

平成18年度「魅力ある大学院教育」イニシアティブ 採択教育プログラム 事業結果報告書

教育プログラムの名称	: エイズ制圧をめざした研究者養成プログラム
機関名	: 熊本大学
主たる研究科・専攻等	: 医学教育部・病態制御学専攻 [博士課程(一貫制)]
取組実施担当者名	: 滝口 雅文
キーワード	: ウイルス学、感染症学、トランスレーショナルリサーチ、免疫学

1. 研究科・専攻の概要・目的

エイズ制圧をめざした研究者養成プログラムは、医学教育部・病態制御学専攻および臨床医科学専攻のプログラムとして平成18年度より行われている。医学教育部博士課程のアドミッションポリシーとしては以下の4点を掲げており、これを目指した教育活動を行ってきた。

1) 医学の教育・研究を通して将来の我が国および諸外国の医学・医療に貢献する能力と熱意を持つ人間性豊かな人の育成、2) 研究を通して国内外の人々との交流を実践し、医学・生命科学分野において世界をリードする研究の展開を志す人の育成、3) 社会人として、医学・生命科学の研究に取り組む熱意と能力を持った人の育成、4) 医学の分野に限定せず、多彩な学問領域において高い基礎学力を身につけた人の育成。

平成19年5月現在、医学教育部博士課程の学生数は、305名、そのうち病態制御学専攻48名、臨床医科学専攻186名である。一方、医学教育部教員数は119名、そのうち病態制御学専攻28名、臨床医科学専攻49名である。

医学教育部博士課程では、博士号取得条件としてピアレビューがある国際誌に論文が採択されていることを課し、公開による厳しい審査を行い、質の高い学生の育成を目指してきた。平成14年より医学修士課程を開設し、医学部以外の学部の卒業生を対象とした研究者育成教育を開始した。さらに平成15年度からは新たな大学院組織である医学教育部を設立、4専攻制による博士課程教育を開始し、大学院教育の改善に取り組んできた。

2. 教育プログラムの概要と特色

基礎研究成果を基にエイズの治療薬や治療法の開発までおこなうトランスレーショナル研究の専門家の育成が、エイズを制圧するために急務とされる。そこで「エイズ制圧を目指した研究者養成コース」を新設し、国内外から大学院生を受け入れて組織的な大学院教育を実施し、トランスレーショナル研究を推進する能力を有し

た研究者・エイズ専門医の育成、さらに HIV-1 などの高病原性微生物を取り扱う能力を備えた研究者の育成を行う。プログラムの概念図は図1に示すが、本プログラムの特色は以下の通りである。

1) 「エイズ制圧のためのトランスレーショナル研究者育成コース」と「エイズ先端研究者育成コース」の2つのサブコースを設置する。

2) エイズに関する幅広い分野とトランスレーショナル研究に関する英語による講義、日本最大の P3 施設を使用した様々な研究方法に関する実習などを行い、エイズ研究をするための基礎的知識と技術の習得をコースの初期に行う。さらに医師である大学院生が進むコースでは、日本最大のエイズ治療病院である国立国際医療センターもしくは熊本大学病院で、エイズ治療に関する臨床教育と臨床治験を研修できるプログラムを、医師でない学生が進むコースでは、病棟などでのエイズの臨床を体験するプログラムも取り入れ、体系的な教育システムを構築する。また研究面で優秀な成果をあげている学生が、指導教員の海外共同研究者の研究室で研究をおこなうことができるプログラムを作成し、国際的視野を持った研究者の養成をする。

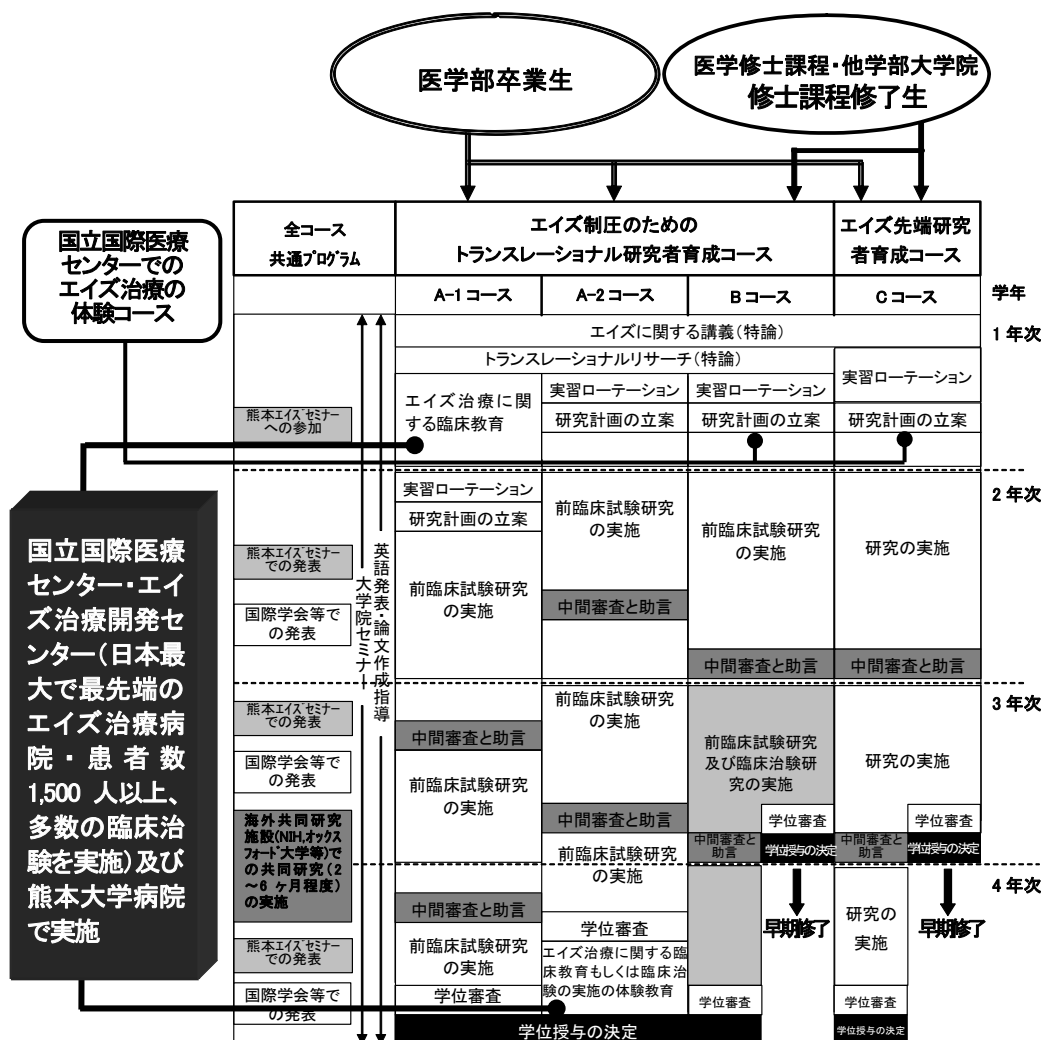
3) 指導教員と2名の研究アドバイザー教員によるアドバイザーユニットをつくり、学生の研究を定期的に審査し、研究が順調に進むようにアドバイスするシステムを作る。具体的には、入学後6か月以内に研究計画書を作成し、研究アドバイザー教員より研究計画に関する助言を受ける。その後研究の進展により2回の間接報告を行い、この間研究指導教員とアドバイザー教員からの助言をもとに研究の変更・追加等しながら研究をまとめていき、学位論文の作成がスムーズにできるようにする。
本プログラムにより養成される人材像：1) エイズのトランスレーショナル研究を進めることができる研究者、2) HIV などの高病原性微生物を取り扱うことができるエイズ研究者

本事業終了後に期待される成果：組織的教育プログラ

ムにより、幅広い知識と基礎・臨床研究の専門性を備えたエイズ研究者の育成が期待できる。また本プログラムが、トランスレーショナル研究を行うことができる研究

者の育成をめざす大学院教育の改善にも貢献できる。

図1 履修プロセスの概念図



3. 教育プログラムの実施状況と成果

(1) 教育プログラムの実施状況と成果

19年度から正式に「エイズ制圧のためのトランスレーショナル研究者育成コース」と「エイズ先端研究者育成コース」を大学院博士課程の中に設置し、実施した。

①エイズに関する幅広い分野とトランスレーショナル研究に関する英語による講義(特論):
実施された以下の講義はすべて留学生にも100%わかるように、すべて英語で行われた。外国人留学生には英語による講義は非常に評判が良いが、一部の日本人学生にはその内容が完全に理解できない者も出てきており、これらの学生への対策が必要である。

- ・エイズ学特論 I: エイズに関する基礎医学の講義
- ・エイズ学特論 II: エイズに関する臨床医学の講義
- ・エイズ学特論 III: エイズに関する社会医学の講義
- ・トランスレーショナル研究特論: 前臨床試験、臨床試験、関連の法律等の講義

②研究方法を習得する実習: 2週間の少人数制の実習コースワークで、19年度は以下の実習が行われた。

- ・エイズ学実習 II: HIV-1に関する薬学実習
実習内容: P3 (BSL III) 実験室の使用(写真1)、P24及びMTTアッセイを用いたHIV活性の測定法を行う。



写真1 P3(BSLⅢ)実験室での実験風景

・エイズ学実習Ⅲ:HIV-1に関する免疫学実習(写真2)
実習内容:フローサイトメトリーの理論と取り扱い法、細胞の免疫染色とフローサイトメーターを用いた解析、T細胞の培養法と機能解析、HIV-1に対する中和抗体価の測定法の実習がおこなわれた。

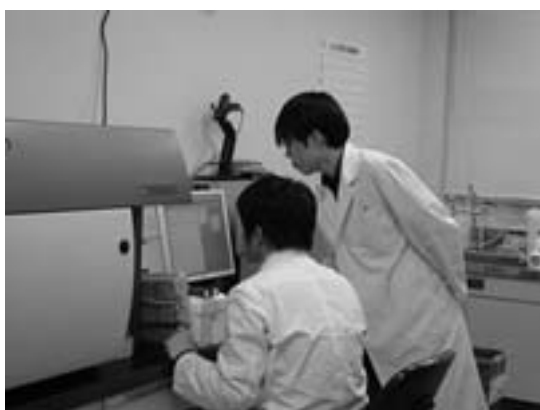


写真2 免疫学実習(フローサイトメーターを用いた解析)による学生指導の例

③病棟実習を含んだエイズ臨床を体験する演習(エイズ学演習Ⅰ):

19年度は、医学部医学科を卒業していない博士課程1年生2名が国立国際医療センターで行われた本演習を受講した。1週間の演習で内容は以下の通りであった。臨床経験がない博士課程学生には、臨床での多くの問題点、患者を取り巻く様々な問題点を知ることができ、研究に対するモチベーションを高める意味でも、非常に重要な演習であった。この演習に参加した学生からは高い評価を得た。

1日目 午前: オリエンテーション、HIV/AIDSの歴史、診療のポイントに関する講義、検査の推進とA-netに関する説明、初診時検査とデータの読み方

に関する講義、午後: HIV/AIDS患者の外来療養支援、薬剤師の取り組み、外来診療に関する講義、

2日目 午前: 外来見学、治療ガイドラインと薬剤耐性に関する講義、コーディネーターナースの講義、午後: 外来カンファレンス

3日目 午前: 外来見学、病棟実習、午後: 多剤併用療法(HAART)の実際と寄生虫性日和見感染症の講義、入院カンファレンス

4日目 午前: 病棟実習、午後: ウイルス性日和見感染症の講義、病棟回診

5日目 午前: 日和見感染症の予防法、サポート形成支援に関する講義、午後: 質疑応答・意見交換

④熊本エイズセミナーの実施(エイズ学特別演習Ⅰ-Ⅵ)

本セミナーは若手研究者育成に重点をおいた2000年から毎年開催している国際シンポジウムで、平成18年、19年は9月に阿蘇で行われた。英語による口頭発表(写真3)、主に若手研究者や大学院生による英語によるポスター発表(写真4)、また若手研究者や大学院学生により企画された研究に関する討論会となり、多くの議論がおこなわれた。



写真3 熊本エイズセミナーにおける博士課程学生の口頭発表



写真4 熊本エイズセミナーにおける博士課程学生のポスター発表

また19年度からは、本プログラムのエイズ学特別演習として単位化された。単位獲得のためには、博士課程1-2年生は本セミナーに参加し、課題レポートの提出が義務づけられる。また博士課程3-4年生は本セミナーでの英語での研究発表が義務づけられる。また本セミナーに企画から参加し、自らシンポジウムを運営する経験をさせるために、博士課程学生に本セミナー運営委員会への参加を募ったところ、4名の博士課程学生が参加した。これらの学生に自主的に1セッションを企画させ、運営させた。

平成18年度、平成19年度には、100名、101名の参加者があり、2日間の日程で行われた。主な参加者の内訳は表1に示した通りである。

表1 熊本エイズセミナー参加者数とその内訳

	18年度	19年度
海外招聘者	2	3
国内招聘者	7	4
国内研究者	21	27
国内若手研究者	13	12
国内大学院学生	44(内 学内 博士課程 20)	45(内 学内 博士課程 19)
技術系職員	11	10
その他	2	
計	100	101

19年度の熊本エイズセミナーでの博士課程学生の学年と発表演題は以下の通りであった。

- 博士3年生：Control of HIV-1 replication by HIV-1-specific CTL in HLA-B*51+ long-term non progressors,
- 博士4年生：Different Ability of Escape Mutant-Specific Cytotoxic T Cells to Suppress Replication of Escape Mutant and Wild-type HIV-1 in New Hosts
- 博士3年生：Ability of HIV-1-specific CTL to suppress HIV-1 replication and selection of escape mutants in chronically HIV-1-infected individuals
- 博士3年生：Characterization of CD4+ T cell Epitopes of HIV-1 Nef protein
- 博士1年生：Strong ability of HLA-C*1202-restricted cytotoxic T lymphocytes to suppress HIV-1 replication
- 博士2年生：The capacity of antigenic peptides that dictates antiviral activity of Cytotoxic T Lymphocytes
- 博士3年生：N348I in the Connection Subdomain of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT), Confers Multi-class Resistance to Nucleoside and Nonnucleoside RT Inhibitors
- 博士3年生：Unique cytokine secretion in human memory CD8+ T cells expressing chemokine receptor CCR4
- 博士4年生：A Novel bis-Tetrahydrofranylurethane-Containing Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI) GRL-98065 Potent Against Multi-PI-Resistant HIV In Vitro.
- 博士3年生：The single mutation in V2 domain affects quaternary structure of trimer gp120 and dramatically increases the sensitivity of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates to neutralizing antibodies
- 博士3年生：Gp120 V3-dependent impairment of R5 HIV-1 infectivity due to virion incorporated CCR5
- 博士2年生：HIV-1BaL mutants escaping neutralization from a potent neutralizing anti-V3 monoclonal antibody KD-247
- 博士2年生：Induction of respiratory syncytial virus antigen specific CTL by utilizing TAP1 gene disrupted allogeneic mouse ES cell-derived dendritic cells
- 博士2年生：Characterization of a minor human NK cell sub-population, CD56dimCD16- cells

⑤英語による研究発表・討論能力を養うための Native speaker による指導

国際学会・国際シンポジウムでの発表・討論や海外との共同研究を行っていくためには、英語での発表や討論する能力を養うことは必須である。そこで毎週これらの能力を養うための native speaker による教育を行った(写真5)。能力別のクラス編成や少人数制を取り入れ、毎月問題点や到達度が分かるような native speaker が作成したレポートを学生へフィードバックした。また国際学会・シンポジウムでの発表前には、集中的に指導を受けられるようにした。この英

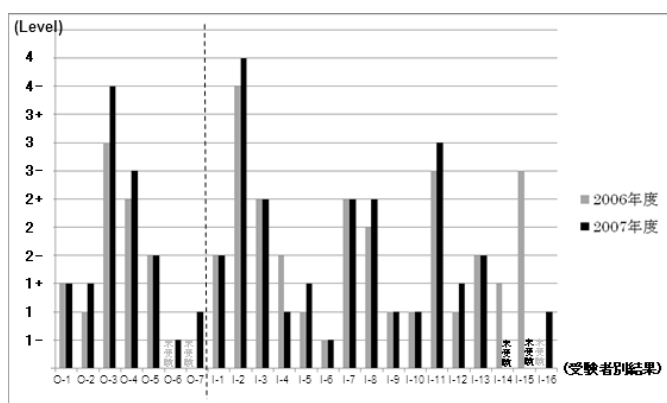
語指導を受けた博士課程学生数は、18-19年度の2年間で46名であった。



写真5 大学院生への Native speaker による指導

さらに1年に一度、外部評価（日本英語検定協会）による英会話能力を検定するテスト（STEP BULATS）を行った。その結果を図2、3に示す。この基準では、レベル3に達していれば、ほぼ英語での討論ができるレベルであるが、検定を行った学生の約20%しかいなかった。また約10カ月の間に本プログラムの約4割の学生のレベルの上昇が見られたことから、入学後すぐにこれらのトレーニングを開始することにより、卒業までの間に飛躍的な能力の獲得ができる学生が多くいると考えられた。

図2 STEP BULATS 試験結果(個人別レベル比較 18・19年度)



※レベルについて

1-/1/1+ :

ごく基本的な文や表現を理解し、簡単な情報交換に応じ、簡単な言葉で説明できる。

2-/2/2+ :

標準的な話し方であれば主要点を理解し、単純な方法で結びつけられたテキストを作り、意見や説明を短く述べる事ができる。

3-/3/3+ :

複雑なテキストの主要な内容を理解し、お互いに緊張しないで母語話者とやり取りし、明確で詳細なテキストを作ることができる。

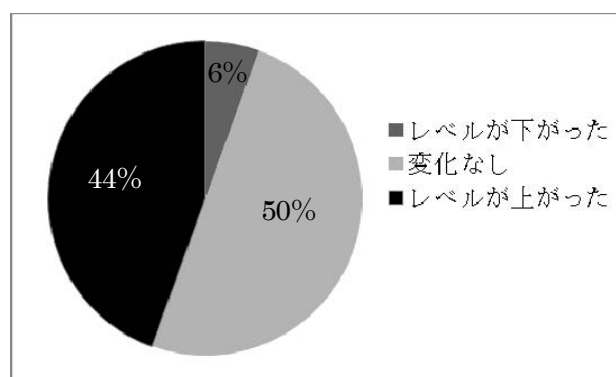
4-/4/4+ :

高度な内容の長いテキストを理解し、流暢かつ自然に自己表現し、しっかりとした構成の詳細なテキストを作ることができる。

5-/5/5+ :

聞いたり読んだりしたほぼ全てのものを容易に理解し、自然で流暢かつ正確に自己表現し、非常に複雑な状況でも細かい意味の違いを区別できる。

図3 STEP BULATS 試験結果比較(18年度と比べて19年度のレベルが変化した学生の頻度)



⑥国際学会での発表

単位化はされていないが、本コースの学生には卒業までに最低1回は、国際学会での研究の発表を強く推奨している（写真6、7）。以下は平成18年度と19年度にエイズ研究を海外で開催された国際学会で発表した博士課程学生のリストは以下の通りである。

平成18年度

学年、学会名、会期、発表題名

1. 博士2年 : Keystone Symposia (Molecular and Cellular Determinants of HIV Pathogenesis), 2007/3/25-3/30, V3 Loop-dependent Suppression of R5 HIV-1 Replication in PM1/CCR5 Cells Expressing High Density of CCR5
2. 博士2年 : Keystone Symposia (HIV Vaccine), 2007/3/22-3/31, Control of HIV-1 replication by strong immune pressure via HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and appearance of lower fitness virus in long-term non-progressing

hemophiliacs

3. 博士3年: Keystone Symposia (HIV Vaccine), 2007/3/22-3/31, Responses of cytotoxic T cells to escape mutation of immunodominant HIV-1 Nef epitope.
4. 博士3年: Keystone Symposia (Immunologic Memory), 2007/3/3-3/8, One human effector CD8+ T cell subset retained memory T cell feature; IL-2 productivity and proliferative capacity.
5. 博士2年: Keystone Symposia (Immunologic Memory), 2007/3/3-3/8, Unique expression and function of chemokine receptor CCR4 on human memory CD8+ T cells
6. 博士3年: CROI 2007, 2007/2/28-3/2, A Novel bis-Tetrahydrofranylurethane-Containing Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI) GRL-98065 Potent Against Multi-PI-Resistant HIV In Vitro
7. 博士2年: CROI 2007, 2007/2/25~3/4, A Novel mutation, N348I in HIV-1 reverse transcriptase induced by NRTI treatment, confers Nevirapine resistance.
8. 博士2年: 熊本大学韓国フォーラム 2006, 2006/9/26-9/27, High expression of HIV coreceptor CCR5 suppress replication of HIV-1 mutant carrying multiple amino acid substitutions in gp120 V3 loop
9. 博士2年: AIDS Vaccine 2006 Conference, 2006/8/29 ~ 9/1, Analysis of HLA-A*1101-restricted Nef73-specific CTLs with a strong ability to suppress HIV-1 replication
10. 博士1年: 2nd MASIR Conference Measuring Antigen-Specific Immune Responses, 2006/6/14-6/1, Different cytotoxic T lymphocyte activity and competitive antigen presentation toward two HIV-1 Nef epitopes, one of which is entirely contained within the other

平成19年度

学年、学会名、会期、発表題名

1. 博士2年: Keystone Symposia (HIV Pathogenesis), 2008/3/27-4/1, The effect of TCR-peptide-MHC interactions on antiviral

activity and cross-reactive capacity of HIV-specific CTLs

2. 博士3年: Keystone Symposia (HIV Pathogenesis), 2008/3/27-4/1, Perforin-dependent killing of HIV-1-infected macrophages by HIV-1 Nef-specific CD4+ CTLs
3. 博士2年: CROI 2008, 2008/2/3-2/6, The Anti-HIV-1 Potency of APOBEC1 Cytidine Deaminase From Small Animal Species
4. 博士3年: 8th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance: Targets and Mechanisms, 2007/11/11-11/14, Amino Acid Mutation N348I in the Connection Subdomain of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Confers Multi-Class Resistance to Nucleoside and Nonnucleoside RT inhibitors.
5. 博士1年: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 2007/7/22-7/25, Strong ability of HLA-C*1202-restricted cytotoxic T lymphocytes to suppress HIV-1 replication

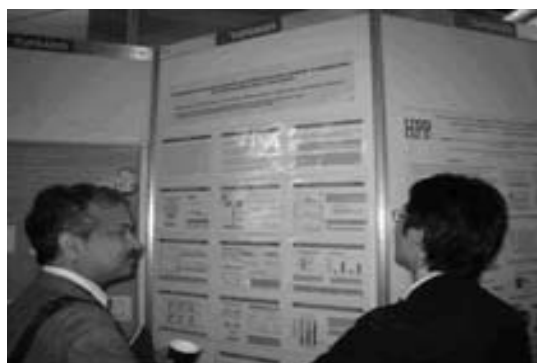
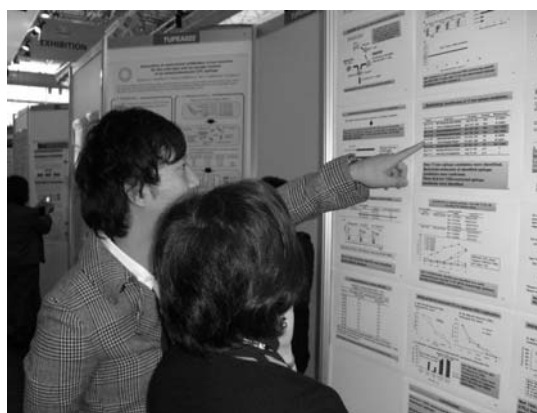


写真6(上)・写真7(下) 大学院生による第4回 IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention (シドニー、2007年7月22日-7月25日開催)での研究発表風景

⑦研究アドバイザーユニットによる指導

19年度入学の学生から、研究アドバイザーユニット（指導教員1名、研究アドバイザー教員2名）による研究指導を開始した。これらの学生はすでに研究計画書を研究アドバイザーユニット教員に提出しており、研究初期の段階での指導を受けている。20年度中に第1回目の中間発表を今年度後半に行う予定である。

(2) 社会への情報提供

①ホームページによる情報の公開

医学教育部博士課程「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」ホームページ（http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/miryoku/top_page/default.html）を立ち上げ、プログラムの内容を公開した。また、博士課程学生による海外での研究発表や熊本エイズセミナーの内容を、できるだけ早く頻回に更新し、情報を社会に発信した。

②パンフレットの作成

「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」のパンフレットを作成して、全国の大学に配布した。

4. 将来展望と課題

(1) 今後の課題と改善のための方策

本プログラムの内容の一部は平成19年度以前から開始していたが、プログラム内容を完全に行ったのは平成19年度入学者からである。そのため完全に実施してからまだ1年しか経過しておらず課題もまだ十分には出尽くしていない。しかしながら現在までもいくつかの問題点が明らかになってきた。

①国際化対応の教育：まず日本人学生の中で、英語による講義に、言葉のハンデのため十分ついていけない学生がいることである。それらの学生に対しては、日本語での追加説明を個別にすることをを行った。また実習に関しては日本人と外国人留学生を別のグループにするなどし、それぞれ日本語と英語での説明を行った。しかし国際化に対応する研究者を養成するという見地から考えると、このような方法が良いのか問題が残る。この問題の解決は簡単ではないが、今後研究室の英語化を目指した段階的な計画を立てることにより、改善していくことが大切であると考えられる。現在、研究室内の英語化を目指し、各研究室での研究検討会を英語で発表し、討論することを行っている。外国人留学生の数を増やすなど、研究室の英語化を目指すことが必要と考えられる。

②自立心を持った研究者の養成：もう一つの課題は、学生の自主性と独立性を高める教育である。熊本エイズセミナーは、既に2000年から開催されており、今までも多くの博士課程学生に発表をさせてきた。しかし本セミナーでは自らの発表以外ではほとんど発言をしない学生も多く、極めて受身的に参加しているように感じられた。そこで19年度からは、本セミナーの企画の段階から博士課程学生を参加させ、学生中心に企画させるセッションを設けた。その結果、「自分の研究に関する将来計画を提案し、議論する」というユニークなセッションが出来上がり、学生中心の議論が高まった。また他のセッションでの学生の発言も増え、18年度と比べると積極的に参加する姿勢が見られた。これらの成果から、今後も学生を本セミナーの企画の段階から参加させ、学生中心のセッションの企画運営をおこなわせる予定である。今後ほかの場面(研究自体など)でも、学生を中心にさせ、教員はあくまでも支援するような研究者教育を検討していく必要がある。

(2) 平成20年度以降の実施計画

本プログラム自体は、19年度より大学院博士課程の正式なコースとして設置し、恒久的なプログラムとしての対応をすでに取りつた。このため本プログラム内のすべての内容は、補助事業終了後の20年度からも引き続きおこなわれる。また本プログラムの恒常的な運営のために大学として平成20年度には200万円の予算処置を行い、これにより非常勤講師経費・英語による研究発表・討論能力を養うための native speaker による指導経費の一部などを確保した。また熊本エイズセミナー開催費に関しても、大学による別途支援経費が20年度も120万円配分されており、継続が可能である。また大学の大学院先導機構からエイズ研究拠点への教育研究拠点形成経費(年間1000万円)が支援されており、本コースの博士課程学生への経済的支援(RA雇用費)、海外発表支援・海外での研究活動の支援、論文作成指導経費などを引き続き支援していく予定である。

以上のように経済的な支援体制が平成20年度以降もできており、「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」自体も恒久的コースとなっている。

「魅力ある大学院教育」イニシアティブ委員会における評価

【総合評価】

- 目的は十分に達成された
 目的はほぼ達成された
 目的はある程度達成された
 目的は十分には達成されていない

〔実施（達成）状況に関するコメント〕

トランスレーショナルリサーチ研究を推進する能力を有する研究者・エイズ専門医、高病原性微生物を扱う能力を備えた研究者を養成するという目的に沿って、相当数の大学院学生の参加を得ながら計画が実施され、国際的研究者の養成に向けた大学院教育の実質化に貢献している。特に、研究室の使用言語の英語化、学生の海外への派遣、国際セミナーの開催などは大学院教育の国際化の取組として波及効果が期待される。

情報提供については、取組の概要とともに、大学院学生による海外研究発表報告集をホームページで公開するなど、着実に行われている。

国際化対応の教育の充実や、自立心を持った研究者の養成などの課題について改善・充実の方策を具体化することにより、恒常的なコースとしての予算措置等の下で、自主的・恒常的な展開を図ることが望まれる。

（優れた点）

- ・ 従来からある研究拠点を基盤に、明確な目的意識の下で国際的研究者の育成を目指した大学院教育の実質化の取組は評価できる。
- ・ 研究室の使用言語の英語化に対して真摯に取り組み、外国人留学生の増員等の課題も認識されており、国際的研究者の育成にとって必要な取組と評価できる。

（改善を要する点）

- ・ 大学院学生が、博士課程修了後に、本教育プログラムで養成しようとする研究者、エイズ専門医として継続的にエイズ研究や臨床現場において活躍できるよう、キャリアパス形成に向けた取組の充実が必要である。
- ・ 国際的に活動できる研究者養成の取組としての成果を検証するため、長期的な追跡が望まれる。また、留学生を中心とした国際的研究ネットワークの構築等により、国際化対応の教育や国際的な研究者養成の取組の改善・充実を図ることが必要である。