

「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	慶應義塾大学	機関番号	32612	拠点番号	F14
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) (氏名) 清家 篤				
2. 申請分野 (該当するものに0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)	幹細胞医学のための教育研究拠点 Education and Research Center for Stem Cell Medicine				
研究分野及びキーワード	<研究分野: 幹細胞医学> (幹細胞生物学・再生・修復) (幹細胞医学) (腫瘍) (免疫・感染・炎症) (造血幹細胞移植学)				
4. 専攻等名	医学研究科医学研究系専攻 (平成21年4月1日医学研究科生理系専攻・医学研究科病理系専攻・医学研究科内科系専攻・医学研究科外科系専攻から改組)				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	実験動物中央研究所/ The University of Texas M.D.Anderson Cancer Center/ California大学Irvine校/ Lund大学幹細胞研究所/ 国立成育医療研究センター				
6. 事業推進担当者	計 23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 [78.3%]				
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) 岡野 栄之 Okano Hideyuki	医学研究科医学研究系専攻・教授 医学研究科・委員長	神経生物学 医学博士	全体統括、大学院教育改革 ①組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学 (④難治性疾患の再生医療の開発) (A)GCOEフロアサイトメトリー教育・研究センター (FCM) の運営		
Soda Toshiro 須田 年生	医学研究科医学研究系専攻・教授	幹細胞生物学 医学博士	①組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学 [サブリーダー] (⑤実現可能な再生医療の実践)		
Siomi Haruhiko 塩見 春彦	医学研究科医学研究系専攻・教授	RNA生物学 医学博士	①組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学 (幹細胞維持におけるRNA制御)		
Yuzaki Michinuke 柚崎 通介	医学研究科医学研究系専攻・教授	神経生物学 医学博士	①組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学		
Koyasu Shigeo 小安 重夫	医学研究科医学研究系専攻・教授	免疫学 理学博士	②炎症・免疫制御と組織再生 [サブリーダー]		
Amagai Masayuki 天谷 雅行	医学研究科医学研究系専攻・教授	皮膚科学 医学博士	②炎症・免疫制御と組織再生 (⑤実現可能な再生医療の実践)		
Okada Yasunori 岡田 保典	医学研究科医学研究系専攻・教授	病理学 医学博士	②炎症・免疫制御と組織再生		
Yoshimura Akihiko 吉村 昭彦	医学研究科医学研究系専攻・教授	分子免疫学 理学博士	②炎症・免疫制御と組織再生 (炎症による発癌機構の解明)		
Kawakami Yutaka 河上 裕	医学研究科医学研究系専攻・教授	腫瘍免疫学 博士(医学)	③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発 [サブリーダー] (E)GCOEベクタープロセッシングセンター (KVPC) 運営 臨床研究の人材育成		
Saya Hideyuki 佐谷 秀行	医学研究科医学研究系専攻・教授	腫瘍生物学 医学博士	③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発 (F)GCOE大学院教育リエゾンセンター (LICE) 運営		
Kitagawa Yuku 北川 雄光	医学研究科医学研究系専攻・教授	腫瘍外科学 医学博士	③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発		
Fukuda Keiichi 福田 恵一	医学研究科医学研究系専攻・教授	再生医学 医学博士	④難治性疾患の再生医療の開発 [サブリーダー] (⑤実現可能な再生医療の実践) (B)小型魚類教育研究センター (KSFC) 運営		
Morikawa Yasuhide 森川 康英 (H23年3月31日辞退)	医学研究科医学研究系専攻・教授	小児科学 医学博士	④難治性疾患の再生医療の開発		
Toyama Yoshiaki 戸山 芳昭	医学研究科医学研究系専攻・教授	整形外科学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践 [サブリーダー] (④難治性疾患の再生医療の開発)		
Matsuo Koichi 松尾 光一	医学研究科医学研究系専攻・教授 (有期・医学部)	骨生物学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践 (C)GCOE動物データベース (SCAD) 運営		
Tsubota Kazuo 坪田 一男	医学研究科医学研究系専攻・教授	眼科学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践 [サブリーダー]		
Nakajima Hideaki 中島 秀明 (H21年6月1日追加)	医学研究科医学研究系専攻・准教授	血液内科学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践		
Nakamura Masaya 中村 雅也 (H21年11月1日追加)	医学研究科医学研究系専攻・准教授	整形外科学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践		
ko Minoru 洪 実 (H24年4月1日追加)	医学研究科医学研究系専攻・教授	システム医学 医学博士	①組織幹細胞制御と In Vivo 実験医学		
(その他の大学) Ohnishi Yasuyuki 大西 保行	(公益財団法人) 実験動物中央研究所 腫瘍資源研究室・室長	実験動物学 獣医学博士	③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発 (In Vivo実験医学) (D) GCOEイメージングセンター運営		
Ueno Naoto 上野 直人	Texas大学 MDAndersonCancerCenter・教授	幹細胞治療学 MD, Ph. D.	③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発		
Hans Keirstead ハンス キルステッド	California大学Irvine校, Sue and Bill Gross Stem Cell Research Center准教授	神経生物学 PhD.	④難治性疾患の再生医療の開発 (ヒトES細胞を用いた再生医療の開発)		
Olle Lindvall オレ リンドバル	Lund大学Lund Strategic Research Center for Stem Cell Biology and Cell Therapy (幹細胞研究所)・教授	神経内科学 MD, Ph. D.	④難治性疾患の再生医療の開発 臨床研究の人材育成		
Umezawa Akhiro 梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 生殖医療研究部・部長	再生医学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践 (④難治性疾患の再生医療の開発)		
Ikeeda Yasuo 池田 康夫 (H21年4月1日辞退)	医学研究科内科系専攻・教授	血液内科学 医学博士	⑤実現可能な再生医療の実践		

機関（連携先機関）名	慶應義塾大学（実験動物中央研究所/ The University of Texas M.D.Anderson Cancer Center/ California大学Irvine校/ Lund大学幹細胞研究所/ 国立成育医療研究センター）	
拠点のプログラム名称	幹細胞医学のための教育研究拠点	
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）岡野 栄之・教授	外22名
<p>【拠点形成の目的】 本グローバルCOEプログラム「幹細胞医学のための教育研究拠点」(GCOE)は、21世紀COEプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」(21COE)で構築してきた人材育成戦略や研究資産を最大限に活用し、「幹細胞医学」と呼ぶべき新しい学問体系を構築することを目的としている。幹細胞は、初期胚から個体の死に至る一生を通じて、基本的にすべての臓器に存在し、様々な疾患の病態や治療と密接に関連するため、「幹細胞医学」を中心とした教育研究体制を構築することは医学研究科博士課程全体の教育・研究活力の向上へとつながるものである。こうした概念を習得した、世界トップレベルの人材育成を行うために大学院研究科改組や研究環境の整備を行い、(1) 継続的な教育研究体制の構築と上級生が下級生を育てることによる人材育成の好循環の形成[“自己複製能”の獲得]; (2) 多彩な人材の育成[“多分化能”の獲得]; (3) 国際的な共同体構築のための人材交流[“遊走能”の獲得]を特徴とする教育研究拠点形成を行う。21COEでは豊富かつ、特徴ある教育プログラムを鍊り、次世代研究者を育成し、自己複製型の教育・研究拠点を構築、マウス・小型霊長類を用いた様々な疾患モデルの開発とそれを用いたヒト細胞による前臨床研究を進め、世界的にも極めてユニークなIn Vivo実験医学を展開し高評価を得たが、この研究体制のqualityとactivityを永続的なものにするため、プログラムの内容や担当者の選択と集中を行い、各々の分野で世界トップレベルの研究者を事業推進担当者として構成した。幹細胞の包括的理解に立脚した基礎・臨床一体型医学の実現を目指し、下記①～⑤の研究領域を牽引し卓越した国際競争力を有する先導的指導者を育成する教育研究拠点形成を推進する。</p> <p>【拠点形成計画及び達成状況の概要】「幹細胞医学」を共通のテーマとした5つの領域・サブグループ（事業推進担当者の役割分担に相当）の全領域のコンセプトを習得できる「幹細胞レクチャーコース」の設定や共同のインフラ整備等の共通戦略で、密に連携しながら研究と人材育成を進めた。</p> <p>＜拠点形成計画 / サブグループ研究領域とサブリーダー＞</p> <p>①組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学:各臓器の幹細胞Nicheの実体の解明、幹細胞の自己複製と分化制御機構の解明と疾患モデルの確立によるIn Vivo実験医学の展開（サブリーダー:須田 年生）</p> <p>②炎症・免疫制御と組織再生:炎症・免疫制御のメカニズムを理解し、組織修復や幹細胞移植による組織再生を目指す（サブリーダー:小安 重夫）</p> <p>③癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発:さまざまな腫瘍についての癌幹細胞を同定するとともに、癌が転移する過程で生じる上皮間葉転換(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)の制御機構を解明することにより、癌幹細胞を標的とした癌の根治療法や、癌の転移を抑制する革新的な治療法を開発する（サブリーダー:河上 裕）</p> <p>④難治性疾患の再生医療の開発:難易度の高い疾患についての幹細胞医学に関する基礎研究を進め、独創性の高い疾患モデル動物を用いた前臨床研究を実践し、これらの疾患に対する再生医療をfeasibleにする（サブリーダー:福田 恵一）</p> <p>⑤実現可能な再生医療の実践:短期目標として角膜、毛(癩痕性脱毛など病的脱毛症に対する治療)、骨(歯)、中期目標として脊髄、心筋を標的とした再生医療を、GCOEベクタープロセッシングセンター(KVPC)をフルに活用して、トランスレーショナルリサーチの臨床研究の実現にあたる人材教育を行う（サブリーダー:戸山 芳昭・坪田 一男）</p> <p>＜達成状況の概要＞</p> <p>人材育成と幹細胞医学:本GCOEプログラムの教育拠点の教育活動を永続的なものにするべく、拠点リーダー岡野栄之の主導で、大学院医学研究科博士課程の改組を行い、従前の5専攻体制を医学研究系専攻に集約し、大学院博士課程の入学定員充足率が飛躍的に増大した。また、2009年度に学則改定を行い大学院博士課程において、副科目「幹細胞医学」を設置した。2012年度までの履修者は237名、GCOE終了後の2013年度においても47名の大学院生が新規履修する人気科目となり「幹細胞医学」に対する意識が確実に根付いた。</p> <p>国際化:長期的視野に基づく、事業推進担当者の選択と集中と国際化という最適化をはかり、スウェーデンLund大学、テキサス大学MDアンダーソン癌センター、カリフォルニア大学アーバイン校と協定を結び、共同研究や人材交流が大きく進展し世界トップレベルの教育研究成果を達成できたものとする。本GCOEでは、多くの大学院生・若手研究者を海外や他大学へと送り出す制度(Young Researcher's Support Plan)・(Step Up ポスドク制度)・(海外留学・海外派遣ポスドク制度)、海外からの大学院生の受け入れを促進する制度(外国人留学生特別枠RA採用制度)の構築を行うことが出来、積極的な成果の発信、Science communication、国際ネットワーク拡大の重要性を自身の体験から学ぶことができた。</p> <p>研究成果:本事業期間中、Nature、Science、Cell Stem Cell誌等に、多くの質の高い学術論文が発表されたが、遺伝子改変マーマーモセットの作成(Sasaki et al., Nature, 2009)、新規リンパ球(ナチュラルヘルパー細胞)の発見(Moro et al., Nature, 2011)等、科学史に残る研究成果が齎出された。サブグループ⑤では、京都大学の山中伸弥教授(2012年ノーベル医学・生理学賞受賞)との共同研究により、マウスおよびヒトiPS細胞から誘導した神経幹細胞をマウスおよびサルの脊髄損傷モデルに移植し、長期間にわたる運動機能の回復に成功するなど前臨床研究を進め、2017年度中に臨床研究(First in Human)を開始する状況まで準備を進めることが出来た。また、本拠点のベクタープロセッシングセンター(KVPC)で調整された角膜上皮幹細胞を用いたスティーブン・ジョンソン症候群を対象とした再生医療の臨床応用が実現した。</p> <p>インフラ整備:本拠点で整備された研究用インフラを中心とした共用施設が、私立大学ではほとんど例のない文部科学省「共同利用・共同研究拠点」に採択され、学内の正式な組織図に組み込まれ、円滑な運営を開始した。特に幹細胞医学教育研究センターをGCOEバージョンへと発展させ、フローサイトメトリー(FCM)・ベクタープロセッシング(KVPC)・小型魚類教育研究(KSFC)・イメージングユニットの各センターと、動物データベース(SCAD)、GCOE大学院教育リエゾンセンター(LICE)を構築し、共同研究の促進や人材育成に大きく貢献した。</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。本拠点形成事業開始以来、事業推進担当者からは、Nature, Cell Stem Cell, Cancer Cellなど国際的な科学誌へ掲載されるインパクトの高い成果が増加している。

遺伝子改変霊長類マーマセットの作成(拠点リーダー岡野/Nature, 2009)

がん幹細胞マーカーCD44の新規機能の発見(事業推進担当者佐谷/Cancer Cell, 2011)

新規リンパ球(ナチュラルヘルパー細胞)の発見(事業推進担当者小安・本拠点PD茂呂和世/Nature, 2011)

アトピー性皮膚炎の原因遺伝子フィラグリンの同定(事業推進担当者天谷・本拠点講師佐々木貴史/J Dermatol Sic, 2012)

末梢血T細胞から効率的にiPS細胞を樹立する技術を確立(事業推進担当者福田・本拠点RA関倫久/Cell Stem Cell, 2010)

などは、科学史に残る大きな成果といえる。教育研究として5研究領域のサブグループを構成し、有機的連携体制のもと推進した事業推進担当者の代表的成果の一部を以下に記す。

①**組織幹細胞制御とIn Vivo実験医学**:白血病などの治療法・治療薬開発(須田/Cell Stem Cell, 2013)・カドヘリンを介した細胞接着の造血幹細胞制御における役割の解明(須田/Cell Stem Cell, 2009)・神経幹細胞発生における時系列特異的な分化能の変化を調節する因子の発見(岡野/Nature Neurosci, 2008)・パーキンソン病iPS細胞樹立(岡野/Mol Brain, 2012)・iPS細胞株における安全性の多様性(岡野/Nat. Biotechnol, 2009)・骨髄由来神経幹細胞の移動と多能性を世界で初めて証明した研究成果(岡野/Cell Stem Cell, 2008)・シナプス形成過程のリアルタイム可視化(柚崎/Neuron, 2012)・生殖幹細胞 正常保つ機構解明(塩見/Nature, 2009)・卵巣体細胞ニッチにおけるPiwi-piRNAの核移行メカニズム(塩見/Genes Dev. 2010)・100個の転写調節因子の発現をそれぞれ抑制したマウスES細胞の網羅的解析(洪/Sci Rep, 2013)

②**炎症・免疫制御と組織再生**:リステリア腸管感染における炎症誘導機構(小安/Microbiol. Immunol, 2011)・慢性炎症にかかわるTh17細胞の分化におけるP13K経路の役割(小安・須田/Cell Rep, 2012)・ランゲルハンス細胞が表皮細胞とタイトジャンクションを形成しながら外界の抗原を獲得することを解明(天谷/J Exp Med, 2009)・毛嚢の免疫における新たな機能の発見(天谷/Nat Immunol. 2012)・免疫反応を抑える細胞が作られる新たな仕組みの発見(吉村/Nat Immunol)・カラムクロマトグラフィーを用いた潜在型 MMP 精製法の確立(岡田/Nat Protoc, 2008)・新規 Foxp3 誘導因子 NR4a の発見(吉村/Nature Immunol. 2013)・脳梗塞を悪化させる新規 DAMPs の発見(吉村/Nature Medicine 2012)

③**癌幹細胞とEMTを標的とした新規癌治療の開発**:がん細胞の上皮間葉転換(EMT)による免疫抑制を介したがん細胞転移の促進とその阻害法の開発(河上/Cancer Cell, 2009)・iPS細胞からのヒト色素細胞の分化誘導(河上・岡野/PLoS One, 2011)胃腸細胞株における癌幹細胞分画の分離に成功(北川・岡野/Int J Oncol. 2009)・癌転移におけるCD44 variantの役割を解明(佐谷/Nat Commun. 2012)

④**難治性疾患の再生医療の開発**:サイトカインの G-CSF が胎児期心筋に発現し心筋細胞増殖作用を持つ(福田/Cell Stem Cell, 2010)・メタボローム解析を利用し心筋細胞と未分化 iPS 細胞を分離する技術を開発(福田/Cell Stem Cell, 2013)・ヒトES細胞由来のオリゴデンドロサイト前駆体移植は頸部脊髄損傷後の機能回復を亢進させる(Keirstead /Stem Cells, 2010)

⑤**実現可能な再生医療の実践**:神経幹細胞の発生と多能性(戸山・中村・岡野/Cell Stem Cell, 2008)・免疫不全マウス損傷脊髄へのヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植機能回復(戸山・中村・岡野/Pro Nat Acad Sci USA, 2011)・ヒトiPS細胞を用いた毛包の部分再生(天谷・岡野/J Investigative Dermatology, 2013)・再生医療による難聴の治療法:蝸牛有毛細胞の再生(岡野/Neuron, 2013)・骨リモデリング調節へのエフリンA2の寄与を見出す(松尾/J. Biol. Chem, 2009)・ヒト体細胞から網膜視細胞への分化誘導(梅澤・岡野/PLoS One, 2012)・前白血球状態の細胞からiPS細胞樹立に成功(中島・福田/2012)・臨床用ES細胞樹立・機能解析研究(梅澤/Stem Cell Res Ther, 2012)・角膜実質幹細胞から角膜内皮細胞の誘導に成功(坪田/Stem Cell Dev. 2013)・iPS細胞から角膜上皮幹細胞の誘導に成功(坪田/PLoS ONE 2011)

また、本拠点は国際的に活躍できる若手研究者育成のための多彩なプログラムを推進してきた。**COEX MEETING**は英語による研究発表会で、発表と司会の本拠点PDとRAが担当した。英語での質疑応答とディスカッションを本拠点全員が体験した。さらに、**Presentation Skills Workshop**で発表技術を学び、**How to get published Seminar**で成果をまとめるための技術を学び、**Young Researcher Support Plan**で世界の学会発表等にチャレンジする。このような段階を経て、国際的に卓越した成果を挙げた若手は、各方面から高い評価を受けた。21COE RA・本拠点RA・PDを経てケンブリッジ大学へ留学した入江奈緒子君は、現地でグラントを獲得し、ケンブリッジ大学 Cancer Research UK Gurdon Institute研究員となった。同じく21COE RA・本拠点RA・PDと、ステップアップした茂呂和世君は、Nature (2011)に新たなリンパ球(ナチュラルヘルパー細胞)の発見を報告、この成果は、寄生虫感染制御やアレルギー反応において重要な役割を果たすと考えられ、科学史に残る発見として評価された。本拠点RA(大学院生)の代表的成果は、名越慈人君「髄由来神経幹細胞の移動と多能性を世界で初めて証明した研究成果」Cell Stem Cell (2008)、関倫久君「末梢血T細胞から効率的にiPS細胞を樹立する技術を確立させた研究」Cell Stem Cell (2010) (日本学術振興会第1回育志賞受賞)、遠山周吾君「ヒトES細胞およびiPS細胞由来の心筋細胞における代謝の特性を利用し大量心筋細胞製法を確立させた研究」Cell Stem Cell (2013) (日本学術振興会第3回育志賞受賞)。

21COE以降、自己の研究に、より磨きをかけ、それを議論し世界に向けて発信することは当然研究者が行うべきことである、という意識が深く浸透した。本拠点のコミュニケーション力と研究ネットワークの強化戦略によって、彼らの成長と成果がもたらされたと考えている。

「グローバルCOEプログラム」（平成20年度採択拠点）事後評価結果

機 関 名	慶應義塾大学	拠点番号	F14
申請分野	医学系		
拠点プログラム名称	幹細胞医学のための教育研究拠点		
中核となる専攻等名	医学研究科医学研究系専攻		
事業推進担当者	(拠点リーダー名)岡野 栄之		外 22 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は、塾長が機構長として総合研究推進機構を統括し、組織を研究推進、企画戦略、知的資産の3部門に統合し、研究連携推進本部を発足させ、戦略的な組織を形成し、将来構想の実現化に対処しており、本プログラムは、学内における予算措置、「先導研究センター」の設置、施設・スペースの整備、研究者・教員及び教育研究支援者の措置など、様々な点で慶應義塾21世紀グランドデザインのもとに整備され一定の機能を示した。

拠点形成全体については、幹細胞研究を中心に据え、積極的に人材育成に取り組んだことが評価できる。例えば、実地英語教育の場として21世紀COEプログラム採択時に開始した、若手研究者研究発表会のCOEX MEETINGを継続開催したほか、若手研究者の育成を「自己複製能」、「多分化能」、「遊走能」の獲得と比喩的に位置づけ、「Student Seminar」等の取組などを積極的に実施したことは評価できる。更に、欧米を含む多くの大学・研究機関との共同研究を推進し、国際的ネットワーク形成に努力し、十分な成果をあげるなど、当初の目標を上回る多角的な発展も認められた。

人材育成面については、幹細胞医学の体系的な教育コースとCOEX MEETING等を用いた英語教育システムを構築し、大学院学生、ポスドク、若手ファカルティーに対する時系列的教育プログラムと相まって、優れた教育指導体制から多くの「独立した研究者」を育成した。海外留学・海外派遣制度構築による国際化を目指した人材育成も一定の成果をあげた。優れた修了生の存在は、本プログラムの有効性を示す根拠となり、評価に値する。

研究活動面については、幹細胞研究を含めた数多くの優れた研究業績が発信され、その中に大学院学生の研究業績が一定数含まれるなど、高く評価できる。国際共同研究も着実に進められており、遺伝子改変霊長類の作成や脊髄損傷に対する前臨床研究の開発は、特記すべき成果である。

補助金の適切かつ効果的使用については、その大半が人件費に使用されており、人材育成を最重要視した教育研究拠点形成であったことが窺える。

今後の展望については、本プログラムが全体として十分に機能を果たしたことから、国際的研究・教育活動拠点のモデルとして、より一層のレベルアップを期待したい。特に、英語での討論の場としてのCOEX MEETINGは、若手研究者の育成に大きく寄与したと考えられ、若手教育と連動した研究推進システムの継続が望まれる。人間知性研究センターの設立、教育体制の継続・充実、新規大型競争的資金の獲得により、今後の発展が大いに期待できる。