

採用年度	平成 24 年度
種別	国際戦略型

## 先端研究拠点事業

## 平成 26 年度 事業実績報告書 (最終年度用)

(※本報告書は、前年度までの事業実績報告書とともに事後評価資料として使用します。

「全期間」について記入する箇所は拠点形成型の期間も含めてご記入ください)

平成 27 年 3 月 31 日

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
研究交流課題名 (和文)	TGF- $\beta$ ファミリーシグナル国際共同研究拠点
研究交流課題名 (英文)	Cooperative international framework in TGF-beta family signaling
採用期間	平成 22 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 31 日 (60 ヶ月)

## 《実施組織体制》

## 日本側

拠点機関名	東京大学 大学院医学系研究科
実施組織代表者 (所属・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・職・氏名)	病因病理学専攻・教授・宮園浩平
協力機関数	6
参加者数	74

## 相手国 1

国名	スウェーデン
拠点機関名	ウプサラ大学
コーディネーター (所属・職・氏名)	Ludwig 癌研究所・所長・Carl-HENRIK HELDIN
協力機関数	4
参加者数	30

(様式7)

相手国 2

国名	オランダ
拠点機関名	ライデン大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	医学センター・教授・Peter TEN DIJKE
協力機関数	0
参加者数	32

※交流相手国が多数の場合、適宜、枠を追加して記入すること。

(様式 7)

## 1. 交流目標の達成状況

目標の達成状況を、A~Eのそれぞれの観点から、ポイントを絞って記載すること。

A 学術的な成果 B 持続的な協力関係の基盤構築 C 若手研究者育成における成果

D 国際的学術情報の収集整備 E 事業の波及効果

1-1 平成 26 年度研究交流目標の達成状況

① 平成 26 年度事業計画における達成目標

**A 学術的な成果**： TGF- $\beta$  ファミリーシグナルに関する研究を推進するために日本側の参加機関どうし、ならびにスウェーデンやオランダの機関との共同研究をさらに拡大・発展させ、TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究における初めての国際的な共同研究拠点を形成する。

**B 持続的な協力関係の基盤構築**：日本側拠点機関ならびに協力機関は国内はもちろんのこと、海外拠点機関とも共同研究を進めていたので、これを継続・発展させることで協力関係を継続させる。さらに、これまで毎年スウェーデンやオランダで開催していた三ヶ国合同の TGF- $\beta$  ミーティングを継続させるとともに、日本国内においても同様の学術総会を持続的に開催し、双方向の協力関係の基盤を確固たるものにする。

**C 若手研究者育成における成果**：多くの若手研究者にスウェーデンやオランダでの学術集会において口頭またはポスターで発表し、現地の研究者と交流する機会を与えることで国際的研究者としての育成を促す。さらにスウェーデンやオランダの研究者を日本に招聘した際に若手研究者を主体としたワークショップの開催を行い、議論を行うことにより自立した研究者としての育成を図る。

**D 国際的学術情報の収集整備**：本研究拠点事業に参加する三ヶ国を中心とした TGF- $\beta$  ミーティングにおいて非公式なものを含めた国際的学術情報を収集するとともに、本事業参加研究者を含めたより大きな枠組みでの国際学術集会において定期的に国際的学術情報を収集する。

**E 事業の波及効果**：本事業で得られた成果を論文やマスコミなどで発表する際に本事業の名称を明記するとともに、ホームページなどで本事業で得られた成果と意義を公表する。

② 平成 26 年度事業計画の達成状況 ※成果の公表状況は、別紙 1 論文リストにて作成のこと。

**A 学術的な成果**：日本側の拠点ならびに協力機関からは数多く（11 報）の論文ならびに総説が発表された（論文リスト参照）。また、国内外において数多くの学会発表が行われた。さらに本事業における 4 つの共同研究課題は現在も順調に継続している。これらの成果の一部については現在論文投稿中のものもあり、本事業が終了した後も事業名が記載された論文が多く発表されることが期待される。

**B 持続的な協力関係の基盤構築**：平成 26 年度は 4 件の共同研究が順調に進展し、日本側参加メンバーが海外拠点で技術指導を受けるのみならず、現地で技術指導を行ったり、海外拠点の参加メンバーが日本側コーディネーターの研究室で実験を行ったりして双方向的な協力関係が構築された。さらに「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」がオランダで、日本国内においても「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 第 4 回国際シンポジウム」が開催され、多くの本事業参加メンバーが成果を発表し、交流を行った。特に平成 26 年度は本事業の最終年度ということもあり、上記学術集会においてビジネスミーティングを開催し、本事業で培われた双方向の協力関係の基盤を継続・発展させていくための方法を話し合った。その結果「TGF- $\beta$  ミーティング」は来年度以降も継続して開催し、さらに共同研究も継続して行うことが決定した。こうした取り決めにより本事業が終了した後も本事業で培われた三ヶ国間の協力関係が持続することが期待される。

**C 若手研究者育成における成果**：上記の学術集会では多くの若手研究者が発表し、海外の研究者との交流を行った。「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 第 4 回国際シンポジウム」においては日本側参加者の中から田村彰吾（山梨大学）、沖田結加里（筑波大学）、櫻井翼（東京大学）が若手研究者奨励賞（Young Investigator Award, YIA）を受賞した。こうした経験、特にオランダでの発表は若手研究者にとって大きな刺激になり、国際的研究者としての育成が促された。

**D 国際的学術情報の収集整備**：平成 26 年度は「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」、「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 第 4 回国際シンポジウム」において本研究拠点事業

(様式7)

に参加する三ヶ国のメンバーが一同に会し、公式ならびに非公式の学術情報の収集を行った。

**E 事業の波及効果**：本事業のホームページを通じて、得られた成果と意義を公表した。また本事業の名称を明記した論文を多数(11報)発表した。平成25年より Heldin 教授がスウェーデンノーベル財団の chairman となったことが JSPS のホームページで紹介され、以後、Heldin 教授の活動が東京大学医学部でのノーベルダイアログシンポジウムや筑波大学(公開講座)で発表され、新聞でも報道されるなど、当初全く予期しなかった波及効果も得られた。

#### 1-2 移行審査時の研究交流目標の達成状況

##### ① 移行審査時の研究交流目標(移行審査資料に記載した目標を転載のこと)

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- $\beta$  ファミリーの受容体のクローニングを共同で行って以来、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 TGF- $\beta$  ミーティングを開催している。このように長い歴史を持った三拠点の研究交流は拠点形成型として参加したこの2年間で質・量ともに拡充した。まず研究面では日本側拠点がスウェーデン側拠点ならびにオランダ側拠点のそれぞれと新たな共同研究を開始し、共著論文など多くの成果を達成した。また、研究者交流や若手研究者養成については TGF- $\beta$  ミーティングや国内のシンポジウムへのより多くの研究者の派遣を通じてこれまでにないほどの3国間の強いパイプが形成され、何人かの日本側若手研究者がスウェーデンやオランダの拠点で本格的に研究を開始する下地ができてきた。それとともに本事業を国際戦略型としてステップアップさせるための課題があきらかになってきた。

本研究領域は国際戦略型としての3年間で、TGF- $\beta$  シグナル研究国際共同拠点として、TGF- $\beta$  シグナルの基礎研究・臨床応用・国際学術情報の中心となり、次世代を担う国際的リーダーを養成するための母体となることを目指す。具体的には、

- 1) 臨床応用を目指したがんなどの TGF- $\beta$  シグナル関連疾患に関する3拠点合同の共同研究の推進、
- 2) 3拠点の対等な相互交流を基盤とした TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際学術情報拠点の創出、
- 3) 国際的に活躍できる次世代リーダーの養成、

を行うことにより、TGF- $\beta$  シグナル研究を介した基礎医学における新学術領域の創出と、がんや血管疾患をはじめとした TGF- $\beta$  関連疾患の革新的な治療法の開発を目指す(概念構想図参照)。支援終了時までには、国際戦略型の3年間で質・量ともに劣らない双方向性の交流レベルを可能とするために、本事業で得られた成果を元に国際的競争資金を共同で獲得し、3拠点をハブとしつつも、より多くの参加国を含んだ、より大きな国際共同研究拠点を目指す。

#### ○目標に対する達成度とその理由

- 研究交流目標は十分に達成された
- 研究交流目標は概ね達成された
- 研究交流目標はある程度達成された
- 研究交流目標はほとんど達成されなかった

【理由】詳細は以下の項(2. 実施状況)で述べるが、本事業においては移行審査時の研究交流目標を十分に達成した上で、さらに目標以上の成果を上げた。ここでは各目標についての達成状況を簡単に述べる。

##### 1) 臨床応用を目指したがんなどの TGF- $\beta$ シグナル関連疾患に関する3拠点合同の共同研究の推進

本事業では「がん微小環境の制御因子としての TGF- $\beta$  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」に関する共同研究を推進した。その成果として、がん治療のために腫瘍血管新生を標的とした治療薬の開発を現在日本側コーディネーターとスウェーデン・ルンド大学の Pietras 教授の間で進めている。また、がん細胞の悪性化に重要な役割を果たす上皮間葉移行(EMT)に関する研究が本事業において飛躍的に進み、協力研究機関(山梨大学)から3報の論文が発表された。以上から本目標は十分に達成された。

##### 2) 3拠点の対等な相互交流を基盤とした TGF- $\beta$ ファミリーシグナル国際学術情報拠点の創出

本事業の支援により多くの日本側参加者がスウェーデンやオランダで開催された「先端研究拠点事業

(様式7)

TGF- $\beta$  ミーティング」に参加した。また「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点国際シンポジウム」が毎年日本側コーディネーターならびに協同研究機関代表者によって開催され、参加国のシニアならびに若手研究者の交流を促した。これらの交流の振興により、3研究拠点を中心とした共同研究は更に発展した。さらに、これらのシンポジウムにはアメリカ、韓国などの参加国以外の研究者が参加したが、これらの3研究拠点以外の研究者との交流により、目標通り本事業を基盤としてTGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際学術情報拠点が創出された。

### 3) 国際的に活躍できる次世代リーダーの養成

本事業の支援によりスウェーデンとオランダにおいて毎年開催された「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」に多くの数の日本側若手研究者が参加したとともに、日本側若手研究者がスウェーデン、オランダへ短期(1~3週間)または長期(6か月間)滞在を果たした。これらの研究交流を通じて国際的に活躍できる多くの若手研究者が養成できたとともに、TGF- $\beta$  ミーティングではそのような次世代リーダーとして期待される若手研究者に対して毎年若手研究者奨励賞(YIA)を与えた。以上から本項目は目標が十分に達成された。

(様式7)

## 2. 実施状況

### ①研究交流計画実施にあたる実施体制

全期間にわたる「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)」、「相手国側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)」、「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)>

東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野(日本側コーディネーター:宮園浩平)を拠点とし、東京大学では医学系研究科消化器内科学伊地知秀明が共同で拠点を形成した。協同研究機関として山梨大学(代表:宮澤恵二)、筑波大学(代表:加藤光保)、昭和薬科大学(代表:伊東進)、愛媛大学(代表:今村健志)、東京薬科大学(代表:渡部徹郎)が参加した。また、共同研究者として鹿児島大学 前田真吾、富山大学 廣野恵一が参加した。

日本側コーディネーターにおける拠点では本事業の計画や事務的作業の取りまとめが行われた。また、「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$ ファミリーシグナル国際共同研究拠点国際シンポジウム」などは協同研究機関が回り持ちで開催した。毎年少なくとも2回は全ての拠点代表者が集合し、本事業の運営に関する話し合いを行って緊密な協力関係が維持された。

#### <相手国側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)>

スウェーデン側コーディネーターである Carl-Henrik Heldin 教授はウプサラ大学で長らく研究を行い、1986年からは Ludwig 癌研究所の所長としてがん細胞のシグナル伝達機構を中心に研究を行って来た。Heldin 教授は1986年よりウプサラ大学に日本側コーディネーター宮園を迎え、TGF- $\beta$ 研究を共同で行って来た。1995年に宮園が日本に帰国後はオランダ側コーディネーターである Peter ten Dijke 教授、さらにその後はスウェーデン側拠点機関参加者である Aristidis Moustakas 博士が中心となって TGF- $\beta$ シグナル伝達機構の研究を協力して行って来た。2000年からはスウェーデン、オランダ、日本の3カ国の研究者の共同研究体制をさらに密接にするためにHeldin教授が中心となって毎年1回クローズドでTGF- $\beta$ ミーティングを開催し、宮園、ten Dijkeらを中心に多くの研究者が参加し、自由に意見を交換して来た実績を持つ。本事業においては、宮園(日本)、Heldin(スウェーデン)、ten Dijke(オランダ)3名の強い関係をハブとして、ネットワークをスウェーデンとオランダのそれぞれに広げた。

スウェーデンにおいてはウプサラ大学・Ludwig 癌研究所(スウェーデン側コーディネーター: Carl-Henrik Heldin)を拠点とし、ウプサラ大学では Moustakas 教授や Rudbeck 研究所の Lena Claesson-Welsh 教授などが共同で拠点を形成した。協同研究機関としてカロリンスカ研究所(代表: Arne Ostman)、ウメオ大学(代表: Maréne Landström)、ルンド大学(代表: Stefan Karlsson)、ヨーテボリ大学(代表: Keiko Funa)が参加した。

オランダにおいてはライデン大学医学研究所(オランダ側コーディネーター: Peter ten Dijke)を拠点とし、ライデン大学では Marie-Jose Goumans 教授や Clemens Lowik 教授などが共同で拠点を形成した。

スウェーデン側ならびにオランダ側コーディネーターにおける拠点では「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$ ミーティング」が開催された。また本事業における共同研究などの計画や事務的作業の取りまとめが行われた。スウェーデンにおいては拠点ならびに協力機関の研究者は緊密な関係にあり、毎年複数回拠点代表者が集合し、本事業の運営に関する話し合いを行って緊密な協力関係が維持された。

本事業の期間こうしたネットワークはより強固なものになり、本事業の最終年度である平成26年度においては複数回の話し合いの結果、「TGF- $\beta$ ミーティング」は来年度以降も継続して開催し、本事業を通じて開始した共同研究も継続して行うことが決定した。このため本事業で培われた三カ国間の双方向の協力関係は持続することが期待される。

#### <日本側拠点機関の事務支援体制>

日本側拠点機関(東京大学大学院医学系研究科)の事務が日本側コーディネーターの研究室(東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野)と連携して事務支援にあたった。事務支援は協同研究機関の協力もあって順調に遂行できた。

(様式 7)

## ②共同研究

年度当初の交流計画をふまえ、共同研究を実施するにあたっての枠組み、活動内容、得られた成果等  
(国内外の拠点機関・協力機関との連携状況も、考慮すること)

### (1) 平成 26 年度の状況

平成 26 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」に関しては平成 25 年度において日本側コーディネーターの研究室とスウェーデンの Kristian Pietras 博士との共同研究によって報告した 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という研究成果にもとづいて更に共同研究を進展させた。現在論文投稿に向けて準備中である。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- $\beta$  meeting in Leiden ならびに第 4 回 TGF- $\beta$  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。さらに日本側コーディネーターの研究室の客員教授がスウェーデンを訪問し、研究打ち合わせを行った。

「TGF- $\beta$  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- $\beta$  meeting in Leiden において研究打ち合わせを行った。最後に「がん微小環境の制御因子としての TGF- $\beta$  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- $\beta$  homepage」というホームページを開設した。

### (2) 全期間にわたる状況

平成 22・23 年度(拠点形成型)は「内皮細胞および癌細胞における ALK-1 シグナルの解析」、「ChIP-sequencing を用いた TGF- $\beta$  シグナルによる転写制御解析」そして「インビボイメージングを用いたがん転移の研究」という 3 つの共同研究を実施した。「内皮細胞および癌細胞における ALK-1 シグナルの解析」においては、日本側拠点コーディネーターと大学院生がスウェーデンに滞在して、研究打ち合わせならびに実験の遂行を行った。この研究では ALK-1 シグナルの機能をゼブラフィッシュ(平成 22 年度)や遺伝子改変マウス(平成 23 年度)などの個体レベルで解析するなど日本側拠点では設備がない実験を行うことができたため意義が大きかった。また「ChIP-sequencing を用いた TGF- $\beta$  シグナルによる転写制御解析」においては日本側拠点の講師がスウェーデンに滞在して実験を行った。この研究では日本側研究者が主にスウェーデン側拠点の研究者に技術指導を行う形で共同研究を進めた。さらにスウェーデン側拠点機関の 2 名の参加メンバーが日本側コーディネーターの研究室に滞在し、実験ならびに研究打ち合わせを行った(本事業以外の支援も含む)。「インビボイメージングを用いたがん転移の研究」では日本側拠点の助教がオランダに滞在して、インビボイメージングの技術を習得した。いずれの共同研究においても大きな成果が得られて、その後複数の論文発表が行われた。

平成 24~26 年度(国際戦略型)は「内皮細胞および 幹細胞における ALK-1 シグナルの解析」、「ChIP-sequencing を用いた TGF- $\beta$  シグナルによる転写制御解析」、「TGF- $\beta$  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」そして「がん微小環境の制御因子としての TGF- $\beta$  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」という 4 つの共同研究を実施した。「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 教授との共同研究において見出し、日本側コーディネーターと Pietras 教授との共著の論文が刊行された。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の研究室から准教授と大学院生が Pietras 教授の研究室を訪問し、研究打ち合わせを行った。現在もこの共同研究は継続中であり、内皮細胞における ALK-1 シグナルを阻害することで腫瘍血管新生を阻害し、がん治療に結びつけるための努力を続けている。「ChIP-sequencing を用いた TGF- $\beta$  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、胚性幹(ES)細胞の未分化性を TGF- $\beta$  ファミリーシグナルが転写制御することを見出した目覚ましい進展が得られ、現在日本側コーディネーターとの共著論文を執筆中である。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、それぞれの研究室において複数回共同研究打ち合わせを行った。「TGF- $\beta$  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

(様式7)

共同研究については特に平成25年度に愛媛で開催した第3回 TGF- $\beta$  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- $\beta$  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。本共同研究は TGF- $\beta$  ファミリーシグナルが個体においてどのように活性化されているかインビボイメージングを用いて可視化しようというものであり、この共同研究の影響でさまざまなプロジェクトにおいて高次元の実験が可能となり、現在でもこの成果が反映された論文が複数準備されている。最後に「がん微小環境の制御因子としての TGF- $\beta$  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、上述のようにがん治療のために腫瘍血管新生を標的とした治療薬の開発を現在日本側コーディネーターとスウェーデン・ルンド大学の Pietras 教授の間で進めている。また、がん細胞の悪性化に重要な役割を果たす上皮間葉移行(EMT)に関する研究が本事業において飛躍的に進み、協力研究機関(山梨大学)から3報の論文が発表された。さらに、本共同研究においては情報発信源としての「TGF- $\beta$  homepage」というホームページを開設した(URL: <http://tgf-b.net/>)。このホームページにおいては TGF- $\beta$  ファミリーシグナルについての概説から、関係論文や研究者の情報などが入手できるようになっており、本事業において構築された国際共同研究拠点がこれ以降本研究領域において情報の発信源となり続けるための基盤が整備された。このホームページの更新は本事業が終了した後も継続される予定である。

### ③セミナー

#### (1) 全期間において実施したセミナー件数

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
国内開催	2回	1回	3回	1回	1回
海外開催	1回	1回	1回	1回	1回
合計	3回	2回	4回	2回	2回

#### (2) 平成26年度セミナー実施状況

- ・研究交流計画におけるセミナーの位置づけを、他の交流形態と関連させつつ述べること
  - ・交流目標達成に向け、セミナーが果たした貢献を、具体的に述べること
- ※具体的な実施状況及び成果については、別紙2にて作成のこと

平成26年度は「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」が2014年5月にオランダで開催され、日本からは19名の本事業参加者が(本事業による負担)、海外拠点からは7名の本事業参加者が成果を発表し、交流を行った。また日本国内においても2015年1月に協力機関の筑波大学において「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 第4回国際シンポジウム」が開催され、日本からは64名の本事業参加者が(本事業による負担)、海外拠点からは4名の本事業参加者、韓国から2名が成果を発表し、本事業以外の参加者を含めた交流を行った。この国際シンポジウムは本事業の最終年度に開催されたということもあり、これまでの集大成の発表の場として過去最高の159名の研究者が参加し、本事業の成果を広く知らしめることができた。また、本シンポジウムにおける特筆すべき点として、会期中に Business Meeting が開催され、本事業で培われた双方向の協力関係の基盤の持続に関して討議を行ったことが挙げられる。特に「TGF- $\beta$  homepage」の開設のための活発な議論が行われたことは意義が大きく、このシンポジウムの後にホームページの開設に至った。

上記の TGF- $\beta$  ミーティングや国際シンポジウムへの参加者の過半数は大学院生であった。以上から本事業におけるセミナーは若手研究者の育成に重要な役割を果たしている。また、それぞれのセミナーにおける発表によって国際的学術情報の収集が行なわれ、さまざまな共同研究の打ち合わせが行なわれたことから学術的な成果の創出に役立っている。以上から本事業の交流目標の達成においてセミナーは必須の役割を果たしたといえる。



(様式 7)

#### ④研究者交流

- ・研究交流計画における研究者交流の位置づけを、他の交流形態と関連させつつ述べること
- ・交流目標達成に向け、研究者交流が果たした貢献を、具体的に述べること

##### (1) 平成 26 年度実施状況

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、山梨大学、富山大学、愛媛大学からドイツ ベルリンで開催された「BMP Conference 2014」などに出席して国際学術情報の収集整備に努めた。これらの研究者交流は共同研究やセミナーに分類されるすでに確立された交流とは別に、萌芽的な交流を進展させるために非常に重要な役割を果たした。

##### (2) 全期間にわたる実施状況概要

研究者交流では大きく分けて 2 つの活動を行った。1 つめは「共同研究」として提案した計画以外の日本側拠点ならびに協力機関の教員ならびに大学院生がスウェーデンやオランダに短期または中・長期にわたって滞在するための活動である。「共同研究」の項において記述された課題以外でも、本事業においては多くの萌芽的な共同研究が提案され、打ち合わせのために双方向の滞在がなされた。その打ち合わせの結果、現在開始しようとしている共同研究は複数あり、こうした研究者交流によって本事業で培われた双方向の協力関係は事業終了後も持続されることが期待される。

2 つめは「セミナー」に分類される「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」ならびに「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点国際シンポジウム」以外の関連学会への出席である。TGF- $\beta$  ファミリーシグナル関連の国際学会としては隔年で開催される「FASEB サマリーサーチカンファランス」、「BMP Conference」などがあり、これらの学会へは本事業に参加している三カ国以外の研究者が出席している。こうした国際学会へ日本側拠点コーディネーターならびに本事業の日本側参加者がスウェーデンとオランダ側の拠点機関における研究者とともに参加し、本事業の成果を発表するとともに協力連携のための打ち合わせを行った。以上から、これらの研究者交流によって萌芽的かつ国際的な交流を進展させるために非常に重要な役割を果たした。

### 3. 研究交流活動の成果

全期間の交流を通じての成果を、「国際学術交流拠点の形成」「成果の学術的価値」及び「若手人材育成への貢献」の観点から記入してください。また、活動成果の「情報集約性」「社会貢献性」がある場合には記入してください。

#### 3-1. 国際学術交流拠点の形成

平成 22・23 年度（拠点形成型）と平成 24～26 年度（国際戦略型）を通じて日本側拠点（東京大学）、スウェーデン側拠点（ウプサラ大学）、オランダ側拠点（ライデン大学）の協力関係は本事業開始前と比較してより強固なものとなった。その理由の一つが、本事業が開始する前の三拠点の交流は主にそれぞれのコーディネーター（宮園、Heldin、ten Dijke）を中心としたものであった。しかし、本事業の 5 年間で多くの若手研究者がそれぞれの国を訪れ、研究成果を発表し、様々な形の交流を果たした結果、三拠点の交流はシニア研究者から若手研究者が主体のものに移行しつつある。次の理由が、東京大学、ウプサラ大学、ライデン大学の三拠点をハブとして、それぞれの国（特に日本とスウェーデン）において協同研究機関が新たなネットワークを形成したことである。日本においては山梨大学（代表：宮澤恵二）、筑波大学（代表：加藤光保）、昭和薬科大学（代表：伊東 進）、愛媛大学（代表：今村健志）、東京薬科大学（代表：渡部徹郎）が協同研究機関として、鹿児島大学 前田真吾、富山大学 廣野恵一が共同研究者として参加した。これらの参加者は TGF- $\beta$  ファミリーシグナル分野の研究を活発に行っており、本事業を通じてこの分野の研究者が定期的にシンポジウムなどの機会が集まり、多くの学術的な共同研究が推進された。スウェーデンやオランダにおいても同様のネットワークが広がっており、これらのネットワークの結びつきがこの国際学術交流拠点をより強固にしてきた。

また、本事業において形成された国際学術交流拠点の特徴として双方向性ということが挙げられる。毎年ウプサラ大学とライデン大学において開催されている TGF- $\beta$  ミーティングの運営にはそれぞれの拠点は会場費など多額の経費をマッチングファンドから負担している。そのおかげで日本側参加者はこのミーティングに参加費を支払わずに参加することが可能となっている。また、日本において開催された

(様式 7)

国際シンポジウムに対しても何人かのスウェーデン側参加者がマッチングファンドを用いて参加した。これからもこの双方向性の協力関係は持続されることが期待されている。

TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究分野において、このような国際学術交流拠点は皆無であり、本拠点は国際的に主導的な役割を果たすようになると考えられる。

### 3-2. 成果の学術的価値

本研究課題により得られた学術的成果は基礎生物学から臨床応用研究まで多岐に渡る。まず、TGF- $\beta$  ファミリーシグナルによる遺伝子発現調節機構を多種の細胞（がん細胞、血管内皮細胞、ES/iPS 細胞を含む幹細胞など）において DNA・タンパク質レベルで網羅的に解析し、得られた情報を解析することにより、世界に先駆けて「TGF- $\beta$  ファミリーシグナルのシステムズバイオロジー」という新しい学術領域を創出した。また、ここで得られた情報も利用しつつ、TGF- $\beta$  ファミリーシグナル関連疾患の治療方法の開発を推進した。特に、腫瘍血管新生を標的とした ALK1 シグナル阻害剤（可溶性受容体）は特許も取得し、製品化も期待されている。将来的な薬剤の開発にあたっては、マウス個体におけるがんの増大・悪性化・転移を本事業の共同研究により培ったインビボイメージングの技術を用いてリアルタイムに観察できる実験系を用いる。このようなヒトのがんの進展に近い実験系を用いることにより、得られた結果は臨床治験に直結することが期待される。

以上のように一つのサイトカインファミリーのシグナルに注目して、システムズバイオロジーで得られた知見をインビボイメージングまで含めた動物実験を用いて治療薬のスクリーニングに結び付けていくアプローチは独創的であり、がんや血管疾患などの国内の死因の上位の疾患を対象とすることから、これらの成果は学術的価値は高く、社会的意義とインパクトは非常に大きい。

### 3-3. 若手人材育成への貢献

本事業においては下記の 4 つの方法で若手人材育成を行った。

#### 1. 相手国機関における国際会議への派遣を介した若手研究者の養成

ウプサラ大学あるいはライデン大学において毎年開催している TGF- $\beta$  ミーティングへ 20 人程度の若手研究者（大学院生など）を派遣した。この派遣は会議における発表にとどまらず相手国機関における複数の研究室を訪問して研究室メンバーとディスカッションを行うという能動的なものであり、若手研究者は大きな自信をつけた。

#### 2. 日本における国際会議を介した養成

本研究事業において国内で開催した「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点国際シンポジウム」において日本側拠点ならびに協力研究機関から口演に加えて 30 人程度の若手研究者にポスターで発表してもらい、さらに全ての若手研究者に会議に参加してもらうことで高いレベルの研究に触れてもらうとともに、相手国機関の研究者との交流を行った。

#### 3. 相手国機関の研究室における共同研究遂行を介した若手研究者の養成

本事業における共同研究の推進のために若手研究者を数週間～3ヶ月相手国機関の研究室に派遣してきた。さらに、1名の研究者については6か月間オランダ側拠点に滞在し、共同研究を進めながら相手国機関とのより深い交流を行った。

#### 4. 若手研究者奨励賞の実施

本事業において開催された「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点国際シンポジウム」で若手研究者奨励賞をポスター発表者に対して授与した。受賞者は本領域の次世代のリーダーとしてさらなる養成を行い、現在大きく活躍している。

以上の方法により、若手研究者の国際的研究者としての育成は効果的に行われた。

### 3-4. 情報集約性

学術情報は、海外では毎年オランダまたはスウェーデンで開催された「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」と、やはり毎年日本国内で開催した「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同

(様式7)

研究拠点国際シンポジウム」で情報を交換し、収集ならびに整備を行った。さらに、国内外の TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究の第一人者のほぼ全てが集結する「FASEB リサーチカンファランス」において発表し情報収集を行ってきた。

こうして収集した情報を整備するために、本事業では世界に先駆けて、「TGF- $\beta$  homepage」を開設した。このホームページにおいては TGF- $\beta$  ファミリーシグナルについての概説から、関係論文や研究者の情報などが入手できるようになっており、本事業において構築された国際共同研究拠点がこれ以降本研究領域において情報の発信源となり続けるための基盤が整備された。このホームページを用いて、本事業で形成された国際学術交流拠点が国際的な情報網の中心であり続けることを目指している。以上から本事業の情報集約性は非常に高いといえる。

### 3-5. 社会貢献性

本事業の成果は専用のホームページ(日本語・英語)において全世界に発信した。また、本事業期間、日本側コーディネーターは新聞やテレビ番組において、本事業の内容の一部を公表し、社会に理解してもらうための活動を行ってきた。よって本事業の社会貢献性は高い。また、本事業の研究成果は臨床応用を目指したものであり、得られた成果を用いてがんなどの TGF- $\beta$  関連疾患の新規治療法の開発を目指すことで、将来的により多くの社会への貢献をしていくことを目指している。

## 4. 経費の執行状況

### 4-1. 平成 26 年度の状況

事業実施状況との関連(研究者の交流数や、セミナー等会合の開催状況などと、経費の関連を、具体的に示すこと)

共同研究の実施のために 4,397,119 円、国内で開催されたセミナーの実施のために 2,856,750 円、スウェーデンで開催されたセミナーの実施のために 5,798,210 円、研究者交流の実施のために 6,126,574 円の経費を執行した。これらのうちほぼすべてが旅費・滞在費・日当であり、物品費は 167,956 円、謝金は 0 円、その他の経費は 3,947,013 円となった。

#### 【参考】

相手国側との経費分担の状況(※様式3(四半期交流状況報告書)に記載の、相手国側マッチングファンドにより来日した人数についても触れること)

平成 26 年度においては相手国側資金により来日した参加メンバーは 1 人であった。しかし、オランダで開催された「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ミーティング」においてはオランダ側の拠点機関が多額の経費を分担した。

### 4-2. 全期間にわたる状況

#### (1) 執行額 (単位: 千円)

	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度
国内旅費	3,103,310	469,020	914,930	2,856,750	1,306,930
外国旅費	11,355,745	13,887,270	18,089,172	16,321,903	17,281,754
物品費	113,314	118,269	714,896	0	167,956
謝金	0	20,800	180,375	583,844	0
その他の経費	0	1,837,280	3,233,507	3,472,709	3,947,013
外国旅費・謝金に係る消費税	539,211	667,361	867,120	764,794	1,296,347
合計	15,111,580	17,000,000	24,000,000	24,000,000	24,000,000

(様式 7)

(2) 本事業経費による派遣／受入人数 (相手国側マッチングファンドによる受入は含まない)

	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度
派遣人数 (人)	28	33	42	40	50
受入人数 (人)	0	0	0	0	0

## 5. 全期間における問題点・反省点

(事業全体の実施体制上において、課題、問題となったものや、反省点等があれば示すこと)

共同研究・研究者交流・若手育成においては事業開始当初において計画していた以上の成果を得ることができたため、課題・問題となったものや反省点はない。

## 6. 今後の展望

本事業の最終年度(平成 26 年度)において開催された「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 第 4 回国際シンポジウム」において、日本・スウェーデン・オランダのコーディネーターならびに協力機関代表者が集まり、事業終了後の展望について話し合った。その結果、本事業によって培われた双方向性の協力関係を継続させる方針を確認した。具体的にはこれからも「TGF- $\beta$  ミーティング」を継続させ、日本側研究者の多くが参加するようにする。そのために、3カ国共同で国際的競争資金を獲得し、本事業において確立した共同研究や国際交流をさらに推進することで、TGF- $\beta$  シグナル国際学術交流拠点における主導的な役割の位置を継続することを目指す。

また、本事業の拠点にはアメリカやアジアの国々が含まれていなかったが、本事業において主催した「先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナル国際共同研究拠点 国際シンポジウム」においてはこれまで、日本側コーディネーターと親交の深いカリフォルニア大学サンフランシスコ校の Derynck 教授や、韓国の Kim 教授、中国の Chen 教授など各国の TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究の第一人者が参加してきた。日本側コーディネーターの研究室からは Derynck 教授の研究室に研究員を派遣したり、これまで共同研究が進行している。そこで、本事業で培われた日本・スウェーデン・オランダの三拠点を軸としたアメリカ・アジア諸国を含む全世界的な TGF- $\beta$  ファミリーシグナル研究ネットワークを形成し、その中で中心的役割を果たすことを目指す。