

第6回 硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム プログラム

開催日時: 2013年3月5日 火曜日 午後1時～午後4時35分

場所: M&Dタワー2階 共用講義室1

開会挨拶 (13:00-13:05)

副学長・研究担当理事 森田育男 教授

硬組織疾患ゲノムセンターの概要 (13:05-13:10)

硬組織疾患ゲノムセンター長 稲澤譲治 教授

Session I 歯科口腔領域の腫瘍・遺伝性疾患のゲノム解析 (13:10-14:15)

座長: 小村健 教授、稲澤譲治 教授

1. 頭蓋冠縫合部早期癒合症病態成立機序の解明と新規治療法開発への試み (13:10-13:25)

未来医療展開部門 小林起穂 特任助教

2. 顎顔面先天異常に対する矯正歯科的対応とその課題 (13:25-13:40)

先端診断法開発部門 森田圭一 特任講師

3. 口腔癌における骨浸潤 (13:40-14:15)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野 山口朗 教授

〈特別講演〉 (14:15-15:00)

4. ゲノム疫学の現状と将来展望

理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 副センター長 田中 敏博先生

Session II 骨軟骨領域の腫瘍・遺伝性疾患のゲノム解析 (15:10-16:30)

座長: 森山啓司 教授、大川淳 教授

5. ゲノム解析による先天異常疾患病態解明の包括的アプローチ (15:10-15:25)

硬組織疾患ゲノム構造解析部門 林深 特任講師

6. 未分化多形肉腫における分子生物学的解析 (15:25-15:40)

先端治療法開発部門 木村文子 特任助教

7. 胸骨発生と内軟骨性骨化に関わる *Profilin1* の役割. (15:40-15:55)

硬組織疾患分子医科学研究部門 江面陽一 准教授

8. 多糖ナノゲルによるタンパク質、核酸バイオ医薬 DDS の開発 (15:55-16:30)

ナノ医療展開部門 秋吉一成 教授

閉会の辞 (16:30-16:35)

硬組織疾患分子医科学研究部門 野田政樹 教授

司会: 森田圭一 特任講師、林深 特任講師

ごあいさつ

稲澤 譲治

東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター センター長



毎年開催しております硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウムも、このたび第6回を数えることとなりました。

当センターは9部門より構成され、骨・骨軟部・歯科口腔領域などの硬組織疾患の臨床ならびに基礎研究を結集する集合体として、臨床病理学的な情報と分子生命科学的な情報を基盤とした疾患研究を推進しています。平成22年度からは文部科学省の支援により「大学の特性を生かした多様な学術研究機能の充実」を目的とする教育研究事業の一環として「先端硬組織疾患ゲノム・ナノサイエンス統合プロジェクト」を推進しています。

本プロジェクトは硬組織疾患のみならず医学と歯学が密接に関連する領域の疾患にフォーカスし、その病態をゲノム・エピゲノム解析により分子レベルで解明し、さらにナノサイエンスと統合させて新しい画期的な診断・治療・予防法を開発する基盤構築を目的としたものです。また、平成23年度からは文科省「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」のもとで基礎研究者と臨床医の連携を強化し、アジア圏で発症頻度が著しく高い口腔・食道扁平上皮がんの分子標的薬ならびにコンパニオン診断法の開発のためのシーズ探索を開始しています。

私たちはゲノム医科学とナノサイエンス科学とを統合する先端研究によって、未だ解決されていない多くの顎顔面形成異常を伴う遺伝性疾患や口腔・食道がんの原因を究明して早期診断法や効果的な治療法および革新的な予防法を開発し、国民の健康と生活に安心と安全をもたらすことを目指しています。

第6回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム 抄録

1. 頭蓋冠縫合部早期癒合症病態成立機序の解明と新規治療法開発への試み



小林 起穂¹、森山 啓司^{1,2}

¹ 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 未来医療展開部門

² 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野

頭蓋冠縫合部早期癒合症(craniosynostosis)は、胎生期あるいは出生後早期に頭蓋骨間の線維性結合組織が骨性癒合する先天性骨系統疾患の一つである。Craniosynostosis 発症率は3~5人/10,000 生出生で、そのほとんどは常染色体優性遺伝様式をとり、約半数は *de novo* の突然変異によると報告されている。また、全 craniosynostosis 患者のうち約 15%は症候群性であり、このうち約 30%は既知遺伝子の変異によるものであるとされている。これら顎顔面領域の骨格に形態異常を呈する先天性疾患は、顎骨の形態異常に起因する重篤な不正咬合を併発するため、外科的矯正治療の対象となる場合も多く、非侵襲的かつ病態成立機構に根ざした有効的な治療法の確立が国内外で強く期待されている。

我々はこれまでに、craniosynostosis を主徴とする Apert 症候群患者由来の骨芽細胞様細胞を用いて、本疾患の病態成立機構に骨芽細胞の分化亢進が関与する事、また Apert 型変異を含む可溶性 FGFR2 が新規治療法の開発に寄与する可能性を報告してきた。また、craniosynostosis を呈する Grieg cephalopolysyndactyly 症候群のモデルマウス(Gli3Xt-J/Xt-J)を用いて、craniosynostosis の発症機序にヘッジホッグシグナリングが深く関与し、FGF2 浸潤ビーズによる治療効果を初めて報告した。さらに、Gli3Xt-J/Xt-J と骨関連転写因子 Run2 ノックアウトマウス(Runx2^{-/-})とを交配させて得られた個体(Gli3Xt-J/Xt-J;Runx2^{-/-})ではcraniosynostosis の発症が抑制されること、その抑制機序に転写因子 Dlx5 および Runx2-typeII isoform mRNA の発現低下が関与する事を報告している。

以上の知見を踏まえ、本シンポジウムでは、craniosynostosis の発症機序について考察するとともに、当教室における当該疾患に対する新規治療法開発への取り組みについて報告したい。

2. 口腔がんにおける先端診断法開発

森田 圭一^{1,2}、小村 健^{1,2}

¹東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端診断法開発部門

²東京医科歯科大学大学院 歯科学総合研究科 顎口腔外科学分野



口腔がんの治療では咀嚼などの機能面ならびに顎顔面領域の整容面に及ぼす影響が大きいため、術後の QOL を重視した治療体系が望まれる。他のがん同様に早期発見・早期治療が治療成績の向上につながるが、現在でも進行がんの状態を受診する患者は少なくない。切除可能進行口腔がん症例には放射線療法や化学療法といった補助療法を適用し、手術の回避や縮小手術による臓器・機能温存を目指している。しかし、化学療法や放射線療法に抵抗性を示す症例に術前治療が施行された場合は、副作用による無意味な負担だけでなく、適切な外科的治療時期を逃す可能性がでてくる。

当部門は治療成績向上のための新規診断法開発をめざして分子基盤解析を続けており、今回は口腔がんの早期発見を目的とした新規口腔がん検診法および化学/放射線療法抵抗性予測マーカー開発について報告する。

早期発見には医療機関で実施される口腔がん検診が有効であるが、現在市販されている子宮頸がん検診キットのような簡便な方法があれば、検診率はさらに向上すると考えられる。そこで、含嗽により剥離される口腔粘膜細胞を回収し mRNA の発現レベルを PCR 法にて検出する口腔がん検出法を開発した。SCCA1 をマーカーとして用いた場合、感度・特異度とも 70%程度で口腔がん性病変を検出できることが明らかとなった。本法を口腔がん検診に適用することを想定した場合に陽性適中率は 1%程度となり、X 線による胃がん検診と同程度の検査と考えられた。

一方、化学療法や放射線療法の抵抗性を予測する分子を同定するために、生検 FFPE 組織を用いた質量分析装置によるプロテオーム解析を行い、予測マーカー候補分子を抽出した。生検組織の免疫組織染色結果に基づいた抵抗性予測の感度は 100%、特異度は 39.1%であった。疾患特異的累積 5 年生存率は、感受性予測群で 100%、抵抗性予測群で 69.2%と統計学的に有意差を認めた ($P = 0.022$)。

今後、こうして得られた診断根拠分子はその分子機能解析とともに診断精度を検証し、統合的に臨床応用していく予定である。

3. 口腔癌における骨浸潤

山口 朗¹

¹ 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 口腔病理学分野



口腔癌による顎骨の破壊は、患者の QOL を著しく低下させる要因の一つである。我々は口腔癌の骨浸潤に関する研究を開始するにあたり、過去の文献を検索し、以下の3つのポイントが十分に進展していないために、口腔癌の骨浸潤の研究が立ち後れていると考えた。1) ヒト症例を用いた広範な外科病理学的解析、2) 口腔扁平上皮癌による骨破壊の分子メカニズムの解析、3) ヒト口腔扁平上皮癌による骨破壊を模倣する適切な実験系の確立。本講演では、これらの3つのポイントに関する我々のアプローチを紹介したい。

1) ヒト症例を用いた広範な外科病理学的解析

顎骨切除検体の外科病理学的解析により、顎骨浸潤部で口腔癌細胞が直接骨表面に接する部で口腔は癌と顎骨の境界面には線維芽細胞様細胞が介在し、免疫染色で骨表面近くに RANKL 陽性の線維芽細胞様細胞が分布していることを明らかにした。これらの結果より、口腔癌の骨破壊では癌細胞と骨の境界面に介在する線維芽細胞様細胞が重要な役割を担っていることが示唆された。

2) 口腔扁平上皮癌による骨破壊の分子メカニズムの解析

口腔癌による骨破壊で重要な分子として IL-6 に注目し、顎骨切除検体で IL6 の局在を検討した結果、癌巣周辺部の癌細胞と癌と骨の境界面に介在する線維芽細胞様細胞が IL6 を産生していることを明らかにした。また、口腔癌培養細胞を用いた実験より、癌細胞は自ら IL-6 を産生するとともに間質細胞の IL-6 発現も誘導し、間質細胞の RANKL 発現を促進して破骨細胞形成を促進していることを示した。

3) ヒト口腔扁平上皮癌による骨破壊を模倣する実験系の確立

口腔癌細胞株をヌードマウスの頭頂部皮下に移植することにより、ヒト口腔癌による骨破壊を模倣する様式で骨破壊を惹起するモデルを確立した。

以上の解析により、ヒト口腔癌の骨浸潤過程では、癌:骨境界部に介在する線維芽細胞様細胞が破骨細胞形成に重要な役割を担っており、我々の確立したマウス骨破壊モデルは口腔癌による骨破壊を解析するのに有用なモデルで、骨吸収抑制剤の効果も検討することが可能である。本講演では、このモデルマウスを用いて骨吸収抑制剤の効果を検討した結果も含めて我々の最近の知見も紹介する。

〈特別講演〉

4. ゲノム疫学の現状と将来展望

田中 敏博¹

¹理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 副センター長



十人十色という言葉があるように、ヒトは多様性を持った生物である。身長、体重、性格など身近なところで見うけられるのみならず、医療の現場においてしばしば遭遇する「同じ診断の患者であっても同じ治療に同じように反応するとは限らない」という点もヒトの多様性の表われである。ヒトの多様性は生活スタイル等の環境要因と遺伝的要因とが複雑にからみ合って成り立っているが、遺伝的側面について多数のサンプルのゲノムを解析することにより明らかにしていくのがゲノム疫学である。最終的な目標は個人の資質に応じた個別化医療（オーダーメイド医療）の実現であり、現在のところ薬理遺伝学の領域において成果がすでに臨床応用されている。この研究手法は以下の大きな特徴を持つ。

1. ゲノム情報は生まれた時から変化しないので、得られた結果が擬似相関となることはない（ゲノム情報は必ず原因である）。
2. 体系的ゲノム解析は仮説をおかない（おけない）解析であり、思わぬ因子を同定する可能性を秘めている。近年のめざましいゲノム解析技術の進歩により、現時点では 100 万箇所程度の SNP を短時間で調べるシステムができあがっており、数年後にはそれが全ゲノム配列となると予想されている。このことから、今後重要となるのは膨大なゲノム情報から有用なものを抽出するデータマイニングの手法と、もうひとつの柱である臨床情報となるのは明らかであり、ゲノム疫学を行うにあたっては臨床施設の役割がますます大きくなっていくと考えられる。

<略歴>

田中 敏博 (たなか としひろ)
昭和41年(1966) 鹿児島生まれ(丙午)
昭和59年(1984) ラ・サール高等学校卒業
平成2年(1990) 東京大学医学部医学科卒業
平成2年(1990) 東京大学付属病院 研修医
平成3年(1991) 榊原記念病院 循環器内科医
平成4年(1992) 東京大学大学院医学系研究科 入学
(1996年博士号取得)
QT延長症候群の原因遺伝子の研究に従事
平成8年(1996) 東京大学医科学研究所 教務補佐員、
リサーチアソシエイト
平成9年(1997) 東京大学医科学研究所 助手
平成12年(2000) 理化学研究所 遺伝子多型研究センター チームリーダー
平成17年(2005) 理化学研究所 遺伝子多型研究センター グループディレクター
平成21年(2009) 理化学研究所 ゲノム医科学研究所 センター 副センター長

<学会活動>

日本学術会議 連携会員
日本人類遺伝学会 評議員
日本人類遺伝学会 倫理審議委員
国際心臓研究学会日本部会 評議員
Associate Editor, Journal of Human Genetics
Advisory Board, BMJ Open

日本内科学会 認定内科医
日本人類遺伝学会 臨床遺伝専門医
日本循環器学会 認定循環器専門医

<賞>

平成16年度 日本人類遺伝学会奨励賞
平成17年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

<代表論文>

1. Okada Y, et al. Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. **Nature Genetics** 44:904-909, 2012
2. Ellinor PT, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. **Nature Genetics** 44:670-675, 2012.
3. Onouchi Y, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. **Nature Genetics** 44:517-521, 2012.
4. Wen W, et al. Meta-analysis of genome-wide

- association studies in East Asians identifies novel genetic variants associated with body mass index. **Nature Genetics**, 44:307-311, 2012.
5. Okada Y, et al. Common variants at *CDKAL1* and *KLF9* are associated with body mass index in east Asian populations. **Nature Genetics** 44:302-306, 2012.
 6. Kim YJ, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. **Nature Genetics** 43:990-995, 2011.
 7. Ozaki K, et al. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. **Nature Genetics**, 41:329-333, 2009.
 8. International HapMap Consortium. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. **Nature** 449:913-918, 2007.
 9. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. **Nature** 449:851-861, 2007.
 10. Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T*. A functional SNP in *PSMA6* confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. **Nature Genetics** 38:921-925, 2006.
 11. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. **Nature** 437:1299-1320, 2005.
 12. Ozaki K, et al. Functional variation in *LGALS2* confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- α secretion in vitro. **Nature** 429:72-75, 2004.
 13. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. **Nature** 426:789-796, 2003.
 14. Ozaki K, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. **Nature Genetics** 32:650-654, 2002.
 15. Haga H, et al. Gene-based SNP discovery as part of the Japanese Millennium Genome Project: identification of 190,562 genetic variations in the human genome. **Journal of Human Genetics** 47:605-610, 2002.
 16. Ohnishi Y, et al. A high-throughput SNP typing system for genome-wide association studies. **Journal of Human Genetics** 46:471-477, 2001

5. ゲノム解析による先天異常疾患病態解明の包括的アプローチ

林 深^{1,2}、稲澤 譲治^{1,2}

¹ 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患ゲノム構造解析部門

² 東京医科歯科大学大学院 難治疾患研究所 分子細胞遺伝



知能指数 70 以下で定義される精神遅滞(mental retardation; MR)や 3 つ以上の奇形を有する多発奇形 (multiple congenital anomalies; MCA)などの先天異常疾患は全出生の数%に観察されると報告されており、長期的な医療ケアを必要とするにも関わらず、表現型(phenotype)から臨床診断がつくのは全体の約 2 割とされている。

しかし、近年ゲノム解析技法は急速な発達を見せており、過去 10 年間のあいだに高感度かつ高精度にゲノムのコピー数異常や SNP を検出することができるアレイ CGH・SNP アレイ、短時間でゲノムシーケンスを読むことが可能な次世代シーケンサーなどの技法が開発・応用されてきた。これらにより、様々な先天異常疾患の病態が遺伝形質 (genotype)の面から解明されている。

当教室では、原因不明かつ染色体核型正常である多発奇形を伴う発達遅滞 (MCA/MR)症例を収集して複数種類のゲノムアレイを用いた多段階スクリーニングを行い、現時点までに 646 例中 130 例 (20.1%)に疾患原因となるゲノムコピー数変化 (pathogenic copy number variant; pCNV)を検出した [Hayashi et al. 2011]。これらの pCNV を端緒として、小頭症・小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞 (MICPCH)の原因遺伝子 CASK の指摘や、10p11.23p12.1 欠失に起因する顎顔面領域の異常を伴う MCA/MR 症例など、genotype-phenotype の連関を明らかにする成果を挙げてきた [Hayashi et al. 2012; Okamoto et al. 2012]。

これらの蓄積を基盤として、現在では複数のゲノム解析技法を用いた多面的アプローチによって先天異常疾患の病態を探求している。具体的には、SNP アレイを用いてなお原因不明である MCA/MR 症例の解析を継続すると共に、新規症例解析による MICPCH の包括的な病態理解や、乳幼児期発症てんかんの新規疾患原因遺伝子、片親性ダイソミーと疾患原因との追及などを行っている。また、既知の pCNV に対して高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた再解析を行い、切断点をシーケンスレベルで解析し、ゲノム構造変化を生成させるメカニズムについても探求を行っている。

以上の研究を通じ、従来 phenotype の面からだけでは十分に理解できなかった疾患群を genotype 解析によって再評価し、病態を解明し、潜在的な症例を発見・診断して情報を収集し、治療や療育につなげることを期待している。最新の成果を交えて報告する。

6. 未分化多形肉腫における分子生物学的解析

木村 文子^{1,2}、大川 淳^{1,2}、

¹東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端治療法開発部門

²東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 整形外科学分野

³慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科



未分化多形肉腫(悪性線維性組織球腫 MFH)は、骨や軟部に発生し、軟部腫瘍では最も頻度の高い原発性悪性腫瘍である。一般的には極めて悪性度が高く、5年生存率は50～60%とされている。

MFHの起源は不明であるが、間葉系細胞に由来するという説が有力である。現在MFHの組織発生については、未分化間葉系細胞が一定の形態的表現を示さずに最も未熟で低分化な肉腫として発生してきたもの、あるいは、いったん脂肪肉腫や平滑筋肉腫など一定方向への分化を示して発生してきた腫瘍の一部が、いわゆる脱分化によって未分化な肉腫の形態をとって増殖してきたものとの説明がなされている。

腫瘍細胞において、細胞の分化度は腫瘍悪性度を決める指標の1つである。未分化・脱分化した腫瘍細胞は、分化した腫瘍細胞よりも成長・増殖の速度が速い特徴を持つ。そこで、MFH細胞株を用いて、間葉系細胞分化関連因子の関与を検討した。その結果、分化関連因子がMFH細胞株においても分化を誘導し、さらに細胞増殖を抑制することを見出した。

解析に基づき、MFHにおける腫瘍の増殖・進展を制御する分子とその作用機序について報告する。

7. 胸骨発生と内軟骨性骨化に関わる *Profilin1* の役割.



江面 陽一^{1,2} 宮島大輔^{2,3}、野田政樹^{1,2}

¹東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 分子医科学研究部門

²東京医科歯科大学大学院 難治疾患研究所 分子薬理学

³東京医科歯科大学 歯学部 顎顔面外科学分野

様々な骨系統疾患の発症基盤を理解するため、骨格発生の分子学的な理解は欠かせない。長管骨の骨軟骨原基の発生過程において、様々な成長因子やホルモンなどの局所性因子からのシグナルが転写因子の発現制御などを介して細胞分化と増殖を制御することが明らかにされてきたが、異なる側面として、細胞移動や極性の獲得に必要とされる細胞骨格制御の重要性については、これまでに十分には明らかにされていなかった。

共同研究者の Fassler らは 2 型コラーゲン遺伝子プロモーターで駆動される Cre リコンビナーゼ遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを用いて、アクチン再構築の制御に重要とされる *Profilin1* 遺伝子の組織特異的欠損マウス (cKO) において、長管骨の成長軟骨の障害がみられることを示し、成長軟骨におけるアクチン再構築が軟骨発生に重要な機能であることを示した。しかし 2 型コラーゲン遺伝子を十分に発現する以前の未分化な骨軟骨系前駆細胞における *Profilin1* 遺伝子の機能については明らかにされていなかった。

そこで本研究において我々は、肢芽特異的な発現を駆動する *Prx1* 遺伝子のプロモーターを用いた *Prx1-Cre* トランスジェニックマウスを用いて、肢芽の未分化間葉系細胞における *Profilin1* 遺伝子の cKO マウスを作製して、その骨発生について追跡した。その結果、この変異マウスは、胎生 13.5 日目に明らかとなる、正中部における胸壁の癒合不全を伴う胸骨癒合不全を生じ、胸郭発生におけるアクチン再構築の役割の重要性が示された。また肢芽長管骨における軟骨原基の長軸方向への成長障害と骨化遅延が観察されたことから、骨軟骨系前駆細胞におけるアクチン再構築は、内軟骨性骨化において重要な細胞機能であることが示された。

8. 多糖ナノゲルによるタンパク質、核酸バイオ医薬 DDS の開発



佐々木 善浩^{1,2,3}、秋吉 一成^{1,2,3}

¹京都大学大学院 工学研究科 高分子化学専攻

²東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター ナノ医療展開部門

³東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

核酸やペプチド・タンパク質を主成分とするバイオ医薬品は、革新的な次世代の医薬品として期待されている。一方で、一般に安定性が低く製剤化が難しいことや体内での分解や不活化を受けやすく半減期が非常に短いなどの課題もある。そこで、バイオ医薬品を安定に目的の部位、かつ必要な時間に、送達、発現、あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム(DDS)の進展が望まれている。我々はこれまでに主に多糖によって構成される物理架橋ナノゲルが、タンパク質を封入・徐放し、さらにナノゲルを架橋することによって新規ゲル材料も調製可能であることを明らかにしその有用性を実証してきた。特に、疎水化多糖ナノゲルはタンパク質医薬を内部に封入し、分子シャペロンとして機能するということや、近年では、臨床レベルの癌免疫療法、細胞内導入、骨再生医療、経鼻型ワクチンなどにおける重要なナノバイオマテリアルとして利用できることが明らかとしている。本稿ではナノゲルがタンパク質や核酸医薬を安定に保持し高効率細胞内導入や徐放制御が可能である特徴を利用した新規 DDS や再生医療応用に関する最近の研究成果について紹介する。

我々は機能化サイクロアミロース(CA)ナノゲルが核酸(プラスミドDNA(pDNA)および siRNA)の細胞内デリバリーキャリアとして有用であることを見出している。例えば、アジュバントである二本鎖DNA, CpG をカチオン性 CA ナノゲルは効率よくエンドソームに輸送し免疫細胞を活性化しえることを明らかにした。また、生体内に存在するリン脂質分解酵素(ホスホリパーゼ)の機能に着目し、酵素反応による脂質膜の破壊を利用した pDNA のエンドソーム脱出促進機能を有する新規ナノゲルシステムを考案した。疎水化カチオン性 CA からなるナノゲルは、ホスホリパーゼ A2 (PLA2) および pDNA と複合体を形成し、細胞内に同時に輸送可能で、その遺伝子発現効率を顕著に高めることが明らかになった。

一方、サイトカインや核酸医薬の徐放制御においては、バイオ医薬品の安定化と徐放初期のバースト現象や長期徐放制御が課題である。我々は、タンパク質、核酸をナノゲルに包接させる事で安定化し、そのナノゲルをビルディングブロックとして集積ゲルを作製する新規な手法を開発し、骨再生やがん治療に有効であることを明らかにしている。

硬組織疾患ゲノムセンター

各部門の紹介と2012年度研究活動報告

硬組織疾患分子医科学研究部門

教授 野田 政樹

併任、難治疾患研究所 分子薬理学 教授



骨における軟骨原基の長軸方向への成長障害と骨化遅延が観察された。したがって骨軟骨系前駆細胞におけるアクチン再構築は、胸郭発生と長管骨の内軟骨性骨化において重要な細胞機能であることが示された。

准教授 江面 陽一

併任、難治疾患研究所 分子薬理学 准教授



(C) 廃用性骨萎縮に関わる分子機構の解析.

廃用性骨萎縮を伴う重篤な骨粗鬆症における分子機構の解明のため、廃用性骨萎縮のモデル実験系であるマウス尾部懸垂モデルや坐骨神経切除モデルを利用して検討した。後肢長管骨の骨幹部、骨端部、骨髄および末梢血における網羅的な遺伝子発現の変化についての探索から、血球系細胞の分画変化とオステオポンチン遺伝子の発現変化について検討を進めた。細胞内骨格の制御因子として *Nck* 遺伝子欠損の及ぼす影響についても検討した。

(A) 軟骨細胞の分化過程におけるプロモーター領域DNAメチル化調節の解析.

ヒト間葉系細胞の軟骨細胞への分化制御機構の解明のため、本学運動器外科学と軟骨再生学の協力により、遺伝子領域のDNAメチル化を解析した。選ばれた遺伝子上流領域における軟骨細胞への分化誘導前後の比較解析から、メチル化変動遺伝子として *SDF1* 遺伝子を同定し、この遺伝子のメチル化制御と細胞分化制御との関連について解析した。また間葉系細胞移植による治療法の評価および改良を目標として、異なる組織由来の間葉系幹細胞についても、DNAメチル化相違の関与について検討した。

(B) 骨発生に関わる細胞骨格分子の役割.

様々な骨系統疾患の発症基盤を理解するため、骨格発生の分子学的理解は欠かせない。長管骨の軟骨原基の発生過程において細胞骨格のアクチン再構築制御に重要な役割を果たす *Profilin 1* 遺伝子の重要性が示唆されたことから、この遺伝子を肢芽特異的に欠損させた遺伝子改変マウス解析した。この変異マウスは、胎生 13.5 日に明らかとなる、正中線における胸壁の癒合不全を伴う胸骨癒合不全を生じ、また肢芽長管

(D) 間歇的 PTH 投与による骨量増加効果に及ぼす $\beta 2$ アドレナリン受容体の関与について.

重度の骨粗鬆症に対する唯一の骨形成促進性治療薬として使用される、間歇的 PTH 投与による作用機序の詳細は十分には明かされていない。PTH 受容体シグナルにおよぼす $\beta 2$ アドレナリン受容体の及ぼす影響について検討するため、*Adrb2* 遺伝子を欠損したマウスを用いて検討したところ、PTH による骨量増加効果が損なわれることが示された。PTH による骨量増加効果の一部には *Adrb2* の存在が必要とされるという新局面の提示によって、新たな創薬の標的として異なる視点の存在を示唆した。

原著論文

1. 1: Suzuki T, Notomi T, Miyajima D, Mizoguchi F, Hayata T, Nakamoto T, Hanyu R, Kamolratanakul P, Mizuno A, Suzuki M, Ezura Y, Izumi Y, Noda M. Osteoblastic differentiation enhances expression of TRPV4 that is required for calcium oscillation induced by mechanical force. *Bone*. 2013.01.001. [Epub ahead of print]
2. 2: Smriti AA, Miyai K, Ezura Y, Hayata T, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Nck1 deficiency accelerates unloading-induced bone loss. *J Cell Physiol*. 2012 Dec 31. [Epub ahead of print]
3. Notomi T, Ezura Y, Noda M. Identification of two-pore channel 2 as a novel regulator of osteoclastogenesis. *J Biol Chem*. 287(42):35057-64. (2012)
4. Miyajima D, Hayata T, Suzuki T, Hemmi H, Nakamoto T, Notomi T, Amagasa T, Böttcher RT, Costell M, Fässler R, Ezura Y, Noda M. Profilin1 regulates sternum development and endochondral bone formation. *J Biol Chem*. 287(40):33545-53. (2012)
5. Hanyu R, Wehbi VL, Hayata T, Moriya S, Feinstein TN, Ezura Y, Nagao M, Saita Y, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, Schipani E, Takeda S, Kaneko K, Kurosawa H, Karsenty G, Kronenberg HM, Vilardaga JP, Noda M. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β 2-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(19):7433-8. (2012)
6. Sakuma T, Nakamoto T, Hemmi H, Kitazawa S, Kitazawa R, Notomi T, Hayata T, Ezura Y, Amagasa T, Noda M. CIZ/NMP4 is expressed in B16 melanoma and forms a positive feedback loop with RANKL to promote migration of the melanoma cells. *J Cell Physiol*. 227(7):2807-12. (2012)

総説(和文)

1. 野田政樹、江面陽一、早田匡芳、納富拓也、中元哲也、渡辺千穂、Smriti Aryal A.C: 骨のメカノバイオロジー. *細胞工学*, Vol.31 No.9, 1030-1032, 2012.

特別講演、招待講演、シンポジウム

(海外・国際)

1. 渡辺千穂: Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Yamamoto T, Moriyama K, Noda M. Cnot3 (Ccr4-not complex subunit 3) controls bone mass via regulating expression of genes including those related to osteoclastic activity. The 2nd Tri-university Consortium on Oral Science and Education, Beijing, July 27, 2012.

2. 野田政樹: FASEB Summer Research Conferences 2012年8月5日 Saxtons River, VT, USA: Osteopontin Biology in Bone

(国内)

1. 早田匡芳: 'Role of Dullard gene in skeletogenesis' 183rd IMEG Seminar, Institute of Molecular Embryology and Genetics (IMEG), Kumamoto University (in English). Feb 16, 2012.
2. 野田政樹: 第18回埼玉県骨粗鬆症研究会 特別講演 2012年11月10日: 廃用性骨萎縮のメカニズム
3. 野田政樹: 第14回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会 特別講演 2012年9月27日: 不動性骨粗鬆症のメカニズム Osteopontin Biology

学会(国際)

1. Hayata T, Ezura Y, Noda M. Limb- and sternum-specific inactivation of Dullard gene causes severe defects in skeletal development via alteration of TGF- β signaling (Poster sessions). 1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting with the ANZBMS (Australia & New Zealand Bone & Mineral Society) 22nd Annual Scientific Meeting, Perth, Australia, Sep 2-5, 2012.
2. Watanabe C, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Moriyama K, Noda M. Analysis of high turnover type bone loss due to haploinsufficiency of Cnot3, a subunit of Ccr4-not complex (mRNA deadenylase). 1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting with the ANZBMS (Australia & New Zealand Bone & Mineral Society) 22nd Annual Scientific Meeting, Perth, September 2-5, 2012.
3. Nakamoto T, Motoyoshi T, Hada T, Kawasaki M, Sakuma T, Hayata T, Ezura Y, Masaki Noda. Chondrocyte Metabolism in Inflammatory Arthritis is regulated by CIZ (Poster Sessions). 2012 ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
4. Watanabe C, Masahiro Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Noda M. Cnot3 (Ccr4-not complex subunit3), a Regulator of mRNA Stability, Regulates Bone Mass and Gene Expression Related to Osteoclast Formation (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
5. Ezura Y, Hayata T, Nakamoto T, Notomi T, Muneta T, Sekiya I, Noda M. Identification of Signature Genes Selectively Expressed in Mesenchymal Stem Cells Derived from Synovial Joint Tissues (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
6. Hayata T, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. Limb- and Sternum-Specific Inactivation of Dullard Gene Causes Severe Defects in Skeletal

Development via Alteration of TGF- β Signaling (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.

7. Notomi T, Ezura Y, Noda M. Lysosomal Calcium Channel, TPC2, Regulates Osteoclastogenesis via Generation of Intracellular Ca²⁺ Response and Subsequent NFATc1 Localization: A Novel Mechanism of Osteoclastic Ca²⁺ Signaling (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
8. Aryal A.C. S, Miyai K, Ezura Y, Hayata T, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Nck, an Actin Cytoskeleton Modulator, Controls Expression of Osteocytic Genes, Phosphate Homeostasis by Regulating FGF 23 Expression in Bone and Maintains Bone Mass (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
9. Moriya S, Hayata T, Shirakawa J Nakamoto T, Notomi T, Ezura Y, Kaneko K, Noda M. Parathyroid Hormone Stimulates Tob1 Expression in Osteoblastic Cells in vitro and in vivo (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
10. Shirakawa J, Ezura Y, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Moriya S, Omura K, Noda M. PTH Enhances Mechanical Stress-induced Osteoblast Proliferation in Calvarial Derived Osteoblasts via Up-regulation of CyclinD1 Expression (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
11. Kawasaki M, Nakamoto T, Notomi T, Hayata T, Ezura Y, Noda M. TGF- β 1 Decreases Ift88 Expression in Chondrocytic Cell Line ATDC5 (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.

学会(国内)

1. Aryal A.C., S, Miyai K, Ezura Y, Hayata T, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Deficiency of Nck, an Actin Cytoskeleton Modulator in the Osteoblast Inhibits Osteoblast Migration and Suppresses Bone Formation. 第30回日本骨代謝学会、東京、平成24年7月19-21日(口頭発表).
2. 渡辺千穂、江面陽一、中元哲也、早田匡芳、納富拓也、森山啓司、野田政樹。骨量制御の新転写後性分子機構: mRNA deadenylase である Ccr4-not complex 構成因子 Cnot3 の欠失による高回転型の骨量減少の解析。第30回日本骨代謝学会、東京、平成24年7月19-21日(口頭発表).
3. 川崎真希理、中元哲也、納富拓也、早田匡芳、江面陽一、野田政樹。一次繊維タンパク Bbs3 は骨代謝に関与する。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(口頭発表).
4. 早田匡芳、江面陽一、野田政樹。四肢及び胸骨特異的

Dullard 遺伝子欠損マウスは骨化遅延を示す。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(口頭発表)。

5. 納富拓也、江面陽一、野田政樹。Two Pore Channel 2 を介したリソソーム由来 Ca²⁺による新たな破骨細胞分化制御機構。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(口頭発表)。
6. 守屋秀一、早田匡芳、中元哲也、納富拓也、江面陽一、金子和夫、野田政樹。骨芽細胞における G タンパク質共役型受容体(GPCR)による RANKL 制御の検討。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(ポスター発表)。
7. 江面陽一、早田匡芳、中元哲也、納富拓也、関谷一郎、宗田大、野田政樹。ヒト骨髄および滑膜由来間葉系細胞において異なる CpG メチル化を示す遺伝子群の探索と骨軟骨細胞分化の制御に関わる転写因子群の抽出: RUNX2 および RUNX3, DLX5, ALX4 遺伝子。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(ポスター発表)。
8. 中元哲也、平林恭子、Alexander Valentintsch, 川崎真希理、佐久間朋美、早田匡芳、江面陽一、Ernestina Schipani, Henry M. Kronenberg、野田政樹。PTH の骨形成促進作用はシャトリングタンパク質 CIZ によって抑制される。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日。
9. 白川純平、江面陽一、中元哲也、早田匡芳、納富拓也、小村健、野田政樹。PTH 及びメカニカルストレスによる骨芽細胞におけるサイクリン D1 発現の検討。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日。
10. 平林 恭子、中元 哲也、野田 政樹 β 2 アドレナリン受容体による PTH 受容体シグナル制御の解析 第22回日本歯科医学会総会 2012年11月9日-11日

研究助成金

1. 野田政樹「顎骨形成促進への新戦略の分子機構研究」挑戦的萌芽研究
2. 野田政樹「オステオポンチン機能仮説の検証」日本宇宙フォーラム
3. 野田政樹(研究代表者)「歯と骨の分子疾患科学の国際教育研究拠点」グローバル COE プログラム
4. 野田政樹(取組責任者)「硬組織疾患プロジェクト」特別教育研究経費によるプログラム
5. 野田政樹(研究分担者)「滑膜幹細胞による膝半月板再生」文部科学省 再生医療の実現化プロジェクト 再生医療の実現化ハイウェイ
6. 江面陽一「変形性関節症の治療を目指す間葉系幹細胞エビジェネティクスに関する分子生物学的解明」基盤研究(C)
7. 中元哲也「転写因子 CIZ による副甲状腺ホルモンの骨への作用の制御」基盤研究(C)
8. 早田匡芳「Dullard による新規 BMP/TGF- β シグナル抑制機構の発見と軟骨代謝制御」科学研究費補助金 若手研究(B)
9. 早田匡芳「Dullard 遺伝子による卵巣の恒常性維持機構の解明」熊本大学発生医学研究所共同研究拠点研究費 旅費支援
10. 納富拓也「神経伝達物質受容体・イオンチャネルによる電位変化を伴う力学的負荷感知機構の解明」科学研究費補助金 若手研究(B)

11. 納富拓也「膜電位操作回路による生体骨構築のための基盤研究-光照射による骨リモデリング制御-」科学研究費補助金 新学術領域研究

その他

(受賞)

1. 早田匡芳 ANZBMS Travel Grant. 第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日
2. 渡辺千穂 ANZBMS Travel Grant. 第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日
3. 平林恭子 第22回日本歯科医学会総会ポスターセッション優秀賞、2012年11月11日

(主催国際学会)

1. 野田政樹:第6回グローバル COE 国際シンポジウム「骨リモデリングの分子機構」2012年1月23-25日、東京医科歯科大学 M&D タワー2階 鈴木章夫記念講堂

(主催セミナー)

第227回 Bone Biology Seminar Le Duong
「The Cathepsin K Inhibitor Reduces Bone Resorption While Maintaining Bone Formation」平成24年9月25

日

第226回 Bone Biology Seminar Yu Suk Choi
「Mechanical derivation of multi-nucleated myotubes from human adipose-derived stem cells」
平成24年6月13日

第225回 Bone Biology Seminar Donald B. Kimmel
「Study of Osteocyte Lacunar Properties by 3D X-Ray Microscopy」平成24年3月2日

(プレスリリース)

1. 「骨粗鬆症の骨を作るメカニズムの発見」2012年4月24日。東京医科歯科大学プレスリリース。
<http://www.tmd.ac.jp/press-release/20120419/index.html>

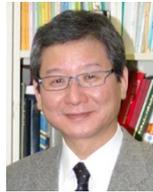
(新聞報道)

2012年4月25日 骨粗しょう症 骨形成治療に2受容体必須 化学工業日報
2012年5月11日 骨粗鬆症における骨形成促進薬のメカニズム解明 科学新聞

硬組織疾患ゲノム構造解析部門

教授 稲澤 譲治

併任、難治疾患研究所 分子細胞遺伝 教授



copy number variat, CNV)の解析を進めています。既に 700 例以上で解析を終了し、20%以上の症例で pCNV を検出しました。現在ではこれらの成果に基づき、原因不明とされてきた先天異常症の病態解明を推進しています。

特任講師 林 深



医療・研究への貢献としては、ゲノムアレイ解析による日本人一般健常者における CNV の 1 や頻度を収載したデータベースを構築し、インターネット上に公開しました (<http://www.cghtmd.jp/CNVDatabase/>)。また、当研究室で開発した先天異常症診断用ゲノムアレイ(Genome Diorder Array; 通称 GD アレイ)は 2009 年 9 月に実用化され、日常の遺伝外来においても利用されるようになってきています。

近年、ゲノム情報を基盤として、疾患の新しい診断・治療・予防方法の開発、ならびに基礎研究で得られた成果を臨床医学に展開する「トランスレーションリサーチ」に期待が寄せられています。当部門では、約 10 年前に独自開発した BAC アレイによる解析を先駆けとして、口腔がん、骨軟部腫瘍をはじめとする種々のがん腫を対象とした、ゲノム一次構造異常やエピゲノム遺伝子制御機構、体系的遺伝子発現解析など統合的ゲノム解析を推進しています。各種がんの原因遺伝子の同定し病態を明らかにすることによって、新たな診断法、治療法、予防法を開発し、難治がんの個別化医療の実現を目指しています。

また、顎顔面領域の形成異常は先天異常症/精神発達遅滞においてしばしば認められる合併症ですが、その約 2/3 は原因不明とされています。このような原因不明の先天異常疾患を対象にとり、当教室ではゲノムアレイ解析による疾患原因となる潜在的ゲノムコピー数異常 (pathogenic

原著論文

1. Endo H, Muramatsu T, Furuta M, Uzawa N, Pimkhaokham A, Amagasa T, Inazawa J, Kozaki K: Potential of tumor-suppressive miR-596 targeting LGALS3BP as a therapeutic agent in oral cancer. *Carcinogenesis*, in press.
2. Miyawaki Y, Imoto I, Tokairin Y, Kawada K, Nakajima Y, Nishikage T, Nagai K, Kajiwara M, Inazawa J, Kawano T: Esophageal Squamous Cell Carcinoma Developed 11 Years After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphatic Leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 43: 69-73, 2013.
3. Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J: Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A* 158A: 3112-3118, 2012.
4. Gaffney CJ, Oka T, Mazack V, Hilman D, Gat U, Muramatsu T, Inazawa J, Golden A, Carey DJ, Farooq A, Tromp G, Sudol M: Identification, basic characterization and evolutionary analysis

- of differentially spliced mRNA isoforms of human YAP1 gene. *Gene* 509: 215-222, 2012.
5. Dobashi Y, Kimura M, Matsubara H, Endo S, Inazawa J, Ooi A: Molecular alterations in AKT and its protein activation in human lung carcinomas. *Hum Pathol* 43: 2229-2240, 2012.
 6. Miyawaki Y, Kawachi H, Ooi A, Eishi Y, Kawano T, Inazawa J, Imoto I: Genomic copy-number alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci* 103: 1558-1566, 2012.
 7. Matsumoto S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arai S, Inazawa J: Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 18: 3541-3551, 2012.
 8. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: The incidence of hypoplasia corpus callosum in patients with dup (X) (q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A* 158A: 1292-1303, 2012.
 9. Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H: Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet* 44: 426-429, 2012.
 10. Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O: ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Histopathology* 60: 1073-1083, 2012.
 11. Ono H, Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Matsui T, Kurasawa Y, Muramatsu T, Sugihara K, Inazawa J: SIX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through ZEB1 activation. *Oncogene* 31: 4923-4934, 2012.
 12. Maeda M, Mitsui J, Soong B, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J, Tsuji S: Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 71: 84-92, 2012.
 13. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J: Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet* 57: 191-196, 2012.
 14. Bai H, Inoue J, Kawano T, Inazawa J: A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. *Oncogene* 31: 4397-4408, 2012.
 15. Ooi A, Inokuchi M, Harada S, Inazawa J, Tajiri R, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Kawashima H, Dobashi Y: Gene amplification of ESR1 in breast cancers - Fact or fiction? A fluorescence in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification study. *J Pathol* 227: 8-16, 2012.
 16. Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet* 57: 73-77, 2012.
 17. Kurasawa Y, Kozaki K, Pimkhaokham A, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Imoto I, Amagasa T, Inazawa J: Stabilization of phenotypic plasticity through mesenchymal-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Oncogene* 31: 1963-1974, 2012.
 18. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J: Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 131: 99-110, 2012.
- ### 著書
1. (分担) 小崎健一、古田繭子、井本逸勢、稲澤譲治: 肝細胞癌関連 microRNA、(監・編集) 有井滋樹、松井修、肝細胞癌の早期診断; 画像と分子マーカー、(株) アークメディア社、東京、2012年、pp241-249(9P), 2012/3/16(265P).
 2. (分担) 稲澤譲治: 新臨床腫瘍学(改訂第3版)-がん薬物療法専門医のために-. 株式会社南江堂(東京). pp8-13(6P), 2012/12/15(755P)
- ### 総説
1. Kozaki K, Inazawa J: Tumor-suppressive microRNAs silenced by tumor-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Cancer Sci* 103: 837-845, 2012.

学会(国際)

1. Harazono Y, Kozaki K, Muramatsu T, Kurasawa Y, Teruo A, Inazawa J: Exploration of EMT-related microRNAs using function-based screening with expression analysis of E-cadherin in Panc1 line. American Association for Cancer Research, 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
2. Inoue J, Ishihara T, Kozaki K, Imoto I, Inazawa J: HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. American Association for Cancer Research, 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
3. Kozaki K, Kurasawa Y, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Pimkhaokham A, Imoto I, Teruo A, Inazawa J: Phenotypic stabilization of mesenchymal-like cancer cells through mesenchymal-specific DNA hypermethylation. American Association for Cancer Research, 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
4. Yamamoto S, Inoue J, Bai H, Kawano T, Inazawa J: A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. American Association for Cancer Research, 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, USA, 2012.
5. Hayashi S, Naganawa M, D.T.Uehara, Inazawa J: Investigation of the parental origin and genomic mechanisms involved in de novo pathogenic CNVs in congenital disorders. The American Society of Human Genetics 62nd annual meeting. San Francisco, USA, 2012.

学会(国内)

1. 稲澤譲治:新世代ゲノム解析技術によって浮上するがんのバックシードドライバー. 第16回日本がん分子標的治療学会. 西日本総合展示場. 福岡. 2012年6月29日.
2. 原園陽介、小崎健一、村松智輝、河野辰幸、原田清、稲澤譲治:E-cadherinの発現変化を指標とした機能的スクリーニングによるMET誘導生microRNAの探索. 第71回日本癌学会学術総会. さっぽろ芸文館. 北海道. 2012年9月19日.
3. 古田繭子、小崎健一、田中真二、有井滋樹、井本逸勢、稲澤譲治:Argonute2免疫沈降と統合的情報解析による肝細胞癌抑制性miRNAクラスターの標的遺伝子群の同定. 第71回日本癌学会学術総会. さっぽろ芸文館. 北海道. 2012年9月20日.
4. 山本信祐、井上純、小村健、小崎健一、稲澤譲治:NRF2 pathwayを負に制御するmicroRNAの同定.

第71回日本癌学会学術総会. さっぽろ芸文館. 北海道. 2012年9月20日.

5. 宮脇 豊、河内 洋、江石義信、大井章史、河野辰幸、稲澤譲治、井本逸勢:食道扁平上皮癌の術後予後因子として遺伝子MYCおよびFHITにおけるゲノムコピー数異常の意義. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 北海道. 2012年9月20日.
6. 永田啓明、小崎健一、谷本幸介、古田繭子、井元清哉、宮野 悟、市川大輔、大辻英吾、稲澤譲治:食道扁平上皮癌におけるDNAメチル化関連遺伝子の統合的スクリーニング. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌教育文化会館. 北海道. 2012年9月20日.
7. 村松智輝、小崎健一、井元清哉、山口 類、宮野 悟、稲澤譲治:ヒト口腔癌細胞株を用いた癌転移分子メカニズムの解析. 第71回日本癌学会学術総会. ロイトン札幌. 北海道. 2012年9月21日.
8. 林 深、長縄光代、Daniela Tiaki Uehara、稲澤譲治:高解像度アレイを用いたpathogenic CNVを付加的に修飾する微細CNVの探索. 日本人類遺伝学会第57回大会. 京王プラザホテル. 東京. 2012年10月27日. 西山直隆、新井恵史、長塩 亮、藤元博行、細田文恵、柴田龍弘、横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治、金井弥栄:尿路上皮がんにおけるゲノム構造異常:臨床病理学的意義ならびにDNAメチル化異常との関係. 第71回日本癌学会学術総会.ロイトン札幌. 北海道. 2012年9月20日.
9. 細田文恵、十時 泰、新井康仁、津田 均、井本逸勢、稲澤譲治、大木 操、柴田龍弘:乳がん原発巣とリンパ節転移巣における遺伝的変異の解析. 第71回日本癌学会学術総会.ロイトン札幌. 北海道. 2012年9月21日.
10. Daniela Tiaki Uehara、林 深、長縄光代、井本逸勢、蒔田芳男、羽田 明、稲澤譲治:原因不明の先天異常疾患に対するSNPアレイを用いたゲノム異常探索. 日本人類遺伝学会第57回大会. 京王プラザホテル. 東京. 2012年10月25日.
11. 林 深、本田尚三、里村茂子、井本逸勢、中川栄二、後藤雄一、稲澤譲治:重度精神遅滞を呈する男児例に同時に見られたMECP2,ATRXの重複. 日本人類遺伝学会第57回大会. 京王プラザホテル. 東京. 2012年10月26日.
12. 長縄光代、林 深、Daniela Tiaki Uehara、稲澤譲治:先天異常疾患におけるpathogenic CNVの生成機構と由来する両親アレルの探索. 日本人類遺伝学会第57回大会. 京王プラザホテル. 東京. 2012年10月25日.

特別講演、招待講演、シンポジウム

(海外・国際)

1. Inazawa J: Exploring of tumor suppressor micro RNAs silenced by DNA methylation. Tokyo Medical and Dental University The 6th Global COE International Symposium. Tokyo, Japan. 23-25/January/2012.

2. Inazawa J: Identification of tumor-suppressor micro-RNAs silenced by DNA hypermethylation in cancer. 2012 Seoul National University Cancer Research Institute Symposium. Seoul National University Kwanak Campus, Culture Center, Seoul, South Korea. 16-19/ May/2012.
3. Inazawa J: Exploring of tumor suppressive micro-RNAs silenced by tumor-specific DNA hypermethylation in cancer. The 22nd HCS/the 4th JARI Joint International Symposium. Hiroshima, Japan. 30/August/2012.

(国内)

1. 稲澤譲治:がんにおけるリソソーム分解系の障害. 第21回日本 Cell Death 学会学術集会. 名古屋大学医学部付属病院中央診療棟3階講堂. 愛知. 2012年7月28日.
2. 井上 純, 稲澤譲治:ヒト癌におけるオートファジー関連遺伝子の異常. 第71回日本癌学会学術総会. さっぽろ芸文館. 北海道. 2012年9月19日.
3. 小崎健一, 遠藤寛則, 稲澤譲治:がん DNA メチル異常を指標とした癌抑制遺伝子型 microRNA の探索. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市教育文化会館. 北海道. 2012年9月20日.

(特別講演)

1. 稲澤譲治:よくわかるゲノム解析入門. 第74回日本血液学会学術集会. 国立京都国際会館. 京都. 2012年10月21日.
2. 稲澤譲治:新世代ゲノム解析技術によって浮上するがんのバックシートドライバー. 第5回岐阜大学先端創薬医療シンポジウム・岐阜大学 RNA 創薬研究会 合同シンポジウム～RNA 創薬への掛け橋～. TKP 品川カンファレンスセンター. 東京. 2012年12月7日.
3. 横井左奈, 稲澤譲治:がんのゲノム医学入門. 日本人類遺伝学会第57回大会. 京王プラザホテル. 東京. 2012年10月25日.

研究助成金

1. 稲澤譲治:文部科学省科研費 新学術領域研究「がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索」代表
2. 稲澤譲治:(独)日本学術振興会 基盤研究 A「がんのゲノム・エピゲノム解析に基づく個性診断法の開発」代表
3. 稲澤譲治:文部科学省 科学技術試験研究委託事業「ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療(胃がんの個別化医療を目指した新規胃がん関連遺伝子の探索と同定)」代表
4. 稲澤譲治:文部科学省 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「食道扁平上皮癌の新規治療標的分子と診断バイオマーカーの同定」代表
5. 稲澤譲治:厚生労働省科研費 第3次対がん総合戦略研究事業「網羅的なゲノム異常解析と詳細な臨床情報に基づく、ヒトがんの多様な多段階発がん過程の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究」分担

6. 稲澤譲治:文部科学省科研費 新学術領域研究「領域の研究方針の策定」分担
7. 稲澤譲治:(独)日本学術振興会 基盤研究 B「食道扁平上皮癌の新たな治療体型の構築を目指した統合的ゲノム・エピゲノム解析」分担
8. 小崎健一:(独)日本学術振興会 基盤研究 B「癌抑制遺伝子型 microRNA の統合的スクリーニングと核酸医薬への応用」代表
9. 井上 純:(独)日本学術振興会 基盤研究 B「神経芽腫における自然退縮の分子メカニズムの解明」代表
10. 林 深:(独)日本学術振興会 若手研究 B「共通のゲノム異常に基因する新規症候群の定義と病態解析」代表
11. 井上 純:厚生労働省科研費 第3次対がん総合戦略「オートファジー活性を指標とした癌個別化医療の分子基盤に関する研究」代表
12. 林 深:厚生労働省科研費 障害者対策総合研究事業「原因不明の精神遅滞の病態解明を目指した統合的ゲノム解析」代表

その他

(受賞)

1. 小崎健一:(公財)大阪癌研究会 平成24年度一般学術研究助成金 受賞
2. 古田 蘭子:東京医科歯科大学グローバル COE (GCOE) プログラム 研究発表「Excellent Presentation・Special Award」受賞
3. 上杉篤史(大学院医歯学総合研究科博士課程 平成22年度卒業):平成23年度難治疾患研究所優秀論文賞
4. 鶴田智彦(大学院特別研究学生 平成22年度卒業):平成23年度難治疾患研究所優秀論文賞
5. 林 深:平成23年度大学院生・若手研究者研究発表会で若手研究者部門1位
6. 原園陽介:平成23年度大学院生・若手研究者研究発表会で大学院生部門2位
7. 古田 蘭子:平成23年度大学院生・若手研究者研究発表会で大学院生部門3位
8. 山本信祐:平成23年度大学院生・若手研究者研究発表会でベストディスカッション賞
9. 鶴田智彦(現・永寿総合病院産婦人科勤務):平成23年度日本産科婦人科学会「優秀論文賞婦人科腫瘍学部門」受賞

(主催セミナー)

1. 第22回癌ゲノムサイエンス研究会,東京医科歯科大学. 2012年2月23日.
2. 第23回癌ゲノムサイエンス研究会,東京医科歯科大学. 2012年6月21日.
3. 平成24年度文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」. がん若手研究者ワークショップ. 蓼科グランドホテル 滝の湯. 長野. 2012年9月5日～8日.

(特許)

<特許取得・国内>

1. 2012年10月26日、特許第5116026号、「癌の検出方法および癌抑制剤」、稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢、東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、特願2008-012256
 2. 2012年7月27日、特許第5044837号、「食道癌の検出方法」、稲澤譲治、井本逸勢、田中浩司、津田均、東京医科歯科大学・株式会社ビー・エム・エル、特願2006-303331
 3. 2012年6月1日、特許第5002749号、「癌抑制剤」、稲澤譲治・井本逸勢・和泉宏幸・横井左奈、東京医科歯科大学・富士フィルム株式会社、特願2006-078786
 4. <特許取得 - 海外(米国)>
 5. 2012年7月10日、登録番号8216785、「神経芽腫の検出方法」、稲澤譲治・井本逸勢・井上 純、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、特願2008-275176
 6. 2012年5月22日、登録番号8183223、「癌の検出方法および癌抑制剤」、稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、特願2008-275176
- <特許取得 - 海外(EP)>
1. 2012年8月15日、登録番号1997910、「卵巣癌の検出方法、及び抑制方法」、稲澤譲治・井本逸勢・菊池良子、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、特願2007-143111

硬組織疾患ゲノム機能解析部門

教授 三木 義男

併任、難治疾患研究所 分子遺伝 教授



口腔癌や骨軟部腫瘍を対象にゲノム科学を応用することによって発癌機構の解明をめざす。特にトランスクリプトーム情報を基盤に生命現象としての癌の解明と同時に、その過程で得られる情報を癌治療に応用し、オーダーメイド医療の実現を目指した研究を展開する。

(A) 骨肉腫における P53 によって誘導されるアポトーシス関連遺伝子の解析

P53 の遺伝子変化は骨肉腫を含め、癌の主な原因だと考えられている。我々は骨肉腫細胞を Microarray と ChIP sequence で分析・比較することで P53 の Ser46 のリン酸化で誘発されるプロアポトーシス遺伝子の研究開発を行い、これまでに、isoform of paralemmin protein (IPP) を取り出すことに成功した。そこで、IPP 蛋白質のアポトーシスを誘発するメカニズムを調べることで骨肉腫等の癌発生に関する研究を行っている。

(B) ヒト乳癌骨転移における切断型 BRCA2 機能の解明

遺伝性乳癌の原因遺伝子産物である BRCA2 タンパク質は、細胞周期を通じて様々な局面に登場するが、そのすべての機能が明らかにされていない。我々は野生型 BRCA2 (分子

量: 384kDa) の他に分子量 240kDa に相当するバンドが検出されることを見出し、これは、BRCA2 が細胞膜結合型マトリクスメタロプロテアーゼ MT1-MMP によって切断されたものであった。この切断型 BRCA2 の抗体作成に成功し、免疫染色にて N 末端から 240k までの切断型 BRCA2 (BRCA2-N) は、細胞周期を通じて細胞質に局在し、240k から C 末端までの切断型 BRCA2 (BRCA2-C) は、核内にドット状に局在したが、野生型 BRCA2 とは異なっていた。このことから切断型 BRCA2 は、野生型 BRCA2 とは異なる機能を有する可能性が示唆され、タンパク質レベルでの BRCA2 の異常と乳癌の発症メカニズムや骨転移との関連性を解明する研究に重要であると考えている。

原著論文

1. Kawazu, M., Ueno, T., Kontani, K., Ogita, Y., Ando, M., Fukumura, K., Yamato, A., Soda, M., Takeuchi, K., Miki, Y., Yamaguchi, H., Yasuda, T., Naoe, T., Yamashita, Y., Katada, T., Choi, Y.L. and Mano, H. (2013) Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
2. Wang, L., Tsutsumi, S., Kawaguchi, T., Nagasaki, K., Tatsuno, K., Yamamoto, S., Sang, F., Sonoda, K., Sugawara, M., Saiura, A., Hirono, S., Yamaue, H., Miki, Y., Isomura, M., Totoki, Y., Nagae, G., Isagawa, T., Ueda, H., Murayama-Hosokawa, S., Shibata, T., Sakamoto, H., Kanai, Y., Kaneda, A., Noda, T. and Aburatani, H. (2012) Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res*, 22, 208-19.
3. Taira, N., Mimoto, R., Kurata, M., Yamaguchi, T., Kitagawa, M., Miki, Y. and Yoshida, K. (2012) DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and

- c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin Invest*, 122, 859-72.
4. Suzuki, K., Dashzeveg, N., Lu, Z.G., Taira, N., Miki, Y. and Yoshida, K. (2012) Programmed cell death 6, a novel p53-responsive gene, targets to the nucleus in the apoptotic response to DNA damage. *Cancer Sci*, 103, 1788-94.
 5. Satoh, Y., Sugai, S., Uehara, H., Mun, M., Sakao, Y., Okumura, S., Nakagawa, K., Ishikawa, Y., Miki, Y. and Miyata, S. (2012) Clinical impact of intraoperative detection of carcinoembryonic antigen mRNA in pleural lavage specimens from nonsmall cell lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60, 533-40.
 6. Sakamoto, K., Fujii, T., Kawachi, H., Miki, Y., Omura, K., Morita, K., Kayamori, K., Katsube, K. and Yamaguchi, A. (2012) Reduction of NOTCH1 expression pertains to maturation abnormalities of keratinocytes in squamous neoplasms. *Lab Invest*, 92, 688-702.
 7. Khanom, R., Sakamoto, K., Pal, S.K., Shimada, Y., Morita, K., Omura, K., Miki, Y. and Yamaguchi, A. (2012) Expression of basal cell keratin 15 and keratin 19 in oral squamous neoplasms represents diverse pathophysiologies. *Histol Histopathol*, 27, 949-59.
 8. Iyevleva, A.G., Kuligina, E., Mitiushkina, N.V., Togo, A.V., Miki, Y. and Imyanitov, E.N. (2012) High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*, 131, 1049-59.
 9. Elgazzar, S., Zembutsu, H., Takahashi, A., Kubo, M., Aki, F., Hirata, K., Takatsuka, Y., Okazaki, M., Ohsumi, S., Yamakawa, T., Sasa, M., Katagiri, T., Miki, Y. and Nakamura, Y. (2012) A genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese. *J Hum Genet*, 57, 766-71.

学会(国際)

1. Miyaguchi K , Miki Y, Nakanishi A ; Phosphorylation of BRCA2 by Akt is involved in BRCA2-14-3-3 gamma interaction related to centrosome dynamics . 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, Kanazawa, 2012/11/15-17

学会(国内)

1. 三木 義男, 中西 啓;BRCA2 の新規機能と合成致死理論に基づく新規乳癌治療法開発の可能性. 第20回日本乳癌学会学術総会、熊本市、2012年6月28-30日
2. 三木 義男, 中西 啓;Hereditary breast/ovarian cancer -New development of the molecular diagnosis and treatment- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群・分子診断・治療の新たな展開-. 第71回日本癌学会学術総会シンポジウム、札幌市、2012年9月19日-21日

口腔領域疾患・病理情報解析部門

研究教授 津田 均

併任、国立がんセンター中央病院臨床
検査部 病理検査室



形態学的なアプローチにより口腔領域疾患、硬組織腫瘍の病理学的研究を進めている。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色組織標本の検鏡や免疫組織化学法による分子変化の同定を行い、定量 RT-PCR 法やウエスタンブロット法による mRNA やたんぱく質のデータと比較している。また FISH 法等により腫瘍におけるゲノムレベルの異常を同定し、頭頸部悪性腫瘍のほか、乳癌、膵癌、肝癌、卵巣癌、消化器癌などの診断マーカーや治療標的分子を見出した。咽頭癌症例、細胞株でも同様のアプローチによる検討を行って SMYD2 などの分子の解析を進めている。他部門とも共同研究を行い、特に免疫組織化学による腫瘍組織における発現スクリーニング、マイクロダイセクションの際の癌細胞の同定などを担当してきた。

原著論文

1. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Fujiwara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 132(3): 793-805, 2012.
2. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Histological grading of ovarian clear cell adenocarcinoma: proposal for a simple and reproducible grouping system based on tumor growth architecture. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 31(2): 116-124, 2012.
3. Yamamoto S, Tsuda H, Miyai K, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Accumulative copy number increase of MET gene drives the tumor development and histological progression in a subset of ovarian clear-cell adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 25(1): 122-130, 2012.
4. Takeshita T, Tsuda H, Moriya T, Yamasaki T, Asakawa H, Ueda S, Sato K, Aida S, Tamai S, Matsubara O, Hase K, Yamamoto J. Clinical implication of occult metastases or isolated tumor cells in sentinel and non-sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer: a serial step section analysis with long-term follow-up. *Ann. Surg. Oncol.* 19(4): 1160-1166, 2012.
5. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod. Pathol.* 25(4): 615-624, 2012.
6. Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Takano M, Tamai S, Imoto I, Inazawa J, Yamada Y, Matsubara O. ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinoma *Histopathology* 60(7):1073-1083, 2012.
7. Tsuta K, Kozu Y, Mimae T, Yoshida A, Kohno T, Sekine I, Tamura Y, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. c-Met and phosphor-Met expressions and MET gene copy alterations in non-small cell lung carcinomas. *J. Thorac. Oncol.* 7(2):331-339, 2012.
8. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 460(1):77-87, 2012.
9. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Beppu Y, Fukayama M, Tsuda H, Shibata T. MDM2 and CDK4 immunohistochemical coexpression in high-grade osteosarcoma: correlation with a dedifferentiated subtype. *Am. J. Surg. Pathol.*

- 36(3): 423-431, 2012.
10. Einama T, Ueda S, Tsuda H, Hatsuse K, Yamamoto J, Matsubara O, Todo S. Membranous and cytoplasmic expression of epidermal growth factor receptor in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Exp. Ther. Med.* 3(6): 931-936, 2012.
 11. Yoshida M, Tsuda H, Yamamoto S, Kinoshita T, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Fukutomi T. Loss of heterozygosity on chromosome 16q suggests malignancy in core needle biopsy specimens of intraductal papillary breast lesions. *Virchows Arch.* 460(5): 497-504, 2012.
 12. Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, Fukayama M, Furuta K, Tsuda H. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 36(7): 993-999, 2012.
 13. Mima T, Tsuta K, Yoshida A, Maeshima AM, Okada M, Asamura H, Kondo T, Tsuda H. Cathepsin D as a potential prognostic marker for lung adenocarcinoma. *Pathol. Res. Pract.* 208(9): 534-540, 2012.
 14. Masushima AM, Tsuta K, Asamura H, Tsuda H. Prognostic implication of metastasis limited to segmental (level 13) and/or subsegmental (level 14) lymph nodes in patients with surgically resected nonsmall cell lung carcinoma and pathologic N1 lymph node status. *Cancer* 118(18): 4512-4518, 2012.
 15. Tsuda H. Our expert highlights the most important research articles across the spectrum of topics relevant to the field of genetics and pathology of breast cancer. *Breast Cancer Manage.* 1(3): 189-190, 2012.
 16. Fukushima S, Narita Y, Shinomiya A, Ohno M, Miyakita Y, Okita Y, Hanakawa K, Ide T, Kayama T, Shibui S, Tsuda H. Unclassified high-grade glioma showing polar spongioblastoma-like pattern with extraneural metastasis after ventriculo-peritoneal shunt: an autopsy case. *Neuropathology* 32(6): 604-610, 2012.
 17. Mima T, Tsuta K, Kondo T, Nitta H, Grogan TM, Okada M, Asamura H, Tsuda H. Protein expression and gene copy number changes of receptor tyrosine kinase in thymomas and thymic carcinomas. *Ann. Oncol.* 23(12): 3129-3137, 2012.
 18. Maeshima AM, Taniguchi H, Maruyama S, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda

H. Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci.* 103(10):1898-1904, 2012.

学会(国内)

1. 津田 均. 講演1 DCIS のグレード分類と遺伝子変化. 第3回 DCIS 研究会、東京、2012年1月.
2. 津田 均. 病理の視点で選択する治療. 第7回久留米大学乳腺道場、久留米、2012年2月.

特別講演、招待講演、シンポジウム

1. 津田 均. 食道扁平上皮癌の疫学とfield cancerization. 第5回東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム、東京、2012年2月.
2. 増田しのぶ、津田 均、秋山 太、鬼島 宏. ワークショップ 乳癌の免疫染色に関する外部精度管理システムの確立. 第101回日本病理学会総会、東京、2012年4月.
3. 津田 均. ランチョンセミナー術前薬物療法症例のリンパ節転移検査における OSNA 法の成績. 第101回日本病理学会総会. 東京、2012年4月.
4. 鹿股直樹、紅林淳一、園尾博司、森谷卓也、清水千佳子、津田 均、青儀健二郎. ワークショップ 1「Luminal タイプの診断と治療」術後補助療法として単独内分泌療法を受けた乳癌患者における予後因子の解析. 第20回日本乳癌学会学術総会、熊本、2012年6月.
5. 津田 均、若井 進、古田 耕. 「シンポジウム乳癌病理診断のpitfall」HER2 FISH のpitfall—Score 2+例について. 第20回日本乳癌学会学術総会、熊本、2012年6月.
6. 津田 均. 多施設共同研究用 RFA 病理効果判定アトラス作成にむけて. 第20回日本乳癌学会学術総会サテライトシンポジウム. 第20回日本乳癌学会学術総会、熊本、2012年6月.
7. 津田 均. 講演 がん対策情報センター病理診断コンサルテーションの現状と課題. 滋賀県病理 ICT 広域連携協議会. 守山市、2012年7月.
8. 津田 均. Intrinsic subtype 分類の病理学的考え方 (Histological significance of intrinsic subtype classification). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、国内合同シンポジウム. 大阪、2012年7月.
9. 前田一郎、津田 均. 症例21~30. 第4回乳腺病理診断研究会セミナー. 乳腺針生検の診断講習会、川崎、2012年8月.
10. 佐々木直志、津田 均. シンポジウム4 DCIS の特性に迫る—細胞診でどこまでわかるか. 第51回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012年11月.
11. 加未恒壽、津田 均、紀川純三、杉山 徹. 要望講演 12 中央病理診断に基づく臨床研究: 卵巣. 病理の立場から: 中央病理判定による組織診断. 第51回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012年11月.

先端診断法開発部門

教授 小村 健

併任、医歯学総合研究科 顎口腔外科
学分野 教授



らバイオマーカーを用いて、口腔がん・前がん病変の早期発見システムの構築、正確な診断に基づいた手術療法における *minimal invasive surgery* の実践を目指している。

特任講師 森田 圭一



口腔がん治療において根治性を確保するために、一定の安全域を設けた切除および頸部リンパ節転移の郭清を中心とした手術療法に、放射線・化学療法を組み合わせる治療が行われてきた。しかし、これまでの診断技術を駆使しても、後発リンパ節転移や生命予後を完全に予測することは難しく、低侵襲治療やオーダーメイド治療実現のために、より正確な予測を可能にする診断技術が必要になってきている。

そこで当部門は、口腔がんおよび口腔前がん病変を対象とし、トップレベルの治療成績と豊富な臨床データをもとに、基礎と臨床のトランスレーションリサーチを推進し、エビデンスに基づいた先端的診断法の開発を目標とする。現在、臨床における病変組織のサンプリングおよびデータベース化をすすめ、当センター内他部門や他施設との共同研究を中心に、同組織サンプルや培養細胞株を用いた遺伝子およびタンパク解析を行っている。その中には、含嗽による剥離細胞を利用した新規口腔がん検診法の開発、網羅的解析により抽出した遺伝子の機能解析、プロテオミクスによるバイオマーカー開発やリンパ節転移予測分子の検討が含まれる。当部門としては、これ

原著論文(英文)

1. Hanabata Y, Nakajima Y, Morita KI, Kayamori K, Omura K: Coexpression of SGLT1 and EGFR is associated with tumor differentiation in oral squamous cell carcinoma. *Odontology*. 100(2):156-163, 2012.
2. Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, Harada H, Shibuya H, Kurabayashi T: Preoperative predictive model of cervical lymph node metastasis combining fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computerized tomography findings and clinical factors in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 113(2):274-282, 2012.
3. Mochizuki Y, Omura K, Hirai H, Kugimoto T, Osako T, Taguchi T: Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report. *J Inflamm Res*. 5:29-35, 2012.
4. Sakamoto K, Fujii T, Kawachi H, Miki Y, Omura K, Morita K, Kayamori K, Katsube K, Yamaguchi A: Reduction of NOTCH1 expression pertains to maturation abnormalities of keratinocytes in squamous neoplasms. *Lab Invest*. 92(5):688-702, 2012.
5. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita KI, Omura K: Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med*. 41(9):682-688, 2012.
6. Khanom R, Sakamoto K, Pal SK, Shimada Y, Morita K, Omura K, Miki Y, Yamaguchi A: Expression of basal cell keratin 15 and keratin 19 in oral squamous neoplasms represents diverse pathophysiologies. *Histol Histopathol*. 27(7):949-959, 2012.
7. Suzuki M, Hatsuse H, Nagao K, Takayama Y, Kameyama K, Kabasawa Y, Omura K, Yoshida M,

- Fujii K, Miyashita T: Selective haploinsufficiency of longer isoforms of PTCH1 protein can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome *J Hum Genet.* 57(7):422-426, 2012.
8. Kugimoto T, Morita K, Omura K: Development of oral cancer screening test by detection of squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells. *Oral Oncol.* 48(9):794-798, 2012.
 9. Tsushima F, Sawai T, Kayamori K, Okada N, Omura K. Schwannoma in the floor of the mouth: A case report and clinicopathological studies of 10 cases in the oral region. *Journal of Oral and maxillofacial surgery, Medicine, and Pathology.* 24:175-179, 2012.
 10. Izumo T, Kirita T, Arijii E, Ozeki S, Okada N, Okabe S, Okazaki Y, Omura K, Kusama M, Sato T: General rules for clinical and pathological studies on oral cancer: A synopsis. *Jpn J Clin Oncol.* 42(11):1099-1109, 2012.
 11. Matsumoto K, Morita KI, Jinno S, Omura K: Sensory changes after tongue reduction for macroglossia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Aug 15. [Epub ahead of print]
 12. Shimada Y, Morita KI, Kabasawa Y, Taguchi T, Omura K: Clinical manifestations and treatment for keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a study in 25 Japanese patients. *J Oral Pathol Med.* 2012 Aug 8. [Epub ahead of print]
 13. Kabasawa Y, Sato M, Kikuchi T, Sato Y, Takahashi Y, Higuchi Y, Omura K: Analysis and comparison of clinical results of bilateral sagittal split ramus osteotomy performed with the use of monocortical locking plate fixation or bicortical screw fixation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jul. [Epub ahead of print]
 6. 田中香衣, 小村 健, 原田浩之, 岡田憲彦: 口腔内小唾液腺癌 45 例の臨床的検討. *日本口腔腫瘍学会誌* 24(1):21-27, 2012.
 7. 上杉篤史, 丸川恵理子, 丸岡 豊, 小村 健: 三叉神経第 II・III 枝領域帯状疱疹後に下顎歯槽骨壊死と歯の脱落が続発した HIV 感染者の 1 例. *日本口腔科学会雑誌* 61(3):275-282, 2012.
 8. 吉本光洋: 口腔白板症における FADD ゲノム増幅検出. *口腔病学会雑誌* 79(2):71-81, 2012.
 9. 新谷 悟, 小村 健, 久保田英朗, 金子明寛, 覚道健治, 山下徹郎, 中嶋頼俊, 今井 裕, 伊能智明, 山本英雄, 綿貫 圭, 平木昭光, 岩永賢二郎, 神部芳則, 坂田秀雄: 抜歯後疼痛に対する JNS013 (トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠) の臨床評価 - 各配合成分の単独投与との二重盲検比較試験 - *日本口腔外科学会雑誌* 58(3):110-122, 2012.
 10. 島本裕彰, 小村 健, 原田浩之: 口腔多発扁平上皮癌症例の臨床的検討. *頭頸部癌* 38(1):1-5, 2012.
 11. 島本裕彰, 小村 健: 顎下部の石灰化物. *Dental Diamond* 37(4):121-122, 2012.
 12. 小村 健: 学会が求める口腔がん専門医像. *日本口腔腫瘍学会誌* 24(2):35-37, 2012.

学会(国際)

1. Shimada Y: Genetic etiology of keratocystic odontogenic tumor (KCOT). The 6th Global COE International Symposium - Molecular Control of Bone Remodeling -. January 23-25, 2012, Tokyo, Japan.
2. Shirakawa J, Ezura I, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Omura K, Noda M: Both the PTH-induced and fluid-flow induced osteoblast proliferation are associated with up-regulation of CyclinD1 expression. The 6th Global COE International Symposium - Molecular Control of Bone Remodeling -. January 23-25, 2012, Tokyo, Japan. 示説
3. Yamamoto S, Inoue J, Bai H, Kawano T, Inazawa J: A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012. March 31-April 4, 2012, Chicago, USA. 示説
4. Tsushima F, Sakurai J, Omura K: Clinical evaluation of malignant transformation in oral leukoplakia. The 2nd Tri-University Consortium on Oral science and Education. July 27-28, 2012, Beijing, China. 口演
5. Shimada Y, Sakamoto K, Morita KI, Kabasawa Y, Omura K, Yamaguchi A: Role of SUFU and PTCH2 genes in pathogenesis of keratocystic odontogenic tumor. The 2nd Tri-University Consortium on Oral Science and Education. July 27-28, 2012, Beijing, China.

原著論文(和文)

1. 田口貴英, 森田圭一, 島田泰如, 小村 健: 角化嚢胞性歯原性腫瘍再発に関する臨床的検討. *日本口腔腫瘍学会雑誌* 24(1):9-19, 2012.
2. 工藤雅範, 小村 健, 原田浩之, 岡田憲彦: 上顎洞と鼻腔を広範に占拠した石灰化嚢胞性歯原性腫瘍の 1 例. *日本口腔腫瘍学会誌* 24(2):49-54, 2012.
3. 山本信祐, 島本裕彰, 岡田憲彦, 小村 健: 頬部に生じた多形腺腫由来癌の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 58(6):395-399, 2012.
4. 高原楠旻, 今井英樹, 中川 聡, 角倉可奈子, 小村 健: 関節隆起形成術を適応した片側性陳旧性顎関節脱臼の 1 例. *日本顎関節学会雑誌* 24(2):105-110, 2012.
5. 中川 聡, 高原楠旻, 吉本光洋, 小村 健: 下顎頭に発生した内軟骨種の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 58(2):82-86, 2012.

6. Kabasawa Y, Sato M, Kikuchi Y, Sato Y, Takahara Y, Matsushita Y, Kimura A, Omura K: Analysis of facial nerve palsy after orthognathic surgery. XXI Congress of the European association for cranio-maxillofacial surgery. September 11-15, 2012, Dubrovnik, Croatia. 口演
7. Marukawa E, Takahashi Y, Hatakeyama I, Omura K : Application of beta-tricalcium phosphate/collagen composites to extraction socket preservation: an experimental study in canine maxilla. AAOMS 94th Annual Meeting, September 10-15, 2012, San Diego, USA. 示説
8. Shimada Y, Sakamoto K, Morita KI, Kabasawa Y, Omura K, Yamaguchi A: Loss of heterozygosity of SUFU or PTCH2 locus associates with keratocystic odontogenic tumor. The 34th American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) Annual Meeting 2012. October 12-15, 2012, Minneapolis, USA. 示説
9. Shirakawa J, Ezural Y, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Omura K, Noda M: PTH Enhances Mechanical Stress-induced Osteoblast Proliferation in Calvarial Derived Osteoblasts via Up-regulation of CyclinD1 Expression. American Society for Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting. October 12-15, 2012, Minneapolis, USA. 示説
10. Marukawa E, Takahashi Y, Hatakeyama I, Omura K: Evaluation of bone regeneration induced by uncultured bone marrow aspirate concentrate. 10th Asian congress on oral and maxillofacial surgery. November 15-18, 2012. Bali, Indonesia. 口演
11. Kudoh M, Omura K, Harada H, Ishii Y, Matsumoto K, Suzuki K: A case of epidermoid cyst arising in the submandibular region. 10th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. November 15-18, 2012, Bali, Indonesia. 口演
5. 上林功樹, 藤巻拓郎, 島田泰如, 中島雄介, 根岸貴志, 市田祐之, 玉城宏一, 横山利幸, 小村 健, 村上晶: 眼瞼基底細胞癌を発症した Gorlin 症候群の 1 例. 第 116 回日本眼科学会総会 2012 年 4 月 5-8 日 東京
6. 工藤雅範, 石井良昌, 津島文彦, 根岸綾子, 松本佳奈子, 原田浩之, 小村 健: 口唇に発生した多形腺腫の 3 例. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 16-18 日 広島市
7. 田口貴英, 島本裕彰, 小村 健: 下顎骨に生じたエナメル上皮線維歯牙腫の一例. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
8. 尾田誠一郎, 丸川恵理子, 小村 健: 当科における外傷歯の臨床的検討. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
9. 平井秀明, 原田浩之, 島本裕章, 富岡寛文, 小村 健: 免疫抑制剤およびステロイド服用中の口腔領域扁平上皮癌症例の臨床的検討. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
10. 林 孝文, 富岡寛文, 小村 健, 柳 文修, 浅海淳一, 筑井 徹, 吉浦一紀, 南雲達人, 新谷 悟, 有地淑子, 有地榮一郎, 湯浅賢治, 楠川仁悟, 野口忠秀, 草間幹夫, 石井純一, 山根正之: 舌癌深達度エコー評価基準の策定. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
11. 富岡寛文, 金親あや乃, 原田浩之, 小村 健: 毛細血管拡張性運動失調症小児の舌に発生した悪性リンパ腫の 1 例. 第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
12. 望月裕美, 丸川恵理子, 小村 健, 原田浩之, 島本裕彰, 高橋幸伸: 下顎再建施行患者における術前後の口腔機能変化の検討. 第 66 回日本口腔科学会総会 2012 年 5 月 17-18 日 広島市
13. 森田圭一, 根岸綾子, 今泉史子, 小村 健: 当科における過去 11 年間の口唇裂・口蓋裂患者に対する手術の検討. 第 36 回日本口蓋裂学会総会 2012 年 5 月 24-25 日 京都市
14. 森田圭一, プラディット ルンジャタムカヤヌント, 松川 祥, 林 深, 小崎健一, 稲澤謙治, 小村 健: 口腔扁平上皮癌の FFPE 組織を用いたゲノムコピー数異常解析. 第 36 回日本頭頸部癌学会 2012 年 6 月 7-8 日 松江市
15. 島本裕彰, 小村 健, 原田浩之, 中島雄介, 富岡寛文, 田中香衣, 金親あや乃, 平井秀明: 口腔扁平上皮癌頭頸部リンパ節転移高度進展例の検討. 第 36 回日本頭頸部癌学会 2012 年 6 月 7-8 日 松江市
16. 大迫利光, 小村 健, 原田浩之, 島本裕彰: 口腔扁平上皮癌におけるセンチネルリンパ節生検. 第 36 回日本頭頸部癌学会 2012 年 6 月 7-8 日 松江市
17. 原田浩之, 小村 健, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 釘本琢磨, 大迫利光: 口底扁平上皮癌における原発巣再発の臨床的検討. 第 36 回日本頭頸部癌学会 2012 年 6 月 7-8 日 松江市
18. 丸川恵理子, 高橋幸伸, 島山一朗, 小村 健: 濃縮

学会(国内)

1. 釘本琢磨, 森田圭一, 小村 健: 含嗽による剥離細胞を用いた口腔がん検出法の開発. 第 30 回日本口腔腫瘍学会総会 2012 年 1 月 26-27 日 さいたま市
2. 大迫利光, 小村 健, 原田浩之, 島本裕彰: 口腔扁平上皮癌におけるセンチネルリンパ節生検. 第 30 回日本口腔腫瘍学会総会 2012 年 1 月 26-27 日 さいたま市
3. 佐藤 潔, 坂本 啓, 栢森 高, 小村 健, 山口 朗: 口腔扁平上皮癌による骨破壊には腫瘍細胞と間質細胞が産生する RANKL が関与する. 第 30 回日本口腔腫瘍学会総会 2012 年 1 月 26-27 日 さいたま市
4. 工藤雅範, 松本佳奈子, 大久保重耶, 石井良昌: 緊急治療を要した高齢者急性型突発性血小板減少性紫斑病の 1 例. 第 21 回日本有病者歯科医療学会総会 2012 年 3 月 16-18 日 宇都宮市

- 非培養自己骨髄細胞と β -TCPを用いた異所性骨誘導能の検討. 第 11 回日本再生医療学会 6 月 12-14 日 横浜市
19. 佐藤 昌, 樺沢勇司, 高原楠旻, 木村 敦, 佐藤百合子, 菊池 剛, 樋口佑輔, 小村 健: 顎矯正手術に対する自己血輸血の検討. 第 22 回日本顎変形症学会総会 2012 年 6 月 18-19 日 福岡市
 20. 樺沢勇司, 佐藤 昌, 高原楠旻, 菊池 剛, 佐藤百合子, 樋口佑輔, 木村 敦, 小村 健: 顎矯正手術後に生じた顔面神経麻痺の検討. 第 22 回日本顎変形症学会総会 2012 年 6 月 18-19 日 福岡市
 21. 後藤 哲, 稲原英恵, 里見徳久, 佐藤 工, 小枝聡子, 長坂 浩, 川村 仁: 当科で行っている変法下顎枝逆 L 字型骨きり術における術後下唇知覚異常の出現について. 第 22 回日本顎変形症学会総会 2012 年 6 月 18-19 日 福岡市
 22. 須田里香, 今井英樹: 巨大な鼻口蓋管嚢胞の 2 例. 第 193 回日本口腔外科学会関東地方会 2012 年 6 月 30 日 所沢市
 23. 釘本琢磨, 平井秀明, 角倉可奈子, 津島文彦, 島本裕彰, 原田浩之, 小村 健: 下顎骨内に進展した下顎神経鞘腫の 1 例. 第 193 回日本口腔外科学会関東地方会 2012 年 6 月 30 日 所沢市
 24. 高原楠旻, 今井英樹, 中川 聡, 角倉可奈子, 櫻井仁亨, 小村 健: 当科における間欠的クローズドロックの臨床的検討. 第 25 回日本顎関節学会総会 2012 年 7 月 14-15 日 札幌市
 25. 今井英樹, 高原楠旻, 角倉可奈子, 中川 聡, 須田里香, 櫻井仁亨, 塚原宏泰, 依田 泰, 宮村壽一, 小村 健: 閉口障害の病態分類に関する検討. 第 25 回日本顎関節学会総会 2012 年 7 月 14-15 日 札幌市
 26. 角倉可奈子, 今井英樹, 高原楠旻, 中川 聡, 小村 健: 顎関節部に発生したガングリオンの 1 例. 第 25 回日本顎関節学会総会 2012 年 7 月 14-15 日 札幌市
 27. 中川 聡, 高原楠旻, 角倉可奈子, 今井英樹, 小村 健: 急性と慢性に分類した顎関節クローズドロックの臨床的検討. 第 25 回日本顎関節学会総会 2012 年 7 月 14-15 日 札幌市
 28. 佐藤 潔, 李 智媛, 飯村忠浩, 保田尚孝, 伊東昌子, 小村 健, 山口 朗: 口腔癌による骨破壊では間質細胞と癌細胞の両者が産生する RANKL が重要である. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 2012 年 7 月 19-21 日 東京
 29. 白川純平, 江面陽一, 中元哲也, 早田匡芳, 納富拓也, 小村 健, 野田政樹: PTH 及びメカニカルストレスによる骨芽細胞におけるサイクリン D1 発現の検討. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 2012 年 7 月 19-21 日 東京
 30. 丸川恵理子, 小村 健, 佐藤 昌, 釘本琢磨, 持田薫利: retromandibular transparotid approach による下顎骨関節突起骨折の治療経験. 第 14 回日本口腔顎顔面外傷学会総会 2012 年 7 月 21 日 新潟市
 31. 吉住 結, 中根綾子, 庄司仁孝, 村田志乃, 中久木康一, 小川奈美, 平井秀明, 三串伸哉, 寺中 智, 梅田慈子, 棚木紫緒, 高島真徳, 鈴木瑠璃子, 齋藤有美, 友利和歌子, 高橋ひとみ, 関田俊明, 原田 清, 小村 健, 大渡凡人: 口腔腫瘍切除再建後の嚥下機能訓練バス導入による効果～術前における嚥下機能評価の有用性について～. 第 17 回・第 18 回共催日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 2012 年 8 月 31 日-9 月 1 日 札幌市
 32. 樋口佑輔, 樺沢勇司, 柳下和慶, 小村 健: 当科における顎骨骨髓炎に対する高気圧酸素療法の検討. 第 46 回 NPO 法人日本口腔科学会関東地方会 2012 年 9 月 8 日 川崎市
 33. 磯部 薫, 生田 稔, 向山 仁, 小村 健: 診断に苦慮した特発性非典型的の三叉神経痛の 3 例. 第 46 回 NPO 法人日本口腔科学会関東地方会 2012 年 9 月 8 日 川崎市
 34. 山本信祐, 井上 純, 小村 健, 小崎健一, 稲澤譲治: Identification of microRNAs negatively regulating NRF2 pathway. 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19-21 日 札幌市
 35. 櫻井仁亨, 津島文彦, 上杉篤史, 尾田誠一郎, 佐藤 昌, 原田浩之, 小村 健: 白板症 871 例の臨床的検討. 第 22 回日本口腔内科学会 2012 年 9 月 21 日 東京
 36. 小井田奈美, 櫻井仁亨, 渡邊大介, 小村 健: 同種骨髄移植後に生じたサイトメガロウイルス感染を伴った口内炎の 1 例. 第 22 回日本口腔内科学会 2012 年 9 月 21 日 東京
 37. 丸川恵理子, 高橋幸伸, 畠山一朗, 小村 健: 幹細胞・フィブリン含有濃縮骨髄穿刺液を用いた骨誘導能の検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
 38. 樺沢勇司, 佐藤 昌, 菊池 剛, 佐藤百合子, 高原楠旻, 樋口佑輔, 松下善彦, 木村 敦, 小村 健: 下顎枝矢状分割術における骨分割と骨片固定に関連して生じた偶発症の検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
 39. 高原楠旻, 樺沢勇司, 佐藤 昌, 樋口佑輔, 木村 敦, 松下善彦, 佐藤百合子, 小村 健: MRI を用いた下顎枝矢状分割術早期の顎関節への影響についての検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
 40. 原田浩之, 小村 健, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 釘本琢磨, 大迫利光: 舌扁平上皮癌 N0 症例の頸部後発転移に関する臨床病理学的検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
 41. 小村 健, 原田浩之, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 平井秀明, 釘本琢磨: 445 遊離組織移植の成績と合併症. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
 42. 中島雄介, 原田浩之, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 平井秀明, 釘本琢磨, 大迫利光, 田口貴英, 小村 健: 舌扁平上皮癌の生検方法による治療成績の検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市

43. 島本裕彰, 小村 健, 田口貴英, 釘本琢磨, 平井秀明, 富岡寛文, 田中香衣, 中島雄介, 原田浩之:80 歳以上の高齢者口腔癌症例の検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
44. 富岡寛文, 小村 健, 釘本琢磨, 平井秀明, 望月裕美, 田中香衣, 島本裕彰, 中島雄介, 原田浩之:下顎歯肉扁平上皮癌 114 例の顎骨浸潤に関する検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
45. 工藤雅範, 松本佳奈子, 石井良昌, 原田浩之, 小村 健:下唇に発生した被角血管腫の 2 例. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
46. 津島文彦, 櫻井仁亨, 佐藤 昌, 尾田誠一郎, 小村 健:口腔白斑症の癌化に対する臨床的検討. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
47. 島田泰如, 樺沢勇司, 森田圭一, 小村 健, 山口 朗:角化嚢胞性歯原性腫瘍の発生と SUFU, PTCH2 遺伝子の関連性. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
48. 森田圭一, 根岸綾子, 小村 健: 一期的両側唇裂形成手術のための術前鼻歯槽形成(PNAM). 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
49. 澤井俊宏, 熊倉 亮, 小村 健: 同時性に認めた両側耳下腺多形腺腫の 1 例. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
50. 宮崎英隆, 金 舞, 中島雄介, 牧口貴哉, 早田隆司, 宇田川雅敏, 樺沢勇司, 小村 健, 横尾 聡: 組織内レーザー照射法による血管病変の治療. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
51. 島田泰如, 坂本 啓, 樺沢勇司, 森田圭一, 小村 健, 山口 朗: 角化嚢胞性歯原性腫瘍におけるヘッジホッグ関連因子の解析. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012 年 10 月 25-27 日 東京
52. 森田圭一, ブラディット ルシャタムカヤメント, 松川 祥, 林 深, 小崎健一, 稲澤譲治, 小村 健: 舌扁平上皮癌後発頸部リンパ節転移症例の FFPE 組織を用いたゲノムコピー数異常解析. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25-27 日 横浜市
53. 畠山一朗, 丸川恵理子, 高橋幸伸, 小村 健: イヌ抜歯窩における PPP(platelet poor plasma), PRF(platelet rich fibrin), PRP(platelet rich plasma)の効果の違い. 第 4 回多血小板血漿(PRP)療法研究会 2012 年 11 月 25 日 豊中市
54. 畠山一朗, 丸川恵理子, 高橋幸伸, 小村 健: イヌ抜歯窩治療過程における PPP(platelet poor plasma), PRP(platelet rich plasma), PRF(platelet rich fibrin)の効果. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 年 11 月 26-27 日 仙台市
55. 松川 祥, 森田圭一, 小村 健: 口腔扁平上皮癌のプロテオーム解析. 第 77 回口腔病学会学術大会 2012 年 11 月 30 日-12 月 1 日 東京
56. 丸川恵理子, 小村 健: β -TCP(オスフェリオン®)による顎骨再生部へのインプラント治療. 第 16 回日本顎顔面インプラント学会 2012 年 12 月 1-2 日 北九州市
57. 望月裕美, 小村 健, 津島文彦, 今泉文子, 高原楠旻, 坂本 啓, 出雲俊之: 下顎骨正中部に生じた悪性リンパ腫の 1 例. 第 194 回日本口腔外科学会関東支部学術集会 2012 年 12 月 8 日 東京
58. 持田薫利, 田中香衣, 富岡寛文, 丸川恵理子, 小村 健: 慢性硬化性唾液腺炎の加療を契機に他臓器の IgG4 関連疾患が診断・加療された 1 例. 第 194 回日本口腔外科学会関東支部学術集会 2012 年 12 月 8 日 東京
59. 大迫利光, 小村 健, 遠山 怜, 出雲俊之:12 歳女兒の下顎部に生じた desmoid type fibromatosis の 1 例. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24-25 日 東京
60. 望月裕美, 小村 健, 丸川恵理子, 原田浩之, 島本裕彰, 中島雄介, 富岡寛文, 田中香衣, 平井秀明:下顎区域切除, 半側切除後に下顎再建を施行した患者の術後口腔機能と満足度の検討. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24-25 日 東京
61. 田口貴英, 中島雄介, 小村 健: 口腔癌における核内 EGFR の発現解析. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24 日-25 日 東京
62. 田中香衣, 小村 健, 原田浩之, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 平井秀明, 望月裕美, 釘本琢磨: 下唇・下唇下顎切開による口腔・中咽頭がん切除例の検討. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24-25 日 東京
63. 平井秀明, 小村 健, 原田浩之, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 釘本琢磨, 大迫利光, 田口貴英: 舌扁平上皮癌症例における頸部リンパ節転移度と予後の検討. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24-25 日 東京
64. 松川 祥, 森田圭一, 根岸綾子, 尾野雅哉, 山田哲司, 小村 健: 口腔癌の FFPE サンプルを用いた化学療法感受性予測因子に関するプロテオーム解析. 第 31 回口腔腫瘍学会総会 2013 年 1 月 24-25 日 東京

特別講演、招待講演、シンポジウム

1. 小村 健: シンポジウム 日本口腔腫瘍学会が求める口腔がん専門医像. 第 30 回日本口腔腫瘍学会総会 2012 年 1 月 26-27 日 さいたま市
2. 小村 健: BP 製剤および抗血栓療法剤投与患者の歯科治療. 医療連携研修会 奈良県歯科医師会 2012 年 2 月 9 日 奈良市
3. 小村 健: 口腔扁平上皮がん治療の最前線. 第 31 回大学院セミナー第 5 回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム 遺伝疾患と口腔・食道扁平上皮がん研究の最前線 2012 年 2 月 16 日 東京
4. 小村 健: シンポジウム 歯医学融合教育の未来 顎口腔医療を学ぶ意義. 東京医科歯科大学歯医学融合教育開講式 2012 年 4 月 19 日 東京
5. Omura K: Surgical approach and reconstruction in oral cancer. 6th Seminar of Head Neck and

Breast Surgery 2012. May 3, 2012, Bangkok, Thailand.

- 丸川恵理子:ランチョンセミナー 骨再生療法における platelet-rich plasma (PRP) の効果 platelet-poor plasma (PPP), platelet-rich fibrin (PRF)との違いについて 第 36 回日本口蓋裂学会総会 2012 年 5 月 24-25 日 京都市
- 小村 健: 口腔癌 診断と治療の最前線. 平成 24 年度 島根大学がん医療従事者研修会 2012 年 8 月 24 日出雲市
- 小村 健: 口腔がんフォーラム 口腔がん治療の実態. 東京都歯科医師会 2012 年 9 月 2 日 東京
- 小村 健: シンポジウム 口腔がん専門医を中心とした包括的診療体系の構築を目指して「口腔がん専門医制度」の意義と今後の課題. 第 57 回日本口腔外科学会総会 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
- 小村 健: シンポジウム 頭頸部がん治療の過去と未来 泰明期治療から拡大切除再建外科への発展 口腔がんに対する拡大切除. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25-27 日 横浜市
- 小村 健: シンポジウム 歯槽骨・顎骨および口腔欠損の再建と機能回復の進歩 遊離骨皮弁による下顎骨欠損の再建. 第 22 回日本歯科医学会総会 2012 年 11 月 9-11 日 大阪市

研究助成金

- 日本学術振興会科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究「11q13.3増幅ナビゲーションマイクロダイセクト口腔癌ゲノム構造解析」 研究代表者:小村 健 期間:平成 24-25 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 C「ナノサイズパーティクルを用いた口腔癌レセプターターゲットング DDS の開発」 研究代表者:中島雄介 期間:平成 22-24 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 C「組織弾性イメージングを用いた舌扁平上皮癌における術前治療効果の判定」 研究代表者:原田浩之 期間:平成 23-25 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「自己血漿と骨髄間葉系幹細胞を併用したハイブリッドマテリアルによる骨再生療法の検討」 研究代表者:丸川恵理子 期間:平成 23-25 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「11q13.3領域遺伝子増幅と口腔がんストレス応答骨破壊機構」 研究代表者:森田圭一 期間:平成 23-24 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「ゼラチンハイドロゲルを用いた FGF 除放による顎骨延長法の改良」 研究代表者:権沢勇司 期間:平成 24-25 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「パラフィン包埋組織からのプロテオーム解析による新規

唾液腺がんマーカーの開発」 研究代表者:根岸綾子 期間:平成 24-25 年度

- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「新規免疫療法の確立を目指した口腔癌患者に誘導されている多能性免疫担当細胞の解析」 研究代表者:田中香衣 期間:平成 21-24 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「口腔白板症の遺伝子異常解析と癌化予測診断への臨床応用」 研究代表者:栗林悠里 期間:平成 24-26 年度
- 日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 B「食道扁平上皮癌の新たな治療体系の構築を目指した統合的ゲノム・エピゲノム解析」 研究代表者:河野辰幸 研究分担者:小村 健 期間:平成 24-26 年度
- 共同研究費 オリンパス株式会社「機能性生体材料の顎口腔外科分野での応用検討」 研究代表者:小村 健
- 武田科学振興財団研究助成金「自己血漿と骨髄間葉系幹細胞を併用したハイブリッドマテリアルによる骨再生療法の検討」 研究代表者 丸川恵理子

その他

(受賞)

- 佐藤 潔, 坂本 啓, 栢森 高, 小村 健, 山口 朗: 口腔扁平上皮癌による骨破壊には腫瘍細胞と間質細胞が産生する RANKL が関与する. 第 30 回日本口腔腫瘍学会総会優秀ポスター賞 2012 年 1 月 26-27 日 埼玉
- 上杉 篤史: The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. 平成 23 年度難治疾患研究所発表会優秀論文賞 2012 年 3 月 8 日 東京
- 山本 信祐: Identification of microRNAs negatively regulating NRF2 pathway. 平成 23 年度難治疾患研究所発表会ベストディスカッション賞 2012 年 3 月 8 日 東京
- 宮崎英隆, 金 舞, 中島雄介, 牧口貴哉, 早田隆司, 宇田川雅敏, 権沢勇司, 小村 健, 横尾 聡: 組織内レーザー照射法による血管病変の治療. 第 57 回日本口腔外科学会総会 優秀口演発表賞 2012 年 10 月 19-21 日 横浜市
- 松川 祥, 森田圭一, 根岸綾子, 尾野雅哉, 山田哲司, 小村 健: 口腔癌の FFPE サンプルを用いた化学療法感受性予測因子に関するプロテオーム解析. 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会優秀ポスター賞 2013 年 1 月 24-25 日 東京
- 田口貴英, 森田圭一, 島田泰如, 小村 健: 角化嚢胞性歯原性腫瘍再発に関する臨床的検討. 日本口腔腫瘍学会雑誌 24(1):9-19, 2012. 日本口腔腫瘍学会優秀論文賞 2013 年 1 月 24 日 東京

先端治療法開発部門

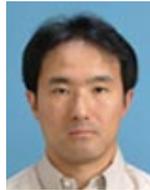
教授 大川 淳

併任、先端医療開発講座
整形外科学分野 教授



非常勤講師 阿江 啓介

併任、がん研究会有明病院
整形外科 部長



特任助教 木村 文子



先端治療開発部門は整形外科からのスタッフおよび硬組織疾患ゲノムセンター特任助教で構成され、骨軟部腫瘍と骨再生をテーマとした研究を目指している。

骨軟部腫瘍の発生頻度は他の癌腫と比べると非常に少ないものの、病理分類は多岐にわたっている。外科治療に関しては手術標本による切除縁の解析により、全体では90%以上の症例で再発を防げる切除範囲が明らかになっている。その結果、近年治療の目標は低い再発率の維持と患肢機能の温存あるいは再建に移行しつつある。そこで、われわれは骨軟部腫瘍ごとの生物学的態度や治療に対する応答多様性に対応するために、多施設共同のバイオリソースバンクを設立して腫瘍の新鮮凍結標本と臨床情報の集積を行ってきた。今後、これを活用して分化の方向性、増殖、浸潤、転移、化学療法応答性など診断、予後判定、治療に関わるバイオマーカーを抽出してオーダーメイド治療を行うことを目指

している。

また、腫瘍切除後の大きな骨欠損に対して、早期に骨組織の再生、再建が可能となる治療法を開発することがもう一つの臨床的課題である。骨欠損の修復には再生医工学の手法が用いられるが、足場材料、骨形成細胞、骨芽細胞分化を促進する薬剤の三者が重要である。足場材料に関しては、多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体を新規開発し、特許取得後、平成25年度から臨床使用が可能となる。また、骨形成に関しては、骨髄由来間葉系細胞(MSCs)の分化能について検討を行い、分化抑制因子の発現をサルノ異所性骨化モデルで確認した。さらに、マイクロアレイ解析や siRNA などの手法を用いて候補因子は絞り込んでいる。また、骨芽細胞の分化に重要な増殖因子のひとつとして BMPs があるが、ヒトなどの高等動物では高濃度が必須とされており、コストの問題でその普及を妨げている要因となっている。そこで、MSCs 分化能の増強因子を探り、デキサメサゾン(DEX)が候補になりうることを確認した。さらに BMPs と DEX を浸透させた人工骨により BMP-2 単独に比較して 2.5~3 倍の骨形成量が得られた。こうした現象のメカニズムを検討することで、より効率的に骨芽細胞分化を促進する手法を見出していく予定である。

原著論文

1. H. Aini, H. Ochi, M. Iwata, A. Okawa, D. Koga, M. Okazaki, A. Sano, and Y. Asou, 'Procyandin B3 Prevents Articular Cartilage Degeneration and Heterotopic Cartilage Formation in a Mouse Surgical Osteoarthritis Model', PLoS ONE, 7 (2012), e37728.
2. K. Fujita, M. Iwasaki, H. Ochi, T. Fukuda, C. Ma, T. Miyamoto, K. Takitani, T. Negishi-Koga, S. Sunamura, T. Kodama, H. Takayanagi, H. Tamai, S. Kato, H. Arai, K. Shinomiya, H. Itoh, A. Okawa,

- and S. Takeda, 'Vitamin E Decreases Bone Mass by Stimulating Osteoclast Fusion', *Nat Med*, 18 (2012), 589-94.
3. S. Ishii, S. Kawabata, S. Tomizawa, M. Tomori, K. Sakaki, K. Shinomiya, K. Sekihara, T. Sato, Y. Adachi, and A. Okawa, 'Conductive Neuromagnetic Fields in the Lumbar Spinal Canal', *Clin Neurophysiol*, 123 (2012), 1656-61.
 4. H. Itoh, Y. Hara, M. Tagawa, T. Kato, H. Ochi, D. Koga, A. Okawa, and Y. Asou, 'Evaluation of the Association between Runt-Related Transcription Factor 2 Expression and Intervertebral Disk Aging in Dogs', *Am J Vet Res*, 73 (2012), 1553-9.
 5. M. Iwasaki, J. Piao, A. Kimura, S. Sato, H. Inose, H. Ochi, Y. Asou, K. Shinomiya, A. Okawa, and S. Takeda, 'Runx2 Haploinsufficiency Ameliorates the Development of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament', *PLoS ONE*, 7 (2012), e43372.
 6. H. Koyanagi, S. Matsumoto, T. Shimoji, T. Tanizawa, K. Ae, K. Shinomiya, A. Okawa, and N. Kawaguchi, 'Long-Term Results from Use of Pasteurized Bone', *J Orthop Sci*, 17 (2012), 605-13.
 7. T. Kuroiwa, T. Yoshii, K. Sakaki, H. Inose, S. Tomizawa, T. Kato, S. Kawabata, K. Shinomiya, and A. Okawa, 'Vertebral Locking Lesion Following Cervical Spine Fracture in Ankylosing Spondylitis', *Orthopedics*, 35 (2012), e1005-8.
 8. W. Li, M. Enomoto, M. Ukegawa, T. Hirai, S. Sotome, Y. Wakabayashi, K. Shinomiya, and A. Okawa, 'Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates', *Plast Reconstr Surg*, 129 (2012), 858-66.
 9. K. Sakai, A. Okawa, M. Takahashi, Y. Arai, S. Kawabata, M. Enomoto, T. Kato, T. Hirai, and K. Shinomiya, 'Five-Year Follow-up Evaluation of Surgical Treatment for Cervical Myelopathy Caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Prospective Comparative Study of Anterior Decompression and Fusion with Floating Method Versus Laminoplasty', *Spine (Phila Pa 1976)*, 37 (2012), 367-76.
 10. K. Sakaki, S. Kawabata, D. Ukegawa, T. Hirai, S. Ishii, M. Tomori, H. Inose, T. Yoshii, S. Tomizawa, T. Kato, K. Shinomiya, and A. Okawa, 'Warning Thresholds on the Basis of Origin of Amplitude Changes in Transcranial Electrical Motor-Evoked Potential Monitoring for Cervical Compression Myelopathy', *Spine (Phila Pa 1976)*, 37 (2012), E913-21.
 11. C. Sawamura, S. Matsumoto, T. Shimoji, K. Ae, and A. Okawa, 'Lymphadenectomy and Histologic Subtype Affect Overall Survival of Soft Tissue Sarcoma Patients with Nodal Metastases', *Clin Orthop Relat Res* (2012).
 12. C. Sawamura, S. Matsumoto, T. Shimoji, K. Ae, T. Tanizawa, T. Gokita, H. Koyanagi, and A. Okawa, 'Indications for and Surgical Complications of Rotationplasty', *J Orthop Sci*, 17 (2012), 775-81.
 13. T. Taniyama, T. Hirai, T. Yamada, M. Yuasa, M. Enomoto, T. Yoshii, T. Kato, S. Kawabata, H. Inose, and A. Okawa, 'Modified K-Line in Mri Predicts Insufficient Decompression of Cervical Laminoplasty', *Spine (Phila Pa 1976)* (2012).
 14. T. Yamada, T. Yoshii, S. Sotome, M. Yuasa, T. Kato, Y. Arai, S. Kawabata, S. Tomizawa, K. Sakaki, T. Hirai, K. Shinomiya, and A. Okawa, 'Hybrid Grafting Using Bone Marrow Aspirate Combined with Porous Beta-Tricalcium Phosphate and Trephine Bone for Lumbar Posterolateral Spinal Fusion: A Prospective, Comparative Study Versus Local Bone Grafting', *Spine (Phila Pa 1976)*, 37 (2012), E174-9.
 15. T. Yamada, T. Yoshii, H. Yoshimura, K. Suzuki, and A. Okawa, 'Upper Limb Amputation Due to a Brachial Arterial Embolism Associated with a Superior Mesenteric Arterial Embolism: A Case Report', *BMC Res Notes*, 5 (2012), 372.
 16. Y. Yamauchi, T. Jinno, D. Koga, Y. Asou, S. Morita, and A. Okawa, 'Comparison of Different Distal Designs of Femoral Components and Their Effects on Bone Remodeling in 1-Stage Bilateral Total Hip Arthroplasty', *J Arthroplasty*, 27 (2012), 1538-43.
 17. T. Yoshii, A. E. Hafeman, J. M. Esparza, A. Okawa, G. Gutierrez, and S. A. Guelcher, 'Local Injection of Lovastatin in Biodegradable Polyurethane Scaffolds Enhances Bone Regeneration in a Critical-Sized Segmental Defect in Rat Femora', *J Tissue Eng Regen Med* (2012).
 18. T. Yoshii, M. Yuasa, S. Sotome, T. Yamada, K. Sakaki, T. Hirai, T. Taniyama, H. Inose, T. Kato, Y. Arai, S. Kawabata, S. Tomizawa, M. Enomoto, K. Shinomiya, and A. Okawa, 'Porous/Dense Composite Hydroxyapatite for Anterior Cervical Discectomy and Fusion', *Spine (Phila Pa 1976)* (2012).

学会(国際)

1. Progressive bone atrophy around a stem with a proximal coating of arc-deposited titanium and hydroxyapatite Tetsuya Jinno, Daisuke Koga, Yoshinori Asou, Sadao Morita, Seiichiro Hasegawa, Masaaki Matsubara, Atsushi

- Okawa, Takeshi Muneta 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 Kyoto-shi
2. How long and how frequently should we follow up patients with soft tissue sarcomas? 25th Annual Meeting of the European MusculoSkeletal Oncology Society Chigusa Sawamura 2012.5.15-16 Bologna,Italy
 3. Hybrid grafting using bone marrow aspirate combined with porous b-tricalcium phosphate and trephine bone for lumbar posterolateral spinal fusion-A prospective, comparative study versus local bone graft Toshitaka Y., Yamada T., Sotome S., Kato T., Tomizawa S., Kawabata S., Okawa A. ISSLS 2012.5 Amsterdam
 4. INTRATHECAL shRNA-AAV9 INHIBITS TARGET PROTEIN EXPRESSION IN THE SPINAL CORD AND DORSAL ROOT GANGLIA OF ADULT MICE (ポスター発表) Takashi Hirai, Mitsuhiro Enomoto, Akira Machida, Hidehiro Mizusawa, Atsushi Okawa, Takanori Yokota 第18回日本遺伝子治療学会 2012.6 熊本
 5. Stress fractures of bowing femoral shaft in the elderly-another cause of atypical femoral fractures Yoto Oh, Yoshiaki Wakabayashi, Yohiro Kurosa, Masafumi Ishizuki, Atsushi Okawa The 13th Biennial Conference International Society for Fracture Repair 2012.11 Kyoto
 6. Tsuyoshi Yamada; Masato Yuasa; Tomokazu Masaoka; Toshitaka Yoshii; Atsushi Okawa; Shinichi Sotome. The effect of the quality of human bone marrow mesenchymal cells (hMSCs) on bone formation. Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, San Antonio, Jan 26-29, 2013
 7. Masato Yuasa, Tsuyoshi Yamada, Tomokazu Masaoka, Toshitaka Yoshii, Kenichi Shinomiya, Atsushi Okawa, Shinichi Sotome. The Synergistic Effects of Dexamethasone and BMP-2 on Osteogenesis in vitro and in vivo. Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, San Antonio, Jan 26-29, 2013
 8. Hirotaka Koyanagi, Shinichi Sotome, Tsuyoshi Yamada, Atsushi Okawa. Massive Bone Reconstruction with Heat-treated Bone Graft loaded Autologous Bone Marrow derived Stromal Cells and β -tricalcium Phosphate Composites in Canine Models. Orthopaedic Research Society 2013 Annual Meeting, San Antonio, Jan 26-29, 2013
- 横浜市
2. 脱臼しない人工股関節全置換術のための手術アプローチの工夫 神野哲也、古賀大介、小谷野岳、高田ちさと、麻生義則、森田定雄、大川淳、宗田大 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 3. 整形外科後期研修と大学院の位置付け 大川淳 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 4. 整形外科の手術関連有害事象の回避可能性 大川淳、川端茂徳、加藤剛、富澤将司 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 5. 頸椎性脊髄症に対する選択的単一椎弓切除術と広範囲椎弓形成術の治療成績 富澤将司、川端茂徳、加藤剛、吉井俊貴、大川淳 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 6. 肩関節上方関節包は腱板上腕骨停止部を補強している-腱板変性断裂との関連-(ポスター) 二村昭元、若林良明、望月智之、加藤敦夫、宗田大、大川淳、秋田恵一 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 7. 頸髄症患者の末梢神経刺激脊髄誘発磁界測定 榊経平、川端茂徳、請川大、富澤将司、大川淳 第85回日本整形外科学会学術集会 2012.5 京都市
 8. 術前プロファイリングによる人工股関節全置換術後VTE予防薬の必要度判定 古賀大介、神野哲也、麻生義則、谷口直史、高田ちさと、小谷野岳、森田定雄、宗田大、大川淳 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 9. Wedge-taper stem における骨性固定の非獲得例 谷口直史、神野哲也、麻生義則、古賀大介、高田ちさと、小谷野岳、森田定雄、宗田大、大川淳 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 10. リンパ節転移のある軟部肉腫患者の長期予後(ポスター) 澤村千草 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 11. 多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)の臨床応用 早乙女進一、阿江啓介、大川淳、四宮謙一、平野昌弘、石塚正文、森岡秀夫、松本誠一、中村孝志、阿部哲士、別府保男 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 12. 腰椎椎間板ヘルニア手術のインフォームドコンセントの実習の試み 高橋誠、田中雄二郎、大川淳 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 13. 二重東前十字靭帯再建術における術中小定時の張力パターンが術後成績に及ぼす影響 中村智祐、関矢一郎、柳下和慶、朱寧進、古賀英之、堀江雅史、大川淳、宗田大 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
 14. 変形性関節症膝の関節液中に存在する間葉系幹細胞(ポスター) 関矢一郎、尾島美代子、鈴木志郎、山賀美芽、堀江雅史、古賀英之、大川淳、宗田大 第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
- 学会(国内)
1. 両側特発性手根管症候群の片側手術後における非手術側の臨床経過 籾木秀俊、若林良明、二村昭元、大川淳 第55回日本手外科学会学術集会 2012.4

15. 軟骨再生を目的とした滑膜間葉系幹細胞の培養
関矢一郎、鈴木志郎、小田邊浩二、中川祐介、松倉
遊、二村昭元、島谷雅之、古賀英之、森戸俊行、大
川淳、宗田大 第 85 回日本整形外科学会学術総会
2012.5 京都市
16. 二重束 ACL 再建術における大腿骨孔位置計測のた
めの新しい術後 X 線評価法 (modified quadrant
method) -その再現性について- 堀江雅史、関矢一
郎、望月智之、朱寧進、古賀英之、中村智祐、柳下
和慶、大川淳、宗田大 第 85 回日本整形外科学会
学術総会 2012.5 京都市
17. 内側膝蓋大腿靭帯付着部の解剖学的検討-中間広筋
および内側広筋との関係について- 望月智之、二
村昭元、立石智彦、山口久美子、宗田大、大川淳、
秋田恵一 第 85 回日本整形外科学会学術総会
2012.5 京都市
18. 脊椎神経鞘腫に対する腫瘍発生神経根系刺激の筋
誘発電位を用いた術中モニタリングの有効性(ポス
ター) 請川大、川端茂徳、富澤将司、榊経平、猪
瀬弘之、吉井俊貴、加藤剛、榎本光裕、大川淳 第
85 回日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
19. 測定シーケンス機能付き筋電計と PC 用 USB フッ
トスイッチを用いた術者のみでできる半自動マル
チモダリティー術中脊髄モニタリング (ポスター)
川端茂徳、富澤将司、榊 経平、請川大、加藤剛、
榎本光裕、吉井俊貴、猪瀬弘之、大川淳 第 85 回
日本整形外科学会学術総会 2012.5 京都市
20. 軟部肉腫に対する化学療法と安全な切除縁 阿江
啓介、下地尚、谷澤泰介、五木田茶舞、澤村千草、
小柳広高、眞鍋淳、黒田浩司、川口智義、大川淳、
松本誠一 第 85 回日本整形外科学会学術総会
2012.5 京都市
21. 人工股関節全置換術後の神経合併症に対する術中
経頭蓋電気刺激筋誘発電位モニタリングの有用性
と限界 古賀大介、神野哲也、麻生義則、谷口直史、
高田ちさと、小谷野岳、川端茂徳、森田定雄、宗田
大、大川淳 第 85 回日本整形外科学会学術総会
2012.5 京都市
22. 人工股関節置換術における股関節回旋可動域:進入
法別の術中・術後比較 神野哲也、古賀大介、正岡
智和、高田ちさと、山内裕樹、大川淳、森田定雄 第
49 回日本リハビリテーション医学会学術総会
2012.5. 福岡市
23. 腰部神経誘発磁界機能イメージング:腰椎疾患患者
の無侵襲診断にむけて 請川大、川端茂徳、榊経平、
富澤将司、大川淳 第 27 回日本生体磁気学会大会
2012.6 千住
24. 磁気計測による脊髄機能イメージング:臨床応用の
現状と展望 川端茂徳、富澤将司、榊経平、請川大、
大川淳 第 27 回日本生体磁気学会大会 2012.6
千住
25. 人工骨と経皮的採取海綿骨ハイブリッド移植によ
る頸椎椎体亜全摘前方除圧固定術 吉井俊貴、小柳
津卓哉、角谷智、猪瀬弘之、加藤剛、川端茂徳、榎
本光裕、大川淳 第 61 回東日本整形災害外科学術
集会 2012.9 高崎市
26. 前腕筋肉内に発生した顆粒細胞腫の 2 例 新谷尚
子、小柳広高、澤村千草、阿江啓介、大川淳 第
61 回東日本整形災害外科学会学術集会 2012.9
高崎市
27. iPad を用いた整形外科専門医試験のための学習法
小谷野岳、神野哲也、麻生義則、古賀大介、高田ち
さと、川端茂徳、宗田大、大川淳 第 61 回東日本
整形災害外科学術集会 2012.9 高崎市
28. マウス変形性膝関節症モデルにおいてプロシアン
ジン B3 は関節軟骨を保護し、異所性骨化形成を予
防する Hailati Aini, 越智広樹、岩田宗峻、古
賀大介、佐野敦志、大川淳、麻生義則 第 27 回
日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10 名古屋
市
29. ラット脊髄損傷慢性期に対する運動療法の効果
島田皓子、請川大、平井高志、堀江正樹、柳下和慶、
大川淳、榎本光裕 第 27 回日本整形外科学会基礎
学術集会 2012.10 名古屋市
30. 後根神経節での TRPV1 発現抑制による神経因性疼
痛の制御 吉田寛、平井高志、榎本光裕、請川大、
早乙女進一、横田隆徳、大川淳 第 27 回日本整形
外科学会基礎学術集会 2012.10 名古屋市
31. 頸胸椎後縦人体骨化症に対する後方固定術中に PS
誤刺入なく術中モニタリング異常と術後対麻痺を
生じた 1 例 加藤剛、大川淳 第 47 回日本脊髄障
害医学会 2012.10 静岡市
32. 骨粗鬆症椎体骨折に対する多種椎体形成術間での
術後続発性骨折発生に関する比較検討 加藤剛、大
川淳、徳橋泰明、中村博亮、武政龍一、戸川大輔、
四宮謙一 第 20 回日本腰痛学会 神戸市
33. 骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発-局
所麻酔下鏡視下での CPC を用いた経皮的椎体形
成術後の中間成績- 加藤剛、吉井俊貴、富澤将司、
請川大、榎本光裕、川端茂徳、四宮謙一、大川淳 第
20 回日本腰痛学会 2012.11 神戸市
34. 両側臼蓋形成不全症例に対し片側のみ寛骨臼回転
骨切り術によって介入した例の長期成績 小谷野
岳、神野哲也、麻生義則、古賀大介、高田ちさと、
松原正明、森田定雄、宗田大、大川淳 第 39 回日
本股関節学会学術集会 2012.12 新潟市
35. 橋本泉智、吉井俊貴、谷山崇、山田剛史、正岡智和、
猪瀬弘之、加藤剛、川端茂徳、榎本光裕、早乙女
進一、大川淳 「頸椎前方除圧固定術における緻密
質、多孔質緻密質複層ハイドロキシアパタイトの有
用性」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会
名古屋 2012 年 10 月 26-27 日
36. 山田剛史、早乙女進一、谷山崇、正岡智和、吉井俊
貴、四宮謙一、大川淳 「骨髄由来間葉系細胞(MSC)
の質 -骨形成抑制因子の同定-」 第 27 回日本
整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10
月 26-27 日
37. 吉井俊貴、早乙女進一、Gautya Sukotto、大川淳

「HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の局所投与、ポリウレタン足場材料を使用した骨再生」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10 月 26-27 日

38. 正岡智和、早乙女進一、湯浅将人、山田剛史、谷山崇、吉井俊貴、上坂優子、平野昌弘、森田定雄、大川淳 「多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)移植による骨欠損治療後の骨形成、力学特性の評価」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10 月 26-27 日
39. 谷山崇、早乙女進一、山田剛史、正岡智和、吉井俊貴、上坂優子、平野昌弘、大川淳 「多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)/BMP-2 ハイブリッドの骨軟骨欠損修復に対する有効性の検討」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10 月 26-27 日
40. 朴金瑛、辻邦和、古賀大介、森田定雄、大川淳、竹田秀、麻生義則 「サーチュイン遺伝子 Sirt6 による軟骨代謝制御」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10 月 26-27 日
41. 岩田宗峻、越智広樹、原康、古賀大介、大川淳、麻生義則 「短期高脂肪食負荷に対するマウス膝関節の初期組織学的反応」 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋 2012 年 10 月 26-27 日
42. 上坂優子、正岡智和、早乙女進一、平野昌弘、大川淳 「多孔質アパタイト・コラーゲン複合体のウサギ脛骨欠損モデルにおける骨形成・力学的強度の評価」 第 32 回整形外科バイオマテリアル研究会 東京 2012 年 12 月 1 日

研究助成金

1. 研究題目:慢性期損傷脊髄への細胞移植治療の確立とリハビリテーションの併用 代表:榎本 光裕 期間:平成 24 年ー 研究費総額:¥1,400,000.- (間接経費¥420,000.-)
2. 科学研究費補助金(基盤研究 C) 研究題目:長寿遺伝子による骨代謝制御機構の解明 代表:麻生義則 期間:平成 24 年度ー 研究費総額:¥1,300,000.- (間接経費¥390,000.-)
3. 若手研究 B 研究題目:軟部肉腫治療の国際比較と再発を防ぐ治療戦略 代表:澤村 千種 期間:平成 24 年度ー 研究費総額:¥2,000,000.- (間接経費¥600,000.-)
4. 若手研究 B 研究題目:緻密質、多孔質ポリウレタンを組み合わせた新しい骨欠補填材料の開発 代表:吉井 俊貴 期間:平成 24 年ー 研究費総額:

1,600,000.- (間接経費¥480,000.-)

5. 委託研究費(独立行政法人科学技術振興機構) 研究題目:非侵襲脊髄機能イメージング装置の汎用性向上に関する研究 代表:川端 茂徳 期間:平成 24:4.1ーH.24.7.31 研究費総額:¥650,000.- (間接経費¥65,000.-)
6. 助成金(財団法人セコム科学技術振興財団) 研究題目:超伝導磁気センサーを用いた革新的な非侵襲的脊髄機能診断装置の開発。高齢者の転倒・寝たきりを防ぐ「脊髄ドック」を目指して。 代表:川端 茂徳 期間:平成 24 年度 研究費総額:¥10,000,000.-
7. 助成金 一般社団法人 日本損害保険協会 研究題目:ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)をプラスミドベクター担体として使用した遺伝子導入による骨形成促進法の開発 代表:早乙女 進一 期間:平成 24 年ー 研究費総額:¥4,950,000.-
8. 助成金 社団法人 農協共済総合研究所 研究題目:ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)と Bone Morphogenetic Protein(BMP)を使用した、骨軟骨欠損再生法の開発 代表:早乙女 進一 期間:平成 24 年度研究費総額:¥1,000,000.-
9. 助成金 (財団法人千代田健康開発事業団) 医学助成金 代表:川端 茂徳 期間:平成 24 年度 研究費総額:¥1,000,000.-
10. 助成金 日本イーライリリー株式会社 研究題目:合成ステロイドによる筋肉組織由来幹細胞の分化への影響 代表:早乙女 進一 期間:平成 24 年度 研究費総額:¥500,000.-
11. 助成金 日本イーライリリー株式会社 研究題目:交換神経系による関節軟骨代謝制御機構の解明 代表:麻生 義則 期間:平成 24 年度 研究費総額:¥500,000.-

その他

(主催セミナー)

H.25.1.26 文京骨祖セミナー「骨粗しょう症に対する新しい治療法」東京医科歯科大学鈴木章夫記念講堂

(特許)

西村祐介、四宮謙一、早乙女進一「リン酸カルシウム含有複合多孔体及びその製造方法」特許第 4925315 号 2012 年 2 月 17 日

未来医療展開部門

教授 森山 啓司

併任、医歯学総合研究科 顎顔面矯正学
分野 教授



化酵素の役割;環境因子がエピゲノムの情報を変えることにより、疾患が引き起こされることが報告されている。エピゲノム変化を修飾する酵素であるヒストンメチル化酵素に注目し、顎顔面領域の発生時における役割を解析している。

助教 小川 卓也

併任、医歯学総合研究科 顎顔面矯正学
分野 助教



4. 歯周組織の生物学的特性の解明;ペリオスチン(POSTN)は特に骨外膜、歯根膜に局在する細胞外基質タンパクである。POSTN が低酸素分圧下の歯根膜細胞に誘導されるアポトーシスに対する役割および歯の移動時に歯周組織における役割について、POSTN ノックアウトマウスを用い in vivo にて解析を行なっている。

特任助教 小林起穂



5. アメロジェニンスプライスアイソフォームの骨・軟骨細胞分化に与える影響;アメロジェニンは、エナメル質に存在する主要なタンパク質で、2つのアメロジェニンアイソフォーム、M180とLRAPが、骨・軟骨分化に対してどのような影響をもたらすか検討している。

1. 頭蓋冠縫合部早期癒合症の病態成立機構の解明とナノバイオテクノロジーを応用した新規治療法開発;頭蓋冠縫合部早期癒合症を呈するApert症候群モデルマウスを用いて、本疾患の病態成立機構について解析を行い、これら先天性骨系統疾患に対するナノバイオテクノロジーを応用した新規治療法開発を目指している。

2. リラクシン含有磁性リポソームを利用した顎顔面領域の縫合部拡大制御法の開発;ペプチドホルモン的一种であるリラクシンの骨基質分解促進作用と破骨細胞機能亢進機構作用を頭蓋顎顔面領域の縫合部に生体親和性磁性リポソームを用いて適用し、縫合部の拡大を含めた顎顔面骨格の三次元的な位置制御を目指す。

3. 顎顔面領域の発生時におけるヒストンメチル

6. 象牙質シアロリントタンパク(DSPP)の歯と骨の石灰化における生物学的役割;象牙質シアロリントタンパク(DSPP)と象牙質マトリクスタンパク1(DMP-1)は歯と骨の発生において重要な役割を持つと考えられている。DSPPタンパクの歯と骨における役割について、特に基質石灰化に着目して検討を行なっている。

7. Oculofaciocardiodental syndrome における新規 BCOR 遺伝子変異の同定;

ulofaciocardiodental syndrome (OFCD) は X 連鎖性優性遺伝形式の遺伝性疾患で、罹患女性において、特異的顔貌、心臓および眼の異常、長い歯根を呈する。当分野を受診した OFCD 患者において、原因遺伝子である BCOR (encoding BCL-6-interacting

corepressor) の変異解析を行い、分子遺伝学的検討を加えている。

8. ミニプレート顎間牽引の顎整形効果に関する検討;近年、成長期に上下顎骨へミニプレートを埋入し、顎間牽引を行う顎矯正治療法 **Bone anchored maxillary protraction (BAMP)** の臨床報告がなされている。我々は、BAMP の動物実験モデルを構築し、顎顔面形態の変化について解析を行っている。

9. コラーゲン電着固定化チタンの開発;チタン表面へのコラーゲン電着固定化法の改良など、金属と生体分子を結合する技術の開発を目的としている。このコラーゲン電着固定化チタンに細胞増殖因子を付加し細胞接着分子を活性化することで、生体内に埋入した際に強固な軟組織への結合力を発揮する新しい金属生体軟組織の結合技術を開発することを目的としている。

原著論文(英文)

1. Tsuji-Takechi K, Negishi-Koga T, Sumiya E, Kukita A, Kato S, Maeda T, Pandolfi PP, Moriyama K, Takayanagi H. Stage-specific functions of leukemia/lymphoma-related factor (LRF) in the transcriptional control of osteoclast development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109:2561-6, 2012.
2. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet*. 57:191-6, 2012.
3. Suzuki H, Suda N, Shiga M, Kobayashi Y, Nakamura M, Iseki S, Moriyama K. Apert syndrome mutant FGFR2 and its soluble form reciprocally alter osteogenesis of primary calvarial osteoblasts. *Journal of Cellular Physiology*. 227 (9) : 3267, 2012.
4. Suzuki S, Haruyama N, Nishimura F, Kulkarni AB. Dentin sialophosphoprotein and dentin matrix protein-1: Two highly phosphorylated proteins in mineralized tissues. *Arch Oral Biol*. 57(9):1165-75, 2012.
5. Qiu L, Haruyama N, Suzuki S, Yamada D, Obayashi N, Kurabayashi T, Moriyama K. Accuracy of orthodontic miniscrew implantation guided by stereolithographic surgical stent based on cone-beam CT derived 3D images. *Angle Orthod*. 82(2):284-93, 2012.
6. Komazaki Y, Fujiwara T, Ogawa T, Sato M, Suzuki K, Yamagata Z, Moriyama K. Prevalence and gender comparison of malocclusion among Japanese adolescents: A population-based study. *J World Fed Orthod*, 1:67-72, 2012.
7. Hikita R, Miyamoto J, Ono T, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Activation Patterns in the Auditory Association Area Involved in Glottal Stop Perception. *Journal of Oral Biosciences*. (in press)
8. Mitani K*, Haruyama N*, Hatakeyama J, Igarashi K. *Authors equally contributed. Amelogenin splice isoforms stimulate chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Oral Dis*. (in press)
9. Honda A, Baba Y, Ogawa T, Suzuki S, Moriyama K. Long-term maxillomandibular changes after maxillary distraction osteogenesis in growing children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. (in press)
10. Okamura E, Suda N, Baba Y, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M, Ahiko N, Shiga M, Tsuji M, Moriyama K. Dental and maxillofacial characteristics in six Japanese individuals with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. (in press)
11. Watanabe K, Kuroda S, Takahashi T, Kijima T, Torikai K, Moriyama K, Tanaka E. Segmental distraction osteogenesis with modified LeFort II osteotomy for a patient with craniosynostosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 142(5):698-709, 2012.
12. Tokugawa Y, Kubota M, Nishimura M, Haruyama N, Igarashi K. Bone regeneration of canine artificial alveolar clefts using bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells and β -tricalcium phosphate: A preliminary study. *Orthod Waves*. 71(2):51-58, 2012.
13. Tanimoto Y, Veistinen L, Alakurtti K, Takatalo M, Rice DP. Prevention of premature fusion of calvarial suture in GLI-Kruppel family member 3 (Gli3)-deficient mice by removing one allele of Runt-related transcription factor 2 (Runx2). *J Biol Chem*. 15:287(25):21429-38, 2012.
14. Veistinen L, Takatalo M, Tanimoto Y, Kesper DA, Vortkamp A, Rice DP. Loss-of-Function of Gli3 in Mice Causes Abnormal Frontal Bone Morphology and Premature Synostosis of the Interfrontal Suture. *Front Physiol*. 3:121, 2012.
15. Shibata S, Fukuoka H, Sato R, Abe T, Suzuki Y.

An in situ hybridization study of the insulin-like growth factor system in developing condylar cartilage of the fetal mouse mandible. *Eur J Histochem.* 23:56(2), 2012.

16. Suda N, Moriyama K, Ganburged G. Effect of Angiotensin II receptor blocker on experimental periodontitis in a mouse model of Marfan syndrome. *Infect Immun.* (in press)

原著論文(和文)

1. 富永直子、川元龍夫、東堀紀尚、福岡裕樹、森山啓司. 開咬を伴う骨格性下顎前突症例に対する下顎枝矢状分割術後の長期安定性について. *日本顎変形症学会誌*, 22 巻 4 号(印刷中)
2. 茂木和久、小川卓也、馬場祥行、森山啓司. 成長期における先天性多数歯欠如(oligodontia)患者の顎顔面形態についての検討. *Orthodontic Waves-Japanese Edition.* 71(3):187-193, 2012.
3. 丸岡亮、辻美千子、小崎健次郎、森山啓司. 神経線維腫症 I 型患者に歯科矯正治療を行った 2 治験例. *日本レックリングハウゼン病学会雑誌*, 3(1):82-85, 2012.
4. 山田大輔、東堀紀尚、福岡裕樹、鈴木聖一、川元龍夫、森山啓司. Le Fort I 型骨切り術を併用し上下顎移動術を行った骨格性下顎前突症例の外鼻形態変化に対する三次元的検討. *日本顎変形症学会雑誌* 22(1):12-19, 2012.

著書(英文)

1. Kuroda T, Ohyama K, Motohashi N, Moriyama K. Atlas of orthodontic treatment for patients with birth defect. Needham Press, 1-207, 2012
2. Takeda S, Haga N, Moriyama K. Clinical correlate: cleidocranial dysplasia. 59-63, Mineralized tissues in oral and craniofacial science, WILEY-BLACKWELL, 2012.

著書(和文)

2. 野田政樹、江面陽一、早田匡芳、納富拓也、中元哲也、渡辺千穂、Smriti Aryal A.C: 骨のメカノバイオロジー. *細胞工学*, Vol.31 No.9, 1030-1032, 2012.

学会(国際)

1. Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Yamamoto T, Noda M, Moriyama K. Functional Analysis of Cnot3 in Regulation of Bone Metabolism. The 91st General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, oral presentation, Seattle, March 20-23rd, 2013.
2. Duarte C, Kobayashi Y, Kawamoto T, Moriyama K. The role of relaxin in proliferation and differentiation of osteoblasts. The 91st General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, poster

presentation, Seattle, March 20-23rd, 2013.

3. Yoshizaki M, Kobayashi Y, Moriyama K. Soluble FGFR2 with Apert mutation inhibits osteoblastic differentiation and proliferation. The 91st General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, poster presentation, Seattle, March 20-23rd, 2013.
4. Surapornsawasd T, Ogawa T, Shimokawa H, Moriyama K. Oculofaciocardiodental Syndrome: Novel BCOR Mutation and Expression in Dental Cells. The 91st General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, poster presentation, Seattle, March 20-23rd, 2013.
5. Morita J, Funato N, Komayashi Y, Nakamura M, Moriyama K. Soluble FGFR2 with S252W prevents craniosynostosis of Apert model mouse. The 60th Japanese Association for Dental Research, poster presentation, Nigata, December 14-15, 2012.
6. Yoshizaki M, Kobayashi Y, Moriyama K. Soluble FGFR2 with Apert mutation inhibits osteoblastic differentiation and proliferation. The 60th Japanese Association for Dental Research, poster presentation, Nigata, December 14-15, 2012.
7. Kamata H, Fukuoka H, Shiga M, Higashihori N, Kawamoto T, Moriyama K. Three-dimensional analysis of mandibular morphology in patients with facial asymmetry and mandibular prognathism. The 45th Annual Scientific Congress of Korean Association of Orthodontists. The 45th Annual Scientific Congress of Korean Association of Orthodontists, poster presentation, Seoul, Korea, November 1-3, 2012.
8. Suzuki H, Tsuji M, Shiga M, Okamura E, Suzuki S, Moriyama K. Supernumerary Teeth and Their Eruption State in Three Siblings with Cleidocranial Dysplasia. The 45th Annual Scientific Congress of Korean Association of Orthodontists, poster presentation, Seoul, Korea, November 1-3, 2012.
9. Higashihori N, Nakayama Y, Fukuoka H, Kawamoto T, Moriyama K. Long-term stability of occlusion after sagittal split ramus osteotomy for mandibular prognathism. XIV International Symposium on Dentofacial Development and Function, China, Sep. 20-23, 2012.
10. Mikami T, Higashihori N, Fukuoka H, Kawamoto T, Moriyama K. Soft tissue profile changes following anterior segmental maxillary osteotomy in mandibular retrognathia patients. The 14th International Symposium on

- Dentofacial Development and Function. Beijing, China September 19-23, 2012
11. Kataoka K, Ogawa T, Haruyama N, Kobayashi Y, Higashihori N, Moriyama K. Post operative stability of maxillary intraoral distraction osteogenesis in cleft lip and palate patients. The 14th International Symposium on Dentofacial Development and Function. Beijing, China September 19-23, 2012
 12. Watanabe C, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Moriyama K, Noda M. Analysis of high turnover type bone loss due to haploinsufficiency of Cnot3, a subunit of Ccr4-not complex (mRNA deadenylase). ANZBMS 2012 Annual Scientific Meeting -1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting with ANZBMS 22nd Annual Scientific Meeting, poster presentation, Perth, September 2-5, 2012
 13. Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Noda M. Cnot3(Ccr4-not complex subunit3), a regulator of mRNA stability, regulates bone mass and gene expression related to osteoclast formation. The American Society for Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting, poster presentation, Minneapolis, October 12-15th
 14. Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Yamamoto T, Noda M, Moriyama K. Functional Analysis of Cnot3 in Regulation of Bone Metabolism. The 60th Japanese Association for Dental Research, oral presentation, Niigata, December 14-15, 2012.
 15. Inoue-Arai MS, Ono T, Miyamoto J, Sato-Wakabayashi M, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Covert and overt speech in clefts: a functional MRI Study. 90th General Session & Exhibition of the IADR, Poster Presentation, Foz do Iguacu, Brazil, June 20-23, 2012.
 16. Duarte C, Kobayashi Y, Kawamoto T, Moriyama K. Expression Pattern of Relaxin Receptors During Mouse Craniofacial Development. 90th General Session & Exhibition of the IADR, Poster Presentation, Foz do Iguacu, Brazil, June 20-23, 2012.
 17. Tsuji K, Negishi-Koga T, Moriyama K, Takayanagi H. Stage-specific Functions of LRF in Transcriptional Control of Osteoclast Development. 90th General Session & Exhibition of the IADR, Foz do Iguacu, Brazil, June 20-23, 2012.
 18. Dei A, Miyamoto J, Takada J, Ono T, Moriyama K. Evaluation of blood flow and electromyographic activity of perioral muscles. 88th European Orthodontic Society Congress, Poster Presentation, Santiago de Compostela, Spain, June 18-23, 2012.
 19. Uezono M, Takakuda K, Kikuch M, Suzuki S and Moriyama K. The Coating for Enhanced Osseointegration of Subperiosteal Anchorage Device. Conference of STAC6. 1P-B-P67. Poster session, Yokohama, Japan. 17-18 June 2012.
- ### 学会発表(国内)
1. 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太郎、森山啓司.日本の中学生における不正咬合と頭痛との関係について～甲州市母子保健縦断調査～、第23回日本疫学学会学術総会、大阪、平成25年1月24-26日。
 2. 上園将慶、高久田和夫、菊池正紀、鈴木聖一、森山啓司. 骨膜下テハイスにおける最適なハイトロキシアハタイトコーテン複合体コーティングの厚さに関する検討. 日本機会学会第25回バイオエンジニアリング講演会. つくば. 平成25年1月9-11日。
 3. 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太郎、森山啓司.日本の中学生における不正咬合の疫学調査～甲州市母子保健縦断調査～、第77回口腔病学会学術大会、東京、平成24年12月1日。
 4. 上園将慶、高久田和夫、菊池正紀、鈴木聖一、森山啓司. HAp/Col コーティングを用いた新規顎顔面用骨膜下アンカレッジテハイスの開発. 第20回顎顔面バイオメカニクス学会大会. 東京. 平成24年11月27日。
 5. 金谷和宏、宮本順、川元龍夫、鈴木聖一、森山啓司. 球形樹脂微粒子含有カムを用いた咀嚼効率の研究ー正常咬合者と顎変形症者の比較ー. 第22回日本歯科医学会総会、大阪、平成24年11月11日。
 6. 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太郎、森山啓司.日本の中学生における不正咬合の疫学調査～甲州市母子保健縦断調査～、第22回日本歯科医学会総会、大阪、平成24年11月11日。
 7. 春山直人: Periostin の歯および歯周組織における新たな役割. 第5回顎顔面の器官発生・形態形成研究会、軽井沢、平成24年11月3-4日。
 8. 岡村絵里花、辻美千子、鈴木尋之、志賀百年、鈴木聖一、森山啓司. 当分野を受診した濃化異骨症2症例の顎顔面形態の特徴. 第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
 9. ドゥアルテ カロリーナ、小林 起穂、川元 龍夫、森山 啓司. マウス頭蓋顎顔面領域の発生過程におけるリラクシン受容体遺伝子発現様相の解析. 第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
 10. アッカランソップ パピーナラット、春山直人、松本力、志賀百年、森山啓司. ペリオスチンはヒト歯根膜細胞における低酸素誘導性アポトーシスを抑制する. 第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。

11. 中山友美子、川元龍夫、福岡裕樹、東堀紀尚、森山啓司 下顎枝矢状分割術を施行した骨格性下顎前突症例の長期術後経過からみた咬合安定性の検討 第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
12. 宮本順、片岡恵一、スラボンサワッド タンヤボン、志賀百年、小川卓也、辻美千子、森山啓司、Noonan 症候群患者に関する検討 (第1報) 一全身的臨床症状および成長様相について一、第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
13. 植野智子、片岡恵一、宮本順、村本慶子、辻美千子、佐藤麻緒、馬場祥行、金田一純子、森山啓司、Noonan 症候群患者に関する検討 (第2報) 一顎顔面形態の特徴について一、第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
14. イサリア エクブラチャヤクン、宮本順、片岡恵一、山本直、梅澤峻之、岡村絵里花、辻美千子、森山啓司、Noonan 症候群患者に関する検討 (第3報) 一口腔内の特徴について一、第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
15. 藪中友絵、片岡恵一、宮本順、小倉健司、劉世類、志賀百年、辻美千子、森山啓司、Noonan 症候群患者に関する検討 (第4報) 一頭頸部の特徴について一、第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
16. スラボンサワッド タンヤボン、小川卓也、下川仁弥太、森山啓司。Oculofaciocardiodental syndrome における新規 BCOR 遺伝子変異の同定。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
17. 小川卓也、駒崎裕子、澤田紘美、佐藤智美、寺島多実子、山本俊雄、藤原武男、森山啓司。乳歯列完成期における不正咬合の発生率ならびに歯の発育異常に関する疫学的検討。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
18. 岡本奈那、林深、稲澤譲治、森山啓司。中顔面部低形成を特徴とする 10p11.23p12.1 欠失症候群の2症例。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
19. 中澤佑紀、鈴木聖一、井上剛、田上順次、森山啓司。セルフエッチングプライマーとリン酸エッチングボンディング材のエナメル質の表層に及ぼす影響。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
20. 上園将慶、高久田和夫、菊池政紀、鈴木聖一、森山啓司。骨膜下デバイスにおけるハイドロキシアパタイト-コラーゲン複合体コーティングが骨接合強度に及ぼす効果。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
21. 伊藤洋介、川元龍夫、森山啓司。ビーグル犬におけるミニプレート顎間牽引の顎整形効果に関する検討。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
22. 阿彦希、馬場祥行、佐藤麻緒、金沢英恵、志賀百年、辻美千子、小川卓也、鈴木聖一、金田一純子、森山啓司。Hemifacial microsomia の顎顔面形態および歯の形成・発育に関する検討。第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月26-28日。
23. 福岡裕樹 森山啓司 柴田俊一。下顎頭軟骨形成に対する β -xyloside の影響。第54回歯科基礎医学会総会・学術大会 福島 平成24年9月14日-16日
24. 鎌田秀樹、福岡裕樹、志賀百年、川元龍夫、鈴木聖一、森山啓司。顔面非対称症例における下顎骨形態の三次元的解析。第46回日本口腔科学会関東地方部会、埼玉、平成24年9月8日
25. 渡辺千穂、江面陽一、中元哲也、早田匡芳、納富拓也、森山啓司、野田政樹。骨量制御の新転写後性分子機構：mRNA deadenylase である Ccr4-not complex 構成因子 Cnot3 の欠失による高回転型の骨量減少の解析。第30回日本骨代謝学会、東京、平成24年7月19-21日
26. 川久保直美、宮本順、誉田栄一、小野卓史。咬みしめに伴う上肢筋促通時における大脳皮質賦活パタンの解析：fMRIを用いた研究。第23回日本スポーツ歯科医学会学術大会、長野、平成24年7月14日-15日。
27. 志賀百年、小川卓也、森山啓司。Marfan 症候群患者に対する矯正治療の一例。第71回東京矯正歯科学会大会、東京、平成24年7月12日。
28. 志賀百年、辻美千子、鈴木尋之、岡村絵里花、鈴木聖一、森山啓司、東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野における先天異常疾患患者の来院動向と口腔内の特徴について、第52回日本先天異常学会、東京、2012年7月6-8日
29. 鈴木尋之、辻美千子、志賀百年、岡村絵里花、鈴木聖一、森山啓司。鎖骨頭蓋異形成症の3同胞間における過剰歯および歯の萌出様相について。第52回日本先天異常学会学術集会、東京、平成24年7月6-8日。
30. 鎌田秀樹、福岡裕樹、山田大輔、志賀百年、川元龍夫、森山啓司。顔面非対称を伴う骨格性下顎前突症例における下顎骨形態の三次元的解析。第22回日本顎変形症学会総会、福岡、平成24年6月18-19日。
31. 三上智彦、福岡裕樹、川元龍夫、森山啓司 上顎前歯部歯槽骨切り術を適応した骨格性下顎後退症患者的側貌軟組織変化。第22回日本顎変形症学会総会、福岡、平成24年6月18-19日。
32. 小杉真智子、中久木康一、小川卓也、本田康二、黒原一人、機武啓幸、細木美佐、友松伸充、小野卓史、森山啓司、山城正司、原田清。先天性多数歯欠損の症例に顎矯正手術を適応した3症例。第22回日本顎変形症学会総会、福岡、平成24年6月18-19日。
33. 小林正司、齋藤力、飯田順一郎、井上農夫男、後藤滋巳、後藤昌昭、齋藤功、白土雄司、清水典佳、須佐美隆史、高野信夫、原田清、槇宏太郎、森山啓司、日本顎変形症学会顎変形症診療ガイドライン策定委員会。顎変形症診療ガイドライン策定における Patient Question の収集と分析結果。第22回日本顎変形症学会総会、福岡、平成24年6月18-19日。

34. 片岡恵一、小川卓也、春山直人、小林起穂、阿彦希、大宅彩、東堀紀尚、森山啓司. 創内型装置を用いて上顎骨延長法を行った口唇裂・口蓋裂症例における術後変化. 第36回日本口蓋裂学会総会・学術集会、京都、平成24年5月24-25日
35. 阿彦希、馬場祥行、佐藤麻緒、金沢英恵、志賀百年、森山啓司、金子剛、金田一純子. Hemifacial microsomia の顎顔面形態および歯の形成に関する検討. 第36回日本口蓋裂学会総会・学術集会、京都、平成24年5月24-25日
36. 大宅彩、小川卓也、駒崎裕子、藤原武男、森山啓司. 当分野における非症候群性口唇裂・口蓋裂の家系内発生ならびに母体の環境要因に関する臨床統計的調査. 第36回日本口蓋裂学会総会・学術集会、京都、平成24年5月24-25日
37. 佐藤豊、森田圭一、小川卓也、島崎一夫、壬生美智子、立川敬子、小野卓史、森山啓司、谷口尚、小村健、吉増秀實、山城正司. 東京医科歯科大学歯学部附属病院における口唇裂・口蓋裂治療チームの現況について. 第36回日本口蓋裂学会総会・学術集会、京都、平成24年5月24-25日
38. 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太郎、森山啓司. 日本の中学生における不正咬合の発生率とその男女差について～甲州市母子保健縦断調査～. 第22回日本疫学会学術総会、東京、平成24年1月26-28日
6. Keiji Moriyama: Clinical Considerations of Nonsurgical and Surgical Orthodontic Treatments for Class III Patients. International Joint Congress of MEAW Technique and Research Foundation, Yokohama, September 15, 2012.
7. Keiji Moriyama: Orthodontic/Orthognathic Treatment of Patients with Mandibular Prognathism. GCOE International General Presentation, TMDU, June 11, 2012.
8. Keiji Moriyama: Osteocyte is a key modulator for orthodontic tooth movement induced by mechanical stress. The 112 American Association of Orthodontists, Hawaii, May 7, 2012.
9. 森山啓司: 混合歯列期の咬合育成、東京臨床小児歯科研究会、東京国際フォーラム、平成25年1月20日.
10. 春山直人: アメロジェニン: エナメルタンパクの多様な生物学的役割. 東京医科歯科大学 第5回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム. 東京、平成24年10月31日.
11. 森山啓司: これからの矯正歯科医療を考える QOL 向上をサポートする矯正歯科治療 先天異常患者から学ぶこと. 第71回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成24年9月27日.
12. 小川卓也: 上顎骨延長法を適応した口唇裂・口蓋裂患者の長期予後、第22回日本顎変形症学会総会、福岡、平成24年6月19日.

特別講演、招待講演、シンポジウム

1. Keiji Moriyama: Outcome and stability of surgical treatment for mandibular prognathism with long face. The 8th Asian Pacific Orthodontic Conference, New Delhi, December 1, 2012.
2. Michiko Tsuji: Dental problem, 8th International Turner syndrome Conference, Osaka, November 23-25, 2012.
3. Keiji Moriyama: New biological insights of tooth movement in response to mechanical stress. The 7th Global COE International Symposium, Molecular Science in Oral-Systemic Medicine - Autumn Seminar - at Tokyo Medical & Dental University. Tokyo, Japan. Nov. 12, 2012.
4. Naoto Haruyama : Amelogenins: Multifaceted enamel matrix proteins in hard tissue biology. The 7th Global COE International Symposium, Molecular Science in Oral-Systemic Medicine - Autumn Seminar - at Tokyo Medical & Dental University. Tokyo, Japan. Nov. 13, 2012.
5. Keiji Moriyama: Outcome and stability of surgical orthodontic treatment for mandibular prognathism with open bite. The 14th International Symposium on Dentofacial Development and Function. Beijing, China, September 20, 2012.

研究助成金

1. 科学研究費補助金、基盤 B 研究題目: ゲノム・ナノサイエンスを応用した顎顔面先天異常に対する分子標的治療開発の基盤創成 代表: 森山啓司 期間: 平成23年-平成25年 研究費総額: 1,480万円
2. 科学研究費補助金、挑戦的萌芽 研究題目: リラクシン含有磁気制御型リポソームを応用した新規骨縫合部改造法の開発 代表: 森山啓司 期間: 平成23年-平成24年 研究費総額: 280万円
3. 科学研究費補助金、基盤 C 研究題目: 生体力学に基づいて材料と形状が最適化された矯正用オンプレントアンカーの開発 代表: 鈴木聖一 期間: 平成24年-平成26年 研究費総額: 410万円
4. 科学研究費補助金、基盤 C 研究題目: ペリオスチンに着目した歯根膜弾性線維の機能解析 代表: 志賀百年 期間: 平成23年-平成25年 研究費総額: 390万円
5. 科学研究費補助金 若手(B) 研究題目: 象牙質細胞外マトリクスによる骨代謝制御医薬の新規開発 代表: 春山直人 期間: 平成22年-24年 研究費総額: 310万円
6. 科学研究費補助金、若手 B 研究題目: 眼・顔面・心臓・歯症候群における歯根形成を制御する遺伝子 BCOR の役割の解明 代表: 小川卓也 期間: 平成22年-平成24年 研究費総額: 300万円
7. 科学研究費補助金、若手 B 研究題目: エピゲノムか

- らみた顎顔面領域の先天性疾患～ヒストンメチル化酵素の役割～ 代表:東堀紀尚 期間:平成 24 年～平成 25 年 研究費総額:429 万円
8. 科学研究費補助金、若手 B 研究題目:頭蓋冠縫合部早期癒合症に関与する細胞群の同定とその分化制御に関する研究 代表:小林起徳 期間:平成 22 年～平成 24 年 研究費総額:330 万円
 9. 科学研究費補助金、若手研究 B 研究題目:ヒト脳機能の咀嚼運動制御の解明:脳機能画像と咀嚼筋活動・咬合力との同時計測の試み 代表:宮本順 期間:平成 23 年～平成 25 年 研究費総額:320 万円
 10. 科学研究費補助金、若手研究 B 研究題目:口唇閉鎖不全に対する筋機能療法の効果:マルチモダリティ解析 代表:高田潤一 期間:平成 21 年～平成 24 年 研究費総額:300 万円
 11. 科学研究費補助金 若手(B) 研究題目:解剖学的バランス変化が上部気道開存性・睡眠呼吸機能に与える影響 代表:福岡裕樹 期間:平成 24 年度～平成 27 年度 研究費総額:330 万
 12. 科学研究費補助金、研究活動スタート支援 研究題目:口唇形成術後の瘢痕組織への触覚刺激に伴う一次体性感覚野の賦活パタンの解析 代表:湊亜紀子 期間:平成 22 年～平成 24 年 研究費総額:250 万
 13. 科学研究費補助金、研究活動スタート支援 研究題目:細胞増殖因子により軟組織との強い結合力を有するコラーゲン電着固定化チタンの開発 代表:鎌田秀樹 期間:平成 24 年～平成 25 年 研究費総額:250 万
 14. 科学研究費補助金、研究活動スタート支援 研究題目:FGF シグナル制御による Apert 症候群頭蓋冠縫合部早期癒合の治療法開発 代表:鈴木尋之 期間:平成 24 年～平成 25 年 研究費総額:230 万
 15. 特別研究員奨励費 研究題目:骨に固定源を求めた新規矯正用アンカレッジデバイスの開発 代表:上園将慶 期間:平成 24 年～平成 25 年 研究費総額:180 万円

その他

(特許申請)

【発明の名称】HAp/Col 複合体によって被覆された生体材料
 【技術分野】本発明は、生体内に埋植される生体材料に関するものである。

【発明者】菊池 正紀、高久田 和夫、森山 啓司、鈴木 聖一、上園 将慶

【権利者】NIMS,東京医科歯科大学

【種類】産業財産権 特許(発明)

【番号】特願 2012-096056

【出願年月日】2012/04/19

ナノ医療展開部門

教授 秋吉 一成

併任、生体材料工学研究所 客員教授



食道がんに対する治癒効果は顕著にみられ、現在 I 相治験が進んでいる。また、最近カチオン性多糖ナノゲルが経鼻ワクチンのキャリアとして極めて有用であることも明らかになった。

多糖ナノゲルで架橋されたポリエチレングリコールハイブリッドゲルは、骨形成促進に関与する PGE2 (プロスタグランジン E2)、インターロイキン 12 や BMP などのサイトカインの徐放制御により、効率よく骨を再生する足場材料として機能することを明らかにしている。

本センターで得られる疾患に関する種々の情報を盛り込んだドラッグデリバリーシステムを開発し新規ナノ医療システムを開発することを目的としている。

准教授 佐々木 善浩

併任、生体材料工学研究所 有機材料分野 准教授



ドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発は、再生医療やナノ医療における重要な課題の一つである。我々は、新規ナノキャリアとしてナノゲルやリポソームの研究を展開している。世界に先駆けて開発したナノサイズのネットワークを有する両親媒性多糖ナノゲルは、タンパク質、遺伝子、siRNA, microRNA など、サイトカインやバイオ医薬分子を効率よく取り込み、安定化し、それらの徐放制御や細胞内取り込みを促進しえる DDS ナノキャリアとしての利用を図っている。

このナノゲルは、タンパク質を安定に取り込み凝集を抑制し、もとの活性を保持して徐放しえるいわゆるシャペロン機能を有するまた、このナノゲルを集積、架橋したヒドロゲル材料を開発し、骨再生の足場材料としての利用を行っている。

多糖ナノゲルは抗原タンパク質を容易に内包しえ、50 nm 以下の安定な複合体ナノ微粒子を形成した。例えば、癌遺伝子産物としての erbB2 抗原タンパク質を内包した CHP ナノゲルを胆癌マウスの皮下に投与すると、抗体を産生するヘルパーT 細胞のみならず、抗腫瘍性のキラーT 細胞が効率よく誘導される。2004 年から臨床試験も行われその有効性が実証されている。特に

原著論文

1. A. Shimoda, Y. Yamamoto, S. Sawada, K. Akiyoshi, Biodegradable Nanogel-integrated Hydrogels for Sustained Protein Delivery, *Macromolecular Research*, 20, 266-270 (2012).
2. Y.Sasaki, K. Akiyoshi, Self-assembled Nanogel Engineering for Advanced Biomedical Technology, *Chem. Lett.* 41, 202-208 (2012).
3. Y. Sekine, K. Abe, A. Shimizu, Y. Sasaki, S. Sawada, K. Akiyoshi, Shear flow-induced nanotubulation of surface-immobilized liposomes, *RSC Advances*, 2, 2682-2684 (2012).
4. G. Kashiwazaki, T. Bando, T. Yoshidome, S. Masui, T. Takagaki, K. Hashiya, G. Pandian, J. Yasuoka, K. Akiyoshi, H. Sugiyama, Synthesis and Biological Properties of Highly Sequence-Specific Alkylating N-Methylpyrrole-N-Methylimidazole (PI) Polyamide Conjugates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 2057-2066 (2012).
5. T. Nakai, T. Hirakura, Y. Sakurai, T. Shimoboji, M. Ishigai, K. Akiyoshi, Injectable Hydrogel for Sustained Protein Release by Salt-Induced Association of Hyaluronic Acid Nanogel, *Macromol. Bioscience*, 12, 475-483(2012).
6. Y. Kishi, T. Higuchi, S. Phoon, Y. Sakamaki, K. Kamiya, G. Riemekasten, K. Akiyoshi, M.

- Weigert, T. Tsubata, Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 7811-7816 (2012).
7. A. Shimoda, S. Sawada, A. Kano, A. Maruyama, A. Moquin, F. M. Winnik, K. Akiyoshi, Dual crosslinked hydrogel nanoparticles by nanogel bottom-up method for sustained-release delivery, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 99, 38-44 (2012).
 8. T. Miyahara, M. Nyan, A. Shimoda, Y. Yamamoto, S. Kuroda, M. Shiota, K. Akiyoshi, S. Kasugai, Exploitation of a novel polysaccharide nanogel cross-linking membrane for guided bone regeneration (GBR), *J. Tissue Eng. Regen. M.*, 6, 666-672 (2012).
 9. M. Fujioka-Kobayashi, M. S. Ota, A. Shimoda, K. Nakahama, K. Akiyoshi, Y. Miyamoto, S. Iseki, Cholesteryl group- and acryloyl group-bearing pullulan nanogel to deliver BMP2 and FGF18 for bone tissue engineering, *Biomaterials*, 33(30),7613-20 (2012).
 10. Y. Sekine, Y. Moritani, T. Ikeda-Fukazawa, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Hybrid hydrogel biomaterial by nanogel engineering: bottom-up design with nanogel and liposome building blocks to develop a multi-drug delivery system, *Advance Healthcare Materials*, in press. DOI: 10.1002/adhm.201200175 (2012).
 11. K. Katagiri, K. Ohta, K. Koumoto, K. Kurosu, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Templated nucleation of hybrid iron oxide nanoparticles on polysaccharide Nanogels, *Colloid Polym. Sci.* in press. DOI 10.1007/s00396-012-2868-7 (2012).

学会(国内)

1. 澤田晋一, 飯田大介, 秋吉一成. オリゴペプチド置換多糖によるイオンコンプレックスナノゲルの開発. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
2. 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成. 両親媒性多糖ナノボールのシャペロン機能. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
3. 安岡潤一, 伊藤淑貴, 戸井田さやか, 澤田晋一, 佐々木善浩, 由井伸彦, 秋吉一成. 両親媒性糖鎖置換ポリリジンナノゲルによる siRNA デリバリーシステムの開発. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
4. 秋山源, 安岡潤一, 澤田晋一, 秋吉一成, プロテオリポソーム工学:無細胞膜タンパク質発現系. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
5. 岡寺俊彦, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成. 機能化ナノゲルによる核酸デリバリーシステムの開発. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
6. 竹田茂生, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, 多糖ナノボールの機能化とバイオ応用. 第 61 回高分子学会年次大会, 2012 年 5 月 29 日-31 日, 横浜.
7. 秋山源, 安岡潤一, 澤田晋一, 秋吉一成, 無細胞膜タンパク発現系におけるリポソームシャペロン機能. 第 22 回バイオ・高分子シンポジウム, 2012 年 6 月 25-26 日, 東京.
8. 岡寺俊彦, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, クリック反応を用いた機能化多糖ナノゲルの設計とバイオ応用. 第 22 回バイオ・高分子シンポジウム, 2012 年 6 月 25-26 日, 東京.
9. 竹田茂生, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, ナノゲル人工分子シャペロンによるタンパク質のリフォールディング制御. 第 22 回バイオ・高分子シンポジウム, 2012 年 6 月 25-26 日, 東京.
10. テーラーメード脂質ナノチューブ工学:リポソームからの脂質ナノチューブの形成制御佐々木善浩, 関根由莉奈, 澤田晋一, 秋吉一成, 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
11. 澤田晋一, 秋山源, 竹田茂生, 安岡潤一, 高橋治子, 秋吉一成, ナノ空間・ナノ界面を利用した人工分子シャペロンシステムの設計と機能. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
12. 向井貞篤, 橋本良秀, 田原義朗, 澤田晋一, 秋吉一成, ナノゲルテクトニクス多糖ゲルの構造特性. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
13. 山根説子, 佐々木善浩, 澤田晋一, 秋吉一成, 疎水化酸性多糖を介したリン酸カルシウムナノ粒子の作製. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
14. 橋本良秀, 下田麻子, 田原義朗, 向井貞篤, 澤田晋一, 秋吉一成, 再生医療のためのナノゲルテクトニック材料. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
15. 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, Artificial chaperone using amphiphilic polysaccharide nanoballs. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
16. 土戸優志, 佐々木善浩, 由井伸彦, 澤田晋一, 秋吉一成, ビタミン B6 置換プルランによるタンパク質ナノキャリアの設計. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
17. 秋山源, 安岡潤一, 澤田晋一, 秋吉一成, プロテオリポソームの新規調製手法の開発とその機能解析. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
18. 岡寺俊彦, 安岡潤一, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, 機能性多糖ナノゲルによる核酸デリバリーシステムの開発. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.
19. 竹田茂生, 高橋治子, 澤田晋一, 秋吉一成, 両親媒性多糖による蛋白質のリフォールディング制御システムの開発. 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 19-21 日, 名古屋.

20. 秋山源, 安岡潤一, 澤田晋一, 秋吉一成, 無細胞膜タンパク質合成におけるリボソームのシャペロン機能. 第 50 回日本生物物理学会年会, 2012 年 9 月 22-24 日, 名古屋.

特別講演、招待講演、シンポジウム

1. K. Akiyoshi, Self-assembled nanogel engineering by associating polymers, IACIS (International Association of Colloid and Interface Scientists) Conference, Sendai, Japan, May 13-18, 2012
2. K. Akiyoshi, Molecular chaperon inspired biomaterials for protein delivery, The 4th International Conference "Smart Materials, Structures and Systems, Montecatini Terme, Italy, June 10-14, 2012
3. K. Akiyoshi, Proteoliposome engineering for biomedical application, The Second Asian Chemical Biology Conference, ACBC2012, Okinawa, Japan, July 4-6, 2012
4. K. Akiyoshi, Self-assembled polysaccharide nanogels with chaperon function for protein delivery, The 39th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Quebec City, Canada, July 15-18, 2012
5. K. Akiyoshi, Proteoliposome Engineering for Advanced Biomaterials, The 7th Sweden – Japan BioNano Workshop, Stockholm, Sweden, October 15-18, 2012
6. Y. Sasaki, Hybrid Organic-Inorganic Polysaccharide Nanogels toward Biomedical Applications. KIFEE-Symposium 2012. Trondheim, Norway.
7. Y. Sasaki, Nano-tubulation of surface immobilized liposomes for networked artificial cell membrane. The 6th International Workshop on Advanced Materials Science and Nanotechnology (IWAMSN 2012). Ha Long City, Vietnam.
8. 秋吉一成. ナノゲル工学による新規タンパク質 DDS の開発. ファーマテックジャパンセミナー 東京 2012 年 3 月 22 日.
9. 秋吉一成. 会合性高分子によるナノゲルバイオ材料の設計と機能. 平成 23 年度 GIGNO 研究領域創成支援プロジェクト ワークショップ「放射光によるソフト表面・界面形成ダイナミクス研究の展開」— 構造評価からプロセスエンジニアリングの可視化へ — 東京 2012 年 3 月 29 日
10. 秋吉一成. ナノゲル基盤有機-無機ハイブリッド材料の創製とバイオ応用. 公益社団法人日本セラミック協会 第 25 回秋季シンポジウム 名古屋 2012 年 9 月 19 日
11. 佐々木善浩, バイオチップ創製に向けたリボソームネットワークアレイの構築. 東海高分子研究会, 2012, 名古屋大学, 名古屋.
12. 佐々木善浩, リボソームによる人工細胞の創成. 次世代の物質科学・ナノサイエンスを探る. 2012, 北海道大学, 北海道.

硬組織疾患ゲノムセンターの組織構成

1. 硬組織疾患分子医科学研究部門 教授 野田 政樹(併任)、准教授 江面 陽一(併任)
2. 硬組織疾患ゲノム構造解析部門 教授 稲澤 譲治(併任;センター長)、特任講師 林 深
3. 硬組織疾患ゲノム機能解析部門 教授 三木 義男(併任)
4. 口腔領域疾患・病情報解析部門 研究教授 津田 均(併任)
5. 先端診断法開発部門 教授 小村 健(併任)、特任講師 森田 圭一
6. 先端治療法開発部門 准教授 大川 淳(併任)、助教 阿江 啓介(併任)、
特任助教 木村 文子
7. 未来医療展開部門 教授 森山啓司(併任)、特任助教 小林 起穂
8. ナノ医療展開部門 教授 秋吉 一成(併任)、准教授 佐々木 善浩(併任)

硬組織疾患ゲノムセンターの実績

研究成果とバイオリソースの収集状況 (2005-2012 年度)

