

## 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

|                       |                      |                           |      |       |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|------|-------|
| 1. 機関の<br>代表者<br>(学長) | (大学名)                | 名古屋大学                     | 機関番号 | 13901 |
|                       | (ふりがな<ローマ字>)<br>(氏名) | HIRANO SHIN-ICHI<br>平野 眞一 |      |       |

### 2. 大学の将来構想

名古屋大学は、我が国の基幹大学の一つとして、「ものづくり」の地域的伝統のうえに、輝かしい学術上の成果を挙げ、多くの優れた人材を輩出してきた。全国に先駆けて、大学の理念・長期目標とも言うべき「名古屋大学学術憲章」を制定し、研究教育と社会貢献の基本目標、研究教育体制と大学運営の基本方針を定めた。この長期目標を達成するために、研究教育の高度化・国際化と、文理融合を図ることを目指して、組織的再編・整備の大枠を定め、申請時の将来構想とした。将来構想とその関連事項は、以下のとおりである。

#### 1) 研究教育組織の整備

1-1) 高等研究院の創設と展開：本院は世界トップクラスの研究や将来の新分野創出に繋がる萌芽的研究に取り組み、その成果を学内外に発信するため、一定期間、研究に専念する教員により構成する組織であり、平成14年度に、学内措置により設置した。21COEプログラムとの強い連携の下に、本学を代表する研究プロジェクトの優先的支援を行う。

1-2) 領域型研究教育組織の先端化と文理融合型研究教育組織の創設：21世紀においては、既存領域型研究科の再編及び更なる先端化とともに、文理融合型分野の学術の重要性が極めて大きくなる。本学は、平成13年度に環境学研究科、平成15年度に情報科学研究科を設置し、平成16年度にエコトピア科学研究機構を設置した。

1-3) 全学共通基盤組織の整備：研究教育基盤整備のために、博物館、核燃料管理施設、情報連携基盤センター、評価企画室、学生相談総合センター、セクシャル・ハラスメント相談所、災害対策室、AC21推進室、男女共同参画室、大学文書資料室、全学技術センター等を設置した。また、大型基盤研究を推進することを目的とした、研究センターの設置を検討している。

#### 2) 社会連携推進体制の整備

本学は、研究成果を社会に還元する大学を目指している。その一つが社会連携推進体制であり、「点から面へ」（個人から組織へ）をキャッチフレーズに進めている。そのために、平成14年度に、社会連携推進室、産学官連携推進本部を学内措置により設置するとともに、平成15年度に、知的財産部を学内措置により設置し、積極的な外部人材の登用、知的財産に関する諸規定の整備等を含む体制の整備を行った。

#### 3) 国際学術コンソーシアム（AC21）の展開

国際学術交流活動は、各部署の日常的業務ではある

が、特に全学的な取り組みとして、「国際学術コンソーシアム（AC21）」を創設した。これは、世界各国の25大学（機関）からなり、大学が社会に対する使命を国際的に果たすことを目的とする組織である。本学に事務部（AC21推進室）を置き、学生・教職員の交流、ベンチマーキング、連携教育プログラムの開発等を日常的に行っている。

#### ◎ 学長を中心としたマネジメント体制

法人移行後、7名の理事を置きこのうちの5名を副総長とし、総長の特命事項の企画等を行う総長補佐と一体となり、研究教育の推進に関して総長をサポートする体制の一層の強化を図った。平成18年度から、研究担当の副総長が兼務していた産学官連携については専任の副総長を置き、研究担当の副総長は、21COE等本学の研究プロジェクトの研究成果による国際共同研究推進を図った。また、研究担当の副総長・総長補佐2名は、研究・国際交流委員会等を主宰して21COEの取りまとめを含め、全学的視点に立った研究推進施策の検討を研究推進室と連携し行っている。なお、21COE等本学の研究プロジェクトに対する組織的支援は、総長の強いリーダーシップと執行機能を持つ役員会の責任のもと、総長直属の「教育研究プロジェクトチーム」が研究推進室と連携して行う。将来構想と関係した各拠点への支援方策等は、以下のとおりである。

##### 1) 学内資源の配分

- 1-1) 予算措置
- 1-2) 研究スペースの確保
- 1-3) 人的支援措置

##### 2) 研究拠点形成の促進

- 2-1) 高等研究院の活用
- 2-2) 若手研究者の育成
- 2-3) 評価体制

##### 3) 成果の発信・活用と研究拠点の継続性

- 3-1) 成果の発信・活用
- 3-2) 研究拠点の継続性

#### 3. 達成状況及び今後の展望

将来構想及び研究拠点形成のための支援方策は、中期目標・中期計画に具体化し、総長のリーダーシップと強力なマネジメント体制により着実に実施してきた。このことは、21COE中間評価における全般的に高い評価となって現れてきている。以下は、具体的な達成状況と今後の展望である。

## 1) 研究教育組織の整備

1-1) 高等研究院の創設と展開：学内アカデミアとしての高等研究院の機能を強化し、名誉院長に野依良治博士、李遠哲博士を迎えるとともに院友を任命した。若手研究者育成プログラムとして名古屋大学高等研究院研究者育成特別プログラムを開始し、15名のテニュアトラック教員を採用した。

1-2) 領域型研究教育組織の先端化と文理融合型研究教育組織の創設：平成17年度に、エコトピア科学研究機構をエコトピア科学研究所に改組するとともに、科学技術・学術審議会に附置研究所として申請し平成17年8月に認められた。これにより、本研究所と環境学研究科と併せ、環境学の学術研究・応用研究の両面での推進体制を整えた。

1-3) 全学共通基盤組織の整備：研究教育基盤整備のために、平成17年度は、国内だけでなく海外にも積極的な広報活動を展開するための「広報室」、教職員だけでなく外国人研究者等も利用できる「学内保育所」、国際戦略を一層推進するための「国際企画室」を設置した。また、平成18年度は、21COE等の本学の研究プロジェクトへの支援等、全学レベルの研究を推進するため「研究推進室」を設置した。さらに、大型基盤研究を推進することを目的とした「名古屋大学小型シンクロトロン光研究センター」を平成19年度に設置した。

## 2) 社会連携推進体制の整備

本学は、社会連携推進体制の確立を目指して、社会連携室、産学官連携推進本部、知的財産部を設置し、積極的な外部人材の登用、知的財産に関する諸規定の整備等を含めた体制の整備を行ってきた。平成17年度に、地域の産業界との更なる連携強化を目的に地元企業等を会員とする「名古屋大学協力会」を設立した。また、本学の研究成果を結集し組織的かつ強力な産学官連携・社会貢献を推進し、国際的な貢献をも推進できる体制に整備するため、産学官連携推進本部を見直し、知的財産部に加え、起業推進部、連携推進部、国際連携部を置き、専任教員を配置した。

## 3) 国際学術コンソーシアムの展開

国際学術交流活動は、各部局の日常的業務ではあるが、全学的な取り組みとして「国際学術コンソーシアム」を創設し、国際学術フォーラム、世界学生フォーラムを開催した。なお、国際学術交流活動を全学的レベルに立っての支援を行うとともに、全学的な連携のもと積極的な国際学術交流を推進するための基盤整備を図るため「国際企画室」、中国の大学等との国際学術交流を積極的に推進するため「名古屋大学上海事務所」を平成17年度に設置した。また、国際学術交流の展開を更に積極的に推進するためには、各部局のミッション達成を支援するとともに、全学的な連携による組織的な国際学術交流活動のできる体制を図るため「国際交流協力推進本部」を平成18年度に設置した。

## 4) 学内資源の配分

4-1) 予算措置：重点配分に際し、1拠点あたり5年間で計900万円を配分し、拠点事務体制の構築を支援した。

4-2) 研究スペースの確保：高等総合研究館、総合研究棟の1,105㎡を拠点に措置した。さらに、新築・改修した総合研究棟の20%の全学共通スペースについて優先的に利用を認めた。

4-3) 人的支援措置：全学的にプールした教員定員を活用し、特に必要度の高い拠点に対して研究者を措置することが可能な体制を整えた。

## 5) 研究拠点形成の促進

5-1) 高等研究院の活用：研究専念組織である高等研究院（初代院長：野依良治・本学特別教授）を活用し拠点形成を支援した。本院に、研究に専念する流動教員を置くことし、学内公募を行い厳正な審査により39名を任命した。このうち、21COE研究拠点メンバーは計31名に上る。これら流動教員については、授業担当や管理運営等の実務を免除ないし大幅に軽減し、研究への専念をサポートした。

5-2) 若手研究者の育成：若手研究者が独立して研究を遂行できる財政的援助と研究スペースを特に用意した。

5-3) 評価体制：21COEプログラム研究拠点を含む、名古屋大学の世界最高水準の研究に対する評価・助言を得るため、ノーベル賞受賞者を含む委員で構成する「International Advisory Board」を設置し、研究拠点等に対する評価・助言を得た。

## 6) 成果の発信・活用と研究拠点の継続性

6-1) 成果の発信・活用：平成15年に東京で、平成16年に大阪で、21COEプログラムの研究テーマを主題とした「フォーラム」を開催し、拠点リーダーによるプレゼンテーション、拠点のビデオ紹介、展示ブースによる研究成果の説明等を行った。

6-2) 研究拠点の継続性：このような大学が取り組んできた拠点形成活動によって、21COE拠点が専攻等を母体とした研究センターに発展・進化し、先端的研究を通じた教育の拠点となってきた（構造生物学研究センター、プラズマナノ工学研究センター等）。

なお、研究拠点形成に関係した若手研究者については、研究拠点形成終了後も関連分野の研究を発展的に継続できるよう、特段の配慮を払った。また、研究拠点にRAとして雇用されていた大学院博士後期課程の院生については、引き続き雇用が継続できるよう、総長裁量経費により経済的支援を行った。

名古屋大学は、世界レベルのより高度な研究能力を有する人材育成の場として、一層の充実と発展を目指している。そのために、21COE、関連学内研究所・センター等を集合させ「グローバル高等教育研究機構」を創設する。

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                                | 名古屋大学  | 学長名             | 平野 眞一                              | 拠点番号                | F14                 |           |
| 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<br>(英訳名)               | 神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成<br>(Integrated Molecular Medicine for Neuronal and Neoplastic Disorders)<br>※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ) |                 |                                    |                     |                     |           |
| 研究分野及びキーワード                          | <研究分野: 医学> (神経疾患) (悪性腫瘍) (機能分子) (トランスレーショナルリサーチ) (分子標的治療)  |                 |                                    |                     |                     |           |
| 3. 専攻等名                              | 医学系研究科細胞情報医学専攻、医学系研究科分子総合医学専攻、医学系研究科機能構築医学専攻、医学系研究科健康社会医学専攻、附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター、環境医学研究所                                    |                 |                                    |                     |                     |           |
| 4. 事業推進担当者                           | 計18名   |                 |                                    |                     |                     |           |
| ふりがな<ローマ字><br>氏 名                    | 所属部局(専攻等)・職名   | 現在の専門<br>学 位    | 役割分担<br>(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)<br>SOBUE Gen<br>祖父江 元       | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授   | 神経内科学<br>医学博士   | 神経疾患の病因分子の探索・機能解析、疾患モデルと治療法開発      |                     |                     |           |
| TAKAHASHI Masahide<br>高橋 雅英          | 医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子<br>医学研究センター・教授  | 実験病理学<br>医学博士   | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析、疾患モデルの開発      |                     |                     |           |
| KAIBUCHI Kozo<br>貝淵 弘三               | 医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子<br>医学研究センター・教授  | 生化学<br>医学博士     | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析               |                     |                     |           |
| YOSHIDA Jun<br>吉田 純                  | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授   | 脳神経外科学<br>医学博士  | 神経疾患・腫瘍の遺伝子治療                      |                     |                     |           |
| NAOE Tomoki<br>直江 知樹                 | 医学系研究科 分子総合医学専攻・教授   | 血液内科学<br>医学博士   | 悪性腫瘍の分子標的治療                        |                     |                     |           |
| FURUKAWA Koichi<br>古川 鋼一             | 医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子<br>医学研究センター・教授  | 生化学<br>医学博士     | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析、疾患モデルの開発      |                     |                     |           |
| NABESHIMA Toshitaka<br>鍋島 俊隆         | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授   | 医療薬学<br>薬学博士    | 神経疾患モデルと治療法開発<br>(平成19年3月31日退職)    |                     |                     |           |
| HAMAGUCHI Michinari<br>濱口 道成         | 医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子<br>医学研究センター・教授  | 実験腫瘍学<br>医学博士   | 悪性腫瘍浸潤転移の分子機構解明と治療法開発              |                     |                     |           |
| MURAMATSU Takashi<br>村松 喬            | 医学系研究科 分子総合医学専攻・教授   | 生化学<br>理学博士     | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析(平成16年3月31日退職) |                     |                     |           |
| KADOMATSU Kenji<br>門松 健治             | 医学系研究科 分子総合医学専攻・教授   | 生化学<br>医学博士     | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析(平成16年9月1日参画)  |                     |                     |           |
| NISHIYAMA Yukihiro<br>西山 幸廣          | 医学系研究科 分子総合医学専攻・教授   | ウイルス学<br>医学博士   | 神経疾患・腫瘍の分子標的治療                     |                     |                     |           |
| HASEGAWA Yoshinori<br>長谷川 好規         | 医学系研究科 分子総合医学専攻・教授   | 呼吸器内科学<br>医学博士  | 悪性腫瘍の個別治療法の開発                      |                     |                     |           |
| MURATA Yoshiharu<br>村田 善晴            | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授<br>(環境医学研究所)  | 分子遺伝学<br>医学博士   | 神経疾患・腫瘍モデルと治療法開発                   |                     |                     |           |
| KIKKAWA Fumitaka<br>吉川 史隆            | 医学系研究科 健康社会医学専攻・教授   | 産婦人科学<br>医学博士   | 悪性腫瘍の分子標的治療                        |                     |                     |           |
| SUZUMURA Akio<br>錫村 明生               | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授<br>(環境医学研究所)  | 神経免疫内科学<br>医学博士 | 神経疾患の免疫治療法開発                       |                     |                     |           |
| SEO Hisao<br>妹尾 久雄                   | 医学系研究科 細胞情報医学専攻・教授<br>(環境医学研究所)  | 神経内分泌学<br>医学博士  | 神経疾患・腫瘍の病因分子の探索・機能解析               |                     |                     |           |
| FUJIMOTO Toyoshi<br>藤本 豊士            | 医学系研究科 機能構築医学専攻・教授   | 分子解剖学<br>医学博士   | 神経・腫瘍の機能分子探索・解析                    |                     |                     |           |
| NIMURA Yuji<br>二村 雄次                 | 医学系研究科 機能構築医学専攻・教授   | 腫瘍外科学<br>医学博士   | 悪性腫瘍の分子標的治療<br>(平成19年3月31日退職)      |                     |                     |           |
| 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  | 213,500         | 217,200                            | 226,700<br>(22,670) | 226,000<br>(22,600) | 1,087,400 |

## 6. 拠点形成の目的

本拠点では神経変性疾患と悪性腫瘍の分子病態の解明と、それに基づく治療法の開発研究を推進することを目的とした。神経変性疾患の分子機構については不明の部分が多く、その研究は世界的にも創成期にあり、病態に基づく有力な治療法がないのが現状である。また、悪性腫瘍については病態解明・治療法の開発において多くの成果がみられるものの、社会的に期待される治療成績からは遠く、分子標的治療としての有効な治療法の開発は今後に残されている課題である。

神経細胞の生存・分化・変性と腫瘍細胞の増殖には、多くの共通の分子機構が関わっていることが明らかになりつつある。我々はこれまでCOE形成プログラム「神経変性疾患と悪性腫瘍の分子医学」（平成10～14年度）において、共通に働くいくつかの新規分子を同定したが、これらが神経細胞死と腫瘍細胞増殖という一見相反する二極の病態のメインストリームを形成していることを明らかにしてきた。我々が明らかにしたRhoファミリー、Ret oncogene、ミッドカイン、糖脂質の糖鎖修飾系などはいずれも神経細胞の分化、再生、変性とともに関与することが示されている。

本拠点では、このように神経変性疾患と悪性腫瘍の病態形成には多くの共通分子が関わっていることに注目して、両者の研究を統合的に展開し、病態の制御をめざす独創性の高い研究とそれに基づく分子標的治療など有効な治療法の開発を目指した。国際的に見ても腫瘍研究者が神経変性の研究領域に展開したり、腫瘍の研究所で神経変性の研究が行われることが多くなってきており、両者の領域の研究上のクロストークは21世紀の重要な流れになると考えられる。しかし、神経と腫瘍の分子機構を統合的に研究しようとする拠点は国内外に未だ形成されていないことから、本拠点は世界を先導する役割を果たすことが期待される。

治療開発へ向けての基盤という点においても我々は、神経変性疾患や悪性腫瘍の動物モデルの開発や治療への展開、名古屋大学独自の脳腫瘍の遺伝子治療法の開発・臨床応用、白血病の分子標的治療、弱毒化単純ヘルペスウイルスによる固形癌治療の開発などを精力的に行ってきた。本プログラムにより、基礎研究と臨床研究がさらに有機的に組織され、世界最高水準のトランスレーショナルリサーチを推進する教育研究拠点を確立することが可能になる。

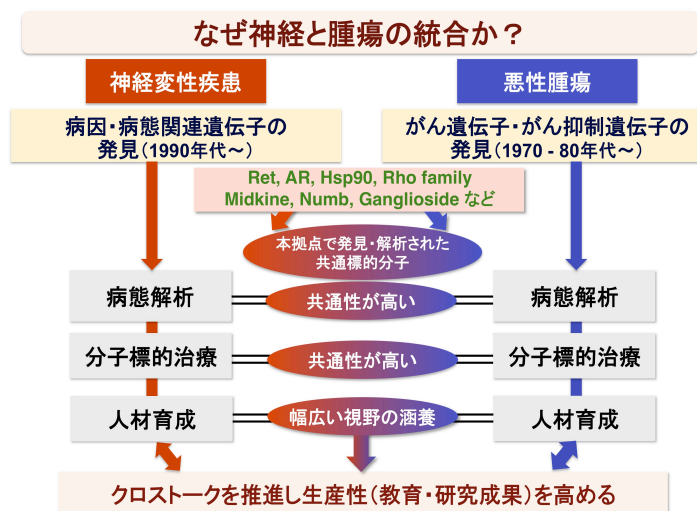
実際には3つの研究グループ（神経疾患研究グループ、悪性腫瘍研究グループおよび臨床研究開発グループ）

を組織し、グループ間のクロストークを促進することにより神経変性疾患と悪性腫瘍の病態を担う標的分子を探索同定し、これをもとにこれらの克服に向けた統合的分子医学の教育研究拠点を形成を図った。これら3つのグループの担当者は所属・専攻を超えて、常に流動的に運用することに努めた。

大学院教育においても、基礎研究から臨床研究を包含し、神経・腫瘍の両面の視点を持つ若手研究者を育成するための系統的な教育システムの構築を目指した。また、大学院生に対する経済的支援とともに、ポスドクを積極的に採用、さらに、プロジェクト推進助教授、トランスレーショナルリサーチャーなどの任期付き教員ポストの創設を計画した。これらの教育プログラム、人材登用によって、神経変性と腫瘍の領域で世界をリードする次世代の創造的研究リーダーやトランスレーショナルリサーチを担う若手研究者の育成を図った。

また、国際交流の場を恒常的に創ることにより世界に開かれた研究環境の整備を行い、拠点の国際性を高めるという目標を掲げた。海外との連携と交流を深め、情報を発信することによって世界的な教育研究拠点としての認知が進み、国内外より多くの研究者を本拠点に引きつけることが可能になると考えた。

さらに名古屋地区には関連研究所として、国立長寿医療センター研究所、愛知県がんセンター研究所、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所などを有している（いずれも現在名古屋大学連携大学院施設となっている）。これらの研究所との交流を図ることにより、一大世界的研究教育拠点を形成しうる高いポテンシャルを秘めるとの考えの下に拠点形成を推進した。





## 7. 研究実施計画

神経変性と悪性腫瘍の分子医学研究を統合的に行うことが本拠点の基本であり、3つの研究グループを組織しグループ間のクロストークを促進することを目指した。各グループは所属・専攻を越えて編成されており、教員、大学院生、ポスドクを問わず常に流動的に運用し交流を図ることとした。

### 1) 神経疾患研究グループ (祖父江、貝淵、高橋、村松、門松、古川、妹尾、鍋島)

神経軸索の伸長機構解明・外界シグナルによる突起の運命決定機構やCRMP-2など極性関連分子の作用機構の解明といった基礎研究を推進し、同定した機能分子を軸に神経疾患の病態解明へと展開を図った。

また、神経変性疾患を対象に神経変性に関わる分子群を探索同定し、その機能解析と分子機構の解明、さらに疾患モデルの開発とこれを利用した分子標的治療への展開を目指した。既にRet系シグナル分子群、Rhoファミリー分子群、糖鎖合成酵素群、ドルフィンおよびその結合蛋白群など神経変性・分化・生存に関わる分子群を同定し機能解析を行ってきているが、さらにin vitroモデル、in vivoモデルあるいは疾患サンプルにより網羅的な探索を行うことにより更なる機能分子の同定を計画した。これらの機能分子に関わる分子メカニズムをin vitroレベルあるいは高発現・KOマウスなどの個体モデルを作成し、解明するとともに標的分子を定めて遺伝子治療、抗体療法、さらには創薬への道を探ることとした。

### 2) 悪性腫瘍研究グループ (高橋、貝淵、村松、門松、浜口、古川、藤本、村田)

肺癌、消化器癌、血液癌、内分泌腺癌、脳腫瘍などを中心に増殖、転移に関わる機能分子の探索・同定を行い、その分子メカニズム解明とともに疾患モデルを開発し、機能分子に根ざした治療法への展開を目指した。既に我々はRet系シグナル分子、Rhoファミリー分子、糖鎖合成酵素、ミッドカインなど発癌や転移に関わる分子群の機能解析を行い、これらによる種々の発癌マウスモデルの作成に成功している。Retに関しては変異RET遺伝子由来の腫瘍を用い、細胞増殖や転移に関連する遺伝子の機能解析を進め、さらにミッドカインシグナルの下流分子の同定、Rhoファミリーによる細胞間接着や細胞遊走の解析、FAKシグナルの役割解明を目指すこととした。このように、更なる機能分子の同定を進めるとともに、遺伝子・抗体治療、創薬を射程においた分子標的治療へのシーズを探索した。弱毒化単純ヘルペスウイルスについては、抗がん作用

の増強をターゲットにした研究の推進を掲げた。

### 3) 臨床研究開発グループ (吉田、直江、西山、錫村、二村、吉川、鍋島、長谷川、祖父江)

1)、2)のグループによって開発された基礎研究や前臨床研究を臨床応用に向けてトランスレーショナルリサーチを行い、病態に基づく分子標的治療を実現することを目標とした。我々は既に我国独自のリポゾームを用いたヒト脳腫瘍の遺伝子治療を実施しており、さらに弱毒化ヘルペスウイルスによる乳癌治療や、血液癌についてもFLT3 (チロシンキナーゼ) の阻害剤による白血病の分子標的治療を展開しつつあった。また神経変性疾患については成人発症型運動ニューロン疾患について病態解明に根ざしたホルモン療法の臨床治験を目指すこととした。

臨床応用に向けた研究は遺伝子再生医療センターおよび当該診療科の高度先端医療チームにより行われ、技術移転や企業連携を精力的に推進することを目指した。さらに、トランスレーショナルリサーチの育成、臨床治験管理センター、CRC、評価・倫理安全管理に関する各種委員会の整備により臨床応用に向けた推進体制を構築することを計画した。

### 4) グループ間の研究交流の促進による統合分子医学の実現

上記3グループの研究内容は、分子標的および治療戦略という点で共通性が高く、グループ間の交流は極めて重要である。このため、若手研究者の研究経過報告会として月1回程度のプロGRESSレポート会議の開催を計画した。この会議には、すべてのグループから研究者が参加し、神経・腫瘍、および基礎・臨床の立場から徹底討論を行う。若手研究者に対する教育の場であると同時にグループ間のコミュニケーションの場でもあり、クロストークを推進することを目指した。

また、全学共用教育研究施設内に、拠点形成に関わる実験室を確保し整備を行うことを計画した。研究グループ間で講座の枠を越えた研究チームが、ラボワークを行う重要なスペースと位置づけた。プロジェクト推進助教授のうち、1名をこの共同研究室に常駐させ、神経・腫瘍の統合的研究の重要テーマを推進するとともに、遺伝子再生医療センターに常駐するトランスレーショナルリサーチャー(助教授)は、トランスレーショナルリサーチの実践とともに新規医療開発体制を院内に構築する任務を担当することとした。さらに、プロジェクト推進助教授(1名)は、本拠点のプロジェクトの把握、トランスレーショナルリサーチの進捗状況の把握、教育研究体制の推進を図ることとした。

## 8. 教育実施計画

次世代を担い世界をリードする若手研究者の育成は、教育研究拠点の重要な責務である。これまでも拠点の母体となる本専攻では、高度な研究が高度な教育を可能にするという考えに基づき多くの創造的な研究者を育成してきた(例えば本専攻出身者で名古屋大学以外の教授就任者は申請時において過去20年で63名を数えた)。さらに、本専攻ではCOE形成プログラムや教育研究拠点(教育COE)形成支援経費によって、大学院生および若手研究者の支援体制の強化、研究基盤技術習得の支援、IT対応の実現等の成果を挙げた。本プログラムではこれをさらに発展させ、卓越した教育拠点を形成することを目指した。1)大学院生および若手研究者の研究の活性化とその支援体制の充実、2)教育プログラムの整備、3)世界に向けた国際環境の整備及び4)社会、企業との接点の重視(社会連携、産学連携)を通して、世界をリードする「勇気ある」「力量ある」「独創性ある」研究者の育成を掲げた。

### 1) 若手研究者、大学院生への支援体制の充実

将来性のある有為な人材が十分なモチベーションを持って研究に専念でき、独立した研究者としてはばたける環境づくりを目指した。第一に、大学院生への経済支援を重視しRAの雇用をこれまで以上に拡充する。第二には2~3年を期限とするポスドクを15人程度採用し、大学院卒業後も研究が続行できる体制を整備する。第三は本拠点のコンセプトに沿った高いレベルの研究を推進できるプロジェクト推進助教授ポスト(5年任期)を創設する。また臨床応用、臨床治験に向けたトランスレーショナルリサーチを推進するためのトランスレーショナルリサーチャー(5年任期、助教授相当)を採用し、本拠点の活性化の1つの柱とする計画を立てた。

また、優秀な若手研究者(大学院生、ポスドク、助手)については申請に基づき若手奨励研究経費を支給し、事業推進担当者の指導下に自主性を最大限に尊重した研究を展開させることを発案した。これらにより得られた成果は、拠点内の各種発表会での発表を義務づけるとともに、国内外の学会に積極的に発表させることとした。このための支援を申請に基づいて採択し、実施後には報告を求めるようにした。さらに大学院生、若手研究者が講座の枠を越えた研究を推進できる実験室スペースを確保し整備を行う計画を立てた。

### 2) 教育プログラムの整備

本拠点が目指す神経と腫瘍の統合的研究の活性化、基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチの

実現のためにも、異分野を学ぶための系統的教育プログラムが不可欠である。

このために若手研究者人材育成プログラムの創設を目指した。第一には、大学院基盤教育プログラムにより、神経変性と悪性腫瘍の統合的研究推進のための共通分子機構、トランスレーショナルリサーチを推進するための臨床試験の計画、研究倫理、産学連携といったテーマで系統的講義を行うことである。

第二には、神経・腫瘍、基礎・臨床の研究者が一同に集まり討論する場を提供することである。このために、若手研究者が自らの研究経過を報告し、徹底討論により異分野研究者から指導を受けるプログレスレポート会議、さらに完成度の高い研究を披露し、交流を深めるための若手研究発表会(フォーラム)の開催を予定した。若手研究発表会は拠点形成に関わる研究者のみならず、学内外に広く開放し、交流を通じて若手どうしの発案による共同研究の促進を目指した。

### 3) 世界に向けた国際環境の整備

国際交流や国際的な共同研究の場を恒常的に持つことによって、国際的視野の獲得とともに世界に展開できる研究者の育成を目指した。第一には大学院生、ポスドククラスの若手研究者のうち優れた研究を行った者に対して表彰を行い、成果の海外での発表の支援または若手奨励研究経費の支給を行う計画を立てた。このような表彰制度によって、若手研究者の拠点形成への参画意識とモチベーションが高まることを期待した。

第二には、海外より卓越した研究者を招聘し、大学院生向けの講義などを通じ大学院教育への関与を求めることを発案した。滞在中に少人数のセミナー形式により若手研究者が英語によるプレゼンテーションを行い、研究に対するアドバイスを受ける。さらに若手研究者が参画する共同研究推進のための話し合いの場を設け、教育の国際性を促進できればと考えた。

第三には国際シンポジウムを定期的開催し、世界を先導する研究者の研究や発想に触れる機会を与えたいと考えた。

### 4) 社会連携、産学連携の推進

企業や地域の病院など、公的組織との接点を持つための人的交流の促進を目指した。社会人大大学院生として企業や病院から大学へ、あるいは逆に大学から病院や企業へと交流を進め、連携推進を図ることを目的とした。特に臨床研究の推進のためには企業のみでなく、大学の関連病院との共同研究が重要であり、このための人的交流を含めた社会・産学連携の促進を掲げた。



## 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

本拠点では、神経分化・再生・変性と腫瘍細胞の増殖・転移には多くの共通分子機構が関与していることを基に、この両極の研究を統合的に進めることにより、神経変性疾患と悪性腫瘍の分子病態の解明と分子標的治療への展開を推進してきた。5年間の事業を通じ、事業開始前には存在しなかった神経疾患研究者と悪性腫瘍研究者間のクロストークが確実に促進され、その結果として世界的研究業績を生み出すことができた。また、基礎医学研究からヒトへ応用可能な治療開発を目指す臨床医学への流れが生まれ、名古屋大学発の新規治療法を臨床試験の軌道に乗せることにも成功した。これらと同時に、専門分野にとどまらず広い視野を有する若手研究者が活性化され育成された。

2006年に、21世紀COEをはじめとする名古屋大学の教育研究活動について、ノーベル賞受賞者3名を含む International Advisory Boardより評価を受け、本拠点の教育、研究活動内容が高く評価された。2007年には、著名な外国人研究者3名、日本人研究者3名による外部評価を実施し、世界に類を見ないユニークなコンセプトの本教育研究拠点に対する高い評価と助言を受け、今後のさらなる発展に期待が寄せられた。

これらにより、当初の拠点形成の目的は十分に達成できたと考えている。

#### 2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本拠点では、「基礎と臨床の一貫性」および「神経と悪性腫瘍に共通する標的分子」という視点の下に多くの新たな発想を展開し、独創的研究を推進できる若手研究者の育成に力を注いだ。このため、予算の大部分を若手研究者・大学院生の研究環境整備、活性化のために使用した。教員3名(准教授・講師)/年、ポスドク15名程度/年、特別研究員1名/年、大学院生(リサーチアシスタント)34名程度/年の雇用による経済支援の充実を図るとともに、34名/年に若手奨励研究経費50万円を支給し萌芽研究への支援を行い自立性の涵養に努めた。さらに若手研究者国内、海外派遣事業により国内外での学会発表を促進した。

若手人材育成プログラムとして大学院基盤医学プログラムに基づく講義、プログレスレポート会議を恒常的に行うことにより、例えばテーマが腫瘍関連であっても、参加者の半数は神経の専門家という、事業開

始前には考えられなかったような融合性が生まれた。さらに若手研究フォーラムの開催による学内全講座および近隣研究所の若手研究者との交流が順調に進んだ。また、国際シンポジウムや外国人著名研究者のセミナーの開催により若手研究者が積極的に外国人と討論しあう環境が生まれた。

これらの人材育成面での取り組みによって、神経疾患・悪性腫瘍の両病態への視点を有し、基礎医学から臨床医学へのトランスレーショナルリサーチの考え方をもち、これらの領域をリードできる多くの若手研究者が育成された。この結果、大学院生やポスドクなどの若手研究者が、Cell, Nature Med, Nature Cell Biolといった世界のトップジャーナルへの論文掲載を行った。また、21世紀COE参画17講座だけでも、5年間に276名に博士学位を授与し、5年のプログラム期間に17名の教授、26名の准教授・講師、46名の助教を輩出した。さらに、米国を中心に8名が海外のPI(principal investigator)として活躍している。

#### 3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本拠点では、神経疾患・腫瘍に共通する病態機能分子を、両分野の研究者が共同して解析し、治療法開発を行うという目的の下に拠点形成を推進してきた。**神経疾患研究の成果：**治療法開発を視野に入れた病態解明を推進し、病態機序に基づく新規治療法を次々と開発し、その有効性を動物モデルで検証した。特に、悪性腫瘍研究との統合的研究により「抗がん剤が神経変性疾患に効く」という新たな治療パラダイムを生み出した。また、神経細胞の極性機構に係わるシグナル分子を同定し、この分野で世界をリードし続けてきた。この成果は統合失調症の病態分子の解明研究へと大きな広がりを見せている。さらに、薬物依存の病態に関与する新規分子を含む重要分子の同定により、新規治療法開発への道を切り開いた。

**悪性腫瘍研究の成果：**拠点発のがん遺伝子Retの機能とその下流シグナルの解明を行ってきた。さらにがんの浸潤・転移に係わるAktの新基質Girdinを同定し、がん治療開発へ向けた基礎研究を大きく進展させた。また、FLT3が白血病の病態機能分子であることを明らかにし、そのシグナル伝達経路を解明するとともに、FLT3阻害剤を新規に開発した。一方、糖脂質の発がん・進展に果たすメカニズム解明を進め、ガングリオシドが腫瘍増殖を促進するシグナル経路を明らかにし、抗体療法の開発を行った。また、

Ret、Girdin、糖脂質は悪性腫瘍だけでなく神経細胞の機能、神経変性にも重要な機能分子であることを明らかにし「神経とがん」の統合的研究を推進した。

**臨床開発研究の成果：** 運動ニューロン疾患に対する拠点発の新規治療の全国治験を展開し、神経変性疾患の本格的病態抑止治療として世界的に大きな注目を集めている。また、遺伝子再生医療センターを立ち上げ、我が国初の遺伝子治療用バイオマテリアルセンターを設置し、ISOおよびGMPを取得した。脳腫瘍に対する遺伝子治療、免疫療法を臨床試験に展開している。本拠点が開発した特異的FLT3阻害剤の白血病に対する臨床研究を開始し、Ablキナーゼ阻害剤併用化学療法の有効性を証明した。また、拠点発の弱毒化単純ヘルペスウイルスHF10は、乳がんや頭頸部がんに対する効果と安全性を確認し、産学連携の下、GMP製剤の製造を完了し臨床試験が開始される予定である。

このような研究の成果は、過去5年間のCell(1編)、Science(1編)、Nature Med(4編)、Nature Cell Biol(5編)、Nature Immunol(1編)、Nature Rev Neurosci(1編)、Dev Cell(6編)、Neuron(3編)、PNAS(8編)などCell、Science、Natureとその姉妹誌の論文数(22編)や大型研究費の獲得(合計55億円)に表れている。また、時実利彦記念賞、中日文化賞2件、小島三郎記念文化賞、持田記念学術賞、読売東海医学賞2件、米国薬理学会ドナルドフランクメダルなど多数の栄誉を受けた。研究成果は39件の特許に結びつき、国際会議の招待講演は170件以上に及んでいる。これらの成果は、本拠点が世界最高水準の研究組織に発展したことを示している。

#### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本拠点では、神経疾患研究、悪性腫瘍研究、臨床開発研究の3グループが有機的な連携をとって研究を推進した。祖父江と直江はHSP90という神経とがんに関連する機能分子を基に、有機的連携と情報交換を進め、運動ニューロン疾患(SBMA)に対する新規治療法としてHsp90阻害剤が変異アンドロゲン受容体の分解促進を介してSBMAマウスモデルの症状を改善することを見いだした。一方、Hsp90阻害剤は、白血病においても変異FLT3を標的とした有望な治療薬になることを明らかにしている。Hsp90阻害剤は、神経変性疾患と悪性腫瘍において同じ治療薬が有効である重要な1例であり、本拠点形成の意義を再確認するものとなった。

また、貝淵は神経細胞の軸索伸長メカニズムの研究で世界をリードしてきたが、統合失調症研究を推進し

ていた鍋島との情報交換により、統合失調症の原因遺伝子産物DISC1の結合蛋白質を探索した。この結果、神経細胞の軸索伸長や移動に関与するいくつかの重要な分子を同定した。この成果は統合失調症の病態分子の解明研究へと大きな広がりを見せており、基礎医学の成果を臨床医学へ応用するという本拠点のコンセプトを実践している。さらに、西山と臨床開発研究グループはヘルペスウイルスによる癌治療で、錫村と門松は、神経・腫瘍に共通する分子であるmidkineを軸に、各々、神経疾患、腫瘍の治療法開発研究を行った。いずれの研究成果も、本拠点のコンセプトを実現するために事業推進担当者が有機的連携を行うことにより得られたものであり、本拠点形成の意義は極めて大きい。

また、毎月1回のプログ्रेसレポート会議を通じ、各研究グループ間の研究内容の統合、情報交換が推進され、事業推進担当者をはじめとするCOE研究に携わる研究者が神経と癌の統合的研究への新たな可能性を追求した。

#### 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本拠点は、神経と腫瘍の発生や病態に共通する分子としてのRet、Midkine、Rho kinase、Hsps、糖脂質などの研究での世界的評価に加え、運動ニューロン疾患・ポリグルタミン病の分子標的治療、悪性腫瘍の単純ヘルペスウイルス治療、脳腫瘍の遺伝子治療、白血病の分子標的治療薬開発など、ヒトへの応用が可能な新規治療法開発においても世界をリードしてきた。ことに、本プログラム期間の平成15年度～19年度にかけては多くの研究のブレイクスルーが生まれ、名古屋大学発の新規治療法に世界が注目している。

これまで、国内の大学は世界的にみても特に臨床試験レベルでは、国際競争力が低かったと言わざるを得ない。本拠点は、この5年間に渡って臨床試験推進体制を整備し、同時に大学院生への教育も行ってきた。この結果、例えば運動ニューロン疾患に対するホルモン療法の臨床試験は、米国NIHが本拠点を追従している状況である。

このように、神経と腫瘍に共通する標的分子の機能解析をもとに、ヒトへ応用可能な新たな治療法への展開を目指すという本拠点の新しいパラダイムの追求は、国際競争力ある大学づくりに大きな貢献を果たしたと考えている。

#### 6) 国内外に向けた情報発信

この5年間、本拠点から発表した英文論文は1000編を超え、Cell、Science、Natureとその姉妹誌をはじめ



めとする高いレベルの専門誌に成果を発表してきた。また、国際学会での発表も毎年約150件前後と高いレベルを維持してきている。

本COE主催の国際シンポジウム(4件)、国内シンポジウム(4件)、若手研究フォーラム(5件)は毎回いずれも参加者200名を越えており、特にシンポジウムでは一般市民の参加も得た。ホームページ、毎年度の研究成果報告集による情報発信を行うとともに、平成15年12月、平成16年11月に名古屋大学東京フォーラム、関西フォーラム、さらに平成17年11月には場所を上海に移し、名古屋大学国際学術フォーラム(上海フォーラム)を開催した。これらのフォーラムにおいて、拠点紹介講演、ブース展示、拠点紹介DVDを放映することにより国内外へ本拠点のコンセプトを発信した。さらに平成17年には、Ann NY Acad Sci誌に21世紀COE拠点名「Integrated Molecular Medicine for Neuronal and Neoplastic Disorders」を冠した特集号を刊行し、本拠点のコンセプトおよび研究活動内容を世界に向けて発信した。また、市民へ向けての情報発信についても、平成18年10月に名古屋市科学館において行われた「特別企画展 脳! 内なる不思議の世界へ」においてパネル展示と市民への講演を行った。

#### 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)

年度途中から拠点形成が始まった平成15年度は例外的に人件費が少額であったが、平成16年度以降は若手研究者育成のための人件費、研究活動経費、国内・海外派遣、国際シンポジウム開催などの教育プログラムを含めると若手研究者育成のために約75-80%の経費を使用した。それ以外の残りの経費についても、新たに確保したCOE共同実験スペースの整備や研究消耗品など、ほとんどを若手研究者のために使用した。

特にCOEリサーチアシスタントやポスドクの雇用により若手研究者の研究専念環境を支援し、国内・海外派遣の支援によって拠点形成以前に比べて国際学会への積極的な参加を促進することができた。国際シンポジウム開催に伴う経費は、世界の一流研究者を招聘し、拠点の国際性を高めるとともに、招聘シンポジストとの共同研究が生まれるなどの効果を生み、効率的かつ効果的な補助金使用が拠点形成に役立った。

#### ②今後の展望

5年間に渡るプログラムにより、神経疾患・腫瘍の統合分子医学の確固たる拠点が形成されつつある。こ

の拠点形成はプログラム終了と同時に消滅するものではなく、次なる5年、10年は、本プログラムで教育を受けた若い人材が、神経疾患および腫瘍の分野で世界をリードする研究を展開する期間である。ことに、本プログラムの成果によって臨床試験にまで至った治療法を是非とも実現させなければならない。我々が世界に類を見ないコンセプトで開拓してきた神経疾患と腫瘍の統合的研究領域は、これを発展させることで、21世紀の医学上の最重要課題である両疾患の克服を分子標的治療という目に見える形で実現しうることを確認するに至っている。また、本拠点形成において連携を深めてきた国立長寿医療センター、愛知県がんセンターという近隣の各々、神経、腫瘍の分野で世界をリードする研究所と一体となり、世界的レベルの一大教育研究拠点形成の推進を図りたい。

さらに大学院教育システムを充実化することにより、独創的研究を推進できる国際感覚溢れる若手研究者の育成を推進する。また、日本の大学院の持つ閉鎖性を打破し、大学院生を含む外国人研究者が数多く集う流動性に富むダイナミックな拠点形成を行い、世界に類を見ないコンセプトを持つ本拠点を「世界から見える拠点」に発展させる。

#### 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)

本拠点の国内、国際シンポジウム、若手研究フォーラムにはCOE研究に携わっている者のみならず、学内外の多くの研究者が参加した。これにより、病態に関わる共通分子を介した神経疾患研究、悪性腫瘍研究のクロストークや基礎医学の成果を応用可能な治療法の開発へというトランスレーショナルリサーチの考え方とその具体的な成功事例をこれらの参加者に広く印象づけた。特に、異分野から独創的発想を得るという考え方は、神経・腫瘍を専門としない医学系研究科全体の研究者にも広がり、大学院教育においても今後今まで以上に融合型カリキュラムが組み込まれる予定である。

また、事業開始前には、一部の研究者は神経と腫瘍の統合的研究という本拠点が掲げるストラテジーに対して懐疑的であったが、5年を経過しその成功に対して賛辞の言葉を送っている。さらに、国際シンポジウムにおいても海外招待講演者が“Dependence Receptors Link Oncogenesis and Neurodegeneration”という演題名で講演を行うなど、本拠点のコンセプトは世界的な潮流となりつつある。

## 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   | 名古屋大学               | 拠点番号 | F14 |
|---|---------------------|------|-----|
| 拠点のプログラム名称  | 神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成 |      |     |
| 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】   |                     |      |     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・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〕</li> <li>・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</li> </ul> ※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<br>波下線（~~~~~）：拠点からコピーが提出されている論文<br>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  |                     |      |     |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kitamura T, Asai N, Enomoto A, Maeda K, Kato T, Ishida M, Jiang P, Watanabe T, Usukura J, Kondo T, Costantini F, Murohara T, Takahashi M. <u>Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin.</u> <i>Nature Cell Biol</i> 10 (3): 329-337 (2008)</li> <li>2. Nakayama M, Goto TM, Sugimoto M, Nishimura T, Shinagawa T, Ohno S, Amano M, Kaibuchi K. Rho-kinase phosphorylates Par3 and disrupts par complex formation. <i>Dev Cells</i> 14 (2): 205-215 (2008)</li> <li>3. Cen X, Nitta A, Ibi D, Zhao Y, Niwa M, Taguchi K, Hamada M, Ito Y, Ito Y, Wang L, Nabeshima T. Identification of Piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization. <i>Mol Psychiatry</i> 13 (4): 451-463 (2008)</li> <li>4. Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Mizuno T, Miyakawa S, Fujiwara M, Nakamura Y, Kato T, Muramatsu H, Muramatsu T, Suzumura A. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 105 (10): 3915-3920 (2008)</li> <li>5. Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, Sobue G, Chen LM, Chang SS, Chang C. ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. <i>Nature Med</i> 13 (3): 348-353 (2007)</li> <li>6. Niwa M, Nitta A, Mizoguchi H, Ito Y, Noda Y, Nagai T, Nabeshima T. A novel molecule "shati" is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. <i>J Neurosci</i> 27 (28): 7604-7615 (2007)</li> <li>7. Kokuryo T, Senga T, Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y, Hamaguchi M. Nek2 as an effective target for inhibition of tumorigenic growth and peritoneal dissemination of cholangiocarcinoma. <i>Cancer Res</i> 67 (20): 9637-9642 (2007)</li> <li>8. Goto H, Kiyono T, Tomono Y, Kawajiri A, Urano T, Furukawa K, Nigg EA, Inagaki M. Complex formation of Plk1 and INCENP required for metaphase-anaphase transition. <i>Nature Cell Biol</i> 8 (2): 180-187 (2006)</li> <li>9. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 24 (3): 460-466 (2006)</li> <li>10. Horiba M, Kadomatsu K, Yasui K, Lee JK, Takenaka H, Sumida A, Kamiya K, Chen S, Sakuma S, Muramatsu T, Kodama I. Midkine plays a protective role against cardiac ischemia/reperfusion injury through a reduction of apoptotic reaction. <i>Circulation</i> 114 (16): 1713-1720 (2006)</li> <li>11. Asai N, Fukuda T, Wu Z, Enomoto A, Pachnis V, Takahashi M, Costantini F. Targeted mutation of serine 697 in the Ret tyrosine kinase causes migration defect of enteric neural crest cells. <i>Development</i> 133 (22): 4507-4516 (2006)</li> <li>12. Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A, Kaibuchi K. <u>GSK-3<math>\beta</math> regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity.</u> <i>Cell</i> 120 (1): 137-149 (2005)</li> <li>13. Kato H, Goto DB, Martienssen RA, Urano T, Furukawa K, Murakami Y. RNA polymerase II is required for RNAi-dependent heterochromatin assembly. <i>Science</i> 309 (5733): 467-469 (2005)</li> <li>14. <u>Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Tanaka F, Inukai A, Doyu M, Sobue G. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration.</u> <i>Nature Med</i> 11 (10): 1088-1095 (2005)</li> </ol> |                     |      |     |

## 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

15. Nishimura T, Yamaguchi T, Kato K, Yoshizawa M, Nabeshima Y, Ohno S, Hoshino M, Kaibuchi K. PAR-6-PAR-3 mediates Cdc42-induced Rac activation through the Rac GEFs STEF/Tiam1. *Nature Cell Biol* 7 (3): 270-277 (2005)
16. Kawashima H, Petryniak B, Hiraoka N, Mitoma J, Huckaby V, Nakayama J, Uchimura K, Kadomatsu K, Muramatsu T, Lowe JB, Fukuda M. N-Acetylglucosamine-6-O-sulfotransferase-1 and -2 cooperatively control lymphocyte homing through L-selectin ligand biosynthesis in high endothelial venules. *Nature Immunol* 6 (11): 1096-1104 (2005)
17. Enomoto A, Murakami H, Asai N, Morone N, Watanabe T, Kawai K, Murakumo Y, Usukura J, Kaibuchi K, Takahashi M. Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE. *Dev Cell* 9 (3): 389-402 (2005)
18. Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (46): 16801-16806 (2005)
19. Hamamura K, Furukawa K, Hayashi T, Hattori T, Nakano J, Nakashima H, Okuda T, Mizutani H, Hattori H, Ueda M, Urano T, Lloyd KO, Furukawa K. Ganglioside GD3 promotes cell growth and invasion through p130Cas and paxillin in malignant melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (31): 11041-11046 (2005)
20. Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Hatano H, Mizuno M, Yoshida J. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res* 65 (17): 7573-7579 (2005)
21. Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Kinoshita T, Emi N, Naoe T. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 106 (8): 2854-2861 (2005)
22. Ozeki S, Cheng J, Tauchi-Sato K, Hatano N, Taniguchi H, Fujimoto T. Rab18 localizes to lipid droplets and induces their close apposition to the endoplasmic reticulum-derived membrane. *J Cell Sci* 118 (12): 2601-2611 (2005)
23. Katsuno M, Adachi H, Sobue, G. Sweet relief for Huntington disease. *Nature Med* 10 (2): 123-124 (2004)
24. Nishimura T, Kato K, Yamaguchi T, Fukata Y, Ohno S, Kaibuchi K. Role of the PAR-3-KIF3 complex in the establishment of neuronal polarity. *Nature Cell Biol* 6 (4): 328-334 (2004)
25. Nagai T, Yamada K, Yoshimura M, Ishikawa K, Miyamoto Y, Hashimoto K, Noda Y, Nitta A, Nabeshima T. The tissue plasminogen activator-plasmin system participates in the rewarding effect of morphine by regulating dopamine release. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (10): 3650-3655 (2004)
26. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Taguchi K, Miyatake T, Furukawa K, Kobata T, Yamada M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (31): 11404-11409 (2004)
27. Ozeki K, Kiyoi H, Hirose Y, Iwai M, Ninomiya M, Kodera Y, Miyawaki S, Kuriyama K, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Ohno R, Emi N, Naoe T. Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. *Blood* 103 (5): 1901-1908 (2004)
28. Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, Inukai A, Sobue, G. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Med* 9 (6): 768-773 (2003)
29. Nishimura T, Fukata Y, Kato K, Yamaguchi T, Matsuura Y, Kamiguchi H, Kaibuchi K. CRMP-2 regulates polarized Numb-mediated endocytosis for axon growth. *Nature Cell Biol* 5 (9): 819-826 (2003)
30. Akatsuka Y, Nishida T, Kondo E, Miyazaki M, Taji H, Iida H, Tsujimura K, Yazaki M, Naoe T, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T. Identification of a polymorphic gene, BCL2A1, encoding two novel hematopoietic lineage-specific minor histocompatibility antigens. *J Exp Med* 197 (11): 1489-1500 (2003)



## 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

## 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))

- 1) **国際神経化学会/アジア太平洋神経化学学会主催サテライト会議「薬物乱用と神経毒性の分子、細胞機構 薬物依存/乱用研究の現状」**・平成 15.7.29-8.1・京都国際会議場・135名参加(外国人48名)・George R Uhl (NIH/NIDA)・David Goldman (NIAAA)・H-C Kim Kangwan (National University)
- 2) **3rd General Meeting of the International Proteolysis Society**・平成15.11.10-13・グランコート名古屋・400名参加(外国人204名)・Anthony Turner (University of Leeds), Pierre Corvol (INSERM), Bonnie Sloane (Wayne State University)
- 3) **第1回21世紀COE国際シンポジウム**・平成16.3.25-26・ウェスティン名古屋キャッスルホテル・332名参加(招外国人10名)・Louis F. Reichardt (UCSF), Rémi Quirion (McGill University), Eliezer Masliah (UCSD)
- 4) **文部科学省特定領域研究 第2回夏期シンポジウム**・平成 16.8.26-27・かずさアーク(木更津市)・178名参加(外国人4名)・Jamey D. Marth (University of California, San Diego), Steven Rosen (University of California, San Francisco), James W. Fawcett (Cambridge University)
- 5) **The second American-Japanese Neurosurgical Friendship Symposium**・平成16.10.5・名古屋能楽堂・200名参加(外国人14名)・Michel S. Berger (UCSF), Christopher S. Ogilvy (Harvard University), Andres M Lozano (University of Toronto)
- 6) **第2回21世紀COE国際シンポジウム**・平成16.11.18・名古屋マリオットアソシアホテル・220名参加(外国人5名)・Len Neckers (NCI), Andrew D. Miller (Imperial College London), Yao-Tseng Chen (Cornell University)
- 7) **第18回細胞生物学会シンポジウム**・平成16.11.25・名古屋ガーデンパレス・140名参加(外国人20名)・Frank B. Gertler (MIT), Franck Perez (Curie Institute), 河西春郎(生理研、東大・医)
- 8) **第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会**・平成 17.3.18・名古屋銀行協会大ホール・146名参加(外国人7名)・Toni S. Shippenberg (NIH/NIDA), Sabramaniam Jiyanthi (NIH/NIDA)
- 9) **第3回21世紀COE国際シンポジウム**・平成17.12.1-2・ウェスティン名古屋キャッスルホテル・253名参加(招待外国人6名)・Jeffrey D. Rothstein (Johns Hopkins University), Guojun Bu (Washington University School of Medicine), Melvin McInnis (University of Michigan)
- 10) **The Seventh Joint Meeting of the Japanese Society for Histochemistry and Cytochemistry and the Histochemical Society**・平成 18.7.23-26・ハワイ Hilton Waikoloa Village・250名参加(外国人100名)・大隅良典(基礎生物学的研究所)・Jennifer Lippincott-Schwartz (NIH)・Tobius Meyer (Stanford University)
- 11) **第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会大会 合同年会**・平成 18.9.14-16・名古屋国際会議場・1489名参加(外国人75名)・利根川進(ノーベル賞受賞者MIT), Arvid Carlsson(ノーベル賞受賞者University of Gothenburg), Anthony Wynshaw-Boris (University of San Francisco, San Diego)
- 12) **International Symposium on Hilar Cholangiocarcinoma**・平成 19.1.21・名古屋・500名参加(外国人10名)・Leslie H Blumgart (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)・Jacques Belghiti (University of Paris VII)・Alfred Guglielmi (Verona University)
- 13) **国際シンポジウム「医薬品適正使用の推進」・NPO J-Do講演会「くすりと安全に安心して付き合う」**・平成 19.3.17・名古屋大学医学部附属病院講堂・224名参加(外国人23名)・Arvid Carlsson(ノーベル賞受賞者University of Gothenburg)・Joseph H. Byrd (University of Mississippi)・Ing Kang Ho (National Health Research Institutes of Taiwan)
- 14) **JALSG20周年記念国際シンポジウム**・平成 19.7.14・東京国際フォーラム・180名参加(外国人8名)・Martin S. Tallman (Northwestern University)・Oliver G. Ottmann (Johann Wolfgang Goethe University)・Jean Wang (University Health Network)
- 15) **第4回21世紀COE国際シンポジウム**・平成19.10.25-26・ヒルトン名古屋ホテル・338名参加(外国人10名)・山中伸弥(京都大学), Alan Hall (Sloan-Kettering Cancer Center), Michael F. Clarke (Stanford University)
- 16) **Memorial International Neuro Oncology Forum in Nagoya**・平成 19.11.22・名古屋東急ホテル・100名参加(外国人12名)・Peter M. Black (Brigham & Women's Hospital)・James T. Rutka (The Hospital for Sick Children)・Engelbert Knosp (Medical University of Vienna)

## 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

## 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

## 【若手人材育成プログラム】

(1) 大学院基盤医学教育プログラム：教育基盤講義であり、事業推進担当者が分担主宰するものだけでも年間30-40回開講した。その内容は、トランスレーショナル研究、神経変性と悪性腫瘍の共通分子機構や共通基盤技術など多岐に亘った。また、神経科学の様々な分野で活躍する研究者による全15回以上に及ぶ系統セミナーであるNeuroscience Courseを2005年、2007年に開催した。

(2) プログレスレポート会議：若手研究者の研究経過報告会であり、2004年以降月1回程度実施した。50-70名程度の参加者により、神経・腫瘍、基礎・臨床といった様々な立場から討論を行い、領域を超えたクロストークの場、教育の場として機能し中間評価でも高い評価を得た。幅広い視野が研究のブレイクスルーを生むという認識が、研究科全体に広く共有された意義は極めて大きい。

(3) 若手研究フォーラム「名古屋大学発のブレイクスルーをめざして」：計5回実施し、COE推進講座のみならず学内全講座、国立長寿医療センター、愛知県がんセンター、愛知県心身障害者コロニーの若手研究者が毎回約250-280名参加した。研究者間の情報交換、共同研究創出の場として機能した。

## 【若手研究者支援体制】

(1) 若手研究者の採用：教員3名(准教授・講師)/年、ポスドク15名程度/年、特別研究員1名/年、大学院生(リサーチアシスタント)34名程度/年を毎年公募し、履歴、研究業績、研究計画書から成る申請書をCOEプログラム運営委員会において審査の上採用を決定し、研究の活発化と経済的支援を行った。

(2) 若手自立研究の支援：申請書をCOEプログラム運営委員会において審査の上、34名/年に若手奨励研究経費50万円を支給し萌芽研究への支援を行った。若い柔軟な発想による独創的研究により、大胆な発想を検証するチャレンジ精神が養われた。

(3) 各種表彰制度：優れた研究成果を残した若手研究者にブレイクスルーリサーチアワードを贈呈し、その表彰および受賞記念講演を行うとともに若手奨励研究経費100万円を支給した。また、若手研究フォーラムでは優れた発表に対してCOE学術賞、COE研究奨励賞を選考した。このような表彰制度は若手研究者のモチベーションと本拠点形成への参画意識を高めた。

(4) 研究教育環境の整備：名古屋大学全学共用教育研究施設内に、講座の枠を越えた研究者のチームが拠点形成のラボワークを推進する実験室スペース（総計200平米）を確保し、整備を行った。

## 【若手研究者の国際性の涵養】

(1) 世界の一流研究者との交流：計4回開催した国際シンポジウムでは世界の一流研究者を招聘し、若手研究者が最先端の研究成果に触れる機会を設けた。加えて海外からの著名な研究者によるセミナーも数多く開催した。このうち、ノーベル賞受賞者の講演会（Dr. ガジュセック、Dr. イグナロ）では、拠点の若手研究者がノーベル賞受賞者に対して自己の研究内容を発表しアドバイスを受けるという機会を設けた。このような世界的研究者との身近な触れ合いは、自らも世界をリードする研究者を目指すというモチベーション向上に大きな効果をもたらした。

(2) 若手研究者海外派遣事業：延べ60名の若手研究者に海外でその研究成果を発表する機会を提供し、国際的視野を持つ研究者の育成に努めた。

(3) 英語力向上プログラム：英語によるプレゼンテーションおよび論文作成のための講座を開講。

(4) 海外協定大学との交流プログラム：医学系研究科は、学生、研究者、教員の交流、共同研究活動を謳った国際交流協定をペンシルバニア大学、デューク大学、ジョンズホプキンス大学など12大学と締結している。この協定の下、これらの大学に若手研究者を留学派遣し国際性の涵養に努めた。

(5) 本拠点出身の海外若手PIとの協力：本拠点出身の海外若手PI 8名は世界のトップサイエンティストとしてNature (2005)、Science (2007) などトップジャーナルへの発表を行った。拠点内の若手研究者にとって彼らは最も国際性を発揮している身近な先輩であり、その存在は多大な刺激を与えている。海外若手PIの講演会の開催、拠点から海外PIの下への留学などを通じた協力を進めた。

(6) 若手研究者の国際性の向上：以上のようなプログラムの推進により、「世界を視野に入れた」「世界をリードする気概」を持つ若手研究者が確実に増加した。

## 【論文発表数、学位獲得数、アカデミックポジションの獲得数に見る教育効果】

21世紀COEにおけるこのような取り組みによって、5年のプログラム期間にCOE推進講座より1000編を超える英文論文の発表（うち大学院生が研究に携わったもの約450編）、博士学位取得者276名、17名の教授、26名の准教授・講師、46名の助教の輩出といった優れた若手育成効果が生まれた。

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、神経変性疾患と悪性腫瘍の共通分子機構を基盤として分子病態の解明と、治療法の開発研究を推進する本拠点形成計画が順調に実施され、優れた成果が得られた。神経変性疾患研究グループ、急性腫瘍研究グループ及び臨床開発研究グループ間の密接なクロストークによる組織体制が構築され、また、若手研究者の育成にも十分な取り組みがなされユニークな拠点が形成されたことは高く評価できる。

人材育成面については、博士課程に多くの大学院生を受け入れ、その6～8割に学位が授与されており、またRA（リサーチ・アシスタント）やポスドクなど若手研究者育成にかなりの予算処置を施し、教授、准教授、講師など多くの指導的研究者を輩出しており、目標は十分達成されたと評価できる。

研究活動面については、神経変性疾患研究グループ、悪性腫瘍研究グループ及び臨床開発研究グループにおいて、それぞれ優れた研究成果が得られており、また、神経と腫瘍の統合的研究という新しい研究分野を創生し、本ストラテジーも今や国際的にも認知、評価され、なかでも、運動ニューロン疾患への抗がん剤の有効性を示すなど重要な新知見を得ている。これらの成果を高いレベルの国際誌に多数発表し、また、国内外のシンポジウムや技術フォーラムを積極的に開催し、活発な情報発信活動は高く評価できる。

補助事業終了後の持続的展開については、神経疾患・腫瘍の統合分子医学研究の更なる発展を期待する。また、抗がん剤による神経変性疾患の治療効果など臨床開発研究面での成果を期待したい。