

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	F07	
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)	環境・遺伝素因相互作用に起因する疾患研究 -システム疾患生命科学の研究拠点形成- (Study on Diseases Caused by Environment/Genome Interactions)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:内科系臨床医学>(分子病態学)(バイオインフォマティクス)(ゲノム工学) (構造生物学)(医薬分子設計)					
3. 専攻等名	医学系研究科内科学専攻、医学系研究科外科学専攻、医学系研究科国際保健学専攻、農学生命科学研究科応用生命化学専攻、分子細胞生物学研究所					
4. 事業推進担当者	計 12 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) Naga i Ryouzou 永井 良三	医学系研究科 (内科学専攻)・教授	循環器内科学 医学博士	研究統括、心臓血管病発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
Kadowaki Takashi 門脇 孝	医学系研究科 (内科学専攻)・教授	糖尿病・代謝内科学 医学博士	糖尿病・代謝疾患発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
Chiba Shigeru 千葉 滋 (H15.8.24追加)	医学系研究科 (内科学専攻)・准教授	血液・腫瘍内科学 医学博士	血液・腫瘍疾患発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
Hirai Hisamasu 平井 久丸 (H15.8.23辞退)	医学系研究科 (内科学専攻)・教授	血液・腫瘍内科学 医学博士	血液・腫瘍疾患発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
O mata Masa o 小俣 政男	医学系研究科 (内科学専攻)・教授	消化器内科学 医学博士	消化器疾患発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
Fujita Toshiro 藤田 敏郎	医学系研究科 (内科学専攻)・教授	腎臓・内分泌内科学 医学博士	腎疾患発症・病態の分子メカニズムの解明と根本的治療法の開発			
Nakamura Kouzou 中村 耕三	医学系研究科 (外科学専攻)・教授	整形外科学 医学博士	運動器生活習慣病の発症機構と治療法の開発			
Kita Kiyoshi 北 潔	医学系研究科(国際保健学専攻)・教授	生物医化学 薬学博士	細胞内レドックス環境の変動に対する適応機構の解明と発癌・老化の制御法の開発			
Tokunaga Katsushi 徳永 勝士	医学系研究科(国際保健学専攻)・教授	人類遺伝学 理学博士	環境因子・遺伝素因相互作用を考慮した疾患関連遺伝子探索手法の理論開発			
Miyazaki Makoto 宮岸 真 (H18.3.31辞退)	工学系研究科(化学生命工学専攻)・助手	遺伝子工学 学術博士	遺伝子ノックダウン技術の開発とその応用			
Tanokura Masaru 田之倉 優	農学生命科学研究科(応用生命化学専攻)・教授	構造生物学 理学博士	X線結晶構造解析によるタンパク質の3次元構造の決定			
Horikoshi Masami 堀越 正美 (H16.4.1追加)	分子細胞生物学研究所(発生分化構造学専攻)・准教授	構造生物学 薬学博士	たんぱく質の3次元構造の決定と機能ドメインの解析			
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)	204,000	168,700	195,800	204,280 (20,428)	198,800 (19,880)	971,580 (40,308)

6. 拠点形成の目的

生命を構成する個々の因子が疾患においてどの様に障害され、環境因子と相互作用しながらシステム破綻に至っているかが解明されれば、正常な生命現象の更なる理解に直結するとともに基礎医学の発展にも大きく貢献する。本拠点は「システム疾患生命科学」の成果を疾患の根本的治療法として結実させ、国民の健康増進へ寄与する「Bench to bedside to community」の概念を具現化する。また、本拠点は、次世代の疾患生命科学を担う高度な研究者を養成し、東京大学が将来構想として描く「高度な人材養成」の中核的拠点となる。

7. 研究実施計画

1. 生命システムの破綻としての疾患の理解:

(1) 鍵分子の機能と生命システム破綻における役割の解明:

生命システムが正常に機能するために重要な役割を担っている「鍵分子」であることを平成16年度までに明らかにしたKLF5、アディポネクチン受容体、Evi-1、AML1、Notch、Blimp1、Evi1などの遺伝子について、RNA工学を用いた遺伝子ノックダウン、発生工学的手法を利用した組織特異的ノックアウトマウスなどの遺伝子改変動物の作製とその表現型の詳細な解析を行うことによって「鍵分子」の障害により、日本人における主要な疾患がどのように発症・進展するのかを明らかにする。これらの遺伝子改変動物を掛け合わせ、更に高脂肪食・高食塩などの環境因子を負荷することによって、日本人の主要疾患の発症に関与する環境・遺伝素因の組み合わせを個体レベルで再構築し、その表現型を詳細に解析することによって「生命システムの破綻」による疾患発症・進展のメカニズムを解明する。これらの「生命システム破

綻」モデル動物は、主要疾患の治療法の効果を判定するためにも利用する。

(2) 鍵分子の細胞内情報伝達経路・発現調節メカニズムの解明:

KLF5、アディポネクチン受容体などの「鍵分子」について、yeast及びbacteriaを用いたtwo hybridシステム、プロテインチップを用いた網

羅的なアプローチを用いて鍵分子結合蛋白を同定するとともに、鍵分子の細胞内情報伝達における機能・役割を明らかにする。また、鍵分子の発現制御に関わる因子の染色体レベルでの作用機構、立体構造レベルでの分子機構を解明する。染色体での遺伝子機能領域及び境界領域の決定機構の解析、及び染色体主要構成成分ヒストンの包括的機能解析から様々な核内反応制御機構を統一的に理解する。

(3) 新規「鍵分子」の同定と主要疾患を発症させる環境因子・遺伝素因相互作用の抽出:

平成16年度までに作製した統計解析機能付き電子カルテシステムに臨床データを蓄積し、SNPsのデータと統合して解析することによって、環境・遺伝素因の組み合わせによる疾患発症・進展の予測モデルを構築する。造血器腫瘍については、CGHアレイを用いて腫瘍サンプルの網羅的遺伝子解析を行い白血病を発症させる遺伝素因を同定する。また、平成16年度までに作製したヒトキナーゼ・フォスファターゼに対するsiRNA発現ライブラリーに加えて、約2,000遺伝子の転写因子に対するsiRNA発現ライブラリーを作製し、環境・遺伝素因相互作用に起因する疾患に関わる「鍵分子」のスクリーニングを網羅的に行う。

2. 生命システムの破綻としての疾患の制御・修復:

(1) 鍵分子の立体構造解析に基づいた鍵分子標的薬の開発:

日本人における主要な疾患の「鍵分子」やco-factorについてタンパク質の組換え体を大量調製し、X線結晶学およびNMR（核磁気共鳴）法により立体構造を決定する。更に疾患に関連する遺伝子多型がタンパク質の立体構造と機能に与える影響を詳細に解析し、疾病の原因を分子構造に基づいて明らかにする。これら立体構造解析の結果に立脚し、特異的アゴニストやアンタゴニストによる疾患の根本的治療法の開発を行う。

(1)で開発した疾患鍵分子を標的とする薬剤の薬効を、平成16年度までに確立している「生命システム破綻」モデル動物で判定する。モデル動物で有効と判定された治療法について東京大学医学部附属病院において臨床治験を行い、実際に治療・予防効果があるか否かの

判定を行う。平成18年度に特許出願したものに
関して、製薬企業にライセンスしたうえで、
ヒトでの安全性などを確認しながら、ヒトへの
臨床応用をはかる。

(2) 主要疾患の早期かつ正確に診断する方法の 開発：

統計解析機能付き電子カルテシステムによっ
て明らかにされた、疾患の発症・進展リスクを
上昇させる「環境・遺伝素因相互作用」につい
て、感度・特異度・陽性的中率などの指標によ
って、臨床的な有効性を検討し、日本人におけ
る主要疾患を早期かつ正確に診断可能なアル
ゴリズムを、実際の臨床現場に応用するための基
礎的データを得る。前年度まで得られたHMW-Ad
測定臨床的有用性に関するデータを元に、
「肥満症・メタボリック症候群の簡便・正確・
早期診断法」として保険適応の審査準備を行う。

8. 教育実施計画

I. 次世代の疾患生命科学を担う高度な研究者 の養成：

主要疾患の基本原則を解明するためには、環境
因子に関する情報を網羅的・体系的に集積し
個々人のゲノム情報と統合して解析すること
が必須である（システム疾患生命科学）。シス
テム疾患生命科学の研究を遂行する上で分子
遺伝学、分子生物学、蛋白質工学、構造生物学、
RNA工学、発生工学、バイオインフォマティク
ス、医療情報学について精通しており、必要な
研究局面に応じてそれらを最大限利用する能
力が必須である。一研究者が全ての分野を深く
理解することが困難である場合にも、専門家の
適切な助言を得ることができる環境が重要で
ある。本拠点は、大学院医学系研究科の「クリ
ニカルバイオインフォマティクス人材養成
ユニット」、「疾患生命工学センター」並びに
東大病院「臨床ゲノム情報部」、「医工連携部」
と常に連携して活動する。このことにより、分
子遺伝学、分子生物学、蛋白質工学、構造生物
学、RNA工学、発生工学、バイオインフォマテ
ィクス、医療情報学のそれぞれの専門家と若手
研究者、若手研究者同士の自由で活発な交流が
日常的に行われる。また、本拠点においては、
若手研究者を研究計画立案の早い段階から研
究に参加させ、研究全体のプロセスを把握しな

がら日々の研究生活を送ることにより、若い研
究者の意欲を向上させる。疾患生命科学の分野
は技術革新のスピードが極めて速く、常に新技
術や考え方を取り入れて、実際に研究に応用す
る姿勢が大切である。このため、医学系・工学
系・農学系研究科の各専攻の共通セミナーを
実施し、最新の知見を本拠点形成に参加する若
手研究者が共有できるようにする。共通セミナ
ーには、世界的に傑出した研究者を招聘し、本
拠点にいながらにして世界的な視野を持つ機
会を与える。アジア地域の留学生を受け入れ、
アジア地域の疾患生命科学の水準を引き上げ
る。具体的には、（１）「クリニカルバイオイ
ンフォマティクス人材養成ユニット」におい
てバイオインフォマティクス、医療情報学、
臨床疫学、生物統計学を、（２）「臨床ゲノム
情報部」において遺伝統計学、遺伝子解析技
術、匿名化システムについて、（３）「医工連
携部」においてRNA工学、発生工学、（４）「疾
患生命工学センター」において構造解析、分子
医薬設計についての教育を行う。本拠点の活動
を通じて若手研究者は疾患をナノ、分子、細
胞、個体、集団を統合して理解する姿勢が身に
つくると期待される。更に本拠点で活動する若手
研究者を対象とした研究支援制度として、ポス
ドクを第Ⅰ期（平成15年度～17年度）第Ⅱ
期（平成18年度～19年度）それぞれ20名
有給で採用する。既に事業推進担当者が受け入
れている日本学術振興会特別研究員と併せ
て、5年後には約65名の独立して高度な研究
を遂行する能力を備えた人材が輩出される。実
際に本拠点出身者の多くは大学の助や講師と
言ったポジションについているが、実際に基礎
研究の実績を身につけたのち、先進国はもとよ
り発展途上国で研究あるいはその経験を活か
して企画・調整の立場で活躍している人材も
多い。今後はさらに基礎研究を人々の健康と福
祉に活かそうとするグローバルな視野を持った
人材が育成できると考えている。

II. 高い科学性・倫理性を持つ教職員の養成 (Faculty development)：「臨床ゲノム情報部」 並びに「医工連携部」においてRNA工学、発生 工学、遺伝子解析技術、遺伝統計学に関する教 職員の再教育(FD)を行い、大学院教育を行う上

での資質向上を図る。本拠点形成の最終的な目的のひとつは疾患の根本的治療薬の開発であるが、治療薬を臨床で使用する前段階として臨床試験を行う必要がある。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく高い倫理性と科学的妥当性が確保されなくてはならない。そこで、本事業に関わる全ての教職員を対象に、ゲノム研究と医療倫理に関するセミナーを定期的実施し、教職員の生命倫理に対する理解を深める。

Ⅲ. 研究成果の正しい理解と支援につながる社会人教育・啓蒙活動: システム疾患生命科学を円滑に進めていくためには社会の生命科学に対する理解・信頼を深めていくことが必須である。そのために、本拠点で得られた研究成果について、社会人を対象とした公開講座を定期的開催する。立体模型や3D映像を利用したデモンストレーションなどにより、社会人にもわかり易い講座を目指す。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①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:

本拠点形成の目的は、日本人の主要な疾患について「正常な生命システムの破綻」として捉え、「疾患の制御・修復」する方法を開発することである。既に心筋・血管についてKLF5とそのco-factor、肝臓・骨格筋・脂肪組織・血管について2種類のアディポネクチン受容体など、正常な生命システムを維持するために必須である「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA工学を利用した機能解析によって「鍵分子」の障害によってどのように生命システムが破綻して心血管病や生活習慣病が発症・進展するか個体レベルで解明した。更に「鍵分子」の立体構造解析などの情報に立脚してKLF5阻害薬やアディポネクチン受容体アゴニストなど、「鍵分子」の生体における機能を調整することによって「生命システムを制御・修復する」方法の開発に成功した。これらの成果は生命科学の国際的なトップジャーナルに計31報発表したことから最高水準であることの表れと考えられる。更にこれらの論文では当拠点に所属する大学院生が多数著者として含まれており、本

研究拠点の活動が、若手研修者の成長によって支えられていることが明らかである。このような観点から当初の拠点形成の目的は概ね達成したと考えられる。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与
本拠点を形成する各研究室は、最低でも週1回の割合で、所属する若手研究室と密な議論を行い、それぞれの分野の専門家としての教育を行っている。工学研究科化学生命工学専攻が主催し、大学院生を対象とした勉強会を定期的開催し、分子生物学の最新の知見を学習させる機会を設けている。農学生命科学研究科応用生命化学専攻は大学院生、ポスドク研究員を対象に、構造生物学勉強会を主催し、X線結晶構造解析およびNMR（核磁気共鳴）溶液構造解析の実験技術について基礎から最先端までを習得する良い機会を設けている。それに加えて本COEでは、大学院生やポスドク研究者が主体となった合同リサーチカンファレンスを開催し、最新の実験結果についてのプレゼンテーションを行わせ、様々な分野の研究者が活発に議論を行って各分野の権威が総評するという、学際的・統合的教育の仕組みによる教育を行った。独立して研究を展開できる事は当然であるが、他の後進の研究指導、またプレゼンテーションの能力を培う事が重要と考え、大学院生およびポスドクを指導して来た。研究室のセミナー、文献紹介は全て英語で行い、また国際学会での発表を積極的に行う事によって、これらの目的はかなり達成されたと考えられる。その結果、学会におけるベストプレゼンテーション賞の受賞者も続き、学位取得後の進路もほとんどが論文や学会発表をきっかけに相手側からの依頼によって決っている。個々の大学院学生に独自のテーマを設定させ、実験の組み立て、実施、検討等一連の研究の流れを一人で責任を持って遂行する力をつけるように指導、教育し、加えて、若い学生のうちから文献調査と論文を作成する能力を身につけるよう、オリジナル論文だけではなく英語総説の執筆も積極的に指導し多数採択されている。こうした成果として過去に30歳代前後で独立し、研究室運営を任されている若手研究者を多数名輩出している。

日本生化学・分子生物学会において、偏りのない幅広い範囲から講演者を選択した特色あ

るシンポジウムやワークショップを企画したほか、トライラボミーティングとして大学院薬学系研究科及び医学系研究科の研究室と定期的なセミナー(1.5ヶ月に1回)を自主的に開催している。これは、各々の研究室の大学院学生や博士研究員が自分の成果について発表し、厳しい討論により切磋琢磨する場を作ることを目的としている。加えて出版、翻訳を多数行い、若手研究者への啓蒙を行っている。

このように本COE拠点では、研究室単位では行うことのできない学際的・統合的教育が若手研究者に供給されており、重層的・俯瞰的に生命現象を捉えるところができる高度な人材を養成できていると考えられる。また、若手研究者に各種奨励賞への応募を積極的に行わせており、人材育成の成果として、これまでに鈕培、山内敏正、窪田直人、大石由美子、西村智らが若手研究者を対象とした多数の研究奨励賞を受賞している。この様に本COE拠点では若手研究者が活躍できるような仕組みを措置し、実際に機能している。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

日本人の主要な疾患の複数について「正常な生命システムの破綻」として捉え、革新的な治療法・診断法を開発することに成功している。まず、転写因子KLF5が、心血管病およびメタボリックシンドロームの発症・進展において重要な働きを担っていることを明らかにし、その知見に基づいて、KLF5阻害薬を徐放する冠動脈ステント、KLF5活性化薬、KLF5-siRNAナノ粒子を開発し、それぞれが冠動脈再狭窄予防法、虚血性疾患治療薬、癌治療法として実用化可能であるという特筆すべき成果を得た。また、KLF5のSNP解析によってKLF5遺伝子の発現レベルを変化させる冠動脈疾患の重症度と関連するSNPを見出し、冠動脈疾患の予知診断に応用可能であることを明らかとした。また、生活習慣病の鍵分子であるアディポネクチンの受容体を世界に先駆けて単離・同定し、その立体構造解析の結果から、果物・野菜に含まれるペプチドであるオスモチンがアディポネクチン受容体に結合して細胞内情報伝達経路を活性化することを初めて明らかにした。ヒトが食する物質が生活

習慣病鍵分子受容体のアゴニストとして働くという結果は、直ちに薬剤や機能性食品として生活習慣病の根本的治療法に応用可能であることを意味しておりまさに特筆すべき知見といえる。また、AML1ノックアウトマウス作製・解析によって、白血病はAML1の不活化にAML1以外の遺伝子変化が組み合わさって発症することを明らかにした。AML1ノックアウトマウスは特にMDSの良いモデルとなり、遺伝素因・環境素因相互作用による白血病発症の分子メカニズムを解明する上で極めて貴重なツールを得ることが出来た。また、新規のB型肝炎ウイルスX遺伝子産物に結合する分子を同定し、肝炎ウイルス感染から肝癌への進展に個人差にウイルス側・宿主側の両因子の相互作用が関与していることを明らかにした。変形性関節症(OA)のモデル動物を作製・解析することによって転写因子Runx2がOA軟骨細胞の肥大化に、細胞内酵素cystatin 10がその後の骨棘形成を惹起してOAを発症・進展させていることを明らかにした。生命科学の基盤的技術としてsiRNA発現ライブラリー作製のためのターゲット配列予測システムの開発、網羅的に遺伝子をノックダウンするRNAiライブラリーシステムの構築を行いアポトーシスに重要な役割を担っている遺伝子を複数同定することに成功している。また、ヒトテロメラーゼ複合体に含まれるタンパク質、肝臓で発現するヒトサイトカイン、心筋症に関与するタンパク質変異体など、種々の蛋白質の結晶構造を決定した。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本拠点を構成する研究室が有機的に連携することによって特筆すべき成果が得られた実例としては、生活習慣病鍵分子であるアディポネクチンの受容体を単離・同定し(医学系研究科内科学専攻)、RNA工学(工学研究科化学生命工学専攻)を利用した受容体の機能解析によってアディポネクチン受容体の細胞内情報伝達経路の解明が進み、立体構造解析(農学生命科学研究科応用生命化学専攻)に基づいた特異的リガンドの同定によって、生活習慣病の画期的治療法の開発に極めて早く到達したことである。これは拠点リーダーを中心として事業推進担当者相互の有機的な連携によって活発な研究

活動が展開される組織である。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本COE拠点には、主要疾患の病態を形成する鍵分子（心血管病鍵分子KLF5、生活習慣病鍵分子PPAR α とその受容体AdipoRsなど）についてその機能を解明して国際特許を得ており、根本的治療薬を開発する上での基盤的特許を抑えている点で極めて高い国際的競争力を持っている。疾患発症・進展の分子メカニズムを個体レベルで解明するためには、良いモデル動物の作製が必須となっているが、本COE拠点では、心血管病（KLF5ノックアウトマウス）、生活習慣病（AdipoRsノックアウトマウス）、白血病（PPAR α ノックアウトマウス）、変形性膝関節症（Cst10ノックアウトマウス）など、ヒトの病態を忠実に再現した疾患モデル動物を世界に先駆けて確立して更に、疾患鍵分子の網羅的同定に利用可能であるなど幅広い分野に応用可能なsiRNAライブラリーについても国際特許を得ており、病態の分子メカニズムの解明において、世界の他の研究室を大きく引き離している。また、また染色体レベルでの遺伝子発現制御研究では、染色体機能領域や境界領域の形成機構に関して新しいモデルを打ち出すなど、世界的にもこの分野の先頭に立っている。ミトコンドリア複合体IIに関する研究ではミトコンドリアを標的とした新薬の開発（アトペン、アスコラソ）によるWHOからの共同研究の依頼や、タンパク3000プロジェクトの個別的解析プログラムの領域代表者として73個のタンパク質立体構造を決定しProtein Data Bankに登録するなど、生命科学分野で数々の国際貢献を行った。このように本COE拠点は生命科学分野における東京大学の国際競争力を更に押し上げることに貢献した。

6) 国内外に向けた情報発信

平成20年3月6、7日に東京大学医学部鉄門記念講堂において第1回国際KLF生物学シンポジウムを主催し、海外からの22名の参加者を含み150名以上の参加者を得て、本COEの研究成果を発表するとともに、12の海外からの招待講演を含む23の講演と、23のポスター発表を持った。このシンポジウムは今後Keystone symposiumとして定期的に開催する予定となった。また、事

業推進担当者は他にも国際シンポジウム（3rd General Meeting of the International Proteolysis Society（2003年11月、名古屋）、1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science（2004年4月、横浜））の開催、全国紙への成果の掲載、世界的な権威のある書籍（Cambridge University Press社“*RNA Interference Technology*”など）や雑誌への掲載ならびに英語版ホームページ（<http://www.coe.umin.jp>）などを通じて本COEの成果を国内外に向けて積極的に情報発信した。

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）

本拠点における研究を推進するために必要な大型の設備・備品は、拠点を構成する学横断的組織であるクリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット、医工連携部などに既に設置されており、研究経費は消耗品に充当され効率的・効果的に使用された。

②今後の展望

本COE拠点はこれまで、東京大学内の学横断的研究組織や合同カンファレンスを通じて、事業推進担当者が有機的に連携して研究を行うことができる仕組みを構築しており、実際に「6. 平成16年度までの研究拠点形成進捗状況」にあげたように成果が上がっている。今後も、拠点リーダーを中心とした有機的な連携によって更に活発な研究活動が展開されることが期待される。また、本COEでは、若手研究者が主体となった合同リサーチカンファレンス等による学際的・統合的教育の仕組みが完全に機能しており、若手研究者を対象とした関連学会の学会賞や、他大学への人材供給などの成果となって現れている。今後も本COEにおける研究を通じて、生命科学分野における高度な人材を今後も多数社会に供給することが可能であると期待される。更に、本COE拠点の研究成果は、「7. 研究活動実績」にあげたように*Nature*、*Nature Medicine*といった世界的に評価の高い一流誌へ数多く発表されており、本COE拠点で生み出される研究成果は世界的にも注目されて

おり国際的な評価は非常に高い。今後も一流誌での成果の発表を積極的に行っていく。国内の関連する学会でも活発に成果を発表し学会賞を受賞するなど高い評価を受けている。また、わが国の主要疾患にたいする根本的治療法・診断法を開発するために必須である基本的な特許を数多く出願・取得しており、これらの製薬企業へのライセンスもTLOを介して順調に行われており、今後実際の臨床現場への応用も十分視野に入ってきている。今後も産学連携を更に活発に推し進めていき、わが国発の画期的な治療法・診断法を開発を行っていく。本COE拠点で生み出される成果はわが国の医療の進歩に直結しており、国民の健康を増進し、本格的な高齢化を迎えてもなお活力ある社会を実現することに大きく貢献することが期待できる。

③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)

生命が正常に機能するための仕組みや、それが破綻したときに疾患がどのように発症・進展するのかについて、実際のデータに基づく仮説を提唱し、世界に向けて発信し内外の研究者に高い評価を受けている。我々の提唱している仮説は、生命現象の俯瞰図といってもよいものであり、生命科学分野における今後の研究の流れを左右するほどの大きなインパクトを与えたと考えられる。

製薬メーカーなどとの共同研究や特許のライセンス数が飛躍的に伸び、産学連携が飛躍的に進展したと考えられる。

生命現象を重層的・俯瞰的に理解することのできる高度な若手研究者を学内外の研究職に多数供給し、学内外問わず研究推進力の向上に多大なインパクトを与えたと考えられる。

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	F07
拠点のプログラム名称	環境・遺伝素因相互作用に起因する疾患研究 - システム疾患生命科学の研究拠点形成 -		
1 . 研究活動実績			
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】			
Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. <i>Nature</i> . 423 (6941):762-9, 2003			
Hu QD, Ang BT, Karsak M, Hu WP, Cui XY, Duka T, Takeda Y, Chia W, Sankar N, Ng YK, Ling EA, Maciag T, Small D, Trifonova R, Kopan R, Okano H, Nakafuku M, Chiba S, Hirai H, Aster JC, Schachner M, Pallen CJ, Watanabe K, Xiao ZC. F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. <i>Cell</i> 115(2):163-175, 2003			
Omi K, Ohashi J, Patarapotikul J, Hananantachai H, Naka I, Looareesuwan S, and Tokunaga K: CD36 polymorphism is associated with protection from cerebral malaria. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 72(2): 364-374, 2003.			
Chiba S, Takeshita K, Imai Y, Kumano K, Kurokawa M, Masuda S, Shimizu K, Nakamura S, Ruddle FH, Hirai H. Homeoprotein DLX-1 interacts with Smad4 and blocks a signaling pathway from activin A in hematopoietic cells. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 100(26):15577-15582, 2003			
Daitoku, H., Hatta, M., Matsuzaki, H., Aratani, S., Ohshima, T., Miyagishi, M., Nakajima, T., and Fukamizu, A. Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 101: 10042-10047, 2004			
Ohashi J, Naka I, Patarapotikul J, Hananantachai H, Brittenham G, Looaresseuwan S, Clark AG, and Tokunaga K: Extended linkage disequilibrium surrounding the hemoglobin E variant due to malarial selection. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 74(6): 1198-1208, 2004.			
Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachadra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, and Tokunaga K: CD72 polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with FCGR2B. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 13(23): 2907-2917, 2004.			
Ichikawa M, Asai T, Saito T, Seo S, Yamazaki I, Yamagata T, Mitani K, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M, Hirai H. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. <i>Nature Medicine</i> 10(3):299-304, 2004			
Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Tsushima K, Shindo T, Fujii K, Nishimura G, Maemura K, Yamauchi T, Kubota N, Suzuki R, Kitamura T, Akira S, Kadowaki T, Nagai R. Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. <i>Cell Metab</i> 1(1):27-39, 2005.			
Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action. Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Sakamoto K, Ohsugi M, Kamei N, Nemoto S, Inoue A, Ito Y, Uchida S, Hara K, Yamauchi T, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T. <i>J Biol Chem</i> .280(5): 3331-7, 2005			
Kuroki K, Tsuchiya N, Shiroishi M, Rasubala L, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kusaoi M, Murakami Y, Takiguchi M, Juji T, Hashimoto H, Kohda D, Maenaka K, and Tokunaga K: Extensive polymorphisms of LILRB1 (ILT2, LIR1) and their association with HLA-DRB1 shared epitope negative rheumatoid arthritis. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 14(16): 2469-2480, 2005			
Yonezawa, N., Kudo, K., Terauchi, H., Kanai, S., Yoda, N., Tanokura, M., Ito, K., Miura, K., Katsumata, T. and Nakano, M. Recombinant porcine zona pellucida glycoproteins expressed in Sf9 cells bind to bovine sperm but not to porcine sperm. <i>J. Biol. Chem.</i> 280 (21), 20189-20196, 2005.			
Oroguchi, T., Ikeguchi, M., Saeki, K., Kamagata, K., Sawano, Y., Tanokura, M., Kidera, A. and Kuwajima, K. Atomically detailed description of the unfolding of α -lactalbumin by the combined use of experiments and simulations. <i>J. Mol. Biol.</i> 354 (1), 164-172, 2005.			
Murakami, K., Yumoto, F., Ohki, S., Yasunaga, T., Tanokura, M. and Wakabayashi, T. Structural basis for Ca^{2+} -regulated muscle relaxation at interaction sites of troponin with actin and tropomyosin. <i>J. Mol. Biol.</i> 352 (1), 178-201, 2005			
Ohta M, Tateishi K, Kanai F, Watabe H, Kondo S, Guleng B, Tanaka Y, Asaoka Y, Jazag A, Imamura J, Ijichi H, Ikenoue T, Sata M, Miyagishi M, Taira K, Tada M, Kawabe T, Omata M. p53-independent negative regulation of p21/cyclin-dependent kinase-interacting protein 1 by the sonic hedgehog-glioma-associated oncogene 1 pathway in gastric carcinoma cells. <i>Cancer Res.</i> 65(23):10822-9. 2005			
Kujoth, G. C., Hiona, A., Pugh, T. D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S. E., Hofer, T., Seo, A. Y., Sullivan, R., Jobling, W. A., Sedivy, J. M., Yamasoba, T., Tanokura, M., Weindruch, R., Leeuwenburgh C. and Prolla, T. A. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress and apoptosis in mammalian aging. <i>Science</i> 309 (5733), 481-484, 2005			

- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **J Clin Invest.** 116(7):1784-92, 2006
- Nishimura G, Manabe I, Tsushima K, Fujiu K, Oishi Y, Imai Y, Maemura K, Miyagishi M, Higashi Y, Kondoh H, Nagai R. dEF1 Mediates TGF- β Signaling in Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation. **Dev Cell** 11(1):93-104, 2006.
- Ito, K., Nakanishi, M., Lee, W.-C., Sasaki, H., Zenno, S., Saigo, K., Kitade, Y. and Tanokura, M. Three-dimensional structure of AzoR (azoreductase) from *Escherichia coli*. **J. Biol. Chem.** 281 (29), 20567-20576, 2006
- Yoshiura K, Kinoshita A, Ishida T, Ninokata A, Ishikawa T, Kaname T, Bannai M, Tokunaga K, Sonoda S, Komaki R, Ihara M, Saenko V, Alipov G, Sekine I, Komatsu K, Takahashi H, Nakashima M, Sosonkina N, Mapendano C, Ghandami M, Nomura M, Liang DS, Miwa N, Kim DK, Garidkhuu A, Natsume N, Ohta T, Tomita H, Kaneko A, Kikuchi M, Russomando G, Hirayama K, Ishibashi M, Takahashi A, Saitou N, Murray J, Saito S, Nakamura Y, and Niikawa N: A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. **Nature Genetics** 38(3): 324-330, 2006
- Nakamori, Y., Emoto, M., Fukuda, N., Taguchi, A., Okuya, S., Tajiri, M., Miyagishi, M., Taira, K., Wada, Y., and Tanizawa, Y. Myosin motor Myo1c and its receptor NEMO/IKK-gamma promote TNF-alpha-induced serine307 phosphorylation of IRS-1. **J Cell Biol** 173, 665-671, 2006
Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, Honda Y, Inoko H, and Tokunaga K: Genome-wide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. **Am. J. Hum. Genet.** 79(2): 252-263. 2006
- Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. **Cell Metab** 6(1):55-68, 2007
- R.Natsume, M.Eitoku, Y.Akai, N.Sano, M.Horikoshi & T.Senda. Structure and function of the histone chaperone CIA/ASF1 complexed with histones H3 and H4. **Nature** 446:338-341, 2007
- S.Muto, M.Senda, Y.Akai, L.Sato, T.Suzuki, R.Nagai, T.Senda & M.Horikoshi Relationship between the structure of SET/TAF- β /INHAT and its histone chaperone activity. **Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A**104: 4285-4290, 2007
- Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M.K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., and Taniguchi, T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. **Nature** 448, 501-505, 2007
- Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Levine RL, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland DG, Koeffler HP, Ogawa S. Highly sensitive method for genomewide detection of allelic composition in nonpaired primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. **Am J Hum Genet** 81(1):114-126, 2007
- Nannya Y, Taura K, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Evaluation of genome-wide power of genetic association studies based on empirical data from the HapMap project. **Hum Mol Genet** 16(20):3494-3505, 2007
- Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabuchi M, Okada-Iwabuchi M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. **Nature Medicine** 13(3):332-9, 2007
- Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M. Regulation Of Notch Signaling By Dynamic Changes In The Precision In S3 Cleavage Of Notch-1. **Mol Cell Biol** 28(1):165-176, 2008.
- Fujimoto A, Kimura R, Ohashi J, Omi K, Yuliwulandari R, Batubara L, Mustofa MS, Samakkarn U, Settheetham-Ishida W, Ishida T, Morishita Y, Furusawa T, Nakazawa M, Ohtsuka R, and Tokunaga K: A scan for genetic determinants of human hair morphology: EDAR is associated with Asian hair thickness. **Hum. Mol. Genet.** 17(6): 835-843, 2008.
- S.Hideaki, N.Sano, Y.Moriwaki, M.Okuda, M.Horikoshi Y.Nishimura Novel structural and functional mode of a knot essential for RNA binding activity of the Esa1 presumed chromodomain. **J.Mol.Biol** 378: 987-1001, 2008
- Y.Munemasa, T.Suzuki, K.Aizawa, S.Miyamoto, Y.Imai, T.Matsumura, M.Horikoshi & R.Nagai. Promoter region-specific histone incorporation by the novel histone chaperone ANP32B and DNA-binding factor KLF5 **Mol.Cell.Biol.** 28:1171-1181,2008
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation. **J Clin Invest** 118(2):710-721, 2008.
- Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of Krüppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-delta. **Nat Med** 14(6):656-666, 2008.

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))

1 . 1st International Symposium on the Biology of the Krüppel -like Factors開催時期・場所：2008年3月・東京大学医学部鉄門記念講堂

参加人数：154名

うち外国人参加者数：22名

主な招待講演者

(1) Scott Friedman (Mount Sinai School of Medicine)

(2) Raul Urrutia (Mayo Clinic)

(3) James Bieker (Mount Sinai School of Medicine)

2 . 3rd General Meeting of the International Proteolysis Society

開催時期・場所：2003年11月・名古屋

参加人数：450名

うち外国人参加者数：221名

主な招待講演者

(1) John Gatehouse (Univ. of Durham, UK)

(2) Claudio Sampaio (Univ. of Sao Paulo, Brazil)

(3) Judy Callis (Univ. of California, USA)

3 . 1st Pacific Rim International Conference on Protein Science

開催時期・場所：2004年4月、横浜

参加人数：850名

うち外国人参加者数：200名

主な招待講演者

(1) Emil F. Pai (University of Toronto, Toronto, Canada)

(2) Bi-Cheng Wang (University of Georgia, Athens, USA)

(3) Zihao Rao (Tsinghua University, Beijing, China)

4 . 17th Asian Pacific Association for the Study of the Liver

開催時期・場所：平成19年3月27～30日、京都

参加人数：2940人(うち外国人参加者数2000人)

主な招待講演者：

(1) Dr. Eugene Schiff (マイアミ大学)

(2) Dr. Leonard Seeff (NIH)

(3) Dr. Massimo Colombo(ミラノ大学)

5 . Indo-Japan Workshop on Understanding of Chromatin Structure Function

開催時期・場所：2005年1月20日-23日・バンガロール(インド)

参加人数(うち外国人参加者数)：約60名(約50名)

主な招待講演者

(1) Tapas K. Kundu

(2) Akira Ishihama

(3) Masami Horikoshi

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

主として本研究拠点を形成する研究室の博士課程大学院生やポスドクといった若手研究者を対象とし、論文発表・学会発表などの業績を元に各専攻長の選考によって、「医療ナノテクノロジー人材養成ユニット」「クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット」「医工連携部」といった東京大学内に設置されている学横断的な組織にそれぞれ3,4名程度派遣し、生命科学の全般にわたり総合的な教育を行った。また、本拠点を形成する各研究室は、最低でも週1回の割合で、所属する若手研究室と密な議論を行い、それぞれの分野の専門家としての教育を行っている。工学研究科化学生命工学専攻が主催し、大学院生を対象とした勉強会を定期的開催し、分子生物学の最新の知見を学習させる機会を設けて教育を行った。農学生命科学研究科応用生命化学専攻は大学院生、ポスドク研究員を対象に、構造生物学勉強会を主催し、X線結晶構造解析およびNMR（核磁気共鳴）溶液構造解析の実験技術について基礎から最先端までを習得する良い機会を設けた。それに加えて本拠点では、大学院生やポスドク研究者が主体となった合同リサーチカンファレンスを開催し、最新の実験結果についてのプレゼンテーションを行わせ、様々な分野の研究者が活発に議論を行って各分野の権威が総評するという、学際的・統合的教育の仕組みを構築した。またトライラボミーティングとして、大学院薬学系研究科及び医学系研究科の研究室と定期的なセミナー（1.5ヶ月に1回）を自主的に開催した。各々の研究室から未発表を含め最新研究成果を紹介し、その内容を討論する形式で、大学院学生や博士研究員が自分の成果について1時間にわたって発表し、かつ他の研究者の成果を聴講し、それについて自分の考察を述べ、討論する機会を身近に与えることによって、若い研究者が切磋琢磨する場を作った。また、大学院生に対して臨床的研究、殊に前向き研究 Prospective Study 40件を同時に進行させ、ここで惹起する問題点を基礎研究のテーマに取り上げた。即ち、“Clinical Medicine based Basic Research”の遂行が出来るという特色がある。このように本COE拠点では、研究室単位では行うことのできない学際的・統合的教育が若手研究者に供給され、その結果重層的・俯瞰的に生命現象を捉えるところができる高度な人材を養成できたと評価される。また、若手研究者に各種奨励賞への応募を積極的に行わせており、人材育成の成果として、これまでに鈕培、山内敏正、窪田直人らが若手研究者を対象とした研究奨励賞を受賞している。この様に本COE拠点では若手研究者が活躍できるような仕組みを措置し、実際に機能している。このような若手研究者に対する教育活動が成功し、本拠点を構成する若手研究者が最終的に多数他大学の教官等に昇進・転出するなど生命科学分野における高度な人材の供給に貢献している。その例として新藤隆行（信州大学大学院 医学研究科 臓器発生制御医学講座教授）、寺内康夫（横浜市立大学院医学系研究科分子内分泌・糖尿病内科教授）、山内敏正（東京大学医学部附属病院 分子統合代謝研究講座客員助教授）、林同文（東京大学医学部附属病院 健康医科学創造講座客員助教授）らがいる。その他にも、本拠点の若手研究者は、国内では、東京大学、慶應義塾大学、理化学研究所、国立遺伝学研究所等の主要な研究機関に常勤の研究職として、国外では有力大学や研究所の博士研究員としてのポストを得て、国内外を問わず積極的な活動を行った。

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)

拠点形成計画のうち、血管病、生活習慣病などに対する複数の新しい治療薬の開発まで進んでおり、目的は十分達成されたと評価できる。臨床試験を一日も早く開始し、実際の治療・予防に効果があるのかどうかについて判定することが望まれる。一方、主要疾患の早期かつ正確な診断法の開発に関しては、どこまで進んでいるのかについてはやや不明確である。

人材育成面では、国際学会での発表数や奨励賞の受賞など、大きな成果をあげているが、博士号授与数は課程、論文ともに事業担当者が指導教員となっている者の数があまり多くない。

研究活動面では、採択された前後の業績が大半を占めており、採択後の「鍵分子」障害のシステム解析において、新しい分野の創生に至るほどの成果はいまだ十分とは言えないが、今後を期待する。

補助事業終了後の継続性と発展性については、人材、研究費ともに豊富な基幹大学として問題はないと思われる。

21世紀COEプログラム平成15年度採択拠点事後評価
 評価結果に対する意見申立て及び対応について

意見申立ての内容	意見申立てに対する対応
<p>【申立て箇所】 コメントの、「研究活動面では、採択された前後の業績が大半を占めており、採択後の「鍵分子」障害のシステム解析において、新しい分野の創生に至るほどの成果はいまだ十分とは言えない」</p> <p>【意見及び理由】 報告書提出後に、本COEで雇用された教員（小川誠司）が指導した重要な鍵分子の発見について、追加させていただきます。（Nature, 455 : 971-974. 2008） 研究題目「難治性神経芽腫におけるALKキナーゼ変異の発見」 進行神経芽腫は小児悪性新生物死亡の15%を占める極めて難治性の高い小児腫瘍であるが、その原因遺伝子変異としては従来 MycN遺伝子の増幅が知られているのみであり、有効な治療標的分子の同定が待たれていた。小川らは、215例の神経芽腫の網羅的ゲノム解析を通じてALKキナーゼ遺伝子に高頻度（進行神経芽腫の約30%）に変異が生じていることを見だし、ALK変異を有する神経芽腫細胞の細胞増殖が変異キナーゼに依存していることを示した。近年、ALK阻害剤が開発されつつあるが、これが難治性神経芽腫の有効な治療薬剤となりうる可能性を示している。</p> <p>この業績も含めてコメントをいただけると幸いです。</p>	<p>【対応】 原文のままとする。</p> <p>【理由】 申立てにあるような成果は事業結果報告書には示されておらず、申立てにある業績は評価できるが、修正しない。</p>