

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)	京都薬科大学	機関番号	34306
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	Nishino Takeshi 西野 武志		

2. 大学の将来構想

教育における将来像

京都薬科大学は、規模の小さな単科大学であるが、125年の歴史を持ち、建学の精神「愛学躬行」に基づき、「国民の健康を支える医療人として、生命の尊厳を基盤とし、人類の健康と福祉に貢献すること」を教育理念としてきた。その理念に沿って、本拠点形成事業では、①医療に関する幅広い専門知識、豊かな教養と人間性、高い倫理観を兼備した医療を支える薬剤師（高度な専門人）の養成、②高度な薬学専門知識を生かした先導的研究により、臨床面のみならず創薬科学、環境科学、社会科学などの分野で貢献できる有為な人材（高度な研究人）の養成を目標として、特色ある基礎および臨床薬学教育研究活動を推進する。

研究における将来像

本学では、学術フロンティア推進事業、オープン・リサーチ・センター整備事業、ハイテク・リサーチ・センター整備事業等を推進し、常に高いモチベーションの中で創薬研究を行ってきた。そこで、従来から行われてきた創薬手法に加えて、ハイスループットスクリーニングやプロテオミクス解析なども取り入れた最新の手法を積極的に取り入れることにより、それらの事業から生み出される成果をより強固で革新的な研究基盤への開拓へと結びつける。創薬科学フロンティア研究センターを中心に学内の研究者が互いに連携し合うことにより、エイズ、がん、アルツハイマー病などの難病克服のための新薬開発研究を目指し、新世代創薬を確立することにより世界をリードする拠点を形成し、小さくとも輝ける大学を目標に掲げる。

本拠点『伝承からプロテオームまでの統合創薬の開拓—生物分子基盤の革新的難病治療薬創製—』では、以上のような構想を実現するために、「人材育成システム」と「研究基盤システム」とを組織し、大学として、以下のような学長を中心としたマネジメント体制のもとで拠点形成を実施する。

1) 学内予算措置

大学予算の配分：学内予算の配分は、平等主義から脱却し評価を中心とする傾斜配分に移行する。研究計画書と当該年度の成果の評価に基づいて、学長を中心に副学長・各部長からなる予算委員会で公正な判断のもとに決定する。

学内施設の整備：創薬や薬学基礎研究の支援に重要な役割を果たしている放射性同位元素(RI)研究センター、動物研究センター、共同利用機器センター、薬用植物園のさらなる機能の充実を図るために、これらの施設と情報処理教育研究センター、臨床薬学教育研究センター等を含む教育研究総合センターを整備する。

2) 教育研究組織の改編

大学組織の再編：これまでの25研究室を、創薬科学系、分析薬科学系、生命薬科学系、病態薬科学系、医療薬科学系、基礎科学系、薬学教育系の7つの系に分類し、大講座制の導入により、個々の研究室単位ではなく科学系として大局的な視点から様々な問題に対応できる充実した教育研究の機能体制の強化を図る。

新大学院の設置：薬学部では、平成18年度入学生から6年制に移行するため、学部6年制に対応した大学院博士課程を設置申請する。また、旧4年制のもとでの大学院博士前期課程ならびに後期課程についてもその教育理念や目的を明確化し、現実に即した人材育成の強化を図る。

3) 拠点形成のための支援体制の整備

COE 拠点室の設置：COE 拠点室を設置して専属の要員を配置することにより、拠点形成を円滑な推進を図る。また、国際交流担当の要員を常駐させ、外国人学生・研究者の受け入れや国際学会の開催を積極的に行い、学内の活性化やグローバル化を目指す。

リエゾンラボの設置：学内の研究連携および最新の創薬技術などを取り入れるために、研究スタッフを常駐したリエゾンラボ(研究室)を設置し、必要に応じて短期研修やセミナーを実施する。

3. 達成状況及び今後の展望

【達成状況】

1) 学内予算措置

研究費の配分は、世界的な教育研究拠点を形成すべく毎年刊行している京都薬科大学業績録に従い、業績に応じて行うように改革された。

学内施設としては、臨床薬学教育センターが本事業の期間(平成 20 年 3 月)に竣工した。現在、新たな教育研究棟の躬行館(5 階建てと 3 階建て)が工事中であり、平成 22 年 2 月に竣工を迎えることになっている。躬行館には、6 分野の研究室の他、図書館、実習室などが配置される。

2) 教育研究組織の改編

これまで研究室単位であった教育研究体制を改編し、研究室を 7 つの科学系に分類しそれぞれの系長を決めて、人事も含めた諸問題により実効のある対応を取ることができるよう体制とした。また、臨床薬学における教育研究をさらに充実するために、平成 21 年 4 月に臨床腫瘍学分野を新設した。

大学院に関しては、現在、旧 4 年制の大学院博士前期課程には薬学専攻と臨床薬学専攻の 2 専攻が存在するが、6 年制薬学の進行とともに臨床薬学専攻は廃止し、6 年制薬学部修了後の大学院博士課程の設置を平成 22 年 6 月までに申請することとなった。

また、本学では、これまでも若手研究者の海外留学や国際学会での発表等を助成・支援してきたが、博士課程後期の大学院生らが中心となって自主的運営組織「若手研究者の会」を立ち上げたのを機に、大学としても側面的なサポートを行い、その成果として、大学院生が国際学会等で数多くの Award を受賞するなど、目に見える形で成果が生まれてきた。

3) 拠点形成のための支援体制の整備

COE 拠点形成事業の円滑な推進のため、COE 拠点室を設置して、マネジメント部門に広報・企画進捗管理担当者 2 名と国際交流担当者 1 名を配置した。COE 拠点形成事業によって根付いたグローバル化によって、実際に、世界の国々から学生・ポストクが集まり、現在、博士後期課程在籍者の約 30%を外国人が占めるようになった。

また、リエゾンラボとしてプロテオーム支援室を開設し、特任准教授 1 名を配置した。プログラ

ム推進における研究支援・教育支援・情報支援の担当者として、各担当に COE 助教または特任講師を配置し、学長および拠点リーダーを中心とした教育研究拠点の形成と学内連携の推進をサポートするようにした。さらに、私学助成の補助金制度なども利用して、プロテオーム解析用飛行時間型質量分析装置などの大型分析機器を購入し、学内共同利用機器として整備を進めた。

以上のような支援の具体的な結果として、実際に、アルツハイマー病関連プロテオーム BACE1 の阻害剤の設計、抗糖尿病伝承薬「サラシア」の有効成分の同定と医薬化学展開、抗がん剤・パクリタキセルプロドラッグの開発、遺伝病治療薬のリード・ネガマイシンの効率の良い新規不斉合成ルートの確立、パーキンソン病関連 DJ-1 によるドパミン神経保護作用の解明、伝承薬物の作用機序のプロテオーム解析など、数多くの特筆すべき研究成果が本事業から生まれた。

4) その他

中国・遼寧省の瀋陽薬科大学をはじめとする国内外の大学との間に学術交流協定の締結を積極的に進め、優秀な大学院生やポストクの確保に努めた。また、逆に、学内の優秀な若手研究者を海外研究機関に短期的に派遣するインターンシップ制度を設けたり、海外の国際学会での発表・参加の機会を増やすために財政的な支援を行った。

【今後の展望】

今後、全教員に任期制を拡大し、人事の流動性を担保することにより、高い研究水準の維持に努める。また、平成 22 年度より、創造性の高い先進的な研究や若手研究者による萌芽的研究には、大学独自の科学振興基金を優先的に配分する制度を設ける予定である。さらに、組織改編としては、南校舎の敷地にある施設の整備・統合を進め、新たに生命科学分野の研究室を設けることを予定している。現在、京都府立医科大学、京都工芸繊維大学、京都府立大学との連携による共同大学院の創設を検討中であり、これによりさらに高度な教育研究基盤の構築が期待できる。

本学では、これら一つ一つの細やかな改革を継続的に推し進め、本拠点で培った基盤や資産をチャンピオンボードとして、さらに創薬研究分野を特長とする小さくとも輝ける大学へと邁進する所存である。

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	京都薬科大学	学長名	西野 武志	拠点番号	K26	
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)	伝承からプロテオームまでの統合創薬の開拓 ―生物分子基盤の革新的難病治療薬創製― (Development of Drug Discovery Frontier Integrated from Tradition to Proteome) ※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ)					
研究分野及びキーワード	〈研究分野: 薬学〉(ゲノム創薬)(天然薬物学)(医薬分子設計)(生物活性物質)(ドラッグデリバリー)					
3. 専攻等名	薬学研究科薬学専攻・創薬科学フロンティア研究センター					
4. 事業推進担当者	計 18 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 (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) Kiso Yoshiaki 木曾 良明	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター長・教授	医薬化学 薬学博士	拠点形成の統括と生体分子を標的とする空間認識を探索した難病治療薬創製			
Yoshikawa Masayuki 吉川 雅之	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・教授	生薬学 薬学博士	伝承薬物の分子基盤の解明と生活習慣病予防物質の開拓			
Node Manabu 野出 學	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・教授	有機合成化学 薬学博士	ヒガンバナ科植物含有アルカロイドを素材とする脳関連医薬品の創薬			
Hirota Shun 廣田 俊 (H19. 4. 1交替)	薬学研究科(薬学専攻)・助教	薬品物理化学 博士(理学)	アルツハイマー病のラジカル由来発病機構の解明とその抑制			
Taniguchi Takashi 谷口 隆之	薬学研究科(薬学専攻)・教授	病態生理学 医学博士	脳高次機能の解析と疾患モデル動物の作成			
Uenishi Junichi 上西 潤一	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・教授	有機合成化学 薬学博士	生体分子認識機構を基盤とする新規硫黄糖の創成と生理機能開発			
Yamamoto Akira 山本 昌	薬学研究科(薬学専攻)・教授	生物薬剤学 薬学博士	難治性疾患治療薬の投与最適化のためのトランスポーターの探索			
Kogure Kentaro 小暮 健太郎 (H19. 4. 1交替)	薬学研究科(薬学専攻)・教授	生物物理化学 博士(薬学)	生理活性物質の投与最適化のための製剤設計			
Kohno Shigekatsu 河野 茂勝	薬学研究科(薬学専攻)・教授	薬理学 薬学博士	難治性アトピー性疾患治療薬の創製			
Gotoh Naomasa 後藤 直正	薬学研究科(薬学専攻)・教授	微生物学 薬学博士	難治感染症耐性克服のための新規化学療法の創生			
Takeuchi Koji 竹内 孝治	薬学研究科(薬学専攻)・教授	薬物治療学 薬学博士	粘膜防御機構を基盤とする副作用の少ない抗炎症薬の創製と開発			
Hayashi Yoshio 林 良雄 (H19. 3. 31辞退, H20. 4. 1交替)	薬学研究科(薬学専攻)・客員教授	医薬化学 薬学博士	チューブリン蛋白を標的とする環状ペプチドを基盤とする抗がん薬の創製			
Matsuda Hisashi 松田 久司	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・准教授	生薬学 薬学博士	天然薬物を素材としたがん転移抑制および分化誘導物質の創製と開拓			
Yamashita Masayuki 山下 正行	薬学研究科(薬学専攻)・教授	機能分子化学 薬学博士	複素環系天然物を素材とする生物活性化合物の合成と難病治療薬への展開			
Kimura Tooru 木村 徹	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・准教授	医薬化学 薬学博士	プロテアーゼを標的とする空間認識を探索した難病治療薬のデザインと合成			
Kitamura Yoshihisa 北村 佳久	薬学研究科(薬学専攻)・准教授	病態生理学 薬学博士	幹細胞の再生機能解析と薬理ゲノミクス			
Hashimoto Kimiko 橋本 貴美子 (H17. 3. 1追加)	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・准教授	天然物化学 博士(理学)	生物が生産する特異的化合物の構造とその生理活性機能の解明			
Kajimoto Tetsuya 梶本 哲也 (H17. 3. 1追加, H20. 4. 1交替)	薬学研究科(薬学専攻)・創薬科学フロンティア研究センター・准教授	生物有機化学 薬学博士	酵素反応を利用した医薬品リード化合物の合成			
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)	130,000	110,000	104,080	119,000 (11,900)	129,000 (12,900)	592,080

6. 拠点形成の目的

背景・目的

四半世紀以前には希少であったりあるいは問題とならなかった疾病が、21世紀に入り深刻な現代社会病となって増加してきている。例えば、アルツハイマー病、アレルギー疾患、エイズやSARSなどのウイルス性疾患、糖尿病、ストレス性潰瘍などがあり、これらの疾病の克服は国際的にも急務の課題である。本拠点では、現在社会的に画期的な治療法が望まれている「難治性疾患」を伝承医薬からプロテオームまでの生物分子的な視点から捉えて、新世代創薬システムを開拓するとともに、発症機構の解明を世界最高水準の研究レベルで行う。

これらの疾患の特徴は複雑な要因が絡み合っており発症しているという点にあり、メカニズムが複雑であるため諸分野からの統合的な検討が必要であった。本学にはそのような複雑な現代病をも抑え込む、数多くの「伝承薬」由来の化合物を中国・インド・エジプトなどの世界中の資源から次々と発見、単離してきた実績がある。また、医薬化学において成果を上げている創薬科学フロンティア研究センターの創薬研究基盤がある。そこにプロテオーム技術等の複合的な知識・技術を投入して拠点を形成することで、生命現象の基本である分子間相互作用を基盤として、ある点では伝承薬に立ち帰り、またある点では低分子リガンドの蛋白スペースを考察して、多角的に難治性疾患治療薬の創製とともに難治性疾患の発症機構の解明を目指すものである。

本拠点の体制・概要

本拠点では、アルツハイマー病をはじめとする難治性疾患を克服するという最先端の研究主題を設定している。この問題を薬物分子と生体分子の視点に立って解決すべく、①高度な機器や最新の研究施設環境のもとでの、分子認識を基盤とした世界をリードする分子薬学の研究基盤の構築、および②基本的な疾病のメカニズムの解明や新しい薬物分子の開発を切り拓ける**高度な薬学研究者**と医療に直接貢献できる**高度な薬剤師**の養成を目指す。具体的には、拠点の体制を大きく「**研究基盤システム**」と「**人材育成システム**」に二分し各業務の効率的な推進を図る。

「研究基盤システム」においては、生物分子を基盤とした最高水準の科学研究拠点を構築すべく、学内の事業推進に関わる研究チームを「統合創薬推進ユニット」と「創薬基盤技術開拓ユニット」とに分けることにより、ユニット間・チーム間での連携体制を構築し、創薬を目指した高度な研究基盤を確立する。



ユニット制に基づく分担の明確化と情報共有

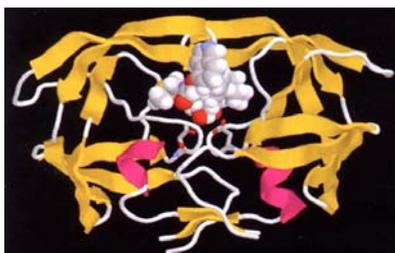
また、すでに設置されている共同利用機器利用センター、情報処理センターなどに加えて研究教育支援センターとしてプロテオーム支援室を設置し、人員を配置してリエゾンラボとして研究連携の支援を行う。

「人材育成システム」においては、博士号を有し高度な創薬研究活動を担える人材および高度な臨床医療活動に従事できる人材を育成する新しい薬学教育組織の構築を実現するため、研究を支える優秀な人材を確保し活発な研究活動を推進する。海外からの外国人学生・研究者の受け入れによって研究活動の活性化、国際交流の充実を図る。自己の所属する研究室だけの狭い範囲のトレーニングだけにとどまらず、リエゾンラボとしてのプロテオーム支援室への短期参画や複数アドバイザーとの定期的な交流を通じて、自らの知的興味の上昇だけでなく、課題探求能力旺盛な、みずみずしい発想を生み出す若い人材の養成を目指す。

これらの取り組みにより事業終了後には、①難治性疾患に対する標的蛋白スペースの考察とそのリガンドの設計の方法論の確立と具体的な新規医薬品シーズの供給、②疾病の発症機構と薬剤の作用機構の解明、③事業担当者による分野横断的な研究体制と教育体制の活性化、④みずみずしい感覚と優れた論理的思考力を合わせ持つ力量ある薬学研究者の養成、⑤高度な科学的知識に裏付けられた臨床系薬学博士の学位を持つ薬剤師の養成、などが期待される。

7. 研究実施計画

① 本学では、基質ペプチドの遷移状態概念に基づき、様々な**プロテアーゼ阻害剤**を開発してきた。本拠点では、まず、遷移状態を模倣した hydroxymethylcarbonyl (HMC) イソステアを含む HIV プロテアーゼの阻害薬の研究を進展させることにより薬剤耐性を克服できる抗 HIV 薬の開発を目指す。



HIV プロテアーゼ(リボン表示)に結合した
遷移状態模倣型阻害薬 KNI-272

また、本学では、遷移状態概念によるアプローチを抗マラリア薬の設計にも適用してきている。特に、本学で設計したマラリア原虫のプロテアーゼ plasmepsin II (Plm II) に対する阻害剤は、クロロキン耐性マラリア原虫にも効果を示している。また、それらのうち高活性の KNI-10006 は、Plm II の関連プロテアーゼ Plm I、Plm IV および活性部位にヒスチジンをもつ HAP に対しても阻害活性を示し、*Science*, **301**, 143 (2003) の誌上において「Searching Adaptive Space」としてハイライトされた。そこで、本拠点でも、さらに詳細な構造活性相関研究を行うことにより実用的な抗マラリア薬を開発する。

このように、遷移状態概念に基づくタンパク質空間探索の方法論は、多くのアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤創製の手法として応用展開させることが可能である。2003年に新型肺炎 SARS 関連コロナウイルスの全ゲノム配列が明らかにされたが、われわれはいち早くゲノム解析を行い、米国 NIH の合意の下に SARS 関連コロナウイルスプロテアーゼの阻害剤設計に関しても研究をスタートさせている。

② 本学では、**アルツハイマー病**の治療薬として注目されているヒガンバナ科植物アルカロイド・ガラタミンの効率的な全合成にも成功している。引き続き、アルツハイマー病およびパーキンソン病に対する関連診断薬を設計すべく合成研究を行う。

また、アルツハイマー病の原因アミロイド形成に関与する β -セクレターゼ (BACE1) がアスパラギン酸プロテアーゼであることから、上記のプロテアーゼ阻害剤の開発戦略と同様に制御分子の医薬化学研究を行う。すでに、細胞においても有効な低分子 BACE1 阻害剤の開発に成功しており、今後、膜透過性の高い阻害剤の開発を目指して研究を続け、動物の個体レベルでも有効な抗アルツハイマー病薬を設計する。

さらに、アルツハイマー病およびパーキンソン病における脳内変性タンパク質の沈着メカニズムを生化学的に解明することにより、マウス幹細胞の移植などによる新たな手法を革新的な治療法に結びつける。

③ **抗がん薬研究**においては、副作用や薬剤耐性の出現の問題から、がん細胞に特異性の高い分子標的薬の開発が求められている。このような問題を解決するため、がん細胞の増殖時に盛んに合成される微小管タンパク質 tubulin の重合を抑える環状ジペプチド誘導体の医薬化学研究や既存のタキソイド系抗がん薬の水溶性プロドラック化を進め、がん治療およびがん患者の QOL 向上に貢献する。

④ 世界中の**伝承薬物**を素材に一連の抗糖尿病活性化合物の検索を行い、既に市販されている強力なグリコシダーゼ阻害剤 salacinol を見出した。引き続き一連の植物インスリンとよばれる天然由来の抗糖尿病活性化合物を検索する。さらに、新規に開発したチオ糖の合成法を駆使して、硫黄を中心に有する疑似糖を広く合成し、グリコシダーゼ活性を調べるとともに、硫黄糖の分子認識機能の可能性を探る。

また、西洋ハーブやスパイスなどから抗アレルギー薬、抗肥満薬のシーズ探索研究を行う。また、これに関連してアトピー疾患モデルの開発と解析研究を行う。

⑤ 食生活の変化に伴う**消化器機能**の変化や薬物治療時における消化器機能の損傷は、現在社会の飽食、運動不足ゆえの新たな問題である。加えて社会構造による個人のストレスが消化器傷害の原因として考えられる。これら消化器疾患を新しい視点から捉えるべく、日常的に使用されている抗炎症薬が引き起こす消化管傷害の本質をメカニズム的に解明し、現代病である胃炎傷害の治療法を開拓する。

8. 教育実施計画

教育の実情と本拠点が目指す将来の人材

従来の求人システムでは、高度に成長した技術的基盤のもと、既に方向付けられた研究や生産を忠実に間違いなくこなす人材が求められ、かつその方向で大学院教育も遂行されてきた。しかしながら、21世紀社会においては医療分野を含めて様々な分野で「知」を活かし、科学が解決すべき未知や未解決の様々な問題に立ち向かってゆく必要があり、問題提起能力・解決能力を有し創造性あふれる有能な人材が求められている。

そこで、本拠点においてはこれを先取りし、以下のように、創薬研究に携わる博士研究者や博士号を有する臨床薬剤師の育成を目指す。

①みずみずしい感覚と優れた論理的思考力をあわせ持つ力量ある薬学研究者の養成：創薬研究において新しい付加価値を創出する機会、決して偶然性の多寡に依存するものではなく、極めて論理的に、かつ創造性あふれる柔軟な思考のもとに生まれてくる。したがって、そのような新しい価値を生み出すみずみずしい感覚と論理的に優れた思考力を合わせ持つ力量ある薬学研究者の供給が、まさに現代の薬系大学院教育に課せられた大きな使命である。

②高度な科学的知識に裏付けられた臨床系薬学博士の学位を持つ薬剤師の養成：一方、臨床現場における薬剤の使用では、専門の薬剤師が関与しない状況が長く続いてきたが、近年、臨床において、医師に協力し十分な薬学的知識を持つ薬剤師の必要性と役割が求められるようになり、多くの薬学研究科にそのための修士課程が設置された。しかし今日の医学の急速な発展状況を鑑みると、ゲノム創薬を基盤としたテーラーメイド医療の時代がほどなく訪れ、より高度なレベルで対応ができる薬剤師が必要とされることは間違いない。現状では、高度な職業人としての博士レベルの薬剤師を養成する教育対応は極めて緩慢であり、まさにこれからは高度なサイエンスを修得した博士レベルの臨床薬剤師の人材供給が望まれる。

具体的な人材養成プラン

従来型の実験科学に重点をおいた大学院教育を改良し、論文業績達成型の博士教育でなく、創造性あふれ課題提起能力・問題解決能力に富む人

材育成に取り組むことが必要である。そのためには博士課程学生を指導教授が個々の研究について指導するだけでなく、周辺の専門分野またはあえて異分野の教授も含めた集団体制で教育する取組みが必要であると考え。具体的には次のような教育体制を設置し、人材教育を計画的に行う。

(1) 大学院教育の実質化

統合創薬科学研究を重視した大学院教育を行うため、5年制博士課程の一貫した大学院教育体制を確立し、1年次の午前中に専門知識を得るための講義を集中させ、2年次以降は終日研究室で課題研究に集中できるようなカリキュラムを編成する。特筆すべき優れた研究業績をあげた者は、期間を短縮して博士(薬学)の学位を取得することができる制度を導入し、大学院教育の実質化を図る。

また、公開セミナーや配属された各研究室における英語論文講読演習、学会発表などを通してプレゼンテーション能力の向上を図る。

(2) 分野横断的教育による広い視野の養成

サブメンター制度：博士後期課程学生に、一人一人に対して、所属する研究室とは異なる研究室の教官を副指導官(サブメンター)として選任し、担当指導教官とは異なる視点から研究活動や学生生活全般にわたる助言を行うことにより、学生が広い視野を身につけられるようにする。

リエゾンラボ等の設置：最新のプロテオーム技術などを備えたリエゾンラボ(プロテオーム支援室)を設置し、大学院生を対象とした技術研修や最新技術に関するコロキウムを開催する。

(3) 国際感覚あふれる若手研究者の育成

学内で国際シンポジウムや講演会・セミナーなどを頻繁に開催し、第一線で活躍中の国内外の著名な研究者と直に接する機会を設け、学究的な向上心に刺激を与える。また、学生による国際学会等での発表を積極的に奨励し、語学力やコミュニケーション能力の向上を図る。

また、希望者には、夏季休暇を利用して海外の大学等へ渡航し研修することを支援するインターンシップ制度を設ける。

(4) その他

産業界、医療機関など実社会で活躍している社会人との交流の場を設け、大学院時代から実社会に馴染む制度を確立する。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

本拠点形成の目的は、アルツハイマー病、エイズ、マラリア、がん、糖尿病などの「難治性疾患」の治療薬を伝承医薬からプロテオームまでの生物分子的な視点から捉えて、新世代創薬システムを開拓し発症機構を解明することにある。

そこで、「研究基盤システム」においては、本事業に参加する研究チーム・研究者を「統合創薬推進ユニット」と「創薬基盤技術開拓ユニット」とに分け、相互の連携を図るために、拠点リーダーの下でこれらを束ねる COE 運営委員会を組織した。さらにリエゾンラボとしてプロテオーム支援室を立ち上げ、特任准教授・講師、COE 助教を採用してこれらの組織の有機的連携を図った。

その結果、この5年間で「実際に生きたラットの脳内でアミロイド物質を減少させる優れた抗アルツハイマー病薬の開発」、「抗筋ジストロフィー活性を持つ抗生物質ネガマイシンの迅速な不斉合成法の確立と創薬化学への応用」など、数多くの優れた共同研究の成果が生み出され、さらに、臨床試験に入った薬剤(新生血管内皮障害を機序とする抗がん薬 KPU-2)や試薬として発売された化合物(O-アシルイソジペプチドユニット)などを創出している。これらの成果により、本拠点の研究者が、日本薬学会の学会賞、学術貢献賞、学術振興賞、薬学ビジョン部門賞などの国内の賞に加えて、Cathay Award や Akabori Memorial Award などの国際賞を受賞し、本拠点が外部の評価基準においても創薬科学分野において高い水準を維持していることが証明された。

また「人材育成システム」においては、学内に COE 拠点室を設置し、ホームページ更新・ニュースレター作成等による情報公開、シンポジウム・セミナー等の企画・進捗管理、調査等、拠点形成活動への細やかな支援体制を確立した。特に留学生の入学時の世話から生活面でのアドバイスに至るまで幅広くサポートすることにより、中国、フランス、ドイツ、カナダ、ポーランド、インドなど世界中の国々から若手研究者が集まり、現在、博士後期課程在籍者のうち、外国人が30%前

後を占めるようになった。さらにその波及効果として、留学生を含む学内の若手研究者で構成された「若手研究者の会」の活動がすべて英語によるものとなり、日常の学生生活の中から語学力・コミュニケーション能力の向上とグローバル化が浸透するという好影響を生じた。「若手研究者の会」主催の研究交流会や国際シンポジウム中に設けられた Young Investigators' Mini-Symposium においては、本学学生の講演内容やプレゼンテーション力について、審査を担当した国内外の先生方から高い客観的評価を得ることができた。また、学外の国際学会などの場においても、博士後期課程在籍者が、「3rd International Peptide Symposium/28th European Peptide Symposium」における“Dr. Bert L. Schram Award (2004年)”、「XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism」における“Young Investigator Award (2007年)”、「30th European Peptide Symposium」におけるペプチド合成化学での最優秀賞“Thieme Chemistry Poster Award (2008年)”など、多くの賞を受賞した。これらの評価は、本拠点での人材育成が卓越したものであることを実証している。

以上のように、外部識者の評価や学会等における公平な客観的判断基準から、研究面・教育面のいずれにおいても、本拠点における世界最高水準の研究教育拠点形成の目的は十分に達成したと判断できる。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

・「若手研究者の会」の効用

博士後期課程の学生を中心とした学内の若手研究者有志 50 余名が「若手研究者の会」を立ち上げた。同会では毎年「研究交流会」を開催して大学院生やポスドクが英語を用いて発表を行うことにより、英語力やプレゼンテーション能力、コミュニケーション能力を向上させ、分野の異なる研究者同士の意見交換を通じて広い視野を養ってきた。その活動は開催を重ねるごとに発表におけるスキルや自主性が高まり、学外の先生方からも若手研究者の発表に対して非常に高い評価を得た。

・若手研究者レベルでの国際交流の活性化

「伝承から」が意味する伝承薬物の薬学研究を推進するために、2005年に中国・遼寧省の瀋陽薬科大学に COE 海外拠点室を開設し、同大学との

間に交換留学生制度を築いた。また、学内ではCOE 拠点室の国際交流部門担当者により、生活面に至るまで外国人研究者のサポートを充実させた。その結果、中国をはじめとする世界中の国々から若手研究者が集まるようになった。

若手研究者のための事業経費は、博士後期課程学生のRA制度や若手ポスドクの雇用という形以外にも、国際学会に参加するための旅費を支援するために費やされ、若手研究者が国際舞台で活躍する機会を増やした。また、本拠点においても、大規模な国際学会を5回、国内学会を8回、講演会を52回開催し、若手研究者が直接、第一線級の研究者と触れ合う機会を設けた。

・キャリアパス形成と人材の輩出

博士課程の修了後やポスドク経験者の進路は、日本学術振興会の海外特別研究員として海外(米国シカゴ大学)に留学中の者をはじめ、ワシントン大学、南カリフォルニア大学、パーデュ大学など、世界中の大学の准教授・助教、企業の研究職、臨床薬剤師などに就いて活躍している。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

・新たな革新的創薬論理の開拓

①糖尿病を代表とするメタボリック・シンドロームやアレルギー疾患などのように、非常に複雑な発症機序を有し単一の標的を阻害するだけでは十分な治療効果が期待できない疾患もある。本学で世界中から収集している伝承薬物の中には、多成分が渾然一体となって作用を及ぼし、結果的にそのような疾患に治療効果を発揮するものがある。そこで、抗アレルギー作用を示す甘茶に関して、その成分化合物が作用を及ぼす細胞内ネットワークの範囲を同定しプロテオーム解析の結果とつきあわせることにより、現在、多成分系薬剤の相乗効果や減毒効果の解明を進めている。また、本拠点では、伝承薬物とは別に、タンパク質の配列中に多くの生理活性ペプチド群「クリプタイド」が隠されていることを発見し、複数のクリプタイドが一体となって効能を示すことを明らかにした。

②アルツハイマー病やアレルギー疾患のように長年かけて徐々に病原が蓄積し発症するような難治性疾患に関しては、すでに生成してしまった病原物質を取り除くことも重要である。本学で

は、脳内に移植したミクログリア細胞が、アルツハイマー病の原因アミロイドを貪食・除去することを見出した。この成果は、新たな切り口による革新的アルツハイマー病治療法開発の可能性として、日経産業新聞や薬事日報に取り上げられた。

・世界水準の新たな学術的知見

③抗糖尿病伝承薬であるアーユルヴェーダ生薬「サラシア」より、有効成分の α -グルコシダーゼ阻害活性を持つ salacinol を世界に先駆けて構造決定し、医薬品に適した低分子化にも成功した。④分子認識を基盤としたタンパク質スペース探索の方法論により、アルツハイマー病の原因アミロイド形成に関わるプロテアーゼ β -セクレターゼ (BACE1) に対する阻害薬の医薬化学研究を行い、低分子として世界で初めて、実際の生きたマウスの脳内でアミロイド原因物質(A β ペプチド)の量を減少させる KMI-429 を開発した。この成果は、新聞各紙(日経、産経、毎日、読売、朝日など)やNHK テレビなどにも取り上げられた。

⑤ HIV プロテアーゼ阻害剤とその標的プロテアーゼとの複合体を中性子結晶構造解析という最新手法を用いて解析し、結合部位の水素結合や架橋水分子の存在などの詳細を明らかにした。この成果は *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 誌上に発表されて、新聞各紙(日経、毎日、京都、中日、科学新聞など)にも取り上げられた。

⑥ *O*-アシルイソペプチド法を応用した、光照射により瞬時に純粋な A β ペプチドに変換される「クリックペプチド」の開発に成功し、アルツハイマー病の発症メカニズムの核心に迫る研究ツールとして注目され、日本薬学会第126年会でハイライトされるとともに、*Wiley Encyclopedia of Chemical Biology* にも掲載され世界的に認知された。さらに、*O*-アシルイソペプチド法でペプチドを合成する際に有用な原料 *O*-アシルジペプチドユニットが商品化されて、現在、Novabiochem[®]から販売されている。⑦抗がん薬タキソイドの水溶性プロドラッグ化に成功し、日本薬学会の会員誌「ファルマシア」(2005年5月号)のEditor's Eye欄で取り上げられた。⑧チューブリンの重合を阻害しがん細胞の周囲の血管を壊すことを作用機序とするジケトピペラジン型抗がん薬 KPU-2 を開発し、臨床試験へと持ち込んだ。この成果は、京都新聞などに取り上げられた。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本拠点においては、本事業に参加する研究チーム・研究者を「統合創薬推進ユニット」と「創薬基盤技術開拓ユニット」とに分け、拠点リーダーの下でこれらを束ねる COE 運営委員会を組織した。COE 運営委員会の開催は 27 回を重ね、成果報告会や研究交流会を定期的で開催して学内の情報のやり取りを密にした。その結果、学内連携による数多くの研究成果が得られた。また、COE 海外拠点室を設置した中国・瀋陽薬科大学とも、生薬由来の抗糖尿病・抗アレルギー物質の探索、HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤の研究などで多くの共著論文が生まれた。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

「大学ランキング」(朝日新聞出版)の 2010 年度版最新号(2009 年 4 月 14 日発売)に掲載された「論文引用度指数ランキング(2003~2007 年)」において、本学は日本の大学・研究機関の中で総合で第 7 位となった。また、同誌における「化学論文抄録誌ランキング」では、米国化学会 Chemical Abstracts をもとに計算された大学教員一人あたりの論文数も、日本の医歯系大学の中で昨年に続き 2 年連続で第 1 位にランクされた。これらのデータは、まさに本学が規模こそ小さい単科大学ながらも国際的に競争力を持った大学であることを示している。

6) 国内外に向けた情報発信

公開シンポジウムや研究成果発表会の開催[主催・共催 12 回(うち 5 回は国際学会)、協賛 1 回]の他に、本拠点の教育研究の成果を広く知らせるため、ニュースレター誌 Frontier News を本事業期間中に計 13 回発行し、全国に広く配布した。また、ホームページ(和文・英文)を充実させ、シンポジウム・講演会の開催や公募などの情報を遅滞なく掲載した。開設以来、和英合わせて 5 万回以上のアクセスを数えている。

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)

補助金は、おもに R A 制度(5 年間でのべ 101 名を採用)やポスドク・研究員の採用(同 61 名)、特任教員等の雇用など人件費に充て、全体の 55%を占めた。また、研究消耗品、ニュースレターの編

集・発送費用や国際シンポジウム開催時の会議費等を含む事業推進費は 29%となった。その他、国内外の学会に参加・発表するための旅費や、外国人研究者の招へい旅費等に 4%が充てられた。総じて、拠点形成費等補助金はおもに人的資産の育成費用に充てられ拠点形成に効果的に使用されたと判断できる。

②今後の展望

薬学部 6 年制が進行する中、今後、本拠点で培った「創薬研究における高度な研究基盤」や「国際性豊かな若手研究者育成のための環境基盤」などを原資に、さらに国際的にアクティビティーの高い拠点大学へと発展させていきたい。

本拠点では、COE 海外拠点室を設けた中国・瀋陽薬科大学だけではなく、すでに、米国・ジョージ・ホプキンス大学、フロリダ大学、国立癌研究所、アボット・ラボラトリーズ、独国・ルール大学、韓国・延世大学など、海外の著名な大学や研究所と活発に共同研究を実施し、本拠点の目指す難治性疾患に対する薬剤設計を効率的に推進してきている。さらに、本学・創薬科学フロンティア研究センターと仏国・モンペリエ大学マックスムセロン生物分子研究所との間には、ペプチド医薬に関する新たな国際共同研究プロジェクトを準備している。

今後も外国人や社会人学生を積極的に受け入れ、R A 制度、インターンシップ制度、セミナー・国際シンポジウムの開催や、国際学会への参加・発表支援など、きめ細やかな対応を進めて行くことで、力量ある薬学研究者や高度な科学的知識を備えた薬剤師の育成に努め、小さくとも国際的に輝ける大学を目指す。

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)

このように拠点では、本 21 世紀 COE プログラムを端緒として、これまで学内で個々に推進してきた研究を「統合創薬」としてまとめあげ、国際的にも唯一無二の統合創薬教育研究拠点を形成してきた。今後ともこの事業を発展させ、人材の育成や難病治療薬の創製などを通して、社会貢献できる大学で在り続けたい。

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	京都薬科大学	拠点番号	K26
拠点のプログラム名称	伝承からプロテオームまでの統合創薬の開拓-生物分子基盤の革新的難病治療薬創製-		
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】			
<ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者(拠点リーダーを含む)が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、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 			
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Zyta Ziora, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso</u>: Small-sized BACE1 inhibitors. <i>Drugs of the Future</i>, 31 (1), 53-63 (2006). 2. Atsuhiko Taniguchi, Youhei Sohma, Maiko Kimura, Takuma Okada, Keisuke Ikeda, Yoshio Hayashi, Tooru Kimura, Shun Hirota, Katsumi Matsuzaki, Yoshiaki Kiso: "Click peptide" based on the "O-acyl isopeptide method": control of Aβ1-42 production from a photo-triggered Aβ1-42 analogue. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 128 (3), 696-697 (2006). 3. <u>Atsuhiko Taniguchi, Mariusz Skwarczynski, Youhei Sohma, Takuma Okada, Keisuke Ikeda, Halan Prakash, Hidehito Mukai, Yoshio Hayashi, Tooru Kimura, Shun Hirota, Katsumi Matsuzaki, and Yoshiaki Kiso</u>: Controlled production of Alzheimer's amyloid β peptide from a photo-triggered, water-soluble precursor "click peptide". <i>ChemBioChem</i>, 9 (18), 3055-3065 (2008). 4. <u>Shingo Nakatani, Koushi Hidaka, Ei'ichi Ami, Koichiro Nakahara, Akihiko Sato, Jeffrey-Tri Nguyen, Yoshio Hamada, Yasuko Hori, Nobuyuki Ohnishi, Akinori Nagai, Tooru Kimura, Yoshio Hayashi, Yoshiaki Kiso</u>: Combination of non-natural D-amino acid derivatives and allophenylnorstatine-dimethylthioprolin scaffold in HIV protease inhibitors have high efficacy in Mutant HIV. <i>J. Med. Chem.</i>, 51 (10), 2992-3004 (2008). 5. Motoyasu Adachi, Takashi Ohhara, Kazuo Kurihara, Taro Tamada, Eijiro Honjo, Nobuo Okazaki, Shigeki Arai, Yoshinari Shoyama, Kaname Kimura, Hiroyoshi Matsumura, Shigeru Sugiyama, Hiroaki Adachi, Kazufumi Takano, Yusuke Mori, Koushi Hidaka, Tooru Kimura, Yoshio Hayashi Yoshiaki Kiso, Ryota Kuroki: Structure of HIV-1 protease in complex with potent inhibitor KNI-272 determined by high resolution X-ray and neutron crystallography. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>, 106 (12), 4641-4646 (2009). 6. Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda, Toshio Morikawa, <u>Haihui Xie</u>, Seikou Nakamura, Osamu Muraoka: Phenylethanoid oligoglycosides and acylated oligosugars with vasorelaxant activity from <i>Cistanche tubulosa</i>. <i>Bioorg. Med. Chem.</i>, 14, 7468-7475 (2006). 7. Masayuki Yoshikawa, Fengming Xu, Toshio Morikawa, Yutana Pongpiriyadacha, Seikou Nakamura, <u>Yasunobu Asao</u>, Akira Kumahara, Hisashi Matsuda: Medicinal flowers. XII. New spirostane-type steroid saponins with antidiabetogenic activity from <i>Borassus flabellifer</i>. <i>Chem. Pharm. Bull.</i>, 55, 308-316 (2007). 8. Masayuki Yoshikawa, Toshio Morikawa, <u>Yi Zhang</u>, Seikou Nakamura, Osamu Muraoka, Hisashi Matsuda: Megastigmanes and their glucosides from the whole plant of <i>Sedum sarmentosum</i>. <i>J. Nat. Prod.</i>, 70, 575-583 (2007). 9. Seikou Nakamura, <u>Xuezheng Li</u>, Hisashi Matsuda, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Kikuji Yamaguti, Masayuki Yoshikawa: Bioactive constituents from Chinese natural medicines. XXVI. Chemical structures and hepatoprotective effects of constituents from roots of <i>Rhodiola sachalinensis</i>. <i>Chem. Pharm. Bull.</i>, 55, 1505-1511 (2007). 10. <u>Sumiaki Kodama</u>, Yoshio Hamashima, Kiyoharu Nishide, Manabu Node: Total synthesis of (-)-galanthamine by remote asymmetric induction. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, 43, 2659-2661 (2004). 11. Loïc Planas, <u>Muneto Mogi</u>, Hirofumi Takita, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node: A new efficient route to 4a-methyltetrahydrofluorenes: total synthesis of (±)-dichroanal B via intramolecular Heck reaction. <i>J. Org. Chem.</i>, 71, 2896-2898 (2006). 12. <u>Manabu Matoba</u>, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node: Development of a novel benzyl mercaptan as a recyclable odorless substitute of hydrogen sulfide. <i>Synlett</i>, 1930-1934 (2007). 13. Shun Hirota, Takumi Kawahara, Emanuela Lonardi, Ellen de Waal, Noriaki Funasaki, and Gerard W. Canters: Oxygen binding to tyrosinase from <i>Streptomyces antibioticus</i> studied by laser flash photolysis. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 127(51), 17966-17967 (2005). 14. Shun Hirota, Yukari Fujimoto, Jungkwon Choi, Naoki Baden, Noriko Katagiri, Masako Akiyama, Rinske Hulsker, Marcellus Ubbink, Toshihide Okajima, Teruhiro Takabe, Noriaki Funasaki, Yoshihito Watanabe, and Masahide Terazima: Conformational changes during apoplastocyanin folding observed by photocleavable modification and transient grating. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 128(23), 7551-7558 (2006). 15. Takata K, Kitamura Y, <u>Tsuchiya D</u>, Kawasaki T, Taniguchi T, Shimohama S: High mobility group box protein-1 inhibits microglial Aβ clearance and enhances Aβ neurotoxicity. <i>J. Neurosci. Res.</i>, 78 (6), 880-891 (2004). 16. Takata K, Kitamura Y, <u>Yanagisawa D</u>, Morikawa S, Morita M, Inubushi T, Tsuchiya D, Chishiro S, Saeki M, Taniguchi T, Shimohama S, Tooyama I: Microglial transplantation increases amyloid-β clearance in Alzheimer model rats. <i>FEBS. Lett.</i>, 581 (3), 475-478 (2007). 17. <u>Yanagisawa D</u>, Kitamura Y, <u>Inden M</u>, Takata K, Taniguchi T, Morikawa S, Morita M, Inubushi T, Tooyama I, Taira T, Iguchi-Arigo SM, Akaike A, Ariga H: DJ-1 protects against neurodegeneration caused by focal cerebral ischemia and reperfusion in rats. <i>J. Cereb. Blood Flow Metab.</i>, 28 (3), 563-578 (2008). 18. J. Uenishi, <u>M. Ohmi</u>: Total Synthesis of (-)-Laulimalide: Pd-Catalyzed Stereospecific Ring Construction of 3,6-Dihydro[2H]pyran Units. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, 44, 2756-2760 (2005). 19. J. Uenishi, <u>S. Aburatani</u>, T. Takami : Stereocomplexity and Stereoselective Synthesis of Triamine Molecules Bearing Four Chiral Carbon Centers: Stereodifferentiated Preparation of All 10 Stereoisomers of 2,6-Bis[1-(1-phenylethylamino)ethyl]pyridines. <i>J. Org. Chem.</i>, 72, 132-138 (2007). 20. <u>S. M. Hande</u>, N. Kawai, J. Uenishi: An Efficient Synthesis of 2- and 2,6-Substituted Piperidines Using Pd^{II}-Catalyzed 1,3-Chirality Transfer Reaction. <i>J. Org. Chem.</i>, 74, 244-253 (2009). 			

21. Yasushi Shono, Hisayo Nishihara, Yasuyuki Matsuda, Shiori Furukawa, Naoki Okada, Takuya Fujita, and Akira Yamamoto: Modulation of intestinal P-glycoprotein function by cremophor EL and other surfactants by an in vitro diffusion chamber method using the isolated rat intestinal membranes. *J. Pharm. Sci.*, **93**, 877-885 (2004).
22. Lin He, Yang Gao, Yulian Lin, Hidemasa Katsumi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto: Improvement of pulmonary absorption of insulin and other water-soluble compounds by polyamines in rats. *J. Control. Release*, **122**, 94-101 (2007).
23. Kentaro Sasaki, Kentaro Kogure, Shinji Chaki, Yoshio Nakamura, Rumiko Moriguchi, Hirofumi Hamada, Radstin Danev, Kunika Nagayama, Shiro Futaki, Hideyoshi Harashima: An artificial virus-like nano carrier system: Enhanced endosomal escape of nano-particles via synergistic action of pH-sensitive fusogenic peptide derivatives. *Anal. Bioanal. Chem.* **391**, 2717-2727 (2008).
24. Takashi Nakamura, Rumiko Moriguchi, Kentaro Kogure, Nilabh Shastri, Hideyoshi Harashima: Efficient MHC class I Presentation by Controlled Intracellular Trafficking of Antigens in Octaarginine-modified Liposomes. *Mol. Ther.* **16**, 1507-1514 (2008).
25. Rumiko Moriguchi, Kentaro Kogure, Hideyoshi Harashima: Non-linear pharmacodynamics in the transfection efficiency of a non-viral gene delivery system. *Int. J. Pharm.* **363**, 192-198 (2008).
26. Nobuaki Mizutani, Takeshi Nabe, Masanori Fujii, Shin Yoshino, and Shigekatsu Kohno: Involvement of peroxynitrite in pollen-induced nasal blockage in guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.*, **582**, 139-144 (2008).
27. Takeshi Nabe, Naoki Tsuzuki, Yasuyoshi Ohtani, Nobuaki Mizutani, Seiko Watanabe, Masanori Fujii, Makoto Yoshimura, Masaaki Nagasawa, and Shigekatsu Kohno: Important roles of tachykinins in the development of allergic nasal hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy*, **39**, 138-146 (2009).
28. Aoki, S., Hirakata, Y., Kondoh, A., Gotoh, N., Yanagihara, K., Miyazaki, Y., Tomono, K., Yamada, Y., Kohno, S., and Kamihira, S. : Virulence of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 1876-1878 (2004).
29. Chuanchuen, R., Murata, T., Gotoh, N., and Schweizer, H.P. : Substrate-dependent utilization of OprM or OpmH by the *Pseudomonas aeruginosa* MexJK efflux pump. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 2133-2136 (2005).
30. Hatazawa R, Ohno R, Tanigami M, Tanaka A. and Takeuchi K: Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isozymes in healing of indomethacin-Induced small intestinal lesions in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **18**: 691-699 (2006).
31. Watanabe T, Higuchi H, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Takeuchi K. and Arakawa T: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is toll-like receptor 4 dependent. *Gut.*, **57**, 181-187 (2008).
32. Laine L, Takeuchi K. and Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, **135**, 41-60 (2008).
33. Nicholson, B., Lloyd, G. K., Miller, B. R., Palladino, M. A., Kiso, Y., Hayashi, Y., Neulteboom, S. T. C. NPI-2358 is a tubulin-depolymerizing agent: in vitro evidence for activity as a tumor vascular-disrupting agent. *Anti-Cancer Drugs*, **17** (1), 25-31 (2006).
34. Sydnese, M. S., Hayashi, Y., Sharma, V. K., Hamada, T., Bacha, U., Barrila, J., Freire, E., Kiso, Y.: Synthesis of glutamic acid and glutamine peptides possessing a trifluoromethyl ketone group as SARS-CoV 3CL protease inhibitors. *Tetrahedron*, **62** (36), 8601-8609 (2006).
35. Hayashi, Y., Regnier, T., Nishiguchi, S., Sydnese, M. O., Hashimoto, D., Hasegawa, J., Katoh, T., Kajimoto, T., Shiozuka, M., Matsuda, R., Node, M., Kiso, Y.: Efficient Total Synthesis of (+)-Negamycin, a Potential Chemotherapeutic Agent for Genetic Diseases. *Chem. Commun.*, (20), 2379-2381 (2008).
36. Yuri Yamazaki, Kyoko Kohno, Hiroyuki Yasui, Yoshiaki Kiso, Miki Akamatsu, Benjamin Nicholson, Gordafaried Deyanat-Yazdi, Saskia Neuteboom, Barbara Potts, G. Kenneth Lloyd, Yoshio Hayashi: Tubulin Photoaffinity Labeling by Biotin-Tagged Derivatives of Potent Diketopiperazine Anti-Microtubule Agents. *ChemBioChem*, **9** (18), 3074-3081 (2008).
37. Hisashi Matsuda, Shin Ando, Toshio Morikawa, Shinya Kataoka, Masayuki Yoshikawa: Structure-activity relationships of 1'S-1'-acetoxychavicol acetate for inhibitory effect on NO production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1949-1953 (2005).
38. Hisashi Matsuda, Kazutoshi Yoshida, Katsutoshi Miyagawa, Yasunobu Asao, Saya Takayama, Souichi Nakashima, Fengming Xu, Masayuki Yoshikawa: Rotenoids and flavonoids with anti-invasion of HT1080, anti-proliferation of U937, and differentiation-inducing activity in HL-60 from *Erycibe expansa*. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1539-1546 (2007).
39. Masayuki Yamashita, Navnath Dnyanoba Yadav, Takeshi Sawaki, Ikuko Takao, Ikuo Kawasaki, Yasuko Sugimoto, Akemi Miyatake, Kousuke Murai, Ayano Takahara, Ai Kurume, and Shunsaku Ohta: Asymmetric Total Synthesis of (-)-Linderol A. *J. Org. Chem.*, **72**, 5697-5703 (2007).
40. Navnath Dnyanoba Yadav, Masayuki Yamashita, Yumiko Saya, Ai Kurume, Ikuo Kawasaki, and Shunsaku Ohta: A novel skeleton transformation of 2a-substituted 2a,8b-dihydro-3H-benzo[b]cyclobuta[d]pyran-3-ones to 2-(2-Oxoethyl)-2H-1-benzopyrans promoted by a combination of ZnI₂, organic base and H₂O. *Synlett.*, **3**, 428-432 (2008).
41. Inden M, Kitamura Y, Kondo J, Hayashi K, Yanagida T, Takata K, Tsuchiya D, Yanagisawa D, Nishimura K, Taniguchi T, Shimohama S, Sugimoto H, Akaike A: Serofendic acid prevents 6-hydroxydopamine-induced nigral neurodegeneration and drug-induced rotational asymmetry in hemi-parkinsonian rats. *J. Neurochem.*, **95**(4), 950-961 (2005).
42. Inden M, Taira T, Kitamura Y, Yanagida T, Tsuchiya D, Takata K, Yanagisawa D, Nishimura K, Taniguchi T, Kiso Y, Yoshimoto K, Agatsuma T, Koide-Yoshida S, Iguchi-Arigo SM, Shimohama S, Ariga H: PARK7 DJ-1 protects against degeneration of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease rat model. *Neurobiol. Dis.*, **24**(1), 144-158 (2006).
43. Inden M, Kitamura Y, Takeuchi H, Yanagida T, Takata K, Kobayashi Y, Taniguchi T, Yoshimoto K, Kaneko M, Okuma Y, Taira T, Ariga H, Shimohama S: Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *J. Neurochem.*, **101**(6), 1491-1504 (2007).
44. Nishimura K, Kitamura Y, Inoue T, Umesono Y, Sano S, Yoshimoto K, Inden M, Takata K, Taniguchi T, Shimohama S, Agata K: Reconstruction of dopaminergic neural network and locomotion function in planarian regenerates. *Dev. Neurobiol.*, **67**(8), 1059-1078 (2007).
45. Yoko Saikawa, Kimiko Hashimoto, Masaya Nakata, Masato Yoshihara, Kiyoshi Nagai, Motoyasu Ida, Teruyuki Komiya: The Red Sweat of the Hippopotamus. *Nature*, **429**, 363 (2004).
46. Masanori Matsuura, Mina Yamada, Yoko Saikawa, Kazuo Miyairi, Toshikatsu Okuno, Katsuhiko Konno, Jun'ichi Uenishi, Kimiko Hashimoto, Masaya Nakata : Bolevenine, a Toxic Protein from the Japanese Toadstool *Boletus venenatus*. *Phytochem.*, **68**, 893-898 (2007).
47. Masanori Matsuura, Yoko Saikawa, Kosei Inui, Koichi Nakae, Masayuki Igarashi, Kimiko Hashimoto & Masaya Nakata : Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning. *Nature Chem. Biol.*, doi:10.1038/nchembio.179.

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))

国際シンポジウム

- 1) 2004年11月20-22日, 琵琶湖ホテル(滋賀), 国際薬理学学会消化器部門サテライトシンポジウム(IUPHAR-G I Symposium2004), 参加者91名(外国人40名), 主な招待講演者: Gunnar Flemstrom (Uppsala Univ., Sweden), Peter Holzer (Medical Univ. of Graz Universitatplatz, Austria), Yvette Tache (UCLA, USA)他.
- 2) 2005年9月17-18日, 京都薬科大学愛学ホール, 国際シンポジウム; 創薬・天然物ー有機合成化学の展望ー(International Symposium: "New Developments in Synthetic Organic Chemistry of Natural Products and Medicines"), 参加者353名(外国人29名), 主な招待講演者: K. C. Nicolaou (The Scripps Research Institute, USA), Shahriar Mobashery (Univ. of Notre Dame, USA), Phil S. Baran(The Scripps Research Institute, USA)他9名.
- 3) 2006年3月5-6日, 京都薬科大学愛学館, COE海外拠点室開設記念合同国際会議; 統合創薬科学国際シンポジウムー伝承から構造生物学まで/難治性疾患を標的とした創薬科学研究発表会(Joint International Symposium on Integrated Medicinal Science for Drug Discovery - Tradition to Structural Biology /Medicinal Science Research on Difficult Diseases), 参加者211名(外国人36名), 主な招待講演者: Jean Martinez (Univ. Montpellier, France), Ernest Freire (Johns Hopkins Univ., USA), Chunfu Wu (Shenyang Pharmaceutical Univ., China)他15名.
- 4) 2006年11月10-12日, 京都薬科大学愛学館, 第2回国際生物分子と関連化合物シンポジウム(2nd International Symposium on Biochemicules and Related Compounds), 参加者179名(外国人55名), 主な招待講演者: Stephen Kent (Univ. of Chicago, USA), Tom Muir (The Rockefeller Univ., USA), Annette Beck-Sickinger (Univ. of Leipzig, Germany)他14名.
- 5) 2008年12月13日, 京都薬科大学愛学館, 国際シンポジウム: International Symposium on Integrated Medicinal Science- On the basis of traditional medicine to biomolecular system -, 参加者230名(外国人25名), 主な招待講演者: Jean Martinez (Univ. Montpellier, France), Ernest Freire (Johns Hopkins Univ., USA), 饗場弘二(名古屋大学), 深水昭吉(筑波大学).

その他、国内学会を8回開催し、総計13回の学会・シンポジウムを執り行った。

国際セミナー(創薬科学フロンティア研究センター特別講演会)

- 1) 2005年5月13日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 1, 参加者30名(外国人5名), 招待講演者: 樋口芳樹(兵庫県立大学).
- 2) 2005年9月20日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 2, 参加者27名(外国人7名), 招待講演者: Kit S. Lam (Univ. of California, Davis, USA) .
- 3) 2005年11月12日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 3, 参加者35名(外国人12名), 主な招待講演者: Ben M. Dunn(Univ. of Florida College of Medicine, USA), Alexander Wlodawer (National Cancer Institute, USA).
- 4) 2006年4月17日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 4, 参加者37名(外国人4名), 招待講演者: Istvan Toth (Univ. of Queensland, Australia).
- 5) 2006年6月20日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 5, 参加者34名(外国人6名), 招待講演者: Michael S. Wolfe (Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, USA).
- 6) 2006年10月24日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 6, 参加者22名, 招待講演者: Zhong-Xian Huang (Fudan Univ., China), Henryk Kozlowski (Wroclaw Univ., Poland).
- 7) 2008年3月24日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 7, 参加者22名(外国人2名), 招待講演者: 黒木良太(日本原子力研究開発機構).
- 8) 2008年8月26日, 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター 会議室, "Structural Biology & Drug Discovery Frontier" Series 8, 参加者31名(外国人4名), 招待講演者: Alla Gustchina (National Cancer Institute, USA), Alexander Wlodawer (National Cancer Institute, USA).

その他、特別講演会・公開学術講演会等を開催し、総計52回の講演会・セミナーを執り行った。

2. 教育活動実績【公表】

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

本拠点では、申請時に掲げた「みずみずしい感覚と優れた論理的思考を合わせ持つ力量ある薬学研究者の育成」を実現すべく、一貫して若手研究者の育成・支援に力を注いできており、中間評価時には、特に教育面において最も高い評価を得ている。

「若手研究者の会」の設立と効用

本拠点では、当初より学内の若手研究者の有志 50 余名が「若手研究者の会」を結成し、毎年、研究交流会を開催して大学院生やポスドクが英語を用いて発表を行うことにより、英語力やプレゼンテーション能力、コミュニケーション能力を向上させ、分野の異なる研究者同士の意見交換を通じて広い視野を持つ人材の育成を図ってきた。その結果、開催を重ねるごとに内容等がレベルアップしており、事業担当者からの評価も高かった。また、実際に、最近では若手研究者自らの企画で学外より講師を招いて講演会を行うなど自主的な活動を広げているが、それら学外講師の先生方からも若手研究者の講演内容やプレゼンテーションに対して非常に高い評価をいただいている。最終年度となった 2008 年 12 月には、国際シンポジウムの中で若手研究者ミニシンポジウムを併催し、国内外から招いた演者の先生方に審査を依頼して、優秀な発表者には賞状と研究費を与えて表彰した。

若手研究レベルでの国際交流の活性化

中国の瀋陽薬科大学に COE 海外拠点室を設置して同大学との間に交換留学生制度を築くとともに、学内には、COE 拠点室に国際交流部門担当者を常駐させ、生活面に至るまで外国人研究者のサポートを充実させた。その結果、中国以外にも、フランス、ドイツ、カナダ、ポーランド、インドなど世界中の国々から若手研究者を積極的に受け入れ、現在は、博士後期課程在籍者のうち、外国人が 30%前後を占めるようになった。また、逆に、本学の学生のうち希望する者には、夏季休暇を利用して海外の大学などに渡航させ短期研修を行うインターンシップ制度を設けた。

さらに、本拠点では、直接経費のうち 55%を人件費や若手研究者の活動に充てるなど人材育成のために経費を使用してきた。その額の多くは、博士後期課程学生の R A 制度や若手ポスドクの雇用に使われてきたが、若手研究者の国際学会での発表を奨励し、そのための旅費を援助するなどその他の経済的支援にも支出した。また、学内でも、大規模な国際学会を 5 回、国内学会を 8 回、講演会を 52 回開催し、若手研究者が直接、第一線級の研究者と触れ合うことができる機会を積極的に設けた。

細やかな指導体制の確立

博士後期課程の学生を経済的に支援する R A 制度を導入するとともに、COE R.A.一人に対して、指導教官以外に自己の所属しない研究室の事業推進担当者の中からサブメンター（副指導者）を少なくとも 1 名選任するサブメンター制度を導入した。サブメンターは COE R.A.の研究活動だけではなく学生生活全般にわたる助言を行い、よりきめ細やかな指導を徹底し、年度末にはサブメンターからの担当所見を集めて検証を行った。

また、リエゾンラボとしてプロテオーム支援室を開設し、学内の若手研究者や学生に短期研修を行ったり最新技術に関する講習会やコロキウムを開催して、基礎的な研究能力を向上させるとともに新たな連携研究の端緒となって学内を活性化した。

取り組み結果としての実際の顕著な成果

これまでの取り組みは、国内外での若手研究者の活躍に大きく反映されており、実際に、博士後期課程在籍者が、国際学会などの発表の場では、「3rd International Peptide Symposium/28th European Peptide Symposium」における“Dr. Bert L. Schram Award (2004 年)”、「XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism」における“Young Investigator Award (2007 年)”、「30th European Peptide Symposium」におけるペプチド合成化学での最優秀賞“Thieme Chemistry Poster Award (2008 年)”など、また、学会組織から贈られるものでは、“平成 18 年度日本消化管学会奨励賞(2007 年)”や“平成 20 年度日本薬学会近畿支部奨励賞(2008 年)”など、多くの賞を受賞している(他にもポスター賞や Travel Award 等、ここ 5 年間で計 11 件受賞)。これら国内外の場での公平な審査による非常に高い評価は、本拠点での若手研究者育成の卓越した成果・実績であると考えられる。

キャリアパス形成と人材の輩出

博士課程の修了後や本学でのポスドク経験者の進路は、日本学術振興会の海外特別研究員として海外(米国シカゴ大学)に留学中の者をはじめ、ワシントン大学、南カリフォルニア大学、パーデュ大学など、世界中の大学の准教授・助教、企業の研究職、臨床薬剤師などに就いて活躍している。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は概ね達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、統合創薬の研究教育拠点を目指し、大学から経費支援が行われ、創薬研究の推進を軸に力量ある薬学研究者の養成に向けた取組みが行われており、新しい創薬シーズを複数創出するなど、注目すべき成果をあげたものの、人材育成としての拠点形成については明確でない。

人材育成面については、力量ある薬学研究者及び臨床系薬学博士の学位を持つ薬剤師の育成を目指し、多くの博士課程在籍者数が確保され、目標とした人材育成に向けた新しいカリキュラムやサブメンター制度などが計画されていたが、それらがどのように有機的・組織的に実施され、どのように機能したのか明確になっておらず、拠点としての組織的取組みがどの程度行なわれたのか明らかでない。

研究活動面については、拠点リーダーが中心となってアルツハイマー病や糖尿病治療薬のシーズの開発に成功したことや、外部資金の導入が高いことは評価できる。しかしながら、これらの研究成果の達成に拠点形成がどのように効果的であったのか、また、組織的な連携体制がどのように機能したのかについて、明確にする必要がある。

今後は、伝承薬物と革新的医薬創製技術の融合及び実用化に向けたシステムづくりが強く望まれる。