

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	東京大学	学長名	小宮山 宏	拠点番号	A 0 9	
1. 申請分野	A<生命科学> B<化学・材料科学> C<情報・電気・電子> D<人文科学> E<学際・複合・新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	戦略的基礎創薬科学 (Strategic Approach to Drug Discovery and Development in Pharmaceutical Science) ※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>(生化学)(薬理学)(医薬品化学)(生物分子構造学)(細胞生物学)					
3. 専攻等名	大学院薬学系研究科：生命薬学専攻、分子薬学専攻、機能薬学専攻 分子細胞生物学研究所：分子構造・創生大部門、分子機能・形成大部門、細胞機能情報研究センター					
4. 事業推進担当者	計 19 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) Sugiyama Yuichi) 杉山 雄一 (Irimura Tatsuro) 入村 達郎 (Katada Toshiaki) Katada Toshiaki) 堅田 利明 (Iwatsubo Takeshi) 岩坪 威 (Shibasaki Masakatsu) 柴崎 正勝 (Fukuyama Tohru) 福山 透 (Kobayashi Shu) 小林 修 (Nagano Tetsuo) 長野 哲雄 (Hashimoto Yuichi) 橋本 祐一 (Sato Yoshinori) 佐藤 能雅 (Shimada Ichio) 嶋田 一夫 (Matsuki Norio) 松木 則夫 (Arai Hiroyuki) 新井 洋由 (Ichijo Hidenori) 一條 秀憲 (Ebizuka Yutaka) 海老塚 豊 (平成26年4月1日 追加) (Toyoshima Chikashi) 豊島 近 (Tokuda Hajime) 徳田 元 (Naito Mikihiro) 内藤 幹彦 (Kirino Yutaka) 桐野 豊 (平成26年3月31日 辞退)	大学院薬学系研究科 生命薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 生命薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 分子薬学専攻・教授 分子細胞生物学研究所 分子構造・創生大部門・教授 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 生命薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 生命薬学専攻・教授 大学院薬学系研究科 衛生化学 (薬博) 細胞情報学 (薬博) 天然物化学 (薬博) 生体超高分子 (理博) 細胞形成 (農博) 高次機能 (薬博) 神経生物物理学 (薬博) 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻・教授	分子薬物動態学 (薬博) 生体異物学 (薬博) 生理化学 (薬博) 臨床薬学 (医博) 有機合成化学 (薬博) 天然物合成化学 (Ph.D) 有機反応化学 (理博) 薬品代謝化学 (薬博) 生体有機化学 (薬博) 蛋白構造生物学 (薬博) 生命物理化学 (理博) 薬品作用学 (薬博) 衛生化学 (薬博) 細胞情報学 (薬博) 天然物化学 (薬博) 生体超高分子 (理博) 細胞形成 (農博) 高次機能 (薬博) 神経生物物理学 (薬博)	ゲノム創薬研究、血細胞膜輸送形成及び形成維持 異物・アミロイド貪食機構研究 細胞死・ストレスの静電云量機構研究 γ, βセクレターゼ、プレセニリン研究 AD治療薬・脂質代謝modulatorリード化合物創製 γ-セクレターゼ抑制剤の合成 コンピナトリアル合成研究 蛍光プローブ開発の基礎研究 AD治療薬リード化合物創製 病因蛋白質X線構造解析の基礎研究 膜蛋白質NMR解析の基礎研究 Aβのシナプス伝達障害機構研究 ADとコレステロールに関する研究 Aβによる細胞死におけるASK-1の役割 生物活性天然物の探索研究 膜蛋白質立構機構解析 膜蛋白質の局在化に関する研究 癌化学療法に関する研究 神経系の機能変化の測定			
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 4	1 5	1 6	1 7	1 8	合 計
交付金額(千円)	228,000	175,000	151,000	157,000 (15,700)	149,420 (14,942)	860,420 (30,642)

6. 拠点形成の目的

以下に掲げる“戦略的基礎創薬科学”創成のための拠点形成を目指すものである。「薬」は、疾病を治療あるいは予防し、ヒトの身体をより健全な状態に保つために用いられるが、その多くは体外から摂取する低分子化合物で、長い人類の歴史の中で育まれてきたものである。最近では、遺伝子治療・再生医療といった生物学的な治療法の開発も進められているが、様々な急性及び慢性疾患に対しては、今後も効果のある低分子化合物による薬物治療法が主要な治療法となろう。ヒトの身体的设计図である遺伝子のほとんど全ては、翻訳された結果生じる蛋白質が生物的功能を発揮することによって意味をもつが、現代生物学の爆発的な進展により、薬は生体内のある特定の分子、特に蛋白質と相互作用し、その機能をモジュレート（活性化または不活化）することによって効果を発揮することが明らかになってきた。ヒト全ゲノムの解明を中心とした生物に対する物質的理解の飛躍的前進は、生体内の特定の病因蛋白質を基軸とした創薬研究を可能としている。すなわち、現代の創薬は、病気の鍵となる標的分子の発見、作用する低分子化合物の探索、そして*in vivo*における薬理効果の検証というラショナルな過程としての創薬科学に基づいて行われようとしている。

当研究組織においては、個々の分野、例えば生化学・分子生物学、有機合成化学、薬理学、そして構造生物学といった創薬に必要なほとんど全ての研究陣を配置し、それぞれが先端的研究を行ってきた。しかしながら、新しい流れとなる創薬科学の観点から、また世界的な創薬競争の激化の中では、これまでの学問の枠組みに囚われない新しい境界分野の研究領域を創成し、新しい生物学的発見（例えば、新しい蛋白質の発見や新しい合成法の開発など）を速やかに創薬探索に応用していくことが必須の課題である。この問題を克服することにより、新しい基礎学問の発展と資源小国・教育大国として国際的なリーダーシップをとることを願う我が国の基盤産業としての医薬品産業を担う人材の養成が可能となる。

本拠点形成の目的は、創薬の基礎となる病気の生物学、構造生物学、有機合成化学および薬理学をダイナミックに連携させることにより、薬学独特のアプローチである「生体機能をモジュレートする低分子化合物の創製」というコンセプトをさらに先鋭化・戦略化させ、学問としての「創薬科学」を創成することにある。このような拠点形成により、先端の医薬品のシーズ開

発が可能になるのみでなく、特異的蛋白質を標的としてその機能を制御する新しい低分子化合物が開発できれば、ノックアウトマウス等の遺伝子改変技術と同様に、生物現象を解明する上で非常に有用なプローブを提供することにもなる。

当研究機関の生物グループでは、これまでもGTPを介するG蛋白質の制御、リン酸化・脂質修飾による細胞内情報伝達、糖鎖による細胞間情報伝達、脂質-蛋白質間相互作用といった、生体内低分子と蛋白質の解析を進めてきた多くの実績があり、また多くの研究スタッフが薬と生体分子との相互作用という共通した側面に関わってきている。さらに、様々な有機化合物の合成、新しい反応法の開発、全合成の達成等、世界に誇る有機化学研究陣を擁している。特に、生体分子との相互作用において重要な立体配位特異的合成という分野において、合成グループは世界を圧倒的にリードしている。また、構造生物学グループも数々の重要な蛋白質の立体構造を明らかにしてきた実績がある。新しい標的の発見からその機能を制御する低分子の開発、創薬シード化合物の創出といった一連の研究が、迅速かつ先端的技术で遂行され得るような研究組織は他に類を見ない。さらに、本拠点計画では、研究室間の交流を通して領域間に跨る知識や考え方をもつ大学院学生、若手研究者の人材養成も重要な視点としており、そこから、次世代を担う新しい創薬科学の創成も期待できる。

7. 研究実施計画

病気を分子のレベルで理解しこれに基づいて新しい治療方法を開発するための創薬科学とは、病気の鍵となる蛋白質を見出し、その機能調節の機構を理解し、その知識に基づいて「くすり」による蛋白質機能の正常化を計ることに他ならない。このような研究を大学において実現するには、物理、化学、生物学といった従来の枠組みにとらわれない新たな学問領域「創薬科学」の形成が必要であり、「戦略的基礎創薬科学」拠点はその実現を目標としている。

本事業を担当する各研究グループは、既にそれぞれの研究分野において高い実績を挙げているが、本申請の研究期間内に分野を横断して創薬研究を遂行するために、対象となる疾患を幾つかに絞ることとする。特に、アルツハイマー病、動脈硬化、糖尿病といった老人性疾患を中心に、戦略的創薬科学を推進する。本研究科では既に、アルツハイマー病（AD）の病因であるアミロイドβ（Aβ）の形成機構とAβのシナプス

伝達・記憶形成抑制機構に関する先端的な研究（岩坪、松木）、 $A\beta$ の産生酵素 β および γ セクレターゼの阻害剤の開発（岩坪、福山）、動脈硬化形成に関わる新しい脂質メディエーター受容体とその阻害剤の開発（柴崎、新井）、新しい細胞内金属イオン検出試薬の開発と虚血脳での亜鉛イオンの特異的増加の発見（長野、松木）、新規G蛋白質の発見と構造解析（堅田、嶋田）等、組織横断的な研究も開始されている。標的となる蛋白質とその調節機構が明らかになれば、医薬化学に造詣の深い本邦最高水準を誇る有機合成化学研究室により、最先端の合成技術を駆使し多数かつユニークなリード化合物を合成することが可能となる。また、経験豊富なNMR、X線構造解析グループが、アルツハイマー病の病因であるアミロイド β の産生に関わるプレセニリンをはじめとする病因蛋白質の立体構造をX線（佐藤、豊島）、低温電顕（豊島）などの最新技法を駆使して解明するとともに膜局在化機構を解明し（徳田）、さらにNMRを用いた化合物と標的蛋白質の結合を詳細に解析する（嶋田）。また、細胞死経路や蛋白質分解を可視化するプローブを創製し、生きた細胞・個体レベルでの病態・薬効解析を実現する（長野）。

このように、（1）生物系グループによる病因、疾病の鍵となる標的分子（遺伝子、蛋白質）の発見と、創出された薬物の薬効評価、（2）有機合成グループによる病因蛋白質を標的とした低分子化合物の創出及び新しい合成法の開発、（3）構造解析グループによる標的蛋白質の立体構造解析、薬物と標的の相互作用解析と薬物の最適化予測、という役割のもとお互いのグループ間での情報交換を密にしながら戦略的に研究を推進する。さらに、 γ セクレターゼ阻害薬、脂質メディエーター修飾薬など、新規の低分子化合物が見出されつつあるテーマについては、さらに集中的に研究を進め、産業レベルでの実用化推進も考慮していく。医薬としての実用化を進めるに当り、その効果、副作用、薬物動態について、患者遺伝形質のゲノムワイドな検討を推進し、テーラーメイド創薬の実現も具体化していく（杉山）。

中間評価においても肯定的に評価頂いたように、当該研究教育拠点においては、従来強力に推進してきた生物科学、有機化学、物理化学各方面における基礎科学的な高度の研究教育活動を基盤として、創薬を共通の目標と見据えることにより、「創薬科学」の理論構築と実践に向けて、研究室横断型の教育研究体制の確立を積極的に図ってきた。中間評価後の時点で、COE活

動から得られた具体的な創薬シード候補として（1）アルツハイマー病治療薬としての γ セクレターゼ阻害薬（2）リゾフォスファチジン酸受容体修飾薬（3）一酸化窒素発生薬などが具現化しつつある。これらのシード候補を各研究グループの専門性を傾注することによりさらに育て、大学発の医薬品シーズにまで育て上げる。

本拠点計画では、研究室横断型研究を積極的に推進していくことになり、その必然的結果として、境界領域における新しい学問の創生が期待され、さらに現在勃興しつつあるポストゲノムシークエンス時代を見据えたプロテオミクス・メタボロミクス、in-silico biology、virtual clinical trial 等の最新科学を導入し創薬に応用する。このように、本研究拠点は、従来大学内において独立に歩んできた生物系、有機系、物理系の幅広い先端研究室を創薬科学という命題のもと一挙に集約するものであり、そこから、新しい学問の創成と研究者を育てることにつながる。

8. 教育実施計画

これまで、東京大学大学院薬学系研究科ならびに分子細胞生物学研究所の博士課程の大学院生および博士研究員は、それぞれ専門とする領域の研究に100%のエネルギーを注いできた。この事実自体否定すべきことではないが、創薬を目指す基礎研究を展開する上では大きな問題点がある。すなわち、研究領域間の融合が非常に困難な事である。そこで、創薬に必須の様々な科学のセミナーあるいは講演会を頻繁に開催し、多方面の研究分野に分散している大学院生、博士研究員が幅広い科学知識を修得できるようにする。もう一つの特徴ある計画としては新しいタイプの創薬科学研究者を養成すべく、以下のような教育上の取り組みも実施する。すなわち、抗アルツハイマー病薬の開発研究（研究拠点実施計画参照）と同時に幅広い創薬科学を目指して、各小講座間における共同研究を積極的に推進する。現時点でもこの種の共同研究は実施されているが、さらなる充実をはかりたい。具体例を挙げるならば、抗動脈硬化薬を目指したLPA(lysophosphatidic acid) アンタゴニスト等の科学研究である。具体的にこの研究では、有機合成化学教室の大学院生が設計、合成した化合物を衛生化学教室へ持ち込み、他教室のスタッフからの指導を受け生物活性を自分自身で評価する研究体制をとる。さらに、2-3の新しい共同研究プロジェクトを発足させて老化関連疾患の治療のための創薬の基盤作りに取り組む。このような研究を通して分子設計、有機合成、生物化学すべてに幅広い知

識と研究上の技術を兼ね備えた研究者を養成できると考える。上述した活動を成功させるためには、必然的に経済的支援が必須のものである。この他博士課程大学院生の経済状況も大変厳しいものがあり支援する必要がある。このような状況に鑑み、以下に述べるように、博士研究員の採用を含めて、21世紀COE経費を大学院生等の経済的支援に積極的に活用したい。一方、若手研究者（教員）の養成も積極的に実施したい。

(1) 博士課程院生に対する研究拠点形成アシスタントとしての経済的支援

本支援プログラムを強力に推進することにより、博士課程大学院生がその学資を家族の支援やアルバイトに依存せず、研究に集中するという欧米と同水準の体制の確立がはじめて可能となる。またその実績に対する評価も厳正に行うため、研究成果発表会を開催し継続の可否を審査する。また毎年、総計45-50名の博士課程学生が学位を取得し、その半数程度がポスドク（海外留学を含む）として他の研究施設において研究活動を続行した実績からを見ても、流動性に富んだ若手研究者の輩出に多大な成果があったと言える。しかし総予算が初年度に比し5000万円以上減額された15年度以後、当初の支援計画を維持することに困難が生じ、他の直接研究遂行経費の緊縮を余儀なくされた。本大学院生支援プログラムをCOEプロジェクト終了後も維持するには、年間約7000万円の奨学資金が必要となる。この点については国立大学の法人化も視野に入れ、競争的研究資金によるリサーチアシスタント雇用や、研究科独自の取り組みによる民間資金の調達など、具体的な方策を固めつつある。また狭隘な院生の研究環境は大きな問題となっていたが、約12億円にのぼる製薬企業からの寄付により10階建の研究棟を17年度に建設することができており、かように教育研究のインフラ整備にも多大な努力を傾注している。

(2) 創薬科学研究の総合的高度専門教育の推進

生物系、物理化学系、有機化学系の枠にとらわれず、総合的に創薬科学を学べる体制を強化するため、17年度以降も年1回の頻度でCOE国際シンポジウムを開催し、大学院生のみならず研究科教員に対する動機付けの場とする。また、アルツハイマー病、脂溶性活性物質、糖尿病薬、イメージング、細胞死、感染症の6つの創薬プロジェクトのそれぞれにおいて生命科学と有機化学の合同セミナーをさらに頻回に開催し、大学院生教育の機会を拡大する予定である。企業との連携客員講座に加えて、平成16年度より正式に設置が認

可された「医薬品評価科学講座」を拠点リーダーの杉山が率いることになり、創薬科学教育の一翼を担うことができる。

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

創薬に直結したテーマに関して、研究室横断型研究の体制が完全に固まった。

本拠点形成の目的は、創薬の基礎となる病気の生物学、構造生物学、有機合成化学および薬理学をダイナミックに連携させることにより、薬学独特のアプローチである「生体機能をモジュレートする低分子化合物の創製」というコンセプトをさらに先鋭化・戦略化させ、学問としての「創薬科学」を創成することにあった。具体的にはアルツハイマー病創薬を目指す岩坪・福山・創薬理論科学グループ、脂溶性mediatorや感染症を標的とする柴崎・新井グループ、が大きな成果を挙げた。アルツハイマー病研究グループでは、有機合成グループ（福山ら）の開発した光感応性γセクレターゼ阻害剤プローブを用い、代表的な阻害剤DAPTおよびCompound Eの標的がプレセニリンにあることを証明した。また分子・構造生物学的アプローチにより、γセクレターゼには加水分解を可能とする親水性ポア構造があることをはじめて実証した。脂溶性mediator研究グループでは、LPA3受容体に特異的なアゴニストを創出し、着床、胎児形成などにおけるLPA3の新規の薬理作用をさらに解明した。一酸化窒素研究グループでは、新規のNOドナーを創出した。このように病態の鍵分子を標的としてその病態生物学的メカニズムを解明するとともに、病的過程の阻害分子を見出し、治療薬の創出をはかるという戦略は、着実な成果を挙げた。

最終年度には、21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」第4回国際シンポジウム「戦略的創薬科学：創薬標的の検証、リード化合物の最適化および臨床開発」を平成18年11月13日～14日、東大安田講堂において開催し、大学関係、企業等、学内外から約900人の参加者が集まった。その中には、スピーカー以外にも、欧米、韓国、中国、台湾、タイなどからも参加者が集まり、熱心な議論が交わされた。本国際シンポジウムにおいて、本プログラム「戦略的基礎創薬科学」は、異なる方向性をもつ種々の科学分野・低分子薬物の合成にかかわる有機化学、分子構造を解明す

る物理化学、疾患メカニズムや薬効を研究する生物科学などの統合をなし、大きな成功を収めたこと、アルツハイマー病をはじめとする難病に対する治療候補分子が複数創出されたのみならず、様々な分野の基礎科学に多大な進展をもたらされ、世界最高水準の研究教育拠点形成に成功したという、外部研究者による認知がされたものと思う。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

各研究プロジェクトならびに若手研究者・院生の評価体制についても議論を重ね、大学院学生が中心になって企画・実施を行う若手研究者研究発表会を、以下のように学部内にて開催した。

第1回若手研究者研究発表会

平成16年4月28日(水) 薬学部記念講堂

発表者 31名

参加者 約160名

第2回若手研究者発表会

平成17年4月27日(水) 総合研究棟講堂

発表者 25名

参加者 約140名

第3回若手研究者発表会

平成18年5月16日(火) 総合研究棟講堂

発表者 16名

参加者 約140名

回を重ねるごとに、より充実した議論を行いたいという院生からの要望のもとに、発表者の数を少なくして、討論議論を長くすることになった。また、発表者自らの意思で、英語での講演、質疑応答を試みるものの数も増加していった。院生自らが、研究発表者への評価方法を考え、上位のものを表彰するという制度も導入した。

また、生物系、有機系、物理系の幅広い先端研究室を創薬科学の命題のもとに一挙に集約し、研究室横断型研究を積極的に推進することにより、幾つかの研究室が合同で開催するセミナーの実施も充実し、創薬科学に向かった若手研究者の意識改革がさらに前進した。

中間評価で指示を受けた留意事項として、“創薬を目指した領域横断的な真の共同研究がどれだけ可能であるか？”ということがあった。これについては、相互に関連する研究室間でのセミナーの回数を増やし相互の情報交換を密にすることで克服できたと思う。本

拠点が開始された後に、本大学院に着任された一條秀憲教授、三浦正幸教授の研究室の学生も、それぞれ本COEプロジェクトに参画した。大学院教育として、国際化を目指すために各研究室のセミナーを英語で実施するなどの工夫をしているところも多く、かつ海外からの研究者を本大学院で招待したときには、できるだけ公開セミナーにすることにより、国際的な競争に勝てる若手研究者の育成に努めた。

本COE発足時には、“領域横断的研究の結果、全く独自のアイデアのもとに、この拠点到新しい学問を導入しようとする意欲のある若手研究者に、研究室の枠を越えた独立的ポジションを与え、独自の研究を展開できる組織体制を整備する。”ということを目的に挙げていた。しかし、若手教員の採用については目標を達成できていない。この点は、少ない教員数で多くの大学院生に綿密な研究指導を行わねばならない体制から、思い切った研究専従若手教員の起用が行いにくかったことも一因となっている。一方既存教室の人事を見ると、平成15年度以後には30～31歳の若手専任講師が3つの教室(臨床薬学、分子薬物動態学、遺伝学)で選出され、そのいずれもが抜群の研究成果を挙げ、大学院生指導にも優れた実績を残した者である点を鑑みると、現存の小講座制の中でも、有能な若手教員に最大限の活躍の場を与え得たことを特筆したい。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

新たな分野としては、拠点メンバーの一人である長野教授の“生物有機化学の学問基盤をもとにした蛍光分子イメージング”の分野、拠点リーダーである杉山の“薬物動態学、分子イメージング手法(PET)の初期探索臨床試験(マイクロドージングなど)への応用に関する基盤作り”などの分野を挙げることができる。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本拠点を進める過程で何よりも重要なことは、(1)生物系グループによる疾病の鍵となる標的分子(遺伝子、蛋白質)の発見と、創出された化合物の薬効評価、(2)有機合成グループによる標的蛋白質に作用する低分子化合物の創出と合成法の開発、(3)構造解析グループによる標的蛋白質の立体構造解析、薬物と標的の相互作用解析と薬物動態特性、副作用に関する性質も考慮した薬物の最適化予測、という役割のもとにお互いのグループ間での情報交換を密にしながら戦略的に研究を推し進めていくことができるような体制を作ることにより、このことに成功した。

5)国際競争力ある大学づくりへの貢献度

国際競争力のある大学づくりに向けては、上記のCOE国際シンポジウムの主催や、幾つかのシンポジウム(外国人をスピーカーに招待したシンポジウム)を協賛することにより、若手研究者に海外の一流研究者と議論する場を増やし彼らに国際的意識を植え付けるべく工夫した。

さらに特筆すべきこととして、柴崎教授らのグループでは、立体配位特異的合成法を駆使して、抗インフルエンザ薬タミフルの化学合成に世界ではじめて成功した。また、本拠点の実施の期間にも、数多くの権威のある国際賞、国内賞の受賞者を輩出し、また、それぞれの研究部門での引用数が世界1位になった研究者(柴崎、杉山)も出すに至っている。

6)国内外に向けた情報発信

COE関連教員が国際会議に招待され講演する時に、COE関連分野においてはCOEに謝辞するのみでなく、現在このような国家プロジェクトにより創薬を目指していることの発信を多く行うようにしている。代表者の杉山だけでも年に平均、8-10回以上の情報発信を国際会議で行っている。

病態の鍵分子を標的としてその病態生物学的メカニズムを解明するとともに、病的過程の阻害分子を見出し、治療薬の創出をはかるという戦略は、着実に成果を挙げた。これらの研究結果は米国分子生物学・生化学会議、米国神経科学会、米国薬学会、東京大学21世紀COE国際シンポジウムなどを通じて内外に広く公表し、成果発信を行った。

7)拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

本拠点では、若手研究者の育成及び経済的支援のために、博士研究員(ポスドク)及び博士課程大学院生を雇用し、彼らのサポートを受けて本拠点の研究活動が行われた。

大学院生については、各研究室から優れた学生を推薦してもらい、COE執行委員会にて選考のうえ、日本学術振興会特別研究員採用者を除く全学生の7割弱を研究拠点形成アシスタントとして雇用し、研究を補助してもらっている。

本拠点においては、多くの優秀な博士研究員や大学院生に対し、積極的に支援をしていきたいと考えたが、予算の削減により、採用枠を制限し、研究活動に当て

る費用も削減せざるをえない状況にも陥った。そのため、予算の都合で採用できなかった博士研究員や大学院生は、科学研究費補助金のような各研究室の研究費により雇用され、研究活動を行った。しかし、この方法では、研究室の研究費の取得状況に左右され、運営が困難なことも多々あった。

若手の博士研究員を本拠点で雇用するべく公募したときに感じたことは、良い候補者が少ないということであった。この原因としては複数のことが考えられるが、最も大きな理由は“博士研究員を経験することが次の職探し(特に製薬企業での職探し)においてプラスになる、とは必ずしも言えないことである。この点が欧米の薬学の研究者と大きく異なるところである。従って、製薬会社における有力な研究者の大部分が博士号を得て著名な研究業績をあげている研究室での博士研究員であるという欧米のような社会構造にならない限り、我が国において、有能な若手研究者の多くが博士研究員としての研究経験をもつことにつながらないであろう。この点は、国策として考えるべきことであろう。

②今後の展望

今後は、本拠点を発展的に形成することにより、他の一般的な生命科学教育研究拠点では実施が非常に困難と考えられる以下に述べる主に二つの教育研究が効率的に展開可能である。一つはケミカルバイオロジーの分野であり、近年多大な注目を集めている比較的新しい学問領域である。ケミカルバイオロジーとは、有機化学者が設計、化学合成した分子を活用することにより、有機化学者自身、生物系あるいは構造生物学の研究者が生体の機能の解明を目指す分野と位置づける事ができる。拠点構成の教員がダイナミックな共同教育研究体制をとることにより、米国にやや遅れをとっている本分野を世界最高レベルの状態に発展させることが十分可能と考える。もう一つはケミカルバイオロジーと密接な関係にある創薬科学分野の融合による教育研究体制の充実である。創薬科学の教育研究はしばしば世界の大製薬会社の創薬研究と比較される分野であるが、ケミカルバイオロジーの独創的展開が実現するならば、量的規模では劣っていてもユニークな創薬の種を見出し、それを医薬品にまで発展させ得る可能性があると信ずる。又、本拠点の生物系研究者が有する未発表の生体内生理活性物質あるいはシグナル伝達制御因子を標的とするならば、この点でも資本力のハンディキャップを補えると確信している。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

当研究組織においては、個々の分野、例えば生化学・分子生物学、有機合成化学、構造生物学、薬理学、分析学、薬物動態学といった創薬に必要なほとんど全ての研究陣を配置し、それぞれが世界的に先端的研究を行ってきた。しかしながら、その研究のベクトルは基礎科学に向いており、それが統合されて創薬につながるというものではなかった。本拠点の形成により、学内外の研究者が、当研究組織を“基礎研究のみににおいて優れているのみならず、創薬を志向した研究も実施している”と認知するようになったことを強調したい。世界的な創薬競争の激化の中では、これまでの学問の枠組みに囚われない新しい境界分野の研究領域を創成し、新しい蛋白質の発見や新しい合成法の開発などを速やかに創薬探索に応用していくことの基盤作りが必須である。拠点形成により、そのことが可能になったことが最も特筆されるべきことである。また、“創薬にもっとも深く関わっている組織は、東大の薬学系研究科である”というインパクトを与えることもできた。

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	東京大学	拠点番号	A09
拠点のプログラム名称	戦略的基礎創薬科学		
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 （論文等） 杉山 雄一 Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H and Sugiyama Y “Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABC11” Hepatology 41 : 916-24 (2005) 入村 達郎 Tsuiji M, Fujimori M, Ohashi Y, Higashi N, Onami TM, Hedrick SM, Irimura T “Molecular cloning and characterization of a novel mouse macrophage C-type lectin, mMGL2, which has a distinct carbohydrate specificity from mMGL1” J Biol Chem. 277: 28892-28901 (2002) 堅田 利明 Takahashi S, Araki Y, Sakuno T and Katada T “Interaction between Ski7p and Upf1p is required for nonsense-mediated 3'-to-5' mRNA decay in yeast” EMBO J. 22 : 3951-3959 (2003) Okai T, Araki Y, Tada M, Tateno T, Kontani K and Katada T “Novel small GTPase subfamily capable of associating with tubulin is required for chromosome segregation” J. Cell Sci. 117 : 4705-4715 (2004) 岩坪 威 Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T “ α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions” Nature Cell Biol 4 : 160-164(2002) Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Takahashi Y, Thinakaran G, Iwatsubo T “The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex” Nature 422 : 438-441(2003) 柴崎 正勝 Wada R, Suto Y, Kanai M, Shibasaki M “Dramatic Switching of Protein Kinase C Agonist/Antagonist Activity by Modifying the 12-Ester Side Chain of Phorbol Esters” J. Am. Chem. Soc. 124 (36): 10658-10659 (2002) Fukuta Y, Mita T, Fukuda N, Kanai M, Shibasaki M “De Novo Synthesis of Tamiflu via a Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with TMSN” J. Am. Chem. Soc. 128 (19): 6312-6313 (2006) 福山 透 Okano K, Tokuyama H, Fukuyama T “Total Synthesis of (+)-Yatakemycin” J. Am. Chem. Soc. 128 : 7136-7137 (2006) 小林 修 Konishi H, Ogawa C, Sugiura M and Kobayashi S “Cyanation of N-Acylhydrazones with Trimethylsilyl Cyanide Promoted by a Brønsted Base and a Lewis Acid” Adv. Synth. Catal. 347 : 1899-1903 (2005) 長野 哲雄 Hanaoka K, Kikuchi K, Kojima H, Urano Y and Nagano T “Development of a Zinc Ion-selective Luminescent Lanthanide Chemosensor for Biological Applications” J. Am. Chem. Soc. 126 : 12470-12476 (2004) Kamiya M, Kobayashi H, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Marcelino Bernardo, Tetsuo Nagano, Peter L. Choyke and Yasuteru Urano “An Enzymatically Activated Fluorescence Probe for Targeted Tumor Imaging” J. Am. Chem. Soc. 129 : 3918-3929 (2007) 橋本 祐一 Hashimoto Y “Structural development of biological response modifiers based on thalidomide. Bioorg” Med. Chem. 10(3): 461-479 (2002) 佐藤 能雅 Ohto U, Fukase K, Miyake K, and Satow Y “Crystal Structures of Human MD-2 and Its Complex with Anti-endotoxin Lipid Iva” Science (2007) in press.			

嶋田 一夫

Nishida N, Sumikawa H, Sakakura M, Shimba N, Takahashi H, Terasawa H, Suzuki E, Shimada I “Novel Collagen-Binding Mode of the VWA Domain Determined by a Transferred Cross-Saturation Experiment” *Nature Struct. Biol.* 10: 53-58 (2003)

Yokogawa M, Takeuchi K, and Shimada I “Bead-linked proteoliposomes: a reconstitution method for NMR analyses of membrane protein-ligand interactions” *J. Am. Chem. Soc.* 127: 12021-12027 (2005)

松木 則夫

Nakao K, K Matsuyama, N Matsuki and Y Ikegaya “Amygdala stimulation modulates hippocampal synaptic plasticity” *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:14270-14275 (2004)

Sasaki T, Kimura R, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y “Integrative spike dynamics of rat CA1 neurons: a multineuronal imaging study” *J. Physiol. (Lond.)* 574: 195-208 (2006)

新井 洋由

Ye X, Hama K, Contos JJ, Anliker B, Inoue A, Skinner MK, Suzuki H, Amano T, Kennedy G, Arai H, Aoki J, Chun J “LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in implantation and embryo spacing” *Nature* 435 : 104-108 (2005)

Tamaruya Y, Suzuki M, Kamura G, Kanai M, Hama K, Shimizu K, Aoki J, Arai H and Shibasaki M “Extracting Specific Conformations Using a Carbohydrate Scaffold: Discovery of New Subtype-Selective LPA Receptor Agonists and Antagonist” *Angew. Chem. Int. Ed.* 43: 2834-2837 (2004)

Umezumi M, Kishi Y, Taira A, Hama K, Dohmae N, Takio K, Yamori T, Mills G.B., Inoue K, Aoki J and Arai H “Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production” *J. Cell Biol.* 158: 227-233 (2002)

一條 秀憲

Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, Hori S, Kakizuka A and Ichijo H “ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats” *Genes Dev* 16: 1345-1355 (2002)

Matsuzawa A, Saegusa K, Noguchi T, Sadamitsu C, Nishitoh H, Nagai S, Koyasu S, Matsumoto K, Takeda K and Ichijo H “ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR-4 mediated innate immunity. *Nat*” *Immunol.* 6: 587-592 (2005)

Osaka, N, Takahashi T, Murakami S, Matsuzawa A, Noguchi T, Fujiwara T, Aburatani H, Moriyama K, Takeda K and Ichijo H “ASK1-dependent recruitment and activation of macrophages induce hair growth in skin wounds” *J. Cell Biol.* in press.

海老塚 豊

Abe I, Sakano Y, Tanaka H, Lou W, Noguchi H, Shibuya M and Ebizuka Y “Enzymatic Cyclization of 22,23-Dihydro-2,3-oxidosqualene into Euph-7-en-3 β -ol and Bacchar-12-en-3 β -ol by Recombinant β -Amyrin Synthase” *J. Am. Chem. Soc.* 126(11): 3426-3427 (2004)

豊島 近

Toyoshima C and Nomura H “Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium” *Nature.* 418 : 605-611(2002)

Toyoshima C, Nomura H and Tsuda T “Lumenal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues” *Nature.* 432: 361-368 (2004)

Toyoshima C and Mizutani T “Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue” *Nature.* 430: 529-535 (2004)

徳田 元

Miyadai H, Tanaka-Masuda K, Matsuyama S and Tokuda H “Effects of lipoprotein overproduction on the induction of DegP (HtrA) involved in the quality control of Escherichia coli periplasm” *J. Biol. Chem.* 279:39807-39813 (2004)

内藤 幹彦

Hao Y, Sekine K, Kawabata A, Nakamura H, Ishioka T, Ohata H, Katayama R, Hashimoto C, Zhang X, Noda T, Tsuruo T and Naito M “Apollon ubiquitinates SMAC and caspase-9, and has an essential cytoprotection function” *Nat Cell Biol.* 6: 849-860 (2004)

(Web等)

東京大学ホームページ内「東京大学21世紀COE」のページにて、研究内容や業績等を公開している。

URL : http://www.u-tokyo.ac.jp/coe/list03_j.html

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))

平成15年1月29日～31日 東京大学安田講堂

The International Symposium on Drug Delivery to the Central System Bridging the Gap between Fundamental and Applied Science (ISDDC)

参加人数 144名(うち外国人参加者数 10名)

主な招待講演者

- ・ Peter J.Meier (University Hospital,Zurich, Switzerland)
- ・ A.G.de Boer (University of Liden,Netherland)
- ・ 廣川 信隆(東京大学大学院医学系研究科)
- ・

平成15年11月25日～26日 東京大学山上会館

東京大学21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」

第1回国際シンポジウム「21世紀の創薬科学：病態解明から治療薬創製に向けて」

参加人数 約 300名(うち外国人参加者数 11名)

主な招待講演者

- ・ Hakan Sakul (Pfizer Global R&D)
- ・ Raphael Kopan (Washington University)
- ・ 清水孝雄(東京大学大学院医学系研究科)

平成16年11月10日～11日 東京大学大学院薬学系研究科講堂

東京大学21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」

第2回国際シンポジウム「生命科学の新展開と創薬」

参加人数 延べ 225名(うち外国人参加者数 14名)

主な招待講演者

- ・ Hung-wen Liu (University of Texas)
- ・ Lewis T.Williams (Five Prime Therapeutics,Inc.)
- ・ 岡田 哲二(産業技術総合研究所生物情報解析研究センター)

平成17年11月1日～2日 東京大学大学院薬学系研究科講堂

東京大学21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」

第3回国際シンポジウム「創薬科学とケミカルバイオロジー」

参加人数 延べ 219名(うち外国人参加者数 10名)

主な招待講演者

- ・ J.L.KRAUS (Unité U-623 INSERM / Université de la Méditerranée Marseille)
- ・ Gabor Tigyí (The University of Tennessee Health Science Center Memphis)
- ・ 萩原正敏(東京医科歯科大疾患生命科学部)

平成18年11月13日～14日 東京大学安田講堂

東京大学21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」

第4回国際シンポジウム「創薬標的の検証、リード化合物の最適化および臨床開発」

参加人数 延べ 920名(うち外国人参加者数 19名)

主な招待講演者

- ・ David A Lepay (FDA (USA))
- ・ Leslie Z. Benet (University of California San Francisco)
- ・ Martin M. Bednar (Pfizer CO.,LTD.)

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

創薬に必須の様々な科学のセミナーあるいは講演会を頻繁に開催し、多方面の研究分野に分散している大学院生、博士研究員が幅広い科学知識を修得できるようにした。もう一つの特徴ある計画としては新しいタイプの創薬科学研究者を養成すべく、各小講座間における共同研究を積極的に推進した。具体例を挙げるならば、抗動脈硬化薬を目指したLPA(lysophosphatidic acid) アンタゴニスト等の科学研究である。具体的にこの研究では、有機合成化学教室の大学院生が設計、合成した化合物を衛生化学教室へ持ち込み、他教室のスタッフからの指導を受け生物活性を自分自身で評価する研究体制をとった。このような研究を通して分子設計、有機合成、生物化学すべてに幅広い知識と研究上の技術を兼ね備えた研究者を養成できるようになった。

各研究プロジェクトならびに若手研究者・院生の評価体制についても議論を重ね、大学院学生が中心になって企画・実施を行う若手研究者研究発表会を、以下のように学部内にて開催した。

第1回若手研究者研究発表会

平成16年4月28日（水）薬学部記念講堂 発表者 31名 参加者 約160名

第2回若手研究者発表会

平成17年4月27日（水）総合研究棟講堂 発表者 25名 参加者 約140名

第3回若手研究者発表会

平成18年5月16日（火）総合研究棟講堂 発表者 16名 参加者 約140名

回を重ねるごとに、より充実した議論を行いたいという院生からの要望のもとに、発表者の数を少なくし、討論議論を長くすることになった。また、発表者自らの意思で、英語での講演、質疑応答を試みるものの数も増加していった。院生自らが、研究発表者への評価法を考え、上位のものを表彰するという制度も導入した。

また、生物系、有機系、物理系の幅広い先端研究室を創薬科学の命題のもとに一挙に集約し、研究室横断型研究を積極的に推進することにより、幾つかの研究室が合同で開催するセミナーの実施も充実し、創薬科学に向かった若手研究者の意識改革がさらに前進した。大学院教育として、国際化を目指すために各研究室のセミナーを英語で実施するなどの工夫をしているところも多く、かつ海外からの研究者を本大学院で招待したときには、できるだけ公開セミナーにすることにより、国際的な競争に勝てる若手研究者の育成に努めた。

本支援プログラムの推進により、博士課程大学院生がその学資を家族の支援やアルバイトに依存せず、研究に集中するという欧米と同水準の体制の確立がはじめて可能となり、研究の質的向上に顕著な効果が上がった。拠点の実施期間中、毎年、53－67名の大学院生を対象に実施した。またその実績に対する評価も厳正に行うため、研究成果発表会を開催し継続の可否を審査した。また毎年、総計45-50名の博士課程学生が学位を取得し、その半数程度がポスドク（海外留学を含む）として他の研究施設において研究活動を続行した実績からを見ても、流動性に富んだ若手研究者の輩出に多大な成果があったと言える。また博士号取得者の進路は狭義のアカデミアにとどまらず、約40%が本邦の大手製薬企業研究所に入社し、将来の創薬活動のリーダー候補者となる点からも、社会に対し大きな貢献をなし得ているものと考ええる。

最終年度には、21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」第4回国際シンポジウム「戦略的創薬科学：創薬標的の検証、リード化合物の最適化および臨床開発」を平成18年11月、東大安田講堂にて開催し、大学関係、企業等、学内外から約900人の参加者が集まった。スピーカー以外にも、欧米、韓国、中国、台湾、タイなどからも参加者が集まった。このシンポジウムにも大学院生の大部分が参加し熱心に参加者との討論を行った。

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)

設定された目的は概ね達成され、期待どおりの成果があった

(コメント)

本プログラムは薬学系の多数の研究者を集めて、それぞれが行ってきた基礎的研究から、応用研究たる創薬へのベクトルを生み出そうとする挑戦的な試みであり、創薬に関わる異分野を統合・連携させ、新しい研究体制を創成し、創薬を担うリーダーの育成に向けた努力を行い、一定の成果を挙げたことは評価される。

一方、従来の講座制の枠組みを越えた異分野連携・融合への期待に対し、それがどの程度システムとして確立したか、どのような「創薬科学」が学問として創成されたかの説得力ある具体例の提示が不十分である。

人材育成面では、支援経費が全予算の半分に満たず、また、もともとの人材育成のアクティビティーが高かったこともあったとは言え、他大学出身者の受け入れの拡大は53人中5～7人止まりであり改善されていない。この点、この5年間で従来に比して大きな成果を挙げたとは言いがたい。

研究活動面では、各研究者のそれぞれの研究は、博士研究者に対する経済的援助の効果などと相俟って、大きな発展を見せたことは高く評価される。

補助事業終了後の持続的な展開については、生物グループ、有機合成グループ、構造解析グループ個々の高い研究能力を背景に、疾病ターゲットや、リード化合物などを決めて、強い連携で創薬を目指せるような新しい「創薬科学」の組織の誕生を、全学を挙げて推進していただきたい。