

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)	長崎大学	機関番号	17301
	(ふりがなくローマ字) (氏名)	さいとうひろし 齋藤 寛		

2. 大学の将来構想

長崎大学は「伝統的文化を継承し豊かな心を育み、地球の平和を支える科学を創造すること」を理念とし地域と国際社会の発展に貢献している。平成10年10月の大学審議会答申の沿い、本学においても個性輝く大学として国民の期待と要請に応えていくための方策として平成12年2月に「長崎大学・大学改革案」を取り纏め、とくに大学院博士課程の充実重点を置いて、教育研究の「高度化」、「個性化」、「国際化」、「地域貢献」を目指すこととした。また平成10年度の時点で、環境科学部を除く全学部の上に大学院組織を設置していたが、より一層の個性化に資するため、既存の学問体系に沿った教育研究の充実ではなく、総合大学院化を推進することが肝要であるとの認識のもと、平成12年4月には自然科学系研究科を「生産科学研究科」に再編成し、さらには平成14年4月に生命医療系研究科を「医歯薬学総合研究科」に改組統合した。

また、研究教育における特色は大学の個性の最も重要であるとの認識のもと、世界的COE形成を促すために部局等の学問分野の特色ある研究教育を大学の特色として育て上げ、大学の特色を国内で輝く存在へ、さらに世界の中で輝く個性へと育てることとし、評価基準を定めいくつかの特色あるプログラムを選定して、各々世界COE拠点形成に相応しいプログラムであるとして21世紀COEプログラムやグローバルCOEプログラム等へ申請を行ってきた。

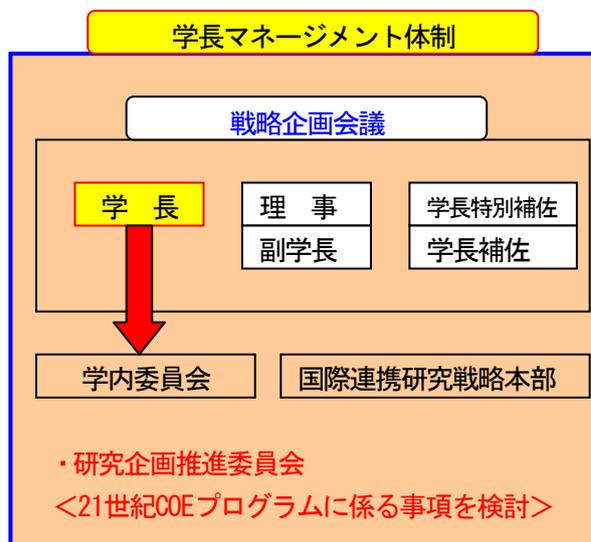
国立大学法人への移行後は、世界トップレベルの大学となるべく教育研究の更なる高度化と個性化を図り、アジアを含む地域社会と共に歩みつつ、世界にとって不可欠な「知の情報発信拠点」であり続けるという基本目標に向かって邁進している。特に、特色ある研究への支援を全学体制で行うとともに、国際性豊かな戦略的教育による次世代の人材養成を目指すプログラムを実施している。その成果として、平成19年度は、1件の21世紀COEプログラムと1件のグローバルCOEプログラム並びに、9件の教育支援プログラム(GP)が採択されている。

このような教育・研究を支えるために学長を中心としたマネジメント体制として、学長の下に研究担当の理事を置き研究企画推進委員会を設置し、大学院を含む研究全般に関する統括を行っている。また、教員個人の業績の多面的評価を行い教員の研究活性化を図るため「全学基礎データベース」の中に教員全員の研究業績等のデータベースを収録している。

21世紀COEプログラム拠点に対する具体的な支援策

として、国際共同研究の推進、海外研究拠点形成支援、国際研究機関・外国公館との協力・連携支援を図り、ハード面については、総合教育研究棟及び既存の研究実験支援施設の優先的利用等の便宜を提供した。また、若手研究者の育成のための資金、研究環境の整備を行うとともにPD, RAの活用、短期留学プログラムの活用と外国人研究者招へいを図ってきた。

さらに新たにポスト21世紀COE研究拠点を構築すべく、「中期目標・中期計画における重点研究課題」10課題を選定し、今後本21世紀COE拠点「熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点」の更なる発展のプログラムを含めグローバルCOEプログラムへの申請を行った。



研究教育の高度化・個性化に向け、予算の傾斜配分、学長裁量経費の重点配分、競争的外部資金申請推進と採択率向上、産学連携支援、共同研究推奨等を推進している。さらに、世界的COE形成推進策として、国際共同研究の促進、海外研究拠点形成支援、国際研究機関との協力・連携支援を図った。また、学内研究センターの設置、国際交流・研究交流担当事務官の増員・研修等を図った。さらに、若手研究者の育成のための資金・研究環境の整備、ポストドクやリサーチ・アシスタント制度の活用などを積極的に進めた。大学院博士課程では大講座制の採用により、教官配置の柔軟化を図るとともに医歯薬学総合研究科ではすでに全教官に任期制を導入して流動化にも配慮している。

3. 達成状況及び今後の展望

長崎大学は中期目標・中期計画に本COEプログラム「熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点」を大学の研究教育及び国際貢献の最大のドライビングフォースと位置づけ、学長のマネージメント体制の下、重点的支援を実施してきた。

1) 教育研究特別経費による重点支援：以下の熱帯医学・感染症研究教育関連予算を重点項目として、教育研究特別経費に概算要求し採択された。拠点形成実現に向けて大きな経済的原動力となっている。

・16年度研究特別設備費「新興・再興病原体迅速同定解析システム」

・17-19年度特別教育研究経費「新興・再興感染症研究ネットワークの構築」

・17-19年度特別教育研究経費「熱帯病・新興感染症の宿主・病原体・ベクター・伝承薬に関する材料・情報の共同利用拠点」

2) 施設整備費による研究環境の重点整備：本COE関連施設整備費を重点項目として概算要求し、16年度補正予算により熱帯医学研究所老朽化施設の改修と医学部BSL3実験室の整備が可能となった。

3) 学長手持ち定員による特任教授の配置：外務省国際感染症医療協力専門官であった國井修博士を熱帯医学研究所に1年間の任期で特任教授として招聘し、国際協力連携研究の円滑な推進を図った。

4) 大学間学術交流協定締結による国際連携研究の支援：チェンマイ大学(タイ)、セントルークス医療センター、サンラザロ病院(以上フィリピン)、アイルラング大学(インドネシア)、ケニア中央医学研究所(ケニア)と学術交流協定を締結した。

5) 国際研究協力戦略本部設置：JICA、WHOなどの外部資金による長崎大学の国際研究協力プロジェクトの推進に関連特化した研究教育を行なう「国際研究協力戦略本部」を17年度に創設した。

6) 海外感染症研究拠点創設の推進・支援：特別教育研究経費「新興・再興感染症研究ネットワークの構築」によるケニア拠点設置推進のため関連学内規程整備に着手した。

7) スマトラ沖地震感染症対策支援プロジェクトチームの発足：本学教職員(COEメンバーを含む)を中核とするプロジェクトチームを結成し、文科省科学研究費による緊急支援により17年1月より被災国に派遣した。

8) 大学院熱帯医学修士課程設置の推進：国際的に通用する熱帯医学・感染症専門医師養成のための熱帯医

学修士課程(1年コース)を医歯薬学総合研究科に18年度に新設した。

9) 「国際感染症センター」設置：附属病院に国際感染症センターを設置した。

10) 科学技術振興調整費「若手研究者の自立的な研究環境整備促進事業 地方大学における若手人材育成戦略」(テニュアトラック支援事業)により平成19年度より1名の若手研究者が本拠点へ配置された。

本COEプログラムからは、将来地球規模の感染症制御に多大な貢献が期待される多種多様な基礎研究成果、製品開発研究成果、治療予防介入研究成果が創生されている。また、多くの優れた感染症研究者と感染症専門医および国際保健医療専門家を養成した。彼らの世界における感染症制御への貢献が大いに期待される。

このように、本COEプログラムの研究教育活動の維持と活性化は、地球規模の感染症制御を推進する上で益々重要であり、社会のニーズでもある。補助事業終了後、長崎大学として本拠点の世界レベルの研究教育活動を維持していくための具体的方策として以下のことを計画し、実施する。

1) ケニアとベトナムの海外研究拠点の研究教育活動を恒久的に推進するための競争的資金獲得のための大学の支援

2) 21世紀COEプログラムの研究成果をさらに発展させるための外部資金獲得のための大学としての支援

3) 感染症研究者、感染症専門医、国際保健専門家の養成への支援

4) 科学技術振興調整費「若手研究者の自立的な研究環境整備促進事業 地方大学における若手人材育成戦略」(テニュアトラック支援事業)による若手研究者の拠点形成プログラムへの配置

5) 国際連携研究戦略本部を介しての、リバプール熱帯医学校、ロンドン熱帯医学校、マヒドン大学熱帯医学校など、世界の研究教育機関と、WHO、UNICEF等国際機関との連携強化のための支援

6. 拠点形成の目的

近年、世界は感染症、特に熱帯病と新興感染症の脅威にさらされている。

本COEプログラムは、1)熱帯病・新興感染症の中で特に重要な10疾患(マラリア、デング熱、西ナイル熱、住血吸虫症、コレラ、プリオン病、HIV/AIDS、薬剤耐性感染症、ピロリ菌感染症、SARS)を防圧するための新しい戦術を開発し、既存の戦術も活用した新しい疾病防圧戦略を創生し、2)人材不足が指摘されている感染症研究者を養成し、また感染症専門医師も海外拠点連携病院で養成する研究教育拠点を形成することを目的とする。

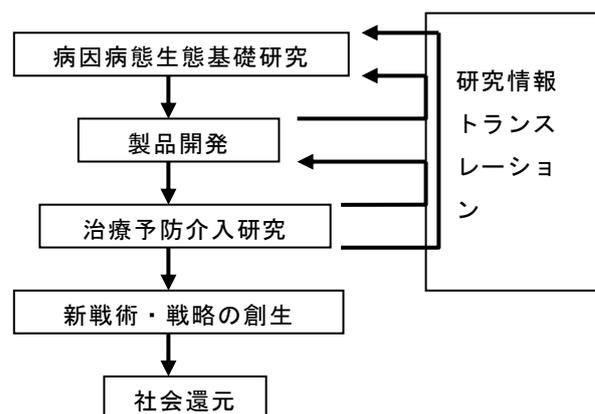
近年、G8サミット等で、マラリアやAIDS等の熱帯病と新興感染症の国際協力による地球規模での制圧の必要性が強調されている。理由は、マラリアや乳児下痢症をはじめとする熱帯病が開発途上国で猛威を振るっているため(アフリカでは死因の約50%が感染症)、一方新興感染症は容易に地球規模で流行する危険性があるためである。

開発途上国で熱帯病が猛威を振るう理由は、開発途上国には疾病媒介動物や病原体の棲息に適した地理的条件がそろうのに加え、貧困、政治不安、教育の不足など、疾病対策を困難とする社会的・経済的要因が存在するためである。

一方、新興感染症はヒトの行動変容、社会開発、医療開発にともない続々と出現している。このような特殊な要因のもとで流行する熱帯病・新興感染症を制御するには、既存の疾病対策法を用いる制御法では不十分で、新しい制御戦術と戦略を創生する必要がある。

本COEプログラムは、熱帯病・新興感染症の新しい制御戦術と戦略を創生するために、微生物学、臨床医学、免疫学、遺伝学、生化学など、医学・生命科学を核として、昆虫生態学、人類生態学など多岐にわたる学問分野の統合をはかる。この学際的研究グループのもとで、次図に示す基礎研究から新戦術・戦略の創生までのトランスレーショナルリサーチセンターの形成を目指す。

尚、次図の研究情報トランスレーションは、各研究分野の研究成果の統合検討、選択推進機能を有し、かつ新しい制御戦略の研究を行なう重要な役割を担っている。



上記の研究組織形成と各分野の精力的な研究活動により、熱帯病・新興感染症の新しい有効な制御戦術が開発され、既存の戦術も活用した新しい戦略の創生が可能となる。

上記研究を推進するには、疾病が流行する開発途上国での調査研究が不可欠である。よって本COEプログラムでは、開発途上国(ケニア・中央医学研究所、ベトナム・国立衛生研究所、タイ・チェンマイ大学、フィリピン・セントルークス医療センター・サンラザロ病院、インドネシア・アイルランガ大学 等)に研究拠点を形成する。また、研究を進展させるために、国内外の研究機関(WHO、ロンドン熱帯医学校、リバプール熱帯医学校、琉球大学、大分大学等)との連携を深める。

一方、人材不足が指摘されている感染症研究者の養成と感染症専門医師の養成は、医歯薬学総合研究科の新興感染症病態制御学系専攻にコースワークを設け、マンツーマン指導体制による国際的感染症研究者と感染症専門医養成を行なう。

さらに、短期海外感染症臨床研究プログラムを開発し、全国公募で選抜した医師の海外拠点病院での研修と医歯薬学総合研究科への熱帯医学修士課程の設置を目指す。

以上のごとく、本COEプログラムが目指す研究教育拠点は、学際的アプローチによる基礎と臨床、フィールドとラボ、開発途上国と先進国の3つの双方向性の研究を特長とする研究組織としてまさに世界のニーズに対応したものであり、本拠点から創出される熱帯病・新興感染症の新しい戦術・戦略と人材養成は世界の人々の健康増進に大いに貢献することが期待される。

7. 研究実施計画

本COEプログラムの事業推進担当者は熱帯医学研究所と医歯薬学総合研究科の教授14名より構成される。事業推進担当者の専門分野は、人類生態学、昆虫生態学、生化学、免疫学、遺伝学、ウイルス学、細菌学、原虫学、寄生虫学、内科学、小児科学、感染症学等多岐にわたる。

本COEプログラムでは、熱帯病・新興感染症の中で特に重要な10疾患の新しい制御戦術と戦略を創生するために、学際的アプローチによる、1) 病因病態生態基礎研究、2) 製品開発、3) 治療予防介入研究、を体系的に行なう。3つの研究グループに加え、効率的に研究成果をあげるために、各研究分野の研究成果を統合検討、選択推進し、新しい制御戦略を検討する役割をになう研究情報トランスレーションを置く。

上記4つの研究グループは、対象10疾患の制御に向けて最も有効と考えられる戦術を開発するために、焦点を絞った研究を推進する。

各研究グループの研究課題は下記のごとくである。

1. 病因病態生態基礎研究

種々の専門的な観点からの病原体学、媒介動物学、寄生生物学、生態学、疫学、社会学等の基礎研究の推進

2. 製品開発

診断薬、薬剤、ワクチン、治療方法の開発を目的とする研究の推進

3. 治療予防介入研究

開発途上国のフィールドおよび病院におけるヒトや媒介動物を対象とした介入研究の推進

4. 研究情報トランスレーション

各研究分野の研究成果の統合検討、選択推進を行ない、本COEプログラムで創出された戦術に加え、既存の戦術も活用した疾病制御戦略研究

以下5年間で行なわれる熱帯病・新興感染症10疾患の新しい制御戦術・戦略創生に有効と考えられる各研究グループの研究課題を下記に記す。

- ・西ナイル熱：媒介蚊の感受性とワクチン開発
- ・デング熱：デング出血熱のヒト感受性遺

伝子と診断キット開発

- ・マラリア：マラリアの免疫応答解析、ゲノム情報によるワクチン標的探索、蚊とヒトの生態に基づく防除法の開発
- ・住血吸虫症：診断キット開発、健康教育による行動変容の効果判定、数理モデルによる予防方策の作出
- ・コレラ/ピロリ菌感染症：外毒素、毒素受容体解析、経口コレラワクチン開発
- ・薬剤耐性菌：病原性・耐性メカニズム、集団内伝播機構の解明、迅速診断法開発、耐性菌の疫学調査と臨床的意義
- ・プリオン病：感染様式解明、治療薬開発
- ・HIV/AIDS：感染宿主因子解析、性行動変容を誘導する新しい教育法の開発
- ・SARS：診断法の開発

上記研究課題を推進するために、

- 1) 海外研究拠点を活用し、長期経年的なデータの蓄積と分析を行ない、
- 2) 各研究課題に若手の助手あるいはポスドクを配置し、
- 3) 外国人顧問を活用し、研究推進に拍車をかけ、
- 4) 国内外より優れた業績をあげている研究者を招待して、国際シンポジウムを開催し、拠点の成果の評価を行なうとともに、関係機関への成果の発信を行なう。

以上の研究計画により、本COEプログラムが目的とする熱帯病・新興感染症の中で特に重要な10疾患に対する新しい制御戦術の開発と戦略の創生が期待される。

8. 教育実施計画

本拠点では、熱帯病・新興感染症の研究者、専門医、国際保健医療協力専門家等、世界の感染症対策に貢献する人材を育成するための多様な教育システムを構築する。

1. 大学院博士課程（新興感染症病態制御学系専攻）の実質化：

熱帯病・新興感染症の研究者と高度専門職業人としての専門医の育成を教育目標とする。

博士課程に国際的感染症研究者養成プログラムコースワークと国際的感染症専門医養成プログラムコースワークを設置し、感染症対策のための広い視野と独創的な思考過程をもつ基礎研究者を養成するとともに、基礎研究と臨床研究との積極的な交流を通じて、種々の熱帯病・新興感染症に柔軟かつ的確に対応できる臨床医学系研究者の養成を目指す。

感染症研究者養成コースでは、マンツーマン体制による先端機器を用いた生命医科学特論・実習を行ない、感染症専門医養成コースでは海外の病院での臨床実習を行なう。

2. 大学院修士課程（熱帯医学）：

熱帯病・新興感染症に関する基礎知識を身につけ、感染症に対してグローバルな視点から対処できる感染症専門医、疫学専門家を育成するため、国際標準に合致する熱帯医学専門医の育成を教育目標とする。

設置目的により、本過程は医師に限定した修士課程で、すべての授業は英語でおこなわれる。また、多くの外国人医師を学生として受け入れることを目指す。

3. 短期海外感染症臨床研修プログラム

国内では遭遇することのない熱帯感染症診療の経験を日本人医師に積ませることを目的とするプログラムである。タイのチェンマイ大学病院、フィリピンのセントルークス医療センター及びサンラザロ病院に全国公募で選抜した医師（大学院生も含む）を一ヶ月、長崎大学の指導教員とともに派遣し、現地の感染症専門医の指導を受けさせる。

4. 単位互換制度による熱帯医学大学院の国際

連携プログラム

英国リバプール熱帯医学校、タイ王国タマサート大学など海外教育研究機関と正式の学術交流協定を締結し、単位互換システムおよび教員交換システムを確立する。それに基づく大学院学生及び教員の人事交流により、世界の熱帯医学大学院間の国際連携を強化する。

5. 感染症卒後教育プログラム

国立大学病院感染対策協議会や日本感染症学会などで、国内によける感染症の卒前・卒後教育が不十分であることが大きな問題となっている。本COEでは、各種感染コントロールについての教育コースを開催し、国内の感染症卒後教育の中心的役割を果たす。

6. 熱帯医学研修コース、及びJICA熱帯医学研究コース

熱帯医学研究所においてこれまで続けてきた上記の国内外向けの研修コースを引き続いて行なう。前者は主に国内の医師、看護師、検査技師、保健師に現地で必要な知識を供給するのに役立ってきたし、後者は世界各地の保健衛生に関わる専門家の養成に貢献し、熱帯医学研究所の世界的なネットワーク作りに有効に働いてきた。

7. ポスドク教育

ポスドクを多く採用し、最先端の基礎・臨床・フィールド研究に従事させ、将来の熱帯医学・感染症研究を世界最先端で担う研究者として育成する。

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

先端大型研究機器の設置は本プロジェクト2年次で完了した。熱帯病・新興感染症の研究に不可欠な海外研究拠点はアジア・アフリカ各地に設置した。特に平成17年度には文部科学省の別途経費でケニア中央医学研究所とベトナム国立衛生疫学研究所に長崎大学教員が数名常駐する研究拠点を設置した。

また海外の5つの教育研究機関・病院と長崎大学の間で学術協定が締結された。

以上のごとく研究教育基盤整備の面では想定を越えた成果をあげた。

人材育成面では、社会のニーズに沿って多様な人材育成プログラムを実施した。いずれのプログラムにおいても、期待に沿う人材が育成され、人材育成の目的は十分達成された。しかし、計画書に記した海外の教育研究機関との大学院単位互換については、事務レベルでの合意には至らなかった。

研究面では対象となる疾患により、また研究分野により若干成果に違いがみられたが、目的は概ね達成された。特にプリオン病分子機構解明と抗プリオン剤開発研究、西ナイル熱ワクチン開発とデング熱、SARS等ウイルス疾患の迅速診断法の開発研究、新規マラリアワクチン候補分子の検索、ピロリ菌産生毒素の機能、HIV感染分子機能、新しいマラリア・デング熱媒介蚊対策法の研究等では世界に誇れる研究成果が報告された。

以上のごとく、研究教育拠点形成計画全体の目標は十分達成された。(目的達成度「1」)

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本COEプログラムでは、熱帯病・新興感染症の研究者、専門医、およびその他の国内外の感染症対策に貢献できる人材を育成するために、多様な教育プログラムを構築した。

i) 大学院博士課程(新興感染症病態制御学系専攻)には定員の80%以上が入学し、修了者は徳島大学、久留米大学、総合地球環境研究所、国立仙台医療センターなどで研究者、

あるいは感染症専門医として活躍している。

ii) 大学院修士課程(熱帯医学)には定員を越える応募があり、平成18年度は12名(うち外国人8名)、平成19年度は12名(うち外国人8名)が入学した。日本人の修了生は1名が博士課程に進学し、2名が海外の医療機関で活躍している。外国からの修了生は帰国後自国で感染症関連の医療機関(行政も含む)で活躍している。

iii) 短期海外感染症臨床研修プログラムには5年間で64名の医師が参加した。彼らは日本では経験できない感染症の診断・治療技術を身につけ、帰国後日本の診療現場で経験を活かしている。例えば平成18年11月に国内で発生した狂犬病の症例の診断・治療には本研修プログラムに参加した医師が関与した。

iv) 本COEプロジェクトに参加したポスドク・若手研究者の中には金沢大学、大分大学、長崎大学、企業研究所等に準教授、助教、研究員等の職を得た者も多い。

v) その他、本COEプログラムでは、熱帯医学研究所で実施されている熱帯医学研修課程(3ヶ月)の充実や、大学病院における感染症卒業教育プログラムを開始した。

前者は5年間に75名の研修生を輩出し国内外で活躍しており、後者は院内感染予防に貢献している。

vi) また本プロジェクトに参加した者の中には大阪大学、徳島大学、国立感染症研究所などに教授や部長として転出した者もおおい。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

3つの研究分野、i) 病因病態生態基礎研究、ii) 製品開発、iii) 治療予防介入研究で多くの研究成果が挙げられた。その中で新たな学術的知見が得られ、新たな研究分野に発展する可能性のある特記すべき研究成果を記載する。

i) 病因病態生態基礎研究

・プリオン株間で干渉現象がおこるとい世界ではじめての発見と異種プリオンタンパク質免疫によるプリオン病予防の可能性を示す実験結果
・ベトナムにおける新種蚊媒介性Nidovirusの発見
・HIVの細胞侵入の分子機構の解明による新規エイズ治療薬開

発への新しい標的の提供 ・デング二次感染に伴う血小板減少をおこす免疫学的機序の解明 ・ピロリ菌毒素の受容体認識、細胞内侵入、宿主転写因子への攪乱機序の解明
・マラリア感染に伴うT細胞の免疫応答の修飾現象の発見 ・蚊幼虫の餌の選択と摂食行動観察結果にもとづく蚊幼虫の生息水域適応 ・チカイエカが西ナイル熱伝播機能を有すことの発見 ・ベトナムにおけるデングウイルス感染者の重症化に關与する遺伝子とバヌアツにおけるマラリア抵抗性遺伝子の解明 ・ケニアにおけるビルハルツ住血吸虫感染者の膀胱癌などの隠された病変の解明

ii) 製品開発

・LAMP法を用いたデング熱、西ナイルウイルス、SARSウイルスの迅速診断法の開発 ・西ナイル熱ワクチンのGPL試験の完了 ・バイオインフォーマティクスによる抗プリオン活性を有す物質(GN8420)の発見 ・薬剤耐性肺炎球菌のreal-time PCR法による迅速診断法の開発 ・住血吸虫ワクチン開発に有効な抗原の遺伝子の検出 ・バイオインフォーマティクスによるマラリア感染を抑制する遺伝子の同定 尚、製品開発研究から4件の特許申請がなされている。

iii) 治療予防介入研究

・ウガンダにおいて末梢血CD4数 $200/\mu\text{l}$ 以上のHIV感染成人には肺炎球菌コンジュゲートワクチンが有効であることを解明 ・近年開発の常温揮発性殺虫剤メトフルトリンがアフリカのマラリア媒介蚊に対し強力な空間忌避効果を長時間継続することを解明 ・アフリカのHIV対策においては感染者が地域社会から受ける恥辱が、マラリア対策では住民の感染予防意識の低さが疾病対策の不成功の最も重要な因子であることを解明 ・インドネシアにおいてアルテスネート・アモディアキンの併用療法が効果的であることの発見

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

事業推進担当者間の有機的連携は、本COEプログラムが基礎と臨床、フィールドとラボ、開発途上国と先進国の3つの双方向性研究を特長としていること、および研究情報トランсляション機能により強化された。

例えば、1) プリオン研究におけるウイルス学者と生化学者の連携、2) フィリピンにおけるデング出血熱による血小板減少機序の研究での臨床医とウイルス学者の連携、3) 疾病対策としての健康教育の開発における人類生態学者と臨床医、ウイルス学者、寄生虫学者の連携等である。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本COEプログラムでは基礎研究、製品開発研究、治療予防介入研究のいずれの分野からもいくつかの感染症に関する新たな学術的知見が得られた。いずれの研究成果も評価は高いが、特にプリオン病分子機構の解明と新規抗プリオン剤開発、西ナイル熱不活性ワクチン開発、新規マラリアワクチン候補分子の検索、ピロリ菌産生毒素の機能、HIV感染宿主因子、新しい媒介蚊防御法の研究は世界より注目をあびており、本COEプログラムは研究推進面においては国際競争力を強めている。

一方、人材育成面においても国際競争力のあるいくつかの教育組織が創生された。

i) 大学院博士課程においては、コースワークを設置し、有能な感染症研究者と感染症専門医を養成している。

ii) 平成18年度に設置した熱帯医学修士課程(1年)は学生の半数以上が外国人である(定員12名)。すべての講義実習が英語で行なわれるので、この修士課程の修了生は国際舞台で直ちに活躍できる。

iii) ポスドク及び若手研究者は最先端の基礎・臨床研究に従事する一方、海外での調査疫学研究も経験し、優れた感染症研究者として育てている。

6) 国内外に向けた情報発信

長崎で開いた2回の国際シンポジウム(2004年、2007年)に加え、熱帯病・新興感染症に関する研究成果が関連学会で数多く発表されたために、日本における感染症研究の重要性の認識度が高められた。

一方、研究成果は長崎大学のホームページに加えプレスリリース等でも適時発信し、特に西ナイル熱ワクチンや診断薬の開発は本邦のテレビ、新聞ばかりでなく、海外メディアによっ

でも取り上げられた（例：論座、2006年12月号、21世紀COE道場-最先端研究を歩くー長崎大学）。

米国大使館員が事業推進担当者・森田教授を訪問し、西ナイル熱ワクチン開発の現状を取材した。また、ベトナムで展開している研究プロジェクトに関しては、フランス大使館の科学官が情報収集に本COEプロジェクトを訪問した。

熱帯医学研究の重要性を広く啓蒙するために、国立民族学博物館との機関連携研究として「熱帯医学と地域研究」と題したシンポジウムを2004年2月京都で、2005年2月長崎で開催した。

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）

本COEプログラムの推進に必要なX線解析装置等の先端大型研究機器を初年度と2年次に購入したが、補助金の多くは、ポスドク、COE技術員の採用、大学院生も含む研究者の海外調査、海外拠点病院での感染症専門医師養成、ワクチン安全性試験の委託費、国際シンポジウム開催費および消耗品に使用された。

②今後の展望

平成20年5月28日から30日に横浜で開かれたアフリカ開発会議(TICAD)において、日本はアフリカの保健の改善に挑戦する質の高い医学研究や医療活動を国際的に活発化させることを宣言した。また、7月のG8洞爺湖サミットにおいても、国際保健の重要性が議論されることになっている。

このように、近年国際社会の関心をひきつけている熱帯医学研究と国際保健の活動を推進する本研究教育拠点の役割は益々重要となっている。本拠点は上記のような世界のニーズに応えるべく、5年間の研究教育の成果を活かし、今後世界トップレベルの熱帯病・新興感染症研究教育拠点を目指す。

そのためには長崎大学の全面的支援を受けて、ケニアとベトナムの海外研究拠点の研究教育活動を恒久的に継続する必要がある。近年病原体など研究試料の国外への持ち出しが禁止され、疾病が流行する現場での研究が必要不可欠になりつつある。

また、大型外部資金を獲得して、本COEプロ

グラムの成果をさらに発展させ、地球規模の感染症制御に貢献できる研究成果をあげねばならない。本COEプログラムからは、診断法の開発に加え、抗プリオン薬開発のシーズや西ナイル熱ワクチンのGPL試験の完了など、熱帯病・新興感染症の新しい戦術開発の基盤が作られた。さらに基礎研究成果の中には、将来感染症の制御の有効な戦術開発につながる多くの研究成果が含まれている。

熱帯病・新興感染症の研究者と専門医の多様な養成プログラムも継続すべきである。本COEプログラムの人材育成の評価は国内外で高く、長崎大学にはWHOより人材育成プログラムへの協力要請が続いている。2006年12月に長崎と東京で実施されたMeeting of Stakeholders for Diploma MSc & PhD Programme in Research & Development of Products to meet Public Health Needs と2008年2月に長崎で実施されたGlobal Outbreak Alert and Response Network (GOARN) 等である。

以上のごとく、本COEプログラムの研究教育成果を発展させることは、地球規模の感染症対策と結びつき、近い将来長崎大学が世界トップレベルの研究教育拠点となることにつながる。

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COEプログラムは長崎大学の感染症の研究教育ポテンシャルを高め、長崎大学の研究教育におけるドライビングフォースとなり、大学の重点支援10研究課題の選定につながった。一方熱帯病・新興感染症研究の重要性の国民への啓蒙にも多大な貢献をした。

平成17年のスマトラ沖地震に伴う津波被害では本COEプログラムの多くの担当者が、津波被害にともなう感染症流行の危険性調査にリーダーシップを発揮し、感染症研究拠点の存在意義を国内外に示すことが出来た。一方、本COEプログラムのもとで行なわれた海外での調査研究により得られた研究試料は日本国内での感染症の研究の推進と診断法の開発に多大な貢献をしている（ベトナムで鳥インフルエンザ患者より分離されたウイルスとその遺伝子情報の日本人研究者と企業への提供など）。

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	長崎大学	拠点番号	F24
拠点のプログラム名称	熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点 Global Control Strategy of Tropical and Emerging Infectious Diseases		
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】			
<p>・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〕</p> <p>・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> <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（~~~~~）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>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</p>			
1) Kojima S, Aoki Y, Ohta N, Tateno S, Takeuchi T. School-health-based parasite control initiatives: extending successful Japanese policies to Asia and Africa. Trends in Parasitol., 23, 54-57, 2006.			
2) <u>Kusaba T</u> , Fujimaki Y, Vincent A L, Aoki Y. In vitro chemotaxis of <i>Brugia pahangi</i> infective larvae to the sera and hemolymph of mammals and lower animals. Parasitol. Intern., 57, 179-184, 2008			
3) <u>Hong Thi Cam Thai</u> , Mai Quynh Le, Cuong Duc Vuong, Manmohan Parida, Harumi Minekawa, Tsugunori Notomi, Futoshi Hasebe, and Kouichi Morita. Development and Evaluation of a Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. . J.Clin.Microbiol. Vol.42: 1956-1961, 2004			
4) Moriuchi, M., Moriuchi, H. Cell-Type-Dependent Effect of Transforming Growth Factor- β , a Major Cytokine in Breast Milk, on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of Mammary Epithelial MCF-7 Cells or Macrophages. J. Virol 78:13046-52, 2004			
5) Moriuchi M, Yoshimine H, Oishi K, Moriuchi H. Norepinephrine inhibits human immunodeficiency virus type-1 infection through the NF-kappaB inactivation. Virology 345:167-173, 2006			
6) <u>Fuxun Yu, Nor Shahidah Khairullah, Shingo Inoue, Vijayamalar Balasubramaniam, Stella Joan Berendam, Leok Kin Teh, Nik Shamsiah Wan Ibrahim, Sohayati Abdul Rahman, Sharifah Syed Hassan, Futoshi Hasebe, Mangalam Sinniah, and Kouichi Morita. Serodiagnosis Using Recombinant Nipah Virus Nucleocapsid Protein Expressed in <i>Escherichia coli</i>. J. Clin. Microbiol. Vol.44: 3134-3138, 2006</u>			
7) Y. Kubo, M. Yokoyama, <u>H. Yoshii</u> , C. Mitani, C. Tominaga, Y. Tanaka, H. Sato, and N. Yamamoto. Inhibitory role of CXCR4 glycan in CD4-independent X4-tropic human immunodeficiency virus Journal of General Virology 88: 3139-3144, 2007			
8) <u>H. Yoshii</u> , H. Kamiyama, H. Amanuma, K. Oishi, N. Yamamoto, and Y. Kubo. Mechanisms underlying glycosylation-mediated loss of ecotropic receptor function in murine MDTF cells and implications for receptor evolution. Journal of General Virology 89: 297-305, 2008			
9) <u>Saito M</u> , Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MTP, Robles MP, Estrella, JR, Kumatori A, Moji K, Alonzo BMT, Buerano CC, Matias RR, Morita K, Natividad FF, Nagatake T. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. Clin Exp Immunol, 138:299-303, 2004.			
10) Dimaano E, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, Mapua CD, Inoue S, Kumatori A, Matias R, Natividad FF, Oishi K. Lack of efficacy of high dose intravenous immunoglobulin treatment of severe Thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg 77:1135-1138, 2007			
11) Yamasaki E., Wada A., Kumatori A., Nakagawa I., Funao J., Nakayama M., Hisatsune J., Kimura M., MHirayama T. <i>Helicobacter pylori</i> vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic protein Bax, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation. J. Biol. Chem. 281:11250-11259, 2006			

- 12) Hisatsune J, Nakayama M, Isomoto H, Kurazono H, Mukaida N, Mukhopadhyay AK, Azuma T, Yamaoka Y, Sap J, Yamasaki E, Yahiro K, Moss J, Hirayama T. Molecular Characterization of Helicobacter pylori VacA Induction of IL-8 in U937 Cells Reveals a Prominent Role for p38MAPK in Activating Transcription Factor-2, cAMP Response Element Binding Protein, and NF- κ B Activation. *J Immunol.* 180:5017-5027, 2008.
- 13) Dieng H., Boots M., Mwandawiro C., Satho T., Hasegawa M., Nyambura G.J., Saita S., Kawada H., Tsuda Y. & Takagi M. Effects of a copepod predator on the survivorship and development of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Medical Entomology and Zoology.* 54(2):187-192, 2003
- 14) Tuno N., Githeko A.K., Nakayama T., Minakawa N., Takagi M. & Yan G. The association between phytoplankton, *Ryopalosolen* species (Chlorophyta:Choropyceae), and *Anopheles gambiae sensu lato* (Diptera:Culicidae) larval abundance in western Kenya. *Ecological Research.* 21(3):476-482, 2006
- 15) Ubalee R, Tsukahara T, Kikuchi M, Lum JK, Dzodzomenyo M, Kaneko A, Hirayama K. Associations between frequencies of a susceptible TNF-alpha promoter allele and protective alpha-thalassaemias and malaria parasite incidence in Vanuatu. Trop Med Int Health 10(6): 544-9, 2005
- 16) Helegbe GK, Goka BQ, Kurtzhals JA, Addae MM, Ollaga E, Tetteh JK, Dodo D, Ofori MF, Obeng-Adjei G, Hirayama K, Awandare GA, Akanmori BD. Complement activation in Ghanaian children with severe Plasmodium falciparum malaria. Malar J. 6(1):165, 2007
- 17) Nishikiori N, Abe T, Costa DG, Dharmaratne SD, Kunii O, Moji K. Who died as a result of the tsunami? Risk factors of mortality among internally displaced persons in Sri Lanka: a retrospective cohort analysis. *BMC Public Health.* 6:73, 2006
- 18) Cai G, Moji K, Honda S, Wu X, Zhang K. Inequality and unwillingness to care for people living with HIV/AIDS: a survey of medical professionals in Southeast China. AIDS Patient Care STDS. 21(8):593-601, 2007
- 19) Hauman MC, Yoshinaga K, Suryanatha AAN, Suarsana N, Kanbara K. Polymorphisms in the chloroquine resistance transporter gene in Plasmodium falciparum isolates from Lombok Indonesia. *Am J Trop Med Hyg,* 71, 40-42, 2004
- 20) Nishida N, Katamine S, Manuelidis L: Reciprocal interference between specific CJD and scrapie agents in neural cell cultures. Science 21 (5747), 493-496, 2005
- 21) Arima K, Nishida N, Sakaguchi S, Shigematsu K, Atarashi R, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Yoon J, Watanabe K, Kobayashi N, Mouillet-Richard S, Lehmann S, Katamine S: Biological and biochemical characteristics of prion strains conserved in persistently infected cell cultures. J. Virol. 79 (11): 7104-7112, 2005
- 22) Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Nakamura R, Okimura N, Yamaguchi Y, Shigematsu K, Katamine S, Sakaguchi S: Immunization with recombinant bovine but not mouse prion protein delays the onset of disease in mice inoculated with a mouse-adapted prion. *Vaccine* 25 (6): 985-992, 2007
- 23) Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Eur Resp J.*, 27, 1020-1025, 2006.
- 24) Imamura Y, Yanagihara K, Fukuda Y, Kaneko Y, Seki M, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Sawa T, Wiener-Kronish JP, Kohno S. Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway Pseudomonas aeruginosa infection model. *Eur Respir J.*, 29, 965-968, 2007.
- 25) Cullen, C.F., A.L. Brittle, T. Ito, and H. Ohkura. The conserved kinase NHK-1 is essential for mitotic progression and unifying acentrosomal meiotic spindles in Drosophila melanogaster. *J Cell Biol* 171: 593-602, 2005
- 26) S. Suzuki, K. Honma, T. Matsuyama, K. Suzuki, K. Toriyama, K. Yamamoto, K. Miyazaki, M. Nakamura, K. Yui, A. Kumatori, Critical roles of interferon regulatory factor-4 in CD11b^{high}CD8a⁻ dendritic cell development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 101: (24) 8981-8986, 2004
- 27) Honma, K., H. Udono, K. T. Kohno, K. Yamamoto, A. Ogawa, T. Takemori, A. Kumatori, S. Suzuki, T. Matsuyama, K., Yui, Interferon regulatory factor-4 negatively regulates the production of proinflammatory cytokines by macrophages in response to LPS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102: 16001-16006, 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))

会議名 : Refresher Course on GCP for TDR Clinical Monitors

開催時期と場所 : 2003年6月28-30日、福岡

参加人数 : 30名(うち外国人25名)

主な招待講演者 : 1) Francis P. Crawley 博士 European forum for Good Clinical Practice, Belgium, 2) Juntra Karbwang 博士 WHO/TDR, Geneva, 3) Lawrence Kweku Yamuah 博士 Center for Measurement and Information in Medicine City University London, UK

会議名 : The 10th Japan-Korea Parasitologists' Seminar

開催時期と場所 : 2004年11月18-20日、長崎

参加人数 : 78名(うち外国人44名)

会議名 : Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam

開催時期と場所 : 2004年11月25-27日、長崎

参加人数 : 88名(うち外国人30名)

主な招待講演者 : 1) Adriano Aguzzi 教授 Institute of Neuropathology, University Hospital of Zurich, Switzerland, 2) 河岡義裕教授、東京大学医科学研究所、3) Walther Helmut Wernsdorfer 教授 University of Vienna, Austria

会議名 : Meeting of Stakeholders for Diploma, MSc & PhD Programme in Research & Development of Products to meet Public Health Needs

開催時期と場所 : 2006年12月1-2日、東京

参加人数 : 28名(うち外国人13名)

招待講演者 : タマサート大学(タイ)、アンチオキア大学(コロンビア)、メルク萬有製薬

会議名 : US-Japan Cooperative Medical Science Program: Acute Respiratory Infectious (ARI) Panel

開催時期と場所 : 2007年1月22-23日、大阪

参加人数 : 40名(うち外国人15名)

会議名 : 2nd Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging infectious Diseases

開催時期と場所 : 2007年11月26-27日、長崎

参加人数 : 75名(うち外国人30名)

主な招待講演者 : 1) Paul Reiter 教授 Pasteur Institute, France, 2) Fidel Zavala 教授 Johns Hopkins University, USA, 3) 野本 明男 教授 東京大学大学院医学研究科

会議名 : Global Outbreak Alert and Response Network

開催時期と場所 : 2008年2月25-29日、長崎

参加人数 : 31名(うち外国人27名)

2. 教育活動実績【公表】

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

本拠点では、感染症研究者、専門医、国際保健医療協力専門家をはじめ世界の感染症対策に貢献する人材を育成するための多様な教育プログラムを実施した。

(1) 本拠点の特色的教育コースとその概要

大学院博士課程（新興感染症病態制御学系専攻）におけるコースワーク：感染症研究者養成コースではマンツーマン体制による2ヶ月間連日の生命医科学特論・実習を行う。3つのパートで構成され、ゲノムおよび遺伝子発現解析法として遺伝子操作の基本からライブラリ作製、マイクロアレイ解析まで学ぶ。プロテオーム解析法としてタンパク質の精製から質量分析やアミノ酸シーケンシングによる構造解析までを学ぶ。細胞・組織解析法としてFACSや共焦点レーザー顕微鏡などの先端機器を用いた細胞レベルでの解析を学ぶ。感染症専門医養成コースでは、感染症臨床実習として、感染症症例を最初の1年間に5症例以上を診療し、レポート提出を課すとともに、実際の病院内感染対策ラウンドへの参加や院内感染事例（全国の医療施設を対象）への参画を行っている。

熱帯医学修士課程：感染症の起源と蔓延の地理学を重視し、グローバルに活躍できる感染症専門医を育成するため、長崎大学は使命感をもって、わが国最初の熱帯医学修士課程を2006年に設置した。この人材育成目標は、すべての授業を英語で行い、熱帯感染症の臨床とその科学的基盤を集中授業と海外実習で培い、新たな問題発見と解決能力を半年の修士論文作成で鍛えるというハードメニューによって達成している。学生の半数以上が熱帯地からの外国人医師というユニークな教育環境で、気概と探究心をもった日本人医師が養成されている。

熱帯医学研修課程：熱帯医学に関する我が国唯一の短期研修コース。熱帯地域において医学研究、保健医療活動に従事しようとするものに熱帯に関する正しい知識と医学的諸問題についての基礎的知識が得られるようなコースとなっている。昭和53年度開講以降、現在までに351名以上の修了生を輩出した。

COE短期海外研修コース：途上国拠点病院（タイ・チェンマイ大学病院、マニラ・セントルークス医療センター）における臨床研修及び臨床研究プログラムに1ヶ月間従事する。国内では遭遇することのない熱帯感染症診療の経験を積むことができる。参加者は全国公募医師及び新興感染症病態制御学系専攻と熱帯医学修士大学院生を対象としており、これまでの参加者総数は64名にのぼる。

熱帯病流行地における臨床疫学研究：本拠点はケニアとベトナムに研究者が常駐する研究拠点をもち、また他のアジア・アフリカ各国に共同研究拠点を有している。これらの海外研究拠点に大学院生や若手研究者を派遣して感染症の臨床疫学研究の指導を行った。

(2) WHOなど他機関と連携した人材育成システムとその概要

GOARNトレーニングコース：WHOの主催する世界規模での感染症流行ネットワーク(Global Outbreak Alert and Response Network)が主催する短期人材育成コースを平成20年2月にWHOや国内の大学との協力で実施し、国際レベルで活躍できる感染症専門家の育成を行った。

世界保健ニーズに応える医薬品開発デベロップメントコース：2006年より長崎大学主催で開始した5週間の短期集中コースで、約120時間の講義実習を60名の国内外の医薬品開発の専門家が担当する。すべて英語で行っている。(1)承認までの道程、(2)医薬品開発、(3)ワクチン開発、(4)診断薬開発、(5)GCP(Good Clinical Practice)、(6)データマネジメント、(7)承認後活動の7つのモジュールに分かれており、最も新しい実践的な知識を身につけることができるように配慮されている。すでに2回終了し約20名のデベロップメント授与者を輩出している。学生は、中国、タイ、ベトナム、台湾、コロンビア、ブラジルの連携大学からの派遣が9割を占めている。今後本学大学院の単位として認定される予定である。

医学研究倫理コース：2002年から長崎大学熱帯医学研究所で主催している英語による短期(3日間)集中コースで、ヒトを対象とする医学研究における倫理的な配慮に関する国際的な基準について、その必要性、重要性を歴史的な背景やヘルシンキ宣言をはじめとする国際文書を分かりやすく解説し、豊富な実例を用いたグループ討論で理解を深める。毎年50名前後の参加者を集めている。米国NIH、ノルウェー・ベルゲン大学、アジア太平洋地域倫理委員会フォーラム、東京大学との共同開催である。

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、特に「感染症研究者および感染症専門医師を養成する研究教育拠点を形成する」という目的は、十分に達成されたと評価できる。これまでの経験を生かし、基礎研究から海外での治療予防介入研究に至る幅広い研究教育拠点を形成しており、さらに他の助成制度にも支えられ大きく成長したように見受けられる。

人材育成面については、大学院課程教育に加え、多様な教育プログラムを設け、実践的な指導体制を展開し、実践力を備えた研究者・専門医師、国際保健医療協力専門家を、国内外に多く育成したことは高く評価でき、目的は十分に達成されたと評価できる。

研究活動面については、病因病態生態基礎研究、治療予防介入研究などユニークなアプローチにより、アフリカのHIV対策の不成功の社会心理的要因を見出すなどの成果をあげており、学際的な視点からの研究などが高く評価できる。

本事業終了後も、大学の特徴を大いに生かし、地球規模の感染症制御へ貢献することを期待する。