

日本学術振興会研究拠点形成事業（A. 先端拠点形成型）  
事後評価（25年度採択課題）書面評価結果

領域・分科（細目）	医歯薬学・薬学（創薬化学）		
研究交流課題名	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		
日本側拠点機関名	東京医科歯科大学 統合研究機構		
コーディネーター （所属部局・職名・氏名）	生体材料工学研究所・教授・影近 弘之		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター （所属部局・職名・氏名）
	アメリカ	ミネソタ大学	Faculty of Pharmacology・ Professor・Li-Na WEI
	フランス	ストラスブール 大学	Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology・Team Leader・ Hinrich GRONEMEYER
	イタリア	カラブリア大学	Nutritional Biochemistry Lab・Associate Professor・ Erika CIONE

総合的評価（書面評価）

評 価

- A 想定以上の成果をあげており、当初の目標は達成された。
- B** 想定どおりの成果をあげており、当初の目標は達成された。
- C ある程度成果があがり、当初の目標もある程度達成された。
- D 成果が十分にあるとは言えず、当初の目標はほとんど達成されなかった。

コメント

本研究交流は、日本の医薬化学研究の拠点機関である東京医科歯科大学と、医学・生命科学系研究機関の拠点機関であるミネソタ大学（米国）、カラブリア大学（イタリア）、ストラスブール大学（フランス）の4大学から構成される事業であり、東京医科歯科大学独自の化合物ライブラリーを海外3研究機関に提供することで、新たな薬効の発見と標的分子の同定を行うことが研究目標である。レチノイドを基盤とした国際共同研究により、分子標的薬としての利用、応用性が期待できる研究が繰り広げられ、一部の研究成果は臨床現場までに影響を与える研究へと進展してきたことは高く評価できる。歴史ある国際共同研究をさらに学術面で異なる研究領域へも発展することが大いに期待できる。

若手研究者と大学院学生が国際セミナーや国際学会に参加し発表するためのセミナーを適切に企画し、海外協力機関への若手研究者長期及び短期派遣、ラウンドテーブル形式討論によるワークショップ開催等の工夫を積み重ねている。今後も継続して日本人若手研究者をこの国際連携に参加させることで、国際的に通用する研究者の輩出につながるであろう。それらの若手研究者が発足予定となっている「国際レチノイドコンソーシアム」において次代の中心となり、さらに国際的な視野と連携を持って活躍されることも期待できる。

本事業課題の「レチノイド創薬」研究に関する成果を解説するために、一般市民向けのフォーラムやワークショップを開催し、中高校生向けには出前授業や大学の研究に参加し研究指導するなど広報活動にも積極的である。さらに研究成果を産業に活用するため、製薬企業などと接触し産学共同研究の可能性を探るなど社会貢献や社会への還元にも寄与している。

他方、主要メンバー以外の国内の事業参加者の国際連携への貢献が限定的である点は否めず、本事業では参加者リストに多くの研究者が記載されているが、それらの研究者の成果が見えづらい。また、海外のグループの関わり合いにおいて、海外研究者との共同研究による論文等の業績も十分とはいえない。

全体としては本プロジェクトの当初の目標は概ね達成され、事業終了後も当該研究機関が我が国の本研究領域の中核として研究を進めていくことが期待できると評価する。

## 1. これまでの交流を通じて得られた成果

観 点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究交流活動を通じて「学術的側面」「若手研究者の育成」「国際研究交流拠点の構築」の観点から成果があったか。</li> <li>・ 研究交流活動の成果として優れた研究業績が発表されたか。</li> <li>・ 本事業により得られた成果の社会への還元があったか。</li> <li>・ 当初予期していなかった活動成果があったか。</li> </ul>
-----	--

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上の成果があった。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね成果があった。 <input type="checkbox"/> ある程度成果があった。 <input type="checkbox"/> 成果があったとは言えない。
コ メ ン ト
<p>・ 研究交流活動を通じて「学術的側面」「若手研究者の育成」「国際研究交流拠点の構築」の観点から成果があったか。</p> <p>&lt;学術的側面&gt;</p> <p>研究交流課題名に合致した難治疾患治療薬の開発を目指す 3 つの創薬志向型共同研究を東京医科歯科大学の主導で立ち上げ、東京医科歯科大学独自の技術・知財を利活用し、かつりポジショニングによる適応拡大が期待できる新しい研究成果が着実に生み出されている。</p> <p>レチノイドやその誘導体を癌、精神疾患、免疫疾患、代謝性疾患、動脈硬化、肝硬変に対する分子標的薬としての応用を目指し、主にアメリカとイタリアとの国際共同研究を通じて、神経変性疾患や代謝疾患へも効果を見出す可能性がある適応範囲を広げるところまで発展させた。免疫疾患に対する研究進展の具体的記載がないことや、イタリアの研究機関との共同研究成果が見えにくいのが、新規誘導体の系統的な合成も軌道に乗り、今後さらなる成果が期待できる。</p> <p>&lt;若手研究者の養成&gt;</p> <p>この 5 年間を通して、アメリカ、フランス、イタリアへと全期間を通じて日本の若手研究者が海外の拠点へ派遣され、若手研究者と大学院学生が国際セミナーや国際学会に参加し英語で発表、ディスカッションする機会を数多く提供している。若手教員に限られるが共同研究推進のために短期から中長期にわたる海外滞在支援も積極的に行い、若手研究者の育成がなされている。またフランスには期間延長により 1 年間の将来が囑望される研究者の派遣がなされたことも意義がある。連携相手側からも若手研究者を継続して受け入れた点は評価できる。交流にも若手研究者が主体となるラウンドテーブル形式討論によるワークショップや研究分野を補完する形で受け入れ若手研究者との交流を進めてきた点も工夫を感じる。</p> <p>&lt;研究教育拠点の構築&gt;</p> <p>日本の拠点機関である東京医科歯科大学が国内の 3 つの協力機関を束ねて医薬化学研究の中心となり、海外の医学・生命科学系研究機関（ミネソタ大学（米国）、カラブリア大学（イタリア）、ストラスブール大学（フランス））との技術・知財の相互提供と人的交流を積極的</p>

かつ継続的实施で、日本を核とした海外共同研究を効率的に推進できる体制を構築した。

代表者及び事業参加者の主要メンバーが主体となる国際レチノイド研究会を基盤に、国際ネットワーク構築が着実に進み、国内の関連研究者のみならず、各国の海外コーディネーターと国際会議を利用して密に議論を重ね、東京医科歯科大学のイニシアティブにより「国際レチノイド研究会（コンソーシアム）」立上げ（平成 30 年度予定）段階にまで到達した。主要メンバー以外の国内の事業参加者がこの国際拠点へ関わる点が限定的である点是否めないが、今後異分野交流を推進していくための基盤は整ったといえる。

- ・ 研究交流活動の成果として優れた研究業績が発表されたか。

本研究交流事業により期間中に全体で 138 報の査読がある論文発表、51 件の国際会議における発表、81 件の国内・シンポジウム発表がなされ、十分な成果を上げている。ただ、その殆どは日本国内における単独あるいは共同研究の成果であり、共著が全体の発表論文数に比べて少ない印象であり、現時点では十分な国際共同研究が進められての研究業績があったとは認めにくい。短期的な成果にとらわれず、本事業を契機に育んだ人的交流と国際ネットワーク、共同研究を絶やすことなく、今後も継続、維持し、長期的な展望で若手研究者の育成に尽力されることを切に期待している。

- ・ 本事業により得られた成果の社会への還元があったか。

「レチノイド創薬研究」に関する研究交流の意義と成果を解説するために、2015 年、2017 年、2018 年に一般市民、学生向けのフォーラムやセッションが開催され、東京医科歯科大学で開催された市民講演会やレチノイド研究会での一般学生・市民向けのセッション、中高校生を対象としたアウトリーチ活動（中高生向け出前授業や高校生が大学で研究参加し研究指導を受ける）によって、本事業により得られた成果の社会への還元がなされている。

また、得られた研究成果を発展させ、産業に活用するために臨床介入試験につなげ、製薬企業と産学共同研究の可能性を探っている。

今後さらに、ホームページ等で、より広範囲に分子標的薬の創製が進められていることを国民に情報還元を行うことなども期待する。

- ・ 当初予期していなかった活動成果があったか。

米国およびフランスとの 2 つの国際共同研究から、当初は予期していなかった新たな共同研究のシーズが生み出され、製薬会社と連携して MYCN コンパニオン診断に向けた後ろ向き臨床介入試験の実施が決定したことは、Bench to Bed を目指した研究目標に対して前進する大きな成果と考える。レチノイド化合物のケミカルバイオロジー的研究にオミックス解析を加わることで、新規の創薬分子を同定した点は想定以上の成果と言える。さらに、異分野の国際連携において、特にバイオインフォマティクスの手法を積極的に取り入れ、AI の活用も視野に進めることを目指せる状況は当初予想ではなかったものである。

## 2. 研究交流活動の実施状況

観 点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究交流目標達成に向けて、「共同研究」「セミナー」「研究者交流」を適切に計画し、実施したか。</li> <li>・ 国内外の拠点機関及び協力機関間の実施体制・協力体制等は適切であったか。</li> <li>・ 研究交流活動の実施にあたり、適切に経費が執行されたか。</li> <li>・ 相手国において交流を行うに十分なマッチングファンドが確保されていたか。</li> <li>・ 中間評価における指摘事項等について適切に対応されたか。</li> </ul>
-----	--

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上に効果的に実施された。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね効果的に実施された。 <input type="checkbox"/> ある程度効果的に実施された。 <input type="checkbox"/> 効果的に実施されたとは言えない。
コメント
<p>・ 研究交流目標達成に向けて、「共同研究」「セミナー」「研究者交流」を適切に計画し、実施したか。</p> <p>「共同研究」「セミナー」「研究者交流」については、5年間を通じて継続して取り組みながら、さらに改良する工夫を積み重ねてきたといえる。</p> <p>「共同研究」については、それぞれの研究課題に合わせた役割分担が明確に決められており、それに基づいて計画的に研究が行われている。平成25年度に開始されたアメリカとの共同研究では、東京医科歯科大学で合成されたレチノイドや非環式レチノイドを用いた癌を中心とした研究が進展し、活発な研究者交流もなされ成果を上げた。またフランスとの共同研究は平成27年度から開始されたが、日本人若手研究者の長期派遣による双方向の技術指導や大学院生を含めた研究交流などが活発になされた。またアメリカも含めた国際共同研究により神経変性疾患の研究も進められるなどの成果が得られている。一方で、平成26年度から開始されたイタリアとの共同研究では、神経変性疾患動物モデルを使用した合成レチノイドなどの評価が期待されたがその成果が示されていないのは進捗が遅いという印象が残る。</p> <p>「セミナー」に関しては、毎年、定期的実施され、かつ一定数の人数が参加していることから、学会として定着しある程度のプレゼンスを示しているように思われる。具体的には、国際会議は、キャンセルされた最終年度以外は、年1回開催されており、国内会議を含めセミナーは、計画的に実施されていると判断できる。国際レチノイド研究会と連携させ、複数のワークショップ等を実施し、国際共同研究をより高いレベルへと発展させた工夫がある。</p> <p>「研究者交流」では、共同研究の打ち合わせと国際会議への参加・発表のような短期滞在以外にも、若手研究者の中期間滞在を導入し、相互補完的な共同研究への発展が見込めるより密接な交流も実施されている。研究者交流の観点からは、若手研究者の派遣や受入に関しても事業期間内に改良しながら、より良い形へとつながっている。他方、受入（若手）研究者の数がもう少し多くなれば良かった印象である。</p>

- ・国内外の拠点機関及び協力機関間の実施体制・協力体制等は適切であったか。

東京医科歯科大学内ならびに国内協力機関間の実施体制・協力体制に関しては、東京医科歯科大学を中心として多くの大学や研究機関、製薬会社などが協力機関、協力研究所として参加者リストに上げられており、広範な研究協力連携体制が構築されているように見えるが、研究業績に名前が記載されているものの、研究実施体制や協力体制はあまり明確ではないように感じられる。国外ではイタリアの協力機関の本研究への関与が明確にされていない、国内の主要メンバー以外のこの国際交流への関わりが現時点で明確ではない点が残念であるが、海外の協力機関との連携も密にとれており、国際的なコンソーシアムを形成できているといえる。

- ・研究交流活動の実施にあたり、適切に経費が執行されたか。

全研究期間において経費の半分以上が外国旅費及び国内旅費として執行されており、その中でも外国旅費に殆どの経費が割り当てられており、業推進にあたっての経費執行は適切であると判断できる。

- ・相手国において交流を行うに十分なマッチングファンドが確保されていたか。

国ごとに強弱はあり、日本の拠点機関に比べれば十分とは言えないが、各国ともに若手研究者を日本へ派遣することが可能なマッチングファンドを確保している。相手国が確保している予算はある程度あるものの、5年間で海外からの派遣人数や日数はやや物足りない印象である。一方向の研究者派遣では、真の国際交流として発展は望めないのが、両国間で同質の人的交流を促進することが今後の課題の1つと思われる。

- ・中間評価における指摘事項等について適切に対応されたか。

参加者がどのような形で本事業に貢献したか具体的な対応の詳細は記載されていない、あるいは国際共同研究による共著論文が非常に少ない点から成果が十分出ているとは見えづらいといった点はあるが、全般に中間評価を踏まえた対応を行っているといえる。

神経疾患に対する研究の遅れに対して、積極的にアメリカやイタリアとの連携を推進し、効果のある可能性のあるレチノイド化合物を見出すまでに至っている点は評価できる。

また、それまで海外派遣は短期滞在を主に行っていたが、若手教員を半年間、共同研究先に派遣することで、お互いの研究のノウハウを相互に教授し、双方向の補完的共同研究に発展させており、若手育成と国際交流を実現しようとする意思を感じる。

さらに、社会還元に関しても、研究者に向けた学会やシンポジウム以外に、一般市民を対象とした市民講演会「ビタミン A で肝臓ガンを予防」などを企画したり、中高生向けに出前講義や学生を大学研究室に受け入れて直接研究指導する体験型学習を実施することで、レチノイドの科学に関する知識と研究の意義を広く社会に紹介し、成果を医療現場へとつなげる努力は高く評価できる。

### 3. 今後の研究交流活動計画

観 点	・ 事業終了後も世界的水準の国際研究交流拠点として、継続的な研究交流活動の実施が期待できるか。
-----	---

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上の成果が期待できる。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> ある程度成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> 成果が期待できない。
コメント
・ 事業終了後も世界的水準の国際研究交流拠点として、継続的な研究交流活動の実施が期待できるか。  この 5 年間で国際共同研究とともに国内共同研究において大きな進展があった。海外協力機関との学術面でも若手交流の面でも非常に有機的で密な関係をこの事業で発展させることができた点は今後への大いなる期待を抱かせるものである。すでに実績を有するメンバーが核となり「国際レチノイド研究会（コンソーシアム）」を立ち上げることが計画されており、東京医科歯科大学を拠点として、レチノイドによる癌等の疾患に対する分子標的薬の創製と基礎研究の推進を目指した国際レチノイドコンソーシアムの発足も予定されていることから、発足が現実的になれば継続的な研究交流活動の実施が期待できる。 東京医科歯科大学及び理化学研究所の主要メンバー以外の参加者がどのように今後関わっていくのかについては、大枠での流れはわかるものの、まだ具体的な展望が見えていない。今後は、さらに異なる研究領域へとレチノイド研究を広げる工夫を継続し、コンソーシアムを基盤に各種予算獲得へとつながることが望まれる。