

日本学術振興会研究拠点形成事業（A. 先端拠点形成型）  
中間評価（25年度採用課題）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 研究・産学連携推進機構		
研究代表者 所属 職 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	研究代表者 所属 職 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 ・ Cecile ROCHETTE-EGLY
	イタリア	カラブリア大学	Nutritional Biochemistry Lab ・ Associate Professor ・Erika CIONE

評 価	
A	想定以上の成果をあげつつあり、当初の目標の達成が大いに期待できる。
<b>B</b>	想定どおりの成果をあげつつあり、現行の努力を継続することによって目標の達成が概ね期待できる。
C	ある程度の成果をあげつつあるが、目標達成のためには一層の努力が必要である。
D	成果が十分にあるとは言えず、目標の達成が期待できないため、経費の減額または中止が適当であると判断される。
コメント	
<p>レチノイドの化学を基盤において、生化学、薬理学、分子生物学などの周辺基礎分野及び臨床面での応用を目指す研究者がプロジェクトに参画し、順調に交流が活発化されており、相互に補完しあえるトータル・サイエンスとしての研究交流が構築できている。レチノイド及びその周辺領域の研究を行っているグループ、研究者の数が世界的に見ても程良い規模であることから、相互の研究交流・研究補完といった連携が取りやすい領域なのであろう。</p> <p>学術面においては、本事業の中間時点において、レチノイドの分子標的薬としての新たな機能が見つかりつつあり、さらなる発展が期待される。交流の成果として、論文発表（18報）、若手研究者を中心とした国際会議（26報）、国内シンポジウムにおける研究発表（45報）が行われており、一定の評価ができる。ただし、国際共同研究が、日本発低分子薬の生物評価に焦点が当てられており、成果を得るまでに時間が必要とされる性格上、主要な学術的成果として臓器細胞におけるレチノイドシグナルに関する知見を得るに留まっている。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であろう。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。</p> <p>加えて、若手研究者の研究交流を推進することで、グローバルな視点を持った人材育成を本プロジェクトの目標の一つとしているが、国際共同研究、国際交流は精力的かつ適切に行われており、研究活動に参加する若手研究者や大学院生の国際的感覚の獲得にも大いに役立っていると思われる。ただ、現状では、国際セミナー、短期の派遣が中心であり、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よいと思われる。広く研究発表機会を与えるのもひとつの方法だが、対象者を絞った長期間の派遣や海外学生の英語での指導など、より深い人的な交流を図る努力を望みたい。</p> <p>特筆すべき成果としては、本事業を起点として、これまでそれぞれの地域で個別に行われていたミーティングを国際レチノイドシンポジウムとして統括した国際研究交流の場が設けられたこと、また、国際レチノイド研究会が発足する見通しとなった点が挙げられ、本事業の成果が、日本だけでなく、国際的な当該分野へのネットワーク作りに貢献したという観点から評価できる。今後、日・米・欧の各研究会が連携した「国際レチノイド研究会」組織となることで、この領域の研究展開が更に加速するものと期待できる。今後、「国際レチノ</p>	

イド研究会」組織を中心に、さらなるグラント獲得に向けた具体的な方策を検討してほしい。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も、スポンサーシップの獲得などに有効であろう。

国内外の機関との協力体制については、本事業に参加しているアメリカ、フランス、イタリアの研究者、研究機関についても十分な研究遂行能力を有するとともに、共同研究、国際交流推進に協力的であると判断される。一方、国内の協力研究機関の貢献度については現在のところまだ明確には見えないため、国内の各グループの役割分担をもう少し明確にし、より戦略的な計画を練り直すことも必要と考えられる。中間報告でその成果を求めることが理に適うとは考えないが、新しい共同研究が実を結ぶことを期待して、最終報告書では5年トータルのアウトプットを期待する。

本プロジェクトの上半期では成果が着実に積み上げられており、現状の努力を継続的かつより精力的に展開することで、プロジェクト後半および事業終了後においても当該研究機関が共同研究拠点として継続的に機能を発揮し続けることが期待できる内容であると評価する。

## 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」「若手研究者の養成」「研究教育拠点の構築」の観点から成果があがっているか。</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ているか。</li> <li>・ 研究交流活動の成果から発生した波及効果はあるか。</li> </ul>
--------	---

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上の成果があがっている。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね成果があがっている。 <input type="checkbox"/> ある程度成果があがっている。 <input type="checkbox"/> 成果があがっているとは言えない。
コ メ ン ト
<p>・ 研究交流活動を通じて「学術的側面」「若手研究者の養成」「研究教育拠点の構築」の観点から成果があがっているか。</p> <p>&lt;学術的側面&gt;</p> <p>本研究交流活動はビタミンAおよびその誘導体であるレチノイドを基盤化合物とし、国内外の共同研究を通じて、難治性疾患に対して分子標的薬を創製し、高度の研究成果の創出、若手研究者の育成、研究拠点の構築を行おうとするものである。レチノイドの化学を基盤において、生化学、薬理学、分子生物学などの周辺基礎分野及び臨床面での応用を目指す研究者がプロジェクトに参画しており、相互に補完しあえるトータルな研究交流が構築できている。本事業開始時のレチノイドの対象疾患は主に癌であったが、精神疾患、免疫疾患、代謝疾患、生活習慣病などへの展開の可能性が検証された。その結果、国際共同研究なども通じ、当初の対象疾患である癌領域について新たな知見を蓄積するとともに、代謝疾患に対しても有用な薬物候補となることを明らかにしつつある。さらに肝炎に対する作用も新たに見出されている。とりわけ、コーディネーター（東京医科歯科）と米国チームとの国際共同研究を中心に成果が見られ、2015年に共同で論文発表が行われていることは評価できる。作成中の論文もあるとのことで、順調に研究が推移している。現時点では十分な学術的成果が得られているものと判断できる。一方、前半期の主要な成果発表に貢献したのは主要メンバーに限られているようである。本事業によって新たに開始された共同研究が成果発表として結実するにはある程度時間が必要であるが、事業終了までに参加者がどのような形で本事業に参画し貢献したかが明確に示されるような成果報告を期待したい。</p> <p>&lt;若手研究者の養成&gt;</p> <p>若手研究者、大学院学生の国際性向上と研究推進を目的に、国際レチノイドシンポジウムでの研究発表や短期派遣が活発に行われており、研究交流活動を基盤とする若手研究者の育成も進みつつあると判断できる。しかし、英語による発表は確かに重要であるものの、短期的な訪問をベースとした交流ではなかなか成果に結びつきにくいことも考</p>

えられ、他の交流形式の導入を含めたプログラムの構築が必要であるとする。そのなかで、ラウンドテーブル形式の討論のようにインタラクティブな活動を取り入れたことは評価できる。後半期には1～2か月の交換留学や、若手研究者に外国人学生の英語での指導を任せるなど、より一層密度の濃いプログラムを考案し、ぜひ本事業で構築した国際的ネットワークを継承し発展的に育ててゆける若手研究者を育成してほしい。

#### <研究教育拠点の構築>

東京医科歯科大内の研究者交流プラットフォームを整備し、また、研究成果を大学院の教育に還元する仕組みも構築されつつあり、国内基盤構築は成果が出ていると考えられる。実用化を指向した医療に有用なものづくりおよび人材育成基盤として本事業をさらに推進することで、国際的な観点からも研究教育拠点の構築に結びつくものと考えられる。

- ・ 研究交流活動の成果として優れた研究業績が発表されているか。

約2年半にわたる研究期間での発表論文数としては、若干少ないのではないかという感はある。しかし、研究成果の取りまとめなどに時間を有することも考えられ、決して優れた研究成果が出ていないというものではなく、中間地点としては十分にクリアしているものと考えられる。国際共同研究での成果があがりつつある状況から、プロジェクト後半期に期待がもたれる。

また、国際学会や国内学会・シンポジウムでの発表が多いことも評価できる。ただし、例えば国際学会発表26件中、大半が主要メンバーの研究室で行われたものであるようなので、後半期には他の国内参加者の一層の成果発表を期待したい。

- ・ 研究交流活動の成果から発生した波及効果はあるか。

プロジェクトがスタートした以降に協力機関がいくつか追加されており、本プロジェクトを起爆剤として、東京医科歯科大学を中心とした国内外での研究グループの広がりがみられる。また、本事業をきっかけとして、国際レチノイドシンポジウムの開催が決定し、すでに海外拠点を中心に2回開催されていることは、本研究分野の国際的な発展を実現するうえで日本のリーダーシップが発揮されていることを示す好ましい成果と考える。

## 2. 事業の実施状況

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、実施しているか。</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るか。</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ているか。</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るか。</li></ul>
----	---

評価
<ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="checkbox"/> 想定以上に効果的に実施されている。</li><li><input type="checkbox"/> 概ね効果的に実施されている。</li><li><input type="checkbox"/> ある程度効果的に実施されている。</li><li><input type="checkbox"/> 効果的に実施されているとは言えない。</li></ul>
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、実施しているか。</p> <p>研究交流目標達成に向けた「共同研究」「セミナー」「研究者交流」に関しては極めて適切に実施されているものと判断される。特に、国内・海外で3回のセミナーが開催されており、研究者間の交流は十分に図られていると考えられる。国際的に通用する若手研究者もしくは学生の育成という本事業の柱である目標を確実に達成するために、学会発表や短期訪問以外のアイデアがあるとなお良い。実際、海外で実効性のあるネットワークを構築するには、大勢に薄くチャンスを与えるよりも、対象者の人数を絞って長期間の派遣の機会を与えて密度の濃い経験をさせ、フィードバックさせる方向も検討する意義があるのではと感じる。海外拠点からの受入者については助教レベルの若手研究者に指導を一任し、アイデアの議論、実験の立案から全てを英語で行わせるのも一案であろう。</p> <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るか。</p> <p>東京医科歯科大と理化学研究所以外の協力機関との連携については、わかりにくい面もあるが、本事業に参加している研究機関研究者の多くが、レチノイドについて世界レベルで討論する場である国際レチノイドシンポジウムの主要メンバーとして活躍しており、研究レベルの向上に寄与しているだけでなく、国際共同研究あるいは交流事業を通じた全体のレベルアップに大変協力的な体制が構築されている。</p> <p>・ 研究交流活動の実施にあたり、適切に経費が執行されているか。</p> <p>総額の50%以上が外国旅費に割り当てられており、事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。</p>

・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るか。

若手研究者を一定期間日本へ派遣するには必ずしも十分な金額とはいえないものの、3か国とも各種の予算確保がされている。双方の若手研究者がそれぞれの拠点国に一定期間滞在し、実効力のあるネットワークを構築させることが、日本の学術研究の将来に向けて重要な投資となると考えられるので、今後「国際レチノイド研究会」として各種グラントやスポンサーシップ等により、若手研究者の渡航費、滞在費等の確保を目指してほしい。

### 3. 今後の研究交流活動計画

観 点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 目標達成に向けた計画が具体的であり、かつ実現性の高い内容となっているか。</li> <li>・ 今後の課題がある場合には、それを検討し、適切に対応しているか。</li> <li>・ 経費支給期間終了後も、当該分野における国際研究教育拠点として継続的な活動を行うネットワーク構築が期待できるか。</li> </ul>
-----	--

<b>評 価</b>
<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。
<b>コメント</b>
<p>・ 目標達成に向けた計画が具体的であり、かつ実現性の高い内容となっているか。</p> <p>日本のリーダーシップによる「国際レチノイド研究会」の発足に向けたロードマップが示されており、これまでの日・米・欧の各研究会の交流によりその基盤が構築されている。また、今後の研究成果の実用化に向けて、拠点校としての組織体制、人材育成の方策が構築されており、実現性は十分にあると考えられる。1点付け加えるとすれば、本事業の研究面での特色は、レチノイドを分子標的薬として、様々な対象疾患に展開する点にあり、これについては大変チャレンジングな課題ではあるが、がん以外の疾病、特に神経変性疾患に対する化合物の有効性の検証に遅れがみられるようであり、誘導体合成について2年間の成果に基づいた今後の設計指針が不明な部分もあるため、がん以外の分子作用機序解明研究に関しては、動物疾患モデルによる生物学的検討を行うなど、より具体的な計画が求められる。切り口の異なる研究者からなる国際交流、共同研究を通じてこのチャレンジングな課題に臨んでいただきたい。</p> <p>・ 今後の課題がある場合には、それを検討し、適切に対応しているか。</p> <p>若手研究者の更なる交流に向けたマッチングファンドの取得について、方略がまだ不十分かと思われるが、問題点は把握されている。相手国側での新たな予算獲得の実現には一流誌への論文発表等の顕著な成果発表が求められ、時間がかかることが懸念される。日本側でも、若手を海外拠点に送り、技術を取得し、ネットワークを構築させて帰国させるための別予算取得の検討を望みたい。将来につながる国際共同研究体制の構築を期待する。</p> <p>また、研究成果や人材交流を通じた大学院教育への還元、更に市民向けのフォーラムの開催など研究成果の社会への還元を具体化するとよい。</p>



・経費支給期間終了後も、当該分野における国際研究教育拠点として継続的な活動を行うネットワーク構築が期待できるか。

経費支給終了後に共同研究が継続するか否かは今後の成果次第とも考えられ、現時点では判断が難しい。本事業における海外拠点との共同研究は、日本で開発された低分子化合物の生物評価を行うものであり、生物評価の成果発表には時間が必要で、事実、論文発表はまだ1報に留まっている。

しかしながら、当該分野における国際シンポジウムを立ち上げ、国際学会を発足させるなど、当該分野の発展にとって日本のみならず国際的に利益となる貢献がなされていること、拠点校としての研究支援を含めた組織体制がしっかりとしており、研究交流グループの更なる拡大が期待できることから、国際研究教育拠点として継続的に機能することが十分期待できる。