

「グローバルCOEプログラム」(平成20年度採択拠点)事業結果報告書

概要

機関名	東北大学	機関番号	11301	拠点番号	F02
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) SATOMI SUSUMU (氏名) 里見 進				
2. 申請分野 (該当するものに○印)	<input checked="" type="radio"/> F<医学系> <input type="radio"/> G<数学、物理学、地球科学> <input type="radio"/> H<機械、土木、建築、その他工学> <input type="radio"/> I<社会科学> <input type="radio"/> J<学際、複合、新領域>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	Network Medicine創生拠点 –シグナル伝達病への進化型挑戦– Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with “Network Medicine”				
研究分野及びキーワード	<研究分野：内科系臨床医学> (生体分子医学) (高次生命医学) (エネルギー・糖質代謝異常) (分子腫瘍学) (内アレルギー・免疫関連疾患)				
4. 専攻等名	医学系研究科 (医科学専攻、附属創生応用医学研究センター)、加齢医学研究所 薬学研究科 (医療薬科学専攻)、生命科学研究所 (分子生命科学専攻)				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	がん研究会がん研究所, シンガポール大学癌科学研究所(腫瘍医学研究所. 2008.10.15)				

6. 事業推進担当者 計 24 名  
 ※他の大学等と連携した取組の場合：拠点となる大学に所属する事業推進担当者の割合 [91.7%]

ふりがなくローマ字 氏名(年齢)	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)
(表紙リーダー) OKA YOSHITOMO 岡 芳知 (63)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	代謝内科学 ・医学博士	計画全体の統轄、統括委員長、代謝疾患領域長
YAMAMOTO MASAYUKI 山本 雅之 (58)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	医化学 ・医学博士	サブリーダー、がん領域長、病態モデル開発
SUGAMURA KAZUO 菅村 和夫 (67)	医学系研究科(医科学専攻)・客員教授	免疫学 ・医学博士	免疫学領域長
KURE SHIGEO 呉 繁夫 (56)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	小児病態学 ・医学博士	がん・免疫Network Medicine(NM)開発(平成23年10月1日追加)
ITOH SADAYOSHI 伊藤 貞嘉 (59)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	腎臓内科学 ・医学博士	代謝・免疫NM開発
HARIGAE HIDEO 張替 秀郎 (52)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	血液病学 ・医学博士	がん・免疫NM開発
SHIMOKAWA HIROAKI 下川 宏明 (58)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	循環器内科学 ・医学博士	代謝・免疫NM開発
YAEGASHI NOBUO 八重樫 伸生 (53)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	産婦人科学 ・医学博士	G-COE拠点広報室長がん・免疫NM開発
UNNO MICHIAKI 海野 倫明 (51)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	外科学 ・医学博士	がん・免疫NM開発
AIBA SETUYA 相場 節也 (57)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	皮膚科学 ・医学博士	免疫・がんNM開発
IGARASHI KAZUHIKO 五十嵐 和彦 (50)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	生化学 ・医学博士	サブリーダー、GCOE支援室長、免疫代謝NM開発
ONO MASAO 小野 栄夫 (49)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	病理学 ・医学博士	教育・人材育成委員長、免疫・代謝NM開発
DEZAWA MARI 出澤 真理 (49)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	解剖学 ・医学博士	国際ネットワーク連携委員長、代謝NM開発
NAKAYAMA KEIKO 中山 啓子 (52)	医学系研究科(創生応用セ)・教授	発生工学 ・医学博士	サブリーダー、NMMat委員長、がん・免疫NM開発
MİYATA TOSHIO 宮田 敏男 (52)	医学系研究科(創生応用セ)・教授	腎臓病学 ・医学博士	代謝・がん開発
ISHII NAOTO 石井 直人 (48)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	免疫学 ・医学博士	免疫NM開発 (平成21年5月19日追加)
KATAGIRI HIDEKI 片桐 秀樹 (50)	医学系研究科(創生応用セ)・教授	糖尿病代謝学 ・医学博士	サブリーダー、代謝・免疫NM開発 (平成21年5月19日追加)
SATAKE MASANOBU 佐竹 正延 (62)	加齢医学研究所・教授	分子生物学 ・医学博士	がん・免疫NM開発
TAKAI TOSHIYUKI 高井 俊行 (55)	加齢医学研究所・教授	免疫学 ・医学博士	免疫・代謝NM開発
SATO YASUFUMI 佐藤 靖史 (59)	加齢医学研究所・教授	腫瘍医学 ・医学博士	がん・代謝NM開発
TERASAKI TETSUYA 寺崎 哲也 (58)	薬学研究科(医療薬科学専攻)・教授	薬物送達学 ・薬学博士	がん・免疫NM開発
MIZUNO KENSAKU 水野 健作 (61)	生命科学研究所(分子生命科学専攻)・教授	分子生物学 ・理学博士	がん・代謝NM開発
NODA TETSUO 野田 哲生 (58)	がん研究会がん研究所・所長	腫瘍医学 ・医学博士	がん・代謝NM開発
ITO YOSHIAKI 伊藤 嘉明 (74)	シンガポール大学(癌科学研究所)・副所長	分子腫瘍学 ・医学博士	がん・免疫NM開発
NUKIWA TOSHIHIRO 貫和 敏博 (65)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	呼吸器病学 ・医学博士	サブリーダー、がん・免疫NM開発(平成23年9月30日辞退)
NISHIDA KOHJI 西田 幸二 (50)	医学系研究科(医科学専攻)・教授	眼科学 ・医学博士	代謝・がんNM開発 (平成22年4月1日辞退)

機関（連携先機関）名	東北大学、財団法人癌研究会癌研究所、シンガポール大学癌科学研究所
拠点のプログラム名称	Network Medicine創生拠点 -シグナル伝達病への進化型挑戦-
中核となる専攻等名	医学系研究科（医科学専攻）
事業推進担当者	（拠点リーダー）岡 芳知・教授 外 23 名
<p><b>〔拠点形成の目的〕</b></p> <p>生体の健康と恒常性は、分子から臓器に至る各階層で形成するシグナルネットワークによって、維持されている。疾患を個々のシグナル分子の異常だけでなく、シグナルネットワークの破綻として捉える<b>新しい医学の体系“Network Medicine”（ネットワーク・メディスン）</b>を確立することを目的とした。これは、先の東北大学医学系研究科を中心として推進した21世紀COEプログラム「シグナル伝達病の治療戦略創生拠点」で得られたシグナルネットワークの構造・機能・ダイナミクスに関する知見をさらに発展させたものである。特に、<b>代謝疾患（生活習慣病）、がん、免疫疾患</b>という社会的要請の大きい疾患群を対象として、革新的な診断・治療・予防戦略の開発を目的とした。</p> <p>さらに、<b>異分野融合・疾患横断型教育研究拠点</b>として、学術領域の境界を超えた世界最高水準の研究活動を通じ、次代を担う人材を育成することをもう一つの大きな目的とした。具体的には、大学院生に対して、複数教員指導制のもと、疾患群に関して多角的視点に立った広く深い造詣を身につけさせ、異分野融合型研究の重要性を教育するとともに、経済的にも支援することを計画した。教員・若手研究者のレベルでは、個別課題だけに埋没せず各自の知見を異分野へ応用し、基礎と臨床の両面で疾患基盤を形成するネットワークの深い理解や疾患ネットワーク（Diseasome）の解明に取り組む研究を奨励し、単一分子のみならずシグナルネットワーク制御を対象とし、多層的手法を駆使して課題を解決する人材の育成を進めた。</p> <p><b>〔拠点形成計画及び達成状況の概要〕</b></p> <p>上記の目的に対し、①複数の事業推進担当者（教授）と若手研究者・大学院生が互いに入ってチームを組むIF（Interdisciplinary Force）の形成、②共通実験設備等をPF（教育研究プラットフォーム）として整備、③若手研究者や博士大学院生に対する研究支援、④シンガポール大学などとの連携を通じ共同研究・国際化の促進、などを計画し、いずれも以下のように計画通りに実行した。</p> <p><b>① IF（Interdisciplinary Force）の形成</b></p> <p>疾患横断型・異分野融合型の教育・研究を推進するためには個々の研究者が融合することがなにより必要と判断し、複数の事業推進担当者（教授）と若手研究者・大学院生が互いに入ってチームを組むIFの形成を義務付け、経済的な面も含めて支援した。「糖尿病とストレス応答ネットワークIF」など11のIFが組織され、各分野の研究者が<b>結集し統合的研究</b>を進めた。さらに、各IF内において大学院生は、研究室の壁を越えた二名以上の教授により研究指導を受け、本グローバルCOE終了後も、<b>複数教員指導制が定着した。</b></p> <p><b>② PF（教育研究プラットフォーム）の整備</b></p> <p>細胞解析PF、実験動物病理PFなどの7つの教育研究プラットフォームを整備した。プラットフォームは、ネットワーク研究に必須の基盤となる研究技術に関し、共通実験設備等を充実させるとともに、機器運営技術員が常駐し支援する機能を持つ。これにより、<b>若手研究者が、専門領域の壁を越え、様々な分野における最先端技術を身近なものとして活用し、異領域・異分野とのネットワークを持ち研究を進めることが可能となった。</b></p> <p><b>③ 若手研究者や博士大学院生に対する研究支援</b></p> <p>ネットワーク研究の斬新なアイデアを後押しするため、有望な若手研究者を採用し、厳正な審査のもとで若手研究者や大学院生に研究費を支援した（2008年度に30名計1,360万円、2009年度に37名計1,170万円、2010年度に46名11,000万円、2011年度に36名10,300万円、2012年度に47名12,500万円）。大学院生に対する経済的支援も重点的に行った。</p> <p><b>④ 共同研究・国際化の促進</b></p> <p>若手研究者・大学院生に対し、国内外派遣や国際学会への参加・発表の支援などを精力的に行った（支倉フェロー）。2009年9月および2012年8月にはシンガポールにおいて、若手研究者・大学院生が国立シンガポール大の若手研究者と交流し、現地でがんを中心としたシンポジウムを行った。一部は癌幹細胞同定を目的とする共同研究として発展し、シンガポール大学からの研究員の派遣、大学院生の留学といった相互の人材交流につながっている。癌研究会癌研究所とは連携大学院の協定を結び、大学院生および若手研究者が癌研究所で研究を行っている。さらに、2009年12月には海外からの著名な8演者を招き、国際シンポジウムを仙台で行い、教育・研究の国際化に努めた。</p>	

## 6-1. 国際的に卓越した拠点形成としての成果

国際的に卓越した教育研究拠点の形成という観点に照らしてアピールできる成果について具体的かつ明確、簡潔に記入してください。

## 臓器間ネットワーク機構と疾患治療戦略への展開

岡・片桐らは、糖代謝恒常性維持機構として肝臓—脳—膵 $\beta$ 細胞とつながる臓器間神経ネットワーク機構を発見するとともに、この臓器間経路を刺激することで膵 $\beta$ 細胞を増殖させマウスモデルの糖尿病治療に成功した (**Science**, 2008)。さらに別の新規臓器間神経ネットワークの働き方の違いにより、飽食の現代では、肥満のなりやすさが決まっていることを示した (**Cell Metabol.** 2012)。さらに、肝臓に脂肪が蓄積するのに応じて発せられる神経シグナルが肥満の際の血圧上昇に関わることを発見し、メタボリックシンドロームの主徴候である高血圧が生じるメカニズムを解明した (**Eur. Heart J** 2012.)。また、炎症性サイトカインであるインターロイキン6が、膵 $\beta$ 細胞に働きかけ、インスリン分泌を促進することを発見し、炎症と糖代謝のネットワークの実例を示した (**Diabetes** 2011)。これらの発見は、糖尿病・肥満・メタボリックシンドロームの新たな治療法開発につながることを期待される。実際の臨床現場においては、これまで治療法がなかったB型インスリン抵抗症という特殊な糖尿病の症例を、胃のヘリコバクター・ピロリを除菌することにより完治させることに成功し (**Lancet**, 2009)、**消化器疾患と代謝疾患とのDiseasomeの概念の実証**にもつなげた。また、海野らは膵動静脈奇形の患者に自家膵島移植手術を施行しインスリン産生能を維持する事に成功した。良好なインスリン産生能が報告されたのは本ケースが初めてであり、世界的にも注目を集めた。血管ネットワークにおいても、片桐らは、小胞体ストレスが動脈内の炎症惹起や動脈硬化の発症に大きく関与していることを見出した (**Circulation** 2011)。この研究を進展させ、血管内皮細胞での炎症反応抑制がマウスの老化を遅らせ寿命を伸ばすことに成功し (**Circulation** 2012)、血管ネットワークが全身の臓器の機能維持・老化の抑制に重要な役割を果たしていることを明らかとした。八重樫と佐藤は婦人科がんにおける血管新生抑制因子Vasohibinの役割を解析し、腫瘍局所でのVasohibin産生が患者予後に有意に影響していることを明らかにした (**Cancer Sci** 2008, 2011)。さらに下川は、血管機能もまた複数の臓器・組織が連携したネットワークにより調節されていることを解明した (**Circ Res.** 2012)。下川らが開発した狭心症患者に対する新しい血管新生療法 (低出力衝撃波療法) が、2010年7月1日付けで厚生労働省の高度医療 (第3項先進医療) に承認された。

## 細胞ネットワークおよび分子ネットワークの解明と治療戦略への展開

出澤は、ヒトの皮膚や骨髄から、神経や筋肉、肝臓などの3胚葉の細胞に分化する能力を有し、なおかつ腫瘍性増殖を持たない生体由来の多能性幹細胞を効率的に抽出し、増殖させる技術を開発し、この細胞を、**Muse細胞**と名付けて報告した (**PNAS** 2010, **PNAS** 2011)。さらに、パーキンソン病モデルを用いて治療戦略を開発した (**J. Clin. Invest.** 2012)。貫和らは、分子標的薬ゲフィティニブが、肺腺癌のEGFR活性型変異陽性例に対して通常化学療法よりも優れていることを東北地方を中心とした5年間に及ぶ前向き臨床試験によって証明した (**New. Engl. J. Med.**, 2010)。水野らは、生細胞内での**アクチン単量体の濃度変化を高解像度で測定する新技術 (s-FDAP法)**の開発に成功し、アクチン単量体濃度は刺激によって生じる細胞内アクチンの重合度や仮足の大きさを決定する重要な因子であることを証明した (**J. Cell Biol.** 2011; **Nat Cell Biol.** 2013)。この新しい技術は、癌細胞の浸潤・転移の分子機構を解明するための有効な手段となることを期待される。また、NDRキナーゼが繊毛形成に関与することを見出し、網膜変性症など**繊毛症の発症機構**の解明に貢献した (**EMBO J.** 2013)。中山はユビキチンリガーゼFbxw7が、癌遺伝子産物Mycのタンパク質を調節し、上皮癌の進展に関わることを発見した (**Oncogene** 2013)。五十嵐と野田は**がん抑制に関わる細胞老化を転写因子Bach1が強く抑える**ことを発見し (**Nat Struct Mol Biol.** 2008)、さらに中山と協力し、癌遺伝子Rasによる形質転換が転写因子Bach1に大きく依存していることを見いだした (**Oncogene** 2013)。山本らは、**Nrf2-Keap1系による酸化ストレス応答機構**をタンパク質構造レベルで証明するとともに (**PNAS** 2010)、**オートファジー/酸化ストレスネットワーク**を分子的に解明した (**Nat Cell Biol** 2010)。また、活性酸素種や毒物などのセンサーであるKeap1がオートファジー機構により分解されていることを発見した (**PNAS** 2012)。さらに、正常細胞の中で酸化ストレス応答を担う制御タンパク質Nrf2が、がん細胞の中では糖やアミノ酸の代謝を変化させることにより、がん細胞の増殖を促進するという**がん細胞代謝改変機構**を示した (**Cancer Cell** 2012)。また、伊藤 (貞) と共同で、腎内の酸性環境の制御が慢性腎臓病進行抑制につながる治療法となり得ることを発見した (**J Am Soci Nephrol** 2011)。五十嵐は転写因子Bach2がBlimp-1遺伝子に結合し、その発現を抑えることにより、形質細胞分化を抑え抗体クラススイッチを促進することを発見した (**EMBO J** 2010)。また、**Bach2が調節性T細胞 (Treg) の分化にも重要**であることを米国NIHとの共同研究で見いだした (**Nature** 2013)。また、五十嵐と野田は、エピゲノムにおけるメチル基供与体 (S-adenosylmethionine, SAM) の合成に関して、**メチル基地産地消モデル**を提唱した (**Mol. Cell** 2011)。石井、中山は、B細胞およびNK細胞を欠損する突然変異マウスを同定し、次世代シーケンサーを用いてその原因遺伝子探索を行い、**Y染色体に連鎖する新しい免疫不全モデル**となることを示した (**J. Immunol.** 2013)。宮田らは、**統合失調症の原因の一つ**を明らかにし (**Arch Gen Psychiatry** 2010)、治療薬 (未承認薬) を開発し、医師主導治験Ph-2aまで終了した。また、腹膜保護薬や造血改善薬 (共に未承認薬) も開発し (**Nature Review Nephrol** 2010&2011, **Blood** 2012, **Lancet** 2013)、医師主導治験に進めた。

以上のように国際誌に計1848報の研究成果が公表されており、海外でも高い評価を受けている。