

**平成26年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)
中間評価資料(進捗状況報告書)**

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	創薬ケミカルバイオロジーの国際共同研究ネットワーク		
日本側拠点機関名	京都大学大学院薬学研究科		
コーディネーター 所属・職・氏名	大学院薬学研究科・教授・竹島 浩		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属・職・氏名
	米国	オハイオ州立大学	Davis Heart & Lung Research Institute, Professor and Director, Jianjie MA
	カナダ	モントリオール大学	Hospital Research Centre, Professor, Nikolaus HEVEKER
	スイス	ETH チューリッヒ	Institute of Molecular System Biology, Professor, Josef JIRCNY
	英国	ブリストル大学	Department of Pharmacology, Professor, Rebecca SITSAPESAN
	イタリア	シエナ大学	Molecular Medicine Section, Professor, Vincenzo SORRENTINO
	ドイツ	ハイデルベルグ大学	Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Professor, Thomas WIELAND
	中国	北京大学	Institute of Molecular Medicine, Professor, Heping (Peace) CHENG

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

京都大学薬学・医学研究科の連携グループは化合物ライブラリーと化合物検索共通機器を配置して、医薬品シーズを創出する創薬コアラボを整備中である。このコアラボの目的は、基礎研究により疾患バイオマーカーや創薬標的の候補分子を検索し、それらの生理・病理学機能を解明することでオリジナルな化合物検索を遂行し、得られる生理活性化合物の薬理効果を解明することにより医薬品シーズを創出することである。この実学応用に向けた目標達成には、有機化学、分子生物学、薬学・医学領域の多様なスキルによる研究と教育が高いレベルで要求される。本拠点形成事業への申請は、学内でカバーしきれない研究スキルを海外機関との連携により補うことにより効率的に創薬関連研究を進展させるために企画され、具体的な活動はスクリーニング拠点の参画メンバーによる以下の国際共同研究を主軸に展開する。(1) California 大学や Pennsylvania 大学などが有する多様な生物機能の検定システムを利用し、化学物質の生物活性を評価する。(2) Zurich 大学と ETH とが共同設立した Functional Genome Center における先端のプロテオミクスを活用して創薬標的を同定する。(3) 米国保健衛生研究所 (NIH) と共同して新規スクリーニング手法を開発し、PubChem などのデータベースから有用な情報をマイニングする手法を開発する。(4) 各参画グループ独自の国際共同研究を進展させて、疾患マーカーや創薬標的に関するトランスレーショナル研究を推進する。

本申請における海外連携拠点は京都大学との間で大学間学術協定を締結している機関を主に設定しており、派遣する大学院生を含む若手研究者に対して優先的な便宜が図られる。上記の組織的国際共同研究の推進により、京都大学と海外拠点との間で、創薬関連研究を基軸に持続的な交流関係を確立するとともに、若手研究者に対する海外研鑽の機会を提供することにより、国際性を兼ね備えた次世代の医学・薬学研究者リーダーを育成する。

○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する2カ年分の計画について、

十分に達成された

概ね達成された

ある程度達成された

ほとんど達成されなかった

【理由】

本事業担当の京都大学研究グループでは、H24 年度に海外拠点との共同セミナーを開催し(S-1, S-2)、インターネット会議なども実施して、具体的な国際共同研究の実施計画(R-1~R-5)を立案した。その立案に沿って、事業担当教員と若手研究者は H24-25 年度には海外渡航して国際共同研究に従事するとともに、国際学会において研究成果が行われた。H24 年度までに得られた基礎的な研究成果に基づき、H25 年度には悪性腫瘍、循環器病や生活習慣病に関する疾患バイオマーカーや創薬標的候補分子の設定を目指す研究も開始し、着実に当初の立案が実行に移されている。特に、R-1、R-4 および R-5 に関してアメリカ、イギリスやスイスの拠点を中心に、その共同連携拠点も含めて若手研究者間の交流も活性化しており、京都大学グループの大学院生の長期海外渡航による研鑽希望も増加している。本事業参画グループでは、他の研究費も活用することにより、H24 年度には国際学会における共同研究の成果発表 8 件と連携拠点間の共同研究 5 件、H25 年度には成果発表 9 件、共同研究 5 件を実施した。また、H25 年度には海外拠点の共同研究者や関連研究者の京都大学への渡航実績も

増加するとともに、海外拠点の共同研究グループの近隣にも本事業活動の認知が広がっている。

本事業の国際共同研究は大学院生や若手研究者の研鑽にも多大に貢献しており、その成果はH24年度にはゴードン研究会議や米国生物物理学会、H25年度には国際生理学会や米国神経科学会にて口頭やポスターにて発表された。また、本事業においてはチャンネル機能、筋疾患や癌化に関する研究成果も原著論文として順調に発表されており、著名な学術雑誌に掲載される優れた成果も得られ始めている。さらに、H25年度末には本事業の国際共同研究成果により学位取得した大学院生も輩出しており(薬学研究科1名、医学研究科1名)、今後その増加が見込まれる。

一方、共同研究 R-2 と R-3 については、H24-25 年度には直接寄与する海外渡航の実績がなく、当初計画よりもやや出遅れた。その原因としては、京都大学グループにおいて複数の主要参画研究者が H24 年度に転出したこと(R-2)、化合物スクリーニングや誘導体化合物合成が遅延したこと(R-3)、海外拠点においてバイオアッセイ系やデータ評価系の構築が遅延したこと(R-2, R-3)が挙げられる。特に、共同研究 R-2 担当グループはマンパワーと研究費の両面での制約のため、H24-25 年度には海外拠点との人材交流を伴う研究推進が困難な状況に陥った。H26 年度の実績を踏まえて、共同研究 R-2 の打ち切りを含めた対応が必要であると判断される。他方、H24年度後半よりカナダとスイスの拠点との共同研究 R-3 に関する研究プロジェクトについては、双方で有益な予備成果が得られ始めた。H25 年度には国際学会を活用した拠点間の綿密な研究立案を経て、現在では着実な共同研究の進展が望める状況までに改善している。H26 年度以降には若手研究者の相互渡航による共同研究の実施がカナダとスイス拠点において予定され、本事業後半には共同研究成果の発表も期待される状況に至っている。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成26年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【共同研究 R-1】

共同研究 R-1 の目標は、筋細胞小胞体より発見された MG56 と TRIC チャネルなどの生理・病理学的機能を解明して、医薬応用指向のトランスレーショナル研究を遂行することである。本事業により H24-25 年度には以下に示す計 11 件の海外渡航が行われた。

H24 年度には 1)本共同研究担当の竹島を含む 2 名による欧州 Ca²⁺チャネル学会(オーストリア)における国際共同研究成果の発表およびイタリアコーディネーターとのセミナー S-1 の事前打ち合わせ(5 月)、2)大学院生を含む 4 名によるゴードン研究会議(スイス)における共同研究成果の発表およびアメリカ、イギリスおよびイタリアの共同研究者とセミナー S-1 の開催(6 月)、3)大学院生を含む 2 名によるイギリスコーディネーター研究室における電気生理学に関する共同研究(8 月)、4)竹島がアメリカコーディネーターの研究室を訪問して、共同研究打ち合わせと論文取りまとめ(9 月)、5)大学院生を含む 2 名によるアメリカコーディネーター研究室における共同実験、米国生物物理学会での共同研究成果発表とアメリカ、イギリスおよびイタリアの共同研究者と打ち合わせ(2 月)が行われた。

また、H25 年度には 6)竹島とアメリカコーディネーターによるゴードン研究会議(イタリア)における共同研究成果の発表と打ち合わせ(6 月)、7)竹島とイギリス共同研究者による国際生理学会(イギリス)における共同研究成果の発表と打ち合わせ(7 月)、8)竹島とアメリカ参画研究者による電子顕微鏡解析に関する共同研究と論文取りまとめ(7 月)、9)竹島とアメリカコーディネーターによる共同研究打ち合わせと論文取りまとめ(9 月)、10)大学院生を含む 2 名によるイギリスコーディネーター研究室における電気生理学に関する共同研究(10 月)、11)大学院生を含む 2 名によるアメリカコーディネーター研究室における共同実験、米国生物物理学会での共同研究成果発表とアメリカ、イギリスおよびイタリアの共同研究者と打ち合わせ(2 月)などを実施した。

なお、京都大学における R-1 海外拠点の研究者の受け入れ実績もある。H24 年度にはスイス拠点、H25 年度にはアメリカとイギリス拠点の参画者が、各海外拠点の独自マッチングファンドからの負担により京都大学を本共同研究のために訪問した。

上記共同研究 R-1 の渡航を伴う特筆すべき成果に、1)ミオシンモーターやカベオリンなどのタンパク質群と協調することで、MG56 は修復小胞を膜損傷部位に集積することにより、膜修復機能を発揮することが解明され、2)心筋梗塞モデル実験系などにおいて組換え MG56 は細胞損傷の抑制効果を発揮することが確認され、3)TRIC チャネルサブタイプの一価陽イオン選択的な電気生理学的特徴を検出することに成功したことなどがある。これらの成果を取りまとめた具体的な論文としては、H24-25 年度に計 8 本を科学誌に発表した。さらに、本共同研究成果を含む学位論文も作成されており、本事業に参画した薬学研究科博士課程大学院生 1 名が H25 年度末に学位取得した。

【共同研究 R-2】

共同研究 R-2 では、ドイツと中国拠点連携して GPR120 欠損マウスやバソプレシン受容体欠損マウスの個体機能異常を解明するとともに、抗肥満薬や循環改善薬などを指向したトランスレーション研究を推進することが計画された。しかしながら、京都大学拠点における R-2 主要担当者が H24 年度に転出したため、ドイツ拠点との共同研究で GPR120 欠損マウスにおける遺伝子発現変動解析が部分的に着手された状況のまま停滞している。さら

に、本事業によるドイツと中国への渡航実績もなく、京都大学側の参画研究者と研究費の不足も深刻で、当初計画の実施は困難な状況が続いている。したがって、H26 年度の実績に基づいて、R-2 については見直しを検討する予定である。

【共同研究 R-3】

共同研究 R-3 では、スイス拠点との連携で多様な癌細胞群におけるケモカイン受容体の網羅的発現解析を遂行し、カナダ拠点との共同研究にてケモカイン受容体(CXCR4 と CXCR7)の機能阻害化合物による抗癌薬物開発を目指している。H24 年度は、CXCR7 へのリガンド結合に伴う受容体の活性化・局在変化を精査する目的で、受容体阻害活性を示す化合物 TC14012 と不活性な構造類似化合物 T140 とのアミノ酸残基の配置の違いに着目し、5 種類の誘導体を京都大学側で合成し、カナダ拠点において CXCR7 発現細胞系でのアレスチン誘導活性を評価した。H25 年度には、1)京都大学とカナダ拠点の参画研究者が同時に参加した国際ペプチドシンポジウム(7 月)において最新実験データに関する情報を交換し、2)その打ち合わせ計画に沿って、京都大学拠点では新規ケモカイン受容体リガンドの合成と放射活性リガンドを用いた *in vitro* 生物活性を評価し、3)カナダ拠点では受容体局在変化検出システムを利用した高活性リガンドの生物活性を評価した。また、これまでに取得した新規ケモカイン受容体リガンドの *in vivo* 評価の実施に向けて準備し、新たに TC14012 をベースとする蛍光プローブの作成および生理条件および病態における CXCR7 受容体の挙動を明らかにする共同研究を実施している(現在進行中)。さらに、新規ケモカイン受容体リガンドの探索を目的とした生物活性評価系の確立に向けて、若手研究者のカナダ拠点への長期派遣(H26 年夏期)を計画している。

【共同研究 R-4】

共同研究 R-4 では、米国保健衛生研究所(NIH)とその関連機関と共同し、抗がん治療薬シーズをスクリーニングする手法を開発する、有害化学物質の検出手法を樹立する、データベースから有用な情報をマイニングすることを企画した。H24 年度には 1)本共同研究を担当する武田が NIH を訪問して具体的な交流計画を立案し(8 月と 2 月)、その計画に沿って博士課程院生 2 名を延べ 3 ヶ月間(9 月と 2 月)、助教 1 名を 2.5 ヶ月間 NIH に派遣して(2 月)、研究を実施した。この共同研究の直接的な効果として、得られた成果を取りまとめた論文の発表にて派遣大学院生 1 名は博士学位を取得し(2014 年 1 月)。他方の派遣大学院生は NIH 側コーディネーター研究室にてポスドクとして雇用された(2014 年 5 月)。

抗がん治療薬シーズのスクリーニングにおいては、400,000 種類の NIH 化合物ライブラリーから 6 種類のヒット化合物を得る取ることができた(2本の論文発表)。また、既存の抗がん治療薬の作用機序に関する新たな知見も得られた(2本の論文発表)。また、有害化学物質のスクリーニング手法の開発については、我々が開発した変異原性検出手法の妥当性を 10,000 種類の標準化合物(NTPが開発)を使って検証した。一方、本共同研究の波及効果として、NIH Chemical Genomic Center との共同研究で得られたデータ(NIH ケミカルライブラリーに含まれる各化学物質に対する細胞感受性)を京都大学拠点内で総合的に統計解析し、その二次的成果となる新規解析手法の開発についても論文報告された。

【共同研究 R-5】

共同研究 R-5 の目的は、Zurich 大学と ETH とが共同設立した Functional Genome Center における先端的プロテオミクスを活用して創薬標的を同定することである。しかし、本共同研究のスイス側コーディネーターは H28 年度に退職予定である上に、チューリッヒ市の移民法が改正されて大学院生の研究派遣が事実上不可能になったため、本事業開始時に研究体制の変更を余儀なくされた。そこで新たにプロテオーム解析(タンパクの質量分析)

を実施するための共同研究先として、上記のスイス拠点と業務連携しているデンマーク研究者とオランダ研究者を追加した。プロテオーム解析は、その技術的発展とともに、様々な手法が専門分化しつつあり、デンマークとオランダの両プロテオーム解析施設はタンパク修飾(ユビキチン化など)の解析を指向しており、ヨーロッパの拠点施設となっている。

H24年度は、次世代プロテオーム分析を学ぶことを目的に、オランダ機関に3ヶ月間大学院生を派遣した(本事業費以外の支出)。H25年度は、京都大学拠点内でフォスフォーム解析手法を確立し、大学院生2名のオランダ機関への長期渡航により、試料を持ち込みプロテオーム解析した(5-9月)。このフォスフォーム解析においては、特定リン酸化酵素(ATR)のある状態と無い状態の比較により、複数種のATR基質の候補分子の同定に成功した。一方で、リン酸化ペプチドを濃縮する手法を改善して、フォスフォーム解析の感度をさらに向上させることが、新たな解決すべき課題として浮上した。さらに、H24-25年度活動の二次的効果として、京都大学拠点の若手研究者1名がコペンハーゲン大学プロテオームセンターにポスドクとして留学しており(H26年4月)、今後はデンマーク機関側で本共同研究R-5に貢献する予定である。

○セミナー

	平成24年度	平成25年度
国内開催	1回	0回
海外開催	1回	0回
合計	2回	0回

【概要】

本事業の採択を受けたH24年度には、海外拠点との具体的な共同研究計画を立案するために、参画研究者が手掛ける研究の最新成果と今後の課題に関して討論する2つのセミナー(S-1とS-2)を開催した。このセミナーの波及効果として、各拠点間での非公式なインターネット会議などが頻繁に行われ、若手研究者間交流が進展している。H25年度には公式なセミナーは開催しなかったものの、国際学会における共同研究成果発表の機会を捉えて、各拠点コーディネーターや事業参画者による進捗状況の打ち合わせが高頻度で行われた。

【セミナーS-1】

本セミナー開催準備のため、欧州Ca²⁺チャネル学会(オーストリア)において代表者とイタリアコーディネーターにより関係者スケジュール調整とプログラム素案を策定し(5月)、共同研究R-1の主要参画研究者とのメール会議を行った。世界各国から120名以上の筋細胞研究者が参加したゴードン研究会議(スイス)において、R-1共同研究グループで組織したセミナーセッションを開催して、以下の成果を得た。1)代表者の竹島、Sorrentino教授(イタリア)、Ma教授(アメリカ)、Sitsapesan教授(イギリス)のコーディネーターが予備的成果を含めた最新データを共有し、MG53とTRICチャネルに関する共同研究に関する具体的な実験と人材交流の計画が立案された。2)日本側から参加した2名の大学院生を含めた各拠点の若手研究者は、本セミナーの前後にポスターによる成果発表を担当し、将来構想の立案なども企画した。3)本事業とは無関係な研究者も本セミナーに部分的に参加することで、第三者による共同研究R-1に対する客観的な意見を集約することができた。

研究進展に対応した微小修正は要所で施されているものの、セミナーS-1にて立案された基本計画に沿ってH24-25年度の共同研究R-1は順調に実施された。また、正式なセミナー開催を企画することはなかったものの、H25年度の米国生物物理学会(2月サンフランシスコ)では共同研究R-1のコーディネーターが一堂に会して、進捗状況の議論に基づき、H26年度の研究計画に関する綿密な打ち合わせも行われた。さらに、H27年度のゴードン研究会議を活用して、本事業コーディネーターが中核となる類似のセミナーセッションの開催も現在議論さ

れている。

【セミナーS-2】

京都大学における主要な本事業参画者はケミカルバイオロジー学会員であり、H24 年度には本事業参画者の萩原(医学研究科)が大会会長としてケミカルバイオロジー学会年会を京都にて開催した。この好機を捉えて、トランスレーショナル研究分野の著名研究者である Crabtree 教授と Fu 教授を学会年会に招聘するとともに、本事業参画者とともに学会サテライトシンポジウムとしてのセミナーS-2 を企画した。講演セッション終了後には、両招聘教授を囲んで共同研究 R-3 と R-5 課題を中心に本事業参画者(教員と大学院生)による個別討論も行われた。有機化学やタンパク質立体構造に立脚した生物現象の制御という側面から、本事業で手掛ける研究課題に対して両招聘教授にコンサルティングしていただいた。萩原がケミカルバイオロジー学会の運営委員会との間でスケジュール調整することで、上述のサテライトシンポジウムと、本事業参画者の教員や大学生との個別討論会のアレンジが経費負担なく可能となり、共同研究 R-3 と R-5 の将来構想にも多大に寄与した。

○研究者交流

H24-25 年度の本事業経費は共同研究 R-1～R-5 の推進に資する費用に主に支出されたが、部分的に学会における成果発表などに対して研究者交流経費としても支出した。研究者交流経費として支出する本拠点内の基本条件として、1)一流研究者が参画する国際学会やシンポジウムにおける招聘講演の担当であること、2)国際学会に本事業と関連する研究者が参画しており、共同研究 R-1～R-5 の推進に関する討論が行われること、3)講演内容に共同研究 R-1～R-5 の成果が包含されていることとしている。

H24 年度には、EMBO 2012 Workshop(スペイン開催)、Gordon Research Conference(アメリカ開催)や Keystone Symposium(カナダ開催)における成果発表に支出された。H25 年度には、FEBS Workshop(スロバキア開催)、RNA 2013 The 18th Annual Meeting of the RNA Society(スイス開催)、FASEB Science Research Conference(アメリカ開催)や Ataxia-Telangiectasia Workshop 2013(イギリス開催)などでの成果発表とともに、若手研究者による共同研究 R-4 と R-5 の将来構想立案に関する情報収集と討論(コロンビア大学、マウントサイナイ大学とアルバートアインシュタイン大学)にも支出された。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、「学術的側面」、「若手研究者の育成」、及び「研究教育拠点の構築」の観点から記入してください。

○学術的側面

【共同研究 R-1】

本事業の代表者の研究室にて筋小胞体膜タンパク質として見出された MG56 や TRIC チャンネルに関するトランスレーショナル研究を指向した研究を中心に、当初計画どおりに H24-25 年度に相互補完的な国際共同研究が順調に遂行された。トランスレーショナル研究の視点から特記すべき成果としては、1)筋損傷バイオマーカーとしての MG53 の有用性の解明、2)組換え MG53 による筋細胞保護効果の発見、3) TRIC チャンネルの電気生理学的評価の成功などがあった。各拠点コーディネーターは近年の関連国際学会において多数の招聘講演を担当しており、本共同研究 R-1 におけるユニークな研究成果は学術的に高く評価されている。具体的な発表論文を以下にリストする(主要事業参画者を下線表示した)。尚、以下のリストには本事業名の謝辞記載を失念したものや当該共同研究に関して本事業による支出率が低いものが含まれており、別紙の論文リストとは一致しない。

1. Delbono, O., Messi, M. L., Wang, Z-M., Treves, S., Mosca, B., Bergamelli, L., Nishi, M., Takeshima, H., Shi, H., Bingzhong, X., & Zorzato, F. Endogenously determined restriction of food intake overcomes excitation-contraction uncoupling in JP45KO mice with aging. *Exp. Gerontol.* **47**, 304-316, 2012.
2. Lin, P-H., Cai, C., Weisleder, N., Zhu, H., Takeshima, H. & Ma, J. Non-muscle myosin IIA facilitates vesicle trafficking for MG53-mediated cell membrane repair. *FASEB J.* **26**, 1875-1883, 2012.
3. Weisleder, N., Takizawa, N., Lin, P., Wang, X., Cao, C., Zhang, Y., Tan, T., Ferrante, C., Zhu, H., Chen, P-J., Yan, R., Sterling, M., Zhao, X., Hwang, M., Cai, C., Cheng, H., Takeshima, H., Xiao, R. & Ma, J. Recombinant human MG53 protein modulates therapeutic cell membrane repair. *Sci. Transl. Med.* **4**, 139ra85, 2012.
4. Nishi, M., Aoyama, F., Kisa, F., Zhu, H., Sun, M., Lin, P., Ohta, H., Yamamoto, S., Kakizawa, S., Sakai, H., Ma, J., Sawaguchi, A. & Takeshima, H. TRIM50 regulates vesicular trafficking for acid secretion in gastric parietal cells. *J. Biol. Chem.* **287**, 33523-33532, 2012.
5. Venturi, E., Sitsapesan, R., Yamazaki, D. & Takeshima, H. TRIC channels supporting efficient Ca²⁺ release from intracellular stores. *Pflugers Arch.* **465**, 187-195, 2013.
6. Mosca, B., Bergamelli, L., Vukcevic, M., Lopez, R., Treves, S., Nishi, M., Takeshima, H., Paolini, C., Martini, M., Rispoli, G., Protasi, F. & Zorzato, F. Enhanced dihydropyridine receptor calcium channel activity improves skeletal muscle strength. *Nat. Commun.* **4**, 1541, 2013.
7. Venturi, E., Matyjaszkiewicz, A., Pitt, S. J., Tsaneva-Atanasova, K., Nishi, M., Yamazaki, D., Takeshima, H. & Sitsapesan, R. TRIC-B channels display labile gating: evidence from the TRIC-A knockout mouse model. *Pflugers Arch.* **465**, 1135-1148, 2013.
8. Zhou, X., Lin, P., Yamazaki, D., Park, K-H., Komazaki, S., Chen, R. S. W., Takeshima, H. & Ma, J. Trimeric intracellular cation channels and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium homeostasis. *Circ. Res.* **114**, 706-716, 2014.

【共同研究 R-2】

各国拠点にて個別研究の進展と進捗状況に関するインターネット討論は行われたものの、当初立案した国際共同研究における学術的な研究成果は、残念ながら得られなかった。

【共同研究 R-3】

本国際共同研究の準備のため、京都大学拠点では複数の新規低分子ケモカイン受容体リガンドを同定し、以下にリストした論文にて報告した(ただし、国際共同研究としての成果ではない)。また、リガンドの受容体結合モデルの研究成果に基づき、新規骨格を有するペプチド性 CXCR7 リガンドの同定にも成功している。この新規リガンドは、CXCR7 の受容体機能への影響は不明であったが、カナダ拠点との連携によりアレスチンの細胞膜への集積を促進する効果が確認され、人材交流を伴う共同研究の実施計画が整った。現在、新規化合物とその機能の同定に関する共同研究成果について、特許出願および論文発表も準備を進めている。

1. Otani, Y., Kijima, T., Kohmo, S., Oishi, S., Minami, T., Nagatomo, I., Takahashi, R., Hirata, H., Suzuki, M., Inoue, K., Takeda, Y., Kida, H., Tachibana, I., Fujii, N. & Kumanogoh, A. Suppression of metastases of small cell lung cancer cells in mice by a peptidic CXCR4 inhibitor TF14016. *FEBS Lett.* **586**, 3639, 2012.

2. Yoshikawa, Y., Oishi, S., Kubo, T., Tanahara, N., Fujii, N. & Furuya, T. An optimized method of G-protein coupled receptor homology modeling: its application to the discovery of novel CXCR7 ligands. *J. Med. Chem.* **56**, 4236, 2013.

【共同研究 R-4】

京都大学拠点とアメリカ側の事業参画者(NIH, Pommier, Y.)との国際共同研究が、当初計画どおりに順調に推進された。本共同研究における学術成果上の特記事項としては、1)NIH における抗がん化合物スクリーニングにより6種の新規シーズが検索されたこと、2)DNA 修復酵素 PARP 阻害剤の抗がん作用が解明されたこと、3)トポイソメラーゼ阻害薬の抗がん作用が解明されたことがある。これらの成果は、以下の5本の論文にて発表された(主要事業参画者を下線で示した)。

1. Murai, J., Huang, S.Y., Das, B.B., Dexheimer, T.S., Takeda, S. & Pommier Y. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) repairs DNA damage induced by topoisomerases I and II, and base alkylation in vertebrate cells. *J Biol Chem.* 287, 12848-12857, 2012.

2. Murai, J., Huang, S.Y., Das, B.B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshow, J.H., Ji, J., Takeda, S. & Pommier Y. (2012) Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res.* 72, 5588-5599, 2012.

3. Murai, J., Zhang, Y., Morris, J., Ji, J., Takeda, S., Doroshow, J. & Pommier Y. Rationale for PARP inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther.* 349, 408-416, 2014.

4. Maede, Y., Shimizu, H., Fukushima, T., Kogame, T., Nakamura, T., Miki, T., Takeda, S., Pommier Y. & Murai, J. Differential and common DNA repair pathways for topoisomerase I- and II-targeted drugs in a genetic DT40 repair cell screen panel. *Mol Cancer Ther.* 13, 214-220, 2014.

5. Murai, J., Marchand, C., Shahane, S.A., Sun, H., Huang, R., Zhang, Y., Ji, J., Doroshow, J.H., Jadhav, A., Takeda, S., Xia, M. & Pommier Y. Identification of novel PARP inhibitors using a cell-based TDP1 inhibitory assay in a quantitative high-throughput screening platform. *DNA Repair* (in press)

【共同研究 R-5】

先述のようにスイス側の条例改訂に対応した共同研究 R-5 の当初計画の変更があり、H24-25 年度にはデンマークとオランダ機関との連携強化と実験計画の部分改変を行った。そのため、研究成果が得られる時期に若干の遅延が生じており、論文発表などの学術的成果には現在のところ至っていない。しかしながら、H24-25 年度の若手研究者の海外拠点におけるフォスフォーム解析において、価値ある新知見が得られており、京都大学におけるタンパク質精製と Erasmus Medical Center における質量分析の手法改良を重ねて、H27 年までに論文発表することを目指して共同研究が継続されている。

○若手研究者の育成

薬学・医学研究科所属の大学院生・若手教員に対して、本事業により H24 年度には 11 名、H25 年度には 10 名に海外共同研究や国際学会発表などの海外研鑽の機会を提供した。その中の 4 件については、大学院生の 1 ヶ月間以上に渡る海外拠点での共同研究遂行であり、その波及効果として京都大学—海外拠点間ではメール討論やスカイプ会議による若手研究者間交流も頻繁に行われるようになった。海外拠点において実施された研究には、本邦のいかなる機関でも実施不可能な実験も多数含まれており、単に海外における研究体験のみならず、派遣若手研究者には国際共同研究の独自性のメリットを体感として学習させることもできた。他方では、硬直化した期間に提供される講義・実習コースの単位履修が大学院課程修了には必須となっているため、大学院生の長期海外拠点への派遣に伴う不利益も顕在化するケースも発生している。教員削減が進行する中での負担増加が憂慮されるが、薬学および医学研究科において柔軟なカリキュラム編成により、大学院生の海外研修への対応が必要になる可能性も浮上している。

本事業に参画する薬学・医学研究科所属の5つの研究グループ内では、H24 年度の実績として学位取得者 3 名、ポストク採用者 1 名、アカデミア教員採用者 1 名が、H25 年度の実績として学位取得者 4 名、ポストク採用者 2 名、アカデミア教員採用者 2 名があった。本事業による直接支援により海外研鑽の機会を得た者の割合は少ないが、間接的にせよ共同研究 R-1～R-5 のプロジェクトへ参画している者を含めると、参画グループ内の大学院生・若手研究者の大半を占める。本事業の効果として海外研鑽を希望する若手研究者も本拠点内では増加しており、その対応のために新たな資金調達を模索する必要も新たに発生している。京都大学拠点内における大学院生・若手研究者のキャリアパスにおいて、本事業を活用した国際性付与効果の最大化にも今後も尽力する必要がある。

○研究教育拠点の構築

H22-23 年度には京都大学薬学・医学研究科の連携グループにより医薬品シーズ創出を目的として、化合物ライブラリーと化合物検索共通機器を配置した創薬コアラボの整備がスタートした。この医薬連携グループにおける国際共同研究型のトランスレーショナル研究を実施する目的で、5つの共同研究 R-1～R-5 を基軸に本事業計画が立案されて、本事業申請が行われた。本事業参画グループのみならず、上記の化合物ライブラリーと化合物検索共通機器を中心に薬学・医学研究科内には創薬関連研究室のグループが形成され、H24-27 年度の概算要求特別研究経費の予算措置も得て、研究科横断型の大学院教育カリキュラムや実験技術習得コースを部分提供しており、実質的な機能を担う研究教育拠点が組織化されている。H24-25 年度の本事業による国際共同研究へのサポートは、この医薬連携グループの学術研究推進や若手研究者育成に多大に寄与していることは別欄に記載したとおりである。

H24-25 年度における国際的な拠点形成の視点からは、事業推進はほぼ順調に進展したと判断される。これまでにアメリカ、スイスおよびイギリス拠点との間では相互交流関係が確立し、連携強化を目指して海外拠点コーディネーターの近隣研究室を巻き込み、デパートメント規模の共同研究体制への発展も期待される状況にある。また、大学間学生交流協定の締結(2012 年 9 月)と連携シンポジウム(2013 年 1 月、2014 年 1 月)による京都大学—ブリストル大学の連携強化にも、本事業による共同研究 R-1 が微力ながら貢献した実績もある。本事業前半に相互交流関係が確立できなかったカナダとイタリア拠点についても、セミナーや学会を利用して頻りに情報交換は行われており、H26-27 年度に人的交流による共同研究への発展が見込める状況である。一方、共同研究 R-2 に関するドイツと中国拠点との交流実績は乏しく、体制の見直しが望まれる。

4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での、「日本側拠点機関の実施体制」、「相手国拠点機関との協力体制」、及び「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

本事業における京都大学拠点は、医薬品シーズ創出を目指した創薬コアラボの医学・薬学研究科関連研究グループが母体となっている。現在では創薬コアラボは、H25-28 年度概算要求特別研究経費で主に運営されており、学内外の創薬関連研究に対する機器貸与や実験技術支援、先端創薬実習コースや大学院教育カリキュラムの提供などを担う体制に発展している。H24-25 年度の本事業による国際性の付与は、この京都大学拠点到多大な恩恵となっており、各研究グループのみでは遂行困難な研究プロジェクトの国際共同研究による推進と大学院生・若手研究者の海外研鑽の支援が飛躍的に拡充した。一方で、近年の国策的な産学共同研究の推進により、医薬品シーズ創出を目指した研究グループが主要な国公立大学に整備されつつあり、化合物ライブラリーの供与などを介して協力体制の構築が進んでいる。しかしながら、本京都大学拠点は海外連携拠点を有しており、国際共同研究によるアカデミック創薬を推進しているという点では本邦でユニークな存在である。本事業により規範となる国際的な拠点構築を図る義務が付託されたとも言える。

○相手国拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

本事業における共同研究 R-1～R-5 については、本邦では遂行不可能なトランスレーショナル関連研究を海外拠点の有する研究環境を活用して実施することを目的に計画されており、各共同研究の体制構築や進捗状況については既に記載したところである。H24-25 年度に実施された大学院生や若手研究者の長期間に渡る海外拠点への派遣に関しては、滞在費の捻出に苦慮するケースも散見する。本事業経費からの支出を抑える目的で、海外拠点には大学寄宿舍の手配と各マッチングファンドから滞在費と研究消耗品費の捻出を依頼している。本事業では京都大学との交流協定締結校を主な海外拠点に設定したが、非締結校や研究機関の場合には寄宿舍の優先的利用が不可能であるケースも多い。若手研究者の交流が今後も見込まれる海外拠点については、本事業の成果に基づき交流協定の締結を双方の所属機関で促す予定である。

○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

京都大学における本事業の事務支援は、H24-25 年度に既に確立した。特に H25 年 7 月に大学全体の事務改組が行われ、JSPS と本事業参画教員との橋渡し業務を担当する総務職員、本事業費の経理事務を担当する職員、京都大学拠点と海外拠点の橋渡し業務を担当する研究マネジメント人材(University Research Administrator:URA)、京都大学拠点の庶務を担当する非常勤職員が配置され、本事業は支障なく推進されている。