

研究拠点形成事業 (A. 先端拠点形成型)
最終年度 実施報告書 (平成 25 年度採択課題)

(※本報告書は、前年度までの実施報告書とともに事後評価資料として使用します。)

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東京医科歯科大学 統合研究機構
(アメリカ) 拠点機関：	ミネソタ大学
(フランス) 拠点機関：	ストラスブール大学
(イタリア) 拠点機関：	カラブリア大学

2. 研究交流課題名

(和文)： 難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築

(交流分野： 薬学)

(英文)： Center of international research platform for biomedical science and drug discovery against intractable diseases

(交流分野： Pharmaceutical Science)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.tmd.ac.jp/mri/omc/index1.html>

3. 採用期間

平成 25 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 31 日

(5 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：東京医科歯科大学 統合研究機構

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：統合研究機構・機構長

(産学官連携・研究展開担当理事) 渡邊 守

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：生体材料工学研究所・教授・影近弘之

協力機関：理化学研究所、岐阜大学、東京慈恵会医科大学

事務組織：東京医科歯科大学 統合国際機構事務部国際交流課

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 国名：アメリカ

拠点機関：(英文) University of Minnesota

(和文) ミネソタ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Faculty of Pharmacology・Professor・Li-Na WEI

協力機関：(英文) Columbia University, Ohio State University, University of Texas
(和文) コロンビア大学、オハイオ州立大学、テキサス大学

経費負担区分 (A型)：パターン I

(2) 国名：フランス

拠点機関：(英文) University of Strasbourg

(和文) ストラスブール大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology・Team Leader・
Hinrich GRONEMEYER

協力機関：(英文) なし

(和文)

経費負担区分 (A型)：パターン I

(3) 国名：イタリア

拠点機関：(英文) University of Calabria

(和文) カラブリア大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文)

Nutritional Biochemistry Lab・Associate Professor・Erika CIONE

協力機関：(英文) University of Napoli 2, University of Sannio, University of Parma,
Magna Graecia University

(和文) 第2ナポリ大学、サンニオ大学、パルラ大学、マグナグラシア大学

経費負担区分 (A型)：パターン I

5. 研究交流目標

5-1. 平成29年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

日本側コーディネーターと各国コーディネーターとの個別共同研究が中核となる国際交流を発展させ、東京医科歯科大学に組織的な国際共同研究ハブとしての機能を維持することを目指して、国際交流を継続・発展させる。日本側コーディネーター並びに協力機関のメンバーがヨーロッパで開催される第5回国際レチノイド会議(S-1)に出向して、分子標的薬に関する共同研究を進める一方、本事業を契機にした国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させる。将来にわたる安定的な国際会議開催に向けた方策を議論すると共に、次世代の若手研究者の育成プランを策定する。最終年度は、本事業のとりまとめを行い(S-4)、本事業で明らかとなった課題(例：本事業でこれまでカバーしなかった糖尿病などの難治疾患について/次世代にどのようにバトンタッチしていくか?など)について、今後国際レチノイド研究会(コンソーシアム)において東京医科歯科大を我が国拠点として活用して、どのように議論を重ねて解決していくかについて各国コーディネーター、研究協力者等と議論

を行い、本事業終了後の道筋を立てる。中間評価のコメントにしたがい、昨年度から実施している若手研究者の長期間派遣を継続し、上記課題の答えに対するヒントを得る。具体的には、2016年10月から仏国ストラスブール大学 IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に派遣している、元影近研の藤井講師を、引き続き半年間派遣し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rocette-Egly 研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を完了する(R-3)。さらに、研究協力機関の理研小嶋と岐阜大清水が中心となり非環式レチノイドに関する我が国で初めてのワークショップを開催し(S-3)、本事業の非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して、国民一般に広く本コンソーシアムの存在を理解していただき、本プログラム終了後も将来にわたり本コンソーシアムの活動を支援していただけるよう、ワークショップ参加の研究者に、本コンソーシアムの趣旨を説明し、国民一般への支持呼びかけの支援をお願いする。

<学術的観点>

東京医科歯科大学研究・統合研究機構(旧産学連携推進機構)及び生体材料工学研究所医療機能分子開発室を中心として、医学、生命科学および医薬化学研究者が連携した創薬関連研究の拠点化を確実にするために、本年度も引き続きレチノイドによる生活習慣病、自己免疫疾患、神経変性疾患等の難治疾患に対する治療薬開発に向けた基礎並びに応用研究における共同研究を推進する。具体的には、これまで本事業で実施した癌領域、肝臓疾患領域での国内・国際共同研究の論文化を継続するとともに、中間評価のコメントに従い昨年度より力をいれた神経変性疾患領域での国内・国際共同研究を充実させ、論文化に繋げる。本年度発足する国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースに糖尿病など残された課題に対する新たな国内・国際共同研究ネットワークの構築の検討を行い、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク拡充に向けた具体的な方策をブラッシュアップする。レチノイド受容体リガンドを用いた国内、国際共同研究(ミネソタ大学との合成レチノイドを用いた研究、オハイオ州立大学との非環式レチノイド関連化合物の研究、カラブリア大学との代謝疾患研究等)を完了、さらに発展させ、ストラスブール大学が有する遺伝子改変動物を用いた検証実験を進める。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、S-1を主催するロンドン大学の Corcoran 教授や本事業メンバーの前田嘉信教授、深澤弘志博士に参加していただくことで、神経変性疾患領域等についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組みを構築し、これを含めて本事業の総括を行う。

<若手研究者育成>

上述のとおり、昨年度に継続して若手 PI 候補の藤井講師をフランス拠点機関(ストラスブール大学)の Gronemeyer 研に4月より6カ月間長期派遣し、共同研究を実施することを通して、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとしたポスト本事業の研究交流の基盤を構築する。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、次世代研究者の育成ワーク

ショップを開催し、我が国から拠点機関並びに協力機関の若手研究者（ポストク・大学院生）を参加させ、ラウンドテーブル式の討論等を行い、本事業の交流事業を通して育ててきた若手研究者にどのようにバトンタッチしていくか？これをサポートする国際共同(研究)グラントをどのように獲得していくかについての計画を立案する。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本事業で得られた成果について、引き続き、論文発表・プレス発表するのに加えて、より分かりやすく国民に情報を還元し、医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつあることを一般の研究者にご理解いただき、さらなるご支援をいただくために、11月に開催するレチノイド研究会(S-2)にて一般学生・市民向けのセッションを設けて本事業の成果を還元するとともに12月に開催するワークショップ(S-3)で一般の研究者に本事業の成果を還元し、S-2やS-3での議論を受けて関連の製薬会社と行うディスカッションを通して、本プログラムで取り扱う分子標的薬（Am80 タミバロテンやACR非環式レチノイド）をより多くの国民に使っていただけるように、同製薬会社から市販していただく努力を同製薬会社に進めていただくことに繋げたい。

5-2. 全期間を通じた研究交流目標

本研究に参加する東京医科歯科大学を中心とした日本の研究グループと、ミネソタ大学(米)、ストラスブール大学 IGBMC (仏)、カラブリア大学(伊)の研究グループは、30年以上に亘って継続してビタミン A およびその誘導体(レチノイド)を中心とした疾患医学について、主に日米欧それぞれの地域における共同研究、並びに国際共同研究を行って来た。それぞれの地域における研究交流を定期的・継続的に行うために、日本レチノイド研究会(1989年から毎年)、米国 FASEB Summer Research Conference(1990年から隔年)、欧州レチノイドミーティング(1990年から毎年)を定期的で開催しており、4つの研究拠点を中心に、日米欧から広く参加者を集めている。2014年の米国 FASEB Summer Research Conference 兼第2回国際レチノイド研究会(本事業でサポート)の参加者は計141名、2015年の第26回日本レチノイド研究会兼第3回国際レチノイド研究会(本事業でサポート)の参加者は計99名に上り、お互いの研究発表会を通して多くの共同研究が生まれ、ともに発展を続けてきた。米国は基礎生化学・代謝薬理などの研究に優れた技術を有し、仏・伊のグループは分子生物学、遺伝子改変動物、栄養生化学などに卓越した技術を有することから、我が国発の Am80(タミバロテン)や非環式レチノイド(ペレチノイン)の成功例を発展させ、影近が中心となり創製するレチノイドをはじめとした分子標的薬を用いて、東京医科歯科大学が中心となり、日米仏伊の協力研究機関での補完的共同研究を行うことで、アルツハイマー病などの精神疾患、リウマチなどの免疫疾患、糖尿病・メタボリックシンドロームなどの代謝疾患、がん、動脈硬化、肝炎などに対する作用を調べ、その作用分子機構を共同で解明し、東京医科歯科大学を“レチノイドをはじめとした分子標的薬を用いた疾患医

科学研究”の一大拠点にする。とともに、これを持続・発展させていくのに必要な若手の人材育成を行い、次の5年間、10年間でトランスレーショナルリサーチも含めて、Bench to Bed を実現させる。

目標に対する達成度とその理由

- 研究交流目標は十分に達成された
- 研究交流目標は概ね達成された
- 研究交流目標はある程度達成された
- 研究交流目標はほとんど達成されなかった

【理由】

1) 本事業による相互訪問を通じた濃密なディスカッションを繰り返したことにより、個々の共同研究を格段に発展させることができた。Am80(タミバロテン)については、これまでの癌や肝臓病、血管病(動脈硬化)に対する治療・予防効果に加えてアルツハイマー病を始めとする神経変性疾患や糖尿病などの代謝疾患に対する治療・予防効果を見出すこと(米国、伊国との共同研究 [それぞれ R-1、R-2])、癌治療に関わる epigenetic 調節機構を明らかにすることができた(米国との共同研究 [R-1])。作用機構に基づく新規誘導体合成を目的とした網羅的解析技術を導入するとともに各種の新規誘導体を合成し、神経変性疾患領域等に関する次なる共同研究に向けた準備を整えることができた(米国・仏国との共同研究 [それぞれ R-1、R-3])。一方、非環式レチノイド(ACR)については、構造活性相関研究を進め、ACRの作用機構の中核は、核トランスグルタミナーゼを介する癌遺伝子 MYCN 陽性の肝がん幹細胞の排除であること、同様の作用をビタミンK誘導体やβアポカロテノイドが有することを明らかにし(米国との共同研究 [R-1])、今後 MYCN を指標としたコンパニオン診断技術の開発を目指すことになった。

2) 日本レチノイド研究会、欧州レチノイド会議、米国 FASB ミーティングを国際化し、国際的なレチノイド研究コンソーシアムを発足する計画を立てることが出来、ヨーロッパのグラントが取れ次第ラウンチさせることとなった。これに先立ち、医科歯科大を中心にタミバロテンコンソーシアムを発足させた。

3) 5年間で若手メンバー述べ45人を米仏伊に派遣し、逆に海外若手メンバー述べ11人に来日してもらい、同領域を担う次世代の連携を育成することができた。また、仏国には1年間次世代研究室主催者候補を派遣し、相互補完的な共同研究の基盤を形成することができた。

4) 市民講座や学会ワークショップ、最終年度に本プログラムが独自に開催した総括シンポジウム(S-4)、述べ14件にて順次上記の成果を発信することができた。

6. 研究交流成果

6-1. 平成29年度の成果

<研究協力体制の構築>

日本側コーディネーターと各国コーディネーターとの個別共同研究が中核となる国際交流を発展させ、東京医科歯科大学に組織的な国際共同研究ハブとしての機能を維持することを目指して、国際交流を継続・発展させた。第5回国際レチノイド会議(S-1)がオーガナイザーの都合によって開催されなかったために、本事業を契機にした国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させるのは、本年2018年6月に米国にて開催される2018 FASB 国際レチノイド会議での議論にゆだねることになった。1月の国際シンポジウム(S-4)にて本事業のとりまとめを行い(S-4)、本事業で明らかとなった課題(例:本事業でこれまでカバーしなかった糖尿病や神経変性疾患などの難治疾患について/次世代にどのようにバトンタッチしていくか?など)について、2018 FASB 国際レチノイド会議にて国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させ、東京医科歯科大を我が国拠点として活用して、どのように議論を重ねて解決していくかについて各国コーディネーター、研究協力者等と議論を行い、下記に述べる本事業終了後の道筋を立てた。中間評価のコメントにしたがい、昨年度から実施している若手研究者の長期間派遣を継続し、上記課題の答えに対するヒントを得た。具体的には、2016年10月から仏国ストラスブール大学 IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に派遣している、元影近研の藤井講師を、引き続き半年間派遣し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rocette-Egly 研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を完了した(R-3)。さらに、研究協力機関の理研小嶋と岐阜大清水が中心となり非環式レチノイドに関する我が国で初めてのワークショップを開催し(S-3)、本事業の非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して国民一般に広く本コンソーシアムの存在を理解していただき、本プログラム終了後も将来にわたり本コンソーシアムの活動を支援していただけるよう、ワークショップ参加の研究者に、本コンソーシアムの趣旨を説明し、国民一般への支持呼びかけの支援をお願いした。さらにワークショップを受けて関連の製薬会社と行ったディスカッションと通して、近い将来実施される見通しの ACR 治療の際、MYCN 発現量をコンパニオン診断として用いる検査法の有効性検証を同製薬会社の協力の下2018年度より実施することとなった。2018年3月にコーディネーターの影近と協力機関の小嶋ほか若手メンバー3名がミネソタ大学、小嶋と若手メンバー1人がコロンビア大学を訪問し、5年間の共同研究の総括と事業終了後どのように共同研究を継続するかについて議論した。

<学術的観点>

東京医科歯科大学研究・統合研究機構(旧産学連携推進機構)及び生体材料工学研究所医療機能分子開発室を中心として、医学、生命科学および医薬化学研究者が連携した創薬関連

研究の拠点化を確実にするために、本年度も引き続きレチノイドによる生活習慣病、自己免疫疾患、神経変性疾患等の難治疾患に対する治療薬開発に向けた基礎並びに応用研究における共同研究を推進した。具体的には、これまで本事業で実施した癌領域、肝臓疾患領域での国内・国際共同研究の論文化を継続し、138報の論文を発表するとともに、中間評価のコメントに従い昨年度より力をいれた神経変性疾患領域での国内・国際共同研究を充実させ、その成果をS-4で情報発信した。本年度発足する予定であった国際レチノイド研究会(コンソーシアム)は上述の通り、2018年6月のFASEBミーティングに延期されたが、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク拡充に向け、2018年度以降なるべく早いタイミングでESFのグラントを共同で取得する具体的な方策をブラッシュアップし、ESFのどのグラントにどのような内容で誰がいつ申請するかについて、2018年6月のFASEBミーティングでディスカッションするべく情報を収集した。レチノイド受容体リガンドを用いた国内、国際共同研究(ミネソタ大学との合成レチノイドを用いた研究、オハイオ州立大学との非環式レチノイド関連化合物の研究、カラブリア大学との代謝疾患研究等)を完了させ、論文発表した。さらに、ストラスブール大学が有する遺伝子改変動物を用いた検証実験の予定を策定した。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、S-1を主催する予定であったロンドン大学のCorcoran教授や本事業メンバーの前田嘉信教授、深澤弘志博士に参加していただき、神経変性疾患領域等についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組みを構築し、これを含めて本事業の総括を行った。

<若手研究者育成>

上述のとおり、昨年度に継続して若手PI候補の藤井講師をフランス拠点機関(ストラスブール大学)のGronemeyer研に4月より6カ月間長期派遣し、共同研究を実施することを通して、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとしたポスト本事業の研究交流の基盤を構築した。本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、次世代研究者の育成ワークショップを開催し、我が国から拠点機関(医科歯科大)並びに協力機関(理研/岐阜大/慈恵医大)の若手研究者(ポスドク・大学院生)を参加させ、ラウンドテーブル式の討論等を行った。2018 FASEB ミーティングで発足予定の国際レチノイドコンソーシアムを軸に本事業の交流事業を通して育んできた若手研究者間で共同研究を発展させること、そのためにこれをサポートするESF国際共同(研究)グラントを申請する計画を立案した。また、9月に大学院生を含む若手参加メンバー5名が仏国拠点機関(ストラスブール大学)を訪問し、ジョイントセミナーの開催、施設の視察等を行い、化学系研究者(国内)と生命科学系研究者(国外)の交流を図り、レチノイド機能の網羅的解析とその結果に基づく医薬リード化合物創製に関する、今後の共同研究についても議論した。

<その他(社会貢献や独自の目的等)>

本事業で得られた成果について、引き続き、論文発表・プレス発表した。加えて、より分

かりやすく国民に情報を還元し、医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつあることを一般の研究者にご理解いただき、さらなるご支援をいただくために、11月に開催したレチノイド研究会(S-2)にて一般学生・市民向けのセッションを設けて本事業の成果を還元するとともに12月に開催したワークショップ(S-3)で一般の研究者に本事業の成果を還元し、関連の製薬会社をして上市にむけた努力を進めていただくことをお願いし、2018年度からコンパニオン診断に向けた後ろ向き臨床介入試験を実施することとなった。また、影近研で思創製し、既に白血病治療薬として我が国で用いられている合成レチノイド Am80 (タミバロテン) について、その他のがん、皮膚疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患などへの適応拡大に向け、大学、企業からなるタミバロテンコンソーシアムを設立し、今後の医療展開の基盤を構築した。

- (1) 平成29年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 36本
うち、相手国参加研究者との共著 0本
- (2) 平成29年度の国際会議における発表 5件
うち、相手国参加研究者との共同発表 0件
- (3) 平成29年度の国内学会・シンポジウム等における発表 9件
うち、相手国参加者との共同発表 1件
- (※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

6-2 全期間にわたる研究交流成果

(1) 研究協力体制の構築状況

① 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）

影近中心に国内協力機関（理研/岐阜大/慈恵医大）と連携研究を実施、日本レチノイド研究会の運営に貢献。大学内協力体制（仁科/玉浦/細谷ほか）関連研究会開催に貢献。これらの事業展開の結果、当初目的通り、東京医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつある。

② 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）

米国拠点機関のコーディネーターである Li-Na Wei 教授（影近）を中心に、William S. Blaner 教授（影近）、および Earl Harrison 教授（小嶋）、イタリア拠点機関のコーディネーターである Erika Cione 准教授（影近）との共同研究を推進した。具体的には、Blaner 教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用いて膵臓 B 細胞機能におけるレチノイドシグナルの重要性を明らかにし論文発表した。Harrison 教授との共同研究では、 β アポカロテノイドがペレチノイン様の活性を有することを見出し、論文作成中である。Wei 教授との共同研究では、レチノイドの核内での転写制御作用とは異なる新しい作用機構を選択的に発揮する化合物の探索とその作用解析に関して新たに論文を作成中である。Cione 准教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用い、膵細胞とがん細胞における遺伝子発現調節機構に関して論文が国際誌に掲載された。ペレチノインと同様の化学構造を側鎖に有するビタミンK誘導体を影近が合成し、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認し、論文発表した。非環式レチノイドによる選択的肝癌細胞死のキーステップである架橋酵素トランスグルタミナーゼの細胞核の局在の分子機構を、影近と小嶋がメンバーの留学生（ラジャン シュレスト君）を共同指導して明らかにし、論文発表並びにプレス発表した。Harrison 教授との共同研究では、同様の化学構造を含有する B アポカロテノイドがペレチノインと

同様の癌細胞選択的殺細胞活性を有することを見出して、論文作成中である。非環式レチノイド、ビタミンK誘導体、 β アポカロテノイドの共通の標的分子が CD133 陽性肝がん細胞のがん遺伝子 MYCN であることを見出した。これらの分子標的薬は MYCN 陽性の肝がん幹細胞を選択的に排除することを明らかにし、論文発表並びにプレス発表した。その他、国内においても Am80 (タミバロテン) 関連化合物(影近)やペレチノイン (小嶋、清水) 等の化合物の医薬応用基盤構築を目指した共同研究が複数進行中である。一方、上述の通り 2017 年 10 月より若手 PI 候補の藤井講師をフランス拠点機関 (ストラスブール大学) の Gronemeyer 研に 4 月より 1 年間長期派遣し、共同研究を実施することを通して、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとしたポスト本事業の研究交流の基盤を構築した。2018 年 3 月にコーディネーターの影近と協力機関の小嶋ほか若手メンバー 3 名がミネソタ大学、小嶋と若手メンバー 1 人がコロンビア大学を訪問し、5 年間の共同研究の総括と事業終了後どのように共同研究を継続するかについて議論した。これにより、東京医科歯科大学を拠点としてレチノイドを始めとする分子標的薬を用いた疾患医科学研究を推進し、トランスレーショナルリサーチも含めて、Bench to Bed を実現させるという目標に対して、種々の国内および国際共同研究の推進による疾患医科学研究の基礎研究の進展、国際ネットワーク (コンソーシアム) の立ち上げ (平成 30 年度予定) に加え、レチノイドの臨床応用に関する新たな方向性の確立と、産学連携のためのコンソーシアムの設立を達成することができた。

③ 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)

東京医科歯科大学では、海外との共同研究を専門に取り扱う国際交流センターを擁しており、同センターの国際交流課を中心に事務的支援体制は整っている。

東京医科歯科大学は、医歯学教育に加えて、理工薬学を教育する大学院として、2003 年に大学院疾患生命科学研究部/生命情報科学教育部を設置し、2012 年には、医歯学と理工薬学の融合教育、連携研究の推進のために大学院の統合を行い、疾患医科学、創薬科学を担う人材の輩出を目指してきた。一方、コーディネーターである影近が所属する生体材料工学研究所は、医療における「ものづくり」を支える日本で唯一、世界でも類を見ない先導的な研究所であり、60 年の歴史の中で、医薬品、生体材料等の多くの製品を世に送り出してきた。現在、我が国が抱えるドラッグレス、デバイスレスの問題を克服すべく、2012 年に改組し、医歯工連携実用化施設の設置などによる医歯工連携並びに産官学連携推進の基盤を構築した。

(2) 学術面の成果

東京医科歯科大学生体材料工学研究所医療機能分子開発室を中心として、医学、生命科学系研究者と医薬化学系研究者の共同研究を推進する体制を強化し、幾つかの創薬を志向し

た共同研究を立ち上げた。具体的には、Am80(タミバロテン)については、これまでの癌や肝臓病、血管病(動脈硬化)に対する治療・予防効果に加えてアルツハイマー病を始めとする神経変性疾患や糖尿病などの代謝疾患に対する治療・予防効果を見出すこと(米国、伊国との共同研究[それぞれR-1、R-2])、癌治療に関わる epigenetic 調節機構を明らかにすることができた(米国との共同研究[R-1])。作用機構に基づく新規誘導体合成を目的とした網羅的解析技術を導入するとともに各種の新規誘導体を合成し、神経変性疾患領域等に関する次なる共同研究に向けた準備を整えることができた(米国・仏国との共同研究[それぞれ[R-1、R-3])。一方、非環式レチノイド(ACR)については、構造活性相関研究を進め、ACRの作用機構の中核は、核トランスグルタミナーゼを介する癌遺伝子 MYCN 陽性の肝がん幹細胞の排除であること、同様の作用をビタミンK誘導体や β アポカロテノイドが有することを明らかにし(米国との共同研究)、今後 MYCN を指標としたコンパニオン診断技術の開発を目指すことになった。より具体的には、米国参加メンバーである Li-Na Wei 教授(影近)および William S. Blaner 教授(影近)、Earl Harrison 教授(小嶋)、イタリアコーディネーターである Erika Cione 准教授(影近)との共同研究を推進した。Blaner 教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用いて膵臓 B 細胞機能におけるレチノイドシグナルの重要性を明らかにし論文発表した。Harrison 教授との共同研究では、 β アポカロテノイドがペレチノイン様の活性を有することを見出し、引き続き論文推敲中である。Wei 教授との共同研究では、レチノイドの核内での転写制御作用とは異なる新しい作用機構を選択的に発揮する化合物の探索とその作用解析に関して新たに論文投稿した。Cione 准教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用い、膵細胞とがん細胞における遺伝子発現調節機構に関して論文が受理された。ペレチノインと同様の化学構造を側鎖に有するビタミンK誘導体を影近が合成し、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認し、論文発表した。非環式レチノイドによる選択的肝癌細胞死のキーステップである架橋酵素トランスグルタミナーゼの細胞核の局在の分子機構を、影近と小嶋がメンバーの留学生(ラジャン シュレスタ君)を共同指導して明らかにし、論文発表並びにプレス発表した。Harrison 教授との共同研究では、同様の化学構造を含有する B アポカロテノイドがペレチノインと同様の癌細胞選択的殺細胞活性を有することを見出して、補足データを取得中である。すなわち、非環式レチノイド、ビタミンK誘導体、 β アポカロテノイドの共通の標的分子が CD133 や EpCAM 陽性肝がん幹細胞のがん遺伝子 MYCN であり、これらの化合物がタンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼに結合すると同酵素の核移行をうながし、核に移行したトランスグルタミナーゼが MYCN の遺伝子発現を司る転写因子 Sp1 を架橋不活性化することにより MYCN の発現を抑制することで肝がん幹細胞を死滅させることを見出し、論文発表ならびにプレスリリースした。その他、国内においても Am80(タミバロテン) 関連化合物(影近)やペレチノイン(小嶋、清水)等の化合物の医薬応用基盤構築を目指した共同研究が複数進行中である。

(3) 若手研究者育成

平成25年度は、若手研究者、大学院生の国際性向上と研究推進を目的に、国際セミナー、キックオフシンポジウム、国際学会（第1回国際レチノイド研究会、イタリア）に参加させた。また、国際舞台での共同研究成果の発表スキル向上のため、米国ミネソタ大学およびコロンビア大学で行ったセミナーにおいて、若手研究者、大学院生にも英語で発表する機会を与え、ラウンドテーブル形式での質疑応答を行った。平成26年度は、25年度に引き続き、同事業で開催した国際/国内セミナーに若手研究者、大学院生を積極的に参加させ、英語での発表、ディスカッションを行った。さらに9月に医科歯科大の湯浅がミネソタ大学に3週間滞在し、Wei教授の指導の下影近との共同研究を推進すると共に、2月に理化学研究所の秦がオハイオ州立大学に1週間滞在し、Harrison教授の下小嶋との共同研究を推進し、上述した成果を得た。平成27年度、岐阜で開催した第3回国際レチノイド研究会では、マッチングファンドも利用し、パートナー拠点からの若手研究者・大学院生の参加を積極的にサポートし、若手によるポスターセッションを開催し、次世代を担う若手の交流をすることができた。平成28年度は、第4回学術集会（第4回国際レチノイド研究会）(S-1)での議論、並びに中間評価のコメントにも沿う形で、仏国ストラスブール大学 IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に、影近研から東大分生研に移った藤井講師を、2016年10月から1年間派遣し、メディシナルケミストとして Gronemeyer 研での精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rocette-Egly 研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究 (R-3) を進めた。2017年9月に大学院生を含む若手参加メンバーのみ5名で仏国拠点機関（ストラスブール大学）を訪問し、ジョイントセミナーの開催、施設の視察等を行い、化学系研究者（国内）と生命科学系研究者（国外）の交流を図り、今後の共同研究についても議論した。2018年1月の総括シンポジウム(S-4)では、日仏の若手による若手の為のセッションを開催し、同事業終了後に若手間の交流をどのように進め本領域における国際共同研究を引き継いでいくかについてラウンドテーブル式の討論等を行った。2018 FASEB ミーティングで発足予定の国際レチノイドコンソーシアムを軸に同事業の交流事業を通して育んできた若手研究者間で共同研究を発展させ、そのためにこれをサポートする ESF 国際共同(研究)グラントを申請する計画を立案する。これにより2018年6月に開催される FASEB ミーティング（実際本プログラムの寄与に依りこれまで「FASEB Science Research Conference on Retinoids」と呼ばれていた学会名が「International Conference on Retinoids」と名称を変えた。）を新たな出発点として、本プログラム終了後の国際コンソーシアムの維持、発展について具体的にディスカッションする体制が確立し、「国際レチノイドコンソーシアムを発足させる」という目標は9割達成できた。

（4）国際研究交流拠点の構築

日本側コーディネーターと米国側コーディネーターの個別共同研究が中核となる国際交

流を発展させ、東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構に組織的な国際共同研究ハブとしての機能を付与することを目指して、国際交流を開始した。具体的には、1年目(2013年)は、ケミカルバイオロジー学会第8回年会のサテライトシンポジウム(国際セミナー)において、日本国参加メンバー数名による初年度交流活動(7月キックオフミーティング、8月レチノイド研究会、9月第1回国際レチノイドミーティング、11月ミネソタ大学訪問)の立案、関連研究者招聘による関連領域の情報収集を行った。7月31日に米国側コーディネーターである Li-Na Wei 教授に来日していただき、キックオフシンポジウムを開催し、これまでの本事業参加メンバーによる医・歯・理工を専門とする各参加メンバーの研究成果の情報交換、上述した本事業の趣旨と目標の相互理解、我が国で開発されたレチノイドを中心とした分子標的薬に関する新しい共同研究推進の検討等を行った。イタリアコーディネーターである Erika Cione 准教授が主催した第1回国際レチノイド研究会にて、同事業参加の各国のコーディネーターおよび参加者による会議を開催し、国際研究協力体制を議論した。また、若手研究者育成の体制について検討し、次年度以降、若手研究者を短期、中期的に相互派遣する計画を立てた。それに基づき2年目(2014年)は、6月に Li-Na Wei 教授が第2回国際レチノイド研究会をシカゴで開催し、コーディネーターの影近、フランス側コーディネーターである Cecile Rochette-Egly 教授を始め同事業の主要メンバーが集まり、国際レチノイド研究会創設に向けたコンセンサスを、一方国内においては、6月に拠点である東京医科歯科大学において開催された肝細胞研究会において、医科歯科大参加者を中心に同事業メンバーが集まり、日本国内での役割分担について議論し、10月にメンバーの妹尾が秋田大学にて開催した日本レチノイド研究会において、それを確認した。また、下術のように東京医科歯科大と理化学研究所から若手研究者を、それぞれ米国側拠点校であるミネソタ大学と協力機関であるオハイオ大学に派遣した。3年目(2015年)は、6月に研究協力者の汐田が鳥取にて開催した肝細胞研究会(S-1)において最先端の肝細胞研究の情報交換を行うとともに影近/仁科/小嶋/清水らにより本年秋に岐阜で開催する第3回国際レチノイド研究会(S-2)開催に向けたオーガナイザー会議を行った。そこで決めた方針にしたがい、10月に協力機関の岐阜大学学長の森脇が岐阜にて第3回国際レチノイド研究会(S-2)を開催し、日仏伊のコーディネーター並びに主要な協力機関メンバー・協力研究者が一堂に介し、本事業の最終目標である国際レチノイド研究会発足に向けたロードマップを策定した。4年目(2016年)は、第4回学術集会(第4回国際レチノイド研究会)(S-1)を、米国側協力研究者であるテキサス大学の Ethan Dmitrovsky 教授が6月にフロリダにて開催し、2015年の本事業にて国際レチノイド研究会発足に向けた策定したロードマップに従って、将来にわたる安定的な国際会議開催に向けた方策を議論し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させることになった。また、次世代の若手研究者の育成プランを策定し、中間評価のコメントにも沿う形で、対象者を絞って若手研究者を長期間派遣し、共同研究を深めた。さらに、2017年3月に日本側コーディネーターの影近並びに協力機関のメンバーの理研小嶋と慈恵医大松浦が伊国側拠点であるカラブリア大学の Cione 准教授を訪ね、Cione 准教授の共同研究者である Giovambattista De Sarro (Magna Graecia 大学)教授も含めた共同研究方針第2段を策定し、これまで対象としてきた代謝疾患に加えて、変性神経疾患への影

響を調べていくことになった。2018年1月に開催した本事業の総括国際シンポジウム(S-4)では、ロンドン大学のCorcoran教授や本事業メンバーの前田嘉信教授、深澤弘志博士に参加していただき、神経変性疾患領域等についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組み、すなわち影近研で創製し、既に白血病治療薬として我が国で用いられている合成レチノイドAm80(タミバロテン)について、その他のがん、皮膚疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患などへの適応拡大に向けて、大学、企業からなるタミバロテンコンソーシアムを設立し、今後の医療展開の基盤を構築し、これを含めて本事業の総括を行った。なお、2017年6月にイギリスで開催予定であった欧州レチノイド会議(S-1)がキャンセルになったことにより同会議にあわせて開催する第5回国際レチノイド会議で発足させる予定であった国際レチノイドコンソーシアムの立ち上げは、2018年6月に米国コロラド州で開催されるFASEB国際レチノイド会議以降に持ち越しになったが、同FASEBミーティング(実際本プログラムの寄与に依りこれまで「FASEB Science Research Conference on Retinoids」と呼ばれていた学会名が「International Conference on Retinoids」と名称を変えた。)を新たな出発点として、本プログラム終了後の国際コンソーシアムの維持、発展について具体的にディスカッションする体制が確立した。

以上により、東京医科歯科大学を拠点としたレチノイドを始めとする分子標的薬を用いた疾患医科学研究の推進という目標に対して、種々の国内および国際共同研究の推進による疾患医科学研究の基礎研究の進展、国際ネットワーク(コンソーシアム)の立ち上げ(平成30年度予定)を達成することができた。

(5) 社会貢献や独自の目的等

本事業で得られた成果については、138報の論文発表と4件のプレス発表をした。加えて、より分かりやすく国民に情報を還元し、医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつあることを一般の研究者にご理解いただき、さらなるご支援をいただく努力を続けてきた。

東京医科歯科大学のメンバーの平野が、文京区理科支援事業の一環で2015年2月に文京区立茗台中学校にて「五感で感じる分子の世界」というタイトルにて分子の構造の理解から創薬研究の基礎について講義を行った。2015年9月には、医科歯科大にて、メンバーの小川佳宏により、市民向けフォーラム「第4回 東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科 市民講座 糖尿病と「食」一知ってトクするおいしい関係ー」を開催した。2017年1月には医科歯科大にて一般市民向けフォーラムを開催し、研究協力機関の小嶋が、医科歯科大がレチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究のプラットフォーム形成の中心的研究拠点となりつつあることを報告、解説した。また、影近研の平野准教授が、2016年8月文部科学省が指定するスーパーサイエンスハイスクール(SSH)の愛知県立岡崎高等学校の生徒1名を受け入れ、本事業の成果も含め先進的な化学教育および研究指導を行った。

2018年11月に開催したレチノイド研究会(S-2)にて一般学生・市民向けのセッションを設けて本事業の成果を還元するとともに12月に開催したワークショップ(S-3)で一般の研

究者に本事業の成果を還元し、関連の製薬会社をして上市にむけた努力を進めていただくことをお願いし、2018年度からコンパニオン診断に向けた後ろ向き臨床介入試験を実施することとなった。また、影近研で創製し、既に白血病治療薬として我が国で用いられている合成レチノイド Am80 (タミバロテン) について、その他のがん、皮膚疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患などへの適応拡大に向け、大学、企業からなるタミバロテンコンソーシアムを設立し、今後の医療展開の基盤を構築した。

(6) 予期しなかった成果

MYCN コンパニオン診断の可能性に道を開くことができた。また、日仏で別々に行われてきた網羅的研究/バイオインフォマティクスの情報を共有することで、本事業終了後は、さらに一歩進んで AI 技術を取り込んだレチノイド研究についていち早く議論することが出来た。

(7) 今後の課題・問題点及び展望

国内共同研究、国際共同研究が大幅に進んだのに比べて、東京医科歯科大学学内での共同研究に限られたメンバー、限られた領域（肝臓/癌/代謝）でしか進まなかったが、本事業でコンソーシアムを立ち上げることができたので、今後は本コンソーシアムを中心に、毎年確実に他の研究領域を専門とする学内のメンバー間との共同研究を進めていく予定である。

(8) 本研究交流事業により全期間中に発表された論文等

①全期間中に学術雑誌等に発表した論文・著書	138 本
うち、相手国参加研究者との共著	2 本
②全期間中の国際会議における発表	51 件
うち、相手国参加研究者との共同発表	2 件
④ 全期間中の国内発表・シンポジウム等における発表	81 件
うち、相手国参加研究者との共同発表	2 件

7. 平成29年度及び全期間にわたる研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成25年度	研究終了年度	平成29年度
研究課題名	(和文) 合成レチノイドの創製と疾患モデルにおける機能解析 (英文) Development of Novel Synthetic Retinoids and Elucidation of Their Functions in Intractable Diseases Model Systems.				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Li-Na WEI・University of Minnesota・Professor				
29年度の研究 交流活動及び得 られた成果	<p>平成25年度に打ち合わせを行った共同研究方針に基づいて、共同研究を継続した。具体的には、引き続き影近が化合物の合成及び提供を行い、それらを用いた分子生物学的な研究を Li-Na Wei 教授を中心に行った。これまでに、影近が保有する化合物ライブラリーを用いて WEI 教授のスクリーニング系で見いだされた、レチノイドの新たな作用を選択的に発揮する化合物を同定しており、その活性及び選択性を向上すべく、構造展開を行った。更に、本化合物と標的タンパク質との相互作用を解析するとともに、その結果を分子設計へとフィードバックさせ、高活性、抗選択的な化合物への展開を進めている。また、小嶋はペレチノイン (清水(岐阜大))、βアポカロテノイド (Harrison 教授(オハイオ州立大))、ビタミンK誘導体 (影近) が肝細胞癌に発揮する特異的細胞死誘導作用について、引き続きオミックス解析を行ない、標的分子 MYCN を同定した。今年度日本で開催する本事業総括国際シンポジウム (S-4) の際に来日予定の Wei 教授とその結果を討議し、研究のとりまとめと、今後の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした共同研究の方針を吟味した。さらに、2018年3月にコーディネーターの影近と協力機関の小嶋ほか若手メンバー3名がミネソタ大学、小嶋と若手メンバー1人がコロンビア大学を訪問し、5年間の共同研究の総括と事業終了後どのように共同研究を継続するかについて議論した。</p>				

<p>全期間にわたる研究交流活動及び得られた成果の概要</p>	<p>影近がこれまで開発してきた合成レチノイドやその他の分子標的薬、及び小嶋らが研究してきた非環式レチノイド関連化合物を用いて、レチノイドによる生活習慣病、自己免疫疾患、肝炎・肝癌等の難治疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究をお互いの国の若手研究者による論文作成を中心にさらに発展させた。Am80(タミバロテン)については、これまでの癌や肝臓病、血管病(動脈硬化)に対する治療・予防効果に加えてアルツハイマー病を始めとする神経変性疾患や糖尿病などの代謝疾患に対する治療・予防効果を見出すこと(米国、伊国との共同研究)、癌治療に関わる epigenetic 調節機構を明らかにすることができた(米国との共同研究)。作用機構に基づく新規誘導体合成を目的とした網羅的解析技術を導入するとともに各種の新規誘導体を合成し、神経変性疾患領域等に関する次なる共同研究に向けた準備を整えることができた(米国・仏国との共同研究)。一方、非環式レチノイド(ACR)については、構造活性相関研究を進め、ACRの作用機構の中核は、核トランスグルタミナーゼを介する癌遺伝子 MYCN 陽性の肝がん幹細胞の排除であること、同様の作用をビタミンK誘導体やβアポカロテノイドが有することを明らかにし(米国との共同研究)、今後MYCNを指標としたコンパニオン診断技術の開発を目指すことになった。より具体的には、米国参加メンバーである Li-Na Wei 教授(影近)および William S. Blaner 教授(影近)、Earl Harrison 教授(小嶋)との共同研究を推進した。Blaner 教授との共同研究では、影近が合成した化合物を用いて膵臓β細胞機能におけるレチノイドシグナルの重要性を明らかにし論文発表した。Harrison 教授との共同研究では、βアポカロテノイドがペレチノイン様の活性を有することを見出し、引き続き論文推敲中である。Wei 教授との共同研究では、レチノイドの核内での転写制御作用とは異なる新しい作用機構を選択的に発揮する化合物の探索とその作用解析に関して新たに論文投稿した。ペレチノインと同様の化学構造を側鎖に有するビタミンK誘導体を影近が合成し、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認し、論文発表した。非環式レチノイドによる選択的肝癌細胞死のキーステップである架橋酵素トランスグルタミナーゼの細胞核の局在の分子機構を、影近と小嶋がメンバーの留学生(ラジャン シュレスタ君)を共同指導して明らかにし、論文発表並びにプレス発表した。Harrison 教授との共同研究では、同様の化学構造を含有するβアポカロテノイドがペレチノインと同様の癌細胞選択的殺細胞活性を有することを見出して、補足データを取得中である。すなわち、非環式レチノイド、ビタミンK誘導体、βアポカロテノイドの共通の標的分子が CD133 や EpCAM 陽性</p>
---------------------------------	--

	<p>肝がん幹細胞のがん遺伝子 MYCN であり、これらの化合物がタンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼに結合すると同酵素の核移行をうながし、核に移行したトランスグルタミナーゼが MYCN の遺伝子発現を司る転写因子 Sp1 を架橋不活性化することにより MYCN の発現を抑制することで肝がん幹細胞を死滅させることを見出し、論文発表ならびにプレスリリースした。各研究者が保有している化合物と疾患モデル系などの技術を融合した共同研究の継続により、補完的かつ包括的なレチノイド研究が可能となる。共同研究の成果を論文にまとめ、2018 年度中に発足する国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースとした次のステップに前進することができる。</p>
--	---

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 26 年度	研究終了年度	平成 29 年度
研究課題名	<p>(和文) 合成レチノイドの創製と代謝疾患における機能解析</p> <p>(英文) Development of Novel Synthetic Retinoids and Elucidation of Their Functions in Metabolic Diseases.</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授</p> <p>(英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職	<p>(英文) Erika CIONE・University of Calabria・Associate Professor</p>				
29 年度の 研究交流活動 及び得られた 成果	<p>平成 28 年度 (平成 29 年 3 月) にイタリアにて打ち合わせを行った共同研究方針第 2 弾に基づいて、影近およびイタリア国コーディネーターである Erika Cione 准教授を中心に、これまで対象としてきた代謝疾患に加えて、変性神経疾患に有用な合成レチノイドを共同で検証、開発することとした。具体的には、影近が合成する分子標的薬候補化合物を送付し、Cione 准教授並びに Cione 准教授の共同研究者である Giovambattista DE SARRO (Magna Graecia 大学)教授の変性神経疾患動物モデルに与える影響を検討中である。今後は、そのデータに基づき必要に応じて小嶋(理研)がメタボローム解析をする予定であるので、今年度は、小嶋がメタボローム解析系を理研で準備した。</p>				

全期間にわたる研究交流活動及び得られた成果の概要	Am80(タミバロテン)については、これまでの癌や肝臓病、血管病(動脈硬化)に対する治療・予防効果に加えて、糖尿病などの代謝疾患やアルツハイマー病を始めとする神経変性疾患に対する治療・予防効果を見出すことができた(伊国との共同研究)。より具体的には、イタリアコーディネーターである Erika Cione 准教授(影近)との共同研究を推進した。影近が合成した化合物を用い、隣細胞とがん細胞における遺伝子発現調節機構に関して論文が受理された。影近がこれまで開発してきた合成レチノイドを用いて、レチノイドによる変性神経疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究をさらに発展させることができる。生化学研究・オミックス解析の成果をもとに、新規化合物の分子設計へと進展させ、創薬展開を志向したレチノイド研究の推進が可能となる。
--------------------------	--

整理番号	R-3	研究開始年度	平成 27 年度	研究終了年度	平成 29 年度
研究課題名	(和文) 遺伝子改変動物を用いたレチノイドの作用機序解析 (英文) Analyses of Molecular Mechanisms of Retinoid Actions using Genetically Targeting Mice				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Hinrich Gronemeyer・Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology (IGBMC) University of Strasbourg・Team Leader				
29年度の 研究交流活動 及び得られた 成果	平成27年度(平成28年1月)にストラスブール大 IGBMC で開催した日仏ワークショップにて打ち合わせを行ない策定した共同研究方針に基づいて、昨年度(平成28年度)10月から IGBMC の Hinrich Gronemeyer 教授の研究室に、本事業メンバーである東大分生研の藤井講師1名を半年間派遣し、メデイナルケミストとして Gronemeyer 研での核内受容体ホルモン誘導体の精密合成を指導してもらい、逆に Gronemeyer 研や Rochette-Egly 研の若手研究者から核内受容体ホルモンのバイオインフォマティクスや分子生物学を教えてもらう双方向の補完的共同研究を、今年度も引き続き藤井講師1名を9月末まで Gronemeyer 研に派遣して行い、同交流を完了した。本交流により、レチノイドや核内受容体の多様な作用を網羅的に解析する手段の有用性を実証した。今年度日本で開催した本事業総括国際シンポジウム(S-4)の際に MENDOZA PARRA 研究員とそのバイオインフォマティクスを用いて明らかとなった転写因子やシグナル伝達因子について討議し、研究のとりまとめと、今後の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベース				

	とした共同研究の方針を吟味した。
全期間にわたる研究交流活動及び得られた成果の概要	Am80(タミバロテン)については、作用機構に基づく新規誘導体合成を目的とした網羅的解析技術を導入するとともに各種の新規誘導体を合成し、神経変性疾患領域等に関する次なる共同研究に向けた準備を整えることができた(仏国および米国との共同研究)。影近がこれまで開発してきた合成レチノイドを用いて、レチノイドによる生活習慣病や神経変性疾患に対する治療薬開発に向けた国際共同研究を開始することができる。藤井講師派遣による生化学研究やバイオインフォマティクスの成果をもとに、ストラスブール大が有する遺伝子改変動物を用いた <i>in vivo</i> での検証や新規化合物の分子設計へと進展させ、創薬展開を志向したレチノイド研究の推進を開始することが期待できる。2017年9月に大学院生を含む若手参加メンバーのみ5名で仏国拠点機関(ストラスブール大学)を訪問し、ジョイントセミナーの開催、施設の視察等を行い、化学系研究者(国内)と生命科学系研究者(国外)の交流を図り、今後の共同研究についても議論した。加えて、藤井講師や Gronemeyer 研の Marco Antonio MENDOZA PARRA 研究員等の将来 PI 候補若手研究者間における交流の基盤を形成し、その計画に基づき S-4 に Marco Antonio MENDOZA PARRA 研究員が来日・発表した。

7-2 セミナー

(1) 全期間において実施したセミナー件数

	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度
国内開催	2 回	2 回	2 回	2 回	3 回
海外開催	1 回	1 回	0 回	1 回	0 回
合計	3 回	3 回	2 回	3 回	3 回

(2) 平成29年度セミナー実施状況

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第5回国際レチノイド研究会」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “5 th International Conference on Retinoids “
開催期間	平成29年7月13日 ~ 平成29年7月15日 (3日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) イギリス、ロンドン、ロンドン大学キングスカレッジ (英文) King's College London, London, UK
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGEYAMA, TMDU, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職	(英文) Jonathan CORCORAN・ King's College London ・Professor

参加者数 (セミナー中止)

- A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)
- B. 一般参加者 (参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間 (渡航日、帰国日を含めた期間) としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください

セミナー開催の目的	これまで日本、米国、欧州とそれぞれの地域重視で開催されてきた3大陸のレチノイド研究会のアクティビティを、本事業開始をドライビングフォースとして融合し、3大陸の地理的垣根を越えレチノイド研究をグローバル化することを最終目標とする。2013年度イタリアにて始めた第1回国際会議 (イタリア側コーディネーター、Erika Cione 准教授)、2014年度アメリカでの第2回国際会議 (アメリカ側拠点コーディネーター、Li-Na Wei 教授)、2015年度我が国での第3回国際会議 (日本側協力機関である岐阜大学の森脇学長)、2016年度アメリカでの第4回国際会議 (アメリカ側協力研究者、Ethan Dmitrovsky 教授) に引き続き、2017年度は第5回国際会議をロンドン大学の Jonathan Corcoran 教授が大会長となりロンドンにて開催する。2015年の国際会議で策定した国際レチノイド研究会設立に向けたロードマップに基づき、2016年国際レチノイドコンソーシアム設立の動きが始まり、将来にわたり外部グラントを獲得し、継続的に国際会議を開催する方策を立て
-----------	---

	ることを目的としている。我が国からはコーディネーターならびに協力機関のメンバーが参加して、講演を行うとともに、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)設立準備委員会の中核メンバーとしてイニシアティブを発揮し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を発足させる。
セミナーの成果	オーガナイザーの都合により急遽キャンセルとなった。
セミナーの運営組織	本事業により発足予定の国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の中核メンバーであるロンドン大学 Jonathan Corcoran 教授を中心としたオーガナイザーにより運営される予定であった。

整理番号	S-2
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第28回レチノイド研究会」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program 「28 th Retinoids Meeting」
開催期間	平成29年11月18日 ~ 平成29年11月19日 (2日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、神戸、神戸薬科大学
	(英文) Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 和田 昭盛・神戸薬科大学・教授
	(英文) Akimori WADA・Kobe Pharmaceutical University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	なし

参加者数

派遣先 派遣	セミナー開催国 (日本)	
日本 〈人/人日〉	A.	8/ 23
	B.	51
アメリカ 〈人/人日〉	A.	0/ 0
	B.	1
合計 〈人/人日〉	A.	8/ 23
	B.	52

A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>日本レチノイド研究会は、本事業の日本側コンソーシアムの中核をなす研究会であり、第 28 回学術集会は本事業協力研究者である神戸薬科大学の和田教授により開催される。同研究会の活動を国際的なネットワークに拡充する方針に基づく学術集会として、本事業のアメリカ側、フランス側それぞれのコーディネーターの共同研究者を含む国際的に活躍しているレチノイド研究者によるセミナーを行うことにより、本拠点を中心とした国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の発足に向けたより多くの地域を網羅した道筋を議論する。本会と同時に、本事業参加者によるセミナー及び会議、一般学生・市民向けのセッションを設ける予定である。</p>
<p>セミナーの成果</p>	<p>本事業の各国参加研究者およびレチノイド研究者が集結し、これまで本事業で実施した神経変性疾患領域、癌領域、肝臓疾患領域での国内・国際共同研究の最終年度取りまとめに向けた取り組みを議論し、共同研究の成果を 2018 年度中に少なくとも 2 本以上論文発表することになり、本プログラムの領域の研究レベルの底上げに貢献できた。また、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)をベースにした国内・国際共同研究ネットワークの構築の検討など、本事業を核とした国際レチノイド研究ネットワーク形成拡充に向けた具体的な方策をブラッシュアップし、ESF のどのグラントにどのような内容で誰がいつ申請するかについて、2018 年 6 月の FASEB ミーティングでディスカッションするべく影近と小嶋を中心に情報を収集することとなった。また、これらに伴う最先端の創薬研究の知見、技術、人脈を、本事業に組み込み、未だに手薄であるアジア地区（特に中国）を含めた国際的出口戦略のさらなる拡充（そのために中国 Xiamen 大学 Zhang 先生を中心とした交流を活発にすることとなり、実際 2017 年 11 月に Zhang 先生が Xiamen 大学で開催した <i>Asian Federation for Pharmaceutical Science (AFPS) 2017</i>にて小嶋が招待講演し、人脈を広げた）と、S-3 で策定する若手人材育成プランを R-4 にて若手よるセッションを組み実行に移すことを計画した。一般学生・市民向けのセッションを設けることで本事業の成果を社会に還元した。</p>

セミナーの運営組織	本事業の協力研究者である神戸薬科大学の和田教授、および本事業コーディネーターである影近並びに参加研究者からなる幹事により、運営した。		
開催経費 分担内容	日本側	内容	金額
		国内旅費	362 千円
		謝金	36 千円
		消耗品	197 千円
		その他経費（セミナー開催）	1,069 千円
		消費税	3 千円
	(アメリカ) 側	内容	
		外国旅費	
	(フランス) 側	内容	
		外国旅費	
	(イタリア) 側	内容	
		外国旅費	
整理番号	S-3		
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「非環式レチノイドのサイエンス」ワークショップ		
	(英文) JSPS Core-to-Core Program 「Science on acyclic retinoid」 Workshop		
開催期間	平成 29 年 12 月 6 日 ～ 平成 29 年 12 月 6 日 (1 日間)		
開催地(国名、都市名、 会場名)	(和文) 日本、兵庫県神戸市、神戸コンベンションセンター		
	(英文) Kobe Convention Center, Kobe, Japan		
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 小嶋聡一・理化学研究所・特別ユニットリーダー		
	(英文) Soichi KOJIMA・RIKEN・Unit Leader		
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	なし		

参加者数

派遣先 派遣		セミナー開催国 (日本)
日本 〈人/人日〉	A.	9/ 26
	B.	43
合計 〈人/人日〉	A.	9/ 26
	B.	43

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）
 B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください

セミナー開催の目的	本事業にてこれまで実施した非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して国民一般に広く本コンソーシアムの存在を理解していただき、本プログラム終了後も将来にわたり本コンソーシアムの活動を支援していただけるよう、ワークショップ参加の研究者に、本コンソーシアムの趣旨を説明し、国民一般への支持呼びかけの支援をお願いする。
セミナーの成果	非環式レチノイドに関する我が国で初めてのワークショップを開催し、本事業の非環式レチノイドを中心とした分子標的薬に関する国内・国際共同研究の研究成果について研究者コミュニティに情報還元し、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)を紹介して国民一般に広く本コンソーシアムの存在を理解していただき、本プログラム終了後も将来にわたり本コンソーシアムの活動を支援していただけるよう、ワークショップ参加の研究者に、本コンソーシアムの趣旨を説明し、国民一般への支持呼びかけの支援をお願いした。金沢大の本多や本プログラムのメンバーである鳥取大の汐田とのディスカッションを通して、さらにワークショップ受けて関連の製薬会社と行ったディスカッションを通して、近い将来実施される見通しの ACR 治療の際、MYCN 発現量をコンパニオン診断として用いる検査法の有効性検証を同製薬会社の協力の下 2018 年度より実施することとなり、本ワークショップの当初の目的を 9 割強達成できた。

セミナーの運営組織	本事業協力機関の理研小嶋と岐阜大清水により運営し、鳥取大汐田を始めとする協力研究者とのディスカッションを通して上述の成果を達成することができた。		
開催経費 分担内容	日本側	内容	金額
		国内旅費	367 千円
		その他経費（セミナー開催）	114 千円

整理番号	S-4
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「国際シンポジウム」 難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究 (英文) JSPS Core-to-Core Program 「International Symposium」 on international collaborative research for biomedical science and drug discovery against intractable diseases
開催期間	平成 30 年 1 月 29 日 ~ 平成 30 年 1 月 30 日 (2 日間)
開催地(国名、都市名、 会場名)	(和文) 日本、文京区、東京ガーデンパレス及び帝国ホテル (英文) Tokyo Garden Palace, Tokyo, Japan
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 影近弘之・東京医科歯科大学・教授 (英文) Hiroyuki KAGECHIKA・Tokyo Medical and Dental University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	なし

参加者数

派遣先 派遣元	派遣先	セミナー開催国 (日本)	
		A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	4 / 10	
	B.	121	
アメリカ 〈人／人日〉	A.	0 / 0	
	B.	4	
イギリス 〈人／人日〉	A.	0 / 0	
	B.	1	
フランス 〈人／人日〉	A.	0 / 0	
	B.	1	
合計 〈人／人日〉	A.	4 / 10	
	B.	127	

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）
B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>本事業の目的であった国際レチノイド研究会(コンソーシアム)の発足を受けて、本事業の総括を行い、本事業で明らかとなった課題（例本事業でカバーしなかった難治疾患について/次世代にどのようにバトンタッチしていくか?など）について、今後国際レチノイド研究会(コンソーシアム)において東京医科歯科大を我が国拠点として活用して、どのように議論を重ねて解決していくかについて各国コーディネーターを中心に議論を行い、本事業終了後の道筋を立てることを目的とする。</p>
<p>期待される成果</p>	<p>S-1 を主催する予定であったロンドン大学の Corcoran 教授や本事業メンバーで前田嘉信教授、深澤弘志博士に参加していただくことで、本事業の1つの目玉であった神経変性疾患領域についての最先端の成果に基づく共同研究の枠組みを構築した。これを含めて本事業の総括を行うことで、国際レチノイド研究会(コンソーシアム)に引き継ぐ課題を明確にした。Wei 教授に参加してもらい S-1 で行う代謝疾患など今後の課題に対する新たな共同研究の枠組みをより具体的に共同研究に結び付ける方策を策定した。特に影近研で創製し、既に白血病治療薬として我が国で用いられている合成レチノイド Am80 (タミパロテン) について、その他のがん、皮膚疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患などへの適応拡大に向け、大学、企業からなるタミパロテンコンソーシアムを設立し、今後の医療展開の基盤を構築した。また、本事業の交流事業を通して育ててきた若手研究者にどのようにバトンタッチしていくか?これをサポートする国際共同(研究)グラントをどのように獲得していくかについての計画を立案した。具体的には、次世代研究者の育成ワークショップを開催し、我が国から拠点機関(医科歯科大)並びに協力機関(理研/岐阜大/慈恵医大)の若手研究者(ポスドク・大学院生)を参加させ、ラウンドテーブル式の討論等を行った。2018 FASEB ミーティングで発足予定の国際レチノイドコンソーシアムを軸に本事業の交流事業を通して育ててきた若手研究者間で共同研究を発展させること、そのためにこれをサポートする ESF 国際共同(研究)グラントを申請する計画を立案し、ESF のどのグラントにどのような内容で誰がいつ申請するかについて、2018年6月の FASEB ミーティングでディスカッションするべく引き続き影近と小嶋に加えて GRONEMEYER 教授、若手として、藤井、秦、Marco Antonio MENDOZA PARRA 研究員を中心に情報を収</p>

	集し FASEB Meeting で議論することとなった。		
セミナーの運営組織	本事業の日本側コーディネーターである影近が中心となり、協力機関の理研小嶋、慈恵医大松浦がサポートし、運営した。		
開催経費 分担内容	日本側	内容	金額
		国内旅費	95 千円
		消耗品費	84 千円
		その他経費（会場費/事務委託費）	1,030 千円
	(アメリカ) 側	内容	
		外国旅費	
	(フランス) 側	内容	
		外国旅費	
	(イタリア) 側	内容	
		外国旅費	

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

（1）平成29年度実施状況 該当無し

（2）全期間にわたる実施状況概要

該当無し

7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

※中間評価の指摘事項等を踏まえ、交流計画等に反映させた場合、その対応について記載してください。

- ① 神経変性疾患に関する検討にやや遅れがあり具体的な研究計画の提示が必要、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続き、影近、深澤（医科歯科大）を中心に神経変性疾患に関する国内・国際共同研究の推進を図った。
- ② 化合物の供給を担う東京医科歯科大学のグループの研究計画については、海外共同研究先の結果をどのように分子設計にフィードバックさせながら構造展開を進めてゆくのか具体的な指針が欲しい、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続き、ミネソタ大学（Wei教授）、カラブリア大学（Cione教授）との共同研究等で、得られた生物機能の知見をもとに、類縁体の系統的な合成を行うことで、分子設計にフィードバックさせながら構造展開を進めた。
- ③ テーブルディスカッションの導入などの工夫がみられるものの、より深い交流をさせるアイデアがあるとなおよい、との指摘を踏まえ、2016年度に引き続きストラスブール大学IGBMCのHinrich Gronemeyer 教授の研究室に藤井講師を半年間派遣し、メディシナルケミストとしてGronemeyer研での精密合成を指導してもらい、逆にGronemeyer研やRocette-Egly研の若手研究者からバイオインフォマティクスや分子生物学を教えもらう双方向の補完的共同研究を発展させた。
- ④ 研究者だけでなく市民に向けたフォーラムの開催など、研究領域の紹介や研究成果を社会に向けて発信する機会を設けること、との指摘を踏まえ、2016年度(2017年1月)に医科歯科大の市民講演会で協力機関理研の小嶋が「ビタミンAで肝臓癌を予防」というタイトルで講演した。今年度は、国際シンポジウム（S-4）を開催した。

8. 研究交流実績総人数・人日数

8-1 平成29年度の相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	アメリカ	フランス	イタリア	合計
日本	1		()	1/ 84 ()	()	1/ 84 (0/ 0)
	2		()	6/ 114 ()	()	6/ 114 (0/ 0)
	3		()	1/ 9 ()	()	1/ 9 (0/ 0)
	4		6/ 22 (1/ 5)	()	()	6/ 22 (1/ 5)
	計		6/ 22 (1/ 5)	8/ 207 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	14/ 229 (1/ 5)
アメリカ	1	()		()	()	0/ 0 (0/ 0)
	2	()		()	()	0/ 0 (0/ 0)
	3	0/ 0 (1/ 4)		()	()	0/ 0 (1/ 4)
	4	0/ 0 (4/ 16)		()	()	0/ 0 (4/ 16)
	計	0/ 0 (5/ 20)		0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (5/ 20)
フランス	1	()	()		()	0/ 0 (0/ 0)
	2	()	()		()	0/ 0 (0/ 0)
	3	()	()		()	0/ 0 (0/ 0)
	4	0/ 0 (1/ 4)	()		()	0/ 0 (1/ 4)
	計	0/ 0 (1/ 4)	0/ 0 (0/ 0)		0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (1/ 4)
イタリア	1	()	()	()		0/ 0 (0/ 0)
	2	()	()	()		0/ 0 (0/ 0)
	3	()	()	()		0/ 0 (0/ 0)
	4	0/ 0 (0/ 0)	()	()		0/ 0 (0/ 0)
	計	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)		0/ 0 (0/ 0)
合計	1	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 84 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 84 (0/ 0)
	2	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	6/ 114 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	6/ 114 (0/ 0)
	3	0/ 0 (1/ 4)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 9 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 9 (1/ 4)
	4	0/ 0 (5/ 20)	6/ 22 (1/ 5)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	6/ 22 (6/ 25)
	計	0/ 0 (6/ 24)	6/ 22 (1/ 5)	8/ 207 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	14/ 229 (7/ 29)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。(合計欄は()をのぞいた人数・人日数としてください。)

8-2 平成29年度の国内での交流実績

1	2	3	4	合計
0/ 0 (# 0)	1/ 1 (0/ 0)	17/ 38 (# 0)	4/ 10 (159/ 208)	22/ 49 (159/ 208)

8-3 全期間にわたる派遣・受入人数

年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度
派遣人数 (人)	13 (0)	12 (2)	11 (0)	15 (0)	12 (1)
受入人数 (人)	3 (3)	0 (2)	0 (22)	0 (0)	0 (3)

※各年度の実施報告書の「相手国との交流実績」に記載の人数を転記してください。相手国側マッチングファンド等日本側予算によらない交流については()で記載してください。

9. 経費使用総額

9-1 平成29年度経費使用額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	1,034,191	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	7,031,435	
	謝金	42,311	
	備品・消耗品購入費	743,951	
	その他の経費	2,203,958	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	569,154	
	計	11,625,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,162,297	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		12,787,297	

9-2 全期間にわたる経費使用額

(単位 千円)

	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度
国内旅費	346	887	1,566	353	1,034
外国旅費	6,106	6,017	4,762	6,284	7,031
謝金	434	72	0	97	42
備品・消耗品購入費	2,657	1,224	510	1,802	744
その他の経費	2,071	3,340	4,418	2,481	2,204
外国旅費・謝金等に係る消費税(※2)	388	461	371	609	569
合計	12,001	12,001	11,626	11,625	11,625

※各年度の実施報告書の「経費使用額」を千円単位にして転記してください。

※2 平成28・29年度は「不課税取引・非課税取引に係る消費税」となります。

10. 相手国マッチングファンド使用額

10-1 平成29年度使用額

相手国名	経費負担区分	平成29年度使用額	
		現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
アメリカ	パターン1	217,500 [USD]	2,327 万円相当
フランス	パターン1	5,000 [EUR]	66 万円相当
イタリア	パターン1	201,445 [EUR]	2,659 万円相当

※交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。

※経費負担区分

パターン1：日本側研究者の経費は振興会が、相手国側研究者の経費は相手国側学術振興機関等が負担。

パターン2：派遣国が派遣にかかる費用を負担し、受入国が受入にかかる滞在費等を負担。

10-2 全期間にわたる相手国のマッチングファンドの状況概要

