

研究拠点形成事業
平成 28 年度 実施計画書
(平成 24～27 年度採択課題用)

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(5 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・研究科長・中山和久

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,
Investigator, 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)：パターン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)：パターン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)：パターン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)：パターン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)：パターン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)：パターン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 CHENG

協力機関：(英文) Shaanxi Normal University

(和文) 陝西大学

経費負担区分 (A型)：パターン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 H24-26 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、H26 年度には一部の研究成果は学会・論文発表され、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、H25-27 年には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 年度には国際学会発表 8 件と連携拠点間共同実験 5 件、H25 年度には国際学会発表 9 件、共同実験 4 件、H26 年度には国際学会発表 8 件、共同実験 4 件、H27 年度には国際学会発表 6 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 H25-27 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ている。

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、若手教員や大学院

生によるゴードン研究会議、米国生物物理学会や米国神経科学会などの主要国際学会にて口頭発表やポスター発表が活発に行われている。また、本事業においてはチャネル機能、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、H25-27年度には本事業に参画するポスドクや大学院生による国内機関の正規教員や研究員への異動や海外連携機関への転出の実績もあり、拠点の若手キャリアパスにも多大に貢献している。H27年度には共同研究 R-1 の主要参画コーディネーターがゴードン研究会議に参加する機会を捉えて、セミナーを開催して研究進捗状況を確認するとともに、本事業の最終取りまとめに向けた研究計画を立案した。

7. 平成28年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

本事業開始後、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拡充も図りながら、本事業を遂行中である。それら二次的な共同研究拠点へ大学院生や若手研究者の派遣についても、H28年度には積極的に本事業により積極的に推進する。

<学術的観点>

京大拠点における悪性腫瘍、循環器病や生活習慣病に関する基礎研究を、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、医薬開発指向型の段階に発展させる国際共同研究を本事業により推進してきた。H27年度には疾患モデル動物の作製・解析が本格化するとともに、学会発表や論文発表に至る成果も蓄積されつつある。H28年度には創薬標的候補分子の薬効評価などの薬理実験を含む共同研究を強力に推進する予定であり、本事業の取りまとめに向けて、基礎研究のみならずトランスレーション研究面での成果も目指す。

<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、H28年度には国際学会発表を含む8件の短期派遣、5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例年通り計画する。また、本事業と密接に関連した学内外経費（京都大学 SPIRITS 経費、民間財団国際交流助成経費）も獲得することにより、若手研究者の渡航を支援する尽力も継続し、若手研究者の海外研鑽支援を拡充する。一方、本事業による直接的な成果として、海外連携拠点においてポスドク研究員やジュニア研究者として採用される大学院生等も散見されるようになった。

＜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、これまでの国際共同研究により各分野を先導する基礎研究や医薬応用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、海外拠点との連携にて十分に評価される実績がある。具体例としては、ゴードン会議の機会を捉えて、米国コーディネーターが開催準備を整え、本事業主要参画者により H24 年と H27 年に公開セミナーを企画した実績があり、関連領域への宣伝効果を有した本事業共同研究の成果発表になった。H28 年度においても、8 月開催の Gordon Research Conference: Organellar Channels & Transporters、2 月開催の Biophysics Society Meeting において、関連領域研究者を先導するような本事業の共同研究グループによる先端成果の発表を目指す。

8. 平成28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・Investigator Rebecca SITSAPESAN・University of Bristol・Professor, Vincenzo SORRENTINO・University of Siena・Professor, Heping CHENG・Peking University・Professor, Josef JIRICNY・ETH Zurich・Professor				
28年度の 研究交流活動 計画	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) の共同研究を発展させるとともに、筋細胞における MG23 の病理機能に関しても共同研究を推進する。 <u>春-夏季</u> : 組み換え TRIC 分子の単一チャンネル測定実験 (1 名英国渡航予定)、MG23 欠損マウスの共同研究成果発表 (1 名米国渡航予定) <u>秋-冬季</u> : TRIC-B 欠損軟骨細胞に関する共同研究 (1 名スイス渡航予定)、MG53 欠損マウスの腎機能低下と薬物効果の共同研究 (2 名米国渡航予定)、MG23 に関する共同研究成果発表 (2 名米国渡航予定)				

平成24～27年度採択課題

28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検討が大型動物（イヌ・ブタ）にても立証されつつあり、医薬応用に向けて霊長類実験に発展することが期待される。</p> <p>2) TRIC-B 欠損骨形成不全症の発症メカニズムとして、骨芽細胞と軟骨細胞の機能異常が明らかにされる。</p> <p>3) TRIC-B 欠損骨形成不全症モデルマウスが、有用な骨密度改善薬の in vivo 評価系として確立することが期待される。</p> <p>4) 機能未知な MG23 に関して、心不全発症に向けた有力な役割が解明される可能性がある。</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	<p>(和文) 代謝疾患ケミカルバイオロジー</p> <p>(英文) Metabolic Disease Chemical Biology</p>				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(和文) 平澤明・京都大学大学院薬学研究科・准教授</p> <p>(英文) Akira HIRASAWA・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Associate Professor</p>				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	<p>(英文)</p> <p>Thomas WIELAND・University of Heidelberg・Department Experimental and Clinical Pharmacology・Professor,</p> <p>Weidong HAO・Peking University・School of Public Health・Professor</p>				
28年度の 研究交流活動 計画	<p>脂肪酸受容体 GPR120 に着目する本プロジェクトにおいては、事業担当教員の転出により、当初計画した国際共同研究遂行が H24-26 年度に十分に実施出来ていないと判断された。従って、H27-28 年度においては本事業予算からの R-2 研究への支出を研究試料の輸送費のみとしたが、GPR120 欠損マウスの代謝異常を日独双方の連携にて継続する。H28 年度には、ヒト遺伝性肥満の点変異 GPR120 受容体を有する疾患モデルマウスの作製が京大側で見込まれており、変異マウスの樹立後直ちにハイデルベルク大グループと連携した脂肪組織、肝臓や骨格筋における代謝異常解析の共同研究に新たに着手する計画である。</p>				
28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>上記3名が中核となる共同研究グループの独自予算による現状活動の継続において、脂肪代謝や肥満の関連研究が進捗し、研究発展が見込まれる状況に改善することを H27-28 年度に期待されていた。上述の共同研究計画にて具体的な研究成果が得られるまでには時間を要すことは予想されるが、H28 年度には若手研究者の人材交流を伴う連携関係の再構築が十分に期待される。</p>				

平成24～27年度採択課題

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・名誉教授 (英文) Nobutaka Fujii・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Emeritus 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				
28年度の 研究交流活動 計画	H27年度までに共同研究により展開し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継続し、新規リガンドの抗がん剤以外への応用可能性について検討する。 <u>春-夏季</u> ：アミノ酸変異を導入した受容体細胞株を用いて CXCR7 を介するβアレスチン誘導活性を評価し、活性に寄与するリガンド側と受容体側の構成要素を明らかにする（1名カナダ渡航予定）。 <u>秋-冬季</u> ：高活性 CXCR7 リガンドについて、他の GPCR に対する受容体選択性を評価し、CXCR7 以外の受容体を介する新しい薬理作用の可能性を明らかにする。				
28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) 日本側で評価することができない CXCR7 受容体を介するβアレスチン誘導活性の評価により、これまでに取得したリガンドの性質（アゴニスト活性／アゴニスト活性）が明らかになる。 2) 受容体選択性の評価を通して、CXCR4／CXCR7 以外の GPCR に対するリガンド創製における環状ペプチド構造の有用性が明らかになる。				

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				

平成24～27年度採択課題

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)・Principle Investigator
28年度の 研究交流活動 計画	Dr. Yves POMMIER は、抗ガン薬の開発を遺伝学的手法（抗ガン薬標的分子を欠損したミュータント細胞の作製）と情報学的手法（抗ガン薬候補への感受性プロファイルを示したビッグデータの解析）により進めている。H27年度に Dr. Yves POMMIER のもとに大学院生を2ヶ月派遣し、共同研究を実施した。本年度も教員か大学院生を派遣し、共同研究を続ける。
28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	医薬品開発において国立研究機関が企業を支援する体制は、米国が日本に先んじている。米国の国立研究機関、NIH は、抗ガン薬候補への感受性プロファイルを示すビッグデータ等を構築し、医薬品開発を支援する。Dr. Yves POMMIER と共同研究を遂行し、医薬品開発の為の人材を養成できる。

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	<p>(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</p> <p>(英文) Establishment of Proteomic method to identify target molecules for anti-malignant therapy</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(和文) 武田俊一・京都大学大学院医学研究科・教授</p> <p>(英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor</p>				
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				
28年度の 研究交流活動 計画	DNA 複製は、変異原化学物質の標的である。コペンハーゲンとの共同研究（相同組換え因子、Mre11 の機能解析）を遂行するために、H27年度に大学院生を3ヶ月コペンハーゲンに派遣した。この共同研究を遂行する為に、再度、大学院生を H28年度に派遣する。				

28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) Mre11 について進めてきた遺伝学的解析と、新たに共同研究によって進める生化学的解析の両方のデータを合わせて論文をまとめる。</p> <p>2) Mre11 は、医薬品の標的として重要なタンパクである。共同研究によって新たな Mre11 の機能を見つけることができれば、Mre11 阻害剤の作用機序をより正確に知ることができる。</p>
---	---

8-2 セミナー

当初計画では最終年度に本事業成果発表のセミナーを立案されたが、中間評価コメントに対応して本事業による共同研究の到達目標を明確にする目的で、昨年度に繰り上げ開催された。そのために H28 年度にはセミナーの開催を見送ることになったが、本事業の取りまとめ最終作業のため、国際学会（Gordon Research Conference, Cell Biology Meeting および Biophysics Society Meeting など）における成果発表にて個々の共同研究グループが参集することを計画している。

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外の交流（日本国内の交流を含む）計画を記入してください。

所属・職名 派遣者名	派遣時期	訪問先・内容
医学研究科・教授・武田 俊一	2016 年 4 月 17 日-22 日	10th Quinquennial Conference, Responses to DNA damage: from molecule to disease (オランダ・Egmond aan Zee) に参加し、研究成果の発表と情報収集及び、交流相手国のメンバーと共同研究に関する打合せを行う
医学研究科・教授・萩原 正敏	2016 年 10 月 24 日-26 日	The 5 th Official Conference of the International Chemical Biology Society Translational Chemical Biology (米国・Madison) に参加し、当該研究の研究情報交換と収集を行う

8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

主な本事業の参画者によるセミナー開催が指摘された中間評価のコメントに沿って、H27 年度には R-1 に関する公開セミナーを開催した。本事業による3年間の進捗状況を確認して、H27-28 年度の研究を詳細に計画し、若手育成の視点から人材交流計画も立案した。一方、共同研究 R-2～R-5 については、H24 年度セミナー (S-2) における海外研究者による助言を踏まえて、それぞれの進捗状況に則した H27-28 年度の計画が立案された。H28 年本事業

平成24～27年度採択課題

業最終年度には学会・論文発表などの具体的研究成果となる共同研究への重点支出を予定している。

9. 平成28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 派遣元	日本 〈人/人日〉	米国 〈人/人日〉	カナダ 〈人/人日〉	スイス 〈人/人日〉	英国 〈人/人日〉	イタリア 〈人/人日〉	ドイツ 〈人/人日〉	中国 〈人/人日〉	デンマーク (第三国) 〈人/人日〉	オランダ (第三国) 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		6/180 (1/120)	2/60	2/30	3/200		1/6			1/120 (1/40)	15/596 (2/160)
米国 〈人/人日〉	(2/20)										0/0 (2/20)
カナダ 〈人/人日〉											0/0 (0/0)
スイス 〈人/人日〉	(1/30)	(2/60)									0/0 (3/90)
英国 〈人/人日〉	(1/30)	(2/30)									0/0 (3/60)
イタリア 〈人/人日〉		(1/20)									0/0 (1/20)
ドイツ 〈人/人日〉											0/0 (0/0)
中国 〈人/人日〉	(1/15)										0/0 (1/15)
デンマーク (第三国) 〈人/人日〉											0/0 (0/0)
オランダ (第三国) 〈人/人日〉											0/0 (0/0)
合計 〈人/人日〉	0/0 (5/95)	6/180 (6/230)	2/60 (0/0)	2/30 (0/0)	3/200 (0/0)	0/0 (0/0)	1/6 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (1/40)	1/120 (0/0)	15/596 (12/365)

※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

6/95〈人/人日〉

10. 平成28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	7,500,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	2,900,000	
	その他の経費	700,000	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	600,000	
	計	11,700,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,170,000	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		12,870,000	