

## 「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	熊本大学	機関番号	17401	拠点番号	F13
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) Taniguchi Isao (氏名) 谷口 功				
2. 申請分野 (該当するものに○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)	エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点 Global Education and Research Center Aiming at the control of AIDS				
研究分野及びキーワード	<研究分野: 内科系臨床医学>(エイズ)(ワクチン)(治療薬開発)(感染免疫)(感染制御)				
4. 専攻等名	エイズ学研究センター 生命科学研究部(旧名称: 医学薬学研究部、変更日: 平成22年1月1日)・医学教育部				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)					
6. 事業推進担当者	計 11 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 [      %]				
ふりがなくローマ字 氏名	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)					
Mitsuya Hiroaki 満屋 裕明	生命科学研究部・エイズ学 研究センター・教授 (医学教育部専任)	血液内科学 医学博士	拠点形成の総括 エイズ治療薬の開発		
Takiguchi Masafumi 滝口 雅文	エイズ学研究センター・ 教授(医学教育部専任)	感染免疫学 医学博士	拠点形成の総括補佐(拠点事務局長) HIV-1の細胞性免疫の解析とエイズ ワクチンの開発		
Harada Shinji 原田 信志	生命科学研究部・教授 (医学教育部専任)	ウイルス学 医学博士	拠点形成の総括補佐 HIVに対する中和抗体の解析		
Matsushita Shuzo 松下 修三	エイズ学研究センター・ 教授(医学教育部専任)	感染症学 医学博士	若手研究者育成委員会 エイズ患者における液性免疫の解析		
Okada Seiji 岡田 誠治	エイズ学研究センター・ 教授(医学教育部専任)	血液学 医学博士	HIV感染症における造血系の解析		
Sakaguchi Nobuo 阪口 薫雄	生命科学研究部・教授 (医学教育部専任)	免疫学 医学博士	若手研究者育成委員会 HIVに対する治療用中和抗体の開発		
Koito Atsushi 小糸 厚	生命科学研究部・特任教授	ウイルス学 医学博士	国際研究委員会 HIV感染機構の解析		
Oka Shinichi 岡 慎一	国立国際医療研究センタ ー・エイズ治療・研究開発 センター長 エイズ学研 究センター・客員教授(医 学教育部専任)	感染症学 医学博士	国際研究委員会 エイズの治療に関する研究		
Ueno Takamasa 上野 貴将	エイズ学研究センター・ 准教授(医学教育部専任)	感染免疫学 理学博士	若手研究者育成委員会 HIV特異的細胞傷害性T細胞の解析		
Suzu Shinya 鈴 伸也	エイズ学研究センター・ 准教授(医学教育部専任)	血液学 医学博士	若手研究者育成委員会 HIV-1 Nefの機能解析		
Gatanaga Hiroyuki 潟永 博之	国立国際医療研究センタ ー・エイズ治療・研究開発 センター・医長 エイズ学 研究センター・客員教授 (医学教育部専任)	感染症学 医学博士	若手研究者育成委員会 エイズの治療に関する研究		

(機関名: 熊本大学 拠点のプログラム名称: エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点)

機関（連携先機関）名	熊本大学
拠点のプログラム名称	エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点
中核となる専攻等名	エイズ学研究センター
事業推進担当者	（拠点リーダー） 満屋 裕明 教授 外 10名
<p>[拠点形成の目的]</p> <p>本拠点は、国際的に活躍できる人材育成機能をより一層高めたエイズ制圧のための国際教育研究拠点を目指すものである。すなわち、博士課程大学院生を対象とした教育プログラムである「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」と若手研究者を主な対象とした「AIDS Research Expert Training Program (AREP)」の2つのプログラムにより、エイズ基礎研究分野及びエイズトランスレーショナル研究分野で国際的に活躍できる次世代の研究者の育成と、抗HIV薬及びエイズワクチンの開発等のために必要なエイズの基礎研究及びコホート研究分野で、高度な研究を行う国際教育研究拠点を目指す。特に本拠点到に所属する研究室の国際化、海外研究施設での海外リエゾンラボの設置、様々な教育研究支援プログラム等による国際的に活躍できる人材育成、国際共同研究による研究の国際化に重点を置く。</p> <p>[拠点形成計画及び達成状況の概要]</p> <p><b>拠点形成計画：</b>大学院博士課程における競争的環境下での組織的・体系的な教育システムである「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」と、自ら研究を企画・実行して行く能力、海外の研究者と議論し研究内容を磨き上げる能力等の向上を目指したプログラム「AIDS Research Expert Training Program (AREP)」の2つのプログラムにより、国際的に活躍できるエイズ基礎分野及びエイズのトランスレーショナル研究分野での次世代の研究者の育成を行う。これらの達成のため、本拠点到に所属する<b>研究室の国際化のための基盤の整備</b>を行い、また既に共同研究等の実績がある米国NIHや英国Oxford大学の研究室に<b>海外リエゾンラボ（Overseas Liaison Laboratories:OLL）</b>を設置し、若手研究者や博士課程学生が国際的な環境で研究が出来る機会を設ける。さらにAREPプログラムで、適度な競争的環境下での教育研究の支援を行い、若手研究者が自らの研究を遂行する能力を向上・強化できるようにする。これらのプログラムを実現することにより、質の高い国際共同研究を増やし、国際的に活躍できる研究者の育成を行い、エイズ研究分野での国際教育研究拠点を設立する。</p> <p><b>達成状況：</b>若手研究者の育成面では、大学院博士課程の「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」は平成24年度で設置後6年目となり、本事業期間中の平成20年からの5年間で36名の大学院生（内留学生は47.2%）がこのプログラムに入った。平成24年度時点での本コースの在学者数は31名になった。このプログラム及びAREPで、1) English Education Program (研究室やWeekly Young Investigator Seminarで英語での発表と討論を行い、英語で発表・討論する能力を養う教育)、2) International Meeting Exposure Program (熊本エイズセミナー・gCOEジョイントシンポジウム等の開催、延べ237名の学生・若手研究者が国際学会/国際シンポジウム等での研究発表)、3) International Lab Training Program (海外リエゾンラボ：OLLへの9名の大学院生・若手研究者の派遣と本拠点研究室への海外からの若手研究者の招聘による研究の実施)が行われ、若手研究者・大学院博士課程学生の自ら研究計画を考え実行する能力と国際的環境下で議論する能力の育成が行われ<b>大学院教育の国際化が達成</b>できた。その結果、博士課程学生らが1st authorの論文を高い評価を受けている国際誌(NatureやJ.Virol等)に多数掲載でき、また21名の若手研究者・大学院博士課程学生が優秀な研究を発表したとして国際学会で表彰もしくはscholarshipを受けた。これらの若手研究者・大学院修了者の多数が、海外研究機関に就職し研究活動を継続している。</p> <p><b>研究面では、</b>OLLを設置した海外研究施設等との国際共同研究が精力的に行われ、本拠点の設置後新たに開始されたものも含めて<b>30を超える国際共同研究が現在進行中</b>で、その成果として、105報の国際共同論文を発表した。<b>エイズ治療薬開発研究分野では次世代型の逆転写酵素阻害剤EFdAを開発し、米国メルク社へ導出、臨床試験を開始することになった。エイズ免疫分野では世界的レベルで細胞傷害性T細胞からの逃避変異ウイルスの蓄積と免疫に適合するようにHIVが進化することを明らかにし(Nature 2009)、また免疫学的な逃避変異ウイルス選択の機序を分子レベルで解明 (Immunity 2013) する成果をあげた。</b>またHIV-1感染流行地であるベトナムを中心とした<b>海外コホート研究を樹立し、これらのコホートでの研究活動成果をあげた。</b></p> <p>このように本事業期間に、多数の国際共同研究での成果をあげることができ、またOLLや国際共同研究施設での若手研究者・大学院学生の研究・教育も多数行われ、国際的に活躍できる次世代の研究者の育成は順調に進行した。</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。

・平成24年度末までの拠点内の**国際共同研究数は30以上**になり、共同研究機関としては、Oxford大学、米国NIH、Harvard大学、フランスINSERMなどの先進国の一流の大学研究機関だけでなく、ベトナムなどのHIV-1の流行地での研究機関、病院との共同研究も進んでいる。その成果として、既に多数の国際共同研究論文を公表しており、これらの中には**Nature誌、Immunity誌などの世界的に高く評価されている雑誌への発表も多く、全論文数に対する国際共著論文の比率は41%**に達している。これらの成果から国際拠点としての機能を果たしていると言える。

・海外拠点（NIH-OLL, Oxford-OLL）と連携した研究・教育活動がされており、その成果としては、NIH-OLLには6名の若手研究者・博士課程大学院生を派遣し、Oxford-OLLでは3名の博士課程大学院生を派遣し、HIV治療薬開発での構造解析的研究、細胞傷害性T細胞が選択する免疫逃避変異の免疫学的解析、次世代シーケンサーを用いたHIV解析等を行った。その成果の一部は既に国際誌に発表されている（Kawashima et al. Nature 2009, Kawashima, Kuse et al J. Virol 2010等）。以上のようにOLLを含めた海外研究機関との人的交流を含めた国際共同研究がうまく行われ、質の高い国際教育研究拠点としての機能を果たせた。

・本拠点の研究成果としては、特に以下のものがある。

1) **新たな薬剤開発**：満屋らが開発した**4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine(EFdA)**は「**第三代**」とも言うべき**新規のNRTI(核酸系逆転写酵素阻害剤)**で、従来のNRTIと異なり、リボース部分の3'の位置に水酸基(-OH)と異なった逆転写酵素阻害機序と耐性発現パターンを有し、野生株と既存の耐性変異株に対して極めて強力な抗HIV効果を発揮する。満屋らはEFdAがin vivoでも強力な抗HIV効果を発揮する事をマウスモデルで確認、またサルモデルでも同様の効果を証明した。更に満屋らはEFdAが二次感染を予防するmicrobicideとしても強力な抗HIV活性を発揮する事を示している。EFdAは1日1回の経口投与で十分な効果を発揮し、副作用も皆無か極く軽微であると期待され、そのような良好なプロファイルを有する事から、**2010年6月米国Merck社へ臨床応用を前提として導出され**、2014年には臨床試験が開始される予定である。

2) **HIV-1免疫逃避変異に関する解析**：滝口らは、Oxford大学の研究グループらと共同で世界9カ所のコホートを解析し、細胞傷害性T細胞が、免疫逃避を持ったHIV（免疫逃避ウイルス）を選択し、この免疫逃避ウイルスが世界中のコホートで多くみられるようになってきたことを明らかにし、**Nature誌に発表した**。本研究は、免疫逃避HIVが世界中に蓄積していることを明らかにするとともに、HIVの多様性形成に細胞傷害性T細胞が深くかかわっていることを明らかにし、HIVは免疫に適応するように進化していることを示したものである。この研究結果は、免疫から逃避しやすいHIVに対するワクチンの開発が必要という難しい問題を提示したものであり、エイズ分野の研究者には大きなインパクトを与えた。またこの研究の成果は、日本のみならず英国・米国のメディアにも大きく取り上げられ、社会的な関心がきわめて高いことが明らかになった。一方、この**Nature論文の第一著者は熊本大学大学院医学教育部に所属する大学院博士課程の大学院生**であり、この仕事が発表された後、本拠点の大学院学生・若手研究者にスケールの大きい国際共同研究をおこないたいというモチベーションが非常に高まり、若手研究者育成という面においても拠点に貢献した。さらに滝口らは、フランス・英国・オーストラリアの3つの研究室との共同研究で、HIV-1の増殖を強く抑制することができる細胞傷害性T細胞上に発現しているT細胞レセプターがどのようにHLA-B\*27分子とHIVペプチドの複合体を認識するか、更に免疫逃避HIVペプチドとの複合体の認識を細胞レベルと蛋白レベル(蛋白結合と構造解析)で明らかにし、Immunity誌に発表した。

・**国際化された大学院博士課程「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム**」：大学院博士課程の本プログラムは、平成19年度から学生募集を始めたが、当初3名の入学者しかいなかったが、本グローバルCOE拠点が始まった平成20年度には8名が入学し総数が9名になり、その後平成22年度には全学年が揃い、学生数は19名までになった。さらに平成25年度4月の時点では、36名が本コースに入学している。うち留学生が17名(47.2%)を占めており、国際化された大学院博士課程になっている。エイズ研究という極めて特化された分野での大学院教育にもかかわらず、多数の大学院生が入学しており、留学生も多く、実質的に国際化された大学院博士課程と言える。

「グローバルCOEプログラム」（平成20年度採択拠点）事後評価結果

機関名	熊本大学	拠点番号	F13
申請分野	医学系		
拠点プログラム名称	エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点		
中核となる専攻等名	エイズ学研究センター		
事業推進担当者	(拠点リーダー名)満屋 裕明		外 10 名

◇グローバルCOEプログラム委員会における評価（公表用）

（総括評価）

設定された目的は十分達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援については、「地域に根ざし、国際的に存在感を示す大学」を目指して、学長を議長とする総合企画会議で基本方針を策定し、本拠点を「拠点形成研究」に選定し、学長のリーダーシップのもとに、学内予算措置、研究スペースの改修、教員ポストの確保や大学院博士後期課程学生や私費留学生を対象とした奨学金制度の創設などの支援を行った点は評価できる。

拠点形成全体については、エイズというひとつの感染症に焦点を絞り、比較的少ないメンバーで国際教育研究拠点の形成を行い、我が国のHIV研究レベルを国際水準に高めるのに貢献した。HIV感染者数が少ないため、我が国のHIV研究体制（研究費、研究者数）は国際的に卓越しているとは言えない状況であったが、拠点リーダーの奮闘により人材育成面でも研究面でも、目的が達成された。運営面でも、海外研究者による英語による評価（site visit）を反映させるなどの工夫も行った。

人材育成面については、HIVの研究を志す大学院学生が増加し、「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」においては、所属する外国人留学生が半数を占めることとなった点や、大学院博士課程の講義・実習を英語で行っている点などは評価できる。また、海外リエゾンラボに9名の大学院博士後期課程学生・若手研究者が派遣され、国際レベルでの人材育成が行われたことや、卒業生が国内外で教員・研究員として活躍していることも評価できる。

研究活動面については、新規抗HIV剤の開発とHIV-1の細胞障害性T細胞からの逃避の機序とその逃避変異の蓄積を明らかにした研究は、国際的にも高く評価される。前者の創薬は米国NIHでも国際共同研究を率先して進め得られた成果で、グローバルCOEに相応しいと評価する。また、他にも多くの国際共同研究が実施されていることや、アジア地域でHIVコホート研究を行っていることも評価できる。一方、拠点リーダー以外の事業推進担当者の研究成果は、少数を除いては、競争が激しくかつ層の厚いHIV研究の国際レベルから考えると、一層の努力が期待される。

今後の展望については、本拠点は、熊本大学に大きなインパクトを与えたものと思われ、補助事業終了後も大学からの経費面における支援が継続されている。今後、大学として、本拠点で取得した様々な国際共同研究をするための技術を「国際先端医学研究拠点」に適用させることを計画しており、HIV研究と共にどのような分野を目指すのか注目したい。