

「グローバルCOEプログラム」(平成19年度採択拠点)事業結果報告書

概要

機関名	慶應義塾大学	機関番号	32612	拠点番号	A13
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) seike atsushi (氏名) 清家 篤				
2. 申請分野 (該当しものに0印)	A<生命科学> B<化学、材料科学> C<情報、電気、電子> D<人文科学> E<学際、複合、新領域>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	In vivoヒト代謝システム生物学拠点 (Global COE for Human Metabolomic Systems Biology)				
研究分野及びキーワード	<研究分野: 生物科学>(メタボロミクス) (プロテオミクス) (システム生物学) (生体分子医学) (病態モデル)				
4. 専攻等名	医学研究科医学研究系専攻 (旧 医学研究科生理系専攻、医学研究科病理系専攻、医学研究科内科系専攻、医学研究科外科系専攻 H21年4月1日変更)、理工学研究科基礎理工学専攻、政策・メディア研究科政策・メディア専攻				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	Karolinska Institute ESFRI Center, Johns Hopkins Malaria Research Institute, Boston University Proteomics Center, University of Pennsylvania school of Medicine				
6. 事業推進担当者	計 22 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した事業推進担当者の割合 [ 82%]				
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)		
(英名リーダー) Sumatsu Makoto 末松 誠 (54)	医学研究科医学研究系専攻・医学部長・教授	病態生化学 医学博士	教育研究統括・代謝システム生物学国際拠点形成推進/ Humanized NOG mouse応用による代謝研究		
Yasui Masato 安井 正人 (47)	医学研究科医学研究系専攻・教授	薬理学 医学博士	生体防御系代謝解析クラスター・リーダー: 脳血液関門における低分子代謝物挙動の解明		
Umesawa Kazuo 梅澤 一夫 (65)	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	生化学 PhD	天然化合物によるヒト代謝シグナリング制御機構の探索と解明		
NOZAKI Tomoyoshi 野崎 智義 (49) (H20年7月1日職位変更)	医学研究科医学研究系専攻・講師(非常勤) 国立感染症研究所・寄生動物部・部長	熱帯病寄生虫学 医学博士	微生物代謝システム生物学による疾患制御ポイントの系統的解明		
SHIRAI MITSUKO 塩見 美喜子 (50) (H22年1月8日追加)	医学研究科医学研究系専攻・准教授	分子生物学 医学博士	RNAサイレンシングによる生命システム制御機構解明		
Soga Tomoyoshi 曽我 朋義 (52)	政策・メディア研究科政策・メディア専攻 先端生命科学研究所・教授	分析化学 工学博士	代謝ネットワーク解析クラスター・リーダー・最先端分析化学に立脚した網羅的代謝解析拠点形成		
Tomita Masaru 富田 勝 (54)	政策・メディア研究科政策・メディア専攻・教授 先端生命科学研究所長	バイオインフォマティクス 医学・理学博士	ヒト代謝制御蛋白質モチーフ相互作用ネットワーク構築		
Saitou Mitsutoshi 瀬藤 光利 (42) (H21年5月1日追加)	医学研究科医学研究系専攻・講師(非常勤) 浜松医科大学分子解剖学研究部門・教授	分子解剖学 医学博士	顕微質量分析イメージングの医学応用に関する教育研究		
Tomita Nobuhiko 土居 信英 (44) (H22年4月1日追加)	理工学研究科基礎理工学専攻 准教授	生態環境科学 地球環境科学博士	In vitro virus法によるヒト細胞代謝酵素系のタンパク質間ネットワーク解析とその制御機構の解明		
Nakajima Kazunori 仲嶋 一範 (48)	医学研究科医学研究系専攻・教授	脳科学 医学博士	細胞分化・代謝制御解析クラスター・リーダー大脳皮質層形成の成立と破綻の分子細胞機構解明 神経グリア細胞の代謝解析と脳脊髄液の機能解明		
Sawamoto Kazunobu 澤本 和延 (44)	医学研究科医学研究系専攻・講師(非常勤) 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野・教授	幹細胞生物学 医学博士	幹細胞の代謝特性の解明と人為的制御		
Miyamoto Takeshi 宮本 健史 (42) (H20年11月1日職位変更)	医学研究科医学研究系専攻・准教授	骨代謝学 医学博士	骨・骨髄環境の代謝制御機構の解明		
Kurita Jun 工藤 純 (57) (H21年6月1日職位変更)	医学研究科医学研究系専攻・教授	ゲノム科学 理学博士	In vivoモデル開発クラスター・リーダー: ヒト人工染色体導入霊長類創出と表現型解析		
Itoh Hiroshi 伊藤 裕 (54)	医学研究科医学研究系専攻・教授	内分泌代謝学 医学博士	エネルギー代謝・循環制御連関の解明と内分泌学的検討		
Nakamura Masato 中村 雅登 (57) (H20年4月1日追加)	医学研究科医学研究系専攻・講師(非常勤) 東海大学基盤診療学系病理診断学部門・教授	人体病理学 医学博士	ヒト肝臓再現NOGマウスの開発と代謝システム研究への応用		
Sasaki Erika 佐々木 えりか (45) (H19年1月1日職位変更)	医学研究科医学研究系専攻・准教授(非常勤) 実験動物中央研究所マウスモック研究部・応用発生生物学研究室・室長	生殖工学 理学博士	ヒト人工染色体導入霊長類創出		
Kosaki Kazuyuki 小崎 健次郎 (48) (H19年9月7日追加、H23年6月1日職位変更)	医学研究科医学研究系専攻・教授	小児科学 医学博士	先天性代謝異常疾患の遺伝学的解析		
Sano Motoaki 佐野 元昭 (44)	医学研究科医学研究系専攻・講師	血管生物学 医学博士	エネルギー代謝制御遺伝子改変動物による心機能制御連関の解明		
(その他の大学) Peter Agre (63) (H21年12月3日所属変更)	Johns Hopkins Malaria Research Institute, Director	構造生理学 MD	Water Biology連携研究推進 / リサーチパークインキュベーション制度アドバイザー		
Richard A Cohen Richard A. Cohen (61)	Boston University, Jay Coffman Professor of Medicine	血管生物学 MD, PhD	Proteome-metabolomics連携研究推進拠点形成		
Anita Aperia Anita Aperia (75)	Karolinska Institute, ESFRI Project, Professor, Dept Pediatrics	脳科学 MD, PhD	脳血液関門水・エネルギー代謝特性の解明		
Jeffrey Golden Jeffrey Golden (51) (H21年5月1日追加)	Pathologist-in-Chief Children's Hospital of Philadelphia Professor of Pathology and Laboratory Medicine University of Pennsylvania School of Medicine	病理学 MD	ヒト及びマウス脳を用いた脳発生の制御機構の解明		
Yasuda Kenji 足立 健 (44) (H19年9月7日追加 (H20年9月30日辞退)	医学研究系専攻・准教授	生化学 医学博士	蛋白質翻訳後修飾と系統的探索		
Shimohata Kazuhiko 下遠野 邦志 (67) (H21年3月31日定年により辞退)	医学研究系専攻・教授	免疫学・ウイルス学 薬学博士	ヒトウイルス性肝炎モデルを用いた鉄・エネルギー代謝異常の分子基盤研究		
Yanagawa Hiroshi 柳川 弘志 (64) (H22年3月31日定年により辞退)	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	蛋白質工学 理学博士	In vitro virus法によるヒト由来希少試料を用いた分子間相互作用解析		

(機関名: 慶應義塾大学 拠点のプログラム名称: In vivoヒト代謝システム生物学拠点)

機関（連携先機関）名	慶應義塾大学, Karolinska Institute, Boston University, Johns Hopkins University, University of Pennsylvania school of Medicine
拠点のプログラム名称	In vivoヒト代謝システム生物学拠点
中核となる専攻等名	医学研究科医学研究系専攻
事業推進担当者	(拠点リーダー)末松誠医学部長・教授 外21名

#### 【拠点形成の目的】

代謝は細胞・組織・個体の修復、破綻、維持に関わる生命活動である。Genomics, Proteomics技術の発展により蛋白質間相互作用(PPI)を介したヒトの病態解明や疾患制御の研究は目覚ましい発展を遂げているが、代謝研究は低分子代謝物の生体情報分子としての未知の作用や酵素に対する制御作用などの系統的解析技術基盤がなく、細胞内・臓器内での代謝系のheterogeneityを考慮した代謝解析法も欠如したため、国内外で大きな発展の阻害要因となっている。本拠点形成の目的は、21世紀COE生命科学「システム生物学による生命機能の理解と制御」で創出したMetabolome技術やバイオシミュレーションを駆使したことによって、代謝システム生物学研究の対象をヒトの生理・病態制御に特化した「In vivoヒト代謝システム生物学」を推進し、医科学・理工学・情報科学・薬学等を融合した新しい生命科学研究を創造した若手研究者を育成した世界最高水準の学際的教育研究拠点を形成したことであった。この目的を達成するための具体的手段として(1)組織化されたヒト由来細胞の移植免疫寛容を示すマウスや遺伝子・人工染色体を実験動物体内で発現させたHumanized animalの創出とMetabolome技術を利用した代謝システム生物学基盤研究(2)病原微生物・寄生体のin vivo代謝特性解析による疾患制御標的探索研究(3)ヒト由来の希少リソース(幹細胞、臓器特異的前駆細胞など)を活用した分子間ネットワーク解析と低分子化合物による人為的機能制御の遂行を目標とした。MetabolomeとHumanized animal創出技術を基軸として、血管生物学・エネルギー代謝研究の中心となる海外の有力な生体防御・代謝生物学拠点との教育・研究の連携によって「ヒト代謝システム生物学」を開拓し若手研究者育成教育研究拠点形成を行った。

#### 【拠点形成計画及び達成状況の概要】

<拠点形成計画> Humanized Animal Engineering Laboratory (HAL)を設置し、ヒト由来の組織化された細胞集団をin vivoに再現したスーパー免疫不全マウス(Hu-NOG mouse)を利用し、がん状態や病原体感染状態でのIn vivo代謝システム生物学研究を推進した。この拠点ではコモンマーマウス(CM)を用いて解毒特性や虚血病態感受性を精査した。また世界初の部位特異的定量性を担保したImaging mass spectrometryを開発し、脳虚血病態やin vivoにおけるヒト由来の固形腫瘍の代謝特性を解明した。本拠点の基盤技術の導入によりシナジー効果を得られる海外の大型研究拠点(Karolinska Institute: KI/EATRIS, Boston University BU/NIH Cardiovascular Proteomics Center)およびJohns Hopkins Malaria Research Instituteとの連携を強化した。とくにJohns Hopkinsに所属し本学名誉博士であるPeter Agre教授がリサーチパークインキュベーション制度アドバイザー・Water Biology事業推進担当者として教育・研究に参画し、融合研究を推進した。代謝システム生物学に特化した世界最先端の自立的研究を通じた若手研究者育成支援を目的として以下の施策を実施した。「国際性担保・一貫テーマ追求を目指したプログラム」:博士課程在学中に学生が研究目的を達成したため、海外の拠点3大学及び大学間連携協約指定校への共同研究を目的とした出張・短期留学を奨励(KIとは専門領域での単位互換を実現)。博士課程の間に一貫した拠点研究テーマを医学・理工学・政策メディアのうち2研究科で習得した学生には1年以上の海外出向後にdouble degreeを授与。一貫した課題に多面的に切り込める人材を育成した。「自立的若手研究者の育成」:「リサーチパークインキュベーション制度」を理工学、政策・メディア研究科にも開設し、「一貫教育型国際融合研究キャリア制度」を経験し海外拠点形成に貢献してきたポスドククラスの若手研究者のキャリアパスの場として提供した。海外招聘教員の受け入れ促進により大学院教育の国際化を促進させた。

<進捗状況> 拠点形成推進の目的で採択直後から医学部・医学研究科の財務改革を断行し、1.2億円/年の経常費による大型奨学金を創設した結果、平成20年度の医学研究科が1.3倍の競争率となり、double degree希望者を含む非医学部出身者の入学増にも繋がり異分野融合が大幅に促進した。また経常費負担による共同利用研究室設置など大学としての若手研究者支援策も実施した。RAへの経済支援によって1-3学年の経済負担は実質ゼロの水準となった。KIとの協定(EU・ボローニャ協定に準拠)により大学院系統講義の完全英語化が平成20年度から実施された。これらの改革を受けてKI, BUとは合同で5週間に亘るSummer Schoolが開催された。平成21年度にはKIにおけるWinter Schoolの開催が決定し、相互の大学院生交流が劇的に促進した。研究成果では癌や病原微生物、虚血性臓器障害における代謝システムの新しい制御機構に関する研究成果が多数出される一方、(1)組織構築を破壊せずに代謝物解析を可能にした質量分析イメージングによる低分子代謝物イメージング、(2)極小分子と相互作用した生体高分子を系統的に探索したナノバイオ技術、(3)脳微小循環系表層から1mm弱の深部まで代謝関連蛍光シグナルをイメージングできる新しい2光子レーザー顕微システムやラマン分光顕微鏡が稼働し、糖代謝応答や水分子の挙動を画像化できる画期的な技術開発が推進し、採択時には想定していた以上の基盤技術開発と応用研究が推進された。平成20年度から若手研究者の成果報告の評価のために海外からのCo-mentor招聘制度が稼働し、学位取得前の英語による履修内容審査海外拠点との教育連携の実質化が促進された。

## 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。

### ＜国際競争力のある大学づくりに資したための取組み＞

国際競争力のある大学づくりには、教育面では、プログラムにエントリーした学生の質的向上を図るための大型奨学金制度の実施を医学研究科の財務改革の断行により実現した一方、平成20年度から系統講義の完全英語化を実施した。一方雇用した海外からの招聘教員を「定着」させるためには、本プログラムにしかない代謝システム生物学関連の基幹技術を開放しただけでなく、海外で追従したことでできない新規技術の創出を行うことが不可欠であった。プログラム予算による2光子代謝イメージングシステムの開発、あるいはプログラムで新規に開発した定量的質量分子イメージング技術はその一端であり、当該分野で実績のあるBritish Columbiaからの招聘教員が研究開発を進めながら、プログラムの学生英語教育プログラムの責任者として機能した体制を整備した。同様の革新的技術開発による国際競争力の強化はhumanized animal創出技術やmetabolome技術等、日本発の世界最先端ライフサイエンス技術の応用を必要とした海外研究者のプログラムへの参画をおおいに促進した。

### ＜大学院国際化のための経常費拠出強化の方策＞

医学部・医学研究科の年間予算(約百億円)の4%強程度を財務改革によって節減し、うち25%にあたる一億円程度を平成20年度から大学院奨学金として一人当たり60万円/年を1-3学年に支給。年度毎のミッションステートメントと成果報告の英語による提出を義務化した。連携機関などでの国際シンポジウムでの成果報告に高いポイントを設ける評価制度を設けて、連携を促進させた。また研究インフラの整備と専任教員および職員の充実を以下のように実施した。その結果、留学生を含む博士課程大学院生の増加、質の担保に必要なバックグラウンドの多様な学生の入学を促進し、「π型人材」の育成に貢献しつつある。

#### 1. 共同利用研究室の機能強化

Global COEで発展・創出した技術や動物リソース(網羅的代謝解析、質量分析イメージング、脳循環代謝・水代謝解析のための2光子レーザー顕微鏡、HALなど)を、共同利用研究室を窓口として世界の研究者へ開放・利用を促進した部門を創設し、専任教授(有期)1名を経常費負担で担保。

#### 2. 臨床研究棟建設に伴う共同利用スペースの設置・クリニカルリサーチセンター(CCR)の設置

平成19年10月から拠点代表者の末松がCenter for Clinical Research(CCR)の機能充実を図り、ヒト生体材料のethical regulationの制度設計とサンプル利用のdue processを整備した。平成20年1月に竣工した臨床研究棟内にCCRの本部を設置し、ヒト代謝システム生物学の推進に必要なヒト由来組織を用いた研究試料の管理と利用、審査体制などの強化を進めた。

平成21年2月からCCRに専任教授(有期)を1名、さらに講師1名を追加選任して、教育・研究機能支援を推進した。

#### 3. 生命情報医科学センターの設置

平成20年度に生命情報学センターの設置を機関決定し、ヒトゲノム情報およびがん生体材料等の管理を行う一方、ゲノム科学研究の啓発と本プログラムの事業を推進したミッションを有した専任教授(有期)を1名任用した。

#### 4. 国際連携事務部門の設置(医学研究科・研究支援センター)

英語が堪能で研究支援事務に精通した者を含むGlobal COE専任事務員を4名置き、教育研究機能支援を充実させた。

#### 5. がん低侵襲治療研究開発センター(仮称)の設置(経済産業省平成20年度2次補正補助を含む)

平成20年3月から医学研究科が設置されている信濃町キャンパス内の総合医科学研究センター内リサーチパーク、臨床研究棟I、さらに平成22年度末には新設される臨床研究棟II地下において、がんの代謝特性を生かしたリンパ節検出プローブの開発やヒト由来がん細胞移植免疫不全マウスを用いた抗がん剤の副作用・副作用検定に関する研究を推進した目的で設置した。最新鋭の顕微質量分析イメージング技術を導入し、ヒト由来がん細胞を移植した免疫不全動物の組織における「代謝解剖学的解析」によりがんの代謝システム生物学を推進したための共同利用施設として稼働させた。

以上の新設の人員費に伴う経常費負担は50,000千円/年であり、本プログラムおよび、平成20年度採択の医学COEの教育研究活動の経常的支援に充当した。これに加え国際交流委員会を本プログラムの事業推進担当者である安井委員長が組織し、会合費、シンポジウム開催費用などを10,000千円/年程度医学部経費から支援して生命科学COEの事業を支えてきた。事業終了後もこれらの経常的しくみが持続可能である。

「グローバルCOEプログラム」（平成19年度採択拠点）事後評価結果

機関名	慶應義塾大学	拠点番号	A13
申請分野	生命科学		
拠点プログラム名称	In vivoヒト代謝システム生物学拠点		
中核となる専攻等名	医学研究科医学研究系専攻		
事業推進担当者	(拠点リーダー名)末松 誠		外 21 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）

設定された目的は概ね達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援について、本プログラムは慶應義塾大学における将来構想と大学全体としての取り組みの中で「世界最高水準の拠点形成計画」として位置付けられ、塾長を中心に「研究連携推進本部」の発足など大学全体としての具体的な取り組みを行ってきた。

拠点形成全体については、メタボローム技術や、バイオシミュレーションを駆使して、ヒトの生理や病態制御の理解に特化した「in vivoヒト代謝システム生物学」で成果をあげるために、医学、理工学、政策・メディアの3研究科が連携して教育研究拠点形成を目指しており、海外の教育研究機関との連携による教育に関する拠点形成は概ね達成された。研究面での拠点形成においては、戦略的・具体的計画とその運営に関しては若干工夫の余地が残されており、今後の改善により格段の発展が期待される。

人材育成面については、「GCOE Headquarters」や「研究奨励助教制度」など人材育成の組織化を行うと共に、Karolinska研究所や複数の米国の大学との連携が確立し、強化され、若手人材育成、国際化が具体的に図られた。

研究活動面については、ヒト生体内における代謝システム生物学研究の第一級の拠点を目指し、医学、理工学、政策・メディア3研究科が連携しており、これまでの優れた実績を基に一定の成果をあげたが、対象としている分野が広く、ターゲットを絞り込むことも必要と思われる。

中間評価結果による留意事項への対応については、教育研究拠点の形成に必要な海外機関との実質的な連携について、現状の取り組みを更に深めるなど、将来それを担う研究者の教育、育成に資する取り組みに発展させることを期待したい。

今後の展望については、Karolinska研究所などと確立した連携は共同研究等の形で継続すると考えられることから、補助事業終了後も国際的に卓越した教育研究活動が自主的かつ恒常的に行われるための組織的で具体的な支援策を早急に策定することが重要である。

補助金の使途については、研究の推進および若手支援を充実させており、支出内容から概ね効果的に使用されたと考えられる。

本プログラムは研究面においてこれまでの優れた研究が継続されたが、ヒト生体内代謝システム生物学というほぼ全てが包含される領域での、3研究科の特徴を生かした融合と先鋭化の

実現には更なる時間も必要であることから、一層の努力が求められる。