

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)	東海大学	機関番号	32644
	(ふりがな<ローマ字> (氏名))	TAKANO JIRO 高野 二郎		

2. 大学の将来構想

本学は、科学技術立国という理想に基づいて、政治観・倫理観を重んじる技術者養成に尽力した松前重義によって創立され、その理念を実現するために文理融合的な教育・研究を実践してきた。また、教育と研究は、相乗してこそより高い成果が期待できる不可分のものであるという姿勢を持っており、このような研究に対する理念と手法は、文部科学省を初めとする基盤整備プログラム等の助成を受けて、様々な形で実現してきた。

平成14年度採択された拠点事業は、本学が従来から特徴的な研究として定めてきた、ヒトの生化学的ないし生物工学的研究分野のヒト・ゲノムの解析である。この研究の重要性は、世界的レベルで認められるところであるが、ポスト・ゲノム時代の重点的研究として今後、本学が目指すのは、遺伝子産物であるタンパクと糖質およびその制御に関する研究と、その成果に支えられた将来的医療への基礎的研究を他機関に先駆けで行うことである。本事業で行った、教育と研究の融合と産学連携の重要性は将来ますます大きくなるであろう。そのために、本学は、産学連携、TL0機能及び知的財産権の確立に取り組む専従部署として設置した研究推進部を、知的財産戦略本部整備事業の採択を得てより一層強化してきた。

本学は今後の社会環境の変化、すなわち、大学へのユニバーサル・アクセスの進展と、先端的あるいは基礎的研究成果の社会還元へのますますの要請に同時に応えるため次の施策を採ることとしている。すなわち、学部を多様な学生層に対応できる教育中心の機関とする一方、大学院を研究拠点として整備する。本学では平成9年度から大学院研究指導教員資格について再審査制度を導入し、特に優れた業績を挙げた教員に奨励措置を適用する一方、業績が不十分であると判定された教員は、警告の後、指導教員資格を喪失させることを実施している。今後もこのような、教員の活動業績を基本としたメリットシステムの整備をさらに進めるとともに、研究予算の重点的配分を行い、大学院各研究科相互の連携をさらに深めて、大学院の実質化へ向けての改革を進める。こうした多様な施策を通して次代を担う研究者の養成、そして、研究成果の蓄積と発

信とに努めていく。

本学では、学長を中心として次のようなマネジメント体制を敷いて大学院の研究教育活動の高度化を目指し、世界的な研究教育拠点の形成を継続していく。

学長の補佐体制の強化：

学長の職務を助けるために学長補佐を置いて、学長のトップマネジメントが発揮できる体制を敷いている。

学内運営上の工夫

大学院運営委員会を定期的に開催し、学内の調整や迅速な意思決定を進めている。また、学長諮問機関としての東海大学教育審議会、東海大学大学評価委員会などによる提言に基づく戦略的な施策を実行している。

学内予算措置の工夫：

学長留保金、大学院運営委員長留保金により、大学としての戦略的施策を実行している。計画評価並びに成果評価に基づく「研究所評価制度」、「学部等研究教育補助金評価制度」により、学長が全学的な視点から重点的に予算配分をしている。

施設・設備の整備：

研究と大学院教育を活性化し、施設・設備の有効利用を図るため、「東海大学未来科学技術共同研究センター」を平成12年9月に設置した。同センターで行われる研究プロジェクトは学内から公募され、公聴会と学外審査員による審査によって期限を区切った研究施設の利用許可を与え、大学として戦略的な施設・設備の利用を行っている。

研究支援：

国内・外研究派遣計画制度、特別研究休暇制度、大学院研究指導教員研究教育奨励制度などの研究奨励措置により、業績が特に優れた研究者に研究時間・研究費を与え、教員の研究教育活動のさらなる質的向上を図っている。また、優れた研究および教育の業績を積極的に評価し、本学大学院における教育・研究活動の充実を図ることを目的として、平成9年度より「大学院研究指導教員資格再審査制度」を導入している。

3. 達成状況及び今後の展望

医学部が位置する伊勢原キャンパスにおいては、大学院医学研究科を中心とした研究の重点化の一環として、平成15年度には従来の縦割り型の研究室単位の講

座制を廃止し、研究ユニットと幾つかのユニットが合併したセンターを中心に、自由な研究者の交流・参加を保証する運営体制のもとで、研究推進をはかっている。センターとしては、平成14年度にゲノム多様性解析センター、発生工学・疾患モデル動物研究センター、再生医学センターを立ち上げた。本COEの主要な研究拠点は前2センターであり、平成14年度に東海大学のプロジェクトとして発足した「ヒトゲノム創薬プロジェクト」は、ヒト疾患の関連遺伝子の同定と治療のための創薬開発を目指し、本COE研究計画を補完する意味合いを有する。

本研究は非メンデル性の複数の遺伝子が関与すると考えられる体型（身長など）、顔貌、視力、睡眠、摂食、疾患などヒトの「複合形質」の遺伝要因を同定し、それらの制御分子の探索によりそれら遺伝要因の生物学的機能を追及することにより、「ヒトとは何か」をゲノム並びに蛋白質分子情報から明らかにしようとする試みである。

そのためには、1) 本拠点独自の遺伝子同定法として3万個のマイクロサテライトの収集とそれらの多型マーカーを用いたゲノムワイドな相関解析技術の確立と2) 遺伝的均質性が高く、ヒト複合形質の遺伝解析の対象として優れた隔離集団の検体を有するモンゴル国立医学研究所における海外研究拠点の整備が必須である。このような研究の推進を通じて、本大学院研究科における世界的研究拠点形成を目指す。

本研究では、基本的には次の3つの手順と年次計画で研究を進めた。

手順1 「複合形質」の遺伝子マッピングと同定(平成14年度～平成17年度)

手順2 「複合形質」に関与する遺伝子の遺伝子操作マウスの作成などによる機能解析(平成15年度～平成18年度)

手順3 「複合形質」発現を制御する分子の開発(平成16年度～平成18年度)

以上の計画に対する達成状況は次の通りである。

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としては、想定された成果を挙げたと自己評価している。

人材育成面での成果と拠点形成への寄与としては、若手研究者が有為な人材として、研究に専心できる体制整備を実施した。

研究活動面での新たな分野の創成と学術的知見等に関しては、ヒト複合形質の遺伝要因の解明という

これまででない新規の、かつ世界に先駆ける先鋭的な研究を行うための検体収集、実験デザイン、方法論の開発と検討などの準備を含め、多大な成果が得られた。

事業推進担当者相互の有機的連携は、定期的な打合せを実施することで活発化した。

国際競争力ある大学づくりへの貢献度としては、本COEプログラムで行った、COE特任教員とCOEポストドクトラルフェローの採用及び大学院生へのCOE奨学金の支給は、若手研究者の研究環境の改善をもたらし、大学院学生の国際共同研究先への派遣、外人特任教員の採用などで成果をあげた。

国内外に向けた情報発信としては、本COEプログラムの中核技術である3万個のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法の技術の確立とリウマチ、ナルコレプシーなどの疾患への応用による感受性遺伝子同定の成功について、学会発表や論文発表、公開シンポジウム、セミナーなどを通して情報発信を行なった。

拠点形成費等補助金の使途については、研究教育拠点形成に欠かせない経費として、効果的に使用された。

東海大学は、平成20年4月から九州東海大学と北海道東海大学と統合されるのを機に、大学の将来構想で挙げた教育と研究の融合と産学連携に関し、それぞれの地域の問題を全国的な教育研究組織を利用して解決していく。また、教員の業績評価は、今後3年間をめどに本格的な奨励措置等に利用すると共に、業績が低い教員の改善を促す方策を検討していく。研究教育予算は、トップマネジメントによる評価委員会の運営を通して重点配分を進めていく。

本補助事業終了後は、本COEプログラムで構築した拠点を基盤として、そこで得られた高度の研究を基礎とする人材育成の機能を維持する。特に人材育成の面では、大学院教育の実質化に向けた教育プログラムの整備を進める。具体的には、研究マインドを有する臨床医の育成のため、臨床研究に特化した講義科目の導入や専門医と学位を同時に取得できるカリキュラム編成などの改革を進め、平成20年度より基礎医学の臨床応用をねらいとした医学研究科の改編を行う。また、研究面では、本プログラムで蓄積された成果をさらに進展させるために大学として経済的支援を行うが、成果の活用を主眼に置きながら、これまで以上の外部資金の獲得を目指す。そのための組織的整備もすでに実施しているところである。

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	東海大学		学長名	高野二郎	拠点番号	A25
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)	ヒト複合形質の遺伝要因とその制御分子探索 (Systematic Search for Genetic Factors and Their Novel Regulatory Molecules for Complex Phenotypes in Man) 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: ゲノム科学>(ゲノム多様性)(機能ゲノミクス)(人類遺伝)(構造生物学)(分子設計)					
3. 専攻等名	医学研究科先端医科学専攻・総合医学研究所 (機能系専攻、環境生態系専攻、内科系専攻は先端医科学専攻として統合 平成17年4月1日)					
4. 事業推進担当者	計 10 名					
氏 名 <small>ふりがな<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 (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) Inoko Hidetoshi 猪子 英俊	医学研究科先端医科学専攻・ 教授 ゲノム多様性解析センター長	分子遺伝学 理学博士 医学博士	身長・顔貌・視力・摂食・睡眠に関するマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな遺伝子探索、遺伝子解析の倫理問題の検討、若手研究者の育成プログラム作成、モンゴルにおける拠点形成と全体計画の統括			
Kurokawa Kiyoshi 黒川 清 平成18年10月31日辞退	総合科学技術研究所 教授	腎臓内科学 医学博士	複合形質の遺伝解析のための検体収集に関する倫理問題の検討と人材育成の環境改善			
Tsuda Michio 津田 道雄	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	医化学 医学博士	身長・視力に関する相関解析を用いた遺伝子探索と大学院生の教育環境の改革			
Ishii Naoaki 石井 直明	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	老化学 分子遺伝学 医学博士	身長・顔貌・視力・摂食・睡眠に関する相関解析を用いた遺伝子探索と研究体制の構築と大学院生の教育環境の改革			
Kimura Minoru 木村 穰	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	分子遺伝学 発生生物学 理学博士	マイクロサテライトを用いた日本人の遺伝的均質性に関する検討、身長・顔貌・摂食に関する相関解析を用いた遺伝子探索、遺伝子解析の倫理問題の検討と大学院生の教育環境の改革			
Miyata Toshio 宮田 敏男	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	腎臓内科学 医学博士	モンゴルにおける拠点形成、視力に関する相関解析を用いた遺伝子探索とゲノムワイドな遺伝子マッピング法の検討			
Ichikawa Iekuni 市川 家國	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	腎臓学 博士(医学)	複合形質を支配している遺伝子産物の機能解析と大学院生の教育環境の改革			
Matsusaka Taiji 松阪 泰二	総合医学研究所・助教授	腎臓病学 博士(医学)	身長・顔貌・視力に関する相関解析を用いた遺伝子探索と機能解析			
Hirayama Noriaki 平山 令明	医学研究科先端医科学専攻・ 教授	生体分子機能工学 理学博士	複合形質・HLA機能を支配している遺伝子産物の制御分子開発と機能解析			
Nakae Taiji 中江 太治	総合医学研究所・教授	生化学 分子生物学 医学博士	複合形質を支配している遺伝子産物の構造、それらの機能解析と大学院生の教育環境の改革			
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)	179,000	141,000	130,000	119,000 (11,900)	110,260 (11,026)	679,260

6. 拠点形成の目的

本拠点プログラムで対象とするヒト「複合形質」とは、体型（身長など）、顔貌、視力、睡眠、摂食、疾患といった一つの遺伝要因では規定することのできない形態や高次機能の表現型のことと我々は定義する。例えば体型に関し、身長は一つのパラメーターによって表されるが、それを規定している要因は様々あると考えられる。もちろん骨・筋肉を鍛えるという後天的な環境要因によっても規定される量的形質ではあるが、一般に「私の身長が低いのは母親の遺伝だ」「彼の家系は長身の家系だ」などと言われるように、遺伝的要因も深く関わっていることも明らかであり、しかも単独の遺伝子のみが規定しているとは考えにくい。

医学部内に籍を置く我々は、これらの複合形質の極端な異常が疾患という形で顕れると理解する。例えば身長については、リンカーンが罹患していたマルファン症候群では長身が一つの臨床的特徴であり、原因遺伝子も明らかにされている。その遺伝子は、体全体の結合組織（体の接着剤と足場）には非常に細かな線維（マイクロファイブリル）を作っているフブリリンという蛋白質の生産をコントロールしていることから明らかなように、身長が単に成長ホルモンの量のみで調節されているわけではない。本プログラムはこのように「ヒト」らしさを規定している複合形質の遺伝要因の同定とその遺伝要因の機能解析のための制御分子の開発の拠点形成を目的とする。すなわち、ヒト形態や高次機能に関する形質を対象にすることから、生物学的かつ文化的観点から「ヒトとは何か？」という人類が持つ根源的な問いに対する真剣な挑戦を意味する。このような拠点は、将来的にはヒトの「ヒト」たる所以の分子的な解明のための基盤となるであろう。われわれ人類が「ヒトとは何か？」という根源的な問いに関して追求することは、文化的な欲求であり、それ自身が目的であり必要なことと考え、直近的な社会的利用を考える応用的な部分を目的とすることを排除したいと考える。

ヒトゲノム全塩基配列30億塩基対が明らか

にされた現在、SNP(single nucleotide polymorphisms)をはじめとする多型解析による疾患遺伝子の解明をめざすヒトゲノム多様性プロジェクトが世界的に進行しようとしているなかで、本プログラムの拠点リーダー（猪子）はSNPsに比してマッピングのための情報量が高いマイクロサテライトマーカーをゲノム全域に3万個設定・利用する独自の方法を開発して、疾患をはじめいかなるヒト表現型の遺伝子マッピングをも可能な系を確立し、この分野で世界の最前線にいる。本研究には、この世界に先駆ける遺伝子同定技術が重要な武器となりうる。また、他の事業推進担当者は遺伝子操作動物の開発、表現型解析、蛋白質構造解析、機能制御因子の分子デザインの領域でそれぞれ世界的な研究を展開していることから、これらの各分野において優れた人材の有機的連携は、日本の「ヒト」の分子的理解に関する新しい分野の研究拠点の育成という観点からも画期的であろう。この疾患解析を超える、この一般的なヒト「複合形質」に迫る本プログラムは世界的にも独創かつ先端的であり、現在のところ他の追従を許さないであろう。この「ヒト学」はヒトゲノム塩基配列が決定されたによってなしえるポストゲノムシーケンシング研究のなかで、最も必要とされる対象分野のひとつと考える。さらに遺伝子の解析から機能解析の制御分子の開発まで、一貫性をもって「入口」から「出口」までの完結した拠点となるところに本提案の特徴がある。

本研究拠点での事業推進担当者間の有機的な連携によるヒト「複合形質」の遺伝子による支配の理解とその制御分子の開発による機能の解明は、生命科学系の分野で若手研究者の育成や、将来あるべき教育もしくは研究の体系の構築に寄与しうることには言うに及ばない。すなわち、ゲノムサイエンスの成果としてこれからの生命科学が目指すべき方向を指向し、さらには社会的には「ヒト」の理解を目的としている他の多くの学術分野に貴重な情報をもたらし、21世紀の社会の枠組みやライフスタイルを考える上で有用な概念の創出が期待できる。

7. 研究実施計画

本医学部が位置する伊勢原キャンパスにおいては、大学院医学研究科を中心とした研究の重点化の一環として、平成15年には従来の縦割り型の研究室単位の講座制を排し、研究ユニットと幾つかのユニットが合併したセンターを中心に、自由な研究者の交流・参加を保障する運営体制のもとで、研究推進をはかっている。センターとしては、平成14年度にゲノム多様性解析センター、発生工学・疾患モデル動物研究センター、再生医学センターを立ち上げた。本COEの主要な研究拠点は前2センターであり、平成14年度に東海大学のプロジェクトとして発足した「ヒトゲノム創薬プロジェクト」は、ヒト疾患の関連遺伝子の同定と治療のための創薬開発を目指し、本COE研究計画を補完する意味合いを有する。

本研究は非メンデル性の複数の遺伝子が関与すると考えられる体型（身長など）、顔貌、視力、睡眠、摂食、疾患などヒトの「複合形質」の遺伝的要因を同定し、それらの制御分子の探索によりそれら遺伝的要因の生物学的機能を追及することにより、「ヒトとは何か」をゲノム並びに蛋白質分子情報から明らかにしようとする試みである。

そのためには、1)本拠点独自の遺伝子同定法として3万個のマイクロサテライトの収集とそれらの多型マーカーを用いたゲノムワイドな相関解析技術の確立と、2)遺伝的均質性が高く、ヒト複合形質の遺伝解析の対象として優れた隔離集団の検体を有するモンゴル国立医学研究所における海外研究拠点の整備が必須である。ヒトらしさに関わる表現型を支配する遺伝子を取り扱うことから、モンゴルを含む国内外の倫理委員会の慎重な倫理的な検討のもと、このような研究の推進を通じて、本大学院研究科における世界的研究拠点形成を目指す。

本研究では、基本的には次の3つの手順と年次計画で研究を進めることとした。

手順1 「複合形質」の遺伝子マッピングと同定（平成14年度～平成17年度）：

平成15年度に解読されたヒトゲノム配列を

もとに我々がマイクロサテライト30,000個（100 kb ゲノム領域あたり到一个）の収集とそれら多型マーカーを用いたゲノムワイドな相関解析法を確立する。次に、注目しているヒト「複合形質」について、まず両極端の表現型をしめす2つの集団のDNAサンプルを収集する。例えば、「身長」についていえば、高身長群と低身長群、それぞれ400人サンプリングする。これらのサンプルを用いて、30,000個の多型マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法を「複合形質」に關与する遺伝子候補領域をマッピングして100 kbまで絞り込む。さらに、これら遺伝子候補領域内の発現遺伝子より、最も高い相関をしめす多型をみだし、「複合形質」発現に關与する遺伝子を確定する。また、これらのヒト複合形質の遺伝学的解析の検体確保のために、モンゴル国立医学研究所における海外研究拠点の整備を行う。

手順2 「複合形質」に關与する遺伝子の遺伝子操作マウスの作成などによる機能解析（平成15年度～平成18年度）：

「複合形質」に關与するヒト遺伝子のマウス相同遺伝子について、ノックアウトマウスを作成し、それらの遺伝子の機能を解析する。同時に「複合形質」ヒト遺伝子導入マウスあるいはマウス遺伝子をヒト遺伝子に交換したヒト型マウスを作成し、また蛋白化学解析などにより、手順1で求めた「複合形質」に關与する遺伝子の機能解析と「複合形質」への關与を解析する。

手順3 「複合形質」発現を制御する分子の開発（平成16年度～平成18年度）：

「複合形質」遺伝子によって発現される蛋白質の立体構造をX線回折またはNMRにより決定、ないしホモロジー・モデリング法により推定する。次に、これらの立体構造情報、リガンド分子ライブラリーおよび生体制御分子設計法を活用してin silicoスクリーニングを行い、有効な機能制御分子の開発を行なう。さらには、それら機能制御分子を用いて、マウス、培養細胞などにおける機能制御分子の「複合形質」発現への効果影響を検索し、ならびに「複合形質」遺伝子の機能解析を行う。

8. 教育実施計画

前項に述べたように、すでに大学院医学研究科では本拠点プログラムに関わりの深いセンターを含むいくつかの研究拠点を整備しつつある。これらは、従来の縦割り型の専攻や部門（講座）の単位での活動を打破することが目的であり、若手の研究者が自由に研究グループ（研究ユニットやセンターなど）に参加、教育を受けることを保証する体制である。

この基本的な方針のもとに、以下のような具体的な取り組み計画を予定した。

大学独自のポストドクトラルフェロー制度の継続と先進的研究への若手の参加の推進：これまでにも本大学では博士、あるいは修士の資格を持つ学生に対し、ポストドクトラルフェロー（ポストマスターフェロー）制度を実施し、医学部においては毎年約10名、総合医学研究所では毎年2名の奨励研究員を採用して来た。この制度は施行して10年になるが、採用受け入れ研究者はほぼ全員が大学院医学研究科のメンバーであり、若手の研究者の育成には重要な役割を果たしてきた。今後、広報活動を推進し、定員枠を増やすなどの措置を講じるなどして、発展的に継続する計画である。また、学術振興会への制度にも積極的に応募させ、優秀なフェローには期限付きの助手などの教員に登用する制度（特任教員制度）を計画・実施する。また、大学院学生が研究教育を受ける際の経済的基盤を整える。

臨床大学院学生に対する生命科学研修の充実：臨床分野の大学院生もこの拠点やセンターを利用して最新の生命科学を体験できるように、大学院の博士課程の学生にセンターでの実習、研修プログラムを作成中である。

大学院学生のための研究費助成制度の実施：すでに医学部内の研究助成金制度に大学院の学生が応募できる制度を実施し、大学院生が年間50万円の研究費を自身が自由に使用でき、指導を受ける体制を構築する。

セミナーなどによる国際交流の充実：拠点プログラムの実施場所となる総合医学研究所や各センターにおいて、定期的に海外の研

究者を含めたセミナーを開催し、最新の研究の方法論や展開の仕方を学ぶ機会を設定する。現在、大学院医学研究科の教員のほぼ全員が属する東海医学会（Tokai Journal of Medicineを出版。Index Medicusにも掲載されている）において、年間20件程度の海外研究者のセミナーが開催されているが、今後は大学院生やポストドクトラルフェローの積極的参加を奨励するシステムを構築するほか、直接海外研究者に触れる機会として、短期・長期の国際共同研究をモンゴルを含めた本拠点で推進し、国際交流を図る。

大学院学生の海外研修制度の実施：大学院学生を事業推進担当者の海外共同研究協力先に派遣し、国際交流や国際共同研究に参加させる。日本学術振興会のみならず、本拠点における研究教育活動の一環として、海外研修を推進しその経済的基盤を整備する制度を設ける。

大学院学生の学会発表のための旅費補助制度の実施：大学院在学中に研究成果を国内外で発表する際に、旅費を補助する制度を確立し、国際的な視野を有する若手研究者を育成する。

系統的カリキュラムの編成：大学院学生が従来の部門制（講座制）にもとづく専門領域に特化したカリキュラムでなく、自由に研究グループの最新データに接し、常に最先端の知識を習得可能な新カリキュラムを編成する。

企業関係者の教育制度の実施：企業関係者が生命科学の進歩を素早く収得できるセミナーを企業関係者用に開くなど、社会的な教育制度を充実させる。

Bioinformaticsの実習の導入：大学院生などの若手の研究者が本拠点に関連の深い、Bioinformaticsの最先端に触れられるように、外部講師等を積極的に招聘し、実習中心の授業を行う。

飛び級制度の導入：研究能力の高い大学院生などの若手の研究者について、医学系4年制のところを、3年で学位が取得できる制度を検討・実施する。

9. 研究教育拠点形成活動実績 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

東海大学医学研究科における本21世紀COEプログラムにおける目的の達成については、「2. 想定どおりの成果を挙げた」と自己評価している。すなわち、教育拠点形成については、講座制の廃止と若手研究者の独立と自由な交流を保障する研究ユニット制の確立、従来の5専攻から、基礎系と臨床系の枠を超えた1専攻制の導入、英語研修やCOEセミナーなど大学院生の教育環境の充実、大学院学生への奨学金、ポスドク・ポスマス相当の奨励研究員や特任助手の採用などによる、若手研究者の育成など、研究拠点形成については、我々の拠点独自のゲノムワイドなヒトの「複合形質」に関するゲノムワイドな相関解析による遺伝子マッピング法の開発、の本遺伝子マッピング法を用いた、ヒトの「複合形質」に関する遺伝子を、身長支配遺伝子2個、摂食関連遺伝子4個、睡眠関連遺伝子2個、視力関連遺伝子5個、強迫性気質関連遺伝子1個を含め計37個の遺伝学的同定、で同定した遺伝子産物の機能制御分子の設計と機能解析系の確立と応用など、の点で目的が充分達せられた。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

若手研究者が有為な人材として、研究に専心できる体制として、下記のような仕組みを実施した。すなわち、講座や専門分野を越えた自由な交流、参加を保障する研究ユニット制の実施、大学院医学研究科の従来の基礎、臨床に分類されている5専攻を一つの専攻にまとめ、臨床系大学院学生の基礎研究への取組みを推進する制度の改革、大学院医学研究科の講義科目と講義内容の改訂、大学院医学研究科における3年間での学位取得可能な飛び級制度の導入、学位審査会の公開、COEポスドク・ポスマスフェローと大学独自の奨励研究員制度の充実、期限付きCOE特任助手への登用による若手独立研究者の育成、大学院学生へのCOE奨学金として給付し、研究に専心するための生活環境の改善、研究環境充実のためのCOE技術員の採用、学内研究助成

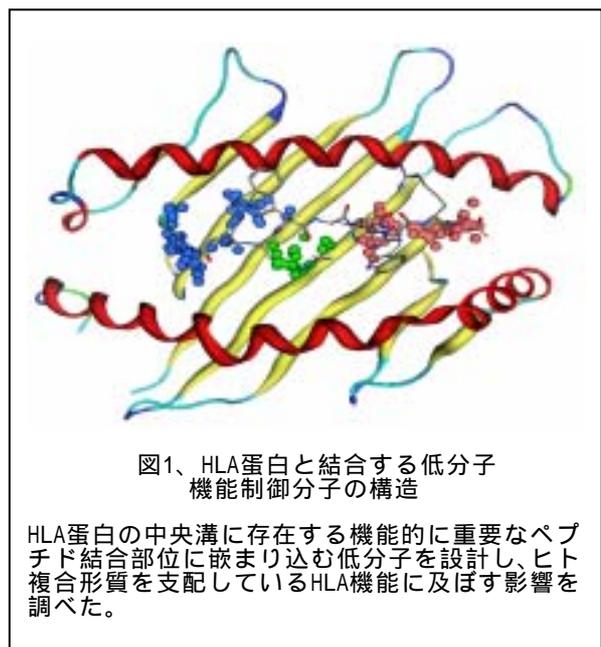
金への大学院学生の応募促進による若手研究者の研究奨励、フランス、オーストラリア、モンゴルなどの国際共同研究先への大学院学生の派遣、外国人特任教員の採用、大学院学生の研究成果を国内外の学会で発表するための旅費補助制度の実施、人材育成の一環として、国内外の著名な研究者を招いて行なうCOE先進セミナーの月1回の開催、英語力向上のため、大学院学生に対する外国人英語専門教育者による英会話、ヒアリング、英語論文作成、英語による学会発表などに関するCOE英語研修の実施、21世紀COEプログラム公開シンポジウムの開催、拠点プログラムの実施場所となる総合医学研究所やゲノム多様性解析センターにおける、国内外の研究者を含めた公開研究報告会、合宿研修セミナー、公開シンポジウムにおける成果発表、である。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

ヒト複合形質の遺伝的要因の解明という、これまでにない新規の、かつ世界に先駆ける先鋭的な研究を行うための、検体収集、実験デザイン、方法論の開発と検討などの準備を含めて、下記のような成果が得られた。すなわち、我々の拠点独自のヒトゲノム塩基配列情報より3万個の多型マイクロサテライトの収集とヒト複合形質について相関解析によるゲノムワイドな遺伝子マッピング法の確立、相関解析の前提である日本人、モンゴルのハルハ族とホトン族の遺伝的均質性についての、マイクロサテライトの対立遺伝子頻度、ヘテロ接合性などにより検証、モンゴルウランバートルの国立第3病院内にヒト複合形質解析用の検体収集のための海外拠点モンゴル分子生物学ラボラトリーの構築、様々なヒトの複合形質に関与する計37個の遺伝子の同定、すなわち身長支配遺伝子2個、摂食（摂食障害拒食症）関連遺伝子4個、睡眠（ナルコレプシー）関連遺伝子2個、視力（強度近視）関連遺伝子4個、強迫的気質（ジストニア）関連遺伝子1個、関節リウマチ感受性遺伝子8個、尋常性乾癬感受性遺伝子7個、高血圧感受性遺伝子4個、糖尿病感受性遺伝子2個、

心筋梗塞感受性遺伝子2個、子宮内膜症感受性遺伝子1個の各遺伝子の同定、顔貌(受け口)遺伝子解析のための検体収集と遺伝子候補領域の特定、の相関解析で明らかにした37個の感受性遺伝子について、文書情報収集(テキストマイニング)による疾患発症に関与する関連分子を網羅的な収集、ホモロジー検索、膜貫通部位予測、局在性予測、ドメイン構造予測など insilico 解析による機能の推定、相同組換えを用いたBAC改変法と部位特異的組換え技術を、ES細胞に利用した簡便かつ迅速な遺伝子改変マウスモデル作成技術の開発ととで明らかにした複合形質に関与する機能的に重要な遺伝子についての遺伝子の機能解析への応用(例えば、身長支配遺伝子SMAD3、関節リウマチ感受性遺伝子NFKBIL1、高血圧感受性遺伝子SMOC2、関節リウマチ・尋常性乾癬感受性遺伝子HLA遺伝子など)、とで明らかにした複合形質に関与する機能的に重要な遺伝子産物について、免疫沈降法、two hybrid法、tandem affinity purification法、ファージディスプレイ法、など蛋白間相互作用解析による機能の同定(例えば、身長支配遺伝子SMAD3、関節リウマチ感受性遺伝子NFKBIL1、高血圧感受性遺伝子SMOC2とLIPIN1、関節リウマチ・尋常性乾癬感受性遺伝子HLA遺伝子など)、とで明らかにした複合形質に関与する機能的に重要な遺伝子産物について蛋白質の立体構造をX線回折またはNMRにより決定、ないしホモロジー・モデリング法による推定、の複合形質発現遺伝子産物(標的分子)の構造情報に基づき、その働きを制御する分子を創製することを目標として、コンピューターを用いた効率的かつ精度高く制御分子を insilico スクリーニングする三段階法の開発、すなわち、第一段階:制御分子にふさわしい性質を有する化合物を大規模な化合物ライブラリーからスクリーニングする方法の開発、第二段階:制御分子にふさわしい化学構造の組み合わせに基づく、制御分子になり得る仮想分子群からなる化合物ライブラリーの構築、第三段階:制御分子と標的分子に結合するシミュレーション法の

開発、とで明らかにした複合形質に関与する機能的に重要な遺伝子について、で作成した分子リガンド候補と標的分子との結合性を実験的な検証と疾患モデルマウスや培養細胞の系などを用いた機能検証(例えば、関節リウマチ感受性遺伝子NFKBIL1、関節リウマチ・尋常性乾癬感受性遺伝子HLA遺伝子など)(図1)、遺伝的組み換えの起こらないY染色体多型に基づく、日本人集団の縄文系と弥生系の2つの集団階層化の発見、ヒト複合形質の変異ではなく、多型によるヒト多様性の概念の創出と差別への偏見解消への思想基盤の構築、COE研究を推進する目的として、新たに大学院医学研究科に代謝疾患研究センター、ヘルスケアセンター、脳・神経疾患研究センター、再生医学センター、総合臨床研究センターの立ち上げ、である。



4)事業推進担当者相互の有機的連携

教育面については、事業推進担当者が核となっている先進医学運営会議、医学研究科専攻主任会議、総合医学研究所所員会議をそれぞれ月1回開き、教育拠点形成について論議・実施する母体とした。研究面については、研究組織をマイクロサテライト相関解析法開発、遺伝子マッピング、遺伝子改変マウス作成、蛋白機能解

析、制御分子設計、モンゴルサンプリング、倫理問題検討の7グループに分け、各グループは週1回グループ会議、各グループが集まる全体会議は月1回行い、各グループの進捗状況と結果検討、研究の進め方、全体的なプログラムの進行との整合性、COEプログラムの進め方について議論した。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

国際競争力のある体制を構築するため、東海大学医学部では、平成15年4月医局講座制を廃止し、教育、研究、診療を組織的に分離しそれぞれを機能的、横断的に運営することとした。研究の遂行については研究ユニットを単位として、講師以上の教員がユニット長として独立して統括できる体制をとった。このような研究体制は若手の研究者に独立して研究する機会を与え、自由な研究と環境を保障すること、及び医学研究科における将来の国際的な研究リーダーとして養成することをねらいとし、大学院医学研究科がその中樞をなすべきものと位置づけた。このような体制のもと、本COEプログラムで行った、COE特任教員とCOEポスドクトラルフェローの採用及び大学院生へのCOE奨学金の支給は若手研究者の研究環境の改善をもたらし、また大学院学生の国際共同研究先への派遣、外国人特任教員の採用、国内外の学会で発表するための旅費補助、COE先進セミナーの開催、COE英語研修の実施、合宿研修セミナーは大学院学生に広い視野を与える良い機会であったと総括する。

6) 国内外に向けた情報発信

本COEプログラムの中核技術である3万個のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法の技術の確立とリウマチ、ナルコレプシーなどの疾患への応用による感受性遺伝子同定の成功について、国内外の原著論文、総説、新聞・雑誌への発表、国内学会・国際学会・研究会の主催、国内学会・国際学会・研究会の招待講演を通じて、情報発信の努力を行なった。また、COEプログラム公開シンポジウムの開催、公開研究報告会、合宿研修セミナー、公開シンポジウムなど東海大学が主催する場において、

積極的に成果の発表を行った。なお海外拠点として設立したモンゴル分子生物学ラボラトリーはモンゴルにおける初の分子生物学実験室であり、開所式にはモンゴル政府の科学大臣、モンゴル国立医学研究所所長、モンゴル医科大学学長、駐在の日本大使、テレビや新聞などのマスコミ関連が多数出席し、テレビや新聞にも報道された。

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）

本補助金は、主として 若手研究者の研究環境の改善のためのCOE特任助手とCOEポスドクトラルフェローの採用、 大学院学生教育のための国内外の著名な研究者を招いて行なうCOE先進セミナー、英語研修、国内外への学会発表のための旅費など、 マイクロサテライト相関解析のための消耗品費や技術補助賃金のための経費、 モンゴルでの海外拠点の設立と運営に対し、いずれも研究教育拠点形成に欠かせない経費として、効果的に使用された。

今後の展望

本COEプログラムで構築した拠点を基盤として、今後は研究マインドを有する臨床医の育成のため、臨床研究に特化した講義科目の導入、専門医と学位を同時に取得できるカリキュラム編成、e-learningの導入などの改革をまとめ、平成20年度より基礎医学の臨床応用をねらいとした医学研究科をめざす。

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）

学内においては、より充実した研究教育拠点形成の機運が高まり、「魅力ある大学院教育」イニシアティブや特色GPなど、6つの国公私共通プログラムを獲得、実施することにつながった。また、本拠点で確立した世界に先駆けるマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法は国内外より大きな注目を浴び、学内では5つの研究グループと、学外では30以上の日本の研究グループと3つの海外研究グループとの共同研究を実施し、多くの研究者が本研究拠点を訪問し、交流した。

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 海 大 学	拠点番号	A25
拠点のプログラム名称	ヒト複合形質の遺伝要因とその制御分子探索		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>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> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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（_____）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>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</p> </div> <p>猪子 英俊：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Okamoto K, <u>Makino S</u>, Yoshikawa Y, Takaki A, Nagatsuka Y, Ota M, Tamiya G, Kimura A, Bahram S, Inoko H: <u>Identification of Ikb1 as the second Major Histocompatibility Complex-Linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis</u>. <i>Am J Hum Genet</i> 72: 303-312, 2003. 2) <u>Anzai T</u>, Shiina T, Kimura N, Yanagiya K, Kohara S, Shigenari A, Yamagata T, Kulski JK, Naruse TK, Fujimori Y, Fukuzumi Y, Yamazaki M, Tashiro H, Iwamoto C, Umehara Y, Imanishi T, Meyer A, Ikeo K, Gojobori T, Bahram S, Inoko H: Comparative sequencing of human and chimpanzee MHC class I regions unveils insertions/deletions as the major path to genomic divergence. <i>Proc Nat Acad Sci USA</i> 100: 7708-7713, 2003. 3) Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, <u>Makino S</u>, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Nakami Y, Takayama S, Endo T, Saruwatari T, <u>Yagura M</u>, Yoshikawa Y, <u>Fujimoto K</u>, Oka A, Chiku S, Linsen SEV, Giphart MJ, Kulski JK, Fukazawa T, Hashimoto H, Kimura M, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki T, Komai K, Shiozawa S, Taniguchi A, Yamanaka H, Kamatani N, Gojobori T, Bahram S, Inoko H: <u>Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27,039 microsatellites</u>. <i>Hum Mol Genetics</i> 14: 2305-2321, 2005. 4) <u>Watanabe A</u>, Shiina T, <u>Shimizu S</u>, <u>Hosomichi K</u>, Yanagiya K, Kita YF, <u>Kimura T</u>, Soeda E, Torii R, Ogasawara K, Kulski JK, Inoko H: A BAC-based contig map of the cynomolgus macaque (Macaca fascicularis) major histocompatibility complex genomic region. <i>Genomics</i> 89: 402-412, 2007. 5) Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H: <u>High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers</u>. <i>Hypertension</i> 49: 446-452, 2007. <p>黒川 清：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 黒川 清：医学教育における最近の動向 はじめに - 医学教育の改革、<i>医学のあゆみ</i> 205：485-487、2003. 2) 宮田 敏男、黒川 清：分子腎臓病学 分子生物学的アプローチと分子病態生理学；腎臓病に対するポストゲノム研究、<i>ゲノム創薬、日本臨床</i> 64 1-4、2006. 3) 黒川 清：5 生命倫理の今日の問題と生命倫理の国際性 生命倫理のアジア的パラダイム、<i>JMS</i> 3：46-47、2006. 4) 黒川 清、香川 靖雄：生活習慣病の現状と未来：日本の医療と生活習慣病対策、<i>最新医学</i> 7：103-115、2006. 5) 黒川清、石倉洋子(著書)：世界級キャリアのつくり方、東洋経済新報社、東京、2006. <p>津田 道雄：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Mineyoshi H</u>, Ohkubo T, Tsuji K, Hagihara M, Nakasaki H, Mukai M, Makuuchi H, Yamamura M, Tsuda M: Hepatocyte proliferation factors from neonatal pig liver: Purification and characterization. <i>BioFactors</i> 16: 1-14, 2002. 2) Nagata N, <u>Mineyoshi H</u>, Shiozawa H, Shiraiishi K, Watanabe N, Tsuda M, Matsuzaki S: Assessment of a Difference in ALDH2 Heterozygotes and Alcoholic Liver Injury. <i>Alcoholism: Clinical and Experimental research</i> 26: 11S-14S, 2002. 3) Kikkawa EF, Tsuda TT, Naruse TK, <u>Sumiyama D</u>, Fukuda M, Kurita M, Murata K, Wilson RP, LeMaho Y, Tsuda M, Kulski JK, Inoko H: Analysis of the sequence variations in the Mhc DRB1-like gene of the endangered Humboldt penguin (<i>Spheniscus humboldti</i>). <i>Immunogenetics</i> 57: 99-107, 2005. 4) 長田成彦、津田道雄、大石保朋一、三澤さおり、白井孝之、峯徹哉、白石武昌：過体重者に対する低カロリー食の体重等への影響と血液マーカーの変動について、<i>肥満研究</i> 12：54-66、2006. 5) Ohtani Y, Mineyoshi H, Ohkubo T, Tsuji K, Hagihara M, Nakasaki H, Makuuchi H, Nagata H, Mine T, Takada S, Yamamura M, Tsuda M: A liver-derived immunosuppressive factor is an arginase: identification and mechanism of immunosuppression. <i>Biomedical Research</i> 28: 17-23, 2007. <p>石井 直明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Senoo-Matsuda N</u>, Hartman PS, Akatsuka A, Yoshimura S, Ishii N: A complex II defect affects mitochondrial structure, leading to ced-3- and ced-4-dependent apoptosis and aging. <i>J Biol Chem</i> 278: 22031-20036, 2003. 2) Ishii N, <u>Senoo-Matsuda N</u>, Miyake K, Yasuda K, <u>Ishii T</u>, Hartman PS, Furukawa S: Coenzyme Q₁₀ can prolong <i>C. elegans</i> lifespan by lowering oxidative stress. <i>Mech Ageing Develop</i> 125: 41-46, 2004. 3) <u>Ishii T</u>, Yasuda K, Akatsuka A, Hino O, Hartman PS, Ishii N: A mutation in the SDHC gene of complex II increases oxidative stress, resulting in apoptosis and tumorigenesis. <i>Cancer Research</i> 65: 203-209, 2005. 4) <u>Kondo M</u>, <u>Senoo-Matsuda N</u>, Yanase S, <u>Ishii T</u>, Hartman PS, Ishii N: Effect of oxidative stress on translocation of DAF-16 in oxygen-sensitive mutants, mev-1 and gas-1 of <i>Caenorhabditis elegans</i>. <i>Mech Ageing Develop</i> 126: 637-641, 2005. 5) Ishii N, <u>Ishii T</u>, Hartman PS: The role of the electron transport gene SDHC on lifespan and cancer. <i>Exp Gerontol</i> 41: 952-956, 2006. <p>木村 穰：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Kikuchi N</u>, Nakamura S, Ohtsuka M, Kimura M, Sato M: Possible Mechanism of Gene Transfer into Early to Mid-gestational Mouse Fetuses by Tail Vein Injection. <i>Gene Therapy</i> 9: 1529-1541, 2002 2) Sato M, <u>Tanigawa N</u>, <u>Kikuchi N</u>, Nakamura S, Kimura M: Efficient gene delivery into murine ovarian cells by intraovarian injection of plasmid DNA and subsequent in vivo electroporation. <i>Genesis</i> 35: 167-174, 2003. 3) Sunaga K, Sugaya E, Kajiwara K, Tsuda T, Sugaya A, Kimura M: Molecular Mechanism of Preventative Effect of Peony Root 			

Extract on Neuron Damage. *J Herbal Pharmacol* **4**: 9-20, 2004.

4) Sakurai T, Sato M, Kimura M: A Novel Method for Constructing Murine cDNA Library Enriched with Maternal mRNAs Exhibiting De Novo Independent Post-Fertilization Polyadenylation. *Biochem Biophys Res Comm* **327**: 688-699, 2005.

5) Sakurai T, Sato M, Kimura M: Diverse patterns of poly(A) tail elongation and shortening of murine maternal mRNAs from fully grown oocyte to 2-cell embryo stages. *Biochem Biophys Res Comm* **336** : 1181-1189, 2005.

宮田 敏男 :

1) Nangaku M, Miyata T, Sada T, Mizuno M, Inagi R, Ueda Y, Ishikawa N, Yuzawa H, Koike H, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. Anti-hypertensive agents inhibit in vivo the formation of advanced glycation end products and improve renal damage in a type 2 diabetic nephropathy rat model. *J Am Soc Nephrol* **14**: 1212-1222, 2003.

2) Inagi R, Nangaku M, Usuda N, Shimizu A, Onogi H, Izuhara Y, Nakazato K, Ueda Y, Oishi H, Takahashi S, Yamamoto M, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Miyata T: Novel serpinopathy in rat kidney and pancreas induced by overexpression of megin. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1339-1349, 2005.

3) Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C (Review): From molecular footprints of disease to new therapeutic interventions in diabetic nephropathy: a detective story. *Cur Drug Target* **5**: 323-329, 2005.

4) Inagi R, Nangaku M, Onogi H, Ueyama H, Kitao Y, Nakazato K, Ogawa S, Kurokawa K, Couser WG, Miyata T: Involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in podocyte injury induced by excessive protein accumulation. *Kidney Int* **68**: 2639-2650, 2005.

5) Inagi R, Yamamoto Y, Nangaku M, Usuda N, Okamoto H, Kurokawa K, van Ypersele, de Strihou C, Yamamoto H, Miyata T: A severe diabetic nephropathy model with early development of nodular-like lesions induced by megin overexpression in RAGE/iNOS transgenic mice. *Diabetes* **55**: 356-366, 2006.

市川家園 :

1) Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Ichikawa I: Evidence that bone morphogenetic protein 4 has multiple biological functions during kidney and urinary tract development. *Kidney Int* **63**: 835-844, 2003.

2) Xin J, Homma T, Matsusaka T, Ma J, Isaka Y, Imai E, Ichikawa I: Suppression of cyclosporine A nephrotoxicity in vivo by transforming growth factor- β receptor-IgG chimeric protein. *Transplantation* **77**: 1433-1442, 2004.

3) Ma J, Matsusaka T, Yang H, Kawachi H, Shimizu F, Isaka Y, Imai E, Kon V, Ichikawa I: Local actions of endogenous angiotensin II in injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol* **15**: 1268-1276, 2004.

4) Ichikawa I, Ma J, Motojima M, Matsusaka T (Review): Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **14**: 205-210, 2005.

5) Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma LJ, Hanna Z, Jolicœur P, Fogo AB, Ichikawa I: HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* **17**: 2832-2843, 2006.

松阪泰二 :

1) Ma J, Matsusaka T, Yang H, Kawachi H, Shimizu F, Isaka Y, Imai E, Kon V, Ichikawa I: Local actions of endogenous angiotensin II in injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol* **15**: 1268-1276, 2004.

2) Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, Wang QC, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I: Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1013-1023, 2005.

3) Ichikawa I, Ma J, Motojima M, Matsusaka T: Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **14**: 205-210, 2005.

4) Asano T, Niimura F, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I, Matsusaka T: Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* **16**: 2257-2262, 2005.

5) Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicœur P, Ichikawa I, Matsusaka T: Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int* **68**: 1048-1060, 2005.

平山令明 :

1) Sakai K, Sakurai R, Yuzawa A, Hirayama N: Practical continuous resolution of α -amino- ϵ -caprolactam by diastereomeric salt formation using a single resolving agent with a solvent switch method. *Tetrahedron Asymmetry* **14**: 3713-3718, 2003.

2) Sakai K, Sakurai R, Nohira H, Tanaka R, Hirayama N: Practical resolution of 1-phenyl-2-(4-methylphenyl)ethylamine using a single resolving agent by the dielectrically controlled solvent. *Tetrahedron Asymmetry* **15**: 3495-3500, 2004.

3) Ikeda H, Chiba K, Kanou A, Hirayama N: Prediction of Solubility of Drugs by Conductor-Like Screening Model for Real Solvents. *Chem Pharm Bull* **53**: 253-255, 2005.

4) Shibata K, Takahashi K. M, Yamazaki M, Hirayama N: G-CSF Receptor-Binding Cyclic Peptides Designed with Artificial Amino-Acid Linkers. *Biochem. Biophys. Res Comm* **341**: 483-488, 2006.

5) Sakai K, Sakurai R, Hirayama N (Review): Molecular Mechanisms of Dielectrically Controlled Resolution (DCR). *Topics in Current Chemistry* **269**: 233-272, 2007.

中江太治 :

1) Eda S, Maseda H, Nakae T: An elegant means of self-protection in gram -negative bacteria by recognizing and extruding xenobiotics from the periplasmic space. *J Biol Chem* **278**: 2085-2088, 2003.

2) Eda S, Yoneyama H, Nakae T: Function of the MexB efflux-transporter divided into two halves. *Biochemistry* **42**: 7238-7244, 2004.

3) Akama H, Matsuura T, Kashiwagi S, Tsukihara T, Nakae T: Crystal structure of membrane fusion protein, MexA of the multidrug transporter in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem* **279**: 25939-25942, 2004.

4) Akama H, Kanemaki M, Yoshimura M, Tsukihara, Nakae T: Crystal structure of the drug-discharge outer membrane protein, OprM, of *Pseudomonas aeruginosa*: Dual modes of membrane anchoring and occluded cavity end. *J Biol Chem* **279**: 52816-52819, 2004.

5) Mokhonova E, Mokhonov V, Akama H, Nakae T: Forceful large-scale expression of ""problematic"" membrane proteins. *Biochem Biophys Res Commun* **327**: 650-665, 2005.

Web 公開

1) 3万個のマイクロサテライトの位置、PCRプライマー、多型頻度などの情報に関するデータベース
<http://www.jbirc.aist.go.jp/gdbs>

2) Nature Reviews Genetics 誌上における我々マイクロサテライト派とSNP派の論争

Correspondence: Bahram S, Inoko H: Microsatellite markers for genome-wide association studies
(<http://www.nature.com/nrg/journal/v8/n2/full/nrg1962-c1.html>)

Reply: Jorgenson E, Witte JS: Microsatellite markers for genome-wide association studies
(<http://www.nature.com/nrg/journal/v8/n2/full/nrg1962-c2.html>)

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))

国際会議開催

- 1) 2003年9月16日-19日・長野県軽井沢・軽井沢プリンスホテル、7 th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference、参加人数353名(うち、外国人参加者数102名)、主な招待講演者 Masatoshi Nei (Pennsylvania State University, USA)、Peter Parham (Stanford University, USA)、John Trowesdale (Cambridge University, UK)ほか14名
- 2) 2003年9月21日・東京都・東京大学山上会館、International Sympojjium on Genome Diversity in Immunity and Disease、参加人数121名参加(うち、外国人参加者数14名)、主な招待講演者 Stephan Beck (Wellcome Trust Sanger Institute, UK)、Dan E Geraghty (Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA)、John Hansen (University of Washington, USA) ほか10名

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

1) COEポस्टドクトラルフェロー：

【対象】本プログラムの研究内容に興味を有し、大学院博士課程新卒または既卒者、またはポस्टドクトラルフェロー経験者である若手研究者を対象とした。**【具体的内容】**人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の手法を用いて、先進的に本プログラムを遂行しつつ、独立した研究者として概念あるいは技術的な新しい領域を創造する可能性に挑戦する。1年ごとに研究内容、業績などを鑑みて、継続雇用か非雇用を決定した。**【選考方法】**専門雑誌掲載による公募を行い、また人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の分野の学外の研究者に御願いしてご紹介いただいたところ、9名（うち、東海大学医学部からの応募3名、外国人研究者2名）の応募があった。それら9名について面接を行い、5名（うち、東海大学医学部から2名、外国人研究者2名）を選考し、COEポस्टドクトラルフェローとして採用した。医学研究科では、他外部研究費で雇用しているポस्टドクトラルフェローとして4名が在籍し、東海大学が採用しているポस्टドクトラルフェロー（医学部奨励研究員）として25名が在籍していた。支給額は480万円/年、**【実施時期】**平成14年10月～平成19年3月

2) COEポストマストラルフエロー：

【対象】本プログラムの研究内容に興味を有し、大学院修士課程新卒または既卒者である若手研究者を対象とした。**【具体的内容】**人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の手法を用いて、グループリーダーの指示のもと、本プログラムを専心的に遂行する。1年ごとに研究内容、業績などを鑑みて、継続雇用か非雇用を決定した。**【選考方法】**専門雑誌による公募し、また人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の分野の学外の研究者にご紹介いただいたところ、10名（東海大学医学部からの応募1名）の応募があった。それら8名について面接を行い、7名（東海大学医学部から0名）を選考し、COEポストマストラルフエローとして採用した。医学研究科では、他外部研究費で雇用しているポストマストラルフエローとして2名が在籍し、東海大学が採用しているポストマストラルフエロー（医学部奨励研究員）として8名が在籍していた。**【支給額】**360万円/年、**【実施時期】**平成14年10月～平成19年3月

3) COE特任助手・助教授：

【対象】本プログラムの研究内容に興味を有し、ポस्टドクトラルフェロー経験者またはそれと同等の研究能力を有する若手研究者を対象とした。**【具体的内容】**人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の手法を用いて、グループリーダーとして本プログラムを遂行しつつ、「ヒト学」に関して独立して概念あるいは技術的な新しい領域の創造に挑戦する。1年ごとに研究内容、業績などを鑑みて、継続雇用か非雇用を決定した。**【選考方法】**東海大学医学部内で公募し、また人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の分野の学外の研究者に御願いしてご紹介いただいたところ、11名（うち、東海大学医学部からの応募2名）の応募があった。それら11名について面接を行い、7名（うち、東海大学医学部から1名）を選考し、COE特任助手または助教授として採用した。なお、医学研究科では、他外部研究費で雇用している特任ポストとして、他に7名、すなわち特任教授（外国人研究者）1名、特任助教授1名、特任助手5名が在籍していた。**【支給額】**504万円～660万円/年、**【実施時期】**平成15年4月～平成19年3月

4) COE奨学金給付：

【対象】本プログラムの研究内容に興味を有し、東海大学大学院医学研究科博士課程在学中の学生を対象とした。**【具体的内容】**人類遺伝学、統計遺伝学、発生工学の手法を用いて、グループリーダーの指示のもと、COEプログラムを専心的に遂行する。1年ごとに研究内容、業績などを鑑みて、継続か非継続かを決定する。なお、本学負担で実施。**【選考方法】**東海大学大学院医学研究科在学中の学生に公募したところ、5名の応募があった。書面にて、学業成績、研究内容などを評価対象として選考し、4名をCOE奨学金の給付を決定した。医学研究科では、他外部研究費で奨学金を博士課程大学院学生2名に給付し、東海大学は医学部教育学生補助手当（一種の奨学金）として博士課程大学院学生115名（年度により異なる）全員に給付していた。**【支給額】**85万円～100万円/年、**【実施時期】**平成15年4月～平成18年3月

5) 英語研修：**【対象】**東海大学大学院医学研究科に属する大学院学生。**【具体的内容】**週一回、英語を母国語とする熟練英語教師による英語学習を行なう。テキストを用いた英会話を中心に、英語論文の書き方についても学ぶ。教師が合格と判断すれば、半年ごとに所属クラスの段階が上級クラスに進む。**【選考方法】**希望者は英語教師による面接を受け、英語のレベルにより配属されるクラスを決定した。平成15年度の場合、医学研究科に属する大学院学生115名中、46名が受講し、3年間では延べ195名の大学院学生が受講した。**【実施時期】**平成15年4月～平成18年3月

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的はある程度達成された

(コメント)

拠点形成全体については、医学研究科の臨床・基礎の枠を取り払った「先端医科学専攻」の設置が、新しい試みであり、また、ヒトを対象とする場合に生ずる生命倫理に関して具体的な問題に直面し、解決法を模索したことは評価できる。

研究活動面については、成果として抽出された論文を見る限り、未だ不十分であり、実践途上にあると言わざるを得ない。

人材育成面については、若手研究者や大学院生が、このプログラムによってどのように成長したか、その成果について、報告書からは明らかにされていない。

今後、前述の諸点を踏まえ、このプログラムを辛抱強く継続されることを期待する。