

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	東京医科歯科大学	学長名	大山喬史	拠点番号	F10	
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)	脳の機能統合とその失調 (Integration of Brain Function and its Disorder)					
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)(精神神経疾患の病態と治療)(認知神経科学)(神経変性疾患)(ニューロン・シナプス機能)					
3. 専攻等名	医歯学総合研究科認知行動医学系専攻・器官システム制御学系専攻・生体支持組織学系専攻・顎顔面頭部機能再構築学系専攻・生命情報科学教育部高次生命科学専攻					
4. 事業推進担当者	計 16 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) <Mizusawa Hidehiro> 水澤 英洋 <Nishikawa Tohru> 西川 徹 <Ohno Kikuo> 大野 喜久郎 <Kitamura Ken> 喜多村 健 <Shinoda Yoshikazu> 篠田 義一 <Tanabe Tsutomu> 田邊 勉 <Tanaka Kouichi> 田中 光一 <Sasaki Sei> 佐々木 成 <Kubo Yoshihiro> 久保 義弘 <Okabe Shigeo> 岡部 繁男 <Hata Yutaka> 畑 裕 <Iriki Atsushi> 入来 篤史(平成19年9月19日辞退) <Okazawa Hitoshi> 岡澤 均(平成15年12月16日追加) <Terada Sumio> 寺田 純雄(平成18年3月17日追加) <Mizushima noboru> 水島 昇(平成19年3月9日追加) <Taira Masato> 泰羅 雅登(平成19年9月19日交替)	医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 疾患生命科学研究所・高次生命制御研究部門・教授 医歯学総合研究科・器官システム制御学系専攻・教授 医歯学総合研究科・器官システム制御学系専攻・客員教授 医歯学総合研究科・生体支持組織学系専攻・客員教授 医歯学総合研究科・生体支持組織学系専攻・教授 医歯学総合研究科・顎顔面頭部機能再建学専攻・客員教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・教授 医歯学総合研究科・器官システム制御学系専攻・教授 医歯学総合研究科・認知行動医学系専攻・客員教授	神経内科学・医学博士 精神医学・医学博士 脳外科学・医学博士 耳鼻咽喉科学・医学博士 神経生理学・医学博士 神経薬理学・医学博士 神経生化学・医学博士 内科学・医学博士 神経生理学・医学博士 神経解剖学・医学博士 神経生化学・医学博士 神経生理学・医学博士・歯学博士 神経病理学・医学博士 神経解剖学・医学博士 細胞生理学・医学博士 認知神経生理学・歯学博士	拠点形成統括、神経変性疾患の病態解明と新規治療法開発 脳の統合機能とその失調状態の解明 脳の腫瘍性病変の病態解明と新規治療法開発 神経耳科疾患の分子機構解明と新規治療法開発 運動制御の中枢神経機構の解明 チャネル異常症モデルマウスの作製と病態の解明 膜輸送体異常症モデルマウスの作製と病態の解明 チャネル異常症の分子機構解明と新規治療法開発 神経細胞膜機能素子の作動原理の解明 神経細胞シナプスの分子構築の解明 新規神経細胞機能分子の同定 モデル動物を用いた言語機能の解析 神経変性制御分子のスクリーニングと治療応用 新規測光法開発と神経細胞機能維持機構の解明 オートファジーの制御機構と生理機能の解析 霊長類とヒトでの認知機能の解明			
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)	15	16	17	18	19	合 計
交付金額(千円)	189,000	229,500	233,000	241,130 (24,113)	240,000 (24,000)	1,132,630 (48,113)

6. 拠点形成の目的

これまでの脳科学研究では、遺伝子操作を用いた解析、生理学や形態学の技術を用いた解析、高次機能の解析など、特定の領域においては研究の発展が急速に見られたが、それらの成果を結び付けて脳が全体としてどのように働き、複雑なヒトや動物の行動を規定しているのかは依然として未解決の問題である。精神・神経疾患の病態の統合的な理解を得ることが難しいのも、そのような学問領域の持つ特性を反映している。細胞内で機能する分子の性質を細胞全体の機能に結び付け、さらに神経細胞の形成する局所回路の性質をそれによって説明し、最終的には脳全体の機能構築を解明してゆくというボトム・アップの方法論を推進するには、研究者間の分野を越えたさらに密接な相互作用が必要である。

本拠点は、このような問題点を打破する為に、「異なったモデル系を用いた研究」を縦系、「異なった階層の研究」を横系として、縦系と横系を有機的に結び付ける事でこれまで独立に行われてきた研究分野を融合し、新しい脳科学研究の方法論を開拓することを目指す。さらに本拠点の形成により生み出された新しい方法論を精神・神経疾患の病態解明や治療法開発に応用する。認知行動医学系を中心とした本学の脳科学研究体制の特色は、基礎から臨床まで、また遺伝子レベルから高次機能のレベルまでの多様な神経科学の領域における実力のある専門家がバランスの良いグループを形成している点にある。このような専門家集団が、一層密接な協力体制をとることで、脳機能の統合機構を解明する為の拠点を形成することができる。

7. 研究実施計画

(1) コアリサーチユニットの構築

脳の階層性に対応する、以下の3研究プログラムをコアリサーチユニットとして立ち上げる。基本的に**全てのユニットに基礎系と臨床系の研究者が所属する基礎臨床融合型の研究単位**であり、さらに博士研究員、大学院生、そして研究補助員から構成される。

A. “細胞の増殖と変性” コアユニット（水澤、田邊、田中、畑）：神経系細胞の増殖・分化と変性の分子機構をモデル動物やヒト臨床例において統合的に解析し、神経変性疾患などの分子機構を解明する（2004年度に岡澤教授、2007年度に水島教授が新しく着任して加わった）。

B. “膜機能素子とその失調” コアユニット（西川、佐々木、久保、岡部）：膜受容体・チャネル・輸送体の生理機能を解析し、膜機能素子異常を基盤とする疾患の発症機構を解明する（2005年度に新しく着任した寺田教授が

加わった）。

C. “脳機能回路とその失調” コアユニット（大野、喜多村、篠田、入来）：ヒトおよびサルを用いて聴覚・言語など、脳の統合的機能の発現機構と腫瘍や脳卒中を含めたその障害についての研究を展開する（2007年度に入来教授が転出し、新しく泰羅教授が加わった）。

(2) インキュベーションラボの構築

優秀な大学院生、博士研究員を含む若手研究者の萌芽的研究をさらに発展させるため、評価選抜により独立性の高い環境としてインキュベーションラボを立ち上げる。インキュベーションラボの若手研究者には、必要に応じて研究スペース、研究補助員、研究設備、研究費などを支援する。

(3) テクニカル・インターフェースの構築

脳・神経科学研究は特殊な技術や知識を要求されるために、これまで分野外の研究者が新しく研究を開始しようとする際に困難が生じる場合が少なくなかった。分野外の研究者、あるいは同じ脳・神経科学研究者でも、異なった領域の研究者が、新しい方法論を試みようとする際にその導入をスムーズに行う事は研究の機動性を高める上で重要である。この目的の為に専門的な技術職員を採用し、形態学的実験技術、神経細胞培養技術など特殊な神経機能解析技術に関するエキスパートを養成する。このような技術職員は、通常は所属する分野の職務を行うが、必要に応じて当該ユニット内、さらには他のユニットの研究者にも横断的に対応し技術指導と補助を行うテクニカル・インターフェースとして活動する。

8. 教育実施計画

脳科学研究に長期的に最も貢献する教育とは「5～10年先に欧米の同一研究領域において一流研究者と見なされるような医師研究者」や「大学院卒業後にも自らの力で本質的な問題を発見し、オリジナルな方法論で意欲的に研究を継続できる人材」を育成する事にある。このような人材を育てるには、(A) 知識・技術を伝えるための**効率よい教育システム**、(B) 他分野に積極的に興味を持つ**学際的な態度**が育成される環境、(C) 研究の発展段階に達した若手に対する**積極的な援助**の三点が重要である。このために、以下の計画を推進する。

(1) 脳科学大学院教育の効率化プログラム

1) 医学部・歯学部学生へのMD-PhDコースの開設：学部学生として脳科学に興味を持ち、将来研究に進む事を希望する学生に対して、医学部・歯学部在学中から特別教育カリキュラムを提供し、学部・大学院で9年の一貫教育を行う。MD-PhDコース卒業後の学生は、基礎研究者となった場合には脳・神経疾患についての臨床の現場で得た経験と知識を研究に生かすことができ、とくに臨床医師となった場合には基礎研究の概念と手法についての基盤を持つこととなり医師研究者へ発展することが期待される。

2) 理学部・薬学部出身博士課程学生の為の神経科学導入プログラム：本学の基礎系の教官には脳の形態学、生理学のエキスパートが揃っており、脳の構造と機能を体系的に理解する方法を効率良く伝える授業カリキュラムを組む事が可能である。脳研究においては前提として脳の解剖学・生理学的知識が必要とされる場合が多く、そのような点から理学部などから進学した学生が研究課題として脳研究を選びにくいという問題点が指摘されてきた。脳の解剖学・生理学的知識を体系立てて理解する事は短期間でも可能であり、欧米のPhDコースではそのような教育が一般的に行われている。

(2) 学際的な態度育成の為の初期ローテーションプログラム

脳科学を希望する大学院生は入学後数ヶ月の間は特定の分野に配属せず、講義形式の神経科学コースと、複数の研究室をローテーションして異なった実験原理について習得する神経科学実習コースを開設する。脳・神経科学は幅広い学問領域であり、また学際的な分野である。従って、分子生物学から認知科学に至る学問について、ある程度の知識を備えている事が研究の間口を広げる上で長期的に重要となる。

(3) 研究支援の為のインキュベーションラボ

既に研究拠点形成実施計画に述べたように、若手研究者の研究活動をサポートする為のインキュベーションラボを設ける。インキュベーションラボは主に博士研究員の研究者を対象としたものであるが、若手教員に対しても柔軟に対応し、大学院博士課程の3～4年生に関してもそれまでの研究実績に優れたものがある場合は博士研究員と同様に適切な援助を行う。

(4) 教育拠点としての人材創出の見込み

現在、日本における医学部出身の基礎研究者は10～20年前と比較して減少しており、将来的に医学部基礎部門を支えていく人材を確保する事が困難になりつつある。さらに近年は臨床系研究者の減少も危惧されている。本学の医学部・歯学部入学者は毎年140名であるが、その一部でも本プログラムの提供するMD-PhDコースに進学を希望した場合、本邦における長期的な問題としての「医学部出身の脳科学研究者の減少」の改善に貢献が期待される。

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

本研究教育拠点においては、「複雑な脳神経系の統合的な機能発現とその失調としての精神神経系難治疾患の発症機構を解明する」というその目的を**充分達成した**と思われる。

まず、中核となる**基礎臨床融合型研究組織であるコアユニット A**“細胞の増殖と変性”、B“膜機能素子とその失調”、C“脳機能回路とその失調”を立ち上げ、各ユニット内はもちろん3つのユニット間においても融合を推進するという脳型研究環境を構築した。コアユニットを構成する事業推進担当者は12名でスタートしたが事業の発展にともない4名増加した。なお、3名他施設に招聘されたが殆どが事業推進担当者として本拠点にとどまり、最終年度に1名転出したのみである。さらに公募により国外から特任講師2名を採用、また国内の他大学から特任助手1名を採用し、彼らを中心に若手研究者による独立性の高い**インキュベーションラボ**を立ち上げ研究活動を推進した。例えば、神経回路の中核に位置するシナプスにとって重要な小胞構造について Cell に掲載され、その表紙を飾った成果は特任講師の業績でありユニット A・B 間の緊密な連携の中から生まれており、その他後述するように多数の業績が生まれた。

若手研究者の教育・育成については、全国公募により博士研究員として **COE 拠点形成特別研究員**を延べ 50 名と大学院生からなる **COE 拠点形成 RA 研究員**を延べ 114 名を選考し給与あるいは研究費を配分するとともに、指導教官と副指導教官を選定し**基礎系と臨床系の両方の指導**が受けられるようにした。とくに、若手研究者に蛸壺的でなく統合的・学際的アプローチを習得させるために**大学院初期共通特別プログラム**として 6 コース 44 回の第一級の講師陣による講義を実施した。

理学部・薬学部出身博士課程学生の為の神経科学導入プログラムは、学部学生に対する神経科学統合コースの講義や実習へ参加することで実現し、神経科学コースの初期ローテーションも大学院生のニーズに合わせてこの神経科学統合コースの実習を活用した。

研究成果の国内外への発信、若手研究者の交流や国際性の涵養を目指して、海外ならびに国内の著名研究者を招聘して多数の **COE セミナー**や**共催セミナー**、また**国内・国際シンポジウム**および**ワークショップ**を開催した。毎年度末には評価と指導を兼ねて若手研究員による**若手研究者インスパイアシンポジウム**を行い、優秀者を選考して表彰するとともにインキュベーションラボとして特別研究費の配分を行った。若手研究者には海外あるいは国内の研究交流や学会へ参加を推奨しその支援を行った。

今ひとつの特徴は、研究を支える**テクニカル・インターフェース**であり、延べ 89 名の拠点形成補助員を採用し、各分野や各コアユニッ

トを超えてその専門技術を共有できるようにし、融合的研究の推進に貢献した。これらの事業活動は COE プログラム企画運営委員会を中心に事業推進担当者会議や全体会議と事務部門の COE プロジェクトチームとが緊密に協力して推進された。幸い研究環境については、2004 年度に教育研究棟Ⅰが竣工し、事業推進担当者の多くが所属する大学院医歯学総合研究科認知行動医学系が纏まって移転することにより物理的にも融合的環境が整備された。さらに大学の支援により同研究棟のコモンラボを **COE 専用研究フロア**として活用することが許可され大いに事業の推進に貢献した。

これらの活動の結果、最終の 2007 年度には本 COE をさらに発展させるためにその足場となる**脳統合機能研究センター**が設立の運びとなった。以上、本 COE プログラムはその目的を十分達成し、**世界的にもユニークな脳とその疾患に関するトップレベルの研究教育拠点に成長した**と言える。我々は、今後もこの脳統合機能研究センターの発展を推進し、脳機能の解明と神経・精神疾患の克服を目指して活動を続ける所存である。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

前述のように、特任講師・助教3名、特別研究員延べ50名、RA研究員延べ114名を採用し、人材育成に努めた。特任講師2名は外部委員を含む評価委員会で高く評価され准教授へ昇進し脳統合機能研究センターの専任教員となった。特任助教1名は他大学の常勤の助教として採用されている。その他、別添の資料のように研究協力者も含め他大学や研究所の教授3名、部門長1名、准教授1名を含む多くの研究員を輩出し、国外の研究施設に就職したものも多い。また、**MD-PhDコース**は大学全体の制度として採用され、2004年～2007年度で8名の在籍者の内半数である4名が本拠点の分野に所属しており、わが国の MD-PhD コースとしては例外的な成功例であり、本 COE の果たした先導的役割は高く評価されている。

特筆すべきは、**女性研究者の活躍**である。わが国の医学部における女子学生の比率の高さを考えると、医師研究者の育成という本 COE の目的の達成には女性研究者の寄与が必須である。本拠点では、有給大学院生である RA 研究員数の中で、女性の割合は COE 実施期間中に 22.2% から 37.5% に増加し、特別研究員においても 27.3～33.3% の女性が在籍した。大学院入学者の女性の割合も常に 25.9～33.3% であり、その総数は増加傾向にある。この数字は最近の調査によるわが国の女性研究者の比率 12% を大きく凌ぎ、米国や EU の 30% とほぼ同等の水準に達している。また、前述の教授や講師への昇進、表彰者、重要論文の著者などにも女性の活躍が目立った。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

活発な研究活動の結果、数多くの学術的知

見が生まれ、論文や講演等で発表された。例えば、水澤らは本邦に多い新しい優性遺伝性脊髄小脳失調症を同定し、そこに全く新しい神経細胞の変性形態を発見し、治療面でもsiRNAが非常に有効な治療法であり、そのデリバリーに生理的物質のビタミンEを用いるという画期的手法を開発して世界から注目されている。岡澤らは従来のアポトーシスとは異なる転写障害性神経細胞死や神経変性に共通に関わるHMGB分子を発見し神経細胞死研究に新しい領域を築きつつある。田邊らはCaチャンネルの異常による小脳失調症や神経因性疼痛の機構を検討し、特任教員の渡瀬らはヒト疾患に近い脊髄小脳失調症6型のマウスモデルを世界で初めて作製した。田中らは、グルタミン酸トランスポーターの異常が脳の発達障害と緑内障の発症に密接に関わることを初めて明らかにし、久保らは代謝型グルタミン酸受容体について動的構造変化の解明など多くの知見を明らかにした。とくに、最終年度にオートファジー研究を分子レベルに発展させた水島らの参加を得て、神経変性機序の解明などについて神経科学領域と細胞生物学領域の融合による新しい領域横断的研究が芽生えている。

西川らは統合失調症の発症に関わる時期依存性の新規遺伝子を同定し本症の研究に新しい側面を切り開き、D-セリンの関わりと治療への応用というユニークな研究も発展させた。岡部らはシナプス後肥厚部の分子複合体について蛍光標識法による解明を進め、畑らはシナプスの分子構成を足場蛋白S-SCAMを中心に次々と明らかにし、特任教員の高森らはシナプス小胞の分子モデルを明らかにしCellの表紙を飾るなど、新しいシナプス学とも言えるべき領域を発展させた。寺田らは、新規測光法を開発し神経細胞内蛋白の輸送機構を解明しつつあり、佐々木らは、AQP水チャンネルの機能と病態を明らかにし、国際シンポジウムを開催するなど新しい研究領域として確立した。

大野らは、脳機能画像を活用した脳腫瘍、脳血管障害治療法の開発を進め、喜多村らは聴覚に関わるグルタミン酸代謝や新規遺伝子の同定などの成果を挙げた。篠田らは伝統的な生理学的手法を用いて、眼球運動に関して前頭眼野抑制野、上丘固視領域などを次々と明らかにし、入来らはサルにおける道具使用や連続動作の神経機構を明らかにした。泰羅らはヒトをも対象に運動錯覚視を通じてその認知機構研究に新機軸をもたらした。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

各コアユニットは基礎臨床両方の事業推進担当者が所属し、若手研究者に対する指導も基礎臨床両者で行うなどの連携・協力体制がすでに組み込まれている。さらに、基礎研究者同士、臨床研究者同士でも協力が行われている。例えば、岡部らのシナプス形態変化の可視化と新現象の発見、畑らのスパイン裏打ち蛋白質S-SCAMの共役蛋白質と新規機能の発見、高森らの小胞

型グルタミン酸トランスポーターの伝達制御機能の発見、田中らのグルタミン酸トランスポーターの新規機能の発見、西川らの新規D-セリン関連遺伝子dsr-2の発見や統合失調症新規治療法開発などは、グルタミン酸シナプスに関わる分子から精神疾患の治療に至るまでのコアユニットを越えた連携の賜物である。特任教員の渡瀬らのモデルマウスの完成も、拠点内とともにベイラー医科大学との緊密な連携による。さらに、臨床同士では脳神経病態学分野、脳神経機能外科学分野、精神医学分野は診療面では脳神経精神診療科を構成し、合同カンファレンスなど密接な協力関係にあり、脳神経病態学分野と耳鼻咽喉科学分野では運動失調症に関して神経耳科学という共通分野を中心に連携が進んでいる。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本COE プログラムが目標とする国際的に高い水準の若手研究者を育成するためには、日頃からの海外の研究者との交流を欠かすことができない。そこで、様々な脳研究の領域で世界をリードする研究者を招き、国際シンポジウムや国際セミナーを開催して相互の情報交換と討議を深めた。こうした交流の中から、本COEの若手研究者が海外の講師の研究室に留学することも実現するようになった。一方、世界的に注目される各事業担当者グループによる研究成果を基盤として、38件もの国際共同研究、23件もの留学/共同研究が進められており、さらに拡大する傾向にある。また、海外から常時、大学院生（年間4～10名）や教授クラスを含むシニア研究者も受け入れている。また、特許出願は国内17件に対して国際18件と国際出願数がむしろ多く、本邦の国際競争力ある大学作りに貢献している。英文原著は総数471に対して、1Fが10以上のもの19件、5以上～10未満のもの97件と相対的によい論文が多く、1Fが5以上の論文は2003年と2004年の32件から2006年と2007年には52件と大きく増加した。

6) 国内外に向けた情報発信

研究成果は、まず本COEとして国際シンポジウム3回、国際ワークショップ1回、国内シンポジウム4回を主催し情報発信、交流に努めた。さらに各事業推進担当者や若手研究員、分野内研究協力者は学会、研究会、シンポジウム等を主催したり、参加・発表することで、国内外での学会発表922件、論文著書発表907件等膨大な情報発信と相互交流を行った。本COEの主催・共催するセミナーは前述の国際セミナー以外に40回におよび、その機会を活用して講師に対する情報発信、情報交換も行った。

また、マスメディアによる社会への発信も多数行われ、以下の例を含め69件を数えている。

- ・水澤英洋、石川欽也：脊髄小脳変性症遺伝子を発見。日本経済新聞 2006.1.16
- ・岡部繁男：脳の知られざる主役。グリア細胞。NHK教育テレビサイエンスZERO 2008.3.8
- ・田中光一：グルタミン酸の代謝異常が正常眼

圧緑内障を引き起こす。読売新聞 2007. 6. 22
・岡澤 均：神経変性疾患関連タンパク特定-
治療法開発も。日本経済産業新聞 2007. 3. 26

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）

若手研究員の育成という観点からは人件費が主体となるべきであるが、初年度はスタート時点で既に半期過ぎており約30%にとどまり、COE専用研究室が使用可能となったこともあり設備備品費が48%と多くを占めた。しかし、翌年には23%、それ以降は2%以下と減少した。逆に人件費は68～86%と主要な経費となりほぼ予定通りであった。シンポジウム、セミナー、特別講義などほぼ計画通りの活用ができたものと思われる。

②今後の展望

本COEの成果として設立された脳統合機能研究センターを整備、発展させることにより、最終目的である脳統合機能の解明とその失調としての精神神経疾患の克服を目指す。具体的には、学内外の新しく発展しつつある領域の研究者にも参加を呼び掛け、領域横断的な研究環境を整えることにより、新たな研究手法や研究体制を工夫する。また、基礎研究の成果を活かし高度先進的診療を目指して応用研究を進める。若手研究者の育成はこれまでのコアユニット、インキュベーションラボ、テクニカルインターフェースの体制を維持し、とくに専門研修とともに大学院での研究も希望する若手研究者には、診療面の過重負担を無くし社会人大学院の制度を活用し、その実現を制度面からサポートする。女性研究者は約30%の比率で存在し既に欧米水準であるが、教員はまだ少なく、今後は大学や付属病院とも連携して保育施設の充実や教員枠の確保など女性教員の増加に努める。大学全体での授業の英語化や関連学会の英語化なども含め、英語環境を増加・工夫し国際化を進める。

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）

1) 脳統合機能研究センターの設立

脳統合機能研究センターはまさに本 COE の集大成であり、恒久的な脳科学の研究教育拠点として今後大きく発展することが期待される。現代社会は少子超高齢化社会であり、統合失調症や認知症、脳卒中等の難治性精神神経疾患や自閉症等の小児の脳発達障害が極めて大きな問題である。脳科学研究はまさにこのニーズに応えるべく発展しなければならず、それなくして豊かな実りある社会は実現しない。脳統合機能研究センターは、基礎臨床融合型研究組織であり、優れた基礎・臨床研究者とレベルの高い診療部門が密接に連携していることから、この現代社会のニーズに応えるに最も適していると考えられる。

2) MD-PhDコースの設立と発展

MD-PhD コースは当初本 COE の計画であったが、大学全体の制度として採用された。また他大学では基礎研究者の育成を目指すのに対して、研究のできる臨床医すなわち医師研究者を養成することを主目的として運営し 2004～2007 年度で 8 名の在籍者を得、そのうち本 COE に所属するものが半数を占めるという成果を挙げた。すなわち、本 COE は本学全体の構想の実現に大きく貢献しているといえる。今後、大学院修了後の医学科への復帰や在学中の経済的支援などをスムーズにすることでさらなる発展が期待される。

3) 研究者・教員の増加

本 COE では若手研究者における女性支援に尽力し、その割合が欧米並みの約 30%に達し、他大学を含め教授などの教員や研究者に昇進した者を輩出するまでになった。これらのことは大学全体の女性研究者・教職員への支援態勢に貢献し、様々な努力がなされるようになりその成果はすでに実を結びつつある。

4) 特筆すべき業績

一部のみ示すが、以下のような特筆すべき業績が紹介され学内外に大きな影響を与えた。

・岡澤均：Nat Cell Biol の News and Views、Curr Opin Neurol、Nat Neurosci Gateway、共同通信、日本経済産業新聞、東京新聞、Nikkei Biotechnology で紹介 (Qi ML, et al: Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. Nat Cell Biol 9:402-414, 2007)

・西川徹：統合失調症の分子病態の研究成果が、国際神経精神薬理学会機関誌 Focus 欄で紹介 (Bridging pharmacology and neurodevelopment in schizophrenia. Focus. Int J Neuropsychopharmacol 10: 713-716, 2007)

・高森茂雄：Cell の表紙、Science の Breakthroughs of the year 2006、Cell の Preview、Nat Rev Neurosci の Res Highlights、Nat Rev Mol Cell Biol の Res Highlights、J Cell Biol の Res Roundup、読売新聞、科学新聞で紹介 (Takamori S, et al: Molecular anatomy of a trafficking organelle. Cell 127: 831-846, 2006)

・岡部繁男：MD-PhD の学生が筆頭著者の論文が今週の注目論文で紹介された (Nishida H, Okabe S: Dancing with Astrocytes. J Neurosci 27:331-340, 2007)

・田中光一：Nat Rev Neurosci で2006年のhot paper として紹介 (PNAS103:12161 Glutamate signals growth. Nat Rev Neurosci 7: 756-757, 2006)

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	東京医科歯科大学	拠点番号	F10
拠点のプログラム名称	脳の機能統合とその失調		
1. 研究活動実績			
①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】			
・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			
1. Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H. Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. <i>Nat Cell Biol</i> 9:402-414, 2007			
2. Harada T, Harada C, Nakamura K, Qua H-MA, Okumura A, Namekata K, Saeki T, Aihara M, Yoshida H, Mitani A, Tanaka K. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. <i>J Clin Invest</i> 117:1763-1770, 2007			
3. Takamori S, Holt M, Stenius K, Lemke EA, Gronborg M, Riedel D, Urlaub H, Schenck S, Brügger B, Ringler P, Müller SA, Rammner B, Gräter F, De Groot BL, Mieskes G, Moriyama Y, Klingauf J, Grubmüller H, Heuser J, Wieland F, Jahn R. Molecular anatomy of a trafficking organelle. <i>Cell</i> 127:831-846, 2006.			
4. Hoshino M, Qi ML, Yoshimura N, Miyashita T, Tagawa K, Wada YI, Enokido Y, Marubuchi S, Harjes P, Arai N, Oyanagi K, Blandino G, Sudol M, Rich T, Kanazawa I, Wanker EE, Saitoe M, Okazawa H. Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73. <i>J Cell Biol</i> 172:589-604, 2006			
5. Komatsu M, Waguri S, Koike M, Sou YS, Ueno T, Hara T, Mizushima N, Iwata JI, Ezaki J, Murata S, Hamazaki J, Nishito Y, Iemura SI, Natsume T, Yanagawa T, Uwayama J, Warabi E, Yoshida H, Ishii T, Kobayashi A, Yamamoto M, Yue Z, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. <i>Cell</i> 131:1149-1163, 2007			
6. Tateyama M, Abe H, Nakata H, Saitoh O, Kubo Y. Ligand-induced rearrangement of the intracellular dimeric conformation of metabotropic glutamate receptor1a. <i>Nat Struct Mol Biol</i> 11:637-642, 2004			
7. Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, Amino T, Owada K, Fujigasaki H, Sakamoto M, Tomimitsu H, Takashima M, Kumagai J, Noguchi Y, Kawashima Y, Ohkoshi N, Ishida G, Gomyoda M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito Y, Murayama S, Yamanouchi H, Mizutani T, Kondo I, Toda T, Mizusawa H. An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. <i>Am J Hum Genet</i> 77: 280-296, 2005			
8. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R, Mizusawa H, Orr HT, Shaw C, Zoghbi HY. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type I mouse model. <i>PLoS Med</i> 4: e182, 2007			
9. Sakaguchi M, Shingo T, Shimazaki T, Okano HJ, Shiwa M, Ishibashi S, Oguro H, Ninomiya M, Kadoya T, Horie H, Shibuya A, Mizusawa H, Poirier F, Nakauchi H, Sawamoto K, Okano H. A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 103: 7112-7, 2006			
10. Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T. A developmentally-regulated and			

- psychostimulant-inducible novel rat gene mrt1 encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Mol Psychiatry* 8: 434-444, 2003
11. Fujii R, Okabe S, Urushido T, Inoue K, Tachibana T, Nishikawa T, Hicks GG, Takumi T. The RNA-binding protein TLS is located to dendritic spines by GluR5 activation and regulates spine morphology. *Curr Biol* 15: 587-593, 2005.
 12. Mieda M, Williams SC, Richardson JA, Tanaka K, Yanagisawa M. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:12150-12155, 2006
 13. Matsugami RT, Tanemura K, Mieda M, Nakatomi R, Yamada K, Kondo T, Ogawa M, Obata K, Watanabe M, Hashikawa T, Tanaka K. Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:12161-12166, 2006
 14. Kiryu-Seo S, Gamo K, Tachibana T, Tanaka K, Kiyama H. Unique anti-apoptotic activity of EAAC1 in injured motor neurons. *EMBO J* 25:3411-3421, 2006
 15. Hasegawa J, Obara T, Tanaka K, Tachibana M. High density presynaptic transporters are required for glutamate removal from the first visual synapse. *Neuron* 50:63-74, 2006
 16. Voutsinos-Porche B, Bonvento G, Tanaka K, Welker E, Chatton J-Y, Magistretti PJ, Pellerin L. Glial glutamate transporters mediate a functional metabolic crosstalk between neurons and astrocytes in the mouse developing cortex. *Neuron* 37:275-286, 2003
 17. Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M, Sohara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH, Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S, Uchida S. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4 (D561A/+) knockin mouse model. *Cell Metab* 5:331-344, 2007
 18. Wojcik SM, Rhee JS, Herzog E, Sigler A, Jahn R, *Takamori S, *Brose N, *Rosenmund C. An essential role for vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in postnatal development and control of quantal size. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:7158-63, 2004 (*corresponding authors)
 19. Borisovska M, Zhao Y, Tsytsyura Y, Glyvuk N, Takamori S, Matti U, Rettig J, Südhof TC, Bruns D. v-SNAREs control exocytosis of vesicles from priming to fusion. *EMBO J* 24:2114-26, 2005
 20. Sugihara I, Shinoda Y. Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar nuclei: Analysis by three-dimensional mapping of the olivonuclear projection and aldolase C labeling. *J Neurosci* 27:9696-9710, 2007
 21. Gatchel JR, Watase K, Thaller C, Carson JP, Jafar-Nejad P, Shaw C, Zu T, Orr HT, Zoghbi HY. The Insulin-like growth factor pathway is altered in Spinocerebellar ataxia type 1 and type 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1291-1296, 2008
 22. Iida J, Ishizaki H, Okamoto-Tanaka M, Kawata A, Sumita K, Ohgake S, Sato Y, Yorifuji H, Nukina N, Ohashi K, Mizuno K, Tsutsumi T, Mizoguchi A, Miyoshi J, Takai Y, Hata Y. S-SCAMalpha is a scaffold to mediate NMDA receptor-dependent RhoA activation in dendrites. *Mol Cell Biol* 27:4388-4405, 2007
 23. Taniguchi G, Yamamoto N, Tsuchida H., Umino A, Shimazu D, Sakurai S, Takebayashi H, Nishikawa T. Cloning of a d-serine-regulated transcript dsr-2 from rat cerebral neocortex. *J. Neurochem.* 95: 1541-1549, 2005
 24. Nishida H, and S Okabe, Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines. *J Neurosci* 27: 331-340, 2007
 25. Takahashi M, Sugiuchi Y, Shinoda Y. Commissural mirror- symmetric excitation and reciprocal inhibition between the two superior colliculi and their roles in vertical and horizontal eye movements. *J Neurophysiol* 98: 2664-2682, 2007
 26. Saito Y, Yokota T, Mitani T, Ito K, Anzai M, Miyagishi M, Taira K, Mizusawa H. Transgenic small interfering RNA halts amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model. *J Biol Chem* 280 : 42826-42830, 2005

②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))

本 COE プログラムが目標とする国際的に高い水準の若手研究者を育成するためには、日頃からの海外の研究者との交流を欠かすことができない。そこで、種々の脳研究の領域で世界をリードする研究者を招き、初年度と最終年度を除き毎年国際シンポジウムやワークショップを開催し、毎年多くの国際セミナーを開催して我々の成果を世界に発信すると共に相互の情報交換と交流を深めた。また、学会場のみでなくラボで直接に若手研究者を指導する機会も工夫した。このような活動の中から、既に若手研究者が海外からの講師の研究室に留学するなどの成果もあがっているが、今後、長い期間にわたって大きな効果をもたらすことと期待される。さらに、世界的に注目される各事業担当者のグループによる研究成果を基盤として、多くの国際共同研究が進められており着実に拡大しつつある。また、海外から常時、大学院生(年間4～10名)や教授クラスを含むシニア研究者も受け入れた。

1) 国際シンポジウム

第1回国際シンポジウム“Formation, maintenance, and remodeling of CNS synapses”、2004年8月28日、東京(市ヶ谷)、約180名、外国人約10名、外国人招待講演者: Prof. Wenbiao Gan (New York University, USA)、Prof. Rachel Wong (Washington University, USA)、Prof. Takao Hensch (RIKEN)

第2回国際シンポジウム“Molecular and cellular mechanisms of schizophrenia and mood disorders -Recent progress-”、2005年7月24日、東京(市ヶ谷)、約160名、外国人約8名、外国人招待講演者: Prof. Torngny H. Svensson (Karolinska Institutet, Sweden)、Prof. David A. Lewis (University of Pittsburgh, USA)、Prof. Craig A. Stockmeier (University of Mississippi Medical Center, USA)、Prof. Charles B. Nemeroff (Emory University School of Medicine, USA)

第1回国際ワークショップ“Polyglutamine Disease and Related Disorders”、2005年9月23日、東京(湯島)、約80名、外国人約6名、外国人招待講演者: Prof. Huda Y. Zoghbi (Baylor College of Medicine, USA)

第3回国際シンポジウム“The Cerebellum from Molecules to Pathogenesis”、2007年2月17日、東京(市ヶ谷)、約180名、外国人約10名、外国人招待講演者: Prof. Peter Their (Tuebingen University Brain Research Institute, Germany)、Prof. Laura Ramo (University of , USA)、Prof. Stefan Pulst (UCLA Department of Neurology, USA)

2) 国際セミナー

2007年11月28日“Vesicular glutamate transporter (VGLUT) paralogs control vesicular release probability in hippocampal neurons”、Prof. Christian Rosenmund, Department of Molecular and Human Genetics and Department of Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, USA、など計24回

3) 国際共同研究

水澤英洋とFlanigan博士・ユタ大学(米国) 2007年4月～“遺伝性脊髄小脳失調症の分子遺伝学的研究”、など計38件

4) 若手研究者の海外派遣

戸叶尚史研究協力者(喜多村 健 教授)のハーバード大学医学部(米国)への短期共同研究(2006年7月～2006年12月)、など計23件

5) 外国人研究者の受け入れ

中国からの陳 穎偉 教授(水澤英洋 教授)など計6名

6) 21世紀COEプログラムにおいて海外から受け入れた大学院生数

大学院生総数延べ407名中32名

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

別添資料参照

1) 大学院初期特別プログラムの実施

いわゆる蛸壺型教育の弊害を排し幅広い神経科学の教養を身につけるため、2004 年から 2007 年度までに 6 コース 43 回の講義〔神経科学の基礎（6）、神経生理学（5）、統合失調症の基礎と臨床（7）、神経系でのシグナル伝達（9）、神経変性疾患（6）、グリア研究の最前線（11）〕を行った。

2) 拠点形成 RA 研究員・特別研究員

全国公募により大学院在籍者から選抜でのべ 114 名の RA 研究員を採用し、月額 10 万円の奨学金を支給した。博士研究員は同様に全国公募により のべ 50 名の特別研究員を採用し給与を支給した。

3) MD-PhD コース

本学にて 2004 年度に発足した MD-PhD コースは基礎研究者育成というより臨床系研究者すなわち医師研究者 (physician scientist) の養成を目指している点で、他大学とは異なっている。これまで 8 名の在籍者中 4 名が本 COE プログラムに関わる研究室に所属しており、コース自体の成功に加えて、本 COE プログラムの寄与が大きいことが示されている。

4) 二重指導教員制

これらの拠点形成 RA 研究員、特別研究員は必ず基礎と臨床の両者の指導教員から手厚い指導を受け、6 ヶ月毎に事業推進担当者のきめ細かな評価がなされた。

5) 若手インスパイアシンポジウム

毎年度待つには RA 研究員、特別研究員による研究発表会を開催し、それぞれ延べ 3 名と 21 名の優秀者を表彰するとともに、インキュベーションラボとして研究費を支給した。

6) 豊富な研究・教育支援

COE 主催/共催セミナー 61 回、COE シンポジウム（国内 4 回、国際 3 回）、COE 国際ワークショップ 1 回、国内外派遣支援 44 件により、とくに若手研究者の研究と教育の支援を推進した。

7) テクニカルインターフェース

基礎臨床融合型研究組織であるコアユニットや若手研究者を支援するシステムとして、研究補助員を横断的に配置し活用した。電子顕微鏡並びに遺伝子・胚操作のスペシャリストをそれぞれ 1 名ずつ採用・教育して活用するとともに、他に、延べ 87 名の研究補助員を採用して研究・教育をバックアップした。

8) 女性研究者の育成

一般に医学部における女子学生数は増加しつつあるが、研究者や教員はまだ少ない。本 COE の目的である医師研究者の育成という観点からも、女性研究者の支援は重要である。本 COE においては、有給大学院生である RA 研究員数の中で、女性が占める割合は、COE 実施期間中に全体数の 22.2% から 37.5% に増加し、特別研究員においても 27.3~33.3% が女性である。大学院入学者に占める女性の割合も 25.9~33.3% であり、その総数は増加傾向にある。こうした本 COE における若手女性研究者の割合は、最近の調査で報告された我が国の女性研究者の比率 12% をはるかに凌ぎ、米国や EU の 30% とほぼ同等の水準に達している。また、教授を初めとする重要な研究ポストへの昇進や、大学院、ポスドク等のトレーニング後に常勤研究職として採用される例も増えており、現時点では少ない女性教員数は、今後増大することが見込まれる。

9) COE 専用研究室と認知行動医学系専攻の移転集約化

大学が進めるキャンパスの再開発における教育研究棟 I の竣工に伴い、その 10 階に約 300 m² の専用研究室、会議室を整備し、特に特任教員や高度専門技術補助員の活動の場として活用された。また同 11~14 階には本 COE の中核をなす認知行動医学系 8 分野が纏まって移転集約化し、物理的にも融合的な研究環境の構築に貢献した。

10) 特任教員の発展と脳統合機能研究センターの設立

特任講師の 2 名は、Cell や Nat Cell Biol など業績を発表するなど優れた業績をあげ、外部委員を含む評価委員会で推薦され准教授に昇進した。また、2007 年度で終了する本 COE の成果をさらに発展させるべく、2007 年度には予定通りに恒久的教育研究組織として 脳統合機能研究センター が発足した。

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)

拠点形成計画全体については、「複雑な脳神経系の統合的な機能発現とその失調としての精神神経系難治疾患の発症機構を解明する」世界最高水準の研究教育拠点の形成という当初の目標は十分達成されたと評価できる。基礎臨床融合型研究組織として3つのコアユニットを立ち上げ、基礎臨床融合型の教育や研究を展開し、その結果、脳統合機能研究センターの設立に至るなど、期待どおりの成果が得られた。

人材育成面については、全国公募による博士研究員としてCOE拠点形成特別研究員や大学院生からなるCOE拠点形成RA（リサーチ・アシスタント）研究員を多数育成するなどの実績をあげた。また、理学部、薬学部出身博士課程学生のための神経科学導入プログラムの実施などの新しい試みが功を奏したと思われる。さらに、女性研究者の育成にも成果をあげ、女性RA研究員数は事業期間中に顕著に増加しており、今後は、教授など、指導的研究者の輩出が望まれる。

研究活動面については、優性遺伝性脊髄小脳失調症の同定と新しい治療法の提唱、神経変性機序の解明、統合失調症の発症に関わる時期依存性の新規遺伝子の同定、シナプス研究におけるシナプス後肥厚部の分子複合体の解明、シナプス小胞の分子モデルの解明など、優れた成果が得られており、評価できる。

補助事業終了後の持続的展開については、脳統合機能研究センターが既に設立されており、本センターを整備することによりさらなる発展を期待する。ただし、本センターは、大きな社会的意義をも担っていることから、先端医療分野だけではなく、保健衛生学研究科との連携による生活支援分野も組入れて充実させることが望まれる。