

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)	自治医科大学	機関番号	32202
	(ふりがなくローマ字) (氏名)	TAKAKU FUMIMARO 高久 史磨		

2. 大学の将来構想

本学は、医療に恵まれない地域の医療を確保し、地域住民の保健・福祉の増進を図ることを目的として全国の都道府県が共同で設立した大学である。本学では、設立目的を達成するため、開学以来、高い臨床的能力を持ち、学問的な基礎のしっかりした医師の養成に努めてきた。大学院医学研究科においても、先端医学の推進とその地域医療への応用・展開に主眼をおき、研究者及び研究能力を有する指導的臨床医を育成し、医学の進歩と地域医療の充実に寄与している。

真に地域住民の健康の増進を図るには、優秀な臨床医を育て、地域に供給するという一方通行の過程では不十分である。全国各地に本学の卒業医師を中心とした地域拠点を設け、生活習慣病などの疾病の地域ごとの問題点を科学的に抽出し、大学に持ち帰って先端医学、疫学などの手法で解析し、その結果を地域に還元するという双方向の取り組みが不可欠である。10年間に亘って、全国12地域、12,000名の住民を対象として実施したJMS(Jichi Medical School) コホート研究は、本学と地域との密接な連携のもとに成立し得た研究である。本コホート研究は、脳卒中や心筋梗塞などの発症と死亡を追跡調査することによって、危険因子を解明し、各疾患の予防活動に役立てることを目的としている。この研究では、ベースラインデータの横断的解析や追跡データを用いた前向き解析が可能となり、多くの成果を上げた。また、本コホート研究は、各疾患群の地域集積性とそのゲノムレベルでの特性の明確化を目指すと共に、老化抑制要因の解明に関する臨床疫学的研究へと発展している。近年、へき地等の地域においては、人口の高齢化が急速に進むと共に、生活習慣病が台頭し、疾患の慢性化が急速に広がっている。このような時代背景の中で、本コホート研究の成果を踏まえつつ、先端医学の地域医療への還元・導入を図ることは、地域医療に真の発展をもたらすことになり、これを推進することは、本学の果たすべき役割であり、責務でもあると考えている。さらに今後は、地域医療の範囲を日本国内に限定せず、アジア地域を中心とする世界のへき地医療における双方向の研究・教育体制の構築にも取り組んでいく計画であり、次代を担う人材育成のため、既に連携している中国・タイな

どからの大学院生の積極的受け入れに加えて、国際シンポジウムを通じたアジア各国との交流や、本学情報センターを活用した総合的・国際的教育の準備を進めていく。

一方、先端医学の研究体制整備にあたっては、分子医学的研究を推進してきた血液医学研究部門を再編成し、「分子病態治療研究センター」を平成10年度に設置した。さらに同年より、文部省(当時)の「ハイテク・リサーチ・センター整備事業」に選定され、同センターの研究基盤を強化し、学内の分子医学関連の研究グループを横断的に統合した研究組織を構築した。その研究プロジェクト「難治性疾患の分子病態解明と遺伝子治療テクノロジーの開発」は、有効な治療法のない難治性疾患に対して全く新しい角度から治療法の開拓を目指したものである。分子病態治療研究センターの使命は、基礎医学から臨床応用への橋渡しの役割を果たすことであり、センター長は学長が兼任し、研究プロジェクトの方向性を決定する上で、大きな指導力を発揮した。平成12年度には、同センターをより柔軟に稼働できるように組織改編し、研究組織にプロジェクト制を導入した。研究の発展と共に、ゲノム解析や再生医学関連の研究グループも生まれ、時代の要請に即応する研究組織となっている。

本学では以上のように、地域医療の中で重要な生活習慣病や喘息・肝疾患などの慢性疾患を主要な対象疾患として取り上げ、ゲノム解析とその予防医学・早期治療への応用、さらにそれらの疾患に対する先端治療＝遺伝子治療/再生医療の開発を、各研究組織の緊密な連携のもとに効率的に推進し、世界の中でもユニークな研究教育拠点の実現を目指している。

拠点のプログラム名称：先端医学の地域医療への展開



3. 達成状況及び今後の展望

自治医科大学では、21世紀COEプログラム「先端医科学の地域医療への展開」の事業展開を通して、高久学長の強いリーダーシップのもとに全学挙げて取り組む研究体制が形成された。さらに、大規模地域ゲノムバンク推進事業を通して、全国36都道府県に92の地域研究拠点が形成され、地域医療を支える医療機関の医師や医療従事者だけでなく、保健活動を支える保健師や行政職員を結ぶネットワークが広がった。これにより、生活習慣の進展予防に加え、生活習慣病の発症予防のための保健活動にも介入できる地域研究拠点が整備された。また、地域で働く若手医師に研究活動に参加する機会を与え、また大学内あるいは各地域で実施する勉強会など、様々な教育活動を行った。

構築された大規模地域ゲノムバンクの解析により、生活習慣病の有病率や発症・進展に関わる環境要因（生活習慣）・遺伝要因の頻度とこれらの関連の程度には明らかな地域差が認められ、生活習慣病の発症に至る地域特性の存在することが判明した。これらの成績を地域現場に有効に還元するためには、生活習慣病の発症予防および健康増進へ向けた地域における集団・個人への介入方法や進展を抑制する治療法の開発が必要となる。生活習慣病の発症に関わる環境要因と大規模地域ゲノムバンクで抽出された生活習慣病関連遺伝子との相互作用を明確にするための追跡調査も必要である。

この介入と追跡調査を実施するために、本拠点と全国の地域研究拠点とで形成された大規模地域ゲノムバンク推進事業のネットワークの中に、地域分子疫学を基盤とした介入コホート（大規模地域ゲノムバンク/介入コホート）研究を立ち上げることを検討している。この介入コホート研究により、生活習慣病発症への環境要因と遺伝要因との関連を検証し、生活習慣病に対するそれぞれの地域や個人のリスク評価を行う予定である。これにより、生活習慣病予備軍への重点介入、さらに、遺伝要因に環境要因が加わると生活習慣病になりやすい地域や個人への予防介入の効率的な方法を確立したい。なお、大規模地域ゲノムバンク推進事業は継続し、新規の生活習慣病関連遺伝子の探索や、生活習慣病の要因に関わる地域特性に関する研究をさらに進展させていく予定である。

今後、国際的な教育研究拠点を形成するため、今まで国内で培った本学の地域医療を基盤とした教育研究の実績を礎として、アジア地域を中心とした国外から

大学院生・研究者を受け入れ、国際共同研究をさらに活性化を図っていく。

先端医科学研究推進事業については、本学の分子病態治療研究センターが中核となり、ゲノム解析（疾患関連候補遺伝子の探索）、遺伝子治療法の開発と応用研究（AAVベクター関連が主体）、再生医療の基盤研究と応用研究（サルやヒツジといった大型動物を用いた前臨床研究）など、主に臨床展開を目指した研究に取り組んだ。いずれの領域でもユニークな研究を展開し、それぞれがわが国の拠点となりうる研究成果を上げてきている。ゲノム解析では、新たに開発した高効率cDNAライブラリー構築法を応用し、新規肺癌原因遺伝子EML4-ALKを発見した。本研究は2007年のNature誌に発表され、国際的に高い評価を受けた。また、心不全・高血圧発症時の心筋細胞内で生じる変化についてゲノムワイドなエピジェネティック修飾の解析を行い、心筋変性のメカニズムに関する知見を得た。遺伝子治療領域では、非病原性のアデノ随伴ウイルス（AAV）を利用した遺伝子導入法の開発ならびに応用研究を推進し、この分野では我が国の拠点となっている。特に、パーキンソン病に対しては臨床研究を開始することができ、期待通りの有効性が確認されつつある。再生医療領域では、ES細胞の移植で問題となる腫瘍形成の危険性を回避する技術を開発した。また、心筋梗塞の幹細胞治療では、局所で産生されるサイトカインが重要な働きをしていることを示した。その他、移植細胞の追跡に役立つように樹立した多数のトランスジェニックラット（color-engineered rat system）は世界中の研究者に利用されている。また、前臨床試験に有用なブタ等の中型動物モデルの利用を視野に入れたバイオイメージング技法の研究でも大きな成果を上げた。これらの研究基盤の開発で大きな成果が得られたことも特筆に値する。全体として、応用展開を図る方向の研究で着実に成果を上げることができたと考えている。

分子病態治療研究センターは、今後も臨床展開を目指したトランスレーショナル・リサーチを精力的に推進していく予定である。21世紀COEプログラムによる研究事業を通じて、このような研究に必要な人材や設備面が効果的に整備されてきており、本研究センターは世界的にもユニークな研究拠点として活動していく計画である。病態解析面では、ゲノム解析の新しい手法の開発が益々求められ、先端治療では、細胞治療と遺伝子操作の融合が益々重要になっていくと考えている。

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	自治医科大学	学長名	高久史麿	拠点番号	F27	
1. 申請分野 (該当するものに0印)	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)	先端医科学の地域医療への展開 Development of Frontier Medical Science in the Field of Community Medicine					
研究分野及びキーワード	<研究分野: 医歯薬学> (生活習慣病) (分子遺伝子診断学) (予防医学) (遺伝子治療学) (再生医学)					
3. 専攻等名	医学研究科 人間生物学系専攻、地域医療学系専攻、環境生態学系専攻					
4. 事業推進担当者	計 16 名					
ふりがなくローマ字) 氏名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学位	役割分担			
(拠点リーダー)						
OZAWA KEIYA 小澤 敬也	医学研究科 人間生物学系専攻・教授	血液学、遺伝子治療学 医学博士	先端医科学研究の統括、遺伝子治療法開発			
KAJIJI EIJI 梶井 英治	医学研究科 地域医療学系専攻・教授	地域医療学、人類遺伝学 医学博士	JMSコホート研究とゲノム解析の統括			
TOMINAGA SHIN-ICHI 富永 眞一	医学研究科 人間生物学系専攻・教授	生化学 医学博士	研究教育システムの統括、喘息の分子病態解析			
WANO HIROYUKI 間野 博行	医学研究科 人間生物学系専攻・教授	ゲノム医学 医学博士	ゲノム解析と新規ゲノム診断法開発			
YADA TOSHIHIKO 矢田 俊彦	医学研究科 人間生物学系専攻・教授	生理学 医学博士	糖尿病の再生医療、生活習慣病の発症機序と遺伝子治療の基礎研究			
KOBAYASHI ELLI 小林 英司	医学研究科 地域医療学系専攻・教授	移植免疫学 医学博士	地域医療へのバイオエシックス普及、先端医科学研究のための動物モデル系開発			
OKAMOTO HIROAKI 岡本 宏明	医学研究科 人間生物学系専攻・教授	ウイルス学 医学博士	新規肝炎ウイルスの探索とウイルス性肝疾患の調査			
SHIMADA KAZUYUKI 島田 和幸	医学研究科 地域医療学系専攻・教授	循環器内科学 医学博士	日本人の循環器疾患のリスク要因-ゲノムおよび臓器特異的解析			
KAGAWA YASUO 香川 靖雄	医学研究科 人間生物学系専攻・客員教授	辺地住民の分子生物学、エネルギー代謝学 医学博士	生活習慣病遺伝子多型の地域集積性			
TAKAKU FUMIMARO 高久 史麿	自治医科大学・学長 医学研究科	血液学、遺伝子治療学移植・再生医学 医学博士	プログラム全体の統括			
NAKAMURA YOSHIKAZU 中村 好一	環境生態学系専攻・教授 医学研究科	公衆衛生学 医学博士	地域医療現場での疫学研究の応用と成果の活用			
NAKANO IMAHARU 中野 今治	地域医療学系専攻・教授 医学研究科	神経内科学 医学博士	脳卒中・遺伝性神経変性疾患の分子病態解明と再生医療			
ISHIBASHI SHUN 石橋 俊	地域医療学系専攻・教授 医学研究科	内分泌代謝学 医学博士	糖尿病・脂質代謝異常症のゲノム解析と先端治療開発			
HANAZONO YUTAKA 花園 豊	人間生物学系専攻・教授 医学研究科	再生医学 医学博士	幹細胞を利用した再生医療法の開発研究			
YAMAMOTO KEIJI 山本 啓二	地域医療学系専攻・講師 平成15年5月1日追加	循環器内科学 医学博士	心血管病変に対する再生医療法の開発と応用			
IKEDA UICHI 池田 宇一	地域医療学系専攻・助教授 平成15年4月30日辞退	循環器内科学 医学博士	心血管病変に対する再生医療法の開発と応用			
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)	15	16	17	18	19	合計
交付金額(千円)	168,000	140,000	158,200	165,860 (16,586)	164,000 (16,400)	796,060

6. 拠点形成の目的

本拠点は、地域医療推進研究（全国の地域拠点を結んで実施しているJMSコホート研究など）と先端医科学研究（遺伝子治療を含むゲノム医療／再生医療の開発）を2本柱とし、それらの連携により、生活習慣病などの遺伝的背景や地域集積性の解明、ならびにその予防対策・新規治療法の確立を目指した世界的にみても大変ユニークな研究教育機関である。即ち、地域医療推進研究として、全国をカバーする大規模地域ゲノムバンクを構築し、生活習慣病関連候補遺伝子の検証を行う。また、地域住民へのフィードバックを目的として、全国の地域拠点を結ぶネットワークの拡充・強化を図る。インフォームド・コンセントなどの生命倫理上の問題に充分配慮した上で実施する大規模地域ゲノムバンクの構築は、将来的にも貴重な財産となる。先端医科学研究では、臨床応用を視野に入れた前臨床研究に力を入れる。遺伝子治療の基盤研究と応用研究、ならびに霊長類ES細胞や体性幹細胞を利用した再生医療の開発では、大型動物を用いた前臨床研究により、本格的実用化に繋がる研究を国際的規模で推進する。本拠点は、地域医療推進研究と先端医科学研究を有機的に連携することにより、地域医療を21世紀に相応しいレベルに発展させることを目的とする。

大規模地域ゲノムバンクの構築



先端医科学の地域医療への展開



21世紀に相応しい新しい地域医療モデルの確立と実践

7. 研究実施計画

[大規模地域ゲノムバンクの構築、その他の関連研究]

- ・ 大規模地域ゲノムバンク推進事業においては、100カ所の地域拠点と総計50,000件のDNAサンプルの達成を目指す。
- ・ 9つの生活習慣病について、選択された疾患関連候補遺伝子のSNPタイピングを行い、責任遺伝子の絞り込みを行う。各地域の生活習慣とSNP多型の分散分析および生活習慣病とSNP多型との関連解析を行い、地域特性を明らかにする。また、高血圧症関連候補遺伝子へのアプローチにより関連が見出された炎症関連遺伝子について、多型の分子遺伝学的機能解析を行う。尚、第17番染色体の高血圧症候補領域の一次スクリーニングで陽性となった25個のSNPについて、2次スクリーニングを行い、高血圧症関連遺伝子を同定する。
- ・ プロスペクティブ臨床研究（日本人における家庭血圧の心血管予後推定能に関する研究）[Japan Morning Surge - Home Blood Pressure (J-HOP) 研究]を実施する。心血管イベントのリスクをもつ患者約3,000名を登録する。一次エンドポイントは総死亡、心血管死亡、突然死、虚血性心疾患、脳血管障害である。
- ・ 喘息をはじめとするアレルギー疾患、自己免疫疾患、特発性肺線維症、白血病、急性心筋梗塞、心不全などの場合に患者血清中のST2値が上昇する場合がある。一方、分泌型ST2分子により炎症抑制効果、抗腫瘍効果が発現することが分かってきた。そこで、マウスの系で、ST2による抗アレルギー効果、抗腫瘍効果を検討する。即ち、ST2の機能部分を特定して小ペプチドを作成し、その効果の有無を調べる。これと並行してST2を常時発現するトランスジェニックマウスを用いた実験系を確立し、ST2の予防的・恒常的効果を調べる。
- ・ 血清疫学的ならびに分子疫学的手法を駆使し、国内およびアジア途上国（モンゴル、ネパール、インドネシアなど）の急性・慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌）患者や一般健康人を対象として、A型、B型、C型、D型、E型、GBV-C、TTVなどの各種肝炎ウイルスおよび関連ウイルスの感染状況の実態を明らかにする。また、感染肝炎ウイルスの変異と病態修飾に関する遺伝子工学的解析を行う。さらに、国内外の急性・慢性肝疾患患者に認められる原因不明の肝病態（劇症肝炎を含む）に関わる新規ウイルス

遺伝子の探索を行う。

[生活習慣病などに対する先端医学研究の推進]

- ・ うっ血性心不全などのゲノミクス解析：様々な重症度のうっ血性心不全患者より心室筋検体を得る。これら臨床検体を用いたDNAチップ解析により心不全発症に伴い発現量の変化する遺伝子を同定する。また、心不全の進行に伴いヒストンのアセチル化レベルが変化するゲノム領域を同定する。その他、癌を含む様々な疾患のゲノミクス解析を推進する。
- ・ アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの開発と生活習慣病などに対する遺伝子治療のモデル実験：動脈硬化と高血圧を基礎に生じる循環器疾患に対するIL-10発現AAVベクター筋注による遺伝子治療の効果を、食塩感受性ダールラットや肺高血圧症ラットを用いた動物モデル実験系で検討する。また、卵巣癌などに対する治療実験を、担癌ヌードマウスを用いた動物モデル実験系で検討する。
- ・ 進行期パーキンソン病患者に対し、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（L-ドーパをドパミンに変換する酵素）遺伝子を搭載したAAVベクターによる遺伝子治療臨床研究の準備を進め、臨床研究の早期実現を図る。
- ・ 間葉系幹細胞（MSC）の免疫抑制活性に注目し、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（GVHD）に対する予防ならびに治療効果について研究する。基礎研究では、C3H10T1/2分化誘導系をMSCモデル系として用い、免疫抑制の分子機序を明らかにする。並行して臨床研究を実施し、その安全性と有効性を評価する。
- ・ サルES細胞を用いた造血再生技術の開発：マウス、ヒツジ、サルの系でサルES細胞からの造血再生実験を実施する。サルへの移植実験では、臨床応用に近い系で有効性および安全性を評価する。
- ・ サルES細胞から神経幹細胞への分化誘導法を改良すると共に、ヒトES細胞を用いた研究も開始する。
- ・ 再生医療のための分化転換に関する基礎研究として、遺伝子操作によりMsx1を一過性に発現させ、筋肉組織から造血系細胞を作り出す実験を推進する。
 - ・ 重症末梢動脈疾患患者に対する自己骨髄細胞移植治療の有効性と安全性の再評価、膠原病（強皮症、全身性エリテマトーデスなど）における末梢動脈病変への適応拡大とその有効性および安全性の評価を行う。
- ・ 発生工学的手法を用いて再生医療に有用な動物モデル系（ラット、ミニブタ）を開発する。これまで開発したGFP, DsRed2, LacZ, Luciferase等のマーカー

一遺伝子を持つトランスジェニックラットを用い、脳梗塞・肝硬変・脊椎損傷の治療実験を検討する。またミニブタ系では、前臨床モデルとして前述疾患に対する再生医療技術の安全性を検討すると共に、遺伝子導入を利用したラ氏島移植を検討する。本システムでは有効性と安全性を平行して行い、臨症的な治療法をいち早く開発できる。

- ・ インスリン分泌機構の研究として、グレリンを新規膵島ホルモンとして検証し、グレリンによるインスリン分泌調節機構を解明し、グレリン機能障害と高インスリン血症・インスリン抵抗性・高血圧の関連を調べ、グレリン機能保持による予防・治療に向けた基礎研究を進める。次いで、PACAPの膵島機能調節、β細胞保護作用を解析する。これらの研究より得られた知見をβ細胞再生・移植研究に応用する。また、膵一脂肪一脳軸連関による糖脂質代謝・摂食調節の研究をさらに進める。
- ・ 新規中性脂質エステラーゼファミリーおよびコレステロール合成酵素群の生理的意義を解明するために、遺伝子改変マウスの作製と解析、プロモーター解析、SNPと疾患との関連を調べ、遺伝子導入法などを利用した治療応用を模索する。

8. 教育実施計画

本研究事業を支えている分子病態治療研究センターと地域医療学センターを本務とする研究スタッフに加えて、各講座の大学院生、他大学大学院からの特別聴講学生、ポストドクトラルフェロー、民間企業からの研究生、さらには留学生などが、研鑽を積み次々と成果を生み出している。その研究活動を評価し、なるべく多くの大学院生をCOE・RAIに採用してサポートする予定である。一方、全国から自治医科大学に集まってくる試料については、今後指数関数的に増加することが予想されるが、ゲノム解析前の連結不可能匿名化がまず必要とされる。その専門的業務に携わる人材も、個人情報識別管理者を中心として育成する。さらに血液からDNAを抽出してSNPs解析を行う技術も重要で、これに携わる技師も育成する。

尚、大学院生などの若手研究者に対する教育活動として、以下のものを継続して実施していく。

- ・ 大学院共通カリキュラム講義：大学院で研究活動を行うにあたって必要とされる基本的知識や各種取り決め（ガイドラインや施設利用の手引きなど）、ならびに研究者としての心構えなどについて講義

を行う。

- ・ 大学院特別講義：個々の専門領域の研究に留まることなく、広く医科学全体を見渡すことのできる能力と学識を涵養することを目標に、国内外の一流の研究者によるセミナーを年間約30回程度実施する。その中で、年2回、幅広い分野に亘って特に著名な研究者による講演会を大学院改革検討委員会企画として開催する。
- ・ 自治医科大学シンポジウムを年1回開催し、主として学内の教員による研究発表の場としているが、若手研究者にもポスター発表の機会を与え、研究発表能力を磨く教育の場としても活用する。
- ・ 大学院博士課程の院生は、2年目あるいは3年目に研究進捗状況を学内で発表するが、その中で優れたものに対して大学院研究奨励賞（5件程度）を授与する。
- ・ 若手研究者に対しては、書類審査のもとに自治医科大学研究奨励金を授与し、研究費の面でのサポートを行う。

また、本研究事業成否の鍵を握る大規模地域ゲノムバンクの構築に関連した教育では慎重を期している。即ち、地域住民の方々に本事業の意義、内容などを充分理解し、納得していただいた上で採血するプロセスが重要である。本拠点の大規模地域ゲノムバンク事業の特徴は、各地域拠点において、地域で実際に活躍し住民から十分な信頼を得ている医師が最終的に説明をしてインフォームド・コンセントを取得することを徹底している点にある。したがって、自治医科大学卒業生を中心とするこれらの地域拠点の医師、およびこれを補助する保健師、看護師などのコ・メディカルへの教育が重要であると考えている。このために大学あるいは近傍で、約3ヶ月間隔で70人前後が参加するCOE勉強会を開催する。他方、各拠点の要請に応じて、事業推進担当者を中心とした大学のスタッフが、地域キャラバン隊と称して各都道府県単位の勉強会に出向き、研究報告や事業内容説明などを行う。この活動は大学と地域拠点との双方向の連携強化という観点からも、卒業生を含めた広義の人材育成事業として、極めて重要である。また、ゲノム医科学や生活習慣病などに関する、地域住民の方々への教育・啓蒙活動を推進することも重要であろう。この観点から平成17年度以降には、地域住民への啓蒙活動にさらに力を入れると共に、インフォームド・コンセントの取得法、ゲノム解析の実際、生活習慣病の最新知識など、専門的

教育を医師、コ・メディカル対象に実施する。さらに、地域医療に従事している若手研究者が独自に研究活動できるように、COEシンポジウムや勉強会の場を通して研究マインドを醸成すると共に、疫学的分析手法を始めとする各種研究手法を修得できる教育プログラムを提供する。学位取得希望者には、個別指導を積極的に行っていく。また、全国の地域拠点を結ぶネットワークを通して、地域医療現場の研究者間の連携を促進し、研究者間での共同研究を推奨し、これを全面的に支援していく。全国の地域拠点において研究者を育成することにより、地域医療現場に見出される様々な課題の解決へ向けて研究が促進され、地域医療の向上・発展への大きな推進力となると考えている。また、本研究事業の成果が地域にフィードバックされた際に、これらの研究者が、地域特性を背景とした新たな予防活動を創出し、地域の中で実践・評価を行っていく指導的立場に立っていくものと期待される。さらに、本研究の結果を踏まえた第2コホート研究の立ち上げを視野に入れているが、その際にこれら地域の中の研究者の存在は不可欠であり、研究の立ち上げ、継続的实施における中心的役割を担う真の研究推進者と考えられる。

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

自治医科大学21世紀COEプログラムは、「大規模地域ゲノムバンク推進事業」と「先端医科学研究推進事業」を二本柱としたものである。いずれも「目的は十分に達成した」と判断しているが、その理由は下記の通りである

「大規模地域ゲノムバンク推進事業」については、日本全体をカバーする大規模地域ゲノムバンクを構築し、生活習慣病関連候補遺伝子の検証ならびに遺伝要因/環境要因の究明を行い、各地域の特徴を明らかにすることを目的としたものである。5年間の活動で、92地域拠点が整備され、2万を超えるDNAサンプルを収集することができ、その解析に着手した。その結果、生活環境と遺伝的背景に関わる地域特性が存在すること、さらに生活習慣病関連遺伝子を抽出する強い検出力を有していることを示すことができた。今後の大きな発展に繋がる研究基盤が、自治医科大学を中核とした全国規模の地域拠点ネットワークという形で構築されたわけであり、DNAサンプル数は目標の5万個に及ばなかったものの、当初の目的は十分に達成されたものと考えている。

「先端医科学研究推進事業」については、本学の分子病態治療研究センターが中核となり、ゲノム解析(疾患関連候補遺伝子の探索)、遺伝子治療法の開発と応用研究(AAVベクター関連が主体)、再生医療の基盤研究と応用研究(サルやヒツジといった大型動物を用いた前臨床研究)など、主に臨床展開を目指した研究に取り組んだものである。いずれの領域でもユニークな研究を展開し、それぞれがわが国の拠点となりうる研究成果を上げてきている。ゲノム解析では新規肺癌遺伝子を発見し、2007年のNature誌に発表され国際的に高い評価を受けた。遺伝子治療では、パーキンソン病に対する臨床研究を開始し、期待通りの有効性が確認されつつある。その他、多数樹立したトランスジェニック・ラットが世界中の研究者に利用されるなど、研究基盤の開発でも大きな成果が得られている。全体として、応用展開を図る方向の研究で着実に成果を上げることができ、目的が十分に達成された。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

自治医科大学大学院医学研究科は、大学の設立趣旨に鑑み、医学・医療の発展と地域医療の充実を図るこ

とを目的とし、高度の研究能力と豊かな学識を身に付け、地域における医学・医療の分野で指導的役割を果たす人材の育成を目指している。このようなミッションは世界的にみても大変ユニークであり、自治医科大学では、21世紀COEプログラム「先端医科学の地域医療への展開」の事業展開を通して、高久学長の強いリーダーシップのもとに全学挙げて取り組む研究体制が形成された。具体的な成果は下記のようなものである。

- ・大規模地域ゲノムバンク推進事業を通して、全国36都道府県に92の地域拠点が形成され、地域医療を支える医療機関の医師や医療従事者だけでなく、保健活動を支える保健師や行政職員を結ぶネットワークが広がった。これにより、生活習慣の進展予防に加え、生活習慣病の発症予防のための保健活動にも介入できる地域拠点が整備された。また、全国に展開する自治医科大学卒業生を中心とした地域の若手医師と本学との連携が密接となり、この地域拠点ネットワークは今後の様々な研究活動に活用される基盤になるものである。

- ・大学院生が研究活動に専念できるよう、リサーチアシスタントの制度を立ち上げ、経済的に援助した。さらに、大学院修了後にはポストドクター採用枠を設け、教員ポジションが得られない場合にも研究活動を継続できるようにした。これらの制度は若手の研究意欲を高めることに寄与したものと考えている。

- ・国際シンポジウムを計4回開催したが、そのうち2回は、さらに泊まり込みでサテライトシンポジウムを開催し、特に大学院生などの若手に発表の機会を与え、招聘研究者との交流を深められるように配慮した。中には、海外留学に繋がったケースもみられた。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等<大規模地域ゲノムバンク推進事業とその関連領域>

- ・高血圧に関する疾患候補領域のSNPs解析を行った結果、比較的均一な遺伝学的背景を持つと考えられている日本人集団においても祖先集団の違いや地域集団の人口動態の違いにより、遺伝的背景の多様性が生じていることが示唆された。

- ・構築された大規模地域ゲノムバンクの解析により、生活習慣病14疾患と延べ32遺伝子との関連が確認された。関連のあった生活習慣と遺伝子多型が独立して生活習慣病と関連していることがわかった。高血圧症でみると、その有病率へのこれらの生活習慣および遺伝子の寄与度により、地域研究拠点を4区分することができ、生活習慣の寄与が強い地域では、より積極的な地域保健介入の必要性が示唆された。

・急性・慢性肝炎患者における肝炎ウイルス感染の生態解明と起因ウイルス解析を行なった。E型肝炎患者糞便由来のnative E型肝炎ウイルス(HEV)およびそれらの感染性cDNAクローンを用いた感染培養系において、これまでに機能が不明であったORF3蛋白がウイルス粒子の細胞からの放出に必須であることを明らかにした。また、分子疫学的研究により、モンゴル国ではHBV/HCV/HDVの三重感染、ネパール国ではHBV、HCV感染に加え、細菌感染に起因するBudd-Chiari症候群の合併が肝硬変・肝癌への病態進展因子として重要であることを明らかにした。

・喘息増悪時に患者血清中に分泌型ST2タンパク質が増加するのは、炎症を惹起するサイトカインIL-33の細胞膜受容体ST2Lへの結合を阻害するためであることがわかり、重要な生体防御機構の一つが明らかになった。

・家庭血圧計を用い心血管ハイリスク患者を対象に大規模臨床研究Japan Home Blood Pressure (JHOP) 研究を行い、早朝の血圧コントロールが最も悪いことを示した。さらに、コロンビア大学との共同研究で構築した国際血圧データベースから、心血管リスクとして脳卒中には夜間睡眠時血圧が、心筋梗塞には昼間覚醒時血圧が重要であることが明らかになりつつある。

<先端医科学研究推進事業関連>

先端医科学研究推進事業では、臨床に繋がる研究に取り組む分子病態治療研究センターを中核とした本拠点の研究体制を活かし、生活習慣病などに対する基盤研究などで下記のような多くの研究成果を上げた。

・ゲノム解析領域では、新規肺がん原因遺伝子(EML4-ALK)を発見し、それに基づいてさらに高感度分子診断法と分子標的療法の開発を進めている。また、心不全の心筋におけるエピジェネティック修飾を明らかにした。

・遺伝子治療領域では、AAV(アデノ随伴ウイルス)ベクターの開発から応用研究まで幅広く研究を展開し、特にパーキンソン病に対しては臨床研究の開始まで漕ぎ着けた。動脈硬化症や高血圧・脳卒中・心不全などについては、モデル動物の系で遺伝子治療の有効性を確認した。抗炎症サイトカインのIL-10を発現するAAVベクターの筋注が効果的であることは、これらの疾患における炎症の関与を明瞭に示したものである。

・再生医療/細胞治療領域では、サルES細胞を用いた再生医療の有効性と安全性を評価する大動物実験系(サルやヒツジ)を確立した。心筋梗塞に対する骨髄細胞心筋内投与の前臨床研究では、サルの疾患モデルを作製し、治療メカニズムを解明した。

・間葉系幹細胞を用いた細胞治療では、基礎研究から

臨床研究まで実施した。

・遺伝子改変ラットシステムを構築し、国内外の研究者との共同研究を活発に進めている。

・グレリンと糖尿病や高血圧との関連を示唆する知見を得た。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

大規模地域ゲノムバンク推進事業における実行部隊としての「大規模地域ゲノムバンク推進チーム」づくりは、全事業推進担当者が中心となって進めた結果、学内の26講座/部門から67名が参加し、学内における共同研究の推進や全国の各地域拠点の連絡調整にあたった。また、本事業で構築されたゲノムバンクの活用はこれから本格化していくが、各事業推進担当者がそれぞれの担当領域で研究を推進している。このステージになると、大規模地域ゲノムバンク推進事業と先端医科学研究推進事業の連携がより緊密なものになる。この2つの事業による合同シンポジウムは毎年実施され(計5回)、情報交換を円滑に進める役割を果たした。

先端医科学研究の推進では、各事業推進担当者はそれぞれ得意とする最先端の研究手法を有しており、研究テーマに合わせた共同研究を活発に展開してきている。横の連携が大変スムーズに機能しているのも本研究拠点の特徴といえることができる。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

自治医科大学21世紀COEプログラムの中の「大規模地域ゲノムバンク推進事業」は、日本全体をカバーする大規模地域ゲノムバンクを構築し、生活習慣病関連候補遺伝子の検証ならびに遺伝要因/環境要因の究明を行い、各地域の特徴を明らかにすることを目的としたものである。わが国の国家的プロジェクトとしては、個別化医療実現化プロジェクト(30万人のサンプルを集めたバイオバンク)があるが、それはSNPs(一塩基多型)と病気および薬の効果/副作用などとの関係を究明するというもので、やや目的が異なっている。全国を隈無くカバーする本ゲノムバンクは、自治医科大学の特徴を最大限に活かしたものであり、他大学で同様の試みを実施することは困難であると思われる。

先端医科学研究推進事業の中核となる分子病態治療研究センターは、臨床展開を目指した基礎研究(トランスレーショナル・リサーチ)に力を入れているが、ゲノム医療と再生医療を適切に組み合わせた先端医療の開発を行い易い組織として益々充実してきている。

6) 国内外に向けた情報発信

大規模地域ゲノムバンク推進事業の関係では、ゲノム疫学関連の21世紀COEプログラム3研究拠点(本学ならびに九州大学、山形大学)でシンポジウムを開催し、それぞれの研究の進捗状況を発表し、情報交換を行った。

先端医科学研究推進事業の関係では、国際シンポジウム(公開)を4回開催し、国内外の第一線で活躍している研究者を招聘し、世界の情報を収集するだけでなく、本研究拠点の研究成果を紹介する機会とした。

また、本研究拠点と全国を結ぶ国内研究ネットワークは、最新の情報を発信する場となっている。国際的な活動面でも、モンゴル国との生活習慣病関連遺伝子研究や肝炎・肝がんに関する調査・研究、米国との高血圧研究に既に取り組んでおり、さらにアジア諸国との生活習慣病に関する共同研究も予定している。

その他、本研究拠点の5年間の研究成果をまとめており、全国に配布する予定である。

7) 拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

大規模地域ゲノムバンク推進事業では、全国の地域研究拠点づくり、ゲノムバンクキング及び生活習慣病(9疾患)関連遺伝子の解析等に対して補助金を使用し、以下に示すような効果が得られた。

地域医療学センターを中心に拠点を挙げて取り組み、36都道府県に92地域研究拠点の参加が得られ、大規模地域ゲノムバンクには20,652名(平成20年1月末現在)が登録された。地域研究拠点別では、57地域研究拠点で100名以上が登録され、うち11地域研究拠点では500名以上が登録された。インフォームド・コンセント

(IC)の取得に関しては、資格制を導入し、所定の学習を義務づけるとともに、IC補助者(ICコーディネーター)を育成した。全地域研究拠点における各種取り組みの標準化を図りながら、全国を結ぶネットワークを形成した。同時に、地域研究拠点ならびに個々の研究者の研究活動を支援する体制を地域キャラバン隊という名称で本拠点内に構築した。地域キャラバン隊は延べ437地域に704人が活動した。この活動を通して地域での研究者を育成した。さらに医師、保健師、看護師等の保健医療従事者へ生活習慣病に関わる遺伝子知識を普及した。登録された患者情報は、自治医科大学が他大学に先駆けて確立した「個人識別情報管理室」内で厳重に連結不可能匿名化されたうえで分析が

開始された。分析結果は情報管理・解析委員会で管理され、地域分子疫学的にきわめて重要と考えられる地域別遺伝子情報は、100名以上の登録を行った地域研究拠点に対してフィードバックする準備が整った。

先端医科学研究推進事業では、拠点形成費等補助金は主に研究の直接経費に利用され、大きな研究成果を上げることに繋がった。また、国際シンポジウム開催経費としても有効活用された。

その他、COEポストドクター、COEリサーチアシスタントへの経済的サポートに補助金を使用した。若手研究者育成の意味で、大変有意義であった。

②今後の展望

構築された大規模地域ゲノムバンクの解析により、生活習慣病の有病率や発症・進展に関わる環境要因(生活習慣)・遺伝要因の頻度とこれらの関連の程度には明らかな地域差が認められ、生活習慣病の発症に至る地域特性の存在することが判明した。これらの成績を地域現場に有効に還元するためには、生活習慣病の発症予防および健康増進へ向けた地域における集団・個人への介入方法や進展を抑制する治療法の開発が必要となる。生活習慣病の発症に関わる環境要因と大規模地域ゲノムバンクで抽出された生活習慣病関連遺伝子との相互作用を明確にするための追跡調査を予定している。

先端医科学研究推進事業の中核となった分子病態治療研究センターは、今後も臨床展開を目指したトランスレーショナル・リサーチを精力的に推進していく。このような研究に必要な人材や設備面が効果的に整備されてきており、世界的にもユニークな研究拠点として活動していく計画である。

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)

本拠点においては、高久学長の強いリーダーシップのもとに、全学を挙げての大学院教育研究の協力体制を築くとともに、分子病態治療研究センター、基礎医学教室と臨床医学教室とを結ぶ強力な研究連携体制が敷かれた。また、大規模地域ゲノムバンク推進事業を通して、学内の研究ネットワークと全国の研究ネットワークとの連携が促進された。

21世紀COEプログラムを契機に、自治医科大学全体が取り組む研究事業を検討・推進するための組織として、自治医科大学プロジェクト研究推進チームが組織され、横断的な研究が実施しやすくなった。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	自治医科大学	拠点番号	F27
拠点のプログラム名称	先端医科学の地域医療への展開		
<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> <p>(小澤)</p> <p>1. Ito, T., Okada, T., Miyashita, H., Nomoto, T., Nonaka-Sarukawa, M., Uchibori, R., Maeda, Y., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Takahashi, M., Ikeda, U., Shimada, K., and Ozawa, K.: <u>Interleukin-10 expression mediated by an adeno-associated virus vector prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats.</u> <i>Circ. Res.</i> 101: 734-741, 2007.</p> <p>2. Sato, K., Ozaki, K., Oh, I., Meguro, A., Hatanaka, K., Nagai, T., Muroi, K., and Ozawa, K.: Nitric oxide plays a critical role in suppression of T cell proliferation by mesenchymal stem cells. <i>Blood</i> 109: 228-234, 2007.</p> <p>3. Urabe, M., Obara, Y., Ito, T., Mizukami, H., Kume, A., and Ozawa, K.: Targeted insertion of transgene into a specific site on chromosome 19 by using adeno-associated virus integration machinery. In, <i>Progress in Gene Therapy, Vol. 2, Autologous and Cancer Stem Cell Gene Therapy.</i> (ed. by, Bertolotti, R. and Ozawa, K.), World Scientific Publishing Co., pp.19-46, 2008.</p> <p>(間野)</p> <p>1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y and Mano H: <u>Identification of the transforming <i>EML4-ALK</i> fusion gene in non-small-cell lung cancer.</u> <i>Nature</i> 448: 561-566, 2007.</p> <p>2. Takada S and Mano H: Profiling of microRNA expression by mRAP. <i>Nat Protoc</i> 2: 3136-3145, 2007.</p> <p>3. Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill M C, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M and Mano H: A genomic analysis of adult T-cell leukemia. <i>Oncogene</i> 26: 1245-1255, 2007.</p> <p>(花園)</p> <p>1. Shibata, H., Ageyama, N., Tanaka, Y., Kishi, Y., Sasaki, K., Nakamura, S., Muramatsu, S., Hayashi, S., Kitano, Y., Terao, K., and Hanazono, Y.: Improved safety of hematopoietic transplantation with monkey ES cells in the allogeneic setting. <i>Stem Cells</i> 24: 1450-1457, 2006.</p> <p>2. Yoshioka, T., Ageyama, N., Shibata, H., Yasu, T., Misawa, Y., Takeuchi, K., Matsui, K., Yamamoto, K., Terao, K., Shimada, K., Ikeda, U., Ozawa, K., and Hanazono, Y.: Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone marrow-derived CD34+ stem cells in a nonhuman primate model. <i>Stem Cells</i> 23: 355-364, 2005.</p> <p>3. Sasaki, K., Nagao, Y., Kitano, Y., Hasegawa, H., Shibata, H., Takatoku, M., Hayashi, S., Ozawa, K., and Hanazono, Y.: Hematopoietic microchimerism in sheep after in utero transplantation of cultured cynomolgus embryonic stem cells. <i>Transplantation</i> 79: 32-37, 2005.</p> <p>(小林)</p> <p>1. Hara, M., Murakami, T., Kobayashi, E.: In vivo bioimaging using photogenic rats: fate of injected bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. <i>J Autoimmun</i> 30: 163-171, 2008. (Review)</p> <p>2. Hakamata, Y., Murakami, T., Kobayashi, E.: "Firefly rats" as an organ/cellular source for long-term in vivo bioluminescent imaging. <i>Transplantation</i> 81(8): 1179-1184, 2006.</p> <p>3. Murakami, T., Kobayashi, E.: Color-engineered rats and luminescent LacZ imaging: a new platform to visualize biological processes. <i>J Biomed Optics</i> 10(4) 1-10, 2005. (Review)</p> <p>(富永)</p> <p>1. Shimizu, M., Matsuda, A., Yanagisawa, K., Hirota, T., Akahoshi, M., Inomata, N., Ebe, K., Tanaka, K., Sugiura, H., Nakashima, K., Tamari, M., Takahashi, N., Obara, K., Enomoto, T., Okayama, Y., Gao, P-S., Huang, S-K., Tominaga, S., Ikezawa, A., and Shirakawa, T.: Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 14, 2919-292, 2005.</p> <p>2. Takezako, N., Hayakawa, M., Hayakawa, H., Aoki, S., Yanagisawa, K., Endo, H., and Tominaga, S.: ST2 suppresses IL-6 production via the inhibition of IκB degradation induced by the LPS signal in THP-1 cells. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 341, 425-432, 2006.</p> <p>(矢田)</p> <p>1. Maekawa F., Fujiwara K., Kohno D., Kuramochi M., Kurita H., Yada T.: Young adult-specific hyperphagia in diabetic Goto-Kakizaki rats is associated with leptin resistance and elevation of neuropeptide Y mRNA in the arcuate nucleus. <i>J Neuroendocrinology</i> 18: 748-756, 2006</p> <p>2. Dezaki K., Sone H., Koizumi M., Nakata M., Kakei M., Nagai H., Hosoda H., Kangawa K., Yada T.: Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. <i>Diabetes</i> 55: 3486-3493, 2006</p> <p>3. Dezaki K., Hosoda H., Kakei M., Hashiguchi S., Watanabe M., Kangawa K., Yada T.: Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in β-cells: implication in the glycemic control in rodents. <i>Diabetes</i> 53: 3142-3151, 2004</p>			

(岡本)

1. Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y., Okamoto, H.: Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J. Gen. Virol.* 84:2351-2357, 2003.
2. Takahashi, M., Kusakai, S., Mizuo, H., Suzuki, K., Fujimura, K., Masuko, K., Sugai, Y., Aikawa, T., Nishizawa, T., Okamoto, H.: Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J. Clin. Microbiol.* 43:49-56, 2005
3. Tanaka, T., Takahashi, M., Kusano, E., Okamoto, H.: Development and evaluation of an efficient cell-culture system for *Hepatitis E virus*. *J. Gen. Virol.* 88:903-911, 2007.

(島田・山本)

1. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, Takano H, Katsuki T, Ikeda U, Shimada K. Increased urinary 15-F_{2t}-isoprostane concentrations in patients with non-ischaemic congestive heart failure: a marker of oxidative stress. *Heart* 89: 871-874, 2003.
2. Yamamoto K, Sarukawa M, Ito T, Aoki H, Ichida M, Shimada K. An antiulcer drug, geranylgeranylacetone, suppresses inducible nitric oxide synthase in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 23: 1847-1853, 2005.
3. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, Nishimura Y, Tomizawa H, Ichida M, Eizawa T, Muroi K, Ikeda U, Shimada K. Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 119: 344-348, 2007.

(中野)

1. Muramatsu S, Tsukada H, Nakano I, Ozawa K.: Gene therapy for Parkinson's disease using recombinant adeno-associated viral vectors. *Expert Opinion on Biological Therapy*,5(5):663-671,2005.
2. Li XG, Okada T, Koderia M, Nara Y, Takino N, Muramatsu C, Ikeguchi K, Ureano F, Ichinose H, Metzger D, Chambon P, Nakano I, Ozawa K, Muramatsu S.: Viral-mediated temporally controlled dopamine production in a rat model of Parkinson disease. *Mol Ther* 13:160-166, 2006.
3. Ouyang Y, Takiyama Y, Sakoe K, Shimazaki H, Ogawa T, Nagano S, Yamamoto Y, Nakano I: Sacsin relate ataxia (ARSACS): Expanding the genotype upstream from the gigantic exon. *Neurology* 66: 1103-1104, 2006.

(石橋)

1. Okazaki, H., Igarashi, M., Nishi, M., Tajima, M., Sekiya, M., Okazaki, S., Yahagi, N., Ohashi, K., Tsukamoto, K., Amemiya-Kudo, M., Matsuzaka, T., Shimano, H., Yamada, N., Aoki, J., Morikawa, R., Takanezawa, Y., Arai, H., Nagai, R., Kadowaki, T., Osuga, J., Ishibashi, S.: Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis. *Diabetes* 55: 2091-2097, 2006.
2. Okazaki, H., Tazoe, F., Okazaki, S., Isoo, N., Tsukamoto, K., Sekiya, M., Yahagi, N., Iizuka, Y., Ohashi, K., Kitamine, T., Tozawa, R., Inaba, T., Yagyu, H., Okazaki, M., Shimano, H., Shibata, N., Arai, H., Nagai, R. Z., Kadowaki, T., Osuga, J., Ishibashi, S.: Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J. Lipid Res.* 47: 1950-1958, 2006.
3. Sekiya, M., Osuga, J., Okazaki, H., Yahagi, N., Harada, K., Shen, W. J., Tamura, Y., Tomita, S., Iizuka, Y., Ohashi, K., Okazaki, M., Sata, M., Nagai, R., Fujita, T., Shimano, H., Kraemer, F. B., Yamada, N., Ishibashi, S.: Absence of hormone-sensitive lipase inhibits obesity and adipogenesis in Lep ob/ob mice. *J. Biol. Chem.* 279: 15084-15090, 2004.

(梶井)

1. M. Kumada, M. Lkhagvasuren, N. Utsumi, T. Omi, T. Gotoh, T. Kamesaki, H. Okuda, E. Kajii, S. Iwamoto : Genetic Heterogeneity in a Susceptible Region for Essential Hypertension among Demographically Different Local Populations in Japan. *Community Genet* 11 : 150-159,2008.....

(中村)

1. Amagai, Y., Ishikawa, S., Gotoh, T., Doi, Y., Kayaba, K., Nakamura, Y., and Kajii, E.: Sleep duration and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 14: 124-128, 2004.
2. Uno, F., Ishikawa, S., Nakamura, Y., Gotoh, T., Nago, N., Kayaba, K., and Kajii, E.: Smoking and risk of all-cause mortality: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 15: 173-179, 2005.
3. Amagai, Y., Ishikawa, S., Gotoh, T., Kayaba, K., Nakamura, Y., and Kajii, E.: Age at menopause and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 16: 161-166, 2006.

②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

第1回自治医科大学21世紀COEプログラム国際シンポジウム(公開)

日時:平成16年9月24日(金)

場所:自治医科大学研修センター中講堂

統一テーマ:“Frontier Medical Science of Common Diseases”

参加人数:114名(うち外国人参加者数4名)

講演者:海外招待演者3名、国内招待演者5名、学内演者4名

- ◆ Kelly Frazer博士(Perlegen Sciences, Inc., USA)
- ◆ Olivier Danos博士(Généthon, France)
- ◆ Peter S. Eriksson博士(Göteborg University, Sweden)

【サテライトシンポジウム】

日時:平成18年9月25日(土)

場所:日光プリンスホテル

参加人数:40名(うち外国人参加者数4名)

第2回自治医科大学21世紀COEプログラム国際シンポジウム(公開)

日時:平成17年9月30日(金)

場所:自治医科大学研修センター中講堂

統一テーマ:“AAV and Its Application to Gene Therapy & Regenerative Medicine”

参加人数:98名(うち外国人参加者数6名)

講演者:海外招待演者3名、国内招待演者4名、学内演者5名

- ◆ Glenn F. Pierce博士(Avigen, Inc., USA)
- ◆ R. Michael Linden博士(Mount Sinai School of Medicine, USA)
- ◆ David W. Russell博士(University of Washington, USA)

第3回自治医科大学21世紀COEプログラム国際シンポジウム(公開)

日時:平成18年10月27日(金)

場所:自治医科大学研修センター中講堂

統一テーマ:“Frontier Medical Science: from Bench to Clinic”

参加人数:99名(うち外国人参加者数5名)

講演者:海外招待演者3名、国内招待演者3名、学内演者4名

- ◆ Rudolf Zechner博士(University of Graz, Austria)
- ◆ Frank C. Marini博士(M. D. Anderson Cancer Center, USA)
- ◆ Marco A. Rizzo博士(Genzyme Corporation, USA)

【サテライトシンポジウム】

日時:平成18年10月28日(土)

場所:鬼怒川温泉ホテル

参加人数:49名(うち外国人参加者数5名)

第4回自治医科大学21世紀COEプログラム国際シンポジウム(公開)

日時:平成19年9月29日(土)

場所:自治医科大学記念棟12階ホール

統一テーマ:“From Genome Medicine To Innovative Therapeutics”

参加人数:88名(うち外国人参加者数7名)

講演者:海外招待演者3名、国内招待演者3名、学内演者5名

- ◆ Jens Jordan博士(Franz-Volhard Clinical Research Center, Berlin, Germany)
- ◆ Richard J. Cote博士(University of Southern California, Los Angeles, USA)
- ◆ Renier J. Brentjens博士(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA)

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) 大規模地域ゲノムバンク推進チーム勉強会

大規模地域ゲノムバンク推進事業の実施に関わる諸課題の検討や生活習慣病と遺伝子、地域医療に関わる学習等を目的に、地域拠点の若手研究者等を対象として、推進チームの勉強会を開催した。勉強会は9回開催された。この勉強会を通して、本事業の情報の共有や地域医療に従事する医療関係者への先端医科学、とりわけ遺伝子に関わる教育を行った。また、学内外の大規模地域ゲノムバンク推進チームメンバーにより、事業展開の諸問題をワークショップ形式で解決したことにより、より事業が円滑に展開できた。

9回の勉強会の日時・場所は、次のとおりである。

- ①平成16年6月26-27日・自治医科大学
- ②平成16年9月4日・宇都宮市
- ③平成17年3月5日・自治医科大学
- ④平成17年6月4日・自治医科大学
- ⑤平成17年9月3日・自治医科大学
- ⑥平成18年6月3日・自治医科大学
- ⑦平成18年9月9日・東京
- ⑧平成19年6月16日・東京
- ⑨平成19年9月8日・東京

第1回推進チーム勉強会

参加者 学外49人 学内72人



(2) 大学院共通カリキュラム講義

大学院で研究活動を行うにあたって必要とされる基本的知識や各種取り決め（ガイドラインや施設利用の手引きなど）、研究者としての心構えなどについて教授する大学院共通カリキュラム講義を実施した。

- ・実験動物学概論、・実験動物の倫理、・放射線の講義と実習、・学会論文発表のための統計学、
- ・細胞の扱い方と機器の利用、・組換えDNA実験の考え方、・医学・生物学におけるコンピュータ・ネットワーク、・廃棄物の処理と実験室の安全、・論文の書き方、・研究者としての心構え

(3) 大学院特別講義

大学院生が広く医科学全体を見渡すことのできる能力と学識を涵養することを目標に、国内・海外の一流の研究者を招聘して学術講演を実施した。

年度	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度
回数（うち海外研究者）	50 (16)	36 (11)	43 (16)	57 (20)	43 (18)

(4) 自治医科大学シンポジウム

年1回開催の全学学術研究集会である自治医科大学シンポジウムに、若手研究者にもポスター発表の機会を与え、研究発表能力を磨く教育の場として活用した。

平成15年7月5日、平成16年7月3日、平成17年9月17日、平成18年9月2日、平成19年9月1日

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)

大学の設置理念と特徴に基づく拠点形成であり、学長のリーダーシップにより全学的取組として実施され、目的は概ね達成されたと評価できる。大規模ゲノムバンク推進事業での成果や推進過程での研究者ネットワーク作りは、全体として達成されたと評価できる。

人材育成面については、若手研究者の育成支援体制作り工夫が見受けられるが、特に、事業推進担当者を指導教員とする大学院学生の在籍数及び学位授与状況は十分とは言えず、更なる充実が望まれる。

研究活動面については、ゲノムバンクと地域拠点形成という二つの事業のそれぞれに研究成果をあげており評価できるが、これらが新たな分野の創出にどのようにつながるのかについての視点が事業結果報告書において少ないように見受けられる。

事業終了後については、数万レベルのコホートを持つ疫学研究は、横断研究だけではなく、数年間以上の追跡があってこそ生きる研究であることから、今後の長期にわたる追跡調査研究をどのように行っていくのか、本事業で構築したデータ、組織の有効活用を期待する。また、本拠点ネットワークを国際的なネットワークにしていく具体的な計画を示すことが望まれる。