

研究拠点形成事業 平成26年度 実施計画書

A. 先端拠点形成型

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	京都大学大学院薬学研究科
米国拠点機関：	オハイオ州立大学
カナダ拠点機関：	モントリオール大学
スイス拠点機関：	ETH チューリッヒ
英国拠点機関：	ブリストル大学
イタリア拠点機関：	シエナ大学
ドイツ拠点機関：	ハイデルベルグ大学
中国拠点機関：	北京大学

2. 研究交流課題名

(和文)：創薬ケミカルバイオロジーの国際共同研究ネットワーク
(交流分野：ケミカルバイオロジー)

(英文)：Global network for developing therapeutic targets and biomarkers
(交流分野：Chemical Biology)

研究交流課題に係るホームページ

：<http://support-center.med.kyoto-u.ac.jp/OneStop/international>

3. 採用期間

平成24年4月1日 ～ 平成29年3月31日

(3年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：京都大学大学院薬学研究科

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：大学院薬学研究科・科長・高倉喜信

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：大学院薬学研究科・教授・竹島浩

協力機関：京都大学大学院医学研究科

事務組織：京都大学南西地区共通事務部経理課外部資金第二掛

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

1) 国名：米国

拠点機関：(英文) Ohio State University

(和文) オハイオ州立大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名):(英文) Davis Heart & Lung Research Institute,
Professor and Director, Jianjie MA

協力機関:(英文) NIH (National Institute of Health)

(和文) アメリカ国立衛生研究所

(英文) University of Louisville

(和文) ルイビル大学

(英文) Rush University

(和文) ラッシュ大学

(英文) University California, San Diego

(和文) カリフォルニア大学サンディエゴ校

経費負担区分(A型): Pattern 1

(2) 国名: カナダ

拠点機関:(英文) University of Montreal

(和文) モントリオール大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名):(英文) Hospital Research Centre, Professor,
Nikolaus HEVEKER

協力機関:(英文)

(和文)

経費負担区分(A型): Pattern 1

(3) 国名: スイス

拠点機関:(英文) ETH Zurich

(和文) ETH チューリッヒ

コーディネーター(所属部局・職・氏名):(英文) Institute of Molecular System Biology,
Professor, Josef JIRCNY

協力機関:(英文) University of Basel

(和文) バーゼル大学

経費負担区分(A型): Pattern 1

(4) 国名: 英国

拠点機関:(英文) University of Bristol

(和文) ブリストル大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名):(英文) Department of Pharmacology, Professor,
Rebecca SITSAPESAN

協力機関:(英文) University of Edinburgh

(和文) エディンバラ大学

経費負担区分 (A型) : Pattern 1

(5) 国名 : イタリア

拠点機関 : (英文) University of Siena

(和文) シエナ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Molecular Medicine Section, Professor, Vincenzo SORRENTINO

協力機関 : (英文)

(和文)

経費負担区分 (A型) : Pattern 1

(6) 国名 : ドイツ

拠点機関 : (英文) University of Heidelberg

(和文) ハイデルベルグ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Professor, Thomas WIELAND

協力機関 : (英文)

(和文)

経費負担区分 (A型) : Pattern 1

(7) 国名 : 中国

拠点機関 : (英文) Peking University

(和文) 北京大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Institute of Molecular Medicine, Professor, Heping (Peace) CHENG

協力機関 : (英文) Shaanxi Normal University

(和文) 陝西大学

経費負担区分 (A型) : Pattern 1

5. 全期間を通じた研究交流目標

京都大学薬学・医学研究科の連携グループは化合物ライブラリーと化合物検索共通機器を配置して、医薬品シーズを創出する創薬コアラボを整備中である。このコアラボの目的は、基礎研究により疾患バイオマーカーや創薬標的の候補分子を検索し、それらの生理・病理学機能を解明することでオリジナルな化合物検索を遂行し、得られる生理活性化合物の薬理効果を解明することにより医薬品シーズを創出することである。この実学応用に向けた目標達成には、有機化学、分子生物学、薬学・医学領域の多様なスキルによる研究と教育が高いレベルで要求される。本拠点形成事業への申請は、学内でカバーしきれない研究スキルを海外機関との連携により補うことにより効率的に創薬関連研究を発展させるために企画され、具体的な活動はスクリーニング拠点の参画メ

ンバーによる以下の国際共同研究を主軸に展開する。(1) 欧米の主要大学などが有する多様な生物機能の検定システムを利用し、化学物質の生物活性を評価する。(2) Zurich 大学と ETH とが共同設立した Functional Genome Center における先端的プロテオミクスを活用して創薬標的を同定する。(3) 米国保健衛生研究所(NIH)と共同して新規スクリーニング手法を開発し、PubChem などのデータベースから有用な情報をマイニングする手法を開発する。(4) 各参画グループ独自の国際共同研究を発展させて、疾患マーカーや創薬標的に関するトランスレーショナル研究を推進する。

本申請における海外連携拠点は京都大学との間で大学間学術協定を締結している機関を主に設定しており、派遣する大学院生を含む若手研究者に対して優先的な便宜が図られる。上記の組織的国際共同研究の推進により、京都大学と海外拠点との間で、創薬関連研究を基軸に持続的な交流関係を確立するとともに、若手研究者に対する海外研鑽の機会を提供することにより、国際性を兼ね備えた次世代の医学・薬学研究者リーダーを育成する。

6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

本事業担当の京都大学研究グループでは、海外拠点との共同セミナーやインターネット会議を H24 年度に実施して、具体的な国際共同研究の実施計画を立案した。その立案に沿って、事業担当教員のみならず、若手研究者も H24-25 年度には海外渡航して国際共同研究に従事するとともに、国際学会において研究成果が行われた。H24 年度までに得られた基礎的な研究成果に基づき、H25 年度には悪性腫瘍、循環器病や生活習慣病に関する疾患バイオマーカーや創薬標的候補分子の設定を目指す研究も開始し、着実に当初の立案が実行に移されている。また、海外連携拠点との間で若手研究者同士の交流も活性化しており、大学院生の長期海外渡航による研鑽希望も増加している。本事業参画グループでは、他の研究費も活用することにより、H24 年度には国際学会における成果発表 8 件と連携拠点間の共同実験 5 件、H25 年度には成果発表 9 件、共同実験 4 件を実施した。さらに、本事業の波及効果として H25 年度には海外拠点の共同研究者や関連研究者の京都大学への渡航実績も増加した。

本事業による国際共同研究においては着実に成果が発表されており、H24 年度にはゴードン研究会議や米国生物物理学会、H25 年度には国際生理学会や米国神経科学会にて口頭発表やポスター発表が行われた。また、本事業においてはチャンネル機能、筋疾患や癌化に関する研究成果も原著論文として順調に公表されており、著名な学術雑誌に掲載される優れた成果も得られ始めている。

7. 平成 26 年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

H24-25 年度には海外連携拠点では独立研究ポジションを獲得する共同研究者を輩出しており、本事業に密接に関連した研究課題を継続する場合には異動後に共同研究者として引き続き参画する措置を取っている。H26 年度以降には、相手国コーディネーターの所属する拠点との連携の強化とともに、共同研究者の所属機関も含めた共同研究体制の益々の

拡充も図る予定である。

<学術的観点>

従来より継続中の悪性腫瘍、循環器病や生活習慣病に関する基礎研究を、H26年度には海外拠点との連携による遺伝子・タンパク質の網羅的発現解析とバイオインフォマティク解析を駆使して発展させる。さらに、その研究の延長線上にある疾患バイオマーカーや創薬標的候補分子の設定を目指す研究もH26年度には本格稼働させる。

<若手研究者育成>

本事業推進により参画研究室において海外研鑽を希望する大学院生・若手研究者が徐々に増加しており、H26年度には国際学会発表を含む8件の短期派遣、6件以上の長期研鑽の希望が寄せられている。本事業では総ての希望に沿うことはできないが、拠点研究推進を念頭とした優先順位に従い渡航を計画する。また、H26年度以降は外部資金の新規獲得などによる若手支援の拡充も新たな目標となった。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本事業には悪性腫瘍、筋疾患や循環器病などの分野における国内外の有力者が参画しており、本事業H24-25年度による連携強化により各分野を先導する基礎研究や医療指向のトラスレーション研究の成果が得られている。各研究分野の国際学会においてシンポジウムやワークショップを企画・開催する学術貢献も、H26年度以降には海外拠点との連携で強化する。

8. 平成26年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度
研究課題名	(和文) 心血管系ケミカルバイオロジー				
	(英文) Cardiovascular Chemical Biology				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 竹島浩・京都大学大学院薬学研究科・教授				
	(英文) Hiroshi TAKESHIMA・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	(英文) Jianjie MA・Ohio State University・Professor, Rebecca SITSAPESAN・University of Bristol・Professor, Vincenzo SORRENTINO・ University of Siena・Professor, Heping CHENG・Peking University・ Professor, Josef JIRICNY・ETH Zurich・Professor				
参加者数	日本側参加者数	13名			
	(米国)側参加者数	8名			
	(英国)側参加者数	3名			
	(イタリア)側参加者数	1名			
	(中国)側参加者数	2名			
	(スイス)側参加者数	2名			
26年度の 研究交流活動 計画	<p>従来より研究を展開中の小胞体タンパク質の TRIC チャンネルとミツグミン 53 (MG53)に加えて、新規分子 MG56 に関しても共同研究を推進する。</p> <p><u>春-夏季</u>: 組み換え TRIC 分子の電位依存性や Ca²⁺感受性などの電気生理学的特性解明に向けた単一チャンネル測定および研究成果発表 (2 名英国渡航予定)、MG56 や MG53 の遺伝子変異と筋ジストロフィーやサルコペニア関連解析と共同研究打ち合わせ (2 名スイス渡航予定)</p> <p><u>秋-冬季</u>: 組換え MG53 による組織修復改善効果の細胞生理学実験、致死性を示す MG56 欠損マウスの筋生理学実験、さらに研究成果の発表および研究打ち合わせ (3 名米国渡航予定)、組み換え TRIC チャンネルの単一チャンネル測定 (1 名英国渡航予定)</p>				
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>1) 筋損傷モデルマウスにて得られた MG53 の筋損傷バイオマーカーとしての有用性を大型動物 (イヌ・ブタ) にても立証されることが期待される。</p> <p>2) TRIC-A チャンネル欠損によるストレス条件下での心線維化亢進が、電気生理学的特性の側面からメカニズム解明されることが期待される。</p> <p>3) TRIC-B チャンネル欠損による骨形成不全症様の異常が、電気生理学的特性の側面からメカニズム解明されることが期待される。</p> <p>4) 機能未知な MG56 に関して、骨格筋における生理および病的機能の解明に向けた有力な成果が得られることが期待される。</p>				

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度
研究課題名	(和文) 代謝疾患ケミカルバイオロジー				
	(英文) Metabolic Disease Chemical Biology				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 平澤明・京都大学大学院薬学研究科・准教授				
	(英文) Akira HIRASAWA・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Associate Professor				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	(英文) Thomas WIELAND・University of Heidelberg・Department Experimental and Clinical Pharmacology・Professor, Weidong HAO・Peking University・School of Public Health・Professor				
参加者数	日本側参加者数	6名			
	(ドイツ)側参加者数	1名			
	(中国)側参加者数	1名			
26年度の 研究交流活動 計画	脂肪酸受容体 GPR120 はヒト遺伝性肥満と関連することが示唆され、本事業申請時にはドイツグループとの連携による GPR120 欠損マウスの脂肪組織や筋組織の代謝異常の検討が立案された。H24 年度には諸事情により中断された本 R-2 共同研究ではあるが、H25 年度には GPR120 欠損マウスの筋組織の基礎代謝の解析がドイツにて着手されている。得られる成果に基づき、H26 年度には脂肪組織の解析実験と研究打ち合わせが計画されている (1 名ドイツ渡航予定)。				
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	1) GPCR120 欠損筋組織における基礎代謝の低下を示す成果が得られた場合には、抗肥満薬の開発に向けて受容体活性化化合物が有用であることを具体的に示すことが期待される。 2) 日本側グループの研究費不足により中断している中国グループとの血圧に関する共同研究については、現在申請中の研究助成が採択された場合には再開が期待される。				

整理番号	R-3	研究開始年度	平成24年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(和文) ケモカイン受容体を標的にした抗がん剤の検索 (英文) Screening of antagonistic chemical compounds against chemokine receptor to develop anti-malignant medicine				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 藤井信孝・京都大学大学院薬学研究科・特定教授 (英文) Nobutaka Fujii・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(英文) Nikolaus HEVEKER・Hospital Research Centre, University of Montreal・Professor, Josef JIRICNY・Swiss Federal Institute for Technology Zurich (ETH)・Institute of Molecular Systems Biology・Professor				
参加者数	日本側参加者数	6名			
	(カナダ)側参加者数	1名			
	(スイス)側参加者数	1名			
26年度の 研究交流活動 計画	<p>平成25年度までに得られたケモカイン受容体 CXCR7 に対する新規リガンドの構造最適化研究を展開するとともに、リガンド結合時の受容体挙動（局在変化・二量体形成等）の解明研究を行う。</p> <p><u>春-夏季</u>：CXCR7 リガンドの生物活性に寄与するアミノ酸残基・主鎖官能基等を明らかにする。また、CXCR7 リガンドの受容体挙動を明らかにするための蛍光プローブを作成する（日本側）。ケモカイン受容体の二量体形成・局在解析系を利用し、日本側で作成した新規リガンドによる作用を解析する（カナダ側）。リガンドやプローブの解析系での利用における問題点・課題を顕在化させ、実用化レベルにまで高度化するべく、バイオアッセイ系での共同研究を実施する（2名カナダ渡航予定）。</p> <p><u>秋-冬季</u>：夏季までに得られる構造活性相関情報をもとに、さらなる高活性リガンド創製に向けて構造最適化研究を展開する（日本側）。また、多数リガンドの作用について化学情報学的に検討し（スイス側）、がんの浸潤転移や免疫系の調節をはじめとするケモカイン受容体に関わる疾患の治療薬としての応用可能性を視野に入れた検討を行う（カナダ側）。</p>				
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	1) CXCR7 受容体リガンドの構造最適化研究に資する有益な構造活性相関情報が得られる。 2) 新規蛍光プローブ分子の活用により、一般的な GPCR とは異なる特性を有する CXCR7 の細胞内挙動を解明し、論理的なアプローチによるリガンド創製を可能にする。 3) CXCR7 が関与する生理作用や病態に関わる研究成果を活用し、抗がん剤・免疫調節剤をはじめとする新規医薬品候補分子の創製につながる。				

整理番号	R-4	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度
研究課題名	(和文) 化学物質の発がん・抗がん作用の検索				
	(英文) High throughput screening of mutagenic potential of chemical compounds				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 武田俊一・京都大学大学院医学研究科・教授				
	(英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(英文) Yves POMMIER・Department of Molecular Pharmacology, National Institute of Health (NIH)・Chairman				
参加者数	日本側参加者数	6 名			
	(米国) 側参加者数	6 名			
26年度の 研究交流活動 計画	H25 年度にヒト細胞で効率よく遺伝子破壊する実験手法が樹立された。その結果、従来、ニワトリ DT40 細胞由来の遺伝子破壊クローンでしか実施できなかった実験が、ヒト細胞を使って可能になった。我々は、米国や日本政府が有害化学物質検出に利用しているヒト細胞株 (TK6) を使って H25 年度から遺伝子破壊を開始した。このヒト遺伝子破壊株を用いて NIH と共同研究を実施する。大学院生が長期出張し、教官が情報交換を目的に短期出張する。				
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	従来の有害化学物質評価手法 (バイオアッセイ) は、偽陽性および偽陰性が多かった。この問題の原因の 1 つは、バイオアッセイが野生型細胞のみを使っていることに起因する。問題を克服する為に、我々は、遺伝子破壊細胞もバイオアッセイに使うことを NIH に提案し、H20 年から共同研究を進めている。ヒト細胞株 (TK6) も使うことにより、我々の提案する有害化学物質評価手法が将来に世界標準になる可能性が大きく高まっている。				

整理番号	R-5	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度
研究課題名	(和文) プロテオミクスの手法を使った 抗がん化学物質の標的分子検索				
	(英文) Establishment of Proteomic method to identify target molecules for anti-malignant therapy				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 武田俊一・京都大学大学院医学研究科・教授				
	(英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(英文) Josef JIRICNY・Swiss Federal Institute for Technology Zurich (ETH)・Institute of Molecular Systems Biology・Professor				
参加者数	日本側参加者数	8 名			
	(スイス) 側参加者数	1 名			
	(英国) 側参加者数	2 名			
	(オランダ) 側参加者数	2 名			
26年度の 研究交流活動 計画	<p>フォスフトーム解析手法を確立し（日本側）、その試料をオランダおよび英国の協力研究者の研究機関に持ち込み解析する（オランダに2名、英国に2名長期渡航予定）。具体的な派遣計画は、オランダに共同実験を目的に大学院生を2名×5ヶ月、英国に教官を1名×2ヶ月、大学院生を1名×3ヶ月、オランダ、デンマーク、スイスに研究打ち合わせを目的に教員を派遣予定である。</p>				
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>1) 血液系癌細胞の抗がん治療抵抗性を、プロテオームを使って解析する手法を確立する。我々は血液系癌細胞からキナーゼ遺伝子の破壊株を複数種類樹立しており、その破壊株をフォスフトーム解析することによって、各キナーゼの標的分子を同定できる。</p> <p>2) 薬物誘導タンパク質が酵素や受容体であれば、新たな抗癌薬の開発に向けた標的分子の設定も期待される。</p>				

8-2 セミナー

開催計画なし

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣時期	用務・目的等
医学研究科・教授・萩原 正敏	米・American Society for Pharmacology、ワシントン大学、ファイザー製薬	2014年4月28-30日	講演および共同研究に関する打ち合わせ
医学研究科・教授・武田 俊一	スペイン・Alicante	2014年5月18日-24日	Abcam Mechanisms of Recombination: 50th Anniversary Meeting of the Holliday Model に参加し、情報収集及び、交流相手国のメンバーと共同研究に関する打合せ
医学研究科・教授・萩原 正敏	スペイン・バルセロナ、フランス・ボルドー	2014年5月	講演および共同研究に関する打ち合わせ
医学研究科・教務補佐員・吉田真弓	カナダ・ケベック・Centre des Congres de Quebec	2014年6月3~8日	RNA2014 : The 19 th Annual Meeting of the RNA Society に参加し、成果発表と研究者交流
医学研究科・教授・萩原 正敏	米・サンフランシスコ	2014年11月17~19日	ICBS (International Chemical Biology Society) 2014 に参加し、成果発表と研究者交流

9. 平成26年度研究交流計画総人数・人日数

9-1 相手国との交流計画

派遣先 派遣元	日本	中国	英国	米国	イタ	カナ	ドイ	スイ	デン	オラ	スペ	計
	<人 /人 日>	<人 /人 日>	<人 /人 日>	<人 /人 日>	リア <人 /人 日>	ダ <人 /人 日>	ツ <人 /人 日>	ス <人 /人 日>	マー ク(第 三国) <人/ 人日>	ンダ (第 三国) <人/ 人日>	イン ・フラ ンス (第 三国) <人/ 人日>	
日本 <人/人日>		0/0 (1/5)	4/200 (3/30)	4/100 (2/40)	0/0 (0/0)	2/70 (0/0)	1/6 (1/5)	3/40 (1/10)	1/30 (1/10)	2/300 (0/0)	1/6 (0/0)	18/752 (9/100)
中国 <人/人日>	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
英国 <人/人日>	0/0 (2/20)	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0 (2/20)
米国 <人/人日>	0/0 (2/20)	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0 (2/20)
イタリア <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
カナダ <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ドイツ <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
スイス <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0
デンマー ク <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0
オランダ <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0
スロバキ ア <人/人日>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
合計 <人/人日>	0/0 (4/40)	0/0 (1/5)	4/200 (3/30)	4/100 (2/40)	0/0 (0/0)	2/70 (0/0)	1/6 (1/5)	3/40 (1/10)	1/30 (1/10)	2/300 (0/0)	1/6 (0/0)	18/752 (13/140)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

9-2 国内での交流計画

4/50<人/人日>

10. 平成26年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	0	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	8,500,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	2,320,000	
	その他の経費	500,000	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	680,000	
	計	12,000,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,200,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		13,200,000	