

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. 機関の代表者 (学長)	(大学名) 神戸大学	機関番号	14501
	(ふりがな<ローマ字>) NOGAMI TOMOYUKI (氏名) 野上智行		

2. 大学の将来構想

(1) 研究科の整備と四大学術系列構想

神戸大学は、研究大学としての基本的要素を整備するために、段階的に大学院改革を進めてきたが、平成11年度に8研究科の全てに博士課程を完備した。平成15年度には、神戸商船大学と統合し、我が国最初の海事科学の研究拠点を構築するとともに、自然科学研究科の改組を準備している。

本学では、人文科学から生命科学に及ぶ広範な研究分野を有する現在の研究教育組織を各分野の学問的伝統を継承し、「人文・人間科学系列」、「社会科学系列」、「自然科学系列」及び「生命科学系列」という4つの領域に系列化し、各分野での研究教育の一層の発展と学際的な新領域の創出を実現しつつある。

そこで、「生命科学系列」では、自然科学研究科と医学系研究科との連携を強化する。「自然科学系列」では、神戸商船大学との統合を行うとともに、これまでの自然科学研究科の理念としてきた「学際性」、「総合性」を保持しつつ、10の学際的専攻に再編成する。

「人文・人間科学系列」では、文化学研究科、総合人間科学研究科の連携を強化し、世界の人文・人間科学の研究教育拠点として更なる整備を図る。「社会科学系列」では、既に研究大学院として重点化している法学・経済学・経営学の3研究科の専攻群を世界に冠たるCOEとして充実するとともに、専門職大学院における高度専門職業人育成プログラムの整備を図る。

これらを基盤として、平成13年度に設置した「学術研究推進機構」の下で、世界のトップレベルにある研究グループ、特色ある学問分野の開拓を通じて独創的・画期的な成果が期待できる研究プロジェクトを重点的に支援し、これを核として国際的に競争優位な学問分野・研究拠点の数を増大していくことにより、世界最高水準の大学を構築する。

(2) 特色ある支援体制と研究成果の社会還元

「学術研究推進機構」に加え、学生や研究者を国際的に活躍できるよう育成する立場から「国際交流推進機構」を設置し、神戸大学と海外諸機関との連携、人的交流及び研究協力の促進、さらに、海外で展開する神戸大学の学術的な諸活動を一元的に管理運営し支援を行う。

また、学内の共同研究開発センターを拡充・改組し、「連携創造センター」を発足させ、外部TLO機関等との緊密な連携の下で国際的意義を持つ研究成果の社会還元を行う体制をとる。

(3) 学長を中心としてマネジメント体制

1) 学長運営会議と企画調査室

学長、副学長(3名)、学長補佐(2名)、事務局長で構成する学長運営会議を設け、研究教育組織の改編、研究施設・研究スペースの整備、研究者及び研究支援者の措置等について基本的戦略を決定する。COE申請において、研究科を横断する、あるいは研究センターを中心とした複数専攻からの提案の中から特色ある研究プログラムを選定した。また、大学運営に必要な基礎的資料の収集や分析を行うため、企画調査室を設けている。

2) 学術研究推進機構

部局を超えた学術研究の促進と産学官民連携を展開するために「学術研究推進機構」を発足させている。同機構は、学術研究体制の整備・充実、将来発展が見込まれる研究グループの育成・支援、優れた若手研究者の発掘・支援等を担う。

3) 研究教育評価機構、国際交流推進機構と国際学術交流基金

神戸大学の教育計画、体制の確立と点検・評価、学術研究の恒常的な評価とチェックを行うために「研究教育評価機構」を発足させる。また、「国際交流推進機構」を平成15年に発足させ、海外諸機関との連携など全学的国際交流を実現する。さらに、本学創立百周年記念募金をベースに、大学院学生や若手研究者らの教育・学術研究や国際的な展開を可能とする基金を創設することとしている。

4) 評価に基づく研究環境の整備

自然科学研究科の新築棟では、高い評価を得たプロジェクトのみが新たな研究室を確保できるシステムを導入している。また、学長の判断により、大型の研究費を獲得した教官に対してプロジェクトが完了するまでの期間、助手を配置している。

3. 達成状況及び今後の展望

(1) 研究科の整備と四大学術系列の充実

神戸大学は、「人文・人間科学系」、「社会科学系」、「自然科学系」、「生命・医学系」の4つの学術系列を教育研究の柱とするとともに、平成15年10月に神戸商船大学との統合を実現し、それぞれの学術研究分野の一層の充実・発展を図るため、これらの学術系列を連携・融合する学際的な新領域の開拓を全学的に推進してきた。こうした基盤の上に、**平成18年11月に「神戸大学ビジョン2015」を策定**した。本ビジョンに基づき、チェンジ、チャレンジ、エクセレンスの段階的なフェーズを経て、2015年までに、グローバル・エクセレンス、すなわち世界トップクラスの研究教育の実現を目指している。

さらに、四大学術系列の一層の連携と融合を図るため、平成19年4月に全ての教育研究分野を学部から博士課程に至る一貫した教育研究体制に整備し、12研究科（人文学、国際文化学、人間発達環境学、法学、経済学、経営学、理学、医学系、工学、農学、海事科学、国際協力）体制とし、先端融合研究を戦略的に遂行する「自然科学系先端融合研究環」を新たに設置した。また、MBAや法科大学院などの専門職大学院も整備している。

## （2）特色ある支援体制と研究成果の社会還元

事業推進中の**21世紀COEプログラム採択拠点**を更に発展させ、重点的に推進するため学長裁量枠定員を配置するとともに、**プロジェクト研究室を措置**した。また、「**学内発の卓越した研究プロジェクト**」制度を設け、**学長裁量枠定員を重点配置し**、神戸大学の「**コア研究**」を形成していく研究環境の整備を進めるとともに、神戸大学独自の「**教育研究活性化支援経費**」及び「**若手研究者育成支援経費**」を投入して、新たな学術分野の創出を支援している。

国際的連携については、国際交流推進機構（平成15年2月設置）に「**国際交流推進本部**」（平成17年7月）を設け、国際交流戦略と国際交流支援業務態勢を強化した。

研究成果の社会還元については、**連携創造センター**を**連携創造本部**として拡充・改組（平成17年10月）し、事務支援体制も強化して研究成果の社会還元強化に努めている。

## （3）学長を中心としたマネジメント体制

学長を中心としたマネジメント体制については、法人化後、**学長運営会議**を学長を中心とする**役員会**として整備し、また、**企画調査室及び研究教育評価機構**（設置予定）を**企画室、情報管理室、経営評価室**

としてそれぞれ整備した。役員会の下、学術研究推進機構の中に研究担当理事を室長とする学術研究推進室を設置、さらに、この学術研究推進室を拡充・改組して研究担当理事を本部長とする「**学術研究推進本部**」（平成19年2月）を設置し、若手研究者育成と女性研究者育成支援を含む研究推進の基本戦略の具体化を行っている。推進本部の中に21世紀COE拠点を支援する**COE推進委員会**を設置しており、今後、国際交流推進機構、大学教育推進機構（平成17年7月設置）、男女共同参画推進室（平成19年2月設置）等との連携を図りながら、さらには**神戸大学学術研究アドバイザーボード**（平成19年3月設置）の助言を得て、各21世紀COE拠点の支援をしていく。

また、**コンプライアンス室**（平成19年4月設置）により、公的研究費の運営・管理に関する責任と権限の体系を明確にして、補助金の適正な執行を行うこととしている。

運営費交付金、教育研究活性化支援経費、神戸大学基金及び外部資金による学内予算措置により次の事業を組織的に支援する。

- ①「**教育研究組織の再編**」
- ②「**施設・スペースの整備**」
- ③「**研究者及び教育研究支援者の措置**」
- ④「**革新的な教育研究拠点における有為な若手の人材育成**」

特に、有為な若手研究者のスタートアップ支援や研究環境の整備を進めるため学内予算措置により「**キャリア支援**」、「**研究環境の整備**」、「**国際的連携**」、「**女性研究者支援**」等の支援策を講じる。また、補助事業終了後の大学としての具体的支援方策としては、学術研究推進本部を中心に**グローバルCOEとして再構築する**とともに、本学の「**コア研究**」として位置付け、引き続き重点的に支援していく。さらに、学術研究アドバイザーボードからの助言に基づいて、**優先的資源配分の対象とする**。大学として世界に誇る研究教育拠点として更に発展させて世界をリードするとともに、優秀な若手研究者を育成して国内外に輩出し、学術的にも社会的にも貢献する計画である。そのために、**学長裁量枠定員を重点配置して教育研究体制を強化**する。優秀な国内外の学生のための奨学金制度や海外拠点の整備には**神戸大学基金**を、若手研究者への研究スペースやスタートアップ支援など様々な支援には、**教育研究活性化支援経費及び若手研究者育成支援経費**を充当する。



## 6. 拠点形成の目的

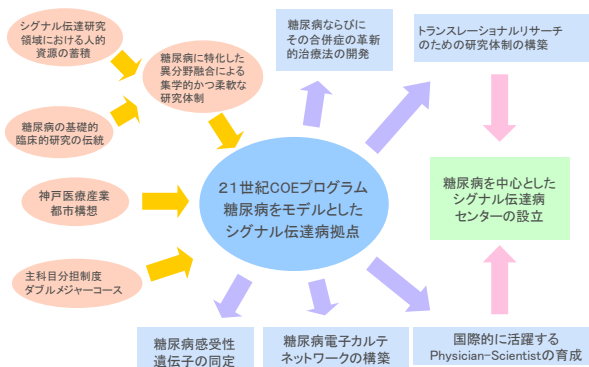
今や国民病といわれる糖尿病は、がん、脳卒中、高血圧などとともに、高齢化社会を迎える 21 世紀に克服すべき疾病として内閣府総合科学技術会議によってとりあげられ、その克服は社会的課題となっている。近年、生命現象をシグナル伝達の視点から解明する研究が盛んになってきた。この視点から、糖尿病は膵β細胞においてインスリンを分泌する過程や、肝臓や筋肉などの末梢組織においてインスリン作用を発現する過程のシグナル伝達異常によって生じると捉えることができる。従って、糖尿病は代表的な「シグナル伝達病」ということができる。

本研究科においては、シグナル伝達ならびに糖尿病領域において現在までの実績と人的資源の蓄積に秀でており、その活用のためには、糖尿病に特化して、従来の枠を越えた柔軟かつ新たな研究教育体制を構築することが不可欠である。すなわち、専門の異なる研究者が統一的な共同研究体制を構築して、シグナル伝達の視点から糖尿病ならびにその合併症の発症に関与する分子を同定するとともに、その分子を標的とした新しい治療法の開発を目指す。そのために、神戸医療産業都市構想の中核をなす諸機関とも連携し、基礎研究の成果を臨床に応用可能とする研究体制を構築する。このような研究体制の構築は、糖尿病以外のシグナル伝達病についての研究拠点を、神戸の地に今後形成するためにも非常に重要である。

また、このような研究・医療を担う人材の育成が非常に重要であることは論をまたない。そのためには、基礎医学と臨床医学の両者の研究経験を持ち、「臨床もわかる研究者」あるいは「scientific mindを持った臨床家」であるphysician-scientistの育成が重要である。以上のような背景から、本拠点は、糖尿病をモデル疾患として、①シグナル伝達研究を基盤とした病因の解明、②解明された病因を新しい治療に結びつける体制の構築、③電子カルテを使った糖尿病診療の新しいネットワークの構築、④それを担うphysician-scientistの育成を目的とした世界最高レベルの研究教育拠点を形成することを目的とする。

2010年には世界の糖尿病人口は2億2千万人と予想されている。中でもアジア地域においては激増し、世界の糖尿病人口の60%以上を占めるとされ、この地

域をリードする立場にある我が国で糖尿病研究を推進する意義は大きい。しかもシグナル伝達研究、糖尿病研究で実績がある神戸大学に世界最高水準の糖尿病の研究教育拠点を形成することは極めて重要である。また、欧米においては大規模な予算のもと糖尿病領域における研究が非常に盛んに行われている。我が国においても、当該研究分野の研究者数は増加しており、活発な研究が行われている。このような欧米あるいは我が国における本領域の研究の著しい発展は、糖尿病患者の激増による社会的要請によるところが大きい。したがって、本COEにより糖尿病ならびに糖尿病合併症の成因を解明し、新しい予防法あるいは治療法を開発することは、学術的のみならず人類の健康増進の観点からその社会的な意義・波及効果が非常に大きいことは明らかである。また、この効果は、我が国のみにとどまらず国際社会にも大きな影響を与えるのは明らかである。



## 7. 研究実施計画

具体的な研究計画は以下のとおりである。

### ①シグナル伝達研究から糖尿病の新しい治療法開発へ

(i) 糖尿病ならびにその合併症の発症に関与するシグナル伝達分子の同定

専門の異なる研究部門が、従来の研究部門単位の枠を越えて、「シグナル伝達の視点から糖尿病ならびにその合併症の発症機序を解明する」という共通課題に集約して、統一的な共同研究体制を構築する。

「膵β細胞」、「肝、筋肉、脂肪細胞」、「脳」は有機的に協調して厳密に血糖制御していることより、これらの細胞・組織におけるシグナル伝達とその破綻を各研究部門が解明する。「膵β細胞」では、チャンネルならびにカルシウムを介するシグナル伝達(清野)、インスリンシグナル伝達(春日)、時計シグナル(岡村)、免疫学的破壊におけるシグナル伝達(横野)を中心に解析を進める。「肝、筋肉、脂肪細胞」では、インスリンシグナル伝達(春日)、インスリンシグナル伝達における低分子量G蛋白の役割(佐藤)ならびに時計シグナル(岡村)を中心に進める。「脳」によるシグナル統合については、視交叉上核(岡村)ならびに視床下部(千原)を中心に行う。また、候補となる基本的なシグナル伝達分子については酵母の系を用いて解析する(久野)。

糖尿病の合併症に関しては、酸化ストレスに対する細胞応答シグナル(南)、糖化反応中間体による腎細胞障害シグナル(深川、春日)、NO産生とインスリンシグナル(横山)ならびに網膜におけるシグナル伝達(根木)を中心にその血管合併症の発症メカニズムについて解析する。

さらに、以上の研究成果と最新の知見を有機的に連結した「知識ベース」を構築し(坂本・平成17年度より春日)、研究者間の緊密な連携と研究の効率化を図る。

細胞レベルで有望な分子については、その遺伝子改変マウスを作製し(饗場)、個体レベルでその表現型を形態学的(北澤)ならびに機能的に明らかにする。

(ii) 標的シグナル伝達分子の臨床医学への応用

個体レベルで糖尿病(合併症)を発症しうる分子については、その分子を標的とした新しい治療法の開発を試みる。その具体的方法は、標的分子の性質によっ

て異なるが、分泌蛋白あるいは抗体の大量生産、ならびに酵母あるいは培養細胞株を用いた薬物スクリーニング系の開発(久野)を行う。最終的には、臨床試験を行うが、これには臨床系の診療科(春日、千原、横山・平成19年度より平田)に加えて、臨床試験の専門家(鎌江)も加わり臨床試験計画をたて、先端医療センターと有機的に連携して実施する。

### ②糖尿病患者知的データベースの構築と糖尿病感受性遺伝子の同定ならびに診断法の確立

個体レベルで糖尿病(合併症)を発症しうる分子については、糖尿病患者についてその遺伝子多型を解析する(塩沢、春日)。糖尿病患者の食事量や運動量などの生活習慣の評価法を開発し(宮脇)、それらの情報も含む詳細な臨床情報を蓄積した電子カルテと、患者のゲノム情報を高度に統合した知的データベースを構築する(坂本・平成17年度より春日)。この知的データベースでは、データマイニングや遺伝統計の手法を活用して、臨床病態と遺伝子多型との関連を網羅的に探索し、糖尿病感受性遺伝子を同定するとともに遺伝素因と環境要因との相互作用を明らかにする(坂本)。さらに、その臨床応用のための簡便な遺伝子診断法の開発を行う(松尾)。これらの成果を関連医療機関において活用するため、糖尿病電子カルテネットワークを構築する(坂本・平成17年度より春日)。

### ③糖尿病に対する細胞治療法の開発

適用のある症例については、ドナーによる膵島移植を実施する。またドナーによる膵島の供給不足を解決するために、「膵島における再生シグナル」(黒田、清野)、「組織幹細胞からのインスリン産生細胞への分化」(黒田、清野、丹羽)について発生・再生科学総合研究センターと連携して研究開発を行う。

以上の研究計画を踏まえて、本拠点では、4つのワーキンググループ、すなわち、①膵β細胞・再生 ②インスリン作用 ③合併症 ④医療 の4つを立ち上げた。各ワーキンググループでは、従来の講座の枠を越えて1つの研究グループとして研究成績と研究内容の具体的計画について検討し、研究を進める。

## 8. 教育実施計画

### 1. 基本方針—世界に開かれた環境で世界をリードするphysician-scientistの育成

我々は、世界をリードするphysician-scientistを育成することを教育の基本方針とした。以下にこの方針に基づき具体的な計画を策定した。

### 2. 医学部入学直後から研究をスタートし、若手研究者として独立するための教育システム

#### (1) 医学部入学直後からの研究者育成カリキュラム

医学部医学科では入学直後から選択カリキュラムとして研究の現場に参加する「新医学研究コース」を導入している。本コースは、外部評価においても極めて高い評価を得ている。

#### (2) 生命科学系学士編入学制度によるphysician-scientistの計画的育成

もう一つの学部レベルでのユニークな制度として、生命科学系大学院修士課程修了者の学士編入学制度を実施している。学部在学中に医学の学習と大学院レベルの研究を両立させることを目的としており、在学中に行った研究を一流国際誌に発表している。

#### (3) 大学院博士課程教育「ダブルメジャーコース」の強化と「COEコース」の実施

本専攻では、大学院講座化に伴い「ダブルメジャーコース」を導入した。これは、基礎と臨床を同時に学ぶことで広い視野を持つphysician-scientist育成を目的としており、本研究科で20年以上続いた「主科目分担制度」を発展させたものである。また、本拠点では本コースを選択した学生を優先的にリサーチアシスタントとして採用し経済的支援を行う。さらに2-4年次でCOEコースとしてシグナル伝達病研究に関する知識とその現状について講義を行い、physician-scientistを育成する。

#### (4) COEポスドク制度によるphysician-scientistの育成

本計画ではCOEポスドク制度を設け、基礎研究者ばかりではなく、臨床系の教室に所属するphysician-scientistもポスドクに雇用し、基礎研究のみならず、基礎研究を臨床に応用するための研究、さらには臨床研究にも打ち込める環境を作る。

### (5) 若手研究者の独立支援システムの確立

臨床系の教室に属する若手研究者を含めて、できるだけ早く独立して研究が行えるようなシステム作りをする。具体的には、40歳以下の優れた若手研究者を対象とした5年任期制の独立ポスト（COE特任准教授）を創設し、独立した研究室を無償貸与するとともに、研究費を優遇しポスドクを採用できるようにする。

### 3. 世界に開かれた教育研究環境の確立

本研究科では、留学生の受け入れや日本学術振興会論博事業、日本国際協力事業団の研修生の受け入れなどを通じて、開発途上国の人材養成、国際的共同研究の実施など教育研究活動の国際化を積極的に推進してきた。また、本医学部には医学研究国際交流センターが附設されており、主としてアジア諸国を対象として医学研究・教育における学術交流を行ってきた。このような活動により、本専攻における留学生数は常時70人を超えている。本計画では以下の事業により更に世界に開かれた教育研究環境を確立する。

#### (1) 海外リエゾンオフィスの設置による優秀な留学生の確保

優秀な留学生をより多く受け入れるため、交流協定を結んでいる米国のワシントン大学（シアトル）、アジアのマヒドン大学（タイ）、フィリピン大学、国立シンガポール大学、北京大学、中国医科大学等リエゾンオフィスを置き、現地で入学試験を行う。

#### (2) 英語による教育と留学生支援体制の確立

現在でも一部行われている大学院カリキュラムの英語化を更に推し進め、英語のみで大学院を修了できる環境を確立する。また、大学院留学生を学部レベルの教育においてティーチングアシスタントとして採用し、学部教育の国際的通用性を高める。

#### (3) 海外の研究室との共同研究の促進と学会への参加

海外の研究室との共同研究に、あるいは海外で開催されるトップレベルのシンポジウム・技術講習会にポスドク、大学院生を積極的に参加させ、その渡航費、滞在費を援助する。また、海外の研究室からポスドク、大学院生を招聘して、拠点内のポスドク、大学院生と共同研究を行う。

## 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、糖尿病をモデルとしたシグナル伝達研究とそれを担うphysician-scientistの育成を目的とした世界最高レベルの研究教育拠点の設立を目的とした。

研究面においては、インスリン分泌や作用に関与する新たなシグナル伝達分子を同定しその機能を解明して糖尿病の発症・進展との関連を明らかにした。さらに、糖尿病の病態とシグナル伝達分子の機能との関連を個体レベル、臓器・組織レベルでも解析した。その結果、糖尿病の病態におけるp27Kip1、STAT3、PDK1、Noc2、Dok1等の分子の役割を明らかにし、糖尿病治療の新しい糸口を見出している。これらの研究成果は、Nature Medicine、Nature Genetics、The Journal of Clinical Investigation等のインパクトファクターの高い世界有数の雑誌に掲載され、新聞報道もされている。

国際シンポジウム、COE講演会・COEセミナー等の開催行事は、若手研究者にとって世界トップレベルの情報収集、海外研究者との交流の場となり、若手研究者の積極的な国際学会参加に繋がった。本拠点では、参加者の中から口頭発表あるいはポスター発表することを条件に旅費を支給した結果、期間中にCOE研究員や大学院生を中心に65名が国際学会に参加し、海外のトップレベルの学会でその研究成果を発表した。また、海外研究者の招聘の際にも、各研究室にて大学院生も交えた活発な意見交換が行われた。こうしたことから国際的に活躍するphysician-scientistの育成に関しても十分な効果があったと考えられる。

本拠点の外部評価委員会からは、ワーキンググループの内の連携強化が課題として指摘された。これを受けて本拠点ホームページ内に関係者専用のページを設けてワーキンググループの会合の日時と内容を公開して会合の活性化に努めるとともに、所属以外のワーキンググループにも参加できるようにした。また、COE研究討論会を第2回から1泊2日の合宿形式として十分意見交換できる時間を確保するなど、シンポジウム等の開催に際しては、参加者同士の交流を考慮したプログラム構成とし、ワーキンググループのみならず事業推進担当者間の連携を促進した。

以上の取り組みから、本拠点はシグナル伝達病に関する国際的研究拠点となり、その目的は十分達成した

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

事業期間中に19名のCOE研究員（COEポスドク）を採用した。うち5名が本学教員、6名が本学あるいは理化学研究所等の学外の研究員として採用されている。また3名がThe Salk Institute for Biological Studies、Yale University、Harvard Medical Schoolへ留学しており、シグナル伝達病の研究分野における今後の国際的な活躍が期待されている。また、各事業推進担当者のもとで研究に従事する優秀な大学院生をティーチングアシスタント（TA）、リサーチアシスタント（RA）として採用し、その研究活動を支援した。期間中の採用者数はTA26名、RA72名で、計98名となり、うち留学生は18名であった。こうした留学生への経済支援および研究環境の整備は、世界に開かれた教育環境を充実させた。

#### 3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

① Dok1が脂肪細胞に多く発現しておりそれが肥満に伴い増加することを見出し、さらにDok1欠損マウスを用いた実験から、Dok1の発現が増加するとインスリンによるPPAR $\gamma$ の112番目セリン残基のリン酸化が減少し、脂肪細胞が肥大化するという成績を得た。Dok-1は、PPAR $\gamma$ 活性に対するERKの抑制効果を解除することにより、脂肪細胞の分化・肥大化ならびに肥満の発症を促進することが明らかとなった。このようなDok-1によるPPAR $\gamma$ のリン酸化修飾は、肥満および肥満に伴うインスリン抵抗性・糖代謝異常に対する治療戦略に資する可能性がある。（Nature Medicine 14:188-93. 2008.）

② Dmbx1は胎生期の脳に発現するホメオドメイン型転写因子であるが、Dmbx1ノックアウトマウスは多動と摂食量の減少を伴う著しい痩せを示した。Dmbx1ノックアウトマウスにおいてニューロペプチドAgRPの長期摂食促進の作用が消失していることを明らかにした。さらに、Ay/aとDmbx1のダブルミュータントマウスではAy/aマウスで見られる過食、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病が完全に消失することを示した。（Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A. 104:15514-15519. 2007.）

- ③ 膵β細胞におけるインスリンシグナルの重要性を検討するため膵β細胞特異的PDK1ノックアウトマウスを作製し(βPDK1<sup>-/-</sup>マウス)、class1A PI3-キナーゼからのシグナルを遮断した。βPDK1<sup>-/-</sup>マウスは加齢とともに著明な膵β細胞量の低下と高血糖を示した。増殖能の一部は、Foxo1を介してシグナルが伝達されることが明らかとなった。本研究により、インスリンシグナルは膵β細胞の生存・維持に必須のシグナルあることを明らかとした。(Nature Genetics 38:589-593. 2006.)
- ④ 分化した膵腺房細胞が、in vitroでインスリン分泌細胞に分化転換できることを、cell lineage tracingの手法を用いて世界で初めて直接的に証明した。誘導された細胞は、正常β細胞と同様に分泌顆粒を形成し、グルコースによってインスリンを分泌した。また、分化転換にはEGFシグナルの活性化が必須であることを見出した。糖尿病再生医療のための細胞ソースとしての膵腺房細胞の可能性を提示した。(Proceedings of the National Academy of Sciences of U. S. A. 102:15116-15121. 2005.)
- ⑤ 哺乳類特異的な器官である胎盤は、着床前胚に栄養外胚葉として分化するが、この分化運命決定機構はこれまで全く解明されていなかった。胚性幹細胞(E S細胞)を用いた分化誘導実験と初期胚の解析から、この栄養外胚葉分化が、2つの転写因子Oct3/4とCdx2の相互作用によって決定されていることを、明らかにした。(Cell 123:917-929. 2005.)
- ⑥ 2種類の2型糖尿病モデルマウスの膵β細胞でCDKインヒビターであるp27Kip1の核内発現量が増加しており、このp27Kip1を減少させると膵β細胞量が増加し血糖が正常化することを見出した。すなわち、膵β細胞の細胞周期を制御することが2型糖尿病の治療になりうることを示し、糖尿病の治療に新たな局面を開いた。(Nature Medicine 11:175-82. 2005.)
- ⑦ Stat3の肝臓特異的ノックアウトマウスを作成し、肝においてStat3が糖新生酵素の転写に関与していることを示し、血糖制御のメカニズムに新たな局面を開いた。(Nature Medicine 10:168-174. 2004.)

#### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

事業推進担当者とCOE上級研究員(特任准教授)は、4つのワーキンググループに分かれて従来の講座の枠を越えて研究討論会を定期的に行った。「COE研究討論会」では、拠点リーダーを中心に事業推進担当者全員による研究発表があり、事業推進担当者同士の交流を深める場としても有効に機能した。また、本学の生命科学分野のCOE拠点「蛋白質のシグナル伝達機能」との合同研究会である「COE合同会議」を平成16、17、18年度に各1回、各拠点の持ち回りで六甲キャンパスにて2回、医学部にて1回、計3回開催した。この研究会には両拠点のキャンパスが離れているにも関わらず、毎回100名近い参加者が集まり、両拠点の交流と連携が強化された。

#### 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

若手研究者の世界トップレベルの国際シンポジウム参加の支援や、海外の著名な研究者を招いての本拠点の国際シンポジウム、講演会等の開催を通じ、世界に通用するphysician-scientist育成の土壌を築いた。COEポスドク採用者のうち、3名が海外の糖尿病研究機関へ留学しており、今後の本学でのシグナル伝達研究分野における活躍が期待されている。また、本学姉妹校であるワシントン大学(シアトル)と4回の国際シンポジウムを開催するなど海外拠点の形成に取り組み、世界に開かれた教育研究環境の確立に貢献した。

#### 6) 国内外に向けた情報発信

拠点ホームページを立ち上げプログラムの進展にともない必要な情報を随時更新し内容も充実させた。また平成16年7月からは英文のホームページの公開を開始した。平成16年1月に開催した国際シンポジウムでは、学内外の研究者に広く本拠点を周知することができた。さらに平成18年2月に開催した「西塚泰美記念 神戸大学21世紀COEプログラム 合同国際シンポジウム『シグナル伝達とシグナル伝達病』」では、シグナル伝達研究の世界トップレベルの研究者を招へいし、蛋白質リン酸化酵素と蛋白質脱リン酸化酵素の細胞レベルならびに個体レベルでの役割についての最新の研究成果を提供した。このシンポジウムでは300名近い参加者があり、本拠点が世界レベルのシグナル伝達研究を推進していることを広くアピールした。外部評価委員会開催に際しては“Report for the Members of the COE Evaluation Committee”を作成し、事業推進担当者とCOE上級研究員による英語での



研究実施計画・今後の展望等をまとめ、国内外の外部評価委員6名に評価資料として配付した。また、平成17年度には「COE成果報告書」（日本語版）、最終年度には「COE最終成果報告書」（英語版・日本語版）を作成し、各種研究機関に広く配布することで本拠点の研究成果とプログラムの活動内容を内外の研究機関に周知した。

#### 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）

期間中の経費の約7割近くを人件費として支出しており、人材育成を柱として効果的に予算を使用した。初年度は研究を効率的に実施するため、設備備品費として経費の15%を充当したが、研究の環境が整備されてからは備品費に関してはCOE実行委員会での必要性などを審議した上で使用を決定した。特に平成18年度から事業推進担当者として参加した寺師准教授に配備した皮膚灌流圧測定器と足分圧測定器は、再生学的アプローチを用いた糖尿病合併症の皮膚潰瘍の治療法開発に向けてのデータ収集に非常に有効であった。その他に、国際シンポジウム等の開催に伴う外国人研究者の招へいや海外シンポジウムへの若手研究者への経費として旅費を支出した。事業推進費としては、消耗品費や国際シンポジウム等の開催に伴う会議費や成果報告書の作成などに支出し、国際的な拠点を形成するために使用した。

#### ②今後の展望

本プログラム終了後もこれまでに得た研究成果ならびに教育拠点としての活動を更に発展させるため、「シグナル伝達病センター」を設立することが正式決定されている。現在、本学医学部の共同研究館を改修工事中であるが、この改修に伴い基礎学舎北棟にある動物実験施設が移転し、その動物実験施設の跡地に「シグナル伝達病センター」が開設される予定である。このセンターでは、シグナル伝達病に関する基礎的研究、トランスレーショナル・リサーチ、臨床的研究を3本の柱としてシグナル伝達病の基礎研究から医療までの革新的な拠点を形成し、世界トップレベルの独創的研究を引き続き推進し、センター内には若手研究者の研究スペースも確保し、プログラム終了後も創造性豊かなphysician-scientistの育成を継続することが可能である。

また、平成20年度グローバルCOE申請に際しては、本拠点のリーダーを含む中核的な事業推進担当者7

名が参加しており、今後も本学におけるシグナル伝達研究を強力に推し進める体制が整っていると見える。

#### 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）

本拠点が採択されたことにより、学内（医学系研究科医科学専攻）では、基礎・臨床を問わず講座の垣根を越えた研究者間の交流・共同研究が促進された。このことにより研究全体が活性化され、医科学専攻としての一体感がより深まったと言える。その結果、プログラム終了後にシグナル伝達病センターを設立するという本拠点の当初の案が全学的に支持され、最終年度においてそのための改修工事が開始されるまでに至った。

国際的には、一流誌への成果発表や国際シンポジウムの開催を通じて本拠点の活動を広く周知して本学の国際化に努めるとともに、日本におけるCOEプログラムの知名度の向上にも貢献した。

期間中のシグナル伝達に関する研究成果や膝島移植の成功は、糖尿病の新しい治療法開発への期待も高く、毎日新聞・産経新聞・日本経済新聞などにも掲載されている。このことにより、学内や医学関係者だけでなく、広く一般の方々にも本プログラムの重要性を周知し、糖尿病をはじめとするシグナル伝達病に関する認識も高めていただけたものと確信している。

## 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	神 戸 大 学	拠点番号	F20
拠点のプログラム名称	糖尿病をモデルとしたシグナル伝達病拠点		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>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】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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> <p>※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</p> <p>波下線（<u>      </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u>      </u>）：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</p> </div> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hosooka T, Noguchi T, Kotani K, Nakamura T, Sakaue H, Inoue H, Ogawa W, <u>Tobimatsu K</u>, Takazawa K, Sakai M, Matsuki Y, Hiramatsu R, Yasuda T, Lazar MA, Yamanashi Y, and Kasuga M. <u>Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR-gamma phosphorylation</u>. Nature Med. 14:188-193. 2008.</li> <li>2. <u>Hashimoto N</u>, Kido Y, Uchida T, Asahara S, <u>Shigeyama Y</u>, <u>Matsuda T</u>, <u>Takeda A</u>, Tsuchihashi D, Nishizawa A, Ogawa W, Fujimoto Y, Okamura H, Arden KC, Herrera P L, Noda T, and Kasuga, M. Ablation of PDK1 in pancreatic <math>\beta</math> cells induces diabetes as a result of loss of <math>\beta</math>-cell mass. Nature Genet. 38:589-593. 2006.</li> <li>3. Inoue H, Ogawa W, Asakawa A, <u>Okamoto Y</u>, Nishizawa A, Matsumoto M, Teshigawara K, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Notohara K, Katayose K, Okamura H, Kahn CR, Noda T, Takeda K, Akira S, Inui A and Kasuga M. Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production. Cell Metab. 3:267-275. 2006.</li> <li>4. Uchida T, Nakamura T, <u>Hashimoto N</u>, <u>Matsuda T</u>, Kotani K, Sakaue H, Hayashi Y, Nakayama KI, White MF, and Kasuga M. <u>Deletion of <i>Cdkn1b</i> gene ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice</u>. Nature Med. 11:175-182. 2005.</li> <li>5. Inoue H, Ogawa W, Ozaki M, Haga S, Matsumoto M, Furukawa K, <u>Hashimoto N</u>, Kido Y, Mori T, Sakaue H, Teshigawara K, Jin S, Iguchi H, Hiramatsu R, Leroith D, Takeda K, Akira S and Kasuga M. <u>Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and of carbohydrate metabolism in vivo</u>. Nature Med. 10:168-174. 2004.</li> <li>6. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, and Okamura H. Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. Cell Metabolism. 2, 297-307. 2005.</li> <li>7. <u>Yamamoto Y</u>, Yagita Y, and Okamura H. Role of cyclic mPer2 expression in mammalian cellular clock. Mol. Cell Biol. 25:1912-1921. 2005.</li> <li>8. Shibasaki T, <u>Takahashi H</u>, Miki T, Sunaga Y, Matsumura K, Yamanaka M, Zhang C L, Tamamoto A, Satoh T, Miyazaki J, and Seino S. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. Proc Natl Acad Sci USA. 104: 19333-19338. 2007.</li> <li>9. <u>Oyama K</u>, Minami K, Ishizaki K, <u>Fuse M</u>, Miki T, and Seino S. Spontaneous recovery from hyperglycemia by regeneration of pancreatic <math>\beta</math>-cells in Kir6.2G132S transgenic mice. Diabetes. 55: 1930-1938. 2006.</li> <li>10. <u>Kawaguchi M</u>, Minami K, Nagashima K, and Seino S. Essential role of ubiquitin-proteasome system in normal regulation of insulin secretion. J Biol Chem. 281: 13015-13020. 2006.</li> <li>11. Minami K, Okuno M, Miyawaki K, Okumachi A, Ishizaki K, <u>Oyama K</u>, <u>Kawaguchi M</u>, Ishizuka N, Iwanaga T, and Seino S. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. Proc Natl Acad Sci USA. 102:15116-15121. 2005.</li> <li>12. Matsumoto M, Miki T, Shibasaki T, <u>Kawaguchi M</u>, Shinozaki H, Nio J, Saraya A, Koseki H, Miyazaki M, Iwanaga T, and Seino S. Noc2 is essential in normal regulation of exocytosis in endocrine and exocrine cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 101:8313-8318. 2004.</li> <li>13. Ichii H, Wang X, Messinger S, Alvarens A, Fraker C, Khan A, Kuroda Y, Inverardi L, Goss JA, Alejandro R, and Ricordi C. Improved human islet isolation using nicotinamide. Am J Transplant. 6:2060-2068. 2006.</li> <li>14. Yoshikawa T, Suzuki Y, Kanashiro M, Li S, <u>Goto T</u>, Tanaka T, Kakinoki K, Sakai T, Tanioka Y, Fujino Y, and Kuroda Y. Objective and rapid assessment of pancreas graft viability using 31p-nuclear magnetic resonance spectroscopy combined with two-layer cold storage method. Transplantation. 78:78-82. 2004.</li> <li>15. Moriyama H, Nagata M, Arai T, <u>Okumachi Y</u>, Yamada K, Kotani R, Yasuda H, Hara K, and Yokono K. Insulin as a T cell antigen in type 1 diabetes supported by the evidence from the insulin knockout NOD mice. Diabetes Res Clin Pract. 77S:S155-160. 2007.</li> <li>16. Nagata M, Moriyama H, Kotani R, Yasuda H, <u>Kishi M</u>, Kurohara M, Hara K, and Yokono K. Immunological aspects of fulminant type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 77S:S99-S103. 2007.</li> </ol>			

17. Kotani R, Nagata M, Imagawa A, Moriyama H, Yasuda H, Miyagawa J, Hanafusa T, and Yokono K. T-lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant type 1 diabetes *Diabetologia* 47; 1285–1295, 2004.
18. Ma Y, Kuno T, Kita A, Asayama Y, and Sugiura R. Rho2 is a Target of the Farnesyltransferase Cpp1 and Acts Upstream of Pmk1 MAP Kinase Signaling in Fission Yeast, *Molecular Biology of the Cell*. 17:5028–5037. 2006.
19. Kani S, Nakayama E, Yoda A, Onishi N, Sougawa N, Hazaka Y, Umeda T, Takeda K, Ichijo H, Hamada Y, and Minami Y. Chk2 kinase is required for methylglyoxal-induced G2/M cell-cycle checkpoint arrest: implication of cell-cycle checkpoint regulation in diabetic oxidative stress signaling. *Genes Cells*. 12: 919–928. 2007.
20. Nakao H, Nakao K, Kano M, and Aiba A. Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for motor coordination in the adult cerebellum. *Neurosci. Res.* 57:538–543. 2007.
21. Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, Yoshioka S, Fukuoka H, Takeno R, Imanaka M, Nishizawa H, Takahashi M, Seo Y, Hayashi Y, Kondo T, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa R, Kitazawa S and Chihara K. Growth Hormone Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis in a Patient With Adult Growth Hormone Deficiency. *Gastroenterology*. 132:938–943. 2007.
22. Takeshima Y, Yagi M, Wada H, Ishibashi K, Nishiyama A, Kakumoto M, Sakaeda T, Saura R, Okumura K, and Matsuo M. Intravenous infusion of an antisense oligonucleotide results in exon skipping in muscle dystrophin mRNA of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Res.* 59:690–694.2006.
23. Kojima Y, Hirata K, Ishida T, Shimokawa Y, Inoue N, Kawashima S, Quertermous T, and Yokoyama M. Endothelial lipase modulates monocyte adhesion to the vessel wall; A potential role in inflammation. *J. Biol. Chem.* 279:54032–54038. 2004.
24. Ishida T, Choi SY, Kundu RK, Spin J, Yamashita T, Hirata K, Kojima Y, and Yokoyama M. Cooper AD, and Quertermous T. Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 279:45085–45092. 2004.
25. Yasuda T, Hirata K, Ishida T, Kojima Y, Tanaka H, Okada T, Quertermous T, and Yokoyama M. Endothelial lipase is increased by inflammation and promotes LDL uptake in macrophages. *J Atheroscler Thromb.* 14:192–201. 2007.
26. Inubushi S, Nagano-Fujii M, Kitayama K, Tanaka M, An C, Yokozaki H, Yamamura H, Nuriya N, Kohara M, Sada K, and Hotta H. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with and negatively regulates the non-receptor protein-tyrosine kinase Syk. *J Gen Virol.* 89:1231–1242. 2008.
27. Nakanishi Y, Nakamura M, Mukuno H, Kanamori A, Seigel GM, and Negi A. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp Eye Res.* 83:1108–1117. 2006.
28. Kanamori A, Nakamura M, Nakanishi Y, Nagai A, Mukuno H, Yamada Y, and Negi A. Akt is activated via insulin/IGF-1 receptor in rat retina with episcleral vein cauterization. *Brain. Res.* 1022: 195–204, 2004.
29. Kanamori A, Nakamura M, Mukuno H, and Negi A. Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Curr. Eye. Res.* 28:47–54. 2004.
30. Hashiramoto A, Sakai C, Yoshida K, Tsumiyama K, Miura Y, Shiozawa K, Nose M, Komai K, and Shiozawa S. Ang-1 directly induces rheumatoid joint destruction by co-operative but independent signaling via ERK/MAPK and PI3-K/Akt. *Arthritis Rheum.* 56:2170–2179. 2007.
31. Ieguchi K, Ueda S, Kataoka T, and Satoh T. Role of the guanine nucleotide exchange factor Ost in negative regulation of receptor endocytosis by the small GTPase Rac1. *J. Biol. Chem.* 282:23296–23305. 2007.
32. Nomura K, Kanemura H, Satoh T, and Kataoka T. Identification of a novel domain of Ras and Rap1 that directs their differential subcellular localizations. *J. Biol. Chem.* 279:22664–22673. 2004.
33. Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Maeda S, Yamaguchi A, Kitazawa S. Modulation of mouse RANKL gene expression by Runx2 and PKA pathway. *J Cell Biochem.* 98:1629–1644.2006.
34. Hamada Y, Kitazawa S, Kitazawa R, Fujii H, Kasuga M, and Fukagawa M. Histomorphometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress. *Bone.* 40:1408–1414. 2007.
35. Tsuji Y, Terashi H, Kitano I, and Tahara S. Importance of Skin Perfusion Pressure (SPP) in the treatment of Critical Limb Ischemia (CLI). *Wounds.* 2008 in press
36. Nakawatase Y, Taru C, Tsutou A, Shiotani H, Kido Y, Ohara T, Ogawa W, Miyawaki I. Development of an evaluation scale for self-management behavior related to physical activity by type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care.* 30:2843–2848. 2007.
37. Ding G, Sonoda H, Yu. H, Kajimoto T, Goparaju S K, Jahangeer S, Okada T, and Nakamura S. Protein kinase D-mediated phosphorylation and nuclear export of sphingosine kinase 2. *J. Biol. Chem.* 282:27493–27502. 2007.
38. Niwa H, Toyooka Y, Shimosato D, Strumpf D, Takahashi K, Yagi R, and Rossant, J. Interaction between Oct3/4 and Cdx2 determines trophectoderm differentiation. *Cell*, 123; 917–929. 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))

期間中に、下記のとおり5回の国際シンポジウムを開催した。

開催時期・場所:平成16年1月30日・神戸国際会議場

名称:21世紀COEプログラム「糖尿病をモデルとしたシグナル伝達病拠点」第1回国際シンポジウム  
International Symposium of Kobe University 21st Century COE Program“Center of Excellence for Signal Transduction Disease: Diabetes Mellitus as Model”

参加人数(うち外国人参加者数):180名(10名)

主な招待講演者:Phillip Gorden (Director Emeritus, NIH), Steven E. Kahn (Professor, University of Washington), Michael W. Schwartz (Professor, University of Washington/Harborview Medical Center)

内容:糖尿病の発症機序に関する最新の研究発表と討論を行った。また、このシンポジウムをワシントン大学と本拠点との第1回COE合同シンポジウムと位置付け、以後毎年1回合同シンポジウムを開催することを決定した。

開催時期・場所:平成16年9月14日・ワシントン大学医学部

名称:ワシントン大学との第2回COE合同シンポジウム

参加人数(うち外国人参加者数):30名(28名)

主な演者:春日雅人(拠点リーダー)・清野 進(拠点サブリーダー)

内容:本拠点より事業推進担当者2名がワシントン大学医学部を訪問し、本拠点におけるシグナル伝達研究の成果とプログラムの活動内容を紹介した。参加者から積極的な質疑応答もあり、本拠点とワシントン大学医学部の交流がより一層促進された。

開催時期・場所:平成18年2月9日-11日・神戸国際会議場

名称:21世紀COEプログラム「糖尿病をモデルとしたシグナル伝達病拠点」第2回国際シンポジウム  
International Symposium of Kobe University 21st Century COE Program on Signal Transduction, In Memory of Prof. Yasutomi Nishizuka

参加人数(うち外国人参加者数):300名(18名)

主な招待講演者:Roger J. Davis (Professor, University of Massachusetts), Len R. Stephens (Professor, Inositide Laboratory, The Babraham Institute), Benjamin G. Neel (Professor, Beth Israel Deaconess Medical Center)

内容:神戸大学21世紀COEプログラム生命科学拠点との共催で開催した。国内外よりシグナル伝達に関する世界的な有数の研究者を招へいし、シグナル伝達研究、そのなかでも蛋白質リン酸化酵素と蛋白質脱リン酸化酵素の細胞レベルならびに個体レベルでの役割についての最新の研究成果が発表された。

開催時期・場所:平成18年2月9日-11日・神戸国際会議場

名称:ワシントン大学との第3回COE合同シンポジウム

参加人数(うち外国人参加者数):50名(1名)

主な招待講演者:Richard D Palmiter (Professor, Howard Hughes Medical Institute, University of Washington)

内容:マウスにおいてNPY/AgRPという細胞を取り除くと、摂食量が減り始めることが紹介され、脳が肥満に果たす役割について議論が行われた。本拠点からは、岡村 均(拠点サブリーダー)を始め3名が研究発表を行い、脳や肝など組織におけるシグナル伝達についての幅広い議論が行われた。

開催時期・場所:平成19年2月20日・ワシントン大学医学部

名称:ワシントン大学との第4回COE合同シンポジウム

参加人数(うち外国人参加者数):40名(38名)

主な演者:Barbara Brooks-Worrell, Ian Sweet (Professor, University of Washington)

内容:本拠点より永田正男准教授と谷岡康喜COE研究員がワシントン大学医学部を訪問し、1型糖尿病と膵島移植をテーマにDiabetes Endocrinology Research Center(糖尿病学・内分泌学研究センター)にて開催した。ワシントン大学医学部からは4名が研究発表を行い、活発な議論が行われた。特に、膵島移植についてはシンポジウム以外にも米国での最新事情や問題点について議論の場が設けられ、本拠点が支援している本学での膵島移植の現状および今後の研究成果が注目された。

## 2. 教育活動実績【公表】

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

### (1) COE上級研究員(特任准教授)制度

採用:中江 淳(旭川医科大学, 平成15年12月より)・堀 裕一(スタンフォード大学, 平成16年1月より)

待遇:給与(助教授相当), 研究費(750~1,000万円)と研究スペースの無償供与、COE研究員(ポスドク)と技術員を各1名ずつ配属。任期は年度毎とし、「COE上級研究員・COE研究員評価会」を開催して研究成果を評価することで次年度の更新を検討した。採用に際しては本拠点のホームページ等を用いて公募を行い、候補者をCOE実行委員会で審議し、研究歴・業績等から判断して上記2名を選出した。その後、COE推進委員会、教授会で承認を得た。

### (2) COE研究員(ポスドク)制度

待遇:助教相当の給与を支給する。COE上級研究員と同様に任期は年度毎とし、「COE上級研究員・COE研究員評価会」を開催して研究成果を評価することで次年度の更新を検討した。

選考方法:上級研究員と同様にホームページ等で公募を行い、COE実行委員会で研究歴・業績等から判断して採用候補者を決定した。その後、COE推進委員会、教授会で承認を得た。

実績:平成15年度:7名, 平成16年度:12名, 平成17年度:12名, 平成18年度:14名, 平成19年度:10名

### (3) COE RA, COE TA制度

対象:医科学専攻博士課程の大学院生

選考方法:事業推進担当者によって推薦された優秀な大学院生をCOE RA, COE TAとして採用することを、COE実行委員会で承認した。

実績:平成15年度;COE RA 11名, COE TA 7名 平成16年度;COE RA 10名, COE TA 8名  
平成17年度;COE RA 18名, COE TA 6名 平成18年度;COE RA 11名, COE TA 5名  
平成19年度;COE RA 22名

### (4) 「COEコース」を平成15年度~17年度実施

対象:医科学専攻博士課程の第3学年後期を対象(平成15年度), 平成16年度は2,3,4学年後期を対象とする

内容:平成15年度は、計15時間の講義で、基礎研究の成果を臨床応用するにあたっての必要な知識ならびにその実際について学習させた。平成16年度は、電子カルテや知的データベース構築による遺伝子同定に関する内容を新たに盛り込み、physician-scientistの育成を目指した。

### (5) 若手研究者の国内・海外学会等への参加支援

対象:COE研究員(ポスドク), 大学院生, 医学研究員 等

内容:国内外におけるトップクラスのシンポジウムへの若手研究者の派遣(平成16年度以降は海外派遣のみ)  
選考方法:口頭発表もしくはポスター発表の演題が採択されることを条件に、経費(旅費・滞在費)を全額支給する。

派遣先:米国糖尿病学会(ADA)・米国心臓病学会(AHA)・米国腎臓学会(ASN) 他

実績:平成15年度;国内27名, 海外22名

平成16年度;12名, 平成17年度;3名, 平成18年度;11名, 平成19年度;17名

### (6) 若手研究者自発的研究活動経費の活用

選考方法:COE研究員(ポスドク), 大学院生を対象に本学の全講座宛に学内公募を行い、本拠点に直接関連のない学内審査委員3名により絶対評価での受給者を決定し、COE推進委員会で承認を得た。

支給額:100万円

実績:平成16年度;4名, 平成17年度;3名, 平成18年度;3名, 平成19年度;3名が受給し、自由な発想から生まれたシグナル伝達に関する研究が行われた。

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、シグナル伝達の視点から糖尿病ならびに合併症の発症機序を解明するという統一課題の下、各ワーキンググループは神戸地区の学外研究機関とも連携を持ちながら研究を進め、一方、各種教育プログラムを組み、physician-scientistの育成にも力を入れており評価できる。

人材育成面については、海外からの留学生を含め、多くの大学院生をティーチングアシスタント、リサーチアシスタントとして採用し、研究活動の支援が行われ、COE研究員(COポスドク)の一部は海外留学し、シグナル伝達病研究の国内国際間での連携と発展に貢献している。また、国際シンポジウムが多く開催され、世界に開かれた教育環境が充実したと評価できる。

研究活動面については、いくつかのシグナル伝達分子を同定し、その機能と糖尿病の病因、病態そして合併症の病因、病態との連携を解析し、その中から治療薬への発展が期待されるものも発見され、動物実験が進行しているなど、着実に成果をあげており、糖尿病研究の分野で国際的にも高く評価された。研究成果は数多くの一流の英文雑誌に原著論文として発表されており、この分野では世界をリードする研究成果をあげたと評価できる。臨床に应用できる薬剤開発は今後に期待される重要な課題であり、継続的研究が望まれる。

補助事業終了後の持続的展開については、本事業で得られた研究成果、ならびに教育拠点としての活動をさらに発展させるために、大学としてシグナル伝達病センターを開設することが決定されており、世界トップレベルの研究が引き継がれ、また創造性豊かなphysician-scientistの育成が継続されることを期待する。