

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)	藤田保健衛生大学	機関番号	33916
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	なかのひろし Nakano Hiroshi 中野浩		

2. 大学の将来構想

多くの私立医科大学は、その使命を臨床医の育成と優れた臨床の実践といった臨床的な目標のみに置きがちである。しかし藤田保健衛生大学（以下本学）の創立者藤田啓介博士は、医学部創立時の目標である“良き臨床医を作る”のみならず、学園創立時から豊かな人間性を活かしたオリジナリティを意味する“独創一理”を建学の理念として掲げ、大学としての使命が、世界最先端の医学を追究し、解明することにある点を強調してきた。さらに、この独創一理の理念を具現化するため、総合医科学研究所（以下総医研）を発足させ、その中に全国の大学に先駆けて分子医学部門を増設し、大学院医学研究科の一翼とした。この総医研は分子遺伝学、応用細胞学、蛋白化学、免疫学、神経化学、染色体解析の研究分野を網羅し、研究者には卒前教育義務を課せず、研究に専念することができる他学にはないユニークな機構である。総医研の創設された目標は、「臨床医学と基礎医学の架橋」とされたが、真に臨床的な成果につながる基礎的研究が産み出せていないのが現実であった。しかしその成果の中に臨床医学の上で診断治療に応用しうるツールとして、人工抗体、ティッシュターゲットティング、人工染色体、ゲノム解析技術、等が期を一にして揃った。そこで新たに研究教育拠点「超低侵襲標的化診断治療開発センター」を作り、共同研究を押し進め、これらシーズを基にして分子レベルで標的を定めた診断治療法を開発し、低侵襲化と個別化したテーラーメイド医療を現実化すると同時に、後継研究者・医学者を育てる絶好の機会としてCOEを位置づけた。本センター出発にあたっては、臨床ニーズを持った医師と技術シーズを持った研究者を中心とした事業推進担当者を選定し本事業の推進をはかることとした。この計画を実現化するための大学の支援の一つとして、基礎並びに臨床研究者が集い、研究実務が遂行できる場所の整備があった。各研究者の便利をはかるために両者の地理的中間に位置する780㎡のスペースを本センターの活動場所として改造した。

本学は、医学部、衛生学部、総医研、藤田記念生薬研究所、および藤田保健衛生大学病院、坂文種報徳会病院、七栗サナトリウムより構成されており、学長はこれらすべてのマネジメントにおいて責任を持っている。一方、本学は私立大学であり、学校法人としての経営全般は理

事会をもってその意志決定を行っている。学長は理事会に参加し、大学のマネジメントの側面から理事会の意志決定に関与している。本学に於ける大型研究は、学長指導のもとある研究サミット（共同研究推進会議）が、研究課題、補助金申請などを決定し、共同研究を推進している。センターを発足するに当たって学長の指導体制がさらに徹底され、各種委員会も新たに発足し、本学における研究教育体制に学長のマネジメント方針を統一的に遂行されることとなった。

本センターを発足するに当たって、実際にセンターにおいて研究を行う若手臨床医(COE研究者)、大学院生(COE院生)が活動しやすい環境を保障し、さらにセンターの維持発展を円滑化して世界最高水準の拠点とするために、学長の指導下に「企画運営委員会」、「教育推進委員会」、学外の第三者を含む「研究評価委員会」が設置された。

「研究評価委員会」は、世界最高水準の研究を達成することを円滑化するため、学長を議長として10名ほどで構成され、学外有識者も加えて設置した。「企画運営委員会」は、拠点リーダーを議長として設置され、研究計画および内容、研究発表会、シンポジウムの企画、人的問題も含む研究遂行上の諸問題の解決等全般にわたり責任を持つ体制とした。「教育推進委員会」は、大学院医学研究科科長（医学部長兼務）を議長とし、本センター研究員(COE研究員)、大学院生(COE院生)、COE技術員などが、基本的実験技法、生物統計的手法、倫理的配慮等を系統的かつ早期に習熟できるように指導すると共に、医学部学生の在学中から研究に対する動機付けのためにサマーコースの設定や教育的セミナーの開催を行うこととした。本センターでは、COE研究員、COE院生、研究技術員、事業推進担当者からなる10-20の研究グループが実働することとなり、COE院生、研究技術員には本センターの予算から役務の対価が支給され、一方、COE研究員には研究維持費が支給され、研究計画を遂行することとした。

学長は本センター遂行のすべての責任を負い、本センターの維持発展のために理事会に提案を行う。また、本センターの成果を積極的に公表し、社会・地域に還元できるよう努力する。大学院生の教育的配慮に関しては医学部長および教育推進委員会と連携し、より多くの学生が本センターに所属できるよう働きかける等、様々な活動を行なうこととなった。

3. 達成状況及び今後の展望

ここでは、本プログラムの目標を1. 本学における研究推

進体制の整備とその実践、2. 若手研究者の育成、3. 診断治療法の開発の項目に分けて、その達成度を評価する。医学系大学の活動を教育、研究、診療と大別すれば、本学のなかでの研究の占めるウエイトは確実に大きくなった。更に、本学で教員を公募した際の応募者の質として研究志向の強い人材が確実に増加した。学内での補助金を含めた様々な選考委員会での選考基準でも、透明化と共に業績と可能性を基盤とする判断の明確化が進み、学内で研究を実施しているグループが顕在化した。COE研究として学内で採択される研究課題は毎年30件を越え、各グループが学内で発表する機会が増加したため、お互いを知ることとなり、共同研究も確実に増加した。その結果本学における研究の底上げは確実に図られた。

本センターを最も大きく特徴付けるものは、臨床医のニーズと総医研研究者の技術シーズを組み合わせ、新しい診断治療法を開発しようとする試みであり、そのために、COE技術員及びCOEアシスタントを総数20名程度雇用した点である。この研究支援者制度は極めて大きな力を発揮した。予想以上に優れた能力の人材が集まり、年齢が近い若者の集団であったことも相互刺激となって作用し、大きな戦力となった。とりわけ新しく開発した技術を用いて多数のサンプルを扱うことが必要な研究テーマについては、学生やポスドクが中心となる通常の大学の研究室とはまったく異次元の研究が実現された。

毎年実施された国際シンポジウムは、小規模ではあるが毎回本センターでのユニークな成果に基づくテーマを定めて開催されたため、参加者には意義深いものとなった。数名の外国人研究者を招待し、それを機会に海外との共同研究が始まるといった実質的成果も得られた。一般社会人を対象とした公開シンポジウムも毎回多くの参加者を集めることに成功し、本学における研究活動の成果を社会に向けて大いにアピールすることに貢献した。

企画運営委員会は5年間で52回開催され、本プログラムの企画運営、全ての点で、実質的責任母体として機能した。教育推進委員会は、COE院生の支えとなり、サマーコース等で学部学生への啓発活動を実施して大きな成果を挙げた。研究評価委員会は毎年一回行なわれ、外部評価委員の方々の出席率も高く、毎回貴重な意見をいただくことができる実質的な評価委員会として機能した。以上のように、本学における研究体制の整備は進み、裾野の広い、また一部は突出した形で、本学の研究が進展することに本COEプログラムは大いに実績を上げることに成功した。

本学のような私立医科大学において、研究志向の若手医師を育成することは至難の業である。しかし学長が“リサーチ

マインドを持つ医師の養成”を強く目標に掲げて、強力なリーダーシップを発揮したこともあり、医師にとってリサーチマインドを持つことの重要性は全学に広く浸透した。更に少人数ではあるがCOE院生として、4年間の大学院生生活を研究に没頭することに費やし、価値ある成果を得た者がいたことは特筆できる。サマースクール等で研究者としての洗礼を受けた学部学生を今後どのように教育するかが、我々に与えられた課題である。

本プログラム採用に当たって審査員から最も強く求められた課題は、グローバルに通用する新しい診断治療法を開発することであった。本計画では四つの技術シーズを元に臨床ニーズに答える。ゲノムシーズには多くの臨床グループが取り組んだ。DNAマイクロアレイを用いた様々な疾患に対する解析が進み、様々な疾患マーカーが見出された。とりわけ精神神経疾患では、本学が解析のナショナルセンターとして機能していることもあり大いなる進展があった。人工染色体シーズは臨床医が用いるには簡単ではない技術であることもあって、参加臨床グループが少なかったが、技術の進歩は著しかった。テイスシュターゲッティング技術に関しては、途中で中心となっている研究者が他大学へ移籍する事態が生じたが、新任教授がナノ粒子をDDSとして利用する方法を持ち込みテーマはスムーズに移行した。

診断治療法の開発という点では、人工抗体技術を用いた研究が大きく展開した。研究支援者としても雇用された約半数がこの研究テーマに取り組んだ。第一のテーマは癌治療用ヒトモノクローン抗体の開発である。このテーマは世界的にも大製薬企業を中心として大々的に展開されており、一地方大学のグループが意味ある研究を実現できるとは普通は考えられていない。しかしCOEに採用されたこともあり、癌治療に携わる多くの外科教室が本プロジェクトに参画した。研究の進め方は極めてシンプルに立案された。その結果23種類の癌特異抗原の同定に成功すると同時に、400種類を越えるそれぞれの抗原を特異的に認識するヒトモノクローン抗体の単離にも成功している。この成果は論文発表後、大きな反響を生みだしており、今後その抗体の中から、癌治療薬が生み出される可能性が高い。

さらに抗体シーズ研究グループは、ヒト体内におけるインフルエンザウイルスに対する中和抗体レパトリーの解析にも成功した。現在H5N1型高病原性トリインフルエンザウイルスが変異して新型ウイルスになり、パンデミックを引き起こすことが恐れられている。本プロジェクトで開発した研究方法はこの新型ウイルスに対する防御策としても有効に機能すると思われる。このように、第三の課題に対してはCOEは大いなる成果を収めつつある。

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	藤田保健衛生大学	学長名	中野 浩	拠点番号	F 3 3	
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)	超低侵襲標的化診断治療開発センター Development Center for Targeted and Minimally Invasive Diagnosis and Treatment					
研究分野及びキーワード	<研究分野:臨床医学,基礎医学>(人工抗体)(ティッシュターゲティング)(人工染色体)(テララーメード医療)(トランスレーショナルリサーチ)					
3. 専攻等名	内科系、外科系、保健衛生系、機能系、形態系、分子医学系					
4. 事業推進担当者	計 2 7 名					
氏 名 (ふりがなをローマ字)	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) Asano Yoshizo 浅野 喜造 Kurosawa Yoshikazu 黒澤 良和 Tuchida Kunihiro 土田 邦博 Okazaki Tsuneko 岡崎 恒子 Kurahashi Hiroki 倉橋 浩樹 Taniguchi Koki 谷口 孝喜 Iwata Nakao 岩田 仲生 Sugioka Atsushi 杉岡 篤 Mutou Tatsuro 武藤多津郎 Yoshikawa Tetsushi 吉川 哲史 Hoshinaga Kiyotaka 星長 清隆 Oshima Hisagi 大島 久二 Tsuge Ikuya 柘植 郁哉 Imai Fumihiro 今井 文博 Sakurai Youichi 櫻井 洋一 Itou Mitsuyasu 伊藤 光泰 Udagawa Yasuhiro 宇田川康博 Yoshida Shunji 吉田 俊治 Sakakibara Hiroki 榊原 博樹 Tsuji Takao 辻 孝雄 Matsuura Akihiro 松浦 晃洋 Usuda Nobuteru 臼田 信光 Ichinose Chiho 一瀬 千穂 Katada Kazuhiro 片田 和広 Arisawa Tomiyasu 有沢 富康 Ozaki Norio 尾崎 紀夫 Sawada Makoto 澤田 誠	医学部(内科系)・教授 総合医科学研究所(分子医学系)・教授 総合医科学研究所(分子医学系)・教授 総合医科学研究所(分子医学系)・客員教授 総合医科学研究所(分子医学系)・教授 医学部(形態系)・教授 医学部(内科系)・教授 医学部(外科系)・教授 医学部(内科系)・教授 医学部(内科系)・准教授 医学部(外科系)・教授 医学部(内科系)・客員教授 医学部(内科系)・准教授 医学部(外科系)・客員講師 医学部(外科系)・教授 医学部(内科系)・教授 医学部(外科系)・教授 医学部(内科系)・教授 医学部(保健衛生系)・教授 医学部(形態系)・教授 医学部(分子医学系)・教授 医学部(機能系)・准教授 医学部(内科系)・教授 医学部(内科系)・准教授 医学部(内科系)・教授 総合医科学研究所(分子医学系)・教授	小児科学・医学博士 免疫学・理学博士 分子細胞生物学・医学博士 分子細胞生物学・理学博士 分子遺伝学・医学博士 ウイルス学・医学博士 精神医学・医学博士 消化器外科学・医学博士 神経内科学・医学博士 小児科学・医学博士 泌尿器科学・医学博士 内科学・医学博士 小児科学・医学博士 脳神経外科学・医学博士 消化器外科学・医学博士 内分泌内科学・医学博士 産婦人科学・医学博士 感染症内科・医学博士 呼吸器内科学・医学博士 微生物学・医学博士 病理学・医学博士 解剖学・医学博士 薬理学・医学博士 放射線科学・医学博士 消化器内科学・医学博士 精神医学・医学博士 難病治療・理学博士	拠点リーダー(研究総括) 人工抗体グループリーダー (以下このグループに属するものはAを付す) ティッシュターゲティンググループ (以下このグループに属するものはIを付す) 人工染色体グループリーダー (以下このグループに属するものはGを付す) テララーメード医療グループリーダー (以下このグループに属するものはGを付す) ロタウイルスに対する抗原、抗体探査(A) 精神障害のゲノム研究(G, T) 肝癌抗体治療(A) 神経難病治療(T) ヘルペス腫瘍治療(A) 移植免疫寛容の導入(A, C) 標的化薬物治療(T) 遺伝子治療(G, C) 脳腫瘍の標的化(T) 抗ガン剤感受性(C) 代謝性疾患のゲノム解析(G) 婦人性器癌のゲノム解析(G) 膠原病の免疫是正治療(A) 気管支喘息の病態解明(A, G) 毒素遺伝子の解析(A, G) 標的化シースと病理変化(A, C, T) 標的化シースの組織局在の可視化(A, C, T) 疾患モデル動物を用いた治療法の開発(A, C) 標的化放射線診断法の開発(A, T) クローン病の標的化治療(T) 精神障害のゲノム研究(G, T) (平成17年1月12日辞退) ティッシュターゲティンググループ (平成17年7月25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)	81,000	111,000	142,700	133,550 (13,355)	130,000 (13,000)	598,250

6. 拠点形成の目的

本センターは、大規模な研究所、巨大製薬会社ではなし得ない、単一施設での集約的かつ信頼性の高い臨床情報に基づき、学内で開発されたユニークな技術シーズ（人工抗体、ティッシュターゲティング、人工染色体、ゲノム解析技術）を用いて、臨床ニーズに応えて、他にはない世界最高水準の質を持つ診断、治療技術開発を目指した。様々な疾患病因解明とその治療につながる標的分子の探査や癌治療薬としての抗体の単離、ゲノムサイエンスの展開、テーラーメイド医療の確立は、いずれも莫大な研究費と人的資源が必須と思われるがちである。しかし新治療法開発に重要なヒントは臨床医が日頃から感じているニーズの中にこそ鍵があるという信念の下、本センターは設立された。この体制はリサーチマインドを持つ臨床医の参加、治療法開発につながる様々な技術シーズの存在とその技術の長所と限界に精通した研究者が毎日のように議論し、研究結果が出ればそれを共有して次の方向へ進む、そのことにより世界最高水準の拠点形成に繋がるものと期待した。

本COEの技術シーズである「ヒト抗体単離作製技術」は、ライブラリーを使用することにより、独自性の高い技術開発に成功した。「ティッシュターゲティング技術」は、世界的にみても極めてユニークな技術であり、「ヒト人工染色体技術」は、ベクターとして繁用性の高い利用が可能となる技術である。本センターが最もユニークな点は、これらの技術が一箇所に存在し、密接な共同研究体制構築により飛躍的な発展が期待できる比較的小さなグループによって担われていることであった。本COE計画は、大規模な開発センターを作り出そうとするものではなく、質に於いて、他の研究所では行い得ないオンリーワンの新診断治療技術開発を目指した。また、臨床情報に関しては日本有数規模の本学大学病院から得ることができるという利点を生かした。新治療技術開発への一つの道は確かに研究の大規模化であろう。しかし臨床サイドの直接的なニーズに基づき、それに参加する研究者の集中力と想像力に根ざした創造性豊かな新技術開発は、小規模な開発センターが担うべきである。小さな開発センターが世界的に使われる新治療法を開発できたとしたら、そのインパクトは計り知れない影響を多くの研究者や若い臨床医に与える。ここでは地方にある私立医大が設立する診断治療法の開発センターが世界に通用する研究を実現できるかが問われた。我々は研究の質は規模に依存する訳ではなく、重要な点は人材で

あり、本センターに於いては基礎・臨床の大学院生や質の高い臨床医が参加し協力しあった。

過去に於いて基礎研究から治療法開発につながった例は少ないが、基礎研究は真理の探求を目指すもので、応用実用化研究を低く見る傾向が基礎研究者にあったことを指摘せざるを得ない。最近の研究では技術開発のスピードが速く、新技術をいち早く取り入れたグループが優れた成果に最初に到達し、基礎研究、応用研究、実用化研究に分類する意味がなくなりつつある。

本センターに於いて、基礎・臨床の大学院生や若い臨床医が参加する研究であって世界的水準に到達する実例を示し得れば、それに続くリサーチマインドを持つ臨床医の増加を期待できる。現在、臨床中心にならざるを得ない大学院生や臨床医にとって、時間的、空間的、精神的障壁が存在する。それらの要因、制約を排し、環境を整えることに全力を傾けた。本センターは各10数名の臨床医、テクニシャン、さらに大学院生とポスドクが主体となり、それを各10名余の研究員で構成された技術シーズを持つ総医研研究グループがサポートする形の共同研究体制を組み、加えて幾つかの基礎系研究室の研究者が参加する形で研究が実施された。このような100名弱のいわば小さな研究者集団で上述した目標の達成を完全に成し遂げることは困難が予測された。しかしながら十分に目標に到達できるポテンシャルを有していると判断し、臨床医が研究に参加できる様々な工夫を取り入れることとした。一つの成功が他への刺激となり、本拠点を中心にしたさらなる新診断技術開発への将来へつづく正の循環を作り出すことが期待でき、そのプロセスでより多くのリサーチマインドを持つ臨床医が育成されることを期待した。

本プロジェクトの基礎となった四つの技術は様々な疾患の原因を特定の分子、細胞、臓器等、個体の一部として同定した後、その領域のみを標的化した治療を可能にする点で共通の性質を持つ。このような標的化した治療法は、患者の負担を少なくし、現在求められている低侵襲性という新しい治療概念に合う。そこで我々はこの拠点を「超低侵襲標的化診断治療開発センター」と名付けた。

7. 研究実施計画

本センターでは、四種類の技術シーズを元に、臨床医の臨床ニーズとマッチングを図り、診断治療法開発を目指す。そこで本センターで開発予定の治療法として次の技術シーズの特徴を考慮した。

(1) 人工抗体技術：様々な疾患の原因となる特定物質を「抗体」の持つ抗原識別能力を用いて標的化する。

1. 目的とする任意の抗原に特異的に結合するヒト抗体を確実に単離調製できる。2. 細胞膜上に発現した様々な分子に結合するヒト抗体を網羅的に単離できる。3. 自己免疫疾患の原因となる血液中の抗体産生細胞は、細胞単離後その抗体遺伝子を単離できる。この抗体技術の特徴を生かしたテーマを考える。具体的には、癌、感染症、自己免疫疾患が対象疾患となった。

(2) ティッシュターゲティング技術：細胞、粒子及び分子をキャリアとして、生体の様々な特定臓器へ毒素、抗体、成長栄養因子等の様々なエフェクター機能分子を運搬し、集積させることを可能とする。本技術の場合、途中でシーズ提供教授が他大学へ移籍し、後任教授がナノ粒子をdrug delivery system として用いる新技術を新しい技術シーズとして導入した。

(3) 人工染色体ベクター：本学独自の技術シーズで、人工染色体を持つキメラマウスの作成に成功し、様々な疾患に対処しようと計画している。細胞内で選択圧をかけなくても独立した染色体として長期間安定に存在することが示されており、今後様々な遺伝子を組み込むベクターとして役立つことが期待されている。

(4) ゲノム解析技術：疾患ごとに、更に、個々の患者に対し最適治療法が選択されるべきであり、「テーラーメイド医療」を可能にする。

以上の各技術シーズの特徴を生かしながらテーマを選定し、次に記す年度計画を策定した。

平成15年度：[研究環境の整備と計画の開始] 本センターは平成15年度に新設したため初年度は様々な整備を要する。(1) 技術シーズと臨床ニーズをマッチングさせて研究プロジェクト立案—そのfeasibilityの判断も含めた企画運営委員会での検討を経て研究開始、以上のプロセスがスムーズに進行すべく配慮し、シーズあたり2つ以上のプロジェクトをスタートさせる。(2) 本センターで扱われる課題は、臨床材料を用いることが多い。したがって倫理的配慮が必須であり、患者へのインフォームドコンセントを含めた理解と協力体制の更なる整備を図り、学外者も含めた倫理委員会機能の更なる充実、および成果の取り扱いに関する諸規定の合理的な整備充実を完遂する。(3) 780㎡を確保してもなお限られた同一空間において、少人数ずつの、しかし多数の研究グループが研究することに起因する、種々の摩擦を軽減することを考慮した効率的な研究環境を整備する。(4) 本センタ

一の役割は、新診断治療開発に結びつく共同研究の可能性が議論される場と臨床医によって実施される場を提供することにある。そこで、技術シーズ提供者も含めた頻繁な議論が自由に実施される、臨床系—基礎系—総医研の共同研究体制を構築する。

平成16年度：[研究成果の創出] 幾つかの成果が得られ始める。更に研究グループ間の共同研究が促進される諸条件を整備する。(1) 各研究技術員の技術レベルの向上をはかり、それぞれの専門性を高めて、分業と連携を可能にする。(2) 本センターの成果を未参加の臨床医にも報告する機会を作り、新たなプロジェクト提案を求める。(3) COE院生の本格的な参加を奨励する。(4) 本センターが学内のより多くの構成員に開かれた研究センターとなるように整備する。(5) 総医研—基礎系研究室では技術シーズの組み合わせによる新技術開発、更に全く新しい発想による技術シーズの開発に努める。

(平成17年度：[計画の中間自己評価]) 本計画案の主旨はリサーチマインドを持つ臨床医の輩出と世界に通用する若手臨床医の育成である。開設後2年の時点で「COE研究員」、「COE院生」の実数および実力が明確化する。本計画の目標からみて3年目には本センターで実施される研究の幾つかは世界的レベルに到達していることが求められる。これらの観点から、本センターの運営体制を「研究評価委員会」により評価し、効率化を図る。この時点では運営体制の大幅な見直しを含め議論する。また研究水準の維持には研究評価委員会の適切なアドバイスも必要となる。

(平成18年度：[実用化に向けた整備]) 最初の期待通り、研究への期待—優れた成果—他の臨床医への刺激という正の循環が生み出されれば、本センターは名実共に一大研究センターとなる。しかしその成果を真の新しい診断治療法として定着させるには一段上の様々な機能が必要となる。大学内に「特許」を申請—取得—維持するための機構が必要となる。臨床試験にまでもっていくには「産業化」への取り組みも必要である。

平成19年度：[計画のとりまとめと拠点としての維持継続] 5ヶ年計画の最終年度にあたり、その意義を問われるとともに、次のように自ら問うことになる。新診断治療法といえるものを幾つ成果として発表できたか。5年間で何人のCOE研究員が参加し何報の論文を発表したか、何人のCOE院生が参加し、その後彼らはどうなったか。

8. 教育実施計画

一般に私立大学医学生は臨床医指向が強く、加えて、平成16年度開始の研修医制度必修化は幅広い臨床能力涵養を目指すものだが、反面大学院博士課程入学が遅れることになる。一方、良質の臨床医育成には、世界的評価に耐えうる臨床研究を成し遂げることできるリサーチマインドを持った臨床医の養成も重要である。その基盤はリサーチに意欲を持つ学部学生の育成であり、そのためには特別な教育システムが必要である。また臨床に携わる時間的制約の中で、研究活動の時間を如何に確保するか、特別の制度設定が必要となる。本計画ではこの問題点を克服することが拠点形成の第一義的課題と考え、センターでの研究を行う大学院生と若手臨床医をそれぞれCOE院生、COE研究員として認定し、種々の時間的制約を最小限にとどめることを計画した。その実行およびセンターの維持発展を保障するために「教育推進委員会」「企画運営委員会」「研究評価委員会」が学長の指導下に前述したような役割を分担し、COE院生、COE研究員をサポートする。

大学院博士課程大学院生（COE院生）

一定期間（2～4年）本研究センターでリサーチに専念する大学院生は、能力及び意志の審査を経た後（合格者を「COE院生」とする）、リサーチアシスタントとして雇用する。2. 「COE院生」は、センター内の各研究グループのいずれかに所属し、研究活動に従事する。3. 「COE院生」が基本的実験技法や生物統計的手法ならびに研究上の倫理的配慮を系統的に習得できるように、年度初頭にセンターで前記項目についての実習コースを開催する。4. 「COE院生」は、国内学会、国際学会への参加発表を奨励され、参加費用はセンター負担とする。5. 「COE院生」は2年経過後研究計画案を提出し、認められればセンター内で継続することができる。6. 「COE院生」を終了した者は引き続き「COE研究員」として研究参加するよう勧奨する。

学部学生教育：「COE院生」を志望する学生を産み出すために学部学生を対象として次の制度を作る。1. 夏期休暇を利用したサマースチューデント制を導入し、研究アシスタントとして対価を支払う。2. 通常のカリキュラムにはない内容の特別講義及び論文講読会を定期的に開催する。3. センター内で開催される研究交流会には学部学生も参加できる制度をつくる。

COE研究員 本学の若手臨床医で、本計画の技術シーズを用いて新診断治療技術開発研究実施を希望する者

は、研究計画書を提出し、審査（評価委員会が実施）に合格すれば「COE研究員」としてセンター内で研究する資格を与えられる。2. 「COE研究員」は、技術シーズを提供するグループと共同研究するが、独立した研究グループのリーダーとしての立場を占める。3. 「COE研究員」は、センターに一定範囲内の研究費を申請でき、必要に応じて1人の技術員（「COE技術員」）の雇用が認められる。「COE技術員」は、当該COE研究員の研究を補助する。4. 「COE研究員」の研究プロジェクトは、2～3年をメドに立案することとし、更新可能とする。5. 研究成果は毎年評価委員会が評価し、成果が得られない場合は其のプロジェクトは終了する。

サポート体制

企画運営委員会は本センターで行われる研究内容、シンポジウムの企画、諸問題の解決等全般にわたり責任を持ち、以下のサポートを行う。1. 研究実施面：研究の円滑化への配慮・共同研究体制のコンサルテーション / 予算配分と執行および管理 / センターで雇用されるもの（技術員、リサーチアシスタント等）の勤務状況の把握などグループの研究計画が円滑に行われるよう配慮する責務を負う2. シンポジウム等の企画運営年1回の国際シンポジウム：COE院生、COE研究者に世界最高レベルの研究にふれる機会を作ると同時に、各人の研究成果として同シンポジウムでの発表を目標とすること。研究発表会：年度末に開催し、評価委員会が採点評価をする。研究交流会：月に一度程度、共同研究促進のためのセミナー形式の交流会を行う。その他：年報の作成 / 交換留学のアレンジ / 地域社会との交流会のアレンジ

教育推進委員会は、以上の教育プログラムを策定・実行する。**評価委員会**はCOE院生およびCOE研究員の成果評価を2年ごとに行い、継続の妥当性を決定する。

研究水準を世界最高レベルに到達させるため、技術シーズを提供する基礎研究者も全面的に協力する。

以上の施策によりリサーチマインドを持つ臨床医の輩出拠点、世界に通用する治療技術開発拠点、地域市民から理解と支援を受ける研究センターとする。さらに、全体の評価を外部機関の第三者が中心となって評価委員会が行う。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的 達成度

本プロジェクトは、本学総医研で独自に開発された技術シーズを臨床ニーズと組み合わせることで低侵襲でかつ病因を標的化する新しい診断治療法を開発する研究センター設立を目指した。この目標を達成するにはいくつかの条件整備が必要であった。設備施設の点では、医学部3号館2号館に新しく780m²のスペースのCOE研究センターが設置され、必要な研究備品も整備されて、ハードの面では共同研究を実施するための体制はほぼ完璧に整えられた。臨床医が研究に避ける時間が限られていることを補うため設けた研究支援者(COE技術員、COEアシスタント)制度も、十分に機能した。COEセンターは拠点リーダーを中心に設置され、毎月開催される「企画運営委員会」の決定を経て効率的に運営された。技術シーズを基盤とした研究課題として毎年30課題以上が採択されて、本学における研究基盤は着実に固められ広がりをもった。地方の私立医科大学が21世紀COEに採択されたことの意義はまず大学全体に研究の価値を認め評価する体制作りに成功したことを挙げられる。

さて本来の目標である世界最高水準の研究成果を得たかの検証に入る。四種類の技術シーズをそれぞれ臨床ニーズと組み合わせる形で課題が設定されたため、複数のシーズを組み合わせた課題はいくつか試みられはしたが、未だ成果を生み出す段階まで到達していない。「人工染色体技術」は、従来利用されているベクターの限界(サイズ、自律性、安定性)を越える性質をもち優れた技術であり、池野グループによる導入法の改良も進められたが、臨床応用に関しては基礎的段階に留まっている。今後の発展が期待される課題である。「ゲノム技術」については、多くの臨床教室がcDNAマイクロアレイを用いた解析を実施した。その研究から妊娠高血圧症候群の新規血清診断マーカーの同定、尿路感染症モデルラットの解析から、膀胱尿管逆流後の腎臓硬化を尿で判定できるマーカーの同定、肥大型心筋症に関する新しい知見の取得、統合失調症の診断ツールの開発、鶏卵アレルギーの発症機構の解明等で多くの成果を挙げた。更にSNPによる解析で、統合失調症の疾患感受性多型の同定に成功した。「テイスチャーゲティング技術」を用いた研究は、途中でシーズ提供者が変更する事態が生じたが、多岐に渡る臨

床ニーズに応えた成果が確実に実った。具体的には、新しい神経免疫疾患の提唱、アルツハイマー病の治療薬シーズ、ミクログリアを用いた脳イメージング、ミクログリアによる脳梗塞治療、ファージディスプレイ法による炎症性腸疾患の粘膜を認識するペプチドの同定、潰瘍性大腸炎や胃癌のプロモーター解析や遺伝子多型解析と予後の解析、ナノステロイドの創製とラット関節炎モデルでの評価、神経シナプス形成や神経細胞移動の分子機構、内皮細胞の接着性と動脈硬化に関連した研究、リバースジェネティックス法によるウイルス感染機構の解明、筋ジストロフィーの治療薬シーズ創出、カーボンナノホーン(CNH)という日本で発見されたナノ粒子を薬剤送達系に応用する研究等である。

それでは具体的にどのテーマが診断治療法の開発という観点から臨床現場での利用に近い成果なのかというと、それは「人工抗体技術」を利用した課題の中から生まれた。本プロジェクトが計画された段階で黒澤グループでは、ファージディスプレイ法による巨大抗体ライブラリー作製技術において世界でも最高水準に到達しており、さらにICOS法と名づけたスクリーニング法の開発に成功していた。その方法を用いて肝癌に対する治療用抗体開発をすでに実施していたが、COEに採択されたことをきっかけとして、腎癌、膵癌、肺癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌と多くの固形癌を治療する外科教室が全面的に参加した。COE大学院生、COE研究支援者を含めて、約10名からなる研究チームが結成されて極めて組織化された研究が進行した。結果として、23種類の癌特異抗原を同定すると同時にそれぞれの抗原に特異的に結合する400種類を超えるヒトモノクローン抗体の単離にも成功した。一部の抗体は市販されている癌治療用抗体と同等もしくはより優れた抗腫瘍効果を示すことが判明しており、すでにこの結果は巨大製薬会社の注目を浴びており、臨床試験実施へ向けた準備が着々と進行している。

臨床現場に役立つという点では、インフルエンザに関しても大きな成果が得られた。現在高病原性トリインフルエンザウイルスが変異を起こし、ヒトからヒトへ感染できる新型ウイルスとなってパンデミックを起こすのではないかと恐怖が人類を脅かしている。インフルエンザウイルスとヒト体内で戦うのは抗体である。ところがヒト体内にどのようなウイルス中和抗体が存在するかについての解析は、モノクローン抗体レベルでは皆無であった。

黒澤グループでは、apheresis（リンパ球を含む画分のみ採血する）により得た大量のBリンパ球から巨大ファージ抗体ライブラリーを作製してそれをスクリーニングするまったく新しい研究戦略を開発し、ヒト体内（ウイルスに高頻度にさらされている小児科医が協力）に存在するインフルエンザウイルスに対する中和抗体のレパートリーのほぼ全体像の解明に成功した。この研究戦略はそのまま、予想される新型インフルエンザ対策に利用可能であり、ウイルスに対する開発されたワクチン接種が有効であるか、また新型ウイルスの登場までにそのウイルスを中和する抗体を準備して、その治療及び感染拡大防止に役立てる等の方策を計画している。

最後に挙げた二課題は、本学がCOEに採択されていなかったならば、ここまで大規模に研究することはあり得なかったであろうし、またこれほどの成果も期待できなかった。最後に開催された外部評価委員会でもきわめて高い評価を受けたことから判断しても、COEプロジェクトとして“1. 目的は十分達成した”と自己評価している。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

この項目は、地方の私立医科大学では常に頭を悩まされる課題であることを認めざるを得ない。「教育実施計画」で掲げた項目について、それぞれ極めて真面目にかつ忠実に実施した。COE院生への勧誘、学部学生に対するサマースチューデント制、交換留学制、外国人講師を招いた英語論文の書き方教室も実施した。参加人数で判断すれば、決して多かったとは総括できない。しかしながら、参加者の熱意、彼ら一人ひとりの知的レベルを個別に判断すれば、今後大学の質が徐々にではあっても向上することを期待せるには十分であった。とりわけ平成19年3月にスウェーデン、ストックホルム市のカロリンスカ研究所で日本学術振興会と共催して行なったサイエンスホーラムは特筆すべきイベントであった。5名のCOE院生が名誉あるノーベルフォーラムで講演する（ポスター発表と共に10分間の口演が認められた）機会を持ったことは、彼らにとって忘れられない記憶となり、今後必ず役立つ貴重な体験であったことは間違いない。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本学がCOEに採択されたことにより、大学全体に研究の意義と価値を理解する雰囲気醸成されたこと、また臨床教室と基礎教室とりわけ総医研との

間に存在した障壁が取り除かれたことは今後の大きな可能性を残した。COEのために作られた780㎡からなるスペースは、今後も臨床系教室と総医研の共同研究の場として残ることになる。COE研究の成果として得られた最も大きな成果である「癌治療用ヒトモノクローン抗体の開発」と「インフルエンザウイルス中和抗体レパートリーの解明」は、小さな医科大学で行なう研究のひとつの形を示した。大きな研究所や大企業になくて（近づきにくくて）我々に容易に入手できるもの、それは臨床現場の生の声に基づく臨床ニーズに関する真の知識であり、また臨床サンプルである。そして小さな大学であっても総医研のような研究所（卒前教育の義務のない30名の研究者からなる）を持つ臨床医側から見た意義は、世界最先端の研究といえども“摩訶不思議な話しはどこにもなく手の届くところにある”という実感を得られる点である。

「癌治療用ヒトモノクローン抗体開発」プロジェクトの教えたことは、癌はきわめてヘテロ原因で起こる疾患であり（発現している癌特異抗原の組み合わせで見て、まったく同じパターンとなる癌は存在しない）、その意味で治療法は“テーラーメイド型”にならざるを得ない。本プロジェクトの展開の中で入手した全ての臨床サンプルについて、血液を含めて保存されている。COEプロジェクトを担った研究員の多くは、COE終了後も残って研究を継続している。この成果は、治療用抗体開発（上市）につながると同時に（ある段階から先は大半の仕事が、製薬企業の手による）、今後は、“テーラーメイド型治療法を可能にする有効な治療法を診断して提起する研究センター”設立へと発展させる予定である。

「インフルエンザウイルス中和抗体レパートリー解明」に成功したことは、今後のインフルエンザ対策にも大きな影響を与えるに違いない。21世紀に人類は三度のパンデミックを経験し、また新たな脅威（H5N1）に晒されている。インフルエンザウイルスに対する完璧な宿主であるカモ（カモは病気にならない）が地球上に存在し、ウイルスは変異を重ねてある頻度で病原性を獲得し、またヒトへの感染力を持つようになる以上、ヒトは永遠にこの病気と付き合い合ざるを得ない。今回の研究を通して得た知識によれば、ヒトは今まであまりに経験から得た知識のみに基づいて対策をとってきた。ワクチンの研究には没頭するが、そのことにより産生誘導される抗体の研究は明らかにおろそかであった。現在日本では、

2000万人分のワクチンが準備され来年にも国民に接種されようとしている。ワクチン接種によりどのような抗体が産生誘導されるかについての確かな知識もなく。基礎研究者と臨床医は現在できる最高レベルの技術と知識を総動員することが必要である。我々は、本研究を#“インフルエンザ予防診断治療センター”設立へと発展させる意思である。

この二つの計画に成功すれば、それはそのまま新たな分野を創生したことになると確信する。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本プロジェクトでは明らかに総医研の研究者と臨床医の垣根を低くし、様々な連携を生んだ。また基礎医学教室と総医研の間にも様々な連携関係を残した。総医研の教授陣にも若返りが進み、今後様々な形での有機的連携が進むと期待できる。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本プロジェクトを通して得られた結果は、“テラーメード形癌治療法開発センター”設立へ向けてすでに動き始めている。本学は癌治療では国際的にも高い評価を受けているが、今後すでに収集した多くの臨床サンプルと発現する癌特異抗原の相関関係関係の詳細な解析を進める中から、グローバルに通用する診断治療法開発が可能となる。さらに設置予定の“インフルエンザ予防診断治療センター”は、現在危機が叫ばれている新型パンデミックの対策にも大きな貢献をするであろう。本学がこのような特徴を持ちそれが社会的に認知されたとき、本学が国際的にも名誉ある地位を占めることになると確信する。本COEに採択されて、5年間プロジェクトを実施できたことは、そのためのきわめて重要な一里塚であった。

6) 国内外に向けた情報発信

情報発信は様々な手段を用いて実施された。毎年実施した国際ワークショップの位置は大きかった。市民公開講座も好評を得た。しかし何と言っても研究者は、論文発表及び学会発表でその真価が問われる。COEプロジェクト参加者全体で発表された論文総数はそれ以前と比較して飛躍的に増加した。しかし癌治療用抗体については、まだやっと一報目がPNASで出版されたばかりである。インフルエンザについては最初の論文を投稿し審査中である。今後、情報発信をより加速させる必要がある。

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）

研究費は三分の一程度が人件費として使われた

が、そこで雇用された研究支援者の貢献は大であった。21世紀COEの研究プロジェクトとして認められたテーマには小額であるが研究費が配布され、本学の研究水準を底上げすることに大きく貢献した。国際ワークショップ等を支え、本学の国際交流にも大いに役立った。

②今後の展望

本プロジェクトで築かれた研究基盤は、今後脈々と受け継がれ、やがて大きな奔流となって、本学の性格を形作ることになるであろう。

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）

本学が21世紀COEで研究拠点に選ばれたこと自体が内外に大きな驚きを与えた。今後、ここで得られた成果が社会的に目に見える形で表現される中（癌治療用抗体薬が具体的に上市される、インフルエンザウイルス対策で重要な貢献をする等）で、真に正しく評価されることになり、大きな影響（地方大学でも重要な研究が可能という実例）を与えるに違いない。

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	藤田保健衛生大学	拠点番号	F 3 3
拠点のプログラム名称	超低侵襲標的化診断治療開発センター		
1. 研究活動実績 ①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】 ・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの ※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入 波下線（ ）：拠点からコピーが提出されている論文 下線（ ）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生 1. Suzuki K, Akahori Y, Asano Y, Kurosawa Y, Shiraki K. Isolation of therapeutic human monoclonal antibodies for varicella-zoster virus and the effect of light chains on the neutralizing activity. <i>J Med Virol</i> 79:852-862, 2007 2. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. <i>Nat Genet.</i> 40:35-42, 2008. 3. Kurosawa G, Akahori Y, Morita M, Sumitomo M, Sato N, Muramatsu C, Ukai Y, Shiraishi M, Suzuki K, Kurosawa M, Fijiyama S, Takahashi N, Kato R, Mizoguchi Y, Shamoto M, Tsuda H, Sugiura M, Hattori Y, Miyakawa S, Shiroki R, Hoshinaga K, Hayashi N, Sugioka A, Kurosawa Y. Comprehensive screening for antigens overexpressed on carcinomas via isolation of human mAbs that may be therapeutic. <i>PNAS</i> 105: 7287-7292, 2008 4. Kato T, Inagaki H, Yamada K, Kogo H, Ohye T, Kowa H, Nagaoka K, Taniguchi M, Emanuel BS, Kurahashi H. Genetic variation affects <i>de novo</i> translocation frequency. <i>Science</i> 311: 971, 2006. 5. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D, Kurahashi H, Nagaoka K, Yamashita T, Takahashi H, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP. Calcium channel inhibition with verapamil accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+ rat. <i>Kidney Int</i> 73:269-277, 2008. 6. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Achiwa Y, Kato T, Saito K, Kurahashi H, Udagawa Y. Mouse model for allogeneic fetal rejection recapitulates human pre-eclampsia. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 34:1-6, 2008. 7. Kusaka M, Kuroyanagi Y, Kowa H, Nagaoka K, Mori T, Yamada K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Genome-wide expression profiles of rat model renal isografts from brain dead donors. <i>Transplantation</i> 83: 62-70, 2007. 8. Pryor-Koishi K, Nishizawa H, Kato T, Kogo H, Murakami T, Tsuchida K, Kurahashi H, Udagawa Y. Overproduction of the follistatin-related gene protein in the placenta and maternal serum of women with pre-eclampsia. <i>BJOG</i> 114:1128-1137, 2007 9. Nakatani M, Takehara Y, Sugino H, Matsumoto M, Hashimoto O, Hasegawa Y, Murakami T, Uezumi A, Takeda S, Noji S, Sunada Y, Tsuchida K. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. <i>FASEB J</i> 22:477-487, 2008 10. Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Nagaoka K, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after death. <i>Cell Transplantation</i> 17:129-134, 2008 11. Higo-Moriguchi K, Akahori Y, Iba Y, Kurosawa Y, Taniguchi K. Isolation of human monoclonal antibodies neutralizing human rotaviruses. <i>J Virol</i> 78:3325-3332, 2004 12. Komoto S, Sasaki J, Taniguchi K. Reverse genetics system for introduction of site-specific mutations into the double-stranded RNA genome of infectious rotavirus. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 21;103:4646-4651, 2006 13. Komoto S, Kugita M, Sasaki J, Taniguchi K. Generation of recombinant rotavirus with an antigenic mosaic of cross-reactive neutralization epitopes on VP4. <i>J Virol</i> 82: 6753-6757, 2008 14. Morita M, Fujino M, X-K Li, Kimura H, Nakayama T, Taniguchi M, Sugioka A. Spontaneous tolerance involving natural killer T cells after hepatic grafting in mice. <i>Transplant Immunology</i> 18: 142-145, 2007 15. N. Oda, S. Imamura, T. Fujita, Y. Uchida, K. Inagaki, H. Kakizawa, N. Hayakawa, A. Suzuki, J. Takeda, Y. Horikawa, M Itoh The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. <i>Metabolism</i> 57: 268-273, 2008			

16. Kakita M, Takahashi T, Komiya T, Iba Y, Tsuji T, Kurosawa Y, Takahashi M. Isolation of a human antibody with strong neutralizing activity against diphtheria toxin. *Infect. Immun.* 74, 3682-3683.2006.
17. Kamoshida S, Suzuki M, Shimomura R, Sakurai Y, Komori Y, Uyama I, Tsutsumi Y. Immunostaining of thymidylate synthase and p53 for predicting chemoresistance to S-I/cisplatin in gastric cancer. *Br J Cancer* 96(2):277-283, 2007
18. Suzuki N, Nishii K, Okazaki T, Ikeno M. Human artificial chromosomes constructed using the bottom-up strategy are stably maintained in mitosis and efficiently transmissible to progeny mice. *J Biol Chem.* 281(36):26615-26623, 2006
19. Nakajima Y, Tsuge I, Kondo Y, Komatsubara R, Hirata N, Kakami M, Kato M, Matsuyama H, Kurahashi H, Urisu A, Asano Y. Up-regulated cytokine inducible SH2-containing protein expression in allergen-stimulated T cells from hen's egg-allergic patients. *Clin Exp Allergy* (in press)
20. Suzuki T, Iwata N, Kitamura Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Nishiyama T, Kamatani N, Ozaki N. Association of Novel Genetic Variants in the Serotonin 5-HT₄ Receptor Gene (HTR4) with Japanese Schizophrenia. *Am J Med Genet* 121B(1):7-13,2003
21. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13(21): 2699-2708, 2004
22. Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N. Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Res* 1125(1):85-93,2006
23. Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett* 400(1-2): 158-162, 2006
24. Kato T, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Yamada K, Emanuel BS, Kurahashi H. Two different forms of palindrome resolution in the human genome: deletion or translocation. *Hum Mol Genet* 17:1184-1191, 2008
25. Hamano T, Mutoh T, Mihara T, Yano S, Yamamoto H. Abnormal Intracellular trafficking of high affinity NGF receptor, Trk, in stable transfectants expressing presenilin 1 protein. *Mol Brain Res* 131; 70-76, 2005
26. Toyama H, Ye D, Ichise M, Liow J-S, Cai L, Jacobowitz D, Musachio JL, Hong J, Crescenzo M, Tipre D, Lu J-Q, Zoghbi S, Vines DC, Seidel J, Katada K, Green MV, Pike VW, Cohen RM, Innis RB. PET imaging of brain with the β -amyloid probe, [¹¹C]6-OH-BTA-1, in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:593-600, 2005
27. Hayashi N, Nakagawa C, Takasaki A, Jinbo Y, Yamakawa Y, Titani K, Hashimoto K, Izumi Y, Matsushima N. Myristoylation-regulated direct interaction between calcium-bound calmodulin and N-terminal region of pp60^{v-src}. *J.Mol.Biol.* 338: 169-180, 2004
28. Hasegawa Y, Satoh K, Iizuka-Kogo A, Shimomura A, Nomura R, Akiyama T, Senda T. Loss of ICAT gene function leads to arrest of ureteric bud branching and renal agenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 362:988-994, 2007
29. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Liu X, Kamiya H, Ueda M, Hatanaka N, Kobayashi N, Yamada Y, Miyakawa S, Seino Y, Shapiro AM, Tanaka K. Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation*;82(12):1629-33, 2006
30. Ito H, Usuda N, Atsuzawa K, Iwamoto I, Sudo K, Katoh-Semba R, Mizutani K, Morishita R, Deguchi T, Nozawa Y, Asano T, Nagata K. Phosphorylation by extracellular signal-regulated kinase of a multi-domain adaptor protein, vinexin at synapses. *J Neurochem* 100: 545-554, 2007
31. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, Bartenschlager R, Wakita T, Hijikata M, Shimotohno K. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nature Cell Biology* 9: 1089-1097, 2007.
32. Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, Sarai M, Kosaka M, Iwata N, Katada K. Evaluation of probable/possible dementia with Lewy bodies (DLB) using ¹²³I-IMP brain perfusion SPECT, ¹²³I-MIBG and ^{99m}Tc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med* 48:1641-1650, 2007
32. Ito M, Ito R, Yoshihara D, Ikeno M, Kamiya M, Suzuki N, Horiguchi A, Nagata H, Yamamoto T, Kobayashi N, Fox IJ, Okazaki T, Miyakawa S. Immortalized hepatocytes using human artificial chromosome. *Cell Transplantation* 17:165-171, 2008
33. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Achiwa Y, Kato T, Saito K, Kurahashi H, Udagawa Y. The etiological role of allogeneic fetal rejection in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 58:11-20, 2007.
34. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nakatani M, Yasue A, Moriyama K, Murakami T, Tsuchida K, Noji S, Sunada Y. Muscular atrophy of caveolin-3-deficient mice is rescued by myostatin inhibition. *J Clin Invest* 116:2924-2934,2006

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））

COE国際ワークショップ

本学COEプログラムの成否は、本学から国際的に通用する新しい診断治療法を世に輩出し得るか否かをもって最終的に判断される。そのために毎年国際ワークショップを開催し、成果を公表すると共に、国際的に著名な研究者の批判、評価を仰ぎグローバルな視点から自らの研究水準を明確化し、進むべき方向を見定めようとした。この国際ワークショップは5回を数えた。

第1回COE国際ワークショップ、平成15年12月18、19日、ウェスティンナゴヤキャッスル**「抗体創薬の戦略、Strategy for Development of Therapeutic Antibodies」**

約220名参加、（8名）

A. Karpas博士（MRC、Cambridge、英国、細胞融合を利用したヒトモノクローン抗体作製技術開発に成功）、N. Cashman博士（Toronto大、カナダ、異常型プリオンを特異的に認識するモノクローン抗体作製に成功）、G. Quinnan博士（Bethesda、米国、抗HIV抗体開発実施）、I. Wilson（Scripps、米国、抗体の立体構造解析の第一人者）

第2回COE国際ワークショップ、平成17年3月1、2日、ウェスティンナゴヤキャッスル**「神経、精神疾患の診断と治療、Progress in Diagnosis and Treatment for Neural and Mental Diseases」**

約150名参加、（5名）

H. Wigzell 博士（Karolinska Institute 前学長、ノーベル医学・生理学賞の選考委員長）

第3回COE国際ワークショップ、平成18年2月24、25日、ヒルトン名古屋**「ト抗体を用いたインフルエンザの制御は可能か、Can human monoclonal antibodies regulate flu?」**

約300名参加、（8名）

RG Webster博士（St. Jude Children's Research Hospital）、喜田 宏博士（北大獣医学教授）、河岡義裕博士（東大医科研ウイルス感染教授）

第4回COE国際ワークショップ、平成18年12月4、5日、ウェスティンナゴヤキャッスル**「遺伝子・染色体病の診断治療の最前線、Cutting Edge of Diagnosis and Treatment of Genetic and Chromosomal Diseases」**

約150名参加、（8名）

Beverly S. Emanuel（University of Pennsylvania, 米国）、Neil Lamb（Hudson Alpha Institute for Biotechnology, 米国）、Terry Ashley（Yale University, 米国）、Frédéric Relaix（INSERM, 仏）、Eric P Hoffman（Children's National Medical Center, 米国）、Peter Zammit（King's College London, 英国）

第5回COE国際ワークショップ、平成20年1月23日、フジタホール500**「藤田保健衛生大学21世紀COE記念国際ワークショップ2007/2008、Memorial International Workshop 2007/2008 for the 21st Century COE Program of Fujita Health University」**

約500名参加、（6名）

利根川進博士（MIT, 米国、理研、ノーベル賞受賞者）特別講演「脳の記憶メカニズム」

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

一般に私立大学医学生は、臨床医指向が強く、更に平成16年度開始の新研修医制度が大学院生の研究指向を妨げると予想された。本プログラム提案時点での審査員からの指摘も「如何にしてCOE研究に参加する若手医師、大学院生を確保できるのか」にあった。本プログラムでは大学院生に対して「COE院生」、若手医師には「COE研究員」制度を創り、更に学部学生を対象に実施したサマースチューデント制度の成功を生かして「COE奨励学生」制度も新設した。各制度の概要と成果を以下に示す。

1) 大学院博士課程大学院生（COE院生）

COE院生はリサーチアシスタントとして雇用され、一定期間（原則2年）月額15万円支給された。本学大学院医学研究科に在学する学生でリサーチに専念することが条件である。本制度の場合、将来的にリサーチに専念する研究者として自立する者の出現を期待するより、世界的評価に耐えうる診断治療法開発を成し遂げた経験を持つリサーチマインド豊富な臨床医の養成を主眼とした。その点からも彼らを筆頭著者とする論文を権威ある雑誌に発表し、自信と誇りを持たせることを意図、彼らが本学の将来を担う医師に育つことを期待し、その目的をある程度達成することができた。

2) 若手研究者臨床医（COE研究員）

研究と位置付けた。この公募は研究を志す医師の発掘に大いに役立った。そこで当初計画した各COE研究員が1人ずつC研究と位置付けた。この公募は研究を志す医師の発掘に大いに役立った。そこで当初計画した各COE研究員が1人ずつCOEアシスタントを雇用できるという構想は予算的に実現できなかったが、研究テーマを4つの技術シーズに基づき分類し、それぞれの技術シーズを1人のCOE技術員と2-3名のCOEアシスタントがサポートしてCOE院生、COE研究員とシーズ提供者との共同研究を円滑に進める体制となった。COE研究員の場合は、多くの時間を研究に使っている者と、殆どの時間を臨床に費やさざるを得ない者まで千差万別である。しかし、臨床シーズと技術シーズが相互補完的にかみ合って、研究がドラマティックに展開している例も幾つか見られた。一つの成功が他への刺激となり、本センター内で新診断治療技術開発への将来へ続く正の循環を作り出すことが本プログラムの目的の一つとした。40名を越えるCOE研究員が本学の将来を中心となって担う医師になることを意図し、リサーチマインドを持つ真の良き臨床医の多い大学病院となることを期待した。本COEプログラムの寄与は大きいものであった。

3) 医学部学生（COE奨励学生）

平成16年7月-8月から実施した医学部学生を対象としたサマースチューデント制には、当初26名の参加者があり、大部分の参加者は脱落することなく皆勤した。参加学生のアンケート調査でも評判が良く研究を続けたいという意見もみられた。そこで年間を通じて研究に参加する「COE奨励学生」制度を新設、この時点で5名を数え、この流れは定着した。図6にCOE院生、COE奨励学生による研究成果発表会の様子を示す。

また上記COE院生、COE研究員、COE奨励学生を対象とし、英語発表能力向上プログラムを平成19年から開始した。この方面のエキスパートの香川大学教育開発センター英語学芝田征二教授、同講師Ian Willy講師に来学頂き、延べ40名参加した。参加者全員が更なる努力の必要性を痛感した。

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)

設定された目的はある程度達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、COE研究センターや企画運営委員会の設置など、本プロジェクト推進の体制作りが整えられ、4種類の技術シーズ（人工抗体、ティッシュターゲットティング、人工染色体、ゲノム解析技術）による世界最高水準の質をもつ診断、治療技術開発を目指す拠点形成が目的であり、多種類のヒトモノクローン抗体の単離など基礎研究では優れた成果が得られているが、計画全体として基礎的段階にとどまっており、臨床応用への技術移行が進んでおらず、超低侵襲標的化診断治療開発センターを目標とした世界最高レベルの拠点が形成されたようには見受けられない。

人材育成面については、リサーチマインドをもつ臨床医の育成を重要な目的として掲げ、若手臨床医のCOE研究員としての参画は、趣旨に合致し目的が達成されており、評価できる。一方、大学院生数が少なく、若手研究者の研究機関への就職も少ないなど、本拠点形成による貢献度が書面上では、明らかになっておらず、将来の独立研究者の育成という点では必ずしも十分とは言えない。

研究活動面については、各腫瘍マーカーの同定、各種癌特異抗原に対するヒトモノクローン抗体の単離など優れた成果が得られており、今後の発展が期待できるが、これらの技術シーズは基礎的段階であり、診断・治療への応用、有用性については今後の研究展開による検証が必要である。

補助事業終了後の持続的展開については、本事業で得られた成果のなかでも癌治療用ヒト抗体の開発は製薬会社も注目しており、テーラーメイド型癌治療法開発センターの設置への準備が既に始まっている。また、インフルエンザ予防診断治療センターの設置も予定されるなど、今後の臨床開発研究の成果を期待したい。