

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



このたび、第 8 回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウムを開催させて頂くこととなりました。当センターは骨・骨軟部・歯科口腔領域などを包含する硬組織疾患の臨床と基礎の統合オミックスによる疾患研究を実施しています。具体的には、文部科学省による平成 17 年度からの「硬組織疾患研究プロジェクト」、平成 22 年度からの「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」などの支援により医歯融合研究を推進し、稀少疾患を含む難病の克服のための画期的な診断・治療・予防法の開発を目指し事業を展開しております。

革新的なゲノム科学技術の進展は医療におけるゲノムビッグバンと称されるほどの大きな革命をもたらしました。全ゲノムシーケンス解析は研究的要素に基づく原因遺伝子の究明という研究レベルの技術から、疾患特異的ゲノム異常を特定するという“クリニカルシーケンス”という臨床に直結した診断技術に位置づけられています。また、がんの臨床においては個々のがんの遺伝子異常に基づいた分子標的薬の開発などといった成果だけでなく、個人のがんが生じた数十種類もの多様ながん特異的遺伝子異常の組み合わせによる層別化を指標にしたテーラーメイドがん治療も具体的になりつつあります。このような状況から、ゲノム情報を有効に利用した質の高い個別化医療の推進が求められています。このように、急速な発展を遂げるゲノム情報を医療や健康管理などに健全かつ適正に役立てるため、医療関係者の育成を含めたインフラ整備・社会実装化が喫緊の課題となっております。

東京医科歯科大学では、平成 25 年 4 月に疾患バイオリソースセンターが常置の教育研究基盤施設として開設されました。同年 11 月から医学部附属病院において、国内では初めての試みとなる電子カルテと連動させた説明・同意と生体試料の収集管理システムが開始されバイオバンク事業も順調に進んでおります。また、歯学部附属病院においても、平成 26 年 11 月より同様のシステムによるバイオバンク事業が始まりました。患者様のご意思により提供されたサンプルや臨床情報を安心・安全に蓄積するバイオバンク体制が整い、ゲノム情報に基づく未来医療の発展のための環境が着実に整ってきています。

私たちは未だ解決されていない様々な疾患、たとえば硬組織疾患や多くの顎顔面形成異常を伴う遺伝性疾患、口腔・食道がんなどの原因を究明し、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することを目指してきました。その成果は、疾患バイオリソースセンターの設置や歯学部附属病院における顎顔面領域の成長発育疾患の臨床アクティビティーへと発展しています。本事業は平成 26 年度をもって終了しますが、その取り組みと機能の成果は疾患バイオリソースセンターへ統合されるとともに吉澤靖之学長のリーダーシップのもとで推進される長寿人生推進センターの発展にも貢献させることで、国民の健康と生活に安心と安全を提供するとともに、健康長寿の人生支援となることを期待しています。

硬組織疾患ゲノムセンターの閉鎖に当たり

東京医科歯科大学 研究・国際展開担当理事
研究・産学連携推進機構長
森田育男



本硬組織疾患ゲノムセンターは、医学部、歯学部および難治疾患研究所、生体材料工学研究所を有する東京医科歯科大学の特色を十分に発揮できる研究プロジェクトの遂行を目的として平成 17 年に設置され、口腔外科、整形外科、腫瘍ゲノム研究および硬組織基礎研究の各分野を有機的に結集し、全学の横断的な研究の集合体として分子生命科学的情報を基盤とした先進的な疾患生命科学研究が推進されてきました。さらに硬組織病理学の専門研究との協力により、世界的にも他に類を見ない拠点としての活動が展開されてきたと思います。その成果は、毎年開催されるシンポジウムで公開されるとともに、シンポジウムを通じて活発な討論と情報交換により新たな発想やさらに優れた共同研究を生み出しました。平成 22 年度より文部科学省の「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支援により「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」として新たな 2 部門を設置し、口腔領域ならびに骨・軟部組織に発症する悪性腫瘍や、顎顔面先天異常を伴う遺伝性疾患におけるゲノム異常の解析および原因遺伝子の同定、ならびにこれらに基づく診断や治療方針の決定の情報を確立したうえで、その成果をナノサイエンスと統合させて画期的な診断・治療・予防法を開発するためのトランスレーショナルリサーチへと発展させてきました。本硬組織疾患ゲノムセンターにおける骨軟部腫瘍および口腔がん病変組織といったバイオリソース蓄積体制の確立と先端的遺伝子解析研究の実践は、平成 25 年に本学に新たに設置された疾患バイオリソースセンター構想の基礎をつくり、生命倫理研究センター設置とともに、次世代の疾患統合研究へと受け継がれています。これら新たな先端研究拠点を中心とした産学官連携研究の有機的成果によって、多くの難治性疾患の原因を究明するとともに早期の診断・予防法の確立や効果的な個別化医療を開発・実践し、真に国民が安心して暮らせる社会の実現を期待しています。

来年 3 月で、硬組織疾患ゲノムセンターとしての活動は終了しますが、その活動は疾患バイオリソースセンターに引き継がれ、稲澤譲治教授をセンター長として迎え、新しくスタートしております。その活動はホームページでご紹介しておりますので、ご覧ください。ば幸いです。

<http://www.tmd.ac.jp/brc/index.html>

研究・国際展開担当理事
研究・産学連携推進機構長

森田育男

第8回 硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム プログラム

開会挨拶

硬組織疾患ゲノムセンターのあゆみ

硬組織疾患ゲノムセンター 稲澤 譲治 センター長

1. 硬組織疾患の発症分子基盤の解明

硬組織疾患分子医科学部門 江面 陽一 准教授

2. 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

硬組織疾患ゲノム構造解析部門 稲澤 譲治 教授

3. トランスクリプトーム情報を駆使した硬組織腫瘍研究

硬組織疾患ゲノム機能解析部門 三木 義男 教授

4. 頭頸部腫瘍における SMYD2 遺伝子発現の臨床病理学的意義の検討

口腔領域疾患・病情報解析部門 津田 均 教授

5. 顎口腔領域における先端診断法開発

先端診断法開発部門 森田 圭一 特任講師

6. 靱帯骨化症における骨化進展機序の解明

新規骨補填材—多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン (HAp/Col) の基礎と臨床—
—先端治療法開発部門の研究活動を総括して—

先端治療法開発部門 猪瀬 弘之 助教

7. 顎顔面成長発育疾患の新たな治療戦略の開発を目指して

未来医療展開部門 森山 啓司 教授

8. 多糖ナノゲルによる次世代型バイオ医薬 DDS の開発

ナノ医療展開部門 秋吉 一成 教授

閉会挨拶 副学長・研究担当理事 森田 育男 教授

1. 硬組織疾患の発症分子基盤の解明

硬組織疾患分子医科学研究部門

江面 陽一, 早田 匡芳, 納富 拓也, 伊豆 弥生, 逸見 弘明, 中元 哲也, 中島 和久,
野田政樹

加齢に伴う骨量減少に寄与する遺伝的リスク素因として、幾つかの国際的多施設コホート研究により同定されてきた遺伝子多型の多くは、遺伝子発現制御領域にあると推定されるが、遠隔領域やイントロン、非翻訳領域に位置する多型の機能的意義の多くは未解明である。破骨細胞分化と活性化に重要とされる膜上受容体、RANK の遺伝子座に同定された 3' -UTR 多型は、その一例である。我々は、この配列に推定される機能的意義として、配列特異的な mRNA 安定制御に関わる分子、CNOT3 (CCR4-NOT 複合体サブユニット 3) の果たす役割を検討した。Cnot3 遺伝子をホモ接合性に欠損させたマウス胚は胎生 7 日目に致死であるが、ヘテロ欠損マウスは野生型に比べてやや小さいものの生育および成熟はほぼ正常であった。ヘテロ欠損マウスは加齢に伴い進行性に、骨吸収と骨形成の両者が亢進する高骨代謝回転型の骨量減少症を呈した。培養、骨芽細胞株 MC3T3E1 または、破骨細胞へと分化する RAW264.7 細胞を用いた Cnot3 遺伝子ノックダウンの及ぼす遺伝子発現への影響の検討から、破骨細胞前駆細胞における Rank 遺伝子が有力な標的分子と考えられ、実際、ヒトおよびマウスで相同性の保たれた Rank 遺伝子 3' -UTR 領域に直接または間接的に Cnot3 が結合して mRNA 分解促進を担うことが示された。Cnot3 は CCR4-NOT 複合体を動員することによって Rank-mRNA 分解を促進し、一般的なヒトの加齢性骨粗鬆症においても過剰な骨吸収の進行を抑える働きを担うと考えられる。

細胞レベルの骨吸収制御理解のため、破骨細胞の骨接着に利用される骨基質蛋白質オステオポンチン(Opn)に注目してきた。卵巣摘出や力学的負荷減少の「尾部懸垂モデル」などの骨吸収亢進局面における破骨細胞の増加と活性化は、Opn 欠損マウスでは抑制される。ところが尾部懸垂における骨形成低下についても、Opn 欠損マウスは抵抗性を示すことが明らかとなり、この点について検討を進めた。その結果、尾部懸垂による骨量減少のメカニズムには交感神経系を介したアドレナリン β 2 受容体 (β 2 AR) シグナルが重要であり、成熟マウスへのイソプロテレノール投与は尾部懸垂と同様の骨量減少症を呈したが、この効果はオステオポンチン遺伝子欠損マウスでは減弱した。Opn 欠損マウスはまた副甲状腺ホルモン (PTH) を介した骨吸収亢進にも抵抗性を示すが、骨形成促進効果に対してはむしろ増強した応答を示す。そこで β 2 AR シグナルが PTH による骨量増加効果にも重要である可能性を検証するため、 β 2 AR 受容体遺伝子 (Adrb2) を欠損したマウスに間欠的に PTH を投与して、その効果を検討した。おどろくべきことに Adrb2 欠損マウスは PTH による骨量増加効果に抵抗性を示し、骨量増加に β 2 AR が必要とされることが明らかとなった。2 つの異なる G 蛋白質共役型受容体である PTH 受容体と β 2 AR の予想外の

機能的相互作用が明らかにされた。

整形外科疾患を含めた硬組織疾患に対して、ヒト間葉系幹細胞（MSC）を利用した再生医療の応用が進められている。本学再生医療研究センターの関矢教授らは、ヒト関節滑膜に由来するMSCが、他組織由来MSCに比べて高い軟骨細胞分化能を有することを示してきた。この細胞の特性をゲノム制御の視点から解明するため、異なる組織由来のMSCの網羅的な遺伝子発現とゲノムDNAのシトシンメチル化レベルを解析した。軟骨細胞分化誘導に際して発現の抑制されるケモカインCXCL12 遺伝子（SDF1）のプロモーター領域に高メチル化領域を同定し、この領域がサイレンサー領域として機能する可能性を示唆した。また骨髄および滑膜由来MSCの比較から、ヒトおよびマウスで共通する、軟骨細胞の分化を駆動する遺伝子群の発現を維持する分子基盤の解明を、エピジェネティックなゲノムDNA修飾レベルの解析から目指している。ヒトおよびマウスの組織間質細胞はまた、骨芽細胞分化を誘導した培養系で石灰化結節を形成できる。この系を利用して、様々な組織由来の間質細胞による石灰化機序の解析から、脊椎周辺に異所性骨化の生じる分子メカニズム解明を目指した。厚生労働省の指定する特定難病としての後縦靱帯骨化症（OPLL）の研究班として、本学整形外科学講座を含めた多施設が共同して研究した「発症素因に関わる遺伝子多型の網羅的解析」から、6つの染色体領域にリスク要因が特定された。これらの幾つかの多型領域について、これまで未知とされてきた遺伝子座が含まれるため、その機能的意義について研究を開始している。

2. 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

硬組織疾患ゲノム構造解析部門

林 深, 稲澤 譲治

従来、遺伝性疾患の診断はおもに表現型 (phenotype) の面から行われてきた。形態異常や機能異常を一定のパターンで共有する疾患群は先天異常症候群として確立されてきたが、多くは稀少性疾患であり、診断には臨床家の熟練を必要とする。一方で遺伝子型 (genotype) の面からの検索は、近年のゲノムアレイや次世代シーケンサーなどのゲノム解析技法のめざましい進展は、2003 年に完了したヒトゲノムの全塩基配列の決定と相まって、先天異常疾患領域の臨床・研究の両面に多大な影響を及ぼしてきた。

当部門では臨床的に診断がつかない多発奇形を伴う発達遅滞症例 646 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、158 例 (24.5%) において genotype-phenotype の連関を解明し、病態を明らかにしてきた。多くは頭頸部・顎顔面領域に特徴的な奇形を有しており、BMP4 ハプロ不全に起因する多指症・先天性白内障症例、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、部分無歯症を伴う PAX9 欠失の同胞例など、genotype-phenotype の連関を明らかにする成果を挙げってきた [Hayashi et al. 2008; Hayashi et al. 2011; Okamoto et al. 2012]。

特に、近年疾患単位として確立された CASK 遺伝子のハプロ不全による小脳脳幹部低形成を伴う小頭症 (MICPCH) については、2008 年に当分野が初めて CASK 欠失例を報告したのを端緒として、その後も MICPCH 症例の収集・解析を継続してきた [Hayashi et al. 2012]。現在では 41 症例中 31 例 (75.6%) における原因を明らかにし、CASK における多彩なゲノム異常が疾患原因となるのみならず、次世代シーケンサーによる網羅的解析なども施行し、HDAC2 や MARCKS などといった新規疾患遺伝子候補の存在を明らかにしてきた。このことにより原因不明症例の診断に寄与するだけでなく、新規症候群としての知見を蓄積し、予後予測や療育方針の決定に寄与し、患者会の形成により患児・両親間の交流を図るなど、臨床・研究の両面における成果が得られている。

これらの経験を基盤として、当分野における頭頸部・顎顔面領域における奇形の疾患原因探索について述べる。

3. トランスクリプトーム情報を駆使した硬組織腫瘍研究

硬組織疾患ゲノム機能解析部門

三木 義男

ゲノム機能解析部門では、口腔がんおよび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がん機構の解明を目指し研究を展開してきた。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がんの解明と同時に、その過程で得られる情報をがん治療に応用し、オーダーメイド医療の実現を目指した研究を進めてきた。具体的には、がんの抗がん剤感受性診断やリンパ節易転移性診断、良性悪性診断、及び乳がんをはじめとする各種がんの骨転移の分子メカニズムの解明研究等である。本発表では以下の 3 課題を紹介する。

(1) トランスクリプトーム解析による口腔扁平上皮がんの浸潤転移、治療感受性の解析

近年の分子生物学的手法の進歩により、トランスクリプトーム情報を利用してがんの生物学的個性を評価することが可能となった。口腔がんにおいて、「放射線感受性」「抗がん剤感受性」「浸潤転移能」「リンパ節転移」予測におけるトランスクリプトームの有用性について検討進めた。口腔扁平上皮がん組織 53 症例を対象に Laser microbeam microdissection 法によりがん組織を選択的採取、Affymetrix 社 GeneChip により網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、頸部リンパ節転移診断モデルを構築、そのモデルを検証したところ、正答率は 92.3%であった。このように臨床的にも病理学的にも困難なリンパ節転移に対し、遺伝子発現情報を指標にした有用性の高い予測診断システムを開発した。(Nguyen ST, et al., Cancer Sci. 2007; 98: 740-6.)

(3) 分子生物学的手法による高分化型脂肪肉腫の鑑別診断の試み

高分化型脂肪肉腫は四肢・体幹に発生する低悪性腫瘍であり、形態学的に良性の脂肪腫と類似しており、両者の鑑別が困難な場合がある。そこで、脂肪肉腫、脂肪腫について Affymetrix expression array・Affymetrix 500K mapping array による解析を進め、両者の鑑別に有用な候補遺伝子の選定を行うと同時に、様々な DNA 増幅パターンを組み合わせ、脂肪性腫瘍の段階的悪性化マーカーの開発を目指した。

(4) ヒト乳がん骨転移における切断型 BRCA2 機能の解明

遺伝性乳がん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。我々は BRCA2 が細胞膜結合型マトリクスメタロプロテアーゼ MT1-MMP によってプロセスされ、野生型 BRCA2 とは異なる機能を有する可能性を示した。そこで、この BRCA2 の変化と乳がん発症メカニズムや骨転移との関連性の解明を進めている。

4. 頭頸部腫瘍における SMYD2 遺伝子発現の臨床病理学的意義の検討

頭頸部扁平上皮癌にはヒトパピローマウイルス（HPV）感染に関連して発生する例があり、また HPV に関連しない例では喫煙や飲酒との関連が示されている。SET and MYND domain-containing protein 2 (SMYD2) はヒストンメチル化を通じて転写を制御する分子として見いだされ、p53 の不活化にも関わることを示されている。食道の扁平上皮癌においては SMYD2 の過剰発現と遺伝子増幅が癌の悪性度と関連することも示された (Komatsu S, Imoto I, Inazawa J, et al. Carcinogenesis 2009;30:1139-46)。今回、HPV に関連しない頭頸部扁平上皮癌における SMYD2 過剰発現の意義を検討した。切除検体の免疫組織化学的検討では単発例の 56.3% (80/142)、多発例の 72.6%(53/73)で SMYD2 蛋白質の過剰発現が検出された。単発群でのみ SMYD2 過剰発現群の予後が不良であり ($p<0.001$)、多発群では SMYD2 過剰発現は高年齢 (≥ 60 歳)、pT, pN 因子と関連した。頭頸部扁平上皮癌細胞株でも SMYD2 過剰発現は高頻度で見られ、UM-SCC-17B 株 (HPV 陰性) において SMYD2 抑制により増殖が抑えられた。FISH 法にて遺伝子増幅は見られなかったが、頭頸部扁平上皮癌の増殖に SMYD2 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

5. 顎口腔領域における先端診断法開発

先端診断法開発部門

森田 圭一, 小村 健

口腔、顎、顔面ならびにその隣接組織に現れる先天性および後天性疾患の治療は咬合・咀嚼・嚥下・発音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、患者の QOL を重視した治療体系の実践が望まれる。当部門は先端的な分子基盤解析に基づく新規診断法の開発を通じた、顎口腔領域における様々な疾患の個別化医療の実践を目標としている。

硬組織疾患ゲノムセンターとして、バイオリソース蓄積体制の確立と他分野との共同研究による網羅的遺伝子解析を基盤として開始した当部門は、豊富な症例数をもとにした臨床的データ解析、口腔がん細胞検出マーカーの検討とセンチネルリンパ節生検による **minimal invasive surgery** への応用を実践してきた。一方、網羅的解析により得られた分子プロファイルから個々のマーカー候補に対する分子機能解析を行う過程で、がんの顎骨浸潤についての詳細な分子解析が行われた。さらに、先端的研究の新展開を考え、膨大なアーカイブが存在するホルマリン固定パラフィン包埋組織からの網羅的分子解析実現に向けた基礎的研究も成果を見せ、微量のパラフィン包埋組織から抽出したタンパクおよび DNA から口腔がんの治療抵抗性を予測するシステムの構築をすすめてきた。一方、多発顎腫瘍を有する母斑基底細胞癌症候群患者の遺伝子解析をおこなうなど、先天性疾患の解析もすすめている。

これら先端診断法の開発には質量分析装置や次世代シーケンサーといった先端的研究機器の発展が大きく関与しており、本硬組織疾患ゲノムセンターによって蓄積されてきた膨大なバイオリソースを充分に利用できる基盤が整備された結果、新規薬剤・新規治療法において医療機器としての先端機器を利用する先端的コンパニオン診断法を開発していく予定である。

6. 靱帯骨化症における骨化進展機序の解明

新規骨補填材—多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン(HAp/Col)の基礎

と臨床 —先端治療法開発部門の研究活動を総括して—

先端治療法開発部門

猪瀬 弘之, 大川 淳

後縦靱帯骨化症（以下 OPLL）は脊椎椎体の後縁を上下に連結し、脊柱を縦走する後縦靱帯が骨化することにより脊髄や神経根への圧迫を生じ、運動障害及び知覚障害を生じる疾患である。しかしながら、未だヒトにおいて疾患感受性のある遺伝子異常は特定されておらず、その他にもメカニカルストレスや代謝異常など多くの因子の関与が示唆されているものの、その病態については未だ不明な点が多い。そこで、OPLL のモデルマウスである *ttw* マウスを使用し、OPLL の発生・進展についての基礎的検討を行った。そして、骨芽細胞分化のマスター遺伝子である *Runx2* の発現の抑制により骨化部位の体積が減少することを見出した（Iwasaki et al, Plos one）。

未だ有効な予防法が存在しない靱帯骨化症の骨化進展機序を解明すべく、基礎研究を継続している。頚椎 OPLL に対して前方手術を施行した症例において、靱帯骨化部位及び近隣の正常靱帯を術中に採取し、摘出組織より RNA を抽出し、マイクロアレイにて遺伝子発現の変化につき網羅的に検索した。そして、骨芽細胞様細胞株、初代培養骨芽細胞、靱帯株細胞及び患者由来後縦靱帯細胞を用いて、マイクロアレイにおいて特に強い発現の変動を示した遺伝子の機能解析を行っている。本講演ではその途中経過についても報告する。

また、外傷や腫瘍切除後など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は臨床的課題である。当教室が開発したハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体（HAp/Col）は、豚皮由来のアテロコラーゲンとナノスケールのハイドロキシアパタイトからなる生体吸収性の骨補填材料である。様々な形態への成形が可能であり、スポンジ状の弾力性を有するため、手術時の操作性に非常に優れる。これまでに様々な移植条件にて動物実験を行い骨補填材としての有効性や安全性に関する検討を行い、移植部位には旺盛な骨形成が確認され、最終的には正常骨組織へのリモデリングが完了していた。また、多孔質 HAp/Col はその特徴的な弾力性により、骨欠損部の形状にしっかりと適合し、母床骨から連続して骨形成が進展することが確認された。これらの結果を受け、臨床治験を行った。症例数は HAp/Col 群、対照群の β -TCP 群ともに 63 例であった。HAp/Col 群では、完全な周囲の骨との連続性(2 点)が認められ、かつ補填部の骨再生が完了(2 点)した 4 点満点の著効例が 60%を超え、3 点の有効例をあわせると 90%以上の有効率で、対照群以上に良好な結果が得られた。このように多孔質 HAp/Col は操作性が優れているだけでなく、骨補填材としての性能も優れていることが確認されたが、BMP などの薬剤担体としても優れた特性を備えていることがわかっており、これら薬剤との併用で、更なる適応の拡大も期待される。そして、平成 25 年度より臨床使用が開始され、既に約 5000 例において使用され、重大な有害事象を認めず、良好な成績が獲得されている。

7. 顎顔面成長発育疾患の新たな治療戦略の開発を目指して

未来医療展開部門

森山 啓司

顎顔面成長発育疾患とは、歯、歯周組織、顎、さらにそれらを包含する顔面の成長発育が先天的あるいは後天的原因により正常から逸脱することによって引き起こされる疾患で、種々の歯列・咬合の異常を呈する。これらの異常は、咀嚼、嚥下、呼吸といった生命を維持する上で大切な生理機能に影響を及ぼすだけでなく、快適な社会生活を営む上で欠かせないコミュニケーションにも障害を引き起こすことから、患者の心理社会的負担は大きなものとなる場合も多い。矯正歯科治療の目的は、これらの異常を改善し、調和のとれた顎口腔機能を営しめるとともに、顔貌の改善を図り、心理・社会的に個人の福祉に寄与することである。

一方、分子遺伝学的、生物学的研究の進歩によって、顎顔面成長発育に影響を与える原因やそれら疾患に対する治療による生体内での反応が遺伝子レベルで解明されてきており、これらの最新情報は医療従事者にとって必要不可欠なものであるだけでなく、新たな治療戦略を開発する上でも極めて重要と考えられる。

当部門では、種々の顎顔面成長発育疾患に対し、多角的な観点から研究を行ってきた。各疾患の病態成立機構の解明、診断法の改良・開発、新規治療法の確立を目的に、基礎的研究から臨床的研究まで多岐にわたって活動してきた。

本講演では、硬組織疾患にかかわる研究として当部門で行ってきた内容を概説し、さらなる発展を目指した今後の展望について考察したい。

8. 多糖ナノゲルによる次世代型バイオ医薬 DDS の開発

ナノ医療展開部門

佐々木 善浩, 秋吉 一成

革新的な次世代のナノ医療の実現において、核酸、ペプチド、タンパク質をはじめとするバイオ医薬品の開発とその実用化が期待されている。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)の進展が必要不可欠となっている。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。

これまでに、シャペロン機能を有するカチオン性のナノゲルや RGD を修飾したナノゲルが、細胞内へのタンパク質導入を非常に効率よく行えることを示してきた。最近、この系を経鼻ワクチンに臨床応用展開しえることも明らかにした。経鼻ワクチンは、インフルエンザなどの呼吸器感染症に対する予防ワクチンとして非常に効果的とされている。一方で効果的なワクチン効果発現のためには、上気道粘膜免疫システムへのワクチンデリバリー技術の開発が必要不可欠な課題である。ワクチン抗原をカチオン性ナノゲルに内包し、経鼻投与を行うことで、ボツリヌス菌や破傷風菌などのワクチン抗原を、効果的に上気道粘膜免疫システムにデリバリーし、高いレベルの防御免疫応答が誘導できることを実証した。このような経鼻ワクチンは、インフルエンザウィルス、エイズウィルス、ノロウィルスなど多くの粘膜から感染する病原体に対して感染自体を予防できる次世代ワクチンとしても期待される。

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。この目的のため、近年、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た。この集積ゲルは、加水分解によりナノゲルが徐々に放出され、その後、ナノゲルからタンパク質が放出される 2 段階薬物放出機構を有しており、サイトカインなどのタンパク質を長期に徐放し得るインジェクタブルキャリアとしての有用性が明らかになった。特に、骨再生用バイオマテリアルとして有用であった。今後様々なタンパク質の徐放システムとして利用が期待される。

各部門紹介と業績集

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



准教授 江面 陽一

併任、難治疾患研究所分子薬理学 准教授



(A) 骨量制御に関わる転写後制御機構の解明

ヒト RANK 遺伝子の 3'-UTR には、国際的なコンソーティアムによる網羅的な骨粗鬆症の遺伝的素因の研究から、再現性高く成人骨密度と相関を示す遺伝子多型が内在することが示されており、この部位を介した RANK 遺伝子 mRNA の安定性が骨量制御に重要な役割を果たすことが推定される。我々は、2 年齢の高齢マウスを用いて、加齢性の骨粗鬆症への Cnot3 ヘテロ欠失の影響を検討した結果として、この機構に Cnot3 を含めた CCR4-Not 複合体が重要な役割を果たす可能性を示した。すなわち 2 年齢マウスの骨量は 4 か月の若齢動物の 3 分の 1 に低下するが、Cnot3 遺伝子ヘテロ欠損マウスはさらに重症の骨粗鬆症を示し、Cnot3 の分子局在は免疫蛍光顕微鏡観察により細胞質に同定され、mRNA の転写後安定性制御に関与する可能性が示された。実際、Cnot3 欠失により Rank 遺伝子のメッセンジャー RNA の分解は抑制され、Cnot3 は Rank 遺伝子の発現を抑制することにより加齢による骨量低下を抑えることが示唆された。Cnot3 の Rank 遺伝子 3'-UTR における推定結合領域の核酸配列はマウスとヒトの間で相同性高く保存されていた。したがって、RANK 遺伝子の 3'-UTR に結合する Cnot3 を介した RANK 遺伝子 mRNA の安定性が、加齢に基づく骨量減少を内因性に抑止するメカニズム存在の可能性を見出した

(B) 骨系統疾患の病態解明を目指した細胞骨格分子の機能の解析

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基盤の解明を目指した。長管骨の骨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 遺伝子を肢芽特異的に欠損させた遺伝子改変マウスを解析して、この分子が骨軟骨系前駆細胞におけるアクチン再構築に必須とされ、その機能欠損は胸壁閉鎖と長管骨の内軟骨性骨化を著しく障害することを明らかにした。またサイトカイン応答の細胞内チロシンキナーゼシグナルを介した細胞骨格制御の中核分子 Nck1 および Nck2 を骨芽細胞で共に欠損させたマウスの解析から、骨芽細胞におけるサイトカインシグナルを介した細胞遊走能と突起伸張の機能は骨形態維持と骨量制御に重要な役割を果たす事実を明ら

かにした。様々な骨量減少性疾患と骨系統疾患の発症病理に、このような分子機能の喪失が関与する可能性を明らかにした。

(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における、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を探索して、血球系細胞の分画変化の実態と、末梢血オステオポンチン遺伝子の発現増加などの分子病態を明らかにした。

(D) 間歇的 PTH 投与による骨量増加効果と $\beta 2$ アドレナリン受容体の関与の解明

重度の骨粗鬆症に使用される間歇的 PTH 投与による骨形成促進作用の機序は十分には明らかにされていない。我々のこれまでの研究から、PTH 受容体シグナルと $\beta 2$ アドレナリン受容体シグナルに相互関連のあることが推定され、Adrb2 遺伝子欠損マウスへの間歇的 PTH 投与による骨量増加効果は野生型マウスに比べて損なわれることが明らかにされた。また培養骨芽細胞に対する PTH またはアドレナリン受容体のベータ刺激薬による効果として直接的な発現制御を受ける標的遺伝子を探索して、骨量増加の薬理作用をもたらすと考えられる新たな分子機構を示す分子群を同定した。PTH による骨量増加効果の一部には Adrb2 とともに他の分子群の存在が必要とされるという新局面が提示された。新たな創薬の標的として異なる視点が示唆された。

(E) ヒト間葉系細胞の軟骨細胞の分化過程における遺伝子発現制御の網羅的解析

様々な組織の再生医療に利用されるヒト間葉系幹細胞の、軟骨細胞への分化制御の機構を解明するため、本学運動器外科学および軟骨再生学講座と協力して、分化誘導時および採取部位別の遺伝子発現レベルとゲノム DNA のシトシンメチル化レベルを解析した。発現変動の視点から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、遺伝子発現と DNA メチル化レベルの相違を解析し、滑膜由来間葉系細胞における軟骨細胞分化に対する優位性の基盤を明らかにした。

(F) 脊椎靱帯骨化症の発症素因に関わる遺伝子多型と遺伝子機能の解明

厚生労働省が対策を進めるべき難治性疾患として特定して長年研究されてきた後縦靱帯骨化症、黄色靱帯骨化症に加えて前縦靱帯骨化症、強直性脊椎骨増殖症は、総じて脊椎靱帯の異所性骨化としてとらえられる難病である。脊椎周辺に異所性骨化の生じる分子メカニズム解明のため骨髄およびその他の組織由来の間葉系細胞を用いた石灰化機序の解明を進めた。また厚生労働省の主導する後縦靱帯骨化症研究班として本学整形外科科学講座を含めた多施設共同で推進されたゲノムワイドな遺伝子多型のアソシエーションスタディの成果を利用して、これまで未知とされてきた遺伝子座の機能解析を行っている。

原著論文

2014 年

1. Watanabe C, Morita M, Hayata T, Nakamoto T, Kikuguchi C, Li X, Kobayashi Y, Takahashi N, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Ezura Y, Noda M. Stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via CNOT3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 18;111(7):2692-7.
2. Hayata T, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. Dllard/Ctdnep1 Regulates Endochondral Ossification via Suppression of TGF- β Signaling. *J Bone Miner Res*. 2014 Aug 22
3. Ezura Y, Nagata J, Nagao M, Hemmi H, Hayata T, Rittling S, Denhardt DT, Noda M. Hindlimb-unloading suppresses B cell population in the bone marrow and peripheral circulation associated with OPN expression in circulating blood cells. *J Bone Miner Metab*. 2014 May 16.
4. Shirakawa J, Ezura Y, Moriya S, Kawasaki M, Yamada T, Notomi T, Nakamoto T, Hayata T, Miyawaki A, Omura K, Noda M. Migration linked to FUCCI-indicated cell cycle is controlled by PTH and mechanical stress. *J Cell Physiol*. 2014 Oct;229(10):1353-8.
5. Moriya S, Hayata T, Notomi T, Aryal S, Nakamaoto T, Izu Y, Kawasaki M, Yamada T, Shirakawa J, Kaneko K, Ezura Y, Noda M. PTH Regulates β 2-Adrenergic Receptor Expression in Osteoblast-Like MC3T3-E1 Cells. *J Cell Biochem*. 2015 Jan;116(1):142-8

2013 年

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 May;54(1):172-8.
2. Aryal AC, Miyai K, Hayata T, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Ezura Y, Noda M. Nck1 deficiency accelerates unloading-induced bone loss. *J Cell Physiol*. 2013 Jul;228(7):1397-403.

2012 年

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. Izu Y, Ezura Y, Mizoguchi F, Kawamata A, Nakamoto T, Nakashima K, Hayata T, Hemmi H, Bonaldo P, Noda M. Type VI collagen deficiency induces osteopenia with distortion of osteoblastic cell morphology. *Tissue Cell*. 2012 Feb;44(1):1-6.
6. Ono N, Nakashima K, Schipani E, Hayata T, Ezura Y, Soma K, Kronenberg HM, Noda M. Constitutively active PTH/PTHrP receptor specifically expressed in osteoblasts enhances bone

formation induced by bone marrow ablation. *J Cell Physiol.* 2012 Feb;227(2):408-15.

2011 年

1. Nagao M, Feinstein TN, Ezura Y, Hayata T, Notomi T, Saita Y, Hanyu R, Hemmi H, Izu Y, Takeda S, Wang K, Rittling S, Nakamoto T, Kaneko K, Kurosawa H, Karsenty G, Denhardt DT, Vilardaga JP, Noda M. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 25;108(43):17767-72.
2. Kondo H, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Sorimachi H, Takeda S, Noda M. MURF1 deficiency suppresses unloading-induced effects on osteoblasts and osteoclasts to lead to bone loss. *J Cell Biochem.* 2011 Dec;112(12):3525-30.
3. Kawamata A, Inoue A, Miyajima D, Hemmi H, Mashima R, Hayata T, Ezura Y, Amagasa T, Yamanashi Y, Noda M. Dok-1 and Dok-2 deficiency induces osteopenia via activation of osteoclasts. *J Cell Physiol.* 2011 Dec;226(12):3087-93.
4. Morishita M, Ono N, Miyai K, Nakagawa T, Hanyu R, Nagao M, Kamolratanakul P, Notomi T, Rittling SR, Denhardt DT, Kronenberg HM, Ezura Y, Hayata T, Nakamoto T, Noda M. Osteopontin deficiency enhances parathyroid hormone/ parathyroid hormone related peptide receptor (PPR) signaling-induced alteration in tooth formation and odontoblastic morphology. *Tissue Cell.* 2011 Jun;43(3):196-200.
5. Hanyu R, Hayata T, Nagao M, Saita Y, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, Schipani E, Kronenberg H, Kaneko K, Kurosawa H, Ezura Y, Noda M. Per-1 is a specific clock gene regulated by parathyroid hormone (PTH) signaling in osteoblasts and is functional for the transcriptional events induced by PTH. *J Cell Biochem.* 2011 Feb;112(2):433-8.
6. Kamolratanakul P, Hayata T, Ezura Y, Kawamata A, Hayashi C, Yamamoto Y, Hemmi H, Nagao M, Hanyu R, Notomi T, Nakamoto T, Amagasa T, Akiyoshi K, Noda M. Nanogel-based scaffold delivery of prostaglandin E(2) receptor-specific agonist in combination with a low dose of growth factor heals critical-size bone defects in mice. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):1021-33.
7. Nagao M, Saita Y, Hanyu R, Hemmi H, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Nakashima K, Kaneko K, Kurosawa H, Ishii S, Ezura Y, Noda M. Schnurri-2 deficiency counteracts against bone loss induced by ovariectomy. *J Cell Physiol.* 2011 Mar;226(3):573-8.

2010 年

1. Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, Hemmi H, Nakashima K, Nakamura T, Kato S, Miyasaka N, Ezura Y, Noda M. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. *J Cell Biochem.* 2010 Apr 1;109(5):866-75.

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



特任講師 林 深



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る。当部門では、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、エピゲノム遺伝子制御機構、マイクロ RNA、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る。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る。

また、顎顔面領域の形成異常はしばしば精神発達遅滞に認められる合併症であるが、その約 2/3 は疾患原因が不明であるとされている。このような原因不明の先天異常疾患を対象に、当教室ではゲノムアレイを用いて疾患原因となる潜在的ゲノムコピー数異常 (pathogenic copy number variat, CNV) をスクリーニングし、疾患原因の探索に努めてきた。具体的には 646 症例のコホートにおいて 158 例 (24.5%) で pCNV を検出し、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る。その成果として、小脳脳幹部低形成を伴う小頭症の疾患原因遺伝子である CASK 遺伝子の同定と 40 例以上に及ぶ疾患コホートの形成と解析を行っている。

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 の位置や頻度を収載したデータベースを構築してインターネット上に公開する (<http://www.cghtmd.jp/CNVDatabase/>)、アレイ解析の結果を国際的な先天異常疾患データベースである DECIPHER に提供するなど、論文以外にもインターネットを通じたデータリソースの提供を積極的に行っている。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いる。

原著論文

2014 年

1. Komatsu S, Ichikawa D, Hirajima S, Nagata H, Nishimura Y, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Tsuda H, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E. Overexpression of SMYD2 contributes to malignant outcome in gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014 : [Epub ahead of print]
2. Matsumoto H, Zaha K, Nakamura Y, Hayashi S, Inazawa J, Nonoyama S: Chromosome 9q33q34 microdeletion with early infantile epileptic encephalopathy, severe dystonia, abnormal eye movements, and nephroureteral malformations. *Pediatr Neurol*. 51:170-5. 2014
3. Hosoda F, Arai Y, Okada N, Shimizu H, Miyamoto M, Kitagawa N, Katai H, Taniguchi H, Yanagihara K, Imoto I, Inazawa J, Ohki M, Shibata T: Integrated genomic and functional analyses reveal glyoxalase I as a novel metabolic oncogene in human gastric cancer. *Oncogene*. 2014 [Epub ahead of print]
4. Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S: NF- κ B Inducing Kinase, a Central Signaling Component of the Non-Canonical Pathway of NF- κ B, Contributes to Ovarian Cancer Progression. *PLoS One*. 9:e88347. 2014
5. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y: Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 370:632-9. 2014
6. Takemura K, Kawachi H, Eishi Y, Kitagaki K, Negi M, Kobayashi M, Uchida K, Inoue J, Inazawa J, Kawano T, Board PG: γ -Glutamylcyclotransferase as a novel immunohistochemical biomarker for the malignancy of esophageal squamous tumors. *Hum Pathol*. 45:331-41. 2014
7. Dobashi Y, Sato E, Oda Y, Inazawa J, Ooi A: Significance of Akt activation and AKT gene increases in soft tissue tumors. *Hum Pathol*. 45:127-36. 2014
8. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J: The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res*. 12:58-68. 2014

2013 年

1. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, Nakamura Y, Katagiri T: Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. *PLoS One*. 8:e76463. 2013
2. Yamamoto Y, Konishi H, Ichikawa D, Arita T, Shoda K, Komatsu S, Shiozaki A, Ikoma H, Fujiwara H, Okamoto K, Ochiai T, Inoue J, Inazawa J, Otsuji E: Significance of GSTP1 for predicting the prognosis and chemotherapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 30:1687-94. 2013
3. Harazono Y, Muramatsu T, Endo H, Uzawa N, Kawano T, Harada K, Inazawa J, Kozaki K: miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. *PLoS One*. 8:e62757. 2013
4. Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J: The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 8:e60155. 2013
5. 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*. 34:560-9. 2013

6. Miyawaki Y, Imoto I, Tokairin Y, Kawada K, Nakajima Y, Nishikage T, Nagai K, Kajiwarra 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

2012 年

7. 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.
8. Miyawaki Y, Imoto I, Tokairin Y, Kawada K, Nakajima Y, Nishikage T, Nagai K, Kajiwarra 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Maeda M, Mitsui J, Soong B, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shiota 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.
19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.

2011 年

1. Ishihara T, Inoue J, 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. *J Biol Chem*. 286:44086-94. 2011
2. Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, Inazawa J: miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res*. 71:6450-62. 2011
3. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y: HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet*. 56:707-15. 2011
4. Miyake K, Hirasawa T, Soutome M, Itoh M, Goto YI, Endoh K, Takahashi K, Kudo S, Nakagawa T, Yokoi S, Taira T, Inazawa J, Kubota T: The protocadherins, PCDHB1 and PCDH7, are regulated by MeCP2 in neuronal cells and brain tissues: Implication for the pathogenesis of Rett syndrome. *BMC Neurosci*. 12:81.2011
5. Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, Inazawa J: The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. *Cancer Res*. 71:5765-78. 2011
6. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M: SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 3:320-33. 2011
7. Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I,

- Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y: Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology*. 78:1-9.2011
8. Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y: Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol*. 2011:780836. 2011
 9. Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y: Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*. 32:462-9.2011
 10. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, Inazawa J: YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 32:389-98. 2011
 11. Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto No, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto Na, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J: Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 56:110-24. 2011

2010 年

1. Xu H, Miki K, Ishibashi S, Inoue J, Sun L, Endo S, Sekiya I, Muneta T, Inazawa J, Dezawa M, Mizusawa H: Transplantation of neuronal cells induced from human mesenchymal stem cells improves neurological functions after stroke without cell fusion. *J Neurosci Res*. 88:3598-609. 2010
2. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y: Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*. 42:893-6. 2010
3. Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H: Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet*. 42:751-4. 2010
4. Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, Kinoshita-Ida Y, Kisumi-Hayashi F, Morimoto K, Imai T, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E: Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 45:1201-11. 2010
5. Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazawa H, Nakagawa E, Goto YI, Inazawa J: Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *J Hum Genet*. 55:590-9.2010
6. Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ: Neuroradiologic Features of CASK Mutations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 31:1619-22. 2010
7. Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung.

Oncogene. 29:4671-81. 2010

8. Honda S, Orii K, Kobayashi J, Hayashi S, Imamura A, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Novel deletion at Xq24 including the UBE2A gene in a patient with X-linked mental retardation. *J Hum Genet.* 55:244-7. 2010
9. Saitoh Y, Martínez Bruyn VJ, Uota S, Hasegawa A, Yamamoto N, Imoto I, Inazawa J, Yamaoka S: Overexpression of NF-kappaB inducing kinase underlies constitutive NF-kappaB activation in lung cancer cells. *Lung Cancer.* 70:263-70. 2010
10. Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, Inazawa J: Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 31:1027-36. 2010
11. Prapinjumrune C, Morita KI, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K: DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 39:525-32. 2010
12. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S: Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery.* 147:405-14. 2010
13. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J: miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 31:766-76. 2010
14. Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J: Lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. *PLoS One.* 4:e7099. 2009
15. Nishiyama N, Arai E, Chihara Y, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y: Genome-wide DNA methylation profiles in urothelial carcinomas and urothelia at the precancerous stage. *Cancer Sci.* 101:231-40. 2010

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



口腔がん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がん機構の解明を目指す。特にトランスクリプトーム情報を基盤に、生命現象としてのがんの解明と同時に、その過程で得られる情報を応用しオーダーメイド医療の実現を目指している。具体的には、がんの抗がん剤感受性診断やリンパ節易転移性診断、良性悪性診断等で、そのための新規システムを構築し臨床応用を試みる。また、乳がんをはじめとする各種がんの骨転移に焦点を当て、その分子メカニズムの解明研究を進めている。

(1) トランスクリプトーム解析による口腔扁平上皮癌の浸潤転移、治療感受性の解析

口腔がんにおいて、「放射線感受性」「抗がん剤感受性」「浸潤転移能」「リンパ節転移」予測におけるトランスクリプトームの有用性について検討進めている。具体的成果として、口腔扁平上皮がんを対象に網羅的遺伝子発現解析を行い、頸部リンパ節転移診断モデルを構築、そのモデルを検証し正答率は 92.3%であった。このように臨床的にも病理学的にも困難なリンパ節転移に対し、遺伝子発現情報を指標にした有用性の高い予測診断システムを開発した。(Nguyen ST, et al., Cancer Sci. 2007; 98: 740-6.)

(2) 骨軟部腫瘍患者における網羅的発現解析の臨床的有用性に関する検討

整形外科領域の腫瘍で、病理学的診断において、良悪性の診断に難渋する症例に時に遭遇する。また、病理学的診断が必ずしも術後の生物学的悪性度と相関していない場合がある (liposarcoma mixed type, chondrosarcoma など)。これら腫瘍の遺伝子発現情報を解析し、その発現 profile パターンによる生物学的悪性度の診断指標を検討する。

(3) 分子生物学的手法による高分化型脂肪肉腫の鑑別診断の試み

高分化型脂肪肉腫は四肢・体幹に発生する低悪性腫瘍であり、形態学的に良性の脂肪腫と類似しており、両者の鑑別が困難な場合がある。そこで、脂肪肉腫、脂肪腫について Affymetrix expression array ・ Affymetrix 500K mapping array による解析を進め、両者の鑑別に有用な候補遺伝子の選定を行うと同時に、様々な DNA 増幅パターンを組み合わせ、脂肪性腫瘍の段階的悪性化マーカーの開発を目指している。

(4) ヒト乳がん骨転移における切断型 BRCA2 機能の解明

遺伝性乳がん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。我々は BRCA2 が細胞膜結合型マトリクスメタロプロテアーゼ MT1-MMP によってプロセッサされ、野生型 BRCA2 とは異なる機能を有する可能性を示した。そこで、この BRCA2 の変化と乳がん発症メカニズムや骨転移との関連性の解明を進めている。

原著論文

2014 年

1. Wali N, Hosokawa K, Malik S, Saito H, Miyaguchi K, Imajoh-Ohmi S, Miki Y, Nakanishi A. Centrosomal BRCA2 is a target protein of membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biochem Biophys Res Commun*. Jan 24 2014;443(4):1148-1154.
2. Wada Y, Matsuura M, Sugawara M, Ushijima M, Miyata S, Nagasaki K, Noda T, Miki Y. Development of detection method for novel fusion gene using GeneChip exon array. *J Clin Bioinforma*. 2014;4(1):3.
3. Tan TZ, Miow QH, Miki Y, Noda T, Mori S, Huang RY, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transition spectrum quantification and its efficacy in deciphering survival and drug responses of cancer patients. *EMBO Mol Med*. Oct 2014;6(10):1279-1293.
4. Takaoka M, Saito H, Takenaka K, Miki Y, Nakanishi A. BRCA2 phosphorylated by PLK1 moves to the midbody to regulate cytokinesis mediated by nonmuscle myosin IIC. *Cancer Res*. Mar 1 2014;74(5):1518-1528.
5. Kimura H, Miki Y, Nakanishi A. Centrosomes at M phase act as a scaffold for the accumulation of intracellular ubiquitinated proteins. *Cell Cycle*. Jun 15 2014;13(12):1928-1937.
6. Ishiba T, Nagahara M, Nakagawa T, Sato T, Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K, Miki Y, Nakanishi A. Periostin suppression induces decorin secretion leading to reduced breast cancer cell motility and invasion. *Sci Rep*. 2014;4:7069.

2013 年

1. Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, Murakami Y, Aoki D, Iwase T, Nishimura S, Yamauchi H, Ohsumi S, Baba S, Shimizu T. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*. Nov 19 2013.
2. Mimoto R, Taira N, Takahashi H, Yamaguchi T, Okabe M, Uchida K, Miki Y, Yoshida K. DYRK2 controls the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by degrading Snail. *Cancer Lett*. Oct 10 2013;339(2):214-225.
3. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, Nakamura Y, Katagiri T. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. *PLoS One*. 2013;8(10):e76463.
4. 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 YL, Mano H. Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 19 2013;110(8):3029-3034.

2012 年

1. 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, Aburatani H. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res*. Feb 2012;22(2):208-219.
2. Taira N, Mimoto R, Kurata M, Yamaguchi T, Kitagawa M, Miki Y, Yoshida K. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin Invest*. Mar 1 2012;122(3):859-872.
3. Suzuki K, Dashzeveg N, Lu ZG, Taira N, Miki Y, Yoshida K. Programmed cell death 6, a novel

p53-responsive gene, targets to the nucleus in the apoptotic response to DNA damage. *Cancer Sci.* Oct 2012;103(10):1788-1794.

4. Satoh Y, Sugai S, Uehara H, Mun M, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Miki Y, Miyata S. Clinical impact of intraoperative detection of carcinoembryonic antigen mRNA in pleural lavage specimens from nonsmall cell lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2012;60(8):533-540.
5. 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.* May 2012;92(5):688-702.
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.* Jul 2012;27(7):949-959.
7. Iyevleva AG, Kuligina E, Mitushkina NV, Togo AV, Miki Y, Imyaninov EN. High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* Feb 2012;131(3):1049-1059.
8. 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, Nakamura Y. 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.* Dec 2012;57(12):766-771.

2011 年

1. Wang HF, Takenaka K, Nakanishi A, Miki Y. BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Res.* Jan 1 2011;71(1):68-77.
2. Sakamoto K, Aragaki T, Morita K, Kawachi H, Kayamori K, Nakanishi S, Omura K, Miki Y, Okada N, Katsube K, Takizawa T, Yamaguchi A. Down-regulation of keratin 4 and keratin 13 expression in oral squamous cell carcinoma and epithelial dysplasia: a clue for histopathogenesis. *Histopathology.* Mar 2011;58(4):531-542.
3. Kimura J, Kudoh T, Miki Y, Yoshida K. Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int J Cancer.* Apr 1 2011;128(7):1524-1531.
4. Ito Y, Nagasaki K, Miki Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Horii R, Makita M, Tokudome N, Ushijima M, Yoshimoto M, Takahashi S, Noda T, Hatake K. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.* Jan 2011;102(1):130-136.
5. Hew HC, Liu H, Miki Y, Yoshida K. PKCdelta regulates Mdm2 independently of p53 in the apoptotic response to DNA damage. *Mol Carcinog.* Sep 2011;50(9):719-731.
6. Hew HC, Liu H, Lu ZG, Kimura J, Miki Y, Yoshida K. Identification of Evi-1 as a novel effector of PKCdelta in the apoptotic response to DNA damage. *Biochim Biophys Acta.* Jul 2011;1809(7):285-294.

2010 年

1. Yun X, Wang L, Cao L, Okada N, Miki Y. Immunohistochemical study of beta-catenin and functionally related molecular markers in tongue squamous cell carcinoma and its correlation with cellular proliferation. *Oncol Lett.* May 2010;1(3):437-443.
2. Yoshida K, Miki Y. The cell death machinery governed by the p53 tumor suppressor in response

to DNA damage. *Cancer Sci.* Apr 2010;101(4):831-835.

3. Yamaguchi T, Miki Y, Yoshida K. The c-Abl tyrosine kinase stabilizes Pitx1 in the apoptotic response to DNA damage. *Apoptosis.* Aug 2010;15(8):927-935.
4. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery.* Mar 2010;147(3):405-414.
5. Taira N, Yamamoto H, Yamaguchi T, Miki Y, Yoshida K. ATM augments nuclear stabilization of DYRK2 by inhibiting MDM2 in the apoptotic response to DNA damage. *J Biol Chem.* Feb 12 2010;285(7):4909-4919.
6. Ogi T, Limsirichaikul S, Overmeer RM, Volker M, Takenaka K, Cloney R, Nakazawa Y, Niimi A, Miki Y, Jaspers NG, Mullenders LH, Yamashita S, Fousteri MI, Lehmann AR. Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. *Mol Cell.* Mar 12 2010;37(5):714-727.
7. Kudoh T, Kimura J, Lu ZG, Miki Y, Yoshida K. D4S234E, a novel p53-responsive gene, induces apoptosis in response to DNA damage. *Exp Cell Res.* Oct 15 2010;316(17):2849-2858.
8. Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi H, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A. Roles of interleukin-6 and parathyroid hormone-related peptide in osteoclast formation associated with oral cancers: significance of interleukin-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Am J Pathol.* Feb 2010;176(2):968-980.
9. Hirono S, Yamaue H, Hoshikawa Y, Ina S, Tani M, Kawai M, Ushijima M, Matsuura M, Saiki Y, Saiura A, Yamamoto J, Miki Y, Noda T. Molecular markers associated with lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma by genome-wide expression profiling. *Cancer Sci.* Jan 2010;101(1):259-266.

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（2008年6月～2010年3月）、

独立行政法人国立がん研究センター中央病院

病理・臨床検査科（2010年4月～2013年3月）、

防衛医科大学校 病態病理学講座（2013年4月～現在）



病理情報解析部門の活動総括

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きた。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 や蛋白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。頭頸部扁平上皮癌の症例、細胞株でも同様のアプローチによる検討を行って CTGF や SMYD2 などの分子の解析を進め、CTGF や SMYD2 蛋白質の過剰発現が頭頸部扁平上皮癌の悪性度と関連することを明らかにした。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

2014 年

1. Watanabe Y, Tsuta K, Kusumoto M, Yoshida A, Suzuki K, Asamura H, and Tsuda H. Clinicopathological features and computed tomographic findings of 52 surgically resected adenosquamous carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg*, 97(1): 245-251, 2014.
2. Fukushima S, Yoshida A, Honda K, Maeshima AM, Narita Y, Yamada T, Shibui S, and Tsuda H. Prognostic significance of immunohistochemical expression for acrtinin-4 in infiltrating gliomas: association with WHO grade and proliferation activity. *Brain Tumor Pathol*, 31(1): 11-16, 2014.
3. Miyai K, Iwaya K, Asano T, Tamai S, Matsubara O, and Tsuda H. Fatty acid synthase overexpression in adult testicular germ cell tumours: potential role in the progression of non-seminomatous germ cell tumours. *Virchows Arch*, 464(2): 221-228, 2014.
4. Soma S, Tsuta K, Takano T, Hatanaka Y, Yoshida A, Suzuki K, Asamura H, and Tsuda H. Intratumoral distribution of *EGFR*-amplified and *EGFR*-mutated cells in pulmonary adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*, 210(3):155-160, 2014.

5. Kobayashi T, Masutomi K, Tamura K, Moriya T, Yamasaki T, Fujiwara Y, Takahashi S, Yamamoto J, Matsubara O, and Tsuda H. Nucleostemin expression in invasive breast cancer. *BMC Cancer*, 14(1): 215, 2014.
6. Jimbo K, Tsuda H, Yoshida M, Maeshima AM, Sasaki-Katsurada Y, Asaga S, Hojo T, Kitagawa Y, and Kinoshita T. Mucinous breast carcinoma with a lobular neoplasia component: A subset with aberrant expression of cell adhesion and polarity molecules and lack of neuroendocrine differentiation. *Pathol Int*, 64(5):217-223, 2014.
7. Katsurada Y, Yoshida M, Maeshima AM, Ikeda K, Shibata T, Kinoshita T, and Tsuda H. Widespread local extension and higher proliferation indices are characteristic features of symptomatic lobular neoplasias (LNs) and LNs with early invasive component. *Histopathology*, 64(7): 994-1003, 2014.
8. Tanaka N, Yamashita T, Yamamoto S, Tsuda H, Matsunobu T, Honda K, Yamada T, Tamai S, and Shiotani A. Histological growth pattern of and alpha-Actinin-4 expression in thyroid cancer. *Anticancer Res*, 34(6): 3157-3163, 2014.
9. Ono M, Kosaka N, Tominaga N, Yoshioka Y, Takeshita F, Takahashi R, Yoshida M, Tsuda H, Tamura K, and Ochiya T. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contains a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal*, 7(332): ra63, 2014.
10. Kikuchi R, Kikuchi Y, Tsuda H, Maekawa H, Kozaki K, Imoto I, Tamai S, Shiotani A, Iwaya K, Sakamoto M, Sekiya T, and Matsubara O. The expression and clinical significance of connective tissue growth factor in advanced head and neck squamous cell cancer. *Human Cell*, 27(3): 121-128, 2014.
11. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H, Oda I, Katai H, Kushima R, and Tsuda H. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 465(2): 145-154, 2014.
12. Hashimoto K, Tsuda H, Koizumi F, Shimizu C, Yonemori K, Ando M, Kodaira M, Yunokawa M, Fujiwara Y, and Tamura K. Activated PI3K/AKT and MAPK pathways are potential good prognostic markers in node-positive, triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*, 25(10): 1973-1979, 2014.

2013 年

1. Asaga S, Kinoshita T, Hojo T, Suzuki J, Jimbo K, and Tsuda H. Prognostic factors for triple-negative breast cancer patients receiving preoperative systemic chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, 13(1): 40-46, 2013.
2. Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Shimada Y, Arai Y, Asamura H, Furuta K, Shibata T, and Tsuda H. *ROS1*-rearranged lung cancer: A clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol*, 37(4): 556-562. 2013.
3. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, and Tsuda H. Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*, 37(4): 563-570. 2013.
4. Nishimura Y, Komatsu S, Ichikawa D, Nagata H, Hirajima S, Takeshita H, Kawaguchi T, Arita T, Konishi H, Kashimoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Tsuda H, and Otsuji E. Overexpression of YWHAZ relates to tumor cell proliferation and malignant outcome of gastric carcinoma. *Br J Cancer*, 108(6): 1324-1331, 2013.
5. Kondo S, Ojima H, Tsuda H, Hashimoto J, Morizane C, Ueno H, Tamura K, Shimada K, Kanai

- Y, and Okusaka T. Clinical impact of c-Met expression and its gene amplification in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 18(2): 207-213, 2013.
6. Oyama M, Maeshima AM, Tochigi N, Tsuta K, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S, Asamura H, and Tsuda H. Prognostic impact of pleural invasion in 1488 patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 43(5): 540-548, 2013.
 7. Morita S, Yoshida A, Goto A, Ota S, Tsuta K, Yokozawa K, Asamura H, Nakajima J, Takai D, Mori M, Oka T, Tamaru J, Itoyama S, Furuta K, Fukayama M, and Tsuda H. High-grade lung adenocarcinoma with fetal-lung-like morphology- A clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 17 cases. *Am J Surg Pathol*, 37(6): 924-932, 2013.
 8. Tsuta K, Mimae T, Nitta H, Yoshida A, Maeshima AM, Asamura H, Grogan TM, Furuta K, and Tsuda H. Insulin-like growth factor-1 receptor Protein expression and gene copy number alterations in non-small-cell lung carcinomas. *Hum Pathol*, 44(6):975-982, 2013.
 9. Tanaka R Sasajima Y, Namikawa K, Tsutsumida A, Otsuka F, Matsubara O, Tsuda H, and Yamazaki N. HER2 protein overexpression and gene amplification in invasive extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*, 168(6): 1259-1266, 2013.
 10. Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Ushiku T, Tsuta K, Fukayama M, Makimoto A, Furuta K, and Tsuda H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Status in Rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*, 26(6): 772-781, 2013.
 11. Kushima R, Sekine S, Matsubara A, Taniguchi H, Ikegami M, and Tsuda H. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type shares common genetic and phenotypic features with pyloric gland adenoma. *Pathol Int*, 63(6): 318-325, 2013.
 12. Masai K, Tsuta K, Kawago M, Tatsumori T, Kinno T, Taniyama T, Yoshida A, Asamura H, and Tsuda H. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 21(4):292-297, 2013.
 13. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S; Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, and Tsuda H. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci*, 104(7): 952-957, 2013.
 14. Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima AM, Akazawa C, Watabe Y, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, and Tsuda H. Sox10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: A clue to the histogenesis and tumor diagnosis. *Mod Pathol*, 26(8): 1041-1050, 2013.
 15. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, Watanabe S, Takeuchi M, Furuta K, Asamura H, and Tsuda H. Utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer*, 81(3): 371-376, 2013.
 16. Kobayashi S, Tsuta K, Sekine S, Yoshida A, Sasaki N, Shibuki Y, Sakurai H, Watanabe S, Asamura H, and Tsuda H. Pulmonary neuroendocrine tumors with nuclear inclusion. *Pathol Res Pract*, 209(9):574-577, 2013.
 17. Miyai K, Yamamoto S, Iwaya K, Asano T, Tamai S, Tsuda H, and Matsubara O. Allelotyping analysis suggesting a consecutive progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma and then to embryonal carcinoma of the adult testis. *Hum Pathol*, 44(10):2312-2322, 2013.
 18. Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, and Tsuda H. Prognostic implications of

histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol*, 44(11):2529-2535, 2013.

19. Jimbo K, Kinoshita T, Suzuki J, Asaga S, Hojo T, Yoshida M, and Tsuda H. Combination use of one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastasis in patients with early breast cancer. *Breast*, 22(6): 1194-1199, 2013.
20. Yoshida A, Shibata T, Tsuta K, Watanabe S, and Tsuda H. Inflammatory myofibroblastic tumour of the lung with a novel *PPFIBP1-ALK* fusion variant. *Histopathology*, 63(6): 881-883, 2013.

2012 年

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. Maseshima 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. 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.
16. 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.
17. 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.

2011 年

1. Seki K, Tsuda H, Iwamoto E, and Kinoshita T. Histopathological therapeutic effect of radiofrequency ablation to primary breast cancer: with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer*, 18(1): 20-23, 2011.
2. Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara K, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, and Moriya T. Prognostic value of the histological grading for ovarian clear-cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study of Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol*, 30(2): 129-138, 2011.
3. Tsuda H, Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, Shibata T, Iwamoto E, and Kinoshita T. A histopathological study of radiofrequency ablation to breast cancer. *Breast Cancer*, 18(1): 24-32, 2011.
4. Tochigi N, Tsuta K, Maeshima AM, Shibuki Y, Asamura H, Hasegawa H, and Tsuda H. Malignant pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with hilar lymph node metastasis. *Ann Diagn Pathol*, 15(3): 207-212, 2011.
5. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, and Tsuda H. Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*, 35(3):325-336, 2011.
6. Yamada K, Maeshima AM, Taniguchi H, Kawabata Y, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, and Tsuda H. Follicular lymphoma with marked monocytoid/plasmacytoid differentiation and tiny/indistinct follicles: a report of four cases. *Leuk Lymphoma*, 52(5): 804-813, 2011.
7. Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Asamura H, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, and Tsuda H. The utility of mutation-specific antibodies in

detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 73(1): 45-50, 2011.

8. Tsuda H, and Komatsu S. *SMYD2* (SET and MYND domain-containing protein 2). In: Huret JL (ed.), *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. May 2011. URL : <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/SMYD2ID47098ch1q32.html>
9. Tsuta K, Tanabe, Y., Yoshida, A., Miyagi-Maeshima, A., Asamura, H., and Tsuda, H. Utility of 10 immunohistochemical markers including novel markers (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for differential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*, 6(7): 1190-1199, 2011.
10. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, and Tsuda H. Comprehensive histological analysis of 54 ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 35(8): 1226-1234, 2011.
11. Yamamoto S, Tsuda H, Miyai K, Takano M, Tamai S, and Matsubara O. Gene amplification and protein overexpression of *MET* oncogene are common events in ovarian clear-cell adenocarcinoma: its roles in tumor progression and prognostication of the patients. *Mod Pathol*, 24(8): 1146-1155, 2011.
12. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Yoshikawa T, Takano M, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Sugiyama T, Kikuchi Y, Tamai S, and Matsubara O. Clear cell adenocarcinoma with a component of poorly differentiated histology: a poor prognostic subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 30(5):431-441, 2011.
13. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, and Matsubara O. *PIK3CA* mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol*, 225(2): 189-194, 2011.
14. Mima T, Tsuta K, Takahashi F, Yoshida A, Kondo T, Murakami Y, Okada M, Takeuchi M, Asamura H, and Tsuda H. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer*, 117(19): 4396-4405, 2011.
15. Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Fukayama M, Asamura H, Grogan TM, Sekine I, Shibata T, Furuta K, Kohno T, and Tsuda H. Bright-field dual color chromogenic in situ hybridization for diagnosing ectoderm microtubule associated protein-like 4 - anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 6(10): 1677-1686, 2011.
16. Onoe S, Kinoshita T, Tamura N, Nagao T, Kuno H, Hojo T, Akashi-Tanaka S, and Tsuda H. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. *Breast*, 20(6):515-518, 2011

2010 年

1. Yamamoto S, Tsuda H, Miyai K, Takano M, Tamai S, and Matsubara O. Cumulative alterations of p27^{Kip1}-related cell cycle regulators in the ovarian clear cell carcinogenesis. *Histopathology*, 56(6): 740-749, 2010.
2. Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, Asamura H, Tsuta K, and Tsuda H. Histological scoring for small lung adenocarcinomas 2 cm or less in diameter: a reliable prognostic indicator. *J Thorac Oncol*, 5(3): 333-339, 2010.
3. Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, Asamura H, Tsuta K, and Tsuda H. Clinicopathological analysis of multiple (5 or more) atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of the lung: Evidence for the AAH-adenocarcinoma sequence. *J Thorac Oncol*, 5(4): 466-471, 2010.
4. Uekusa M, Omura K, Nakajima Y, Hasegawa S, Harada H, Morita K-I, and Tsuda H. Uptake and kinetics of 5-aminolevulinic acid in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(8):802-805, 2010.

5. Terakawa M, Tsuda H, Ashida H, and Sato S. Assessment of tissue alteration in skin after interaction with photomechanical waves used for gene transfection. *Laser Surg Med*, 43(5): 400-407, 2010.
6. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Shibata T, Beppu Y, Fukayama M, and Tsuda H. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol*, 23(9): 1279-1288, 2010.
7. Miyai K, Yamamoto S, Asano T, Tamai S, Matsubara O, and Tsuda H. Protein overexpression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in the adult testicular germ cell tumor: its potential role in tumor progression. *Cancer Sci*, 101(9): 1970-1976, 2010.
8. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Fukayama M, Shibata T, and Tsuda H. Well differentiated liposarcoma with low-grade osteosarcomatous component: an underrecognized variant. *Am J Surg Pathol*, 34(9):1361-1366, 2010.
9. Kobayashi T, Tsuda H, Moriya T, Yamasaki T, Kikuchi R, Ueda S, Yamamoto J, and Matsubara O. Expression pattern of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) chemokine in invasive breast cancer is correlated with estrogen receptor status and patient prognosis. *Breast Cancer Res Treat*, 123(3): 733-745, 2010.
10. Tsuda H, Kurosumi M, Umemura S, Yamamoto S, Kobayashi T, and Osamura RY. Validation of HER2 tests in core needle biopsy specimens from primary breast cancers in terms of interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer*, 10(1):534, 2010.

先端診断法開発部門

東京医科歯科大学名誉教授 小村 健



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・化学療法などの補助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補助療法の奏効性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て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から臨床へのトランスレーショナルリサーチを推進し、エビデンスに基づいた先端的診断法の開発を目標として研究をすすめてきた。これまで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い、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、およびプロテオミクスを応用した放射線・化学療法抵抗性予測分子の同定などの成果を示してきた。当部門としてはこれ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、補助療法を組み合わせた **minimal invasive surgery** などの個別化医療の実践を目指している。

原著論文

2014 年

1. Maruyama F, Nakagawa I: Rab17-mediated recycling endosomes contribute to autophagosome formation in response to Group A Streptococcus invasion. *Cell Microbiol.* 16(12):1806-21, 2014.
2. Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K: Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Eng Part A.* 20(3-4):874-82, 2014.
3. Kimura A, Kabasawa Y, Tabata Y, Aoki K, Ohya K, Omura K: Gelatin hydrogel as a carrier of

recombinant human fibroblast growth factor-2 during rat mandibular distraction. *J Oral Maxillofac Surg.* (10):2015-31, 2014.

4. Kudoh M, Harada H, Matsumoto K, Sato Y, Omura K, Ishii Y: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder arising in the retromolar triangle and lung of a patient with rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 118(4):e105-10, 2014.
5. Kudoh M, Harada H, Sato Y, Omura K, Ishii Y: A case of Basal cell adenoma of the upper lip. *Case Rep Med.* 2014;795356, 2014.
6. Matsukawa S, Morita K, Negishi A, Harada H, Nakajima Y, Shimamoto H, Tomioka H, Tanaka K, Ono M, Yamada T, Omura K: Galectin-7 as a potential predictive marker of chemo- and/or radio-therapy resistance in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Med.* 3(2):349-61, 2014.
7. Matsumoto K, Morita K, Jinno S, Omura K: Sensory changes after tongue reduction for macroglossia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 117(1):e1-2, 2014.
8. Mochizuki Y, Harada H, Ikuta M, Shimamoto H, Tomioka H, Tanaka K, Hirai H, Omura K: Clinical characteristics of multiple primary carcinomas of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2014 in press.
9. Mochizuki Y, Omura K, Harada H, Marukawa E, Shimamoto H, Tomioka H: Functional outcomes with dental prosthesis following simultaneous mandibulectomy and mandibular bone reconstruction. *J Prosthodont Res.* 2014 Sep 17. [Epub ahead of print]
10. Mochizuki Y, Omura K, Harada H, Marukawa E, Shimamoto H, Tomioka H: Functional outcomes and patient satisfaction after vascularized osteocutaneous scapula flap reconstruction of the mandible in patients with benign or cancerous tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jul 22. [Epub ahead of print]
11. Omura K: Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 19(3):423-30, 2014.
12. Rushatamukayanunt P, Morita K, Matsukawa S, Harada H, Shimamoto H, Tomioka H, Omura K: Lack of association between high-risk human papillomaviruses and oral squamous cell carcinoma in young Japanese patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(10):4135-41, 2014.
13. Sakamoto K, Morita K, Shimada Y, Omura K, Izumo T, Yamaguchi A: Peripheral odontogenic keratocyst associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 118(1):e19-23, 2014.
14. Shirakawa J, Ezura Y, Moriya S, Kawasaki M, Yamada T, Notomi T, Nakamoto T, Hayata T, Miyawaki A, Omura K, Noda M: Migration linked to FUCCI-indicated cell cycle is controlled by PTH and mechanical stress. *J Cell Physiol.* 229(10):1353-8, 2014.
15. Takahara N, Imai H, Nakagawa S, Sumikura K, Tsushima F, Omura K: Temporomandibular joint intermittent closed lock: clinic and magnetic resonance imaging findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 118(4):418-23, 2014.
16. Tsushima F, Sakurai J, Harada H: A case of upper gingiva carcinoma with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Australian Dental Journal.* 2014 in press.
17. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J: The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res.* 12(1):58-68, 2014.

2013 年

1. Yuasa-Nakagawa K, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M, Watanabe H, Kishimoto S, Omura K: Cervical lymph node metastasis from early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue.

Acta Otolaryngol 133(5):544-551, 2013.

2. Koizumi A, Matsushima E, Mochizuki Y, Omura K, Amagasa T: Changes in the psychological characteristics of oral cancer patients in the perioperative period: a quantitative evaluation. *J Med Dent Sci* 60(1):41-53 2013.
3. Kudoh M, Harada H, Omura K, Ishii Y: Epidermoid cyst arising in the submandibular region. *Case Rep Med*. 2013:419289, 2013.
4. Harada H, Omura K, Tomioka H, Nakayama H, Hiraki A, Shinohara M, Yoshihama Y, Shintani S: Multicenter phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 71(4): 1059-1064, 2013.
5. Mochizuki Y, Omura K, Tanaka K, Sakamoto K, Yamaguchi A: Myoepithelioma of the parotid gland presenting as a retroauricular cutaneous nodule: A case report. *J Clin Diagn Res* 7(6):1165-8, 2013.
6. Sato K, Lee JW, Sakamoto K, Iimura T, Kayamori K, Yasuda H, Shindoh M, Ito M, Omura K, Yamaguchi A: RANKL synthesized by both stromal cells and cancer cells plays a crucial role in osteoclastic bone resorption induced by oral cancer. *Am J Pathol*. 182(5): 1890-1899, 2013.
7. Shimada Y, Morita K, 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*. 42(3):275-80, 2013.
8. Shimada Y, Katsube K, Kabasawa Y, Morita K, Omura K, Yamaguchi A, Sakamoto K: Integrated genotypic analysis of hedgehog-related genes identifies subgroups of keratocystic odontogenic tumor with distinct clinicopathological features. *PLoS One*. 8(8): e70995, 2013.
9. Takahashi Y, Marukawa E, Omura K: Application of a new material (β -TCP/collagen composites) in extraction socket preservation: an experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 28(2): 444-52, 2013.
10. Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I: Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP2. *Biomed Mater Eng*. 23(3): 163-172, 2013.

2012 年

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. Inomata K, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K: The effect of covering materials with open wound in alveolar ridge augmentation using beta-tricalcium phosphate: an experimental study in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 27(6):1413-21, 2012.
3. Izumo T, Kirita T, Aiji 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, Kayamori K, Harada H, Shibuya H: Evaluation of metastatic cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma using 18F-FDG PET-CT scans and histopathologic correlation. *J Surg Rad*. 3(4):210-215, 2012.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

2011 年

1. Sakamoto K, Aragaki T, Morita KI, Kawachi H, Kayamori K, Nakanishi S, Omura K, Miki Y, Okada N, Katsube KI, Takizawa T, Yamaguchi A: Down-regulation of keratin 4 and keratin 13 expression in oral squamous cell carcinoma and epithelial dysplasia: a clue for histopathogenesis. *Histopathology*. 58(4):531-542, 2011.
2. Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Tsushima F, Youngnak-Piboonratanakit P, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M: Immunoregulatory molecule B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis. *Cancer Res*. 71(14):4737-4741, 2011.
3. Mochizuki Y, Omura K, Kayamori K, Sakamoto K, Shimamoto H, Yamaguchi A: Küttner's tumor of the sub-mandibular gland associated with fibrosclerosis and follicular hyperplasia of regional lymph nodes: a case report. *J Med Case Reports*. 5(1):121, 2011.
4. Isobe K, Morita KI, Omura K: Enucleation and repeated dredging treatment for a large ameloblastic fibroma in growing young patient: Report of a case with difficult treatment planning. *Asian J Oral Maxillofac Surg*. 23(2):96-98, 2011.
5. Harada H, Omura K, Mogi S, Okada N: Cementoblastoma arising in the maxilla of an 8-year-old boy: a case report. *Int J Dent*. 2011:384578, 2011.
6. Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K: Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *J Craniomaxillofac Surg*. 39(4):278-283, 2011.
7. Murakoshi Y, Honda K, Sasazuki S, Ono M, Negishi A, Matsubara J, Sakuma T, Kuwabara H, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Shimahara M, Yasunami Y, Ino Y, Tsuchida A, Aoki T, Tsugane S, Yamada T: Plasma biomarker discovery and validation for colorectal cancer by quantitative shotgun mass spectrometry and protein microarray. *Cancer*

Sci. 102(3):630-638. 2011.

8. Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, Inazawa J: The Tumor Suppressive MicroRNA miR-218 Targets the mTOR Component Rictor and Inhibits AKT Phosphorylation in Oral Cancer. *Cancer Res.* 71(17):5765-5778, 2011.
9. Umeda Y, Mikushi S, Amagasa T, Omura K, Uematsu H: Effect of the reclining position in patients after oral tumor surgery. *J Med Dent Sci* 58(2):69-77, 2011.
10. Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, Furuta F, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, Inazawa J: miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 71(20):6450-6462, 2011.

2010 年

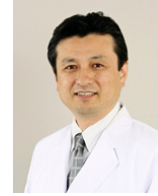
1. Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, R  ther E, Otto F, Xavier SP, Oshima T, Marukawa E, Seto I, Enomoto S, Hoogendijk CF, Schmelzeisen R, Sauerbier S: Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Craniomaxillofac Surg.* 38(8):1-9, 2010.
2. Harada H, Omura K: Preoperative concurrent chemotherapy with S-1 and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: Phase I trial. *J Exp Clin Cancer Res.* 29:33, 2010.
3. Higuchi Y, Kabasawa Y, Sato M, Kikuchi T, Aoki K, Ohya O, Maruoka Y, Omura K: Effect of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone formation in rabbit mandibular distraction models using β -tricalcium phosphate. *Congenit Anom.* 50(2):95-104, 2010.
4. Hirai H, Omura K, Harada H, Tohara H: Sequential evaluation of swallowing function in patients with unilateral neck dissection. *Head Neck.* 32(7):896-904, 2010.
5. Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi H, Morita KI, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A: Roles of interleukin-6 and parathyroid hormone-related peptide in osteoclast formation associated with oral cancers. Significance of interleukin-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Am J Pathol.* 176(2):968-980, 2010.
6. Miyazaki H, Omura K, Kakizaki H: Orbital approach via swinging eyelid procedure. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 22(1):17-19, 2010.
7. Mochizuki Y, Omura K, Kaneoya A, Kayamori K, Yamaguchi A: Osteonecrosis of the mandible associated with bisphosphonate therapy: report of a case with surgical intervention. *Oral Surgery.* 2:153-157, 2010.
8. Mochizuki Y, Omura K, Sakamoto K, Nakanishi S, Satoh K, Marukawa E, Yamaguchi A: A case of primary combined neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma in the upper gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 109(4):e34-e39, 2010.
9. Mochizuki Y, Omura K, Harada H, Kayamori K, Okada N, Yamaguchi A: Malignant fibrous histiocytoma of the jaws: A report of 3 cases. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 22(3):143-147, 2010.
10. Park JJ, Omiya R, Matsumura Y, Sakoda Y, Kuramasu A, Augustine MM, Yao S, Tsushima F, Narazaki H, Anand S, Liu Y, Strome SE, Chen L, Tamada K: B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood.* 116:1291-1298, 2010.
11. Prapinjumrune C, Morita K, Kuribayashi Y, Hanabata Y, Shi Q, Nakajima Y, Inazawa J, Omura K : DNA amplification and expression of FADD in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 39(7):525-532, 2010.

12. Ritprajak P, Hashiguchi M, Tsushima F, Chalermarp N, Azuma M: Keratinocyte-associated B7-H1 directly regulates cutaneous effector CD8⁺T cell responses. *J Immunol.* 184: 4918-4925, 2010.
13. Uekusa M, Omura K, Nakajima Y, Hasegawa S, Harada H, Morita KI, Tsuda H: Uptake and kinetics of 5-aminolevulinic acid in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 39(8):802-805, 2010.

先端治療法開発部門

教授 大川 淳

併任、先端医療開発学講座整形外科学分野 教授



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、靱帯骨化症及び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。

靱帯骨化症のうち、特に後縦靱帯骨化症（以下 **OPLL**）は脊柱を縦走する後縦靱帯が骨化することにより脊髄や神経根への圧迫を生じ、運動障害及び知覚障害を生じる疾患であり、日本人において頻度が高いとされる。しかしながら、未だヒトにおいて疾患感受性のある遺伝子異常は特定されておらず、その他にもメカニカルストレスや代謝異常など多くの因子の関与が示唆されているものの、その病態については未だ不明な点が多い。そこで、我々は **OPLL** の前方手術の際に得られた検体を利用し、**OPLL** の発生・進展の分子機構についての解析を行い、将来的には靱帯骨化症の薬理学的な進展予防を行うことを目指している。

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、平成 25 年度から臨床使用が可能となり、既に約 **5000** 例において使用されている。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

2014 年

1. Oh Y, Wakabayashi Y, Kurosa Y, Fujita K, Okawa A. Potential pathogenic mechanism for stress fractures of the bowed femoral shaft in the elderly: Mechanical analysis by the CT-based finite element method. *Injury*. 2014 Aug 30.
2. Koyano G, Jinno T, Koga D, Hoshino C, Muneta T, Okawa A. Is Closed Suction Drainage Effective in Early Recovery of Hip Joint Function? Comparative Evaluation in One-Stage Bilateral Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Aug 12.
3. Taniyama T, Hirai T, Yoshii T, Yamada T, Yasuda H, Saito M, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A. Modified K-line in magnetic resonance imaging predicts clinical outcome in patients with nonlordotic alignment after laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Oct 1;39(21):E1261-8.
4. Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet*. 2014 Sep;46(9):1012-6.
5. Yuasa M, Mignemi NA, Barnett JV, Cates JM, Nyman JS, Okawa A, Yoshii T, Schwartz HS, Stutz CM, Schoenecker JG. The temporal and spatial development of vascularity in a healing displaced fracture. *Bone*. 2014 Oct;67:208-21.
6. Ukegawa M, Bhatt K, Hirai T, Kaburagi H, Sotome S, Wakabayashi Y, Ichinose S, Shinomiya K, Okawa A, Enomoto M. Bone marrow stromal cells combined with a honeycomb collagen sponge facilitate neurite elongation in vitro and neural restoration in the hemisectioned rat spinal cord. *Cell Transplant*. 2014 Jun 6. [Epub ahead of print]
7. Yoshii T, Ueki H, Kato T, Tomizawa S, Okawa A. Severe kyphotic deformity resulting from collapses of cemented and adjacent vertebrae following percutaneous vertebroplasty using calcium phosphate cement. A case report. *Skeletal Radiol*. 2014 Oct;43(10):1477-80.
8. Araya N, Inose H, Kato T, Saito M, Sumiya S, Yamada T, Yoshii T, Kawabata S, Okawa A. Spinal deformity caused by hyperimmunoglobulin E syndrome: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014 Aug;21(2):292-5.
9. Kawaguchi Y, Matsumoto M, Iwasaki M, Izumi T, Okawa A, Matsunaga S, Chiba K, Tsuji T, Yamazaki M, Fujimori T, Yoshii T, Toyama Y. New classification system for ossification of the posterior longitudinal ligament using CT images. *J Orthop Sci*. 2014 Jul;19(4):530-6.
10. Oh Y, Wakabayashi Y, Kurosa Y, Ishizuki M, Okawa A. Stress fracture of the bowed femoral shaft is another cause of atypical femoral fracture in elderly Japanese: a case series. *J Orthop Sci*. 2014 Jul;19(4):579-86.
11. Horie M, Enomoto M, Shimoda M, Okawa A, Miyakawa S, Yagishita K. Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment. *J Appl Physiol (1985)*. 2014 Jan 15;116(2):149-55.
12. Hirai T, Enomoto M, Kaburagi H, Sotome S, Yoshida-Tanaka K, Ukegawa M, Kuwahara H, Yamamoto M, Tajiri M, Miyata H, Hirai Y, Tominaga M, Shinomiya K, Mizusawa H, Okawa A, Yokota T. Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1

attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury. *Mol Ther*. 2014 Feb;22(2):409-19.

13. Arai Y, Hirai T, Yoshii T, Sakai K, Kato T, Enomoto M, Matsumoto R, Yamada T, Kawabata S, Shinomiya K, Okawa A. A prospective comparative study of 2 minimally invasive decompression procedures for lumbar spinal canal stenosis: unilateral laminotomy for bilateral decompression (ULBD) versus muscle-preserving interlaminar decompression (MILD). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb15;39(4):332-40.

2013 年

1. K. Sasaki, H. Inose, S. Kawabata, T. Yoshii, T. Kato, M. Saito, and A. Okawa, 'Combined surgical and radiosurgical treatment for a symptomatic cervical metastasis in a case of malignant paraganglioma: a case report', *BMC Res Notes*, (2013).
2. J. Piao, K. Tsuji, H. Ochi, M. Iwata, D. Koga, A. Okawa, S. Morita, S. Takeda, and Y. Asou, 'Sirt6 regulates postnatal growth plate differentiation and proliferation via Ihh signaling', *Sci Rep*, (2013).
3. T. Yamada, M. Yuasa, T. Masaoka, T. Taniyama, H. Maehara, I. Torigoe, T. Yoshii, K. Shinomiya, A. Okawa, and S. Sotome, 'After repeated division, bone marrow stromal cells express inhibitory factors with osteogenic capabilities, and EphA5 is a primary candidate', *Bone*, 57 (2013), 343-54.
4. C. Sawamura, S. Matsumoto, T. Shimoji, A. Okawa, and K. Ae, 'How Long Should We Follow Patients With Soft Tissue Sarcomas?', *Clin Orthop Relat Res*, (2013).
5. T. Fukuda, S. Takeda, R. Xu, H. Ochi, S. Sunamura, T. Sato, S. Shibata, Y. Yoshida, Z. Gu, A. Kimura, C. Ma, C. Xu, W. Bando, K. Fujita, K. Shinomiya, T. Hirai, Y. Asou, M. Enomoto, H. Okano, A. Okawa, and H. Itoh, 'Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations', *Nature*, 497 (2013), 490-3.
6. M. Iwata, H. Ochi, Y. Hara, M. Tagawa, D. Koga, A. Okawa, and Y. Asou, 'Initial responses of articular tissues in a murine high-fat diet-induced osteoarthritis model: pivotal role of the IPFP as a cytokine fountain', *PLoS One*. 4 (2013), e60706.
7. H. Koyanagi, K. Ae, H. Maehara, M. Yuasa, T. Masaoka, T. Yamada, T. Taniyama, M. Saito, Y. Funauchi, T. Yoshii, A. Okawa, and S. Sotome, 'Massive bone reconstruction with heat-treated bone graft loaded autologous bone marrow-derived stromal cells and β -tricalcium phosphate composites in canine models', *J Orthop Res*, 31 (2013), 1308-16.
8. S. Egawa, T. Yoshii, K. Sakaki, H. Inose, T. Kato, S. Kawabata, S. Tomizawa, and A. Okawa, 'Dural closure for the treatment of superficial siderosis', *J Neurosurg Spine*, 18 (2013), 388-93.
9. H. Koga, T. Muneta, K. Yagishita, Ju YJ, T. Mochizuki, M. Horie, T. Nakamura, A. Okawa, and I. Sekiya, 'Effect of posterolateral bundle graft fixation angles on graft tension curves and load sharing in double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using a transtibial drilling technique', *Arthroscopy*, 29 (2013), 529-38.
10. 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*, 38 (2013), 833-40.
11. 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 magnetic resonance imaging predicts insufficient decompression of cervical laminoplasty', *Spine*, 38 (2013), 496-501.
12. 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*, 471 (2013), 926-31.

2012 年

1. H. Aini, H. Ochi, M. Iwata, A. Okawa, D. Koga, M. Okazaki, A. Sano, and Y. Asou, 'Procyanidin 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).

2011 年

1. Hirai T, Okawa A, Arai Y, Takahashi M, Kawabata S, Kato T, Enomoto M, Tomizawa S, Sakai K, Torigoe I, Shinomiya K. Middle-term results of a prospective comparative study of anterior decompression with fusion and posterior decompression with laminoplasty for the treatment of cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Nov 1;36(23):1940-7.
2. Kusano K, Enomoto M, Hirai T, Wakabayashi Y, Itoh S, Ichinose S, Okabe S, Shinomiya K, Okawa A. Enhancement of sciatic nerve regeneration by adenovirus-mediated expression of dominant negative RhoA and Rac1. *Neurosci Lett*. 2011 Mar 29;492(1):64-9.
3. Okawa A, Sakai K, Hirai T, Kato T, Tomizawa S, Enomoto M, Kawabata S, Takahashi M, Shinomiya K. Risk factors for early reconstruction failure of multilevel cervical corpectomy with dynamic plate fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Apr 20;36(9):E582-7.

2010 年

1. Sugata S, Sotome S, Yuasa Y, Hirano M, Shinomiya K, Okawa A. Effects of the systemic administration of alendronate on bone formation in a porous hydroxyapatite/collagen composite and resorption by osteoclasts in a rabbit bone defect model. *Journal of Bone and Joint Surgery British volume*, 2011 Apr;93(4):510-6.
2. Yoshii T, Hafeman AE, Nyman JS, Esparza JM, Shinomiya K, Spengler DM, Mundy GR, Gutierrez GE, Guelcher SA. A sustained release of lovastatin from biodegradable, elastomeric polyurethane scaffolds for enhanced bone regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2010 Jul;16(7):2369-79.
3. Kusano K, Enomoto M, Hirai T, Tsoulfas P, Sotome S, Shinomiya K, Okawa A. Transplanted neural progenitor cells expressing mutant NT3 promote myelination and partial hindlimb recovery in the chronic phase after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Mar 19;393(4):812-7. Epub 2010 Feb 18.

4. Numano F, Inoue A, Enomoto M, Shinomiya K, Okawa A, Okabe S. Critical involvement of Rho GTPase activity in the efficient transplantation of neural stem cells into the injured spinal cord. *Mol Brain*. 2009 Nov 28;2(1):37.
5. Maehara H, Sotome S, Yoshii T, Torigoe I, Kawasaki Y, Sugata Y, Yuasa M, Hirano M, Mochizuki N, Kikuchi M, Shinomiya K, Okawa A. Repair of large osteochondral defects in rabbits using porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2). *J Orthop Res*. 2010 May;28(5):677-86.
6. Yoshii T, Sotome S, Torigoe I, Maehara H, Sugata Y, Yamada T, Shinomiya K, Okawa A. Isolation of osteogenic progenitor cells from trabecular bone for bone tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2010 Mar;16(3):933-42.
7. Kawasaki Y, Sotome S, Yoshii T, Torigoe I, Maehara H, Sugata Y, Hirano M, Mochizuki N, Shinomiya K, Okawa A. Effects of gamma-ray irradiation on mechanical properties, osteoconductivity, and absorption of porous hydroxyapatite/collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010 Jan;92(1):161-7.
8. Torigoe I, Sotome S, Tsuchiya A, Yoshii T, Maehara H, Sugata Y, Ichinose S, Shinomiya K, Okawa A. Bone regeneration with autologous plasma, bone marrow stromal cells, and porous beta-tricalcium phosphate in nonhuman primates. *Tissue Eng Part A*. 2009 Jul;15(7):1489-99.

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



特任助教 森田 淳平



特任助教 上園 将慶



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。
4. 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。
5. 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。

6. 早期に骨と接合する歯科矯正用骨膜下デバイスの開発；歯科矯正治療では、歯や顎骨を牽引するための固定源としてアンカースクリューを使用することがあるが、歯根損傷の危険性や、小児には適応できないなどの課題がある。当部門では新生骨によって骨表面と接合する骨膜下デバイスに着目し、新規デバイスの開発を行っている。

原著論文

2014 年

1. Scholtes E, Kawamoto T, Ockeloen CW, Kleefstra T, Carels CEL. The Solitary Median Maxillary Central Incisor Syndrome. (Het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom). *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde*, 121, 435-442, 2014.
2. Hikita R, Kobayashi Y, Tsuji M, Kawamoto T, Moriyama K. Long-term orthodontic and surgical treatment and stability of a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* ; 145(5): 672-648. 2014.
3. Duarte C, Kobayashi Y, Kawamoto T, Moriyama K. RELAXIN enhances differentiation and matrix mineralization through Relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 (Rxfp2) in MC3T3-E1 cells in vitro. *Bone Aug*;65:92-101.2014.
4. Duarte C, Kobayashi Y, Kawamoto T, Moriyama K. Relaxin receptors 1 and 2 and nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor) mRNAs are expressed in oral components of developing mice. *Arch Oral Biol.* 59:111-118, 2014.
5. Morita J, Nakamura M, Kobayashi Y, Deng CX, Funato N, Moriyama K. Soluble form of FGFR2 with S252W partially prevents craniosynostosis of the apert mouse model. *Dev Dyn.* 243(4):560-7, 2014.
6. Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 18(11):722-35, 2014.
7. Kawakubo N, Miyamoto JJ, Katsuyama N, Ono T, Honda E, Kurabayashi T, Taira M, Moriyama K. Effects of cortical activations on enhancement of handgrip force during teeth clenching: an fMRI study. *Neurosci Res.* 79:67-75, 2014.
8. de Araujo RM, Oda Y, Kuroda S, Tanaka E, Moriyama K. RhoE regulates actin cytoskeleton organization in human periodontal ligament cells under mechanical stress. *Arch Oral Biol* 59:187-92, 2014.
9. Miyamoto JJ, Yabunaka T, Moriyama K. Cervical characteristics of Noonan syndrome. *Eur J Orthod.* 36(2):226-32, 2014.
10. Watanabe C, Morita M, Hayata T, Nakamoto T, Kikuguchi C, Li X, Kobayashi Y, Takahashi N, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Ezura Y, and Noda M. The stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via Cnot3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(7):2692-7, 2014.
11. Ogawa T, Sato C, Kawakubo N, Moriyama K. Orthodontic treatment of a patient with hypoglossia. *Cleft Palate Craniofac J.* (in press)
12. Ito Y, Kawamoto T, Moriyama K. The orthopaedic effects of bone-anchored maxillary protraction in a beagle model. *Eur J Orthod.* (in press)

13. Takada J, Miyamoto JJ, Yokota T, Ono T, Moriyama K. Comparison of the mandibular hinge axis in adult patients with facial asymmetry with and without posterior unilateral crossbite. *Eur J Orthod.* 2014 (in press)

2013 年

1. Hikita R, Miyamoto JJ, Ono T, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Activation patterns in the auditory association area involved in glottal stop perception. *J Oral Biosci.* 55: 34-39, 2013.
2. Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A. The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 92:340-5 2013.
3. Uezono M, Takakuda K, Kikuchi M, Suzuki S, Moriyama K. Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 101:1031-8, 2013.
4. Aukkarasongsup P, Haruyama N, Matumoto T, Shiga M, Moriyama K. Periostin inhibits hypoxia-induced apoptosis in human periodontal ligament cells via TGF- β signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 441:126-32, 2013.
5. 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.* 50(2):168-73, 2013.
6. Mitani K*, Haruyama N*, Hatakeyama J, Igarashi K. *Authors equally contributed. Amelogenin splice isoforms stimulate chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Oral Dis.* 19(2):169-79, 2013

2012 年

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. 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.* 50(2):192-200, 2012.

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Suda N, Moriyama K, Ganburged G. Effect of Angiotensin II receptor blocker on experimental periodontitis in a mouse model of Marfan syndrome. *Infect Immun.* 81(1):182-8, 2012.
14. Suda N, Tominaga N, Niinaka Y, Amagasa T, Moriyama K. Orthognathic treatment for a patient with facial asymmetry associated with unilateral scissors-bite and a collapsed mandibular arch. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 141(1):94-104, 2012.
15. Ng IW, Ono T, Inoue-Arai MS, Honda EI, Kurabayashi T, Moriyama K. Differential articulatory movements during Japanese /s/ and /t/ as revealed by MR image sequences with tooth visualization. *Arch Oral Biol.* 57(6):749-59, 2012.

2011 年

1. Kuroda S, Watanabe K, Ishimoto K, Nakanishi H, Moriyama K, Tanaka E. Long-term stability of LeFort III distraction osteogenesis with a rigid external distraction device in a patient with Crouzon syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 140(4):550-61, 2011.
2. Kawafuji A, Suda N, Ichikawa N, Kakara S, Suzuki T, Baba Y, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome not treated with glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 139(4):517-25, 2011.
3. Ng IW, Ono T, Inoue-Arai MS, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Application of MRI movie for observation of articulatory movement during a fricative /s/ and a plosive /t/. *Angle Orthod.* 81(2):237-44, 2011.
4. Suda N, Ogawa T, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Non-syndromic oligodontia with a novel mutation of PAX9. *J Dent Res.* 90(3):382-6, 2011.
5. Takada J, Ono T, Miyamoto JJ, Yokota T, Moriyama K. Association between intraoral pressure and molar position and inclination in subjects with facial asymmetry. *Eur J Orthod.* 33(3):243-9, 2011.
6. Terao F, Takahashi I, Mitani H, Haruyama N, Sasano Y, Suzuki O, Takano-Yamamoto T. Fibroblast growth factor 10 regulates Meckel's cartilage formation during early mandibular morphogenesis in rats. *Dev Biol.* 15;350(2):337-47, 2011.
7. Ma D, Zhang R, Rios HF, Haruyama N, Sun Y, Xie Y, Kulkarni AB, Qin C, Feng JQ. A novel role of Periostin in postnatal tooth formation and mineralization. *J Biol Chem.* 11;286(6):4302-09, 2011.
8. Haruyama N, Hatakeyama J, Moriyama K. Amelogenins: Multi-functional enamel matrix

proteins and their binding partners. *J Oral Biosci.* 53(3):257-66, 2011.

9. Kamata H, Suzuki S, Tanaka Y, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T, and Moriyama K. Effects of pH, potential, and deposition time on the durability of collagen electrodeposited to titanium. *Materials Transactions.* 52:81-89, 2011.

2010 年

1. Ishizaki T, Baba Y, Suzuki S, Dio H, Yoneyama T, Moriyama K. Comparison of the efficiency of two types of intraoral splints in the RED system for maxillary distraction osteogenesis. *Orthod Waves* 69(3):102-9, 2010.
2. Choi SJ, Song IS, Feng JQ, Gao T, Haruyama N, Gautam P, Robey PG, Hart TC. Mutant DLX3 disrupts odontoblast polarization and dentin formation. *Dev Biol.* 344(2):682-92, 2010.
3. Rice DP, Connor EC, Veltmaat JM, Lana-Elola E, Veistinen L, Tanimoto Y, Bellusci S, Rice R. Gli3Xt-J/Xt-J mice exhibit lambdoid suture craniosynostosis which results from altered osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Hum Mol Genet.* 19(17):3457-67, 2010.
4. Sato K, Haruyama N, Shimizu Y, Hara J, Kawamura H. Osteogenesis by gradually expanding the interface between bone surface and periosteum enhanced by bone marrow stem cell administration in Rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 110(1):32-40, 2010.
5. Suda N, Hattori M, Kosaki K, Banshodani A, Kozai K, Tanimoto K, Moriyama K. Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. *Orthod Craniofac Res.* 13(4):197-202, 2010.
6. Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Dilated capillaries, disorganized collagen fibers and differential gene expression in periodontal ligaments of hypomorphic fibrillin-1 mice. *Cell Tissue Res.* 341(3):381-95, 2010.
7. Tamura R, Ono T, Sato M, Hasegawa M, Moriyama K, Araki K. Association between positional changes in laboratory values and severity in subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *J Med Dent Sci.* 57(2):147-54, 2010.
8. Suda N, Bazar A, Bold O, Jigjid B, Garidkhuu A, Ganburged G, Moriyama K. A Mongolian patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia with a novel P121S variant in EDARADD. *Orthod Craniofac Res.* 13(2):114-7, 2010.
9. Inokuchi T, Kawamoto T, Aoki K, Aoki A, Nagahama K, Baba Y, Suzuki S, Shibayama M, Mano Y, Ohya K, Moriyama K. The effects of hyperbaric oxygen on tooth movement into the regenerated area after distraction osteogenesis. *Cleft Palate Craniofac J.* 47(4):382-92, 2010.
10. Aoki A, Kawamoto T, Aoki K, Inokuchi T, Kudoh A, Nagahama K, Baba Y, Suzuki S, Ohya K, Moriyama K. Amount of bone lengthening affects blood flow recovery and bone mineralization after distraction osteogenesis in a canine cleft palate model. *Cleft Palate Craniofac J.* 47(3):303-13, 2010.
11. Ono T, Okuma M, Hamada T, Motohashi N, Moriyama K. A case of ring chromosome 18 syndrome treated with a combined orthodontic-prosthetic approach. *Cleft Palate Craniofac J.* 47(2):201-10, 2010. Higashihori N, Buchtova M, Richman JM. The function and regulation of TBX22 in avian frontonasal morphogenesis. *Dev Dyn.* 239(2):458-473, 2010

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



准教授 佐々木 善浩
京都大学大学院工学研究科



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。特に食道がんに対する治癒効果は顕著にみられ、I 相治験が終了している。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 1 2 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。

原著論文

2014 年

1. Y. Sekine, K. Okazaki, T. Ikeda-Fukazawa, M. Ichikawa, K. Yoshikawa, S. Mukai, K. Akiyoshi, Microrheology of nanogel-integrated system, *Colloid Polym. Sci.*, 292, 325-331, 2014.
2. M. Yokota, Y. Kobayashi, J. Morita, H. Suzuki, Y. Hashimoto, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, K. Moriyama, Therapeutic Effect of Nanogel-Based Delivery of Soluble FGFR2 with S252W Mutation on Craniosynostosis, *Plos One*, 9(7): e101693. 2014.
3. Y. Maegawa, S. Mochizuki, Y. Sanada, K. Akiyoshi, K. Sakurai, Dual-sugar Nanogel Comprising beta-1,3-Glucan and Cholesterol-bearing Dextran for Protein Delivery Targeting Antigen Presenting Cells, *Chem. Lett.*, 43, 652-654, 2014.
4. K. Katagiri, K. Ohta, K. Sako, K. Inumaru, K. Hayashi, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Development and Potential Theranostic Applications of a Selfassembled Hybrid of Magnetic Nanoparticle Clusters with Polysaccharide Nanogels, *ChemPlusChem*, in press.
5. Y. Tahara, J. Yasuoka, S. Sawada, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Effective CpG DNA delivery using amphiphilic cycloamylose nanogels, *Biomaterials Science*, in press.
6. H. Fujii, M. Shin-Ya, S. Takeda, Y. Hashimoto, S. Mukai, S. Sawada, T. Adachi, K. Akiyoshi, T. Miki, O. Mazda, Cycloamylose-Nanogel DDS-mediated intratumor silencing of the vascular endothelial growth factor regulates neovascularization in tumor microenvironment, *Cancer Science*, in press.
7. D. Muraoka, N. Harada, T. Hayashi, Y. Tahara, F. Momose, S. Sawada, S. Mukai, K. Akiyoshi, H. Shiku, A Nanogel-based Immunologically Stealth Vaccine Targets Macrophages in the Medulla of Lymph Node and Induces Potent Anti-Tumor Immunity, *ACSNANO*, in press.
8. Y. Hashimoto, S. Mukai, S. Sawada, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Nanogel tectonic porous gel loading biologics, nanocarriers, and cells for advanced scaffold, *Biomaterials*, in press.
9. Y. Sasaki, Y. Tsuchido, S. Sawada, K. Akiyoshi, Protein nanogelation with vitamin B6-bearing pullulan as a bio-crosslinker, *Polymer J.* in press.

2013 年

1. M. Takeo; T. Mori; T. Niidome; S. Sawada; K. Akiyoshi; Y. Katayama. A polyion complex nanogel. *J. Collod. Interf. Sci.*, 390, 1, 78 - 84, 2013
2. I. Kong; A. Sato; Y. Yuki; T. Nochi; H. Takahashi; S. Sawada; M. Mejima; S. Kurokawa; K. Okada; S. Sato; D. E. Briles; J. Kunisawa; Y. Inoue; K. Akiyoshi; H. Kiyono. Nanogel-Based PspA Intranasal Vaccine Prevents Invasive Disease and Nasal Colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.*, 81, 5, 1625 - 1634, 2013
3. N. Morimoto; S. Hirano; H. Takahashi; S. Loethen; D. H. Thompson; K. Akiyoshi. Self-assembled pH sensitive cholesteryl pullulan nanogel as a protein delivery vehicle. *Biomacromolecules*, 14, 1, 56 - 63, 2013
4. 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.*, 291, 1375 - 1380, 2013
5. Y. Tahara; S. Kosuge; S. Sawada; K. Akiyoshi. Nanogel bottom-up gel biomaterials for protein delivery: photopolymerization of an acryloyl-modified polysaccharide nanogel macromonomer. *Reactive and Functional Polymers*, 73, 958 - 964, 2013
6. M. Gao; S. Toita; S. Sawada; K. Akiyoshi; B. T. Stokke. Cyclodextrin triggered dimensional changes of polysaccharide nanogel integrated hydrogels at nanometer resolution. *Soft Matter*, 9, 5178 - 5185, 2013

7. M. Hara-Yokoyama; K. Terasawa; S. Ichinose; A. Watanabe; K. A. Podyma-Inoue; K. Akiyoshi; Y. Igarashi; M. Yanagishita. Sphingosine kinase 2 inhibitor SG-12 induces apoptosis via phosphorylation by sphingosine kinase 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 2220 - 2224, 2013
8. N. Morimoto; M. Yamazaki; J. Tamada; K. Akiyoshi. Polysaccharide-hair cationic polypeptide nanogels: Self-assembly and enzymatic polymerization of amylose primer modified cholesteryl poly(L-lysine). *Langmuir*, 29, 7509 - 7514, 2013
9. Tamura; G. Ikeda; J-H. Seo; K. Tsuchiya; H. Yajima; Y. Sasaki; K. Akiyoshi; N. Yui. Molecular logistics using cytotocleavable polyrotaxanes for the reactivation of enzymes delivered in living cells. *Scientific Report*, 3, 2252, 2013
10. Y. Yuki; T. Nochi; G. Kong; H. Takahashi; S. Sawada; K. Akiyoshi; H. Kiyono. Nanogel-based antigen-delivery system for nasal vaccines. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 29, 61 - 72, 2013
11. H. Takahashi; S. Sawada; K. Akiyoshi. Cationic amphiphilic polysaccharide nanoballs: protein stabilization and intracellular delivery by nanoencapsulation. *Biomaterials Science*, 1, 842 - 849, 2013
12. Y. Sekine; K. Okazaki; T. Ikeda-Fukazawa; M. Ichikawa; K. Yoshikawa; S. Mukai; K. Akiyoshi. Microrheology of nanogel-integrated system. *Colloid Polym. Sci.*, 2013
13. S. Takeda; H. Takahashi; S. Sawada; Y. Sasaki; K. Akiyoshi. Amphiphilic nanogel of enzymatically synthesized glycogen as an artificial molecular chaperone for effective protein refolding. *RSC Advances*, 2013
14. M. Itoh; H. Kato; T. Suganami; K. Konuma; Y. Marumoto; S. Terai; H. Sakugawa; S. Kanai; M. Hamaguchi; T. Fukaishi; S. Aoe; K. Akiyoshi; Y. Komohara; M. Takeya; I. Sakaida. Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans. *PLOS ONE*, 2013

2012 年

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).

2011 年

1. H. Takahashi, S. Sawada, K. Akiyoshi, Amphiphilic polysaccharide nanoballs: a new building block for nanogel biomedical engineering and artificial chaperone, *ACS Nano*. 5, no.1, 337-345 (2011).
2. Y. Sasaki, T. Hirakura, S. Sawada, K. Akiyoshi, Metal coordinative-crosslinked polysaccharide nanogels with redox sensitivity, *Chem. Lett.*, 40, 182-183(2011)
3. S. Sawada, Y. Sasaki, Y. Nomura, K. Akiyoshi, Cyclodextrin-responsive nanogel as an artificial chaperone for horseradish peroxidase, *Colloid Polym. Sci.*, 289, 685–691(2011)
4. Y. Sasaki, W. Asayama, T. Niwa, S. Sawada, T. Ueda, H. Taguchi, K. Akiyoshi, Amphiphilic Polysaccharide Nanogels as an Artificial Chaperone in Cell-Free Protein Synthesis, *Macromol. Bioscience*, 11, 814-820 (2011)
5. Y. Sasaki, Y. Tsuchido, S. Sawada, K. Akiyoshi, Construction of protein-crosslinked nanogels with vitamin B6 bearing polysaccharide, *Polym. Chem.*, 2, 1267-1270 (2011)
6. A. Shimoda, S. Sawada, K. Akiyoshi, Cell specific peptide-conjugated polysaccharide nanogels for protein delivery, *Macromol. Bioscience*, 11, 882-888 (2011)
7. K. Watanabe, Y. Tsuchiya, Y. Kawaguchi, S. Sawada, H. Ayame, K. Akiyoshi, T. Tsubata, Cationic nanogels efficiently deliver proteins to myeloma cells and primary T lymphocytes poorly expressing heparan sulfate, *Biomaterials*, 32, 5900-5905 (2011)
8. MingXing Chu, T. Shirai, D. Takahashi, T. Arakawa, H. Kudo, K. Sano, S. Sawada, K. Yano, Y. Iwasaki, K. Akiyoshi, M. Mochizuki, K. Mitsubayashi, Biomedical soft contact-lens sensor for in situ ocular biomonitoring of tear contents, *Biomed Microdevices*, 13, 603–611(2011)
9. MingXing Chu, K. Miyazima, D. Takahashi, T. Arakawa, K. Sano, S. Sawada, H. Kudo, Y. Iwasaki, K. Akiyoshi, M. Mochizuki, K. Mitsubayashi, Soft contact lens biosensor for in situ monitoring of tear glucose as non-invasive blood sugar assessment, *TALANTA*, 83, 960-965 (2011)
10. P. Kamolratanakul, T. Hayata, Y. Ezura, A. Kawamata, C. Hayashi, Y. Yamamoto, H. Hemmi, M. Nagao, R. Hanyu, T. Notomi, T. Nakamoto, T. Amagasa, K. Akiyoshi, M. Noda, Nanogel-Based Scaffold Delivery of Prostaglandin E₂ Receptor-Specific Agonist in Combination With a Low Dose of Growth Factor Heals Critical-Size Bone Defects in Mice, *Arthritis and Rheumatism*, 63(4), 1021-1033(2011)
11. S. Toita, S. Sawada, K. Akiyoshi, Polysaccharide nanogel gene delivery system with endosome-escaping function: Co-delivery of plasmid DNA and phospholipase A2, *J. Controlled*

Release, 155, 54-59 (2011)

12. K. Kamiya, K. Tsumoto, T. Yoshimura, K. Akiyoshi, Cadherin-integrated liposomes with potential application in a drug delivery system, *Biomaterials*, 32, 9899-9907(2011)
13. T. Ohtsuka, S. Neki, T. Kanai, K. Akiyoshi, S. M. Nomura, T. Ohtsuki, Synthesis and in situ insertion of a site-specific fluorescently labeled membrane protein into cell-sized liposomes, *Analytical Biochemistry*, 418, 97-101(2011)
14. K. Nagano, N. Alles, A. H. Mian, A. Shimoda, N. Morimoto, Y. Tamura, H. Shimokawa, K. Akiyoshi, K. Ohya, K. Aoki, The tumor necrosis factor type 2 receptor plays a protective role in tumor necrosis factor- α -induced bone resorption lacunae on mouse calvariae, *J. Bone Miner.*, 29, 671-681(2011)
15. Y. Sasaki, D. Iida, H. Takahashi, S. Sawada, K. Akiyoshi, Artificial chaperone polysaccharide nanogels for protein delivery: A thermodynamic study of protein-nanogel interactions using fluorescence correlation spectroscopy, *Current Drug Discovery Technologies*, 8, 308-313 (2011)
16. Yasuhara K, Wang Z, Ishikawa T, Kikuchi J, Sasaki Y, Hiyama S, Moritani Y, Suda T. Specific delivery of transport vesicles mediated by complementary recognition of DNA signals with membrane-bound oligonucleotide lipids. *Supramol. Chem.*, 23:218-225, 2011.

2010 年

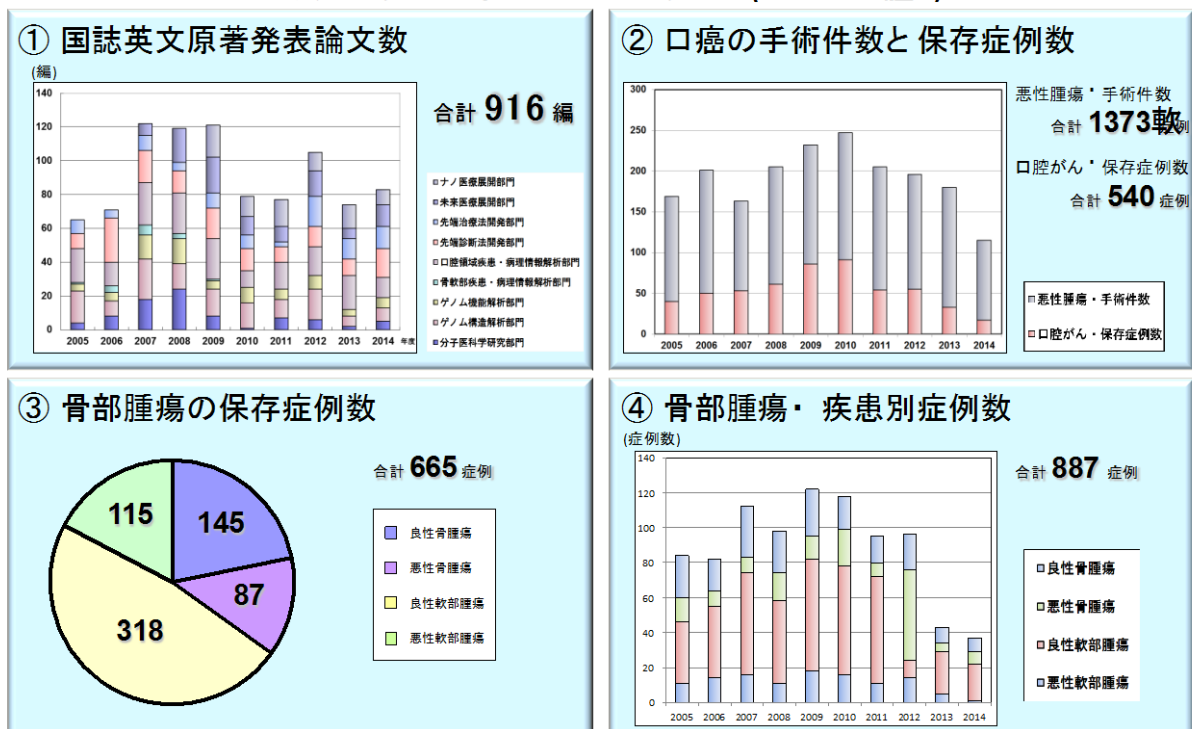
1. Sasaki Y, Akiyoshi K. Development of an Artificial Chaperone System Based on Cyclodextrin. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 11:300-305, 2010.
2. Sasaki Y, Shioyama Y, Tian WJ, Kikuchi JI, Hiyama S, Moritani Y, Suda T. A nanosensory device fabricated on a liposome for detection of chemical signals. *Biotechnol. Bioeng.*, 105:37-43, 2010.
3. Toita S, Morimoto N, Akiyoshi K. Functional cycloamylose-based biomaterial: application in a gene delivery system. *Biomacromolecules*, 11:397- 401, 2010.
4. Hirakura T, Yasugi K, Nemoto Y, Sato M, Shimoboji T, Aso Y, Morimoto N, K. Akiyoshi K. Hybrid hyaluronan hydrogel encapsulated nanogel as a protein nanocarrier: new system for sustained delivery of protein with a chaperone-like function. *J. Control. Release*, 142:483-489, 2010.
5. Sawada S, Akiyoshi K. Nano-encapsulation of lipase by self-assembled nanogels: induction of high enzyme activity and thermal stabilization. *Macromol. Biosci.*, 10:353-358, 2010.
6. Nochi T, Yuki Y, Takahashi H, Sawada SI, Mejima M, Kohda T, Harada N, Kong IG, Sato A, Kataoka N, Tokuhara D, Kurokawa S, Takahashi Y, Tsukada H, Kozaki S, Akiyoshi K, Kiyono H. Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. *Nat. Mater.*, 9:572-578, 2010.
7. Moritani Y, Nomura SM, Morita I, Akiyoshi K. Direct integration of cell-free-synthesized connexin-43 into liposomes and hemichannel formation. *FEBS J.*, 277:3343-3352, 2010.
8. Alles N, Soysa NS, Hayashi J, Khan M, Shimoda A, Shimokawa H, Ritzeler O, Akiyoshi K, Aoki K, Ohya K. Suppression of NF-kappaB increases bone formation and ameliorates osteopenia in ovariectomized mice. *Endocrinology*, 151:4626-34, 2010.
9. Sasaki Y, Nomura Y, Sawada S, Akiyoshi K. Polysaccharide Nanogel-Cyclodextrin System as An Artificial Chaperone for In Vitro Protein Synthesis of Green Fluorescent Protein. *Polymer J.*, 42:823, 2010.
10. Kondo K, Kaji N, Toita S, Okamoto Y, Tokeshi M, Akiyoshi K, Baba Y. DNA separation by cholesterol-bearing pullulan nanogels. *Biomicrofluidics*, 4:32210-33218, 2010.

11. Kamiya K, Tsumoto K, Arakawa S, Shimizu S, Morita I, Yoshimura T, Akiyoshi K. Preparation of connexin43-integrated giant liposomes by a baculovirus expression-liposome fusion method. *Biotechnol. Bioeng.*, 107:836-843, 2010.
12. Sasaki Y, Akiyoshi K. Nanogel Engineering for New NanoBiomaterials: From Chaperoning Engineering to Biomedical Applications. *Chemical Records*, 10:366-376, 2010.

硬組織疾患ゲノムセンターの組織構成

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）
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
硬組織疾患ゲノム機能解析部門	教授 三木 義男（併任）
口腔領域疾患・病理情報解析部門	研究教授 津田 均（併任）
先端診断法開発部門	名誉教授 小村 健，特任講師 森田 圭一
先端治療法開発部門	准教授 大川 淳（併任）
未来医療展開部門	教授 森山 啓司（併任），特任助教 森田 淳平，上園 将慶
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 (2005-2014年度)



※2014年11月時点での集計による