



機関（連携先機関）名	神戸大学
拠点のプログラム名称	次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点
中核となる専攻等名	医学研究科医科学専攻
事業推進担当者	（拠点リーダー） 東 健・教授 外23名
<p>〔拠点形成の目的〕本拠点形成の目的は、社会的に根本的解決が急務なシグナル伝達病である、<b>がん、代謝疾患、感染症、神経・筋疾患</b>を対象とし、<b>基礎・臨床医学の実質的な融合による分野横断的・統合的なアプローチ</b>で、それらの疾患が互いに関わる核心メカニズムを解明し、治療標的分子と病態マーカーの同定により、画期的な診断・治療・予防法を確立すること。また、<b>一貫した大学院教育とテニユアトラックを中心とした若手研究者独立支援</b>を実施し、シグナル伝達医学において、新分野を創成し、革新的医療戦略を構築する能力を有する、<b>次世代の医学・医療の世界的リーダーとなるclinician - scientist・医学研究者を育成</b>することである。さらに、拠点の教育研究活動の国際外部評価を通じ拠点の教育研究活動にグローバル・エクセレンスを担保する。</p> <p>〔拠点形成計画及び達成状況の概要〕(1) <b>拠点内制度・組織の抜本的改革</b>：従来の基礎・臨床医学講座の教員を主に、(a)生命科学研究、(b)基礎医学研究(実験を主とする疾患基礎研究)、(c)臨床医学研究(患者を対象とする臨床研究)を行う教員に分け、(b)と(c)の教員を同一講座に配置した<b>基礎・臨床医学の実質的な融合による新しい分野横断的・統合的な教育研究体制</b>をとった。本体制により、<b>教授9名、准教授6名、講師2名、助教2名(計19名)の基礎・臨床融合教員を配置</b>するとともに、共同研究棟改修に伴い、<b>基礎・臨床融合研究スペースを約2500平米確保し、研究者とスペースを一体化した実質的融合システムを構築</b>した。また、<b>治療標的分子と病態マーカーの探索・同定のために、質量分析総合センターを設置し(180平米)、包括的研究サポートを実施</b>した。(2) <b>拠点の運営体制</b>：大学の学術研究推進本部に<b>グローバルCOE推進委員会</b>を設置し、学長と研究担当理事のリーダーシップの下、予算、人員、施設スペースや国際的連携等で大学として拠点に対する組織的支援を実施した。また、拠点内に<b>グローバルCOE企画・実行委員会</b>を設置し、拠点リーダーのイニシアティブの下、分野横断的・統合的教育・研究プログラムの実施体制を確立し、<b>教育・研究担当コーディネータ</b>によるオーガナイズの下に実施した。(3) <b>大学院教育</b>：専攻・講座・分野横断型の<b>clinician-scientist・医学研究者リーダー育成コース</b>を設置した。博士課程1、2年次学生から<b>英文リサーチ・プロポーザル</b>の厳正な審査を行い、<b>毎年7名(最終年度は5名)</b>の優秀者を選抜し、100万円/年の自主的研究費の支給とRA採用による経済的支援(136万円/年)、ならびに3名の事業推進担当者として<b>コーディネータ</b>を中心とした分野横断的・統合的な教育研究指導を行うことにより、<b>独創性を持った国際的活動能力を有するclinician-scientist・医学研究者を育成</b>した。また、グローバルな観点から大学院のレベルをより充実するために、国外から世界トップレベルのclinician-scientistや医学研究者16名を<b>International Visiting Professor (IVP)</b>として定期的に招聘し(12名を招聘した)、大学院セミナーの開催や大学院生と短期集中的に議論する機会を設けた。(4) <b>若手研究者育成・独立支援</b>：<b>トラックA(研究面で完全独立のテニユアトラック)とB(中間のインキュベーション期間)及び従来型ポスドクの3段階システム</b>を並行して実施し、世界公募または他薦とし厳正な審査により、それぞれ延べ<b>5名、7名、13名</b>採用した。トラックAには、ポスドクまたは研究補助員を配置し、研究面での完全な独立性を保障し、研究費500万円/年とスペースを配分した。トラックBには、所属するPIの研究に従事しつつ、将来PIとなるための萌芽的研究を展開するため研究費200万円/年を配分した。また、拠点内国際シンポジウムでの発表や海外学会での発表援助等によるキャリアアップ教育を行い、本拠点の若手研究者から<b>テニユアポストに15名(教授1名、准教授3名、講師1名、助教10名)を輩出</b>した。本拠点では、女性研究者の積極的な支援を進め、<b>採用者の41.1%は女性</b>であった。(5) <b>研究</b>：<b>がん、代謝疾患、感染症、神経・筋疾患</b>を対象にして、<b>基礎・臨床医学融合制度による分野横断的・統合的教育研究体制の下、感染症とがん、代謝疾患と神経・筋疾患、感染症と代謝疾患、がんと神経・筋疾患、総合診断センターの5つのワーキングチームを構成</b>し、全く新しい視点による疾患メカニズムの解明と医療戦略の構築を目指したシグナル伝達医学研究を展開した。IVPを含む国外及び国内からシグナル伝達医学の著名な研究者を招聘した講演会を75回、国際シンポジウムを4回開催し研究交流と成果の発信を行い、国際会議において、本拠点から計125件の招待講演がなされ、シグナル伝達医学に関する研究成果を世界に発信するとともに、国際的一流学術誌への論文発表による成果発信も、<b>Cell 1件、Science 2件、Nature 1件、Nature姉妹誌 4件、Proc Natl Acad Sci USA 11件、J Biol Chem 24件等</b>、査読付き英文誌に計451報の論文発表がなされた。特に、清野は、経口糖尿病治療薬スルホニル尿素薬の新しい標的分子Epac2を発見し(Science 2009)、平成22年に、欧州糖尿病学会の国際賞である<b>The Albert Renold Prizeを日本人として初めて受賞</b>し、平成23年に、糖尿病・代謝学分野で、分子レベルでのインスリン分泌機構の解明や、新たなインスリン分泌増強メカニズムの発見等優れた業績が認められ、<b>紫綬褒章を受章</b>した。また、ジストロフィン遺伝子のエクソンスキッピングを誘導する低分子化合物の世界初の発見は(Nat Commun 松尾・竹島)、Duchenne型筋ジストロフィーに対する新たなエクソンスキッピング誘導治療法の可能性を示し、2013年2月に産業革新機構等からの投資の下、創業ベンチャー起業に繋がった。さらに、色素性乾皮症責任遺伝子産物DDB2の翻訳後修飾における紫外線応答DNA損傷制御機構の解明(Cell 菅澤)、破骨細胞形成におけるWnt5a-Ror2経路の関与の解明(Nat Med 南康)、メタボローム解析による大腸がんのバイオマーカーの発見(PLoS One 東・吉田)等、シグナル伝達病の画期的な診断・治療・予防法に係る世界的な発見が得られた。これら研究成果を<b>市民公開講座(平成21年度から年1回開催)</b>で一般市民に公開し、本拠点の活動について社会の理解を得た。</p> <p>以上の活動について、2回の<b>国際外部評価委員会</b>で、<b>世界トップクラスの国際的拠点が形成されていると高い評価</b>を得た。補助期間終了後、拠点の発展を目指し、平成19年度採択拠点(統合的膜生物学の国際教育研究拠点)と共同で、<b>膜生物学・医学教育研究センター</b>を設置し運営を進めている。</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。

**拠点内制度・組織の抜本的改革のインパクト:** 現在、我が国のほとんどの医学部・医学研究科では、基礎講座に在籍する医学部出身者数が激減しており、しかも、新臨床研修システムにより、研究志向を持つ臨床医が著しく減少している等、我が国の医学研究を取り巻く状況はほとんど壊滅的な状況になりつつある。このような状況を鑑みると、我が国の医学・医療の発展には、次世代を担うclinician-scientistの育成は最重要課題であり、緊急性を要する。これを解決するためには、従来に無い、全く新しい人材育成システムを確立する必要がある。本拠点では、従来の基礎・臨床医学講座の教員を主に、(a)生命科学系研究、(b)基礎医学研究(実験を主とする疾患基礎研究)、(c)臨床医学研究(患者を対象とする臨床研究)を行う教員に分け、(b)と(c)の教員を同一講座に配置した**基礎・臨床医学の実質的な融合による新しい分野横断的・統合的な教育研究体制**を構築した。これまでに、清野(細胞分子医学と糖尿病・内分泌内科学の教授を兼務)、戸田(分子脳科学と神経内科学の教授を兼務)、的崎(シグナル統合学と消化器内科学の教授を兼務)を始め、**19名の基礎・臨床融合教員(教授9名、准教授6名、講師2名、助教2名)を配置**した。この新制度はclinician-scientist・医学研究者を育成する全国初のモデルとして、国内の多くの大学に導入され、医学教育研究の発展に大きく貢献すると期待されると考えられ、学内外に極めて強いインパクトを与えた。

**若手研究者育成における本拠点の国際的卓越性:** 日本における大学院教育を含む若手研究者育成体制は、国際的に見て幾つかの深刻な問題を包含していることは論を俟たない。本拠点では、大学院制度の発祥地であり、世界をリードする優秀な若手研究者の育成に定評のある、米国トップクラスの研究大学の、制度の長所を取り入れ、本学の既存大学院教育プログラムとの整合性を考慮した新しい教育プログラムを策定し、着実に実施した(この前身となるものは、平成17~18年度魅力ある大学院教育イニシアティブで実施され成果を上げた)。本拠点の大学院教育の特徴は、英文リサーチ・プロポーザルの作成・提出とその審査に基づく優秀な学生の選抜、選抜された学生に対する十分な支援の集約、複数の異分野の教員による個別研究指導と研究成果の評価に基づく適正な競争的環境の醸成である。支援の集約化は、各学生に十分な支援を確保するための、財源上の限界の要素とともに、日本の博士(後期)課程の教員あたり学生数が米国に比べ非常に多く学生の資質にバラツキが大きい状況から、止むを得ない方策と考えられる。本取組みは、本研究科の基本的教育スキームのプロトタイプとなった。

若手研究者独立支援については、三段階テニュアトラック制度を導入し、ポストドクとテニュアトラック職(トラックA)との中間段階の職(トラックB)を設けることにより、テニュアポストの絶対的不足を緩和しつつ段階的・継続的な育成を可能にした。トラックAには、米国の研究大学のスタートアップファンドに比肩できる十分な支援で研究に専念させ、5名何れも優れた研究成果を上げた。ワシントン大学の大学院教育専門家2名による国際外部評価にて、大学院教育体制と内容及び若手研究者育成体制が米国トップクラス研究大学のそれに伍すると評価されたこと、トラックAの研究成果が非常に高い評価を得たことは、本拠点の若手研究者育成取組みの国際的卓越性を示すと考えられる。

本拠点では、女性研究者の積極的な支援を進めており、**採用者の41.1%は女性**を採用した。この点は、いまだ女性研究者が少ないが、若い医師では女性の比率が高くなってきている我が国の現状で、若手人材確保に重要な点であり、学内外に大きなインパクトを与えた。

**研究領域の国際的卓越性:** 神戸大学では、西塚泰美教授(元学長)によるリン脂質代謝とCキナーゼの発見を端緒にして、シグナル伝達医学に係る世界最高水準の研究が医学研究科とバイオシグナル研究センターを中心に展開され、この分野の世界的研究リーダーを多数輩出してきた。本拠点が対象としている、がん、代謝疾患、感染症、神経・筋疾患の多くは生体シグナル伝達システムの破綻と密接に関係している。従来、これらの疾患研究は個々の専門分野において個別に行われてきた。その結果、個々の疾患の理解は格段に深まったが、それらの疾患が互いに関わり合う等、従来の視点とアプローチでは疾患の本質を解明できない複雑な病態が浮き彫りにされてきた。これらの疾患の全貌を理解し、革新的医療戦略を構築するためには、異なる疾患が相互に結び付いている核心メカニズムを解明することが必須である。本拠点では、がん、代謝疾患、感染症、神経・筋疾患を対象にして、基礎・臨床医学融合制度による分野横断的・統合的教育研究体制の下、**感染症とがん、代謝疾患と神経・筋疾患、感染症と代謝疾患、がんと神経・筋疾患、総合診断センターの5つのワーキングチームを構成**し、全く新しい視点による疾患メカニズムの解明と医療戦略の構築を目指したシグナル伝達医学研究を展開した。特に、平成21年猛威的な流行となった新型インフルエンザウイルスの病原性の解析は、この時のパンデミックに対する最初の防衛手段としての抗ウイルス薬の有効性を示し、国際的反響を得(Nature 新矢)、経口糖尿病治療薬スルホニル尿素薬の新しい標的分子Epac2の発見は、新たな血糖降下薬開発が期待されるとして(Science 清野)、日本経済新聞が行う「技術トレンド調査(2009年度第3回)」において最上位にランクされた。また、ジストロフィン遺伝子のエクソンスキッピングを誘導する低分子化合物の世界初の発見(Nat Commun 松尾・竹島)は、Duchenne型筋ジストロフィーに対する新たなエクソンスキッピング誘導治療法の可能性を示し、2013年2月に産業革新機構等からの投資の下、創薬ベンチャー起業に繋がった。さらに、色素性乾皮症責任遺伝子産物DDB2の翻訳後修飾における紫外線応答DNA損傷制御機構の解明(Cell 菅澤)、破骨細胞形成におけるWnt5a-Ror2経路の関与の解明(Nat Med 南康)、メタボローム解析による大腸がんのバイオマーカーの発見(PLoS One 東・吉田)等、シグナル伝達病の画期的な診断・治療・予防法に係る世界的な発見が得られた。

**国際外部評価結果による国際的卓越性の検証:** 平成21年、平成24年に開催した国内の著名なclinician-scientistと海外のInternational Visiting Professor (IVP)等から構成される国際外部評価委員会において、大学院教育体制と内容、若手研究者育成体制、ならびに、研究成果について**世界トップクラスの国際的拠点が形成されていると高い評価**を得た。