

先端研究拠点事業
平成 25 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://c2ctgfb.umin.jp/>

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

(* 国際戦略型平成 25 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事)

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。

具体的には以下 4 つの共同研究を遂行した。「内皮細胞および 幹細胞における ALK-1 シグナルの解析」に関しては日本側コーディネーターの研究室において ALK-1 シグナルがリンパ管内皮細胞の増殖を抑制することでリンパ管形成を抑制することをスウェーデンの Kristian Pietras 博士との共同研究において見出し、現在論文投稿中である。本共同研究の推進にあたっては日本側コーディネーターの研究室から准教授と大学院生が Pietras 博士の研究室を訪問し、研究打ち合わせを行った。「ChIP-sequencing を用いた TGF- β シグナルによる転写制御解析」に関する共同研究においてはスウェーデン側コーディネーターの研究室において目覚ましい進展が得られ、現在論文執筆中である。本共同研究の推進にあたっては日本側コーディネーターとスウェーデン側コーディネーターの研究室の研究に携わっている参加者が TGF- β meeting in Leiden ならびに第 2 回 TGF- β 国際シンポジウムにおいて共同研究打ち合わせを行った。「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」についての共同研究では今年度は TGF- β meeting in Leiden ならびに第 2 回 TGF- β 国際シンポジウムにおいて研究打ち合わせを行い、平成 25 年度に愛媛で開催を計画している第 3 回 TGF- β 国際シンポジウムではインビボイメージングをテーマの一つにすることが決定した。最後に「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」に関する共同研究では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した。

以上の共同研究以外でも、3カ国の参加メンバーは TGF- β ミーティングなど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 24 年度においても日本側拠点からは多くの原著論文ならびに総説が刊行された。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 24 年度は 11 名の若手研究者がオランダでの TGF- β meeting で発表を行なった。また、昭和薬科大学で行われた第 2 回 TGF- β 国際シンポジウムでは 23 名の若手研究者が発表を行なうとともに、38 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 4 カ国からの参加者と国際交流を行なった上で、若手研究者の奨励を目的として“Poster Award”が 3 名の若手研究者に授与された。この国際シンポジウムに引き続いて、スウェーデンからの参加者を招いて JSPS TGF- β 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。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。

(様式 1)

③ 国際的学術情報の収集整備:平成 24 年度に開催された TGF- β meeting in Leiden ならびに第 2 回 TGF- β 国際シンポジウムにおいて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の研究室ならびに東京薬科大学からドイツで開催された第 17 回国際血管生物学会 (the 17th International Vascular Biology Meeting)などに出席して国際学術情報の収集整備に努めた。以上から学術情報の収集整備という面で目標は十分に達成できたと考えられる。

④ これまでの事業の波及的効果:平成 24 年度に開催された第 2 回 TGF- β 国際シンポジウムはホームページにおいてその内容や学会中の風景などを社会に広く発信した。セミナーには中国などからも多くの参加者を集め、将来的に三か国を中心としてアジア、アメリカなどより大きな枠組みを目指す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)

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「ChIP-seencing 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拠点形成型の期間より継続して行われている。また「血管内皮細胞と幹細胞における BMP シグナル」に関する共同研究では、日本・スウェーデン・オランダの 3 カ国が協力して研究を推進し、研究者の相互交流による推進を諮る。

「ChIP-seencing を用いた TGF- β シグナルによる転写制御解析」については、昨年度大きな進展があったので、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の「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」についての共同研究については本年度昭和薬科大学の参加者がライデン大学に長期（6 ヶ月間）滞在し、共同研究の遂行を進める。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」を開始しており、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継続する。具体的には昨年度にトップページやホームページの枠組みの作成を済ませたため、本年度はその内容の一部である TGF- β 研究の論文のデータベース化を遂行する。

(セミナー)

本年度はウプサラ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愛媛大学において 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 FASEB Science Research Conferences: The TGF-beta superfamily: signaling in development & diseases 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、研究打ち合わせならびに情報収集と成果発表を行う。

(様式 1)

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・医学系研究科外部資金係係長 辻谷宏人
経理管理責任者	医学部・医学系研究科 副事務長（経理担当）生越浩二
経理管理担当者	医学部・医学系研究科 司計係長 大浦輝一

○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。