

平成27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)	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		
コーディネーター 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	コーディネーター所属・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

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

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科学について、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(平成元年から毎年)、米国 FASEB Summer Research Conference(平成2年から隔年)、欧州レチノイドミーティング(平成2年から毎年)を定期的に開催しており、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。平成26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などの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

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】

- 1) 1年目に影近を中心に研究協力機関の PI が若手研究者を伴い米国研究拠点および協力機関を訪問した。Am80 (タミバロテン)や非環式レチノイド(ペレチノイン)に関し若手研究者向けワークショップを開催して若手研究者同士の交流を始め、その折策定した計画に基づき、2年目に若手研究者が再度米国研究拠点および協力機関への長期の滞在による共同実験を実施し、現在その研究成果を論文にとりまとめている。
- 2) 国内関連シンポジウム、ワークショップに米・仏・伊のコーディネーターに参加してもらい、彼女達を糊として国内共同研究のネットワークを強固にし、精神疾患、代謝疾患、がん、肝炎を対象とした共同研究を推進した。
- 3) 本事業を契機に国際レチノイド研究会設立を目指し、その前段階として毎年4か国持ち回りで国際レチノイドシンポジウムを開催することとし、各国のコーディネーターが主催した。1年目はイタリア研究拠点が、2年目はアメリカ研究拠点が開催し、3年目の本年は我が国研究協力機関(岐阜大)が開催する。研究交流の足場を形成、東京医科歯科大学を中心とした共同研究のきっかけを与えるとともに、毎回本事業参加メンバーを中心に日本側若手研究者の積極的参加を促し、次世代研究の中核を担う若手研究者の教育を実践している。
- 4) 研究拠点校である東京医科歯科大学では、医歯学と理工学との人材交流を図る各種融合型セミナーの開催、共同研究・共同事業推進のためのプラットホーム(医歯工連携実用化施設)の構築、大学での研究成果の医療応用(実用化)を目指した医療イノベーション推進センターの設立、専門分野以外に知的財産、マネジメント、国際動向等を学ぶ新しい大学院博士課程カリキュラムの構築といった組織改編や教育改革を行い、本事業の共同研究、人材育成に活かしている。

以上の成果を基に、後半2年半、4研究拠点を中心とした共同研究の更なる発展を図り、目標達成に向けたロードマップを作成した。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成27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

【概要】

東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構及び生体材料工学研究所を中心として、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目指し、レチノイドによる生活習慣病、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、米国参加メンバーの 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の 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 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た(業績 27)。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(業績 28)、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認(業績 30)、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様の癌細胞選択的殺細胞活性を有することを見出して、現在論文にまとめている。さらに、影近が合成した化合物が代謝疾患モデルに与える影響を Cione 准教授が調べ、代謝疾患における創薬展開に向けた共同研究を開始した。一方で、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(複数)を行った。

○セミナー

	平成25年度	平成26年度
国内開催	2 回	2 回
海外開催	1 回	1 回
合計	3 回	3 回

【概要】

1年目6月に影近が東京医科歯科大学で開催したケミカルバイオロジー学会・サテライトシンポジウム(S-1)に主要メンバーが集まり本事業の計画を策定し、同年7月に米国コーディネーターの Li-Na Wei 教授に来ていただき、キックオフシンポジウムにて内容を確認した。その計画を基に同年夏に研究協力者の高橋が主催したレチノイド研究会学

術集会(S-2)までに影近を中心に、理研(小嶋)/慈恵医大(松浦)/岐阜大(森脇・清水)を軸とした協力機関によるサポート体制、さらには、星薬科大(高橋)/鳥取大(汐田)/神戸薬科大(和田)による国内研究協力体制を構築した。秋に伊コーディネーターの Cione 准教授が開催した第1回国際レチノイドシンポジウム(S-3)と、秋から冬にかけて実施した研究者交流により国際研究協力体制を形成した。これを基盤とし、2年目は、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進展させ、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付与することを目指し、6月に米コーディネーター Wei 教授が第2回国際レチノイドシンポジウムをシカゴで開催し(S-1)、日本側コーディネーター影近、仏コーディネーター ストラスブール大 Rochette-Egly 教授を始め同事業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得た。一方、国内では、6月に東京医科歯科大学・仁科が主宰した肝細胞研究会(S-2)において国内での役割分担について議論し、10月に研究協力者妹尾が秋田大にて開催した日本レチノイド研究会(S-3)において、それを確認した。3年目は、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回国際レチノイドシンポジウム(S-2)開催に向けたオーガナイザー会議を行った。

○研究者交流

【概要】

1年目秋から冬にかけての影近を中心とした研究協力機関 PI の若手研究者を伴う米国研究拠点、協力機関訪問(R-1)を通して強化もしくは新たに構築した、影近-米ミネソタ大 Wei 教授の共同研究を中心に、影近-米コロンビア大 Blaner 教授、影近-イカラブリア大学 Cione 准教授、小嶋-米オハイオ州立大学 Harrison 教授による国際研究協力体制を基盤とし、2年目は、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進展させ、また、9月と2月に東京医科歯科大学と理研から若手研究者を、それぞれ米国側拠点機関であるミネソタ大学と協力機関であるオハイオ州立大学に派遣し、一定期間滞在させ、上述の分子標的薬に関する相互補完的な共同研究を進めた(R-1)。さらにS-3の際にイタリア側コーディネーターの Cione 准教授に来日してもらい、代謝疾患に関する共同研究の具体的計画を策定した(R-2)。国際共同研究に加えて、国内においても東京医科歯科大学を拠点として、レチノイド及び関連化合物の医薬応用基盤構築を目指した共同研究(複数)を開始した。

(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

申請時は、Am80 (タミバロテン)/非環式レチノイド(ペレチノイン)並びに本提案研究によって新たに開発したレチノイドを始めとする新規分子標的薬を用いて、これまで成功例を収めてきた癌に加えて、アルツハイマー病などの精神疾患、リウマチやアトピー性皮膚炎、クローン病などの免疫疾患、糖尿病・メタボリックシンドロームなどの代謝疾患、動脈硬化、肝炎など、生活習慣病や難治性疾患に対する有効性を検証するとともに、選択的癌細胞殺傷作用や個別化医療に対する効能を調べ、その作用分子機構を共同で解明することを通して、10年間で「レチノイドを用いた生活習慣病や難治性疾患の克服」を実現し、レチノイドそのものを薬として開発していく研究に加えて、関連する化合物を基盤とした新規分子標的薬開発研究も並行して行う計画を策定した。

国際共同研究については、米国参加メンバーの Li-Na Wei 教授(影近)および William S. Blaner 教授(影近)、Earl Harrison 教授(小嶋)、イタリア側コーディネーターの Erika Cione 准教授(影近)との共同研究を推進した。Wei 教授との共同研究では、レチノイドの細胞質結合タンパク質(CRABP)を介して新しい機能を発揮する合成化合物を同定し、その機能を基盤とした薬理作用を明らかにしつつある(未発表)。Blaner 教授との共同研究については影近が開発した化合物を用いて、代謝疾患に関係する膵臓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(業績27)、医科歯科大小川と小嶋との共同研究では EPA が NASH 肝炎を抑えることを見出した(業績33)。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(業績28)、その癌細胞選択的殺細胞活性を小嶋が確認(業績30)、ペレチノインとビタミンK誘導体が共有する3つのイソプレノイドとカルボン酸基が細胞核へのタンパク質架橋酵素局在を介する癌遺伝子 MYCN 陽性の癌幹細胞殺傷作用に重要であることを見出した(論文作成中)。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、現在論文にまとめている。さらに、Cione 准教授(影近)との共同研究では、Am80 や新規誘導体による代謝疾患研究を進め、さらに仏コーディネーターの Cecile Rochette-Egly 教授とは本年より Am80 や非環式レチノイド、その新規誘導体による non-genomic な作用についての共同研究を進める予定にしており、当初計画はほぼ順調に進展している。

○若手研究者の育成

申請時は、東京医科歯科大学を始めとする研究機関の若手研究者・大学院生の国際性向上と研究推進を目的に、海外共同研究に対して本予算を活用して支援すること、国際舞台での共同研究成果の発表スキルの向上に向けて、本予算を活用して大学院生やポスドクを欧米に派遣すること、また、逆に、欧米の研究局機関からの若手研究者・大学院生の参加を積極的にサポートするとともに、“若手の会”できれば若手に拠るワークショップ開催を通して、我が国の若手研究者・大学院生との交流を育み、次世代の疾患医科学研究の担い手を育成することを計画した。

これに対し、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、国際シンポジウム(第1回国際レチノイドシンポジウム[伊]、第2回国際レチノイドシンポジウム[米])に参加させ、英語での発表、ディスカッションを行った。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、米国ミネソタおよびコロンビア大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ない、上述した共同研究の発表に繋がった。昨年9月に東京医科歯科大学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、本年2月には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。さらに本年岐阜で開催する第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、若手ワークショップを開催する予定であり、当初計画は予想以上に順調に進展している。

○研究教育拠点の構築

拠点校である東京医科歯科大学では、本事業の趣旨と合致した「大学の研究成果の実用化を加速するための組織改編や教育改革」を行ってきた。影近が所属する生体材料工学研究所では、医歯工連携実用化施設や医療機能分子開発室をもとに、医歯学研究者と理工学研究者、もしくは基礎研究者と臨床研究者とが持続的に交流するプラットフォーム機能を整え、多分野融合型セミナーの開催や異分野間共同研究の支援を行った。医歯工連携実用化施設は発展的に改組され、2014 年より全学組織として医療イノベーション推進センターが設立され、シーズ発掘から育成までの実用化研究支援、実用化における様々なプロセスの若手研究者、大学院生教育を推進している。さらに、大学院においては、専門分野に加えて、知的財産、マネジメント、国際動向等を学ぶカリキュラムによる新しい大学院教育を開始した。

本事業は、コーディネーターである影近が既に白血病治療薬として臨床の場で用いられている合成レチノイドの新しい応用展開を足がかりとして、免疫疾患や神経疾患、血液病等の現在社会における難治性疾患として、その病態の解明と治療法開発が求められている疾病の克服のために、医歯理工薬分野、基礎系・臨床系など、様々な研究者の国際ネットワークを構築することを目的としており、東京医科歯科大学および生体材料工学研究所が目指している、実用化を志向した医療に有用な「ものづくり」研究と人材育成に大いに貢献すると考えられる。

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）

拠点機関である東京医科歯科大学影近を中心に、理研(小嶋)/慈恵医大(松浦)/岐阜大(森脇・清水)を軸とした協力機関によるサポート体制、さらには、星薬科大(高橋)/秋田大(妹尾)/鳥取大(汐田)/昭和薬科大(山本)/神戸薬科大(和田)による国内研究協力体制を構築、これを基盤として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進展させ、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、国際交流を展開してきた。

拠点機関として東京医科歯科大学(影近)/肝再生が専門の仁科がセミナーを主催し、影近による Am80 関連化合物創製を中心に代謝疾患の専門家である同大・小川をはじめ、本事業ネットワーク内での共同研究を推進した。協力機関の小嶋は主に非環式レチノイドを基軸とした分子標的薬の分子細胞病態学的解析を担当し、影近のパートナーとして本事業の推進に強く関与、肝炎とレチノイド生合成が専門の松浦は東京医科歯科大学の教育活動にも携わるなど肝臓専門医の立場から本事業を推進、高橋(レチニル化)/妹尾(星細胞とマトリックス)/汐田(肝硬変・肝癌)はセミナーを開催、森脇・清水(肝癌化学予防)/山本(新規分指標的薬創製)/和田(レチノイド関連化合物創製)は今後セミナーを開催する予定である。

○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）

1年目7月に米国側コーディネーターである Li-Na Wei 教授(RIP140 や CRABP エピジェネティック解析)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(代謝解析)が主催した第1回国際レチノイドシンポジウムにて、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。2年目6月に Li-Na Wei 教授が第2回国際レチノイドシンポジウムをシカゴで開催し、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(リン酸化などの non-genomic 解析)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得た。また、上術のように東京医科歯科大学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年目の今年秋に岐阜で開催する第3回レチノイド会議には Wei 教授/Cione 准教授/Rochette-Egly 教授がオーガナイザーとして来日、影近/小嶋/松浦/森脇・清水らとともに、国際レチノイド研究会を創設し、それぞれの特色・専門を活かした相互補完的な共同研究ネットワークを構築する予定である。

○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）

東京医科歯科大学では、共同研究推進(産学連携推進機構及び部局事務部)や人材育成(学務部)などの事務体制に加えて、国際事業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国際ネットワーク構築のための事務的支援体制は整っている。