

「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	京都大学	機関番号	14301	拠点番号	F09
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) (氏名) MATSUMOTO HIROSHI 松本 紘				
2. 申請分野 (該当するものに0印)	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点 (Center for Frontier Medicine)				
研究分野及びキーワード	<研究分野:基礎医学>(免疫・アレルギー)(がん)(老化)(脳・神経科学)(再生医学・医療)				
4. 専攻等名	医学研究科(医学専攻)、(医科学専攻)、再生医学研究所、iPS細胞研究所(H22.4.1追加)				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	なし				

6. 事業推進担当者 計 28 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 [0 %]

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)
(拠点リーダー) NARUMIYA SHUH 成宮 周 (64)	医学研究科(医学専攻)・教授	薬理学、生化学 医学博士	拠点リーダー、5領域の連携・統合の推進と全体運営
MIMORI TSUNEYO 三森 経世 (59)	医学研究科(医学専攻)・教授	免疫・膠原病内科学 医学博士	免疫・アレルギー研究領域リーダー
NAGATA SHIGEKAZU 長田 重一 (63)	医学研究科(医学専攻)・教授	分子生物学 理学博士	免疫・アレルギー研究領域の運営・推進(国際)
SAKAGUCHI SHIMON 坂口 志文 (62)	再生医学研究所・教授	免疫学 医学博士	免疫・アレルギー研究領域の運営・推進(研究)
MINATO NAGAHIRO 湊 長博 (62)	医学研究科(医学専攻)・教授	免疫細胞生物学 医学博士	免疫・アレルギー研究領域の運営・推進(教育)
CHIBA TSUTOMU 千葉 勉 (63)	医学研究科(医学専攻)・教授	消化器内科学 医学博士	免疫・アレルギー研究領域の運営・推進(国際)
NODA MAKOTO 野田 亮 (60)	医学研究科(医学専攻)・教授	分子腫瘍学 医学博士	がん研究領域リーダー、細胞生物学・インターフェイスの推進
TAKETOU MAKOTO 武藤 誠 (64)	医学研究科(医学専攻)・教授	遺伝薬理学、分子腫瘍学 医学博士	がん研究領域の運営・推進(研究)
MATSUDA MICHYUKI 松田 道行 (54)	医学研究科(医学専攻)・教授	病理学 医学博士	がん研究領域の運営・推進(教育)
TAKEDA SHUNICHI 武田 俊一 (57)	医学研究科(医学専攻)・教授	放射線生物学 医学博士	がん研究領域の運営・推進(国際)
HIRAOKA MASASHIRO 平岡 真寛 (61)	医学研究科(医学専攻)・教授	放射線腫瘍学 医学博士	がん研究領域の運営・推進(国際)、MDアンダーソンがんセンターとの交流促進
INAGAKI NOBUYA 稲垣 暢也 (54)	医学研究科(医学専攻)・教授	内科学、糖尿病、代謝学 医学博士	老化・生活習慣病領域リーダー・(研究)
NAKAO KAZUWA 中尾 一和 (64)	医学研究科(医学専攻)・教授	内分泌・代謝内科学 医学博士	老化・生活習慣病領域の運営・推進(教育)
YOKODE MASAYUKI 横出 正之 (58)	医学研究科(医学専攻)・教授	内科系 医学博士	老化・生活習慣病領域の運営・推進(国際) 平成21年4月1日追加
YANGITA MOTOKO 柳田 素子 (43)	医学研究科(医学専攻)・教授	腎臓内科学 医学博士	老化・生活習慣病領域の運営・推進(研究) 平成24年4月5日追加
TAKAHASHI RYOSUKE 高橋 良輔 (54)	医学研究科(医学専攻)・教授	臨床神経学 医学博士	脳・神経科学領域リーダー
OHMORI HARUNORI 大森 治紀 (63)	医学研究科(医学専攻)・教授	神経生理学 医学博士	脳・神経科学領域の運営・推進(教育)
KAWANO KENJI 河野 憲二 (63)	医学研究科(医学専攻)・教授	認知行動脳科学 医学博士	脳・神経科学領域の運営・推進(研究)
KANEKO TAKESHI 金子 武嗣 (57)	医学研究科(医学専攻)・教授	脳形態学 医学博士	脳・神経科学領域の運営・推進(教育)
FUKUYAMA HIDENAO 福山 秀直 (63)	医学研究科(医学専攻)・教授	脳機能イメージング 医学博士	脳・神経科学領域の運営・推進(国際)
YAMANAKA SHINYA 山中 伸弥 (50)	物質・細胞統合システム拠点/iPS細胞研究所(22.4.1変更)・教授	幹細胞生物学 医学博士	再生医学・医療研究領域リーダー
SHINOHARA TAKASHI 篠原 隆司 (44)	医学研究科(医学専攻)・教授	生殖生物学 医学博士	再生医学・医療研究領域運営・推進(研究)
TOGUCHIDA JUNYA 戸口田 淳也 (56)	再生医学研究所・教授	整形外科学 医学博士	再生医学・医療研究領域運営・推進(教育)
SEHARA ATSUKO 瀬原 淳子 (59)	再生医学研究所・教授	発生・アポトーシス 医学博士	再生医学・医療研究領域運営・推進(国際)
TABATA YASUHIKO 田畑 泰彦 (54)	再生医学研究所・教授	生体組織工学 工・医・薬学博士	再生医学・医療研究領域運営・推進(国際)
MAEKAWA TAIRA 前川 平 (60)	医学研究科(医学専攻)・教授	血液学、細胞治療 医学博士	再生医学・医療研究領域運営・推進(教育)
IWATA SO 岩田 想 (49)	医学研究科(医学専攻)・教授	構造生物学 農学博士	構造生物学・インターフェイスの推進、インベリアルカレッジとの交流促進
MATSUDA FUMIHIKO 松田 文彦 (52)	医学研究科(医学専攻)・教授	ゲノム疫学 医学博士	バイオインフォマティクス・インターフェイスの推進 INSERMとの交流促進
KITA TORU 北 徹 (66)	医学研究科(医学専攻)・名誉教授	内科系 医学博士	老化・生活習慣病領域の運営・推進(国際) 平成20年9月30日辞退
NABESHIMA YUICHI 鍋島 陽一 (66)	医学研究科(医学専攻)・名誉教授	分子生物学・分子病態学 医学博士	老化・生活習慣病領域の運営・推進(研究) 平成22年3月31日辞退

(機関名: 京都大学 拠点のプログラム名称: 生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点)

機関（連携先機関）名	京都大学
拠点のプログラム名称	生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点
中核となる専攻等名	医学研究科（医学専攻）
事業推進担当者	（拠点リーダー）成宮 周・教授 外 27 名

【拠点形成の目的】

現在の医学は、生物学との融合が益々進み、究極の個体レベルの生物学となっている。我々に、いま要求されているのは、ゲノム塩基配列の決定に象徴されている個体を構成する個々の分子要素の理解に基づき、生命を生命たらしめ、ヒトをヒトたらしめている様々な作動原理を解明し、新たな医学を創造することである。このような時代認識の下、本拠点では、基礎医学と臨床医学の研究者が双方向性に相互作用し一体となって国際的な研究活動を行う場を形成し、その中で生命原理を解明する基礎医学から疾患の病因、病態を解析し治療法を開発する臨床医学を一連の学問的営みとして俯瞰できる独創的な若手研究者を養成する。

【拠点形成計画及び達成状況の概要】

上記目的の達成のため、本拠点では以下の3つの行動計画を立案、実施した。① 講座単位で個々の活動を行ってきた研究者をマスとして集積し、この集積にたつて教育研究活動を行う。② 大学院生、博士研究員、助教、准教授のキャリア形成を助け、研究主宰者（PI）としての自立を促す。③ 拠点の教育活動の英語化を推進し、外国の連携研究機関との共同研究でのインターンシップを援助することで、若手研究者に研究現場での国際性を修得させる。以下、順に述べる。

集積化した拠点研究・教育組織の立ち上げと活動

免疫・アレルギー、がん、老化・生活習慣病、脳・神経科学、再生医学・医療の5つの研究領域のそれぞれで教員30-75名、博士後期課程大学院生・ポスドク80-190名が参加し、基礎研究者と臨床研究者が一体となった研究・教育組織を立ち上げた。これらの領域では、月に一度の領域ミーティング、年に一度の領域別合宿を行い活動した。さらに、この5領域を横断する細胞生物学、構造生物学、遺伝・ゲノム医学（バイオインフォマティクスを含む）を領域インターフェイス、病理形態・病態医学、臨床研究、社会健康医学、医工情報学を領域準インターフェイスと位置づけ、補完的な活動を展開した。さらに拠点全体の連携を深める目的で、毎年度、全体リトリートを開催した。第2回と第5回の全体リトリートでは、主要5研究領域の国際的エキスパートを招き外部評価を実施し、拠点の運営、研究、教育の各方面において客観的かつ国際的視点での問題点の把握に努めた。

キャリア形成と若手研究者支援

公正な審査により優秀な大学院生を選びResearch Assistant (RA) に任命し、また大学院の終了年限を越えて野心的な研究課題に挑戦する若手研究者を選びAssociate Fellow (AF) に任命した。さらに大学院生が自分のキャリア形成の道が見えるよう、15名の博士研究員 (PD) のポジションを設けた。実績として、5年間で、RA 377名、AF 66名、PD 69名を「G-COEフェロー」として経済支援した。また、これらに続くキャリアパスとして、京都大学全体の取組みとして京都大学次世代研究者育成支援事業「白眉プロジェクト」を、医学研究科の取組みとしてメディカルイノベーションセンターを立ち上げ、任期付き若手PIポジションを充実させた。さらに、研究支援センター（コア・ファシリティー）にX線回折データ測定システム、パラフィンブロック自動薄切装置、マウス行動解析設備等の高額機器を導入し、若手研究者育成と研究支援に役立てた。

教育・研究活動の国際化

本拠点ではPD、AF、RA、海外派遣など各種支援プログラムの募集要項を英語・日本語の併記とし、申請書はすべて英語で記載することを義務づけた。また5回の全体リトリートでのプログラム、口頭発表、質疑応答を全て英語で行った。加えて、若手メンバーの研究者コミュニティにおける自発性・積極性・国際性を涵養するために、第3回以降の全体リトリートの企画・運営を全て若手教員およびG-COEフェローに委ねた。さらに、大学院生・若手研究者が海外の学会で行う優れた研究発表を支援する「国際学会派遣」、2週間から3ヶ月の間、若手研究者を海外研究機関に派遣、あるいは海外研究機関から受け入れ、双方向的な国際共同研究を支援する「インターンシップ」制度を設けた。実績として、5年間に国際学会派遣116件、インターンシップ36件を支援した。また、245回のG-COEセミナーを実施し、英語の講演を聴き討論に参加できる機会を増やした。MDアンダーソンがんセンター、インペリアルカレッジ、INSERM、IFOMなど世界有数の研究機関と組織的な研究交流を行なうとともに、平成20年度は中国・復旦大学と上海で、平成22年度はタイ・マヒドン大学とバンコクで、最終年度にはイタリア分子腫瘍学財団研究所 [IFOM] とミラノで、共同国際シンポジウムを開催し、研究交流だけでなく、本拠点の活動を欧米・アジア主要機関の教員・学生に紹介し、大学院生や博士研究員のリクルートにも努めた。

こうした活動は、1880編の論文（うち約22%が基礎-臨床連携研究、58編がCell, Nature, Science およびその姉妹誌）、339名の大学教員の輩出、留学生の増加、英語に堪能な事務員の充実などに結実し、複数の新規研究教育プログラムの発足の基盤ともなった。平成24年度外部評価においては「**extremely successful with a high level of achievement in several areas**」との評価を得た。本拠点で実践された『生命原理の解明』を臨床応用につなげる場として創設された「メディカルイノベーションセンター（平成23年度）」や「臨床研究総合センター（平成25年度）」は、本拠点で育った若手研究者の活躍の場ともなっている。

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。

前述のような新たな教育研究体制の構築により、主要5領域およびインターフェイス領域において以下のような新たな生命原理の解明が進み、インパクトの高い成果として発表された。

① 免疫・アレルギー研究領域：

- (1) 加齢に伴って出現・増加する老化関連T細胞を同定し、この特異な免疫細胞集団が獲得免疫機能低下、自己免疫応答や慢性炎症性素因の増大などの免疫老化の進行に重要な役割を果たすことを示した。
- (2) アポトーシス細胞の貪食・分解の分子機構、生理・病理作用を解析し、この過程の異常がSLEタイプの自己免疫疾患や関節リウマチを引き起こすことを示した。
- (3) プロスタグランジンがサイトカインとcross-talkして免疫炎症や組織リモデリングに関わっていることを示し、炎症が慢性化、遷延化する機構を明らかにした。
- (4) 炎症によって生じる発癌において、遺伝子編集酵素AIDが異所性に発現し、遺伝子変異や欠失などの変化を蓄積させることによって、発癌を促進させていることを明らかにした。
- (5) 関節リウマチをはじめとする種々のリウマチ性疾患の全ゲノム解析により新たな疾患関連遺伝子を見出し、それらが規定する分子が炎症や免疫病態において果たす役割を解明した。
- (6) 免疫応答を抑制する制御性T細胞の細胞分化機構と免疫疾患における役割を解明し、制御性T細胞の悪性転化である成人T細胞白血病の腫瘍抗原を同定することで新しい免疫療法の可能性を示した。

② がん研究領域：

- (1) 悪性形質抑制遺伝子Reckが脳虚血後の組織傷害の抑制、肢芽パターン形成などに関与することを見出した。また、Rb欠損がE2F活性化、Nras脂質修飾亢進を介してDNA損傷応答と細胞老化を誘導することを明らかにした。
- (2) 大腸がんの細胞が増大する機構や、肝臓へ転移するメカニズムを解明し、それらの過程を抑制することで治療できる可能性のある新薬の候補を二種類同定した。
- (3) 癌の幹細胞マーカーであるが、正常の幹細胞マーカーではない分子、Dcl1を同定し、これを標的とした、副作用の少ない癌幹細胞特異的治療法の可能性を示した。
- (4) DT40細胞を用いて抗がん治療薬の作用機序を遺伝学的に解析するシステムを作り、これを基盤とする米国NIHとの共同研究を開始した。
- (5) 蛍光タンパク質を使って、生きた細胞で分子活性を顕微鏡観察する技術を開発し、食胞の形成および成熟過程における情報伝達分子の制御機構を明らかにした。
- (6) 放射線治療後の再発の要因として、低酸素応答を担うHIF-1 α のイメージングと動態解析を通して、HIF(-), pimonidazole (+)の細胞が主役を担うことを示した。

③ 老化・生活習慣病領域：

- (1) 膵 β 細胞からのインスリン分泌を調節する新たな因子を単離・同定するとともに、非侵襲的に膵 β 細胞量の定量化を可能にするイメージング法を開発した。
- (2) 慢性腎臓病に共通する腎性貧血と線維化が、胎生期に腎臓に移入する1種類の細胞の形質転換によって惹起されること、その形質転換は回復可能であることを見出した。
- (3) 動脈硬化の病態と進展において炎症反応に関わることを示すとともに、脂質代謝におけるマイクロRNAの制御的役割を明らかにした。

④ 脳・神経科学領域：

- (1) 脳幹聴神経核では音周波数局在性に対応して様々なイオンチャネルの発現勾配が形成され、両耳間時差感度の周波数応答性を決定することを示した。
- (2) サル大脳高次視覚野、MT/MST野から単一ニューロン活動を記録し、眼球運動実行時に安定した運動視を実現するための神経機構を明らかにした。
- (3) 大脳皮質・視床・基底核のニューロンの形態を、特にその軸索の全貌を、単一細胞レベルで初めて可視化し、複雑な情報処理を行っている脳の設計図の実相を明らかにした。
- (4) 脳に対する電磁気学的アプローチを通じて、水分子の拡散現象が神経活動に密接に関連していることを、また磁気刺激により誘導された可塑性が脳梗塞予後改善につながることを明らかにした。
- (5) 世界で初めて作製に成功した小型魚類での遺伝性パーキンソン病モデルを用いて、パーキンソン病病因遺伝子がミトコンドリアやリソソーム機能維持に必須であることを明らかにした。

⑤ 再生医学・医療領域：

- (1) 体細胞初期化機構を解析し、iPS細胞の樹立効率を規定する因子を複数見出した。加えて腫瘍化のリスク要因に対し新規代替因子を同定すると共に、安全性を高めるべく新たな技術開発を行った。
- (2) 精子幹細胞の自己複製と移動の分子メカニズムを明らかにし、その知識を基盤にして精子幹細胞の試験管アッセイを確立した。
- (3) バイオマテリアル技術により細胞増殖因子の体内局所濃度を適正に保つことで細胞の増殖分化が促進されることが明らかとなり、この促進技術が生体組織の再生治療を可能とすることを示した。
- (4) 赤芽球の循環開始は、心臓の拍動に依存する受動的プロセスだけでなく、赤芽球が膜型プロテアーゼADAM8を発現して血管内皮からの接着解除を必要とする能動的なプロセスであることを示した。
- (5) 高齢者急性骨髄性白血病に対しWT1抗原でパルスした樹状細胞を用いてフェーズI/IIa臨床研究を実施し、その成果を報告した（血液腫瘍内科との共同研究である）。
- (6) 間葉系幹細胞を用いた細胞治療が難治性骨病態に対する新規治療法となりうることを明らかにし、その臨床応用に向けた細胞分離デバイスを開発した。

⑥ インターフェイス領域：

- (1) ヒトM2ムスカリン性アセチルコリン受容体を含む三種類のGタンパク質共役型受容体の立体構造を明らかにし、細胞膜における、受容体を介した情報伝達の分子機構の原理を示した。