

◇拠点形成概要

機 関 名	慶應義塾大学、カロリンスカ研究所、デューク大学、ボストン大学
拠点のプログラム名称	In vivoヒト代謝システム生物学拠点
中核となる専攻等名	医学研究系専攻
事業推進担当者	(拠点リーダー) 末松 誠 教授 外 18 名

〔拠点形成の目的〕

代謝は細胞・組織・個体の修復、破綻、維持に関わる生命活動である。Genomics, Proteomics技術の発展により蛋白質間相互作用(PPI)を介したヒトの病態解明や疾患制御の研究は目覚ましい発展を遂げているが、代謝研究は低分子代謝物の生体情報分子としての未知の作用や酵素に対する制御作用などの系統的解析技術基盤がなく、細胞内・臓器内での代謝系のheterogeneityを考慮した代謝解析法も欠如しているため、国内外で大きな発展の阻害要因となっている。本拠点形成の目的は、21世紀COE生命科学「システム生物学による生命機能の理解と制御」で創出したMetabolome技術やバイオシミュレーションを駆使することによって、代謝システム生物学研究の対象をヒトの生理・病態制御に特化した「In vivoヒト代謝システム生物学」を推進し、医科学・理工学・情報科学・薬学等を融合した新しい生命科学研究を創造する若手研究者を育成する世界最高水準の学際的教育研究拠点を形成することである。この目的を達成するための具体的手段として(1)組織化されたヒト由来細胞の移植免疫寛容を示すマウスや遺伝子・人工染色体を実験動物体内で発現させたHumanized animalの創出とMetabolome技術を利用した代謝システム生物学基盤研究(2)病原微生物・寄生体のin vivo代謝特性解析による疾患制御標的探索研究(3)ヒト由来の希少リソース(幹細胞、臓器特異的前駆細胞など)を活用した分子間ネットワーク解析と低分子化合物による人為的機能制御の遂行を目標とする。MetabolomeとHumanized animal創出技術を基軸として、血管生物学・エネルギー代謝研究の中心となる海外の有力な生体防御・代謝生物学拠点との教育・研究の連携によって「ヒト代謝システム生物学」を開拓し若手研究者育成教育研究拠点形成を行う。

〔拠点形成計画及び進捗状況の概要〕

＜拠点形成計画＞Humanized Animal Engineering Laboratory (HAL)を設置し、ヒト由来の組織化された細胞集団をin vivoに再現したスーパー免疫不全マウス(Hu-NOG mouse)を利用し、がん状態や病原体感染状態でのIn vivo代謝システム生物学研究を推進する。この拠点ではコモンマーマセツト(CM)を用いて解毒特性や虚血病態感受性を精査する一方、定量的遺伝子発現の効果を評価できるヒト人工染色体導入マウス及びCM(HAC-CM)の開発を推進し、その代謝異常特性、細胞機能異常と表現型の解析に活用する。本拠点の基盤技術の導入によりシナジー効果を得られる海外の大型研究拠点(Karolinska Institute: KI/EATRIS(COE-EU版 *ESFRI Center*)のKIにおけるプログラム名称/代謝症候群・感染症EU拠点到選定、Boston University BU /NIH Cardiovascular Proteomics Center)およびDuke University (Johns Hopkins Malaria Research Institute兼務)で本学名誉博士であるPeter Agre教授がリサーチパークインキュベーション制度アドバイザリ・Water Biology事業推進担当者として教育・研究に参画する。代謝システム生物学に特化した世界最先端の自立的研究を通じた若手研究者育成支援を目的として以下の施策を実施する。「**国際性担保・一貫テーマ追求を目指したプログラム**」:博士課程在学中に学生が研究目的を達成するため、海外の拠点3大学及び大学間連携協約指定校への共同研究を目的とした出張・短期留学を奨励。博士課程の間に一貫した拠点研究テーマを医学・理工学・政策メディアのうち2研究科で習得した学生には1年以上の海外出向後にdouble degreeを授与。一貫した課題に多面的に切り込める人材を育成する。「**自立的若手研究者の育成**」:「リサーチパークインキュベーション制度」を理工学、政策・メディア研究科にも開設し、「一貫教育型国際融合研究キャリア制度」を経験し海外拠点形成に貢献してきたポスドククラスの若手研究者のキャリアパスの場として提供する。海外招聘教員の受け入れ促進により大学院教育の国際化を促進させる。

＜進捗状況＞拠点形成推進の目的で採択直後から医学部・医学研究科の財務改革を断行し、1.2億円/年の経常費による大型奨学金を創設した結果、平成20年度の医学研究科が1.3倍の競争率となり、double degree希望者を含む非医学部出身者の入学増にも繋がり異分野融合の大幅な促進が期待された。また経常費負担による共同利用研究室設置など大学としての若手研究者支援策も実施した。RAへの経済支援によって1-3学年の経済負担は実質ゼロの水準となった。KIとの協定(EU・ボローニャ協定に準拠)により大学院系統講義の完全英語化が平成20年度から実施された。これらの改革を受けてKI, BUとは合同で5週間に亘るSummer Schoolが開催された。平成21年度にはKIにおけるWinter Schoolの開催が決定し、相互の大学院生交流が劇的に促進している。研究成果では癌や病原微生物、虚血性臓器障害における代謝システムの新しい制御機構に関する研究成果が多数出される一方、(1)組織構築を破壊せずに代謝物解析を可能にする質量分析イメージングによる低分子代謝物イメージング、(2)極小分子と相互作用する生体高分子を系統的に探索するナノバイオ技術、(3)脳微小循環系表層から1mm弱の深部まで代謝関連蛍光シグナルをイメージングできる新しい2光子レーザー顕微システムやラマン分光顕微鏡が稼働し、糖代謝応答や水分子の挙動を画像化できる画期的な技術開発が推進し、採択時には想定していた以上の基盤技術開発と応用研究が推進されている。平成20年度には若手研究者の成果報告の評価のために海外からのCo-mentor招聘制度が稼働し、海外拠点との教育連携の実質化が促進された。

#### ◇グローバルCOEプログラム委員会における評価

##### (総括評価)

現行の努力を継続することによって、当初目的を達成することが可能と判断される。

##### (コメント)

大学の将来構想と組織的な支援については、塾長のリーダーシップと全学的な資金の援助など、大学としての取組みは大変積極的であり、今後執行部が変わっても継続的に行われることが期待される。

拠点形成全体については、かなり精力的に企画しており、カロリンスカ研究所とのノーベルフォーラムの開催などは高く評価できる。しかしながら、例えば、海外大学との多数の連携を掲げているが、小規模なものになっているように見受けられるなど、全体的にやや総花的であり、更なる検討が望まれる。

人材育成面については、英語教育などを積極的に行っていることは高く評価できる。しかしながら、英語教育だけが人材育成ではなく、なお一層多面的な人材育成計画が期待される。

研究活動面については、個々のレベルはかなり高く、優れた成果も出ており、評価できるが、他のプログラムでの成果との差別化及び本プログラムとしての連携の成果が明確になることが望まれる。

今後の展望については、更なる進展が期待されるが、テーマに掲げているIn vivoヒト代謝システム生物学拠点に相応しい研究成果が期待される。