

先端研究拠点事業
平成 26 年度 実施計画書
(国際戦略型)

1. 日本側拠点機関名 東京大学 大学院医学系研究科

2. 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/>

3. 採用期間 平成 22 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 31 日 (60 ヶ月)

4. 実施体制

○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	

5. 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。

6. 前年度までの交流活動による目標達成状況

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。

平成 25 年度は具体的には以下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 BMP9 によって活性化される 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、論文を発表した。

「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、論文が発表された。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 Uppsala ならびに第3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 Uppsala において研究打ち合わせを行った。また平成 25 年度に愛媛で開催した第3回 TGF- β 国際シンポジウムではインビボイメージングがテーマの一つであり、このセッションにおいては TGF- β の研究者とインビボイメージングの研究者の間の活発な研究交流が行われた。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が進み、多くのコンテンツが揃えられたため、平成 26 年度の前半に開設を予定している。

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ってきた。その成果として、平成 25 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 25 年度は 11 名の若手研究者がスウェーデンの TGF- β meeting で発表を行なった。また、愛媛大学で行われた第3回 TGF- β 国際シンポジウムでは 30 名の若手研究者が発表を行なうとともに、46 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3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。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 25 年度に開催された TGF- β meeting in Uppsala ならびに第 3 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 5 拠点（東京薬科大学、昭和薬科大学、筑波大学、山梨大学、愛媛大学）からアメリカで開催された 2013 FASEB Science Research Conferences 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 25 年度に開催された第 3 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。セミナーにはアメリカ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。

7. 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-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拠点形成期の期間より継続して行われている。また「内皮細胞と幹細胞における ALK1 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。本年度は幹細胞における (ALK 受容体を介した) BMP シグナルの役割について、ChIP-sequencing を用いた転写制御解析を進め、二つの共同研究が融合する形で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、ライデン大学において TGF- β meeting において研究打ち合わせを行うことを計画している。これらの共同研究の成果は本年度中に取りまとめて下記「TGF- β homepage」において公表する予定である。

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ならびに本研究課題に参加している研究者の紹介ページの作成を終了したため、平成 26 年度はホームページを開設する。

(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筑波大学において 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 10th international BMP Conference in Berlin 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)

8. 本年度交流人数総表

派遣先 派遣元	日本 〈人/人日〉	スウェーデン 〈人/人日〉	オランダ 〈人/人日〉	ドイツ (第3国) 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		2/ 14	33/ 199	13/ 91	48/ 304
スウェーデン 〈人/人日〉	2/ 10		30/ 90		32/ 100
オランダ 〈人/人日〉	1/ 5	0/ 0			1/ 5
合計 〈人/人日〉	3/ 15	2/ 14	63/ 289	13/ 91	81/ 409

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。

(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※交流相手国以外への渡航計画については、文書により本事業において実施する必要性を示すこと。

9. 共同研究による交流計画

【研究課題・テーマ別の内容】(研究課題・テーマ別に作成してください。)

整理番号	R 2 6 - 1	
研究課題・テーマ名	(和文) 内皮細胞および 幹細胞における ALK-1 シグナルの解析	
	(英文) ALK-1 in endothelial cells and stem cells	
代表者 国名	日本	
氏名・所属・職	(和文) 宮園浩平・東京大学大学院医学系研究科分子病理学・教授	
	(英文) Kohei MIYAZONO・Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo・Professor	
主に共同研究を行う 協力機関	日本 (機関名)	東京大学
	外国 (機関名・国名)	ウプサラ大学・スウェーデン ライデン大学・オランダ
26年度の研究計画 の予定 (特徴及び期 待される成果)	ALK-1 は BMP9 の受容体として血管の形成などに重要な役割を果たしており、近年ではがん治療の標的としても注目を集めている。本年度は昨年度から開始したリンパ管内皮細胞における ALK-1 シグナルの役割について研究を継続する。また胚性幹(ES)細胞の未分化性を維持するにあたっての BMP シグナルの役割についても研究を進め、論文投稿を行う。本年度は最終年度であるため、成果を取りまとめてホームページなどで公表する。	

(様式 1)

整理番号	R 2 6 - 2	
研究課題・テーマ名	(和文) ChIP-sequencing を用いた TGF- β シグナルによる転写制御解析	
	(英文) Elucidation of TGF- β -induced transcriptional regulation by ChIP-sequencing	
代表者 国名	日本	
氏名・所属・職	(和文) 宮園浩平・東京大学大学院医学系研究科分子病理学・教授	
	(英文) Kohei MIYAZONO・Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo・Professor	
主に共同研究を行う協力機関	日本 (機関名)	東京大学
	外国 (機関名・国名)	ウプサラ大学・スウェーデン
26年度の研究計画の予定 (特徴及び期待される成果)	近年の次世代シーケンサー技術の進歩に伴い、生命現象の解明を全ゲノムレベルで行う時代が近づいてきている。日本側コーディネーターならびにスウェーデン側コーディネーターの研究室はこれまでクロマチン免疫沈降法と次世代シーケンサーを用いた TGF- β シグナルによる転写制御の網羅的解析に関する共同研究を推進してきた。本年度は新たなプロジェクトとして、クロマチンの状態を調節する因子の BMP シグナル伝達における機能の解析を行う。本研究により、日々進歩する本分野の研究手法の維持発展と、両国の研究者の相互交流を通して共同研究成果の発信が期待される。	

(様式 1)

整理番号	R 2 6 - 3	
研究課題・テーマ名	(和文) 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	
	(英文) In vivo imaging of TGF- β -family signals	
代表者 国名	日本	
氏名・所属・職	(和文) 宮園浩平・東京大学大学院医学系研究科分子病理学・教授	
	(英文) Kohei MIYAZONO・Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo・Professor	
主に共同研究を行う協力機関	日本(機関名)	東京大学、昭和薬科大学
	外国(機関名・国名)	ライデン大学・オランダ ウプサラ大学・スウェーデン
26年度の研究計画の予定(特徴及び期待される成果)	<p>昨年度は小動物のがん転移モデルに精通した日本側の研究者をライデン大学に半年間派遣し、血管生物学の専門技術および最新機器を用いたインビボイメージング技術を習得させた。また、愛媛大学で開催された第3回 TGF-β シンポジウムにおいてはインビボイメージングに関するセッションが開催されて、多くの研究者の交流が行われた。これらの研究者交流により得られたネットワークを用いて、特に TGF-β シグナルのがん転移・がん血管新生における役割について、従来情報の乏しかったインビボでの解析を推進する。</p>	

(様式 1)

整理番号	R 2 6 - 4	
研究課題・テーマ名	(和文) 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	
	(英文) Development of novel therapeutic strategies targeting TGF- β family signals as regulators of tumor microenvironment	
代表者 国名	日本	
氏名・所属・職	(和文) 宮園浩平・東京大学大学院医学系研究科分子病理学・教授	
	(英文) Kohei MIYAZONO・Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo・Professor	
主に共同研究を行う協力機関	日本 (機関名)	東京大学
	外国 (機関名・国名)	ウプサラ大学・スウェーデン ライデン大学・オランダ
26年度の研究計画の予定 (特徴及び期待される成果)	本研究課題においては、3 拠点の技術を集結し、他の共同研究課題で得られた知見も基にして、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してきたが、最終年度である本年度はこれまで得られた成果を取りまとめて、「TGF- β homepage」というホームページで公表する。この「TGF- β homepage」は当該研究課題において得られた学術情報を含む TGF- β ファミリーシグナルについての情報網の整備のために作成を進めてきたものであるが、本年度は上記情報を含めて全世界へと公開を行う。	

(様式 1)

10. セミナー開催予定

整理番号	S26-1		
セミナー名 (和文)	日本学術振興会先端研究拠点事業「TGF-β ミーティング」		
(英文)	JSPS Core-to-Core Program “TGF-β meeting”		
開催予定期間 (日数)	平成 26 年 5 月 8 日 ~平成 26 年 5 月 10 日 (3 日間)		
開催国・場所 (和文)	オランダ ライデン大学		
開催国・場所 (英文)	The Netherlands, Leiden		
日本側開催責任者 (所属・職・氏名)	東京大学・教授・宮園 浩平		
相手国側開催責任者 (所属・職・氏名)	ライデン大学・教授・Peter TEN DIJKE ウプサラ大学 Ludwig 癌研究所・所長・Carl-HENRIK HELDIN		
参加者数	本事業参加者 (参加者リスト の研究者等)	日本	29 人
		(オランダ) 国	32 人
		(スウェーデン) 国	30 人
		() 国	人
	一般参加者 (参加者リスト 以外の研究者等)	日本	人
		() 国	人
		() 国	人
		() 国	人
合計		91 人	
開催の目的	本事業に参加する3カ国の拠点の研究者が毎年集合し、最新の情報を発表し、交流を行う。また、最終年度にあたるため、本事業の成果をまとめ社会に発信し、事業終了後の持続的な研究協力体制についても議論を行う。		
期待される成果	最新の情報が収集できるとともに、オランダ側の参加者のほぼ全員が参加するため、研究者の活発な交流ならびに若手研究者の育成が期待される。		
運営組織	ライデン大学		
開催経費 分担内容 と概算額	日本側	内容	金額
		外国旅費 (渡航費・滞在費)	8,500,000 円
		外国旅費・謝金等に係る消費税	680,000 円
	(オランダ) 側	内容	
		運営費	
	(スウェーデン) 側	内容	
		渡航費、滞在費	
特記事項			

(様式 1)

整理番号	S26-2			
セミナー名 (和文)	日本学術振興会先端研究拠点事業「第4回 TGF-β国際シンポジウム」			
(英文)	JSPS Core-to-Core Program the 4 th International Symposium on TGF-β Signaling			
開催予定期間 (日数)	平成27年1月12日 ~平成27年1月14日 (3日間)			
開催国・場所 (和文)	日本 筑波大学			
開催国・場所 (英文)	Tsukuba University, Japan			
日本側開催責任者 (所属・職・氏名)	東京大学・教授・宮園 浩平			
相手国側開催責任者 (所属・職・氏名)	ライデン大学・教授・Peter TEN DIJKE ウプサラ大学 Ludwig 癌研究所・所長・Carl-HENRIK HELDIN			
参加者数	本事業参加者 (参加者リスト の研究者等)	日本	73	人
		(オランダ) 国	1	人
		(スウェーデン) 国	2	人
		() 国		人
	一般参加者 (参加者リスト 以外の研究者等)	日本	12	人
		(韓国) 国	2	人
		() 国		人
		() 国		人
合計		90	人	
開催の目的	本事業に参加する3カ国の拠点の研究者が毎年集合し、最新の情報を発表し、交流を行う。また、最終年度にあたるため、本事業の成果をまとめ社会に発信し、事業終了後の持続的な研究協力体制についても議論を行う。			
期待される成果	最新の情報が収集できるとともに、日本側の参加者のほぼ全員が参加するため、研究者の活発な交流ならびに若手研究者の育成が期待される			
運営組織	日本側拠点コーディネーターの研究室			
開催経費 分担内容 と概算額	日本側	内容	金額	
		国内旅費 (交通費・滞在費)	2,000,000	円
		物品費	500,000	円
		その他経費	3,000,000	円
	(スウェーデン) 側	内容		
		渡航費、滞在費		
	(オランダ) 側	内容		
		渡航費、滞在費		
特記事項				

(様式1)

11. 研究者交流（共同研究・セミナー以外の交流）の実施計画

※「9. 共同研究による交流計画」及び「10. セミナー開催予定」として研究者の交流を行う場合は、こちらには計上しないでください。

〈派遣予定研究者〉

番号	派遣国	派遣研究者				訪問先		派遣時期	日数	備考
		氏名	所属機関	職名	参加区分	機関名	受入研究者氏名・職			
1	ドイツ	宮園 浩平	東京大学	教授	拠点機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
2	ドイツ	江幡 正悟	東京大学	助教	拠点機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
3	ドイツ	田邊 諒	東京大学	大学院生	拠点機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
4	ドイツ	ERNA RAJA	東京大学	大学院生	拠点機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
5	ドイツ	宮林 弘至	東京大学	医員	拠点機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
6	ドイツ	渡部 徹郎	東京薬科大学	教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
7	ドイツ	伊東 史子	東京薬科大学	准教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
8	ドイツ	宮澤 恵二	山梨大学	教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
9	ドイツ	廣野 恵一	富山大学	助教	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
10	ドイツ	今村 健志	愛媛大学	教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
11	ドイツ	疋田 温彦	愛媛大学	准教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
12	ドイツ	飯村 忠浩	愛媛大学	准教授	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	
13	ドイツ	李 智媛	愛媛大学	助教	協力機関	Freie Universität at Berlin	Petra Knaus 教授	9/15-9/21	7	