

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	京 都 大 学	学長名	尾 池 和 夫	拠点番号	F15	
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. 拠点のナカシ名称 (英訳名)	病態解明を目指す基礎医学研究拠点(多重遺伝子変異モデルによる病態解明) (COE Formation for Genomic Analysis of Disease Model Animals with Multiple Genetic Alterations)					
研究分野及びキーワード	<研究分野: 基礎医学> (ゲノム情報) (疾患モデル) (免疫) (癌) (老化)					
3. 専攻等名	医学研究科 医学専攻(18年度までは、生理系、病理系、内科系、外科系、分子医学系、脳統御医科学系の6専攻)、医学部附属病院、寄付講座					
4. 事業推進担当者 (拠点リーダー) 本 庶 佑	計26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) HONJO TASUKU 本 庶 佑 (事業推進担当者) MITSUYAMA MASAO 光 山 正 雄 NARUMIYA SHUJI 成 宮 周 NABESHIMA YOICHI 鍋 島 陽 一 KITA TORU 北 徹 TSUKITA SYOICHIRO 月 田 承 一 郎 FURUSE MIKIO 古 瀬 幹 夫 MATSUDA MICHIO 松 田 道 行 TAKETO MAKOTO 武 藤 誠 TAKEDA SHUNICHI 武 田 俊 一 IMAMURA MASAYUKI 今 村 正 之 ONODERA HISASHI 小 野 寺 久 HIRAOKA MASAHIRO 平 岡 真 寛 FUJII SHINGO 藤 井 信 吾 MANDAI MASAKI 万 代 昌 紀 KINASHI TATSUO 木 梨 達 雄 MIMORI TSUNEYO 三 森 経 世 AKAMIZU TAKASHI 赤 水 尚 史 NODA MAKOTO 野 田 亮 OGAWA OSAMU 小 川 修 SAKAI YOSHIHARU 坂 井 義 治 ICHIYAMA SATOSHI 一 山 智 MISHIMA MICHIAKI 三 嶋 理 晃 CHIBA TSUTOMU 千 葉 勉 HEIKE TOSHIO 平 家 俊 男 SERIKAWA TADAO 芹 川 忠 夫	医学研究科(寄付講座)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(分子医学系専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・助教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(分子医学系専攻)・教授 医学研究科(分子医学系専攻)・助教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(分子医学系専攻)・教授 医学研究科(分子医学系専攻)・助教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・講師 医学研究科(寄付講座)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・教授 医学研究科(医学専攻)・准教授 医学研究科(附属動物実験施設)・教授	分 子 免 疫 学 京都大学医学博士 感 染 免 疫 学 九州大学医学博士 分 子 ・ 細 胞 薬 理 学 京都大学医学博士 分 子 遺 伝 学 新潟大学医学博士 生 化 学 ・ 循 環 器 学 京都大学医学博士 細 胞 生 物 学 東京大学医学博士 細 胞 生 物 学 総合研究大学院大学博士(学術) 病 態 生 物 医 学 東京大学医学博士 遺 伝 薬 理 学 京都大学医学博士 放 射 線 遺 伝 学 大阪大学医学博士 腫 瘍 外 科 学 京都大学医学博士 腫 瘍 外 科 学 京都大学医学博士 放 射 線 腫 瘍 学 京都大学医学博士 婦 人 科 腫 瘍 学 京都大学医学博士 婦 人 科 腫 瘍 学 京都大学医学博士 分 子 免 疫 プレリミナ-学 京都大学医学博士 臨 床 免 疫 学 慶應大学医学博士 分 子 内 分 泌 学 京都大学医学博士 分 子 腫 瘍 学 慶應大学医学博士 泌 尿 器 腫 瘍 学 京都大学医学博士 腫 瘍 外 科 学 京都大学医学博士 臨 床 免 疫 学 ・ 感 染 症 学 名古屋大学医学博士 呼 吸 器 内 科 学 京都大学医学博士 消 化 器 病 態 学 神戸大学医学博士 小 児 血 液 学 京都大学医学博士 実 験 動 物 学 大阪府立大学農学博士	免疫(分子免疫; 免疫不全と自己応答モデル) 免疫(感染に対する免疫応答モデル) 免疫、癌(細胞遊走と癌浸潤モデル) 老化(老化モデルKlothoマウス) 老化(動脈硬化発症機構) 癌(上皮性癌細胞の接着機構) (H17.12.22逝去) 癌(上皮性癌細胞の接着機構) (H17.12.22交替加入 / H18.3.31転出) 癌(細胞のがん化と細胞増殖情報伝達系) (H18.4.3交替加入) 癌(消化器癌と浸潤転移モデル) 癌、老化(ゲノム維持の破綻による発癌・老化) 癌(食道、腸、脾臓癌の臨床研究) (H16.3.31交替) 癌(食道、腸、脾臓癌の臨床研究) (H16.3.31交替加入 / H17.5.31転出) 癌(癌の放射線治療応答性と臨床研究) 免疫、癌(子宮癌の臨床と癌免疫) (H19.3.30交替) 免疫、癌(子宮癌の臨床と癌免疫) (H19.3.30交替加入) 免疫(免疫担当細胞とインテグリン) (H17.3.31転出) 免疫(自己抗体と自己免疫疾患の病因) 老化(グレリンと摂食・エネルギー代謝) 癌(MMP制御因子と癌の浸潤、転移) 癌、老化(膀胱癌と腎不全の臨床研究) 癌(食道、腸、脾臓癌の臨床研究) (H18.3.17追加) 免疫(感染免疫と臨床応用) 免疫、老化(結核の臨床研究、老化と肺気腫) 癌(胃癌とピロリ菌感染) 癌(血液細胞分化と白血病) 共通(疾患モデル複合変異小動物の実験動物学的研究) (H16.3.12追加)			
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)	215,000	215,600	219,200	231,540 (23,154)	232,000 (23,200)	1,113,340

6. 拠点形成の目的

医学の使命は、疾病の原因を究明し病態を解明することにより患者の治療と病気の予防に貢献することである。

本研究科ではその中核的構成員が免疫・がん・老化の三領域において、世界に先駆けて各多数の新規遺伝子を発見し、その遺伝子変異マウスを用いた機能解明においても国際的にトップレベルの成果を上げてきた。

これらの三領域は今日、医学的にも最も解明の期待される社会的要請の高い研究課題であり、かつまたその病態発症は互いに密接に関連しており、すでに自然発生的で緊密な協同研究が育っている。

本計画は、免疫異常・がん・老化の病態解明を目ざして、京都大学医学研究科の中核的研究者が、これまで独自に発見した分子を中心として解析してきた分子情報に基づき、それらの高次機能を個体レベルで解析し、さらにその異常による病態解明を遺伝子変異マウスとその交配による多重遺伝子(複合)変異疾患モデル動物を用いて、基礎臨床双方向からの効率的かつ総合的研究を行うための拠点形成を目的とするものである。

このような分子遺伝情報に基づいた病態解明を通して、医学の究極の目的である臨床医学(診断・治療)への展開(探索医療)に繋げるための情報を収集発信する。さらに基礎医学研究から常に臨床医学研究への展開を志向する医の理念を備えた医学研究者の養成を実現する。この計画を実施し拠点形成を図ることにより以下の成果の実現を目的とする。

- 1)最新のヒトゲノム情報と発生工学を駆使し、一般の生命科学研究の域を超えて、疾患モデル動物の解析を基盤とし、個体レベルでの病態解明研究から、将来的に探索医療などの治療・予防へと発展させる基礎医学研究のための拠点形成。
- 2)本研究科における従来の研究・教育実績に根ざし、免疫、がん、老化の三領域で個々の研究者間にすでに自然発生的に発展しつつある共同研究を更に学際的なものとして意図的・組織的に構築することで得られる高い実行可能性。
- 3)知識と技術のみならず、生命科学から臨床展開までの「医の理念と倫理」に裏付けられた医学研究者の教育、養成。
- 4)臨床展開(探索医療)を目指した次期プログラム

への円滑な継続発展の可能性。

また、研究・教育において以下の成果の実現を目的とする。

【研究】

- 1)免疫・がん・老化の領域で新しい病態機構が解明される。
- 2)ヒトとマウスの病態の比較により、臨床展開の可能な新知見を絞り込むことができる。
- 3)これらの新知見をもとにした探索医療プログラム開始される。

【教育】

- 1)分子遺伝学に基づいた病態解明を志向する若手研究者の育成が飛躍的に展開される。
- 2)我国の将来の基礎と臨床を繋ぐ医学研究者が養成される。
- 3)探索医療をはじめとした次世代の医学研究の推進役となることが期待される医学研究者も養成できる。

このような成果をもとに5年後には、臨床展開を志向した基礎医学と臨床医学との境界のない連続した融合と、次期拠点形成への円滑な移行が可能に成る。

本拠点のテーマとして取り上げる免疫・がん・老化の領域はいずれも基礎・臨床を問わず医学の最も中心的な課題であり、学術的意義は極めて高い。さらに拠点形成により個体レベルでの機能解析や病態解析を有効かつ機能的に行なうことができる効果的な共同研究システムを設置することにより、拠点内外の研究者の学術的支援にも大きな影響を与え、探索医療をはじめ、臨床展開を志向した人間味溢れた医学研究者の教育拠点ともなる。

7. 研究実施計画

本計画においては、個体機能と臨床病態解明の研究とを、個別の研究者レベルの多様なプロジェクトの集合から、免疫(含む感染)・がん・老化の相互関連の深い3領域に絞り、遺伝子改変マウスを用いた病態モデル動物の解析を中心に、研究者同士の問題意識の共有化と相互の啓発と連携を軸とし、より集約的でさらに質の高い研究として意図的に発展統合させる。個々の研究プロジェクトの発展統合と新たな展開を可能とするために、連絡会議と情報発信連絡機関の設置、国際シンポジウムの開催、データベースの整備、共通サービス、学術・技術指導などの援助を組織的な枠組みとして構築し、倫理面も含めた若手研究者の育成に不可欠な研究システムの体系的整備を行う。

[平成15年度]

中央実験動物施設の飼育設備を含む内部設備を速やかに強化し、作製済改変動物と今後作製する変異動物全ての集中管理体制を進め、モデル動物のデータベース化に着手し、世界中のセンターと遺伝子交換動物の交換体制を整える。以後必要となる多くの遺伝子改変マウス作製や異なった遺伝背景への交配と、その病態解析を支援するサポートシステムの強化に着手する。すでに開始している免疫関連新規薬剤開発プロジェクトを一層強力に推進する。3領域に共通した基盤整備をこの年度の主眼とし、「病態解明COEコキウム」の開催、本拠点ホームページの開設などにより、研究科内外への情報の発信と情報交換を容易にする。さらに、3大テーマを横断的に俯瞰し方向性を助言する指導委員会設置に向けて制度の整備等を行い、実現化を図る。

[平成16年度]

指導委員会、連絡会議を確立させてその機能を発揮し、前年度からの個別プロジェクトの進行状況につき吟味検討し、3カテゴリー内で実行可能性の高い新規の個別テーマを掘り起こし、研究領域の枠を越えた期待できる研究プロジェクトを立ち上げる。基礎/臨床を横断する国際シンポジウムを開催し、情報の収集と発信を行い、国際レベルでの研究到達目標を確認する。この年度は独立法人化の初年度となるため、新法人機構の中での本拠点のより柔軟かつ実地的な運営方針を、各テーマの推進担当者、指導委員会、新法人執行部で具体的に検討策定する。「病態解明COEコキウム」を開催する。

外部評価を行う。

[平成17年度]

大学法人としてより柔軟な姿勢で個別プロジェクト研究が展開されるよう調整を図る。この時点で、探索医療センターの専門家を交えた評価助言体制の構築に着手する。探索医療への志向性を啓発するために基礎・臨床の探索医療検討ワーキンググループを発足させ、指導委員会と連携して人員、資材などの補完、補強の可能性を検討する。また多くの非医学系委員を含む学内倫理委員会の構成員、社会健康医学専攻の専門家の協力を仰ぎ、臨床応用の適正化に関わる助言体制の構築を行う。年度当初の各分野の進捗状況に応じて国際シンポジウムを開催する。法人化後も世界トップレベルの研究として成果が上がりつつあるか、経済的效果(予算執行上の効果)も含めて、外部委員による客観的評価を受け、さらなる発展を保证する努力を行う。

[平成18年度]

年度当初には各領域の成果に関する十分な内部検討を実施し、探索医療への移行が具体的に可能なテーマを選定し、ワーキンググループを発足させて、関連臨床科、探索医療センターとの密接な連携により臨床応用可能性の具体的検討に入る。必要に応じて特殊なノウハウを有する企業(研究所)との透明性ある技術協力を行い、病態に基づく応用研究の進展と実用化の可能性を探る。前年度までに未実施の残りの分野に関わる国際シンポジウムを開催する。

[平成19年度]

本拠点形成プロジェクトで得られた主要な研究成果を発表し、海外からの招聘者との討論を行う公開国際シンポジウムを開催する。本拠点で達成された基礎医学的な成果とその臨床展開を、国際的にトップレベルの医学情報として発信し続けると同時に、次期以降の探索医療センターでの実用化への試み、産学連携オフィスを通じた民間産業レベルでの応用化を促進するために、具体的候補プロジェクトの選定と強化を行う。本拠点で確立された概念・研究方略が他分野を巻き込んで発展的に拡大成長し、また、高いレベルでの教育を受けた新進の研究者が他機関を含めた次世代の先端的医学研究を担い発展させる原動力となるべく、本拠点計画完了後も継続性のある臨床志向的、統合的医学研究体制の確立を図る。

8. 教育実施計画

医学系以外の研究領域で実施される生命科学
研究にも、テーマ的には医学系におけるそれと同様
なものは多いが、医学系研究教育機関の特色
は、臨床的視点を兼ね備えた研究者を有するこ
ろにある。医学系研究教育機関のこのような利点
を活かした人材教育により、多分野知識の技術
を融合・統御することの出来る研究者を教育す
ることが肝要で、その為には、単なる自然発
生的な個人の努力に依るのみならず、組織を
あげてのシステム構築が必要である。分子遺
伝情報統合による個体機能と病態解明研究を
遂行するためには、医学部出身者にはレベ
ルの高い生命科学の教育を、また理系他学
部出身者には臨床的知識知見も含めた病態
研究の方法論を十分に修得させることが肝
要である。このような視点から、本研究科の
教育プログラムは、基礎医学と臨床医学の最
前線の研究を織り混ぜた独特の構成となっ
ており、今後もこれらの努力を継続発展さ
せて行きたい。また本研究科では医学部出
身者（毎年約100名）のみならず多くの優
秀な理・薬・農・工学部等の大学院修士課
程出身者（毎年40-50名）を積極的に受入
れてきた。さらに平成12年度からは医科学
修士課程を設置し、多様な学部教育を背景
とする他学部卒業生に対し、専門医学的教
育を補完して医学研究の最前線で活躍す
るため、チューター制度やカンセリングなど
独特の教育プログラムを充実しつつある。
同時に、博士課程においても、欧米の優
れた大学院教育のシステムを導入し、高度
で国際的な教育制度に向けてプログラムを
具体化し、近い将来に本拠点の創設と発
展に貢献できる研究者集団を保障するた
め、物心両面から多彩な計画を実現し、倫
理的で人間性溢れる次世代医学研究者を
養成する。

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計画全体の目的達成度

総合的に判断すると、本研究教育拠点計画は全体として、その目的を十分に達成できたと考えられる。まず、免疫・がん・老化の3領域で本事業実施年度に得られた研究成果は数多くの国際的一流学術誌面に掲載公表された。2003-2007年に公表された学術研究原著論文のうち、掲載誌のimpact factorが10.0以上のものへの採択掲載は総数133編に上り、とくに国際的に極めて評価の高い雑誌としては、Nature 2報、Nature Medicine 3報、Nature Immunology 9報、Science 7報、Cell 5報、New England Journal of Medicine 1報などがあげられる。この中で、COE特任准教授が筆頭著者で公表されたものが3報、COE-RAが筆頭著者のものが2報あり、COEプログラムで支援された若手の研究への貢献が明らかと言える。本事業推進期間中に、関連領域から345名の大学院生が博士号(医学)を取得し、基礎・臨床研究の今後を担う優秀な若手を多数送り出すことができた。本研究科で実施された2つのCOE関連領域の若手研究者からは、京都大学内部昇格を含めて16名の教授/教授相当職、27名の准教授/講師、94名の助教を輩出することができた。また、複数回開催されたCOE国際シンポジウム(英語)での若手の口頭発表の何れもが、その研究内容とともに英語力の観点からも高い評価を受け、本事業により企画した国際的活動を保証するための各種取り組みが有効に機能したことを裏付けた。プログラム期間内に2回実施された外部評価(国内外からの著名研究者から成る評価委員会による英語での経過説明、評価)では、本プログラムの成果が極めて国際的にも高いレベルにあるとの評価報告を受けることができた。数値的に評価が可能な以上のような成果に基づき、本プログラムの目的は十分達成したと判断する。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

免疫・がん・老化の三分野の生命医科学分野で世界最高水準の研究者を育成するという高い目標を掲げて平成15年度から平成19年度にかけて以下のような若手育成・支援活動を行った。また、将来性のある優秀な若手に格段の発展を可能とする機会を与え、次世代の本領域研究を担う中心

的人材とするため、本事業推進メンバー全員による段階的審査を行い、多数の応募者(海外からの応募を含めた17名)から7名のCOE特任教官(PIとして助教授相当6、助手相当1)を厳選した。各COE特任教官には独立した研究を可能とする支援(可能な限りの独立した研究室、基本的研究費配当、各のPIにCOE助教や教務職員の配置など)を行った。独立したプロジェクトを担当した各PIによる研究からは、Nature、Science、など極めて高いインパクトの国際誌への掲載論文も数多く生まれた。また、海外の学術雑誌へのレビューや書籍への執筆依頼なども多く見られた。これらCOE特任教官のうち3名が学会賞を授与され、国内の主要学会(総会)での招待講演、シンポジウム依頼、座長依頼も数多くなされた。彼らの多くは、基盤研究(B)以上の科学研究費補助金、特定領域研究など高額の研究費を研究代表者として受け、独自の研究費で十分な研究を責任をもって実行することが可能であった。同様の厳しい審査を経て選抜されたCOE研究員(ポストドク)には初年度の助手に匹敵する給与を支給し、優秀な大学院生はリサーチ・アシスタント(COE-RA)に任命し、経済的支援を行った。このように、優秀な人材の発掘と支援が効果的に進行してきた。本事業計画の進行期間内に2回実施された外国人を含む外部評価委員による審査では、いずれの特任教員も極めて国際的に高い水準の研究を実施し、将来性に富んだ研究能力を有するものとの評価結果が得られた。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

免疫領域では、世界に先駆けたAIDの発見と抗体のクラススイッチ機構の解明および発がんへの関与、免疫抑制レセプターの発見とその免疫病態における機能解明、プロスタグランジンおよびその受容体を中心とする炎症やアレルギーに関わる分子機構の解明、G蛋白免疫シグナルと新しいがん免疫機構の研究およびその臨床応用など、国際的に評価の高い独創的な基礎研究を発信し続けてしている。さらに、感染進展における細菌由来蛋白分子と宿主防御免疫機構における相互関係の解明、自己免疫病における自己抗体の役割に関する先駆的な研究、細菌による炎症・発がん機構の解明など、感染免疫や臨床免疫研究領域でも国際的に高い評価の得られる成果が多数生まれた。

がん領域では、多重変異マウスおよび遺伝子改変

培養細胞を用いたがん化機構の解明を進め、がん抑制遺伝子 *Apc* と他の遺伝子 (*Cdx2*, *Smad4*) に 2 重変異を持つマウスにおける発がん部位の変化 (小腸→大腸) と新たな浸潤メカニズム (骨髄系細胞の関与)、原がん遺伝子 *N-Ras* および新規遺伝子 *RECK* のがん抑制機能、DNA 相同組換えにおける *Ubc13* (*Rad18*, *Ubc13*) および DNA ポリメラーゼ (*POLQ*) の役割、FRET 法による *Ras* および *Rho* ファミリー低分子量 Gタンパク質の動態などが解明され、何れも国際的に高い評価が得られた。

老化・生活習慣病領域では、老化モデルマウスから単離した *Klotho* 遺伝子の生体恒常性維持機構における役割の解明、ナトリウム利尿ペプチドファミリーや脂肪細胞から分泌されるレプチンの解析とそれらを用いた新規診断法や治療法の確立、酸化 LDL 受容体 LOX-1 と血中可溶性 LOX-1 の測定による急性冠症候群の診断、インスリン分泌や糖尿病治療の鍵となる ATP 感受性カリウムチャネルの分子基盤の解明など、生物学的老化の機序や老化・生活習慣が深く関わる疾患分野で先駆的な研究が実施され、国際的に高く評価された。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

先端的に推進されている個別研究の統合と発展を促進するために、ハードとソフトの両面での有機的連携を意識した拠点形成を進めてきた。とくに動物実験の中央管理化及び遺伝子改変動物作出維持を可能とする設備充実を進め、何れの領域でも同様のレベルの遺伝子改変動物の使用が可能となった。ソフト面では、事業推進打合せ会では主要な研究成果の紹介も併せて行い、領域別コキウム、国際シンポジウムなどの開催時には本事業関係者 (事業推進担当者、特任教員、ホスト、RA など) 全員に出席を義務付け、口頭発表者以外はポスター発表を行い、領域を越えた知見の共有化と本研究科における 3 領域の研究全体の現状把握を可能とすることを図ってきた。事業における評価や採用審査には極力全事業推進担当者があたり、全体像の認識のもとに個別研究の推進と協力体制構築が行われるよう留意した。その結果、基礎・臨床の連携が進んだ。また、遺伝子改変マウス/ラットデータベースを作成公表し、各個研究室で得られた個別情報へのアクセスを可能とし共有化を図った。

5) 国際的競争力ある大学づくりへの貢献度

国際化をすすめる努力として、大学院生の時期から世界に通用する研究者になることを意識させ

るために、COE Travel Award を設け、延べ 54 回、大学院生の海外学会発表を支援した。さらにトップサイエンスに触れる機会を設けるため、ノーベル賞受賞者の Robin Warren 教授を特別セミナーに招聘、また英語による効果的な研究成果発信の方法を学ばせる試みとして、姉妹校であるペンシルバニア大学医学部の Neal Nathanson 名誉教授を数回招聘し、英語論文の執筆方法や英語によるプレゼンテーション法に関する英語でのセミナーを開催した。また 17 年度より COE 研究に携わる大学院生のうち 4 回生と COE-RA を対象に TOEIC の受験を補助した。一方、国際シンポジウムは大学院生が当該領域の最新の知識を得、彼ら自身の研究活動をアピールし、英語によるセミナーに習熟し、そして参加者との共同研究を成立させるというさまざまな点で貴重な研究者教育の機会となる。そのような観点から、国際シンポジウムを 4 回開催し、そのうち 3 回は COE 特任教員、COE 研究員、CEO 大学院に責任をもってオーガナイズさせ、教育的効果が最大限発揮されるよう工夫した。以上の努力によりどれだけの効果があがったかを数値的に評価することは困難であるが、この 5 年間でとくに若手 (ホスト、院生など) の英語による発表力は向上したことは多くの関係者が実感している。また、国際的に高い評価のある一流国際誌への掲載論文にも、多くの院生やホストが著者となっており、これも国際的競争力向上の表れとすることができる。

6) 国内外に向けた情報発信

本プログラムは実際には平成 15 年秋から予算配当を受けたが、同年末には独自のホームページを開設し、本研究による成果や若手育成の実績をすべて逐次公表してきた。個別の研究成果の公表は基本的には原著論文としての国際的英文誌での公表であるが、とくにその成果をまとめて公表する機会として 2004 年 10 月、2007 年 6 月に国際シンポジウムを開催し、招待した著明な国内外の研究者も含めて最新の情報交換を行った。本計画により作成された遺伝子改変マウスのデータベースも、本ホームページを経由して公開され研究者に情報が提供されている。

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)

動物実験施設の中央管理化とレベルアップによる共通基盤整備

事業推進担当者 (20 名) の各専門領域は異なる

が、本プログラムの目標達成における一貫した共通点として、遺伝子変異マウスと疾患モデル動物を基盤とすることが挙げられる。そこで、本申請プログラムの採択・拠点形成費の交付を受けて、初年度には動物実験施設の充実と変異マウスのデータベース作成を重視した予算執行を行った。本学の動物実験施設は、その老朽化と狭隘化に対処すべく大型改修工事が行われたところであり、実験動物収容数の増加には十分対処が可能となっていたが、本プログラムの将来展開を重視する観点から、医学研究科内の複数の動物飼育施設の統廃合と中央管理化を進め、検疫・隔離システムとマウスの行動解析システムの重点的整備を図った。さらに、これまで学内各研究室で作出されてきた各種遺伝子改変マウスや疾患モデルマウスのデータベース化と研究科内公表を図り、研究者間の情報共有・相互利用に資することとした。

若手研究者の研究活動支援

・平成 15-16 年度にかけて多数(17 名)の応募者から厳選された 7 名の COE 特任教官(准教授 6、助教 1)を任用し、特任補助研究員とともに 7 つの独立プロジェクト研究を発足させた。

・医学研究科には約 700 名の大学院学生が在籍し、研究室における実験研究の実質的推進力となっている。これらの学生が研究に専念する環境を保証する目的で、COE プロジェクト採用の Research Assistant (RA) 制度を新たに設置した。従来全国の大学に交付されてきた RA/TA 経費による月額よりやや高額の支給とした代わりに、プロジェクト内容との整合性、学会発表や論文公表状況などに関する厳しい書面審査を行い、免疫、がん、老化の各領域で各年度 26 名～40 名の採用を行った。これらの RA は単年度任用とし、毎年新たな審査で厳選の上採択雇用した。

・学位取得者の中でとくに優秀な者を選抜し、2 年の任期で平成 16-19 年度の 4 年間でのべ 14 名を COE ホストとして任用した。COE ホストは COE 事業に関わる庶務作業のコーディネートの企画にも積極的に参加させた。

・大学院生による研究の国際的公表を促進する目的で、国際学会への発表派遣事業を実施し、事業推進担当者による厳格な書面審査により、54 名を採択し海外学会での発表のための渡航を補助した。

・大学院生などの英語での発表力、英文執筆能力

を高めることを目的とし、姉妹校締結の米国ペンシルバニア大学名誉教授による英語論文の書き方、英語での発表法の集中セミナーを企画実施した。

・COE 特任教官を中心とし、RA 雇用者を含めた若手研究者が主体的に企画し運営するコキウムを開催した。

・免疫・がん・老化に関わる特任准教授が講演するワークショップを企画実施し、他領域の研究を若手が学ぶ機会を提供した。

相互連絡・情報交換体制の構築

多くの異なった研究グループが各々独自の研究活動を積極的に推進することが重要であるが、同時に、他の研究グループの研究内容と動向を認識し、必要に応じて緊密な連携をとることが全体としての拠点形成と目標の達成には重要である。そのために、頻回に事業担当推進者会議を開催して討議を行い、進行状況の認識を深め、方向修正を行った。また、COE 特任教官、RA、海外渡航支援などの書面審査やヒアリングには原則として事業推進担当者が全員あたることとし、公正かつ客観的な運用を企図した。

本プロジェクトが対象とする分野は、免疫、がん、老化の 3 領域であるため、各研究分野別の委員会(事業担当推進者)と、動物実験、病理学、組織学などの専門教授から成る支援促進委員会を設置し、領域分野別の推進体制と支援体制の強化を図った。また、事業担当推進者(20 名)のほか、特任教官、COE 採用 RA、プロジェクト研究関係者(教官、院生)などが一堂に会する COE 全体連絡会議を開催し、COE 拠点形成プロジェクト進行状況の説明と討論、特任助教授による新規プロジェクトの説明、個別カテゴリ連絡機関に関する討論などを行った。

情報公開、外部評価

本 COE 拠点形成プロジェクトに関する活動を内外に公開し、またこれに参画する多くの研究者に遅滞なく情報を提供する目的で、ホームページを開設し公開した。このホームページのレイアウト作成は専門業者に依頼したが、開設以降の内容の更新や新規掲載には本業務に熟達した院生を配置し、逐次更新業務を行ってきた。

平成 16 年 10 月と平成 19 年 6 月に本拠点の総合的学術発表及び国内からの著名な研究者を招聘してシンポジウム開催並びに外部評価を実施、講演等を実施した。

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	京都大学	拠点番号	F15
拠点のプログラム名称	「病態解明を目指す基礎医学研究拠点」(多重遺伝子変異による病態解明)		
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. Kaido T, Imamura M: Images in clinical medicine. Giant hepatic hemangioma. Kaido T, N Engl J Med. 349(20):e19, 2003. 2. Katagiri K, Maeda A, Shimonaka M, Kinashi T: RAPL, a Rap1-binding molecule that mediates Rap1-induced adhesion through spatial regulation of LFA-1. Katagiri K, Nat Immunol. 4(8):741-748, 2003. 3. Nitta T, Hata M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, Furuse M, Tsukita S: Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. Nitta T, J Cell Biol. 161(3):459-460, 2003. 4. Ta VT, Nagaoka H, Catalan N, Durandy A, Fischer A, Imai K, Nonoyama S, Tashiro J, Ikegawa M, Ito S, Kinoshita K, Muramatsu M, Honjo T: AID mutant analyses indicate requirement for class-switch-specific cofactors. Ta VT, Nat Immunol. 4(9):843-848, 2003. 5. Begum NA, Kinoshita K, Kakazu N, Muramatsu M, Nagaoka H, Shinkura R, Biniszkievicz D, Boyer LA, Jaenisch R, and Honjo T: Uracil DNA glycosylase activity is dispensable for immunoglobulin class switch. Begum NA, Science. 305(5687):1160-1163, 2004. 6. Yasuda S, Ocegueda-Yanez F, Kato T, Okamoto M, Yonemura S, Terada Y, Ishizaki T, Narumiya S: Cdc42 and mDia3 regulate microtubule attachment to kinetochores. Yasuda S, Nature. 428(6984):767-771, 2004. 7. Oshima H, Oshima M, Inaba K, Taketo MM: Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice. Oshima H, EMBO J. 23(7):1669-1678, 2004. 8. Serikawa T: Colourful history of Japan's rat resources. Serikawa T, Nature. 429(6987):15, 2004. 9. Taketo MM: Shutting down Wnt signal-activated cancer. Taketo MM, Nat Genet. 36(4):320-322, 2004 10. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, Lee JK, Kamiya K, Kitaichi K, Yamamoto K, Ito M, Kondo T, Iino S, Inden Y, Hirai M, Murohara T, Kodama I, Nabeshima Y: Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. Takeshita K, Circulation 109(14):1776-1782, 2004. 11. Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, Arai H, Oida H, Yurugi-Kobayashi T, Yamashita JK, Katagiri H, Majima M, Yokode M, Kita T, Narumiya S: Roles of thromboxane A and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. Kobayashi T, J Clin Invest. 114(6): 784-794, 2004. 12. Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Lee J, Yoshimoto M, Ogonuki N, Miki H, Baba S, Kato T, Kazuki Y, Toyokuni S, Toyoshima M, Niwa O, Oshimura M, Heike T, Nakahata T, Ishino F, Ogura A, Shinohara T: Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis. Kanatsu-Shinohara M, Cell 119(7):1001-1012, 2004. 13. Honjo T, Nagaoka H, Shinkura R and Muramatsu M: <u>AID to overcome the limitation of genomic information. Honjo T, Nat Immunol. 6(7):655-661, 2005.</u> 14. <u>Kunikata T</u>, Yamane H, Segi E, Matsuoka T, Sugimoto Y, Tanaka S, Tanaka H, Nagai H, Ichikawa A, Narumiya S: Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. Kunikata T, Nat Immunol. 6(5): 524-531, 2005. 15. Matsuoka Y, Furuyashiki T, Yamada K, Nagai T, Bito H, Tanaka Y, Kitaoka S, Ushikubi F, Nabeshima T & Narumiya S: Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. Matsuoka Y, Proc Natl Acad Sci USA. 102(144): 16066-16071, 2005. 16. Ito S, Fujimori T, Furuya A, Satoh J, Nabeshima Y, Nabeshima Y: Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking betaKlotho. Ito S, J Clin Invest. 115(8): 2202-2208, 2005 17. Ihara M, Kinoshita A, Yamada S, Tanaka H, Tanigaki A, Kitano A, Goto M, Okubo K, Nishiyama H, Ogawa O, Takahashi C, Itohara S, Nishimune Y, Noda M, Kinoshita M: Cortical organization by the septin cytoskeleton is essential for structural and mechanical integrity of mammalian spermatozoa. Ihara M, Dev Cell. 8(3): 343-352, 2005. 18. Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. Hayashida K, Circulation. 112(6):812-818, 2005.			

19. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Takeda J, Nanakin A, Hisatsune H, Seno H, Takasawa S, Okamoto H, Fujimori T, Chiba T: REG I α protein may function as a trophic and/or anti-apoptotic factor in the development of gastric cancer. Sekikawa A, Gastroenterology. 128(3):642–653, 2005.
20. Ishikawa H, Kubo A, Tsukita S, Tsukita S: Ishikawa H: Odf2/cenexin-deficient mother centrioles lack the distal/subdistal appendages and the ability to generate primary cilia. Ishikawa H, Nat Cell Biol. 7(5):517–524, 2005.
21. Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, Ide C, Nabeshima Y: Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. Dezawa M, Science. 309(5732):314–317, 2005.
22. Okazaki T, Honjo T: Rejuvenating exhausted T cells during chronic viral infection. Okazaki T, Cell 124(3):459–461, 2006.
23. Honda T, Segi-Nishida E, Miyachi Y, Narumiya S: Prostacyclin-IP signaling and prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling both mediate joint inflammation in mouse collagen-induced arthritis. Honda T, J Exp Med. 203(2): 325–335, 2006.
24. Kawase K, Nakamura T, Takaya A, Aoki K, Namikawa K, Kiyama H, Inagaki S, Takemoto H, Saltiel AR, Matsuda M: GTP hydrolysis by the Rho family GTPase TC10 promotes exocytic vesicle fusion. Kawase K, Dev Cell. 11(3):411–421, 2006.
25. Terai K, Matsuda M: The amino-terminal B-Raf-specific region mediates calcium -dependent homo- and hetero-dimerization of Raf. EMBO J. 25(15):3556–3564, 2006.
26. Yanagita M, Okuda T, Endo S, Tanaka M, Takahashi K, Sugiyama F, Kunita S, Takahashi S, Fukatsu A, Yanagisawa M, Kita T, Sakurai T: Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury. Yanagita M, J Clin Invest. 116(1):70–79, 2006.
27. Yoshimura M, Kohzaki M, Nakamura J, Asagoshi K, Sonoda E, Hou E, Prasad R, Wilson SH, Tano K, Yasui A, Lan L, Seki M, Wood RD, Arakawa H, Buerstedde JM, Hochegger H, Okada T, Hiraoka M, Takeda S: Vertebrate POLQ and POL β cooperate in base excision repair of oxidative DNA damage. Yoshimura A, Mol Cell. 24(1): 115–125, 2006.
28. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki I, Honjo T and Chiba T: Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Matsumoto Y, Nat Med. 13(4):470–476, 2007.
29. Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K, Furuyashiki T, Murata T, Segi-Nishida E, Soontrapa K, Matsuoka T, Miyachi Y, Narumiya S: Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. Nagamachi M, J Exp Med. 204(12):2865–2874, 2007.
30. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, Kudo M, Sato T, Chiba T: Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ikeda K, Ann Intern Med. 146(9):649–656, 2007.
31. Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, Haga H, Ikai I, Uemoto S, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. Komori J, Hepatology. 47(3):888–896, 2007.
32. Zhao GY, Sonoda E, Barber LJ, Oka H, Murakawa Y, Yamada K, Ikura T, Wang X, Kobayashi M, Yamamoto K, Boulton SJ, Takeda S: A critical role for the ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 in initiating homologous recombination. Zhao GY, Mol Cell. 25(5):663–675, 2007.
33. Kitamura T, Kometani K, Hashida H, Matsunaga A, Miyoshi H, Hosogi H, Aoki M, Oshima M, Hattori M, Takabayashi A, Minato N, Taketo MM: SMAD4-deficient intestinal tumors recruit CCR1+ myeloid cells that promote invasion. Kitamura T, Nat Genet. 39(4):467–475, 2007.
34. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, Obuse C, Togashi K, Tominaga M, Kita N, Tomiyama K, Iijima J, Nabeshima Y, Fujioka M, Asato R, Tanaka S, Kojima K, Ito J, Nozaki K, Hashimoto N, Ito T, Nishio T, Uchiyama T, Fujimori T, Nabeshima Y: alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. Imura A, Science. 316(5831):1615–1618, 2007.
35. Yoshida S, Sukeno M, Nabeshima Y: A Vascular-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. Science. 317(5845):1722–1776, 2007.
36. Sato A, Hirai T, Imura A, Kita A, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M: Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. Sato A, Proc Natl Acad Sci USA. 104(7): 2361–2365, 2007.
37. Muraguchi T, Takegami Y, Ohtsuka T, Kitajima S, Chandana EP, Omura A, Miki T, Takahashi R, Matsumoto N, Ludwig A, Noda M, Takahashi C: RECK modulates Notch signaling during cortical neurogenesis by regulating ADAM10. Muraguchi T, Nat Neurosci. 10(7):838–845, 2007.
38. Ito N, Eto M, Nakamura E, Takahashi A, Tsukamoto T, Toma H, Nakazawa H, Hirao Y, Uemura H, Kagawa S, Kanayama H, Nose Y, Kinukawa N, Nakamura T, Jinnai N, Seki T, Takamatsu M, Masui Y, Naito S, Ogawa O: STAT3 polymorphism predicts interferon-alfa response in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ito N, J Clin Oncol. 25(19): 2785–2791, 2007.
39. Kinoshita M, Takeda S: Connecting the Dots between Septins and the DNA Damage Checkpoint. Kinoshita M, Cell 130(5): 777–779, 2007.
40. Honjo T: A memoir on AID, which engraves antibody memory on DNA. (Essay) Nat Immunol. 9(4):335–337, 2008.

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))

・第1回国際シンポジウム・2004.10.28-30・芝蘭会館・398名(31名)・Frederick Alt(米・ハーバード医大)、Neal Copeland(米・フレデリック国際がんセンター)、Joachim Herz(米・南西医学センター)、Yoshiaki Ito(シンガポール・分子細胞生物学研究所)他

・若手研究者主催国際ワークショップ・2006.2.4・芝蘭会館・100名(12名)・Michael Leiber(米・南カリフォルニア大)、Gabriele Bergers(米・カリフォルニア大)、Osamu Takeuchi(大阪大学)

・ノーベル賞講演・2004.6.26・芝蘭会館・約100名(不明)・Robin Warren(豪・西オーストラリア大)

・国際老化コロキウム・2004.9.2・京大会館・60名(2名)・Mark E. Fortini(米・国立癌研究所)、岡澤均(東京医科歯科大学)、柳沢勝彦(国立長寿医療センター研究所)他

・国際がんコロキウム・2006.10.7・芝蘭会館・88名(4名)・Minjung Kim(米・ハーバード医大)、Robert M. Hoffman(米・カリフォルニア大)、村上善則(国立がんセンター)他

・国際免疫コロキウム・2006.11.4・芝蘭会館・108名(18名)・Ofer Mandelboim(イスラエル・ヒブル大)、Pere Santamaria(加・カルガリー大)、松本直樹(東京大学)他

・21COE SYMPOSIUM 2007・2007.6.1-2・348名(33名)・Raymond DuBois(米・アンダーソンがんセンター)、James C. Hogg(加・ブリティッシュコロンビア大)、Linda Partridge(英・ロンドンカレッジ大)他

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

・COE研究員(准教授7名・助教10名・教務補佐員1名)の採用:COE准教授を中心にCOE関連の研究をサポートした。(2003-2007)

・COEリサーチ・アシスタントの採用:各年度27~40名の博士課程在籍大学院生を選考の上採用し、COE各研究分野に参画させ研究の効果的推進を図ると共に研究遂行能力の育成を計った。(2003-2007)

・COEポスドクターの採用:大学院博士課程修了者を対象に選考の上採用し、2年の任期でCOEに係る研究に参画させ、業績を報告させた。(2004-2007)

・海外学会発表派遣補助事業:各年度10~15名程度の博士課程在籍者、COEポスドクター、研究生、研修員、助手職の附属病院医員、JST特別研究員、事業推進担当者教室所属の研究員(ポスドクター)を対象に選考の上採用し、海外の主要学会等にて発表と情報収集をさせ、報告させた。(2003-2007)

・COEリサーチ・アシスタント主催でシンポジウムを実施した。(2005.3.19)

・ペンシルバニア大学よりNeil Nathanson教授を迎え英文論文作成ワークショップ(2005-2006 計4回)を行った。

・ペンシルバニア大学よりNeil Nathanson教授を迎え英語によるプレゼンテーション教育講義「How to Make a Scientific Presentation?」を行った。(2005)

・最終学年およびCOE関連学生を対象に、学内でTOEIC-IPテストを実施して英語能力強化へのモチベーションを高めた。(2005-2007)

・免疫・がん・老化の3領域それぞれの若手研究者が主体となり各領域の情報収集および内部討論を目的としたコロキウムを実施した。(2004)

・COE採用のリサーチ・アシスタントが中心となり運営を行って全RA主催シンポジウムを開催した。(2004)

・COE採用の若手研究者(准教授・助教)が中心となりシンポジウムを行い、がん分野の相互交流と情報交換を行った。(2005)

・病態解明における基礎・臨床を横断する各領域合同のコロキウムを実施した。(2005)

・若手研究者の企画・主催でがん・免疫・老化の3分野で外国人研究者を招き国際コロキウム(3回)を実施し、若手研究者(COE准教授・COE助教)の口頭発表、およびCOEポスドクター、COEリサーチ・アシスタントによるポスター発表をすべて英語で行った。(2006)

・COE国際シンポジウム(2004/2007)を実施、海外の著名な研究者による研究発表及び若手研究者(COE准教授・COE助教)の口頭発表、およびCOEポスドクター、COEリサーチ・アシスタントによるポスター発表をすべて英語で行った。

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)

拠点形成計画全体については、主として遺伝子変異モデルを用い、「免疫」、「がん」、「老化」の3領域で病態の解明を目的とした研究教育拠点であり、評価の高い国際雑誌への論文掲載も多く、各領域において、事業期間中に優れた業績をあげており、評価できる。また、国際シンポジウムをはじめ国際的な情報発信も活発であり、外部の評価も高く、世界的拠点形成という目的は十分に達成されたと評価する。

人材育成面については、リサーチ・アシスタント（COE-RA）やCOE特任教官などの工夫により拠点活動が活性化されているとともに、若手研究者の育成には、効果的な支援が行われており、業績にも反映され、拠点形成に対する若手研究者の寄与も認められ、評価できる。

研究活動面については、各分野での研究活動は活発で、特に、AID（活性化誘導シチジン脱アミノ酵素）の発見や抗体クラススイッチ機構の解明など免疫領域における成果は高く評価できる。また、実験施設の整備、疾患モデルマウスのデータベース化も進展している。

事業終了後については、これまでの事業推進担当者の業績から更なる展開が期待され、基礎的研究とともに今後は探索医療など臨床への展開を期待する。