, and Ihara Y. Potential link between amyloid β-protein 42 and C-terminal fragment γ49-99 of β-amyloid precursor protein. <i>J Biol Chem</i>. 278:24294-24301, 2003</u></p> <p><u>Qi-Takahara Y, Morishima-Kawashima M, Tanimura Y, Dolios G, Hirotsu N, Horikoshi Y, Kametani F, Maeda M, Saido TC, Wang R, Ihara Y. Longer forms of amyloid beta protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by gamma-secretase. <i>J Neurosci</i>. 25: 436-445, 2005.</u></p> <p><u>Kakuda N, Funamoto S, Yagishita S, Takami M, Osawa S, Dohmae N, Ihara Y: Equimolar production of amyloid β-protein and APP intracellular domain from β-carboxyl terminal fragment by γ-secretase. <i>J Biol Chem</i>. 281: 14776-14786, 2006.</u></p> <p><u>Iwatsubo T, Ihara Y, Kanazawa I. Alzheimer disease research in Japan: public funding. <i>Nature Med</i>. 12: 778-779, 2006.</u></p> <p><u>脳神経外科学分野</u></p> <p><u>Yonekura I, Kawahara N, Nakatomi H, Furuya K, Kirino T. A model of global cerebral ischemia in C57 BL/6 mice. <i>J Cereb Blood Flow Metab</i>. 24: 151-158, 2004.</u></p> <p><u>Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, Kawamoto S, Morita A, Kirino T. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. <i>N Engl J Med</i>. 352: 146-153, 2005. (F06-2)</u></p> <p><u>Maruyama K, Kamada K, Shin M, Itoh D, Aoki S, Masutani Y, Tago M, Kirino T. Integration of three-dimensional corticospinal tractography into treatment planning for gamma knife surgery. <i>J Neurosurg</i>. 102: 673-677, 2005.</u></p> <p><u>Yonekura I, Takai K, Asai A, Kawahara N, Kirino T. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia. <i>J Cereb Blood Flow Metab</i>. 26: 1332-1340, 2006.</u></p> <p><u>Maruyama K, Kamada K, Shin M, Itoh D, Masutani Y, Ino K, Tago M, Saito N. Optic radiation tractography integrated into simulated treatment planning for Gamma Knife surgery. <i>J Neurosurg</i>. 107: 721-726, 2007.</u></p> <p><u>精神神経医学分野</u></p> <p><u>Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R, Tochigi M, Furukawa S, Sadamatsu M, Sasaki T, Aoki S, Ohtomo K, Asukai N, Kato N. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>, 100: 9039-9043, 2003</u></p> <p><u>Yamasue H, Ishijima M, Abe O, Sasaki T, Yamada H, Suga M, Rogers MA, Minowa I, Someya T, Kurita H, Aoki S, Kato N, Kasai K: Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger's disorder discordant for comorbid depression. <i>Neurology</i> 65: 491-492, 2005.</u></p> <p><u>Nishiyama J, Tochigi M, Itoh S, Otowa T, Kato C, Umekage T, Kohda K, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T: No association between the <i>CNTF</i> null mutation and schizophrenia or personality. <i>Psychiatr Genet</i> 16: 217-219, 2006</u></p> <p><u>Yamasue H, Abe O, Kasai K, Suga M, Iwanami A, Yamada H, Tochigi M, Ohtani T, Rogers MA, Sasaki T, Aoki S, Kato T, Kato N. Human brain structural change related to acute single exposure to sarin. <i>Ann Neurol</i>. 61: 37-46, 2007.</u></p> <p><u>Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Tochigi M, Rogers M, Aoki S, Kato N, Kasai K. Gender-common and -specific neuroanatomical basis of human anxiety-related personality traits. <i>Cereb Cortex</i>. 18: 46-52, 2008.</u></p> <p><u>神経発生・分化分野</u></p> <p><u>Higo T, Hattori M, Nakamura T, Natsume T, Michikawa T and Mikoshiba K: Subtype-specific and ER-lumenal-environment-dependent regulation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 1 by ERp44. <i>Cell</i> 120:85-98, 2005 (F06-3)</u></p> <p><u>Futatsugi A, Nakamura T, Yamada MK, Ebisui E, Nakamura K, Uchida K, Kitaguchi T, Takahashi-Iwanaga H, Noda T, Aruga J, Mikoshiba K. IP3 receptor types 2 and 3 mediate exocrine secretion underlying energy metabolism. <i>Science</i>. 309: 2232-2234, 2005.</u></p>			

- Matsu-ura T, Michikawa T, Inoue T, Miyawaki A, Yoshida M, Mikoshiba K. Cytosolic inositol 1,4,5-trisphosphate dynamics during intracellular calcium oscillations in living cells. **J. Cell Biol.** 173: 755-765, 2006
- Ando H, Mizutani A, Kiefer H, Tsuzurugi D, Michikawa T, Mikoshiba K. IRBIT suppresses IP3 receptor activity by competing with IP3 for the common binding site on the IP3 receptor. **Mol Cell.** 22: 795-806, 2006.
- Shirakabe K, Priori G, Yamada H, Ando H, Horita S, Fujita T, Fujimoto I, Mizutani A, Seki G, Mikoshiba K. IRBIT, an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-binding protein, specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1 (pNBC1). **Proc Natl Acad Sci U S A.** 103: 9542-9547, 2006.
- 感覚運動神経科学分野**
- Mizuochi T, Yumoto M, Karino S, Itoh K, Yamakawa K, Kaga K. Perceptual categorization of sound spectral envelopes reflected in auditory-evoked N1m. **Neuroreport.** 16: 555-558, 2005.
- Ogata E, Yumoto M, Itoh K, Sekimoto S, Karino S, Kaga K. A magnetoencephalographic study of Japanese vowel processing. **Neuroreport.** 17: 1127-1131, 2006.
- Takahashi H, Nakao M, Kaga K. Multiple neural origins of early auditory evoked potential of rat. **Neuroscience.** 148: 845-856, 2007.
- 神経ネットワーク分野**
- Niisato K, Fujikawa A, Komai S, Shintani T, Watanabe E, Sakaguchi G, Katsuura G, Manabe T, Noda M. Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. **J Neurosci.** 25: 1081-1088, 2005.
- Nakazawa T, Komai S, Watabe AM, Kiyama Y, Fukaya M, Arima-Yoshida F, Horai R, Sudo K, Ebine K, Delawary M, Goto J, Umemori H, Tezuka T, Iwakura Y, Watanabe M, Yamamoto T, Manabe T. NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. **EMBO J.** 25: 2867-2877, 2006.
- Suto F, Tsuboi M, Kamiya H, Mizuno H, Kiyama Y, Komai S, Shimizu M, Sanbo M, Yagi T, Hiromi Y, Chédotal A, Mitchell KJ, Manabe T, Fujisawa H. Interactions between plexin-A2, plexin-A4, and semaphorin 6A control lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. **Neuron.** 53: 535-547, 2007.
- Nakamura M., Sekino, Y. and Manabe, T. GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. **J. Neurosci.** 27:1365-1373, 2007.
- Bongsebandhu-phubhakdi, S. and Manabe, T. The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. **J. Neurosci.** 27:4850-4858, 2007.
- 神経生化学分野**
- Takemoto-Kimura, S., Terai, H., Takamoto, M., Ohmae, S., Kikumura, S., Segi, E., Furuyashiki, T., Arakawa, Y., Narumiya, S., Bito, H., Molecular cloning and characterization of CLICK-III /CaMKI γ , a novel membrane-anchored neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK). **J. Biol. Chem.** 278: 18597-18605, 2003.
- Nonaka M, Doi T, Fujiyoshi Y, Takemoto-Kimura S, Bito H. Essential contribution of the ligand-binding β B- β C loop of PDZ1 and PDZ2 in the regulation of postsynaptic clustering, scaffolding and localization of PSD-95. **J. Neurosci.**, 26: 763-774, 2006.
- Takemoto-Kimura S*, Ageta-Ishihara N*, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Mano T, Okamura M, Fujii H, Fuse T, Hoshino M, Suzuki S, M Kojima, Mishina M, Okuno H, Bito H. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI γ . **Neuron**, 54: 755-770, 2007. (*equal contribution)
- Kiyonaka S, Wakamori M, Miki M, Uriu Y, Nonaka M, Bito H, Beedle AM, Mori E, Hara Y, De Waard M, Kanagawa M, Itakura M, Takahashi M, Campbell KP, Mori Y. **Nat. Neurosci.** 10: 691-701, 2007
- 脳腫瘍治療研究ユニット**
- Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. **Lancet Oncol.** 6: 953-960, 2005.
- Fukuhara H, Ino Y, Kuroda T, Martuza RL, Todo T. Triple gene-deleted oncolytic herpes simplex virus vector double-armed with interleukin 18 and soluble B7-1 constructed by bacterial artificial chromosome-mediated system. **Cancer Res.** 65: 10663-10668, 2005.
- Fukuhara H, Todo T. Oncolytic herpes simplex virus type 1 and host immune responses. **Curr Cancer Drug Targets.** 7:149-155, 2007
- Todo T. Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses. **Front Biosci.** 13: 2060-2064, 2008.
- 認知言語神経科学分野**
- Sakai K, Hikosaka O, Nakamura K. Emergence of rhythm during motor learning. **Trends Cog Sci** 8: 547-553, 2004.
- Bunge S.A, Wallis J.D, Parker A, Brass M, Crone E.A, Hoshi E, Sakai K. Neural circuitry underlying rule use in humans and non-human primates. **J Neurosci** 25: 10347-10350, 2005.
- Sakai K, Passingham RE. Prefrontal set activity predicts rule-specific neural processing during subsequent cognitive performance. **J Neurosci** 26: 1211-1218, 2006.
- Sakai K. Task set and prefrontal cortex. **Annu Rev Neurosci**, in press
- 音声言語医学分野**
- Nakamura K, Hara N, Kouider S, Takayama Y, Hanajima R, Sakai K, Ugawa Y. Task-guided selection of the dual neural pathways for reading. **Neuron** 52: 557-564, 2006.
- Hara NE, Nakamura K, Kuroki C, Takayama Y, Ogawa S. Functional neuroanatomy of speech processing within the temporal cortex. **Neuroreport.** 18: 1603-1607, 2007.
- Abe M, Hanakawa T, Takayama Y, Kuroki C, Ogawa S, Fukuyama H. Functional coupling of human prefrontal and premotor areas during cognitive manipulation. **J Neurosci.** 27: 3429-3438, 2007.
- 整形外科科学分野**
- Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M, Yamamoto N, Nakamura K, Nakafuku M. Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord. **J Neurosci.** 26: 11948-11960, 2006.
- Ogata T, Iijima, S, Hoshikawa, S, Miura, T, Yamamoto, S, Oda, H, Nakamura, K and Tanaka, S. Opposing Erk and Akt pathways control Schwann cell myelination. **J. Neurosci.** 24:6724-6732. 2004.
- Tanaka S, Nakamura K, Takahashi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. **Immunol Rev.** 208: 30-49, 2005.
- Ogata T, Yamamoto S, Nakamura K, Tanaka S. Signaling axis in schwann cell proliferation and differentiation. **Mol Neurobiol.** 33: 51-62, 2006.

国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

1st International Symposium of the Center for Integrated Brain Medical Science

開催時期：2004年7月2-4日

開催場所：箱根パレスホテル

参加人数：大学院生61名(うち外国人6名)、ポスドク30名(うち外国人6名)、教員等42名、招待講演者7名(うち外国人5名)

主な招待講演者

- 1) Edward B. Ziff (New York University)
- 2) David S. Bredt (University of California San Francisco)
- 3) Anthony G. Phillips (University of British Columbia)
- 4) James L. Kennedy (University of Toronto)

2nd International Symposium of the Center for Integrated Brain Medical Science

開催時期：2005年7月1-3日

開催場所：箱根パレスホテル

参加人数：大学院生79名(うち外国人6名)、ポスドク20名(うち外国人4名)、教員等40名、招待講演者3名(うち外国人2名)

主な招待講演者

- 1) Karel Svoboda (Cold Spring Harbor Laboratory)
- 2) Michael Beauchamps (University of Texas Medical School at Houston)
- 3) Seiji Ogawa (Ogawa Laboratories for Brain Function Research)

3rd International Symposium of the Center for Integrated Brain Medical Science

開催時期：2006年6月30-7月2日

開催場所：箱根パレスホテル

参加人数：大学院生86名(うち外国人9名)、ポスドク23名(うち外国人5名)、教員等48名、招待講演者5名(うち外国人5名)

主な招待講演者

- 1) Robert Desimone (Director, McGovern Institute, Massachusetts Institute of Technology)
- 2) Carol Barnes (University of Arizona, and previous President of the Society for Neuroscience)
- 3) Itzhak Fried (University of California at Los Angeles)
- 4) Gregory Quirk (Ponce School of Medicine, Puerto Rico)

4th International Symposium of the Center for Integrated Brain Medical Science

開催時期：2007年7月13-15日

開催場所：箱根パレスホテル

参加人数：大学院生76名(うち外国人3名)、ポスドク13名(うち外国人2名)、教員等31名、招待講演者7名(うち外国人4名)

主な招待講演者

- 1) Roger Nicoll (University of California San Francisco)
- 2) John O'Keefe (University College London)
- 3) Samuel Rabkin (Harvard Medical School)
- 4) Roland Johansson (Umea University)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

1. 「脳神経医学」コアカリキュラムの整備：大学院共通講義「神経科学入門」・同実習「神経解剖学実習」の開講（対象：医学博士課程・医科学修士課程在籍者）

本COEの母体である脳神経医学専攻から、歴史的に日本の多くの脳科学における先導的研究者を輩出してきたことに鑑み、日本の現状に即しながらも世界最高水準の大学院共通講義「神経科学入門」を実現した。具体的には毎年、学内外を問わず最高の講師陣を招聘し、隔年毎に交互に分子神経生物学系（2004、2006年度）と高次神経機能学系（2005、2007年度）とを対象として全学公開講座として年15回開講した。本講義の対象はあくまで、脳神経医学専攻所属の大学院生であったが、その学際的カリキュラムと他研究科・他専攻における脳神経医学との境界領域研究を担う大学院生やPD、若手研究者が参加しやすい形式が全学的にも好評であった。

本講義の副教材は、テキストブックにまだ記載されていない最新の研究成果をも網羅することを念頭に作成し、約300ページからなるシラバスを毎年度に新規に編集し続け、常に最新にアップデートした。講義と併せてこれを確実に履修・学習することにより、本COE在籍大学院生が、世界最先端の脳医学研究における自らの位置づけを自覚し、自らの興味に基づき研究に邁進していける環境を整備した。

本講義の正規履修者は40名程度（医学博士課程者20名程度、医学系研究科他課程（健康看護学博士・医科学修士）者10名程度、他研究科所属正規履修者5-10名程度（薬、理、工学系））と多く、また講義を全学に公開したため、聴講者も毎回20-40名（上記医薬理系に加え、工学系、心理系、臨床医学系の所属者が定期的に参加）と毎回計50-100人のクラスとなった。

「神経解剖学実習」は、医学部出身でない博士課程在籍者に対して、ヒト脳に実際に触れさせ、神経解剖学を10日間程度にわたり、少人数で集中的に経験させるものである。

また6年制（2+4-1少人数）Ph.D. コースの土台である医科学修士課程における脳神経医学の講義カリキュラムを充実させるため、同課程1年生を対象に脳神経医学の入門コース（26時間）を開講した。

2. ニューロサイエンスレクチャーシリーズの開講（対象：医学博士課程在籍者、ポスドク、若手教員）

上記講義を補足し、さらに院生・ポスドクに対して研究最前線でのリアリティーに早期からexposeさせるため、国内外の研究者を随時招聘し5年間で計60回程度のセミナーを開催した。特に、若手研究者と外国人講師をほぼ交互で招聘するよう努めた。これにより、大学院生と内外の最前線研究者との直接的交流を促し、さらに希望に応じ、研究室内での英語による実地指導（ワークショップ）を随時実施した。

3. 合宿形式のリトリート・国際シンポジウムの開催・運営

研究室の枠を超えた、一体感のある教育・指導を可能にするため、合宿形式のリトリート・国際シンポジウムを2泊3日のスケジュールで実施した。ポスター発表（40-50件程度）・口頭発表（5-10件程度）を通じ、各大学院生・ポスドクが、専攻内全教員から指導を受けられる環境を整えた。その結果、研究室・研究分野内の人間関係を越えた、研究テーマ・研究手法に即した、若手教官・PD・大学院生の繋がりが自発的に醸成された。また、大学院生がそれぞれの専門分野の世界最高水準の研究者と直に接し、夜遅くまで英語でディスカッションする状況を作るため、各招待演者と懇親会を開き、さらには深夜に及びsmall meetingをMeet-the-Professor形式で多数の小部屋にて企画し、将来にわたる友好な人間関係の構築や海外研修先の選定などにすでに大きく役立った。さらにリトリート・国際シンポジウム等のあらゆる企画において、大学院生の主体的参加貢献を求め、自らの手で新しい学問を切り拓く精神力・リーダーシップならびに自覚が芽生える機会を与えた。このような運営への参与は、将来指導的立場に就き、国際的活躍を期待される若手の自覚を促進する効果を期待したものである。実際、すでに教室横断型の大学院生の自主的連絡網が出来上がり、これを通じ、各国際シンポジウムのテーマ選定・演者候補への交渉などをすべて大学院生中心で行った。

4. 成果主義を導入したCOE-RA制度・海外学会発表等渡航助成制度の確立と運営

先端的研究を志す大学院生をプロモートするため、臨床活動やアルバイトを辞退し研究に専念する大学院生（但し既存のTA/RAや学振特別研究員DCとの重複は除外）に対し、公募にて、COE-RA（博士課程：月10万円程度；修士課程：月8万円程度の奨学金）と海外学会発表等渡航助成（30万円を上限にfirst authorに対して、渡航滞在費の実費支援）の選抜を実施した。公募は、各コアメンバーの評価を仰いだ上で、拠点推進委員会にて審査・承認をするという2段階選抜を行った。医学博士課程在籍者の約3分の1強（30名程度）と修士課程在籍者の若干名が選抜され、COE-RAとなった。この制度の結果、一定以上の意欲がある大学院生については、最低限の生活保障が事実上可能となった。また、臨床研究分野に属する大学院生においても、先端的研究に専念することを希望する傾向が増えた。

また大学院生およびポスドクを対象に、本COE内での研究成果を自ら世界に発信するチャンスを与える海外学会発表等渡航助成を募集し、年間30-40名の渡航助成を募集し実施した。また、その発表経験が単に本人のみならず、COE構成員全員の参考となるよう、報告書を渡航レポートとして全員に提出させた。また、学会発表以外にも海外連携拠点との共同研究に際する派遣・短期滞在についても、積極的に推進した。

5. 先端的研究にチャレンジする拠点形成研究員(COE-PD)の採用

本COE卒業生の進路の幅を広げ、さらに他専門領域からの脳神経医学への参入を促す目的で、事業推進者からの推薦に基づくPD採用を行った。その成果として、例えば、医学系研究科卒業後、ポスドク採用され、その論文がCell誌の2005年巻頭号へ掲載された例などがあげられる。また、京都大学医学系研究科の分子神経生物学のエキスパートを認知神経科学のポスドクとして採用し、然るべき実績を挙げた後に助教へ採用したケースも生まれた。PDについては、実績が基づき広く就職・留学をプロモートし、さらに自らの競争的資金の獲得が可能な制度への応募をできる限り援助・支援し、流動性の確保に留意し、ターンオーバーを円滑に進めた。

6. 海外の研究拠点との連携

Johns Hopkins大学精神科、Stanford 大学医学部やToronto大学医学部などとの研究交流・教育交流を推進し、医工連携推進型の国際教育拠点形成グラントや最先端脳神経医学の交流プログラムなどの競争的申請を企画する動きが具体化し始めた。この予算獲得計画を全面的にサポートしつつも、現場レベルでの大学院生を含む交流を、派遣制度を通じて実践した。また人数はまだ少ないが、海外からの大学院生の受入（短期を含む）にも取り組んだ。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、学長のリーダーシップの下、世界最高水準の脳神経医学研究推進のために必要な基盤構築を行なうとともに、基礎医学と臨床医学を連携する横断的教育研究システムを構築し、設定された目標は十分達成されたと評価できる。

人材育成面については、大学院生が研究に専念できるRA（リサーチ・アシスタント）制度の確立、多数の大学院生が受講した脳神経医学コアカリキュラムの整備、大学院生や若手研究者の学際性や国際性の涵養に有効であった合宿形式のリトリート・国際シンポジウムの開催など、人材育成に優れた試みを実施しており、次世代の人材育成は成功したと評価できる。

研究活動面については、細胞内カルシウムの新たな制御機構の解明、神経細胞樹状突起伸長機構の解明などの基礎的発見に加えてポリグルタミン病等の神経変性疾患病態機序の解明、筋萎縮性側索硬化症におけるRNA editingの関与の発見、脳動静脈奇形に対する治療法の解析、脳腫瘍治療における放射線療法の改良、新規遺伝子治療法の開発など、基礎研究を臨床に生かす優れた成果が得られており、評価できる。また、事業推進担当者間の連携に関しては、直接関係する研究分野の事業推進担当者間の連携は良く機能したと思われるが、多数の事業推進担当者間の全体的な連携が若干不足しているように見受けられる。情報発信については、和文と英文のホームページや大学広報などを介して十分に行われているように見受けられるが、日本の代表的プログラムとして、さらに積極的な国際的情報発信が望まれる。

補助事業終了後の持続的展開については、こころの発達診療部の設置、橋渡し研究支援推進プログラムによる脳腫瘍に対する遺伝子治療の臨床治験の開始、寄附講座「分子脳病態科学」における神経変性疾患に対する新たな治療法の開発等基礎研究を臨床に結びつける研究の展開が期待できる。