

「グローバルCOEプログラム」(平成20年度採択拠点)事業結果報告書

概要

機関名	大阪大学	機関番号	14401	拠点番号	F10
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) (氏名) HIRANO Toshio 平野 俊夫				
2. 申請分野 (該当するものに0印)	E<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)	オルガネラネットワーク医学創成プログラム Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology				
研究分野及びキーワード	<研究分野: 基礎医学>(細胞生物学)(糖鎖生物学)(感染症学)(生体分子医学)(感染防御)				
4. 専攻等名	医学系研究科(医学専攻(H23.4.1改組旧予防環境医学専攻、生体生理医学専攻、内科系臨床医学専攻)、保健学専攻)、微生物病研究所(生体防御研究部門、環境応答研究部門、感染機構研究部門)、免疫学フロンティア研究センター、生命機能研究科(生命機能専攻)、理学研究科(化学専攻)、産学連携本部(H23.4.1改組旧先端科学イノベーションセンター)				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	理化学研究所(システム糖鎖生物学研究グループ)				

6. 事業推進担当者 計 26 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 [88.5%]

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)			
YONEDA Yoshihiro 米田 悦啓	生命機能研究科(生命機能専攻)・教授 (兼)医学系研究科(医学専攻)・教授	細胞生物学・医学博士	拠点形成の統括とオルガネラネットワーク解明/ 研究推進委員会、施設・予算運営委員会 委員長
TODA Tatsushi 戸田 達史	医学系研究科(医学専攻)・招へい教授	遺伝医学・医学博士	筋ジストロフィーの糖鎖修飾および神経変性疾患
TSUJIMOTO Yoshihide 辻本 賀英	医学系研究科(医学専攻)・教授	遺伝医学・理学博士	細胞死の機構とオルガネラ/評価・広報委員会 委員長
TAKEDA Kiyoshi 竹田 潔	医学系研究科(医学専攻)・教授	免疫学・医学博士	自然免疫系の活性制御機構の解析
TOMONO Kazunori 朝野 和典	医学系研究科(医学専攻)・教授	感染症学・医学博士	抗菌活性標的の解析と新規抗菌薬の開発
KATAYAMA Taiichi 片山 泰一	小児発達学研究科(小児発達学専攻)・教授	神経細胞学・医学博士	神経機能異常とオルガネラ
(平成24年4月1日 追加)			
NAKAMURA Toshikazu 中村 敏一	産学連携本部・特任教授	生化学・理学博士	HGFによる神経変性疾患や腎疾患などの治療戦略
TAKEHARA Tetsuo 竹原 徹郎	医学系研究科(医学専攻)・教授	内科学・医学博士	肝炎の発症機構と治療戦略
(平成22年4月1日 追加)			
MIYOSHI Eiji 三善 英知	医学系研究科(保健学専攻)・教授	臨床検査学・医学博士	糖鎖技術を用いたバイオマーカーの開発とその機能解析
WADA Yoshinao 和田 芳直	医学系研究科(医学専攻)・招へい教授	分子病態学・医学博士	糖鎖解析法の開発と先天性糖鎖不全の解析
FUJIMOTO Yukari 藤本 ゆかり	理学研究科(化学専攻)・准教授	有機化学・理学博士	細菌由来複合糖質認識による細菌侵入検知機構
KIKUTANI Hitoshi 菊谷 仁	微生物病研究所(生体防御研究部門)・教授	免疫学・医学博士	獲得免疫の動態に関する研究
MEKADA Eisuke 目加田英輔	微生物病研究所(生体防御研究部門)・教授	細胞生物学・医学博士	ゾフリア毒素の毒性発現に関わる細胞側因子の解析
YOSHIMORI Tamotsu 吉森 保	生命機能研究科(生命機能専攻)・教授 (平成22年4月1日 所属変更)	細胞生物学・医学博士	感染・免疫におけるシグナル伝達の役割の解析/ 教育プログラム委員会 委員長
MATSUURA Yoshiharu 松浦 善治	微生物病研究所(感染機構研究部門)・教授	ウイルス学・獣医学博士	C型肝炎ウイルスの感染機構とその制御法に関する研究/ 若手研究者委員会 委員長
SHIODA Tetsuo 塩田 達雄	微生物病研究所(感染機構研究部門)・教授	ウイルス学・医学博士	HIV感染症に関わる宿主因子の研究
HORIGUCHI Yasuhiko 堀口 安彦	微生物病研究所(感染機構研究部門)・教授	細菌学・農学博士	細菌性病原因子の機能と構造の解析
IKUTA Kazuyoshi 生田 和良	微生物病研究所(難治感染症対策研究センター)・教授	ウイルス学・医学博士	新興ウイルスの感染とその病態機序に関する研究
HORII Toshihiro 堀井 俊宏	微生物病研究所(難治感染症対策研究センター)・教授	寄生虫学・理学博士	マリアワケチの開発と宿主・寄生虫相互作用の解析
AKIRA Shizuo 審良 静男	免疫学フロンティア研究センター・教授	免疫学・医学博士	自然免疫の研究/国際化推進委員会 委員長
KINOSHITA Taroh 木下 タロウ	免疫学フロンティア研究センター・教授	免疫学・医学博士	宿主病原体相互作用におけるGPIIb/IIIaの意義の解析
ARASE Hisashi 荒瀬 尚	免疫学フロンティア研究センター・教授	免疫学・医学博士	病原体による免疫制御機構の研究
KUMANOOGOHATSUSHI 熊ノ郷 淳	医学系研究科(医学専攻)・教授 (平成23年4月1日 所属変更)	免疫学・医学博士	免疫調節・細胞動態制御分子の研究
TANIUCHI Naoyuki 谷口 直之	理化学研究所(システム糖鎖生物学研究グループ)・グループディレクター (平成21年4月1日、平成23年4月1日 所属変更)	生化学・医学博士	糖鎖・タンパク質の機能解析
SUZUKI Tadashi 鈴木 匡	理化学研究所(システム糖鎖生物学研究グループ)・チームリーダー	生化学・理学博士	遊離糖鎖および糖タンパク質の品質管理
YAMAGUCHI Yoshiki 山口 芳樹	理化学研究所(システム糖鎖生物学研究グループ)・チームリーダー	構造生物学・薬学博士	NMRによる複合糖質の構造解析
HAYASHI Norio 林 紀夫	医学系研究科(内科系臨床医学専攻)・教授	内科学・医学博士	肝炎の発症機構と治療戦略
(平成22年3月31日 辞退)			
TOHYAMA Masaya 遠山 正彌	小児発達学研究科(小児発達学専攻)・教授	神経細胞学・医学博士	神経機能異常とオルガネラ
(平成24年3月31日 辞退)			

(機関名: 大阪大学 拠点のプログラム名称: オルガネラネットワーク医学創成プログラム)

機関（連携先機関）名	大阪大学、理化学研究所
拠点のプログラム名称	オルガネラネットワーク医学創成プログラム
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） 米田 悦啓 教授 外 25 名

〔拠点形成の目的〕

生命科学は、ゲノム、プロテオーム、グライコームなどの網羅的解析を通して、個々の分子機能の解明や分子間相互作用の理解が急速に進み、その発展形として、システムバイオロジーなどの技法が取り入れられ、生命をシステムとして理解しようとする試みが進められてきた。しかし、現在の解析は主に分子ネットワークのレベルに留まっている。つまり、現在の医学、生命科学の最も重要な課題のひとつは、生命全体をシステムとして理解し、その理解に基づく疾患の予防や新たな治療法をどのように開拓していくことができるかということである。これは、単一遺伝子病などのように、1つの遺伝子変異で誘導される単因子疾患のみならず、多くの遺伝子や環境要因が複雑に絡み合って発症する、いわゆる多因子疾患や、病原体が細胞内の様々な因子との相互作用を活用して宿主細胞への感染を成立させる感染症などの、複雑な疾患の病態解明、治療、予防へ新たな道を拓くためには極めて重要な挑戦であり、社会的にも必要性の高い教育研究拠点計画となる。このような認識に基づき、本拠点では、これまで分子ネットワークの理解に留まっている生命科学・医学研究を発展させ、細胞を構成する機能分子集合体として最も重要なオルガネラに着目し、様々なオルガネラ間の機能的ネットワーク（オルガネラネットワーク）の解明を目指した。すなわち、様々なオルガネラを対象として研究する細胞生物学、オルガネラネットワークの構築に必須の役割を果たす糖鎖サイクルを研究する糖鎖生物学、オルガネラネットワークを巧みに利用して子孫を増やそうとする病原体と宿主細胞のインターフェースを研究する感染症学を融合することにより、オルガネラネットワーク医学と呼ぶべき、新しい医学の分野を開拓し、その成果を基盤として、感染症、神経変性疾患などの病態の本質を解明し、新たな治療戦略への突破口を拓くこと（オルガネラネットワーク医学の創成）を目的とする。従って、本拠点の最終目標は、感染症、神経筋疾患、免疫疾患、癌、生活習慣病や老化など、従来の分子レベルの解析のみでは解明できない、多くの因子や環境が複雑に絡み合う病態の解明と治療に新たな視点の導入と展開を可能にする、世界で唯一の教育研究拠点を樹立することである。

〔拠点形成計画及び達成状況の概要〕

拠点形成の目的を達成するため、以下のような拠点形成を進めた。

オルガネラネットワーク解明への分野融合的な研究の推進: 様々なオルガネラ間のコミュニケーションを統合的に理解するため、オルガネラ機能に密接に関わる、細胞内タンパク質の糖鎖付加の仕組みを理解する糖鎖生物学、病原体が細胞のオルガネラシステムを巧みに利用し、宿主細胞を死滅させることなく感染を成立させる仕組みを解明する感染症学の研究を、細胞生物学研究に有機的に融合させ、細胞内オルガネラネットワークの解明を目指した。具体的には、先ず、若手研究者提案型分野融合研究支援を重要視し、提案された課題を厳選し、サポートした。さらに、分野融合研究がスムーズに進められるように、工学部、細胞工学センターで分野を超えた研究経験を持ち、かつ、ERATOの運営にも貢献してきた経験のある者を、ラボ・デザイナーというべき特任准教授として迎え、推進した。また、細胞生物学、糖鎖生物学、感染症学のバックグラウンドを持ちながら、幅広い視点に立って独立した研究を推進できる研究者を特任准教授として3名迎え、分野融合研究の推進をミッションとして独自の研究スペースを確保して進めた。

Researcher Development (RD) プログラムコースの設置: 企業を含め、社会的要請の強いリーダーシップ養成を目指し、国内外の卓越した研究者や企業人を講師として招へいし、将来のリーダーとしての素養を身につけるための新たなコースを設け、Nature誌のEditorであるLinda Miller博士、米国での教授経験が豊富な鈴木邦彦氏、朝日新聞社記者などに講演をお願いした。**部局横断的大学院カリキュラムの構築:** 幅広く厚みのある総合力を持った研究者育成を目指した、分野融合型大学院教育プログラムを提供するため、部局を越えて事業推進担当者が参集している強みを生かし、各事業推進担当者が融合研究に役立つ知識や方法論の講義を進めた。**分野融合のためのプロジェクト研究支援や若手研究会:** 分野の壁を越えたプロジェクト研究を積極的に支援し、柔軟な対応ができる若手研究者を育成するため、博士研究員、助教クラスの若手研究者に融合研究を提案させ、研究推進委員会で審査の後、研究費の支援を行った。また、若手研究者が中心となり、ラボ・デザイナーも参加して、合宿形式の分野融合若手研究会（リトリート）を実施した。**若手研究者主催ボトムアップ型国際シンポジウムの開催:** 国際的に通用する研究者育成のため、若手研究者主催の国際シンポジウムを企画し、平成22年4月と7月に開催した。**国際ネットワークの構築:** 海外拠点との連携を広げることを目指し、オーストラリアCOEとのジョイントミーティングを開催し、若手研究者が参加して発表した。**キャリアパスの確保:** 博士研究員、研究スペース、研究費を支給し、PIとして完全に独立した形で研究に従事する特任准教授を3名採用するとともに、大学院修了後のキャリアパスとして、免疫学フロンティア研究センターなどとも連携してテニユアポジションを確保することを目指した。**RAの採用と海外派遣の援助:** RAの採用を通して経済的支援を行うとともに、上記のミーティングや国際会議などへの派遣に積極的な財政援助を行った。**海外実地トレーニング制度:** タイ国感染症共同研究センターなどの海外拠点を利用した感染症実地トレーニングコースを設けた。

以上のような取り組みを積極的に行い、着実に成果を挙げることができた。

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。

- (1) 米田は、細胞分化における核輸送因子 importin α の新しい機能を発見するとともに、マイクロRNAを核外へ輸送する複合体のX線結晶構造を世界ではじめて解明した (Okada C et al, *Science*, 326:1275, 2009)。
- (2) 戸田は、筋と脳を侵す神経難病で日本人に多い福山型筋ジストロフィーに関し、その疾患原因遺伝子で、 α ジストログリカンの糖鎖修飾に関与するフクチンが変異して機能を失う機序を明らかにした。さらに、その知見にもとづいて変異を修正する方法を開発し、モデルマウスでの治療実験に成功した。本疾患の根治療法確立を目指し研究を進めている (Taniguchi-Ikeda M et al, *Nature*, 478:127, 2011)。
- (3) 竹田は、難治性免疫疾患である炎症性腸疾患に関して、その発症に関与し、大腸粘膜固有層に多く存在するTh17細胞が、腸内細菌の働きによって分化する事を発見し、その仕組みを明らかにした。すなわち、腸内常在菌が産生するアデノシン3リン酸 (ATP) が、腸管粘膜固有層特有の樹状細胞に作用し、それらから産生されるIL-6やTGF- β といったサイトカインを通じてTh17細胞の分化が制御されていることを証明した (Atarashi K et al, *Nature*, 455:808, 2008)。
- (4) 吉森は、自己成分の分解・再利用や細胞質への侵入細菌の除去に働く膜オルガネラであるオートファゴソームの形成メカニズムに関し、その形成のプラットフォームとして小胞体が働くこと、特にミトコンドリアとの接触部位が形成の場であることを発見し、オルガネラの協調による新しいオルガネラの創生という新規の機序の存在を明らかにした (Hamasaki M et al, *Nature*, 495:389, 2013)。
- (5) 生田は、中枢神経系に感染するボルナ病ウイルスのN遺伝子が、霊長類と齧歯類のゲノムにウイルス化石として内在している事を発見し、さらに逆転写酵素を持たない本ウイルスが遺伝子を内在化させる機序を明らかにした (Horie M et al, *Nature*, 463:84, 2010)。
- (6) 審良は、自然免疫に関わるエフェクター分子を明らかにするためマイクロアレイ解析を行い、TLR刺激に応じた発現が誘導される因子の中から、炎症制御因子としてRegnase-1/Zc3h12aを見出した。Regnase-1/Zc3h12a は、IL-6などのサイトカインをコードするmRNAを、それらの3' 非翻訳領域依存的に分解することを示した (Matsushita K et al, *Nature*, 2009)。
- (7) 木下は、GPIアンカー型タンパク質の小胞体からゴルジ体への輸送のメカニズムに関して、PGAP5と名付けた新規のGPIアンカー修飾酵素を発見し、PGAP5によるエタノールアミンリン酸側鎖の除去が、GPIアンカー型タンパク質の小胞体出口部位への集積に必要であることを示した (Fujita M et al, *Cell*, 139:352, 2009)。
- (8) 荒瀬は、ペア型レセプターによる免疫制御機構に関し、PILR α と呼ばれる抑制性ペア型レセプターが、インテグリンを介して好中球の浸潤を抑制することにより、炎症の強さを制御していることを発見した (Wang J et al, *Nat Immunol*, 14:34, 2013)。
- (9) 熊ノ郷は、セマフォリン4Aが網膜色素上皮細胞において、エンドソームの輸送制御に関わっていることを発見し、セマフォリン4A欠損色素上皮細胞では、H₂O₂暴露下でのプロサポシンの細胞外への輸送・放出が著明に低下し、神経生存因子としての働きが抑制されることを示した (Toyofuku T et al, *Genes Dev*, 26:816, 2012)。
- (10) 鈴木は、糖鎖構造の変化によってタンパク質の細胞内局在や活性がどのように変化するかを解析する新規の技術を開発し、シアル酸が付加した糖鎖を持つタンパク質だけを検出することに成功した (Haga Y et al, *Nat Commun*, 3:907, 2012)。
- (11) 山口は、立体構造の形成がうまく行かなかった糖タンパク質を認識し、小胞体関連分解系へ導いて分解するメカニズムに関し、OS-9タンパク質がマンノース6リン酸受容体相同ドメインによってオリゴマンノース部分に結合する反応の構造学的基盤を、X線結晶構造解析とNMR法によって明らかにした (Satoh T et al, *Mol Cell*, 40:905, 2010)。

「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	大阪大学	拠点番号	F10
申請分野	医学系		
拠点プログラム名称	オルガネラネットワーク医学創成プログラム		
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)米田 悦啓		外 25 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）

設定された目的は十分達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援について、本プログラムでは、「オルガネラネットワーク医学創成」という興味深いテーマを基盤に、細胞生物学、糖鎖生物学、感染症学を融合させることによって、感染症、神経筋疾患、免疫疾患、がん、生活習慣病、老化などの疾患に迫ろうとする試みがなされており、そのために多くの大阪大学の施設が共同し有機的な研究体制が構築された。大阪大学グラウンドプランを踏まえ、わが国の学術の進展を担う基幹大学のひとつとして、ふさわしいマネジメント体制のもとに、的確に運用がなされたと考える。今後、これらによってもたらされた研究の成果を、疾患の理解、医療への応用へとつなげることを期待したい。

拠点形成全体については、特に若手育成では、優れた計画への研究費の付与、研究計画、論文発表、外部資金獲得などについての指導、さらに独立した研究を推進するためのサポートなど、リーダーを育てるための体制が十分に整備された。実際に国際的に高い評価を受ける研究成果が数多くでており、拠点形成の成果は十分にあがっている。今後は大阪大学という「殻」からさらに一歩前進して、国内での様々な機関との共同の拠点形成、国外の施設との拠点形成が望まれる。

人材育成面については、特に優れたリーダーを育てる視点から、独立准教授や多くの助教を採用したことは評価できる。また博士課程の学生が増加したことも評価できる。その他、若手のキャリアパスの形成にも様々な工夫がみられ、さらに若手の海外派遣、海外の連携施設との合同合宿、シンポジウムへの参加などについても努力がなされている。

研究活動面については、十分に成果があがっている。特に当大学が得意とする、細胞生物学、免疫学の成果は目覚ましいものがある。また研究における若手の関与も伺える。

今後の展望については、国内研究者の流動性の促進（大阪大学以外の教員、大学院学生を多く採るという努力）、大阪大学出身者やダブルアポイントメントの人たちとの間に留まらない、広い範囲での共同研究、拠点形成が望まれる。