

研究拠点形成事業 平成29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： | 東京医科歯科大学 統合研究機構 |
| (アメリカ) 拠点機関： | ミネソタ大学 |
| (フランス) 拠点機関： | ストラスブール大学 |
| (イタリア) 拠点機関： | カラブリア大学 |

2. 研究交流課題名

(和文)： 難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築
(交流分野： 薬学)

(英文)： Center of international research platform for biomedical science and drug discovery against intractable diseases

(交流分野： Pharmaceutical Science)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.tmd.ac.jp/mri/omc/index1.html>

3. 採用期間

平成25年4月1日 ～ 平成30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：東京医科歯科大学 統合研究機構

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：統合研究機構・機構長

(産学官連携・研究展開担当理事) 渡邊 守

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：生体材料工学研究所・教授・影近弘之

協力機関：理化学研究所、岐阜大学、東京慈恵会医科大学

事務組織：東京医科歯科大学 統合国際機構事務局国際交流課

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：アメリカ

拠点機関：(英文) University of Minnesota

(和文) ミネソタ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Faculty of Pharmacology・Professor・Li-Na WEI

協力機関：(英文) Columbia University, Ohio State University, University of Texas

(和文) コロンビア大学、オハイオ州立大学、テキサス大学

経費負担区分 (A型)：パターン I

(2) 国名：フランス

拠点機関：(英文) University of Strasbourg

(和文) ストラスブール大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology・Team Leader・

Cecile ROCHETTE-EGLY

協力機関：(英文) なし

(和文)

経費負担区分 (A型)：パターン I

(3) 国名：イタリア

拠点機関：(英文) University of Calabria

(和文) カラブリア大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Nutritional Biochemistry Lab・Associate Professor・Erika CIONE

協力機関：(英文) University of Napoli 2, University of Sannio, University of Parma,

Magna Graecia University

(和文) 第2ナポリ大学、サンニオ大学、パルラ大学、マグナグラシア大学

経費負担区分 (A型)：パターン I

5. 全期間を通じた研究交流目標

本研究に参加する東京医科歯科大学を中心とした日本の研究グループと、ミネソタ大学(米)、ストラスブール大学 IGBMC (仏)、カラブリア大学(伊)の研究グループは、30年以上に亘って継続してビタミン A およびその誘導体(レチノイド)を中心とした疾患医学について、主に日米欧それぞれの地域における共同研究、並びに国際共同研究を行って来た。それぞれの地域における研究交流を定期的・継続的に行うために、日本レチノイド研究会(1989年から毎年)、米国 FASEB Summer Research Conference(1990年から隔年)、欧州レチノイドミーティング(1990年から毎年)を定期的で開催しており、4つの研究拠点を中心に、日米欧から広く参加者を集めている。2014年の米国 FASEB Summer Research Conference 兼第2回国際レチノイド研究会(本事業でサポート)の参加者は計141名、2015年の第26回日本レチノイド研究会兼第3回国際レチノイド研究会(本事業でサポート)の参加者は計99名に上り、お互いの研究発表会を通して多くの共同研究が生まれ、ともに発展を続けてきた。米国は基礎生化学・代謝薬理などの研究に優れた技術を有し、仏・伊のグループは分子生物学、遺伝子改変動物、栄養生化学などに卓越した技術を有するこ

とから、我が国発の Am80 (タミバロテン) や非環式レチノイド (ペレチノイン) の成功例を
発展させ、影近が中心となり創製するレチノイドをはじめとした分子標的薬を用いて、東
京医科歯科大学が中心となり、日米仏伊の協力研究機関での補完的共同研究を行うことで、
アルツハイマー病などの精神疾患、リウマチなどの免疫疾患、糖尿病・メタボリックシ
ンドロームなどの代謝疾患、がん、動脈硬化、肝炎などに対する作用を調べ、その作用分
子機構を共同で解明し、東京医科歯科大学を“レチノイドをはじめとした分子標的薬を用
いた疾患医科学研究”の一大拠点にする。とともに、これを持続・発展させていくのに必
要な若手の人材育成を行い、次の5年間、10年間でトランスレーショナルリサーチも含
めて、Bench to Bed を実現させる。

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」

日本側コーディネーターと米国側コーディネーターの個別共同研究が中核となる国際交
流を発展させ、東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構に組織的な国際共同研究ハブと
しての機能を付与することを目指して、国際交流を開始した。具体的には、1年目(2013
年)は、ケミカルバイオロジー学会第8回年会のサテライトシンポジウム(国際セミナー)
において、日本国参加メンバー数名による初年度交流活動(7月キックオフミーティング、
8月レチノイド研究会、9月第1回国際レチノイドミーティング、11月ミネソタ大学訪
問)の立案、関連研究者招聘による関連領域の情報収集を行った。7月31日に米国側コ
ーディネーターである Li-Na Wei 教授に来日していただき、キックオフシンポジウムを開
催し、これまでの本事業参加メンバーによる医・歯・理工を専門とする各参加メンバーの
研究成果の情報交換、上述した本事業の趣旨と目標の相互理解、我が国で開発されたレチ
ノイドを中心とした分子標的薬に関する新しい共同研究推進の検討等を行った。イタリア
コーディネーターである Erika Cione 准教授が主催した第1回国際レチノイド研究会にて、
同事業参加の各国のコーディネーターおよび参加者による会議を開催し、国際研究協力体
制を議論した。また、若手研究者育成の体制について検討し、次年度以降、若手研究者を
短期、中期的に相互派遣する計画を立てた。それに基づき2年目(2014年)は、6月に Li-Na
Wei 教授が第2回国際レチノイド研究会をシカゴで開催し、コーディネーターの影近、フラ
ンス側コーディネーターである Cecile Rochette-Egly 教授を始め同事業の主要メンバーが
集まり、国際レチノイド研究会創設に向けたコンセンサスを得、一方国内においては、6
月に拠点である東京医科歯科大学において開催された肝細胞研究会において、医科歯科大
参加者を中心に同事業メンバーが集まり、日本国内での役割分担について議論し、10月
にメンバーの妹尾が秋田大学にて開催した日本レチノイド研究会において、それを確認し
た。また、下術のように東京医科歯科大と理化学研究所から若手研究者を、それぞれ米国
側拠点校であるミネソタ大学と協力機関であるオハイオ大学に派遣した。3年目(2015年)
は、6月に研究協力者の汐田が鳥取にて開催した肝細胞研究会(S-1)において最先端の肝細
胞研究の情報交換を行うとともに影近/仁科/小嶋/清水らにより本年秋に岐阜で開催する第
3回国際レチノイド研究会(S-2)開催に向けたオーガナイザー会議を行った。そこで決めた

方針にしたがい、10月に協力機関の岐阜大学学長の森脇が岐阜にて第3回国際レチノイド研究会(S-2)を開催し、日仏伊のコーディネーター並びに主要な協力機関メンバー・協力研究者が一堂に介し、本事業の最終目標である国際レチノイド研究会発足に向けたロードマップを策定した。4年目(2016年)は、第4回学術集会(第4回国際レチノイド研究会)(S-1)を、米国側協力研究者であるテキサス大学の Ethan Dmitrovsky 教授が6月にフロリダにて開催し、2015年の本事業にて国際レチノイド研究会発足に向けた策定したロードマップに従って、将来にわたる安定的な国際会議開催に向けた方策を議論し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させることになった。また、次世代の若手研究者の育成プランを策定し、中間評価のコメントにも沿う形で、対象者を絞って若手研究者を長期間派遣し、共同研究を深めた。さらに、2017年3月に日本側コーディネーターの影近並びに協力機関のメンバーの理研小嶋と慈恵医大松浦が伊国側拠点であるカラブリア大学の Cione 准教授を訪ね、Cione 准教授の共同研究者である Giovambattista De Sarro (Magna Graecia 大学) 教授も含めた共同研究方針第2段を策定し、これまで対象としてきた代謝疾患に加えて、変性神経疾患への影響を調べていくことになった。

○「学術的観点」

東京医科歯科大学生体材料工学研究所医療機能分子開発室を中心として、医学、生命科学系研究者と医薬化学系研究者の共同研究を推進する体制を強化し、幾つかの創薬を志向した共同研究を立ち上げた。具体的には、レチノイドについては、米国参加メンバーである Li-Na Wei 教授(影近)および William S. Blaner 教授(影近)、Earl Harrison 教授(小嶋)、イタリアコーディネーターである Erika Cione 准教授(影近)との共同研究を推進した。Blaner 教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用いて膵臓β細胞機能におけるレチノイドシグナルの重要性を明らかにし論文発表した。Harrison 教授との共同研究では、βアポカロテノイドがペレチノイン様の活性を有することを見出し、引き続き論文推敲中である。Wei 教授との共同研究では、レチノイドの核内での転写制御作用とは異なる新しい作用機構を選択的に発揮する化合物の探索とその作用解析に関して新たに論文投稿した。Cione 准教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用い、膵細胞とがん細胞における遺伝子発現調節機構に関して論文が受理された。ペレチノインと同様の化学構造を側鎖に有するビタミンK誘導体を影近が合成し、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認し、論文発表した。非環式レチノイドによる選択的肝癌細胞死のキーステップである架橋酵素トランスグルタミナーゼの細胞核の局在の分子機構を、影近と小嶋がメンバーの留学生(ラジャン シュレスタ君)を共同指導して明らかにし、論文発表並びにプレス発表した。Harrison 教授との共同研究では、同様の化学構造を含有するβアポカロテノイドがペレチノインと同様の癌細胞選択的殺細胞活性を有することを見出して、補足データを取得中である。すなわち、非環式レチノイド、ビタミンK誘導体、βアポカロテノイドの共通の標的分子がCD133陽性肝がん細胞のがん遺伝子MYCNであることを見出した。その他、国内においてもAm80(タミバロテン) 関連化合物(影近)やペレチノイン(小嶋、清水)等の化合物の医薬応用基盤構築を目指した共同研究が複数進行中である。

○「若手研究者育成」

平成25年度は、若手研究者、大学院生の国際性向上と研究推進を目的に、国際セミナー、キックオフシンポジウム、国際学会（第1回国際レチノイド研究会、イタリア）に参加させた。また、国際舞台での共同研究成果の発表スキル向上のため、米国ミネソタ大学およびコロンビア大学で行ったセミナーにおいて、若手研究者、大学院生にも英語で発表する機会を与え、ラウンドテーブル形式での質疑応答を行った。平成26年度は、25年度に引き続き、同事業で開催した国際/国内セミナーに若手研究者、大学院生を積極的に参加させ、英語での発表、ディスカッションを行った。さらに9月に医科歯科大の湯浅がミネソタ大学に3週間滞在し、Wei教授の指導の下影近との共同研究を推進すると共に、2月に理化学研究所の秦がオハイオ州立大学に1週間滞在し、Harrison教授の下小嶋との共同研究を推進し、上述した成果を得た。平成27年度、岐阜で開催した第3回国際レチノイド研究会では、マッチングファンドも利用し、パートナー拠点からの若手研究者・大学院生の参加を積極的にサポートし、若手によるポスターセッションを開催し、次世代を担う若手の交流をすることができた。平成28年度は、第4回学術集会（第4回国際レチノイド研究会）(S-1)での議論、並びに中間評価のコメントにも沿う形で、仏国ストラスブール大学 IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に、影近研から東大分生研に移った藤井講師を、2016年10月から半年間派遣し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rocette-Egly 研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を進めた。

7. 平成29年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

日本側コーディネーターと各国コーディネーターとの個別共同研究が中核となる国際交流を発展させ、東京医科歯科大学研究に組織的な国際共同研究ハブとしての機能を維持することを目指して、国際交流を継続・発展させる。日本側コーディネーター並びに協力機関のメンバーがヨーロッパで開催される第5回国際レチノイド会議(S-1)に出向して、分子標的薬に関する共同研究を進める一方、同事業を契機にした国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させる。将来にわたる安定的な国際会議開催に向けた方策を議論すると共に、次世代の若手研究者の育成プランを策定する。本年度は、最終年度は、同事業のとりまとめを行い(S-4)、同事業で明らかとなった課題（例：同事業でこれまでカバーしなかった糖尿病などの難治疾患について/次世代にどのようにバトンタッチしていくか? など）について、今後国際レチノイド研究会(コンソーシアム)において東京医科歯科大を我が国拠点として活用して、どのように議論を重ねて解決していくかについて各国コーディネーター、研究協力者等と議論を行い、同事業終了後の道筋を立てる。中間評価のコメントにしたがい、昨年度から実施している若手研究者の長期間派遣を継続し、上記課題の答えに対するヒントを得る。具体的には、2016年10月から仏国ストラスブール大学 IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に派遣している、元影近研の藤井講師を、引き続き半年間派遣

し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rocette-Egly 研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を完了する(R-3)。さらに、研究協力機関の理研小嶋と岐阜大清水が中心となり非環式レチノイドに関する我が国で初めてのワークショップを開催し(S-3)、本事業の非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して国民的理解と将来に向けた支援をお願いする。

<学術的観点>

東京医科歯科大学研究・統合研究機構(旧産学連携推進機構)及び生体材料工学研究所医療機能分子開発室を中心として、医学、生命科学および医薬化学研究者が連携した創薬関連研究の拠点化を確実にするために、本年度も引き続きレチノイドによる生活習慣病、自己免疫疾患、神経変性疾患等の難治疾患に対する治療薬開発に向けた基礎並びに応用研究における共同研究を推進する。具体的には、これまで本事業で実施した癌領域、肝臓疾患領域での国内・国際共同研究の論文化を継続するとともに、中間評価のコメントに従い昨年度より力をいれた神経変性疾患領域での国内・国際共同研究を充実させ、論文化に繋げる。本年度発足する国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースに糖尿病など残された課題に対する新たな国内・国際共同研究ネットワークの構築の検討を行い、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク拡充に向けた具体的な方策をブラッシュアップする。レチノイド受容体リガンドを用いた国内、国際共同研究(ミネソタ大学との合成レチノイドを用いた研究、オハイオ州立大学との非環式レチノイド関連化合物の研究、カラブリア大学との代謝疾患研究等)を完了、さらに発展させ、ストラスブール大学が有する遺伝子改変動物を用いた検証実験を進める。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、S-1を主催するロンドン大学の Corcoran 教授や本事業メンバーの安野史彦准教授に参加していただくことで、神経変性疾患領域についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組みを構築し、これを含めて本事業の総括を行う

<若手研究者育成>

上述のとおり、昨年度と継続して若手 PI 候補の藤井講師をフランス拠点機関(ストラスブール大学)の Gronemeyer 研に4月より6カ月間長期派遣し、共同研究を実施することを通して、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとしたポスト本事業の研究交流の基盤を構築する。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、次世代研究者の育成ワークショップを開催し、我が国から拠点機関並びに協力機関の若手研究者(ポスドク・大学院生)を参加させ、ラウンドテーブル式の討論等を行い、本事業の交流事業を通して育んできた若手研究者にどのようにバトンタッチしていくか?これをサポートする国際共同(研究)グラントをどのように獲得していくかについての計画を立案する。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本事業で得られた成果について、引き続き、論文発表・プレス発表するのに加えて、より分かりやすく国民に情報を還元し、医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつあることを一般の研究者にご理解いただき、さらなるご支援をいただくために、11月に開催するレチノイド研究会(S-2)にて一般学生・市民向けのセッションを設けて本事業の成果を還元するとともに12月に開催するワークショップ(S-3)で一般の研究者に本事業の成果を還元し、関連の製薬会社をして上市にむけた努力を進めていただくことに繋げたい。

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25年度 | 研究終了年度 | 平成29年度 |
|---|---|--------|--------|--------|--------|
| 研究課題名 | (和文) 合成レチノイドの創製と疾患モデルにおける機能解析 (英文) Development of Novel Synthetic Retinoids and Elucidation of Their Functions in Intractable Diseases Model Systems. | | | | |
| 日本側代表者 氏名・所属・ 職 | (和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor | | | | |
| 相手国側代表者 氏名・所属・ 職 | (英文) Li-Na WEI・University of Minnesota・Professor | | | | |
| 29年度の 研究交流活動 計画 | <p>平成25年度に打ち合わせを行った共同研究方針に基づいて、共同研究を継続する。具体的には、引き続き影近が化合物の合成及び提供を行い、それらを用いた分子生物学的な研究を Li-Na Wei 教授を中心に行う。これまでに、影近が保有する化合物ライブラリーを用いて WEI 教授のスクリーニング系で見いだされた、レチノイドの新たな作用を選択的に発揮する化合物を同定しており、その活性及び選択性を向上すべく、構造展開を行う。また、小嶋はペレチノイン (清水(岐阜大))、βアポカロテノイド (Harrison 教授(オハイオ州立大))、ビタミンK誘導体 (影近) が肝細胞癌に発揮する特異的細胞死誘導作用について、引き続きオミックス解析を行なう。秋に影近研より湯浅助教はじめ若手3名を Wei 研に派遣し、過去1年間に影近研にて合成した新規レチノイド化合物等の活性評価に関する共同実験を行う。今年度日本で開催する本事業総括国際シンポジウム (S-4) の際に来日予定の Wei 教授とその結果を討議し、研究のとりまとめと、今後の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした共同研究の方針を吟味する。</p> | | | | |
| 29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>影近がこれまで開発してきた合成レチノイドやその他の分子標的薬、及び小嶋らが研究してきた非環式レチノイド関連化合物を用いて、レチノイドによる生活習慣病、自己免疫疾患、肝炎・肝癌等の難治疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究をお互いの国の若手研究者による論文作成を中心にさらに発展させることができる。各研究者が保有している化合物と疾患モデル系などの技術を融合した共同研究の継続により、補完的かつ包括的なレチノイド研究が可能となる。共同研究の成果を論文にまとめ、今年度中に発足する国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした次のステップに前進することができる。</p> | | | | |

| | | | | | |
|---|--|--------|----------|--------|----------|
| 整理番号 | R-2 | 研究開始年度 | 平成 26 年度 | 研究終了年度 | 平成 29 年度 |
| 研究課題名 | (和文) 合成レチノイドの創製と代謝疾患における機能解析 (英文) Development of Novel Synthetic Retinoids and Elucidation of Their Functions in Metabolic Diseases. | | | | |
| 日本側代表者 氏名・所属・ 職 | (和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor | | | | |
| 相手国側代表者 氏名・所属・ 職 | (英文) Erika CIONE・University of Calabria・Associate Professor | | | | |
| 29年度の 研究交流活動 計画 | 平成28年度(平成29年3月)にイタリアにて打ち合わせを行った共同研究方針第2段に基づいて、影近およびイタリア国コーディネーターである Erika Cione 准教授を中心に、これまで対象としてきた代謝疾患に加えて、変性神経疾患に有用な合成レチノイドを共同で検証、開発する。具体的には、影近が合成する分子標的薬候補化合物を影近もしくは若手3名が持参してイタリアを訪問し、Cione 准教授並びに Cione 准教授の共同研究者である Giovambattista DE SARRO (Magna Graecia 大学)教授の変性神経疾患動物モデルに与える影響を一緒に調べ、そのデータに基づき必要に応じて小嶋(理研)がメタボローム解析をする。今年度日本で開催する本事業総括国際シンポジウム(S-4)の際に来日予定の Cione 准教授とその結果を討議し、研究のとりまとめと、今後の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした共同研究の方針を吟味する。 | | | | |
| 29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 | 影近がこれまで開発してきた合成レチノイドを用いて、レチノイドによる変性神経疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究をさらに発展させることができる。生化学研究・オミックス解析の成果をもとに、新規化合物の分子設計へと進展させ、創薬展開を志向したレチノイド研究の推進が可能となる。 | | | | |

| | | | | | |
|---|---|--------|----------|--------|----------|
| 整理番号 | R-3 | 研究開始年度 | 平成 27 年度 | 研究終了年度 | 平成 29 年度 |
| 研究課題名 | <p>(和文) 遺伝子改変動物を用いたレチノイドの作用機序解析</p> <p>(英文) Analyses of Molecular Mechanisms of Retinoid Actions using Genetically Targeting Mice</p> | | | | |
| 日本側代表者 氏名・所属・ 職 | <p>(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授</p> <p>(英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor</p> | | | | |
| 相手国側代表者 氏名・所属・ 職 | <p>(英文) Cecile ROCHETTE-EGLY・Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology (IGBMC) University of Strasbourg・Team Leader</p> | | | | |
| 29年度の 研究交流活動 計画 | <p>平成27年度(平成28年1月)にストラスブール大 IGBMC で開催した日仏ワークショップにて打ち合わせを行ない策定した共同研究方針に基づいて、昨年度(平成28年度)10月から IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に、本事業メンバーである東大分生研の藤井講師1名を半年間派遣し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での核内受容体ホルモン誘導体の精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rochette-Egly 研の若手研究者から核内受容体ホルモンのバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を、今年度も引き続き藤井講師1名を9月末まで Gronemeyer 研に派遣して行い、同交流を完了する。結果の進捗状況については3か月ごとにテレビ会議(含 skype)にて確認・ディスカッションする。今年度日本で開催する本事業総括国際シンポジウム(S-4)の際に来日予定の MENDOZA PARRA 研究員とその結果を討議し、研究のとりまとめと、今後の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした共同研究の方針を吟味する。</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>影近がこれまで開発してきた合成レチノイドを用いて、レチノイドによる生活習慣病や神経変性疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究を開始することができる。藤井講師派遣による生化学研究やバイオインフォマティクスの成果をもとに、ストラスブール大が有する遺伝子改変動物を用いた in vivo での検証や新規化合物の分子設計へと進展させ、創薬展開を志向したレチノイド研究の推進を開始することが期待できる。また、Gronemeyer 教授や米国の Wei 教授、影近を中核メンバーとする国際レチノイド研究会(コンソーシアム)発足の scientific な後ろ盾となる成果が得られることが期待できる。加えて、藤井講師や Gronemeyer 研の Marco Antonio MENDOZA PARRA 研究員等の将来 PI 候補若手研究者間における交流の基盤を形成することが期待できる。</p> | | | | |

8-2 セミナー

| | |
|--|---|
| 整理番号 | S-1 |
| セミナー名 | (和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第5回国際レチノイド研究会」 |
| | (英文) JSPS Core-to-Core Program “5 th International Conference on Retinoids “ |
| 開催期間 | 平成29年7月13日 ~ 平成29年7月15日 (3日間) |
| 開催地(国名、都市名、会場名) | (和文) イギリス、ロンドン、ロンドン大学キングスカレッジ |
| | (英文) King's College London, London, UK |
| 日本側開催責任者 氏名・所属・職 | (和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 |
| | (英文) Hiroyuki KAGEYAMA, TMDU, Professor |
| 相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合) | (英文) Jonathan CORCORAN・King's College London・Professor |

参加者数

| 派遣元 \ 派遣先 | セミナー開催国 イギリス(第三国) | |
|----------------|----------------------|----|
| | A. | B. |
| 日本 〈人／人日〉 | 10 / 50 | |
| | 1 | |
| アメリカ 〈人／人日〉 | 5 / 25 | |
| | 7 | |
| フランス 〈人／人日〉 | 5 / 15 | |
| | 6 | |
| イタリア 〈人／人日〉 | 2 / 10 | |
| | 5 | |
| 合計 〈人／人日〉 | 22 / 100 | |
| | 19 | |

- A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)
 B. 一般参加者 (参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

| | |
|------------------|---|
| <p>セミナー開催の目的</p> | <p>これまで日本、米国、欧州とそれぞれの地域重視で開催されてきた3大陸のレチノイド研究会のアクティビティを、本事業開始をドライビングフォースとして融合し、3大陸の地理的垣根を越えレチノイド研究をグローバル化することを最終目標とする。2013年度イタリアにて始めた第1回国際会議（イタリア側コーディネーター、Erika Cione 准教授）、2014年度アメリカでの第2回国際会議（アメリカ側拠点コーディネーター、Li-Na Wei 教授）、2015年度我が国での第3回国際会議（日本側協力機関である岐阜大学の森脇学長）、2016年度アメリカでの第4回国際会議（アメリカ側協力研究者、Ethan Dmitrovsky 教授）に引き続き、2017年度は第5回国際会議をロンドン大学のJonathan Corcoran 教授が大会長となりロンドンにて開催する。2015年の国際会議で策定した国際レチノイド研究会設立に向けたロードマップに基づき、2016年国際レチノイドコンソーシアム設立の動きが始まり、将来にわたり外部グラントを獲得し、継続的に国際会議を開催する方策を立てることを目的としている。我が国からはコーディネーターならびに協力機関のメンバーが参加して、講演を行うとともに、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)設立準備委員会の中核メンバーとしてイニシアティブを発揮し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させる。</p> |
| <p>期待される成果</p> | <p>既に国際共同研究が開始していることから、本国際会議で本事業の各国参加研究者およびレチノイド研究者が集結し、情報を共有することで、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク形成拡充のより具体的な方策と、将来に亘り国際会議を開催する方策を議論するとともに、最先端の創薬研究の知見、技術、人脈を、本事業に組み込み、国際的出口戦略と人材育成プランを立案することで世界のイニシアティブをとることが期待される。これまで実施した神経変性疾患領域、癌領域、肝臓疾患領域での共同研究の評価を行うと共に、代謝疾患など今後の課題に対する新たな共同研究の枠組みを策定することが期待される。</p> |
| <p>セミナーの運営組織</p> | <p>本事業により発足予定の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の中核メンバーであるロンドン大学 Jonathan Corcoran 教授を中心としたオーガナイザーにより運営される。</p> |

| | | | |
|--------------|----------|------------------|----------|
| 開催経費 分担内容 | 日本側 | 内容 | 金額 |
| | | 外国旅費 | 3,150 千円 |
| | | その他経費（宿泊費込み参加費等） | 650 千円 |
| | (アメリカ) 側 | 内容 | |
| | | 外国旅費 | |
| | (フランス) 側 | 内容 | |
| | | 外国旅費 | |
| | (イタリア) 側 | 内容 | |
| | | 外国旅費 | |

| | |
|--|---|
| 整理番号 | S-2 |
| セミナー名 | (和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第28回レチノイド研究会」 |
| | (英文) JSPS Core-to-Core Program 「28 th Retinoids Meeting」 |
| 開催期間 | 平成29年11月18日 ~ 平成29年11月19日 (2日間) |
| 開催地(国名、都市名、 会場名) | (和文) 日本、神戸、神戸薬科大学 |
| | (英文) Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan |
| 日本側開催責任者 氏名・所属・職 | (和文) 和田 昭盛・神戸薬科大学・教授 |
| | (英文) Akimori WADA・Kobe Pharmaceutical University・ Professor |
| 相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合) | なし |

参加者数

| 派遣先 派遣元 | セミナー開催国 (日本) | |
|----------------|-----------------|---------|
| | 日本 〈人／人日〉 | A. |
| | B. | 87 |
| アメリカ 〈人／人日〉 | A. | 1 / 4 |
| | B. | 0 |
| フランス 〈人／人日〉 | A. | 1 / 4 |
| | B. | 0 |
| 合計 〈人／人日〉 | A. | 15 / 34 |
| | B. | 87 |

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）
 B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

| | |
|-----------|--|
| セミナー開催の目的 | 日本レチノイド研究会は、本事業の日本側コンソーシアムの中核をなす研究会であり、第28回学術集会は本事業協力研究者である神戸薬科大学の和田教授により開催される。同研究会の活動を国際的なネットワークに拡充する方針に基づく学術集会として、本事業のアメリカ側、フランス側それぞれのコーディネーターの共同研究者を含む国際的に活躍しているレチノイド研究者によるセミナーを行うことにより、本拠点を中心とした国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の発足に向けたより多くの地域を網羅した道筋を議論する。本会と同時に、本事業参加者によるセミナー及び会議、一般学生・市民向けのセッションを設ける予定である。 |
| 期待される成果 | 本事業の各国参加研究者およびレチノイド研究者が集結し、これまで本事業で実施した神経変性疾患領域、癌領域、肝臓疾患領域での国内・国際共同研究の最終年度取りまとめに向けた取り組みを議論すると共に、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースにした国内・国際共同研究ネットワークの構築の検討など、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク形成拡充に向けた具体的な方策をブラッシュアップする。また、これらに伴う最先端の創薬研究の知見、技術、人脈を、本事業に組み込み、未だに手薄であるアジア地区（特に中国）を含めた国際的出口戦略の |

| | | | |
|--------------|--|---------------|----------|
| | さらなる拡充と、S-3 で策定する若手人材育成プランを実行に移すことが期待される。一般学生・市民向けのセッションを設けることで本事業の成果を社会に還元する。 | | |
| セミナーの運営組織 | 本事業の協力研究者である神戸薬科大学の和田教授、および本事業コーディネーターである影近並びに参加研究者からなる幹事により、運営する。 | | |
| 開催経費 分担内容 | 日本側 | 内容 | 金額 |
| | | 国内旅費 | 500 千円 |
| | | 謝金 | 100 千円 |
| | | その他経費（セミナー開催） | 2,080 千円 |
| | (アメリカ) 側 | 内容 | |
| | 外国旅費 | | |
| (フランス) 側 | 内容 | | |
| | 外国旅費 | | |
| (イタリア) 側 | 内容 | | |
| | 外国旅費 | | |

| | |
|--|---|
| 整理番号 | S-3 |
| セミナー名 | (和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「非環式レチノイドのサイエンス」ワークショップ |
| | (英文) JSPS Core-to-Core Program 「Science on acyclic retinoid」 Workshop |
| 開催期間 | 平成 29 年 12 月 6 日 ～ 平成 29 年 12 月 6 日 (1 日間) |
| 開催地(国名、都市名、会場名) | (和文) 日本、兵庫県神戸市、神戸コンベンションセンター |
| | (英文) Kobe Convention Center, Kobe, Japan |
| 日本側開催責任者 氏名・所属・職 | (和文) 小嶋聡一・理化学研究所・特別ユニットリーダー |
| | (英文) Soichi KOJIMA・RIKEN・Unit Leader |
| 相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合) | なし |

参加者数

| 派遣先 派遣元 | セミナー開催国 (日本) | |
|--------------|-----------------|----|
| | A. | B. |
| 日本 〈人／人日〉 | 20/ 20 | |
| | 100 | |
| 合計 〈人／人日〉 | 20/ 20 | |
| | 100 | |

- A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)
 B. 一般参加者 (参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間 (渡航日、帰国日を含めた期間) としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

| | | | |
|--------------|---|----------------|--------|
| セミナー開催の目的 | <p>本事業にてこれまで実施した非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して国民的理解と将来に向けた支援をお願いする。</p> <p><u>なお、本セミナーは国際会議 ConBio2017 の“分科会”として開催予定である。</u></p> | | |
| 期待される成果 | <p>本事業の一環として非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成のとりまとめを行い、一般の研究者に国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を理解いただき、本事業の研究成果を後ろ盾として創薬実現に向けてさらなる応援の声をいただけ、関連の製薬会社をして上市にむけた努力を進めてもらうことに繋がると期待できる。</p> | | |
| セミナーの運営組織 | <p>本事業協力機関の理研小嶋と岐阜大清水により運営し、鳥取大汐田を始めとする協力研究者が強力にサポートする。</p> | | |
| 開催経費 分担内容 | 日本側 | 内容 | 金額 |
| | | 国内旅費 | 500 千円 |
| | | その他経費 (セミナー開催) | 0 千円 |

| | |
|--|--|
| 整理番号 | S-4 |
| セミナー名 | (和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「国際シンポジウム」 <u>難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究</u> (英文) JSPS Core-to-Core Program 「International Symposium」 <u>on international collaborative research for biomedical science and drug discovery against intractable diseases</u> |
| 開催期間 | 平成 30 年 1 月 20 日 ～ 平成 30 年 1 月 20 日 (1 日間) |
| 開催地 (国名、都市名、会場名) | (和文) 日本、文京区、東京ガーデンパレス (英文) Tokyo Garden Palace, Tokyo, Japan |
| 日本側開催責任者 氏名・所属・職 | (和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor |
| 相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合) | なし |

参加者数

| 派遣先 派遣元 | 派遣先 | セミナー開催国 (日本) | |
|----------------|-----|-----------------|----|
| | | A. | B. |
| 日本 〈人／人日〉 | A. | 20 / 20 | |
| | B. | 70 | |
| アメリカ 〈人／人日〉 | A. | 1 / 3 | |
| | B. | 0 | |
| フランス 〈人／人日〉 | A. | 1 / 3 | |
| | B. | 0 | |
| イタリア 〈人／人日〉 | A. | 1 / 3 | |
| | B. | 0 | |
| 合計 〈人／人日〉 | A. | 23 / 29 | |
| | B. | 70 | |

- A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)
B. 一般参加者 (参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

| | | | |
|--------------|---|-----------------------------------|--------------------------|
| セミナー開催の目的 | <p>本事業の目的であった国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の発足を受けて、本事業の総括を行い、本事業で明らかとなった課題（例本事業でカバーしなかった難治疾患について/次世代にどのようにバトンタッチしていくか?など）について、今後国際レチノイド研究会(コンソーシアム)において東京医科歯科大を我が国拠点として活用して、どのように議論を重ねて解決していくかについて各国コーディネーターを中心に議論を行い、本事業終了後の道筋を立てることを目的とする。</p> | | |
| 期待される成果 | <p>S-1 を主催するロンドン大学の Corcoran 教授や本事業メンバーでの安野史彦准教授に参加していただくことで、本事業の1つの目玉であった神経変性疾患領域についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組みを構築し、これを含めて本事業の総括を行うことで、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)に引き継ぐ課題を明確にすることができる。S-1 で行う代謝疾患など今後の課題に対する新たな共同研究の枠組みをより具体的に共同研究に結び付ける方策を策定することができる。また、本事業の交流事業を通して育ててきた若手研究者にどのようにバトンタッチしていくか?これをサポートする国際共同(研究)グラントをどのように獲得していくかについての計画を立案できると期待される。</p> | | |
| セミナーの運営組織 | <p>本事業の日本側コーディネーターである影近が中心となり、協力機関の理研小嶋、慈恵医大松浦がサポートし、運営する。</p> | | |
| 開催経費 分担内容 | 日本側 | 内容 国内旅費 その他経費（謝金/会場費/事務委託費） | 金額 500 千円 1,200 千円 |
| | (アメリカ) 側 | 内容 外国旅費 | |
| | (フランス) 側 | 内容 外国旅費 | |
| | (イタリア) 側 | 内容 外国旅費 | |

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。

平成 29 年度は実施しない

8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

- ① 神経変性疾患に関する検討にやや遅れがあり具体的な研究計画の提示が必要、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続き、影近、深澤（医科歯科大）を中心に神経変性疾患に関する国内・国際共同研究の推進を図る。
- ② 化合物の供給を担う東京医科歯科大学のグループの研究計画については、海外共同研究先の結果をどのように分子設計にフィードバックさせながら構造展開を進めてゆくのか具体的な指針が欲しい、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続き、ミネソタ大学（Wei 教授）、カラブリア大学（Cione 教授）との共同研究等で、得られた生物機能の知見をもとに、類縁体の系統的な合成を行うことで、分子設計にフィードバックさせながら構造展開を進める。
- ③ テーブルディスカッションの導入などの工夫がみられるものの、より深い交流をさせるアイデアがあるとなおよい、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続きストラスブル大学IGBMCのHinrich Gronemeyer 教授の研究室に藤井講師を半年間派遣し、メディシナルケミストとしてGronemeyer研での精密合成を指導してもらい、逆にGronemeyer 研やRocette-Egly研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらおう双方向の補完的共同研究を発展させる。
- ④ 研究者だけでなく市民に向けたフォーラムの開催など、研究領域の紹介や研究成果を社会に向けて発信する機会を設けること、との指摘を踏まえ、2016年度(2017年1月)に医科歯科大の市民講演会で協力機関理研の小嶋が「ビタミンAで肝臓癌を予防」というタイトルで講演した。今年度は、国際シンポジウム（S-4）を開催する。

9. 平成29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 〈人／人日〉 | アメリカ 〈人／人日〉 | フランス 〈人／人日〉 | イタリア 〈人／人日〉 | イギリス（第3国） 〈人／人日〉 | 合計 〈人／人日〉 |
|---------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|-------------------|
| 日本 〈人／人日〉 | | 0/0 (0/0) | 1/180 (0/0) | 0/0 (0/0) | 10/50 (1/3) | 11/230 (1/3) |
| アメリカ 〈人／人日〉 | 0/0 (2/7) | | 0/0 (1/4) | 0/0 (1/4) | 0/0 (12/60) | 0/0 (16/75) |
| フランス 〈人／人日〉 | 0/0 (2/7) | 0/0 (1/4) | | 0/0 (1/4) | 0/0 (11/21) | 0/0 (15/36) |
| イタリア 〈人／人日〉 | 0/0 (1/3) | 0/0 (1/4) | 0/0 (1/4) | | 0/0 (7/15) | 0/0 (10/26) |
| イギリス（第3国） 〈人／人日〉 | 0/0 (1/3) | 0/0 (0/0) | 0/0 (0/0) | 0/0 (0/0) | | 0/0 (1/3) |
| 合計 〈人／人日〉 | 0/0 (6/20) | 0/0 (2/8) | 1/180 (2/8) | 0/0 (2/8) | 10/50 (31/99) | 11/230 (43/143) |

※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

| | |
|---------|--------|
| 53 / 66 | 〈人／人日〉 |
|---------|--------|

10. 平成29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 | 1,500,000 | 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 | 5,150,000 | |
| | 謝金 | 300,000 | |
| | 備品・消耗品 購入費 | 0 | |
| | その他の経費 | 4,211,000 | |
| | 不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税 | 464,000 | 外国旅費および謝金その他、外国研究会参加費についても不課税分となっている。 |
| | 計 | 11,625,000 | 研究交流経費配分額以内であること。 |
| 業務委託手数料 | | 1,162,500 | 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 | | 12,787,500 | |