

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

1. 機関の代表者 (学長)	(大学名)	宮崎大学	機関番号	17601
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	Akinobu Sumiyoshi 住吉昭信		

2. 大学の将来構想

宮崎医科大学（現・宮崎大学医学部）は、昭和49年に創設され、昭和55年に大学院医学研究科が設置された。マンパワー不足などの不利な研究条件をクリアするため、医学研究科（博士課程）は基礎・臨床・講座間の壁をなくし、細胞・器官系、生体制御系、生体防衛機構系、環境生態系の4専攻とし、複数の教員が共同で大学院生を養成するシステムを導入してきた。この制度的保障によって、大学院の充足率の低さによる若手研究者・マンパワー不足をある程度補うことができ、本拠点申請時点で卒業生の6人が本学の教授、6人が他大学の教授に就任しており、これは新設医科大学としては特記すべき数である。

本学の世界に誇り得る研究業績は創設以来の生理活性ペプチドの発見と生理作用の研究である。特筆すべきは、1983年の心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、それに続く、BNP、CNP、アドレノメデュリン（AM）およびその関連ペプチド、グレリンの発見と生理作用の解明などで世界の先導的役割を果たしてきたことである。これらの研究業績には本学の多くの卒業生の多大な貢献があった。

地方の単科医科大学の例にもれず、大学院充足率の低さが長年続いていたが、平成15年度には医科学専攻（修士課程）の設置を計画しており、充足率の低さの問題はかなり解消されるものと期待される。

平成15年10月、宮崎医科大学は宮崎大学と統合する。新生大学の将来構想の理念の1つは、「生命科学に特色を持つ大学の創造」である。この理念の具現化のため、学部横断的な「生命科学に特色を持つ大学院研究科」を新設する計画である。しかし、大学院の再編は既存の組織が内含する様々な問題のために時間的ずれが生ずることが想定される。

世界的に高いレベルにある本学が、将来もこのアクティビティを維持し、国際競争力を持ち、世界の最高水準の大学であり得るための方策として、生理活性物質を探索する研究センターの立ち上げに学内同意が得られた。この学内コンセンサスをベースにして、「学際的な生命科学の創造」の具現化の第一歩として、「フロンティア科学実験総合センター」の設置を、平成15年度の両大学の概算要求の最重要事項として策定し

た。本センターは「実験支援部門」と「生命科学研究部門」の2部門構成である。

「支援部門」は、両大学の既存の共同利用施設を発展的に改組し、生物資源分野、分子生物実験分野、機器分析分野、RI分野の4つに再編し、先端的な生命科学の教育研究活動を効果的に支援する組織である。

「研究部門」は、COE拠点のコア組織も意図し、新規の生理活性ペプチドの探索研究を行う「生理活性物質探索分野」、これらの物質の機能を細胞・個体レベルで研究する「生体機能制御分野」、個体と地球環境との関わりなどの生命環境科学の研究を行う「生命環境科学分野」で構成し、3分野の教員の振替元は基礎医学講座である。

学長を中心としたマネジメント体制としては、医療担当副学長（病院長）と教育研究及び厚生補導担当副学長を置き、さらに、適宜、学長直属のワーキンググループを作り、諸懸案に迅速に対応している。その結果、統合による新生大学の将来構想として、「生命科学に特徴を持つ大学の創造」を理念の1つに据えることができた。さらに、その具現化の第一歩として、「フロンティア科学実験総合センター」を立ち上げ、その「研究部門」の人的要員の振替元を基礎医学講座とするなどの学内コンセンサスが迅速に形成されたことも特記すべきことである。統合後の新生大学も、学長を中心としたマネジメント体制が強力に発揮され、本学創設以来の伝統ある生理活性物質研究を目玉とした個性輝く大学として発展していけるものと確信している。

3. 達成状況及び今後の展望

・平成15年4月、統合に先立って、宮崎医科大学に「生命科学研究部門」と「実験支援部門」から成る「フロンティア科学実験総合センター」を設置した。

・研究部門は、生理活性物質探索分野、生体機能制御分野、生命環境科学分野で構成され、新規生理活性ペプチドの探索や機能解析及び生体システムの制御機構の研究を担う永続的な研究組織であり、本COEプログラムの中核組織である。生理活性物質探索分野は基礎医学講座の教授1及び助手1を振替元とし、純増の教授1も配置した。平成18年度に2人の教授が就任し、19年4月に2人の助教も採用し、医学部臨床系の2

人の教授の研究グループと合わせて、本学における生理活性ペプチドの探索・機能解析研究を行う永続的な態勢を整えた。今後、世界的に人材難である当該分野の若手後継者の育成センターの役割を担っていききたい。

- ・総合教育研究棟（平成15年度に建築が完了）の流動的共同研究施設に生理活性物質探索分野の2人の教授の研究スペースおよび本COE拠点を重点的に支援するスペースを確保し、すでに研究を開始している。

- ・支援部門は、平成15年10月の統合時に前述の4分野でスタートしたが、18年度から生物資源分野、遺伝資源分野、分子形態・機能解析分野、RI分野に有機的に改編し、主に生命科学の教育・研究を効果的に支援できる体制に手直した。さらに、18年度に学長のリーダーシップで遺伝資源分野に新たに教授1人を配置し、当該分野の教育・研究の充実を図る態勢ができた。

- ・支援部門の4分野に本COEプログラムで導入した機器を設置して共用可能にし、事業推進担当者相互の有機的連携が一層推進できるシステムを構築した。

- ・研究支援者として、技術職員（11名）、非常勤職員（6名）を支援部門に措置した。教育研究基盤経費・学長裁量の戦略重点経費などを傾斜・重点配分して本拠点を支援している。例えば、後述の「宮崎大学21世紀COEプログラム2006COE国際シンポジウム」の開催にあたってサポートを受けた。

- ・医学系大学院医科学専攻修士課程を平成15年度に設置し、他学部（農・工学部など）の卒業生を大学院生として受け入れるシステムを構築した。充足率は約80%であるが、少しずつ成果が上がりつつある。また、大学院医学系研究科博士課程についても、様々な努力の結果、充足率が約98%に増加し、成果が上がりつつある。

- ・平成16年11月、COE国際シンポジウム、COE International Symposium of University of Miyazaki, “2004 COE International Symposium on Recent Advance in Biological Active Peptides and Signal Transduction”を、平成18年8月、宮崎大学21世紀COEプログラム2006COE国際シンポジウム “Physiologically Active Peptides Controlling Biological Systems” を開催した。

- ・医学部の枠を越えた関連学部との有機的な連携を目的とし、平成17年度より家畜・伴侶動物における摂食関連生理活性物質の研究を行っている農学部獣医学科の教授1人を事業推進担当者に加えて本COEプログ

ラムの一層の推進を図った。

- ・本学の理念である「学際的な生命科学の創造」を実現し、優秀な若手研究者の育成と国際競争力のある大学作りを実現するための柱となるのは、学部を越えた融合型大学院の創出である。平成19年度に鹿児島大学大学院連合農学研究科を脱退し、本学の農学工学総合研究科（博士課程）を新設した。一方、農学部獣医学科の教員が山口大学大学院連合獣医学研究科に参画している現状を踏まえ、近い将来の本学の医学・獣医学融合型大学院設置に向けて、両大学の学長の話し合いも含めて様々な検討を行っている。

- ・平成20年度に現在の医学系大学院の4専攻を「探索展開ペプチド科学」、「生体制御学」、「細胞・器官構造学」、「生体防御学」、「社会医学」の5研究領域から成る医学専攻の1専攻に統合する予定である。

- ・上記の融合型大学院が立ち上がれば、今まで当該分野の若手研究者のほとんどが本学医学部出身者に限定されていた事態が打開でき、幅広い分野からの若手後継者の育成が可能となる。

- ・研究推進と若手人材育成のため、本COE拠点は平成18年度も特任助教授（1人）、特任助手（2人）、ポスドク（4人）を採用した。大学院生の経済的支援のため、平成18年度も本COE拠点はリサーチアシスタント（30名）を採用した。

- ・若手研究者の自発的研究活動経費の支援制度を整備して、平成18年度も15名を採用し研究費を配分した。

- ・本事業期間内に、推進担当者の講師（2人）と助教授（1人）は全員教授に昇進した（2人は本学医学部教授；1人は他大学医学部教授）。また、本事業推進担当者の研究室から2人が本学の教授に昇進した。これら4人の教授が本学における生理活性ペプチドの教育・研究の中心的役割を担う。他に本事業推進担当者の所属研究室から学外に6人（国立大学法人3人、私立大学3人）の教授等を輩出した。

- ・これらのことから、COE申請までの12人の教授就任と併せて、本COE拠点は生理活性ペプチドの教育・研究を行う人材の育成にかなり貢献できたと自負している。

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	宮崎大学	学長名	住吉 昭信	拠点番号	A 2 1	
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)	生理活性ペプチドと生体システムの制御 (Physiologically active peptides controlling biological systems) ※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：生物科学> (生理活性) (ペプチド) (情報伝達) (遺伝子発現) (受容体)					
3. 専攻等名	大学院医学系研究科 (生体制御系専攻、細胞・器官系専攻、生体防衛機構系専攻)					
4. 事業推進担当者	計 16名					
氏 名 <small>ふりがなくローマ字</small>	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 <small>(事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)</small>			
(拠点リーダー) Tatsuo Nakayama 中山 建男	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	分子生物学 (理学博士)	研究の総括 翻訳後修飾による生体システム制御機構の解析			
Hisayuki Matsuo 松尾 壽之	フロンティア科学実験総合センター特任客員研究員	ペプチド科学 (薬理博士)	生理活性ペプチドの探索研究			
Masamitsu Nakazato 中里 雅光	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	神経化学 (医学博士)	グレリンの末梢、中枢での生理作用の解析			
Masayasu Kojima 児島 将康	医学系研究科 (生体制御系専攻) 非常勤講師	細胞生物学 (医学博士)	新規生理活性ペプチドの探索			
Hiroshi Kannan 河南 洋	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	生理学 (医学博士)	グレリンや新規生理活性ペプチドなどの中枢性調節機構の解析			
Kazuo Kitamura 北村 和雄	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	生理活性ペプチド (医学博士)	アドレノメデュリンの生理作用の解析、新規生理活性ペプチドの探索			
Akihiko Wada 和田 明彦	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	薬理学 (医学博士)	アドレノメデュリンや新規ペプチドなどの薬理作用の解析			
Yujiro Asada 浅田 祐士郎	医学系研究科 (細胞・器官系専攻) 教授	血管生物学 (医学博士)	アドレノメデュリンや新規ペプチドなどの循環調節機構の解析			
Kazuhiro Morishita 森下 和広	医学系研究科 (細胞・器官系専攻) 教授	分子生物学 (医学博士)	翻訳後修飾とがん化の関連性の解析			
Hiroaki Kataoka 片岡 寛章	医学系研究科 (細胞・器官系専攻) 教授	実験病理学 (医学博士)	プロテアーゼ切断ペプチドの生理機能の解析			
Tatsuo Suganuma 菅沼 龍夫	医学系研究科 (細胞・器官系専攻) 教授	組織化学 (医学博士)	ペプチド及びタンパク質の組織分布の解析			
Tetsuya Hayashi 林 哲也	医学系研究科 (生体防衛機構系専攻) 教授	病理細菌学 (医学博士)	微生物由来の生理活性物質の探索			
Kazunori Imaizumi 今泉 和則	医学系研究科 (生体制御系専攻) 教授	細胞生物学 (医学博士)	寄生虫排除関連ペプチドの生理作用の解析			
Noboru Murakami 村上 昇	農学部・教授	神経生理学 (農学博士)	生理活性物質で活性化する細胞内シグナル伝達機構の解析 (平成17年3月8日追加)			
Yukifumi Nawa 名和 行文	医学系研究科 (生体防衛機構系専攻) 教授	病理細菌学 (医学博士)	新規摂食関連物質の生理学的及び生化学的研究 (平成17年3月8日追加)			
Kenji Hiromatsu 廣松 賢治	医学系研究科 (生体防衛機構系専攻) 助教授	寄生虫学 (医学博士)	寄生虫排除関連ペプチドの生理作用の解析 (平成15年10月1日交替)			
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)	162,000	124,000	110,001	101,000 (10,100)	93,730 (9,373)	590,731 (19,473)

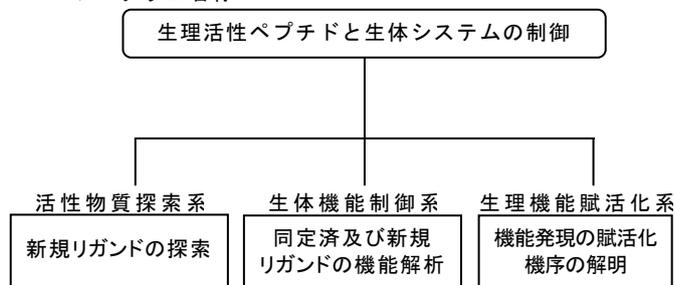
6. 拠点形成の目的

宮崎医科大学が、地方の一単科医科大学という条件下で、いかにして、独自性を主張し、国際的な先端研究を推進するかは、大学創設当初からの基本命題であった。そのため、基礎と臨床、講座と講座の壁を可及的に排除し、若手研究者の育成につとめた結果、本学の発表論文の質の高さは、全国でもトップレベルと評価されるまでに成長した。その中でも、申請者松尾壽之（当時本学教授）が指導・推進した「未知の生理活性ペプチド探索研究」、特に、松尾および寒川賢治（元本学助教授、現国立循環器病センター研究所長）が行ったナトリウム利尿ホルモン研究（ANP, BNP, CNP）は、若い学生、若手研究者に強いインパクトを与えた。新設の小さな医科大学の研究室が世界につながっていることを若い人たちが直に感じたのであろう。松尾が平成元年、国立循環器病センターに出向後も、その伝統は若い世代に受け継がれた。第1期卒業生で、松尾グループで大学院を修了した北村和雄は1993年に新しい循環調節ペプチド、アドレノメデュリン（AM）を発見し、江藤教授（第1内科）指導の下で、精力的に展開したAM研究は、国内外で高い評価を受けた。同じく大学院生として松尾グループに参加した児島将康（久留米大学教授、本学非常勤講師）および中里雅光（第3内科講師）は、寒川および松尾らとともに、1999年にグレリンを胃組織から発見した。その摂食ホルモンとしての特異な生理作用は世界的な注目を浴び、2編のNature論文を含む主要論文は世界第1位の高引用度を誇っており、著者のほとんどは宮崎医大在籍および卒業の研究者であり、本学の貢献は特記すべきであろう。グレリン研究は多くの米国研究陣を寄せ付けなかった。このように、本学はペプチド性の生理活性物質の探索研究の分野では常に世界のリーダー役を果たしてきたことは周知のことである。現在、生理活性ペプチド探索研究は日本の独壇場であり、中西重忠（京都大）、真崎知生（京都大）、藤野政彦（武田薬品）の業績は世界的に高いレベルにある。外国では、Vale（Salk研究所）、柳沢正史（テキサス大ダラス）などが著名である。

このように、われわれが強い国際的な競争力

を持ち、研究が成功した最大の理由は、独自の方法論を確立していたことにある。そして多くの経験から生体微量物質の探索・精製に関するノウハウを蓄積しており、それを駆使して成果を上げてきた自信と経験が若い研究者に受け継がれていることが大きな財産である。華々しい分子生物学の時代の中で、忘れられかけている生体で表現型として作動している物質自体を研究対象として取り扱える経験と実績をわれわれは持っていると自負している。ポストゲノム時代においてこそ、われわれが長年培ってきた研究方法ならびに研究体制の意義を示すことができると確信している。われわれの独自性を主張し、世界にその成果を発信できるものとして、「生理活性ペプチドと生体システムの制御」を立案した。本COEプログラムは新規の生理活性ペプチドの探索、新規及び同定済の生理活性ペプチド（AMやグレリンなど）の機能制御、機能発現に重要な翻訳後修飾などの賦活化機序の研究から成る。下図に示すように、本COE研究を3つの大課題系に統合し、併せて課題系間の相互作用と交流を促進することによって、新規生理活性ペプチドによる未知の生体システムの制御機構の存在を明らかにすることが期待される。さらに、本研究の成果は国内外の関連するペプチド研究分野の進展に多大な波及効果を及ぼすことができると自負している。

プログラム名称：



7. 研究実施計画

われわれ宮崎医大グループでは、永年、生体内情報伝達に係わる未知のペプチド性リガンドの探索研究を行ってきた。ナトリウム利尿ホルモン・ファミリー (ANP, BNP, CNP) やアドレノメデュリン (AM) 研究に見られるように、一つのリガンドの発見は未知の生体制御機構の存在を明らかにし、関連研究を新しい次元へと飛躍させる。

これまで以上に効率良く研究を推進するため、本COEプログラムを立案し、新規生理活性物質の探索研究を軸に、生体機能制御および生理機能賦活化研究などの関連領域との共同研究体制をより密にする。自分達の手で新しい生理活性ペプチドを見つけ出し、その機能を自分達で解析するという意識を強固にし、各研究班間の情報交換を積極的に行い、プロジェクトの流動性を促し、研究効率を上昇させる。ポストゲノム時代の大規模プロジェクトの中で、われわれの独自性を主張し、その成果を世界に発信する目的で本COEプログラムを計画した。COE研究を3つの大課題系に統合し、課題系間の相互作用と交流を促進し、具体的には下記のような研究計画を実施する。

(I) 活性物質探索系：新規リガンドの探索研究を行う。

1) オーフアン受容体の内因性リガンドの検索を行う。グレリン研究に準じて、まず、ラット受容体発現細胞系を用いて、ラット組織抽出物の各画分をアッセイし、オーファン受容体と結合し、細胞内Ca²⁺濃度の変化を測定して、内因性リガンドを検出し精製・同定を行う。ラットcDNAプローブで、ヒト・ペプチドのcDNAをクローニングする。

2) 副腎髄質褐色細胞腫から異所性に発現するペプチドの検索を行う。本細胞株がヒト神経ペプチド検索のために有用であることは、既にアドレノルフィン、AMおよびPAMP研究で示した。検索法はそれに準ずる。

3) 寄生体のゲノム情報に基づく生理活性タンパク質の検索を行う。ツツガムシ病原体、セラチア菌、病原性大腸菌のゲノム配列情報を基にして、新規生理活性タンパク質を探索する。アエロモナス菌などゲノム情報が使えない微生物

物については、バイオアッセイ系などを用いて検索する。

(II) 生体機能制御系：われわれが既に同定したペプチド (AM、グレリン、ニューロメジンなど) や新たに見出した新規リガンドの機能解析を行う。

1) 生理活性不明の平滑筋収縮性ニューロメジン類 (NMU, NMB, NMC, NMK, NML, NMNなど) の機能解析を行う。

2) アドレノメデュリンの生理作用を検討する。心血管系に限らずこれまでの研究体制を推進する。

3) グレリンの生理作用研究を行う。レプチンと逆の脂肪貯留作用に着目し、エネルギー代謝における役割を明確にする。脳室内投与による摂食亢進作用解析に焦点を合わせる。

4) ペプチドの感染防御能および抗菌性、抗ウイルス性の検索を行う。既に同定した全てのペプチド類は、ペプチドはもちろん、特異抗体、cDNAプローブが用意されている。これを用いて感染防御能発現の機構を解明する。

5) グレリンやニューロメジンの摂食調節系における神経回路網を解析するため、最近発見された新規の摂食調節ペプチドNPW, NPBとの関連を研究する。

(III) 生理機能賦活化系：グレリンのアシル化にも見られるようにペプチド、タンパク質の機能発現のために、翻訳後に生じる様々な賦活化機序を解明する。

1) ジーンノックアウト法を用いて、高等真核細胞のクロマチン構造の形成と変化を介した細胞機能の制御機構を明らかにする。主にクロマチンの会合とアセチル化に基づく構造変化に焦点を絞る。

2) ヒストン修飾酵素の染色体転座による発ガン機序を解明する。主に転写因子MEL1とEvi1の機能解析に焦点を絞る。

3) 細胞膜上における生理活性物質のプロテアーゼとそのインヒビターによる活性化調節機構を解明する。

8. 教育実施計画

本COEプログラムは、大学院医学研究科を基盤として、研究が効率良く推進できるように計画を立案する。人材の確保と教育・研究システムの充実が二本柱となる。

人材確保については、学際的な研究を推進できるように、平成15年4月大学院修士課程医学専攻（定員15名）を立ち上げ、非医学系出身者をこの課程を経て医学研究科博士課程へとリクルート可能な道筋を作り、人材の育成と確保を行う。平成13年度からの昼夜開講システムの導入により大学院充足率が上昇しているが、医科学専攻の設置によって、さらに改善が期待される。

教育・研究システムの充実のために、既存の附属動物実験施設と実験実習機器センターを改組し、基礎医学講座教員の配置換えも行って、平成15年4月、宮崎医科大学フロンティア科学実験総合センターを立ち上げる。COEプログラムの実質的拠点となる生命科学研究部門（生理活性物質探索分野、生体機能制御分野、生命環境科学分野）と、全学的な教育研究支援を担う支援部門（生物資源分野、RI分野）で構成される。現在建築中の総合教育研究棟の一部をCOE拠点のために利用する予定である。

平成15年10月の宮崎医科大学と宮崎大学の統合を視野に入れて、まず、宮崎医科大学にCOE拠点の核となる部分を準備し、それを軸として、従来の学問分野を越えて研究・教育を展開するために改組・再編計画を立案している。統合後の新大学は生命科学に特色を持つ大学の創造を目指しており、平成16年度以降に両大学の大学院を改組し、生命科学研究科と自然共生学研究科を立ち上げる構想である。

改組・新設される生命科学研究科（修士および博士課程）は、本学医学部と宮崎大学農・工・教育文化学部の卒業生などを受け入れ、COE研究を担う能力と意欲をもった若手研究者の育成を行う。そのために、COE拠点の中核である本学大学院医学研究科博士課程を、生命科学研究科医学系専攻（4年制：生体機能制御学分野および生命環境科学分野）として改組し、新たに立ち上げる医・農・工の融合領域としての生命科学研究科バイオサイエンス系専攻（3年制）とともに、医学および生命科学の学際領

域の研究・教育を担うことを目指す。

生命科学研究科博士課程は新生大学の中心的な教育・研究組織であり、COEの実質的な拠点として、医、農、工の3学部およびフロンティア科学実験総合センターの教員が連携して研究・教育の指導にあたる。受け入れる学生は医学部卒業生、生命科学研究科修士課程及び自然共生研究科修士課程卒業者や、社会人にも門戸を広げ、先進的な教育研究を行う。特に、COEの研究テーマであるヒトをはじめとした動植物、微生物や食品に含まれる生理活性物質の探索に重点を置いた研究を推進する。

また、学際領域の研究を担う若手のリクルートを意図して平成15年度に立ち上げる大学院修士課程医学専攻は、生命科学研究科医学専攻に移行し、新たに立ち上げる看護学専攻および生命機能科学専攻とともに、各専攻が有機的に連携して、COE拠点に参画を希望する人材を養成する。生命科学研究科修士課程では、生命・食料・環境問題・医療問題に答え得る問題解決能力を備えた人材育成のため、医科学専攻、看護学専攻および生命機能科学専攻等の設置を計画している。

平成15年4月に立ち上げる宮崎医科大学フロンティア科学実験総合センターは、同年10月の統合時に、その支援部門に宮崎大学の遺伝子実験施設、アイソトープセンターなどを統合して研究支援能力の拡充を図る。研究部門は統合後も引き続き、COE拠点の中心となって、生理活性物質の探索と作用機序の解明を進める。

以上のように、COE拠点は、宮崎医科大学における医学研究・教育の推進だけでなく、宮崎大学との統合により、生命科学に特色をもつ新生大学の研究・教育の方向性を決める大きな力となるものである。

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COE拠点の目的は、宮崎医科大学創設以来の生理活性ペプチドの研究実績を踏まえて、新規生理活性ペプチドの探索、同定済ペプチドの生理機能の解明、その賦活化機序の解明などによって、未知の生体システムの制御機構を明らかにすることである。超微量生理活性ペプチドの探索を行う若手研究者の育成には、他分野よりも長期間の経験とノウハウの蓄積が必要である。この目的の達成には、永続的な人材の確保と教育・研究システムの構築が必須であり、以下のように期間中に目的はある程度達成したと自負している。

・関連学部との有機的な連携を目的とし、平成17年度より家畜・伴侶動物の生理活性物質を研究している獣医学科の教授1人を事業推進担当者に追加した。

・平成15年4月、統合に先立って、宮崎医科大学に「生命科学研究部門」と「実験支援部門」から成る「フロンティア科学実験総合センター」を設置した。研究部門は、生理活性物質探索分野、生体機能制御分野と生命環境科学分野で構成され、新規生理活性ペプチドの探索や機能解析及び生体システムの制御機構の研究を担う永続的な研究組織であり、本COEプログラムの中核組織である。生理活性物質探索分野は基礎医学講座の教授1及び助手1を振替元とし、純増の教授1も配置した。18年度に2人の教授が就任し、19年4月に2人の助教も採用し、医学部臨床系の2人の教授のグループと合わせて、生理活性物質の研究を行う永続的な態勢を整えた。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

・医学部の枠を越えた若手人材確保の方策として、15年度に大学院医科学専攻修士課程（定員：15人）を設置した。充足率は約80%であり、成果が上がりつつある。

・慢性的な定員不足が続いていた大学院博士課程（定員：30人）についても、様々な努力の結果、充足率が約98%に増加し、かなりの成

果が上がりつつある。

・若手研究者を中心に月1回実施している「大学院交流セミナー」を18年度も継続して開催し、大学院生の発表件数が増え、討論も活発になってきた。

・若手人材育成のため、本COEプログラムは、例えば、18年度も特任助教授（1人）、特任助手（2人）、ポスドク（4人）を採用した。

・大学院生の経済的支援のため、例えば、18年度も本COEプログラムはリサーチアシスタント（30人）を採用した。

・若手研究者の自発的研究活動経費の支援制度を整え、例えば、18年度も15人を採用し研究費を配分した。

・本事業推進担当者の講師（2人）と助教授（1人）は全員教授に昇進した（2人は本学医学部教授；1人は他大学医学部教授）。また、本事業推進担当者の研究室から2人が本学の教授に昇進した。これら4人の本学教授が生理活性ペプチドの研究・教育の中心的役割を担う。

・他に本事業推進担当者の研究室から学外に6人（国立大学法人3人、私立大学3人）の教授等を輩出した。

・これらのことから、本COE拠点は生理活性ペプチドの研究・教育を行う人材育成にかなり貢献できたと自負している。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

新たな分野の創成や学術的知見等については多岐に渡るため、幾つかの代表的な例のみを記す。

・アドレノメデュリン(AM)やPAMPは循環調節因子として重要な働きをしており、両ペプチドによる新たな循環調節機構を明らかにすることができた。さらに、両ペプチドには抗炎症、抗線維化、抗酸化ストレス作用などの臓器保護作用があることが国内外の他の研究施設でも認められた。AMIについてはその臓器保護効果を利用して、急性心筋梗塞の治療薬として日米両国で開発されることが決定している。

・ラット非妊娠子宮において、AMは自発的収縮、ブラジキニン（炎症のメチエータで早産の異常収縮の原因）による収縮を抑制したが、生理的分娩を誘発するオキシトシンとプロスタグラ

ンディンF2aによる収縮は抑制しなかった。

・グレリンを用いた慢性閉塞性肺疾患と下気道感染症への臨床応用を目指した展開医療を開始した。グレリンはエネルギー同化作用だけでなく、細胞再生や抗炎症作用を有することを示した。

・グレリンは胎児期には強力な細胞増殖作用を示し、妊娠母ラットのグレリンを中和すると体重の減少した新生児が生まれ、逆に、グレリンを妊娠母ラットに毎日投与すると通常より大きな新生児が生まれた。

・ヤギのグレリンは他の動物と構造上極めて異なることが判明し、ヤギに投与すると成長ホルモン分泌と摂食が顕著に亢進した。また、グレリンを食欲不振の犬や猫に投与すると改善することが確認された。

・新たな生理活性ペプチドの探索を行い、プロアンジオテンシン-12をラット小腸から、強力な昇圧作用を有した内在性のペプチドとして単離同定した。

・ヒトとラットの脳から新規のペプチドNERP-1とNERP-2を発見した。遺伝子操作技術、神経回路網の同定、行動薬理学、ヒトの病態との関連などに関するペプチドの網羅的解析法を構築し、NERPsの生理学的意義を明らかにしている。両ペプチドはシナプス前興奮を抑制して、脳内でのエネルギー代謝、水・電解質代謝、自律神経機能を調節していることを明らかにした。

・ニューロメジンUは摂食抑制ホルモンであり、そのノックアウトマウスは肥満を呈する。ニューロメジンUの作用は生体時計機構の調節、ストレス応答、交感神経系の促進など多様である。ニューロメジンUと同じ受容体に作用するニューロメジンSを同定した。このホルモンはニューロメジンUとほぼ同じ作用を有する一方、かなり強い抗利尿作用を示す。

この作用は視床下部バゾプレッシンニューロンへの作用であり、ニューロメジンSの脳室内投与はバゾプレッシンの著しい分泌亢進を起す。

上記のように、生理活性ペプチドの発見と機能解析ならびに臨床応用に関する研究を当初の予定通り遂行した。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

・単科医科大学の不利な条件を克服するため、当初から、1) 大学院は基礎と臨床、講座と講座の壁をなくして4専攻とし、複数の教員が共同で大学院生の教育・研究指導が行えるシステムを導入し、2) 共同利用施設(現在のフロンティア科学実験総合センターの支援部門)は研究棟の各フロアに分散配置する方策をとって、各グループ間の連携を図った。このような実績を踏まえて、1) 生理活性物質を直接研究できる経験と実績を持つ研究者を糾合して本COE拠点を形成し、2) 本COEプログラムで導入した大型機器も各フロアの支援部門に設置して共用可能にし、事業推進担当者相互の有機的連携を図り、共同研究を一層活発に展開した。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

・統合の理念の1つは「学際的な生命科学の創造」であり、新生大学の重点研究領域として、生体制御・防御機構と環境の研究などが策定されている。本学で21世紀COEプログラムに採択されたのは本拠点のみである。多岐に渡る最先端の研究成果、一流ジャーナルへの多数の発表論文数、COE国際シンポジウムの開催、短期間での生理活性ペプチドを研究する4人の教授の誕生など、いずれをとっても当該分野の世界のリーダー役を果たしている証しである。したがって、「世界を視野に地域から始めよう」をスローガンとする個性輝く「国際競争力ある大学づくり」に最も大きく貢献しているものと考えられる。

6) 国内外に向けた情報発信

・本COE拠点で得られた研究成果は権威ある外国のジャーナルを中心に発表してきた。主なジャーナルとしては、Science, Nature Cell Biology, Cell Metab., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Endocrinology, EMBO J., Circulation, Mol. Cell. Biol., Mol. Biol. Cell, Blood, J. Biol. Chem. 等である。発表した欧文論文数は2002年から現在まで約280編に達している。

・さらに、2度の国際シンポジウム、1) 平成16年11月、COE International Symposium of University of Miyazaki, "2004 COE International Symposium on Recent Advance in

Biological Active Peptides and Signal Transduction”、2)平成18年8月、「宮崎大学21世紀COEプログラム 2006 COE国際シンポジウム」“Physiologically Active Peptides Controlling Biological Systems”などを宮崎で開催した。

・その他、本COEプログラム事業推進担当者がオーガナイズした国際シンポジウムとしては、1) The 21st Century COE Program “2006 COE International Symposium of University of Miyazaki in REGPEP’ 06 (2006/8/31, Hakone)、2) ISH2006 Investigator-Initiated Symposia ~ The 4th International Forum on Progressive Endocrinology (I’FOPE) ~ “Translational Research on Cardiovascular Hormones” (2006/10/14-15, Fukuoka)などがある。

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

・本学は小規模大学でマンパワーや設備などが不十分であり、生理活性ペプチドの探索・構造解析・機能解析研究のための大型機器を整備する必要があった。細胞内イオン動態及び遺伝子・蛋白発現イメージングシステム、共焦点レーザー顕微鏡、マススペクトロメトリーなどを本補助金で導入し、事業推進担当者が共用できるシステムを構築して多大な成果をあげた。

・本補助金の多くは若手育成や拠点形成のための人件費に充当し、特任助教授（1人）、特任助手（2人）、ポスドク（4人）などを採用した。また、大学院生の経済的支援のため、RA（約30人/年）を採用した。

・自発的研究活動経費の支援制度を整備して、公募により大学院生や助手などの若手研究者（約15人/年）を採用して研究費を配分した。国際シンポジウム開催経費や国際学会への参加旅費などにも充当した。以上のように、拠点形成費等補助金は拠点形成のために効果的に使用されたと考えられる。

②今後の展望

・本学の理念の1つは「学際的な生命科学の創造」であり、本COE拠点とフロンティア科学実験総合センターの研究部門は、これを実践するコア組織であり、本学の研究・教育の方向性を

決める大きな力である。

・この理念を実現し、優秀な若手研究者の育成と国際競争力ある大学作りを実現するための大きな柱となるのは、学部を越えた融合型大学院の創出である。平成19年度に鹿児島大学大学院連合農学研究科を脱退し、農学工学総合研究科を新設した。一方、獣医学科の教員が山口大学大学院連合獣医学研究科に参画している現状を踏まえ、近い将来の本学の医学・獣医学融合型大学院設置に向け、両大学の学長の話し合いも含めて様々な検討を行っている。

・生理活性ペプチド研究をさらに効率的に推進するため、医学・獣医学融合型大学院設置の前に、現在の医学系大学院の4専攻を「探索展開ペプチド科学」を含む5研究領域から成る医学専攻の1専攻に平成20年度に統合する予定である。

・融合型大学院が立ち上がれば、今まで当該分野の若手研究者のほとんどが本学医学部出身者に限定されていた事態が打開でき、本拠点を核にして幅広い分野からの若手後継者の育成が可能となる。

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）

地方の医科大学の大きな使命の1つは地域医療の中核を担うことであり、当然、地域住民もそのような側面からのみ本学を観ていたきらいがあった。本COE拠点の採択は地方でも世界の最先端の研究が行えるという認識を喚起し、地域の活性化に役立った。それまで、国の大型の科学技術予算とは縁が薄かった宮崎県も大学との共同プロジェクトの立ち上げに積極的になり、その成果の1つは県や宮崎大学を中心にして平成15年度にスタートした「地域結集型共同研究事業」である。

一方、学内においては、事務系・技術系職員を問わず、自分達は世界の最高レベルの研究を行っている職場で共に働いているという誇りと教員との一体感を持たせたことである。さらに、特記すべきことは、本学の学生に、自分達は一地方大学の学生に過ぎないという感情をなくさせ、世界の最高水準の研究を行っている大学で学んでいるという誇りを持たせたことなどである。

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	宮 崎 大 学	拠点番号	A 2 1
拠点のプログラム名称	生理活性ペプチドと生体システムの制御		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <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、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 <p>※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</p> <p>波下線（<u> </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u> </u>）：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</p> <p>【北村和雄】(1) Nakamura, R., Kato, J., Kitamura, K., Onitsuka, H., Imamura, T., Cao, Y., Marutsuka, K., Asada, Y., Kangawa, K. and Eto, T.: Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. <i>Circulation</i> 110, 426-431, 2004.</p> <p>(2) Kuwasako, K., Cao, Y. N., Chu, C. P., Iwatsubo, S., Eto, T. and Kitamura, K.: Functions of the cytoplasmic tails of the human receptor activity-modifying protein components of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors. <i>J. Biol. Chem.</i> 281, 7205-7213, 2006.</p> <p>(3) Tsuruda, T., Kato, J., Hatakeyama, K., Masuyama, H., Cao, Y. N., Imamura, T., Kitamura, K., Asada, Y. and Eto, T.: Antifibrotic effect of adrenomedullin on coronary adventitia in angiotensin II-induced hypertensive rats. <i>Cardiovasc. Res.</i> 65, 921-929, 2005.</p> <p>(4) Nagata, S., Kato, J., Sasaki, K., Minamino, N., Eto, T. and Kitamura, K.: Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 350, 1026-1031, 2006.</p> <p>【中里雅光／松尾壽之】(1) Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K. and Nakazato, M.: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion. <i>Gastroenterology</i> 123, 1120-1128, 2002.</p> <p>(2) Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M. S., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Yada, T., Matsuo, H. and Matsukura, S.: Ghrelin is present in pancreatic β-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. <i>Diabetes</i> 51, 124-129, 2002.</p> <p>(3) Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M. S., Shimbara, T., Guan, J. L., Wang, Q. P., Funahashi, H., Sakurai, T., Shioda, S., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M.: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. <i>Endocrinology</i> 144, 1506-1512, 2003.</p> <p>(4) Mondal, M. S., Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Shimbara, T., Kangawa, K. and Nakazato, M.: Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via corticotropin-releasing hormone system. <i>Am. J. Physiol.</i> 284, G963-G969, 2003.</p> <p>(5) Date, Y., Shimbara, T., Koda, S., Toshinai, K., Ida, T., Murakami, N., Miyazato, M., Kokame, K., Ishizuka, Y., Ishida, Y., Kageyama, H., Shioda, S., Kangawa, K. and Nakazato, M.: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. <i>Cell Metab.</i> 4, 323-331, 2006.</p> <p>【村上昇／児島将康】(1) Nakahara, K., Nakagawa, Y., Baba, Y., Sato, M., Toshinai, K., Date, Y., Nakazato, M., Kojima, M., Miyazato, M., Hosoda, H., Kangawa, K. and Murakami, N.: Maternal ghrelin plays an important role in fetal development during pregnancy. <i>Endocrinology</i> 147(3), 1333-1342, 2006.</p> <p>(2) Ida, T., Mori, K., Miyazato, M., Abe, S., Nakahara, K., Nishihara, M., Kangawa, K. and Murakami, N.: Neuromedin S is a novel anorexigenic hormone. <i>Endocrinology</i> 146, 4217-4223, 2005.</p> <p>(3) Mori, K., Miyazato, M., Ida, T., Murakami, N., Serino, R., Ueta, Y., Kojima, M. and Kangawa, K.: Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. <i>EMBO J.</i> 224(2), 325-335, 2005.</p> <p>【和田明彦】(1) Saitoh, T., Yanagita, T., Shiraishi, S., Yokoo, H., Kobayashi, H., Minami, S., Onitsuka, T., and Wada, A.: Down-regulation of cell surface insulin receptor and insulin receptor substrate-1 phosphorylation by inhibitor of 90-kDa heat-shock protein family: endoplasmic reticulum retention of monomeric insulin receptor precursor with calnexin in adrenal chromaffin cells. <i>Mol. Pharmacol.</i> 64(4), 847-855, 2002.</p> <p>(2) Yanagita, T., Kobayashi, H., Uezono, Y., Yokoo, H., Sugano, T., Saitoh, T., Minami, S., Shiraishi, S. and Wada, A.: Destabilization of $\text{Na}_v1.7$ sodium channel α-subunit mRNA by constitutive phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase: negative regulation of steady-state level of cell surface functional sodium channels in adrenal chromaffin cells. <i>Mol. Pharmacol.</i> 63, 1125-1136, 2003.</p> <p>(3) Sugano, T., Yanagita, T., Yokoo, H., Satoh, S., Kobayashi, H. and Wada, A.: Enhancement of insulin-induced PI3K/Akt/GSK-3β and ERK signaling by neuronal nicotinic receptor/PKC-α/ERK pathway: up-regulation of IRS-1/-2 mRNA and protein in adrenal chromaffin cells. <i>J. Neurochem.</i> 98, 20-33, 2006.</p> <p>【河南洋】(1) Shirasaka, T., Takasaki, M. and Kannan, H.: Cardiovascular effects of leptin and orexins. <i>Am. J. Physiol.</i> 284, R639-R651, 2003.</p> <p>(2) Qiu, D.-L., Chu, C.-P., Shirasaka, T., Nabekura, T., Kunitake, T., Kato, K., Nakazato, M., Katoh, T. and Kannan, H.: Neuromedin U depolarizes rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons in vitro by enhancing IH channel activity. <i>J. Neurophysiol.</i> 843-850, 2003.</p>			

- (3) Qiu, D.-L., Chu, C.-P., Shirasaka, T., Tsukino, H., Nakao, H., Kato, K., Kunitake, T., Katoh, T. and Kannan, H.: Corticotrophin-releasing factor augments the IH in rat hypothalamic paraventricular nucleus parvocellular neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 94, 226-234, 2005.
- 【今泉和則】(1) Kondo, S., Murakami, T., Ogata, M., Kanemoto, S., Otori, K., Iseki, K., Tatsumi, K., Wanaka, A. and Imaizumi, K.: OASIS, a CREB/ATF family member, modulates the UPR signaling in astrocytes. *Nature Cell Biology* 7(2), 186-194, 2005.
- (2) Ogata, M., Hino, S-I., Saito, A., Morikawa, K., Kondo, S., Kanemoto, S., Murakami, T., Taniguchi, M., Tanii, I., Yoshinaga, K., Shiosaka, S., Hammarback, J. A., Urano, F. and Imaizumi, K.: Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol. Cell. Biol.* 26(24), 9220-9231, 2006.
- (3) Kondo, S., Saito, A., Hino, S-I., Murakami, T., Ogata, M., Kanemoto, S., Nara, S., Yamashita, A., Yoshinaga, K., Hara, H. and Imaizumi, K.: BBF2H7, a novel transmembrane bZIP transcription factor, is a new type of ER stress transducer. *Mol. Cell. Biol.* 27(5), 1716-1729, 2007.
- 【中山建男】(1) Takami, Y., Ono, T., Fukagawa, T., Shibahara, K. and Nakayama, T.: Essential role of CAF-1-mediated rapid nucleosome assembly for DNA replication and cell division in vertebrate cells. *Mol. Biol. Cell* 18, 129-141, 2007.
- (2) Sanematsu, F., Takami, Y., Barman, H. K., Fukagawa, T., Ono, T., Shibahara, K. and Nakayama, T.: Asf1 is required for viability and chromatin assembly during DNA replication in vertebrate cells. *J. Biol. Chem.* 281, 13817-13827, 2006.
- (3) Ahmad, A., Kikuchi, H., Takami, Y. and Nakayama, T.: Different roles of N-terminal and C-terminal halves of HIRA in transcription regulation of cell cycle-related genes that contribute to control of vertebrate cell growth. *J. Biol. Chem.* 280, 32090-32100, 2005.
- 【森下和広】(1) Sasaki, H., Nishikata, I., Shiraga, T., Akamatsu, E., Fukami, T., Hidaka, T., Kubuki, Y., Okayama, A., Hamada, K., Okabe, H., Murakami, Y., Tsubouchi, H. and Morishita, K.: Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood* 105, 1204-1213, 2005.
- (2) Nishikata, I., Sasaki, H., Iga, M., Tateno, Y., Imayoshi, S., Asou, N., Nakamura, T. and Morishita, K.: A novel EVI1 gene family, MEL1, lacking a PR domain (MEL1S) is expressed mainly in t(1;3) (p36;q21)-positive AML and blocks G-CSF-induced myeloid differentiation. *Blood* 102, 3323-3332, 2003.
- (3) Yoshida, M., Nosaka, K., Yasunaga, J., Nishikata, I., Morishita, K. and Matsuoka, M.: Aberrant expression of the MEL1S gene identified in association with hypomethylation in adult T-cell leukemia cells. *Blood* 103, 2753-2760, 2004.
- 【片岡寛章】(1) Tanaka, H., Nagaike, K., Takeda, N., Itoh, H., Kohama, K., Fukushima, T., Miyata, S., Uchinokura, S., Shimomura, T., Miyazawa, K., Kitamura, N., Yamada, G. and Kataoka, H.: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) is required for branching morphogenesis in the chorioallantoic placenta. *Mol. Cell. Biol.* 25, 5687-5698, 2005.
- (2) Uchiyama, S., Itoh, H., Naganuma, S., Nagaike, K., Fukushima, T., Tanaka, H., Hamasuna, R., Chijiwa, K. and Kataoka, H.: Enhanced expression of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2-related small peptide (H2RSP) at the invasive front of colon cancers. *Gut* 56, 215-226, 2007.
- (3) Fukushima, T., Tezuka, T., Shimomura, T., Nakano, S. and Kataoka, H.: Silencing of insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) in human glioblastoma cells reduces both invasiveness and expression of progression-associated gene CD24. *J. Biol. Chem.* in press, 2007.
- 【浅田祐士郎】(1) Furukoji, E., Matsumoto, M., Yamashita, A., Yagi, H., Sakurai, Y., Marutsuka, K., Hatakeyama, K., Morishita, K., Fujimura, Y., Tamura, S. and Asada, Y.: Adenovirus-mediated transfer of human placental ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo. *Circulation* 111, 808-815, 2005.
- (2) Yamashita, A., Furukoji, E., Marutsuka, K., Hatakeyama, K., Yamamoto, H., Tamura, S., Ikeda, Y., Sumiyoshi, A. and Asada, Y.: Increased vascular wall thrombogenicity combined with reduced blood flow promotes occlusive thrombus formation in rabbit femoral artery. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 24, 2420-2424, 2004.
- 【菅沼龍夫】(1) Sawaguchi, A., Ishihara, K., Kawano, J., Oinuma, T., Hotta, K. and Suganuma, T.: Fluid dynamics of the excretory flow of zymogenic and mucin contents in rat gastric gland processed by high pressure freezing/freezing substitution. *J. Histochem. Cytochem.* 50, 223-234, 2002.
- (2) Sawaguchi, A., Aoyama, F., Ide, S. and Suganuma, T.: The cryofixation of isolated rat gastric mucosa provides new insights into the functional transformation of gastric parietal cells: an in vitro experimental model study. *Arch Histol. Cytol.* 68, 151-160, 2005.
- 【林哲也】(1) Ohnishi, M., Terajima, J., Kurokawa, K., Nakayama, K., Ogura, Y., Tamura, H., Watanabe, H. and Hayashi, T.: Genomic diversity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 revealed by whole genome PCR scanning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 17043-17048, 2002.
- (2) Sakaguchi, Y., Hayashi, T., Kurokawa, K., Nakayama, K., Oshima, K., Fujinaga, Y., Ohnishi, M., Ohtsubo, E., Hattori, M. and Oguma, K.: The genome sequence of *Clostridium botulinum* type C neurotoxin-converting phage and the molecular mechanisms of unstable lysogeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 17472-17477, 2005.
- (3) Hayashi, T.: Breaking the barrier between commensalism and pathogenicity. *Science* 313, 772-773, 2006.
- 【名和行文／廣松賢治】(1) Sakamoto, Y., Hiromatsu, K., Ishiwata, K., Inagaki-Ohara, K., Ikeda, T., Nakamura-Uchiyama, F. and Nawa, Y.: Chronic intestinal nematode infection induces Stat6-independent interleukin-5 production and causes eosinophilic inflammatory responses in mice. *Immunology* 112, 615-623, 2004.
- (2) Ishiwata, K., Shinohara, A., Yagi, K., Horii, Y., Tsuchiya, K. and Nawa, Y.: Identification of tissue-embedded ascarid larvae by ribosomal DNA sequencing. *Parasitol Res.* 92, 50-52, 2004.

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))

21世紀COEプログラム期間中に2回の国際シンポジウムを宮崎市で開催した。なお、これらの国際シンポジウムはいずれも本COEプログラムで採用した若手の特任助教授がオーガナイズした。

○開催時期：2004年11月27日

場所：ワールドコンベンションセンターサミット(宮崎市山崎町浜山)

会議の名称：

「COE International Symposium on Recent Advance in Biological Active Peptides and Signal Transduction」

参加人数：119名(うち外国人参加者：13名)

主な招待講演者：

Adolfo J. de Bold (University of Ottawa)

Discoordinated expression of ANF and BNP during cardiac allograft rejection.

Mark G. Currie (Research & Development, Microbia)

MD-1100, an agonist of guanylate cyclase-C (GC-C) for the treatment of gastrointestinal disorders.

Joel K. Elmquist (Harvard Medical School)

Unraveling the CNS pathways regulating body weight homeostasis.

総括：

第1回COE国際シンポジウムは、1980年代に宮崎医科大学(現宮崎大学・医学部)で発見され、現在、心不全の有効な治療薬として、また心機能評価のマーカーとして臨床現場で使用されているナトリウム利尿ペプチドファミリー、90年代に事業推進担当者である北村らにより発見された強力な降圧ペプチドであるアドレノメデュリン、さらには児島らにより発見された成長ホルモン分泌促進と摂食亢進作用を有するグレリンなどの機能解析やトランスレーショナルリサーチに携わる世界トップレベルの研究者を招いて開催された。大学院生、若手研究者、教職員、製薬企業関係者など、参加者も100名を超え、宮崎から発信された新規生理活性ペプチドについてのシンポジウムを当地で開催できたことはきわめて意義深い。

○開催時期：2006年8月29日

場所：ワールドコンベンションセンターサミット(宮崎市山崎町浜山)

会議の名称：Physiologically Active Peptides Controlling Biological Systems

参加人数：159名(うち外国人参加者：7名)

主な招待講演者：

Naoto Minamino (National Cardiovascular Center)

PEPTIDOME database and identification of new physiologically active peptides.

Stephan R. Salton (Mount Sinai School of Medicine)

VGF is a neurotrophin-regulated peptide precursor that modifies behavior.

Yvette Taché (University of California, Los Angeles)

Corticotropin-releasing factor (CRF) signaling pathways and stress response.

Takaomi C. Saido (RIKEN Brain Science Institute)

Metabolism of amyloid beta peptide and pathogenesis of Alzheimer's disease - Towards prevention and therapy -

総括：

第2回COE国際シンポジウムは、ペプチドームやプロテオミクスなどデータベース構築の立場から新規ペプチド探索を見据えた講演、さらにはアルツハイマー病などに対する治療ターゲット分子としての生理活性ペプチドの意義など、より幅広い分野からペプチド研究の重要性を議論することができた。本シンポジウムでは、大学院生や若手研究者から演題を公募し、6題の口頭発表とshort talkを盛り込んだ15題のポスターセッションを企画した。英語による発表とディスカッションを行うことで、国際舞台で活躍できる若手研究者の育成に大きく貢献できたものと思われる。

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

・ 21世紀COEプログラム「若手研究者の自発的研究活動に対する研究費」制度を設けて、若手研究者の自発的な研究活動を支援した。

本COEプログラムの事業推進担当者のグループの博士課程大学院生、ポスドク、助手、若手の助教授を中心にして、年度初めに公募を行い、提出された「研究計画調書」に基づいて4名の審査委員（事業推進担当者）の審査によって採択課題を決定した。採択件数は約12～15件／年であり、約80～100万円／件の研究費を配分し、終了後は実施報告書の提出を義務付けた。なお、研究計画調書としては科学研究費の若手(B)の申請書を改変した様式を用いた。

・ 若手後継者の養成と大学院生の経済的支援のため、本COEプログラムはリサーチアシスタント（RA）を採用した。

年度初めに募集し、医学部の「宮崎大学大学院医学系研究科リサーチ・アシスタント（RA）実施要項」に基づいて、希望者の中から、本COEプログラムの事業推進担当者のグループの大学院生を優先的に採用した（例えば、平成18年度は30名）。

・ 平成18年度に宮崎で開催した国際シンポジウムにおいては、外国および国内の招待講演者はもちろん、学内の若手研究者・大学院生も全員（15名）、英語で口頭発表を行い活発な討論が行われた。

・ 医学系大学院としては、大学院生（および若手研究者）を対象にして、学外の著名な研究者を招いて、それぞれの最先端の研究内容を紹介してもらう「大学院セミナー」を年に5～6回の割合で定期的で開催している。まず、アンケートによって大学院生の希望の演者を募り、医学系研究科教務委員会で演者を決定している。世界的研究の最新の情報にややもすれば疎くなるきらいのある本学の大学院生などに強い刺激を与える効果をあげている。

・ 医学系大学院としては、本COE拠点の事業推進担当者グループの大学院生および若手研究者を中心にして、「大学院交流セミナー」を月に1回の割合で定期的で開催している。1回に2～3名が発表する型式で行っており、最近、特に、大学院生やポスドクの発表件数が増え、討論も活発になってきた。（「大学院交流セミナー」は平成20年度より研究基盤科目「先端的医学研究特論Ⅰ」として、大学院医学研究科（博士課程）の必修科目とする予定である。）

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、期待どおりの成果があった

(コメント)

研究教育拠点形成計画全体については、生理活性ペプチド研究の実績を踏まえて想定されている研究教育拠点形成の目的は概ね達成された。

人材育成については、若手研究者の育成に関しては評価されるものの、当初意図された医学系研究科博士課程における医学部以外の学部出身者の教育については、大学統合後まだ間がないことから、成果が出るまでに時間が必要であると思われる。

研究活動面では、ペプチド検索・機能解析・臨床応用研究についてそれぞれ一定の成果を上げ、当初の目的は概ね達成された。

今後、融合型の医学系研究科大学院の実質化により、医学部以外の学部出身者も含め、若手研究者の育成をさらに推進し、日本における生理活性ペプチド研究教育拠点として発展することが期待される。