

研究拠点形成事業 平成25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

(2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・佐治英郎

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：京都大学薬学研究科総務掛

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

○「研究協力体制の構築」

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、大学院生を含む若手研究者も海外渡航して国際共同研究に参画した。事業担当グループ内では、国際共同研究により京都大学内の創薬関連研究を推進する機運が高まり、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、海外拠点との協力体制は徐々に堅固なものになりつつある。また、H24 年度には海外連携拠点より独立研究ポジションを獲得した研究者も多く、本事業に密接に関連した研究課題を継続する場合には H25 年度以降は協力機関または協力研究者として本事業に継続して参画してもらうこととした。

○「学術的観点」

H24 年度の共同研究課題における優れた成果については、国際学会にて口頭発表やポスター発表が行われた。また、本事業による筋疾患や癌化に関する研究成果として学術論文（薬学研究科 4 報、医学研究科 2 報）も取りまとめられた。

○「若手研究者育成」

大学院生及び若手研究者の海外研鑽を支援するため、本事業参画グループでは本事業費のみならず他の経費も活用し、国際学会における共同研究成果の発表 8 件、連携拠点における共同実験 5 件を H24 年度に実施した。

7. 平成 25 年度研究交流目標

H24 年度までに得られた共同研究成果に基づき、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が H25-27 年度に計画されている。H25 年度には 3-4 名の大学院生/若手研究者による中期～長期派遣を予定しており、海外連携拠点の最先端技術を駆使した基礎医学研究を推進して、その過程で実験担当者の国際性や研究推進能力の向上を図る。

8. 平成25年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

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				
参加者数	日本側参加者数	12名			
	(米国)側参加者数	6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			
25年度の 研究交流活動 計画	<p>春-夏季：MG53 が関与する膜修復のメカニズムに関して、相互作用分子の検 索（日本側）と遺伝子欠損筋の蛍光イメージング等の細胞生理学実験（アメ リカ・中国側）を実施（2名渡航予定）。心筋 TRIC チャネルの電気生理学（イ ギリス・イタリア側）及び病態生理学的特性に関する共同研究の成果発表と 将来計画の立案（2名渡航予定）。</p> <p>秋-冬季：MG53 細胞生理学実験の成果に基づく、参画者の相互交流による再 現性確認と将来計画に関する討論（3名渡航予定）。組み換え TRIC チャネル の電気生理学的測定研究（1名渡航予定）。</p>				
25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) 筋損傷モデルマウスを用いた血中濃度検討により、MG53 の筋損傷バイオ マーカーとしての有用性を立証できることが期待される。 2) TRIC チャネルの発現変動を伴う心疾患や循環器病が明らかになることが 期待される。 3) 国際共同研究成果に基づき、本事業に参画する大学院生が学位取得する ことが期待される。				

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			
25年度の 研究交流活動 計画	当初立案した Wieland 研究室との共同研究は、H24 年度途中より諸事情により中断している。三量体 G タンパク質受容体の GPR120 の遺伝子欠損マウスを用いて、その創薬標的としての有用性を検討する共同研究の再構築に向けて、変異マウスの供給を継続するとともに、具体的な研究計画を再企画する (1 名渡航予定)。				
25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) H24 年度に取りまとめた研究成果からは、GPR120 の受容体活性化薬は有望な抗肥満薬となることが推定される。H25 年度の Wieland 研究室との共同研究の再構築により、この検証に向けて準備を整える。 2) H24 年度中国コーディネーターを務めた Hao 研究室とのバソプレッシン受容体に関する共同研究についても、有望な予備的成果が得られているが、日本側の研究資金不足により中断している。現在申請中の研究費の採択時には、その継続が期待される。				

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	<p>(和文) ケモカイン受容体を標的にした抗がん剤の検索</p> <p>(英文) Screening of antagonistic chemical compounds against chemokine receptor to develop anti-malignant medicine</p>				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(和文) 藤井信孝・京都大学大学院薬学研究科・教授</p> <p>(英文) Nobutaka FUJII・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor</p>				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	<p>(英文)</p> <p>Nikolaus HEVEKER・Hospital Research Centre, University of Montreal・Professor</p> <p>Josef JIRICNY・Swiss Federal Institute for Technology Zurich (ETH)・Institute of Molecular Systems Biology・Professor</p>				
参加者数	日本側参加者数	8 名			
	(カナダ) 側参加者数	1 名			
	(スイス) 側参加者数	1 名			
25年度の 研究交流活動 計画	<p><u>春-秋季</u>：ケモカイン受容体の阻害ペプチドの有機合成実験、化合物ライブラリーからの阻害活性物の検索を行う（日本側）。H24 年度に得られた阻害ペプチドのウイルス感染阻害作用を検討するため（カナダ側）、バイオアッセイ系での実験を遂行する（1名渡航予定）。</p> <p><u>冬季</u>：上記の研究を継続するとともに、研究成果の取りまとめ、国際学会における成果発表を行う（1名渡航予定）。また、阻害ペプチドと阻害化合物を化学情報学的に検討し（スイス側）、その癌浸潤抑制を検討するアッセイ系の構築を目指す（カナダ側）。</p>				
25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) ケモカイン受容体に対する阻害ペプチドと化合物の化学的形狀が明らかになり、受容体のリガンド結合特性が解明されることが期待される。</p> <p>2) エイズウイルスは白血球上のケモカイン受容体に結合して感染することから、上記の研究遂行により新規機序による抗ウイルス薬の開発に向けた化学的な基盤整備への貢献が期待される。</p>				

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	10 名			
	(米国) 側参加者数	6 名			
	() 側参加者数	名			
25年度の 研究交流活動 計画	H24 年度に NIH で確立したアッセイ系をさらに改良し (日本側)、継続中の DNA 修復酵素 Tdp1 の阻害化合物の検索実験 (アメリカ側) を完了させる (4 名渡航予定)。このアッセイ系を使い、H25 年度に自然化学物質ライブラリー (産総研・東京) を対象とした探索も実施する。NIH での共同研究には、大学院生を 1 年間、助教 1 名を 6 カ月間長期出張させる予定であり、情報交換を目的に教員を 1 週間程度 2 回派遣する。				
25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) 既存の Tdp1 阻害薬としてカンプトテンシンが知られているが、上記の検索実験におけるヒット化合物の化学構造と阻害活性も考慮して、Tdp1 阻害薬の構造-活性相関が判明することが期待される。 2) 国際共同研究成果に基づき、本プロジェクトに参画する大学院生が学位取得とグローバル製薬企業への就職が期待される。				

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) プロテオノミッ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			
	(デンマーク) 側参加者数	2 名			
	(オランダ) 側参加者数	2 名			
25年度の 研究交流活動 計画	<p>フォスフォ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デンマークの協力研究者の研究機関に持ち込み解析する（オランダとデンマークとに合計 2 名長期渡航予定）。具体的な派遣計画は、デンマークに共同実験を目的に大学院生を 1 年間、オランダ、デンマークおよびスイスに研究打ち合わせを目的に教員を各 1 回ずつ派遣予定である。</p>				
25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ォ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

平成 25 年度は実施しない

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
薬学研究科・ 教授 竹島浩	米国サンフランシスコ	H26 年 2 月	米国生物物理学会における研究者交流と共同研究の打ち合わせ
大阪医科大学・大学院生 Mohiuddin	スロバキア・スモレニツエ	H25 年 6 月	FEBS Workshop, Nucleotide excision repair and interstrand crosslink repair-from molecules to man における成果発表と研究者交流。
医学研究科・准教授 武内 章英	スイス・ダボス	H25 年 6 月	RNA 2013 The 18th Annual Meeting of the RNA Society における成果発表と研究者交流。

9. 平成25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 リア	カナ ダ	ドイ ツ	スイ ス	デン マー ク(第 三国)	オラ ンダ (第 三国)	スロ バキ ア(第 三国)	計 〈人/ 人日〉
	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉	〈人/ 人日〉
日本 〈人/人日〉		2/12 (1/10)	2/50 (3/30)	7/500 (4/90)	1/12 (1/5)	1/7 (1/5)	1/6 (1/5)	2/14 (2/10)	2/100 (1/10)	3/190 (1/10)	1/6	22/897 (15/175)
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	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
米国 〈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
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	2/12 (1/10)	2/50 (3/30)	7/500 (4/90)	1/12 (1/5)	1/7 (1/5)	1/6 (1/5)	2/14 (2/10)	2/100 (1/10)	3/190 (1/10)	1/6	22/897 (15/175)

※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。) ※日本側予算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。(合計欄は () をのぞいた人数・人日数としてください。)

9-2 国内での交流計画

0/0 <人/人日>

10. 平成25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	10,000,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,500,000	
	その他経費	0	
	外国旅費・謝金等に係る消費税	500,000	
	計	12,000,000	研究交流経費配分額以内であること
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	