

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

| | | | | | |
|-------------------|----------------------|------------|-----------------|------|-------|
| 1. 機関の代表者 (学長) | (大学名) | 北里大学 | | 機関番号 | 32607 |
| | (ふりがな<ローマ字>) (氏名) | Shiba 柴 | Tadayoshi 忠義 | | |

2. 大学の将来構想

2-① 本学が取組んできた教育・研究と大学全体の将来構想

北里大学は、伝染病の診断・予防・治療と近代医学の重要な基礎を築いた、(社)北里研究所の創立50周年記念事業として、1962年に設立された。以来45年間にわたり「生命科学」と「医療科学」関連領域において、「叡智と実践：Sophia kai Ergon」をスクールモットーとして基礎サイエンスを実践に生かせる人材を育成してきた。現在本学は、薬学部、獣医学部、医学部、水産学部、看護学部、理学部、医療衛生学部7学部と、大学院感染制御科学府を始め7つの大学院研究科・生命科学研究所及び2大学病院を擁する、生命科学と医療科学を総合的に追求するわが国屈指の大学として発展している。これまで取組んできた教育・研究は、1)生命現象の分子機構解明とその諸学問領域への活用、2)医療、保健、福祉の向上、3)資源生物の機能解明とその生産、利用、4)環境の保全と創造の4つに大別される。

これらに加え、近未来社会の要請を予見した「感染症」「チーム医療」「農医連携」を重点施策キーワードとして掲げ、部門横断的連携による教育・研究活動を展開させている。これは、アカデミックスクールと医療系プロフェッショナルスクールを併せ持つ本学の大きな特色といえる。2008年には北里学園と北里研究所との統合が予定されており、その特徴をより鮮明にできるものと考え。

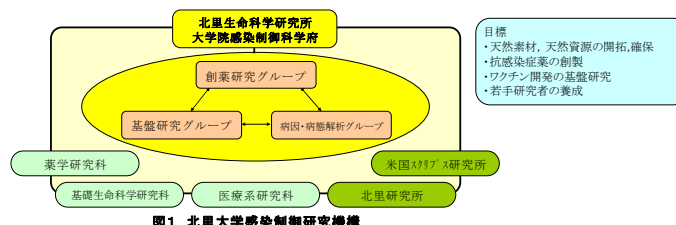
2-② 申請拠点に関する将来構想

感染症制圧のための世界的研究教育拠点「北里大学感染制御研究機構」の形成

医療の高度化と、公衆衛生の改善により鎮静したかに見えた感染症の脅威が、世界的規模で再燃している。トリインフルエンザウイルスや結核などの新興・再興感染症の対策、薬剤耐性インフルエンザ菌やマラリアなどの治療薬開発は急務とされている。このように人類の健康増進にとって優先的な課題の一つが、感染症制圧への取組みである。感染症克服の研究は、基礎研究と臨床研究が有機的に連携した体制の下で総合的に行う必要がある。その研究成果はワクチン開発や抗感

染症薬の創薬につなげられなければならない。さらに重要なことは、感染制御に携わる研究者、高度専門技術者を育成し、感染症への早期対応を可能とすることである。

このため、**感染制御の「基盤研究」と「教育」から、ワクチン・抗感染症薬の「トランスレーショナルリサーチ（開発研究・臨床試験等の実学研究）」までを一貫して行える体制**にある本学は、大学院感染制御科学府（2004年博士後期課程発足、教育部を担当、以下学府）と北里生命科学研究所（2001年発足、研究部を担当、以下生命研）とを中核とし、大学院各研究科を有機的に結合した世界的研究教育拠点「**北里大学感染制御研究機構**」（以下機構）の形成を21世紀COEプログラムの目標に掲げた。アカデミアと実学が合さった機構は、北里研究所や国内関連学会を始め、米国スクリプス研究所やWHOなどの海外研究機関・大学・国際機関とのネットワークとも連携し、感染症制圧のための国際的な研究・教育拠点として社会貢献を目指すものである（図1）。



2-③ 拠点プログラムの目標

機構の下で展開する「天然素材による抗感染症薬の創製と基盤研究」プログラムは、世界的に問題となっている感染症の有効な予防・治療法の開発のために、病原性の解明に取り組み、新しい概念に基づく抗感染症薬やワクチンの開発を進め、さらにこの分野について幅広い知識と技術を有する優れた研究者や高度専門技術者を育成し、研究・教育・医療の最前線に輩出することを目標としている。具体的には、1) **天然素材や天然資源の開拓、確保**、2) **天然素材を探索し、その有機合成による抗感染症薬の創製や、ワクチン開発の基盤研究**、3) **当該領域の共同研究・大学院教育を通じた若手研究者、高度専門技術者の育成**——を目標に掲げ、研究・教育を推進してきた。

3. 達成状況及び今後の展望

3-① 拠点「北里大学感染制御研究機構」に関わる達成状況

機構を以下のとおり発足（2006年12月）させた。

名称：北里大学感染制御研究機構（Kitasato University, Research Organization for Infection Control Sciences）

目的：機構は、感染制御に関する研究・教育を行う世界最高水準の研究・教育拠点の形成を通じ、感染症の制圧に取組み社会に貢献することを目的とする。

事業：① 感染症の予防、治療法に関する研究、② 感染症に対するワクチンを含む抗感染症薬の開発、③ 感染症に関する人材育成プログラムの策定及び実施、④ 産学連携や海外ネットワーク、学外大学学術研究機関との共同研究の推進、⑤ 感染症とその制御等の講演会・シンポジウムの開催による啓蒙活動、⑥ その他機構の目的達成のために必要な事項

組織：① 研究・教育活動の中核組織：生命研・学府、薬学研究科、医療系研究科、理学研究科（2007年名称変更）、獣医畜産学研究科、水産学研究科、看護学研究科、② 北里内の連携組織：北里研究所事業部門、③ その他、機構の事業を遂行するために必要な部門

役職者：機構長、副機構長

部門：① ワクチン開発部門、② 創薬研究部門、③ 病原因子・病態解析部門、④ 薬効薬理・病理学部門、⑤ 臨床評価部門、⑥ その他、教育・研究の実施に必要な部門

3-② 拠点プログラム「天然素材による抗感染症薬の創製と基盤研究」に関わる達成状況

各目標に対する達成状況は以下のとおりである。

■目標：1) 天然素材や天然資源の開拓、確保、2) 天然素材を探索し、その有機合成による抗感染症薬の創製や、ワクチン開発の基盤研究

■1) 2) の達成状況：HIVの接着・侵入を阻害するActinohivin (WHOと共同研究中)、Vancomycin耐性菌に強力な活性を有するNosokomycin、クロロキン耐性マラリアに有効なBorrelidin (誘導体を合成中)、病原微生物を媒介する節足動物に対する殺虫剤Verticilide等、新規抗感染症薬候補物質20種類65成分の発見、Avermectin産生放線菌の全ゲノム解析と2次代謝産物生成関連遺伝子の解明、*Bordetella*属（百日咳菌等）や腸管病原性大腸菌の新規III型エフェクターの同定と機能の解明、弱毒麻疹ワクチン株を利用したキメラウイルスワクチンの開発、インフルエンザ菌・肺炎球菌・マ

イコプラズマ感染症やMRSA、多剤耐性緑膿菌の全国的分子疫学調査等。原著研究論文613報、公開特許58件(国内15件、国外43件)、出願特許46件。学術賞・学会賞受賞28件(外国科学アカデミー会員を含む)。

■目標：3) 当該領域の共同研究・大学院教育を通じた若手研究者、高度専門技術者の育成

■3) の達成状況：

① 学府博士後期課程の開設（2004年）：特色ある教育として、感染制御と創薬に必要な実験技術修得のための基本技術講座、招聘演者による国際シンポジウム・セミナー等を特別講義としたグローバルな視点からの教育、英語による学術論文作成、外国人教員による講義、生命研プロジェクト研究への大学院学生の参画等を通じ、問題解決能力を習得させた。

② 教育の成果：▼博士課程学生：学府博士課程学生14名を指導、2006年度4名修了。学術研究機関へ1名就職。21COE-RA(計29名)、研究費支給(計31名)、スクリプス研究所への派遣(1年間：1名)、国際学会での発表(5件)、2006年度日本学術振興会特別研究員(DC)の採用(3名)。▼若手研究者：21COE研究員(PD)等の採用(計20名)、研究費支給(計30名)、国際学会への発表支援(5件)、海外研究機関へ派遣(5件)し、学位取得(4名)、学術賞受賞(1件)、大学等への就職(5名)。

③ 国際シンポジウム・特別講演会・セミナーの開催：ノーベル賞受賞者を含む招聘演者による6回の国際シンポジウム、12回の国内シンポジウム・特別講演会、52名の招聘演者による91回のセミナーを開催。大学院学生・若手研究者等が参加し、最新の研究情報の討論を通じ、国際性の涵養に努めた。

3-③ 今後の展望

本学は、**生命科学のフロンティア**を目指し、将来像を「**健康・環境・食の連携による生命科学と医療科学の総合大学**」としている。その特色は、各専門分野におけるより専門的な教育・研究を追究する一方、「**感染制御研究・教育**」、安全で良質な医療協働を目指す「**チーム医療教育**」、人の健康増進と環境の保全・創造のために農医が連携した科学を求める「**農医連携研究・教育**」などの学際的取組みで表わすことができる。「感染制御研究・教育」については、基礎研究から創薬・ワクチン開発までを一貫して行える機構を通じ、新しい概念に基づく抗感染症薬やワクチンを鋭意開発するとともに、この分野の優れた研究者や高度専門技術者を継続的に育成し、社会に輩出していくものである。

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

| 機 関 名 | 北里大学 | | 学長名 | 柴 忠 義 | | 拠点番号 | A-23 | |
|------------------------------------|--|---------|-----------------------|---------------------|---|-----------------------|------|--|
| 1. 申請分野 | A<生命科学> B<化学・材料科学> C<情報・電気・電子> D<人文科学> E<学際・複合・新領域> | | | | | | | |
| 2. 拠点のプログラム名称 (英訳名) | 天然素材による抗感染薬の創製と基盤研究 Discovery of anti-infectious drugs from natural resources and its basic studies | | | | | | | |
| 研究分野及びキーワード | <研究分野: 薬学>(天然物化学)(有機合成化学)(生物活性化合物)(ワクチン)(感染症学) | | | | | | | |
| 3. 専攻等名 | 大学院感染制御科学府, 大学院薬学研究科, 大学院理学研究科(2007年名称変更), 大学院医療系研究科, 北里生命科学研究所 | | | | | | | |
| 4. 事業推進担当者 | 計 23 名 | | | | | | | |
| 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) オオムラ サトシ 大 村 智 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 天然物有機化学 薬学博士, 理学博士 | | 研究総括 | | | |
| ヤマダ ハルキ 山 田 陽 城 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 和漢薬物学, 生化学 薬学博士 | | ○研究総括補佐, 創薬研究グループ (創薬素材の探索) | | | |
| ナカヤマ テツオ 中 山 哲 夫 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | ウイルス学 医学博士 | | ○基盤研究グループリーダー(ワクチン開発研究) | | | |
| トモダ ヒロシ 供 田 洋 | 大学院薬学研究科・教授 薬学部・教授 | | 天然物薬学 薬学博士 | | ○創薬研究グループリーダー(創薬素材の探索) (平成17年4月1日 感染制御科学府より部局変更) | | | |
| ハットリ マサヒラ 服 部 正 平 | 東京大学大学院・教授 北里大学客員教授(生命科学研究所) | | 情報生物学 工学博士 | | 基盤研究グループ(病原体の遺伝子解析) (平成18年4月1日 感染制御科学府より部局変更) | | | |
| ムカイヤマ テルアキ 向 山 光 昭 | 北里大学客員教授(生命科学研究所) 社団法人北里研究所・部長 | | 有機合成化学 理学博士 | | 創薬研究グループ(有機合成法の開発) | | | |
| ケ・バリー・シャープレス K. BARRY SHARPLESS | 北里大学客員教授(生命科学研究所) 米国スクリプス研究所・教授 | | 有機合成化学 Ph. D. | | 創薬研究グループ(有機合成法の開発) | | | |
| スナカワ ケイスケ 砂 川 慶 介 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授(兼務) | | 感染症学・化学療法学 医学博士 | | 基盤研究グループ (感染症のサーベイランス) | | | |
| ミズモト キヨヒサ 水 本 清 久 | 大学院薬学研究科・教授 大学院感染制御科学府・教授(兼担) | | 生化学・分子生物学 理学博士 | | 基盤研究グループ(ウイルス増殖メカニズム解析) (平成18年6月1日 副学長就任) | | | |
| マジマ マサタカ 馬 嶋 正 隆 | 大学院医療系研究科・教授 医学部・教授 | | 薬理学 医学博士 | | ○病因・病態解析グループリーダー (病態動物モデル作成と薬効評価) | | | |
| ミウラ キンイチロウ 三 浦 謹 一 郎 | 北里大学客員教授(生命科学研究所) 社団法人北里研究所・部長 | | ウイルス学 理学博士 | | 基盤研究グループ(微生物増殖メカニズム解析) (平成17年3月31日付 辞退) | | | |
| イケダ ハルオ 池 田 治 生 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 微生物遺伝学 薬学博士 | | 創薬研究グループ (遺伝子解析による創薬素材の探索) | | | |
| スナヅカ トシアキ 砂 塚 敏 明 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 天然物有機合成化学 薬学博士 | | 創薬研究グループ(創薬候補化合物の有機化学合成) (平成17年4月1日 交替) | | | |
| タカハシ ヨウコ 高 橋 洋 子 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 応用微生物学 保健学博士 | | 創薬研究グループ(新規微生物素材の開拓) (平成17年4月1日 交替) | | | |
| モリカワ ユウコ 森 川 裕 子 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | ウイルス学・分子生物学 農学博士 | | 基盤研究グループ(ウイルス増殖メカニズム解析) | | | |
| アベ アキオ 阿 部 章 夫 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 分子細菌学 薬学博士 | | 基盤研究グループ(細菌病原性因子の探索) | | | |
| ウブカタ キミコ 生 方 公 子 | 大学院感染制御科学府・教授 北里生命科学研究所・教授 | | 細菌学 医学博士 | | 基盤研究グループ(耐性菌のサーベイランス) | | | |
| ダンバラ ヒロフミ 檀 原 宏 文 | 大学院薬学研究科・教授 薬学部・教授 | | 細菌学・分子遺伝学 医学博士 | | 基盤研究グループ(細菌ワクチンの開発研究) | | | |
| イノウエ マツヒサ 井 上 松 久 | 大学院感染制御科学府・教授(兼担) 大学院医療系研究科・教授 | | 細菌学・感染症学 医学博士 | | 基盤研究グループ(薬剤耐性機序の解析) (平成18年6月1日 副学長専任) | | | |
| タナカ ハルオ 田 中 晴 雄 | 大学院薬学研究科・教授 薬学部・教授 | | 生化学・天然物化学 農学博士 | | 創薬研究グループ(創薬素材の探索) (平成17年3月31日付 辞退) | | | |
| ウメヤマ ヒデアキ 梅 山 秀 明 | 大学院薬学研究科・教授 薬学部・教授 | | バイオフィーマティクス 薬学博士 | | 基盤研究グループ(バイオフィーマティクス) | | | |
| クマザワ ヨシオ 熊 沢 義 雄 | 大学院理学研究科・教授 理学部・教授 | | 免疫学 医学博士 | | 基盤研究グループ(生体防御因子の解析) | | | |
| マエダ タダカズ 前 田 忠 計 | 大学院理学研究科・教授 理学部・教授 | | 生物物理学 理学博士 | | 基盤研究グループ(プロテオーム解析) | | | |
| 5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる():間接経費 | | | | | | | | |
| 年 度(平成) | 1 4 | 1 5 | 1 6 | 1 7 | 1 8 | 合 計 | | |
| 交付金額(千円) | 134,000 | 102,000 | 93,000 | 85,000 (8,500) | 79,310 (7,931) | 493,310 (16,431) | | |

6. 拠点形成の目的

(1) 国内外の現状と拠点形成の必要性

最近の世界的規模での医療の高度化に伴い疾病構造も大きく変化し、感染症への脅威が再認識される中で、再び感染症対策の重要性が認識されるようになってきている。近年高病原性インフルエンザウイルス等の新興感染症や、結核等の再興感染症の流行が、世界的規模で拡大している。一方、熱帯地方の発展途上国では、薬剤耐性マラリア等の熱帯病により多くの生命が奪われており、また先進国においては多剤薬剤耐性菌感染症が増加しており、感染症対策の重要性が再び認識され、有効な予防・治療薬の開発が国際的に急務となっている。このような現状の対策として、病原微生物の病原性の解明や、新しい概念に基づくワクチンを含む抗感染症薬の開発が可能な拠点を形成することが極めて重要である。

北里大学21世紀COEプログラムは、北里研究所の「感染症の制圧」に関する実績を基に、平成13年に設立した北里生命科学研究科と、平成14年に開設した大学院感染制御科学府を中核として、本学の大学院薬学研究科、医療系研究科、理学研究科、及び北里研究所、スクリプス研究所(米国)等との強力な共同研究体制の中で、世界最高水準の拠点「北里大学感染制御研究機構」を形成し、現在問題となっている感染症の有効な予防・治療法の開発と人材の育成を行うことを目的とした。

(2) 拠点の特色

本プログラムの拠点である大学院感染制御科学府・北里生命科学研究科では、独創的な視点から微生物代謝産物や和漢薬などの植物資源を含む天然素材より、抗感染症薬を始めとする生物活性物質の探索と、感染症や病原体等に関する基盤研究を積極的に展開している。本プログラムでは、天然素材からの生物活性物質の探索・合成・評価研究を行っている大学院感染制御科学府・北里生命科学研究科の創薬研究グループを中心に、本学既設研究科や北里研究所などの研究者と有機的に連携し、病原体の病原性に関する分子基盤研究を中心とした基盤研究グループと、病態動物モデルの創製と病態評価系確立のための病因・病態解析グループの3グループを組織した(図1)。本プログラムは

これらグループ間の共同研究体制の中で、ワクチンを含む抗感染症薬の創製およびその基盤研究に特化した研究教育拠点の形成を行うことを特色としている。

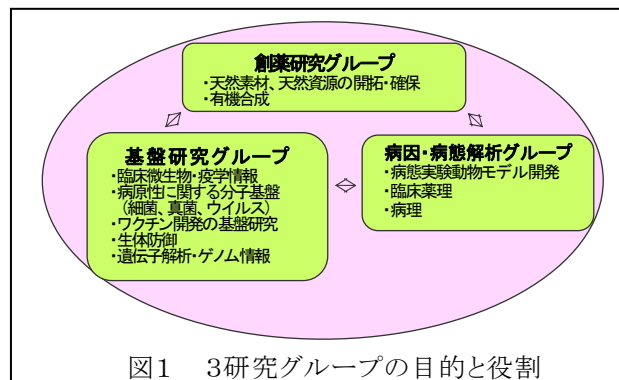


図1 3研究グループの目的と役割

(3) 学術的・社会的意義

本拠点形成により国内外に類を見ない世界的視野に立った世界最高水準の研究・教育ができるようになり、その成果として新しい概念に基づく抗感染症薬やワクチンの開発と、それらに関する人材の養成や国際貢献が期待できる。

7. 研究実施計画

(1) 目的と特色

天然素材のうち創薬資源として利用してきた微生物は自然界に実在するもののほんの一部にすぎず、たとえ利用してきた微生物でもその代謝産物のごく一部を検出し、利用しているにすぎない。このような現状を踏まえ本プログラムでは、新しい機能を有する微生物の探索や和漢薬等植物素材の確保、既存微生物のメタボロミックス研究等を行うことにより新しい天然資源の開拓に力を入れ、感染症に対して有用な医薬品素材開拓のための材料として供していく。創薬の流れの中で、天然資源の維持、確保さらに天然資源からの医薬品素材の開拓は特色ある機能であり、天然素材からの有用化合物の発見は独創的研究に発展する可能性が非常に高い。そのために評価系は、ロボットを用いた高速スクリーニングでは実施が困難な独自の評価系の構築に重点を置き、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、HIV、結核菌、あるいはMRSAやVRE等の多剤耐性菌、腸管出血性大腸菌、ヘリコバクター・ピロリ、マラリア原虫等による感染症に対する創薬やワクチン開発とその基盤研究を展開する。

(2) 研究グループの役割

本プログラムでは創薬研究グループを核として、基盤研究グループにおいては、感染病態とその制御機構を科学的に解析しその成果を通じて明らかにされる新規標的分子や遺伝子解析、ゲノム情報、プロテオミクス解析などの最新の情報を創薬グループに提供する。創薬グループは新しい概念と技術を加味した独自の生物活性評価系を構築すると共に、有機化学合成やコンビナトリアルケミストリー、生合成遺伝子の発現調節等の新しい技術を駆使し、より有効な抗感染症薬の開発を行う。病因・病態解析グループは創薬グループにより探索された候補化合物について感染動物モデルを用いた薬効の評価解析を行う。これら3グループの有機的な連携のもと新しい概念の抗感染症薬、ワクチンの開発を目指す。

(3) 研究グループの研究計画

創薬研究グループ：新しい天然素材(微生物由来, 和漢物など植物由来, 海洋生物由来)の開拓, 遺伝子やタンパク質の応用およびメタボロミックスによる新たな天然資源の開拓, 各種病原微生物の特性を考慮した独創的な抗感染症薬の探索系や生物活性評価系を構築し, これらを用いて新しい概念と技術による抗感染症薬の探索やワクチン開発に応用する。また発見された独自の活性化化合物については, 単離精製と構造決定を行い, 構造活性相関や分子モデリングによる最適活性化化合物の構築, 有機合成のためのリード化合物として新しい化学合成技術やコンビナトリアルケミストリー, 天然由来有用微量成分の効率的な大量合成法の開発を行う。加えて生合成遺伝子の発現調節等の新しい技術を駆使し, より有効な抗感染症薬の開発を行う。

基盤研究グループ：感染症の現状, 耐性菌の現状を把握するため呼吸器感染症等のサーベイランスを行う。また耐性機構や病原微生物の増殖に係る分子機構の解明, ヒトゲノム解析をベースとした宿主因子の解明, 未知の病原性因子の解析, プロテオーム解析等を通じ新規薬剤の標的を探索する。創薬研究グループが発見した抗感染症薬候補化合物について作用機序の解析や細胞内標的分子の同定を試みる。また難治性感染症に対する宿主側の生体防御機能を賦活化する免疫調節物質等についても, 創薬研究グループとの連携のもとに検討する。

病因・病態解析研究グループ：感染動物モデルの開発と, これを用いた病態・薬効評価系を開発し, 創薬研究グループが発見した抗感染症薬候補化合物について, *in vivo* で薬効薬理評価と, 感染動物モデルを用いて有効性評価を行う。

8. 教育実施計画

(1) 大学院感染制御科学府の設立

1) 博士前期(修士)課程の開設

平成14年に次の履修コースを有する博士前期(修士)課程を開設し, 感染制御と創薬について以下に示す教育を行い, 総合的視点からの問題解決能力を身につけた即戦力型の高度専門技術者の養成を行う。

感染制御・免疫学履修コース：①病原微生物の病原性発現機構の解明, ゲノム情報に基づいた感染症等の重要疾患の診断・治療・予防法の開拓技術の確立, ②病原微生物の病原因子の構造と機能, 宿主との相互作用, 免疫応答に対する分子基盤の解析。

創薬科学履修コース：①微生物及び和漢薬等の植物由来の感染症治療薬・予防薬及び関連疾患治療薬の探索, 作用機序の解明を基盤とする新技術の開発と応用, ②放線菌等の有用微生物や難培養微生物のゲノム解析による新機能生物活性物質の探索, ③既存微生物や植物由来生物活性物質の先端工学を応用した改変による, 感染制御のための新しい生物活性物質の開発, 並びに生理活性天然物をシードとした有用医薬品の合成化学的探索。

両コース共通の教育：次の教育プログラムを実施する。①履修プログラムによるきめ細かな履修指導。②基本技術講座による指導, 基礎的実験技法とPCを利用した研究支援法の指導。③感染制御特別講義による専門分野間の関連性の総合的理解。各種シンポジウム・セミナーの聴講を通じた最新の知識を学生に与え, 討論を通じて国際感覚と考える力を身につけさせる。④外国人研究者等によるトピックスの講義。⑤プロジェクト研究への学生の参加を通じ研究課題の問題解決に必要な研究遂行能力を養う。

2) 博士後期(博士)課程の開設

平成16年に, 感染制御・免疫学履修コースと創薬科学履修コースを有する博士後期(博士)課程を開設し, 臨床応用を目指した感染制御と

創薬研究をさらに深めることにより総合的視点からの問題発見能力と問題解決能力を有し、最前線で活躍できる研究者の養成を行う。

基本技術講座の受講，北里生命科学研究所開催の国際シンポジウム・セミナーの聴講，プロジェクト研究への参加，学会参加等に加え，次の教育プログラムを実施する。

①外国人教員による英語による科学英語教育：英語による研究成果の講演発表能力や学術論文の作成能力を養う。

②共同研究のための海外派遣：英語によるコミュニケーション能力，国際感覚や国際共同研究の実施能力を養うため，スクリプス研究所(米国)等に共同研究のため大学院生の派遣を行う。

③国際学会への発表支援：英語による発表とコミュニケーション能力を養うため，国際学会での発表を奨励し，大学院生の国外派遣の経費的な支援を行う。

④英語による学術論文の作成：博士課程の修了要件として，大学院生に英語による学術論文を作成させる。

(2) 若手研究者の育成

1) COE研究員の雇用と研究員受入

若手研究者の育成と後継者育成を目的とし，COE研究員(PD)やCOE準研究員の雇用，客員研究員や研究生の受入を積極的に推進する。

2) 育成のためのプログラム

①プロジェクト研究への参加：本プログラムの各研究班に参加することで，共同研究を推進する能力を養う。

②外国人教員による科学英語教育：大学院教育プログラムを聴講させ，英語による講演発表能力や学術論文の作成能力を養う。

③共同研究のための海外派遣：スクリプス研究所(米国)等に共同研究のため若手研究者の派遣を行う。

④国際学会への発表支援：国際学会での発表を奨励し，出張のための経費的な支援を行う。

⑤キャリアパス形成支援：学会発表や学術論文作成を推奨し，より上位の研究が出来るよう研究環境を整える。また学位未取得の研究員には学位取得を推奨する。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

本プログラムの成果として北里生命科学研究所・感染制御科学府を拠点とした学内研究科間の共同研究体制の中で，多くの創薬候補化合物や基盤研究における重要な知見を得ることができ，国際的な教育・研究拠点を構築することができた。

◎抗感染症活性のある新規化合物の発見（達成度1）

本プログラムの成果として，微生物代謝産物，和漢薬物等の植物由来の天然物素材から，抗細菌，抗ウイルス，抗真菌，抗原虫・寄生虫等の抗感染症薬候補化合物として，構造多様性のある新規化合物20種類65成分を発見した。（3）研究活動面での新たな分野の項参照）

◎大学院感染制御学府の設立（達成度1）

本拠点形成の教育面の成果としては，感染制御とその治療薬・予防薬としての抗感染薬やワクチン開発に特化した教育を行う大学院として，大学院感染制御学府を開設し，本プログラム実施期間に博士後期課程まで完成させることができた。

◎北里大学感染制御研究機構の設立（達成度2）

本拠点形成の成果を基に，北里大学感染制御研究機構(以下「本研究機構」という)を，研究科横断組織として平成19年度より開設できるよう構築を行った。(図2,3) 本学では平成19年度より感染症分野の教育・研究の推進と人材育成を本学の特色ある教育プログラムの一つとして挙げており，本研究機構は既設の大学院研究科と北里研究所の研究者の有機的連携による感染制御と創薬に関わる実学研究と人材育成のための拠点として構築された。

北里大学感染制御研究機構

| | |
|---|----------------------|
| — | 大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所 |
| — | 大学院薬学研究科、大学院医療系研究科 |
| — | 大学院理学研究科(旧 理学研究科) |
| — | 大学院獣医学研究科、大学院水産学研究科 |
| — | 大学院看護学研究科 |
| — | 連携組織：(社)北里研究所 |
| — | 事務局 |

図2 北里大学感染制御研究機構に参加した研究科等

本研究機構を通じ感染症と病原微生物に関する研究や，抗感染症薬の創製に関する研究を全学的な共同研究体制と，学外の研究・教育機

関との連携により推進し、感染症について予防・治療薬開発から臨床まで、総合的に対応できる我が国にはない研究教育拠点としての発展が期待できる。

機構長（副学長）、副機構長
運営会議

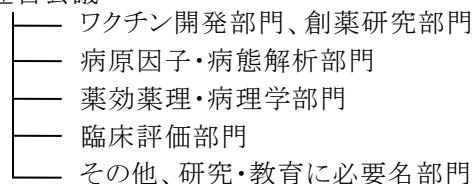


図3 北里大学感染制御研究機構の主な研究組織

◎大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所の評価（達成度 2）

大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所の教育研究評価については、学外評価者（天然物化学を専門とする他学教授，北里研究所の臨床及び生物製剤研究所関係者，及び学内他研究科教授）による評価委員会にて毎年評価した。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

◎感染制御科学府の設立と完成

北里大学における独立研究科として平成14年4月開設した感染制御科学府は，平成16年度に博士後期課程を開設，平成18年度に完成年度を迎え4名が博士号を授与された。博士後期課程入学者における他大学出身者の比率は1/3程度あり，学外からの入学者を確保できたことは，当初目標を達成した。また在籍者から日本学術振興会特別研究員（DC）として計3名（平成18年度採択1名，平成19年度採択2名），学術賞受賞者計3名として選出された。また博士前期・後期課程学生により約90報の学術論文が発表される等，感染制御科学府設立の目的である感染症及び創薬に係る人材育成の成果が現れ拠点形成に寄与した。

◎学術賞等の受賞

事業推進担当者の学会賞等受賞は11件，中堅・若手研究者の学術賞受賞18件があり，本プログラムを通じ後継者育成の成果が示された。

◎国際共同研究の実施

本プログラムに参加している若手研究者から，スクリプス研究所（米国）等の5研究機関・大学に計8名を共同研究のため派遣し，人材の育成を行った。

◎COE研究員等の育成

COE研究員・準研究員の雇用（延44名），客員研究員等の受入（計31名）が行われ，本プログラムの研究に従事した。これらの研究員から学会賞受賞者1名（日本医真菌学会奨励賞）と学位取得者4名があり，海外留学生4名，母国帰国者1名に加え，大学・研究機関助手等4名，大学・研究機関研究員6名，企業研究所研究員3名等を輩出した。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と，学術的知見等

◎抗感染症活性のある新規化合物の発見

本プログラムでは創薬研究グループが独自に開発した多様性に富んだ新属・新種を含む微生物素材ライブラリーを構築した。独創的な活性評価系により微生物・植物等由来の天然物素材から抗感染症薬候補化合物として構造多様性のある新規化合物20種類65成分を発見した。今後の展開が期待できる化合物の一部を表1に示した。特に，細菌Ⅲ型分泌装置阻害剤Guadinomine，抗寄生虫活性を有するVerticiride，抗マラリア活性を有するBorrelidinの大量合成研究等を中心に，さらなる研究を展開している。また，スクリプス研究所（米国）Sharpless教授（事業推進担当者）とクリック反応を用いた有機合成研究を進めている。なお，有望な候補化合物については特許出願も行っている。

表1 本プログラムを通じ発見された主な抗感染症薬（候補）化合物

| 生物活性 | 化合物 | 主な活性 |
|---------------|--------------|---------------------|
| 抗細菌 | Botromycin | 抗MRSA |
| | Nosokomycin | 抗MRSA |
| | Lariatine | 抗結核 |
| | Guadinomine | 細菌Ⅲ型分泌装置阻害 |
| | Cyslabdan | イムペネム抗MRSA活性賦化 |
| [他 6化合物26類縁体] | | |
| 抗真菌 | Citridone | 抗 <i>C.albicans</i> |
| [他 5化合物14類縁体] | | |
| 抗ウイルス | Actinohibin | 抗HIV |
| | Biflavonoide | 抗インフルエンザウイルス |
| 抗寄生虫 殺虫 | Borrelidin | 抗マラリア |
| | Verticiride | 殺虫 |
| | Pyripyropene | 殺虫 |
| [他 5化合物13類縁体] | | |

◎感染症関連の基盤研究

感染症の基盤研究に関し表2の成果を得た。この成果を基に，腸管病原性大腸菌等の新規Ⅲ型分泌装置に係る評価系を開発し，本評価系を用いて創薬研究グループと連携した細菌Ⅲ型分泌装置阻害剤Guadinomineを発見した。またサーベイランスの成果からの迅速診断法の開発や弱毒麻疹ワクチン株を利用したキメラウ

イルスワクチンの開発等の成果があった。この他呼吸器感染症等の分子疫学、*Bordetella*属細菌の新規Ⅲ型分泌装置の同定と機能解析、和漢薬による粘膜免疫系調節作用と気道炎症動物モデルのプロテオーム解析、微生物のゲノム解析、ゲノム情報からのシミュレーションによるタンパク立体構造解析、感染症動物実験モデルの開発と候補化合物の薬効評価等を推進した。

表2 5年間の感染症関連の主な研究成果

| 研究テーマ | 主な研究成果と応用 |
|--------------|---|
| サーベイランス | インフルエンザ菌、肺炎球菌、MRSA、マイコプラズマ、緑膿菌等の分子疫学と迅速検索システムの開発 |
| 細菌 | 薬剤耐性獲得機構の解析 百日咳菌や腸管病原性大腸菌(EPEC)等の新規Ⅲ型エフェクターの同定と機能解析 |
| ウイルス | 弱毒麻疹ワクチン株を利用した キメラウイルスの開発 |
| バイオインフォマティクス | メタゲノム解析法の開発 微生物の全ゲノム解析 (<i>St. avermitilis</i> 等39種類の微生物) ゲノム情報からの立体構造解析/シミュレーション |
| プロテオミクス | 気管支喘息における小青竜湯の効果 |
| 薬効評価 | 感染症動物実験モデルの開発 血管新生抑制を応用した薬効評価系の開発 |

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

◎研究グループ間の連携実施例

①Guadinomineの開発：基盤研究グループによる病原細菌Ⅲ型分泌装置に関する研究成果から新たな評価系が開発され、創薬研究グループがこの評価系を用いて、微生物素材から新規活性部位を有するGuadinomineを発見した。現在詳細な薬効評価と全合成研究を行っている。

②アゾールの抗真菌活性賦活化剤の発見：創薬研究グループが天然素材から発見した抗真菌薬候補化合物について、病因・病態解析グループが感染実験動物モデルを作製し、アゾールの抗*Candida albicans* 活性賦活化剤を発見した。

③プロテオーム解析：小青竜湯投与前後の気道炎症モデルマウスのプロテオーム解析から、薬効への関与が推定されるタンパクを明らかにした。また*Salmonella enterica* 菌体内にある約300種のタンパク質の同定に成功し、サルモネラ感染に関与すると予想されるタンパク群を明らかとした。

◎事業推進担当者及び研究協力者間における共同研究の実施

本プログラムにおける学術論文や学術発表の約30%が、複数の研究班に属する事業推進担当者及び研究協力者による共同研究として実

施された。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

◎天然素材由来の化合物ライブラリー

本プログラムの成果として、創薬のための微生物や和漢薬等の天然素材ライブラリー、天然物をリードとした合成化合物のライブラリーの充実を図ることができた。

◎WHO/TDRやDNDiとの共同研究

本拠点は、国際的に見てもユニークな天然素材ライブラリーと感染症に関する基礎研究データに裏付けられた各種評価系を有することから、WHO/TDR(国連熱帯医学特別計画)やDNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative*)の要請により、創薬プログラムに関する我が国を代表するカウンターパートナーとして、熱帯病制圧のための医薬品探索の共同開発を行うことで、我が国の国際貢献の一翼を担っている。

◎国際学術賞の受賞

本プログラムの国際競争力を示すものとして、事業推進担当者から国際学会賞2件(Ernest Guenther Award[米国化学会], Hamao Umezawa記念賞[国際化学療法学会])、海外アカデミー会員4件の受賞や授与を受けた。

◎外国人教員による科学英語教育

WHOにおいて感染制御に関する豊かな国際経験を有する外国人客員教授により、英語でのプレゼンテーション、英語論文の作成方法、海外研究助成金の申請等に関する特別講義を実施し、国際的に通用する研究者の育成を目指した。

◎海外研究教育拠点の開拓

国際レベルにおける共同研究を推進し、国際競争力を高めるため、海外研究・教育拠点(表3)を開拓し、若手研究者や大学院学生を派遣する等、研究の国際化を図った。

表3 本拠点が展開している国際ネットワーク

| 海外研究機関 | 共同研究テーマ |
|---------------|------------------|
| DNDi(スイス) | 抗トリパノソーマ薬の評価 |
| WHO/TDR(スイス) | 抗マラリア薬の評価 |
| ローベルトコッホ研(独国) | 病原因子の解析 |
| マヒドン大(タイ) | 天然物(微生物・植物)からの探索 |
| カセサート大(タイ) | 同上 |
| 医薬生物技術研(中国) | 同上 |
| スクリプス研(米国) | 候補化合物の有機合成反応の開発 |
| ポリオバック(ベトナム) | 麻疹ワクチンの臨床評価 |
| 中国CDC(中国) | 麻疹疫学 |
| コロラド州立大(米国) | 抗結核薬の薬効評価 |
| トロピカル研(スイス) | 抗トリパノソーマ薬の薬効評価 |

6) 国内外に向けた情報発信

◎国際シンポジウム・特別講演会の開催

本プログラム実施期間中に国際シンポジウム7回(様式3参照), 特別講演会14回, 公開セミナー92回, 外国人演者計56名, 国内演者81名を招聘し開催した。これらには事業推進担当者を中心とした本拠点関係者37名が講演を行い, 本拠点における研究成果に関する情報発信を行った。また, 国際シンポジウムと特別講演会については全国規模で広報を行い, 感染制御に関する情報を全国レベルで発信した。

◎北里柴三郎生誕150年記念展の開催

テーマ: 感染症制圧への挑戦

主催: 国立科学博物館, 北里学園,
北里研究所

期間: 2003年11月15日~12月14日

入場者: 32,444名(小中高生, 大学生, 一般)

我が国の感染症研究のフロンティアである北里柴三郎博士の足跡を広く世に伝えると共に, 本拠点が展開している抗感染症薬研究についても説明を行い, 本拠点の情報を発信した。

7) 拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

◎COE研究員の雇用(人件費及び研究費)

本プログラムの直接経費の約33.6%をCOE研究員人件費として, 延44名の若手研究者を雇用了。なお, 客員研究員等の人件費として内部・外部経費から直接経費のほぼ2倍を支出し, 若手研究者の雇用を創成した。

◎大学院の教育関係経費

直接経費の約11.6%を投入し, COE-RA制度(計29名), 博士課程学生の研究費(計31名), PC貸与, 海外発表支援(計3名), 共同研究のための大学院生等海外派遣の制度を設け実施した。

◎研究関係経費

直接経費の46.4%(分析機器等の購入12.7%, 研究用消耗品費33.7%)を支出した。

②今後の展望

本プログラムの成果として北里大学北里生命科学研究所と大学院感染制御科学府を中核として学内研究科や, 北里研究所, 海外拠点との共同研究体制を構築することができ, その成果として天然物素材から多くの抗感染症薬候

補化合物を発見することができた。また, 基盤研究の成果として細菌やウイルスの病原性の分子基盤が明らかとなり, 抗感染症薬探索の新たな分子標的や新しい概念のワクチン開発への応用を試みる事が出来た。本プログラムを通じて構築された学内横断型の共同研究システムを持続的に展開していくため, 平成19年4月より北里大学に感染制御研究機構を開設した。本研究機構には創薬研究, ワクチン開発, 病原因子・病態解析, 薬効薬理・病理学, 臨床評価の各部門を組織し, 部門間の連携と部門ごとの抗感染症薬やワクチン開発及びその基盤研究, 臨床へのトランスレーショナルリサーチなどを展開する事で, 新しい概念の抗感染症薬やワクチン開発しうる拠点としての充実が期待できる。また本プログラムを通じ発見され絞りこまれた抗感染症薬候補化合物は, 有機合成による創薬のための最適化等を経て, パートナーの製薬企業と共に医薬品開発を行うことで, 社会貢献することを期待している。さらに, 本研究機構を通じ当該領域で解決が求められている喫緊の課題に対しタイムリーな教育プログラムを展開することも期待できる。本研究機構を通じた教育・研究の充実は, 国内外にない研究・教育拠点として, 感染症制圧のために我が国の役割を担うことが期待できる。

③その他(世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度)

◎学内における感染制御研究の活性化

本拠点形成により, 感染制御の重要性に関する学内の認識が強化され, 平成19年度から本学の教育に関する重点テーマとして, さらなる活性化が図られている。

◎抗感染症薬の開発拠点形成

本拠点の研究活動が認知され, WHOやDNDi等の国際機関から要請があり, 抗マラリア薬・抗トリパノゾーマ薬の探索研究を実施している。また国内外の研究機関や企業との共同研究も増加した。

◎感染制御教育拠点

大学院感染制御科学府においては, この分野に関心のある社会人入学者が増加した。

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

| | | | |
|---|----------------------|------|------|
| 機 関 名 | 北里大学 | 拠点番号 | A-23 |
| 拠点のプログラム名称 | 天然素材による抗感染症薬の創製と基盤研究 | | |
| <p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <p>・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕</p> <p>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの</p> <p>※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入</p> <p>波下線（<u> </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u> </u>）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> <p>(1) Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H: Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. Arthritis Rheum, 54: 455-462 (2006)</p> <p>(2) Shiina J, Obata R, Tomoda H, Nishiyama S: Synthesis of chiloscyphones and the biological activities of their synthetic intermediates against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA). Eur J Org Chem, 10: 2362-2370 (2006)</p> <p>(3) Toh H, Weiss B, Perkin S, Yamashita A, Oshima K, Hattori M, Aksoy S: Massive genome erosion and functional adaptations provide insights into the symbiotic lifestyle of <i>Sodalis glossinidius</i> in the tsetse host. Genome Res, 16: 149-156 (2006)</p> <p>(4) Fujita T, Ogino M, Daigo F, Yamaguchi T, Majima M: Intracellular Ca²⁺ contributes to K⁺-induced increase in renal kallikrein secretion. Int Immunopharmacol, 6: 1487-1495 (2006)</p> <p>(5) Takahashi Y, Matsumoto A, <u>Morisaki K</u>, Omura S: <i>Patulibacter minatonensis</i> gen. nov., sp. nov., a novel actinobacterium isolated on agar medium supplemented with superoxide dismutase, and proposal of <i>Patulibacteraceae</i> fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol, 56: 401-406 (2006)</p> <p>(6) <u>Hasegawa K</u>, Kobayashi R, Nakayama E, Takada E, Ono A, <u>Chiba N</u>, <u>Morozumi M</u>, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K: High prevalence of type b β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. J Antimicrob Chemother, 57:1077-1082 (2006)</p> <p>(7) You Z, Omura S, Ikeda H, Cane DE: Pentalenolactone biosynthesis. Molecular cloning and assignment of biochemical function to PtlH, a non-heme iron dioxygenase of <i>Streptomyces avermitilis</i>. J Am Chem Soc, 128: 6566-6567 (2006)</p> <p>(8) Ogino T, Ohno R, Sekiya K, Kuwae A, Matsuzawa T, Nonaka T, Fukuda H, Imajoh-Ohmi S, Abe A: Assembly of the type III secretion apparatus of enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>. J Bacteriol, 188: 2801-2811 (2006)</p> <p>(9) Mori N, Motegi Y, Shimamura Y, Ezaki T, Natsumeda T, Yonekawa T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Development of a new method for diagnosis of rubella virus infection by reverse transcription-loop mediated isothermal amplification. J Clin Microbiol, 44: 3268-3273 (2006)</p> <p>(10) Nagai K, Doi T, Sekiguchi T, Namatame I, Sunazuka T, Tomoda H, Omura S, Takahashi T: Synthesis and biological evaluation of a beauveriolide analogue library. J Comb Chem, 8: 103-109 (2006)</p> <p>(11) Yingji L, Azuma A, Usuki J, Abe S, Matsuda K, Shimizu T, Hirata Y, Sunazuka T, Kawada T, Takahashi S, Kudoh S, Omura S: EM703, a new derivative of erythromycin improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by inhibition of TGF-β signaling in lung fibroblasts Respiratory Res, 7: 16 (2006)</p> <p>(12) Shirahata T, Sunazuka T, Yoshida K, Yamamoto D, Harigaya Y, Kuwajima I, Nagai T, Kiyohara H, Yamada H, Omura S: Total synthesis, elucidation of absolute stereochemistry, and adjuvant activity of trihydroxy fatty acids. Tetrahedron, 62: 9483-9496 (2006)</p> <p>(13) <u>Uejima H</u>, Nakayama T, Komase K: Passage in Vero cells alters the characteristics of measles AIK-C vaccine strain Vaccine, 24: 931-936 (2006)</p> <p>(14) <u>Morozumi M</u>, <u>Hasegawa K</u>, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, Kawamura N, Nakayama E, Tajima T, Shimizu K, Ubukata K: Emergence of macrolides-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> with a 23S rRNA gene mutation. Antimicrob Agents Chemother, 49: 2302-2306 (2005)</p> <p>(15) Abe A, Matsuzawa T, Kuwae A: Type-III effectors: Sophisticated bacterial virulence factors (Les effecteurs de type III : facteurs de virulence bactérienne sophistiqués). Comptes Rendus Biologies, 328: 413-428 (2005)</p> | | | |

- (16) Kageyama A, Takahashi Y, Seki T, Tomoda H, Omura S : *Oryzihumus leptocrescens* gen. nov., sp. nov. **Int J Syst Evol Microbiol**, **55** : 2555-2559 (2005)
- (17) Gouda H, Sunazuka T, Handa M, Ui H, Yamamoto D, Monma S, Hirono H, Omura S : Stereostructure of luminamycin, a novel antibiotics, via high-temperature molecular dynamics, monte carlo conformational searching, and NMR spectroscopy. **Proc Natl Acad Sci USA**, **102** : 18286-18291 (2005)
- (18) Hirose T, Sunazuka T, Shirahata T, Yamamoto D, Harigaya Y, Kuwajima I, Omura S : Total synthesis of (+)-madindoline A and (-)-madindoline B, potent inhibitors of interleukin 6. **Tetrahedron**, **61** : 3396-3403 (2005)
- (19) Sunazuka T, Hirose T, Yoshida K, Shirahata T, Endo A, Harigaya Y, Omura S : Efficient asymmetric synthesis of (+)-physovenine. **Tetrahedron Lett.** **46** : 1459-1461 (2005)
- (20) Tomoda H, Ohbayashi N, Morikawa Y, Kumagai H, Omura S : Bindings β -lactone hymegulucin on cytosolic 3-hydroxy-3-methylglutary coenzyme A synthase. **Biochim Biophys Acta**, **2636** : 22-28 (2004)
- (21) Takahashi Y, Seino A, Iwai Y, Omura S : *Streptomyces scabrisporus* sp. nov. P. Xu,. **Int J Syst Evol Microbiol**, **54** : 577-581 (2004)
- (22) Hanaki H, Yamaguchi Y, Nomura S, Nagayama A, Sunakawa K : Rapid detection and differentiation method of VanA, VanB and VanC phenotypes in vancomycin-resistant enterococci. **Int J Antimicrob Agents**, **23** : 502-505 (2004)
- (23) Herai S, Hashimoto Y, Higashibata H, Maseda H, Ikeda H, Omura S, Kobayashi M : Hyper-inducible expression system for streptomycetes. **Proc Natl Acad Sci USA**, **101** : 14031-14035 (2004)
- (24) Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, Hoshino Y, Kurita H, Hotta K, Shiba T, Hattori M : The complete genomic sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. **Proc Natl Acad Sci USA**, **101** : 14925-14930 (2004)
- (25) Nunome S, Ishiyama A, Kobayashi M, Otaguro K, Kiyohara H, Yamada H, Omura S : *In vitro* anti-malarial activity of biflavonoids from *Wikstroemia indica* **Planta Med**, **70** : 76-78 (2004)
- (26) Makino K, Oshima K, Kurokawa K, Yokoyama K, Uda T, Tagomori K, Iijima Y, Najima M, Nakano M, Yamashita A, Kubota Y, Kimura S, Yasunaga T, Honda T, Shinagawa H, Hattori M, Iida T : Genome sequence of a food-borne pathogen *Vibrio parahaemolyticus*: a strategy distinct from *V. cholerae* for causing gastroenteritis. **Lancet**, **361** : 743-749 (2003)
- (27) Ikeda H, Ishikawa J, Hanamoto A, Shinose M, Kikuchi H, Shiba T, Sakaki Y, Hattori M, Omura S : Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganisms *Streptomyces avermitilis*. **Nature Biotechnol.** **21** : 526-531 (2003).
- (28) Miyadera H, Shiomi K, Ui H, Yamaguchi Y, Masuma R, Tomoda H, Miyoshi H, Osanai A, Kita K, Omura S : Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase). **Proc Natl Acad Sci USA**, **100** : 473-477 (2003).
- (29) Takahashi T, Kusaka S, Doi T, Sunazuka T, Omura S : A combinatorial synthesis of a macrospheride library utilizing a palladium-catalyation on a polymer support. **Angew Chem Int Ed**, **42** : 5230-5234 (2003).
- (30) Niimura Y, Terabe M, Gojobori T, Miura K : Comparative analysis of the base biases at the gene terminal portions in seven eukaryote genomes. **Nucleic Acids Res**, **31** : 5195-5201 (2003)
- (31) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Nagai K, Jacobs M R, Appelbaum P C, Sunakawa K, Ubukata K : Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and United States. **Microbial Drug Resist**, **9** : 39-46 (2003)
- (32) Matsuo J, Iida D, Yamanaka H, Mukaiyama T : N-tert-butylbenzenesulfenamide-catalyzed oxidation of alcohols to the corresponding carbonyl compounds with N-chlorosuccinimide. **Tetrahedron**, **59** : 6739-6750 (2003).
- (33) Kuwae A, Ohishi M, Watanabe H, Nagai M, Abe A : BopB is a type III secreted protein in *Bordetella bronchiseptica* and is required for cytotoxicity against cultured mammalian cells. **Cell Microbiol**, **5**:973-983 (2003)
- (34) Hayashi M, Rho M-C, Enomoto A, Fukami A, Kim Y-P, Kikuchi Y, Sunazuka T, Hirose T, Komiyama K, Omura S : Suppression of bone resorption by madindoline A, a novel non-peptide antagonist to gp130. **Proc Natl Acad Sci USA**, **99** : 14728-14733 (2002)
- (35) Sakuragi S, Goto T, Sano K, Morikawa Y : HIV type 1 Gag virus-like particle budding from spheroplasts of *Saccharomyces cerevisiae* **Proc Natl Acad Sci USA**, **99** : 7956-7961 (2002)
- (36) Demko Z, Sharpless KB : A click chemistry approach to tetrazoles by Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition : Synthesis of 5-sulfonyl tetrazoles from azides and sulfonyl cyanides. **Angew Chem Int Ed** **41** : 2110-2113 (2002)
- (37) Nagai T, Kiyohara H, Munakata K, Shirahata T, Sunazuka T, Harigaya Y, Yamada H : Pinellin acid from the tuber of *Pinellia ternata* Breitenbach as an effective oral adjuvant for nasal influenza vaccine. **Int Immunopharmacol**, **2** : 1183-1193 (2002)

②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

- ▼会議の名称 北里柴三郎博士生誕150年記念国際シンポジウム(第7回ローベルトコッホ研究所・北里研究所合同シンポジウム) —感染症の制圧に向けて—
 開催時期 2002年11月12・13日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里研究所, 北里大学)
 参加人数 約600名(外国人20名)
 招待講演者 ① Dr. D. Heymann (Communicable Diseases, WHO)
 ② Dr. W. R. Jacobs, Jr. (Howard Hughes Medical Institute, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, USA)
 ③ Dr. P. Cosart (Pasteur Institute, France) 他 8名
- ▼会議の名称 第8回 Max Tishler 記念講演会(シンポジウム)
 開催時期 2003年11月18日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里研究所, 北里大学)
 参加人数 500名(外国人10名)
 招待講演者 ① Prof. A. Eschenmoser (ETH, Switzerland, The Scripps Research Institute, USA)
 ② Prof. R. H. Grubbs (California Institute of Technology, USA)
 ③ Dr. A. Bryskier (Aventis Pharma, France), ④ 供田 洋 教授 (北里大学)
- ▼会議の名称 第8回ローベルトコッホ研究所・北里研究所合同シンポジウム
 開催時期 2004年 9月17日, Robert Koch Institute, Weringerode (Germany)
 参加人数 約150名(派遣4名)
 派遣講演者 ① 供田 洋 教授 (北里大学) ② 駒瀬勝啓 博士 (北里研究所)
- ▼会議の名称 創立90周年記念講演会(シンポジウム) —細菌学の新たな潮流—
 開催時期 2004年10月26日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里研究所, 北里大学)
 参加人数 300名(外国人10名)
 招待講演者 ① Assoc Prof. S. Sawa (University of California San Francisco, USA)
 ② 永井宏樹特任助教授 (大阪大学21世紀COEプログラム)
 ③ 度会雅久助教授 (帯広畜産大学), ④ 阿部章夫 教授 (北里大学)
- ▼会議の名称 第9回 Max Tishler 記念講演会(シンポジウム)
 —Global Fight against Infectious Diseases including Tropical Diseases—
 開催時期 2005年 7月12日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里研究所, 北里大学)
 参加人数 約480名(外国人30名)
 招待講演者 ① Dr. Robert G. Ridley (WHO / Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), Switzerland)
 ② Dr. Tore Godal (The Global Alliance for Vaccines & Immunization (GAVI), Switzerland)
 ③ Prof. E. A. Ottesen (Emory University, USA)
 ④ Prof. A. H. Fairlamb (University of Dundee, UK) 他 4名
- ▼会議の名称 第9回ローベルトコッホ研究所・北里研究所合同シンポジウム
 開催時期 2006年11月18日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里研究所, 北里大学)
 参加人数 250名(外国人14名)
 招待講演者 ① Prof. R. Kurth (Robert Koch Institute, Germany)
 ② Prof. R. Burger (Robert Koch Institute, Germany)
 ③ Dr. W. Brune (Robert Koch Institute, Germany)
 ④ Dr. H. Tschäpe (Robert Koch Institute, Germany) 他 4名
- ▼会議の名称 北里大学21世紀COEプログラム・富山大学21世紀COEプログラム合同シンポジウム
 天然資源からの抗感染症薬と病態制御へのアプローチ—東洋の知と生命科学の融合—
 開催時期 2006年11月 9日, 北里大学 薬学部コンベンションホール, (主催 北里大学, 富山大学)
 参加人数 250名(外国人 8名)
 招待講演者 ① Dr. M. Eric Gershwin (Univ. California at Davis, USA)
 ② Dr. Ameeta Agarwal (National Center for Natural Products Research, USA)
 他 両拠点から各4名、計8名
- ▼21世紀COEプログラム公開セミナー
 ○ 2002年度 5回開催 (国外講演者3名, 国内講演者2名) (参加者数 延350名)
 ○ 2003年度 13回開催 (国外講演者9名, 国内講演者4名) (参加者数 延900名)
 ○ 2004年度 11回開催 (国外講演者6名, 国内講演者5名) (参加者数 延800名)
 ○ 2005年度 5回開催 (国外講演者2名, 国内講演者3名) (参加者数 延400名)
 ○ 2006年度 13回開催 (国外講演者7名, 国内講演者6名) (参加者数 延900名)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

(1) 外国人教員による科学英語教育

研究成果の英語による発表能力と学術論文の作成能力を養うため、WHOにおける感染制御に関する豊かな国際経験を有する外国人客員教授(1名)による英語による特別講義を2006年度に6回実施した。講義内容としては、英語によるプレゼンテーション、英語論文の作成方法、海外研究助成金の申請などについて指導した。今後隔年で実施していく。

(2) 共同研究のための海外派遣（大学院生の長期海外派遣）

対 象 者：大学院博士後期課程学生、COE研究員等若手研究者

公募・選抜：事業推進担当者を通じて拠点研究科に学内公募、研究グループリーダー会議で審議・選抜
拠点リーダーの承認と在籍研究科教授会の承認（COE研究員等若手研究者は所属部署の教授会等）

支 援 内 容：RA(臨時職員)として採用、渡航費支援(片道15万円を上限)
滞在費支援(滞在1日あたり8,700円または月額20万円を上限)

実 施 時 期：2005年5月22日～2006年3月23日

派 遣 先：スクリプス研究所(米)、Prof. K. B. Sharpless との共同研究

(3) 国際学会への発表支援

対 象 者：大学院博士後期課程学生、COE研究員等若手研究者、助手クラスの若手教員

公募・選抜：事業推進担当者を通じて拠点研究科に学内公募、研究グループリーダー会議で審議・選抜
拠点リーダーの承認と在籍研究科教授会の承認（COE研究員等若手研究者は所属部署の教授会等）

支 援 内 容：渡航費・滞在費支援(滞在1日あたり8,700円または渡航費と併せ総額20万円まで)

実 施 時 期：2005年6月～2007年3月

派 遣 先：106th General Meeting of the American Society for Microbiology (USA)

2006年5月20日～5月26日 2名

The 31st Annual Meeting on Retrovirus, Cold Spring Harbor Laboratory (USA)

2006年5月23日～5月30日 1名

Society for Neuroscience 36th Annual Meeting (USA),

2006年10月13日～10月22日 1名

(4) 国際シンポジウム・特別講演会・セミナーの聴講

本プログラム実施期間中に、第一線で活躍している研究者を講師として、国際シンポジウム7回、特別講演会等14回、公開セミナーを計92回、外国人演者計56名、国内演者81名(本拠点の事業推進者と研究協力者計37名を含む)を招聘して開催した。これらは大学院感染制御科学府の特別講義として、若手研究者や大学院学生に最先端の知見を与えると共に、演者との討論や交流を通じ、自己の問題発見能力と問題解決能力の育成や、国際感覚を涵養する場を提供した。

| 3. この拠点形成計画に関連した研究費【非公表】 | | | | |
|---|-----------|--|------------------------|-------------|
| 事業推進担当者(拠点リーダーを含む)及び拠点となる専攻等が、事業実施期間中に交付を受けた主要な研究費(科学研究費補助金、その他の省庁・研究助成法人・民間企業等からの研究費を含む) | | | | |
| 研究費の名称 | 期 間 | 研 究 課 題 等 | 交付を受けた者 (研究者名又は組織名) | 研究経費(総額、千円) |
| 文部科学省：学術 フロンティア推 進事業 | 2005～2009 | 難治がんの増殖の分子基盤に基づくテーラ ーメイド多剤分子標的療法の開発 | 堀江 良一 | 25,100 |
| 文部科学省：ハイテ ク・リサーチ・センター整備 事業 | 2002～2006 | 新たな薬物創薬と薬物療法開発のためのト ランスレーショナル・リサーチ・センター | 梶 英輔 | 402,846 |
| | 2006～2008 | 生体高次機能を支える細胞間情報ネットワ ークの遺伝子工学的解析 | 医療系研究科 | 116,900 |
| 文部科学省：科 学研究費補助金 (特定領域研究) | 2000～2004 | プロテオームによる糖尿病の病態解析法の 開発 | 前田 忠計 | 126,000 |
| | 2001～2004 | ホモロジーモデリングによるゲノム規模の 蛋白質構造データベースの構築と機能推定 | 梅山 秀明 | 88,400 |
| | 2002～2006 | 5'末端キャップ構造によるmRNA動態制御 | 水本 清久 | 67,000 |
| | 2004～2007 | 脂質代謝を制御する機能分子プローブの創 製 | 供田 洋 | 20,500 |
| | 2005～2009 | 微生物ゲノムシーケンシング体制の活用に よる微生物システム解明への基盤構築 | 服部 正平 | 206,300 |
| | 2006～2007 | ガン調節機能を有する多環式含窒素生体機 能分子の実践的 | 砂塚 敏明 | 6,100 |
| 文部科学省：科学 研究費補助金 (基盤研究A) | 1999～2002 | 天然物由来の抗マalaria原虫剤の探索研究 | 大村 智 | 36,600 |
| 文部科学省：科学 研究費補助金 (基盤研究B) | 2001～2003 | 新しい糖鎖接合法を用いるオリゴ糖鎖の立体 選択的合成法の開発 | 向山 光昭 | 10,800 |
| | 2002～2004 | 誘導型AmpCのシグナルとなるムロペプチド 伝達に関する遺伝子解析 | 井上 松久 | 14,000 |
| | 2003～2006 | 病態時の血管・リンパ管新生を制御する液 性・神経性因子の解析と分子標的治療への 応用 | 馬嶋 正隆 | 12,900 |
| | 2004～2006 | 補中益気湯による気道粘膜免疫系制御ネッ トワーク調節候補分子の変化の網羅的解析 | 山田 陽城 | 12,900 |
| | 2006～2008 | コレステロールアシル化酵素 (ACAT) アイ ソザイム特異的阻害剤の開拓 | 供田 洋 | 7,020 |
| | 2006～2008 | 酵母Cyto Trap法を用いたウイルス粒子形 成責任宿主因子の同定とその阻害剤探索 | 森川 裕子 | 6,760 |
| | 2006～2008 | 病原性大腸菌のⅢ型エフェクターの網羅的 解析 | 阿部 章夫 | 5,850 |
| | 2006～2007 | 独自のペプチド分析技術を用いた血清中の 新規腫瘍マーカー探索法の確立と応用 | 小寺 義男 | 10,790 |
| | 2006～2008 | シナプス前性タンパク質のリン酸化による シナプス及び脳機能の制御機構の解明 | 高橋 正身 | 8,060 |
| | 2006～2007 | 実験動物ラット・マウス遺伝子の単体・複 合体タンパク質立体モデルデータベースの 構築 | 梅山 秀明 | 4,810 |
| WHO：日本製薬会 社・厚生労働省・ WHO (JPMW) プロジ ェクト事業 | 2001～2003 | <i>In vitro</i> screening component of JPMW malaria screening program | 大村 智 | 54,000 |
| WHO：日本製薬会 社・厚生労働省 WHO (JPMW) プロジ ェクト事業 | 2000～2003 | <i>In vivo</i> screening of antimalarial Compounds | 大村 智 | 30,000 |
| (財)地球環境産 業技術機構 | 2003 | 糸状菌窒素固定藍藻のゲノム解析、他3件 | 服部 正平 | 23,100 |
| (財)ヒューマン サイエンス振興 財団 | 2002 | HIVの遺伝子発現とウイルス増殖を制御す る新たな治療薬開発のための研究 | 田中 晴雄 | 9,000 |
| | 2002 | TLRファミリーで認識される菌体成分の検索 | 熊沢 義雄 | 2,000 |

| | | | |
|------------------|---|------|-------|
| 機関名 | 北里大学 | 拠点番号 | A 2 3 |
| 申請分野 | 生命科学 | | |
| 拠点プログラム （英訳名） | 天然素材による抗感染症薬の創製と基盤研究 (Discovery of anti-infectious drugs from natural resources and its basic studies) | | |
| 研究分野キーワード | 〈研究分野：薬学〉(天然物化学)(有機合成化学)(生物活性化合物)(ワクチン)(感染症学) | | |
| 専攻等名 | 感染制御科学府、北里生命科学研究所 | | |
| 事業推進担当者 | (拠点リーダー名) 大村 智 他 22名 | | |

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は概ね達成され、期待どおりの成果があった

(コメント)

本プログラムでは北里大学感染制御研究機構を形成し、世界最高水準の感染制御に関する研究教育の拠点を形成し、感染症の制圧を通じて社会に貢献しようとするものである。具体的には産学協力も視野に入れて、抗感染症薬の探求、開発を行うとともに、この分野に実績のあるリーダーが中心になって、人材の育成と研究の推進を行うものである。①天然素材や天然資源の開拓、確保、②天然素材を探索し、その有機合成による抗感染薬の創製やワクチン開発の基盤研究、③この領域の共同研究・大学院教育を通じた若手研究者高度専門技術者の育成を目的として、拠点形成を着実に推進しており、目的は概ね達成されている。

研究活動面では、新規感染症薬候補20種類の発見やワクチンの開発、分子疫学調査の実施などに成果が上がっている。また、原著論文も多数あり、特許も多く獲得している。

人材育成面では、2004年には感染制御・免疫学履修コースと創薬科学履修コースを有する博士後期課程を開設し、感染制御と創薬に必要な基本技術講座、国際シンポジウムやセミナーを開設し、グローバルな視点からの情報交換能力の向上が図られたが、この分野の人材は今後も多く必要とされることから、更なる努力を期待したい。

今後、このプログラムで育成された人材が中心となって、本研究分野が更に発展していくことを期待する。