

21世紀COEプログラム 平成16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)	大阪市立大学	機関番号	24402
	(ふりがな・ローマ字) (氏名)	Kaneko Satoru 金 児 暁 嗣		

2. 大学の将来構想

当初掲げた調書において、大学運営・研究の指針はつぎのようになっている。

平成元年に将来の20年を視野に入れて策定された「大阪市立大学基本計画」が大学運営の指針であるが、そこでは、「**都市型総合大学**」を本学が目指す大学像とした。その後の新たな情勢変化に対応するため、この「基本計画」を5年毎に点検し、改訂を行ってきた。その中で、本学の各学問分野における研究方針として

(I) 本学を特色づける学問分野の卓越した中心の形成

(II) 都市が抱える諸課題の解決、および都市の健全な発展に向けた学問的取り組み

(III) 産学官連携による新産業の創生

を掲げ、この方針に沿って平成10年度より全研究科の再編を進め、柱となる研究分野の形成に努める。

21世紀COEプログラム「疲労克服研究教育拠点の形成」については、上記 (I)、(II) に属するもので、発展的には (III) と関連し、「既成の学問の枠に囚われず、都市の現実に立脚した新たな学問の創造」という本学の設置の趣旨に則り、世界に先駆けて発展させてきた本学が得意とする学問分野である。

また、この将来構想はつぎのように結んでいる。

本学は、国際都市大阪に立地する公立の総合大学として、「基本計画」に基づく長期的展望のもとに、本学を特色づける学問分野の卓越した中心の形成に努めると共に、不断にこれを見直し、点検しつつ時代の要請に応えようとしてきた。本学にとって重要と考えられる研究で、特に学術的価値が高く大きな成果を挙げつつあるものについては、これを予算と人事の両面から大学として支援し、学問の大地にしっかりと根を張った、世界的な拠点に育成したいと考えている。

調書において大学づくりの基本戦略としては、「特色ある先駆的研究と国際的視点での地域社会の発展」を掲げて、つぎの4点に留意して拠点形成を目指している。

- (a) 特色ある研究体制の導入
- (b) 先駆的研究育成のための学内研究助成金
- (c) **国際交流の推進**
- (d) 研究教育の自由と外部評価

21世紀COEの本プロジェクトは、上記の拠点形成事業と位置付けるもので、それまで主体的に担ってきた研究や研究者育成・国際学会などを基礎に、国際的な研究教育拠点を構築しようとするものである。

学長を中心としたマネジメント体制としては、つぎの2点を大学運営の基本に据えた。

- (1) 各研究科経営の大幅な自由度と責任体制
- (2) 学長裁量による人的および物的原資とその活用

3. 達成状況及び今後の展望

(1) 達成状況

将来構想実現のための取り組みの第一段階は、平成15年度にスタートした。主要な組織・仕組みとして、COE形成、学内競争的研究資金制度導入、社会人教育（高度専門教育）の拡充を挙げ、COE形成に関しては、21世紀COEとして採択された拠点に対応する各センター

都市文化研究センター

大阪市立大学数学研究所（OCAMI）

国際疲労研究センター

疲労クリニカルセンター

抗疲労食薬開発センター

を設置し、COE研究員として採用された大学院生・ポスドク研究員を有為な研究者として育成してきた。学内競争的研究資金制度は

- (i) 重点研究
- (ii) 都市問題研究
- (iii) 新産業創生研究

に対して選択的・集中的に資金を配分し、COEの活動を支えるとともに、新たな芽を育てることに努めてきた。

これに呼応する形で、21世紀COEに採択された3拠点関連研究プロジェクトは、重点研究および都市問題研究として助成し、学長裁量経費からも優先的に配分してきた。

本プロジェクトについては、上記(i)により支援がなされた。また、**学長裁量ポストであるPD・RAもこれらの研究に優先的に配置され、疲労克服研究教育拠点にはPD 1 名が配置された。**

平成18年度からの法人化への移行を契機とする将来構想実現への取り組み第二段階においては、まず、学長（理事長）のリーダーシップをより強く発揮するための仕組みとして、4戦略本部

研究推進本部

教育推進本部

地域貢献推進本部

国際戦略本部

を設置した。次に、研究・研究者育成における4重点領域

「理（論）」 純粋科学

「知（恵）」 都市学

「技（術）」 科学技術

「身（体）」 医療・生活科学

を設定した。21世紀COEの本プロジェクトは、上記「**身（体）**」**医療・生活科学領域**に位置づけられる。

マネジメントのうちPlanに関わることは、理事長（学長兼任）が統括する4本部：研究推進本部、教育推進本部、地域貢献推進本部、国際戦略本部が企画・調査・立案を行う。4本部からの拠点等への指示は戦略レベル（基本方針、主要施設計画、人員配置計画）であり、拠点の運営、特に研究プロジェクトの推進や育成事業の執行は**疲労克服研究教育拠点**の自主的判断に委ねられた。但し、「研究推進本部」の下に、学内競争的研究資金を厳正な審査により配分して、研究資金面で拠点の活動内容が大学の研究戦略に見合うように配慮して運営され、これが拠点活動の資金面での基盤的な支援となった。

マネジメントのうちのCheck機能は、学長（理事長兼任）、副学長（理事兼任）などを含む執行役員会、及び外部委員を含む「研究行動基準委員会」、「研究費の不正に係る調査委員会」、さらには「内部監査室」が担う。執行役員会では、費用対効果の観点から拠点の活動を評価した。研究行動基準委員会、研究費の不正に係る調査委員会および内部監査室は、研究プロセス（調査・研究対象者の保護や研究費の適正使用など）のみならず対外活動（研究成果発表、セミナー運営）における問題を審査した。これら機関の評価・審査結果に基づいて学長（理事長兼任）は必要な措置（指揮、改善命令）をとることになる。

本拠点の活動は、このようにして「基本計画」の指針に則った研究教育拠点形成と位置づけられるとともに、拠点を担う構成員は、学長を中心としたマネジメント体制の下で、その推進に尽力してきた。

(2) 今後の展望

本拠点は、**国際疲労研究センター、疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬開発センター**の3センターを核として、まさに「疲労の科学・医学」の国際拠点として、今日活発に機能している。

21世紀COEの本プロジェクト終了後も、成果を点検しつつ、外部資金導入も積極的に行わせながら、**医学研究科の研究教育組織として存続させる。**

大学運営の基本構想(2)並びに21世紀COEの本プロジェクト**採択理由に依拠して**、平成21年度も、抗疲労食薬開発センターに寄附講座として、**専任教員2名を配置**し、現在の陣容を維持する予定である。

また、将来的には、**より大きな疲労医学研究部門体制を構築し、疲労研究のグローバル研究教育拠点**を目指す。大阪市が計画している大阪駅北ヤードのKnowledge Capital Zone にも、疲労に関するコンサルテーション、抗疲労製品の試験所、アンテナショップを形成し、産学官連携をさらに促進していく所存である。

予算の確保については、本拠点は「重点研究」で既に実績があり、外部資金導入への積極的な対応を行う一方、学内の競争的研究資金配分システムは今後も継続する方針であるから、拠点の教育研究活動に関しては、自主的・恒常的に継続することに問題は生じないものと見込んでいる。

21世紀COEプログラム 平成16年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	大阪市立大学	学長名	金 児 暁嗣	拠点番号	K24	
1. 申請分野	K〈革新的な学術分野〉					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	疲労克服研究教育拠点の形成 (Base to Overcome Fatigue)					
研究分野及びキーワード	〈研究分野：基礎医学〉(疲労)(システム生理学)(適応・協同生理学)(分子病態学)(環境病理)					
3. 専攻等名	大学院医学研究科基礎医科学専攻・臨床医科学専攻・医科学専攻、文学研究科人間行動学専攻					
4. 事業推進担当者	計 23 名					
ふりがな(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 (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) Watanabe Yasuyoshi 渡辺 恭良 Iwai Kazuhiro 岩井 一宏 Shindo Yuzo 進藤 雄三 Kiyama Hiroshi 木山 博資 Inoue Masayasu 井上 正康 Mori Hiroshi 森 啓 Kitagawa Seiichi 北川 誠一	大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(医科学専攻)・教授 大学院文学研究科(人間行動学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授	システム神経科学・医博 分子制御学・医博 理論社会学・文博 機能細胞形態学・医博 分子病態学・医博 脳神経科学・理博 細胞情報学・医博	〔拠点リーダー〕 疲労の分子神経メカニズムと疲労克服 国際疲労研究センター形成 〔拠点サブリーダー〕疲労蛋白除去機構(平成20年3月31日辞退) 現代社会における疲労(平成17年4月1日追加、H20年3月31日辞退) 〔拠点サブリーダー(平成20年4月1日～)〕神経細胞死・再生と疲労 酸化ストレスと疲労 疲労と神経変性疾患 血液疾患と疲労、薬の副作用としての疲労			
Nishizawa Yoshiki 西沢 良記 Kiriike Nobuo 切池 信夫 Yoshikawa Junichi 吉川 純一 Hara Mitsuhiro 原 充弘 Arakawa Tetsuo 荒川 哲男 Hirohashi Kazuhiro 廣橋 一裕 Ishii Masamitsu 石井 正光 Ishiko Osamu 石河 修 Yoshiyama Minoru 葭山 稔	大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授	代謝内分秘病態内科学・医博 神経精神医学・医博 循環器病態内科学・医博 脳神経外科学・医博 消化器器官制御内科学・医博 卒後医学教育学・医博 皮膚病態学・医博 女性病態医学・医博 循環器病態内科学・医博	疲労クリニカルセンター形成 〔拠点サブリーダー〕疲労クリニック創成、生活習慣病と疲労 精神疾患と疲労 心疾患と疲労(平成18年3月31日辞退) 疲労クリニック創成、脳梗塞・脳神経疾患と疲労(平成18年3月31日辞退) 消化器疾患と疲労(平成17年4月1日追加) 卒後医学教育の中での疲労概念(平成18年4月1日追加) 疲労ストレスと皮膚科学(平成18年4月1日追加) 妊娠・出産・育児と疲労(平成18年4月1日追加) 心疾患と疲労(平成18年4月1日追加)			
Shiomi Susumu 塩見 進 Fukushima Shoji 福島 昭治 Hirayama Yoshinobu 平山 佳伸 Iwao Hiroshi 岩尾 洋 Inoue Yuichi 井上 佑一 Takaoka Kunio 高岡 邦夫 Asada Akira 浅田 章	大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(基礎医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授 大学院医学研究科(臨床医科学専攻)・教授	核医学・医博 都市環境病理学・医博 医薬品・食品効能評価学・薬博 分子病態薬理学・医博 放射線診断学・医博 整形外科学・医博 麻酔・集中治療医学・医博	抗疲労食薬開発センター形成 〔拠点サブリーダー〕疲労病態のPET解析 がんと疲労(平成18年3月31日辞退) 食薬効能評価と効率的な治験(平成18年4月1日追加) 疲労による高血圧・腎障害 疲労病態のMR計測とfMRIイメージング 整形外科疾患と疲労 痛み・炎症と疲労			
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)	16	17	18	19	20	合 計
交付金額(千円)	110,000	90,000	84,500	84,000 (8,400)	90,000 (9,000)	458,500

6. 拠点形成の目的

拠点リーダーらが、文部科学省科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子神経メカニズムの解明とその防御に関する研究」（平成11年度～16年度）等を通して、これまで開発して来た科学的根拠に基づく疲労の客観的評価法・バイオマーカーを中心に、大都市・大阪を母体とした大阪市立大学を「疲労の科学」の拠点とすべく、世界中から参加できる国際疲労研究センター、疲労クリニック、抗疲労食薬開発センターを設立し、本研究科をはじめ国内外の俊英を集めて研究教育を行い、世界最高水準の国際拠点の形成を実現することが拠点形成の目的である。

現代ストレス社会は疲労に満ちている。老若男女を問わず、驚くべき多数のヒトが疲労を訴えている。実に40%近い国民が半年以上続く慢性疲労に悩み、その約50%に作業能率低下や不登校・休業などが認められる。疲労は、これまでは「休めば治る」と考えられていたが、実は生活習慣病、癌、循環器疾患、感染症、アトピー等のアレルギー疾患等、様々な病気の前兆であり万病の元（未病概念）であり、将来への医療の確実な方向性である予知医療の中核となるべきものである。加えて、病気による疲労倦怠感・薬の副作用としての疲労倦怠感など、現在の医療においても重要な問題であり、科学的な解析に基づく対処方法の樹立が必至である。しかしながら、本格的な「疲労の科学・医学」は、拠点リーダーが班長であった先述の文部科学省科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」が始まるまで国際的にも皆無であったことが示すように、新しい学術分野と位置づけられる。本研究科は、その疲労研究班の班長および主要班員（井上正康、木山博資）として、疲労の科学的・医学的研究を進め、疲労度の客観的評価法と疲労バイオマーカーを確立した。加えて、2002年6月に世界ではじめての疲労国際会議を主催（会長：渡辺恭良）した。本プログラムでは、上記の文部科学省研究班での成果の上に、世界に先駆けて「疲労の分子論的実体を解明し、疲労克服法を創成すること」を目指し、革新的な学術分野の創成の場、かつ名実共に

国際的な基地として「疲労克服研究教育拠点」の形成を進めた。疲労は、万人にとって身近な課題であるが、都市生活の持つ利便性の裏返しであるとはいえ、ことに、都市生活者は厳しいストレス荷重を強いられ、疲労にさいなまれている。それゆえ、本COEは「都市型総合大学として都市生活者のために新たな学問分野を切り開く」本学の設立目的に則った研究である。

本拠点の研究・教育活動による、学術的または社会的な意義・波及効果につき、以下に列举する。

1. 本 COE プログラムで企画する国際疲労研究センターや抗疲労食薬開発センターは疲労研究教育施設の先駆けとなり、その学術的・社会的意義は非常に高い。
2. 疲労クリニックとしては、慢性疲労症候群を対象とした病院外来が国内外に数カ所あり、国内では本拠点の研究協力者の倉恒弘彦がオールジャパンの臨床研究体制の中核である。米国 CDC が主催する国際連携のアジア地区委員である。本拠点で未病状態の疲労を含め、臨床・研究・疲労克服食薬開発を包括的に行う、他に類を見ない疲労臨床ベースを構築することは、21 世紀の医療に大きな波及効果を持つ。
3. すでに、本拠点での研究により、疲労定量化に重要な生理学的・生化学的バイオマーカーが発見され、抗疲労食薬開発が可能である。また、疲労研究にポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）や機能的核磁気共鳴イメージング（fMRI）を用いたイメージング手法を駆使して健常人・患者・実験動物における統合的な研究を行っているのは本学チームのみである。このようなOnly Oneのトランスレーショネルリサーチ拠点形成の意義も大きい。

7. 研究実施計画

拠点では、核となる文部科学省科学技術振興調整費による疲労研究班の研究成果を発展させ、本研究科の特徴的な研究教育を結集し、右図に示したように、疲労克服研究教育推進本部のもと、1) 国際疲労研究センター、2) 疲労クリニカルセンター、3) 抗疲労食薬開発センターの3組織から研究を推進する。

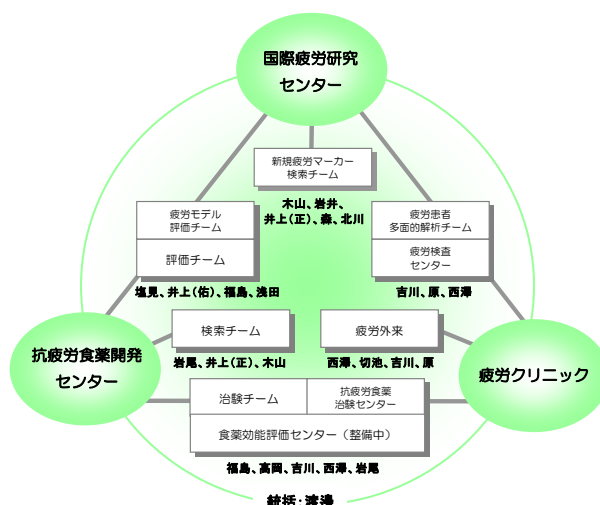
1) 国際疲労研究センター

拠点リーダーらは文部科学省疲労班研究において、健康人被験者に対する疲労課題負荷前後、疲労モデル動物等でのPETやfMRI等の非侵襲的イメージング手法を中心に用いて、ヒトを対象としつつ、動物実験で深く掘り下げるという相互フィードバックのあるユニークな研究を展開し、疲労原因因子・疲労リセット因子の解明、疲労の客観的定量法・疲労バイオマーカーの開発などを進め、疲労研究の世界的中心となった。本拠点ではその成果に基づき、1. さらなる疲労バイオマーカーの検索、2. 疲労モデルを用いたそれらバイオマーカーの評価、3. 疲労における臨床所見の検索の3点から本研究科の優れた研究成果を疲労研究に還元させるとともに、国内外からの研究者の集約的参加可能な国際疲労研究センターを設立し、研究を推進する。拠点メンバーの研究内容は図に示す如くである。本センターでは、東京大学先端ゲノム研究センター（油谷浩幸教授）との共同研究である疲労ジーン・易疲労性ジーン研究、スウェーデンカロリンスカ研究所との共同研究：疲労に関わるTwin study（双生児研究）、疲労メタボロミクス研究等を分子イメージング研究との融合のもと、さらに網羅的に発展させる。

2) 疲労クリニカルセンター

すでに、平成15年4月より研究協力者である日本を代表する慢性疲労の診断・研究の世界的権威の倉恒弘彦教授（関西福祉科学大学健康科学科）を本医学研究科の客員教授として招聘しているが、本拠点では疲労クリニカルセンターを創成する。慢性疲労に対する日本一の外来は、倉恒教授の前任地である大阪大学医学部附属病院血液腫瘍内科に現存するが、これを本学に移管する。本プログラムでは、1. 疲労外来、2. 疲労検査センター、3. 抗疲労食薬治験センターの3つを柱とする。疲労外来では患者診察・人材育成ととも

に健常者・生活習慣病患者を対象に動脈硬化と疲労度の関連等を検索する。疲労検査センターでは本学が世界をリードする胸壁エコードブラ法等の種々の画像検査を駆使し、疲労・過労と虚血性



疾患の関連の研究を中心に、疲労疾患と痛みとの関連、疲労骨折や疲労による筋肉・腱の炎症等疾患についても研究を進める。疲労治験センターは、医学部付属病院に整備中の臨床治験センターとタイアップし、抗疲労食薬開発センターで開発された健康食品・薬剤の治験を進める。

3) 抗疲勞食薬開発センター

本センターでは1. 抗疲労食薬開発、2. 抗疲労食薬の評価、3. 抗疲労食薬の治験を進める。

1. に関してはすでに、大阪市、大阪市立大学、株式会社総合医科学研究所（2002年度ベンチャー大賞グランプリ獲得。特定保健用食品開発の臨床試験ノウハウで70%のシェアを誇る）の間に産学官連携事業を進めており、拠点リーダーらの開発した疲労度の客観的評価法と疲労バイオマーカーの計測により、科学的根拠に基づく抗疲労・疲労回復食品を評価する体制を構築し、スクリーニングを開始する。

さらに、国際アドバイサリーボードによる評価と情報収集を行い、真に国際的COE拠点としての地位を確立していく。

8. 教育実施計画

- 1) 疲労の科学は、分子から全身に至る非常に広い総合的学問領域をカバーする必要がある、また、臨床科においても、事業推進担当者の診療科を含めすべての診療科が深く関わっている、教育においても、レベル縦断・横断の双方の教育体制が重要である。我々は、痛み、発熱に疲労を加えて、3大生体アラームという位置づけをしているが、まず、このことを理解させる体制が必須である。次に、「疲労の入り口はストレスであり、神経-免疫-内分泌関連のいずれかに起こる歪みがやがて全体のホメオスタシスの低下を招来する」という基本概念が重要である。すなわち、本拠点における教育は、基礎医学・臨床医学の垣根を取り払った新しい医学教育体制のもとでなされるべきである。基礎医学志向研究者を臨床に、臨床医学志向研究者を基礎医学にと、互いの目を双方向に向ける組織的・制度的工夫が必要である。このために、国際疲労研究センターと疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬開発センターには、共通の基盤として、疲労科学アカデミーと称する勉強会を構成し、真に国際人としての研究者の自由な交流を推進する。
- 2) 疲労科学アカデミーは、受動教育でなく、自己問題提起-解決型の研究成果も導入したものでありたい。そのためには、本拠点に組織する国際疲労研究センターに、事業推進担当者の研究室から優秀な若手をポスドク研究員として派遣し、医学のみならず理学・工学・生活科学研究科などからも大学院博士課程・修士課程・学部学生を募集し、教育プログラムを達成する。もちろん、ポスドク研究員は門戸を国内外に開放すべきである。
- 3) また、疲労クリニカルセンターの創成にあたっては、研究員のみならず、コメディカルスタッフもプログラムに沿って、その教育、スキルアップを図っていく。
- 4) 拠点構成員の国際的視野を広げるために、5年間で2回の国際会議を主催・共催するほか、第2年度からは、国際アドバイサリーボードメンバーの前で成果の発表を行い、内容の深い討論を行うように教育する。日本国内で開

催する国際会議のみでは、真の意味での国際人養成にならないので、疲労研究教育推進本部が認めた関連国際学会での発表を奨励する。また、推進本部では、積極的に関連学会での広報活動のために、シンポジウムや公開講座などを企画し、本拠点で育った若手の講演を実行する。

- 5) 抗疲労食薬開発センターにおいては、トランスレーショナルリサーチを推進できる人材育成を図り、研究成果を実際にTax-payerに還元するまでの道のりを実体験させ、研究のoutputの重要性を身に付けさせる。疲労はこの点においては、非常に研究のoutputを明らかにしやすいもので、研究者の起業意識を向上させることにも役立つ。
- 6) このような取り組みにより、国際的視野を持ち、新しい学術分野の創成、境界領域研究に意欲を持つ人材を輩出することができる。

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

1. 目的は十分達成した

目的は十分達成したと考える根拠を、以下に記す。

本拠点では、COE推進本部、国際疲労研究センター、疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬環境空間開発センター、国際アドバイザーボード会議などを設け、世界に先駆けて疲労教育研究の世界的拠点を形成してきた。疲労研究は本拠点が世界をリードしており、国内外においても、これら3センターと同様の組織は皆無であり、疲労教育研究施設の先駆けとなっている。また、拠点リーダーらは、日本疲労学会を2005年に設立、さらに、第1～3回国際疲労学会を主催し、本拠点が疲労教育研究の世界でOnly oneの拠点であることを示している。

本拠点において、特に力を入れて取り組んできたのは、若手研究者（COEチームリーダー、博士研究員、研究員、大学院生）やクリニカルスタッフの積極的な雇用・教育・人材育成である。若手研究者などに対して、重点研究、新産業創生研究といった大阪市立大学基本計画に基づく予算・人事・施設面での総合的支援を行った。また、21世紀COEプログラム奨励研究費を設け、公募による審査を行った結果、前期（平成16～18年度前半）23件、後期（平成18年度後半～）10件の研究を採択し、研究成果発表の場としての年2回ペースのワークショップ、月1回ペースの疲労勉強会や疲労クリニカルセンター会議などにおいて活発な討議が行われた。本COEに配分された拠点形成費補助金のうち、人材育成人件費などの若手育成事業費の割合はおよそ60%である。雇用された延べ人数は、チームリーダーを含む博士研究員/研究員18名、日本学術振興会特別研究員2名、クリニカルスタッフ7名、RA20名、研究補助員13名の総計60名にのぼる。また、人材育成のバロメーターである国際学会等における成果発表を積極的に推進・支援してきた。2005年の第2回国際疲労学会では、基調講演やシンポジウム講演50演題のうち、本COE関連の発表が32演題（64%）を、2008年の第3回国際疲労学会では、41演題のうち、19演題（46%）を、それぞれ占めた。2007年1月に米国で開催された国際会議（IACFS/ME）では、拠点リーダーの基調講演も含めて、7名が招待されて講演を行った。また、2007年8月、2008年9月には、サンフランシスコ郊外で、世界各国から慢性疲労症候群と周辺疾患の研究を行っている基礎・臨床医学研究者26名が招待され、その中で、拠点リーダーは、「慢性疲労のバイオマーカー」に関する基調講演を毎年行った。2009年3月には、再び、国際会議（IACFS/ME）で基調講演を行い、また、抗疲労製品開発に関するシンポジウムを行い、大きな注目を集めた。さらに、論文発表や日本疲労学会[全4回分191演題本COEの成果として86演題（45%）の発表]などの国内学会の発表も多くの疲労関連研究者の注目を浴び、「疲労の科学」の世界的教育研究拠点として他を圧倒している。

神経、内分泌・代謝、ウイルス・免疫を三位一体で進める疲労の分子神経メカニズム研究法、及び疲労定量評価システムを世界に先駆けて確立し、「疲労を科学する」ことを研究史上はじめて体系的に進めてきた。これらの成果は神経・免疫等の各分野のトップジャーナルに掲載されている。さらに、開発した疲労特異的バイオマーカー・評価システムを用いて抗疲労効果の期待できる成分の探索・検証を進め、抗疲労臨床試験

ガイドラインを確立し、産学官連携体制で抗疲労機能性食品の開発に至るまでの成果を挙げた。特に食と疲労の調査研究や抗疲労食材研究の成果は、抗疲労食品のメニュー開発などを通して国民に広く還元された。一方、医学・医療の側面からも「疲労に処する」ことの出来る可能性を明確にし、国公立の施設では初めて慢性疲労の専門外来を開設し、慢性疲労症候群や特発性慢性疲労患者の診断・治療の中核拠点として認知されるまでになった。特に実人数1,800人に及ぶ慢性疲労を主訴とした患者の診療およびその臨床像をもとに、新たな慢性疲労症候群診断指針を策定した。また、慢性疲労を客観的に評価するためのバイオマーカーを開発し、自律神経機能計測等から慢性疲労者を客観的に抽出する技術を確立した。これを用いて、平成21年度からは大阪市職員に疲労の検診を行うことが決定している。加えて、平成17年12月に大阪市立大学医学部附属病院における医薬品の治験と食品などの臨床試験を推進する目的で、「医薬品・食品効能評価センター」が設置された。治験や臨床試験支援のために事務局機能、コーディネーター機能、審査委員会機能、被験者パネル機能を整備し、治験では拠点医療機関に選定され、抗疲労臨床試験では、企業からの相談、プロトコル作成、試験の実施、論文作成まで支援する体制を有している。また、被験者プールとして「おおさか臨床試験ボランティアの会（会員数約2,000人）」を有し、ホームページやメルマガ及びニュースレターにより様々な情報を提供している。現在までに、健康者の疲労実態調査による種々の疲労バイオマーカーの正常値を確立し、また国内で初めて疾患関連疲労に対する抗疲労介入試験をプラセボ対照二重盲検群間比較試験により実施し、有効性を示すことができた。

これらの成果によって、国際学会への招聘、神経科学・免疫学・栄養学など各分野の一流誌への掲載、さらに米国CDCにおける慢性疲労症候群の診断ガイドライン作成委員の輩出など、世界の中での最高水準の国際的教育研究拠点であることを明確に示した。一方、国内では延べ600件を超える企業との共同開発研究や企業による大学内寄附講座の開設、産業疲労特定検診センター・ウイルス医科学研究所などの大学発ベンチャー開設による新産業の創出、新聞・雑誌・テレビなどメディアを通じた慢性疲労回避の手立てに関する国民への啓発など、国民社会への健康福祉の向上にも大きく貢献してきた。**以上の成果は、本COEにおいて、期待された成果が十分得られ、目標は十分に達成したことを示していると考えられる。**

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本COEでは、博士課程学生や博士研究員の教育・支援を熱心に行ってきた。21世紀COEプログラム奨励研究費を設け、公募による審査を行った結果、前期（平成16～18年度前半）23件、後期（平成18年度後半～）10件の研究を採択し、研究成果発表の場としての年2回ペースのワークショップ、月1回ペースの疲労勉強会や疲労クリニカルセンター会議などにおいて活発な討議が行われた。本COEに配分された拠点形成費補助金のうち、人材育成人件費などの若手育成事業費の割合はおよそ60%である。雇用された延べ人数は、チームリーダーを含む博士研究員13名、日本学術振興会特別研究員2名、クリニカルスタッフ3名、RA20名、研究補助員11名の総計49名にのぼる。

一方で、次世代のリーダーを育成することにも大いなる努力をしてきた。育成された人材は、ワーキンググループを牽引し、本COEで養ったバックグラウンド

を生かし、研究部門を率いる人材となりうる。本COE育成人材のうち、チームリーダー・COE研究員・博士研究員・日本学術振興会特別研究員延べ40名のうち、大学教員5名、大学・研究所の研究員14名、留学4名、企業就職2名、厚生労働省1名、臨床医3名と個々のキャリアアップにつながっている。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等
本COEにおいて、COE推進本部、3センター（国際疲労研究センター、疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬環境空間開発センター）、国際アドバイザリーボード会議を設け、世界に先駆けて疲労教育研究の世界的拠点を形成した。以下に、研究成果について主なものを箇条書きする。これらの成果をもとに、多数の国内外の学会発表や国際学術誌での論文発表等を行っている。

過労働物モデルにおける（1）脳下垂体中葉空泡変性及び α -MSH産生異常亢進、（2）免疫系臓器の萎縮、（3）肝臓のヘム含量減少、シトクロームP450活性低下、その他の代謝障害、（4）疲労による発ガン助長の可能性、（5）中枢神経系でのエネルギー利用障害、（6）従来の定説であった乳酸疲労悪玉説の否定、（7）感染疲労モデル、中枢神経疲労モデル動物の作製と疲労関連分子の発見、（8）ヒトにおける疲労定量評価法の開発。パフォーマンス（精神疲労：Advanced Trail Making Test、Dual Task Test、身体疲労：Physical Working Capacity Test、10秒ハイパワーテスト、病的疲労：アクティグラフ（簡易ジャイロスコープ平衡法）、行動量（フラクタル性）、覚醒・睡眠リズム）、生理学的検査（精神・身体・慢性疲労・病的疲労：加速度脈波（波形パラメータ、a-a間隔による自律神経機能、カオス・複雑系）、心拍変動）、バイオマーカー（身体疲労：アミノ酸、サイトカイン、酸化物、代謝物質、精神疲労：アミノ酸、慢性疲労：ウイルス（ヒトヘルペスウイルス6・7型）、病的疲労：近赤外分光分析、唾液アミラーゼ、酸化ストレス（dROMs）、DNAチップ、爪構造蛋白、過労（動物）： α -MSH、 δ -aminolevulinic acid（ALA））、質問紙（慢性疲労・病的疲労：101項目質問表、チャルダー疲労質問表、疲労感：Visual analogue scale（VAS））の開発、（9）抗疲労臨床試験ガイドラインの確立、（10）抗疲労効果の期待できる食品の開発、（11）抗疲労効果の期待できる入浴環境空間の開発、（12）産学官連携体制による抗疲労特定保健用食品の開発、（13）MRI研究による、病的疲労の背側前頭前野の萎縮、（14）fMRI研究による、病的疲労の脳全体に亘る血流応答の低下、（15）PET研究による、疲労中枢の同定及び病的疲労の前帯状回のセロトニン神経活動性の低下、（16）MEG研究による、精神疲労と光環境との関連性の解明。

4) 事業推進担当者相互の有機的な連携

本COEにおいて、COE推進本部、国際疲労研究センター、疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬環境空間開発センター、国際アドバイザリーボード会議などを設け、世界に先駆けて疲労教育研究の世界的拠点を形成してきた。そこでは、拠点リーダーを中心とした事業推進担当者相互の有機的な連携が図られ、活発な研究活動が展開される組織が構築されている。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

自治体の設置する数少ない総合大学の一つである本学は、昭和3年（1928年）に我が国初の市立大学と

して建学されたときより「都市は大学とともに、大学は都市とともに」を基本精神として、都市における学問創造の場であるとともに、研究成果を市民生活に還元する「都市型総合大学」を標榜している。総合的な学問・研究を基盤としつつ、市民の視点で考え、市民とともに歩み、最先端の学問成果を市民に還元することに大学としての存在意義を見いだしている。そして大都市である大阪市の設置する大学として、都市の諸機能の向上、産業の発展、市民生活の豊かさの実現への貢献を研究・教育・地域貢献活動を通して実現していく拠点として建学以来の歴史を歩んできた。

将来構想においても、このような伝統と建学精神に立って、市民の視点での研究の国際的中枢としての地位を高めるとともに、諸研究の発展・推進と教育、社会地域貢献を進めるべく、研究活動の確乎とした方向付けと研究担い手の拡充へ向けた体制作りを志向している。疲労は、万人にとって身近な課題であるが、都市生活の持つ利便性の裏返しであるとはいえ、ことに、都市生活者は厳しいストレス荷重を強いられ、疲労にさいなまれている。それゆえ、本拠点形成計画は「都市型総合大学として都市生活者のために新たな学問分野を切り開く」本学の設立目的に則った研究であり、世界に先駆けて疲労教育研究の世界的拠点を形成し、国民社会への健康福祉の向上にも大いに役立つ本拠点は、国際競争力ある大学づくりに大きく貢献したと考えられる。

6) 国内外に向けた情報発信

本拠点リーダーらは、新聞・雑誌・テレビなどメディアを通じた慢性疲労回避の手立てに関する国民への啓発などを数多く行ってきた。また、本拠点の成果によって、国際学会への招聘、神経科学・免疫学・栄養学など各分野の一流誌への掲載など、国内外に向けて情報発信を行ってきた。さらに、一般市民・企業・研究者を対象とした2009年3月に開催した、秋葉原コンベンションホールにての大阪市立大学21世紀COEプログラム公開シンポジウムも、大盛況であった。

加えて、日本疲労学会を2005年に設立し、拠点リーダーは理事として学会運営とその発展に尽力している。また、拠点リーダーは、第2回国際疲労学会および第3回国際疲労学会を開催したが、2005年の第2回国際疲労学会では、基調講演やシンポジウム講演50演題のうち、本COE関連の発表が32演題（64%）を、2008年の第3回国際疲労学会では、41演題のうち、19演題（46%）を、それぞれ占めた。さらに、論文発表や日本疲労学会〔全4回分191演題本COEの成果として86演題（45%）の発表〕などの国内学会の発表も多くの疲労関連研究者の注目を浴びた。また、2007年1月に米国で行われた国際慢性疲労症候群・周辺疾患学会（IACFS/ME）では、拠点リーダーの基調講演も含めて、7名が招待されて講演を行った。大好評を博し、2つのシンポジウム「慢性疲労症候群の脳科学的側面」、「疲労のバイオマーカー」を組織し、疲労研究の成果を国際的に発信した。これらのシンポジウムは、今後の診断基準制定や抗疲労医薬品・機能性食品・理学療法機器等の開発に非常に有意義なものと位置づけられた。2007年8月、2008年9月には、サンフランシスコ郊外で、世界各国から慢性疲労症候群と周辺疾患の研究を行っている基礎・臨床医学研究者26名が招待され、その中で、毎年、「慢性疲労のバイオマーカー」に関する基調講演を行った。2009年3月には、再び、国際会議（IACFS/ME）で基調講演を行い、また、抗疲労製品開

発に関するシンポジウムを行い、大きな注目を集めた。

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）

研究経費は、人材育成のための博士研究員、研究員、リサーチアシスタント、研究補助員の雇用に有効に使われ、有望な研究成果が随所に表れてきた。また、疲労クリニックセンターを医学部附属病院内に新設し、疲労検査ラボにおける様々な疲労度の検査・血液唾液中バイオマーカーの計測機器にも充当され、新しい疲労のバイオマーカーの検出に役立った。

②今後の展望

疲労は生命維持に重要な三大アラーム（痛み・発熱・疲労）の一つであるが、国民の実に4割が6ヶ月以上続く慢性疲労を自覚し、そのうち半数近い人々が、疲労が原因で仕事の能率が低下したと訴えるなど、ごく身近な問題である。一方、過労が招く事故や過労死、さらに少子高齢化社会が新たに生み出した介護疲労や医療崩壊など、疲労の蓄積による社会的・経済的損失は計り知れない。さらに、「疲労感」は「痛み」に続き、診療受診主訴の第2位に挙げられるにもかかわらず、これまで疲労そのものを学問対象とした総合的・科学的研究は諸外国でもなされておらず、現代医学から取り残された特異な分野であった。したがって研究手法も確立されておらず、研究者や医療従事者が疲労を扱おうとしても教科書すら存在せず、わが国で疲労を主訴に病院を訪れた患者の60%は医療対象から切り捨てられているのが実情である。大阪市立大学では本COEとして世界に先駆けて疲労教育・研究拠点を形成した。ここでは、要因別にさまざまな疲労を再現した動物モデルの開発、疲労関連生体分子や抗疲労食薬素材の探索、疲労度の客観的測定法の開発等を通じて、「疲労は科学できる」ことを証明した。しかしながら、未だ「疲労学」として学問体系を構築するには至っておらず、今後、疲労学を教育・研究し、発展させ得る人材の育成が望まれている。また、本COEでは疲労に特化したクリニックセンターも開設し、平成17年5月以来、全国から延べ7,500人もの患者を診療してきた。しかしながら、現行プログラムでの診療規模の制限から慢性疲労症候群患者以外はその治療対象から外さざるを得ない現状が続いており、常に多くの患者から本診療規模を拡大せよとの強い要望が寄せられている。そのためには疲労を診療できる医療者をより広く育成することが急務である。他方、世の中には抗疲労や癒し効果を謳う製品はあふれているが、ほとんどが科学的根拠の希薄なものであり、実際に科学的根拠を有する医薬品・食品・環境・空間の開発には社会的・経済的な期待が高まっている。

本COEで断片的にわかってきた疲労関連分子をオミックス解析等の網羅的解析と、その挙動を実際のヒト生体内で追跡できる分子イメージング研究等で「疲労学」という新しい学術分野を体系化し、さらに世界的な疲労研究の拡大を目指して国際的かつ、学際・複合・新領域研究に取り込む人材を世界各国から集め、教育する。また、臨床従事者の育成として、さまざまな疾患・外科的侵襲・薬の副作用等を起因とする疲労に十分な知識をもって取り組める人材を育成する。さらに、介入試験や患者コホート研究、科学的根拠に基づく抗疲労食薬・環境・空間の創出に携わるリーダーを育成する。そのために、戦略的大学連携支援としての共同大学院設置を構想している。また、わが国のみならず世界中から学生・研究者を受け入れて、疲労学

の世界的中核機関となることを目指す。育成した人材を積極的に活用する出口戦略として、大阪阿倍野再開発地区に慢性疲労診療センターを開設するとともに、大阪駅北側地区にヒト臨床試験・疲労検診を担う疲労研究ラボラトリーと市民の実感・体験型の疲労コミュニケーションラボラトリーを設立する。本プロジェクトは既に当該自治体と共同歩調で進めており、研究者・企業間の交流ゾーンとしての役割も担う一大産学官連携事業となる。

本COEにおける疲労研究を体系化し、本分野における世界最高水準の国際拠点を形成すべく、疲労教育研究部門を創設する。そこでは、国内外の研究機関及び産学官との連携を強化した疲労科学研究・疲労臨床研究・抗疲労研究専攻の3専攻を中心として「分子から全身」、「動物からヒト」、「基礎から臨床」に繋がれた総合的疲労研究を推進する。疲労研究を網羅的・迅速に進めるには、本COEより数段規模を大きくした拠点形成が必須である。特に、疲労関連分子の網羅的解析や分子イメージング研究、大型コホート研究等では他の領域や施設との連携体制の構築が必須であり、データセンターやリエゾンオフィスを構えた国際疲労情報センターがそれを担う。

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）

疲労は、痛み・発熱とともに、生命維持に重要な三大アラームであり、このうち、疲労のメカニズムや対処方法の研究が一番遅れている。疲労は生体の恒常性維持の根幹をなす概念であり、その点で、疲労のメカニズムを解明し、広く世界に知らしめたことの学術的・医学的意義は大きい。

慢性疲労によるわが国の純粋経済損失は、国内GDPをベースとして年間1兆2千億円と計算され、慢性疲労を軽減することによる社会経済に果たす役割は大きい。また、研究成果に基づいた抗疲労食品・医薬品の開発、癒し環境空間に関する開発が行われ、ベンチャーをはじめとした事業化へと進められている。我が国の栄養ドリンク市場だけで、2,600億円と言われるが、中国・韓国等アジア諸国からの観光客も日本土産の中心は今や総合ビタミン剤などであるので、その具現化により、日本発のグローバル市場を目指した抗疲労製品による経済的効果は大きく、国民のQOLの上昇や健康寿命の延伸に資する社会的意義も大きい。

平成19年11月に既存のものにはなかった新しい発想から生まれた産業疲労特定検診センターが創成され、今後5年の間に30～50万人規模の過重労働者の検診を実施する予定である。さらに平成21年度より一部スタートする大阪市職員健診と連携した大規模な疲労コホート研究により、生活習慣病などの発症における疲労の意義も明らかになり、予防医学的意義は大きい。

本拠点がカバーする学問分野は広範囲であるため、基礎医学・臨床医学・薬学・生活科学などの垣根を取り払った国際的な疲労研究者の人材育成・教育・研究支援システムが創設されている。さらに、疲労専門医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師、CRC、保健師、管理栄養士、理学療法士、心理士、スポーツ等インストラクター（運動療法士含む）、エステティシャンなどの人材も育成されつつあり、今後、世界のさまざまな分野で活躍する人材を社会に送り出すことになる。

21世紀COEプログラム 平成16年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	大阪市立大学	拠点番号	K24
拠点のプログラム名称	疲労克服研究教育拠点の形成		
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、DP（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 - Ogawa, T., Kiryu-Seo, S., Tanaka, M., Konishi, H., Iwata, N., Saido, T., Watanabe, Y., and Kiyama, H.: Altered expression of neprilysin family members in pituitary gland of sleep-disturbed rat, an animal model of severe fatigue. <i>J. Neurochem.</i>, 95: 1156-1166, 2005. - Hino, K., Nishikawa, M., Sato, E., and Inoue, M.: L-Carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain damage in the rat. <i>Brain Res.</i>, 1053:77-87, 2005. <u>Tanaka, M., Sadato, M., Okada, T., Mizuno, K., Sasabe, T., Tanabe, H.C., Saito, D.N., Onoe, H., Kuratsune, H., and Watanabe, Y.: Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: A fMRI study. <i>BMC Neurology</i>, 6: 9, 2006.</u> - Sakudo, A., Kuratsune, H., Kobayashi, T., Tajima, S., Watanabe, Y., and Ikuta, K.: Spectroscopic diagnosis of chronic fatigue syndrome by visible and near-infrared spectroscopy in serum samples. <i>Biophys. Biochem. Res. Commun.</i>, 345:1513-1516, 2006. - Kirisako, T., Kamei, K., Murata, S., Kato, M., <u>Fukumoto, H., Kanie, K., Sano, S., Tokunaga, F., Tanaka, K. and Iwai, K.: A ubiquitin ligase complex assembles linear polyubiquitin chains. <i>EMBO J.</i>, 25(20): 4877-4887, 2006.</u> - Tahara, T., Tanaka, M., Nozaki, S., <u>Jin, G., Onoe, H., and Watanabe, Y.: Decrease of hepatic delta-aminolevulinic dehydratase activity in an animal model of fatigue. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 353: 1068-1073, 2007.</u> - Mizuno, K., Tanaka, M., Nozaki, S., Yamaguchi, K., Mizuma, H., Sasabe, T., Sugino, T., Shirai, T., Kataoka, Y., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Mental fatigue-induced decrease in levels of several plasma amino acids. <i>J. Neural Transm.</i>, 114: 555-561, 2007. <u>Ataka, S., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Mizuno, K., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Effects of Applephenon((R)) and ascorbic acid on physical fatigue. <i>Nutrition</i>, 23:419-423, 2007.</u> - Yamamoto, S., Onoe, H., Tsukada, H., and Watanabe, Y.: Effects of increased endogenous serotonin on the in vivo binding of [(11)C]DASB to serotonin transporters in conscious monkey brain. <i>Synapse</i>, 61: 724-731, 2007. - Nojima, J., Sakudo, A., Hakariya, Y., Kuratsune, H., Watanabe, Y., Kanakura, Y., and Ikuta, K.: Spectroscopic diagnosis of anti-phospholipid antibodies by visible and near-infrared spectroscopy in SLE patients' plasma samples. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 362(2): 522-4, 2007. - Ueta, R., Fujiwara, N., Iwai, K. (corresponding author) and Yamaguchi-Iwai, Y.: Mechanism underlying the iron-dependent nuclear export of the iron-responsive transcription factor Aft1p in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. <i>Mol. Biol. Cell</i>, 18(8):2980-2990, 2007. - Sakata, E., Yamaguchi, Y., Miyauchi, Y., Iwai, K., Chiba, T., Saeki, Y., Matsuda, N., Tanaka, K. and Kato, K.: Direct interactions between Nedd8 and ubiquitin E2 conjugating enzymes contribute to up-regulation of cullin-based E3 ligase activity. <i>Nature Struct. Mol. Biol.</i>, 14(2):167-168, 2007. - Nojima, J., Masuda, Y., Iwatani, Y., Suehisa, E., Futsukaichi, Y., Kuratsune, H., Watanabe, Y., Takano, T., Hidaka, Y., and Kanakura, Y.: Tissue factor expression on monocytes induced by anti-phospholipid antibodies as a strong risk factor for thromboembolic complications in SLE patients. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 365(1): 195-200, 2008. <u>Mizuno, K., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Ataka, S., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. <i>Nutrition</i>, 24(4): 293-299, 2008.</u> <u>Ataka, S., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Mizuno, K., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Effects of oral administration of caffeine and D-ribose on mental fatigue. <i>Nutrition</i>, 24(3): 233-238, 2008.</u> - Tanaka, M., and Watanabe, Y.: Reduced energy utilization in the brain is a feature of an animal model of fatigue. <i>Int. J. Neurosci.</i>, 118(5): 683-692, 2008. - Tanaka, M., Baba, Y., Kataoka, Y., Kinbara, N., Sagesak, Y., Kakuda, T., Watanabe, Y.: Effects of (-)-epigallocatechin gallate in liver of an animal model of combined (physical and mental) fatigue. <i>Nutrition</i>, 24(6): 599-603, 2008. - Mizuno, K., Tanaka, M., <u>Ishii, A., Tanabe, H.C., Onoe, H., Sadato, N., and Watanabe, Y.: The neural basis of academic achievement motivation. <i>NeuroImage</i>, 42: 369-378, 2008.</u> - Yoshida, M., Tanaka, M., Mizuno, K., <u>Ishii, A., Nozaki, K., Urakawa, A., Cho, Y., Kataoka, Y., and Watanabe, Y.: Factors influencing the academic motivation of individual college students. <i>Int. J. Neurosci.</i>, 118(10): 1400-1411, 2008.</u>			

20. Tanaka, M., Mizuno, K., Fukuda, S., Shigihara, Y., and Watanabe, Y.: Relationships between dietary habits and the prevalence of fatigue in medical students. *Nutrition*, 24(10): 985-989, 2008.
21. Hiramoto, K., Homma, T., Iikumar, M., Miyashita, H., Sato, E.F., and Inoue, M.: Fasting Differentially Modulates the Immunological System: Its Mechanism and Sex Difference. *J. Clin. Biochem. Nut.*, 43: 75-81, 2008.
22. Kitamura, K., Nakayama, K., Kosaka, S., Yamada, E., Shimada, H., Miki, T., and Inoue, Y.: Diffusion tensor imaging of the cortico-ponto-cerebellar pathway in patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease. *Neuroradiology*. 50(4): 285-292, 2008.
23. Tamiya, H., Kobayashi, H., Yamanaka, K., Fujita, N., Tsuruta, D., Mizuno, N., and Ishii, M.: Immobilization stress suppresses cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction induced by gastrointestinal sensitization in mice: association with Langerhans cell of the forestomach. *Stress and Health*, 24(2): 109-114, 2008.
24. Kobayashi, H., Ishii, M., Takeuchi, S., Tanaka, Y., Shintani, T., Yamatodani, A., Kusunoki T., and Furue, M.: Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2008 [Epub ahead of print].
25. Oe, H., Hozumi, T., Murata, E., Matsuura, H., Negishi, K., Matsumura, Y., Iwata, S., Ogawa, K., Sugioka, K., Takemoto, Y., Shimada, K., Yoshiyama, M., Ishikura, Y., Kiso, Y., Yoshikawa, J.: Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in Japanese elderly individuals. *Heart*. 94(3):316-21, 2008.
26. Nozaki, S., Tanaka, M., Mizuno, K., Ataka, S., Mizuma, H., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Eguchi, A., Okuyama, K., Yoshida, K., kajimoto, Y., Kuratsune, H., kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Mental and physical fatigue-related biochemical alterations. *Nutrition*, 25(1):51-7, 2009.
27. Tanaka, M., Mizuno, K., Fukuda, S., Shigihara, Y., Tajima, S., and Watanabe, Y.: Personality traits associated with intrinsic academic motivation in medical students. *Med. Educ.*, 43(4):384-387, 2009.
28. Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Imai-Matsumura, K., Jodoi, T., Kawatani, J., Takano, M., Tomoda, A., Miike, T., and Watanabe, Y.: Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. *Psychol. Rep.*, 103(3): 683-690, 2009.
29. Tanaka, M., Mizuno, K. and Watanabe, Y.: Central nervous system fatigue alters autonomic nerve activity. *Life Sci.*, 13;84(7-8):235-9, 2009.
30. Lin, GH., Kataoka, Y., Tanaka, M., Mizuma, H., Nozaki, S., Tahara, T., Mizuno, K., Yamato, M., and Watanabe, Y.: Changes in plasma and tissue amino acid levels in an animal model of complex fatigue. *Nutrition*, 25(5): 597-607, 2009.
31. Ogawa, T., Shishioh-Ikejima, N., Konishi, H., Makino, T., Sei, H., Kiryu-Seo, S., Tanaka, M., Watanabe, Y., and Kiyama, H.: Chronic stress elicits prolonged activation of α -MSH secretion and subsequent degeneration of melanotroph. *J. Neurochem.*, 109: 1389-1399, 2009.
32. Fukuda, T., Sumi, T., Nobeyama, H., Yoshida, H., Matsumoto, Y., Yasui, T., Honda, K., Ishiko, O.: Multiple organ failure of tumor-bearing rabbits in cancer cachexia is caused by apoptosis of normal organ cells. *Int. J. Oncol.*, 34: 61-67, 2009.
33. Kasahara, E., Kashiba, M., Iikumar, M., Kurtsune, D., Orita, K., Yamate, Y., Hara, K., Sekiyama, A., Sato, E.F. and Inoue, M.: Dynamic aspects of ascorbic acid metabolism in the circulation: analysis by ascorbate oxidase with a prolonged in vivo half-life. *Biochem. J.*, 2009[Epub ahead of print].
34. Nojima, J., Masuda, Y., Iwatani, Y., Kuratsune, H., Watanabe, Y., Suehisa, E., Takano, T., Hidaka, Y., and Kanakura, Y.: Arteriosclerosis Obliterans Associated with IgG Anti-cardiolipin/ β 2-glycoprotein I Antibodies as a Strong Risk Factor for Ischemic Heart Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, in press, 2009.
35. Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Yoshida, K., Kuratsune, H. and Watanabe, Y.: Stress and coping style are associated with severe fatigue in medical students. *Behav. Med.*, in press, 2009.
36. Tajima, K., Tanaka, M., Mizuno, K., Okuyama, K., Yoshida, K., Okada, N., Rokushima, K. and Watanabe, Y.: Effects of bathing in micro-bubbles on recovery from fatigue. *Ergonomia*, in press, 2009.
37. Fukuda, S., Kuratsune H., Tajima, S., Takashima, S., Yamaguti, K., Nishizawa, Y., Watanabe, Y.: Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory. *Compr. Psychiatry*, in press, 2009.
38. Matsuda, Y., Matsui, T., Kataoka, K., Fukada, R., Fukuda, S., Kuratsune, H., Tajima, S., Yamaguti, K., Hakariya-Kato, Y., and Kiriiike, N.: A Two-Year Follow-up Study of Chronic Fatigue Syndrome Comorbid with Psychiatric Disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, in press, 2009.

【原著論文以外による発表】

1. 渡辺恭良（企画）：医学のあゆみ、第1土曜特集「最新・疲労の科学—日本発：抗疲労・抗過労への提言」、医歯薬出版株式会社、第228巻、第6号、2009年2月7日
2. 西沢良記：腎不全における代謝異常と良質な長寿—透析患者の慢性疲労研究を踏まえて—、最新透析医学（西沢良記編）、28-36(総734頁)、医薬ジャーナル社、2008年7月
3. 渡辺恭良、病態医学から健康科学へ—疲労と癒しの科学—、最新透析医学（西沢良記編）、18-22(総734頁)、医薬ジャーナル社、2008年7月。
4. Watanbe, Y., Evengård, B., Natelson, B., Jason, L.D., Kuratsune, H., eds.: Fatigue Science for Human Health, Springer, 2007, Springer Japan.
5. 田島世貴、倉恒弘彦、山口浩二、高橋あゆみ、高島昇子、渡辺恭良、西沢良記：慢性疲労症候群 基礎・臨床研究の最新動向、慢性疲労症候群の診断、検査法の進歩 慢性疲労症候群のマーカー アクティグラフ、アクティブトレーサーを用いた方法、日本臨床、65(6):1057-1064、2007。
6. 田島世貴、西沢良記：疲労・倦怠、慢性疲労をしばしばきたす病態の鑑別診断と治療法、生活習慣病、総合臨床、55(1): 81-85、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））

1. 第3回国際疲労学会（会長：渡辺恭良）

開催時期：2008年9月3～5日

開催場所：沖縄（万国津梁館）

名称：International Conference on Fatigue Science 2008

参加人数：145名（うち外国人参加者数：19名）

主な招待講演者：

- (1) Nancy G. Klimas (President of the International Association of CFS/ME (IACFS/ME), and Prof. and Director, University of Miami and the Miami Veteran Healthcare System, USA)
- (2) Peter D. White (Prof., Barts and the London Medical School, London, UK)
- (3) Suzanne D. Vernon (Scientific Director, CFIDS Association of America, USA)

2. 第2回国際疲労学会（会長：渡辺恭良）

開催時期：2005年2月9～11日

開催場所：軽井沢（軽井沢プリンスホテル）

名称：International Conference on Fatigue Science 2005

参加人数：223名（うち外国人参加者数：32名）

主な招待講演者：

- (1) Aaron Ciechanover (2004 Nobel Prize Laureate, Prof., Vascular and Tumor Biology Research Center, The Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, ISRAEL)
- (2) Bengt Långström (Prof., Institute of Chemistry, University of Uppsala, and CSO, Uppsala IMANET, Uppsala, SWEDEN)
- (3) Jisheng Han (Prof. and Director, Neuroscience Research Institute, Peking University Health Science Center, Beijing, CHINA)

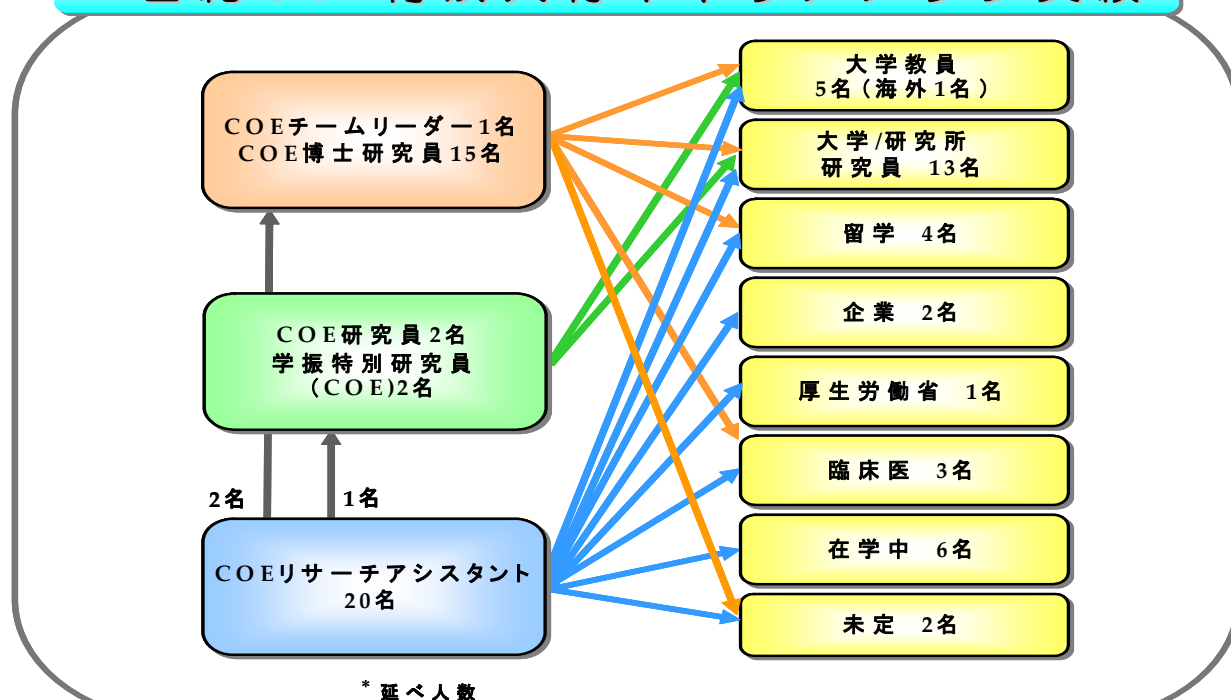
2. 教育活動実績【公表】

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COEでは、博士課程学生や博士研究員の教育・支援を熱心に行ってきた。21世紀COEプログラム奨励研究費を設け、公募による審査を行った結果、前期（平成16-18年度前半）23件、後期（平成18年度後半～）10件の研究を採択し、研究成果発表の場としての年2回ペースのワークショップ、月1回ペースの疲労勉強会や疲労クリニカルセンター会議などにおいて活発な討議が行われた。本COEに配分された拠点形成費補助金のうち、人材育成人件費などの若手育成事業費の割合はおよそ60%である。雇用された延べ人数は、チームリーダーを含む博士研究員13名、日本学術振興会特別研究員2名、クリニカルスタッフ3名、RA20名、研究補助員11名の総計49名にのぼる。さらに、人材育成のパロメーターである国際学会等における成果発表を積極的に推進・支援してきた。2005年の第2回国際疲労学会では、50演題の基調講演やシンポジウム講演のうち、本COE関連の発表が32演題（64%）を、2008年の第3回国際疲労学会では、41演題のうち、19演題（46%）を、それぞれ占めた。2007年1月に米国で開催された国際会議では、拠点リーダーの基調講演も含めて、7名が招待されて講演を行った。また、論文発表や日本疲労学会「全4回分191演題中本COEの成果として86演題（45%）の発表」などの国内学会の発表も多くの疲労関連研究者の注目を浴び、「疲労の科学」の世界的教育研究拠点として他を圧倒している。

一方で、次世代のリーダーを育成することにも大いなる努力をしてきた。育成された人材は、ワーキンググループを牽引し、今後、本COEで得られたバックグラウンドを生かし、研究部門を率いる人材となりうる。本COE育成人材のうち、チームリーダー・COE研究員・博士研究員・日本学術振興会特別研究員延べ40名のうち、大学教員5名、大学・研究所の研究員14名、留学4名、企業就職2名、厚生労働省1名、臨床医3名と個々のキャリアアップにつながっている（下図参照）。今後、将来の疲労関連の研究分野・教育分野・臨床分野・産業界のリーダーとなる人材、国際的に活躍する若手研究者を育成し、海外での拠点形成の要になる人材を作り上げていく。

21世紀COE育成人材キャリアアップ実績



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、疲労の病態生理を基礎、臨床の両面から多角的に研究するために、国際疲労研究センター、疲労クリニカルセンター、抗疲労食薬開発センターを設置し、2005年には日本疲労学会を創設、第1～3回国際疲労学会を主催するなど、疲労研究の国際拠点を形成したことは評価できる。

人材育成面については、博士課程入学定員に若干満たないものの、多くの若手が大学教員などにキャリアアップしていることは評価できる。

研究活動面については、乳酸疲労悪玉説の否定、ヒトにおける疲労定量評価法の開発、産学官連携体制による抗疲労特定保健用食品の開発、MRI研究による病的疲労の背側前頭前野の萎縮、PET研究による疲労中枢の同定の試みなど、「疲労学」という新しい分野を開発したことは評価できる。一方、これらの成果は専門分野の国際誌には発表されているが、国際的にインパクトの高いトップジャーナルには未だ出ておらず、世界最高水準としては十分とは言い難い。課題としては、色々なカテゴリーの疲労（慢性疲労、急性疲労、精神的疲労、疾病関連疲労など）のそれぞれの特質を明らかにしていく必要がある。

補助事業終了後の持続的展開については、共同大学院設置が構想され、また財政的にも産学協同体制が整備されており、本プログラムで推進された活動の更なる発展が期待される。さらに疲労の科学を推進し、現在、世の中に氾濫している科学的根拠の希薄な抗疲労食薬品に警告を与えることが望まれる。