

機関名	山形大学	機関番号	11501	拠点番号	F03
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) Yuki Akio (氏名) 結城 章夫				
2. 申請分野 (該当するものに○印)	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築 (Formation of an international network for education and research of molecular epidemiology)				
研究分野及びキーワード	<研究分野: 医歯薬学>(分子疫学)(ゲノム)(遺伝子多型)(テラーメイド医療)(創薬)				
4. 専攻等名	医学系研究科医学専攻、医学系研究科生命環境医科学専攻				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)					
6. 事業推進担当者	計 27 名				
	※他の大学等と連携した取組の場合: 拠点となる大学に所属する事業推進担当者の割合 [%]				
ふりがなくローマ字 氏名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)		
(拠点リーダー)					
Kayama Takama 嘉山 孝正	医学系研究科(生命環境医科学)・教授	脳神経外科学・医学博士	先端分子疫学研究所長(兼任)。分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築の指揮、総括		
Yamashita Hidetoshi 山下 英俊	医学系研究科(医学)・教授 (H22.4.1~H24.3.31拠点リーダー)	眼科学・医学博士	副研究所長(兼任)。糖尿病性網膜症の分子疫学研究・教育		
Kato Takeo 加藤 丈夫	医学系研究科(生命環境医科学)・教授	神経内科学・医学博士	代謝・変性疾患研究センター長(兼任)。糖尿病およびパーキンソン病の分子疫学研究・教育		
Ueno Yoshiyuki 上野 義之	医学系研究科(医学)・教授	消化器病学・肝臓病学 ・医学博士	肝炎研究及び消化器がん統合データベースの構築 (H24.4.1追加)		
Konta Tsunao 今田 恒夫	医学系研究科(医学)・准教授	腎臓内科学・医学博士	慢性腎臓病の分子疫学研究		
Saito Takahumi 斎藤 貴史	医学系研究科(医学)・准教授	肝臓病学・医学博士	肝炎研究統合データベースの構築		
Hayasaka Kiyoshi 早坂 清	医学系研究科(医学)・教授	遺伝病学・医学博士	歩行障害の病態に関する分子疫学研究・教育		
Kubota Isao 久保田 功	医学系研究科(医学)・教授	循環器内科学・医学博士	呼吸・循環器疾患研究センター長(兼任)。閉塞性肺疾患・心疾患・慢性腎臓病の分子疫学研究・教育		
Kurachi Hirohisa 倉智 博久	医学系研究科(医学)・教授	産婦人科学・医学博士	中高年女性の健康に関する分子疫学研究・教育		
Fukao Akim 深尾 彰	山形大学・理事	公衆衛生学・医学博士	コホート管理ユニット長(兼任)。疫学研究と教育(医学統計の理論と実際)		
Otani Koichi 大谷 浩一	医学系研究科(医学)・教授	発達精神医学・医学博士	遺伝薬理学の研究・教育		
Ishii Kuniaki 石井 邦明	医学系研究科(医学)・教授	薬理学・医学博士	生活習慣病としての循環器疾患の病態解明と治療の基礎的研究・教育		
Fuji Junichi 藤井 順逸	医学系研究科(生命環境医科学)・教授	生化学・分子生物学・ 医学博士	疾患の分子細胞学的病態機序の解明・教育		
Aeao Hironobu 浅尾 裕信	医学系研究科(医学)・教授	免疫学・医学博士	疾患の分子細胞学的病態機序の解明		
Goto Kaoru 後藤 薫	医学系研究科(医学)・教授	解剖学・分子細胞学・ 医学博士	疾患の分子細胞学的病態機序の解明		
Kitanaka Chifumi 北中 千史	医学系研究科(医学)・教授	分子腫瘍学・博士(医学)	悪性腫瘍研究センター長(兼任)。がんの分子細胞学的病態機序の解明・教育		
Hosoya Takeaki 細矢 貴亮	医学系研究科(医学)・教授	神経放射線医学・医学博士	画像診断および解析		
Nemoto Kenji 根本 建二	医学系研究科(医学)・教授	放射線腫瘍学・博士(医学)	悪性腫瘍の放射線感受性に関する分子細胞学的検討		
Kimura Wataru 木村 理	医学系研究科(医学)・教授	消化器・一般外科学・ 医学博士	肝腫瘍性病変に関する分子疫学研究・教育		
Suzuki Tamio 鈴木 民夫	医学系研究科(医学)・教授	皮膚科学・医学博士	皮膚悪性腫瘍に関する分子疫学研究・教育		
Yoshioka Takashi 吉岡 孝志	医学系研究科(医学)・教授	臨床腫瘍学・医学博士	分子標的治療薬の開発と臨床応用		
Sato Shinya 佐藤 慎哉	医学系研究科(医学)・教授	脳神経外科学・医学博士	脳卒中の分子疫学研究・教育		
Nakajima Osamu 中島 修	医学系研究科(医学)・教授	分子生物学・薬学博士	検体管理ユニット長(兼任)。遺伝子改変マウスの作製・指導・教育		
Tamiya Gen 田宮 元	プロジェクト教員(先端分子疫学研究所) ・教授	遺伝学・理学博士	ゲノム情報解析ユニット長(兼任)。分子疫学特に遺伝統計学、数理統計学の研究・教育(H21.4.1追加)		
Takahashi Kazuoi 高橋 和榮	医学部附属病院医療情報部・准教授	医療情報・なし	データ管理ユニット長(兼任)。コホートのデータベースの構築・管理(H21.4.1追加)		
Kobayashi Atsuko 小林 淳子	看護学科長・教授	地域看護学・博士(学術)	コホート創成支援(H22.7.20追加)		
Narimatsu Hiroto 成松 宏人	医学系研究科(生命環境医科学)・准教授	分子疫学・博士(医学)	コホートの創成と管理、ゲノムコホート研究コースの実施(H22.7.20追加)		

機関（連携先機関）名	山形大学
拠点のプログラム名称	分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築
中核となる専攻等名	医学系研究科医学専攻
事業推進担当者	（拠点リーダー） 嘉山 孝正・教授 外26名
<p>【拠点形成の目的】 分子疫学は、従来の臨床疫学研究に「ヒトゲノム計画」の成果を取り入れた新しい学問分野であり、疾病の原因・病態・多様性に関与する分子を遺伝子レベル・蛋白質レベルで明らかにし、これらの成果を活用して「テーラーメイド医療」や「ゲノム創薬」の確立に貢献する学問である。したがって、この学問の出発点には深い臨床的洞察が必須であり、さらに臨床統計学、遺伝統計学、遺伝子解析技術、バイオインフォマティクス、生化学、分子生物学、細胞生物学、生理学、病理学など、多種多様な学問領域とチームを組んで取り組むことが不可欠である。本拠点ではこの分子疫学の教育と研究を行う。まず教育に関しては、常に最先端のテーマに機動的に対応し、後述の分子疫学研究を推進する人材育成のため、既存の組織からは独立した「先端分子疫学研究所」を新設する。本研究所の組織・運営は、大学における旧来の硬直した制度に捉われない、抜本的改革を施した独自の任免制度に基づき行ない、国際水準の先端研究施設たることは勿論のこと、大学院医学系研究科における先端医学教育研究の中核として、医学部全体の機構改革の起爆剤となることを目指す。さらに同研究所は、大学院を修了した優秀な研究者を積極的に採用し、先端研究に堪え得る研究者となるべく育成する。一方研究に関しては、21世紀COEプログラムで取り組んだ循環器系疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、C型肝炎、糖尿病およびパーキンソン病等の疾患領域・個別疾患に加え、悪性腫瘍の分子疫学研究にも取り組み、これら疾患領域・個別疾患を対象とする分子疫学の国際社会における中核をなす拠点を形成する。</p> <p>【拠点形成計画及び達成状況の概要】 本教育研究拠点の具体的な達成目標は以下のとおりである。</p> <p>1) <u>日本人を対象とした統合的分子疫学教育研究拠点の構築、</u>2) <u>日本－米国－欧州間の検証システムの構築、</u>3) <u>ゲノム創薬のシーズの発信拠点の形成、</u>4) <u>国際感覚を身に着けた研究者の養成拠点、</u>5) <u>自律的に進化する研究者育成のための大学院改革、</u>6) <u>優秀なポストドクのキャリアアップの場の確保。</u>これらの目標を達成するため、本プログラム採択と同時に先端分子疫学研究所を設置した。また優秀な研究者(教員)をリクルートするため抜本的な任用制度の改革を行った。研究業績では、外部の専門家から成るScientific Advisory Committee(SAC)により第三者評価を行った。直ちに研究開発に着手できるように、同研究所の立ち上げは21世紀COEにより構築された既存のシステムに立脚して行い、漸次独自性を持った研究開発システムに移行した。そして、同研究所の5年間の活動において、日本－中国－米国－欧州に跨る分子疫学教育研究ネットワーク拠点およびゲノム創薬のシーズ発信拠点として自立的財源確保が可能な教育研究拠点を育成した。また、本学医学部教授が取締役に就き、県内の地方自治体が出資ならびに監査役として事業を監視する、株式会社 地域・大学発研究所 COMEセンター(平成15年7月設立)を活用し、地域住民の健康診断から得られた情報を基に、糖尿病、パーキンソン病、C型肝炎、慢性閉塞性肺疾患等の遺伝子多型を同定し国内および国際特許に申請してきた。本プログラムによる研究を通して更なる国際レベルの特許申請が可能となる体制を整えた。若手研究者の育成および大学院生の教育に関しては、同研究所の開設を起爆剤として、平成18年から進行中の大学院教育改革を強化した。本拠点では、新たにがんを研究対象としたことから、コホートの対象者数を格段に増加させる必要があるため、新たな地域住民のベースライン調査を開始した。また、コホート間で成果の相互検証を行うためにはコホート研究のプラットフォームの共有化が必要不可欠と考えられる。そのためJ-MICC(日本多施設共同コホート研究)と提携しこの研究プラットフォーム共有化を含め研究協力体制を構築したことにより、将来両コホートから得られる成果を統合し、オールジャパンの分子疫学データを世界に発信するための基盤が整備された。また、現代分子疫学が直面する本質的かつ深刻な問題として、疾患との関連を検索すべき変数(遺伝子型、生活環境要因およびこれらの相互作用)が試料サイズと比較して膨大すぎることで、すなわち「$p > n$問題」が存在する。特に因子間相互作用を解析する方法がこれまで存在しなかったが、今回罰則付き回帰分析など、このような問題を解決できる新たな解析手法を駆使できる世界的にも数少ない解析グループを本学に招聘し、ゲノム情報解析ユニットとして新たに立ち上げた。これにより遺伝子環境相互作用のように、分子疫学研究において最も期待される複雑解析が可能となり、世界的にもオリジナルな解析能力をもつコホート研究として、他研究機関の追随を許さない圧倒的なアドバンテージを確保した。また、がん幹細胞への治療薬の開発に取り組み、創薬拠点を形成した。今後、分子疫学で創出された成果を創薬につなげるために大きく資することが期待される。</p>	

6-1. 国際的に卓越した拠点形成としての成果

国際的に卓越した教育研究拠点の形成という観点に照らしてアピールできる成果について具体的かつ明確、簡潔に記入してください。

- プログラム終了後も進化を続ける山形大学のゲノムコホートは国際的にも注目を集めている。GCOEプログラムで新たに設立した約14,000人規模の地域住民コホートの特筆すべき特長は、ゲノム情報だけでなく、詳細な臨床疫学情報が取得されている事である。また、将来的には山形県で整備されつつある医療情報ネットワークを利用することで、いままで実現が困難であった、大規模コホートにおける疾患網羅的な追跡調査が可能となるポテンシャルを持つことも強力なアドバンテージである。なお、ゲノムコホート研究の概要を平成24年度に発表し、(Constructing a contemporary gene-environmental cohort: study design of the Yamagata Molecular Epidemiological Cohort Study. J Hum Genet) 国内外からの大きな反響をえた。
- ゲノム情報解析ユニットでは、超高次元変数問題すなわち $p \gg n$ 問題を現実的な計算時間で解決するための新たなソフトウェアを世界に先駆けて開発し、数理アルゴリズム、計算可能性のいずれにおいても開発がなされた時点で、世界で最も正確、最速となった。なお、この成果で特許を取得した上で国際学術誌上で発表したところ(Ultrahigh-dimensional variable selection method for whole-genome gene-gene interaction analysis. BMC Bioinformatics) 大きな国際的な注目を浴びた。
- メルボルン大学、シドニー大学、ジョンズホプキンス大学といった**国外の多数の大学から共同研究**の申し出を受け、疫学の共同研究を行い、国際共同研究のノウハウを蓄積した。
- 悪性腫瘍研究センターでは悪性脳腫瘍がん幹細胞を標的とする新規治療法の開発、創薬を目標としてGCOE研究をすすめてきた。その結果、in vivoで**悪性脳腫瘍がん幹細胞を非幹細胞化**し腫瘍形成能を失わせることで治療効果を発揮することのできる薬剤を世界に先駆けて相次ぎ発見した(Targeting JNK for therapeutic depletion of stem-like glioblastoma cells. Sci Rep及びGlioma-initiating cell elimination by metformin activation of FOXO3 via AMPK. Stem Cells Transl Med)。前者は、新たに創刊されたNature姉妹紙に掲載され、同誌の”most downloaded paper”になるとともにNature Asia-Pacificの「注目の論文」に選定され紹介され、国際的に注目を集めた。国内的にも朝日や日経等の全国紙に掲載されている。後者は、経口糖尿病治療薬メトホルミンが悪性脳腫瘍がん幹細胞を選択的に標的化可能な治療薬候補となることを見出したもので、悪性脳腫瘍治療薬としての適応拡大認可にむけて現在製薬企業と共同で臨床試験、治験計画を検討中である。
- 国際的な教育拠点としての役割を果たすため、**日本学術振興会「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」**の採択を受け、有望な若手研究者を海外に派遣した。(課題:「蛋白質機能のレドックス制御機構を解明する若手研究者育成のための日欧共同研究」(H24年~26年): GCOE枠特別研究員、2013年3月博士課程修了、英国ケンブリッジ大学ポスドク)
- **パーキンソン病の研究**において、米国神経科学会の学会誌である“Journal of Neuroscience”に掲載され(31(46):16884-16894, 2011)、さらに、その号に掲載された論文の中で、特に優れた論文として”This Week in The Journal”に取り上げられ、研究内容が紹介された。
また、米国細胞生物学会の学会誌である“Molecular Biology of the Cell”に掲載され(24(11):1649-1660, 2013)、さらに、その号に掲載された論文の中で、特に優れた論文として”Highlights”に取り上げられ、研究内容が紹介された。
- 日本人飲酒とアディポネクチン値の関連性において負の相関があることを明らかにし(Relationship between Alcohol Consumption and Serum Adiponectin Levels: The Takahata Study-A Cross-Sectional Study of a Healthy Japanese Population. J Clin Endocrinol Metab)、米国内分泌学会誌のコラムで取り上げられ、飲酒におけるアディポネクチン反応と日本人とCaucasianの人種間の相違を示す、興味深い論文として評価された。
- メタボリックシンドロームの簡便なsurrogate markerとしてのALT値の測定の有用性が欧米で報告されてきたが、日本人におけるメタボリックシンドローム早期発見に有用なALT値の基準値を高畠コホートにて明らかにして、(Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. Metabolism) 国際的に注目された。
- 肝がんの主な原因であるC型肝炎ウイルスについて、好発がん性のウイルス株を同定すべくウイルス蛋白構造に着目してウイルス株のグルーピングを行い、前向きコホート研究を行い、抗ウイルス療法の治療効果予測に資するウイルス株を同定し、また好発がん性株についての知見を得た。これは日本国内学会(日本肝臓学会大会優秀演題賞受賞)及び海外からも注目を集めている。
- 総会会長として第21回国際外科・消化器科・腫瘍科学会総会を東京で2011年に開催した。59カ国から909名の世界の教授が参加し、最新の知見に関する発表と討論を行った。

「グローバルCOEプログラム」（平成20年度採択拠点）事後評価結果

機関名	山形大学	拠点番号	F03
申請分野	医学系		
拠点プログラム名称	分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築		
中核となる専攻等名	医学系研究科医学専攻		
事業推進担当者	(拠点リーダー名) 嘉山 孝正		外 26 名

◇グローバルCOEプログラム委員会における評価（公表用）

（総括評価）

設定された目的はある程度達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援については、学長のアクションプランの下、学内の組織を改編して必要な研究所を設置し、拠点形成のための重点的な取組が行われたことは評価できる。

拠点形成全体については、この事業は、21世紀COEプログラムの成果を発展させた分子疫学研究を基盤とした教育研究拠点の形成であるが、21世紀COEプログラムを構成していた5つの地域コホートのうちこの事業に受け継がれたのは2つのコホートのみで、もとの大型コホートを発展させたとは言い難い。16,000名余りの新たなコホート集団の構築にとどまり、コホート研究の基本である追跡調査がほとんど行われていない。21世紀COEプログラム、グローバルCOEプログラムと続いてきて、住民健診を主体とするコホートの作成は進行中、解析手法ができました、という結果では充分とは言えない。

人材育成面については、この拠点に所属する教員の分野における大学院学生数は増えなかったものの、TAやRAとして多くの者を財政支援したことは評価できる。しかし、若手教員の研究能力育成や教育内容の再編がなされているが、養成された学生の活動や学修成果等についての説明が充分ではない。また、プログラムが始まって4年目に「ゲノムコホート研究コース」が設置されているが、今後さらなる教育体制の充実が期待される。国内外の研究機関との連携を強化しているが、これらの機関との間での学生の教育についての協力等の取組が不十分と思われる。

研究活動面については、21世紀COEプログラムからの継続期間を考えると、分子疫学に関する業績の質量ともに物足りない。主な発表論文を見ても、コホート研究のデザインだけの短報や解析の方法論の論文、21世紀COEプログラムより残った2つのコホートの成績が散見されるのみで、十分な成果を上げたとは言えない。

今後の展望については、この補助事業が終了した後は、運営費交付金の特別枠から本拠点への支援を行ってこのプログラムで雇用された分子疫学の専門家、教員の雇用継続に努め、新たに構築したコホートを発展させるよう努力していることは評価に値する。この5年間に築いてきた国内外の連携機関との更なる関係強化と共同研究の推進、教育体制の更なる充実を期待する。

グローバルCOEプログラム平成20年度採択拠点事後評価
 評価結果に対する意見申立て及び対応について

意見申立ての内容	意見申立てに対する対応
<p>【申立て箇所】 また、<u>プログラムが始まって4年目でようやく「臨床分子疫学推進コース」を設置するなど教育システムの構築に遅れがあり、ゲノムコホートとしての研究教育の体制が十分に形成されたとは言えない。</u></p> <p>【意見及び理由】 教育体制の形成に関する記述について、「臨床分子疫学推進コース」はプログラム採択初年度の平成20年度より医学系研究科医学専攻の共通カリキュラム（必修講義：4単位）として開講しているものであり、医学専攻の学生全員が分子疫学研究等の講義を受講している。 （参考：事業結果報告書 P.10,P.12） また、本プログラムが始まって4年目に設置したのは「ゲノムコホート研究コース」であり、本コースは分子疫学研究に興味のある学生が更に学習・実践するためのアドバンスドコースとして位置付けているものである。 （参考：事業結果報告書 P.10,P.12） 以上より、共通カリキュラムを見直し分子疫学研究の講義を開講するだけでなく、専任の組織（ゲノムコホート医学教育ユニット）を設置しアドバンスドコースも開講していることから、本プログラムに関する教育体制は十分確立していると考えます。</p>	<p>【対応】 以下の通り修正する。</p> <p>また、プログラムが始まって4年目に「ゲノムコホート研究コース」が設置されているが、今後さらなる教育体制の充実が期待される。</p> <p>【理由】 分子疫学の教育効果の更なる検討と一層の教育体制の充実を期待しつつ、申立てを踏まえて修正する。</p>
<p>【申立て箇所】 研究活動面については、<u>21世紀COEプログラムからの継続期間を考えると、業績の質量ともに物足りない。主な発表論文を見ても、コホート研究のデザインだけの短報や解析の方法論の論文、21世紀COEプログラムより残った2つのコホートの断面調査の成績が散見されるのみで、十分な成果を上げたとは言えない。</u></p>	<p>【対応】 以下の通り修正する。</p> <p>研究活動面については、<u>21世紀COEプログラムからの継続期間を考えると、分子疫学に関する業績の質量ともに物足りない。主な発表論文を見ても、コホート研究のデザインだけの短報や解析の方法論の論文、21世紀COEプログラムより残った2つのコホートの成績が散見されるのみで、十分な成果を上げたとは言えない。</u></p>

<p>【意見及び理由】</p> <p>研究活動面について、業績の質量ともに物足りない」と記載されているが、事業推進担当者の研究活動面の状況（事業結果報告書 P.42）では、本プログラム採択前（平成 19 年）と採択期間（平成 20 年から平成 24 年）の業績数を比較すると、「レフェリー付き学術雑誌等論文発表数」「専門書等発行数」「基調・招待講演数」「口頭発表数」「ポスター発表数」のいずれも業績数が増加していることを考慮していただきたい。</p> <p>また、発表論文の中身について、コホート研究のデザイン、解析の方法論、コホートの断面調査の成績が散見されるのみと記載されているが、コホートの追跡調査に関する論文も発表していることを考慮していただきたい。</p> <p>※追跡調査に関する業績</p> <p>①事業結果報告書（P.16 主な発表論文名） NO.13、NO.15</p> <p>②現地調査 質問事項 5 添付資料 5-2 P24～P.30 NO.2 NO.18 NO.27 NO.32 NO.39 NO.46 NO.58 NO.65 NO.73 NO.76 P42～P.45 NO.2 NO.7 NO.9 NO.22 NO.44</p>	<p>【理由】</p> <p>業績は本プログラムの主題である分子疫学について評価した。21 世紀 COE プログラムより残った個別（2 つ）の集団を追跡した論文が散見されるのみである。</p> <p>「レフェリー付き学術雑誌等論文発表数」「専門書等発行数」「基調・招待講演数」「口頭発表数」「ポスター発表数」のいずれも業績数が増加しているが、事業担当者数からすると十分な成果を上げたとは言えない。</p>
--	---