

## 先端研究拠点事業

### 平成24年度 実施計画書

#### —国際戦略型—

採用年度	平成24年度	採用番号	22002	領域	医歯薬学
分科	基礎医学	細目	医化学一般	分科細目 コード	6905

1. 日本側拠点機関名 東京大学 大学院医学系研究科

日本側コーディネーター（所属部局・職・氏名） 医学系研究科・教授・宮園浩平

研究交流課題名 (和文) TGF-βファミリーシグナル国際共同研究拠点

(英文) Cooperative international framework in TGF-beta family signaling

研究交流課題に係るホームページ <http://www.c2ctgfb2012symposium.net/>

2. 採用期間 平成24年4月1日 ~ 平成27年3月31日 (36ヶ月)

3. 先端研究拠点事業としての全期間を通じた交流目標（\*申請書に記入した交流目標を転載すること）

本研究に参加する東京大学、スウェーデン・ウプサラ大学、オランダ・ライデン大学の研究グループの研究者は1993年にTGF-βファミリーの受容体のクローニングを行い、以後15年以上に亘って継続して細胞内シグナル伝達機構を中心に共同で研究を行って来た。3拠点は研究交流を定期的・継続的に行うために2000年以降毎年、スウェーデンもしくはオランダで研究発表会（TGF-βミーティング）を開催しており、最近では3つの研究拠点以外にもヨーロッパ、日本から参加者を集めている。2009年の参加者は計85名に上り、本研究発表会を通じて多くの共同研究が生まれ、ともに発展を続けて来た。スウェーデンは基礎生化学、タンパク生化学などの研究に優れた技術を有し、オランダのグループは血管生物学に加え、インビボイメージングなどに卓越した技術を有することから、がんの分子病理学、分子生物学を専門とする東京大学を中心とした日本側の研究機関と技術交流を図ることによって多くの共同研究を生み出すことができた。

本研究事業では、3研究拠点の交流をさらに密接なものとし、これまで以上に若手研究者・大学院生の交流を緊密なものとする。具体的には、

- 1) スウェーデンまたはオランダでのTGF-βミーティングの開催と日本側若手研究者の参加、
- 2) 日本側若手研究者のスウェーデン、オランダへの短期もしくは長期の滞在による研究交流、
- 3) 日本における国際TGF-βシンポジウムの開催と若手研究者向けワークショップの開催、  
を行うことにより、3研究拠点を中心とした共同研究の更なる発展を図る。

4. 前年度までの交流活動による目標達成状況（\* 拠点形成型については平成23年度採用課題のみ記入。  
国際戦略型平成24年度採用課題は拠点形成型における目標達成状況を記入のこと）

① **共同研究課題の推進**: TGF-β シグナルは多様なメカニズムによって制御されており、種々の制御分子が現在でも新たに発見されつつあり、さまざまなヒトの疾患との関連が注目されている。またある種の分子は血管病変の制御、がん幹細胞の分化誘導など臨床応用にも重要であることが明らかとなっている。本研究では3拠点の研究者の交流により、新たなシグナル制御分子の同定とその作用の解明、がん幹細胞や血管・リンパ管との関連を中心に TGF-β ファミリーシグナル制御による新たな疾患治療法の開発に向けた研究を共同で行っている。

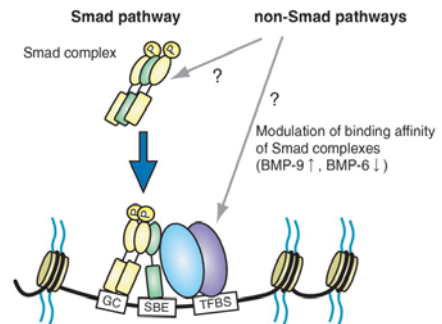
具体的には日本側コーディネーターの研究室とスウェーデン側コーディネーターの研究室の間には「内皮細胞および癌細胞における ALK-1 シグナルの解析」と「ChIP-sequencing を用いた TGF-β シグナルによる転写制御解析」という共同研究が進行中である。これらの共同研究においては、日本側コーディネーターの研究室の講師ならびに大学院生が、各年度において数ヶ月ずつスウェーデンの研究室に滞在して、実験ならびに研究打ち合わせを行なっている。さらにスウェーデン側コーディネーターの研究室からはグループリーダーと研究員が各年度において数週間ずつ日本側コーディネーターの研究室に滞在して、実験ならびに研究打ち合わせを行なっているため、この共同研究は相互的な人的交流によって推進されている。これらの共同研究の成果として、2011年7月に Nucleic Acids Research 誌に「ChIP-seq reveals cell type-specific binding patterns of BMP-specific Smads and a novel binding motif」という学術論文を日本側研究者とスウェーデン側研究者との共著で掲載した（次頁図参照）。この論文以外にも、これらの共同研究により、Journal of Biological Chemistry 誌や Journal of Cell Science 誌等に原著論文を掲載した。

（「1-2 交流目標の達成（見込）状況」の続き）

図. BMP シグナルの下流因子である Smad1/5 の結合様式

ChIP sequencing によりゲノムワイドに解析した結果、BMP シグナルにより活性化される Smad1/5 の DNA 結合は細胞種特異的な染色体の状態により影響を受けることが示された。

（Morikawa *et al.*, Nucleic Acids Research, 2011 より転載）



さらに日本側コーディネーターの研究室とオランダ側コーディネーターの研究室の間には「インビボイメージングを用いたがん転移の研究」という共同研究が進行中であり、日本側コーディネーターの研究室の助教らが、数週間オランダの研究室に滞在して、実験ならびに研究打ち合わせを行なっている。この共同研究により、Oncogene 誌等に原著論文を掲載した。

以上の共同研究以外でも、各年度に3カ国の参加メンバーは TGF-β ミーティングなどでお互いの研究成果を発表し、緊密にディスカッションを行なってきた。その成果として、平成22、23年度において日本側拠点からは下記のように原著論文ならびに総説が刊行された。

日本側コーディネーターの研究室：27報（EMBO Journal や Nature Reviews in Cancer 等）

日本側協力機関の研究室：14報（Blood 等）

さらに平成23年度終了時まで、いくつかの共同研究などによる成果が原著論文として刊行される予定もあり、以上から学術的な面で交流目標は十分に達成できたと考えられる。

② **若手研究者の養成**: 平成22年度は7名の若手研究者がオランダでの TGF-β ミーティングで発表を行ない、平成23年度は7名の若手研究者がスウェーデンでの TGF-β ミーティングで発表を行なう予定である。さらに平成22年度において開催された JSPS 藤原セミナー(国際シンポジウム)では10名の若手研究者が発表を行なうとともに、24名の若手研究者が参加し、スウェーデンやオランダを含む6カ国

からの参加者と国際交流を行なった。この国際シンポジウムに先だって、スウェーデンからの参加者を招いて JSPS TGF- $\beta$  若手ワークショップを大学院生や若手研究者が中心となって企画・運営した。平成23年度に開催予定の JSPS TGF- $\beta$  国際シンポジウムではより多くの若手研究者が発表ならびに参加を行なう予定である。本事業によりさまざまな国際シンポジウムへの若手研究者・大学院生の参加に加え、スウェーデンやオランダの拠点研究室への短期滞在や数ヶ月の長期滞在を行うことによって、若手研究者の更なる育成を行なった。以上から若手研究者の養成という面で目標は十分に達成できたと考えられる。

- ③ **国際的学術情報の収集整備:**平成22年度にオランダで開催された TGF- $\beta$  ミーティングならびに国内で開催された JSPS 藤原セミナー(国際シンポジウム)では本事業に参加している研究者に加えて、本研究領域で先駆的な研究を進めている世界各国の研究者がそれぞれの国際的学術情報を発表した。また、日本側コーディネーターはオーストラリアで開催された「TGF- $\beta$  Down Under」国際シンポジウムなどに出席して国際学術情報の収集整備に努めた。平成23年度にも、本事業の主催で TGF- $\beta$  ミーティングをスウェーデンで、JSPS TGF- $\beta$  国際シンポジウムを国内で開催する予定である。さらに、FASEB リサーチカンファレンスという TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究に従事している国内外の著名な研究者のほぼ全てが集う2年に一回開催される国際集会にコーディネーターを含む日本側参加者の13名が参加し、成果を発表するとともに国際的学術情報の収集を行う。
- ④ **これまでの事業の波及的効果:**本研究拠点の研究者が平成22～23年の間に昭和薬科大学や東京薬科大学に昇進、異動し、国内の拠点がさらに拡大した。平成22年度は JSPS 藤原セミナー(国際シンポジウム)を開催しその成果を Cancer Science 雑誌に掲載した。セミナーには中国、韓国などからも多くの参加者を集め、本事業の更なる発展につながると考えられた。

## 5. 本年度の交流計画の概要

### (共同研究)

拠点形成型の期間より、日本側コーディネーターの研究室とウプサラ大学のHeldin教授の研究室の間には「血管内皮細胞と幹細胞における BMP シグナル」と「ChIP-sequencing を用いた TGF-β シグナルによる転写制御解析」に関する共同研究が進行中であった。国際戦略型に移行するにあたって、「血管内皮細胞と幹細胞における BMP シグナル」については、オランダも加えた3カ国間の共同研究とし、研究者の相互交流による推進を諮る。「ChIP-sequencing を用いた TGF-β シグナルによる転写制御解析」については、拠点形成型の期間においてすでに本事業による共同研究を基にした日本側コーディネーターの研究室からの論文を報告しているが、本年度はスウェーデン側コーディネーターの研究室から論文投稿が期待されており、その推進のために研究者の相互交流を活発に行う。また、日本側の複数の研究室とライデン大学との間で拠点形成型の期間から継続している「TGF-β シグナルの血管・リンパ管形成における役割のインビボイメージングを用いた解析」に関する共同研究については、「TGF-β ファミリーシグナルのインビボイメージングを用いた可視化」と課題名を変更し、さらに共同研究先としてウプサラ大学を加えることで、より広範な研究の推進を可能とし、本年度より新たに日本側協力機関として加わった愛媛大学の研究室を中心として活発な研究者の交流を行う。また、上記の共同研究の打ち合わせのために日本側コーディネーターがウプサラ大学をならびにライデン大学を訪問することを計画している。

さらに国際戦略型における3年間ににおいては日本・スウェーデン・オランダの3カ国合同の共同研究課題として、「がん微小環境の制御因子としての TGF-β ファミリーシグナルを標的とした新規がん治療方法の開発」を開始する予定であり、具体的な進め方については現在話し合いを行なっている。この課題の推進にあたっては、3拠点の技術を集結し、将来的に臨床応用を視野に入れた革新的な治療法の開発を目指すとともに、日本側拠点が本研究課題における国際情報網のハブとなるために、情報発信源としての「TGF-β homepage」というホームページの開設のための準備を開始する。

### (セミナー)

本年度はライデン大学において開催することが計画されている TGF-β ミーティングにおいて申請機関の研究者が参加し、発表を行う。また本年度、日本側コーディネーターは協力機関の一つである昭和薬科大学において TGF-β シグナルをテーマとした国際シンポジウムの開催を行なう。このシンポジウムにはウプサラ大学ならびにライデン大学の研究者が招聘されるとともに、申請機関の研究者が参加する予定である。

こうしたライデン大学で開催予定の TGF-β ミーティングならびに国内で開催される TGF-β 国際シンポジウムに多数の若手を含む研究者が参加することにより、学術成果の発信を行なうと共に国際学術情報の収集を行なう。また、これらの活動により若手研究者の養成を諮ると共に新しい試みとして第1回若手研究者奨励賞 (JSPS Core-to-Core Young Investigator Award)の授与を行なう。

また本事業の成果はホームページなどで広く世の中に発信する。本ホームページの管理ならびに共同研究推進など本事業全体の資料作成を行う者に対して謝金を支払う。

### (研究者交流)

本年度は第17回国際血管生物学会(the 17th International Vascular Biology Meeting)において、三ヶ国のコーディネーターを含む参加者が集まり、共同研究の一つである「血管内皮細胞と幹細胞における BMP シグナル」に関する研究打ち合わせならびに情報収集と成果発表を行う。

## 6. 実施組織

### ○日本側実施組織

拠点機関	東京大学 大学院医学系研究科
実施組織代表者 職・氏名	研究科長・医学部長・宮園 浩平
コーディネーター 所属部局・職・氏名	病因病理学専攻・教授・宮園 浩平
協力機関数	6
協力機関名	筑波大学・山梨大学・富山大学・昭和薬科大学・愛媛大学・東京薬科大学
拠点機関事務組織： 事務総括責任者	医学部・医学系研究科 事務長 後藤 秀逸
事務総括担当者	医学部・医学系研究科研究協力係 係長 阿部 雅晴
経理管理責任者	医学部・医学系研究科 副事務長（経理担当）有森 健晴
経理管理担当者	医学部・医学系研究科 司計係長 鈴木 貴博

### ○相手国側実施組織 1

国名	スウェーデン
拠点機関	ウプサラ大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Ludwig 癌研究所・所長・Carl-HENRIK HELDIN
協力機関数	4
協力機関名	カロリンスカ研究所、ウメオ大学、ルンド大学、ヨーテボリ大学

### ○相手国側実施組織 2

国名	オランダ
拠点機関	ライデン大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	医学センター・教授・Peter TEN DIJKE
協力機関数	0
協力機関名	

### ○相手国側実施組織 3

国名	
拠点機関	
コーディネーター 所属部局・職・氏名	
協力機関数	
協力機関名	

※交流相手国が複数の場合、適宜、枠を追加して記入すること。