

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	静岡県立大学		学長名	西垣 克		拠点番号	E18	
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)	先導的健康長寿学術研究推進拠点 (Center of Excellence for Evolutionary Human Health Sciences)							
研究分野及びキーワード	※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ) <研究分野: 生命科学>(健康と食生活)(生活習慣病)(炎症・免疫)(機能性食品)(タンパク質・糖鎖工学)							
3. 専攻等名	生活健康科学研究科：食品栄養科学専攻、環境物質科学専攻 薬学研究科：薬学専攻、製薬学専攻、医療薬学専攻							
4. 事業推進担当者	計 24 名							
ふりがな<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)								
Kinae Naohide 木苗 直秀 Isemura Mamoru 伊勢村 護	食品栄養科学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授	食品安全解析学 物質生化学	薬学博士 理学博士	総括、食品成分等の高次機能性と安全性評価法の構築 茶成分による遺伝子発現調節とその評価系の構築 (平成18年3月16日辞退)				
Imai Yasuyuki 今井 康之 Osima Hiroshi 大島 寛史	薬学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授	免疫学・細胞生物学 腫瘍分子疫学・生化学	薬学博士 農学博士	病原細菌に対する粘膜免疫の研究と免疫治療 食物・栄養成分による発癌促進と予防に関する分子機構 (平成18年3月16日追加)				
Ohashi Norio 大橋 典男 Oku Naoto 奥 直人 Kaji Kazuhiko 加治 和彦 Kan Tosiaki 菅 敏幸	環境物質科学専攻・教授 製薬学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授 製薬学専攻・教授	微生物学 腫瘍生化学・薬物送達学 生化学・細胞生物学 有機合成科学	薬学博士 薬学博士 理学博士 理学博士	感染症と生活習慣病に関する複合的研究 高度QOLがん撲滅新戦略治療法の開発研究 固体の老化機構の細胞レベルでの解析(平成17年3月10日辞退) 緑茶に含まれるポリフェノール類の生物有機化学的研究 (平成18年3月16日追加)				
Kumagai Hiromiti 熊谷 裕通 Goda Tosinaga 合田 敏尚 Kobayashi Horokazu 小林 裕和 Sugatani Junko 菅谷 純子 Suzuki Takasi 鈴木 隆 Suzuki Yasuo 鈴木 康夫 Takeda Atsushi 武田 厚司	食品栄養科学専攻・教授 食品栄養科学専攻・助教授 食品栄養科学専攻・教授 医療薬学専攻・助教授 薬学専攻・教授 薬学専攻・教授 製薬学専攻・助教授	臨床栄養学・腎臓病学 栄養生理学 植物分子遺伝学 生体・病態情報学 生化学 ウイルス学・糖鎖生物学 脳神経科学	医学博士 保健学博士 農学博士 薬学博士 薬学博士 薬学博士 農学博士	ヒトにおける栄養代謝とその調節、酸化ストレスマーカーの臨床応用 栄養素の腸管吸収と代謝調節、ヒトにおける生体評価系の検討 遺伝子操作を基盤にした薬食生産のための植物の活用 薬物代謝酵素誘導に基づく生体順応性の解明 機能的グリコミクスによる感染症の克服 糖鎖機能によるウイルス感染症の克服(平成18年3月16日辞退) 食品成分の生理作用に基づいた脳機能解析 (平成17年3月10日追加)				
Degawa Masakuni 出川 雅邦 Terao Yosiyasu 寺尾 良保 Toyooka Tosimasa 豊岡 利正 Nakayama Tutomu 中山 勉 Noguti Hiroshi 野口 博司	薬学専攻・教授 環境物質科学専攻・教授 薬学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授 薬学専攻・教授	衛生化学・薬物代謝学 環境化学 薬品分析化学 食品機能学 生物分子科学・生薬学	薬学博士 薬学博士 薬学博士 農学博士 薬学博士	薬物代謝酵素のゲノム多型と医薬品・食品相互作用 環境汚染物質の生成・分解・代謝と毒性発現 生体機能性分子の迅速高感度評価システムの構築 食品機能成分の作用機構 植物の遺伝子情報を基盤とした新機能酵素タンパク質作出及び各種基質化学合成				
Masuzawa Tetsuyuki 増沢 俊幸	薬学専攻・助教授	病原微生物学・感染症学	薬学博士	病原細菌と媒介宿主及びヒトとの相互作用の解明 (平成17年3月10日辞退)				
Yamada Sizu o 山田 静雄 Yokogoshi Hidehiko 横越 英彦 Watanabe Tatsu o 渡辺 達夫	医療薬学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授 食品栄養科学専攻・教授	薬物動態学・薬効解析学 栄養神経科学 食品化学	薬学博士 農学博士 農学博士	医薬品や食品成分の体内動態と薬効の解析 脳機能の解析と食品成分による修飾 食品中の体熱産生亢進成分と医薬品との複合作用 (平成17年3月10日追加)				
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)	14	15	16	17	18	合計		
交付金額(千円)	217,000	139,000	104,000	154,000 (14,000)	157,256 (14,296)	771,256		

## 6. 拠点形成の目的

近年、食品が持つ高次機能の研究が進められ、生活習慣病の一次予防に有用な食品成分の科学的知見が集積されてきた。最も先進的な「保健機能食品制度」の制定により医薬品と食品の垣根が実質的に取り払われたものと考えられる。最近、新規に開発された保健機能食品は疾病予防のみならず、医薬品との併用が複合効果を発揮し、時には副作用の緩和を誘導することが強く指摘されている。それ故、新規保健機能食品の有効性や安全性を精度高く検定する試験研究機関の設立が望まれている。さらに、一般食品の安全性についても、省庁間の区分、縦割り行政の問題が指摘されている。このような時代背景を基に、多くの食品の機能性と食品成分の代謝を検討している生活健康科学研究科と、薬物の代謝や安全性、各種疾患の成因や薬物治療について検討している薬学研究科が密接に連携し、最終的にはヒトの健康と長寿を維持するための手法を科学的に追求することは、極めてユニーク、かつ重要である。それ故、この目標を達成するための研究拠点を形成するものである。古来「医食同源」という言葉が使われていたように、本拠点では「薬食同源」を旗印にした研究を積極的に推進する。

**特色:** 2つの研究科の中で30名以上の教員が静岡県の特産物である緑茶の各種機能性（抗変異、抗酸化、抗ウイルス、抗菌）や病気に対する作用の研究（がん、糖尿病、動脈硬化、アレルギー）について大きな業績を挙げている。さらに柑橘類、沢ワサビを含め、果実、野菜についても有効成分の分離同定と応用研究が進行している。食品栄養科学専攻では既に茶を含む食品の機能性に関する国内・国際学会の開催の主力となり、そこで多くの知見を提供している。薬学研究科では薬物送達の研究会を継続的に実施しており、さらに光線力学的療法、抗新生血管療法などの新規創薬・療法の開発に努めている。

**必要性:** 加齢に伴い、生活習慣病を含む慢性疾患が増加する。我が国の平成12年度の上位3位までの死亡原因は、いずれも生活習慣病であり、がん(29.6万人)、心疾患(14.6万人)、および脳血管疾患(13.2万人)である。また、死に至らなくても何らかの不健康を自覚している人の割合は実に31%である。特に代表的な生活習慣病である糖尿病に至っては、予備軍を含めると患者数は1,400万人と推定されている。実際ががん、糖尿病、脳血管疾患などに罹患すると、薬物(化学)療法、物理的療法などが施される。しかし、医薬品の場合、

使用頻度や使用量が多いと副作用は避けがたく、また薬剤耐性が出現することが報告されている。近年開発されてきた保健機能食品については、予防を目的とする場合には単独で用いるが、治療の場合には薬剤との併用がしばしば有効であることが判ってきた。そこで両研究科5専攻の教員20名が先導的に食品成分の簡便かつ迅速な機能性の検定法を開発し、さらに食品と医薬品の併用による薬効の複合効果を調べ、その作用メカニズム、有効成分の体内代謝等を検討することは極めて重要である。これらの研究成果を基に作成する安全性評価マニュアルは実社会での応用に直結するものとして極めて有益である。

**期待される研究成果:** 本拠点は、がんを含む生活習慣病の進行抑制が期待される有効食品成分の解析・食品設計とともに、作用機構の解明、効果の評価指標の開発ならびに有効性の検証、植物性成分の改良のための安全な植物遺伝子組換え技術の開発など、一貫して学際的な研究領域を形成する。さらに県総合健康センター等との共同研究によりヒトの疫学介入試験を行う。これにより、特に高齢化社会で問題となるがん、感染症、糖尿病、さらに脳循環器疾患、アレルギー疾患などの克服を可能とする健康長寿科学研究拠点形成が実現される。食品摂取によりがんの発症を遅らせる方策の立案とその実現は、我が国の経済基盤、厚生基盤にも有効な貢献をなすものと期待される。治療面からの取り組みでは、ゲノムプロジェクトの進展により原因遺伝子解明を基礎とした病因から治療法開発に至るトランスレーショナルリサーチの将来性が期待できる。

**学術的または社会的な意義・波及効果:** 本拠点の形成により、生活習慣病の一次予防に有用な食品成分についての情報を科学的な根拠に基づいて世界のパブリックドメインに発信できることになる。その結果、人の福祉に寄与するのみならず、地域の先端医療産業の振興にも貢献する。高齢者は医薬品を日常的に摂取しているが、医薬品と食品の相互作用に関する研究は、個別的な例外を除いて系統的には行われていない。栄養学と薬学の有機的な連携が健康長寿の実現に重要である所以である。国民一般に対して医薬品と同時に保健機能食品の正しい利用方法を助言できるアドバイザー・スタッフの指導者の養成に向け、管理栄養士あるいは薬剤師の資格を有し、かつ単位互換や演習を通して両分野を深く理解できる健康長寿研究者を育成するための研究・教育拠点となる。

## 7. 研究拠点形成実施計画

中国では古来より「四気五味」を基本とする医食同源の考え方が普及している。実際にここ20年間において多くの野菜、果物、嗜好飲料（茶、コーヒー）、海産物に第3の機能と呼ばれる生体調節作用が存在することが明らかになってきた。しかし、現在までに一部の有機成分を除いてはそれらの活性成分や作用機作について不明の点が多い。本拠点では高齢者で問題となり、社会的に注目される5つの疾患群（がん、糖尿病、循環器疾患、感染症、アレルギー）を中心に、疾病の予防と治療に重点をおいた研究方針を設定した。

(1) がん：本学では既に緑茶を含む多くの植物成分の抗酸化性やラジカル捕捉活性に起因するがん細胞の萎縮やアポトーシス、転移抑制効果を培養細胞やラット、マウスの個体を用いた実験で明らかにしている。これらの実験を基に、食品成分のがん抑制作用や薬剤との組み合わせによる抗がん効果の研究を進める。がんの治療に関しても、光線力学的療法や抗新生血管療法など副作用のない新規剤形を開発する。

(2) 糖尿病および循環器疾患：インスリン抵抗性の増大が2型糖尿病ならびに脳血管疾患や心疾患などの循環器疾患の最大のリスク要因であることに注目し、食品中の糖質の消化・吸収速度の遅延をもたらすインスリン節約作用を示す食品素材や薬剤の新しい評価方法を開発し、有効な食品素材や医薬品の実用化を図る。また、腎症、網膜症、神経障害などの糖尿病の合併症の進展を抑制できる抗酸化性食品成分や医薬品について、その簡便で感度の高い評価法の開発を行う。さらに、抗酸化性食品成分や医薬品の探索のための簡便な機能検定法およびヒトにおける有効性評価判定のための指標の開発を行う。

(3) 感染症：本分野は、①インフルエンザウイルスの糖鎖認識機構の解明とペプチド・糖鎖工学による抗ウイルス薬の開発、②腸管出血性大腸菌0157の病原因子であるベロ毒素に対する粘膜免疫の賦活化による感染防御免疫の確立、③日和見病原体であるレジオネラ菌の細胞内寄生機構の解明とそれに対する宿主の対抗策の考案、④新興、再興感染症の微生物学的検討と環境整備による制圧、の4課題から構成される。本計画は、機能的グリコミクス研究とも関わり、糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンといった生体分子群の有する糖鎖のインフルエンザウイルス、HIV、パラインフルエンザウイルス、デングウイルスあるいはロタウイルスなどの感染における機能を解明し、次世代抗ウイルス薬、ワクチンの開発、感染予防糖鎖新

素材の開発などウイルス感染の診断、治療、予防への応用を指向する。

(4) アレルギー：接触性皮膚炎に対する適切な動物モデルを作製する。アレルギー疾患に対する神経免疫学的な取組みと知覚神経の調節作用のある食品の有効利用を図る。即時型アレルギー疾患に関しては遺伝的背景を含めて発現機構を考える必要性があり、ヒトの病態を表現できる適切な実験モデルを開発する。

(5) 遺伝子多型の解析と予防・治療効果の関連：遺伝子多型が医薬品や食品中の成分への反応性におよぼす影響を明らかにする。その後に食品（成分）や医薬品の単独あるいは併用投与実験を行う。生体の環境への順応性に重要な役割を持つ酵素の翻訳領域および転写調節部位を含めた遺伝子多型の解析と医薬品副作用との関連性について明らかにする。

(6) 食品成分単独および医薬品併用時の有効性・安全性評価システムの構築：新規開発食品（成分）および医薬品の単独あるいは併用時の有効性と安全性についての科学的な根拠を検証するために、生物を用いた評価システム（微生物、培養細胞、動物個体）を構築する。

(7) 植物機能性成分の改良：遺伝子組換え食品は敬遠されているが、葉緑体遺伝子操作系の開発により、この問題点は克服できる。さらに、これらの技術を駆使し、植物に対して、強化光合成機能、環境ストレス耐性、および機能性成分・薬効成分高生産能を付与する。

(8) ポストゲノム戦略としての糖鎖機能研究とその健康長寿科学への応用：糖鎖付加はタンパク質修飾の主要なステップである。既に獲得した糖鎖関連遺伝子を活用して糖鎖の生体内での働きを分子レベルで明らかにする研究を推進する。

(9) 先導的な医療・食品保健チームスタッフの養成：管理（臨床）栄養士と臨床薬剤師が医療／保健ケアチームの一員として連携を進めるため、栄養指導や服薬指導に本拠点の成果を活用する。薬理学と薬剤学を深く理解する管理（臨床）栄養士や、栄養学と食品学を深く理解する臨床薬剤師などのように高度かつ視野の広い職能専門家を育成する。

(10) 保健機能食品と医薬品の有効性・安全性評価システムの構築とその臨床応用：がん、糖尿病、循環器疾患、感染症、アレルギー疾患の予防、治療に資するために、食品と医薬品の境界領域に位置する食品由来生体活性成分のヒトにおける有効性と安全性を評価するための食品・医薬品評価臨床疫学研究部門を設置する。この部門が中心となり、静岡県内の治験システムおよび県内の病院との連絡／協力体制を構築する。

## 8. 教育実施計画

1. 大学院博士後期課程の教育内容の充実と一貫教育の実施：前期課程と後期課程を直結させた5年間一貫教育を実施する。なお、外国を含めて他大学より後期課程に入学した学生に対しては別途カリキュラムを追加し、本制度の充実を計る。

① 国際的な活動のためのプレゼンテーション能力とコミュニケーション能力の強化：従来の講義科目（特論）に加えて、新たに英語論文の作成技法と口述発表技法に関する科目（演習を主体とする）を新設する。

② 大学院間連携の強化：既に5専攻科間で単位互換を行っており、静岡大学（理学研究科、農学研究科）と単位互換を実施した。さらに浜松医科大学や国立遺伝学研究所と単位互換を実施する。静岡県立総合病院、静岡がんセンター研究所と大学院連携を行う。これにより、高度な医療職能専門従事者としての臨床薬剤師と臨床栄養士の人材育成につとめる。

③ 異分野の講義の導入：本学の他研究科教員の講義参加を促進する。国際関係学研究科の教員には国際戦略、経営情報学研究科の教員には経済経営戦略の講義を委嘱し、看護学研究科の教員には臨床活動に向けた講義を委嘱する。

### 2. 研究指導体制について

① 国内および外国の大学院との学生および教員の交流を推進：本学が協定を結んでいる米国のアリゾナ大学、英国のニューキャッスル大学、バーミンガム大学、オーストラリアのグリフィス大学および中国の浙江省医学科学院との間での大学院生と教員の人的交流を促進する。

② ティーチングアシスタント制度の充実：本学では早くから博士課程の大学院生に対しティーチングアシスタント(TA)制度を実施している。TA制度をさらに充実させ、研究と共に後進の指導もできる人材を養成していく。

③ 国内および国際学会の参加と発表の推進：研究成果を国内外の学会で発表することを奨励し、そのための経済的支援を行う。また発表内容を評価して単位の認定や表彰（はばたき賞）を行う。静岡県が毎年主催している健康・長寿学術フォーラム(国際会議)への積極的参加ならびに同サテライトシンポジウムの学生による企画・運営を奨励し、外国人研究者との意見交換を

推進する。

④ 学生および教員との学術交流、意見交換の場の新設：大学院生と教員が研究科や専攻の枠を越えて、常に意見交換できる環境を創設する。

⑤ 連携大学院体制の実施、推進：静岡県試験研究機関（環境衛生科学研究所、工業技術センター、農業試験場、茶業試験場、柑橘試験場、水産試験場）、静岡県総合健康センター、国立試験研究機関（野菜・茶業試験場、国立遺伝学研究所）、さらに企業研究所（食品および製薬会社）と学術交流のため連携大学院を組織する。

⑥ ポストドク制の導入：博士の学位を取得した若い科学者を国内外から受け入れ、研究の推進を図る。

⑦ ITの活用：“Web of Science”の導入により、文献検索および個人業績評価システムの拡充を図る。さらに、購読電子ジャーナル数を増大させることにより、文献検索から原著論文入手までの効率化を図る(以下)。

商品	雑誌数	提供年
Web of Science 1998-2003 Science Citation Index Expanded および JCRWeb	5,900	1998 以降 データベース
Science Direct (Elsevier)	1,700	1999 以降 PDF 版
American Chemical Society (ACS)	24	1999 以降 PDF 版
LINK (Springer)	327	PDF 版
Synergy (Blackwell)	331	PDF 版

### 3. その他

① 入学者選抜制度の改革：アドミッションオフィス制度を導入し、国内、国外より社会人を含めた大学院生を広く積極的に受け入れる。

② インターンシップ制度の充実：博士前期課程においては、職業観の育成と実社会の研究システムの理解度を高め、さらに自己の研究意欲を増進させるためインターンシップ制度を平成13年度より実施しているが、さらに内容的に充実させ単位を認定する。

③ 卒後教育、研修の拠点としての利用：学位取得をめざす若い研究者を試験研究機関より積極的に受け入れ、研究推進と人材育成を図る。

## 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

ヒトの健康と長寿を維持するための手法を科学的に追求することを目的として、食品の機能性と食品成分の代謝を研究している生活健康科学研究科と、薬の代謝や安全性、各種疾患の成因や薬物治療について研究している薬学研究科の研究者が緊密に連携し、定期的に討議するシステムを確立させてきた。毎年、拠点の研究発表会（US フォーラム）を開催し、学外者の拠点アドバイザーによる達成度評価を実施してきた。また、他の 21 世紀 COE プログラム拠点とのジョイントシンポジウム（富山大学、東京国際フォーラム、2006 年 12 月 13 日；浜松医科大学および静岡大学、静岡、2007 年 3 月 15 日）を開催し、COE 拠点間連携のイニシアティブをとった。世界最高水準の研究拠点形成にむけて、平成 14 年度～18 年度にかけて、拠点に関連した国際シンポジウムを 17 回開催した。特に第 8 回（H15）、第 10 回（H17）、第 11 回（H18）の静岡健康・長寿学術フォーラムでは、本拠点の研究成果を積極的に発信した。また、静岡県の特産物である緑茶の各種機能性（抗変異、抗酸化、抗ウイルス、抗菌）や病気に対する作用の研究（がん、糖尿病、動脈硬化、アレルギー）に関連し、国際 O-CHA 学術会議（H16）（国外参加 171 名）や第 7 回日中健康国際シンポジウム（H18）（中国 16 名、韓国 2 名、タイ国 3 名）を主催し、研究拠点としての実績を積んだ。学術的成果としては、2002 年～2006 年に英文原著論文を 973 報（IF の合計：2,231）を発表し、広く世界に研究成果を発信し、想定以上の成果を挙げた。

近年開発されてきた保健機能食品と医薬品の併用に関する研究を推進し、医薬品の作用に影響を与える食品（イチョウ葉エキス）および影響の少ない食品（ノコギリヤシ）の具体について科学的エビデンスを見出し、そのメカニズムの解明を行った。一方、国民一般に対して医薬品とともに保健機能食品の正しい利用方法を助言できるアドバイザースタッフの指導者の養成に向け、拠点内に食品・医薬品評価臨床疫学部門を創設した。薬学研究科（薬剤師）および生活健康科学両研究科（管理栄養士）の大学院生が主体となって、機能性モデル食品成分を用いてヒト介入試験を拠点内で実施した。さらに企業の健康管理センターおよび地方自治体との連携にて「個別化食品選択教育（COE 健康増進プロジェクト）」の事業を開始した。個別化代

謝プロファイルによる食品・医薬品併用時の新たなバイオマーカーの策定をめざし、「人評価系のための高感度・高精度分析研究」と相互に連携する体制が構築され、いずれも想定以上の成果を挙げた。

植物性成分の改良のための安全な植物遺伝子組換え技術の開発を基礎とした新規機能性食品の開発としては、「食べる抗体医薬」をめざした研究が順調に進行している。食品未利用資源を活用して、鳥インフルエンザの世界規模での感染拡大を監視するプローブの作成、ピロリ菌の除菌への活用などの成果が得られ、いずれも原著論文として国際学術雑誌を介して世界のブリックドメインに発信し、想定以上の成果を挙げた。

食品分析・安全性評価部門を開設し、「食品、医薬品、環境試料等の安全性評価マニュアル」を(独)国立健康・栄養研究所をはじめとする外部研究機関と共同で作成し、研究成果の社会還元のみならず、想定以上の成果を挙げた。

#### 2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

食薬融合を目指し、博士前期・後期課程を直結させた 5 年間一貫教育を模索し、研究科の枠を超えた講義を行った。静岡県試験研究機関や浜松医科大、静岡県立総合病院、聖隷浜松病院、国立長寿医療センター研究所などの諸機関との間で大学院連携を行い、高度で多様な教育を実施した。同時にこれらの連携大学院より研究員を博士課程に受け入れ、大学院教育を行った。また、博士後期課程学生の国際コミュニケーション能力を向上させるため、外国人講師による少人数クラスセミナー（15 時間）を計 4 回実施した。

博士後期課程大学院生に対する TA 制度を充実する一方、各種電子ジャーナル等文献情報検索環境を整備・拡充し、大学院生の海外学会発表を支援するなど、大学院生の教育・研究活動に対する支援を幅広く実施した。これにより、拠点形成時には 58 名であった博士後期課程在籍者数はプログラム最終年度（H18）には 93 名に増加した。拠点における大学院生の研究は多くの学会で高く評価されており、日本薬学会ハイライトには 27 件、その他の学会においても若手奨励賞や優秀発表賞など 23 件の賞を受賞した。本拠点の大学院生のほとんどは、学位取得後、本拠点内外の博士研究員や大学教員、公的研究機関、企業の研究開発部門に採用され、健康長寿を担う若手研究者として活躍している。

#### 3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等食品科学、栄養科学、薬学の連携によりヒトの健康

と長寿を維持するための手法を科学的に追求するという新たな学問領域である「健康長寿科学」を創成した。食品科学と薬学の連携により、食品成分の簡便かつ迅速な機能性および安全性の検定法の開発がプロテオミクスおよびメタボロミクスなどの手法を加えて順調に進展し、食品成分と医薬品の相互作用のデータベースを作成するための基盤形成が食品分析・安全性評価部門における「安全性評価マニュアル」の発行により実現した。たとえば、ノコギリヤシ果実抽出液投与ラットのメタボロミクス解析から、膀胱ムスカリン受容体結合活性成分は主に脂肪酸類によることを発見した。また、沢ワサビ葉抽出物の成分がピロリ除菌における抗生物質と相乗的に作用するなど、食薬相互作用を有効的に活用できる例を実証した。

栄養科学と薬学の連携により、血液および生体成分のバイオマーカーの測定による食品・医薬品の有効性および安全性の評価の手法の確立という所期の目的は想定以上の成果を上げた。生活習慣病疾患モデル動物における発症過程での代謝変化の解析およびモデル食品成分を用いた動物試験の成果の解析を、食品・医薬品評価臨床疫学研究部門による健診受診者における血液および生体成分のバイオマーカーの解析と連携して同時に進め、それらの結果を総合することによって、ヒト試験に有用なバイオマーカーの妥当性が効率よく検証された。さらに、異分野の双方向の連携により、個人の遺伝素因および代謝状態を包括的に類型化するための技術が集約され、ヒトにおける食品・医薬品の有効性および安全性確立のために「個人代謝プロファイリング」という革新的な研究方法と評価法が構築された。食品成分の有効利用を個別化することの必要性を示す例として、茶カテキン添加食品の無作為化比較試験により、日本人はアディポネクチン遺伝子多型により食品成分による血漿アディポネクチン濃度の上昇が起こるものと起こらないものに二分されることが示された。

#### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

4つの研究領域を設定し、領域内および領域間で大学院生を両研究科の教員が研究指導する体制が構築されてきた。各研究領域は、(i) 食品と医薬品の相互作用の解明、(ii) 高次機能性食品・創薬シーズ開発への取り組み、(iii) 高感度評価系の構築、(iv) 地域保健・医療スタッフとの連携による食品・医薬品臨床応用システムの構築と展開である。一例をあげると、領域 (ii) の「食べられる抗体医薬」を目指した研究では、薬学研

究科でIgA型モノクローナル抗体の作製とその遺伝子の取得を行い、生活健康科学研究科で植物細胞での抗体遺伝子の発現システムの開発が進行している。また、領域 (iv) のCOE健康増進プロジェクトで被験者の同意に基づいて得られた検査試料をもとに、領域 (iii) で個別化代謝プロファイルの解析法の開発を行い、その結果を領域 (iv) で実施している「オーダーメイド型食品選択のアドバイス」や領域 (i) の「薬・食相互作用の解析」にフィードバックしてエビデンスを蓄積する体制を整えた。これらの成果は、USフォーラムで発表され共有されるとともに、新たな研究シーズの発見にもつながった。

#### 5) 国際競争力のある大学づくりへの貢献度

プログラム採択当時の本学研究科の全体の研究活動を論文数/インパクトファクターで評価すると、採択時及び翌年では年平均論文発表数が200以下、論文一編当りのIFは2.0であった。これに比較して、実質2年目に当たる04年では219報平均IF 2.2に、中間報告修了後は05年に237報IF 2.6、06年は231報IF 2.6と着実な上昇を遂げている。このことは拠点推進担当者以外の研究活動の活性化を物語っており、今後平均IFが3を越えることが期待される。海外からの留学生、ポスドクの受け入れが盛んになった。ことに中国、東南アジアより客員教授等の短期の研究留学が激増した。

#### 6) 国内外に向けた情報発信

##### 【国際的な拠点形成としての研究教育活動】

(i) 国際シンポジウム等の開催：平成14年度～18年度にかけて、国際シンポジウムを17回開催した。特に第8回(H15)、第10回(H17)、第11回(H18)の静岡健康・長寿学術フォーラムでは、本拠点の研究成果を積極的に発信した。また、国際O-CHA学術会議(H16)や第7回日中健康国際シンポジウム(H18)を開催した。

(ii) 国際学術雑誌における成果の公表：本拠点で、2002年～2006年に英文学術論文973報を発表した。

(iii) 論文の被引用数：本拠点研究者(現役)による発表論文総被引用件数 [1970年～2006年, Personal Citation Report /ISI]

1,500件以上：8名(うち事業推進担当者7名)

1,000件～1,500件：12名(うち事業推進担当者9名)

500件～1,000件：8名(うち事業推進担当者4名)

(iv) 特許発明件数：77件(平成14年度～18年度)

(v) 産学連携(共同研究・受託研究件数)：732件

【国内の他の COE 拠点との連携】

富山大学 21 世紀 COE プログラム(東洋の知に立脚した個の医療の創生)とジョイントシンポジウム「健康長寿に向かう個の医療と薬食同源」を実施した(東京、2006 年 12 月 13 日)。静岡県立大(本拠点)・静岡大(ナノビジョンサイエンス拠点創成)・浜松医科大(メディカルフォトンクス)21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウムを開催した(静岡、2007 年 3 月 15 日)。

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)

初年度は研究補助金の過半が大型機器に投じられ、MALDI-TOF-MS、Ettan DIGE などバイオマーカーの探索、プロテオーム研究に必要な機器が整備された。その後、トランスレーショナル研究基盤の構築のための共焦点顕微鏡、メタボローム研究のための LC-MS、血液細胞マーカー解析用のフローサイトメーター、トランスクリプトーム研究用の DNA マイクロアレイスキャナー等が導入された。2 年次より、臨床疫学部門に事業推進費が大幅に割かれた。事業推進担当者個人の研究推進には 100 万円程度しか配分せず、各個人の外部資金に依存しつつ、本拠点の形成目的に資金を投じた。教育研究の基盤整備として電子ジャーナルが導入され、拠点の基盤が強化された。その他の用途としては、TA の適正な活用、ポスドクの雇用、大学院生の国際学会発表・海外研修への援助等の教育の充実に充てた。

② 今後の展望

【人材育成】健康長寿科学研究者と実践科学者の養成：本拠点では、「薬食融合という複眼的思考と技術を併せ持った科学者」と「高齢者ケアにおける食薬の応用など社会的要請の強い課題に取り組む実践研究者」を養成する。このために、生活健康科学研究科と薬学研究科を統合した「生命科学総合学府」を設置し、新たに「健康長寿科学専攻」を開設する。本専攻を中核として、「薬食融合」の学際教育を実施する。これにより、(i) 薬食 2 領域の指導教員相互乗り入れによる研究者の養成、(ii) 異領域の研究者のアドバイスによる独創的な能力の開発、(iii) 産業界および行政分野で活躍できる能力の醸成、(iv) 科学英語コミュニケーション教育を実施し、国際的に活躍する人材育成を図る。具体的には、国際学会でのプレゼンテーション能力、討論手法および学術論文の作成技術習得のため、学内で十分な基礎研修を行う。その後、本学と海外協力校との教員が協働して作成する独自の科学英語教育プログラムに基づき海外研修を行う。(v) 海外お

よび国内の協定締結大学・連携機関との共同研究、単位互換(連携講義)を通して大学院生教育の国際化を図る。(vi) 薬学部 6 年制移行に伴う大学院の改組を活用し、栄養状態を考慮した服薬指導のできる臨床薬剤師と学際領域に強い薬科学者を養成する。

【研究活動】薬食融合領域(以下の 4 分野)を基に研究を推進する。

1. 医薬品・食品の体内相互作用の解明とデータベース化：機能性食品成分を用いた国内での臨床試験の実施および海外のデータとの比較により日本人における適正な使用量のエビデンスを蓄積する。
2. 高次機能性食品の開発と食品成分および食品未利用資源の有効活用：食品素材を利用した治療薬シーズの探索、可食性抗体を含む高次機能性食品の開発、および食品成分による免疫賦活能の改善、アレルギーやがん等の発生予防、心身ストレスに対する薬食融合研究に基づいた「食」の活用の可能性を明らかとする。
3. ヒト評価系のためのバイオマーカーの探索と機能性食品成分の安全性評価法の確立：薬物の全代謝産物についてメタボライトプロファイリングで新規バイオマーカーを検索する。さらに機能性の定量評価方法の確立とともに *in vitro*、*in vivo* で安全性評価を行う。
4. 健康長寿実践科学領域の創成・展開：新規バイオマーカーを疾患モデルおよびヒトで検証し、臨床試験に応用する。食品選択、医薬品利用の効果を経時的に評価できる個人代謝プロファイルを確立する。これらにより、個人の代謝・遺伝素因の特性を考慮したテーラード型食品および医薬品選択の根拠を確立する。

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)

超高齢化社会に直面し、健康長寿への社会的要請が強い。高齢者は医薬品を日常的に摂取しているが、医薬品と食品の相互作用に関する研究は、個別的な例外を除いて系統的には行われていない。栄養学と薬学の有機的な連携を基盤にした研究により、医薬品・食品の体内相互作用および生活習慣病の一次予防に有用な食品成分についての科学的な根拠に基づいた情報を世界に発信した。人材育成においては、国民一般に対して医薬品と同時に保健機能食品の正しい利用方法を助言できるアドバイザースタッフの指導者の養成に向け、管理栄養士あるいは薬剤師の資格を有し、両分野を深く理解できる実践研究者を育成した。これらの活動を通じて、本学は「先導的健康長寿学術研究推進拠点」として、社会に認知された。