

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)	徳島大学	機関番号	16101
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	Aono Toshihiro 青野 敏博		

2. 大学の将来構想

(1) 法人化に向けた徳島大学の基本構想（申請時）

徳島大学は平成12年に、「徳島大学の21世紀に向けての戦略」を制定し、理念、目標及び計画を明示した。その骨子は、①大学院の充実と、生命科学、情報科学、環境科学、先端材料科学などの世界的レベルの創造的研究の推進、②学部、学科の再編に基づき、社会の要請に応じた人材の育成、③各学部間の連携や学内共用研究施設の活用に基づく教育の相互乗り入れや共同研究の拡大、ならびに教官配置の流動化、④研究教育に関する機構の柔構造化及び柔軟な運用に基づく、責任ある意志決定と実行システムの確立、などである。平成16年の法人化を契機に研究・教育・社会貢献の革新的な発展を図るために、「国立大学法人徳島大学基本構想」を学長の直接指導のもとに策定した。その中で、学長のリーダーシップにより重点的に資源と人材を投入すべき学術研究として、①生命科学に基づく先端医科学、②先端材料科学及び情報科学、③環境科学、④文理融合科学、の4項目を挙げている。それぞれの分野の長所を生かし、融合と連携を図り、21世紀社会の要請に応じた課題解決のための拠点形成を推進する。その中で、重点的な研究・教育システムの改善及び施設・設備の充実を進め、世界最高水準の国立大学法人徳島大学を創成する。

(2) 「先進医療・生命科学拠点群」及び「環境科学・文理融合総合科学拠点群」の形成

本学の研究と教育の具体的目標の基盤は、国の科学技術政策の中心に位置づけられている、生命科学、ナノテクノロジー、情報科学、ならびに環境科学である。これらは、本学の特色として従来から高く評価されてきた分野であり、本学はこの数年間に、重点的にこれらの分野の研究教育環境の整備と充実を図ってきた。本学の蔵本地区には、大学院医学・歯学・薬学・栄養学の各研究科、分子酵素学研究センター、ゲノム機能研究センター、医・歯学部附属病院が生命科学研究の一大クラスターを形成している。それらが、相互に緊密な連携・協力を図り、大学の重点的な支援のもとに、高度な医療と先端医科学における世界的な研究教育拠点となり、特に「多因子疾患」、「ストレス制御」に焦点を絞り、21世紀COEの申請に係る世界最高水

準の研究・教育を展開している。常三島地区では、大学院工学研究科、高度情報化基盤センター、環境防災研究センター等が総合科学部との連携のもとに、「半導体」、「機能性薄膜」、「音声・言語・画像情報の融合」、「流域圏再生」に焦点を絞り、世界的な研究教育拠点の構築を目指している。

(3) 学長を中心とするマネジメント体制

学長のリーダーシップのもとに、研究・教育の活性化と世界水準の拠点形成を戦略的かつ機動的に推進するため、学長を機構長とする「研究連携推進機構」と「教育実践推進機構」を組織する。研究担当及び教育担当の理事がそれぞれ実施責任者となり、事務組織と一体となって全学的な研究・教育を機動的に企画・立案・調整・実施し、各種マネジメント体制を支援する。

①学内予算措置：学長のリーダーシップを強化し、学長裁量経費の大半を重点的に部局間連携研究資金や若手教官の研究資金に配分する。教育研究基盤校費の5%を学長裁量として、部局横断型の大型研究の立ち上げを支援するために「パイロット研究支援事業経費」として配分する。

②研究教育組織の改編：大学院教育重点化の一環として、平成16年度以降に、工学研究科の改組、ならびに医・歯・薬・栄養の各大学院研究科の統合を行う。

③施設・スペースの整備：平成13年度に、「徳島大学施設緊急整備5カ年計画」を策定し、研究・教育の活性化に寄与する施設計画を着実に実施し、その際、「全学共用スペース」を各施設に配置する。

④研究者及び研究支援者の措置：新たに「研究協力部」を設置することにより、教員と事務職員が一体となって研究拠点を支援する体制を整備する。平成15年度に徳島県が、「知的クラスター実施地域」に指定され、徳島県と協力して学長をリーダーとする産学官連携の研究実施体制を強化する。

3. 達成状況及び今後の展望

国立大学法人徳島大学の中期目標・計画における教育・研究・社会貢献に係る第1期基本構想（平成16～22年度）として、①大学院教育重点化を基盤とする特色ある教育システムの構築、②ライフサイエンス及びテクノサイエンスを基盤とする世界最高水準の研究拠点の構築、③地域創生センター、知的財産本部を基盤と

する積極的な地域・国際貢献を最重点目標とした。

(1) 大学院重点化構想

基本構想に従って、特色ある大学院教育研究を目指すため、医・歯・薬・栄養の大学院研究科を統合して、「ヘルスバイオサイエンス研究部(医科学教育部・口腔科学教育部・薬科学教育部・栄養生命科学教育部・保健科学教育部も平成20年度に統合)」を平成16年度に設置した。平成18年度には、工学研究科を部局化して、「ソシオテクノサイエンス研究部(先端技術科学教育部)」を発足させた。有能な若手研究人材の恒常的な育成と確保を重視し、大学院生の生活支援のために、「教育研究助成金」及び「21世紀COE事業資金」を活用し、「TA・RA」数を増やして積極的に対応してきた。「大学院教育部統合医療学際教育英語プログラム」及び「国際教育研究交流資金」を活用して外国人大学院留学生の増加を図り、また、「複数学位を与える国際連携大学院教育(平成17年度採択)」に基づき、ダブルディグリー制を導入した。文部科学省の大学教育改革支援事業では、特色GP、現代GPなど、計10プログラムが採択された。平成18年度には、6課題が採択され、採択件数において本学は、87国立大学中2位となり、本学の特色ある教育取組が高く評価された。

(2) 世界最高水準の研究拠点の構築

目指す研究領域を、「健康生命科学」、「社会技術科学」、「地域創生総合科学」と明確に定め、根元的な真理を探究する研究と社会的要請の強い課題を解決する研究を通して、国際社会で高く評価される学術研究を展開している。本学の研究体制は、戦略的に整備されている。すなわち、「ヘルスバイオサイエンス研究部」、「ソシオテクノサイエンス研究部」、「疾患酵素学研究センター(分子酵素学研究センターを改組して平成19年度に設置)」、「疾患ゲノム研究センター(ゲノム機能研究センターを改組して平成20年度に設置)」、「医学部・歯学部附属病院(四国で唯一治験拠点病院に採択)」、「ストレス栄養科学教育研究センター(ヒューマンストレス研究センターを発展的に改組し、平成20年度に全学共同教育研究施設として設置)」等が部局横断的に連携し、本学独特の「健康生命科学領域」を構築し、国内外大学及び研究機関との国際共同・国内連携研究体制下に世界最高水準研究の拠点形成[平成15年度に21世紀COEプログラム二拠点採択(医学系分野：多因子疾患克服へのプロテオミクス研究;学際、複合、新領域分野：ストレス制御を目指す栄養科学;現在グローバルCOEプログラムにも申請中)]を重点的に推

進してきた。「ソシオテクノサイエンス研究部」では、社会の発展に必要な21世紀型科学技術(環境保全と科学技術の共存)について戦略的に研究開発を推進している。

(3) 学長を中心とするマネジメント体制

国立大学法人化後、学長は、研究連携推進機構、教育実践推進機構、社会連携推進機構、情報化推進機構の各機構長として、総務・教育・研究・管理・経営担当理事及び監事とともに役員会を構成し大学を統括運営している。学内予算措置：学長裁量により卓越した教育研究拠点に、特別に研究費・人件費・無償貸与施設等を重点的に配分している。具体的には、大型研究費の獲得を目指す部局横断的なチームのために、「パイロット研究支援経費」を配分し、さらに、優れた萌芽的研究や若手研究者育成のために、「教育研究等支援事業」及び「若手研究者学長表彰制度」を設けている。国際交流事業の促進や大学院生の教育・生活支援のために、「藤井・大塚国際教育研究交流資金」、「日亜化学工業教育研究助成基金」を設けて有効に活用している。教育研究組織の改編：(1)及び(2)を参照されたい。研究者及び研究支援者の措置：平成19年度に事務組織の産学連携・研究推進課と国際課を統合して研究国際部とし、さらに知的財産本部と協働させることにより、科学研究費の獲得・産学官連携共同研究・受託研究・特許申請等の促進、ならびに外国人留学生・研究者の受入等が円滑になった。

(4) 今後の展望

本学は、21世紀COE両拠点活動の重点的な推進・支援組織として、学長のリーダーシップにより平成15年度に「先端医療研究資源技術支援センター」及び「COE推進室」等を設置し、平成17年度には、「ヒューマンストレス研究センター」を設置した。現在、グローバルCOE拠点の構築を目指し、平成20年度に設置した、「ストレス栄養科学教育研究センター」を支援している。更に、世界的な研究教育拠点における活動を維持するために、地域・国際産学官連携コンソーシアムの構築、高額測定機器・実験機器・動物実験施設等の研究基盤の抜本的整備と共同利用体制の構築、共用スペースの設置、寄付講座等の設置、学長裁量ポスト及び学長裁量資金の提供等を重点的に推進している。

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	徳島大学	学長名	青野敏博	拠点番号	F22	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究 (Disease Proteomics for Multifactorial Disorders)					
研究分野及びキーワード	<研究分野: 医学系>(分子病態代謝学)(分子腫瘍学)(分子免疫病態学)(ゲノム機能解析)(プロテオーム解析)					
3. 専攻等名	ヘルスバイオサイエンス研究部, 疾患酵素学研究センター, ゲノム機能研究センター (医学研究科プロテオミクス医科学専攻, 医学専攻 平成16年4月1日変更。分子酵素学研究センター 平成19年4月1日変更)					
4. 事業推進担当者	計 15 名					
氏名 (ふりがなくローマ字)	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) Matsumoto Toshio 松本 俊夫 Nakahori Yutaka 中 堀 豊 Sasaki Takuya 佐々木 卓也 Taniguchi Hisaaki 谷口 寿章 Kido Hiroshi 木 戸 博 Matsumoto Mitsuru 松本 満 Ebina Yousuke 蛸名 洋介 Fukui Kiyoshi 福井 清 Itakura Mitsuo 板倉 光夫 Takahama Yousuke 高浜 洋介 Shiomi Haruhiko 塩見 春彦 Sone Saburo 曾根 三郎 Yasui Natsuo 安井 夏生 Hara Eiji 原 英二 Adachi Akio 足立 昭夫	大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(プロテオミクス医科学部門)・教授 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(プロテオミクス医科学部門)・教授 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(プロテオミクス医科学部門)・教授 疾患酵素学研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 (平成19年4月1日 所属部局名変更) 疾患酵素学研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 (平成19年4月1日 所属部局名変更) 疾患酵素学研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 (平成19年4月1日 所属部局名変更) 疾患酵素学研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 (平成19年4月1日 所属部局名変更) 疾患酵素学研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 (平成19年4月1日 所属部局名変更) ゲノム機能研究センター(プロテオミクス医科学部門)・教授 ゲノム機能研究センター(発達予防医歯学部門)・教授 慶應義塾大学医学部・教授 (平成20年2月1日転出) 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(統合医療創生科学部門)・教授 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(再生修復医歯学部門)・教授 ゲノム機能研究センター(蛋白情報学部門)・教授 医学研究科(プロテオミクス医科学部門)・教授	内分泌内科学 医学博士 分子遺伝学 医学博士 分子生物学 医学博士 生物物理学 理学博士 生化学・医学博士 免疫学・医学博士 糖尿病生化学 医学博士 生化学・医学博士 ゲノム機能学 医学博士 免疫学・医学博士 分子遺伝学 医学博士 呼吸器内科学 医学博士 運動機能外科学 医学博士 癌生物学 理学博士 ウイルス学 医学博士	全体統括及び骨粗鬆症・糖尿病の病態解明へのプロテオーム解析 多因子疾患の疾患感受性遺伝子の解析及び試料システム管理と統計的疫学的解析 癌細胞における接着分子の膜輸送の制御系と浸潤・転移機序の解明 プロテオミクス解析の遂行及び新たなプロテオミクス解析技術の開発 プロテオミクス、メタボローム解析の遂行及び新規プロテオミクス解析技術の開発 サイトカインシグナルによる免疫制御系のプロテオーム解析 インスリン抵抗性の解明の為のシグナル伝達系のプロテオーム解析 プロテオミクス解析の遂行及び新たなプロテオミクス解析技術の開発 糖尿病の疾患感受性遺伝子の同定及びその遺伝子産物の機能解析 Tリンパ球の分化・活性化異常におけるシグナル伝達系のプロテオーム解析 RNAiを用いた蛋白機能制御による蛋白機能の解析 癌細胞の膜蛋白のプロテオーム解析による癌転移のシグナル機構の解明 骨粗鬆症・関節リウマチの病態解明へのプロテオーム解析及び試料収集システム管理 発癌メカニズムのプロテオーム解析 (平成18年1月23日追加) 免疫制御系のエイズウイルスによる修飾と免疫不全病態のシグナル異常の解析 (平成18年1月23日辞退)			
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)	150,000	116,600	121,500	113,890 (11,389)	111,000 (11,100)	612,990

6. 拠点形成の目的

本拠点形成事業の目的は、徳島大学に長年蓄積されてきた機能ゲノミクスおよびプロテオミクス研究の人材、知識、技術、装備などの資源を集約し、これを多因子疾患におけるメタボロームの統合的解析による克服へと結びつけることを通じて、21世紀の生命科学・医学研究をリードする優れた人材の育成を進めることである。

本拠点におけるプロテオミクス研究の主要な対象として、骨粗鬆症・糖尿病を主とした代謝疾患、癌転移を主要標的とした腫瘍疾患、アレルギー・自己免疫疾患など、既に徳島大学において優れた研究実績を上げて来た多因子疾患を取り上げた。これらの疾患は、我が国の高齢化とも相まって有病率が非常に高く死亡原因の上位を占めており、その克服は21世紀医学の最重要課題ともなっている。本拠点形成事業では、これら頻度の高い疾患に対して、その広汎かつ多様な細胞内変化を臨床と基礎が一体となった新しい切り口から捉え、最先端のプロテオミクス技術を駆使した集学的・統合的アプローチを進めることを通じて、次世代を担う人材の育成を図った。

徳島大学は、40年余に亘り我が国の生化学、代謝調節学の研究をリードしてきた疾患酵素学研究センターを擁している。これに加えて、平成10年度に東京大学ゲノムセンターと共にゲノム研究の先導的役割を担って新設されたゲノム機能研究センター（平成20年度より疾患ゲノム研究センターへと改組）を擁し、極めて特色ある基盤を有している。この基盤の上に立ち、多因子疾患の克服に向けた新たな診断・治療法の開発や、創薬研究の飛躍的な発展を期して、大学院独立専攻としてプロテオミクス医科学専攻を平成14年度より設立した。そしてプロテオミクス研究の先進的研究者を加え、着々と研究体制の整備を進めてきた。平成16年度には医・歯・薬・栄養学系大学院を統合し、ヘルスバイオサイエンス研究部を設立し、これと連動するゲノム機能（疾患ゲノム）研究センターおよび疾患酵素学研究センターと共に、健康生命科学研究のメッカとしての一大拠点形成計画を推進してきた。そして最先端の機能ゲノミクスとプロテオミクス研究の連携の下で、

臨床研究との融合を図りつつ、多因子疾患の克服に向けて集学的アプローチを展開してきた。この様に、臨床と基礎研究が一体となって疾患プロテオミクスを推進するところに本拠点の大きな特色がある。

ポストゲノム時代を迎え、膨大な遺伝子情報を基にしたバイオインフォマティクスの急激な発展により、蛋白質構造の推定やドメイン解析などが可能となり、蛋白機能の推定や相互作用の解析なども急速な進歩を見ている。そしてゲノム多様性解析や、トランスクリプトーム解析と共に、広汎な蛋白の量的あるいは翻訳後修飾等による動的な変化をプロテオーム全体として捉え、その統合的解析により多因子疾患の本態に迫るプロテオミクス研究が有力な方法として登場してきた。こうして爆発的な勢いで進歩を見たプロテオミクス研究を最先端で進めてきた研究者により、個々の疾患を対象としてではなく、本拠点で臨床実績が蓄積された幅広い多因子疾患の克服に向けた統合的なアプローチへと活かし、疾患プロテオミクスを展開してきたという点も、本拠点形成事業の大きな特色である。

本拠点形成事業を通じ、多因子疾患の研究を進めて来た研究者とプロテオミクス研究を推進してきた研究者が、直接問題点を共有する連携体制が確立されると共に、プロテオミクス解析のための集学的な検体・試料の収集・管理、供給体制の整備が進んだ。こうして形成された、最先端の機能ゲノミクス・プロテオミクス技術を駆使し、多因子疾患の克服を目指してその本態へと迫ろうとする疾患プロテオミクスの統合研究拠点は、我が国では極めてユニークなものである。

7. 研究実施計画

多因子疾患の発症・進展に関わるシグナル制御系の変化を主要標的としてゲノムとプロテオームの両面から解析し、病態の解明と治療法の開発へと繋げることを目標として研究を推進する。同時に新たなプロテオミクス解析に向けた新規技術開発を推進する。これらの研究を臨床・基礎の円滑な協力体制の中で推進するため、「先端医療研究資源・技術支援センター」内に、臨床検体保管管理室を設置し、集学的な臨床試料の収集・保存及び管理・供給体制を確立する。

(1)骨粗鬆症の発症に関わる骨芽細胞系の分化シグナル制御機構のプロテオーム解析:

加齢やグルココルチコイド過剰に伴う骨粗鬆症が、骨芽細胞の分化制御に重要な AP-1 転写因子シグナル系障害による骨形成の低下に基づく可能性を明らかにするため、骨形成刺激後の骨芽細胞プロテオームの解析を通じ骨芽細胞の分化シグナル制御蛋白の解明を図る。骨粗鬆症や関節リウマチの骨病変、癌の骨転移・浸潤は、破骨細胞の分化・活性化による骨吸収の亢進に基づく。そこで破骨細胞分化に伴うプロテオーム変化を明らかにし、リウマチ患者より採取したリンパ球細胞株の多型解析などと併せて、新たな創薬標的を見出す。

(2)糖尿病疾患感受性遺伝子の同定及びインスリンシグナルのプロテオーム解析:

独自に開発した Even-Spacing Common SNP Probe セットを用い糖尿病患者千例以上から樹立したリンパ球細胞株と健常者のゲノム DNA を対象に Locus-wide 二段階関連解析を行い、複数の疾患感受性遺伝子を見出した。これら疾患感受性遺伝子を同定しその遺伝子産物の質的・量的変化を解析し、創薬と遺伝子診断に導入する。また筋・脂肪組織でインスリン作用を欠くマウス肝でのインスリン抵抗性の機序をインスリンシグナル伝達過程における蛋白リン酸化の網羅的解析により総体的に解明し、これを通じてインスリン抵抗性の克服に向けた治療法の開発を図る。インスリン受容体の α サブユニットが血清に存在することから、その糖尿病との関連や血糖コントロールとの関係を明らかにする。

(3)免疫・感染制御系における細胞間・細胞内シグナル制御機構のプロテオーム解析:

Tリンパ球の細胞運命は抗原受容体シグナルの

時空間ダイナミクスにより規定され、Tリンパ球による自己識別の破綻や外来抗原への過剰応答が自己免疫疾患やアレルギー疾患をもたらす。そこで、Tリンパ球における MAPK 等のシグナル制御障害による分化・活性化異常、サイトカインシグナルによる抗原提示の制御、HIV 感染等による免疫不全におけるシグナル修飾等につき、プロテオーム解析を通じて、抗原受容体シグナルや抗原提示制御シグナルの異常を体系的かつ網羅的に解明し、免疫系を制御する創薬標的を見出す。遺伝性自己免疫疾患原因遺伝子産物 AIRE の自己寛容の成立機構における役割を解析する。

(4)癌の転移臓器親和性を規定する分子シグナルのプロテオーム解析:

癌転移メカニズムの解明と克服法の確立は生命予後改善に大きく貢献する。癌細胞原発巣からの遊離、転移巣での接着、浸潤と増殖、血管新生の各過程に多数の転移促進・抑制分子群が関与している。これには癌細胞側で異常が認められる細胞接着・運動や増殖等の制御分子群だけでなく、転移臓器に特異的な微小環境条件が存在し癌細胞の臓器選択性と親和性を規定する分子群が想定されるが未解明な部分が多い。そこで癌転移の分子シグナル機構の解明を目的として我々が確立した肺癌の多臓器転移モデルを用い、癌細胞と転移臓器細胞の膜蛋白を中心としたプロテオーム解析により癌転移の臓器特異的なシグナル分子を同定し分子診断・治療法の確立を図る。

(5)多因子疾患の発症機序の解明及び創薬標的の探索に向けた新たなプロテオーム解析技術の開発:

プロテオミクス技術開発の標的を、シグナル伝達系特にリン酸化蛋白と細胞膜蛋白に絞り、多因子疾患における細胞内シグナル伝達系の総体的変化や、癌の転移性獲得における細胞膜蛋白の変化、核への分子伝達機構を網羅的に捉える疾患プロテオミクスを展開する。骨芽・破骨細胞分化、インスリン刺激、T細胞分化等の過程での蛋白リン酸化の網羅的解析によりリン酸化部位を同定し、各々のリン酸化で特異的に結合する抗リン酸化抗体ライブラリーを作製する。これを用いたシグナル伝達系の総合的なプロテインチップ等の開発を進め、プロテオミクスの技術革新を推進する。

8. 教育実施計画

プロテオミクス医科学専攻を中心として、ゲノム機能研究センターと疾患酵素学研究センターの参画・連動の下での機能ゲノミクスとプロテオミクス研究の連携により、臨床研究との協調の下で、多因子疾患の克服へと活かす強力な拠点を形成する。これを通じて、広い視野を持ち21世紀の生命科学・医学研究をリードする独創性の高い優れた人材育成の拠点とすることを目標として以下の計画を推進する。

(1) 大学院教育システムの拡充：

徳島大学では、既にゲノム機能解析入門実習、プロテオーム解析入門実習、プロテオミクス医学応用入門実習など、ユニークな大学院教育を推進している。本教育・研究拠点の構築により、こうして徳島大学に蓄積されてきた機能ゲノミクス及びプロテオミクス研究の人材、知識、技術、装備などを集約し、これを新たな教育資源として効率よく提供することのできる教育体制の構築を進める。

まず大学院博士課程への進学者養成のための医科学修士課程と共に、医学部内に MD/PhD コースを新設し、プロテオミクス研究の医学との融合を目指して多様かつ多角的視点からの研究者基盤の充実を図る。更に、医歯薬栄養学統合大学院であるヘルスバイオサイエンス研究部において、プロテオミクス概論、プロテオミクス解析学実習などの講義、実習を通じて具体的な解析技術を駆使できる若手研究者の育成を進める。

(2) 国際的視野と競争力を備えた研究者の育成：

徳島大学は、米国・欧州などの多くの大学との間で交流協定を締結し、人材や研究情報の交流を図ってきた。本拠点形成を通じて国内外の研究者との交流を更に拡大し、国際的視野で活躍できる、創造性の高い高度な研究能力を備えた研究者の育成に取り組む。具体的には、①海外からトップクラスの研究者を招聘し、短期集中的な講義や実習などによる教育の向上と国際化による競争力の強化を図る。②海外の交流大学との間で、大学院生の単位互換協定などの締結を進め、これを通じた派遣・受け入れの推進により大学院教育の国際化を進める。③国境を越えて広がるバイオインフォマティクス研究能力を備えた研究者の充実を図るため、インターネットを利用した双方向教育システムの確立を進める。平成15年度からは、WEL (Website e-learning) システムを立ち上げ、

教育資源の幅広い提供を通じて広汎な人材の発掘と国際化を図る。

(3) 大学院学生の助成制度、COE研究員制度の充実による教育環境の整備・拡充：

大学院学生の助成制度を充実させると共に、優れた若手研究者の育成を進めるため、本研究拠点経費を基に MD/PhD コース学生、大学院生及びポスドク支援体制を整備・拡充する。①大学院学生に対し、リサーチアシスタント制度や研究助成を中心とした学内公募による支援体制の充実を図る。②国際会議での発表への助成制度の創設などにより、国際競争力を備えた研究者の育成を進める。③国内外の若手研究者をCOE研究員として採用し、本拠点研究の充実を図ると共に大学院学生教育への参加を積極的に進める。

また臨床・基礎が一体となった疾患プロテオミクス教育の推進と共に、多様な領域間の連携を活かした統一感のある教育システムの整備、研究室間のセミナー、交流システム、定例若手研究者発表会での情報交換など、教育体制のより一層の整備を図る。

(4) 学内外との連携による全国規模でのプロテオミクス教育の公開・推進：

理化学研究所播磨研究所Spring-8構内において、本拠点の事業推進担当者の1人である谷口らが実施してきた全国規模の解析技術講習会「プロテオミクス・サマースクール」を拡充し、徳島大学において初心者向けの、より大規模な「プロテオミクス・ウィンタースクール」を実施することにより、プロテオミクス研究を目指す研究者の拡大と充実を図る。これらの本格的プロテオミクス技術講習会は、我が国で他に類を見ないものであり、世界的にもユニークなものである。更に、学内外からの試料の、プロテオミクス解析の受託分析を可能とするための解析技術室を先端医療研究資源・技術支援センター内に設置し、受託解析と共に大学院生、若手研究者を対象としたプロテオミクス教育を担当できるテクニカルスタッフを養成する。

9. 研究教育拠点形成活動実績

① 目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

徳島大学に長年蓄積されてきた機能ゲノミクスおよびプロテオミクス研究の人材、知識、技術、装備などの資源を集約し、これを多因子疾患におけるメタボロームの統合的解析による克服へと結びつけることを通じて、21世紀の生命科学・医学研究をリードする優れた人材の育成を進める、という目的に向かって5年間の拠点形成事業を推進してきた。この中で、医歯薬栄養学統合大学院ヘルスバイオサイエンス研究部がスタートし、これを中心に疾患酵素学研究センター、疾患ゲノム研究センターとの間の連携や交流が飛躍的に増加した。また、臨床と基礎との連携による共通テーマへの統合的アプローチの推進という、本拠点形成において目指してきた連携体制も着実に拡充された。

その結果、研究活動面では多くの一流誌への論文掲載が年度を経るにつれて着実に増加を続けた(表)。また研究分野間や基礎・臨床間での連携や協力の拡充による共同指導体制の進展に伴い、教育活動面でも多くの大学院RAやCOE研究員が優れた成果を挙げて大学教員や研究機関研究員として巣立って行った。更に、拠点形成事業によるプロテオミクス解析技術などの飛躍的向上により、質量分析の受託解析も開始され、各種の大型機器の共同利用システムの整備とも相まって、研究基盤は大幅に強化された。臨床試料の保存管理システムについては、先端医療研究資源・技術支援センター内に大型液体窒素タンクを装備し保存管理を中央化して、連結可能匿名化による倫理性の確保された臨床試料の利用システムが大幅に整備された。

これらの研究教育体制の整備は、本21世紀COEプログラムによる拠点形成事業がなければ決して成し得なかったものであり、本拠点形成事業が徳島大学における生命健康科学の研究教育拠点形成に果たした役割は計り知れなく大きい。以上より、本拠点形成事業の目的は概ね達成されたと判断される。

しかし、本拠点事業期間中の平成16年度より開始された卒後初期臨床研修制度は医学部卒業生の進路に極めて大きな影響を及ぼし、従来数多く研究への参加を希望していた卒業生の3分の2以上が都会の市中病院に流出するという極めて大きな打撃を受けた。このため当初に期待しただけの大学院RA採用数に達しなかったことなど、教育体制の整備において十分に目的を達成し得たとは言えない部分が残った。

平成14～19年度に発表した論文のうち一流誌への掲載状況
(インパクトファクター10以上のもの)

雑誌名	IF	14-15年	16-17年	18-19年	計
Science	30.927		1	2	3
Nature Rev Immunol	30.458			1	1
Nature	29.273			2	2
Cell	28.239	1			1
Nature Immunol	27.586			1	1
Nature Cell Biology	19.717			2	2
Genes & Development	18.772		2	3	5
J Clin Invest	15.754			2	2
Immunity	15.448	1		1	2
J Exp Med	15.300		2		2
PLoS Biology	13.900		1	1	2
Trends Immunol	13.075			1	1
Circulation	12.563		3		3
Am J Hum Genet	12.340		1		1
Nature Struc Biol	11.579	1			1
J Cell Biol	10.951	1	1	1	3
ENBO J	10.492		2		2
Proc Natl Acad Sci USA	10.452	2	1	5	8
Genome Res	10.382		1		1
Blood	10.131	1	4	3	8
Circ Res	10.117	1			1
計		8	19	25	52

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本拠点形成事業を通じ、延べ58名の若手研究者をCOE研究員として採用し、90名の大学院生をRAとして支援すると共に、若手研究者の研究支援を行った。徳島大学では、本拠点事業が開始された平成15年度よりMD/PhDコースを設け、医師を目指す学生に早くから研究者としての基盤を身に付けさせるプログラムを推進してきた。そしてMD/PhDコース大学院生は優先的にRAに採用し、積極的に支援した。既に5名が本コースを修了し医学博士を獲得した。こうして若手研究者(ポスドク)や大学院生をRA等として、出来るだけ多く本事業に参加させ、国際学会への参加費・旅費を援助することにより、世界的な研究拠点形成に向けて若手研究者の育成と国際化を進めた。なお、COE研究員やRAに加え、本拠点から日本学術振興会COE特別研究員2名および特別研究員3名が採用された。

研究資金面での若手支援策として、競争的資金を取得するのに十分な実績と競争力を未だ身につけておらず、かつ将来性のある研究を遂行する能力のある若手研究者を積極的に支援する目的で拠点内で助成金を公募した。全事業担当者による査読評価に基づく競争的環境下で採択者を決定し、各約100万円を年10件前後支援した。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的

知見等

本拠点事業を通じ、事業担当者の協力及び連携体制が進み、多くの共同研究も推進された。これらによる新たな知見のうち、主なものを記す。

(1)骨粗鬆症および関連病態の研究

骨芽細胞分化制御に関わる転写因子群のプロテオミクス解析により、骨形成シグナルの同定を進め△FosB-JunD複合体による分化制御遺伝子の転写促進機序を解明し、Smad系との複合体による新たなシグナル系を見出した。ビタミンD受容体とWilliams症候群の原因遺伝子を含む転写因子複合体のプロテオミクス解析により新たな染色体再構成複合体を同定した。関節リウマチの炎症の主体を成すマクロファージにおいて、PKC阻害剤であるPKC412が、LPS刺激による炎症反応を制御すること、日本人関節リウマチとPADI4、FCRL3、SLC22A4、およびRUNX1多型との関係を約2,000名を対象としてメタ解析により見出した。

(2)糖尿病および関連病態の研究

2型糖尿病の発症に与えるresistin、STK11、CRTC2、AMPKAA2、KLF11、UBR1等の遺伝子の影響を、約2,000名を対象に解析した。インスリン受容体αサブユニットが血清に存在し、血清αサブユニットが糖尿病と関連することを見出し、糖尿病新規血清マーカーとして測定法(ELISA法)を確立し、血糖コントロールと連動する事を示した。

(3)自己免疫疾患と関連病態の研究

AIRE遺伝子の発現制御下に、GFPを発現するAIRE/GFPノックインマウスを作製し、自己寛容の成立におけるAIREの役割を解析した。AIREは胸腺上皮細胞での自己抗原の発現と、胸腺上皮細胞の細胞構築化の両作用を併せ持ち、自己寛容の成立に必要な胸腺微小環境形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。乾癬での角化細胞特異的デスモゾームcorneodesmosin (CDSN)の役割を検討するためCDSN欠損マウスを作製し、CDSNの機能障害が乾癬様の異常角化をもたらすことを示し、その乾癬病態への関与を示唆した。

Tリンパ球の分化と選択を支持する胸腺環境の形成と機能を担う分子機構の解析を進め、T前駆細胞の胸腺への移入にCCL21,25、胸腺皮質で選択を受けたT細胞の髄質への移動にCCR7Lが重要である事を見出した。T細胞の生死運命分岐の決定に関与するBcl2会合因子IANファミリー分子群を同定した。キラーT細胞の正の選択による生成を担う胸腺皮質上皮細胞特異的プロテアソーム構成鎖β5tを同定した。メダカを対象に遺伝子改

変と経時蛍光観察法を樹立し、生体内でのTリンパ球の胸腺内ダイナミクスの観察に成功した。

(4)癌転移および関連病態に関わる研究

肺がんの多臓器転移に対する治療法を確立するため、cDNA microarray解析により骨転移巣で発現が上昇する遺伝子群を同定した。そのうちactivinアンタゴニストであるfollistatin(FST)は、小細胞肺癌細胞株への遺伝子導入により血管新生を阻害し、多臓器の転移形成を著明に抑制した。従ってFSTは多臓器における転移抑制因子である可能性が示された。胸膜中皮腫に対しVEGFの中和抗体ベバシズマブが単独で胸腔内腫瘍および血性胸水形成を抑制し、抗癌剤のペメトレキセド併用により治療効果が増強されることを示した。多発性骨髄腫は、MIP-1産生を介し骨を破壊すると共に破骨細胞との共存で生育が促進されること、骨髄腫はWnt抑制因子sFRP-2を産生し骨芽細胞分化を抑制すること、成熟骨芽細胞は骨髄腫の生育を抑制することから、骨芽細胞分化の抑制により骨髄腫の増殖に好適な骨髄微小環境が形成されていることを見出した。

(5)プロテオミクス・ゲノミクス解析等の研究

プロテオミクス解析による質量分析データを、直接ゲノム配列にマップすることで新規遺伝子の発掘が可能であることを示した。EGF受容体下流シグナルのプロテオミクスで見出された新規蛋白質が、カルジオリピンと特異的に結合してミトコンドリア周辺に局在し、RNA顆粒を形成することを明らかにした。マウス初期胚に多く発現するPGC7/Stellaが相互作用する蛋白質を、プロテオミクス解析で同定し、生理機能としてホヤの自家不和合性を決定するタンパク質であることを明らかにした。リポ酸転移酵素の立体構造解析、ヒト高グリシン血症の原因遺伝子であるグリシン開裂系蛋白質の複合体立体構造解析を行った。ヒトD-アミノ酸化酵素の結晶構造解析により、新たにD-DOPAの代謝活性を本酵素が有することを解明し、脳内神経伝達物質ドーパミンの新しい合成過程を提唱した。質量分析を用いた蛋白質同定システムの導入とその充実により、RNAi/RNAサイレンシング経路の解析が格段に進んだ。また、生体内における細胞周期チェックポイントの作動状況を、リアルタイムに解析できるin vivo imagingシステムを構築した。

プロテオミクスの新技術開発として、蛋白チップの応用研究としてのアレルゲンチップにおいて、世界最高レベルの高感度化が実現された。これにより、臍帯血によるアレルギー診断が可能となった。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

基礎・臨床が一体となって疾患プロテオミクス研究を推進し、密接な相互連携による共同指導体制の下で共同研究の推進と人材育成を推進するため、隔月で開催される拠点会議で連携における課題等を討議し有機的連携の強化を図った。これらを通じ基礎・臨床系間の共同研究が着実に拡大した。更に、研究室間交流セミナーを研究領域毎に定期的で開催し研究協力体制の整備に活用したほか、若手研究員全員による研究発表会を毎年開催し研究領域を超えて担当者全員により活発な討議を行う等、常に拠点内の連携を推進してきた。

また臨床研究から得られた試料を拠点内の基礎・臨床研究者で活用するため、臨床試料凍結保存管理システムの構築を拠点事業の重要な柱の一つと位置づけ、積極的に整備を進めた。そして平成18年度に研究棟の耐震改修に合わせ280㎡のスペースを確保し、コンピューター制御による液体窒素凍結保存管理システムの運用をスタートさせた。なお、生体試料提供者の臨床データは個人情報保護法を遵守し、連結可能匿名化方式で病院臨床試験管理センター内に保存され、これらの試料を用いた臨床研究には実施計画書の倫理性と科学性を確認の上で使用可能なルールを策定した。臨床試料保存管理システムの構築は、迅速かつ組織的な研究開発を可能とし、新規シーズの発見から臨床への実用化に向けたトランスレーショナルリサーチの推進に大きく役立つと思われる今後も支援強化を進める方針である。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本拠点事業の推進を通じて、研究能力の向上は勿論のこと、多面的国際共同研究や協力を次々に推進することが可能となり、国際競争力の強化に大きく貢献した。米国テキサス大学MDアンダーソンがんセンターとの人材派遣も含めた共同研究や、ワシントン大学、ピッツバーグ大学との人材交流などにより国際的な研究教育拠点形成が進んだ。また、共同研究を実施してきたスイスのバーゼル大学医学部とも大学間交流協定を締結し、更なる教員交流を推進したほか、米国スクリプス研究所から本学に1年間の客員教授招聘も予定している。また、がん研究における研究教育環境の一層の充実を図るため、癌研究会癌研究所と交流協定を結び共同研究の推進、客員教授の招聘や講演・講義による教育・研究面での充実化と拠点形成に役立ててきた。

6) 国内外に向けた情報発信

本拠点事業の推進を通じて研究業績も着実に増大かつ向上し、Science, Nature, Nature Cell Biology, Trends in Immunol, Nature Immunol, Proc Natl Acad Sci USA等に本拠点事業担当者が多数の原著や総説を発表し、国内外に広く情報発信した。また、国内外からの著明な研究者を招聘した国際シンポジウムを毎年開催し、広く国際交流や情報発信の拡充を図った。

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）

経費は必要かつ有効な目的に効果的に使用すべく、拠点会議において全員の討議と承認を経て決定した。初年度にはプロテオミクス解析基盤の整備を図るため、最新鋭のFT-MS質量分析計の購入に補助金のかなりの部分を投入した。次年度以後は、大学からの積極的な支援も得て事業計画の推進を図ると共に、本拠点形成事業の目的である人材育成に最大限の経費を投入すべく、諸経費を切りつめ研究員費、RA経費と研究助成費に予算の70%余りを計上した。国際シンポジウムは他学会等に隣接して開催し経費の有効活用を図った。

②今後の展望

徳島大学における健康生命科学の教育研究を推進する上で、本拠点形成事業が果たした役割は極めて大きい。5年間の事業を通じて学内の連携体制、国内外との交流・連携体制、臨床資料の保存管理および有効活用体制、プロテオミクス解析を始めとする研究資源の共同利用・有効活用体制、研究機器の共同利用や受託解析体制などの教育研究基盤が飛躍的に整備され、教育研究拠点としての今後の活動を推進する上で必要な体制はほぼ整備されたといえる。この基盤の上に立ち、今後更に国際競争力を備えた強力な教育研究拠点として発展する礎が築かれた。

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）

徳島大学に健康生命科学の一大メッカとしての教育研究拠点が形成されたことにより、更に優れた研究者の参入が進んだ。また国内外との連携や協力が一層拡大し、徳島大学への幅広い諸外国からの留学生の増大や、サバティカル客員教授の滞在など国際化が更に進展している。これらの徳島大学の国際化や発展に対して本教育研究拠点の形成が及ぼした影響は非常に大きい。

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	徳 島 大 学	拠点番号	F 2 2
拠点のプログラム名称	多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究		
<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; margin: 5px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <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"> 1. <u>Aihara, K., Azuma, H., Takamori, N., Kanagawa, Y., Akaike, M., Fujimura, M., Yoshida, T., Hashizume, S., Kato, M., Yamaguchi, H., Kato, S., Ikeda, Y., Arase, T., Kondo, A., and Matsumoto, T.</u> Heparin cofactor II is a novel protective factor against carotid atherosclerosis in elderly individuals. Circulation 109, 2761-5. (2004) 2. <u>Oshima, T., Abe, M., Asano, J., Hara, T., Kitazoe, K., Sekimoto, E., Tanaka, Y., Shibata, H., Hashimoto, T., Ozaki, S., Kido, S., Inoue, D., and Matsumoto, T.</u> Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. Blood 106, 3160-5. (2005) 3. <u>Jalili, A., Ozaki, S., Hara, T., Shibata, H., Hashimoto, T., Abe, M., Nishioka, Y., and Matsumoto, T.</u> Induction of HM1.24 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes by using peripheral-blood stem-cell harvests in patients with multiple myeloma. Blood 106, 3538-45. (2005) 4. <u>Sekimoto, E., Ozaki, S., Oshima, T., Shibata, H., Hashimoto, T., Abe, M., Kimura, N., Hattori, K., Kawai, S., Kinoshita, Y., Yamada-Okabe, H., Tsuchiya, M., and Matsumoto, T.</u> A single chain Fv diabody against HLA-A molecules specifically induces myeloma cell death in the bone marrow environment. Cancer Res 67, 1184-92. (2007) 5. <u>Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Sata, M., Takamori, N., Yagi, S., Iwase, T., Sumitomo, Y., Kawano, H., Yamada, T., Fukuda, T., Matsumoto, T., Sekine, K., Sato, T., Nakamichi, Y., Yamamoto, Y., Yoshimura, K., Watanabe, T., Nakamura, T., Oomizu, A., Tsukada, M., Hayashi, H., Sudo, T., Kato, S., and Matsumoto, T.</u> Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice. J Clin Invest 117, 1486-9. (2007) 6. <u>Uchida, D., Hatakeyama, S., Matsushima, A., Han, H., Ishido, S., Hotta, H., Kudoh, J., Shimizu, N., Doucas, V., Nakayama, K.I., Kuroda, N., and Matsumoto, M.</u> AIRE functions as an E3 ubiquitin ligase. J. Exp. Med. 199: 167-172. (2004) 7. <u>Kuroda, N., Mitani, T., Takeda, N., Ishimaru, N., Arakaki, R., Hayashi, Y., Bando, Y., Izumi, K., Takahashi, T., Nomura, T., Sakaguchi, S., Ueno, T., Takahama, Y., Uchida, D., Sun, S., Kajiura, F., Mouri, Y., Han, H., Matsushima, A., Yamada, G., and Matsumoto, M.</u> Development of autoimmunity against transcriptionally unexpressed target antigen in the thymus of Aire-deficient mice. J. Immunol. 174: 1862-1870. (2005) 8. <u>Niki, S., Oshikawa, K., Mouri, Y., Hirota, F., Matsushima, A., Yano, M., Han, H., Bando, Y., Izumi, K., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Kuroda, N., and Matsumoto, M.</u> Alteration of intra-pancreatic target-organ specificity by abrogation of Aire in NOD mice. J. Clin. Invest. 116: 1292-1301. (2006) 9. <u>Hamazaki, Y., Fujita, H., Kobayashi, T., Choi, Y., Scott, H.S., Matsumoto, M., and Minato, N.</u> Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from cells expressing claudin. Nature Immunol. 8: 304-311. (2007) 10. <u>Matsumoto, M., Zhou, Y., Matsuo, S., Nakanishi, N., Hirose, K., Oura, H., Arase, S., Ishida-Yamamoto, A., Bando, Y., Izumi, K., Kiyonari, H., Oshima, N., Nakayama, R., Matsushima, A., Hirota, F., Mouri, Y., Kuroda, N., Sano, S., and Chaplin, D.D.</u> Targeted deletion of the murine corneodesmosin gene delineates its essential role in skin and hair physiology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, in press (2008) 11. <u>Masaki Kita, Yasuo Nakamura, Yuushi Okumura, Satoshi D. Ohdachi, Yuichi Oba, Michiyasu Yoshikuni, Hiroshi Kido and Daikuke Uemura.</u> Blarina toxin, a mammalian lethal venom from the short-tailed shrew <i>Blarina brevicauda</i>: Isolation and characterization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101(20), 7542-7547. (2004) 12. <u>Dai Mizuno, Mikiko Ide-Kurihara, Tomoko Ichinomiya, Itsuka Kubo and Hiroshi Kido.</u> Modified pulmonary surfactant is a potent adjuvant that stimulates the mucosal IgA production in response to the influenza virus antigen. J. Immunol. 176, 1122-1130. (2006) 13. <u>Mihiro Yano, Shinichi Nakamura, Xueji Wu, Yuushi Okumura and Hiroshi Kido.</u> A novel function of 14-3-3z protein: 14-3-3z is a heat shock-related molecular chaperone that dissolves thermal-aggregated proteins. Mol. Biol. Cell 17, 4769-4779. (2006) 14. <u>Hiroshi Kido, Yuushi Okumura, Hiroshi Yamada, Trong Quang Le and Mihira Yano.</u> Proteases essential for human influenza virus entry into the cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. Curr. Pharma. Des. 13(3), 403-412. (2007) 15. <u>Daisuke Hashimoto, Masaki Ohmuraya, Masahiko Hirota, Akitsugu Yamamoto, Koichi Suyama, Satoshi Ida, Yuushi Okumura, Etsuhisa Takahashi, Hiroshi Kido, Kimi Araki, Hideo Baba, Noboru Mizushima, and Ken-ichi Yamamura.</u> Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. J. Cell Biol. In press (2008) 16. <u>Nikawa, T., Ishidoh, K., Hirasaka, K., Ishihara, I., Ikemoto, M., Kano, M., Kominami, E., Nonaka, I., Ogawa, T., Gregory RA., Baldwin, KM., Yasui, N., Kishi, K., and Takeda, S.</u> Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. FASEBJ 18(3), 522-524. (2004) 17. <u>Hamada, D., Takata, Y., Osabe, D., Nomura, K., Shinohara, S., Egawa, H., Nakano, S., Shinomiya, F., Scafe, CR., Reeve VM., Miyamoto, T., Moritani, M., Kunika, K., Inoue, H., Yasui, N., and Itakura, M.</u> Association Between Single-Nucleotide Polymorphisms in the SEC8L1 Gene, Which Encodes a Subunit of the Exocyst Complex, and Rheumatoid Arthritis in a Japanese Population. Arthritis & Rheumatism 52(5), 1371-1380. (2005) 18. <u>Suzue, N., Nikawa, T., Onishi, Y., Yamada, C., Hirasaka, K., Ogawa, T., Furochi, H., Kosaka, H., Ishidoh, K., Hua, Gu., Takeda, S., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Yamamoto, H., Kishi, K., and Yasui, N.</u> Ubiquitin ligase Cbl-b down-regulates bone formation through suppression of IGF-1 signaling in osteoblasts during denervation. J Bone Miner Res 21(5), 722-734. (2006) 19. <u>Goto, T., Matsui, Y., Fernandes, RJ., Hanson, DA., Kubo, T., Yukata, K., Michigami, T., Komori, T., Fujita, T., Yang, L., Eyre, DR., and Yasui, N.</u> Sp1 Family of Transcription Factors Regulates the Human $\alpha 2(X I)$ Collagen Gene (COL11A2) in Saos-2 Osteoblastic Cells. J Bone Miner Res 21(5), 661-673. (2006) 20. <u>Takata, Y., Hamada, D., Miyatake, K., Nakano, S., Shinomiya, F., Scafe, CR., Reeve, VM., Osabe, D., Moritani, M., Kunika, K., Kamatani, N., Inoue, H., Yasui, N., and Itakura, M.</u> Genetic association between the PRKCH gene encoding protein kinase Ceta isozyme and rheumatoid arthritis in the Japanese population. Arthritis Rheum 56(1), 30-42. (2007) 21. <u>Ueno T, Saito F, Gray DH, Kuse S, Hieshima K, Nakano H, Kakiuchi T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y.</u> CCR7 signals are essential for cortex-to-medulla migration of developing thymocytes. J Exp Med. 200:493-505. (2004) 22. <u>Takahama Y.</u> Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. Nature Rev Immunol. 6:127-135. (2006) 23. <u>Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohgashi I, Seach N, Arakaki R, Hayashi Y, Kitagawa T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y.</u> CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance. Immunity. 24:165-177. (2006) 			

24. Nitta T, Nasreen M, Seike T, Goji A, Ohigashi I, Miyazaki T, Ohta T, Kanno M, Takahama Y. IAN family critically regulates survival and development of T lymphocytes. **PLoS Biology**. 4(4):e103. (2006)
25. Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, Niwa S, Hayashi H, Takahama Y, Tanaka K. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. **Science**. 316:1349-1353. (2007)
26. Ohtani, N., Brennan, P., Gaubatz, S., Sanji, E., Hertzong, P., Wolvetang, E., Ghysdael, J., Rowe, M. & Hara, E. Epstein-Barr virus LMP1 blocks p16 INK4a/RB-pathway through targeting E2F4/5 for nuclear export. **J. Cell Biol.**, 162, 173-183. (2003)
27. Maehara, K., Yamakoshi, K., Ohtani, N., Kubo, Y., Takahashi, A., Arase, S., Jones, N. & Hara, E. Reduction of total E2F/DP activity induces senescence-like cell cycle arrest in cancer cells lacking functional pRB and p53. **J. Cell Biol.**, 167, 553-560. (2005)
28. Takahashi, A., Ohtani, N., Yamakoshi, K., Iida, S., Tahara, H., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Ide, T., Saya, H. & Hara, E. Mitogenic signalling and the p16INK4a/Rb pathway co-operate to enforce irreversible cellular senescence. **Nature Cell Biol.**, 8, 1291-1297. (2006)
29. Ohtani, N., Imamura, Y., Yamakoshi, K., Hirota, F., Nakayama, R., Kubo, Y., Takahashi, A., Hirao, A., Saya, H., Hayashi, Y., Arase, S., Matsumoto, M., Nakao, K. & Hara, E. Visualizing the dynamics of p21Waf1/Cip1 cyclin-dependent kinase inhibitor expression in living mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 104, 15034-15039. (2007)
30. Kikuchi, M., Hatano, N., Yokota, S., Shimozawa, N., Imanaka, T., and Taniguchi, H. Proteomic analysis of rat liver peroxisome: presence of peroxisome-specific isozyme of Lon protease. **J. Biol. Chem.**, 279, 421-428. (2004)
31. Matsubara, M., Nakatsu, T., Kato, H., and Taniguchi, H. Crystal structure of a myristoylated CAP-23/NAP-22 N-terminal domain complexed with Ca(2+)/calmodulin. **EMBO J.** 23, 712-718. (2004)
32. Tashiro K, Konishi H, Sano E, Nabeshi H, Yamauchi E, Taniguchi H. Suppression of the ligand-mediated downregulation of epidermal growth factor receptor by Ymer, a novel tyrosine phosphorylated and ubiquitinated protein. **J. Biol. Chem.** 281, 24612-24622, 2006.
33. Konishi H, Tashiro K, Murata Y, Nabeshi H, Yamauchi E, Taniguchi H. CFBP is a novel tyrosine phosphorylated protein which might function as a regulator of CIN85/CD2AP. **J. Biol. Chem.** 281, 28919-28931. (2006)
34. Tobe, T., Beatson, S.A., Taniguchi, H., Abe, H., Bailey, C.M., Fivian, A., Younis, R., Matthews, S., Marches, O., Frankel, G., Hayashi, T., and Pallen, M.J. An extensive repertoire of type III secretion effectors in Escherichia coli O157 and the role of lambdoid phages in their dissemination. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103, 14941-14946. (2006)
35. Tsutsumi S, Kamata N, Vokes TJ, Maruoka Y, Nakakuki K, Enomoto S, Omura K, Amagasa T, Nagayama M, Saito-Ohara F, Inazawa J, Moritani M, Yamaoka T, Inoue H, Itakura M: The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in gnathodiaphyseal dysplasia (GDD). **Am J Hum Genet** 74:1255-1261. (2004)
36. De La Vega FM, Isaac H, Collins A, Scafe CR, Halldorsson BV, Su X, Lippert RA, Wang Y, Laig-Webster M, Koehler RT, Ziegler JS, Wogan LT, Stevens JF, Leinen KM, Olson SJ, Guegler KJ, You X, Xu LH, Hemken HG, Kalush F, Itakura M, Zheng Y, de The G, O'Brien SJ, Clark AG, Istrail S, Hunkapiller MW, Spier EG, Gilbert DA: The linkage disequilibrium maps of three human chromosomes across four populations reflect their demographic history and a common underlying recombination pattern. **Genome Res** 15:454-462. (2005)
37. Togawa K, Moritani M, Yaguchi H, Itakura M: Multidimensional genome scans identify the combinations of genetic loci linked to diabetes-related phenotypes in mice. **Hum Mol Genet** 15:113-128. (2006)
38. Kato H, Nomura K, Osabe D, Shinohara S, Mizumori O, Katashima R, Iwasaki S, Nishimura K, Yoshino M, Kobori M, Ichiishi E, Nakamura N, Yoshikawa T, Tanahashi T, Keshavarz P, Kunika K, Moritani M, Kudo E, Tsugawa K, Takata Y, Hamada D, Yasui N, Miyamoto T, Shiota H, Itakura M: Association of Single-nucleotide Polymorphisms in the Suppressor of Cytokine Signaling 2 (SOCS2) Gene with Type 2 Diabetes (T2D) in Japanese. **Genomics** 87:446-458. (2006)
39. Takata Y, Hamada D, Miyatake K, Nakano S, Shinomiya F, Scafe CR, Reeve VM, Osabe D, Moritani M, Kunika K, Kamatani N, Inoue H, Yasui N, Itakura M: Genetic association between the PRKCH gene encoding protein kinase Ceta isozyme and rheumatoid arthritis in the Japanese population. **Arthritis Rheum** 56:30-42. (2007)
40. Liu, L., Sakai, T., Sano, N., and Fukui, K. Nucling mediates apoptosis by inhibiting expression of galectin-3 through interference with NF-κB signaling. **Biochem. J.** 380 (1), 31-41. (2004)
41. Park, H.K., Shishido, Y., Ichise-Shishido, S., Kawazoe, T., Ono, K., Iwana, S., Tomita, Y., Yorita, K., Sakai, T., and Fukui, K. Potential Role for Astroglial D-Amino Acid Oxidase in Extracellular D-Serine Metabolism and Cytotoxicity. **J. Biochem.** 139, 295-304. (2006)
42. Kawazoe, T., Tsuge, H., Pilone, M.S., and Fukui, K. Crystal structure of the human D-amino acid oxidase: context-dependent variability of the backbone conformation of the VAAGL hydrophobic stretch located at the si-face of the flavin ring. **Protein Sci.** 15 (12), 2708-2717. (2006)
43. Kakiuchi, S., Daigo, Y., Ishikawa, N., Furukawa, C., Tsunoda, T., Yano, S., Nakagawa, K., Tsuruo, T., Kohno, N., Fukuoka, M., Sone, S., Nakamura, Y. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). **Hum. Mol. Genet.** 13, 3029-3043. (2004)
44. Muguruma, H., Yano, S., Kakiuchi, S., Uehara, H., Kawatani, M., Osada, H., Sone, S. Reveromycin A inhibits osteolytic bone metastasis of small-cell lung cancer cells, SBC-5, through an antiosteoclastic activity. **Clin. Cancer Res.** 11, 8822-8828. (2005)
45. Zheng, R., Yano, S., Matsumori, Y., Nakataki, E., Muguruma, H., Toshizumi, M., Sone, S. Src tyrosine kinase inhibitor, M475271, suppresses subcutaneous growth and production of lung metastasis via inhibition of proliferation, invasion, and vascularization of human lung adenocarcinoma cells. **Clin. Exp. Metastasis** 22, 195-204. (2005)
46. Yano, S., Muguruma, H., Matsumori, Y., Goto, H., Nakataki, E., Edakuni, N., Tomimoto, H., Kakiuchi, S., Yamamoto, A., Uehara, H., Ryan, A., Sone, S. Antitumor vascular strategy for controlling experimental metastatic spread of human small-cell lung cancer cells with ZD6474 in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficient mice. **Clin. Cancer Res.** 11, 8789-8798. (2005)
47. Yan, H.T., Shinka, T., Sato, Y., Yan, H.T., Chen, G., Sakamoto, K., Kinoshita, K., Aburatani, H., Nakahori, Y. Overexpression of SOX15 Inhibits Proliferation of NT2/D1 Cells Derived from a Testicular Embryonal Cell Carcinoma. **Mol. Cells**, 24, 323-328. (2007)
48. Binh, T.Q., Shinka, T., Khan, N.C., Hien, V.T., Lam, N.T., Mai, B., Nakano, T., Sei, M., Yamamoto, S., Nakamori, M., and Nakahori, Y. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and lifestyle factors with calcaneal quantitative ultrasound and osteoporosis in postmenopausal Vietnamese women. **J Hum Genet.** 51, 1022-1029. (2006)
49. Okamura, K., Ishizuka, A., Siomi, H. and Siomi, MC. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways. **Genes & Development** 18: 1655-1666. (2004)
50. Saito, K., Nishida, K.M., Mori, T., Kawamura, Y., Miyoshi, K., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. Specific association of Piwi with rasiRNAs derived from retrotransposon and heterochromatic regions in the Drosophila genome. **Genes & Development** 20:2214-2222. (2006)
51. Gunawardane, L.S., Saito, K., Nishida, K.M., Miyoshi, K., Kawamura, Y., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. A Slicer-mediated mechanism for rasiRNA 5' end formation in Drosophila. **Science** 315: 1587-1590. (2007)
52. Kawamura, Y., Saito, K., Kin, T., Ono, Y., Asai, K., Sunohara, T., Okada, N.T., Siomi, H. Drosophila endogenous small RNAs bind to Argonaute2 in somatic cells. **Nature**, in press (2008)
53. Terai, T., Nishimura, N., Kanda, I., Yasui, N., and Sasaki, T. JRAB/MICAL-L2 is a junctional Rab13-binding protein mediating the endocytic recycling of occludin. **Mol. Biol. Cell**, 17, 2465-2475. (2006)
54. Sakane, A., Manabe, S., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Kiyokage, E., Toida, K., Yoshida, T., Miyoshi, J., Kamiya, H., Takai, Y., and Sasaki, T. Rab3 GTPase-activating protein regulates synaptic transmission and plasticity through the inactivation of Rab3. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 103, 10029-10034. (2006)
55. Yamamura, R., Nishimura, N., Nakatsuji, H., Arase, S., and Sasaki, T. The interaction of JRAB/MICAL-L2 with Rab8 and Rab13 coordinates the assembly of tight junctions and adherens junctions. **Mol. Biol. Cell**, 19, 971-983. (2008)
56. Kanda, I., Nishimura, N., Nakatsuji, H., Yamamura, R., Nakanishi, H., and Sasaki, T. Involvement of Rab13 and JRAB/MICAL-L2 in epithelial cell scattering. **Oncogene**, 27, 1687-1695. (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))

- 1) 2004年8月23日・長井記念ホール(徳島大学)
The 1st COE Tokushima International Symposium
 参加人数: 120名(13名)
 Kenneth S. Korach (National Institute of Environmental Health Sciences)
 David J. Mangelsdorf (University of Texas Southwestern Medical Center)
 宮島篤(東京大学分子細胞生物学研究所・所長) 他計6名の国内外招待講演

- 2) 2004年8月16-18日・ルネッサンスリゾート鳴門(徳島県鳴門市)
JSPS Core to core Workshop on Thymus Organogenesis
 参加人数: 45名(15名)
 Howard Petrie (University of Miami)、Georg Hollander (University of Basel)
 Richard Boyd (Monash University)、Graham Anderson (University of Birmingham) 他
 計18名の国内外招待講演(日本学術振興会先端研究拠点事業共催)

- 3) 2003年11月14-15日・淡路夢舞台国際会議場(兵庫県淡路市)
International Symposium on "Medical and Biological Perspectives in Proteases and Their Inhibitors"
 参加人数: 84名(36名)
 Wolfram Bode (Max Plank Inst.)
 Guy M. Tremblay (Hospital Laval)
 James H. McKerrow (University of California)
 Judith S. Bond (Pennsylvania State University) 他の招待講演

- 4) 2006年9月5-6日・ホテルクレメント徳島(徳島市)
21世紀COE徳島国際シンポジウム(第11回 国際がん転移学会)
 参加人数: 456名(101名)
 Isaiah J Fidler (MD Anderson Cancer Center)
 Horold L Moses (Vanerbilt-Ingram Cancer Center)
 Danny R Welch (University of Alabama at Birmingham) 他多数の招待講演(国際がん転移学会との共催にて開催)

- 5) 2008年1月31日-2月1日・青藍会館(徳島大学)
IGR-COE symposium "Understanding Health and Disease Through Functional Genomics"
 参加人数: 73名(5名)
 Eleftheria Zeggini (University of Oxford Professor)
 Daniel Peeper (Netherlands Cancer Institute Professor)
 Douglas Pfeiffer (Ohio State University Professor) 他計12名の国内外招待講演。
 ゲノム機能研究センターとの共催で国際シンポジウムを開催し、未来を展望した。

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 研究員

博士号取得後の若手研究者を対象に、全国から公募した。全員の申請書を拠点事業担当者全員により、本拠点研究との関連性、独創性、実現性、将来性及び総合点の各項目につき匿名下に審査した。各事業担当者の採点を集計の後、拠点会議で予算などを勘案の上、総合的に審査し採用を決定した。5年間で延べ58名の研究者を採用し、助手クラスに相当する年額約550万円の給与を支給し研究を支援した。

2) COE 大学院研究員

大学院在学中の拠点内研究員を対象に、リサーチアシスタントとして研究支援を行った。拠点内公募の上で拠点事業担当者全員による匿名下書類審査により、本拠点研究との関連性、独創性、実現性、将来性及び総合点の各項目につき審査した。各事業担当者の採点を集計の上で拠点会議で予算などを勘案の後、総合的に審査し採用を決定した。5年間で延べ90名の大学院生を採用し、年額約120万円の給与を支給し研究活動を支援した。当大学では、平成15年度より、MD/ PhDコースを設け、医師を目指す学生に早くから研究者としての基盤を身に付けさせるプログラムを推進している。そこでとりわけ、MD/PhDコース大学院の在籍者には優先的な採用を行い、積極的な支援を行った。現在までに5名のCOE大学院生がこのコースを修了した。

3) COE 若手研究助成

競争的研究費を単独で取得するには十分な競争力を未だ身につけておらず、かつ、将来性のある研究を遂行する能力のある若手研究者による研究を、積極的に支援する目的で拠点内公募した。全員の申請書を拠点事業担当者全員により、本拠点研究との関連性、独創性、実現性、将来性及び総合点の各項目につき匿名下に審査した。各事業担当者の採点を集計の後、拠点会議で予算などを勘案の上で、総合的に審査し採択を決定した。ほぼ毎年研究助成を行い、同一研究室から2件の採択があった場合は2件を合わせ、各100万円を支給し研究を支援した。

4) 若手研究者研究報告会

COE研究員、COE大学院研究員、COE研究助成により支援を受けた研究者全員の研究の進捗状況を、拠点事業担当者の出席のもとで毎年発表・討議し研究の進展を図った。準備の段階から運営に至るまで、すべての研究員に役割分担をさせ、自主性を培わせた。各々の発表に対し、拠点事業担当者らを中心に参加者による質疑や提案がなされ、研究の発展と協力・交流機会の拡大を図るべく活発な情報交換が進められた。また、より密度の濃い交流を図るため、合宿形式のセミナーとして恒例となった「大学院リトリート」への積極的援助等により、教育体制の強化を着実に進めた。

5) プロテオミクス解析技術講習会

質量分析を中心としたプロテオミクス解析技術の実習を、大学院医科学修士の学生を対象に実施（2003年11月21-22日参加者8名、2004年8月3-5日参加者12名）。また、学内外の研究者を対象とした第3回プロテオミクスサマースクールを徳島大学、徳島文理大学において開催した（2003年7月27-29日参加者20名）。

6) 公開シンポジウム

拠点事業の発展と若手研究者の育成を目的に毎年公開シンポジウムを開催し、最先端研究者と拠点内若手研究者との交流機会の拡大及び研究情報の交流を図った。平成15年12月4日には、「ポストゲノム医学の幕開け—プロテオミクス研究はどう進展するか—」というテーマで公開シンポジウムを開催し、全国から著名なプロテオミクス研究者6名に加え、拠点内から2名の合計8名による講演と活発な情報交換を行った。平成16年8月23日には、海外から2名を含む6名の研究者を招き、とりわけ核内受容体を介する転写制御系をテーマとした国際シンポジウムを開催し、最先端研究者と拠点研究者との接点の拡大を図った。2008年2月までに国際シンポジウムについては合計10回の開催により、合計2,750名の参加者を得ることで、本事業を中心とする徳島大学の国際化を促進した。

7) COE 特別講演会

国内外から第一線研究者を招いての学内特別講演会を各拠点事業担当者と共催し、この5年間で合計98回開催した。世界をリードする研究者がどのように考え、医学・生命科学の研究に取り組んでいるかを知ることは、若手研究者に希望と勇気を与えるものと考え、研究情報の交換の場の提供を図った。

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)

設定された目的は概ね達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、プロテオミクス、プロテオーム解析技術の開発、改良により多因子疾患の病因解明、治療法の開発を目的とした拠点形成であり、多くの国際誌での掲載に見られるように骨粗鬆症、糖尿病、癌の各分野で業績をあげ、拠点形成の目的は概ね達成されたと評価できる。しかしながら、全体的に見ると本事業の趣旨に沿った世界的拠点としての統一感が不足しており、また、国内外への情報発信は十分とは言えず、世界的水準の拠点として、更なる工夫が望まれる。

人材育成面については、COE研究員、大学院生のRA（リサーチ・アシスタント）への採用などの数や予算の配分から、若手研究者の育成には十分な努力が認められるが、拠点への寄与は現状では限定的であるように見受けられる。

研究活動面については、各領域での研究活動は活発であり一定の業績をあげており、技術面では高感度アレルゲンチップの開発は評価できる。

事業終了後の持続的展開については、プロテオミクスの技術はなお進歩を続けており、これまでの実績を踏まえ、探索的医療、創薬など医療への更なる応用が期待できる。また、プロテオミクス、プロテオーム解析技術を中心に情報をより広く発信することが望まれる。今後は「多因子疾患の克服」に向けてより具体的な方針を示すことが期待される。