研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	1	学部・研究科等名	医学部

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

医学科においては、諸疾患の病態解明とそれによる臨床的応用（診断法・予防法・治療法開発）に貢献する業績であること、国際的に認知・評価される水準に達している研究であること（例えば、インパクトファクターが高い学術雑誌に掲載、被引用回数が多い等）、社会に周知・還元されて影響を与え、社会の評価が客観的に示されている業績であること（例えば、受賞事由となったこと、新聞・テレビなどのメディアで取り上げられたこと等）などを選定の判定基準とした。
保健衛生学科においては、看護学専攻では看護学領域における実践的かつ先進的な研究業績、検査技術学専攻では臨床検査学および関連領域における臨床的または基礎的研究業績の中から、それぞれ、表彰された、権威者に評価された、インパクトファクターの高い雑誌に掲載されたなど、第三者からも高い評価を受けたものを選定した。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	文化的意義、社会、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	6202	神経解剖学・神経病理学	小脳の基本構造の形成機構の解明 小脳の縦縞状区画構造は、神経投射パタンに密接に関係し、小脳の果たす様々な運動制御機能やその他の機能の局在の基盤となる重要な構造である。しかし、その区画構造の形成機構はほとんど未解明であった。本研究では、レポーターマウスを用いた形態学的解析により、マウス胎児期中に分子発現の種類の異なるプルキンエ細胞集団が多数現れ、その後、その集団の配置パタンが整理されて成獣の縦縞区画が形成されることを解明した。	(1)	Hirofumi Fujita, Noriyuki Morita, Teiichi Furuichi, Izumi Sugihara	Clustered fine compartmentalization of the mouse embryonic cerebellar cortex and its rearrangement into the postnatal striped configuration	The Journal of Neuroscience	32・45	15688-15703	2012	DOI:10.1523/JNEUROSCI.1710-12.2012	S		本研究成果は、難病の小脳変性症などにおいて現れる多彩な小脳症状の基盤となる小脳の縦縞状区画に関して、その発達段階における形成機構の初めての系統的な解析結果を発表したものである。北米神経科学学会編集の権威ある専門誌であるJ. Neuroscience（2012年インパクトファクター 6.908）、に発表された。小脳の形成機構の解明、小脳変性症の発症機序の解明、そして、小脳変性症に対する遺伝子治療や移植治療のための基礎的な知見として意味深く、発表号の中の最もインパクトのある研究論文として、発表誌の巻頭で紹介されて広く周知された。この論文の第一著者は、当時大学院生だったが、この研究が学術的に高く評価されたため、その後、学術振興会海外特別研究員に採用された。	23-3-9	
				(2)												
				(3)												
2	6502	ゲノム医科学	新しい遺伝子改変技術の応用による小さなRNAの欠損マウスの作成に成功 マイクロRNAという新しいタイプのRNAは多くの病気にかかわっている可能性があるが、その特殊性からノックアウトマウスの作成が困難であった。本研究においてマイクロRNAのノックアウトマウスの作製を容易にする技術を開発し、ほぼすべてのマイクロRNAのノックアウトマウスの作成が可能となった。今後マイクロRNAの役割の研究が加速され、今まで分からなかった病気との関係が明らかになってくる可能性がある。	(1)	Takada S, Sato T, Ito Y, Yamashita S, Kato T, Kawasumi M, Kanai-Azuma M, Igarashi A, Kato T, Tamano M, Asahara H	Targeted Gene Deletion of miRNAs in Mice by TALEN System	PLoS One	8・10	e76004	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0076004, PMCID: PMC3797721	S		マイクロRNAはタンパクにならないタイプの遺伝子だが、多くの疾患に関わっているが、これまでそのノックアウトマウスの作製は困難であった。しかし、植物で発見された遺伝子システムを応用するTALENという技術によって、短期間でかつ効率よく複数のマイクロRNAに対するノックアウトマウスを作成することに成功した。この技術を用いて、今まで明らかでなかったマイクロRNAの病気における役割を、飛躍的に進めることが可能となった。この研究成果は国際科学雑誌 Plos One（2013年インパクトファクター3.534）に掲載され、大学からプレスリリースされた。マイクロRNAがどれほど私たちの健康に関わっているか、関節炎のみでなく、癌、循環器、神経疾患などあらゆる分野で研究が進み、全貌が明らかになることが期待される。	23-3-16	
				(2)												
				(3)												

3	6502	ゲノム医科学	第3の核酸医薬の「ヘテロ2本鎖核酸」の開発 従来の核酸医薬（アンチセンス核酸およびsiRNA）とは異なる新しい分子構造・作用機序を有する第3の核酸医薬、「ヘテロ2本鎖核酸」を開発した。ヘテロ2本鎖核酸は従来の核酸医薬よりはるかに高い効果を示し、既存のアンチセンス核酸の作用を大幅に向上できた。従来困難だった肝臓以外での臓器の遺伝子制御が可能となった。核酸医薬の臨床応用の可能性が大きく広がる、日本発の分子標的治療の画期的な基盤技術として期待できる。	(1)	Nishina K, Piao W, Yoshida-Tanaka K, Sujino Y, Nishina T, Yamamoto T, Nitta K, Yoshioka K, Kuwahara H, Yasuhara H, Baba T, Ono F, Miyata K, Miyake K, Seth Punit P, Low A, Yoshida M, Bennett C. Frank, Kataoka K, Mizusawa H, Obika S, Yokota T	DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing OPEN	Nature Communications	6	7969	2015	DOI:10.1038/ncomms8969	SS	SS	ヘテロ2本鎖核酸はビタミンEを薬物送達分子として用いることにより、従来の核酸医薬を凌駕する有効性と従来のアンチセンス核酸の有効性の増強効果を認め、高い汎用性と大幅なコスト削減、副作用の軽減に成功した。加えて、核酸医薬の臨床応用に最大問題点であった全身投与による肝臓以外の臓器の遺伝子制御を初めて可能にした。ヘテロ2本鎖核酸は基盤技術として、高い汎用性・応用性・発展性を持った日本発の第3の新規核酸医薬であり、その知財も確保され、次世代分子標的薬の構図を塗り替える可能性を秘めている。自然科学分野で評価の高い雑誌Nature Communications（2014年インパクトファクター11.470）に掲載され、大学からプレスリリースされた。また、特許としては、左に記載したものを含め、ヘテロ核酸関係の特許を9件、2011年から2015年までに出願した。さらに、民間からの出資のもとに、本学発のバイオベンチャー企業として認定する株式会社が設立されこの技術の事業化に取り組むことになった。 少子高齢化を迎える我が国にとって、社会経済の活力を維持する「元気な老い」を実現するための急務を要する科学技術上の国家対策として、次世代医療のための創薬が位置づけられる。その主流となる分子標的治療薬のなかで、抗体医薬や低分子化合物にまさる核酸医薬は欧米では急速にその臨床応用が進展した。既存の核酸医薬であるアンチセンス核酸やsiRNAはその基本特許を欧米に抑えられ、抗体医薬同様に日本は大きく立ち遅れ、日本の貿易赤字の主因になっている。今回開発したヘテロ核酸は日本独自の新規核酸の基盤分子技術で、有効性、安全性が既存の核酸医薬を上回り、投与法も革新性を有している。ヘテロ核酸による創薬の発展は日本国民の健康寿命の延長、日本経済への貢献を果たし、National Prideとしての存在になりうる可能性を秘めている。	23-3-17	
				(2)	発明者：横田隆徳，仁科一隆，吉岡耕太郎	DOUBLE-STRANDED ANTISENSE NUCLEIC ACID WITH EXON-SKIPPING EFFECT （国際出願番号：PCT/JP2014/003208）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学			国際出願日2014年6月16日							
				(3)	発明者：横田隆徳，仁科一隆，和田猛，前田雄介	カチオン性ペプチドおよびそれを含む医薬組成物 （国際出願番号：PCT/JP2014/076991.）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学，東京理科大学			国際出願日：2014年10月8日							
4	6503	システムゲノム科学	立体的なマウス胎児発生の遺伝子発現データベースを無償で世界に公開 企業と共同で開発した3次元的な実体顕微鏡を医歯学の発生分野に応用して、研究者がそれぞれの興味の角度から、全身の全臓器の遺伝子の動きを、あたかも研究室にいるように観察できる3次元的な胎児期の遺伝子発現データベースを構築し、世界に無償で公開しました。ヨーロッパの遺伝子発現データベース“EMAGE”と相互運用することに合意し、世界的規模の遺伝子の動きを観察できるデータベースコンソーシアムがスタートする。	(1)	Shimizu H, Kubo A, Uchibe K, Hashimoto M, Yokoyama S, Takada S, Mitsuoka K, Asahara H	The AERO System: A 3D-Like Approach for Recording Gene Expression Patterns in the Whole Mouse Embryo	PLoS One	8・10	e75754	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0075754, PMCID: PMC3797748	S		今回、㈱ハイロックスと共同開発した観察した対象を3次元的に記録する顕微鏡システムを用いることで、従来は不可能だった3次元観察が可能となり、研究者が自在にPC上で対象を回転させ、見たい角度から遺伝子の動きを、あたかも実験室で顕微鏡をのぞいているかのように観察できるデータベース“EMBRYS AERO”を構築、これを世界に公開した。この研究成果は国際科学雑誌 Plos One（2013年インパクトファクター3.534）に掲載され、大学からプレスリリースされた。このデータベースは、ヨーロッパを代表する遺伝子発現データベース“EMAGE”との相互リンクによって結ばれることになり、世界でも最大級の“バーチャル”遺伝子研究室が誕生する。研究者はこのデータベースでの発見を自由にデータベースの“フォーラム”書き込むことができ、生きたデータベースとして医歯学研究に貢献することが期待される。	23-3-19	
				(2)													
				(3)													
5	6705	細胞生物学	間葉系幹細胞の純化に関する研究 本研究では、フローサイトメーターを用いて、世界的に見ても例のない効率の高さでヒト間葉系幹細胞を純化することに成功した。間葉系幹細胞は、培養を介した接着による分離が主流であったため、詳細な性状解析ができないことが問題だったが、本成果により短期間で正確に間葉系幹細胞を分離することが可能になった。また、この分離技術を応用し、ヒト滑膜組織からも幹細胞の分離が可能になった。	(1)	Mabuchi Y, Morikawa S, Harada S, Niibe K, Suzuki S, Renault-Mihara F, Houlihan DD, Akazawa C, Okano H, Matsuzaki Y.	LNGFR(+)THY-1(+)VCAM-1(hi+) cells reveal functionally distinct subpopulations in mesenchymal stem cells.	Stem Cell Reports	1・2	152-165	2013	10.1016/j.stemcr.2013.06.001	SS		（1）の内容に関しては、国際幹細胞学会のTravel Awardに採択され、論文に関しては、幹細胞分野で注目度の高い雑誌Stem Cell Reports（2013年は新刊のためインパクトファクターなし，2014年インパクトファクター5.365）に掲載された。また、基礎・臨床に関連した再生医学研究への貢献が評価され、第12回日本再生医療学会Young Investigator's Award優秀賞（2013年3月）や、第20回日本炎症再生医学会奨励賞（2014年7月）、平成26年度東京医科歯科大学医学研究奨励賞（2015年1月）を受賞することができた。既に多くの研究者がこの技術を使用しており、多く引用されている論文の1報としてMost cited Articlesにリストされているほか、Thomson Reuters社の2013年におけるCellTissueEng分野の被引用数上位10%にランクされている。（2）に関しては、本学運動器外科、再生医療センターとの共同研究により得られた成果である。	23-4-1	
				(2)	Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M, Suto EG, Suzuki N, Muneta T, Sekiya I, Akazawa C.	Purified human synovium mesenchymal stem cells as a good resource for cartilage regeneration.	Plos One	10・6	UNSP e0129096	2015	10.1371/journal.pone.0129096						
				(3)													
6	6705	細胞生物学	オートファジーの分子機構と抗腫瘍効果の解明 オートファジーは細胞の新陳代謝に関わる細胞内分解システムである。その開始段階でオートファゴソームとリソソームが融合するために必要な分子として、シンタキシン17を同定した。また、オートファジー遺伝子ATG5を部分欠損させたマウスにおいて肝細胞で腫脹した不良ミトコンドリアが集積し、多発性肝腫瘍が形成されたことから、オートファジーによる腫瘍発生抑制作用を示した。	(1)	Itakura E, Kishi-Itakura C, Mizushima N.	The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes.	Cell	151・6	1256-1269	2012	10.1016/j.cell.2012.11.001	SS		オートファジー開始に必要な分子を同定し、なぜリソソームは完成したオートファゴソームとだけ選択的に結合するのかという細胞生物学の未解決の重要問題にも答えをだすことができた。Cell誌（2012年インパクトファクター　31.957）に掲載され、毎日新聞、科学新聞などでも報道された。現在までの被引用数は113回と、高頻度に引用されており、当年度のBiochemistry、Cell Biology分野の上位10%にランクされている。研究成果はKeystone Symposiumの基調講演などでも紹介した。さらに、オートファジーがもつ腫瘍抑制効果をはじめてマウス個体で示した研究は、医化学、腫瘍医学領域で高く評価される。論文はGenes & Development誌（2011年インパクトファクター 11.659）に掲載され、科学新聞、化学工業日報などで報道された。現在までに239回と、高頻度に引用されており、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Cell Biology、Developmental Biology分野の上位1%にランクされるなど、研究者からの評価も高い。	23-3-21	
				(2)	Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N.	Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors.	Genes & Development	25・8	795-800	2011	10.1101/gad.2016211						
				(3)													

7	6705	細胞生物学	光で細胞内カルシウムシグナルを自在に操る技術開発 細胞内カルシウムシグナルを光で効率良く制御できる人工タンパク質を開発した。この人工タンパク質の遺伝子を様々な培養細胞やマウスに導入し、動物個体にも応用できることも示した。細胞内カルシウムシグナルは多様な生命現象を制御しており、本ツールは広く生命科学の研究の発展に貢献することが期待される。	(1)	Ishii T, Sato K, Kakumoto T, Miura S, Touhara K, Takeuchi S, Nakata T.	Light generation of intracellular Ca2+ signals by a genetically encoded protein BACCS.	Nature Communications	6	8021	2015	doi: 10.1038/ncomms9021	SS		本研究で開発したBACCSは従来のカルシウムシグナル光スイッチとくらべて応答の強さと速さが格段に改善され、様々な細胞種や動物個体でも応用可能となり、それらにおいて、細胞内カルシウムシグナルを自在に操作することが可能になる。 従って、細胞内カルシウムの関与がある糖尿病などの内分泌疾患や高血圧、動脈硬化など平滑筋収縮の関わる疾患の研究にも応用可能なツールとなる。本研究はNature Communications誌（2014年インパクトファクター　11.470）に掲載され、プレスリリースされた。本研究は日経産業新聞（2015年8月）及び科学新聞（同年8月）に掲載された。班研究に関連して、筆頭著者の本学助教はTBSテレビ番組「未来の起源～若き研究者たちの挑戦～」（同年9月）に出演した。また、論文掲載誌の出版社(Nature Publishing Group)が出版社のウェブサイトにて「注目の論文」として和訳して紹介した（同年10月）。	23-3-22	
				(2)												
				(3)												
8	7907	人類遺伝学	低分化型胃がんマウスモデルの研究 胃がんの中でも、低分化型胃がんは特に予後が悪い。我々は、低分化型胃がんで高頻度に遺伝子変異が認められる細胞接着分子E-cadherinとがん抑制因子p53が胃で特異的にノックアウトされるマウス（DCKO）を作製した。そして、DCKOマウスの胃がんが、形態学的にも分子生物学的にもヒト低分化型胃がんによく類似していることを示し、DCKOマウスを世界初の低分化型胃がんマウスとして報告した。	(1)	Shimada S, Mimata A, Sekine M, Mogushi K, Akiyama Y, Fukamachi H, Jonkers J, Tanaka H, Eishi Y, Yuasa Y.	Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer.	Gut	61・3	344-353	2012	10.1136/gutjnl-2011-300050	SS		本研究成果は、世界初の低分化型胃がんマウスモデルを作製しただけでなく、ヒト低分化型胃がんによく類似した胃がんを発症するため、低分化型胃がんの発症機構の解明や新規治療薬の開発、予防法の探索にも応用可能であることを示したものである。そのため、消化器疾患研究領域で学術的に高く評価されている雑誌Gut（2012年インパクトファクター10.732）に掲載され、朝日新聞・毎日新聞・科学新聞などに掲載され、社会的にも周知された。これまでに22回引用され、Thomson Reuters社の2012年のGastroenterology分野の被引用数上位10%にランクされている。また、その発展性を期待され、金原一郎記念医学医療振興財団、安田記念医学財団、ノバルティス科学振興財団、三菱財団などの研究助成対象となった。	23-3-29	
				(2)												
				(3)												
9	7908	人体病理学	サルコイドーシスの病因に関する研究 サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫疾患で、欧米では結核菌がその原因菌として疑われてきたが培養や菌検出には成功していない。日本ではアクネ菌が分離培養されたが皮膚常在菌でもあり原因菌としては特定できなかった。本研究では本菌特異的な単クローン抗体を作製し日本や欧米の約8割の症例で病変部肉芽腫内にアクネ菌を検出し、本菌がサルコイドーシス肉芽腫形成の原因菌であることを示す決定的な証拠となった。	(1)	Mariko Negi, Tamiko Takemura, Josune Guzman, Keisuke Uchida, AsukaFurukawa, Yoshimi Suzuki, Tadatsune Iida, Ikuo Ishige, Junko Minami, TetsuoYamada, Hiroshi Kawachi, Ulrich Costabel and Yoshinobu Eishi1	Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium	Modern Pathology	25	1284-1297	2012	doi: 10.1038/modpathol.2012.80.	S		本研究成果は、原因不明であったサルコイドーシスの原因菌を特定したものである。本常在菌に対するアレルギー素因を有する患者に対して、副作用の強いステロイド中心の治療から抗菌薬等の新たな治療法開発の可能性が期待される。2012年5月の本学プレスリリースを受けて、日本経済新聞（同年5月）や科学新聞（同年6月）等で、「難病の原因特定、抗菌剤を使用する新しい治療法の開発へ」と報道され、本学に全国からサルコイドーシス患者が集まる契機ともなり、抗菌剤治験へと発展している。病理学専門誌Modern Pathology（2012年インパクトファクター5.253）に発表され、21回引用され、Thomson Reuters社の2012年のPathology分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-3-31	
				(2)												
				(3)												
10	7910	寄生虫学	新規住血吸虫症治療薬開発に関する研究 住血吸虫症は代表的な”顧みられない熱帯病(NTD)”であり、今日なお患者数が増加している寄生虫病である。その治療薬は今日ただ一つ用いられているだけであり、薬剤耐性出現が強く懸念されていた。代替薬としていくつか報告はあるが、原料供給の点で問題が大きかった。この研究では合成化合物で強い抗住血吸虫作用を示すものを見いだし、住血吸虫症治療の新規対応を可能とするものである。	(1)	Yusuke Wataya, Hye-Sook Kim, Akiko Hiramoto, Akira Sato, Nobuo Ota, Takashi Kumagai, Rieko Shimogawara, Toshie Taniguchi	Antischistosomal Agent (Patent # 8,927,596)	Hye-Sook Kim			米国特許承認（承認日2015-1-6）		S		住血吸虫症対策には、特効薬であるプラジカンテル(PZQ)による集団駆虫活動がゲイツ財団の資金供与のもとで世界的に進んでいる。しかし、単一薬剤の長期投与による薬剤耐性出現のリスクが懸念されるが代替薬がない。近年、抗マラリア薬であるアルテミシニン系薬剤の住血吸虫に対する作用が注目されているが、これは生薬であることやWHOによるマラリア治療薬としての全面的推奨などにより原料供給に問題があった。この研究では合成化合物の強力な抗寄生虫活性があることが示され、ほ乳動物に対する毒性は極めて低い。主に幼虫に対する殺虫作用が強く、PZQと作用点が異なる。さらに、♀成虫に対しては産卵活性を著明に低下させ、住血吸虫の生活史を遮断すると共に、虫卵に起因する宿主病理発現を予防する作用も持つ。即ち、治療薬と同時に予防薬としてのユニークな利用価値を持ち、大きなインパクトを与えるものである。	23-3-35	
				(2)												
				(3)												
11	7912	ウイルス学	成人T細胞白血病（ATL）の発癌機序の解明に関する研究 成人T細胞白血病（ATL）では転写因子NFκBが恒常的に活性化しており腫瘍化に重要な役割を果たしているが、その活性化機序は原因ウイルス側の要因だけでは説明できず、長年の謎であった。本研究は、宿主側の抗ウイルス因子の一つがNFκB活性化に関与することを初めて示し、ATLの発癌機序の理解に新しい概念を導入した。	(1)	Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. & Kannagi, M.	Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NFkappaB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells.	Leukemia	29	1425-1444	2015	10.1038/leu.2015.1	S		成人T細胞白血病（ATL）は、日本に多いウイルス性の悪性リンパ腫瘍である。ATL細胞では転写因子NFκBが恒常的に活性化しており腫瘍化の要因である。従来、原因ウイルス（HTLV-1）のTax蛋白がこの活性化の担い手であると説明されてきたが、Tax陰性のATL細胞にもNFκB活性化が認められるに至り、その機序は再び不明となっていた。本研究では、謎であったTax非依存性のNFκB活性化機序に、本来ウイルスRNAに反応して抗ウイルス効果を発揮するはずのインターフェロン応答因子PKRが関与することを見出した。これは、これまでウイルス側の要因で説明されてきたHTLV-1の発癌機序に、実は自然免疫を担う宿主因子が関与する可能性を初めて示し、従来の概念を変える内容である。本論文は白血病の研究領域で学術的に高く評価される雑誌Leukemia（2014年インパクトファクター10.431）に掲載された。	23-3-36	
				(2)												
				(3)												

12	7913	免疫学	成人T細胞白血病（ATL）に対する治療ワクチンの開発研究 ATLは、九州沖縄に多いウイルス性の悪性リンパ腫瘍であり予後不良として知られる。本研究では、原因ウイルスHTLV-1のTax抗原を認識する免疫T細胞が抗腫瘍効果を持つことを示し、標的抗原の最小単位（エピトープ）を同定した。さらに、これらのペプチドを基に治療ワクチンを開発し、国内共同研究で臨床試験を行った。	(1)	原嶋奈々江、神奈木真理、田野崎隆二	「HLA-A11拘束性Tax特異的抗腫瘍エピトープ」（国内特許第5176099号）	特許権者　東京医科歯科大学			平成25年1月18日、国内特許取得		S		成人T細胞白血病（ATL）は、化学療法後の再発頻度が高く予後不良である。最近の造血幹細胞移植により寛解したATL患者の臨床検体から、免疫細胞の標的抗原となる原因ウイルスHTLV-1のTax蛋白の最小アミノ酸配列（エピトープ）を同定した（Journal of Immunologyに論文発表）。検体から同定されたエピトープは、抗腫瘍ワクチン開発に貢献する可能性が高い。エピトープについて特許出願を行い、一部は既に国内特許を取得し、企業とライセンス契約した。また、他施設との共同で、世界で初めてATL患者を対象としたワクチン療法の臨床研究を実施し、良好な結果を得た。British Journal of Haematology（2014年インパクトファクター4.711）。治験段階に至っている。日本経済新聞で報道された。本研究は、HTLV-1感染者に対するATL予防方法開発へも発展すると期待される。	23-3-37	
				(2)	玉井洋太郎、長谷川温彦、神奈木真理、田野崎隆二.	「HLA-DR1拘束性HTLV-1 Tax特異的CD4+T細胞エピトープ」（特願2013-002127）	出願人　東京医科歯科大学			平成25年1月9日出願					
				(3)	Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (corresponding author), Uike, N. Okamura, J.	Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study.	British Journal of Haematology	169	356-367	2015	10.1111/bjh.13302				
13	7913	免疫学	吸血ダニに対する新たな生体防御メカニズムの解明 吸血ダニ（マダニ）は、人間や動物に寄生し吸血するのみではなく、細菌・ウイルス・原虫などの病原体を媒介することで重篤な感染症を引き起こすため、臨床的にも畜産の上でも極めて重要な寄生虫の1つである。本研究は、好塩基球を特異的に除去できる遺伝子改変マウスを独自に開発、これを解析することで、マダニに対する抵抗力の獲得に好塩基球が必須の役割を果たしていることを明らかにした。	(1)	Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H.	Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks.	The Journal of Clinical Investigation	120・8	2867-2875	2010	10.1172/JCI42680	SS		本研究は、ライム病など人畜共通感染症と呼ばれる重篤な感染症を媒介するマダニへの耐性の獲得に、好塩基球が必須の役割を果たすことを、世界に先駆けて明らかにしたもので、総合医学研究領域で学術的に高く評価される雑誌The Journal of Clinical Investigation（2010年インパクトファクター14.152）に掲載され、現在までに80回引用された。これは、Thomson Reuters社の2010年のMedResExp分野上位10%にランクされている。また、重要な学術的研究成果として、Science誌のホームページやBritish Society for Immunology（英国免疫学会）のCommentary欄でも紹介された。加えて本研究は、ダニ媒介感染症の予防法やダニに対するワクチンの開発につながる成果として、日経産業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-3-38	
				(2)											
				(3)											
14	7913	免疫学	好塩基球の関与する新規アレルギー制御機構の解明 近年、先進諸国において花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息といったアレルギー患者数が増加し、大きな社会問題となっている。しかしその病態メカニズムには不明な点が多く、根治治療も確立されていない。本研究は、本来炎症を惹起する炎症性単球が、アレルギー病巣において好塩基球の産生するインターロイキン4の作用を受けて、M2型マクロファージに変化し炎症を抑制することで、アレルギーを終焉に向かわせることを明らかにした。	(1)	Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Mukaida N, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H.	Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4.	Immunity	38・3	570-580	2013	0.1016/j.immuni.2012.11.014	SS		本研究は、好塩基球の産生するインターロイキン4と、それにより変化したM2型マクロファージ（抗炎症性マクロファージ）が、アレルギーの終焉に重要な役割を果たすことを世界に先駆けて明らかにしたもので、免疫学研究領域で学術的に高く評価される雑誌Immunity（2013年インパクトファクター19.748）に掲載され、51回引用された。これは、Thomson Reuters社の2010年のImmunology分野の被引用数上位10%にランクされている。また、アレルギーの終焉メカニズムの一端を明らかにする重要な学術的成果として、NatureJapanJobsの特集記事、科学技術振興機構（JST）news、Newton、キャリアブレインニュースでも紹介された。加えて本研究は、先進諸国で社会問題となっているアレルギー（花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎）の根治療法開発につながる成果として、毎日新聞、日経産業新聞、河北新報、日刊工業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-3-39	
				(2)											
				(3)											
15	7913	免疫学	消化管寄生虫に対する生体防御の新たな仕組みの解明 消化管寄生虫は現在でも世界人口の約1／3に感染し、開発途上国を中心として人々に大きな健康被害をもたらしている。しかしながら、その病態メカニズムは不明な点も多く、有効なワクチンの開発には至っていない。本研究は、消化管寄生虫の一種である鉤虫のマウス感染症モデルを用いて解析を行った。その結果、鉤虫が体内に侵入する際、好塩基球が中心となって皮膚で幼虫を駆除するという新たな生体防御メカニズムを明らかにした。	(1)	Obata-Ninomiya K, Ishiwata K, Tsutsui H, Nei Y, Yoshikawa S, Kawano Y, Minegishi Y, Ohta N, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H.	The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths.	The Journal of Experimental Medicine	210・12	2583-2595	2013	10.1084/jem.20130761	SS		本研究は、消化管寄生虫が体内に侵入する際、その幼虫を好塩基球が主体となり皮膚で食い止めるという新しい仕組みを世界に先駆けて明らかにした。これは従来知られていた消化管からの成虫排除とは全く異なる、新たな生体病御システムであり、本研究成果は免疫学研究領域で学術的に高く評価される雑誌The Journal of Experimental Medicine（2013年インパクトファクター13.912）に掲載され、25回引用され、Thomson Reuters社の2013年のImmunology、MedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。また、重要な学術的研究成果として、科学技術振興機構（JST）news、科学新聞でも紹介された。加えて本研究は、消化管寄生虫感染症の予防法やワクチン開発の足がかりになる成果として、日経産業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-3-40	
				(2)											
				(3)											
16	8003	病態検査学	海外から持ち込まれた稀な薬剤耐性菌に関する研究 カルバペネム系薬分解酵素（カルバペネマーゼ）産生菌は世界的に増加しており、病院内感染対策において監視すべき重要な細菌である。今回ブラジルで治療を受けた患者より、国内で初めてKPC-2型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌を分離した。KPC-2型カルバペネマーゼをコードする遺伝子は約190 kDaの伝達性プラスミド上に存在し、その周辺の配列は中国から報告されたものと類似していることを示した。	(1)	Saito R, Takahashi R, Sawabe E, Koyano S, Takahashi Y, Shima M, Ushizawa H, Fujie T, Tosaka N, Kato Y, Moriya K, Tohda S, Tojo N, Koike R, Kubota T.	First report of KPC-2 carbapenamase-producing Klebsiella pneumoniae in Japan.	Antimicrob Agents Chemother	58・5	2961-2963	2014	10.1128/AAC.02072-13	S		本研究成果は、国内で初めて分離したKPC-2型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌の細菌学的特徴を詳細に解析したものであり、新規のプラスミド構造を有していたことから、細菌学研究領域で学術的に高く評価される雑誌Antimicrob Agents Chemother（2014年インパクトファクター4.451）に掲載された。また、国内で稀な本菌の同定は、本学医学部附属病院検査部の細菌検査室では困難であったが、大学院保健衛生学研究科と連携することによって迅速に同定することができた。さらに多職種からなる感染制御チームと病棟スタッフによって、本菌の迅速検出から感染防止対策に至るまで連携が可能となった。	23-4-2	
				(2)											
				(3)											

17	8003	病態検査学	細菌感染症があってもCRPが上昇しない症例の解析 重症細菌感染症においてCRPが上昇しない2症例に遭遇した。CRPの産生には炎症性サイトカイン、IL-6の作用が重要であるため、本研究では、そのような症例にIL-6に対する自己抗体が存在するという仮説を立てた。検討の結果、抗体の存在が確認され、エピトープマッピングではどちらもIL-6のN末端近くの、IL-6とIL-6レセプターとの結合に関わる部分のペプチドを認識することが明らかになった。	(1)	Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, Takayasu A, Ebisawa M, Hosoya T, Shirai T, Sugihara T, Hirata S, Kubota T, Harigai M, Miyasaka N.	Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections.	Ann Rheum Dis	72･6	1100-1102	2013	10.1136/annrheumdis-2012-202768	SS		CRPは炎症のマーカーとして、日常の臨床検査で頻繁に測定される項目の一つである. とくに細菌感染症では著しく上昇し、治療が奏功すると速やかに低下することから、治療経過を追う際に重要な情報となる。しかし、本研究が示したように、明らかに重症の細菌感染症があるにもかかわらず、CRPがほとんど上昇しない場合が稀に存在し、それが抗IL-6自己抗体に起因する場合があるということが証明された。日常的臨床検査項目に新しい知見を加えた点で意義のある研究であり、雑誌Ann Rheum Dis(2013年インパクトファクター 9.270)に掲載された。	23-4-3	
				(2)												
				(3)												
18	8102	衛生学・公衆衛生学	大規模災害発生後の中長期的な公衆衛生課題 本研究は、東日本大震災後の人口動態統計、医療費統計、介護費統計に基づき、中長期的な保健医療、公衆衛生ニーズを分析したものである。数量データに基づく多面的な数量評価に基づき、今後の国内外の大規模災害発生に備える危機管理体制の整備にかかわる総合的な提案の根拠のひとつとなったものである。	(1)	Uchimura M, Kizuki M, Takano T, Morita A, Seino K.	Impact of the 2011 Great East Japan Earthquake on community health: ecological time series on transient increase in indirect mortality and recovery of health and long-term-care system.	J Epidemiol Community Health	68	874-882	2014		S	S	【学術的意義】 大規模災害後の、災害直後の被害だけでなく、中長期にわたる保健医療、公衆衛生ニーズについて、小地域単位の報告があるが、被災地域全体への影響の学術的評価は少ない。特に、被災直後の被害に注目する報告が主であり、中長期の保健医療、公衆衛生に関する分析は、ほとんど行われていない。(1)の研究は、2011年の東日本大震災による被災三県(岩手、宮城、福島)の60 歳以上の住民の“震災直接死”以外の死因、死亡率、医療機関の介護施設等の利用状況の変化を震災後1年以上に亘って調査し、巨大震災が被害地域に及ぼした医療・福祉への影響を明らかにした疫学研究である。災害時の公衆衛生の研究として、国内外の大規模災害発生時の健康危機管理の基礎となる学術データを提供している。本研究は、公衆衛生環境医学分野247誌中21位のトップ専門誌(2014年インパクトファクター 3.501)に発表された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究に関連して、大規模災害発生後の中長期的な公衆衛生課題についてとりまとめた、「災害における公衆衛生的な活動を行う支援組織の創設に係る研究」(厚生労働科学研究・地球規模保健課題推進研究事業)は、2014年3月に報告書を公表し、「災害時健康危機管理支援チーム(仮称)」の創設を提案した。また、東日本大震災の復旧・復興への提言(技報堂出版)に、「地域再生モデルとしての健康都市づくり」を分担執筆して公表した。さらに、2014年2月に災害支援パブリックヘルスフォーラムと共同で公開シンポジウムを開催し、「災害時の健康危機管理支援の展開～DHEAT設立の提案～」を行った。これらの研究活動は、朝日新聞その他で紹介され、全国保健所長会、全国衛生部長会における行政的な検討に展開されている。災害時の公衆衛生活動を展開するための制度化、人材育成制度の具体的な検討の展開に寄与している。	23-3-43	
				(2)												
				(3)												
19	8202	消化器内科学	一個の幹細胞から、傷ついた大腸の再生に成功 世界で初めてマウス大腸上皮細胞の初代培養に成功した。さらに、上皮の幹細胞から1個の幹細胞の単離を行い、多数の上皮細胞を作成することにも成功した。この細胞をマウス大腸の潰瘍に散布すると移植細胞が大腸粘膜に生着し、粘膜を再生することを明らかとした。その結果、潰瘍の改善を認めたことから再生医療への可能性を示した。	(1)	Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M.	Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell.	Nature Medicine	18	618-623	2012	10.1038/nm.2695	SS		本研究成果は、大腸上皮細胞の培養及び移植が可能であることを示したものである。体外で、腸内の構造を保ったまま培養することはこれまで不可能であったが、本研究にて可能となり、上皮細胞の研究ツールとして非常に有用であることが評価された。さらにこの細胞は大腸粘膜に移植して正常の細胞として機能することが明らかとなり細胞移植による再生医療への可能性を評価された。そのため、学術的に高く評価される雑誌Nature Medicine(2012年インパクトファクター22.864)に掲載され、102回と高頻度に引用されており、Thomson Reuters社のBiochemistry、Cell Biology、MedResExp分野の上位10%にランクされている。また、難病(厚生労働省特定疾患)に指定されている炎症性腸疾患の再生医療が可能になることを示唆する成果として、朝日新聞、毎日新聞、NHKニュース、TBSニュースなどの新聞・テレビで報道され、社会にも広く周知された。	23-3-44	
				(2)	渡辺　守、中村哲也	大腸上皮幹細胞の単離・培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術 (国際出願番号:PCT/JP2012/006897) (特許公開番号:WO2013/061608)	出願人:国立大学法人東京医科歯科大学			出願日:2012/10/26						
				(3)												
20	8202	消化器内科学	大腸に続き、小腸幹細胞の移植実験に成功 体外に取り出し培養した腸上皮の幹細胞を再びマウスの腸組織へ移植する技術を応用し、小腸上皮の幹細胞をマウス大腸組織に移植することに成功した。その結果、小腸幹細胞が体内で上皮組織を構築できること、そしてその際異なる場所においても小腸上皮としての特性を保持することを示した。この成果は、腸の幹細胞を用いる再生医療の基礎となるとともに、小腸腸上皮幹細胞が固有性を保つ機構に関する新知見を示すものである。	(1)	Fukuda M, Mizutani T, Mochizuki W, Matsumoto T, Nozaki K, Sakamaki Y, Ichinose S, Okada Y, Tanaka T, Watanabe M, Nakamura	Small intestinal stem cell identity is maintained with functional Paneth cells in heterotopically grafted epithelium onto the colon.	Genes & Development	28	1752－1757	2014	10.1101/gad.245233.114	SS		本研究では、独自に開発した細胞移植技術を発展させ、培養した小腸上皮幹細胞を消化管組織へ移植することに初めて成功した。その結果、小腸の上皮幹細胞が体内で上皮組織を再生可能であることを明瞭に示した。さらに、異所移植によっても小腸上皮がその固有性を失うことなく維持されたことは、消化管上皮幹細胞が有する固有性の維持機構についても新しい知見を提示するものである。本成果は学術的に高い評価を受ける雑誌(2014年インパクトファクター10.798)に掲載された。また、小腸機能の喪失により重篤な症状を呈するさまざまなヒト疾患に対して、再生医療の手法が有効な治療となる可能性を示すものであり、朝日新聞などのメディアにも取り上げられ社会にも広く周知されることとなった。	23-3-45	
				(2)												
				(3)												

21	8202	消化器内科学	クローン病における低侵襲病変評価法に関する研究 MRIは侵襲の少ない検査であり、クローン病に対する大腸病変の画像評価に有用である。しかし、深部小腸における病変評価は不明であった。本研究では小腸内視鏡を用いて、世界で始めてMRIの小腸所見と内視鏡の所見を直接比較し、小腸に対するMRIの画像診断を確立した。本研究によりクローン病治療方針の決定に際してこの画像診断が有益であることを示した。	(1)	Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M.	Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of the Small Intestine in Patients With Crohn's Disease.	Gastroenterology	147	334-342	2014	10.1053/j.gastro.2014.04.008	SS		本研究成果は、MRIのクローン病に対する小腸病変の画像診断について明らかにした。これまで、体の一番奥にある小腸の病変評価は負担を伴う内視鏡のみであり、頻回の検査は難しい状況であった。MRIは侵襲が少なく、小腸の病変を経過を追って評価することが可能となったことから学術的な意義が高いと思われる。そのため、本論文は消化器領域で最も評価の高い学術誌Gastroenterology（2014年インパクトファクター16.716）に掲載されたほか、Thomson Reuters社のGastroenterology分野の上位10%にランクされている。また、難病(厚生労働省特定疾患)に指定されているクローン病の画像評価が大きく進歩したことから、読売新聞などの新聞で報道され、社会にも広く周知された。	23-3-46	
				(2)												
				(3)												
22	8202	消化器内科学	治療抵抗性C型肝炎における自然免疫機構の解明 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療成績は50%に満たなかった。本研究では、治療抵抗例ではインターフェロンに対する自然免疫の応答不全があり、さらにこれらの応答不全は宿主のIL28B遺伝子近傍の一遺伝子多型に規定されていることを明らかとした。一方、C型肝炎ウイルスは自己のNS4Bを用いて自然免疫応答に関わる分子STINGを標的として宿主自然免疫を攪乱する新たな治療抵抗性メカニズムを発見した。	(1)	Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N.	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatology	55	20－29	2012	doi: 10.1002/hep.24623	S		本研究は、治療不応例では宿主因子としては遺伝子多型に規定されるインターフェロンに対する自然免疫不全が強く関わり（研究1）、ウイルス因子としてはウイルス蛋白による新たな宿主自然免疫攪乱機構が関与していること（研究2）を示したものであり、宿主側・ウイルス側の両面から治療抵抗性機序を解明したものである。いずれの研究成果も、肝臓研究領域で学術的に高く評価される雑誌Hepatology（2013年インパクトファクター 11.190）に掲載され、それぞれ28回、16回引用され、Thomson Reuters社の該当分野の被引用数上位10%にランクされているほか、日本肝臓学会から学会賞を受賞している。本研究成果はインターフェロン治療の限界を示すものであり、本知見に基づき、自然免疫を攪乱するウイルス蛋白を直接阻害する経口剤の開発が進み、自然免疫の応答性に大きく依存しないインターフェロン・フリー治療の臨床応用に繋がった。	23-3-47	
				(2)	Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M	Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity.	Hepatology	57・1	46-58	2013	doi: 10.1002/hep.26017.						
				(3)												
23	8202	消化器内科学	クローン病発症に関わる遺伝子の新たな機能を発見 クローン病は罹患者数が増加し続けている原因不明の炎症性腸疾患の難病である。クローン病に強く関与する遺伝子であるTNFAIP3がオートファジー（細胞自己消化）を調節し、免疫応答活性化と炎症亢進に寄与するヘルパーT細胞の生死を決めていることを見いだした。本研究によりオートファジー誘導がクローン病の原因の1つである可能性を発見した。クローン病の病態解明の新たな切り口を見いだした。	(1)	Matsuzawa Y, Oshima S, Takahara M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Kobayashi M, Nibe Y, Nozaki K, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Ma A, Watanabe M	TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by restricting MTOR and promoting autophagy	Autophagy	11・7	1052-1062	2015	DOI:10.1080/15548627	S		クローン病の感受性遺伝子の中にはオートファジー関連分子が含まれているが、クローン病病態におけるオートファジーの関与は未解明であった。クローン病感受性遺伝子の中で、オートファジーを抑制すると報告されているTNFAIP3の機能解析を行い、ゲノムワイド関連解析によりクローン病の本質に関わる可能性が示唆されていたオートファジーとの関連を明らかにした。この研究成果は細胞生物学分野で評価の高い専門誌である Autophagy（2014年インパクトファクター11.753）に掲載され、大学からプレスリリースされた。クローン病感受性遺伝子による新たな機能を見いだした本研究成果は、クローン病に対する新たな診断・治療法開発への展開が期待できるものと考えられる。	23-3-48	
				(2)												
				(3)												
24	8203	循環器内科学	アディポネクチンやマクロライド系抗生剤の心保護効果についての研究 心不全に対する対症療法は以前と比較して大きく進歩しているが、心筋障害を改善する直接的な治療法は開発途上の段階である。研究成果(1)では、拡張型心筋症の原因のひとつである心筋炎の病状改善にマクロライド系抗生剤clarithromycinが心筋炎の有用であることを示した。研究成果(2)では、アディポネクチンには抗癌剤doxorubicinによる心筋障害から心臓を保護する作用があることを証明した。	(1)	Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity.	Heart	96・7	523-527	2010	10.1136/hrt.2009.188094	S		本研究成果は、難治性疾患である心不全の発症メカニズムに直接作用する効果的な薬剤の開発に大きく貢献するものである。研究成果(1)は、マクロライド系抗生剤clarithromycinがMMP-9の抑制を介して心筋炎の病状改善に有用であることを示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Heart（2010年インパクトファクター 4.706）に掲載された。12回引用されている。また研究成果(2)は、アディポネクチンには抗アポトーシス作用を介したdoxorubicinによる心筋障害から心臓を保護する作用があることを示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Cardiovascular Research（2011年インパクトファクター 6.064）に掲載された。31回引用されている。今後、本研究成果が臨床応用されることが期待される。	23-3-49	
				(2)	Konishi M, Haraguchi G, Ishihara T, Ohgashi H, Saito K, Nakano Y, Isobe M	Adioponectin protects doxorubicin-induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK upregulation	Cardiovascular Research	89・2	309-319	2011	10.1093/cvr/cvq335						
				(3)												

25	8203	循環器内科学	高安動脈炎の新規診断法についての研究 高安動脈炎は原因不明の大動脈に炎症をきたす疾患であるが、特異的な診断法や治療後の再発の有無についての判断法が確立していないのが問題である。研究成果(1)では、pentraxin3が高安動脈炎のバイオマーカーとして有用であることを示した。また、研究成果(2)では高安動脈炎の再発を発見するのにFDG-PETが有用であることを示した。	(1)	Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M	Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker.	Journal of the American College of Cardiology	57・16	1712-1713	2011	10.1016/j.jacc.2010.10.058	SS		本研究成果は、原因不明の難治性全身性疾患である高安動脈炎のより確実な診断や治療後の再発の有無についてのより有効な判断法の開発に大きく貢献するものである。pentraxin3が高安動脈炎のバイオマーカーとして有用であることを示した研究成果(1)は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Journal of the American College of Cardiology(2011年インパクトファクター 14.156)に掲載され、15回引用された。高安動脈炎の再発を発見するのにFDG-PETが有用であることを示した研究成果(2)は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌JACC: Cardiovascular Imaging(2012年インパクトファクター 6.164)に掲載され、29回引用され、Thomson Reuters社の2012年Cardiac Radiology分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-3-50	
				(2)	Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M	Role of FDG-PET/CT and Utility of Maximum Standard Uptake Value in Takayasu Arteritis: Sensitive Detection of Recurrence.	JACC: Cardiovascular Imaging	5・4	422-429	2012	10.1016/j.jcmg.2012.01.013					
				(3)												
26	8203	循環器内科学	心臓突然死を生じる新たな原因遺伝子の発見 特発性心室細動は心臓突然死の原因となる疾患であるが、その原因の多くは不明である。本研究では特発性心室細動の原因として、心臓の刺激伝導系に特異的に発現している転写因子IRX3に着目した。Irx3欠損マウスでは交感神経活動時に心室性不整脈が生じた。さらに、特発性心室細動症例の遺伝子解析により、運動中に心室細動を生じた2例においてIRX3の新規遺伝子変異を認め、IRX3が運動に関連する心臓突然死の原因であることを明らかにした。	(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T.	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	Eur Heart J	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2015	10.1093/eurheartj/ehv449.	SS		本研究成果をまとめた論文は、循環器内科学領域のトップジャーナルの一つであるEuro Heart J (2014年インパクトファクター 15.203)に掲載された。特発性心室細動は、不整脈により突然死を生ずる重大な疾患であるが、心電図など通常の検査では異常を発見できないため、事前に突然死の危険性を予測することは極めて困難である。本研究は運動に関連する特発性心室細動の原因遺伝子の一つを明らかにした。マラソンなどの運動中の突然死の予防・リスク管理には従来の生理検査に加えて遺伝子解析が有用であることを示した研究であり、臨床検査の上で生理検査と遺伝子解析の併用による突然死リスク層別化の可能性を示した点で意義のある研究と考えられる。本論文内容に関しては、プレスリリースを通して一般の新聞記事(読売新聞・日本経済新聞・日刊工業新聞等)やインターネット記事(時事ドットコム・Yahooニュース等)にも取り上げられた。	23-4-4	
				(2)												
				(3)												
27	8205	腎臓内科学	生活習慣病を伴う高血圧に有効な新規治療薬開発の研究 腎臓での塩分再吸収の増加や血管トーヌスの亢進をもたらすSPAKキナーゼの活性亢進は、塩分感受性高血圧の原因となることが知られている。本研究は薬剤リポジショニングの観点から、抗寄生虫薬のクロサンテルがSPAKキナーゼの活性を阻害することを発見した。SPAKキナーゼ阻害剤は、利尿作用と血管拡張作用を併せ持つ新しい降圧剤として期待できる。	(1)	Kikuchi E, Mori T, Zeniya M, Isobe K, Ishigami-Yuasa M, Fujii S, Kagechika H, Ishihara T, Mizushima T, Sasaki S, Sohara E, Rai T, Uchida S.	Discovery of Novel SPAK Inhibitors That Block WNK Kinase Signaling to Cation Chloride Transporters	Journal of the American Society of Nephrology	26・7	1525-1536	2014	10.1681/ASN.2014060560.	SS		高血圧患者とそれに伴う合併症は年々増加しており、降圧剤の需要は高まっている。今回発見したSPAKキナーゼを効果的かつ特異的に阻害する化合物が異なるソースから見つかり、その構造が類似していた事は、化合物の最適化を行う上で有用な情報であり、重要な研究成果であるといえる。既存のキナーゼ阻害薬の多くがATP競合性であり、特異性の確保の困難さから実用化が難しい ことを考えると、今回発見された化合物がATP非競合性にSPAKキナーゼを阻害することは大きな利点であると言える。この研究成果は腎臓疾患研究分野において高く評価されている国際科学誌Journal of American Society of Nephrology(2014年インパクトファクター 9.343)に掲載された。また、日刊工業新聞で報道された。	23-3-51	
				(2)												
				(3)												
28	8205	腎臓内科学	多発性嚢胞腎の増悪メカニズム解明の研究 常染色体優性多発性嚢胞腎の原因遺伝子としてはPolycystin-1 (PC-1)が多数を占めるが、その発生や進展の制御因子は未だ不明である。本研究において、小胞体に局在するAQP11 を欠損したマウスではPC-1が正常に機能できないために、多発性嚢胞腎が発生・進展することを明らかとし、小胞体の機能低下を引き起こす病態や刺激を避けることが、多発性嚢胞腎の進行を送らせる可能性があることを示した。	(1)	Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Chiga M, Rai T, Ishibashi K, Horie S, Su X, Zhou J, Sasaki S, Uchida S.	Aberrant glycosylation and localization of polycystin-1 cause polycystic kidney in AQP11 knockout mice	Journal of the American Society of Nephrology	25 ・12	2789-99	2014	10.1681/ASN.2013060614.	SS		常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者は、日本に3万人もおり、透析導入患者の3%を占める事が知られている。本研究により、多発性嚢胞腎の発生と進展における小胞体の重要性が解明された。小胞体の機能低下を引き起こす恐れのある環境因子、例えば糖尿病や感染などが、多発性嚢胞腎の増悪因子となる可能性があると考えられる。すなわち、これらを避けることが多発性嚢胞腎患者の予後の改善や、透析患者減少による医療費削減につながりうる。さらに、小胞体の機能維持が新たな創薬ターゲットにもつながりうる重要な研究と考えられる。この研究結果は、腎臓疾患研究領域で学術的に高く評価される国際科学誌Journal of American Society of Nephrology(2014年インパクトファクター 9.343)に掲載された。また、日経産業新聞による報道もおこなわれ、社会にも周知された。	23-3-52	
				(2)												
				(3)												
29	8205	腎臓内科学	タンパク分解を介した新しい塩分感受性調節機構解明の研究 塩分感受性高血圧を呈する偽性低アルドステロン症II型(PHAII)の新規原因遺伝子KLHL3の遺伝子改変マウスを作製し、KLHL3変異によりWNK蛋白が分解されずに蓄積してWNKの働きが強まり、塩分貯留を起こす事を解明した。さらに血管平滑筋ではアンジオテンシンIIがKLHL2の選択的オートファジーを誘導し、WNK3蛋白分解が減弱することで血管収縮を起こすという新たな分子機序を発見した。	(1)	Susa K, Sohara E, Rai T, Zeniya M, Mori Y, Mori T, Chiga M, Nomura N, Nishida H, Takahashi D, Isobe K, Inoue Y, Takeishi K, Takeda N, Sasaki S, Uchida S	Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice.	Human Molecular Genetics	23・19	5052-5060	2014	10.1093/hmg/ddu217	SS		本研究には腎臓遠位尿細管において塩分取込みの主要な調節因子であるWNKキナーゼが、生体内でCUL3/KLHL3複合体によって分解を受ける事で機能調節されていることが明らかにした初めての報告であり、Human Molecular Genetics (2014年 インパクトファクター(IF)6.393)に掲載され、この論文は、Thomson Reuters社の2014年におけるBiochemistry、Genetics分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに、アンジオテンシンIIによる血管収縮の過程に、WNK3を分解する分子であるKLHL2の選択的オートファジーが関与する事で、血管平滑筋のWNK3-SPAK-NKCC1シグナルが亢進することを解明し、Journal of American Society of Nephrology(2014年IF 9.343)に掲載されたほか、今後の高血圧治療の進歩が期待される成果であり、2014年9月QLifePro医療ニュース、と2015年1月日刊工業新聞web版で報道された。	23-3-53	
				(2)	Zeniya M, Morimoto N, Takahashi D, Mori Y, Mori T, Ando F, Araki Y, Yoshizaki Y, Inoue Y, Isobe K, Nomura N, Oi K, Nishida H, Sasaki S, Sohara E, Rai T, Uchida S.	Kelch-Like Protein 2 Mediates Angiotensin II-With No Lysine 3 Signaling in the Regulation of Vascular Tonus.	Journal of the American Society of Nephrology	26・9	2129-2138	2015	10.1681/ASN.2014070639					
				(3)												

30	8206	神経内科学	孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)動物モデルの研究 カニクイザルの頸髄前角にウイルスベクターで野生型ヒトTDP-43を過剰発現させることにより、進行性の前肢運動麻痺と、TDP-43の細胞質への異常局在と凝集体形成および核の染色性低下という、孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者類似の病理変化の再現に世界で初めて成功した。このモデル動物作製の成功により、治療法の全くないALSの病因解明や治療法開発に有用と期待できる。	(1)	Uchida A1, Sasaguri H, Kimura N, Tajiri M, Ohkubo T, Ono F, Sakaue F, Kanai K, Hirai T, Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Yamamoto M, Yokota S, Kubodera T, Tomori M, Sakaki K, Enomoto M, Hirai Y, Kumagai J, Yasutomi Y, Mochizuki H, Kuwabara S, Uchihara T, Mizusawa H, Yokota T.	Non-human primate model of amyotrophic lateral sclerosis with cytoplasmic mislocalization of TDP-43	Brain	135(Pt3)	833-846	2012	10.1093/brain/awr348	SS		本研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働省科学研究費、厚生労働省研究難治疾患克服研究事業(病態に根ざしたALSの新規治療法開発研究)などの支援のもとで行われたもので、その研究成果は、神経科学研究領域で学術的に高く評価される雑誌である国際科学誌Brain(2012年インパクトファクター9.915)に、2012年1月オンライン版で発表され、27回引用され、Thomson Reuters社の2012年Neurosciences、Clinical Neurology分野の被引用数上位10%にランクされている。本研究内容は、朝日新聞、産経新聞、日本経済新聞などでも報道され、社会的にも注目された。 脊髄前角運動神経細胞と大脳運動野1次神経細胞にTDP-43タンパクの異常局在を再現した、世界初のALSサルモデル作製の成功により、神経難病であるALSの病因解明や治療法開発に有用と期待される。	23-3-54	
				(2)													
				(3)													
31	8206	神経内科学	小脳が主役を果たす運動学習の定量化研究 記憶には、ヒトの名前や出来事の記憶など大脳が主として関わる宣言的記憶(通常に言う「記憶」)と、ピアノを弾くなど体で覚える記憶(運動学習)があり、後者は小脳が関わることで知られている。本研究ではプリズムをつけてタッチパネル上の指標を触るタスクを利用して運動学習を評価し定量化できる世界初の機器を開発した。この機器で脳老化の判定や神経疾患患者の重症度評価にも用いられることが明らかとなった。	(1)	Hashimoto Y, Honda T, Matsumura K, Nakao M, Soga K, Katano K, Yokota T, Mizusawa H, Nagao S, Ishikawa K.	Quantitative evaluation of human cerebellum-dependent motor learning through prism adaptation of hand-reaching movement.	PLoS ONE	10・3	UNSP e0119376	2015	10.1371/journal.pone.0119376	S	S	本研究は文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」の支援の下に行われ、その研究成果は、様々な領域の科学者に読まれている雑誌PLoS ONE(2014年インパクトファクター 3.234)に発表された。プレスリリースを行い日刊工業新聞、Science Portal、認知症ネットなどでも報道された。本研究の成果は、種々の学会で多数の専門家からも高く評価され、学内においては、CBIR若手インスパイアシンポジウム(2014年2月開催)で筆頭著者が最優秀賞を授与した。 本機器開発は、新規性に富むため特許出願を行った。米国、欧州、中国、台湾などにて公開を行った。また社会経済的には、本学知的財産本部の指導で量産化を目指す共同研究を行い、大阪商工会議所ならびにBioJapanでの技術紹介を行った結果、6社の応募があり、最終的に大手企業1社と医療機器としての普及を目指す共同研究を開始するに至った。	23-3-55	
				(2)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一	脳機能評価システム及び脳機能評価方法(①特願2012-192339、②特願2012-193894)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一		①2012年8月31日 ②2012年9月4日							
				(3)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一、橋本祐二、本多武尊	脳機能評価システム及び脳機能評価方法(PCT/JP2013/073344)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一、橋本祐二、本多武尊		2013年 8月30日							
32	8207	代謝学	異所性脂肪蓄積の新たな分子機構に関する研究 過栄養や運動不足等のライフスタイルの欧米化に伴って、我が国においても肥満が急増している。体脂肪量が増加すると、肝臓等の非脂肪組織においても脂肪が蓄積し(異所性脂肪)、糖尿病等の誘因となる。本研究では、生体の感染防御に重要な病原体センサー分子のMincle(ミンクル)が、肥満の脂肪組織において慢性炎症を惹起し、脂肪肝やインスリン抵抗性をもたらすことを見出した。	(1)	M. Tanaka, K. Ikeda, T. Suganami, C. Komiya, K. Ochi, I. Shirakawa, M. Hamaguchi, S. Nishimura, I. Manabe, T. Matsuda, K. Kimura, H. Inoue, Y. Inagaki, S. Aoe, S. Yamasaki, Y. Ogawa	Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis.	Nature Communications	5	4982	2014	doi: 10.1038/ncomms5982.	SS		最近、非脂肪組織に蓄積する脂肪異所性脂肪が肥満に合併する臓器障害の原因として注目されている。異所性脂肪は“第三の脂肪”とも呼ばれ、NHK総合テレビ・追跡　A to Z「肥満は悪くない？」(2010年3月放送)などで取り上げられ、社会的関心も高い。本研究成果は異所性脂肪蓄積の新たな分子機構を明らかにしたものであり、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications(2014年インパクトファクター11.470)に掲載された。本研究は、生体の感染防御に重要な病原体センサーMincle(ミンクル)が、非感染性の慢性炎症においても主要な役割を担うことを初めて明らかにしたものである。本研究の成果により、ミンクルを標的とするメタボリックシンドロームの新しい治療戦略の可能性が期待され、日本経済新聞、産経新聞、科学新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-3-56	
				(2)													
				(3)													
33	8207	代謝学	NASHのバイオマーカー開発に関する研究 ライフスタイルの欧米化に伴って我が国においても肥満が急増し、検診受診者の約3割に脂肪肝を認めている。比較的予後良好な単純性脂肪肝と異なり、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、しばしば肝硬変症や肝細胞癌に進行する疾患として注目されており、医療の必要性が高い。本研究では、ヒトおよびマウスの肝臓においてNASHに特徴的な組織学的構造(hCLS)を見出し、NASH発症の起点となることを見出した。	(1)	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, Y. Ogawa.	Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans.	PLoS ONE	8	e82163	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0082163. eCollection 2013.	S	S	ウイルス性感染に対する画期的な治療法が開発され、今後、肝細胞癌の主要な原因はNASHになることが確実視されている。しかしながら、確定診断や治療効果の判定には侵襲的な検査である肝生検が必須であり、有効な治療法が存在しないなど、NASHに対するアンメットメディカルニーズは極めて高い。本研究成果は、これまで不明であったNASHが発症する仕組みを解明する重要な手がかりとなり、新規バイオマーカーの探索や新しい治療法の開発に繋がると期待される。本研究の成果は、日本経済新聞、読売新聞などで報道され、社会にも広く周知された。また、本研究を発展させた新たな動物モデルを本学より特許出願中であり、AMED-CRESTから支援を受けるとともに、多くの製薬企業等と既に共同研究を開始している。	23-3-57	
				(2)	菅波孝祥、小川佳宏、伊藤美智子	非アルコール性脂肪性肝炎モデル動物の製造方法(特願2015-	菅波孝祥、小川佳宏、伊藤美智子		2015年6月18日							
				(3)													

34	8207	代謝学	肝臓における脂肪酸β酸化関連遺伝子発現のエピゲノム制御の研究 肝臓での脂肪酸β酸化は出生後に活性化されるが、この分子機構の詳細は不明であった。本研究は新生仔期のマウス肝臓において、乳汁由来の脂質リガンドにより活性化された核内受容体PPARα依存的なDNA脱メチル化による脂肪酸β酸化遺伝子の発現制御を初めて証明したものであり、脂質センサーである核内受容体を介するDNA脱メチル化により特定の代謝経路が遺伝子かつライフステージ特異的に制御されることを明らかにした。	(1)	Ehara T, Kamei Y, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, Ogawa Y.	Ligand-activated PPARα-dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β-oxidation genes in the postnatal liver.	Diabetes	64・3	775-784	2015	10.2337/db14-0158	SS		本研究成果は、これまで全く不明であった乳児期の栄養状態による肝臓における脂肪酸β酸化の発達の仕組みの解明につながるものである。今後、母乳や人工乳の脂質組成の詳細な検討により、乳児の健康な発育のための母親の栄養管理法や人工乳の開発が期待される。乳児期の栄養状態が脂肪酸β酸化に関わる遺伝子のDNAメチル化として「記憶」され、成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連する可能性があり、乳児期の栄養状態に介入する「先制医療」の新しい手掛かりになることが期待される。このため糖尿病研究領域で学術的に高く評価される国際専門誌Diabetes（2014年インパクトファクター 8.095）に掲載された。また本研究成果は新聞、テレビ、インターネット上で報道され（産経新聞デジタル版、同朝刊。読売新聞オンライン版。NHKニュース「おはよう日本」。朝日新聞夕刊、デジタル版。財経新聞Web版など）、社会的にも広く周知された。	23-3-58	
				(2)												
				(3)												
35	8207	代謝学	糖尿病の発症にも関わるDNA損傷応答機構の意外な関係を解明 長らく謎であった毛細血管拡張性運動失調症が糖尿病を併発する原因をつきとめた。毛細血管拡張性運動失調症はDNA損傷応答（DNAが傷ついたときにおこる生体反応）を担う分子ATMの異常で発症する。このATMが脂肪細胞の分化を制御し、糖尿病の発症に関係していることを初めて明らかにした。DNA損傷応答機構と糖尿病の意外な関係が明らかとなり、DNA損傷応答機構を標的とした新規糖尿病治療法開発への応用が期待される。	(1)	Takagi M, Uno H, Nishi R, Sugimoto M, Hasegawa S, Piao J, Ihara N, Kanai S, Kakei S, Tamura Y, Suganami T, Kamei Y, Shimizu T, Yasuda A, Ogawa Y, Mizutani S	ATM Regulates Adipocyte Differentiation and Contributes to Glucose HomeostasisOriginal Research Article	Cell Reports	10	957-967	2015		S		これまで、糖尿病研究は様々な角度から進められてたが、これまでDNA損傷応答（DNAが傷ついたときに発生する生体反応）が糖尿病発症に関係していることを示した報告はなかった。この研究成果は分子生物学分野で評価の高い専門誌である Cell Reports（2014年インパクトファクター8.358）に掲載され、大学からプレスリリースされた。今回の研究で、DNA損傷応答機構と糖代謝、発がんとの関連といった新たな研究フィールドの開発、さらには治療法開発へ進める足掛かりをつかんだことは、糖尿病の治療研究での新たな一歩と考えられる。	23-3-59	
				(2)												
				(3)												
36	8210	膠原病・アレルギー内科学	細胞周期制御療法と抗サイトカイン療法の併用による関節炎の新規治療戦略の研究 生物学的製剤の登場で関節リウマチ(RA)の治療はパラダイムシフトを迎え、寛解を治療のゴールとして目指せるようになったが、免疫抑制などの副作用があり治療抵抗例も多く経験する。本研究ではRAの関節炎の特徴である滑膜細胞の増殖に注目し、細胞増殖を制御するCDK4/6の阻害薬による細胞周期制御療法が抗サイトカイン療法と併用することで、より高い抗関節炎効果を発揮し、潜在的な副作用を回避しうる可能性を示した。	(1)	Tadashi Hosoya, Hideyuki Iwai, Yu Yamaguchi, Kimito Kawahata, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka	Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression	Annals of the Rheumatic Diseases	75・1	253-259	2016	doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205566.	SS		本研究結果は、関節リウマチに対する新たな治療戦略を提案するものであり、膠原病・リウマチ内科学分野で最高峰の雑誌Annals of the Rheumatic Diseases（2014年インパクトファクター 10.377）に掲載された。さらに、新旧薬剤の併用によって完治を目指せる関節リウマチ治療法の開発につながるとして、日経産業新聞や夕刊フジなどで報道され、社会にも広く周知された。 また、本研究は産学連携という観点からも大きな成功といえる。本研究に関連して製薬企業と共同研究を実施していたが、本研究成果などを背景に、独自のCDK4/6阻害薬を開発するにいたった。将来的には新規抗リウマチ薬への適応を目指しており、産学連携によって創薬につながる成果をもたらしたといえる。	23-3-60	
				(2)												
				(3)												
37	8212	小児科学	免疫細胞の機能を制御する分子の研究 自己免疫性リンパ増殖症様の疾患がKRASの体細胞変異によって発症することを明らかにした。さらに、チロシンキナーゼBTKは、ヒトの好中球において活性酸素種の産生および刺激により誘導されるアポトーシスを負に制御する分子であることを見いだし、その分子機構を明らかにした。	(1)	Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S.	Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation.	Blood	117	2887-2890	2011	10.1182/blood-2010-08-301515	SS		がん遺伝子と知られているKRAS遺伝子の異常によって自己免疫病が発症することを明らかにし、新規の小児原発性免疫不全症の概念を確立した。本研究は米国血液学会雑誌Blood（2011年インパクトファクター 9.898）に発表されたが、その巻頭にNews and Viewsとして取り上げられ、世界的に周知された。これまでに26回引用されている。またNCBIのOMIM に新たな疾患として＃614470に登録された。また、BTKキナーゼは、好中球が細菌刺激に過敏に反応しないように調整していることを明らかにした。これにより、BTKキナーゼの欠損において感染症で好中球が減少する原因が明らかとなり、敗血症での好中球減少などに応用できる研究成果である。本研究はNature Immunology（2012年インパクトファクター26.199）に掲載され、26回引用されている。また、2012年に本学プレスリリースとなった。 なお、それぞれの論文共に、Thomson Reuters社の該当分野における被引用数上位10%にランクされている。	23-3-61	
				(2)	Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T	The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils.	Nature Immunology	13	369-378	2012	10.1038/ni.2234					
				(3)												
38	8212	小児科学	新しいウイルス活性化・感染症発症機構の研究 染色体に組み込まれているDNAウイルスであるHHV6(CIHHV-6) がヒトの体内で活性化し病原性を発現することを報告した。	(1)	Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S	Molecular and Virological Evidence of Viral Activation From Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A in a Patient With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency	Clinical Infectious Diseases	59	545-548	2014	10.1093/cid/ciu323	SS		ヒトヘルペスウイルス6A型（HHV6A）は、ヒト染色体に組み込まれるが、その場合には病気は引き起こさないとされてきた。この論文は、ゲノムに組み込まれたHHV6Aが免疫不全状態下では、活性化しうることを世界ではじめて証明したものである。この報告は感染症学系の最高峰の雑誌であるアメリカ感染症学会雑誌（2014年インパクトファクター 8.886）に発表され、その巻頭にEditorial Commentaryとして取り上げられて広く周知された。これまでに37回引用されており、Thomson Reuters社のImmunology、Microbiology、Infectious分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-3-62	
				(2)												
				(3)												

39	8302	消化器外科学	ヒト癌幹細胞の可視化システムの開発と治療応用への展開 ヒト膵癌細胞およびからヒト肝癌細胞から癌幹細胞分画を可視化することに世界で初めて成功し、非対称性分裂やスフェア形成プロセスをリアルタイムに視覚化した。抗癌剤耐性であることを可視化し、さらに癌幹細胞特異的な阻害剤を同定して、in vitro, in vivoでの有効性を証明した。新しい転移メカニズムを見出した。肝がん幹細胞に対する分子標的剤の有効性を証明した。	(1)	Adikrisna R, Tanaka S, Muramatsu S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Yamaoka S, Arii S.	Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents.	Gastroenterology	143・1	234-245	2012	10.1053/j.gastro.2012.03.054.	SS		膵癌や肝癌は難治性がんの典型であり、予後が悪く再発率も高い。本研究によって、膵臓・肝癌の治療抵抗性と転移再発の根源はがん幹細胞であることを明らかにし、転移メカニズムとして特異的な宿主反応が重要であることもを証明した。このような難治性がんに対する根治的治療の切り札として「がん幹細胞」に対する概念や治療についてNHKで取り上げられ、インタビューと非対称性細胞分裂の画像が放送された。 また、臨床応用をめざした癌研究が高く評価され、2012年日本癌学会学術賞（JCA-Mauverney Award）を受賞した。 論文(1)(2)は、消化器系の専門誌Gastroenterology（2012年インパクトファクター（IF）12.821）、Hepatology（2013年IF 11.190）に発表され、多数引用されており、それぞれThomson Reuters社の該当分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-3-65	
				(2)	Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S.	Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication.	Hepatology	58・1	218-228	2013	10.1002/hep.26345.					
				(3)	田中真二、有井滋樹	Identification of cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents（特願2012-227496）	国立大学法人東京医科歯科大学			出願年月日：2012年10月12日						
40	8302	消化器外科学	術中造影超音波画像による肝癌血流パターンの臨床的意義と分子生物学的特徴 肝癌の切除手術では術中に超音波検査によるナビゲーションを行い、安全かつ確実な手術を行なっている。近年、超音波造影剤が開発され、診断精度が高くなっているが、我々は造影超音波画像によって肝癌に特異的な血流異常を見出し、血流異常パターンが術後再発と有意に相関することを明らかにするとともに、網羅的遺伝子解析により分子生物学的特徴と治療標的分子の存在を報告した。	(1)	Sato K, Tanaka S, Mitsunori Y, Mogushi K, Yasen M, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S.	Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance.	Hepatology	57・4	1436-1447	2013	10.1002/hep.26122	SS		術中超音波検査のナビゲーションは、安全かつ確実な肝切除手術に必須である。近年、超音波造影剤が開発され診断精度が高くなっているが、本研究は肝細胞癌の術中造影超音波検査の意義を明らかにした世界で初めての報告である。 術中造影超音波検査によって肝細胞癌の血流パターンをリアルタイムに解析した結果、太い直線的な雷光型の異常血流パターンを示す特異的症例を検出した。雷光型血流パターンを示す肝細胞癌は術後早期に再発し、予後が極めて悪いことを明らかにし、さらに網羅的遺伝子解析により分子生物学的特徴を見出し、治療標的分子の存在を報告した。 本研究は医学新聞Medical Tribuneで取り上げられ、高い評価を得ている。現在、肝細胞癌のみならず転移性肝癌における術中造影超音波検査の有用性などに展開し(Mitsunori, Tanaka et al. JHBPS 2013)、臨床応用が進んでいる。	23-3-66	
				(2)												
				(3)												
41	8302	消化器外科学	非癌部酸化ストレス遺伝子発現に基づく肝癌再発予測の多施設前向き試験 肝癌は治癒後も再発が多く、新しいバイオマーカーの探索は喫緊の課題である。 本研究では早期肝癌の根治的切除症例を用いて、癌部および非癌部の網羅的遺伝子発現データを解析した。その結果、非癌部遺伝子が再発を規定すること、酸化ストレス・パスウェイと有意に相関することを見出した。多施設共同研究による前向き試験の結果、非癌部の酸化ストレス亢進が再発を予測するバイオマーカーであることを証明した。	(1)	Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Yamamoto M, Kokudo N, Takayama T, Kawasaki S, Sakamoto M, Arii S.	Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study.	Hepatology	54・4	1273-1281	2011	10.1002/hep.24536	SS		酸化ストレスが、癌腫の発癌や再発を促すことは実験レベルで示唆されていたが、肝癌臨床検体を用いた多施設前向き試験によって臨床的に証明された初めての報告である。早期肝癌の癌部と非癌部から別々に網羅的遺伝子発現データを集積した結果、治癒切除後の肝癌再発が、癌部ではなく非癌部の酸化ストレス遺伝子群によって規定されるという興味深い結果が得られた。その検証のため、本学を含むハイボリューム施設5大学の共同研究による前向き試験を施行し、全く同様の結果が得られた。本研究成果は肝癌再発のバイオマーカー予防医学への応用など様々な臨床展開が期待されており、極めてインパクトが高く、肝臓病研究の専門誌Hepatology（2011年インパクトファクター 11.130）に発表され、10回引用された。また、日本肝臓学会による「肝癌診療ガイドライン」に掲載されたほか、2013年日本消化器外科学会賞（学術部門）を受賞した。	23-3-67	
				(2)												
				(3)												
42	8306	整形外科学	滑膜幹細胞による関節軟骨・半月板再生治療法の開発 変形性膝関節症の再生医療を開発するためには、軟骨再生に加え、半月板の温存・再生が不可欠である。本研究では滑膜幹細胞が軟骨・半月板再生の細胞源として優れた性質を有し、再生医療に有用であること示した。2008年に軟骨損傷に対する滑膜幹細胞移植の臨床研究を実施し、2013年には滑膜幹細胞による半月板縫合後の治癒促進の臨床試験を開始した。	(1)	Nakagawa Y, Muneta T, Kondo S, Mizuno M, Takakuda K, Ichinose S, Tabuchi T, Koga H, Tsuji K, Sekiya I.	Synovial mesenchymal stem cells promote healing after meniscal repair in microminipigs.	Osteoarthritis and Cartilage	23・6	pp.1007-1017	2015	10.1016/j.joca.2015.02.008.	SS	S	【学術的意義】 (1)は動物モデルで滑膜幹細胞投与により半月板修復が促進されることを明らかにし、さらに、滑膜幹細胞が断裂部に接着し、断裂部への滑膜組織の誘導を促進することが、その機序であることを示した。本論文は整形外科領域で最も評価の高い国際誌であるOsteoarthritis and Cartilage（2014年インパクトファクター 4.165）に掲載され、平成26年度の日本軟骨代謝学会優秀演題賞、日本再生医療学会奨励賞、日本整形外科学会優秀演題賞を受賞し、さらに平成27年度の日本再生医療学会学会賞（臨床）を研究代表者が受賞した。さらに、2015年米国整形外科学会の基調講演に選ばれるなど、国内外で高い評価を受けた。(2)は軟骨欠損に対する滑膜幹細胞移植の臨床研究の結果をまとめたもので、多くの例でMRIスコア、臨床評価スコアの改善が認められた。これらの研究は文部科学省国家課題対応型研究開発推進事業「再生医療の実現化プロジェクト」として、高い評価を受けている。 【社会、経済、文化的意義】 (3)は滑膜由来間葉系幹細胞の基本技術特許である。本特許は滑膜由来間葉幹細胞のin vivoでの軟骨形成を使用して、関節軟骨欠損または半月板欠損を治療する方法を提供するもので、基本技術に関する特許を大学が取得し、企業がこの特許のライセンス許諾を受けることによって滑膜幹細胞を使った再生医療を産業化し、それを広く普及させることが可能となる。さらに、滑膜幹細胞移植の臨床研究は産経新聞（2011年1月）、読売新聞（2011年3月、2013年8月）、朝日新聞（2011年12月）、毎日新聞（2012年12月）、日本経済新聞（2015年4月）、テレビ「WBSワールド・ビジネス・サテライト」（2012年6月）、TBSテレビ「夢の扉+」（2014年10月）で取り上げられ、高い評価を受けている。	23-3-68	
				(2)	Sekiya I, Muneta T, Horie M, Koga H.	Arthroscopic Transplantation of Synovial Stem Cells Improves Clinical Outcomes in Knees With Cartilage Defects	Clin Orthop Relat Res.	473・7	pp.2316-2326	2015	10.1007/s11999-015-4324-8.					
				(3)	関矢一郎、宗田大、森尾友宏、清水則夫、黒岩保幸	滑膜由来間葉系幹細胞（MSCs）の軟骨・半月板再生への応用（国内特許5656183号）	国立大学法人東京医科歯科大学株式会社サイメッド			2014/12/5						

43	8306	整形外科学	組織工学的手法を用いた骨再生法の開発 骨移植手術は、整形外科領域の様々な疾患や外傷に対して広く行われている手術手技である。移植には患者自身の健常な部分の骨を採取して使用することが多いが、自家骨の採取に伴う合併症が問題となっている。そのため、自家骨移植に代わり得る治療法が求められている。当科では「細胞（幹細胞）」、「足場（人工骨）」、「薬剤」の三者を組み合わせた組織工学といわれる手法を用いて、新しい骨再生法の研究開発を行った成果である。	(1)	Yamada T, Yuasa M, Masaoka T, Taniyama T, Maehara H, Torigoe I, Yoshii T, Shinomiya K, Okawa A, Sotome S.	After repeated division, bone marrow stromal cells express inhibitory factors with osteogenic capabilities, and EphA5 is a primary candidate.	Bone	57・2	343-354	2013	10.1016/j.bone.2013.08.028.	S	S	骨再生法を開発するため、3要素からの総合的アプローチを行った。 細胞に関する研究(1)は、細胞源として期待される骨髄由来間葉系幹細胞に関して、それ自身が、発現する「分化抑制因子」の存在を明らかにし、Bone（2013年インパクトファクター4.461）に発表された。今後この因子の抑制が課題である。 骨再生の足場材との研究(2)では、既存の人工骨に比較して操作性、骨伝導能に優れたオリジナルの人工骨である多孔質HAp/Colを開発に成功し、関連した研究成果は、J Bone Joint Surg Br（2011年インパクトファクター2.832）などで発表された。2013年より国内で発売が開始され高い売り上げを得ている（売上高は企業が外部には非公開としている）。 薬剤に関する研究(3)では、米国で既に臨床応用されている強力な骨誘導能を有するタンパク質（BMP）に関して、その使用量を減らし効果を増強することが、薬剤担体として前記の多孔質HAp/Colを使用し、さらにデキサメタゾンを併用することで可能となることを明らかにし、この成果はPlos One（2014年インパクトファクター3.234）にて発表された。	23-3-69	
				(2)	Sugata Y, Sotome S, Yuasa M, 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 bone defect model in rabbits.	J Bone Joint Surg Br	93・4	510-516	2011	10.1302/0301-620X.93B4.25239.					
				(3)	Yuasa M, Yamada T, Taniyama T, Masaoka T, Xuetao W, Yoshii T, Horie M, Yasuda H, Uemura T, Okawa A, Sotome S.	Dexamethasone enhances osteogenic differentiation of bone marrow- and muscle-derived stromal cells and augments ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2.	PlosOne	10・2	e0116462	2014	10.1371/journal.pone.0116462					
44	8308	泌尿器科学	前立腺癌focal therapyの適格患者選択法の開発 早期前立腺癌では、主病巣域を選択的に治療するfocal therapyは制癌効果と機能温存を両立させる治療として注目されているが、実用的な治療域設定法がないことが課題であった。本研究は、標準的生検とMRIを組み合わせた汎用的かつ実用的な評価法を開発し、適切な非治療域を高精度に選出することで、本治療の適格患者を選択できることを示した。	(1)	Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Kumagai J, Yoshida S, Koga F, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Kihara K.	Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablative focal therapy	Eur Urol	65・1	186-192	2014	10.1016/j.eururo.2012.10.010	SS		(1) は、泌尿器分野の専門誌Eur. Urol. (2014年インパクトファクター 13.938)に発表され、臨床的研究として評価の高い論文に与えられる日本泌尿器科学会学会賞を2014年に受賞したほか、Thomson Reuters社の2014年のUrology分野上位10%にランクされている。(2)の関連する研究は、泌尿器分野の専門誌BJU Int. (2014年インパクトファクター 3.533)に発表された。これらの本業績に関連して、2012年の第27回欧州泌尿器科学会ではBest Poster Presentation, 同年の第100回日本泌尿器科学会総会および2015年の第103回日本泌尿器科学会総会では日本泌尿器科学会総会賞を受賞した。また、Urology Award Lecture in Sapporoにて招請講演を行った。本論文は、臨床泌尿器科医にとって興味深い論文の要旨を和訳して紹介する冊子「Prostate Cancer Express」「Framingham」にも掲載された。	23-3-70	
				(2)	Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Kumagai J, Yoshida S, Ishioka J, Koga F, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Kihara K.	Candidate selection for quadrant-based focal ablation through a combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and prostate biopsy.	BJU Int	117・1	94-101	2016	10.1111/bju.12901.					
				(3)												
45	8311	眼科学	加齢黄斑変性発症におけるアミロイドβの重要な役割 加齢黄斑変性は、先進諸国における50代以降の中高年者の失明原因として最も多い。我々は、加齢黄斑変性の前駆病変であるドルーゼン内に蓄積するアルツハイマー病の原因物質;アミロイドβに着目し、研究を進め、その結果、脳のアルツハイマー病と眼の加齢黄斑変性との間に共通の発症メカニズムがあり、それがアミロイドβ蓄積に始まることを世界で初めて明らかにしたものである。	(1)	Ohno-Matsui K	Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease.	Progress in Retinal and Eye Research	30・4	217-238	2011	10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.	S		本研究成果は、根治療法がなく、先進諸国で50代以上の失明原因として重要な加齢黄斑変性において、発症原因物質としてアミロイドβが重要であることを明らかにし、脳のアルツハイマー病と眼の加齢黄斑変性との間に共通の発症メカニズムがあり、それがアミロイドβ蓄積に始まることを世界で初めて明らかにしたものである。本研究成果は眼科研究分野でも高く評価されている雑誌J Cell Physiol.（2011年インパクトファクター 3.874）、J Clin Invest.（2011年インパクトファクター 13.069）に掲載されるとともに、本学からプレスリリースし、朝日新聞などに報道され多大な反響を呼んだ。現在までの被引用数は63回であり、Thomson Reuters社の2011年のOpthalmology分野上位10%にランクされている。本研究発表後、加齢黄斑変性とアミロイドβに関する多くの論文発表があり、近い将来アミロイドβを標的とした分子治療の試験が開始されることが期待されている。	23-3-71	
				(2)												
				(3)												
46	8311	眼科学	3D MRIを用いた病的近視眼の眼球形状の解析 3D MRIという新しい手法を用い、世界ではじめてヒトの眼球形状を三次元的に解析し、その結果、失明原因として重要な病的近視が、眼球の二次的な変形による疾患であることを突き止めた。さらに、特定の眼球変形パターンにおいて特に失明の頻度が高くなることを明らかにした。本研究成果は、病的近視による失明を是正予防するうえで、重要かつ画期的な研究成果である。	(1)	Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Morita I.	Topographic analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging.	Ophthalmology	118・8	1626-1637	2011	10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.	S		本研究成果は、失明原因として上位を占め、根治療法がない病的近視に対し、その本態が眼球の変形にあることを突き止め、変形のタイプにより失明の予後が違うということを明らかにしたものであり、また、眼球変形をもとにした病的近視の新たな国際診断基準を確立したものであり、波及効果が非常に高い。 論文はの眼科専門誌Ophthalmology（2011年インパクトファクター 5.454）に掲載され、これまでに29回引用されており、Thomson Reuters社の2011年のOpthalmology分野上位10%にランクされている。本研究成果は本学からプレスリリースされ、毎日新聞、朝日新聞、東京新聞、中日新聞、夕刊フジ、日刊ゲンダイ、薬事ニュースなどの新聞各紙および雑誌（週刊朝日、クロワッサン）と多数のメディアで大きく報道されるなど社会的にも大きな反響を呼んだ。	23-3-72	
				(2)												
				(3)												

47	8501	基礎看護学	日本人看護師のための心肺蘇生法に関する研究 心肺蘇生法について、海外の基準を基に作成された日本版ガイドラインでは、胸骨圧迫の交代時間は身体的特性に関係なく約2分とすることが明示されているが、初期の心肺蘇生を担う女性看護師の身体的特徴に合ったガイドラインが必要である。本研究では体重の軽い者は胸骨圧迫の質が低下することから、効果的な胸骨圧迫を維持するために1分ごとの交代が適切であることを示した。	(1)	Hasegawa T, Daikoku R, Saito S, Saito Y.	Relationship between weight of rescuer and quality of chest compression during cardiopulmonary resuscitation.	J Physiol Anthropol	33	16	2014	10.1186/1880-6805-33-16	S		本研究成果は日本人の身体特性に合った心肺蘇生法ガイドラインの作成に向け、日本人看護師の体格的特徴から生じる胸骨圧迫の正確性を明らかにした。ガイドラインの作成に際しては、体格の特徴やその国の臨床の実態といった文化的背景を考慮した翻訳が必要であり、体格によって交代時間を提案するというこれまでにない提言をした点や、今後のガイドラインの見直しや教育現場での活用に有用である点が評価されている。掲載誌は人類学、人間工学、心理学、医学、看護学、健康科学などの幅広い分野の研究者による学際学術雑誌J Physiol Anthropol (2014年インパクトファクター1.268)で、HIghly Accessed Articlesとして評価されたほか、Thomson Reuters社の2014年Physiology分野の引用数上位10%にランクされている。また、三重県立大学学長賞を受賞するなど、他大学の看護系教員からも高い評価を受けている。	23-4-5	
				(2)													
				(3)													
48	8504	高齢看護学	世代間交流による高齢者介護に関する研究 核家族化の進行により、高齢者と子ども達の関係が希薄になりつつある現在、世代間交流プログラムの開発が望まれている。本研究では、高齢者と子どもが双方に交流するプログラムを実施した群と、子どもが高齢者に歌を披露するプログラムを比較した結果、双方に交流するプログラムのほうが高齢者の笑顔や発話が有意に増えることが確認された。	(1)	Morita K, Kobayashi M.	Interactive programs with preschool children bring smiles and conversation to older adults: time-sampling study.	BMC Geriatr	13	111	2013	10.1186/1471-2318-13-111	S		本研究成果は、少子高齢化社会が進行する中、今後拡大していく必要がある高齢者と子どもとの世代間交流の効果的プログラムを示したものであり、高齢者研究領域で学術的に高く評価されている雑誌BMC Geriatr(2013年インパクトファクター2.000)に掲載された。	23-4-6	
				(2)													
				(3)													
49	8505	地域看護学	家族介護者の健康課題に関する研究 家族介護者の健康に関する研究は家族介護者の精神面や不定愁訴といった主観的健康感を中心とした報告が多く、客観的なデータによる健康評価は不足しており、効果的な支援内容も定まっていない。そこで本研究は、血液検査等の客観的データにもとづく家族介護者の健康状態を把握し、女性は介護者であることが高血圧ならびに低糸球体濾過率であることに有意に関連していることを示した。	(1)	Torimoto-Sasai Y, Igarashi A, Wada T, Ogata Y, Yamamoto-Mitani N.	Female family caregivers face a higher risk of hypertension and lowered estimated glomerular filtration rates: a cross-sectional, comparative study.	BMC Public Health	15	177	2015	10.1186/s12889-015-1519-6	SS		本研究成果では、実際に介護をしている家族介護者に対して訪問調査を行い、調査票を用いた聞き取りのみならず血圧・生化学データ等により客観的に健康状態を捉え、非介護者(健診センター受診者)とマッチングして分析した結果、女性において、介護者であることが、高血圧であること、低eGFRであることに有意に関係することを示した。介護による健康への影響を客観的データから明らかにした点に新規性があり、介護予備軍といわれる家族介護者への支援のあり方を検討していく上で貴重な資料を提供している。本研究は、簡易的な臨床検査法を研究に応用している点や、今後、超高齢社会のわが国において重要な、家族介護による介護者への健康影響を明らかにした点から看護ケアや政策への示唆に富み、看護学領域のトップジャーナルであるBMC Public Health (2014年インパクトファクター2.264)に掲載された。	23-4-7	
				(2)													
				(3)													
50	8505	地域看護学	日本とスウェーデンの看護師の高齢者虐待に対する対応に関する国際共同研究 日本とスウェーデンの地域看護職者の高齢者虐待への対応を明らかにするため、典型的な想定事例を基に、両国の地域看護職者を対象に研究を行った。スウェーデンでは、個別的な実践をすることが多く、日本では、家族を包括して関係職者と連携して対応することが多かった。しかし、両国の看護職者の対応は共通していることも多く、文化的相違を超えた高齢者虐待への国際的に適応可能なアセスメントや対応方法が明らかとなった。	(1)	Earingsson C, Ono M, Sasaki A, Saveman B-I.	An international collaboration study comparing Swedish and Japanese nurses' reactions to elder abuse.	J Adv Nurs	68·1	56-68	2012	10.1111/j.1365-2648.2011.05712.X	S		増加しつつある在宅高齢者虐待へ地域看護職者としての有効な対応方法はまだ明確でないこともあり、実践の場で対応に苦慮していることもある。そのような中で、文化や制度の相違を超えた国際的に共通する対応方法を解明することに寄与した研究である。 国際共同研究は、研究の計画、実施、分析などにおいて、母国語から共通言語へと翻訳や機関の同意を得るまでに多くのプロセスを要し、実施することが難しい場合が多いが、本学の研究者が主任研究者として、北欧のスウェーデンの研究者と国際共同研究を実施した意義は大きい。研究成果は、看護系国際学術誌に掲載した(J Adv Nurs 2012年インパクトファクター1.527)。	23-4-8	
				(2)													
				(3)													

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	2	学部・研究科等名	歯学部

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

歯学部を代表する業績の選定の判断には、1)学会表彰、特許申請・ライセンス契約など歯学・歯科医療の進歩・発展に貢献する業績であること、2)インパクトファクターが高い学術雑誌に掲載され、被引用回数が多いなど国際的に高く評価をされる水準に達している業績であること、3)マスメディア報道など社会貢献に資する成果として取り上げられた業績であることの3点を重視した。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	社会、文化的意義、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	6201	神経生理学・神経科学一般	キャストシャドウによる空間視の研究 キャストシャドウは、物体の空間内の位置や動きの知覚に強い影響を与える。実験1では、頭頂連合野の内側部がキャストシャドウによる奥行き知覚に関与していることを機能的MRI実験によって明らかにした。実験2では、サルも人間と同様、キャストシャドウによって奥行き知覚を得ていることを行動実験によって明らかにした。	(1)	Katsuyama N, Usui N, Nose I, Taira M	Perception of object motion in three-dimensional space induced by cast shadows.	NeuroImage	54	485-494	2011	10.1016/j.neuroimage.2010.07.075.	S		研究(1)は、キャストシャドウによる奥行き知覚（物体の三次元的な位置の知覚）に関与する脳部位を機能イメージング法で調べた最初の実験であり、NeuroImage(2011年インパクトファクター5.895)に掲載された。研究(2)は、サルも人間と同様にキャストシャドウによって奥行き知覚を得ていることを初めて明らかにし、サルの脳からニューロン活動を記録し、キャストシャドウによる奥行き知覚の神経メカニズムを調べる基盤を提供した。この研究成果は、Behav Brain Res.(2014インパクトファクター3.028)の雑誌に掲載された。	23-3-7	
				(2)	Mizutani S, Usui N, Yokota T, Taira M, Katsuyama N.	Depth perception from moving cast shadow in macaque monkey.	Behavioural Brain Research	288	63-70	2015	10.1016/j.bbr.2015.04.005.					
				(3)												
2	6201	神経生理学・神経科学一般	抑制機構と行動 大脳皮質は興奮と抑制によりその機能がバランス良く統御されている。この統御は口腔を含む知覚一般にもあてはまり、また咀嚼や発声にも不可欠な機構である。本研究では発声音の意味を理解する聴覚野において、抑制機構が関与すると思われる行動を引き起こす実験系を開発し、どのように抑制機構が行動制御に関与するかをニューロンレベルで調べた。	(1)	Ojima H.	Interplay of excitation and inhibition elicited by tonal stimulation in pyramidal neurons of primary auditory cortex.	Neuroscience and Biobehavioral Review	35・10	2084-2093	2011	doi:10.1016/j.neubiorev.2010.11.009.	S		聴覚皮質には音の強度を上げていくと発火が減少していくニューロン群が知られていた。しかし発火の減少を引き起こす機構については判っていなかった。レビューでは、細胞内記録法によって明らかにした抑制のメカニズムに関する我々の研究と、それを元に発展したin vivo patch clamping法による研究を紹介し、さらに多くの現象が抑制に基づいて説明できる可能性を指摘し、皮質での音処理機構の新しい理解のきっかけを作った。また行動の抑制に関する論文(2012)の結果はNIH(Bethesda, MD. USA)に招待され、講演をする機会を得た。	23-3-8	
				(2)	Ojima H, Taira M, Kubota M, Horikawa J.	Recognition of Non-Harmonic Natural Sounds by Small Mammals Using Competitive Training.	Plos One	7・12	e51318	2012	doi: 10.1371/journal.pone.0051318.					
				(3)												
3	6706	発生生物学	歯胚分割技術を用いた歯の治療法の開発 歯胚形成領域の再領域化を生じることによって1つの歯胚を複数の歯胚に分割することを可能とし、さらに、この分割歯胚は口腔内移植によって生理的機能を有する歯が発生することが初めて示され、歯の機能的修復に将来的に応用できる可能性を示した。	(1)	Yamamoto N, Oshima M, Tanaka C, Ogawa M, Nakajima K, Ishida K, Morivama K, Tsuji T	Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field	Scientific Reports	5:18393		2015	10.1038/srep18393	S		本研究成果は、人為的操作によって1つの歯胚から複数の歯胚を発生させ、口腔内移植によって生理的機能を有する正常な歯を発生させることが可能な分割操作技術を初めて示した画期的な報告となり、Scientific Reports(2014年インパクトファクター5.578)に掲載された。2014年日本矯正歯科学会にて当該研究に関する発表を行い優秀発表賞、2015年国際歯科研究会(IADR)にてSarnat Award 1st Placeを受賞した。さらに、日本経済新聞、日経産業新聞を初めとした複数の新聞、メディアに広く取り上げられ、社会的にも広く周知された。	23-3-24	
				(2)												
				(3)												

4	7905	医化学一般	炎症におけるサイトカインに関する研究 本研究は炎症におけるサイトカインシグナル伝達系を解明し、さらに炎症、がん化で重要なTGFbetaによる上皮間葉移行メカニズムを解明した。	(1)	Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, Miyazono K, Saitoh M.	TGF-β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition.	Embo Journal	30・4	783-795	2011	doi: 10.1038/emboj.2010.351.	SS		炎症やがんにおいては、組織が低酸素に落ちることが知られ、この微小環境の変化が炎症やがんの進展に関与していることが知られている。その機序をクロマチンリモデリングの段階で明らかにしたのがNucleic Acids Res.(2014年インパクトファクター9.112)の論文であり、World Journal of Biological Chemistryへのreview articleとしての依頼を受けている。一方、がんにおけるEMT現象におけるTGFβの役割を明らかにしたEMBO J(2011年インパクトファクター9.205)は、年平均被引用数は12.00(Web of Science)と、これまで多くの引用がなされており、Thomson Reuters社の2011年のBiochemistry、Cell Biology分野上位10%にランクされている。	23-3-27	
				(2)	Safronova OS, Nakahama K, Morita I.	Acute hypoxia affects P-TEFb through HDAC3 and HEXIM1-dependent mechanism to promote gene-specific transcriptional repression.	Nucleic Acids Research	42・14	8954-8969	2014	doi: 10.1093/nar/gku611.				
				(3)											
5	7909	実験病理学	LRFの破骨細胞分化制御機能の研究 本研究は骨代謝制御ネットワークを、骨を構成する個々の細胞間から最終的に全身の組織、臓器レベルで解明することを目的として研究計画を立案し、抑制性転写因Leukemia/lymphoma-related factor(が、破骨細胞の分化を分化段階特異的な二層性に制御することを明らかにした。	(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.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	109・7	2561-2566	2012	10.1073/pnas.1116042109	S		抑制性転写因子Leukemia/lymphoma-related factor (LRF) は破骨細胞上に発現しているが、今まで骨代謝における役割はほとんど解明されていなかった。本研究では破骨細胞の分化を分化段階特異的な二層性に制御することを明らかにすることができた。本研究で得られた研究成果は、科学系雑誌で学術的に高く評価される国際雑誌(2012年インパクトファクター9.737)に掲載された。また、2012年ブラジルで開催された権威ある国際学会である国際歯科研究学会(IADR)にて当該研究に関連した発表を行い、travel awardを受賞した。	23-3-33	
				(2)											
				(3)											
6	7909	実験病理学	Cnot3を介した骨粗鬆症を抑制する新しい分子機構の研究 mRNAのポリA尾部を分解し、転写後に遺伝子発現を制御するCcr4-not complexの構成要素であるCnot3はマウス生体において破骨細胞におけるRANK mRNAの安定性を介し骨吸収を抑制する骨量制御因子であり、加齢による骨量減少(骨粗鬆症)においてその抑止因子として働く可能性があることを見出した。	(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, and Noda M.	The stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via Cnot3.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	111・7	2692-2697	2014	10.1073/pnas.1316932111	S		本研究成果は、破骨細胞においてmRNA分解を介し骨量制御が行われることを初めて示した画期的な報告となり、科学系雑誌で学術的に高く評価される国際雑誌 (2014年インパクトファクター9.674) に掲載された。また、ヒトの骨粗鬆症治療へ向けた新たな知見の一つとして、日本経済新聞、朝日新聞、毎日新聞などで報道され、社会的にも広く周知された。なお、2012年日本骨代謝学会、2012年国際歯科研究学会日本部会, 2013年国際歯科研究学会 (IADR) といった権威ある国際学会にて当該研究に関連した発表を行い、受賞した。	23-3-34	
				(2)											
				(3)											
7	8301	外科学一般	血管新生に関する研究 本研究は体外での微小血管を印刷技術を用いて構築し、マウスに移植後血流の再開について検討を行ってきた。これらの研究は再生医療に必要とされる血管網を体外で再構築することによる新たな治療法の可能性を示した。また、異常血管新生についてもその原因の究明にあたり、アルツハイマー病の原因とされるアミロイドベーターがその原因であることを突き止め、異常血管新生の成因についても新たな領域を築いた。	(1)	Yoshida T, Komaki M, Hattori H, Negishi J, Kishida A, Morita I, Abe M.	Therapeutic angiogenesis by implantation of a capillary structure constituted of human adipose tissue microvascular endothelial cells.	Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology	30・7	1300-1306	2010	doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198994.	S		印刷技術を用いた微小血管網の作成は東京医科歯科大学は2005年4月、大日本印刷株式会社の支援により、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内に、光触媒を利用した毛細血管のパターン再生技術など、印刷技術を活用した再生医療分野の研究・教育をめざす寄附講座『ナノメディスン(DNP)講座』を設立し研究されてきた。本研究成果は血管医学領域で学術的に高い評価がされる雑誌Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.(2011年インパクトファクター6.368)に掲載された。	23-3-63	
				(2)	Wang J, Ohno-Matsui K, Nakahama K, Okamoto A, Yoshida T, Shimada N, Mochizuki M, Morita I.	Amyloid beta enhances migration of endothelial progenitor cells by upregulating CX3CR1 in response to fractalkine, which may be associated with development of choroidal neovascularization.	Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology	30・7	e11-e18	2011	doi: 10.1161/ATVBAHA.110.215517.				
				(3)											

8	8301	外科学一般	再生医療に関する研究 本研究は、医療用移植片として有用な細胞含有シートおよびその製造方法に関する研究の応用である。	(1)	森田 育男 、小林 暁子 、服部 秀志 、黒田 正敏	細胞含有シート(国内特許:4863655号)	国立大学法人東京医科歯科大学,大日本印刷株式会社			2011/11/18		SS	S	【学術的意義】 印刷技術を用いた微小血管網の作成は東京医科歯科大学は2005年4月、大日本印刷株式会社の支援により、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内に、光触媒を利用した毛細血管のパターン再生技術など、印刷技術を活用した再生医療分野の研究・教育をめざす寄附講座『ナノメディスン(DNP)講座』を設立し研究されてきた。血管や骨の再生に関して多くの基礎研究を行った。DNPで得られた基礎技術を応用し、細胞をパターニングして体内への移植を可能としたもので、国内およびカナダで特許を取得した。 【社会、経済、文化的意義】さらに、この技術のもと、国内初の細胞パターン培養基板『CytoGraph™』が販売されており、社会的経済的意義も深い。	23-3-64	
				(2)	森田 育男 、中村 真人 、三宅 秀之 、服部 秀志 、小林 弘典 、栗原 正彰	①人工細胞組織の作成方法、及びそのための基材(国内特許:5134511号) ②METHOD FOR PREPARING ARTIFICIAL CELL TISSUE AND SUBSTRATE THEREFOR(カナダ特許:CA2541513)	森田 育男, 中村 真人, 大日本印刷株式会社			①2012/11/16 ②2011/02/01						
				(3)	森田 育男 、三宅 秀之	人工血管およびその製造方法(国内特許4949831号)	森田 育男, 大日本印刷株式会社			2012/3/16						
9	8401	形態系基礎歯科学	骨再生を制御する遺伝子に関する研究 分泌タンパク質であるCCN3の骨再生における機能を明らかにした。骨再生部において一過性に発現が上昇する遺伝子を探索しCCN3を同定した。CCN3を骨芽細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスとCCN3ノックアウトマウスを解析したところ、骨発生にはほとんど異常がないものの、骨再生実験でCCN3は骨芽細胞関連遺伝子の発現を抑制し、骨再生を抑制する制御因子であることが明らかになった。	(1)	Matsushita Y, Sakamoto K, Tamamura Y, Shibata Y, Minamizato T, Kihara T, Ito M, Katsube K, Hiraoka S, Koseki H, Harada K, Yamaguchi A.	CCN3 protein participates in bone regeneration as an inhibitory factor.	Journal of Biological Chemistry	288・27	19973-85	2013	10.1074/jbc.M113.454652.	S		本研究成果では、骨再生過程における遺伝子発現の網羅的解析により、CCN3に着目し、野生型マウス、CCN3遺伝子改変マウスの骨再生過程を解析し、CCN3が骨再生の抑制因子であることを明らかにした。骨再生過程においてBMPの発現が上昇することによって骨芽細胞分化が刺激され、骨再生が促進することがよく知られているが、本研究により骨再生過程ではBMPのような骨再生促進因子ではなく、CCN3のようなBMPアンタゴニストも発現が上昇し、それらの相互作用により、骨再生が制御されていることが示唆された。本研究から得られた知見は、新たな骨再生療法の開発につながる極めて重要なものであり、今後の歯科医学のみならず医学領域にも大きく寄与するものと考えられ、日本歯科基礎医学会学術大会優秀ポスター発表賞(2013年)、アメリカ骨代謝学会で研究内容に対してYoung Investigator Award (2013年)を受賞をした。	23-3-73	
				(2)												
				(3)												
10	8402	機能系基礎歯科学	骨形成の制御機構の研究 骨構成細胞の細胞間クロストークは、骨恒常性を維持する上で極めて重要である。本研究は、骨形成系細胞(骨芽細胞・骨細胞)の可溶性分子に着目し、最新のプロテオーム解析から、これまでに類を見な新規骨保護因子Semaphorin3Aを同定した。さらに、骨芽細胞と脂肪細胞は間葉系幹細胞に由来し、その分化決定の破綻は、加齢に伴う骨量減少の一因になると考えられているが、その決定を左右する転写因子Mafを同定した。	(1)	Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi N, Kumanogo A, Takayanagi H.	Osteoprotection by semaphorin 3A.	Nature	485	69-74	2012	doi: 10.1038/nature11000.	SS		硬組織研究における本研究のインパクトは高く評価されており、Nature(2012年インパクトファクター38.597)のArticleに採用された。骨生物学の発展と骨疾患制圧の足掛かりに成り得る業績として、文部科学省にて記者会見が実施され、国際的に注目された(Nat Rev Drug Discov, 朝日、読売新聞等)。また、本分子は、本大学から特許出願に至った(特願2012-42160)。Thomson Reuters社の被引用回数(Times cited=79)も驚くような速さで増加しており、同社のMultiSciences分野の上位10%にランクされるなど、インパクトの大きさが窺える。 さらに、本研究は骨の老化のメカニズムを明らかにし、その人為的な制御で、骨疾患を制圧する道筋をつけた。医学系科学雑誌として高い評価を受けているJ Clin Invest(2010年インパクトファクター14.152)に掲載された。この論文は、MedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-3-74	
				(2)	Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H.	Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation.	Journal Of Clinical Investigation	120	3455-3465	2010	doi: 10.1172/JCI42528.				
				(3)												
11	8402	機能系基礎歯科学	骨破壊の制御機構の研究 骨に埋め込まれた骨細胞は、骨表面の骨芽細胞と破骨細胞を制御することで骨の動的恒常性を保っていると考えられている。本研究は、世界に先駆け骨細胞単離培養系を確立し、骨細胞が破骨細胞分化因子(RANKL)を強力に発現し顕著な破骨細胞分化能を有することを見出した。さらに、破骨細胞分化の網羅的な遺伝子発現解析から、脱抑制因子　Blimp1を同定し、細胞分化を誘導する重要な転写因子であることを明らかにした。	(1)	Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H.	Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression.	Nature Medicine	17	1231-1234	2011	doi: 10.1038/nm.2452.	SS		本研究は骨研究をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にてプレスリリースされ、国内外の医科学雑誌やメディヤで注目を集めている(Nat Rev Endco, Nat Rev Rheumatol, 朝日新聞等)。医学系科学雑誌の最高峰であるNat Med(2011年インパクトファクター22.462)に掲載され、そのインパクトの高さが窺える。さらに爆発的な被引用回数も数え(Times cited=279)、現在、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Molecular Biology & Genetics の学術分野の上位 1%にランクされている。	23-3-75	
				(2)												
				(3)												

12	8402	機能系基礎歯科学	中分子ペプチドの臨床応用に向けた研究 TNFα阻害ペプチドW9は骨吸収活性、骨形成活性および抗炎症作用を有する。臨床応用にはペプチド担体開発とペプチド自体の半減期延長が必須である。本研究では産学連携により、困難であった環状ペプチドであるTNFα阻害ペプチドのジスルフィド結合部に修飾を加えることにより、骨吸収抑制作用を維持したままでペプチド半減期の延長が可能であることを示した。また、一連のペプチド担体に関する研究も成果を上げている。	(1)	河野悠介、藤田秀司、奥本真理、中江崇、鈴木秀明、前田美紀、大谷啓一、青木和広	新規な架橋構造を含むTNFレセプターループペプチドの模倣ペプチドを用いた医薬組成物（国際特許PCT/JP2012/054899WO2012/121058 AI）	国立大学法人東京医科歯科大学、JITSUBO株式会社			出願日2012年2月28日、公開日2012年9月13日		S	S	本研究業績は、臨床医学研究へ向けた足掛かりとなる基盤研究を掲載するJ Clin Invest(2006年インパクトファクター15.754)に発表し本学でプレスリリースした中分子ペプチドの骨吸収抑制作用を、理工学系研究者との学際研究により発展させた成果である。本研究の学術的意義は、ペプチド製剤の臨床応用に際し障害となるペプチド半減期の短さが解決できる技術を示した点にある。 さらに、我々生物学系研究者と理工学系研究者がお互いに技術を補い合い、常に臨床応用を目指して研究に取り組んできた学際研究の成果が認められ、薬物担体研究の総説では最高峰のAdv Drug Deliv Rev(2012年インパクトファクター12.888)から総説執筆依頼がかかった。この雑誌に骨に対するペプチド徐放担体に関する業績をまとめて発表する機会を得たことは、我々の担体研究の質の高さを示すと言える。 【社会、経済、文化的意義】 本研究業績は、ベンチャー企業との産学連携によりなされた研究成果である。近年、抗体製剤による高分子治療の限界が示され、低分子化合物では薬物のターゲットとなる受容体とそのリガンドとの相互作用を変化させるには小さすぎることが示される中、中分子ペプチドの市場伸び率は高く経済効果を生んでいる（The Market for Bioengineered Protein Drug（BBC社調べ））。ペプチドの臨床応用に向けた中分子ペプチドの生物学的半減期を延ばす担体あるいはペプチド加工技術は、医科でも歯科でも欠かせない技術となるため、2012年国際特許を取得した（WO2012/121058）。	23-3-76	
				(2)	Aoki K, Maeda M, Nakae T, Okada Y, Ohya K, Chiba K	A disulfide bond replacement strategy enables the efficient design of artificial therapeutic peptides.	Tetrahedron	70	7774-7779	2014	DOI:10.1016/j.tet.2014.05.079					
				(3)	Aoki K, Alles N, Soysa N, Ohya K.	Peptide-based delivery to bone.	Advanced Drug Delivery Reviews	64	1220-1238	2012	doi:10.1016/j.addr.2012.05.017					
13	8402	機能系基礎歯科学	DNA傷害におけるp53の役割に関する研究 p53癌抑制遺伝子は、DNA傷害に対する細胞の応答に重要な役割を担っている。本研究では、転写因子FOXO3が、DNA 傷害を感知するセンサーとして働くp53、ATM、およびセリン46リン酸化キナーゼHIPK2の複合体（ATM-p53-HIPK2複合体）と結合すること見出し、FOXO3がp53のセリン46リン酸化とアポトーシス誘導に必要であることを示した。	(1)	Chung,Y M, Park S H, Tsai W B, Wang S Y, Ikeda M A, Berek J S, Chen D J, Hu M C.	FOXO3 signalling links ATM to the p53 apoptotic pathway following DNA damage.	Nature Communications	3	1000	2012	10.1038/ncomms2008		S		放射線などによるDNA傷害に対する応答システムに異常が生じると、がんなどの疾患が引き起こされる。したがって、そのメカニズムの解明は癌研究において非常に重要なテーマとなっている。本研究成果は、DNA傷害に対する応答システムにおける新しいメカニズムを明らかにしたものであり、国際的に高く評価される総合科学雑誌Nature Communications（2012年インパクトファクター10.015）に掲載された。	23-3-77	
				(2)	Liu J, Uematsu H, Tsuchida N, Ikeda M A.	Essential role of caspase-8 in p53/p73-dependent apoptosis induced by etoposide in head and neck carcinoma cells.	Molecular Cancer	10	95	2011	10.1186/1476-4598-10-95					
				(3)													
14	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	免疫チェックポイント分子の研究 免疫抑制受容体PD-1は、T細胞抗原受容体や他のシグナル分子と共にマイクロクラスターを形成し、シグナル伝達分子を直接脱リン酸化してT細胞の活性化を抑制していることを分子イメージング技術で明らかにした。	(1)	Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tani A, Azuma M, Saito T	Programmed cell death-1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2	Journal Of Experimental Medicine	209・6	935-945	2012	10.1084/jem.20112741	SS		免疫抑制受容体 PD-1が T 細胞の活性化を抑制できることは多く報告されてきたが、個々の細胞レベルにおける分子動態についてはよく解っていなかった。本論文では、分子イメージング技術を用いて、TCRシグナル抑制のメカニズムを初めて明確に示した。実験医学研究分野では評価の高い Journal Of Experimental Medicine(2012年インパクトファクター13.214) に掲載されるとともに、プレスリーリースされ、複数の科学関連誌等にトピックスとして取り上げられた。 年平均被引用数は17.75（Web of Science）であり、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、2012年のImmunology、MedResExp分野上位1%にランクされている。	23-3-78	
				(2)													
				(3)													
15	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	特殊臓器免疫寛容メカニズムの研究 口腔免疫寛容や妊娠免疫寛容のメカニズムは未だ完全には解明されていない。上記の2つの寛容メカニズムにおける免疫抑制受容体 PD-1とそのリガンド分子シグナル経路の関与とその制御に関わる制御性 T細胞や Th17細胞の関与を明らかにした。	(1)	T Fukaya, H Takagi, Y Sato, K Sato, K Eizumi, H Taya, et al.	Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4+Foxp3+ regulatory T cells in the establishment of oral tolerance	Blood	116・13	2266-2276	2010	10.1182/blood-2009-10-250472	S		口腔より摂取した抗原に対して全身性の寛容が誘導できるという経口免疫寛容（Oral Tolerance）とアロ移植である妊娠時における妊娠免疫寛容のメカニズムは未だ不明な点が多い。左記2報の論文では、PD-1:PD-1リガンド経路による抑制が、制御性 T細胞や炎症誘導性性T 細胞である Th17の誘導に影響を与えていることを初めて明らかにしたものであり、血液学分野ではトップジャーナルで権威のある Blood (2010年インパクトファクター10.558)およびに免疫学研究分野においては、評価の高い J. Immunology (2011年インパクトファクター5.788) に掲載された。 なお、それぞれの論文共に、Thomson Reuters社の該当分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-3-79	
				(2)	D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtini L, Adams LT, Yeung M, et al	The link between the PDL1 costimulatory pathway and TH17 in fetomaternal tolerance	Journal Of Immunology	187・9	4530-4541	2011	10.4049/jimmunol.1002031					
				(3)													

16	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	白血病における免疫チェックポイント阻害効果の研究 癌微小環境における免疫抑制環境の打破はがん免疫治療で重要な課題である。急性骨髄性白血病細胞マウスモデルにおいて、PD-L1：PD-1経路が、CD8T細胞機能抑制と制御性T細胞の増幅に関与していることを明かにし、PD-1/PD-L1阻害の白血病治療の可能性を示した。また、引き続き PD-1阻害と Tim3阻害の併用療法の可能性も示した。	(1)	Zhou Q, Munger ME, HIghfill SL, Tolar J, Weigel BJ, Riddle M, et al.	Programmed death-1 (PD-1) signaling and regulatory T cells (Tregs) collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in advanced acute myeloid leukemia (AML)	Blood	116・14	2484-2493	2010	10.1182/blood-2010-03-275446	SS		白血病における免疫抑制分子 PD-1/PD-L1経路の関与は不明であったが、本研究では、マウス急性骨髄性白血病モデルで、上記経路の関与を初めて明らかにするとともに、白血病における PD-1/PD-L1阻害およびさらに Tim3阻害との併用によるの癌免疫治療の可能性も示したもので、両論文ともに血液学分野におけるトップジャーナルである Blood (2010年インパクトファクター10.558、2011年インパクトファクター9.898)に掲載された。また、現在では、これらの結果をもとに臨床試験が進められている。 年平均引用数は16.20(Web of Science)	23-3-80	
				(2)	Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, Weigel BJ, HIrashima M, Munn DH, et al.	Co-expression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia	Blood	117・17	4501-4510	2011	10.1182/blood-2010-10-310425					
				(3)												
17	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	発癌と免疫チェックポイント分子に関する研究 免疫抑制分子PD-1のリガンドであるB7-H1は、炎症下で上皮細胞に発現誘導されるが、この研究では B7-H1発現が扁平上皮癌の上皮間葉細胞移行に誘導性に関わっていることをメチルコラントレン誘導扁平上皮癌モデルで示した。B7-H1機能の新規の側面を新たにした。	(1)	Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Hirose S, et al.	B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin	Cancer Research	71・4	1235-1243	2011	10.1158/0008-5472.CAN-10-2217	S		B7-H1/PD-L1の腫瘍細胞上の発現は、宿主の免疫抑制に関与するものと理解されてきていたが、発癌および上皮間葉移行に関与していることを示した初めての報告である。癌研究分野においては、権威ある Cancer Research (2011年インパクトファクター7.856) に掲載された。さらに、掲載にあたり、編集部よとしてり 総説の依頼を受けた。現在では、PD-1/PD-L1阻害は種々の癌に対する癌免疫療法として臨床応用されているが、症例選択に警鐘をならす重要な学術研究となっている。	23-3-81	
				(2)	Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Tsushima F, Youngnak Piboonratanakit P, Kamimura Y, et al.	Immunoregulatory molecules B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis	Cancer Research	71・14	4737-4741	2011	10.1158/0008-5472.CAN-11-0527					
				(3)												
18	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	RANKL抗体の造血器腫瘍治療応用に関する研究 骨代謝における RANKLの役割の重要性はよく知られているが、一連の研究では、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病を対象とした研究を実施し、腫瘍細胞における RANKL発現と NK細胞による ADCC活性に注目したもので、上記疾患の RANKLを標的とする治療応用への可能性を見いだした。	(1)	Schmiedel BJ, Scheible CA, Neubling T, Kopp H, Wirths S, Azuma M, et al.	RANKL expression, function and therapeutic targeting in multiple myeloma and chronic	Cancer Research	73・2	683-694	2013	10.1158/0008-5472.CAN-12-2280	S		すでに骨粗鬆症治療等の目的で臨床応用されている RANKL抗体が、多発性骨髄腫 、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の治療に有用である可能性を見いだしもので。本論文は、癌研究分野において権威あるジャーナルである Cancer Research (2013年インパクトファクター9.284) と免疫学分野では権威あるジャーナルである J. Immunology (2013年インパクトファクター5.362) に掲載された。これらの研究結果をうけて、実際に臨床試験も実施されている。	23-3-82	
				(2)	Schmiedel BJ, Nuebling T, Steinbacher J, Malinovska A, Wende CM, Azuma M, et al.	Rreceptor activator for NF-kB ligand in acute myeloid leukemia: expression, function and modulation of NK cell immunosurveillance	Journal Of Immunology	190・2	821-831	2013	10.4049/jimmunol.1201792					
				(3)												
19	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	舌がん小線源治療後の頸部リンパ節転移の予測に関する研究 本研究は舌がん原発巣の遺伝子プロファイルを頸部リンパ節転移の予測に応用したものである。	(1)	Imai T, Iwakawa M, Shibuya H, Miura M, Yoshimura R, Watanabe H	Method of predicting metastasis of oral cavity cancer into cervical lymph node and diagnosis kit to be used in the prediction(米国特許:8129122)	独立行政法人放射線医学総合研究所			2012/3/6		SS		舌がんに対する小線源治療後、頸部リンパ節転移を予測する遺伝子発現プロファイルを見いだし、その診断キットとして国内、米国特許を取得した。また、特許の根拠となった学術研究成果の詳細は、学術誌「Radiotherapy and Oncology」(2013年インパクトファクター4.857)にも発表された。	23-3-83	
				(2)	今井高志, 岩川真由美, 渋谷均, 三浦雅彦, 吉村亮一, 渡辺裕	口腔癌の頸部リンパ節転移予測方法及びその予測に用いる診断キット(国内特許:5046150)	独立行政法人放射線医学総合研究所			2012/7/27						
				(3)												

20	8404	保存治療系歯学	歯の接着とSuper Tooth創生に関する研究 接着材と歯質との接着界面のう蝕抵抗性は、修復物の臨床成績に影響を及ぼす重要な因子である。我々はセルフエッチング接着システムと歯質との接着界面を詳細に検討した結果、接着によって歯質が保護・強化される事実を見出し、これをSuper Toothとして報告した。本研究では接着材料の組成の違いがエナメル質、象牙質との接着界面に及ぼす影響を詳細に観察し、Super Tooth形成との関係について明らかにした。	(1)	Hamid Nurrohman, Toru Nikaido, Tomohiro Takagaki, Alireza Sadr, Shizuko Ichinose, Junji Tagami.	Apatite crystal protection against acid-attack beneath resin-dentin interface with four adhesives: TEM and crystallography evidence.	Dental Materials	28・7	e89-e98	2012	10.1016/j.dental.2012.04.025	S		歯科用接着材に含まれる機能性モノマーのHApに対する結合能とSuper Tooth形成に及ぼす効果を検討するため、さまざまな接着材について歯質との接着界面の耐酸性を検討した結果、機能性モノマーとしてMDPを含む接着材は、エナメル質、象牙質ともに接着界面の耐酸性が向上し、Super Tooth形成に重要な役割を果たすことが初めて確認できた。さらにフッ素徐放性を有する接着材を用いることにより接着界面の耐酸性が向上することも明らかにした。本研究成果は、学術的に高く評価される雑誌Dent Mater(2012年インパクトファクター【IF】3.773)、J Dent(2010年IF2.115)、J Adhes Dent(2012年IF0.905)に掲載し、社会へ広く周知した。接着材によるSuper Toothの形成は、国民の歯を長期に守って健康長寿によるQOLの向上に大きく貢献するものである。 また、(1)の論文については、Thomson Reuters社のDentistry分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-3-84	
				(2)	Chiaki Ichikawa, Toru Nikaido, Go Inoue, Alireza Sadr, Junji Tagami	Ultramorphological evaluation of the dentin acid-base resistant zone of two-step self-etching systems after long-term storage in water.	Journal of Adhesive Dentistry	14・3	207-213	2012	10.3290/j.jad.a22710					
				(3)	Na Li, Toru Nikaido, Tomohiro Takagaki, Alireza Sadr, Patricia Makishi, Jihua Chen, Junji Tagami	The role of functional monomers in bonding to enamel: acid-base resistant zone and bonding performance.	Journal of Dentistry	38・9	722-730	2010	10.3290/j.jad.a21419					
21	8404	保存治療系歯学	象牙芽細胞の刺激検知・情報伝達・象牙質形成の神経制御機構の研究 ①多重パッチクランプ法を用いて電気生理学的に、ヒト新鮮象牙芽細胞はギャップ結合を介して方向非依存性の機能複合体を形成していることを証明した。幼若な象牙芽細胞間ほど電気伝導性が高く、代謝の活発さを裏付けた。 ②免疫組織学的に、象牙芽細胞膜にβ２アドレナリン受容器が存在することを明らかにした上で、その拮抗薬を全身投与することにより刺激象牙質形成の促進が有意に増加したことから、交感神経系が第三象牙質形成を抑制することを解明した。	(1)	Ikeda H, Suda H	Odontoblastic syncytium through electrical coupling in the human dental pulp	Journal Of Dental Research	92・4	371-375	2013	doi: 10.1177/0022034513478430	S		本研究は生きた石灰化組織である象牙質の機能動態を解明した先駆け研究である。歯髄最外層に配列し、象牙質内に単極性の長い突起をもつためにアクセスの難しい象牙芽細胞に対して、新鮮単離系と象牙質ディスクを用いて、電気的方向特異性のない機能合胞体として情報の共有が瞬時に行われることを世界で初めて示したものであり、学術誌JDR(2013年インパクトファクター(IF) 4.144)に発表され、the 2014 JDR Cover of the Year Award (IADR/AADR 出版委員会選考)を授賞したほか、トムソン・ロイター社のDent分野で被引用数上位10%にランクされている。 また、象牙芽細胞は象牙質形成細胞であることが知られているが、この形成に交感神経系がβ2受容器を介して抑制的に働くことを免疫組織学的に世界で初めて明らかにし、β2受容神経の抑制で象牙質形成が促されることを解明した(J Endod 2014年IF 3.375)。	23-3-85	
				(2)	Gu J, Ikeda H, Suda H	Sympathetic regulation of tertiary dentinogenesis via beta-2 adrenergic receptor on rat odontoblasts	Journal Of Endodontics	41・7	1056-1060	2015	doi: 10.1016/j.joen.2015.01.010					
				(3)												
22	8404	保存治療系歯学	歯科用光干渉断層計の開発と臨床導入に関する研究 光干渉断層計(OCT)は近赤外レーザー光を光源として生体組織の断層画像を構築する技術である。被曝リスクを伴わずに妊婦や幼児などにも安全に行うことができるため、歯科臨床における有用性が高いと考えられる。本研究では走査型光干渉断層計(SS-OCT)を用い、世界に先駆けてう蝕の診断と歯の亀裂の診断、また口腔内修復物の適合性の非破壊検査を高い精度で行えることを示し、またその手法を提唱した。	(1)	Shimada Y, Nakagawa H, Sadr A, Wada I, Nakajima M, Nikaido T, Otsuki M, Tagami J, Sumi Y.	Noninvasive cross-sectional imaging of proximal caries using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) in vivo.	Journal of Biophotonics	7・7	506-513	2014	10.1002/jbio.201200210.	S		本研究は歯科用OCTの開発と臨床導入をめざし、パナソニックヘルスケア、サンテック、吉田製作所などの企業、また国立長寿医療研究センターと、産官学連携の研究体制を構築し、基礎的・臨床的な一連の研究を遂行したものである。その中で本学の担った役割は大きく、多くの論文が本学術領域において高く評価される雑誌:Journal of Biophotonics(2014年インパクトファクター4.447)、Dental Materials(2014年インパクトファクター3.769、2011年インパクトファクター3.135)に取り上げられ、それぞれThomson Reuters社の該当分野で被引用数上位10%にランクされている。また、25以上の論文がインパクトファクターを有する国際学術誌に掲載されている。新しいう蝕の診断法として日本テレビ、テレビ東京、テレビ朝日にも取り上げられ、社会的にも広く周知された。	23-3-86	
				(2)	Turkistani A, Sadr A, Shimada Y, Nikaido T, Sumi Y, Tagami J.	Sealing performance of resin cements before and after thermal cycling: evaluation by optical coherence tomography.	Dental Materials	30・9	993-1004	2014	doi: 10.1016/j.dental.2014.05.010.					
				(3)	Bakhsh TA, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y.	Non-invasive quantification of resin-dentin interfacial gaps using optical coherence tomography: validation against confocal microscopy.	Dental Materials	27・9	915-925	2011	10.1016/j.dental.2011.05.003.					
23	8405	補綴・理工系歯学	歯科用ジルコニアへの接着に関する研究 今までジルコニア製歯冠修復物に対しては、有効な接着方法が確立されていなかった。本研究では、接着困難なジルコニアに対して、長期的に安定な接着方法を確立した。	(1)	Inokoshi M, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Meta-analysis of bonding effectiveness to zirconia ceramics.	Journal of Dental Research	93	329-34	2014	10.1177/0022034514524228	S		本研究の成果は、今まで困難とされてきたジルコニア製の歯冠修復物への接着に関して、長期的に安定した接着を得るための新たなガイドラインを示すことに貢献した。3本ともにインパクトファクターが2～4程度の雑誌に掲載されており、既に被引用回数も多く、それぞれがThomson Reuters社の発表年におけるDentistry分野で被引用数上位10%にランクされている。。特に論文(1)は、歯科で最も権威ある雑誌Journal of Dental Research(2014年インパクトファクター4.139)において、2014年に最も読まれた論文ベスト10に選出された。	23-3-87	
				(2)	Inokoshi M, Poitevin A, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Bonding effectiveness to different chemically pre-treated dental zirconia.	Clinical Oral Investigations	18	1803-12	2014	10.1007/s00784-013-1152-7					
				(3)	Inokoshi M, Kameyama A, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Durable bonding to mechanically and/or chemically pre-treated dental zirconia.	Journal of Dentistry	41	170-9	2013	10.1016/j.jdent.2012.10.017					

24	8405	補綴・理工系歯学	インプラントー骨接触率の向上を目指した研究 現在インプラント骨接触率は約30%から多くとも70%と報告され、理想的な100%には到達していない。 本研究は、インプラント表面もしくは周囲環境を変化させ、チタン表面の生体親和性を向上させることで、とくに高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させることを目指すものである。	(1)	Ueno T, Takeuchi M, Hori N, Iwasa F, Minamikawa H, Igarashi Y, Anpo M, Ogawa T.	Gamma ray treatment enhances bioactivity and osseointegration capability of titanium.	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	100・8	2279-2287	2012	10.1002/jbm.b.32799	S		本研究成果は、インプラントの骨接触率に影響をおよぼす因子の1つとして、炭化水素の付着があげられることを明らかにした。炭化水素の付着は、チタン表面の化学的な汚染とも捉えることができ、通常のインプラントの保存方法では避けることができないことが報告されている。つまり、インプラント治療時には、この炭化水素を生体に埋入する直前に除去することが推奨される。本研究では、インプラント表面にガンマ線を照射することで、ある程度の炭化水素を除去し、骨接触率を上げられる可能性を示した。これらの成果は、生体材料研究領域もしくは歯科研究領域で学術的に高く評価されている雑誌:J Biomed Mater Res B Appl Biomater(2012年インパクトファクター2.308)，Journal of Dental Research(2014年インパクトファクター4.139)に掲載された。	23-3-88	
				(2)	Hayashi R, Ueno T, Migita S, Tsutsumi Y, Doi H, Ogawa T, Hanawa T, Wakabayashi N	Hydrocarbon deposition attenuates osteoblast activity on titanium.	Journal of Dental Research	93・7	698-703	2014	10.1177/0022034514536578					
				(3)												
25	8406	歯科医用工学・再生歯学	骨形成を促進する骨補填材の開発 現在臨床で使用されている骨補填材は骨形成の足場として作用するが、骨形成を促進しない。骨形成を促進する薬物を組み合わせた骨補填材を、骨欠損部に使用することで骨再生が促進されることを報告した。	(1)	Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kuroda S, Kasugai S	Molecular and tissue responses in the healing of rat calvarial defects after local application of simvastatin combined with alpha tricalcium phosphate	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	93・1	65-73	2010	10.1002/jbm.b.31559	S		骨形成を促進する低分子化合物と骨補填材を組み合わせた材料は、安全で、安価で、簡便な骨再生を可能にする。動物実験を終了し、学内倫理委員会の承認を得て、この材料の臨床試験を本学歯学部附属病院インプラント外来においておこなった。これら一連の研究成果は海外の学会(Accademy of Osseointegration) において高く評価され、過去にBest Clinical Innovation Award(2009年)を受賞している。これらの研究成果は、2010年及び2011年に生体材料研究領域もしくは歯科研究領域で学術的に高く評価されている雑誌:J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater(2010年インパクトファクター2.22、2011年インパクトファクター2.147)に掲載された。 また、(2)の論文は、Thomson Reuters社の2011年のMatSci.、Biomaterials、Eng.Biomedical分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-3-89	
				(2)	Rojbani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S	Evaluation of the osteoconductivity of alpha-tricalcium phosphate, beta-tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	98A・4	488-498	2011	10.1002/jbm.a.33117					
				(3)	Rodriguez R, Kondo H, Nyan M, Hao J, Miyahara T, Ohya K, Kasugai S	Implantation of green tea catechin alpha-tricalcium phosphate combination enhances bone repair in rat skull defects	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	98B・2	263-271	2011	10.1002/jbm.b.31848					
26	8407	外科系歯科	口腔がんのmicroRNAに関する研究 microRNAは、癌の発生や進展過程の分子機序に深く関与することが知られている。本研究では、口腔扁平上皮癌(OSCC)において腫瘍特異的DNA過剰メチル化により発現抑制される新規癌抑制遺伝子型microRNAの単離・同定を目指し、miR-218とmiR-585を同定した。さらにmiR-218はRictorを標的分子とし、OSCCにおいてAktのSer-473リン酸化を抑制していることを解明した。	(1)	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 Reseach	71・17	5765-5778	2011	10.1158/0008-5472.CAN-11-0368	SS		本研究成果は、口腔扁平上皮癌に対する新たな治療法としてmicroRNAが利用可能であることを示唆したものである。癌研究領域で学術的に評価されるCancer Reseach(2011年インパクトファクター7.856)に掲載された。 年平均被引用数は16.40(Web of Science)であり、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、2011年のOncology分野上位1%にランクされている。	23-3-90	
				(2)												
				(3)												
27	8407	外科系歯学	骨再生を促進する条件の研究 骨形成能を有するBMP2の効率的な骨修復の条件を検討した。FGF18がマウス発生過程での骨形成を促進する因子として機能することを見出し、CHPOAナノゲルを担体としてBMP2とともに頭蓋冠骨欠損モデルマウスに作用させ、BMP2による骨修復を安定化させて骨欠損閉鎖率を上昇させることを報告した。一方、硫酸化ポリロタキサンを開発し、BMP2との複合体形成により、骨芽細胞分化を促進した。	(1)	Fujioka-Kobayashi M., Ota M S, Shimoda A., Nakahama K, Akiyoshi K, Miyamoto Y, Iseki S.	Cholesteryl group- and acryloyl group-bearing pullulan nanogel to deliver BMP2 and FGF18 for bone tissue engineering.	Biomaterials	33・30	7613-7620	2012	10.1016/j.biomaterials.2012.06.075.	S		BMP2は以前より臨床応用が期待されているが、十分な成果は得られていない。その原因として① in vivoでの骨形成における大量のBMP2の必要性、②強い炎症反応惹起、③値段などがあげられる。本研究では、FGF18がBMP2の骨形成能を安定化させることを示し、再生医療研究領域で学術的に高く評価されているBiomaterials誌(2012年インパクトファクター7.604)に掲載され、トムソン・ロイター社の2012年におけるEng.Biomedical分野で被引用数上位10%にランクされている。また、硫酸化ポリロタキサンをBMP2に電荷反応により付着させて複合体を形成することでBMP2効果を上昇させることに成功した。これらは骨形成に用いるBMP2の量を減らすとともに副作用軽減、コスト削減に繋がり、臨床応用を考えるとその意義は大きい。なお、この成果は特許出願済みである(特許出願番号2014-224265)。	23-3-91	
				(2)	Terauchi M.,Ikeda G.,Nishida K., Tamura A., Yamaguchi S., Harada K., Yui N.	Supramolecular polyelectrolyte complexes of bone morphogenetic protein-2 with sulfonated polyrotaxanes to induce enhanced osteogenic differentiation.	Maclomolecular Bioscience	15・7	953-964	2015	doi:10.1002/mabi.201500032					
				(3)	Nagayama T., Okuhara S., Ota M.S., Tachikawa N., Kasugai S., Iseki S.	FGF18 accelerates osteoblast differentiation by upregulating Bmp2 expression.	Congenital Anomalies	53・2	83-88	2013	doi: 10.1111/cga.12012					

28	8407	外科系歯学	癌悪性形質獲得におけるEMTの役割の研究 EMTは癌の悪性形質獲得において重要な生物現象である。我々は既報のEMT関連マーカーの発現プロファイルを基に口腔扁平上皮癌（OSCC）細胞株を上皮系細胞株と間葉系細胞株に分類し、これらの細胞株における現解析、DNAメチル化解析により間葉系細胞株でDNAメチル化異常によって発現抑制されるWNT7Aを見出し、口腔癌臨床検体におけるWNT7AのDNAメチル化異常と臨床的悪性度との相関性を明らかにした。	(1)	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	10.1038/onc.2011.373	S		本研究では癌の進展過程において生じるEMTに着目し、独自の機能的スクリーニング手法を用いて特に口腔扁平上皮癌でのEMT発生に関与する分子を同定し、詳細な分子機序を明らかにすることにより癌細胞がいかにして浸潤能、転移能等の悪性形質を獲得し、さらには治療抵抗性を獲得するのかを解明すること、また見出した分子の臨床的な応用法を開発することを目的とした。今回我々は他の癌種などで報告されているEMTマーカーの発現レベルから口腔扁平上皮癌細胞株を上皮系、間葉系に分類し間葉系口腔扁平上皮癌細胞株において特異的に発現減少する遺伝子である新規EMT関連遺伝子であるWNT7Aを同定し、その遺伝子のEMTにおける役割を明らかにした。本研究の成果をOncogene（2012年インパクトファクター7.357）において発表し、また平成24年度東京医科歯科大学難治疾患研究所優秀論文賞を受賞した。	23-3-92	
				(2)												
				(3)												
29	8407	外科系歯学	生体組織中の微量金属元素評価 金属修復物からの微量溶出の生体影響を評価するには生体組織中の極微量金属元素を検出・分布の可視化が必要であるが過去に報告例は無い。当分野では高感度な放射光蛍光X線分析を用いて、組織標本中での極微量溶出金属元素の分布・状態を解明することに成功した。本手法により粘膜病変の原因金属修復物の特定や、歯科用合金の新たな安全性、耐食性評価、新たな金属アレルギー検査方法の開発に寄与する新規の手法と期待される。	(1)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Miyazaki S, Numako C, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M, Mori Y.	Detection of trace metallic elements in oral lichenoid contact lesions using SR-XRF, PIXE, and XAFS	Scientific Reports	5	10672	2015	10.1038/srep10672	S		本研究成果は放射光を代表とする量子ビームを生体組織中の微量金属元素の分析に応用した数少ない例であり、口腔関連組織の診断に寄与する情報を提供する手法としては、世界初のものである。その結果は3報の論文に纏められ、それぞれ、Sci.Rep.(2014年インパクトファクター5.578)、Biometals(2014年インパクトファクター2.503)、J Nanobiotechnology(2013年インパクトファクター4.115)とトップレベルの雑誌に掲載されている。 また筆頭著者（杉山知子（自治医大口腔外科博士4年）：本学特別研究学生）による研究発表は第17回XAFS討論会において学生奨励賞を,第59回日本口腔外科学会学術大会において優秀ポスター賞を受賞しており、高く評価されている。	23-3-93	
				(2)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M.	Estimation of trace metal elements in oral mucosa specimens by using SR-XRF, PIXE, and XAFS.	Biometals	28	11-20	2015	10.1007/s10534-014-9796-6					
				(3)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Hongo T, Omagari D Komiyama K, Sasaki H, Takahashi H, Kusama M, Mori Y.	Novel metal allergy patch test using metal nanoballs	Journal of Nanobiotechnology	12・51	1-6	2014	doi:10.1186/s12951-014-0051-7					
30	8407	外科系歯学	口腔癌の発癌・進展機序に関する研究 口腔癌癌化における遺伝子発現変化を同一の口腔癌内において証明した報告は少ない。我々は、口腔癌同一検体内より、さまざまな発癌過程のサンプルを、レーザーマイクロダイセクション（LMD）を用いて採取し、多段階発癌過程における遺伝子発現の変化をデータベース化した。また、重要な予後因子である転移リンパ節被膜外浸潤が原発巣のEGFR遺伝子のコピー数異常と有意に相関していることを発見した。	(1)	Sumino J, Uzawa N*, Okada N, Miyaguchi K, Mogushi K, Takahashi K, Sato H, Michikawa C, Nakata Y, Tanaka H, Amagasa T.	Gene expression changes in initiation and progression of oral squamous cell carcinomas revealed by laser microdissection and oligonucleotide microarray analysis.	International Journal Of Cancer	132・3	540-548	2013	10.1002/ijc.27702.	S		本成果は、①口腔癌の発癌・進展過程における遺伝子発現の変化を同一舌癌検体より、マイクロダイセクションにより採取したサンプルを対象に網羅的発現解析を行い、データベースを構築したこと、Int J Cancer.（2013年インパクトファクター【IF】5.007）、Oral Oncol.(2014年IF3.607）②口腔癌の予後因子として重要な転移リンパ節被膜外浸潤の有無にかかわる因子を同定したこと、Br J Cancer(2011年IF5.042）である。①の成果により、正常粘膜から上皮性異形性、そして浸潤癌に至る一連の遺伝子発現様式の変化が観察できるようになり、それぞれの段階における重要な遺伝子の同定が可能となった。②の成果により、口腔癌の原発巣を解析することにより、リンパ節転移した場合に被膜外浸潤を起こしやすい症例を選択できる可能性が示唆され、口腔癌の個別化医療の展開に貢献できた。	23-3-94	
				(2)	Moriya Y, Uzawa N, Morita T, Mogushi K, Miyaguchi K, Takahashi K, Michikawa C, Sumino J, Tanaka H, Harada K.	The high-temperature requirement factor A3 (HtrA3) is associated with acquisition of the invasive phenotype in oral squamous cell carcinoma cells.	Oral Oncology	51・1	84-89	2014	10.1016/j.oraloncology.2014.10.001.					
				(3)	Michikawa C, Uzawa N, Sato H, Ohyama Y, Okada N, Amagasa T.	Epidermal growth factor receptor gene copy number aberration at the primary tumour is significantly associated with extracapsular spread in oral cancer.	British Journal Of Cancer	104・5	850-855	2011	10.1038/bjc.2011.22.					
31	8408	矯正・小児系歯学	新規歯科矯正用骨膜下デバイスに関する研究 近年、固定にスクリューを用いた歯科矯正用アンカレッジデバイスが世界的に普及しつつあるが、歯根損傷等のリスクがあり、より安全性の高い骨膜下デバイスが開発されている。しかし、骨膜下での骨接合には約3ヶ月もの長期間を要するという欠点がある。本研究では、円型断面のロッドにハイドロキシアパタイト−コラーゲン複合体コーティングを行った結果、骨膜下での骨接合が4週間でも達成可能であることを示した。	(1)	Uezono M, Takakuda K, Kikuchi M, Suzuki S, Moriyama K	Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface.	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	101B・6	1031-1038	2013	10.1002/jbm.b.32913	S		本研究成果は、短期間で骨表面でのオッセオインテグレーションを可能とする無機・有機複合材料による新規コーティングに関する報告である。従来の骨内に埋入する歯科矯正用アンカレッジデバイスと異なり，骨表面に接合する安全なデバイスの実用可能性を示したものであり、学術雑誌(2013年インパクトファクター【IF】2.328）に掲載されたほか、学術的に高く評価されるJDR(2013年IF4.144)のreviewで引用されている他，世界に先駆けた無機・有機複合材料による新規コーティングであることが関心を集め，バイオマテリアルの研究領域で学術的に高く評価されるAdv. Mater.(2013年IF15.409)のreviewでも引用されている。また、この研究成果は日経新聞2013年4月9日朝刊及び科学新聞2013年5月3日やWebニュースなどにも掲載され、社会的インパクトを与えている。	23-3-95	
				(2)												
				(3)												

32	8408	矯正・小児系歯学	頭蓋冠縫合部早期癒合症に対する可溶性受容体を用いた分子標的治療の研究 Apert症候群（AS）は、頭蓋冠冠状縫合部の早期癒合と中顔面部の劣成長を伴う不正咬合、四肢の合指症を主徴とする疾患で、原因としてFGFR2におけるアミノ酸置換が報告されている。本研究では可溶型FGFR2（sFGFR2）の骨芽細胞分化に対する抑制効果、また、Apert型変異を含むsFGFR2の精製タンパク質が、ASモデルマウス頭蓋冠縫合部早期癒合症に対する抑制効果を示すことを明らかにした。	(1)	Yokota M, Kobayashi Y, Morita J, Suzuki H, Hashimoto Y, Sasaki Y, Akiyoshi K, Moriyama K.	Therapeutic effect of nanogel-based delivery of soluble FGFR2 with S252W mutation on craniosynostosis.	PLoS One	9・7	e101693	2014	10.1371/journal.pone.0101693.	S		研究成果は、頭蓋顎顔面領域に著しい変形を来す先天性骨系統疾患の一つであ頭蓋冠縫合部早期癒合症の発症機序の一端を明らかにし、非侵襲的な治療法・予防法の開発に疾患変異を含む可溶性受容体が有用となる可能性を示したものである。また、国内外の学術集会で高い評価を受け(第72回日本矯正歯科学会大会優秀ポスター発表賞2件、2nd joint meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research travel grant受賞）、学術的に高く評価される雑誌:PLoS One(2014年インパクトファクター【IF】3.234)、Dev Dyn(2014年IF2.376) 、J Cell Physiol(2012年IF4.218）に掲載された。	23-3-96	
				(2)	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.	Developmental Dynamics	243・4	560-567	2014	10.1002/dvdy.24099.					
				(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	3267-3277	2012	10.1002/jcp.24021.					
33	8409	歯周治療系歯学	細胞シートを用いた歯周組織再生の研究 本研究では、これまで歯周組織再生研究に用いられてきた歯根膜細胞、骨髄間葉系幹細胞、骨膜細胞の各細胞をイヌの歯周組織欠損モデルに「細胞シート工学」を用いて移植した際、どのような歯周組織再生の違いが見られるのかを検討した。特に歯根膜細胞を移植した場合に、セメント質や良好な歯根膜線維の再生が認められたことから、歯根表面に細胞を移植する場合には、歯根膜細胞が最も有効である可能性を示した。	(1)	Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, Ohno T, Lin K, Yamato M, Ishikawa I, Okano T, Izumi Y.	Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model.	Biomaterials	32・25	5819-5825	2011	10.1016/j.biomaterials.2011.04.071.	SS		本研究は、移植に用いた細胞ソースの違いにより再生した歯周組織に違いが認められ、特に歯根膜細胞を移植した場合に良好な歯周組織再生を生じることを示し、組織工学における国際的なトップジャーナルであるBiomaterials誌(2011年インパクトファクター 7.404)に掲載され、年平均被引用数は15.75であり、トムソン・ロイター社の2011年のMatSci等の1分野の被引用数上位10%にランクされている。また本研究では、温度応答性培養皿を用いた細胞シート技術を用いて作成した歯根膜細胞シートと骨補填材を組み合わせることで、重度の骨欠損モデルにおいて、真の歯周組織再生が実現されたことも示している。この結果より、これまで再生療法は適応外であると考えられた症例への歯根膜細胞シートの臨床応用の可能性も示唆され、本成果は細胞治療をヒトに臨床応用していく上で、極めて重要なものであり、細胞を用いた歯周組織再生療法の進展に大きく貢献するものと評価された。	23-3-97	
				(2)												
				(3)												
34	8409	歯周治療系歯学	歯周病原細菌のゲノム解析の研究 (1)Red complex　であるTfのCRISPRの一部はPg遺伝子の菌体内侵入を防ぎ、制限修飾システムへの攻撃を行う。一方、宿主への抵抗や、代謝経路物は3菌種の遺伝子の協力関係が存在することを示した。 (2)　インプラント周囲炎は歯周炎と同様に、複数の細菌が関与しながら進行・発症する多菌感染症であるが、コアとなる細菌や、細菌間の共起・排除関係が歯周炎と異なる事を明らかにした。	(1)	Endo A, Watanabe T, Ogata N, Nozawa T, Aikawa C, Arakawa S, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I	Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease.	The ISME Journal	9	629-642	2015	10.1038/ismej.2014.155	S		本研究では歯周病とインプラント周囲炎の細菌間相互関係を明らかにした。この結果はpolymicrobial diseaseのメカニズム解明の一端となるであろう。(1)は培養困難であったTannerella forsythiaの培養に成功し、そのゲノム構造を明らかにした。さらにred complex内での比較ゲノム解析を行い、バイオフィルム内での相互作用を明らかにした。これは、同一環境における異菌種の新たな競争・協力関係の一つと考えられる。細菌学領域で学術的に高く評価される雑誌（2014年インパクトファクター 9.302）に掲載された。(2)は、同一口腔内のインプラント周囲炎と歯周炎の細菌叢を16S rDNAを標的としたパイロシークエンスを用いて解析し、両疾患に関わる細菌叢の特徴を明らかにし、自然科学を対象とした国際的な雑誌(2014年度インパクトファクター 5.578）に掲載された。	23-3-98	
				(2)	Maruyama N, Maruyama F, Takeuchi Y, Aikawa C, Izumi Y, Nakagawa I	Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis	Scientific Reports	4:6602	1-10	2014	10.1038/srep06602					
				(3)												
35	8409	歯周治療系歯学	WNTシグナルに着目した骨芽細胞分化制御の研究 ヒト歯根膜由来間葉系幹細胞は歯周組織再生治療への応用が期待されるが、その骨芽細胞分化には不明な点も多い。本研究では、WNTシグナルの細胞外アンタゴニストであるSFRPが骨芽細胞分化における重要な制御因子であり、SFRP3およびSFRP4がWNTシグナルのカノニカル経路とノンカノニカル経路という異なる経路をそれぞれ介して協調的にヒト歯根膜由来間葉系幹細胞の骨芽細胞分化を制御することを示した。	(1)	Yamada A, Iwata T, Yamato M, Okano T, Izumi Y.	Diverse functions of secreted frizzled-related proteins in the osteoblastogenesis of human multipotent mesenchymal stromal cells.	Biomaterials	34・13	3270-3278	2013	10.1016/j.biomaterials.2013.01.066	S		本研究成果は、ヒト歯根膜由来間葉系幹細胞の骨芽細胞分化はWNTシグナルのカノニカル経路により促進され、さらに細胞外アンタゴニストであるSFRP3およびSFRP4が重要な制御因子として作用することを示しており、組織工学における国際的トップジャーナルであるBiomaterials誌（2013年インパクトファクター 8.312）に掲載された。ヒト歯根膜細胞由来間葉系幹細胞に関する本研究が歯科領域を超えた国際的雑誌に掲載されたことは、本研究成果が新規の歯周組織再生療法を構築する上で極めて重要であるばかりでなく、他の骨再生を目的とする細胞治療にも応用できる可能性を示唆しており、再生医療の進展の上で注目に値する内容であったことを示すものである。	23-3-99	
				(2)												
				(3)												

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	3	学部・研究科等名	医歯学総合研究科

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

医学系においては、諸疾患の病態解明とそれによる臨床的応用に貢献する業績であること、国際的に認知・評価される水準に達している研究であること、社会に周知・還元されて影響を与え、社会の評価が客観的に示されている業績であることなどを選定の判断基準とした。
歯学系においては、学会表彰など歯学・歯科医療の進歩・発展に貢献する業績であること、インパクトファクターが高い学術雑誌に掲載され、被引用回数が多いなど国際的に高く評価をされる水準に達している業績であること、マスメディア報道など社会貢献に資する成果として取り上げられた業績であることを選定の判断基準とした。
生命理工学系においては、優れた研究成果を挙げ、学術的に高く評価され、一般向けメディアで取り上げられるなどの社会的インパクトの高い業績であること、実用化に向けた取り組みが進展している研究であることを選定の判断基準とした。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	社会、文化的意義、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	2301	生体医工学・生体材料学	MRI対応型医療用低磁性合金と分極チタニアの開発 MRI金属アーチファクトを防止するための低磁性ジルコニウム合金の開発を行った。Zr-Nb系及びZr-Mo系について、コバルトクロム合金の約1/7、チタン合金の約1/3の磁化率の合金を得た。さらに、チタンインプラントの表面改変を、トポロジーと電場を組み合わせて行い、動物実験で骨結合の増強を確認した。	(1)	Suyalatu, Kondo R, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T.	Effects of phase constitution on magnetic susceptibility and mechanical properties of Zr-rich Zr.Mo alloys.	Acta Biomaterialia	7-12	4259-4266	2011	10.1016/j.actbio.2011.07.005	S	S	本研究成果は、体内埋入部材（インプラント）の約80%を占める金属材料によるアーチファクト発生を、3TのMRIでほぼ抑制することが可能となった。この成果は、Acta Biomaterialia（2013年インパクトファクター5.684）に5編掲載され、日刊工業新聞に3回に、日本歯科新聞に1回掲載された。本研究を基に、低磁性ジルコニウム合金を脊椎インプラントとして実用化するための、JST戦略的イノベーション創出推進プログラム（Sイノベ）に採択され、現在ステージⅡに移り、企業との実用化研究に移行している。分極チタニアについては生体材料関連の学術誌3報に掲載された。本成果をもとに特許申請を、JST特許出願支援制度の支援を受けて行っている（特願2011-551915）。	23-5-2	
				(2)	Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K.	Electrically polarized micro-arc oxidized TiO2 coatings with enhanced surface hydrophilicity	Acta Biomaterialia	8	860-865	2012	10.1016/j.actbio.2011.09.021					
				(3)	Kondo R, Shimizu R, Nomura N, Doi H, Suyalatu, Tsutsumi Y, Mitsuishi K, Shimojo M, Noda K, Hanawa T.	Effect of cold rolling on the magnetic susceptibility of the Zr-14Nb alloy.	Acta Biomaterialia	9-3	5795-5801	2013	10.1016/j.actbio.2012.10.046.					
2	2301	生体医工学・生体材料学	超分子バイオマテリアル表面による幹細胞分化誘導制御 材料表面での幹細胞分化誘導など細胞機能の調節は再生医療の実現に重要な基盤となる。超分子バイオマテリアル表面の分子運動性によって間葉系幹細胞の分化誘導を制御できることを見いだし、表面の水和分子運動性の増大が細胞内RhoA-ROCKシグナル伝達系抑制に関与して接着斑に結合したアクチン線維の形成を抑制しているためであることを明らかにした。	(1)	Seo JH, Yui N.	The effect of molecular mobility of supramolecular polymer surfaces on fibroblast adhesion	Biomaterials	34・1	55-63	2013	10.1016/j.biomaterials.2012.09.063	S	S	本研究は、JST-CREST研究の一環として超分子バイオマテリアル表面の水和分子運動性によって接着細胞の骨格タンパク質を調節できることを種々の細胞系で明らかにしたものである。その成果の一つとして、間葉系幹細胞の分化誘導をポリロタキサン表面の水和分子運動性によって制御できることを世界で初めて見いだしたのは特筆すべき点である。それは、生体材料学分野で最も権威ある国際誌に掲載されただけでなく化学分野でも学術的に高く評価されている国際誌にも掲載されたことからも判断できる(Journal of the American Chemical Society (2013年インパクトファクター11.444), Biomaterials (2013年インパクトファクター8.312), Advanced Healthcare Materials (2014年インパクトファクター5.797))。なお、(2)の論文は、Thomson Reuters社の2013年のChem.Multi分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに、本研究をもとにして多能性幹細胞からの組織再生や幹細胞の未分化維持にも優れた成果を得ており（未発表）、それについては本学において特許出願済である。既存の医療用具への表面コーティングによって広範囲に水和分子運動性を制御して細胞機能を自在に調節できることから応用実現の可能性が高く、現在は関連企業と共同して試験中である。このように本成果は、独創性に富み学術的にも高く評価される超分子バイオマテリアルに関する新しいコンセプトを実証したものであり、企業との連携によって実学としての有用性も検証を推進中であり、我が国におけるバイオマテリアル科学研究を学術的にも実用上も先導するものであると今後の発展が大いに期待される。	23-5-3	
				(2)	Seo JH, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N.	Inducing rapid cellular response on RGD-binding threaded macromolecular surfaces	Journal of American Chemical Society	135・15	5513-5516	2013	10.1021/ja400817q					
				(3)	Seo JH, Kakinoki S, Yamaoka T, Yui N.	Directing stem cell differentiation by changing the molecular mobility of supramolecular surfaces	Advanced Healthcare Materials	4・2	215-222	2015	10.1002/adhm.201400173					

3	2301	生体医工学・生体材料学	薬物代謝酵素を利用した生化学式ガスセンサ シックハウス症候群の原因物質の一つであるホルムアルデヒドガスの高い選択性で高感度計測が可能な生化学式ガスセンサを開発し、極微量の750pptのホルムアルデヒドガスのモニタリングを成功した。さらに、ホルムアルデヒドを使用している工場、実験環境におけるフィールド試験を行い、装置の評価を進めた。	(1)	Kudo H, Yamashita T, Miyajima K, Arakawa T, Mitsubayashi K.	NADH-fluorometric biochemical gas sensor (bio-sniffer) for evaluation of indoor air quality.	IEEE Sensors Journal	13	2828-2833	2013	10.1109/JSEN.2013.2257739	SS	S	本研究成果は、健康的な住環境や労働環境が実現するうえで、非常に高感度(sub pptレベル)で高選択性を有する生化学ガスセンサの有用性を示したものであり、分析化学やバイオセンサ研究領域で学術的に高く評価される論文誌Biosensors & Bioelectronics(2010年インパクトファクター5.361)に掲載された。なお本研究はJSTと東京都の地域結集事業による成果であり、柴田科学株式会社より製品化(FA-10型)された。また、環境のモニタリング技術としての新規性から、日刊工業新聞、日経産業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。なお本結果で評価された浄化植物「ボストン・ファーン」は本学・医学部解剖実習室でのホルマリン汚染での空質浄化に利用されている。	23-5-1	
				(2)	Kudo H, Wang X, Suzuki Y, Ye M, Yamashita T, Gessei T, Miyajima K, Arakawa T, Mitsubayashi K.	Fiber-optic biochemical gas sensor (bio-sniffer) for sub-ppb monitoring of formaldehyde vapor.	Sensors And Actuators B-Chemical	161	486-492	2012	10.1016/j.snb.2011.10.065					
				(3)	Kudo H, Suzuki Y, Gessei T, Takahashi D, Arakawa T, Mitsubayashi K.	Biochemical gas sensor (bio-sniffer) for ultrahigh-sensitive gaseous formaldehyde monitoring.	Biosensors and Bioelectronics	26	854-858	2010	10.1016/j.bios.2010.07.099					
4	2301	生体医工学・生体材料学	機能性表面を有するバイオチップの開発 界面ナノ構造を制御することにより、生体分子認識及び細胞機能発現過程を電気信号に変換するバイオチップを開発した。電気化学的な信号変換の分子機構を解析し、生体分子認識や細胞応答を非標識・非侵襲で検出できることを確認した。組織モデル」となる線維芽細胞を含めた心筋細胞集団の興奮伝導異常を計測する心筋細胞ネットワーク配置技術を開発し、心房細動創薬評価技術として実用化を進めている。	(1)	Schaffhauser D, Patti M, Goda T, Miyahara Y, Forster IC, Dittrich PS.	An Integrated Field-effect Microdevice for Monitoring Membrane Transport in Xenopus Laevis Oocytes via Lateral Proton Diffusion	PLos One	7	e39238	2012	10.1371/journal.pone.0039238	S	S	スウェーデンのカロリンスカ研究所との共同研究により、有機バイオエレクトロニクスデバイスを融合したセンサー表面に生体膜を模倣したナノ有機膜を構築することにより、バクテリア感染や炎症時に産生され、細胞膜と相互作用する急性期タンパク質のイオン微小環境に依存した詳細な分子動態を世界で初めて明らかにした(Advanced Healthcare Materials(2014年インパクトファクター(IF)5.797)、Front Cover Pictureに採用、EditorとPublisherによるHilight記事2件、Thomson Reuters社の2014年Eng.Biomedical分野の被引用数上位10%にランク)。また、スイスの連邦工科大学(ETH)との共同研究により、pH感応性のセンサー表面に直接細胞を播種し、水素イオンの分子動態を通して様々な基質に対する細胞膜イオントランスポータの活性を測定するという全く新しい方法論を見出し、創薬の分野における候補化合物の高スループットスクリーニング法への応用が期待されている(PLos One (2012年IF3.730))。本成果の一部はCREST研究として推進した成果であり、ImPACTプロジェクトの採択につながり、現在では有害低分子、ウイルスの検出デバイスの開発について、ImPACTプロジェクトとして企業と共同研究を実施している。また、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト iPS 細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発」の、課題2-1. ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発 (基礎・基盤技術の開発)として推進し、その終了審査での評価結果は2.7/3.0であった。本研究成果は、Scientific Reports(2014年IF 5.578)に掲載され、JST特許出願支援制度 支援対象特許(JST-S2013-0304)にも選抜された。	23-5-4	
				(2)	Kaneko T, Nomura F, Hamada T, Abe Y, Takamori H, Sakakura T, Takasuna K, Sanbuissho A, Johan Hyllner, Peter Sartipy, Yasuda K.	On-chip in vitro cell-network pre-clinical cardiac toxicity using spatiotemporal human cardiomyocyte measurement on a chip.	Scientific Reports	4	4670	2014	DOI: 10.1038/srep04670					
				(3)	Goda T, Kjall P, Ishihara K, Richter-Dahlfors A, Miyahara Y.	Biomimetic Interfaces Reveal Activation Dynamics of C-Reactive Protein in Local Microenvironments	Advanced Healthcare Materials	3	pp.1733-1738	2014	10.1002/adhm.201300625					
5	2301	生体医工学・生体材料学	脱細胞化生体組織を用いた再生医療技術の開発 欧米で精力的に研究されている脱細胞化生体組織は新しい医療用素材として注目されている. 本プロジェクトでは, 新しい脱細胞化技術である高静水圧処理法の開発とそれを用いて調製した脱細胞化生体組織の機能評価を行い, 高圧力処理が生体組織構造を保存し, 優れた生体機能発現をもたらしていることを明らかにした.	(1)	Hashimoto Y, Funamoto S, Sasaki S, Honda T, Hattori S, Nam K, Kimura T, Mochizuki M, Fujisato T, Kobayashi H, Kishida A	Preparatio and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressureization for corneal engineering	Biomaterials	31	pp.3941-3948	2010	10.1016/j.biomaterials.2010.01.122	S	S	本研究成果は、厚生労働科学研究費補助金、学術振興会科学研究費補助金、科学技術振興機構若手ベンチャースタートアップ事業などの補助を受けて遂行され、医用材料部門で最も権威あるBiomaterialrls(2010年インパクトファクター7.882)をはじめとして有力な学術誌に掲載された。なお、それぞれの論文ともに、Thomson Reuters社の2010年該当分野の被引用数上位10%にランクされている。特許も2件申請中である。また、本研究成果を基盤として、実用化研究を行う脱細胞化組織再生医療寄附研究部門が設置され, 近い将来の臨床応用が期待されている。	23-5-5	
				(2)	Funamoto S, Nam K, Kimura T, Murakoshi A, Hashimoto Y, Niwaya K, Kitamura S, Fujisato T, Kishida A	The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels	Biomaterials	31	pp.3590-3595	2010	10.1016/j.biomaterilas.2010.01.073					
				(3)														
6	2302	医用システム	手術支援ロボットシステムおよび内視鏡操作システムの評価実験 文部科学省STARTプロジェクトの支援を受けて, 空気圧駆動を用いた手術支援ロボットシステムとの評価を行った. 低侵襲医学研究センターの協力を得て, 胆管空腸吻合モデルを用いて、通常鉗子と手術支援ロボットによる胆管空腸吻合を実施し作業時間を比較検討した. さらに動物実験を行い, 内視鏡操作システムと手術支援ロボットシステムの安全性などを検証した.	(1)	Kawashima K, Tadano K.	Maneuvering system having inner force sense presenting function (Patent No. US8,897,916 B2)	国立大学法人東京工業大学			2014/11/25		S	S	本研究成果は、文部科学省大学発ベンチャー企業創出拠点プロジェクトに採択されて推進したものである。2014年5月には本学および東京工業大学発ベンチャー企業"リバーフィールド株式会社"の起業につながり、文部科学省からもプレス発表された。 2015年には、腹腔鏡外科手術で用いる内視鏡操作システムの実用化に結びついた。新聞やテレビなどでたびたび開発中の手術支援ロボットシステムが取り上げられた。	23-5-6	
				(2)	Li H , Kawashima K, Tadano K, Shameek G, Nakano S.	Achieving Haptic Perception in Forceps Manipulator using Pneumatic Artificial Muscle	IEEE/ASME Transactions on Mechatronics	18・1	pp.75-85	2013	10.1109/TMECH.2011.2163415					
				(3)	Li H , Kawashima K	Achieving Stable Tracking in Wave-Variable-Based Teleoperation	IEEE/ASME Transactions on Mechatronics	19・5	pp.1574-1582	2014	10.1109/TMECH.2013.2289076					

7	6201	神経生理学・神経科学一般	キャストシャドウによる空間視の研究 キャストシャドウは、物体の空間内の位置や動きの知覚に強い影響を与える。実験1では、頭頂連合野の内側部がキャストシャドウによる奥行き知覚に関与していることを機能的MRI実験によって明らかにした。実験2では、サルも人間と同様、キャストシャドウによって奥行き知覚を得ていることを行動実験によって明らかにした。	(1)	Katsuyama N, Usui N, Nose I, Taira M	Perception of object motion in three-dimensional space induced by cast shadows.	NeuroImage	54	485-494	2011	10.1016/j.neuroimage.2010.07.075.	S		研究(1)は、キャストシャドウによる奥行き知覚（物体の三次元的な位置の知覚）に関与する脳部位を機能イメージング法で調べた最初の実験であり、NeuroImage(2011年インパクトファクター5.895)に掲載された。研究(2)は、サルも人間と同様にキャストシャドウによって奥行き知覚を得ていることを初めて明らかにし、サルの脳からニューロン活動を記録し、キャストシャドウによる奥行き知覚の神経メカニズムを調べる基盤を提供した。この研究成果は、Behav Brain Res.(2014インパクトファクター3.028)の雑誌に掲載された。	23-2-1	
				(2)	Mizutani S, Usui N, Yokota T, Taira M, Katsuyama N.	Depth perception from moving cast shadow in macaque monkey.	Behavioural Brain Research	288	63-70	2015	10.1016/j.bbr.2015.04.005.					
				(3)												
8	6201	神経生理学・神経科学一般	抑制機構と行動 大脳皮質は興奮と抑制によりその機能がバランス良く統御されている。この統御は口腔を含む知覚一般にもあてはまり、また咀嚼や発声にも不可欠な機構である。本研究では発声音の意味を理解する聴覚野において、抑制機構が関与すると思われる行動を引き起こす実験系を開発し、どのように抑制機構が行動制御に関与するかをニューロンレベルで調べた。	(1)	Ojima H.	Interplay of excitation and inhibition elicited by tonal stimulation in pyramidal neurons of primary auditory cortex.	Neuroscience and Biobehavioral Review	35・10	2084-2093	2011	doi:10.1016/j.neubiorev.2010.11.009.	S		聴覚皮質には音の強度を上げていくと発火が減少していくニューロン群が知られていた。しかし発火の減少を引き起こす機構については判っていなかった。レビューでは、細胞内記録法によって明らかにした抑制のメカニズムに関する我々の研究と、それを元に発展したin vivo patch clamping法による研究を紹介し、さらに多くの現象が抑制に基づいて説明できる可能性を指摘し、皮質での音処理機構の新しい理解のきっかけを作った。また行動の抑制に関する論文(2012)の結果はNIH(Bethesda, MD. USA)に招待され、講演する機会を得た。	23-2-2	
				(2)	Ojima H, Taira M, Kubota M, Horikawa J.	Recognition of Non-Harmonic Natural Sounds by Small Mammals Using Competitive Training.	Plos One	7・12	e51318	2012	doi: 10.1371/journal.pone.0051318.					
				(3)												
9	6202	神経解剖学・神経病理学	小脳の基本構造の形成機構の解明 小脳の縦縞状区画構造は、神経投射パタンに密接に関係し、小脳の果たす様々な運動制御機能やその他の機能の局在の基盤となる重要な構造である。しかし、その区画構造の形成機構はほとんど未解明であった。本研究では、レポーターマウスを用いた形態学的解析により、マウス胎児期中に分子発現の種類の異なるプルキンエ細胞集団が多数現れ、その後、その集団の配置パタンが整理されて成獣の縦縞区画が形成されることを解明した。	(1)	Hirofumi Fujita, Noriyuki Morita, Teiichi Furuichi, Izumi Sugihara	Clustered Fine Compartmentalization of the Mouse Embryonic Cerebellar Cortex and Its Rearrangement into the Postnatal Striped Configuration	The Journal of Neuroscience	32・45	15688-15703	2012	DOI:10.1523/JNEUROSCI.1710-12.2012	S		本研究成果は、難病の小脳変性症などにおいて現れる多彩な小脳症状の基盤となる小脳の縦縞状区画に関して、その発達段階における形成機構の初めての系統的な解析結果を発表したものである。北米神経科学学会編集の権威ある専門誌であるJ. Neuroscience（2012年インパクトファクター 6.908）、に発表された。小脳の形成機構の解明、小脳変性症の発症機序の解明、そして、小脳変性症に対する遺伝子治療や移植治療のための基礎的な知見として意味深く、発表号の中の最もインパクトのある研究論文として、発表誌の巻頭で紹介されて広く周知された。この論文の第一著者は、当時大学院生だったが、この研究が学術的に高く評価されたため、その後、学術振興会海外特別研究員に採用された。	23-1-1	
				(2)												
				(3)												

10	6202	神経解剖学・神経病理学	神経変性疾患および発達障害性脳疾患の病態解明と治療開発 脳疾患の枠を超えた共通病態関連の新規因子としてPQBP1とVCPを発見した。論文において、変性疾患病態を制御するPQBP1が、発達障害性疾患では神経幹細胞周期制御に関わり、その機能失調が小頭症につながること、機能回復が治療につながることを示した。また、複数の疾患タンパク質がVCPと結合することによってDNA損傷修復機能不全を起こすことを示した。また、疾患特異的病態を担う新たな分子を発見した。	(1)	Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma, H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frint s SG, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu SI, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM and *Okazawa, H.	In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells.	Molecular Psychiatry	20・4	pp.459-71.	2014	10.1038/mp.2014.69	SS	S	論文1は、根治療法がない小頭症の新たな治療法として胎生期でのウィルス投与による治療可能であることを示したものであり、精神疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Moleculat Psychiatry（2014年インパクトファクター14.496）に掲載された。また、脳サイズ制御メカニズムの新たな一面を明らかにした成果として、産経新聞、日経産業新聞、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。論文2は、根治療法がないポリグルタミン病の新たな治療遺伝子としてVCPを示したものであり、一般研究領域で学術的に高く評価される雑誌Nature Communications（2013年インパクトファクター10.742）に掲載された。また、ポリグルタミン病の共通病態（共通の治療標的）としてDNA損傷が存在することを示唆する成果として、朝日新聞、Yahooニュースなどで報道され、社会にも広く周知された。本論文3は、根治療法がない脊髄小脳失調症1型の新たな治療法としてバーグマングリアの操作が利用可能であることを示したものであり、分子生物学研究領域で学術的に高く評価される雑誌 The EMBO Journal（2010年インパクトファクター10.124）に掲載された。また、精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出（CREST課題）の成果として、朝日新聞、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-6-1	
				(2)	Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor J. P, Wanker E. E, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada A. R, and *Okazawa H.	A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases.	Nature communications	4	1816	2013	10.1038/ncomms2828					
				(3)	Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S, Watase K, Tagawa K, and *Okazawa, H.	Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity.	The EMBO Journal	29・14	pp. 2446-2460.	2010	10.1038/emboj.2010.116					
11	6403	腫瘍治療学	がんの進展・転移に関わる新規メカニズム解明の研究 本研究では、c-Junとc-Mycという重要な転写因子が関わるがん進展・転移の新規メカニズムの解明に成功した。まず、c-Jun、c-Mycをリン酸化し分解することで細胞周期を制御する新たなリン酸化酵素DYRK2を発見した。さらに、このDYRK2機能が障害されると、c-Junやc-Mycが蓄積しがんが進展するという新規メカニズムを解明し、がんの新規治療法開発の可能性を示したものである。	(1)	Naoe Taira, Rei Mimoto, Morito Kurata, Tomoko Yamaguchi, Masanobu Kitagawa, Yoshio Miki*, and Kiyotsugu Yoshida*	DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells	Journal of Clinical Investigation	112・3	859-872	2012	10.1172/JCI60818	SS		本研究の特記すべき成果は、c-Junやc-Mycをリン酸化することで細胞周期を制御するリン酸化酵素として新たにDYRK2を発見したことであり、さらに、がんの進行に伴いDYRK2発現が低下し、その結果生じるc-Jun・c-Mycの蓄積ががん細胞増殖を活性化し、がんの進展・浸潤を引き起こす可能性を示した。この発見は、がんの進展や転移などの病態解明と新規治療法開発への応用が期待できるもので、基礎的・臨床的医科学の領域では学術的に高く評価される雑誌JCI（2012年インパクトファクター12.812）に掲載され、Thomson Reuters社の2012年のMedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。また、がんの進行を制御する酵素の発見により、転移を抑える新規治療薬法開発の可能性を示す成果として、日経産業新聞、化学工業日報、科学新聞、Japan Medicine Monthlyなどで報道され、社会にも広く周知された。	23-6-2	
				(2)												
				(3)												
12	6501	ゲノム生物学	高効率なノックインマウス作成法に関する研究 CRISPR/Casシステムは簡便なノックアウトマウス作製を可能にした一方、遺伝子カセットのノックインマウスの作製は困難であり、CRISPR/Casシステムの限界となっていた。今回、化学合成した2つのRNAとCas9タンパク質からなるCRISPR/Casシステムを開発した。これらをマウス受精卵に直接注入する事で、50%もの高い効率で機能的な遺伝子カセットをマウスにノックインする事に成功した。	(1)	Aida T, Chiyo K, Usami T, Ishikubo H, Imahashi R, Wada Y, Tanaka KF, Sakuma T, Yamamoto T and *Tanaka K.	Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knockin in mice.	Genome Biology	16	87	2015	10.1186/s13059-015-0653-x	SS	S	改良型CRISPR/Casシステムの利点は、ノックインマウスの作成効率を飛躍的に上昇させたこと、またガイドRNAを2分割したことにより、化学合成が可能になり、ガイドRNAの作成を簡便化した点にあり、ゲノム研究領域で学術的に高く評価される雑誌(2014年インパクトファクター10.810)に掲載された。今回の成果は、改良型CRISPR/Casシステムを用いる事で、生体の遺伝子を極めて簡便・高効率・自在に改変可能になる事を示唆しており、Genome Biologyに公表後2ヶ月で閲覧回数は11,700回に達しhighly accesssed paperに選ばれ、NHKの総合ニュースなどでも報道された。さらに、論文の社会的インパクトの指標として最近用いられているAltmetric scoreは58であり、このスコアのついている全論文の上位5%以内にランクされており、さらに平成28年2月現在、Thomson Reuters社のGenetics、Heredity、Bio.Appl.Micro分野の被引用数上位1%にランクされている。社会的インパクトの大きい成果である。	23-6-3	○
				(2)												
				(3)												

13	6501	ゲノム生物学	コモン不整脈の発症機構の研究 心房細動・心室細動はその発症機転の解明が残された不整脈の2大疾患である。第一・第二論文では、心房細動の遺伝的リスクで圧倒的に相関の高い遺伝子多型が生物の陸生化に伴って獲得された肺静脈の発生のマスター転写因子であること、第三論文では運動に伴って発生する心室細動が哺乳類になって獲得された心室の特殊細胞集団(His-Purkinje系)の転写因子の遺伝的異常が関係することを明らかにした。	(1)	*Ellinor PT, Furukawa T and *Kaab S. 他89名、医歯学総合研究科研究者は52番目	Meta analysis in the AFGen consortium identifies six novel loci for atrial fibrillation.	Nature Genetics	44・6	670-675	2012	10.1038/ng.2261	SS	S	第一論文・第二論文は、心房細動の遺伝的リスクの探索の国際メタ解析で、現時点で最も網羅的な解析である。第一論文は遺伝学領域で学術的に高く評価される雑誌Nature Genetics(2012年インパクトファクター35.209)に掲載された。当論文の被引用数は158回であり、2012年発表論文のTop 1%に入っており、その成果は科学新聞などで報道された。第二論文は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Circulation(2014年インパクトファクター15.073)に掲載された。第三論文は、脊椎動物の進化系統樹で哺乳類になってから備わった心臓の特殊細胞集団His-Purkinje系特異的転写因子の遺伝子異常が正常な心臓で運動中の突然死の原因になることが明らかにしたもので、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌European Heart Journal(2014年インパクトファクター15.203)に掲載された。また、運動中の突然死の原因遺伝子の1つを新たに同定した成果として、朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-6-4	○
				(2)	Sinner MF, Ebana Y, Furukawa T, *Kaab S and *Ellinor P. 他55名、医歯学総合研究科研究者は27番目及び28番目	Integrating genetic, tnrascriptional, and functional analyses to identify five novel genes for atrial fibrillation.	Circulation	130・15	1224-1235	2014	10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009892					
				(3)	Koizumi A, *Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N and * Furukawa T.	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2015	http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv449					
14	6501	ゲノム生物学	細胞リプログラミング機構の解明 体細胞クローニングにおけるリプログラム機構の解析を行い、成功率の改善に成功するとともに応用可能性を拡大した。第一、第二論文では、体細胞クローニングにおける哺乳類特異的エピジェネティック機構のX染色体不活性化の重要な関与を明らかにし、関連遺伝子XistのKOまたはKDで成功率を8~10倍高めた。第三の論文では、本技術が20回以上繰り返し可能であることを明らかにした。	(1)	Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Sado T, Ogonuki N, Matoba S, Shiura H, Ikeda R, Mochida K, Fujii T, Sawai K, Otte A. P, Tian X. C, Yang X, Ishino F, Abe K. and *Ogura A.	Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell cloning.	Science	330・6003	496-499	2010	10.1126/science.1194174	SS	S	Science (2010年インパクトファクター 31.377)で発表した体細胞クローン技術の成功率の大幅な改善の研究成果はNHKニュース、毎日、読売、日経産業、日刊工業の新聞社で紹介された。専門分野の評価として、F1000でノーベル賞受賞者の John Gurdon 博士らから最高の 10点満点の評価を得ている。PNAS (2011年インパクトファクター9.681) では、RNAiをもちいた改善技術のさらなる簡便化の成功を報告した。Cell Stem Cell (2013年インパクトファクター22.151) では、体細胞クローン技術が大方の予想に反して、20回以上も継続使用可能であることを示した。エピジェネティックな異常が蓄積することなく、毎回同じ遺伝子発現パターンを示すことは、リプログラムが非常に強力でかつ一定の機構で行われることを明らかにしたもので、本技術の将来への生命科学・医学分野での応用性に道を開いたものである。本研究内容は先の John Gurdon 博士の書かれた総説 Harveian Oration 2014: Stem cells and cell replacement prospects. (Clin Med (Lond). 2015)に図付きで紹介された。また、朝日、読売、毎日、日経、東京、神戸新聞などで紹介された。	23-6-5	
				(2)	Matoba S, *Inoue K, Kohda T, Sugimioto M, Mizutani E, Ogonuki N, Nakamura T, Abe K, Nakano T, *Ishino F and *Ogura A.	RNAi-mediated knockdown of Xist can rescue the impaired postimplantation development of cloned mouse embryos.	Proc Natl Acad Sci U. S. A.	108・51	20621-20626	2011	10.1073/pnas.1112664108					
				(3)	Wakayama S, Kohda T, Obokata H, Tokoro M, Li C, Terashita Y, Mizutani E, Nguyen V. T, Kishigami S, Ishino F and *Wakayama T.	Successful serial recloning in the mouse over multiple generations.	Cell Stem Cell	12・3	293-297	2013	10.1016/j.stem.2013.01.005					

15	6501	ゲノム生物学	全ゲノムにおけるプロモータ・エンハンサーに関する研究 本研究は、理研オミックス科学グループで長年研究しているCAGE法での遺伝子発現の転写開始サイトやプロモータ解析・エンハンサー探索の一連の研究の最新版（FANTOM5）の報告である。今回はヒト細胞型を網羅的に収集し（マウス、培養細胞も比較に使用）、発生過程を時系列的に追ってCAGE分析した。1分子シーケンスを行い、細胞型において発生過程に亘ってプロモータ/エンハンサーのほとんどすべての同定を行った。	(1)	FANTOM Consortium and RIKEN PMI and CLST(incld,Hiroshi Tanaka, Hayashizaki Y)	A promoter-level mammalian expression atlas.	Nature	507	p462-p470	2014	10.1038/nature13182	SS	S	本研究の成果は、ヒトのすべての細胞型に関して、遺伝子発現データを時系列的に収集して、発生過程を追ってCAGE解析したところにある。方法として単一分子cDNAシーケンスを行い、可及的にプロモータ、転写開始サイト、エンハンサーを追求した。第一論文（Nature誌2014年インパクトファクター41.456 ）ではそれぞれのプロモータが複雑な対象で近接した異なった転写開始点を持っていること、また発生や進化とともに変化することを明らかにし、第2番目の論文（Nature誌2014年インパクトファクター41.456 ）では、全ゲノムにおけるエンハンサーのアトラスを提示している。これらの網羅的なプロモータ解析およびエンハンサー探索は、遺伝子発現調節における細胞型特異的な制御を明らかにした。とくに発生過程を時系列的に追跡し、プロモータの変化などを明確にした。	23-6-6	
				(2)	Anderson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, etal. (total 51authors,incld., Tanaka H. Sandelin A)	An atlas of active enhancers across human cell types and tissues.	Nature	507	p455-p461	2014	10.1038/nature12787					
				(3)												
16	6502	ゲノム医科学	新しい遺伝子改変技術の応用による小さなRNAの欠損マウスの作成に成功 マイクロRNAという新しいタイプのRNAは多くの病気にかかわっている可能性があるが、その特殊性からノックアウトマウスの作成が困難であった。本研究においてマイクロRNAのノックアウトマウスの作製を容易にする技術を開発し、ほぼすべてのマイクロRNAのノックアウトマウスの作成が可能となった。今後マイクロRNAの役割の研究が加速され、今まで分からなかった病気との関係が明らかになってくる可能性がある。	(1)	Takada S, Sato T, Ito Y, Yamashita S, Kato T, Kawasumi M, Kanai-Azuma M, Igarashi A, Kato T, Tamano M, Asahara H	Targeted Gene Deletion of miRNAs in Mice by TALEN System	PLoS One	8・10	e76004	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0076004, PMCID: PMC3797721	S		マイクロRNAはタンパクにならないタイプの遺伝子だが、多くの疾患に関わっているが、これまでそのノックアウトマウスの作製は困難であった。しかし、植物で発見された遺伝子システムを応用するTALENという技術によって、短期間でかつ効率よく複数のマイクロRNAに対するノックアウトマウスを作成することに成功した。この技術を用いて、今まで明らかでなかったマイクロRNAの病気における役割を、飛躍的に進めることが可能となった。この研究成果は国際科学雑誌 Plos One（2013年インパクトファクター3.534）に掲載され、大学からプレスリリースされた。マイクロRNAがどれほど私たちの健康に関わっているか、関節炎のみでなく、癌、循環器、神経疾患などあらゆる分野で研究が進み、全貌が明らかになることが期待される。	23-1-2	
				(2)												
				(3)												
17	6502	ゲノム医科学	第3の核酸医薬の「ヘテロ2本鎖核酸」の開発 従来の核酸医薬（アンチセンス核酸およびsiRNA）とは異なる新しい分子構造・作用機序を有する第3の核酸医薬、「ヘテロ2本鎖核酸」を開発した。ヘテロ2本鎖核酸は従来の核酸医薬よりはるかに高い効果を示し、既存のアンチセンス核酸の作用を大幅に向上できた。従来困難だった肝臓以外での臓器の遺伝子制御が可能となった。核酸医薬の臨床応用の可能性が大きく広がる、日本発の分子標的治療の画期的な基盤技術として期待できる。	(1)	Nishina K, Piao W, Yoshida-Tanaka K, Sujino Y, Nishina T, Yamamoto T, Nitta K, Yoshioka K, Kuwahara H, Yasuhara H, Baba T, Ono F, Miyata K, Miyake K, Seth Punit P, Low A, Yoshida M, Bennett C. Frank, Kataoka K, Mizusawa H, Obika S, Yokota T	DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing OPEN	Nature Communications	6	7969	2015	DOI:10.1038/ncomms8969	SS	SS	ヘテロ2本鎖核酸はビタミンEを薬物送達分子として用いることにより、従来の核酸医薬を凌駕する有効性と従来のアンチセンス核酸の有効性の増強効果を認め、高い汎用性と大幅なコスト削減、副作用の軽減に成功した。加えて、核酸医薬の臨床応用に最大問題点であった全身投与による肝臓以外の臓器の遺伝子制御を初めて可能にした。ヘテロ2本鎖核酸は基盤技術として、高い汎用性・応用性・発展性を持った日本発の第3の新規核酸医薬であり、その知財も確保され、次世代分子標的薬の構図を塗り替える可能性を秘めている。自然科学分野で評価の高い雑誌Nature Communications (2014年インパクトファクター11.470) に掲載され、大学からプレスリリースされた。また、特許としては、左に記載したものを含め、ヘテロ核酸関係の特許を9件、2011年から2015年までに出願した。さらに、民間からの出資のもとに、本学発のバイオベンチャー企業として認定する株式会社が設立されこの技術の事業化に取り組むことになった。 少子高齢化を迎える我が国にとって、社会経済の活力を維持する「元気な老い」を実現するための急務を要する科学技術上の国家対策として、次世代医療のための創薬が位置づけられる。その主流となる分子標的治療薬のなかで、抗体医薬や低分子化合物にまさる核酸医薬は欧米では急速にその臨床応用が進展した。既存の核酸医薬であるアンチセンス核酸やsiRNAはその基本特許を欧米に抑えられ、抗体医薬同様に日本は大きく立ち遅れ、日本の貿易赤字の主因になっている。今回開発したヘテロ核酸は日本独自の新規核酸の基盤分子技術で、有効性、安全性が既存の核酸医薬を上回り、投与法も革新性を有している。ヘテロ核酸による創薬の発展は日本国民の健康寿命の延長、日本経済への貢献を果たし、National Prideとしての存在になりうる可能性を秘めている。	23-1-3	
				(2)	発明者：横田隆徳, 仁科一隆, 吉岡耕太郎	DOUBLE-STRANDED ANTISENSE NUCLEIC ACID WITH EXON-SKIPPING EFFECT（国際出願番号：PCT/JP2014/003208）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学			国際出願日2014年6月16日						
				(3)	発明者：横田隆徳, 仁科一隆, 和田猛, 前田雄介	カチオン性ペプチドおよびそれを含む医薬組成物（国際出願番号：PCT/JP2014/076991.）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学, 東京理科大学			国際出願日：2014年10月8日						

18	6502	ゲノム医科学	スキルス胃がんのゲノム解析 難治性がんであるスキルス胃がん（びまん型胃がん）のゲノムDNAを次世代シーケンサーを用いて解析し、タンパク質をコードするエクソン部分の全配列を決定した。その結果、スキルス胃がん症例の約1/4にRHOA遺伝子の変異が存在することがわかった。複数の検証実験の結果、RHOA遺伝子変異はスキルス胃がんの病態に本質的なドライバー変異であることも証明された。	(1)	Miwako Kakiuchi, Takashi Nishizawa, Hiroki Ueda, Kengo Gotoh, Atsushi Tanaka, Akimasa Hayashi, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Hiroto Katoh, Yoshiaki Watanabe, Takashi Ichimura, Tetsuo Ushiku, Shinichi Funahashi, Keisuke Tateishi, Ikuo Wada, Nobuyuki Shimizu, Sachiyo Nomura, Kazuhiko Koike, Yasuyuki Seto, Masashi Fukayama, Hiroyuki Aburatani, and *Shumpei Ishikawa.	Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma.	Nature genetics	46・6	583-587	2014	10.1038/ng.2984	SS	S	この研究成果は、日本国内だけでなく世界的にもがん死の主要な位置を占めるスキルス胃がんにおけるがんゲノムの概要を世界に先駆けて明らかにしたという点で重要であり、Nature Genetics誌（2014年インパクトファクター29.352）に発表され、Thomson Reuters社の2014年Genetics分野の被引用数上位10%にランクされている。また、これまで有効な治療標的のなかったスキルス胃がんに対して治療標的候補となるドライバー遺伝子変異を同定したという意味において社会的にも注目され日本経済新聞等の複数のメディアで報道された。	23-6-7	
				(2)												
				(3)												
19	6503	システムゲノム科学	立体的なマウス胎児発生の遺伝子発現データベースを無償で世界に公開 企業と共同で開発した3次元的な実体顕微鏡を医歯学の発生分野に応用して、研究者がそれぞれの興味の角度から、全身の全臓器の遺伝子の動きを、あたかも研究室にいるように観察できる3次元的な胎児期の遺伝子発現データベースを構築し、世界に無償で公開しました。ヨーロッパの遺伝子発現データベース“EMAGE”と相互運用することに合意し、世界的規模の遺伝子の動きを観察できるデータベースコンソーシアムがスタートする。	(1)	Shimizu H, Kubo A, Uchibe K, Hashimoto M, Yokoyama S, Takada S, Mitsuoka K, Asahara H	The AERO System: A 3D-Like Approach for Recording Gene Expression Patterns in the Whole Mouse Embryo	PLoS One	8・10	e75754	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0075754, PMCID: PMC3797748	S		今回、㈱ハイロックスと共同開発した観察した対象を3次元的に記録する顕微鏡システムを用いることで、従来は不可能だった3次元観察が可能となり、研究者が自在にPC上で対象を回転させ、見たい角度から遺伝子の動きを、あたかも実験室で顕微鏡をのぞいているかのように観察できるデータベース“EMBRYS AERO”を構築、これを世界に公開した。この研究成果は国際科学雑誌 Plos One（2013年インパクトファクター3.534）に掲載され、大学からプレスリリースされた。このデータベースは、ヨーロッパを代表する遺伝子発現データベース“EMAGE”との相互リンクによって結ばれることになり、世界でも最大級の“バーチャル”遺伝子研究室が誕生する。研究者はこのデータベースでの発見を自由にデータベースの“フォーラム”書き込むことができ、生きたデータベースとして医歯学研究に貢献することが期待される。	23-1-4	
				(2)												
				(3)												
20	6702	構造生物化学	2つのRNA結合タンパク質によるRNA認識の協働性の構造基盤 RBFOXファミリーのスプライシング制御因子ASD-1と筋特異的スプライシング制御因子SUP-12が線維芽細胞成長因子受容体遺伝子egl-15のmRNA前駆体のUGCAUGGUGUGC配列を協働して特異的に認識するしくみを構造生物学的に解明した。その結果、7番目の塩基Gが2つのタンパク質のRNA結合ドメインに疎水的にサンドイッチされることで安定な複合体が形成される仕組みが初めて明らかになった。	(1)	Kanako Kuwasako, Mari Takahashi, Satoru Unzai, Kengo Tsuda, Seiko Yoshikawa, Fahu He, Naohiro Kobayashi, Peter Güntert, Mikako Shirouzu, Takuhiro Ito, Akiko Tanaka, Shigeyuki Yokoyama, *Masatoshi Hagiwara, *Hidehito Kuroyanagi & *Yutaka Muto.	RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing.	Nature Structural & Molecular Biology	21・9	778-786	2014	10.1038/nsmb.2870	SS		本研究成果は、単独ではあいまいな特異性しか示さないRNA結合タンパク質が分子間で塩基を疎水的にサンドイッチすることで標的RNAを協働的に特異的かつ強固に認識するという新しいタイプの分子間協働性の分子機構を初めて明らかにしたものであり、分子・構造生物学の研究領域で学術的に高く評価されるNature Structural & Molecular Biology誌（2014年インパクトファクター13.309）に掲載された。 本研究成果は、東京医科歯科大学、理化学研究所、武蔵野大学、京都大学が共同でプレスリリースを行い、タンパク質が2つ協働してRNA認識しRNA加工を正確に制御するしくみを解明した成果として「サイエンスポータル」で紹介され、社会に広く周知された。また、「ライフサイエンス新着論文レビュー」においても日本語の解説記事を掲載し、内容が広く周知された。	23-6-8	
				(2)												
				(3)												
21	6705	細胞生物学	オートファジーの分子機構と抗腫瘍効果の解明 オートファジーは細胞の新陳代謝に関わる細胞内分解システムである。その開始段階でオートファゴソームとリソソームが融合するために必要な分子として、シンタキシン17を同定した。また、オートファジー遺伝子ATG5を部分欠損させたマウスにおいて肝細胞で腫脹した不良ミトコンドリアが集積し、多発性肝腫瘍が形成されたことから、オートファジーによる腫瘍発生抑制作用を示した。	(1)	Itakura E, Kishi-Itakura C, Mizushima N.	The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes.	Cell	151・6	1256-1269	2012	10.1016/j.cell.2012.11.001	SS		オートファジー開始に必要な分子を同定し、なぜリソソームは完成したオートファゴソームとだけ選択的に結合するのかという細胞生物学の未解決の重要問題にも答えをだすことができた。Cell誌（2012年インパクトファクター　31.957）に掲載され、毎日新聞、科学新聞などでも報道された。現在までの被引用数は113回と、高頻度に引用されており、当年度のBiochemistry、Cell Biology分野の上位10%にランクされている。研究成果はKeystone Symposiumの基調講演などでも紹介した。さらに、オートファジーがもつ腫瘍抑制効果をはじめてマウス個体で示した研究は、医化学、腫瘍医学領域で高く評価される。論文はGenes & Development誌（2011年インパクトファクター 11.659）に掲載され、科学新聞、化学工業日報などで報道された。現在までに239回と、高頻度に引用されており、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Cell Biology、Developmental Biology分野の上位1%にランクされるなど、研究者からの評価も高い。	23-1-6	
				(2)	Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N.	Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors.	Genes & Development	25・8	795-800	2011	10.1101/gad.2016211					
				(3)												

22	6705	細胞生物学	光で細胞内カルシウムシグナルを自在に操る技術開発 細胞内カルシウムシグナルを光で効率良く制御できる人工タンパク質を開発した。この人工タンパク質の遺伝子を様々な培養細胞やマウスに導入し、動物個体にも応用できることも示した。細胞内カルシウムシグナルは多様な生命現象を制御しており、本ツールは広く生命科学の研究の発展に貢献することが期待される。	(1)	Ishii T, Sato K, Kakumoto T, Miura S, Touhara K, Takeuchi S, Nakata T.	Light generation of intracellular Ca2+ signals by a genetically encoded protein BACCS.	Nature Communications	6	8021	2015	doi: 10.1038/ncomms9021	SS		本研究で開発したBACCSは従来のカルシウムシグナル光スイッチとくらべて応答の強さと速さが格段に改善され、様々な細胞種や動物個体でも応用可能となり、それらにおいて、細胞内カルシウムシグナルを自在に操作することが可能になる。従って、細胞内カルシウムの関与がある糖尿病などの内分泌疾患や高血圧、動脈硬化など平滑筋収縮の関わる疾患の研究にも応用可能なツールとなる。本研究はNature Communications誌(2014年インパクトファクター　11.470)に掲載され、プレスリリースされた。本研究は日経産業新聞(2015年8月)及び科学新聞(同年8月)に掲載された。班研究に関連して、筆頭著者の本学助教はTBSテレビ番組「未来の起源～若き研究者たちの挑戦～」(同年9月)に出演した。また、論文掲載誌の出版社(Nature Publishing Group)が出版社のウェブサイトにて「注目の論文」として和訳して紹介した(同年10月)。	23-1-7	
				(2)												
				(3)												
23	6705	細胞生物学	細胞老化とオートファジーによる細胞制御に関する研究 細胞老化状態に至った細胞が炎症性サイトカインを放出することは良く知られている。このサイトカインを産生する場として、新規のオルガネラTASCCを発見した。また、赤血球は、その最終分化において、ミトコンドリアの除去が行なわれて成熟赤血球となる。我々は、このミトコンドリア除去が、Atg5非依存的オートファジー(我々が発見した新しい細胞機能)によって実行されることを発見した。	(1)	Narita M, Young ARJ, Arakawa S, Samarajiw SA, Nakashima T, Yoshida S, Hong SK, Berry LS, Reichelt S, Ferreira M, Tavaré S, Inoki K, Shimizu S, and *Narita M.	Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes.	Science	332	pp.966-970	2011	10.1126/science.1205407	SS	S	本研究成果は、細胞老化、オートファジーという2つの重要な細胞機能に関して、その生理的な役割や分子メカニズムを、世界に先駆けて明らかにしたものである。特に、細胞老化に関する研究は新たなオルガネラを発見したこと、タンパク質の分解と合成がこの狭いオルガネラの中で行なわれたことを発見しており、意義が大きい。この成果は、Science誌(2011年インパクトファクター31.201)に発表したのみならず、社会的にも評価され、複数の医師／研究者向け月刊誌に取り上げられた。また、ミトコンドリアのオートファジーに関する研究成果は、赤血球からミトコンドリアが除去されるメカニズムを明らかにしたのみならず、Atg5非依存的オートファジーが生体でも機能していることを証明した初めての論文で、生物学的な意義が大きい。この成果は、Nature Communication誌(2014年インパクトファクター11.470)に発表したのみならず、社会的にも評価され、"Nature Asia"からのインタビューのon line掲載やニュートン誌での特集の他、日経産業新聞や複数の医師／研究者向け月刊誌に取り上げられた。 なお、それぞれがThomson Reuters社の発表年におけるMultiSciences分野で引用数上位10%にランクされている。	23-6-9	
				(2)	Shinya Honda, Satoko Arakawa, Yuya Nishida, Hirofumi Yamaguchi, Eiichi Ishii, and *Shigeomi Shimizu.	Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes.	Nature Communications	5	4004	2014	10.1038/ncomms5004					
				(3)												
24	6706	発生生物学	歯胚分割技術を用いた歯の治療法の開発 歯胚形成領域の再領域化を生じることによって1つの歯胚を複数の歯胚に分割することを可能とし、さらに、この分割歯胚は口腔内移植によって生理的機能を有する歯が発生することが初めて示され、歯の機能的修復に将来的に応用できる可能性を示した。	(1)	Yamamoto N, Oshima M, Tanaka C, Ogawa M, Nakajima K, Ishida K, Moriyama K, Tsuji T	Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field	Scientific Reports	5:18393		2015	10.1038/srep18393	S		本研究成果は、人為的操作によって1つの歯胚から複数の歯胚を発生させ、口腔内移植によって生理的機能を有する正常な歯を発生させることが可能な分割操作技術を初めて示した画期的な報告となり、Scientific Reports(2014年インパクトファクター5.578)に掲載された。2014年日本矯正歯科学会にて当該研究に関する発表を行い優秀発表賞、2015年国際歯科研究会(IADR)にてSarnat Award 1st Placeを受賞した。さらに、日本経済新聞、日経産業新聞を初めとした複数の新聞、メディアに広く取り上げられ、社会的にも広く周知された。	23-2-3	
				(2)												
				(3)												
25	7803	生物系薬学	脊椎動物の3次元臓器形成機構の解明 脊椎動物の臓器は重力に抗って3次元的な形態形成がなされるがその分子機構は長年の謎であった。こうした背景のもと、大規模スクリーニングから体全体が扁平化するメダカ変異体を単離した。本変異体の解析から、転写共役因子YAPが細胞張力を制御し、組織の3D構築と配置を制御し、臓器形成に必須の役割を果たしていることを明らかにした。試験管内で3D組織や臓器を形成することを目指す再生医療に貢献する知見である。	(1)	Sean Porazinski, Huijia Wang, Yoichi Asaoka, Martin Behrndt, Tatsuo Miyamoto, Hitoshi Morita, Shoji Hata, Takashi Sasaki, S.F. Gabby Krens, Yumi Osada, Satoshi Asaka, Akihiro Momoi, Sarah Linton, Joel B. Miesfeld, Brian A. Link, Takeshi Senga, Atahualpa Castillo-Morales, Araxi O. Urrutia, Nobuyoshi Shimizu, Hideaki Nagase, Shinya Matsuura, Stefan Bagby, Hisato Kondoh, Hiroshi Nishina*, Carl-Philipp Heisenberg* and Makoto Furutani-Seiki*	YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape.	Nature	521	217-221	2015	10.1038/nature14215	SS		本研究成果から、脊椎動物の臓器が立体的な構造を作る仕組みの一端が明らかとなり、重要でありながら長年不明であった生物学の重要課題の解明に道が拓けた。また、メダカが3次元臓器形成解明のための優れたモデル生物であることが示された。現在、iPS細胞を用いて、特定の細胞を作製する研究が盛んに行われているが、立体的な組織や臓器を作ることは未だ困難な状況である。本研究成果は、細胞張力制御の観点からこの問題解決の糸口になることが期待される。本研究成果は、Nature誌(2014年度のインパクトファクター41.456)に掲載された他、毎日新聞や時事通信などで、報道され、社会にも広く周知された。	23-6-10	
				(2)												
				(3)												

26	7806	創薬化学	核内受容体機能制御剤の開発研究 遺伝子転写制御による医薬展開を目指して、様々な核内受容体の特異的機能制御剤を開発した。特に、影近が開発したレチノイド受容体特異的リガンドを用いた国内外の共同研究を推進し、がん、生活習慣病、自己免疫疾患、神経変性疾患、ウイルス感染等における有用性を細胞、動物レベルで検証した。	(1)	Fujii S, Masuno H, Taoda H, Kano A, Wongmayura A, Nakabayashi M, Ito N, Shimizu M, Kawachi E, Hirano T, Endo Y, Tanatani A, Kagechika H.	Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane.	Journal of the American Chemical Society	133	20933-20941	2011	10.1021/ja208797n	SS	S	本学は核内受容体リガンドの開発と医療応用研究を進めており、既に、合成レチノイドの白血病治療薬としての医薬品化(2005年)の実績がある。本研究は、合成レチノイドの適応拡大の可能性を示すとともに、新規核内受容体リガンドの創製し、医薬応用の基盤を構築した。リガンド創製研究については、化学領域で学術的に高く評価されている雑誌であるJournal of the American Chemical Societey (2011年インパクトファクター9.907)を含む21編(2010-2014)に掲載され、Thomson Reuters社のChem.Multi分野の上位10%にランクされている。また、開発したリガンドを用いた国内外の共同研究を数多く行い、その研究成果の一部が、生命科学分野で学術的に高く評価されている雑誌であるNature Communication (2014年インパクトファクター11.470)およびNature Neuroscience(2011年インパクトファクター15.531、被引用回数111)を含む21編(2010-2014)に掲載された。なお、(2)の論文は、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Neurosciences分野の上位1%にランクされている。本研究所公募による共同研究の成果をもとに特許出願(特願2015-078506号)し、臨床応用に向けた共同研究を推進している事例もある。医薬展開を目指した本研究は、JSPS先端拠点形成事業「難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築」(コーディネーター:影近弘之)を基盤として、本学を拠点とした国際的なネットワークを構築し、展開している。	23-5-8	
				(2)	Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Nait-Oumesmar, B.; Kerninon, C.; Williams, A. Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Baron-Van Evercooren, A.; Chambon, P.; ffrench-Constant, C.; Franklin, R. J. M.	Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination.	Nature Neuroscience	14	45-53	2011	10.1038/nn.2702						
				(3)	Ma F, Liu S-Y, Razani B, Arora N, Li B, Kagechika H, Tontonoz P, Nunez V, Ricote M, Cheng G.	Retinoid X receptor a attenuates host antiviral response by suppressing type I interferon.	Nature Communication	5	5494	2014	10.1038/ncomms6494						

27	7905	医化学一般	炎症におけるサイトカインに関する研究 本研究は炎症におけるサイトカインシグナル伝達系を解明し、さらに炎症、がん化で重要なTGFbetaによる上皮間葉移行メカニズムを解明した。	(1)	Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, Miyazono K, Saitoh M.	TGF-β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition.	Embo Journal	30・4	783-795	2011	doi: 10.1038/emboj.2010.351.	SS		炎症やがんにおいては、組織が低酸素に落ちることが知られ、この微小環境の変化が炎症やがんの進展に関与していることが知られている。その機序をクロマチンリモデリングの段階で明らかにしたのがNucleic Acids Res.(2014年インパクトファクター9.112)の論文であり、World Journal of Biological Chemistryへのreview articleとしての依頼を受けている。一方、がんにおけるEMT現象におけるTGFβの役割を明らかにしたEMBO J(2011年インパクトファクター9.205)は、年平均被引用数は12.00(Web of Science)と、これまで多くの引用がなされており、Thomson Reuters社の2011年のBiochemistry、Cell Biology分野上位10%にランクされている。	23-2-4	
				(2)	Safronova OS, Nakahama K, Morita I.	Acute hypoxia affects P-TEFb through HDAC3 and HEXIM1-dependent mechanism to promote gene-specific transcriptional repression.	Nucleic Acids Research	42・14	8954-8969	2014	doi: 10.1093/nar/gku611.					
				(3)												
28	7907	人類遺伝学	遺伝性心疾患の病因・病態解明と治療法の開発に関する研究 本研究は、拡張型心筋症や遺伝性不整脈に関するヒト遺伝子解析研究によって病因を解明するとともに、遺伝子組換えマウスを用いた研究を行い、拡張型心筋症の心不全病態および心筋病変がカルシウム増感剤の投与によって改善すること、mRNA代謝を司るNOT3が心臓においては調律機能維持に関わること、機能不明なペプチドApelinの投与で心不全治療が可能となることなど、基礎医学の研究成果を臨床医学に結びつける研究業績である。	(1)	Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G and *Kimura A.	Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model.	The Journal of the American College of Cardiology	55・14	1503-1505	2010	10.1016/j.jacc.2009.10.065	SS	S	本研究成果は、根治療法がない遺伝性心不全・遺伝性不整脈の病因と病態機構を解明し、それに基づいた新たな治療・予防戦略を考案したものである。 上段の業績は、拡張型心筋症の遺伝子解析から病因遺伝子変異がカルシウム感受性の低下をもたらすことを解明し、カルシウム増感剤によって発症が遅延することをマウスモデルで示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌 The Journal of the American College of Cardiology(2010年インパクトファクター14.293)に掲載された。また、カルシウム増感剤によって難病に指定されている拡張型心筋症の発症予防が可能になることを示唆する成果として、朝日新聞、日経産業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。 中段の業績は、ドロソフィラの心臓形成に関わる遺伝子群の同定を基盤とし、mRNAの代謝に関わるNOT3を欠損したマウスでが心電図異常(QT延長)を来たすことを明らかにし、さらにヒトにおいてもNOT3遺伝子多型が心電図異常(QT延長)と密接に関わるkとを示したものである。心機能維持に関わる新たな分子メカニズムを明らかにした成果として基礎医学研究領域でとりわけ高く評価される雑誌Cell(2010年インパクトファクター32.406)に掲載された。 下段の業績は、機能不明のペプチドとして発見されたApelinがRAS経路を介して心機能維持に重要な役割を果たしていることを明らかにし、Apelinを投与することで重症心不全を治療可能であることをマウスモデルで明らかにした研究であり、基礎・臨床医学領域で学術的に高く評価される雑誌(The Journal of Clinical Investigation(2013年インパクトファクター13.765)に掲載された。	23-6-11	
				(2)	Neely GG, *Kuba K, Cammarato A, Isobe K, Amann S, Zhang L, Murata M, Elmén L, Gupta V, Arora S, Sarangi R, Dan D, Fujisawa S, Usami T, Xia CP, Keene AC, Alayari NN, Yamakawa H, Elling U, Berger C, Novatchkova M, Koglgruber R, Fukuda K, Nishina H, Isobe M, Pospisilik JA, Imai Y, Pfeufer A, Hicks AA, Pramstaller PP, Subramaniam S, Kimura A, Ocorr K, *Bodmer R and *Penninger JM.	A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function.	Cell	141・1	142-153	2010	10.1016/j.cell.2010.02.023.					
				(3)	Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, Kimura A, Ito H, Penninger JM, Imai Y and *Kuba K.	Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts.	The Journal of Clinical Investigation	123・12	5203-5211	2013	10.1172/JCI69608					
29	7907	人類遺伝学	低分化型胃がんマウスモデルの研究 胃がんの中でも、低分化型胃がんは特に予後が悪い。我々は、低分化型胃がんで高頻度に遺伝子変異が認められる細胞接着分子E-cadherinとがん抑制因子p53が胃で特異的にノックアウトされるマウス(DCKO)を作製した。そして、DCKOマウスの胃がんが、形態学的にも分子生物学的にもヒト低分化型胃がんによく類似していることを示し、DCKOマウスを世界初の低分化型胃がんマウスとして報告した。	(1)	Shimada S, Mimata A, Sekine M, Mogushi K, Akiyama Y, Fukamachi H, Jonkers J, Tanaka H, Eishi Y, Yuasa Y.	Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer.	Gut	61・3	344-353	2012	10.1136/gutjnl-2011-300050	SS		本研究成果は、世界初の低分化型胃がんマウスモデルを作製しただけでなく、ヒト低分化型胃がんによく類似した胃がんを発症するため、低分化型胃がんの発症機構の解明や新規治療薬の開発、予防法の探索にも応用可能であることを示したものである。そのため、消化器疾患研究領域で学術的に高く評価されている雑誌Gut(2012年インパクトファクター10.732)に掲載され、朝日新聞・毎日新聞・科学新聞などに掲載され、社会的にも周知された。これまでに22回引用され、Thomson Reuters社の2012年のGastroenterology分野の被引用数上位10%にランクされている。また、その発展性を期待され、金原一郎記念医学医療振興財団、安田記念医学財団、ノバルティス科学振興財団、三菱財団などの研究助成対象となった。	23-1-10	
				(2)												
				(3)												

30	7907	人類遺伝学	疾患の感受性遺伝子多型並びに治療薬不応性遺伝子多型の同定に関する研究 ゲノムワイド関連研究により、日本人の前立腺がん並びに肺非小細胞がんにおいて新規感受性遺伝子多型を同定した。また、補体蛋白 C5 のヒト化モノクローナル抗体(エクリズマブ)は発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の治療薬であるが、C5 の単一ミスセンスヘテロ接合性変異 c.2654G→Aがエクリズマブ不応であり、その頻度が日本人健常者集団の保有率(3.5%)と同じであることを明らかにした。	(1)	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 and *Daigo Y.	Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility.	Nature Genetics	42・10	893-6	2010	10.1038/ng.667.	SS	S	日本人ならびに東アジア民族の肺腺がんのリスク要因探索のために日本人および韓国人集団においてゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、疾患感受性遺伝子座位の TERT (rs2736100)と TP63 (rs10937405)を発見し、TP63 遺伝子多型が東アジア人集団の肺腺がんの発症リスク因子であることを示した。本成果は、肺がん感受性の遺伝学的要因を明らかにしたもので、遺伝医学の領域で最も高く評価されるNature Genetics誌(2010年インパクトファクター 36.377)に掲載された。引き続き、東アジアを含む3つの独立した集団のGWASを行い、新たに3種類の前立腺がん感受性遺伝子座を同定した。本成果は、ゲノム情報に基づく前立腺がん予防の基盤構築に資するものとして高く評価されNature Genetics誌(2012年インパクトファクター 35.209)に掲載された。 　また、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の分子標的薬のエクリズマブは補体蛋白 C5 のモノクローナル抗体製剤であるが，日本人 PNH 患者の一部に反応不良の集団があり、その分子メカニズムは不明であった。日本人 PNH 患者 345 例の遺伝学的な解析から反応不良の11 例の全例で C5 ヘテロ接合性遺伝子変異の存在を発見し、当該変異が日本人健常者の保有率に一致することを解明した。これら成果は、PNH 患者のエクリズマブ治療効果の遺伝的多様性の解明とともに、PNH治療ガイドラインに貢献する成果として高く評価され、臨床医学研究の最高峰のNew England Journal of Medicine(2014年インパクトファクター 55.873)にArticleで掲載された。	23-6-12	
				(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 and *Daigo Y.	Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese.	Nature Genetics	44・4	426-9	2012	10.1038/ng.1104					
				(3)	*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 and Kanakura Y.	Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab.	New England Journal of Medicine	370・7	632-9	2014	10.1056/NEJMoa1311084					
31	7908	人体病理学	サルコイドーシスの病因に関する研究 サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫疾患で、欧米では結核菌がその原因菌として疑われてきたが培養や菌検出には成功していない。日本ではアクネ菌が分離培養されたが皮膚常在菌でもあり原因菌としては特定できなかった。本研究では本菌特異的な単クローン抗体を作製し日本や欧米の約8割の症例で病変部肉芽腫内にアクネ菌を検出し、本菌がサルコイドーシス肉芽腫形成の原因菌であることを示す決定的な証拠となった。	(1)	Mariko Negi, Tamiko Takemura, Josune Guzman, Keisuke Uchida, AsukaFurukawa, Yoshimi Suzuki, Tadatsune Iida, Ikuo Ishige, Junko Minami, TetsuoYamada, Hiroshi Kawachi, Ulrich Costabel and Yoshinobu Eishi1	Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium	Modern Pathology	25	1284-1297	2012	doi: 10.1038/modpathol.2012.80.	S		本研究成果は、原因不明であったサルコイドーシスの原因菌を特定したものである。本常在菌に対するアレルギー素因を有する患者に対して、副作用の強いステロイド中心の治療から抗菌薬等の新たな治療法開発の可能性が期待される。2012年5月の本学プレスリリースを受けて、日本経済新聞(同年5月)や科学新聞(同年6月)等で、「難病の原因特定、抗菌剤を使用する新しい治療法の開発へ」と報道され、本学に全国からサルコイドーシス患者が集まる契機ともなり、抗菌剤治験へと発展している。病理学専門誌Modern Pathology(2012年インパクトファクター5.253)に発表され、21回引用され、Thomson Reuters社の2012年のPathology分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-1-9	
				(2)												
				(3)												
32	7909	実験病理学	幹細胞と老化に関する研究 本研究では、幹細胞を中心とした組織の老化のプログラムの存在とその仕組みをはじめて明らかにした。加齢に伴って毛包幹細胞にDNA損傷応答が起こると、毛包幹細胞の維持に必須であるXVII型コラーゲンが分解され毛包幹細胞の維持が破綻すること、これによって色素幹細胞の維持が破綻し、同時に毛包はミニチュア化して白髪・脱毛へと至ること、さらにその抑制も可能であることを明らかにした。	(1)	Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, Binh NT, Nishie W, Yamazaki S, Nakauchi H, Tanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Yancey K, Shimizu H and *Nishimura EK.	Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells.	Cell Stem Cell	8・2	pp.177-178	2011	10.1016/j.stem.2010.11.029.	SS	S	本研究成果は、幹細胞を中心とした『組織・臓器の老化プログラム』の存在とその仕組み、異なる系譜の幹細胞間の相互作用とこれにもとづく再生・老化の仕組みを世界に先駆けて明らかにしたものである。いずれも極めて先駆的で新規性の高い研究であり、毛包以外の組織の老化の仕組みの解明、加齢関連疾患の治療、先制医療や再生医療にも応用が期待される成果である。本研究の一部は、Cell Stem Cell(2011年インパクトファクター25.421)に掲載され朝日新聞や読売新聞などで報道され注目されたほか、Thomson Reuters社の2011年のCell Biology、Cell&TissueEng分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに最新の成果はScience(2014年インパクトファクター 33.611)に掲載され、新聞各紙やNHKほか各局のニュース番組などで報道されるなど大きな反響があった。本研究から明らかになった成果は、育毛剤や抗白髪剤の開発に繋がることが見込まれるものであり(特許出願中:特願2015-230477)、高齢化社会において大きな経済的効果が期待できる。さらに、本成果は、皮膚の再生や創傷治癒の促進にも繋がるものであることから、高齢者に多くみられる難治性潰瘍や褥瘡の治療に用いる抗潰瘍薬、創傷治癒促進剤の開発へと繋がる成果である。創薬に向けてAMEDの支援を受けて展開し、企業との共同研究を経て治療へと繋げていく予定である。したがって、今後、社会的、経済的な波及効果は年々大きくなっていくものと思われる。また、本研究は、太古より問われてきたヒトが老化する仕組みに対して、皮膚をモデルとして科学的な回答を与えるものである点から、その社会的意義と文化的な意義について次第に認知されるようになると見込まれる。	23-6-13	
				(2)	Matsumura H, Mohri Y, Binh NT,Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J and *Nishimura EK.	Hair follicle aging is driven by transepidermal stem cell elimination via COL17A1 proteolysis.	Science	8・2	pp.6273	2016	10.1126/science.aad4395					
				(3)												

33	7909	実験病理学	LRFの破骨細胞分化制御機能の研究 本研究は骨代謝制御ネットワークを、骨を構成する個々の細胞間から最終的に全身の組織、臓器レベルで解明することを目的として研究計画を立案し、抑制性転写因Leukemia/lymphoma-related factor(が、破骨細胞の分化を分化段階特異的な二層性に制御することを明らかにした。	(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.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	109・7	2561-2566	2012	10.1073/pnas.1116042109	S		抑制性転写因子Leukemia/lymphoma-related factor (LRF) は破骨細胞上に発現しているが、今まで骨代謝における役割はほとんど解明されていなかった。本研究では破骨細胞の分化を分化段階特異的な二層性に制御することを明らかにすることができた。本研究で得られた研究成果は、科学系雑誌で学術的に高く評価される国際雑誌(2012年インパクトファクター9.737)に掲載された。また、2012年ブラジルで開催された権威ある国際学会である国際歯科研究学会(IADR)にて当該研究に関連した発表を行い、travel awardを受賞した。	23-2-5	
				(2)												
				(3)												
34	7909	実験病理学	Cnot3を介した骨粗鬆症を抑制する新しい分子機構の研究 mRNAのポリA尾部を分解し、転写後に遺伝子発現を制御するCcr4-not complexの構成要素であるCnot3はマウス生体において破骨細胞におけるRANK mRNAの安定性を介し骨吸収を抑制する骨量制御因子であり、加齢による骨量減少(骨粗鬆症)においてその抑止因子として働く可能性があることを見出した。	(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, and Noda M.	The stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via Cnot3.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	111・7	2692-2697	2014	10.1073/pnas.1316932111	S		本研究成果は、破骨細胞においてmRNA分解を介し骨量制御が行われることを初めて示した画期的な報告となり、科学系雑誌で学術的に高く評価される国際雑誌 (2014年インパクトファクター9.674) に掲載された。また、ヒトの骨粗鬆症治療へ向けた新たな知見の一つとして、日本経済新聞、朝日新聞、毎日新聞などで報道され、社会的にも広く周知された。なお、2012年日本骨代謝学会、2012年国際歯科研究学会日本部会, 2013年国際歯科研究学会 (IADR) といった権威ある国際学会にて当該研究に関連した発表を行い、受賞した。	23-2-6	
				(2)												
				(3)												
35	7910	寄生虫学	新規住血吸虫症治療薬開発に関する研究 住血吸虫症は代表的な”顧みられない熱帯病(NTD)”であり、今日なお患者数が増加している寄生虫病である。その治療薬は今日ただ一つ用いられているだけであり、薬剤耐性出現が強く懸念されていた。代替薬としていくつか報告はあるが、原料供給の点で問題が大きかった。この研究では合成化合物で強い抗住血吸虫作用を示すものを見いだし、住血吸虫症治療の新規対応を可能とするものである。	(1)	Yusuke Wataya, Hye-Sook Kim, Akiko Hiramoto, Akira Sato, Nobuo Ota, Takashi Kumagai, Rieko Shimogawara, Toshie Taniguchi	Antischistosomal Agent (Patent # 8,927,596)	Hye-Sook Kim			米国特許承認(承認日2015-1-6)		S		住血吸虫症対策には、特効薬であるプラジカンテル(PZQ)による集団駆虫活動がゲイツ財団の資金供与のもとで世界的に進んでいる。しかし、単一薬剤の長期投与による薬剤耐性出現のリスクが懸念されるが代替薬がない。近年、抗マラリア薬であるアルテミシニン系薬剤の住血吸虫に対する作用が注目されているが、これは生薬であることやWHOによるマラリア治療薬としての全面的推奨などにより原料供給に問題があった。この研究では合成化合物の強力な抗寄生虫活性があることが示され、ほ乳動物に対する毒性は極めて低い。主に幼虫に対する殺虫作用が強く、PZQと作用点が異なる。さらに、♀成虫に対しては産卵活性を著明に低下させ、住血吸虫の生活史を遮断すると共に、虫卵に起因する宿主病理発現を予防する作用も持つ。即ち、治療薬と同時に予防薬としてのユニークな利用価値を持ち、大きなインパクトを与えるものである。	23-1-10	
				(2)												
				(3)												
36	7912	ウイルス学	成人T細胞白血病(ATL)の発癌機序の解明に関する研究 成人T細胞白血病(ATL)では転写因子NFκBが恒常的に活性化しており腫瘍化に重要な役割を果たしているが、その活性化機序は原因ウイルス側の要因だけでは説明できず、長年の謎であった。本研究は、宿主側の抗ウイルス因子の一つがNFκB活性化に関与することを初めて示し、ATLの発癌機序の理解に新しい概念を導入した。	(1)	Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. & Kannagi, M.	Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NFkappaB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells.	Leukemia	29	1425-1444	2015	10.1038/leu.2015.1	S		成人T細胞白血病(ATL) は、日本に多いウイルス性の悪性リンパ腫瘍である。ATL細胞では転写因子NFκBが恒常的に活性化しており腫瘍化の要因である。従来、原因ウイルス(HTLV-1)のTax蛋白がこの活性化の担い手であると説明されてきたが、Tax陰性のATL細胞にもNFκB活性化が認められるに至り、その機序は再び不明となっていた。本研究では、謎であったTax非依存性のNFκB活性化機序に、本来ウイルスRNAに反応して抗ウイルス効果を発揮するはずのインターフェロン応答因子PKRが関与することを見出した。これは、これまでウイルス側の要因で説明されてきたHTLV-1の発癌機序に、実は自然免疫を担う宿主因子が関与する可能性を初めて示し、従来の概念を変える内容である。本論文は白血病の研究領域で学術的に高く評価される雑誌Leukemia(2014年インパクトファクター 10.431)に掲載された。	23-1-11	
				(2)												
				(3)												

37	7913	免疫学	成人T細胞白血病（ATL）に対する治療ワクチンの開発研究 ATLは、九州沖縄に多いウイルス性の悪性リンパ腫瘍であり予後不良として知られる。本研究では、原因ウイルスHTLV-1のTax抗原を認識する免疫T細胞が抗腫瘍効果を持つことを示し、標的抗原の最小単位（エピトープ）を同定した。さらに、これらのペプチドを基に治療ワクチンを開発し、国内共同研究で臨床試験を行った。	(1)	原嶋奈々江、神奈木真理、田野崎隆二	「HLA-A11拘束性Tax特異的抗腫瘍エピトープ」（国内特許第5176099号）	特許権者　東京医科歯科大学			平成25年1月18日、国内特許取得		S		成人T細胞白血病（ATL）は、化学療法後の再発頻度が高く予後不良である。最近の造血幹細胞移植により寛解したATL患者の臨床検体から、免疫細胞の標的抗原となる原因ウイルスHTLV-1のTax蛋白の最小アミノ酸配列（エピトープ）を同定した（Journal of Immunologyに論文発表）。検体から同定されたエピトープは、抗腫瘍ワクチン開発に貢献する可能性が高い。エピトープについて特許出願を行い、一部は既に国内特許を取得し、企業とライセンス契約した。また、他施設との共同で、世界で初めてATL患者を対象としたワクチン療法の臨床研究を実施し、良好な結果を得た。British Journal of Haematology（2014年インパクトファクター 4.711）。治験段階に至っている。日本経済新聞で報道された。本研究は、HTLV-1感染者に対するATL予防方法開発へも発展すると期待される。	23-1-12	
				(2)	玉井洋太郎、長谷川温彦、神奈木真理、田野崎隆二.	「HLA-DR1拘束性HTLV-1 Tax特異的CD4+T細胞エピトープ」（特願2013-002127）	出願人　東京医科歯科大学			平成25年1月9日出願						
				(3)	Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (corresponding author), Uike, N. Okamura, J.	Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study.	British Journal of Haematology	169	356-367	2015	10.1111/bjh.13302				
38	7913	免疫学	吸血ダニに対する新たな生体防御メカニズムの解明 吸血ダニ（マダニ）は、人間や動物に寄生し吸血するのみではなく、細菌・ウイルス・原虫などの病原体を媒介することで重篤な感染症を引き起こすため、臨床的にも畜産の上でも極めて重要な寄生虫の1つである。本研究は、好塩基球を特異的に除去できる遺伝子改変マウスを独自に開発、これを解析することで、マダニに対する抵抗力の獲得に好塩基球が必須の役割を果たしていることを明らかにした。	(1)	Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H.	Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks.	The Journal of Clinical Investigation	120・8	2867-2875	2010	10.1172/JCI42680	SS		本研究は、ライム病など人畜共通感染症と呼ばれる重篤な感染症を媒介するマダニへの耐性の獲得に、好塩基球が必須の役割を果たすことを、世界に先駆けて明らかにしたもので、総合医学研究領域で学術的に高く評価される雑誌The Journal of Clinical Investigation（2010年インパクトファクター14.152）に掲載され、現在までに80回引用された。これは、Thomson Reuters社の2010年のMedResExp分野上位10%にランクされている。また、重要な学術的研究成果として、Science誌のホームページやBritish Society for Immunology（英国免疫学会）のCommentary欄でも紹介された。加えて本研究は、ダニ媒介感染症の予防法やダニに対するワクチンの開発につながる成果として、日経産業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-1-13	
				(2)												
				(3)												
39	7913	免疫学	好塩基球の関与する新規アレルギー制御機構の解明 近年、先進諸国において花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息といったアレルギー患者数が増加し、大きな社会問題となっている。しかしその病態メカニズムには不明な点が多く、根治治療も確立されていない。本研究は、本来炎症を惹起する炎症性単球が、アレルギー病巣において好塩基球の産生するインターロイキン4の作用を受けて、M2型マクロファージに変化し炎症を抑制することで、アレルギーを終焉に向かわせることを明らかにした。	(1)	Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Mukaida N, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H.	Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4.	Immunity	38・3	570-580	2013	0.1016/j.immuni.2012.11.014	SS		本研究は、好塩基球の産生するインターロイキン4と、それにより変化したM2型マクロファージ（抗炎症性マクロファージ）が、アレルギーの終焉に重要な役割を果たすことを世界に先駆けて明らかにしたもので、免疫学研究領域で学術的に高く評価される雑誌Immunity（2013年インパクトファクター19.748）に掲載され、51回引用された。これは、Thomson Reuters社の2010年のImmunology分野の被引用数上位10%にランクされている。また、アレルギーの終焉メカニズムの一端を明らかにする重要な学術的成果として、NatureJapanJobsの特集記事、科学技術振興機構（JST）news、Newton、キャリアブレインニュースでも紹介された。加えて本研究は、先進諸国で社会問題となっているアレルギー（花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎）の根治療法開発につながる成果として、毎日新聞、日経産業新聞、河北新報、日刊工業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-1-14	
				(2)												
				(3)												
40	7913	免疫学	消化管寄生虫に対する生体防御の新たな仕組みの解明 消化管寄生虫は現在でも世界人口の約1／3に感染し、開発途上国を中心として人々に大きな健康被害をもたらしている。しかしながら、その病態メカニズムは不明な点も多く、有効なワクチンの開発には至っていない。本研究は、消化管寄生虫の一種である鉤虫のマウス感染症モデルを用いて解析を行った。その結果、鉤虫が体内に侵入する際、好塩基球が中心となって皮膚で幼虫を駆除するという新たな生体防御メカニズムを明らかにした。	(1)	Obata-Ninomiya K, Ishiwata K, Tsutsui H, Nei Y, Yoshikawa S, Kawano Y, Minegishi Y, Ohta N, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H.	The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths.	The Journal of Experimental Medicine	210・12	2583-2595	2013	10.1084/jem.20130761	SS		本研究は、消化管寄生虫が体内に侵入する際、その幼虫を好塩基球が主体となり皮膚で食い止めるという新しい仕組みを世界に先駆けて明らかにした。これは従来知られていた消化管からの成虫排除とは全く異なる、新たな生体病御システムであり、本研究成果は免疫学研究領域で学術的に高く評価される雑誌The Journal of Experimental Medicine（2013年インパクトファクター13.912）に掲載され、25回引用され、Thomson Reuters社の2013年のImmunology、MedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。また、重要な学術的研究成果として、科学技術振興機構（JST）news、科学新聞でも紹介された。加えて本研究は、消化管寄生虫感染症の予防法やワクチン開発の足がかりになる成果として、日経産業新聞で報道され、広く社会にも周知された。	23-1-15	
				(2)												
				(3)												

41	7913	免疫学	樹状細胞の分化・機能研究 樹状細胞は生体内で最も強力な抗原提示能をもつ。本研究では、樹状細胞のみを大量に生み出す源細胞の同定に成功した。また、新たな樹状細胞の機能として、腸粘膜においてIgAの産生を効率よく誘導する仕組み、重篤な炎症時に過剰な免疫反応による組織傷害を抑制して個体の死を回避する仕組みを明らかにした。	(1)	Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M and *Ohteki T.	Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independentIgA induction.	Immunity	34・2	247-257	2011	10.1016/j.immuni.2011.02.002	SS	S	近年、感染症やがんワクチンの標的細胞として樹状細胞の重要性がクローズアップされており、樹状細胞だけを数多く生み出す前駆細胞を同定した成果は、樹状細胞分化系譜を書き換え免疫学・血液学分野にインパクトを与えるだけでなく、同細胞を用いた新たな予防・治療技術開発へ繋がるものである。また、腸粘膜において樹状細胞がIgAの産生を効率よく誘導する仕組みを明らかにした成果は、治療戦略上、前述の樹状細胞前駆細胞同定の成果と相乗効果の期待できるものである。さらに、過剰な免疫応答を抑制する樹状細胞の機能を解明した成果は、サイトカインストームなど過剰な免疫応答を伴う感染症に対する新たな診断法・治療法開発のヒントになるものである。また、病原体側の視点に立つと共生戦略の1つと考えられ、慢性感染成立機序に新たな生物学的視点を提供するものである。これらの成果は、免疫学領域で高く評価される雑誌Immunity（2011年インパクトファクター21.637、2013年インパクトファクター19.748）に掲載され、3報とも同号のPreviewで紹介されたほか、それぞれ、Thomson Reuters社のImmunology分野の被引用数上位10%にランクされている。それら論文に関する記事が、日本経済新聞、読売新聞、科学新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞などなどで報道された。	23-6-14	○
				(2)	Ohyagi H, Onai N, Sato T, Yotsumoto S, Liu J, Akiba H, Yagita H, Atarashi K, Honda K, Roers A, Müller W, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Takahashi N, Hirokawa M, Matsushima K, Sawada K and *Ohteki T.	Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses.	Immunity	39・3	584-598	2013	10.1016/j.immuni.2013.06.019					
				(3)	Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba K and *Ohteki T.	A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential.	Immunity	38・5	943-957	2013	10.1016/j.immuni.2013.04.006					
42	8002	応用薬理学	宿主のタンパク質リン酸化酵素を標的とする抗ウイルス薬の開発 宿主のタンパク質リン酸化酵素CDK9を阻害すると、ウイルス増殖は抑制されるが、宿主の細胞の増殖などには影響がないことを見出した。そして、CDK9を薬効標的として創薬開発研究を行い、FIT-039を見出した。FIT-039はCDK9を選択的に阻害することによりさまざまなウイルスの増殖を抑制し、アシクロビル耐性ヘルペスウイルスを感染させたマウスに対しても治療効果を示した。	(1)	Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Isao Kii, Suguru Yoshida, Kei Iida, Hiroyuki Sakai, Minako Abe, Toshiaki Tsubota, Nobutoshi Ito, Takamitsu Hosoya and *Masatoshi Hagiwara.	CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses.	The Journal of Clinical Investigation	124・8	3479-3488	2014	10.1172/JCI73805	SS	S	本研究成果は、宿主のリン酸化酵素CDK9がウイルスの増殖に関与していることを突き止めてその阻害剤が抗ウイルス薬として有効であることを示したもので、臨床医学やそれに近い基礎医学の領域で高く評価される The Journal of Clinical Investigation誌（2014年インパクトファクター13.262）に掲載された。 また、この阻害剤が広汎なウイルス性疾患の治療薬となる可能性があるばかりでなく、既存薬に耐性を有するウイルスに対しても効果が期待できることを示す研究成果として京都大学からプレスリリースされ、朝日新聞、京都新聞、産経新聞、日刊工業新聞、日本経済新聞、読売新聞および科学新聞に掲載されて、広く社会に周知された。	23-6-15	
				(2)												
				(3)												
43	8102	衛生学・公衆衛生学	大規模災害発生後の中長期的な公衆衛生課題 本研究は、東日本大震災後の人口動態統計、医療費統計、介護費統計に基づき、中長期的な保健医療、公衆衛生ニーズを分析したものである。数量データに基づく多面的な数量評価に基づき、今後の国内外の大規模災害発生に備える危機管理体制の整備にかかわる総合的な提案の根拠のひとつとなったものである。	(1)	Uchimura M, Kizuki M, Takano T, Morita A, Seino K.	Impact of the 2011 Great East Japan Earthquake on community health: ecological time series on transient increase in indirect mortality and recovery of health and long-term-care system.	J Epidemiol Community Health	68	874-882	2014		S	S	【学術的意義】 大規模災害後の、災害直後の被害だけでなく、中長期にわたる保健医療、公衆衛生ニーズについて、小地域単位の報告があるが、被災地域全体への影響の学術的評価は少ない。特に、被災直後の被害に注目する報告が主であり、中長期の保健医療、公衆衛生に関する分析は、ほとんど行われていない。(1)の研究は、2011年の東日本大震災による被災三県（岩手、宮城、福島）の60 歳以上の住民の“震災直接死”以外の死因、死亡率、医療機関の介護施設等の利用状況の変化を震災後1年以上に亘って調査し、巨大震災が被害地域に及ぼした医療・福祉への影響を明らかにした疫学研究である。災害時の公衆衛生の研究として、国内外の大規模災害発生時の健康危機管理の基礎となる学術データを提供している。本研究は、公衆衛生環境医学分野247誌中21位のトップ専門誌（2014年インパクトファクター 3.501）に発表された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究に関連して、大規模災害発生後の中長期的な公衆衛生課題についてとりまとめた、「災害における公衆衛生的な活動を行う支援組織の創設に係る研究」（厚生労働科学研究・地球規模保健課題推進研究事業）は、2014年3月に報告書を公表し、「災害時健康危機管理支援チーム（仮称）」の創設を提案した。また、東日本大震災の復旧・復興への提言（技報堂出版）に、「地域再生モデルとしての健康都市づくり」を分担執筆して公表した。さらに、2014年2月に災害支援パブリックヘルスフォーラムと共同で公開シンポジウムを開催し、「災害時の健康危機管理支援の展開～DHEAT設立の提案～」を行った。これらの研究活動は、朝日新聞その他で紹介され、全国保健所長会、全国衛生部長会における行政的な検討に展開されている。災害時の公衆衛生活動を展開するための制度化、人材育成制度の具体的な検討の展開に寄与している。	23-1-18	
				(2)												
				(3)												

44	8202	消化器内科学	一個の幹細胞から、傷ついた大腸の再生に成功 世界で初めてマウス大腸上皮細胞の初代培養に成功した。さらに、上皮の幹細胞から1個の幹細胞の単離を行い、多数の上皮細胞を作成することにも成功した。この細胞をマウス大腸の潰瘍に散布すると移植細胞が大腸粘膜に生着し、粘膜を再生することを明らかとした。その結果、潰瘍の改善を認めたことから再生医療への可能性を示した。	(1)	Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M.	Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell.	Nature Medicine	18	618-623	2012	10.1038/nm.2695	SS		本研究成果は、大腸上皮細胞の培養及び移植が可能であることを示したものである。体外で、腸内の構造を保ったまま培養することはこれまで不可能であったが、本研究にて可能となり、上皮細胞の研究ツールとして非常に有用であることが評価された。さらにこの細胞は大腸粘膜に移植して正常の細胞として機能することが明らかとなり細胞移植による再生医療への可能性を評価された。そのため、学術的に高く評価される雑誌Nature Medicine（2012年インパクトファクター22.864）に掲載され、102回と高頻度に引用されており、Thomson Reuters社のBiochemistry、Cell Biology、MedResExp分野の上位10%にランクされている。また、難病（厚生労働省特定疾患）に指定されている炎症性腸疾患の再生医療が可能になることを示唆する成果として、朝日新聞、毎日新聞、NHKニュース、TBSニュースなどの新聞・テレビで報道され、社会にも広く周知された。	23-1-19	
				(2)	渡辺　守、中村哲也	大腸上皮幹細胞の単離・培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術（国際出願番号:PCT/JP2012/006897）（特許公開番号:WO2013/061608）	出願人：国立大学法人東京医科歯科大学			2012/10/26					
				(3)												
45	8202	消化器内科学	大腸に続き、小腸幹細胞の移植実験に成功 体外に取り出し培養した腸上皮の幹細胞を再びマウスの腸組織へ移植する技術を応用し、小腸上皮の幹細胞をマウス大腸組織に移植することに成功した。その結果、小腸幹細胞が体内で上皮組織を構築できること、そしてその際異なる場所においても小腸上皮としての特性を保持することを示した。この成果は、腸の幹細胞を用いる再生医療の基礎となるとともに、小腸腸上皮幹細胞が固有性を保つ機構に関する新知見を示すものである。	(1)	Fukuda M, Mizutani T, Mochizuki W, Matsumoto T, Nozaki K, Sakamaki Y, Ichinose S, Okada Y, Tanaka T, Watanabe M, Nakamura	Small intestinal stem cell identity is maintained with functional Paneth cells in heterotopically grafted epithelium onto the colon.	Genes & Development	28	1752－1757	2014	10.1101/gad.245233.114	SS		本研究では、独自に開発した細胞移植技術を発展させ、培養した小腸上皮幹細胞を消化管組織へ移植することに初めて成功した。その結果、小腸の上皮幹細胞が体内で上皮組織を再生可能であることを明瞭に示した。さらに、異所移植によっても小腸上皮がその固有性を失うことなく維持されたことは、消化管上皮幹細胞が有する固有性の維持機構についても新しい知見を提示するものである。本成果は学術的に高い評価を受ける雑誌（2014年インパクトファクター10.798）に掲載された。また、小腸機能の喪失により重篤な症状を呈するさまざまなヒト疾患に対して、再生医療の手法が有効な治療となる可能性を示すものであり、朝日新聞などのメディアにも取り上げられ社会にも広く周知されることとなった。	23-1-20	
				(2)												
				(3)												
46	8202	消化器内科学	クローン病における低侵襲病変評価法に関する研究 MRIは侵襲の少ない検査であり、クローン病に対する大腸病変の画像評価に有用である。しかし、深部小腸における病変評価は不明であった。本研究では小腸内視鏡を用いて、世界で始めてMRIの小腸所見と内視鏡の所見を直接比較し、小腸に対するMRIの画像診断を確立した。本研究によりクローン病治療方針の決定に際してこの画像診断が有益であることを示した。	(1)	Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M.	Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of the Small Intestine in Patients With Crohn's Disease.	Gastroenterology	147	334-342	2014	10.1053/j.gastro.2014.04.008	SS		本研究成果は、MRIのクローン病に対する小腸病変の画像診断について明らかにした。これまで、体の一番奥にある小腸の病変評価は負担を伴う内視鏡のみであり、頻回の検査は難しい状況であった。MRIは侵襲が少なく、小腸の病変を経過を追って評価することが可能となったことから学術的な意義が高いと思われる。そのため、本論文は消化器領域で最も評価の高い学術誌Gastroenterology（2014年インパクトファクター16.716）に掲載されたほか、Thomson Reuters社のGastroenterology分野の上位10%にランクされている。また、難病(厚生労働省特定疾患)に指定されているクローン病の画像評価が大きく進歩したことから、読売新聞などの新聞で報道され、社会にも広く周知された。	23-1-21	
				(2)												
				(3)												
47	8202	消化器内科学	治療抵抗性C型肝炎における自然免疫機構の解明 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療成績は50%に満たなかった。本研究では、治療抵抗例ではインターフェロンに対する自然免疫の応答不全があり、さらにこれらの応答不全は宿主のIL28B遺伝子近傍の一遺伝子多型に規定されていることを明らかとした。一方、C型肝炎ウイルスは自己のNS4Bを用いて自然免疫応答に関わる分子STINGを標的として宿主自然免疫を攪乱する新たな治療抵抗性メカニズムを発見した。	(1)	Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N.	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatology	55	20－29	2012	doi: 10.1002/hep.24623	S		本研究は、治療不応例では宿主因子としては遺伝子多型に規定されるインターフェロンに対する自然免疫不全が強く関わり（研究1）、ウイルス因子としてはウイルス蛋白による新たな宿主自然免疫攪乱機構が関与していること（研究2）を示したものであり、宿主側・ウイルス側の両面から治療抵抗性機序を解明したものである。いずれの研究成果も、肝臓研究領域で学術的に高く評価される雑誌Hepatology（2013年インパクトファクター 11.190）に掲載され、それぞれ28回、16回引用され、Thomson Reuters社の該当分野の被引用数上位10%にランクされているほか、日本肝臓学会から学会賞を受賞している。本研究成果はインターフェロン治療の限界を示すものであり、本知見に基づき、自然免疫を攪乱するウイルス蛋白を直接阻害する経口剤の開発が進み、自然免疫の応答性に大きく依存しないインターフェロン・フリー治療の臨床応用に繋がった。	23-1-22	
				(2)	Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M	Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity.	Hepatology	57・1	46-58	2013	doi: 10.1002/hep.26017.						
				(3)												

48	8202	消化器内科学	クローン病発症に関わる遺伝子の新たな機能を発見 クローン病は罹患者数が増加し続けている原因不明の炎症性腸疾患の難病である。クローン病に強く関与する遺伝子であるTNFAIP3がオートファジー（細胞自己消化）を調節し、免疫応答活性化と炎症亢進に寄与するヘルパーT細胞の生死を決めていることを見いだした。本研究によりオートファジー誘導がクローン病の原因の1つである可能性を発見した。クローン病の病態解明の新たな切り口を見いだした。	(1)	Matsuzawa Y, Oshima S, Takahara M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Kobayashi M, Nibe Y, Nozaki K, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Ma A, Watanabe M	TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by restricting MTOR and promoting autophagy	Autophagy	11・7	1052-1062	2015	DOI:10.1080/15548627	S		クローン病の感受性遺伝子の中にはオートファジー関連分子が含まれているが、クローン病病態におけるオートファジーの関与は未解明であった。クローン病感受性遺伝子の中で、オートファジーを抑制すると報告されているTNFAIP3の機能解析を行い、ゲノムワイド関連解析によりクローン病の本質に関わる可能性が示唆されていたオートファジーとの関連を明らかにした。この研究成果は細胞生物学分野で評価の高い専門誌である Autophagy（2014年インパクトファクター 11.753）に掲載され、大学からプレスリリースされた。クローン病感受性遺伝子による新たな機能を見いだした本研究成果は、クローン病に対する新たな診断・治療法開発への展開が期待できるものと考えらる。	23-1-23	
				(2)												
				(3)												
49	8203	循環器内科学	アディポネクチンやマクロライド系抗生剤の心保護効果についての研究 心不全に対する対症療法は以前と比較して大きく進歩しているが、心筋障害を改善する直接的な治療法は開発途上の段階である。研究成果(1)では、拡張型心筋症の原因のひとつである心筋炎の病状改善にマクロライド系抗生剤clarithromycinが心筋炎の有用であることを示した。研究成果(2)では、アディポネクチンには抗癌剤doxorubicinによる心筋障害から心臓を保護する作用があることを証明した。	(1)	Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity.	Heart	96・7	523-527	2010	10.1136/hrt.2009.188094	S		本研究成果は、難治性疾患である心不全の発症メカニズムに直接作用する効果的な薬剤の開発に大きく貢献するものである。研究成果(1)は、マクロライド系抗生剤clarithromycinがMMP-9の抑制を介して心筋炎の病状改善に有用であることを示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Heart（2010年インパクトファクター 4.706）に掲載された。12回引用されている。また研究成果(2)は、アディポネクチンには抗アポトーシス作用を介したdoxorubicinによる心筋障害から心臓を保護する作用があることを示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Cardiovascular Research（2011年インパクトファクター 6.064）に掲載された。31回引用されている。今後、本研究成果が臨床応用されることが期待される。	23-1-24	
				(2)	Konishi M, Haraguchi G, Ishihara T, Ohgashi H, Saito K, Nakano Y, Isobe M	Adioponectin protects doxorubicin-induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK upregulation in mice.	Cardiovascular Research	89・2	309-319	2011	10.1093/cvr/cvq335					
				(3)												
50	8203	循環器内科学	高安動脈炎の新規診断法についての研究 高安動脈炎は原因不明の大動脈に炎症をきたす疾患であるが、特異的な診断法や治療後の再発の有無についての判断法が確立していないのが問題である。研究成果(1)では、pentraxin3が高安動脈炎のバイオマーカーとして有用であることを示した。また、研究成果(2)では高安動脈炎の再発を発見するのにFDG-PETが有用であることを示した。	(1)	Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M	Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker.	Journal of the American College of Cardiology	57・16	1712-1713	2011	10.1016/j.jacc.2010.10.058	SS		本研究成果は、原因不明の難治性全身性疾患である高安動脈炎のより確実な診断や治療後の再発の有無についてのより有効な判断法の開発に大きく貢献するものである。pentraxin3が高安動脈炎のバイオマーカーとして有用であることを示した研究成果(1)は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Journal of the American College of Cardiology（2011年インパクトファクター 14.156）に掲載され、15回引用された。高安動脈炎の再発を発見するのにFDG-PETが有用であることを示した研究成果(2)は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌JACC: Cardiovascular Imaging（2012年インパクトファクター 6.164）に掲載され、29回引用され、Thomson Reuters社の2012年Cardiac Radiology分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-1-25	
				(2)	Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M	Role of FDG-PET/CT and Utility of Maximum Standard Uptake Value in Takayasu Arteritis: Sensitive Detection of Recurrence.	JACC: Cardiovascular Imaging	5・4	422-429	2012	10.1016/j.jcmg.2012.01.013					
				(3)												
51	8205	腎臓内科学	生活習慣病を伴う高血圧に有効な新規治療薬開発の研究 腎臓での塩分再吸収の増加や血管トーヌスの亢進をもたらすSPAKキナーゼの活性亢進は、塩分感受性高血圧の原因となることが知られている。本研究は薬剤リポジショニングの観点から、抗寄生虫薬のクロサンテルがSPAKキナーゼの活性を阻害することを発見した。SPAKキナーゼ阻害剤は、利尿作用と血管拡張作用を併せ持つ新しい降圧剤として期待できる。	(1)	Kikuchi E, Mori T, Zeniya M, Isobe K, Ishigami-Yuasa M, Fujii S, Kagechika H, Ishihara T, Mizushima T, Sasaki S, Sohara E, Rai T, Uchida S.	Discovery of Novel SPAK Inhibitors That Block WNK Kinase Signaling to Cation Chloride Transporters	Journal of the American Society of Nephrology	26・7	1525-1536	2014	10.1681/ASN.2014060560.	SS		高血圧患者とそれに伴う合併症は年々増加しており、降圧剤の需要は高まっている。今回発見したSPAKキナーゼを効果的かつ特異的に阻害する化合物が異なるソースから見つかり、その構造が類似していた事は、化合物の最適化を行う上で有用な情報であり、重要な研究成果であるといえる。既存のキナーゼ阻害薬の多くがATP競合性であり、特異性の確保の困難さから実用化が難しい ことを考えると、今回発見された化合物がATP非競合性にSPAKキナーゼを阻害することは大きな利点であると言える。この研究成果は腎臓疾患研究分野において高く評価されている国際科学誌Journal of American Society of Nephrology（2014年インパクトファクター 9.343）に掲載された。また、日刊工業新聞で報道された。	23-1-27	
				(2)												
				(3)												
52	8205	腎臓内科学	多発性嚢胞腎の増悪メカニズム解明の研究 常染色体優性多発性嚢胞腎の原因遺伝子としてはPolycystin-1 (PC-1)が多数を占めるが、その発生や進展の制御因子は未だ不明である。本研究において、小胞体に局在するAQP11 を欠損したマウスではPC-1が正常に機能できないために、多発性嚢胞腎が発生・進展することを明らかとし、小胞体の機能低下を引き起こす病態や刺激を避けることが、多発性嚢胞腎の進行を送らせる可能性があることを示した。	(1)	Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Chiga M, Rai T, Ishibashi K, Horie S, Su X, Zhou J, Sasaki S, Uchida S.	Aberrant glycosylation and localization of polycystin-1 cause polycystic kidney in AQP11 knockout mice	Journal of the American Society of Nephrology	25 ・12	2789-99	2014	10.1681/ASN.2013060614.	SS		常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者は、日本に3万人もおり、透析導入患者の3%を占める事が知られている。本研究により、多発性嚢胞腎の発生と進展における小胞体の重要性が解明された。小胞体の機能低下を引き起こす恐れのある環境因子、例えば糖尿病や感染などが、多発性嚢胞腎の増悪因子となる可能性があると考えられる。すなわち、これらを避けることが多発性嚢胞腎患者の予後の改善や、透析患者減少による医療費削減につながりうる。さらに、小胞体の機能維持が新たな創薬ターゲットにもつながりうる重要な研究と考えられる。この研究結果は、腎臓疾患研究領域で学術的に高く評価される国際科学誌Journal of American Society of Nephrology（2014年インパクトファクター 9.343）に掲載された。また、日経産業新聞による報道もおこなわれ、社会にも周知された。	23-1-28	
				(2)												
				(3)												

53	8205	腎臓内科学	タンパク分解を介した新しい塩分感受性調節機構解明の研究 塩分感受性高血圧を呈する偽性低アルドステロン症II型(PHAII)の新規原因遺伝子KLHL3の遺伝子改変マウスを作製し、KLHL3変異によりWNK蛋白が分解されずに蓄積してWNKの働きが強まり、塩分貯留を起こす事を解明した。さらに血管平滑筋ではアンジオテンシンIIがKLHL2の選択的オートファジーを誘導し、WNK3蛋白分解が減弱することで血管収縮を起こすという新たな分子機序を発見した。	(1)	Susa K, Sohara E, Rai T, Zeniya M, Mori Y, Mori T, Chiga M, Nomura N, Nishida H, Takahashi D, Isobe K, Inoue Y, Takeishi K, Takeda N, Sasaki S, Uchida S	Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice.	Human Molecular Genetics	23・19	5052-5060	2014	10.1093/hmg/ddu217	SS		本研究には腎臓遠位尿細管において塩分取込みの主要な調節因子であるWNKキナーゼが、生体内でCUL3/KLHL3複合体によって分解を受ける事で機能調節されていることが明らかにした初めての報告であり、Human Molecular Genetics(2014年 インパクトファクター(IF)6.393)に掲載され、この論文は、Thomson Reuters社の2014年におけるBiochemistry、Genetics分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに、アンジオテンシンIIによる血管収縮の過程に、WNK3を分解する分子であるKLHL2の選択的オートファジーが関与する事で、血管平滑筋のWNK3-SPAK-NKCC1シグナルが亢進することを解明し、Journal of American Society of Nephrology(2014年IF 9.343)に掲載されたほか、今後の高血圧治療の進歩が期待される成果であり、2014年9月QLifePro医療ニュース、と2015年1月日刊工業新聞web版で報道された。	23-1-29	
				(2)	Zeniya M, Morimoto N, Takahashi D, Mori Y, Mori T, Ando F, Araki Y, Yoshizaki Y, Inoue Y, Isobe K, Nomura N, Oi K, Nishida H, Sasaki S, Sohara E, Rai T, Uchida S.	Kelch-Like Protein 2 Mediates Angiotensin II-With No Lysine 3 Signaling in the Regulation of Vascular Tonus.	Journal of the American Society of Nephrology	26・9	2129-2138	2015	10.1681/ASN.2014070639					
				(3)												
54	8206	神経内科学	孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)動物モデルの研究 カニクイザルの頸髄前角にウイルスベクターで野生型ヒトTDP-43を過剰発現させることにより、進行性の前肢運動麻痺と、TDP-43の細胞質への異常局在と凝集体形成および核の染色性低下という、孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者類似の病理変化の再現に世界で初めて成功した。このモデル動物作製の成功により、治療法の全くないALSの病因解明や治療法開発に有用と期待できる。	(1)	Uchida A1, Sasaguri H, Kimura N, Tajiri M, Ohkubo T, Ono F, Sakaue F, Kanai K, Hirai T, Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Yamamoto M, Yokota S, Kubodera T, Tomori M, Sakaki K, Enomoto M, Hirai Y, Kumagai J, Yasutomi Y, Mochizuki H, Kuwabara S, Uchihara T, Mizusawa H, Yokota T.	Non-human primate model of amyotrophic lateral sclerosis with cytoplasmic mislocalization of TDP-43	Brain	135(Pt 3)	833-846	2012	10.1093/brain/awr348	SS		本研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働省科学研究費、厚生労働省研究難治疾患克服研究事業(病態に根ざしたALSの新規治療法開発研究)などの支援のもとで行われたもので、その研究成果は、神経科学研究領域で学術的に高く評価される雑誌である国際科学誌Brain(2012年インパクトファクター 9.915)に、2012年1月オンライン版で発表され、27回引用され、Thomson Reuters社の2012年Neurosciences、Clinical Neurology分野の被引用数上位10%にランクされている。本研究内容は、朝日新聞、産経新聞、日本経済新聞などでも報道され、社会的にも注目された。 脊髄前角運動神経細胞と大脳運動野1次神経細胞にTDP-43タンパクの異常局在を再現した、世界初のALSサルモデル作製の成功により、神経難病であるALSの病因解明や治療法開発に有用と期待される。	23-1-30	
				(2)												
				(3)												
55	8206	神経内科学	小脳が主役を果たす運動学習の定量化研究 記憶には、ヒトの名前や出来事の記憶など大脳が主として関わる宣言的記憶(通常に言う「記憶」)と、ピアノを弾くなど体で覚える記憶(運動学習)があり、後者は小脳が関わることで知られている。本研究ではプリズムをつけてタッチパネル上の指標を触るタスクを利用して運動学習を評価し定量化できる世界初の機器を開発した。この機器で脳老化の判定や神経疾患患者の重症度評価にも用いられることが明らかとなった。	(1)	Hashimoto Y, Honda T, Matsumura K, Nakao M, Soga K, Katano K, Yokota T, Mizusawa H, Nagao S, Ishikawa K.	Quantitative evaluation of human cerebellum-dependent motor learning through prism adaptation of hand-reaching movement.	PLoS ONE	10・3	e0119376.	2015	doi: 10.1371/journal.pone.0119376. eCollection 2015.	S	S	本研究は文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」の支援の下に行われ、その研究成果は、様々な領域の科学者に読まれている雑誌PLoS ONE(2014年インパクトファクター 3.234)に発表された。プレスリリースを行い日刊工業新聞、Science Portal、認知症ネットなどでも報道された。本研究の成果は、種々の学会で多数の専門家からも高く評価され、学内においては、CBIR若手インスパイアシンポジウム(2014年2月開催)で筆頭著者が最優秀賞を授与した。 本機器開発は、新規性に富むため特許出願を行った。米国、欧州、中国、台湾などにて公開を行った。また社会経済的には、本学知的財産本部の指導で量産化を目指す共同研究を行い、大阪商工会議所ならびにBioJapanでの技術紹介を行った結果、6社の応募があり、最終的に大手企業1社と医療機器としての普及を目指す共同研究を開始するに至った。	23-1-31	
				(2)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一	脳機能評価システム及び脳機能評価方法(①特願2012-192339、②特願2012-193894)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一			①2012年8月31日 ②2012年9月4日						
				(3)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一、橋本祐二、本多武尊	脳機能評価システム及び脳機能評価方法(PCT/JP2013/073344)	石川欽也、水澤英洋、永雄総一、橋本祐二、本多武尊			2013年 8月30日						
56	8207	代謝学	異所性脂肪蓄積の新たな分子機構に関する研究 過栄養や運動不足等のライフスタイルの欧米化に伴って、我が国においても肥満が急増している。体脂肪量が増加すると、肝臓等の非脂肪組織においても脂肪が蓄積し(異所性脂肪)、糖尿病等の誘因となる。本研究では、生体の感染防御に重要な病原体センサー分子のMincle(ミンクル)が、肥満の脂肪組織において慢性炎症を惹起し、脂肪肝やインスリン抵抗性をもたらすことを見出した。	(1)	M. Tanaka, K. Ikeda, T. Suganami, C. Komiya, K. Ochi, I. Shirakawa, M. Hamaguchi, S. Nishimura, I. Manabe, T. Matsuda, K. Kimura, H. Inoue, Y. Inagaki, S. Aoe, S. Yamasaki, Y. Ogawa	Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis.	Nature Communications	5	4982	2014	doi: 10.1038/ncomms5982.	SS		最近、非脂肪組織に蓄積する脂肪異所性脂肪が肥満に合併する臓器障害の原因として注目されている。異所性脂肪は"第三の脂肪"とも呼ばれ、NHK総合テレビ・追跡　A to Z 「肥満は悪くない？」(2010年3月放送)などで取り上げられ、社会的関心も高い。本研究成果は異所性脂肪蓄積の新たな分子機構を明らかにしたものであり、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications(2014年インパクトファクター11.470)に掲載された。本研究は、生体の感染防御に重要な病原体センサーMincle(ミンクル)が、非感染性の慢性炎症においても主要な役割を担うことを初めて明らかにしたものである。本研究の成果により、ミンクルを標的とするメタボリックシンドロームの新しい治療戦略の可能性が期待され、日本経済新聞、産経新聞、科学新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-1-32	
				(2)												
				(3)												

57	8207	代謝学	NASHのバイオマーカー開発に関する研究 ライフスタイルの欧米化に伴って我が国においても肥満が急増し、検診受診者の約3割に脂肪肝を認めている。比較的予後良好な単純性脂肪肝と異なり、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、しばしば肝硬変症や肝細胞癌に進行する疾患として注目されており、医療の必要性が高い。本研究では、ヒトおよびマウスの肝臓においてNASHに特徴的な組織学的構造(hCLS)を見出し、NASH発症の起点となることを見出した。	(1)	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, Y. Ogawa.	Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans.	PLoS ONE	8	e82163	2013	doi: 10.1371/journal.pone.0082163. eCollection 2013.	S	S	ウイルス性感染に対する画期的な治療法が開発され、今後、肝細胞癌の主要な原因はNASHになることが確実視されている。しかしながら、確定診断や治療効果の判定には侵襲的な検査である肝生検が必須であり、有効な治療法が存在しないなど、NASHに対するアンメットメディカルニーズは極めて高い。本研究成果は、これまで不明であったNASHが発症する仕組みを解明する重要な手がかりとなり、新規バイオマーカーの探索や新しい治療法の開発に繋がると期待される。本研究の成果は、日本経済新聞、読売新聞などで報道され、社会にも広く周知された。また、本研究を発展させた新たな動物モデルを本学より特許出願中であり、AMED-CRESTから支援を受けるとともに、多くの製薬企業等と既に共同研究を開始している。	23-1-33	
				(2)	菅波孝祥、小川佳宏、伊藤美智子	非アルコール性脂肪性肝炎モデル動物の製造方法(特願2015-122913)	国立大学法人東京医科歯科大学			2015.06.18						
				(3)												
58	8207	代謝学	肝臓における脂肪酸β酸化関連遺伝子発現のエピゲノム制御の研究 肝臓での脂肪酸β酸化は出生後に活性化されるが、この分子機構の詳細は不明であった。本研究は新生仔期のマウス肝臓において、乳汁由来の脂質リガンドにより活性化された核内受容体PPARα依存的なDNA脱メチル化による脂肪酸β酸化遺伝子の発現制御を初めて証明したものであり、脂質センサーである核内受容体を介するDNA脱メチル化により特定の代謝経路が遺伝子かつライフステージ特異的に制御されることを明らかにした。	(1)	Ehara T, Kamei Y, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, Ogawa Y.	Ligand-activated PPARα-dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β-oxidation genes in the postnatal liver.	Diabetes	64・3	775-784	2015	10.2337/db14-0158	SS		本研究成果は、これまで全く不明であった乳児期の栄養状態による肝臓における脂肪酸β酸化の発達の仕組みの解明につながるものである。今後、母乳や人工乳の脂質組成の詳細な検討により、乳児の健康な発育のための母親の栄養管理法や人工乳の開発が期待される。乳児期の栄養状態が脂肪酸β酸化に関わる遺伝子のDNAメチル化として「記憶」され、成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連する可能性があり、乳児期の栄養状態に介入する「先制医療」の新しい手掛かりになることが期待される。このため糖尿病研究領域で学術的に高く評価される国際専門誌Diabetes(2014年インパクトファクター 8.095)に掲載された。また本研究成果は新聞、テレビ、インターネット上で報道され(産経新聞デジタル版、同朝刊。読売新聞オンライン版。NHKニュース「おはよう日本」。朝日新聞夕刊、デジタル版。財経新聞Web版など)、社会的にも広く周知された。	23-1-34	
				(2)												
				(3)												
59	8207	代謝学	糖尿病の発症にも関わるDNA損傷応答機構の意外な関係を解明 長らく謎であった毛細血管拡張性運動失調症が糖尿病を併発する原因をつきとめた。毛細血管拡張性運動失調症はDNA損傷応答(DNAが傷ついたときにおこる生体反応)を担う分子ATMの異常で発症する。このATMが脂肪細胞の分化を制御し、糖尿病の発症に関係していることを初めて明らかにした。DNA損傷応答機構と糖尿病の意外な関係が明らかとなり、DNA損傷応答機構を標的とした新規糖尿病治療法開発への応用が期待される。	(1)	Takagi M, Uno H, Nishi R, Sugimoto M, Hasegawa S, Piao J, Ihara N, Kanai S, Kakei S, Tamura Y, Suganami T, Kamei Y, Shimizu T, Yasuda A, Ogawa Y, Mizutani S	ATM Regulates Adipocyte Differentiation and Contributes to Glucose HomeostasisOriginal Research Article	Cell Reports	10	957-967	2015		S		これまで、糖尿病研究は様々な角度から進められてたが、これまでDNA損傷応答(DNAが傷ついたときに発生する生体反応)が糖尿病発症に関係していることを示した報告はなかった。この研究成果は分子生物学分野で評価の高い専門誌である Cell Reports(2014年インパクトファクター=8.358)に掲載され、大学からプレスリリースされた。今回の研究で、DNA損傷応答機構と糖代謝、発がんとの関連といった新たな研究フィールドの開発、さらには治療法開発へ進める足掛かりをつかんだことは、糖尿病の治療研究での新たな一歩と考えられる。	23-1-35	
				(2)												
				(3)												
60	8210	膠原病・アレルギー内科学	細胞周期制御療法と抗サイトカイン療法の併用による関節炎の新規治療戦略の研究 生物学的製剤の登場で関節リウマチ(RA)の治療はパラダイムシフトを迎え、寛解を治療のゴールとして目指せるようになったが、免疫抑制などの副作用があり治療抵抗例も多く経験する。本研究ではRAの関節炎の特徴である滑膜細胞の増殖に注目し、細胞増殖を制御するCDK4/6の阻害薬による細胞周期制御療法が抗サイトカイン療法と併用することで、より高い抗関節炎効果を発揮し、潜在的な副作用を回避しうる可能性を示した。	(1)	Tadashi Hosoya, Hideyuki Iwai, Yu Yamaguchi, Kimito Kawahata, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka	Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression	Annals of the Rheumatic Diseases	75・1	253-259	2016	doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205566.	SS		本研究結果は、関節リウマチに対する新たな治療戦略を提案するものであり、膠原病・リウマチ内科学分野で最高峰の雑誌Annals of the Rheumatic Diseases(2014年インパクトファクター 10.377)に掲載された。さらに、新旧薬剤の併用によって完治を目指せる関節リウマチ治療法の開発につながるとして、日経産業新聞や夕刊フジなどで報道され、社会にも広く周知された。 また、本研究は産学連携という観点からも大きな成功といえる。本研究に関連して製薬企業と共同研究を実施していたが、本研究成果などを背景に、独自のCDK4/6阻害薬を開発するにいたった。将来的には新規抗リウマチ薬への適応を目指しており、産学連携によって創薬につながる成果をもたらしたといえる。	23-1-36	
				(2)												
				(3)												
61	8212	小児科学	免疫細胞の機能を制御する分子の研究 自己免疫性リンパ増殖症様の疾患がKRASの体細胞変異によって発症することを明らかにした。さらに、チロシンキナーゼBTKは、ヒトの好中球において活性酸素種の産生および刺激により誘導されるアポトーシスを負に制御する分子であることを見いだし、その分子機構を明らかにした。	(1)	Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S.	Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation.	Blood	117	2887-2890	2011	10.1182/blood-2010-08-301515	SS		がん遺伝子と知られているKRAS遺伝子の異常によって自己免疫病が発症することを明らかにし、新規の小児原発性免疫不全症の概念を確立した。本研究は米国血液学会雑誌Blood(2011年インパクトファクター 9.898)に発表されたが、その巻頭にNews and Viewsとして取り上げられ、世界的に周知された。これまでに26回引用されている。またNCBIのOMIM に新たな疾患として#614470に登録された。また、BTKキナーゼは、好中球が細菌刺激に過敏に反応しないように調整していることを明らかにした。これにより、BTKキナーゼの欠損において感染症で好中球が減少する原因が明らかとなり、敗血症での好中球減少などに応用できる研究成果である。本研究はNature Immunology(2012年インパクトファクター26.199)に掲載され、26回引用されている。また、2012年に本学プレスリリースとなった。 なお、それぞれの論文共に、Thomson Reuters社の該当分野における被引用数上位10%にランクされている。	23-1-37	
				(2)	Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T	The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis	Nature Immunology	13	369-378	2012	10.1038/ni.2234					
				(3)												

62	8212	小児科学	新しいウイルス活性化・感染症発症機構の研究 染色体に組み込まれているDNAウイルスであるHHV6(CIHHV-6) がヒトの体内で活性化し病原性を発現することを報告した。	(1)	Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S	Molecular and Virological Evidence of Viral Activation From Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A in a Patient With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency	Clinical Infectious Diseases	59	545-548	2014	10.1093/cid/ciu323	SS		ヒトヘルペスウイルス6A型(HHV6A)は、ヒト染色体に組み込まれるが、その場合には病気は引き起こさないとされてきた。この論文は、ゲノムに組み込まれたHHV6Aが免疫不全状態下では、活性化しうることを世界ではじめて証明したものである。この報告は感染症学系の最高峰の雑誌であるアメリカ感染症学会雑誌(2014年インパクトファクター 8.886)に発表され、その巻頭にEditorial Commentaryとして取り上げられて広く周知された。これまでに37回引用されており、Thomson Reuters社のImmunology、Microbiology、Infectious分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-1-38	
				(2)											
				(3)											
63	8301	外科学一般	血管新生に関する研究 本研究は体外での微小血管を印刷技術を用いて構築し、マウスに移植後の血流の再開について検討した論文である。また、異常血管新生についてもその原因の究明にあたり、アルツハイマー病の原因とされるアミロイドベーターがその原因であることを突き止めた。	(1)	Yoshida T, Komaki M, Hattori H, Negishi J, Kishida A, Morita I, Abe M.	Therapeutic angiogenesis by implantation of a capillary structure constituted of human adipose tissue microvascular endothelial cells.	Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology	30・7	1300-1306	2010	doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198994.	S		印刷技術を用いた微小血管網の作成は東京医科歯科大学は2005年4月、大日本印刷株式会社の支援により、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内に、光触媒を利用した毛細血管のパターン再生技術など、印刷技術を活用した再生医療分野の研究・教育をめざす寄附講座『ナノメディスン(DNP)講座』を設立し研究されてきた。	23-2-7	
				(2)	Wang J, Ohno-Matsui K, Nakahama K, Okamoto A, Yoshida T, Shimada N, Mochizuki M, Morita I.	Amyloid beta enhances migration of endothelial progenitor cells by upregulating CX3CR1 in response to fractalkine, which may be associated with development of choroidal neovascularization.	Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology	30・7	e11-e18	2011	doi: 10.1161/ATVBAHA.110.215517.				
				(3)											
64	8301	外科学一般	再生医療に関する研究 本研究は、医療用移植片として有用な細胞含有シートおよびその製造方法に関する研究の応用である。	(1)	森田 育男 、小林 暁子 、服部 秀志 、黒田 正敏	細胞含有シート(国内特許:4863655号)	国立大学法人東京医科歯科大学,大日本印刷株式会社			2011/11/18		SS	S	【学術的意義】 印刷技術を用いた微小血管網の作成は東京医科歯科大学は2005年4月、大日本印刷株式会社の支援により、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内に、光触媒を利用した毛細血管のパターン再生技術など、印刷技術を活用した再生医療分野の研究・教育をめざす寄附講座『ナノメディスン(DNP)講座』を設立し研究されてきた。血管や骨の再生に関して多くの基礎研究を行った。DNPで得られた基礎技術を応用し、細胞をパターニングして体内への移植を可能としたもので、国内およびカナダで特許を取得した。 【社会、経済、文化的意義】さらに、この技術のもと、国内初の細胞パターン培養基板『CytoGraph™』が販売されており、社会的経済的意義も深い。	23-2-8	
				(2)	森田 育男 、中村 真人 、三宅 秀之 、服部 秀志 、小林 弘典 、栗原 正彰	①人工細胞組織の作成方法、及びそのための基材(国内特許:5134511号) ②METHOD FOR PREPARING ARTIFICIAL CELL TISSUE AND SUBSTRATE THEREFOR(カナダ特許:CA2541513)	森田 育男,中村 真人,大日本印刷株式会社			①2012/11/16 ②2011/02/01					
				(3)	森田 育男 、三宅 秀之	人工血管およびその製造方法(国内と特許4949831号)	森田 育男,大日本印刷株式会社			2012/3/16					

65	8302	消化器外科学	ヒト癌幹細胞の可視化システムの開発と治療応用への展開 ヒト膵癌細胞およびからヒト肝癌細胞から癌幹細胞分画を可視化することに世界で初めて成功し、非対称性分裂やスフェア形成プロセスをリアルタイムに視覚化した。抗癌剤耐性であることを可視化し、さらに癌幹細胞特異的な阻害剤を同定して、in vitro, in vivoでの有効性を証明した。新しい転移メカニズムを見出した。肝がん幹細胞に対する分子標的剤の有効性を証明した。	(1)	Adikrisna R, Tanaka S, Muramatsu S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Yamaoka S, Arii S.	Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents.	Gastroenterology	143・1	234-245	2012	10.1053/j.gastro.2012.03.054.	SS		膵癌や肝癌は難治性がんの典型であり、予後が悪く再発率も高い。本研究によって、膵臓・肝癌の治療抵抗性と転移再発の根源はがん幹細胞であることを明らかにし、転移メカニズムとして特異的な宿主反応が重要であることもを証明した。このような難治性がんに対する根治的治療の切り札として「がん幹細胞」に対する概念や治療についてNHKで取り上げられ、インタビューと非対称性細胞分裂の画像が放送された。 また、臨床応用をめざした癌研究が高く評価され、2012年日本癌学会学術賞（JCA-Mauverney Award）を受賞した。 論文(1)(2)は、消化器系の専門誌Gastroenterology（2012年インパクトファクター（IF）12.821）、Hepatology（2013年IF 11.190）に発表され、多数引用されており、それぞれThomson Reuters社の該当分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-1-39	
				(2)	Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S.	Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication.	Hepatology	58・1	218-228	2013	10.1002/hep.26345.					
				(3)	田中真二、有井滋樹	Identification of cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents（特願2012-227496）	国立大学法人東京医科歯科大学			出願年月日：2012年10月12日						
66	8302	消化器外科学	術中造影超音波画像による肝癌血流パターンの臨床的意義と分子生物学的特徴 肝癌の切除手術では術中に超音波検査によるナビゲーションを行い、安全かつ確実な手術を行なっている。近年、超音波造影剤が開発され、診断精度が高くなっているが、我々は造影超音波画像によって肝癌に特異的な血流異常を見出し、血流異常パターンが術後再発と有意に相関することを明らかにするとともに、網羅的遺伝子解析により分子生物学的特徴と治療標的分子の存在を報告した。	(1)	Sato K, Tanaka S, Mitsunori Y, Mogushi K, Yasen M, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S.	Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance.	Hepatology	57・4	1436-1447	2013	10.1002/hep.26122	SS		術中超音波検査のナビゲーションは、安全かつ確実な肝切除手術に必須である。近年、超音波造影剤が開発され診断精度が高くなっているが、本研究は肝細胞癌の術中造影超音波検査の意義を明らかにした世界で初めての報告である。術中造影超音波検査によって肝細胞癌の血流パターンをリアルタイムに解析した結果、太い直線的な雷光型の異常血流パターンを示す特異的症例を検出した。雷光型血流パターンを示す肝細胞癌は術後早期に再発し、予後が極めて悪いことを明らかにし、さらに網羅的遺伝子解析により分子生物学的特徴を見出し、治療標的の分子の存在を報告した。 本研究は医学新聞Medical Tribuneで取り上げられ、高い評価を得ている。現在、肝細胞癌のみならず転移性肝癌における術中造影超音波検査の有用性などに展開し(Mitsunori, Tanaka et al. JHBPS 2013)、臨床応用が進んでいる。	23-1-40	
				(2)												
				(3)												
67	8302	消化器外科学	非癌部酸化ストレス遺伝子発現に基づく肝癌再発予測の多施設前向き試験 肝癌は治癒後も再発が多く、新しいバイオマーカーの探索は喫緊の課題である。 本研究では早期肝癌の根治的切除症例を用いて、癌部および非癌部の網羅的遺伝子発現データを解析した。その結果、非癌部遺伝子が再発を規定すること、酸化ストレス・パスウェイと有意に相関することを見出した。多施設共同研究による前向き試験の結果、非癌部の酸化ストレス亢進が再発を予測するバイオマーカーであることを証明した。	(1)	Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Yamamoto M, Kokudo N, Takayama T, Kawasaki S, Sakamoto M, Arii S.	Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study.	Hepatology	54・4	1273-1281	2011	10.1002/hep.24536	SS		酸化ストレスが、癌腫の発癌や再発を促すことは実験レベルで示唆されていたが、肝癌臨床検体を用いた多施設前向き試験によって臨床的に証明された初めての報告である。早期肝癌の癌部と非癌部から別々に網羅的遺伝子発現データを集積した結果、治癒切除後の肝癌再発が、癌部ではなく非癌部の酸化ストレス遺伝子群によって規定されるという興味深い結果が得られた。その検証のため、本学を含むハイボリューム施設5大学の共同研究による前向き試験を施行し、全く同様の結果が得られた。本研究成果は肝癌再発のバイオマーカー予防医学への応用など様々な臨床展開が期待されており、極めてインパクトが高く、肝臓病研究の専門誌Hepatology（2011年インパクトファクター 11.130）に発表され、10回引用された。また、日本肝臓学会による「肝癌診療ガイドライン」に掲載されたほか、2013年日本消化器外科学会賞（学術部門）を受賞した。	23-1-41	
				(2)												
				(3)												
68	8306	整形外科学	滑膜幹細胞による関節軟骨・半月板再生治療法の開発 変形性膝関節症の再生医療を開発するためには、軟骨再生に加え、半月板の温存・再生が不可欠である。本研究では滑膜幹細胞が軟骨・半月板再生の細胞源として優れた性質を有し、再生医療に有用であること示した。2008年に軟骨損傷に対する滑膜幹細胞移植の臨床研究を実施し、2013年には滑膜幹細胞による半月板縫合後の治癒促進の臨床試験を開始した。	(1)	Nakagawa Y, Muneta T, Kondo S, Mizuno M, Takakuda K, Ichinose S, Tabuchi T, Koga H, Tsuji K, Sekiya I.	Synovial mesenchymal stem cells promote healing after meniscal repair in microminipigs.	Osteoarthritis and Cartilage	23・6	pp.1007-1017	2015	10.1016/j.joca.2015.02.008.	S	S	【学術的意義】 (1)は動物モデルで滑膜幹細胞投与により半月板修復が促進されることを明らかにし、さらに、滑膜幹細胞が断裂部に接着し、断裂部への滑膜組織の誘導を促進することが、その機序であることを示した。本論文は整形外科領域で最も評価の高い国際誌であるOsteoarthritis and Cartilage（2014年インパクトファクター4.165）に掲載され、平成26年度の日本軟骨代謝学会優秀演題賞、日本再生医療学会奨励賞、日本整形外科学会優秀演題賞を受賞し、さらに平成27年度の日本再生医療学会学会賞（臨床）を研究代表者が受賞した。さらに、2015年米国整形外科学会の基調講演に選ばれるなど、国内外で高い評価を受けた。(2)は軟骨欠損に対する滑膜幹細胞移植の臨床研究の結果をまとめたもので、多くの例でMRIスコア、臨床評価スコアの改善が認められた。これらの研究は文部科学省国家課題対応型研究開発推進事業「再生医療の実現化プロジェクト」として、高い評価を受けている。 【社会、経済、文化的意義】 (3)は滑膜由来間葉系幹細胞の基本技術特許である。本特許は滑膜由来間葉幹細胞のin vivoでの軟骨形成を使用して、関節軟骨欠損または半月板欠損を治療する方法を提供するもので、基本技術に関する特許を大学が取得し、企業がこの特許のライセンス許諾を受けることによって滑膜幹細胞を使った再生医療を産業化し、それを広く普及させることが可能となる。さらに、滑膜幹細胞移植の臨床研究は産経新聞（2011年1月）、読売新聞（2011年3月、2013年8月）、朝日新聞（2011年12月）、毎日新聞（2012年12月）、日本経済新聞（2015年4月）、テレビ「WBSワールド・ビジネス・サテライト」（2012年6月）、TBSテレビ「夢の扉+」（2014年10月）で取り上げられ、高い評価を受けている。	23-1-42	
				(2)	Sekiya I, Muneta T, Horie M, Koga H.	Arthroscopic Transplantation of Synovial Stem Cells Improves Clinical Outcomes in Knees With Cartilage Defects	Clin Orthop Relat Res.	473・7	pp.2316-2326	2015	10.1007/s11999-015-4324-8.					
				(3)	関矢一郎、宗田大、森尾友宏、清水則夫、黒岩保幸	滑膜由来間葉系幹細胞（MSCs）の軟骨・半月板再生への応用（国内特許5656183号）	国立大学法人東京医科歯科大学株式会社サイメッド			2014/12/5						

69	8306	整形外科学	組織工学的手法を用いた骨再生法の開発 骨移植手術は、整形外科領域の様々な疾患や外傷に対して広く行われている手術手技である。移植には患者自身の健常な部分の骨を採取して使用することが多いが、自家骨の採取に伴う合併症が問題となっている。そのため、自家骨移植に代わり得る治療法が求められている。当科では「細胞(幹細胞)」、「足場(人工骨)」、「薬剤」の三者を組み合わせた組織工学といわれる手法を用いて、新しい骨再生法の研究開発を行った成果である。	(1)	Yamada T, Yuasa M, Masaoka T, Taniyama T, Maehara H, Torigoe I, Yoshii T, Shinomiya K, Okawa A, Sotome S.	After repeated division, bone marrow stromal cells express inhibitory factors with osteogenic capabilities, and EphA5 is a primary candidate.	Bone	57・2	343-354	2013	10.1016/j.bone.2013.08.028.	S	S	骨再生法を開発するため、3要素からの総合的アプローチを行った。 細胞に関する研究(1)は、細胞源として期待される骨髄由来間葉系幹細胞に関して、それ自身が、発現する「分化抑制因子」の存在を明らかにし、Bone(2013年インパクトファクター4.461)に発表された。今後この因子の抑制が課題である。 骨再生の足場材との研究(2)では、既存の人工骨に比較して操作性、骨伝導能に優れたオリジナルの人工骨である多孔質HAp/Colを開発に成功し、関連した研究成果は、J Bone Joint Surg Br(2011年インパクトファクター2.832)などで発表された。2013年より国内で発売が開始され高い売り上げを得ている(売上高は企業が外部には非公開としている)。 薬剤に関する研究(3)では、米国で既に臨床応用されている強力な骨誘導能を有するタンパク質(BMP)に関して、その使用量を減らし効果を増強することが、薬剤担体として前記の多孔質HAp/Colを使用し、さらにデキサメタゾンを併用することで可能となることを明らかにし、この成果はPlos One(2014年インパクトファクター3.234)にて発表された。	23-1-43	
				(2)	Sugata Y, Sotome S, Yuasa M, 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 bone defect model in rabbits.	J Bone Joint Surg Br	93・4	510-516	2011	10.1302/0301-620X.93B4.25239.					
				(3)	Yuasa M, Yamada T, Taniyama T, Masaoka T, Xuetao W, Yoshii T, Horie M, Yasuda H, Uemura T, Okawa A, Sotome S.	Dexamethasone enhances osteogenic differentiation of bone marrow- and muscle-derived stromal cells and augments ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2.	PlosOne	10・2	e0116462	2014	10.1371/journal.pone.0116462					
70	8308	泌尿器科学	前立腺癌focal therapyの適格患者選択法の開発 早期前立腺癌では、主病巣域を選択的に治療するfocal therapyは制癌効果と機能温存を両立させる治療として注目されているが、実用的な治療域設定法がないことが課題であった。本研究は、標準的生検とMRIを組み合わせた汎用的かつ実用的な評価法を開発し、適切な非治療域を高精度に選出することで、本治療の適格患者を選択できることを示した。	(1)	Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Kumagai J, Yoshida S, Koga F, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Kihara K.	Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablative focal therapy	Eur Urol	65・1	186-192	2014	10.1016/j.eururo.2012.10.010	SS		(1) は、泌尿器分野の専門誌Eur. Urol. (2014年インパクトファクター 13.938)に発表され、臨床的研究として評価の高い論文に与えられる日本泌尿器科学会学会賞を2014年に受賞したほか、Thomson Reuters社の2014年のUrology分野上位10%にランクされている。(2)の関連する研究は、泌尿器分野の専門誌BJU Int. (2014年インパクトファクター 3.533)に発表された。これらの本業績に関連して、2012年の第27回欧州泌尿器科学会ではBest Poster Presentation, 同年の第100回日本泌尿器科学会総会および2015年の第103回日本泌尿器科学会総会では日本泌尿器科学会総会賞を受賞した。また、Urology Award Lecture in Sapporoにて招請講演を行った。本論文は、臨床泌尿器科医にとって興味深い論文の要旨を和訳して紹介する冊子「Prostate Cancer Express」「Framingham」にも掲載された。	23-1-44	
				(2)	Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Kumagai J, Yoshida S, Ishioka J, Koga F, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Kihara K.	Candidate selection for quadrant-based focal ablation through a combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and prostate biopsy.	BJU Int	117・1	94-101	2016	10.1111/bju.12901.					
				(3)												
71	8311	眼科学	加齢黄斑変性発症におけるアミロイドβの重要な役割 加齢黄斑変性は、先進諸国における50代以降の中高年者の失明原因として最も多い。我々は、加齢黄斑変性の前駆病変であるドルーゼン内に蓄積するアルツハイマー病の原因物質;アミロイドβに着目し、研究を進め、その結果、脳のアルツハイマー病と眼の加齢黄斑変性との間に共通の発症メカニズムがあり、それがアミロイドβ蓄積に始まることを世界で初めて明らかにしたものである。	(1)	Ohno-Matsui K	Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease.	Progress in Retinal and Eye Research	30・4	217-238	2011	10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.	S		本研究成果は、根治療法がなく、先進諸国で50代以上の失明原因として重要な加齢黄斑変性において、発症原因物質としてアミロイドβが重要であることを明らかにし、脳のアルツハイマー病と眼の加齢黄斑変性との間に共通の発症メカニズムがあり、それがアミロイドβ蓄積に始まることを世界で初めて明らかにしたものである。本研究成果は眼科研究分野でも高く評価されている雑誌J Cell Physiol. (2011年インパクトファクター 3.874)、J Clin Invest.(2011年インパクトファクター13.069)に掲載されるとともに、本学からプレスリリースし、朝日新聞などに報道され多大な反響を呼んだ。現在までの被引用数は63回であり、Thomson Reuters社の2011年のOpthalmology分野上位10%にランクされている。本研究発表後、加齢黄斑変性とアミロイドβに関する多くの論文発表があり、近い将来アミロイドβを標的とした分子治療の試験が開始されることが期待されている。	23-1-45	
				(2)												
				(3)												

72	8311	眼科学	3D MRIを用いた病的近視眼の眼球形状の解析 3D MRIという新しい手法を用い、世界ではじめてヒトの眼球形状を三次元的に解析し、その結果、失明原因として重要な病的近視が、眼球の二次的な変形による疾患であることを突き止めた。さらに、特定の眼球変形パターンにおいて特に失明の頻度が高くなることを明らかにした。本研究成果は、病的近視による失明を是正予防するうえで、重要かつ画期的な研究成果である。	(1)	Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Morita I.	Topographic analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging.	Ophthalmology	118・8	1626-1637	2011	10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.	S		本研究成果は、失明原因として上位を占め、根治療法がない病的近視に対し、その本態が眼球の変形にあることを突き止め、変形のタイプにより失明の予後が違うということを明らかにしたものであり、また、眼球変形をもとにした病的近視の新たな国際診断基準を確立したものであり、波及効果が非常に高い。 論文はの眼科専門誌Ophthalmology（2011年インパクトファクター 5.454）に掲載され、これまでに29回引用されており、Thomson Reuters社の2011年のOpthalmology分野被引用数上位10%にランクされている。本研究成果は本学からプレスリリースされ、毎日新聞、朝日新聞、東京新聞、中日新聞、夕刊フジ、日刊ゲンダイ、薬事ニュースなどの新聞各紙および雑誌（週刊朝日、クロワッサン）と多数のメディアで大きく報道されるなど社会的にも大きな反響を呼んだ。	23-1-46	
				(2)												
				(3)												
73	8401	形態系基礎歯科学	骨再生を制御する遺伝子に関する研究 分泌タンパク質であるCCN3の骨再生における機能を明らかにした。骨再生部において一過性に発現が上昇する遺伝子を探索しCCN3を同定した。CCN3を骨芽細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスとCCN3ノックアウトマウスを解析したところ、骨発生にはほとんど異常がないものの、骨再生実験でCCN3は骨芽細胞関連遺伝子の発現を抑制し、骨再生を抑制する制御因子であることが明らかになった。	(1)	Matsushita Y, Sakamoto K, Tamamura Y, Shibata Y, Minamizato T, Kihara T, Ito M, Katsube K, Hiraoka S, Koseki H, Harada K, Yamaguchi A.	CCN3 protein participates in bone regeneration as an inhibitory factor.	Journal of Biological Chemistry	288・27	19973-85	2013	10.1074/jbc.M113.454652.	S		本研究成果では、骨再生過程における遺伝子発現の網羅的解析により、CCN3に着目し、野生型マウス、CCN3遺伝子改変マウスの骨再生過程を解析し、CCN3が骨再生の抑制因子であることを明らかにした。骨再生過程においてBMPの発現が上昇することによって骨芽細胞分化が刺激され、骨再生が促進することがよく知られているが、本研究により骨再生過程ではBMPのような骨再生促進因子ではなく、CCN3のようなBMPアンタゴニストも発現が上昇し、それらの相互作用により、骨再生が制御されていることが示唆された。本研究から得られた知見は、新たな骨再生療法の開発につながる極めて重要なものであり、今後の歯科医学のみならず医学領域にも大きく寄与するものと考えられ、日本歯科基礎医学会、アメリカ骨代謝学会で研究内容に対して受賞をした。	23-2-9	
				(2)												
				(3)												
74	8402	機能系基礎歯科学	骨形成の制御機構の研究 骨構成細胞の細胞間クロストークは、骨恒常性を維持する上で極めて重要である。本研究は、骨形成系細胞(骨芽細胞・骨細胞)の可溶性分子に着目し、最新のプロテオーム解析から、これまでに類を見る新規骨保護因子Semaphorin3Aを同定した。さらに、骨芽細胞と脂肪細胞は間葉系幹細胞に由来し、その分化決定の破綻は、加齢に伴う骨量減少の一因になると考えられているが、その決定を左右する転写因子Mafを同定した。	(1)	Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi N, Kumanogo A, Takayanagi H.	Osteoprotection by semaphorin 3A.	Nature	485	69-74	2012	doi: 10.1038/nature11000.	SS		硬組織研究における本研究のインパクトは高く評価されており、Nature（2012年インパクトファクター38.597）のArticleに採用された。骨生物学の発展と骨疾患制圧の足掛かりに成り得る業績として、文部科学省にて記者会見が実施され、国際的に注目された(Nat Rev Drug Discov, 朝日、読売新聞等)。また、本分子は、本大学から特許出願に至った(特願2012-42160)。Thomson Reuters社の被引用回数(Times cited=79)も驚くような速さで増加しており、同社のMultiSciences分野の上位10%にランクされるなど、インパクトの大きさが窺える。 さらに、本研究は骨の老化のメカニズムを明らかにし、その人為的な制御で、骨疾患を制圧する道筋をつけた。医学系科学雑誌として高い評価を受けているJ Clin Invest(2010年インパクトファクター14.152)に掲載された。この論文は、MedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-2-10	
				(2)	Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H.	Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation.	Journal Of Clinical Investigation	120	3455-3465	2010	doi: 10.1172/JCI42528.					
				(3)												
75	8402	機能系基礎歯科学	骨破壊の制御機構の研究 骨に埋め込まれた骨細胞は、骨表面の骨芽細胞と破骨細胞を制御することで骨の動的恒常性を保っていると考えられている。本研究は、世界に先駆け骨細胞単離培養系を確立し、骨細胞が破骨細胞分化因子(RANKL)を強力に発現し顕著な破骨細胞分化能を有することを見出した。さらに、破骨細胞分化の網羅的な遺伝子発現解析から、脱抑制因子　Blimp1を同定し、細胞分化を誘導する重要な転写因子であることを明らかにした。	(1)	Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H.	Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression.	Nature Medicine	17	1231-1234	2011	doi: 10.1038/nm.2452.	SS		本研究は骨研究をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にてプレスリリースされ、国内外の医科学雑誌やメディヤで注目を集めている(Nat Rev Endco, Nat Rev Rheumatol, 朝日新聞等)。医学系科学雑誌の最高峰であるNat Med(2011年インパクトファクター22.462)に掲載され、そのインパクトの高さが窺える。さらに爆発的な被引用回数も数え(Times cited=279)、現在、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Molecular Biology & Genetics の学術分野の上位 1%にランクされている。	23-2-11	
				(2)												
				(3)												
76	8402	機能系基礎歯科学	中分子ペプチドの臨床応用に向けた研究 TNFα阻害ペプチドW9は骨吸収活性、骨形成活性および抗炎症作用を有する。臨床応用にはペプチド担体開発とペプチド自体の半減期延長が必須である。本研究では産学連携により、困難であった環状ペプチドであるTNFα阻害ペプチドのジスルフィド結合部に修飾を加えることにより、骨吸収抑制作用を維持したままでペプチド半減期の延長が可能であることを示した。また、一連のペプチド担体に関する研究も成果を上げている。	(1)	河野悠介、藤田秀司、奥本真理、中江崇、鈴木秀明、前田美紀、大谷啓一、青木和広	新規な架橋構造を含むTNFレセプターループペプチドの模倣ペプチドを用いた医薬組成物（国際特許PCT/JP2012/054899WO2012/121058 AI）	国立大学法人東京医科歯科大学JITSUBO株式会社			出願日2012年2月28日、公開日2012年9月13日		S	S	本研究業績は、臨床医学研究へ向けた足掛かりとなる基盤研究を掲載するJ Clin Invest(2006年インパクトファクター15.754)に発表し本学でプレスリリースした中分子ペプチドの骨吸収抑制作用を、理工学系研究者との学際研究により発展させた成果である。本研究の学術的意義は、ペプチド製剤の臨床応用に際し障害となるペプチド半減期の短さが解決できる技術を示した点にある。 　さらに、我々生物学系研究者と理工学系研究者がお互いに技術を補い合い、常に臨床応用を目指して研究に取り組んできた学際研究の成果が認められ、薬物担体研究の総説では最高峰のAdv Drug Deliv Rev(2012年インパクトファクター12.888)から総説執筆依頼がかかった。この雑誌に骨に対するペプチド徐放担体に関する業績をまとめて発表する機会を得たことは、我々の担体研究の質の高さを示すと言える。 【社会、経済、文化的意義】 本研究業績は、ベンチャー企業との産学連携によりなされた研究成果である。近年、抗体製剤による高分子治療の限界が示され、低分子化合物では薬物のターゲットとなる受容体とそのリガンドとの相互作用を変化させるには小さすぎることが示される中、中分子ペプチドの市場伸び率は高く経済効果を生んでいる（The Market for Bioengineered Protein Drug（BBC社調べ））。ペプチドの臨床応用に向けた中分子ペプチドの生物学的半減期を延ばす担体あるいはペプチド加工技術は、医科でも歯科でも欠かせない技術となるため、2012年国際特許を取得した（WO2012/121058）。	23-2-12	
				(2)	Aoki K, Maeda M, Nakae T, Okada Y, Ohya K, Chiba K	A disulfide bond replacement strategy enables the efficient design of artificial therapeutic peptides.	Tetrahedron	70	7774-7779	2014	DOI:10.1016/j.tet.2014.05.079					
				(3)	Aoki K, Alles N, Soysa N, Ohya K.	Peptide-based delivery to bone.	Advanced Drug Delivery Reviews	64	1220-1238	2012	doi:10.1016/j.addr.2012.05.017					

77	8402	機能系基礎歯科学	DNA傷害におけるp53の役割に関する研究 p53癌抑制遺伝子は、DNA傷害に対する細胞の応答に重要な役割を担っている。本研究では、転写因子FOXO3が、DNA 傷害を感知するセンサーとして働くp53、ATM、およびセリン46リン酸化キナーゼHIPK2の複合体（ATM-p53-HIPK2複合体）と結合すること見出し、FOXO3がp53のセリン46リン酸化とアポトーシス誘導に必要であることを示した。	(1)	Chung,Y M, Park S H, Tsai W B, Wang S Y, Ikeda M A, Berek J S, Chen D J, Hu M C.	FOXO3 signalling links ATM to the p53 apoptotic pathway following DNA damage.	Nature Communications	3	1000	2012	10.1038/ncomms2008	S		放射線などによるDNA傷害に対する応答システムに異常が生じると、がんなどの疾患が引き起こされる。したがって、そのメカニズムの解明は癌研究において非常に重要なテーマとなっている。本研究成果は、DNA傷害に対する応答システムにおける新しいメカニズムを明らかにしたものであり、国際的に高く評価される総合科学雑誌Nature Communications（2012年インパクトファクター10.015）に掲載された。	23-2-13	
				(2)	Liu J, Uematsu H, Tsuchida N, Ikeda M A.	Essential role of caspase-8 in p53/p73-dependent apoptosis induced by etoposide in head and neck carcinoma cells.	Molecular Cancer	10	95	2011	10.1186/1476-4598-10-95					
				(3)												
78	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	免疫チェックポイント分子の研究 免疫抑制受容体PD-1は、T細胞抗原受容体や他のシグナル分子と共にマイクロクラスターを形成し、シグナル伝達分子を直接脱リン酸化してT細胞の活性化を抑制していることを分子イメージング技術で明らかにした。	(1)	Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tani A, Azuma M, Saito T	Programmed cell death-1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2	Journal Of Experimental Medicine	209・6	935-945	2012	10.1084/jem.20112741	SS		免疫抑制受容体 PD-1が T 細胞の活性化を抑制できることは多く報告されてきたが、個々の細胞レベルにおける分子動態についてはよく解っていなかった。本論文では、分子イメージング技術を用いて、TCRシグナル抑制のメカニズムを初めて明確に示した。実験医学研究分野では評価の高い Journal Of Experimental Medicine(2012年インパクトファクター13.214) に掲載されるとともに、プレスリリースされ、複数の科学関連誌等にトピックスとして取り上げられた。 年平均被引用数は17.75（Web of Science）であり、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、2012年のImmunology、MedResExp分野上位1%にランクされている。	23-2-14	
				(2)												
				(3)												
79	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	特殊臓器免疫寛容メカニズムの研究 口腔免疫寛容や妊娠免疫寛容のメカニズムは未だ完全には解明されていない。上記の2つの寛容メカニズムにおける免疫抑制受容体 PD-1とそのリガンド分子シグナル経路の関与とその制御に関わる制御性 T細胞や Th17細胞の関与を明らかにした。	(1)	T Fukaya, H Takagi, Y Sato, K Sato, K Eizumi, H Taya, et al.	Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4+Foxp3+ regulatory T cells in the establishment of oral tolerance	Blood	116・13	2266-2276	2010	10.1182/blood-2009-10-250472	S		口腔より摂取した抗原に対して全身性の寛容が誘導できるという経口免疫寛容（Oral Tolerance）とアロ移植である妊娠時における妊娠免疫寛容のメカニズムは未だ不明な点が多い。左記2報の論文では、PD-1:PD-1リガンド経路による抑制が、制御性 T細胞や炎症誘導性性T 細胞である Th17の誘導に影響を与えていることを初めて明らかにしたものであり、血液学分野ではトップジャーナルで権威のある Blood (2010年インパクトファクター10.558)およびに免疫学研究分野においては、評価の高い J. Immunology (2011年インパクトファクター5.788) に掲載された。 なお、それぞれの論文共に、Thomson Reuters社の該当分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-2-15	
				(2)	D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtini L, Adams LT, Yeung M, et al	The link between the PDL1 costimulatory pathway and TH17 in fetomaternal tolerance	Journal Of Immunology	187・9	4530-4541	2011	10.4049/jimmunol.1002031					
				(3)												
80	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	白血病における免疫チェックポイント阻害効果の研究 癌微小環境における免疫抑制環境の打破はがん免疫治療で重要な課題である。急性骨髄性白血病細胞マウスモデルにおいて、PD-L1：PD-1経路が、CD8T細胞機能抑制と制御性T細胞の増幅に関与していることを明かにし、PD-1/PD-L1阻害の白血病治療の可能性を示した。また、引き続き PD-1阻害と Tim3阻害の併用療法の可能性も示した。	(1)	Zhou Q, Munger ME, HIghfill SL, Tolar J, Weigel BJ, Riddle M, et al.	Programmed death-1 (PD-1) signaling and regulatory T cells (Tregs) collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in advanced acute myeloid leukemia (AML)	Blood	116・14	2484-2493	2010	10.1182/blood-2010-03-275446	SS		白血病における免疫抑制分子 PD-1/PD-L1経路の関与は不明であったが、本研究では、マウス急性骨髄性白血病モデルで、上記経路の関与を初めて明らかにするとともに、白血病における PD-1/PD-L1阻害およびさらに Tim3阻害との併用によるの癌免疫治療の可能性も示したもので、両論文ともに血液学分野におけるトップジャーナルである Blood (2010年インパクトファクター10.558、2011年インパクトファクター9.898)に掲載された。また、現在では、これらの結果をもとに臨床試験が進められている。 年平均引用数は16.20（Web of Science）	23-2-16	
				(2)	Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, Weigel BJ, HIrashima M, Munn DH, et al.	Co-expression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia	Blood	117・17	4501-4510	2011	10.1182/blood-2010-10-310425					
				(3)												

81	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	発癌と免疫チェックポイント分子に関する研究 免疫抑制分子PD-1のリガンドであるB7-H1は、炎症下で上皮細胞に発現誘導されるが、この研究では B7-H1発現が扁平上皮癌の上皮間葉細胞移行に誘導性に関わっていることをメチルコラントレン誘導扁平上皮癌モデルで示した。B7-H1機能の新規の側面を新たにした。	(1)	Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Hirose S, et al.	B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin	Cancer Research	71・4	1235-1243	2011	10.1158/0008-5472.CAN-10-2217	S		B7-H1/PD-L1の腫瘍細胞上の発現は、宿主の免疫抑制に関与するものと理解されてきていたが、発癌および上皮間葉移行に関与していることを示した初めての報告である。癌研究分野においては、権威ある Cancer Research (2011年インパクトファクター7.856) に掲載された。さらに、掲載にあたり、編集部よとしてり 総説の依頼を受けた。現在では、PD-1/PD-L1阻害は種々の癌に対する癌免疫療法として臨床応用されているが、症例選択に警鐘をならす重要な学術研究となっている。	23-2-17	
				(2)	Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Tsushima F, Youngnak Piboonratanakit P, Kamimura Y, et al.	Immunoregulatory molecules B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis	Cancer Research	71・14	4737-4741	2011	10.1158/0008-5472.CAN-11-0527					
				(3)												
82	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	RANKL抗体の造血器腫瘍治療応用に関する研究 骨代謝における RANKLの役割の重要性はよく知られているが、一連の研究では、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病を対象とした研究を実施し、腫瘍細胞における RANKL発現と NK細胞による ADCC活性に注目したもので、上記疾患の RANKLを標的とする治療応用への可能性を見いだした。	(1)	Schmiedel BJ, Scheible CA, Neubling T, Kopp H, Wirths S, Azuma M, et al.	RANKL expression, function and therapeutic targeting in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia	Cancer Research	73・2	683-694	2013	10.1158/0008-5472.CAN-12-2280	S		すでに骨粗鬆症治療等の目的で臨床応用されている RANKL抗体が、 多発性骨髄腫 、慢性リンパ性白血病、急性骨髄系白血病の治療に有用である可能性を見いだしもので。本論文は、癌研究分野において権威あるジャーナルである Cancer Research (2013年インパクトファクター9.284) と免疫学分野では権威あるジャーナルである J. Immunology (2013年インパクトファクター5.362) に掲載された。これらの研究結果をうけて、実際に臨床試験も実施されている。	23-2-18	
				(2)	Schmiedel BJ, Nuebling T, Steinbacher J, Malinovska A, Wende CM, Azuma M, et al.	Rreceptor activator for NF-kB ligand in acute myeloid leukemia: expression, function and modulation of NK cell immunosurveillance	Journal Of Immunology	190・2	821-831	2013	10.4049/jimmunol.1201792					
				(3)												
83	8403	病態科学系歯学・歯科放射線学	舌がん小線源治療後の頸部リンパ節転移の予測に関する研究 本研究は舌がん原発巣の遺伝子プロファイルを頸部リンパ節転移の予測に応用したものである。	(1)	Imai T, Iwakawa M, Shibuya H, Miura M, Yoshimura R, Watanabe H	Method of predicting metastasis of oral cavity cancer into cervical lymph node and diagnosis kit to be used in the prediction(米国特許:8129122)	独立行政法人放射線医学総合研究所			2012/3/6		SS		舌がんに対する小線源治療後、頸部リンパ節転移を予測する遺伝子発現プロファイルを見いだし、その診断キットとして国内、米国特許を取得した。また、特許の根拠となった学術研究成果の詳細は、学術誌「Radiotherapy and Oncology」(2013年インパクトファクター4.857)にも発表された。	23-2-19	
				(2)	今井高志, 岩川真由美, 渋谷均, 三浦雅彦, 吉村亮一, 渡辺裕	口腔癌の頸部リンパ節転移予測方法及びその予測に用いる診断キット(国内特許:5046150)	独立行政法人放射線医学総合研究所			2012/7/27						
				(3)												
84	8404	保存治療系歯学	歯の接着とSuper Tooth創生に関する研究 接着材と歯質との接着界面のう蝕抵抗性は、修復物の臨床成績に影響を及ぼす重要な因子である。我々はセルフエッチング接着システムと歯質との接着界面を詳細に検討した結果、接着によって歯質が保護・強化される事実を見出し、これをSuper Toothとして報告した。本研究では接着材料の組成の違いがエナメル質、象牙質との接着界面に及ぼす影響を詳細に観察し、Super Tooth形成との関係について明らかにした。	(1)	Hamid Nurrohman, Toru Nikaido, Tomohiro Takagaki, Alireza Sadr, Shizuko Ichinose, Junji Tagami.	Apatite crystal protection against acid-attack beneath resin-dentin interface with four adhesives: TEM and crystallography evidence.	Dental Materials	28・7	e89-e98	2012	10.1016/j.dental.2012.04.025	S		歯科用接着材に含まれる機能性モノマーのHApに対する結合能とSuper Tooth形成に及ぼす効果を検討するため、さまざまな接着材について歯質との接着界面の耐酸性を検討した結果、機能性モノマーとしてMDPを含む接着材は、エナメル質、象牙質ともに接着界面の耐酸性が向上し、Super Tooth形成に重要な役割を果たすことが初めて確認できた。さらにフッ素徐放性を有する接着材を用いることにより接着界面の耐酸性が向上することも明らかにした。本研究成果は、学術的に高く評価される雑誌Dent Mater(2012年インパクトファクター(IF)3.773)、J Dent(2010年IF2.115)、J Adhes Dent(2012年IF0.905)に掲載し、社会へ広く周知した。接着材によるSuper Toothの形成は、国民の歯を長期に守って健康長寿によるQOLの向上に大きく貢献するものである。 また、(1)の論文については、Thomson Reuters社のDentistry分野で被引用数上位10%にランクされている。	23-2-20	
				(2)	Chiaki Ichikawa, Toru Nikaido, Go Inoue, Alireza Sadr, Junji Tagami	Ultramorphological evaluation of the dentin acid-base resistant zone of two-step self-etching systems after long-term storage in water.	Journal of Adhesive Dentistry	14・3	207-213	2012	10.3290/j.jad.a22710					
				(3)	Na Li, Toru Nikaido, Tomohiro Takagaki, Alireza Sadr, Patricia Makishi, Jihua Chen, Junji Tagami	The role of functional monomers in bonding to enamel: acid-base resistant zone and bonding performance.	Journal of Dentistry	38・9	722-730	2010	10.3290/j.jad.a21419					

85	8404	保存治療系歯学	象牙芽細胞の刺激検知・情報伝達・象牙質形成の神経制御機構の研究 ①多重パッチクランプ法を用いて電気生理学的に、ヒト新鮮象牙芽細胞はギャップ結合を介して方向非依存性の機能複合体を形成していることを証明した。幼若な象牙芽細胞間ほど電気伝導性が高く、代謝の活発さを裏付けた。 ②免疫組織学的に、象牙芽細胞膜にβ2 アドレナリン受容器が存在することを明らかにした上で、その拮抗薬を全身投与することにより刺激象牙質形成の促進が有意に増加したことから、交感神経系が第三象牙質形成を抑制することを解明した。	(1)	Ikeda H, Suda H	Odontoblastic syncytium through electrical coupling in the human dental pulp	Journal Of Dental Research	92・4	371-375	2013	doi: 10.1177/0022034513478430	S		本研究は生きた石灰化組織である象牙質の機能動態を解明した先駆け研究である。歯髄最外層に配列し、象牙質内に単極性の長い突起をもつためにアクセスの難しい象牙芽細胞に対して、新鮮単離系と象牙質ディスクを用いて、電気的方向特異性のない機能合胞体として情報の共有が瞬時に行われることを世界で初めて示したものであり、学術誌JDR(2013年インパクトファクター(IF) 4.144)に発表され、the 2014 JDR Cover of the Year Award (IADR/AADR 出版委員会選考)を授賞したほか、トムソン・ロイター社のDent分野で被引用数上位10%にランクされている。 また、象牙芽細胞は象牙質形成細胞であることが知られているが、この形成に交感神経系がβ2受容器を介して抑制的に働くことを免疫組織学的に世界で初めて明らかにし、β2受容神経の抑制で象牙質形成が促されることを解明した(J Endod 2014年IF 3.375)。	23-2-21	
				(2)	Gu J, Ikeda H, Suda H	Sympathetic regulation of tertiary dentinogenesis via beta-2 adrenergic receptor on rat odontoblasts	Journal Of Endodontics	41・7	1056-1060	2015	doi: 10.1016/j.joen.2015.01.010					
				(3)												
86	8404	保存治療系歯学	歯科用光干渉断層計の開発と臨床導入に関する研究 光干渉断層計(OCT)は近赤外レーザー光を光源として生体組織の断層画像を構築する技術である。被曝リスクを伴わずに妊婦や幼児などにも安全に行うことができるため、歯科臨床における有用性が高いと考えられる。本研究では走査型光干渉断層計(SS-OCT)を用い、世界に先駆けてう蝕の診断と歯の亀裂の診断、また口腔内修復物の適合性の非破壊検査を高い精度で行えることを示し、またその手法を提唱した。	(1)	Shimada Y, Nakagawa H, Sadr A, Wada I, Nakajima M, Nikaido T, Otsuki M, Tagami J, Sumi Y.	Noninvasive cross-sectional imaging of proximal caries using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) in vivo.	Journal of Biophotonics	7・7	506-513	2014	10.1002/jbio.201200210.	S		本研究は歯科用OCTの開発と臨床導入をめざし、パナソニックヘルスケア、サンテック、吉田製作所などの企業、また国立長寿医療研究センターと、産官学連携の研究体制を構築し、基礎的・臨床的な一連の研究を遂行したものである。その中で本学の担った役割は大きく、多くの論文が本学術領域において高く評価される雑誌:Journal of Biophotonics(2014年インパクトファクター4.447)、Dental Materials(2014年インパクトファクター3.769、2011年インパクトファクター3.135)に取り上げられ、それぞれThomson Reuters社の該当分野で被引用数上位10%にランクされている。また、25以上の論文がインパクトファクターを有する国際学術誌に掲載されている。新しいう蝕の診断法として日本テレビ、テレビ東京、テレビ朝日にも取り上げられ、社会的にも広く周知された。	23-2-22	
				(2)	Turkistani A, Sadr A, Shimada Y, Nikaido T, Sumi Y, Tagami J.	Sealing performance of resin cements before and after thermal cycling: evaluation by optical coherence tomography.	Dental Materials	30・9	993-1004	2014	doi: 10.1016/j.dental.2014.05.010.					
				(3)	Bakhsh TA, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y.	Non-invasive quantification of resin-dentin interfacial gaps using optical coherence tomography: validation against confocal microscopy.	Dental Materials	27 ・9	915-925	2011	10.1016/j.dental.2011.05.003.					
87	8405	補綴・理工系歯学	歯科用ジルコニアへの接着に関する研究 今までジルコニア製歯冠修復物に対しては、有効な接着方法が確立されていなかった。本研究では、接着困難なジルコニアに対して、長期的に安定な接着方法を確立した。	(1)	Inokoshi M, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Meta-analysis of bonding effectiveness to zirconia ceramics.	Journal of Dental Research	93	329-34	2014	10.1177/0022034514524228	S		本研究の成果は、今まで困難とされてきたジルコニア製の歯冠修復物への接着に関して、長期的に安定した接着を得るための新たなガイドラインを示すことに貢献した。3本ともにインパクトファクターが2～4程度の雑誌に掲載されており、既に被引用回数も多く、それぞれがThomson Reuters社の発表年におけるDentistry分野で被引用数上位10%にランクされている。特に論文(1)は、歯科で最も権威ある雑誌Journal of Dental Research(2014年インパクトファクター4.139)において、2014年に最も読まれた論文ベスト10に選出された。	23-2-23	
				(2)	Inokoshi M, Poitevin A, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Bonding effectiveness to different chemically pre-treated dental zirconia.	Clinical Oral Investigations	18	1803-12	2014	10.1007/s00784-013-1152-7					
				(3)	Inokoshi M, Kameyama A, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B.	Durable bonding to mechanically and/or chemically pre-treated dental zirconia.	Journal of Dentistry	41	170-9	2013	10.1016/j.jdent.2012.10.017					
88	8405	補綴・理工系歯学	インプラントー骨接触率の向上を目指した研究 現在インプラント骨接触率は約30%から多くとも70%と報告され、理想的な100%には到達していない。 本研究は、インプラント表面もしくは周囲環境を変化させ、チタン表面の生体親和性を向上させることで、とくに高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させることを目指すものである。	(1)	Ueno T, Takeuchi M, Hori N, Iwasa F, Minamikawa H, Igarashi Y, Anpo M, Ogawa T.	Gamma ray treatment enhances bioactivity and osseointegration capability of titanium.	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	100・8	2279－2287	2012	10.1002/jbm.b.32799	S		本研究成果は、インプラントの骨接触率に影響をおよぼす因子の1つとして、炭化水素の付着があげられることを明らかにした。炭化水素の付着は、チタン表面の化学的な汚染とも捉えることができ、通常のインプラントの保存方法では避けることができないことが報告されている。つまり、インプラント治療時には、この炭化水素を生体に埋入する直前に除去することが推奨される。本研究では、インプラント表面にガンマ線を照射することで、ある程度の炭化水素を除去し、骨接触率を上げられる可能性を示した。これらの成果は、生体材料研究領域もしくは歯科研究領域で学術的に高く評価されている雑誌J Biomed Mater Res B Appl Biomater(2012年インパクトファクター(IF)2.308)、JDR(2014年IF4.139)に掲載された。	23-2-24	
				(2)	Hayashi R, Ueno T, Migita S, Tsutsumi Y, Doi H, Ogawa T, Hanawa T, Wakabayashi N	Hydrocarbon deposition attenuates osteoblast activity on titanium.	Journal of Dental Research	93・7	698－703	2014	10.1177/0022034514536578					
				(3)												

89	8406	歯科医用工学・再生歯学	骨形成を促進する骨補填材の開発 現在臨床で使用されている骨補填材は骨形成の足場として作用するが、骨形成を促進しない。骨形成を促進する薬物を組み合わせた骨補填材を、骨欠損部に使用することで骨再生が促進されることを報告した。	(1)	Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kuroda S, Kasugai S	Molecular and tissue responses in the healing of rat calvarial defects after local application of simvastatin combined with alpha tricalcium phosphate	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	93・1	65-73	2010	10.1002/jbm.b.31559	S		骨形成を促進する低分子化合物と骨補填材を組み合わせた材料は、安全で、安価で、簡便な骨再生を可能にする。動物実験を終了し、学内倫理委員会の承認を得て、この材料の臨床試験を本学歯学部附属病院インプラント外来においておこなった。これら一連の研究成果は海外の学会(Accademy of Osseointegration) において高く評価され、過去にBest Clinical Innovation Award(2009年)を受賞している。これらの研究成果は、2010年及び2011年に生体材料研究領域もしくは歯科研究領域で学術的に高く評価されている雑誌:J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater(2010年インパクトファクター2.22、2011年インパクトファクター2.147)に掲載された。 また、(2)の論文は、Thomson Reuters社の2011年のMatSci.、Biomaterials、Eng.Biomedical分野の被引用数上位10%にランクされている。	23-2-25	
				(2)	Rojbani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S	Evaluation of the osteoconductivity of α－tricalcium phosphate, β－tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	98B・4	488-498	2011	10.1002/jbm.a.33117					
				(3)	Rodriguez R, Kondo H, Nyan M, Hao J, Miyahara T, Ohya K, Kasugai S	Implantation of green tea catechin α-tricalcium phosphate combination enhances bone repair in rat skull defects	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	98B・2	263-271	2011	10.1002/jbm.b.31848					
90	8407	外科系歯科	口腔がんのmicroRNAに関する研究 microRNAは、癌の発生や進展過程の分子機序に深く関与することが知られている。本研究では、口腔扁平上皮癌(OSCC)において腫瘍特異的DNA過剰メチル化により発現抑制される新規癌抑制遺伝子型microRNAの単離・同定を目指し、miR-218とmiR-585を同定した。さらにmiR-218はRictorを標的分子とし、OSCCにおいてAktのSer-473リン酸化を抑制していることを解明した。	(1)	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 Reseach	71・17	5765-5778	2011	10.1158/0008-5472.CAN-11-0368	SS		本研究成果は、口腔扁平上皮癌に対する新たな治療法としてmicroRNAが利用可能であることを示唆したものである。癌研究領域で学術的に評価されるCancer Reseach(2011年インパクトファクター7.856)に掲載された。 年平均被引用数は16.40(Web of Science)であり、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、2011年のOncology分野上位1%にランクされている。	23-2-26	
				(2)												
				(3)												
91	8407	外科系歯学	骨再生を促進する条件の研究 骨形成能を有するBMP2の効率的な骨修復の条件を検討した。FGF18がマウス発生過程での骨形成を促進する因子として機能することを見出し、CHPOAナノゲルを担体としてBMP2とともに頭蓋冠骨欠損モデルマウスに作用させ、BMP2による骨修復を安定化させて骨欠損閉鎖率を上昇させることを報告した。一方、硫酸化ポリロタキサンを開発し、BMP2との複合体形成により、骨芽細胞分化を促進した。	(1)	Fujioka-Kobayashi M., Ota M S, Shimoda A., Nakahama K, Akiyoshi K, Miyamoto Y, Iseki S.	Cholesteryl group- and acryloyl group-bearing pullulan nanogel to deliver BMP2 and FGF18 for bone tissue engineering.	Biomaterials	33・30	7613-7620	2012	10.1016/j.biomaterials.2012.06.075.	S		BMP2は以前より臨床応用が期待されているが、十分な成果は得られていない。その原因として① in vivoでの骨形成における大量のBMP2の必要性、②強い炎症反応惹起、③値段などがあげられる。本研究では、FGF18がBMP2の骨形成能を安定化させることを示し、再生医療研究領域で学術的に高く評価されているBiomaterials誌(2012年インパクトファクター7.604)に掲載され、トムソン・ロイター社の2012年におけるEng.Biomedical分野で被引用数上位10%にランクされている。また、硫酸化ポリロタキサンをBMP2に電荷反応により付着させて複合体を形成することでBMP2効果を上昇させることに成功した。これらは骨形成に用いるBMP2の量を減らすとともに副作用軽減、コスト削減に繋がり、臨床応用を考えるとその意義は大きい。なお、この成果は特許出願済みである(特許出願番号2014-224265)。	23-2-27	
				(2)	Terauchi M.,Ikeda G.,Nishida K., Tamura A., Yamaguchi S., Harada K., Yui N.	Supramolecular polyelectrolyte complexes of bone morphogenetic protein-2 with sulfonated polyrotaxanes to induce enhanced osteogenic differentiation.	Maclomolecular Bioscience	15・7	953-964	2015	doi:10.1002/mabi.201500032					
				(3)	Nagayama T., Okuhara S., Ota M.S., Tachikawa N., Kasugai S., Iseki S.	FGF18 accelerates osteoblast differentiation by upregulating Bmp2 expression.	Congenital Anomalies	53・2	83-88	2013	doi: 10.1111/cga.12012					
92	8407	外科系歯学	癌悪性形質獲得におけるEMTの役割の研究 EMTは癌の悪性形質獲得において重要な生物現象である。我々は既報のEMT関連マーカーの発現プロファイルを基に口腔扁平上皮癌(OSCC)細胞株を上皮系細胞株と間葉系細胞株に分類し、これらの細胞株における現解析、DNAメチル化解析により間葉系細胞株でDNAメチル化異常によって発現抑制されるWNT7Aを見出し、口腔癌臨床検体におけるWNT7AのDNAメチル化異常と臨床的悪性度との相関性を明らかにした。	(1)	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	10.1038/onc.2011.373	S		本研究では癌の進展過程において生じるEMTに着目し、独自の機能的スクリーニング手法を用いて特に口腔扁平上皮癌でのEMT発生に関与する分子を同定し、詳細な分子機序を明らかにすることにより癌細胞がいかにして浸潤能、転移能等の悪性形質を獲得し、さらには治療抵抗性を獲得するのかを解明すること、また見出した分子の臨床的な応用法を開発することを目的とした。今回我々は他の癌種などで報告されているEMTマーカーの発現レベルから口腔扁平上皮癌細胞株を上皮系、間葉系に分類し間葉系口腔扁平上皮癌細胞株において特異的に発現減少する遺伝子である新規EMT関連遺伝子であるWNT7Aを同定し、その遺伝子のEMTにおける役割を明らかにした。本研究の成果をOncogene(2012年インパクトファクター7.357)において発表し、また平成24年度東京医科歯科大学難治疾患研究所優秀論文賞を受賞した。	23-2-28	
				(2)												
				(3)												

93	8407	外科系歯学	生体組織中の微量金属元素評価 金属修復物からの微量溶出の生体影響を評価するには生体組織中の極微量金属元素を検出・分布の可視化が必要であるが過去に報告例は無い。当分野では高感度な放射光蛍光X線分析を用いて、組織標本中での極微量溶出金属元素の分布・状態を解明することに成功した。本手法により粘膜病変の原因金属修復物の特定や、歯科用合金の新たな安全性、耐食性評価、新たな金属アレルギー検査方法の開発に寄与する新規の手法と期待される。	(1)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Miyazaki S, Numako C, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M, Mori Y.	Detection of trace metallic elements in oral lichenoid contact lesions using SR-XRF, PIXE, and XAFS	Scientific Reports	5	10672	2015	10.1038/srep10672	S		本研究成果は放射光を代表とする量子ビームを生体組織中の微量金属元素の分析に応用した数少ない例であり、口腔関連組織の診断に寄与する情報を提供する手法としては、世界初のものである。その結果は3報の論文に纏められ、それぞれ、Sci.Rep.(2014年インパクトファクター5.578)、Biometals(2014年インパクトファクター2.503)，J Nanobiotechnology(2013年インパクトファクター4.115)とトップレベルの雑誌に掲載されている。 また筆頭著者（杉山知子（自治医大口腔外科博士4年）：本学特別研究学生）による研究発表は第17回XAFS討論会において学生奨励賞を,第59回日本口腔外科学会学術大会において優秀ポスター賞を受賞しており、高く評価されている。	23-2-29	
				(2)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M.	Estimation of trace metal elements in oral mucosa specimens by using SR-XRF, PIXE, and XAFS.	Biometals	28	11-20	2015	10.1007/s10534-014-9796-6					
				(3)	Sugiyama T, Uo M, Wada T, Hongo T, Omagari D Komiyama K, Sasaki H, Takahashi H, Kusama M, Mori Y.	Novel metal allergy patch test using metal nanoballs	Journal of Nanobiotechnology	12・51	1-6	2014	doi:10.1186/s12951-014-0051-7					
94	8407	外科系歯学	口腔癌の発癌・進展機序に関する研究 口腔癌癌化における遺伝子発現変化を同一の口腔癌内において証明した報告は少ない。我々は、口腔癌同一検体内より、さまざまな発癌過程のサンプルを、レーザーマイクロダイセクション（LMD）を用いて採取し、多段階発癌過程における遺伝子発現の変化をデータベース化した。また、重要な予後因子である転移リンパ節被膜外浸潤が原発巣のEGFR遺伝子のコピー数異常と有意に相関していることを発見した。	(1)	Sumino J, Uzawa N*, Okada N, Miyaguchi K, Mogushi K, Takahashi K, Sato H, Michikawa C, Nakata Y, Tanaka H, Amagasa T.	Gene expression changes in initiation and progression of oral squamous cell carcinomas revealed by laser microdissection and oligonucleotide microarray analysis.	International Journal Of Cancer	132・3	540-548	2013	10.1002/ijc.27702.	S		本成果は、①口腔癌の発癌・進展過程における遺伝子発現の変化を同一舌癌検体より、マイクロダイセクションにより採取したサンプルを対象に網羅的発現解析を行い、データベースを構築したこと、Int J Cancer.（2013年インパクトファクター【IF】5.007）、Oral Oncol.(2014年IF3.607）②口腔癌の予後因子として重要な転移リンパ節被膜外浸潤の有無にかかわる因子を同定したこと、Br J Cancer(2011年IF5.042）である。①の成果により、正常粘膜から上皮性異形性、そして浸潤癌に至る一連の遺伝子発現様式の変化が観察できるようになり、それぞれの段階における重要な遺伝子の同定が可能となった。②の成果により、口腔癌の原発巣を解析することにより、リンパ節転移した場合に被膜外浸潤を起こしやすい症例を選択できる可能性が示唆され、口腔癌の個別化医療の展開に貢献できた。	23-2-30	
				(2)	Moriya Y, Uzawa N, Morita T, Mogushi K, Miyaguchi K, Takahashi K, Michikawa C, Sumino J, Tanaka H, Harada K.	The high-temperature requirement factor A3 (HtrA3) is associated with acquisition of the invasive phenotype in oral squamous cell carcinoma cells.	Oral Oncology	51・1	84-89	2014	10.1016/j.oraloncology.2014.10.001.					
				(3)	Michikawa C, Uzawa N, Sato H, Ohyama Y, Okada N, Amagasa T.	Epidermal growth factor receptor gene copy number aberration at the primary tumour is significantly associated with extracapsular spread in oral cancer.	British Journal Of Cancer	104・5	850-855	2011	10.1038/bjc.2011.22.					
95	8408	矯正・小児系歯学	新規歯科矯正用骨膜下デバイスに関する研究 近年、固定にスクリューを用いた歯科矯正用アンカレッジデバイスが世界的に普及しつつあるが、歯根損傷等のリスクがあり、より安全性の高い骨膜下デバイスが開発されている。しかし、骨膜下での骨接合には約3ヶ月もの長期間を要するという欠点がある。本研究では、円型断面のロッドにハイドロキシアパタイト−コラーゲン複合体コーティングを行った結果、骨膜下での骨接合が4週間でも達成可能であることを示した。	(1)	Uezono M, Takakuda K, Kikuchi M, Suzuki S, Moriyama K	Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface.	Journal of Biomedical Materials Research part B Applied Biomaterials	101B・6	1031-1038	2013	10.1002/jbm.b.32913	S		本研究成果は、短期間で骨表面でのオッセオインテグレーションを可能とする無機・有機複合材料による新規コーティングに関する報告である。従来の骨内に埋入する歯科矯正用アンカレッジデバイスと異なり，骨表面に接合する安全なデバイスの実用可能性を示したものであり、学術雑誌(2013年インパクトファクター【IF】2.328）に掲載されたほか、学術的に高く評価されるJDR(2013年IF4.144)のreviewで引用されている他，世界に先駆けた無機・有機複合材料による新規コーティングであることが関心を集め，バイオマテリアルの研究領域で学術的に高く評価されるAdv. Mater.(2013年IF15.409)のreviewでも引用されている。また、この研究成果は日経新聞2013年4月9日朝刊及び科学新聞2013年5月3日やWebニュースなどにも掲載され、社会的インパクトを与えている。	23-2-31	
				(2)												
				(3)												

96	8408	矯正・小児系歯学	頭蓋冠縫合部早期癒合症に対する可溶性受容体を用いた分子標的治療の研究 Apert症候群（AS）は、頭蓋冠冠状縫合部の早期癒合と中顔面部の劣成長を伴う不正咬合、四肢の合指症を主徴とする疾患で、原因としてFGFR2におけるアミノ酸置換が報告されている。本研究では可溶型FGFR2（sFGFR2）の骨芽細胞分化に対する抑制効果、また、Apert型変異を含むsFGFR2の精製タンパク質が、ASモデルマウス頭蓋冠縫合部早期癒合症に対する抑制効果を示すことを明らかにした。	(1)	Yokota M, Kobayashi Y, Morita J, Suzuki H, Hashimoto Y, Sasaki Y, Akiyoshi K, Moriyama K.	Therapeutic effect of nanogel-based delivery of soluble FGFR2 with S252W mutation on craniosynostosis.	PLoS One	9・7	e101693	2014	10.1371/journal.pone.0101693.	S		研究成果は、頭蓋顎顔面領域に著しい変形を来す先天性骨系統疾患の一つであ頭蓋冠縫合部早期癒合症の発症機序の一端を明らかにし、非侵襲的な治療法・予防法の開発に疾患変異を含む可溶性受容体が有用となる可能性を示したものである。また、国内外の学術集会で高い評価を受け(第72回日本矯正歯科学会大会優秀ポスター発表賞2件、2nd joint meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research travel grant受賞）、学術的に高く評価される雑誌:PLoS One(2014年インパクトファクター【IF】3.234)、Dev Dyn(2014年IF2.376) 、J Cell Physiol(2012年IF4.218）に掲載された。	23-2-32	
				(2)	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.	Developmental Dynamics	243・4	560-567	2014	10.1002/dvdy.24099.					
				(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	3267-3277	2012	10.1002/jcp.24021.					
97	8409	歯周治療系歯学	細胞シートを用いた歯周組織再生の研究 本研究では、これまで歯周組織再生研究に用いられてきた歯根膜細胞、骨髄間葉系幹細胞、骨膜細胞の各細胞をイヌの歯周組織欠損モデルに「細胞シート工学」を用いて移植した際、どのような歯周組織再生の違いが見られるのかを検討した。特に歯根膜細胞を移植した場合に、セメント質や良好な歯根膜線維の再生が認められたことから、歯根表面に細胞を移植する場合には、歯根膜細胞が最も有効である可能性を示した。	(1)	Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, Ohno T, Lin K, Yamato M, Ishikawa I, Okano T, Izumi Y.	Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model.	Biomaterials	32・25	5819-5825	2011	10.1016/j.biomaterials.2011.04.071.	SS		本研究は、移植に用いた細胞ソースの違いにより再生した歯周組織に違いが認められ、特に歯根膜細胞を移植した場合に良好な歯周組織再生を生じることを示し、組織工学における国際的なトップジャーナルであるBiomaterials誌(2011年インパクトファクター 7.404)に掲載され、年平均被引用数は15.75であり、トムソン・ロイター社の2011年のMatSci等の1分野の被引用数上位10%にランクされている。また本研究では、温度応答性培養皿を用いた細胞シート技術を用いて作成した歯根膜細胞シートと骨補填材を組み合わせることで、重度の骨欠損モデルにおいて、真の歯周組織再生が実現されたことも示している。この結果より、これまで再生療法は適応外であると考えられた症例への歯根膜細胞シートの臨床応用の可能性も示唆され、本成果は細胞治療をヒトに臨床応用していく上で、極めて重要なものであり、細胞を用いた歯周組織再生療法の進展に大きく貢献するものと評価された。	23-2-33	
				(2)												
				(3)												
98	8409	歯周治療系歯学	歯周病原細菌のゲノム解析の研究 （1）Red complex　であるTfのCRISPRの一部はPg遺伝子の菌体内侵入を防ぎ、制限修飾システムへの攻撃を行う。一方、宿主への抵抗や、代謝経路物は3菌種の遺伝子の協力関係が存在することを示した。 （2） インプラント周囲炎は歯周炎と同様に、複数の細菌が関与しながら進行・発症する多菌感染症であるが、コアとなる細菌や、細菌間の共起・排除関係が歯周炎と異なる事を明らかにした。	(1)	Endo A, Watanabe T, Ogata N, Nozawa T, Aikawa C, Arakawa S, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I	Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease.	The ISME Journal	9	629-642	2015	10.1038/ismej.2014.155	S		本研究では歯周病とインプラント周囲炎の細菌間相互関係を明らかにした。この結果はpolymicrobial diseaseのメカニズム解明の一端となるであろう。(1)は培養困難であったTannerella forsythiaの培養に成功し、そのゲノム構造を明らかにした。さらにred complex内での比較ゲノム解析を行い、バイオフィルム内での相互作用を明らかにした。これは、同一環境における異菌種の新たな競争・協力関係の一つと考えられる。細菌学領域で学術的に高く評価される雑誌 (2014年インパクトファクター 9.302) に掲載された。(2)は、同一口腔内のインプラント周囲炎と歯周炎の細菌叢を16S rDNAを標的としたパイロシークエンスを用いて解析し、両疾患に関わる細菌叢の特徴を明らかにし、自然科学を対象とした国際的な雑誌(2014年度インパクトファクター 5.578) に掲載された。	23-2-34	
				(2)	Maruyama N, Maruyama F, Takeuchi Y, Aikawa C, Izumi Y, Nakagawa I	Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis	Scientific Reports	4:6602	1-10	2014	10.1038/srep06602					
				(3)												
99	8409	歯周治療系歯学	WNTシグナルに着目した骨芽細胞分化制御の研究 ヒト歯根膜由来間葉系幹細胞は歯周組織再生治療への応用が期待されるが、その骨芽細胞分化には不明な点も多い。本研究では、WNTシグナルの細胞外アンタゴニストであるSFRPが骨芽細胞分化における重要な制御因子であり、SFRP3およびSFRP4がWNTシグナルのカノニカル経路とノンカノニカル経路という異なる経路をそれぞれ介して協調的にヒト歯根膜由来間葉系幹細胞の骨芽細胞分化を制御することを示した。	(1)	Yamada A, Iwata T, Yamato M, Okano T, Izumi Y.	Diverse functions of secreted frizzled-related proteins in the osteoblastogenesis of human multipotent mesenchymal stromal cells.	Biomaterials	34・13	3270-3278	2013	10.1016/j.biomaterials.2013.01.066	S		本研究成果は、ヒト歯根膜由来間葉系幹細胞の骨芽細胞分化はWNTシグナルのカノニカル経路により促進され、さらに細胞外アンタゴニストであるSFRP3およびSFRP4が重要な制御因子として作用することを示しており、組織工学における国際的トップジャーナルであるBiomaterials誌（2013年インパクトファクター 8.312）に掲載された。ヒト歯根膜細胞由来間葉系幹細胞に関する本研究が歯科領域を超えた国際的雑誌に掲載されたことは、本研究成果が新規の歯周組織再生療法を構築する上で極めて重要であるばかりでなく、他の骨再生を目的とする細胞治療にも応用できる可能性を示唆しており、再生医療の進展の上で注目に値する内容であったことを示すものである。	23-2-35	
				(2)												
				(3)												

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	4	学部・研究科等名	保健衛生学研究科

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

看護先進科学専攻では，看護学領域における実践的かつ先進的な研究業績の中から，表彰された，インパクトファクターの高い雑誌に掲載されたなど，第三者からも高い評価を受けたものを選定した。
生体検査学専攻では，臨床検査学および関連領域における，臨床的または基礎的研究業績の中から，表彰された，権威者に評価された，インパクトファクターの高い雑誌に掲載されたなど，第三者からも高い評価を受けたものを選定した。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	社会、文化的意義、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	6705	細胞生物学	間葉系幹細胞の純化に関する研究 本研究では、フローサイトメーターを用いて、世界的に見ても例のない効率の高さでヒト間葉系幹細胞を純化することに成功した。間葉系幹細胞は、培養を介した接着による分離が主流であったため、詳細な性状解析ができないことが問題だったが、本成果により短期間で正確に間葉系幹細胞を分離することが可能になった。また、この分離技術を応用し、ヒト滑膜組織からも幹細胞の分離が可能になった。	(1)	Mabuchi Y, Morikawa S, Harada S, Niibe K, Suzuki S, Renault-Mihara F, Houlihan DD, Akazawa C, Okano H, Matsuzaki Y.	LNGFR(+)THY-1(+)VCAM-1(hi+) cells reveal functionally distinct subpopulations in mesenchymal stem cells.	Stem Cell Reports	1・2	152-165	2013	10.1016/j.stemcr.2013.06.001	SS		(1)の内容に関しては、国際幹細胞学会のTravel Awardに採択され、論文に関しては、幹細胞分野で注目度の高い雑誌Stem Cell Reports（2013年は新刊のためインパクトファクターなし，2014年インパクトファクター5.365）に掲載された。また、基礎・臨床に関連した再生医学研究への貢献が評価され、第12回日本再生医療学会Young Investigator's Award優秀賞（2013年3月）や、第20回日本炎症再生医学会奨励賞（2014年7月）、平成26年度東京医科歯科大学医学研究奨励賞（2015年1月）を受賞することができた。既に多くの研究者がこの技術を使用しており、多く引用されている論文の1報としてMost cited Articlesにリストされているほか、Thomson Reuters社の2013年におけるCellTissueEng分野の被引用数上位10%にランクされている。(2)に関しては、本学運動器外科、再生医療センターとの共同研究により得られた成果である。	23-1-5	
				(2)	Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M, Suto EG, Suzuki N, Muneta T, Sekiya I, Akazawa C.	Purified human synovium mesenchymal stem cells as a good resource for cartilage regeneration.	Plos One	10・6	UNSP e0129096	2015	10.1371/journal.pone.0129096					
				(3)												
2	8003	病態検査学	海外から持ち込まれた稀な薬剤耐性菌に関する研究 カルバペネム系薬分解酵素（カルバペネマーゼ）産生菌は世界的に増加しており、病院内感染対策において監視すべき重要な細菌である。今回ブラジルで治療を受けた患者より、国内で初めてKPC-2型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌を分離した。KPC-2型カルバペネマーゼをコードする遺伝子は約190 kDaの伝達性プラスミド上に存在し、その周辺の配列は中国から報告されたものと類似していることを示した。	(1)	Saito R, Takahashi R, Sawabe E, Koyano S, Takahashi Y, Shima M, Ushizawa H, Fujie T, Tosaka N, Kato Y, Moriya K, Tohda S, Tojo N, Koike R, Kubota T.	First report of KPC-2 carbapenamase-producing Klebsiella pneumoniae in Japan.	Antimicrob Agents Chemother	58・5	2961-2963	2014	10.1128/AAC.02072-13	S		本研究成果は、国内で初めて分離したKPC-2型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌の細菌学的特徴を詳細に解析したものであり、新規のプラスミド構造を有していたことから、細菌学研究領域で学術的に高く評価される雑誌Antimicrob Agents Chemother（2014年インパクトファクター4.451）に掲載された。また、国内で稀な本菌の同定は、本学医学部附属病院検査部の細菌検査室では困難であったが、大学院保健衛生学研究科と連携することによって迅速に同定することができた。さらに多職種からなる感染制御チームと病棟スタッフによって、本菌の迅速検出から感染防止対策に至るまで連携が可能となった。	23-1-16	
				(2)												
				(3)												
3	8003	病態検査学	細菌感染症があってもCRPが上昇しない症例の解析 重症細菌感染症においてCRPが上昇しない2症例に遭遇した。CRPの産生には炎症性サイトカイン、IL-6の作用が重要であるため、本研究では、そのような症例にIL-6に対する自己抗体が存在するという仮説を立てた。検討の結果、抗体の存在が確認され、エピトープマッピングではどちらもIL-6のN末端近くの、IL-6とIL-6レセプターとの結合に関わる部分のペプチドを認識することが明らかになった。	(1)	Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, Takayasu A, Ebisawa M, Hosoya T, Shirai T, Sugihara T, Hirata S, Kubota T, Harigai M, Miyasaka N.	Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections.	Ann Rheum Dis	72・6	1100-1102	2013	10.1136/annrheumdis-2012-202768	SS		CRPは炎症のマーカーとして、日常の臨床検査で頻繁に測定される項目の一つである. とくに細菌感染症では著しく上昇し、治療が奏功すると速やかに低下することから、治療経過を追う際に重要な情報となる。しかし、本研究が示したように、明らかに重症の細菌感染症があるにもかかわらず、CRPがほとんど上昇しない場合が稀に存在し、それが抗IL-6自己抗体に起因する場合があるということが証明された。日常的臨床検査項目に新しい知見を加えた点で意義のある研究であり、雑誌Ann Rheum Dis（2013年インパクトファクター 9.270）に掲載された。	23-1-17	
				(2)												
				(3)												

4	8203	循環器内科学	心臓突然死を生じる新たな原因遺伝子の発見 特発性心室細動は心臓突然死の原因となる疾患であるが、その原因の多くは不明である。本研究では特発性心室細動の原因として、心臓の刺激伝導系に特異的に発現している転写因子IRX3に着目した。Irx3欠損マウスでは交感神経活動時に心室性不整脈が生じた。さらに、特発性心室細動症例の遺伝子解析により、運動中に心室細動を生じた2例においてIRX3の新規遺伝子変異を認め、IRX3が運動に関連する心臓突然死の原因であることを明らかにした。	(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T.	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	Eur Heart J	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2015	http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv449	SS		本研究成果をまとめた論文は、循環器内科学領域のトップジャーナルの一つであるEuro Heart J (2014年インパクトファクター 15.203)に掲載された。特発性心室細動は、不整脈により突然死を生ずる重大な疾患であるが、心電図など通常の検査では異常を発見できないため、事前に突然死の危険性を予測することは極めて困難である。本研究は運動に関連する特発性心室細動の原因遺伝子の一つを明らかにした。マラソンなどの運動中の突然死の予防・リスク管理には従来の生理検査に加えて遺伝子解析が有用であることを示した研究であり、臨床検査の上で生理検査と遺伝子解析の併用による突然死リスク層別化の可能性を示した点で意義のある研究と考えられる。本論文内容に関しては、プレスリリースを通して一般の新聞記事(読売新聞・日本経済新聞・日刊工業新聞等)やインターネット記事(時事ドットコム・Yahooニュース等)にも取り上げられた。	23-1-26	
				(2)												
				(3)												
5	8501	基礎看護学	日本人看護師のための心肺蘇生法に関する研究 心肺蘇生法について、海外の基準を基に作成された日本版ガイドラインでは、胸骨圧迫の交代時間は身体的特性に関係なく約2分とすることが明示されているが、初期の心肺蘇生を担う女性看護師の身体的特徴に合ったガイドラインが必要である。本研究では体重の軽い者は胸骨圧迫の質が低下することから、効果的な胸骨圧迫を維持するために1分ごとの交代が適切であることを示した。	(1)	Hasegawa T, Daikoku R, Saito S, Saito Y.	Relationship between weight of rescuer and quality of chest compression during cardiopulmonary resuscitation.	J Physiol Anthropol	33	16	2014	10.1186/1880-6805-33-16	S		本研究成果は日本人の身体特性に合った心肺蘇生法ガイドラインの作成に向け、日本人看護師の体格的特徴から生じる胸骨圧迫の正確性を明らかにした。ガイドラインの作成に際しては、体格の特徴やその国の臨床の実態といった文化的背景を考慮した翻訳が必要であり、体格によって交代時間を提案するというこれまでにない提言をした点や、今後のガイドラインの見直しや教育現場での活用に有用である点が評価されている。掲載誌は人類学、人間工学、心理学、医学、看護学、健康科学などの幅広い分野の研究者による学際学術雑誌J Physiol Anthropol (2014年インパクトファクター1.268)で、Highly Accessed Articlesとして評価されたほか、Thomson Reuters社の2014年Physiology分野の引用数上位10%にランクされている。また、三重県立大学学長賞を受賞するなど、他大学の看護系教員からも高い評価を受けている。	23-1-47	
				(2)												
				(3)												
6	8504	高齢看護学	世代間交流による高齢者介護に関する研究 核家族化の進行により、高齢者と子ども達の関係が希薄になりつつある現在、世代間交流プログラムの開発が望まれている。本研究では、高齢者と子どもが双方に交流するプログラムを実施した群と、子どもが高齢者に歌を披露するプログラムを比較した結果、双方に交流するプログラムのほうが高齢者の笑顔や発話が有意に増えることが確認された。	(1)	Morita K, Kobayashi M.	Interactive programs with preschool children bring smiles and conversation to older adults: time-sampling study.	BMC Geriatr	13	111	2013	10.1186/1471-2318-13-111	S		本研究成果は、少子高齢化社会が進行する中、今後拡大していく必要がある高齢者と子どもとの世代間交流の効果的プログラムを示したものであり、高齢者研究領域で学術的に高く評価されている雑誌BMC Geriatr(2013年インパクトファクター2.000)に掲載された。	23-1-48	
				(2)												
				(3)												
7	8505	地域看護学	家族介護者の健康課題に関する研究 家族介護者の健康に関する研究は家族介護者の精神面や不定愁訴といった主観的健康感を中心とした報告が多く、客観的なデータによる健康評価は不足しており、効果的な支援内容も定まっていない。そこで本研究は、血液検査等の客観的データにもとづく家族介護者の健康状態を把握し、女性は介護者であることが高血圧ならびに低糸球体濾過率であることに有意に関連していることを示した。	(1)	Torimoto-Sasai Y, Igarashi A, Wada T, Ogata Y, Yamamoto-Mitani N.	Female family caregivers face a higher risk of hypertension and lowered estimated glomerular filtration rates: a cross-sectional, comparative study.	BMC Public Health	15	177	2015	10.1186/s12889-015-1519-6	SS		本研究成果では、実際に介護をしている家族介護者に対して訪問調査を行い、調査票を用いた聞き取りのみならず血圧・生化学データ等により客観的に健康状態を捉え、非介護者(健診センター受診者)とマッチングして分析した結果、女性において、介護者であることが、高血圧であること、低eGFRであることに有意に関係することを示した。介護による健康への影響を客観的データから明らかにした点に新規性があり、介護予備軍といわれる家族介護者への支援のあり方を検討していく上で貴重な資料を提供している。本研究は、簡易的な臨床検査法を研究に応用している点や、今後、超高齢社会のわが国において重要な、家族介護による介護者への健康影響を明らかにした点から看護ケアや政策への示唆に富み、看護学領域のトップジャーナルであるBMC Public Health (2014年インパクトファクター2.264)に掲載された。	23-1-49	
				(2)												
				(3)												
8	8505	地域看護学	日本とスウェーデンの看護師の高齢者虐待に対する対応に関する国際共同研究 日本とスウェーデンの地域看護職者の高齢者虐待への対応を明らかにするため、典型的な想定事例を基に、両国の地域看護職者を対象に研究を行った。スウェーデンでは、個別的な実践をすることが多く、日本では、家族を包括して関係職者と連携して対応することが多かった。しかし、両国の看護職者の対応は共通していることも多く、文化的相違を超えた高齢者虐待への国際的に適応可能なアセスメントや対応方法が明らかとなった。	(1)	Earingsson C, Ono M, Sasaki A, Saveman B-I.	An international collaboration study comparing Swedish and Japanese nurses' reactions to elder abuse.	J Adv Nurs	68･1	56-68	2012	10.1111/j.1365-2648.2011.05712.X	S		増加しつつある在宅高齢者虐待へ地域看護職者としての有効な対応方法はまだ明確でないこともあり、実践の場で対応に苦慮していることもある。そのような中で、文化や制度の相違を超えた国際的に共通する対応方法を解明することに寄与した研究である。 国際共同研究は、研究の計画、実施、分析などにおいて、母国語から共通言語へと翻訳や機関の同意を得るまでに多くのプロセスを要し、実施することが難しい場合が多いが、本学の研究者が主任研究者として、北欧のスウェーデンの研究者と国際共同研究を実施した意義は大きい。研究成果は、看護系国際学術誌に掲載した(J Adv Nurs 2012年インパクトファクター1.527)。	23-1-50	
				(2)												
				(3)												

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	5	学部・研究科等名	生体材料工学研究所

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

生体材料、生体工学、生体機能分子化学に関する学術分野において、優れた成果を挙げて学術論文として発行されて学術的な貢献をした研究であり、かつ競争的資金獲得、企業との共同研究、企業への技術移管、ベンチャー企業立ち上げ、製品化などに結びついた研究を対象とした。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	社会、文化的意義、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	2301	生体医工学・生体材料学	薬物代謝酵素を利用した生化学式ガスセンサシックハウス症候群の原因物質の一つであるホルムアルデヒドガスの高い選択性で高感度計測が可能な生化学式ガスセンサを開発し、極微量の750pptのホルムアルデヒドガスのモニタリングを成功した。さらに、ホルムアルデヒドを使用している工場、実験環境におけるフィールド試験を行い、装置の評価を進めた。	(1)	Kudo H, Yamashita T, Miyajima K, Arakawa T, Mitsubayashi K.	NADH-fluorometric biochemical gas sensor (bio-sniffer) for evaluation of indoor air quality.	IEEE Sensors Journal	13	2828-2833	2013	10.1109/JSEN.2013.2257739	SS	S	本研究成果は、健康的な住環境や労働環境が実現するうえで、非常に高感度（sub ppbレベル）で高選択性を有する生化学ガスセンサの有用性を示したものであり、分析化学やバイオセンサ研究領域で学術的に高く評価される論文誌Biosensors & Bioelectronics（2010年インパクトファクター5.361）に掲載された。なお本研究はJSTと東京都の地域結集事業による成果であり、柴田科学株式会社より製品化(FA-10型)された。また、環境のモニタリング技術としての新規性から、日刊工業新聞、日経産業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。なお本結果で評価された浄化植物「ボストン・ファーン」は本学・医学部解剖実習室でのホルマリン汚染での空質浄化に利用されている。	23-3-3	
				(2)	Kudo H, Wang X, Suzuki Y, Ye M, Yamashita T, Gessei T, Miyajima K, Arakawa T, Mitsubayashi K.	Fiber-optic biochemical gas sensor (bio-sniffer) for sub-ppb monitoring of formaldehyde vapor.	Sensors And Actuators B-Chemical	161	486-492	2012	10.1016/j.snb.2011.10.065					
				(3)	Kudo H, Suzuki Y, Gessei T, Takahashi D, Arakawa T, Mitsubayashi K.	Biochemical gas sensor (bio-sniffer) for ultrahigh-sensitive gaseous formaldehyde monitoring.	Biosensors and Bioelectronics	26	854-858	2010	10.1016/j.bios.2010.07.099					
2	2301	生体医工学・生体材料学	MRI対応型医療用低磁性合金と分極チタニアの開発MRI金属アーチファクトを防止するための低磁性ジルコニウム合金の開発を行った。Zr-Nb系及びZr-Mo系について、コバルトクロム合金の約1/7、チタン合金の約1/3の磁化率の合金を得た。さらに、チタンインプラントの表面改変を、トポロジーと電場を組み合わせて行い、動物実験で骨結合の増強を確認した。	(1)	Suyalatu, Kondo R, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T.	Effects of phase constitution on magnetic susceptibility and mechanical properties of Zr-rich Zr.Mo alloys.	Acta Biomaterialia	7-12	4259-4266	2011	10.1016/j.actbio.2011.07.005	S	S	本研究成果は、体内埋入部材（インプラント）の約80%を占める金属材料によるアーチファクト発生を、3TのMRIでほぼ抑制することが可能となった。この成果は、Acta Biomaterialia（2013年インパクトファクター5.684）に5編掲載され、日刊工業新聞に3回に、日本歯科新聞に1回掲載された。本研究を基に、低磁性ジルコニウム合金を脊椎インプラントとして実用化するための、JST戦略的イノベーション創出推進プログラム（Sイノベ）に採択され、現在ステージⅡに移り、企業との実用化研究に移行している。分極チタニアについては生体材料関連の学術誌3報に掲載された。本成果をもとに特許申請を、JST特許出願支援制度の支援を受けて行っている（特願2011-551915）。	23-3-1	
				(2)	Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K.	Electrically polarized micro-arc oxidized TiO2 coatings with enhanced surface hydrophilicity	Acta Biomaterialia	8	860-865	2012	10.1016/j.actbio.2011.09.021					
				(3)	Kondo R, Shimizu R, Nomura N, Doi H, Suyalatu, Tsutsumi Y, Mitsuishi K, Shimojo M, Noda K, Hanawa T.	Effect of cold rolling on the magnetic susceptibility of the Zr-14Nb alloy.	Acta Biomaterialia	9-3	5795-5801	2013	10.1016/j.actbio.2012.10.046.					

3	2301	生体医工学・生体材料学	超分子バイオマテリアル表面による幹細胞分化誘導制御 材料表面での幹細胞分化誘導など細胞機能の調節は再生医療の実現に重要な基盤となる。超分子バイオマテリアル表面の分子運動性によって間葉系幹細胞の分化誘導を制御できることを見いだし、表面の水和分子運動性の増大が細胞内RhoA-ROCKシグナル伝達系抑制に関与して接着斑に結合したアクチン線維の形成を抑制しているためであることを明らかにした。	(1)	Seo JH, Yui N.	The effect of molecular mobility of supramolecular polymer surfaces on fibroblast adhesion	Biomaterials	34・1	55-63	2013	10.1016/j.biomaterials.2012.09.063	S	S	本研究は、JST-CREST研究の一環として超分子バイオマテリアル表面の水和分子運動性によって接着細胞の骨格タンパク質を調節できることを種々の細胞系で明らかにしたものである。その成果の一つとして、間葉系幹細胞の分化誘導をポリロタキサン表面の水和分子運動性によって制御できることを世界で初めて見いだしたのは特筆すべき点である。それは、生体材料学分野で最も権威ある国際誌に掲載されただけでなく化学分野でも学術的に高く評価されている国際誌にも掲載されたことからも判断できる(Journal of the American Chemical Society (2013年インパクトファクター11.444), Biomaterials (2013年インパクトファクター8.312), Advanced Healthcare Materials (2014年インパクトファクター5.797))。なお、(2)の論文は、Thomson Reuters社の2013年のChem.Multi分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに、本研究をもとにして多能性幹細胞からの組織再生や幹細胞の未分化維持にも優れた成果を得ており(未発表)、それについては本学において特許出願済である。既存の医療用具への表面コーティングによって広範囲に水和分子運動性を制御して細胞機能を自在に調節できることから応用実現の可能性が高く、現在は関連企業と共同して試験中である。このように本成果は、独創性に富み学術的にも高く評価される超分子バイオマテリアルに関する新しいコンセプトを実証したものであり、企業との連携によって実学としての有用性も検証を推進中であり、我が国におけるバイオマテリアル科学研究を学術的にも実用上も先導するものであると今後の発展が大いに期待される。	23-3-2	
				(2)	Seo JH, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N.	Inducing rapid cellular response on RGD-binding threaded macromolecular surfaces	Journal of American Chemical Society	135・15	5513-5516	2013	10.1021/ja400817q					
				(3)	Seo JH, Kakinoki S, Yamaoka T, Yui N.	Directing stem cell differentiation by changing the molecular mobility of supramolecular surfaces	Advanced Healthcare Materials	4・2	215-222	2015	10.1002/adhm.201400173					
4	2301	生体医工学・生体材料学	機能性表面を有するバイオチップの開発 界面ナノ構造を制御することにより、生体分子認識及び細胞機能発現過程を電気信号に変換するバイオチップを開発した。電気化学的な信号変換の分子機構を解析し、生体分子認識や細胞応答を非標識・非侵襲で検出できることを確認した。組織モデル」となる線維芽細胞を含めた心筋細胞集団の興奮伝導異常を計測する心筋細胞ネットワーク配置技術を開発し、心房細動創薬評価技術として実用化を進めている。	(1)	Schaffhauser D, Patti M, Goda T, Miyahara Y, Forster IC, Dittrich PS.	An Integrated Field-effect Microdevice for Monitoring Membrane Transport in Xenopus Laevis Oocytes via Lateral Proton Diffusion	PLos One	7	e39238	2012	10.1371/journal.pone.0039238	S	S	スウェーデンのカロリンスカ研究所との共同研究により、有機バイオエレクトロニクスデバイスを融合したセンサー表面に生体膜を模倣したナノ有機膜を構築することにより、バクテリア感染や炎症時に産生され、細胞膜と相互作用する急性期タンパク質のイオン微小環境に依存した詳細な分子動態を世界で初めて明らかにした(Advanced Healthcare Materials(2014年インパクトファクター(IF)5.797)、Front Cover Pictureに採用、EditorとPublisherによるHilight記事2件、Thomson Reuters社の2014年Eng.Biomedical分野の被引用数上位10%にランク)。また、スイスの連邦工科大学(ETH)との共同研究により、pH感応性のセンサー表面に直接細胞を播種し、水素イオンの分子動態を通して様々な基質に対する細胞膜イオントランスポータの活性を測定するという全く新しい方法論を見出し、創薬の分野における候補化合物の高スループットスクリーニング法への応用が期待されている(PLos One (2012年IF3.730))。本成果の一部はCREST研究として推進した成果であり、ImPACTプロジェクトの採択につながり、現在では有害低分子、ウイルスの検出デバイスの開発について、ImPACTプロジェクトとして企業と共同研究を実施している。また、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト iPS 細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発」の、課題2-1. ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発 (基礎・基盤技術の開発)として推進し、その終了審査での評価結果は2.7/3.0であった。本研究成果は、Scientific Reports(2014年IF 5.578)に掲載され、JST特許出願支援制度 支援対象特許(JST-S2013-0304)にも選抜された。	23-3-4	
				(2)	Kaneko T, Nomura F, Hamada T, Abe Y, Takamori H, Sakakura T, Takasuna K, Sanbuissho A, Johan Hyllner, Peter Sartipy, Yasuda K.	On-chip in vitro cell-network pre-clinical cardiac toxicity using spatiotemporal human cardiomyocyte measurement on a chip.	Scientific Reports	4	4670	2014	DOI: 10.1038/srep04670					
				(3)	Goda T, Kjall P, Ishihara K, Richter-Dahlfors A, Miyahara Y.	Biomimetic Interfaces Reveal Activation Dynamics of C-Reactive Protein in Local Microenvironments	Advanced Healthcare Materials	3	pp.1733-1738	2014	10.1002/adhm.201300625					
5	2301	生体医工学・生体材料学	脱細胞化生体組織を用いた再生医療技術の開発 欧米で精力的に研究されている脱細胞化生体組織は新しい医療用素材として注目されている. 本プロジェクトでは, 新しい脱細胞化技術である高静水圧処理法の開発とそれを用いて調製した脱細胞化生体組織の機能評価を行い, 高圧力処理が生体組織構造を保存し, 優れた生体機能発現をもたらしていることを明らかにした.	(1)	Hashimoto Y, Funamoto S, Sasaki S, Honda T, Hattori S, Nam K, Kimura T, Mochizuki M, Fujisato T, Kobayashi H, Kishida A	Preparatio and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressureization for corneal engineering	Biomaterials	31	pp.3941-3948	2010	10.1016/j.biomaterials.2010.01.122	S	S	本研究成果は、厚生労働科学研究費補助金、学術振興会科学研究費補助金、科学技術振興機構若手ベンチャースタートアップ事業などの補助を受けて遂行され、医用材料部門で最も権威あるBiomateriarls(2010年インパクトファクター7.882)をはじめとして有力な学術誌に掲載された。なお、それぞれの論文ともに、Thomson Reuters社の2010年該当分野の被引用数上位10%にランクされている。特許も2件申請中である。また、本研究成果を基盤として、実用化研究を行う脱細胞化組織再生医療寄附研究部門が設置され, 近い将来の臨床応用が期待されている。	23-3-5	
				(2)	Funamoto S, Nam K, Kimura T, Murakoshi A, Hashimoto Y, Niwaya K, Kitamura S, Fujisato T, Kishida A	The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels	Biomaterials	31	pp.3590-3595	2010	10.1016/j.biomaterilas.2010.01.073					
				(3)												

6	2302	医用システム	手術支援ロボットシステムおよび内視鏡操作システムの評価実験 文部科学省STARTプロジェクトの支援を受けて，空気圧駆動を用いた手術支援ロボットシステムとの評価を行った．低侵襲医学研究センターの協力を得て，胆管空腸吻合モデルを用いて、通常鉗子と手術支援ロボットによる胆管空腸吻合を実施し作業時間を比較検討した．さらに動物実験を行い，内視鏡操作システムと手術支援ロボットシステムの安全性などを検証した．	(1)	Kawashima K, Tadano K.	Maneuvering system having inner force sense presenting function (Patent No. US8,897,916 B2)	国立大学法人東京工業大学			2014/11/25		S	S	本研究成果は、文部科学省大学発ベンチャー企業創出拠点プロジェクトに採択されて推進したものである。2014年5月には本学および東京工業大学発ベンチャー企業”リバーフィールド株式会社”の起業につながり、文部科学省からもプレス発表された。 2015年には、腹腔鏡外科手術で用いる内視鏡操作システムの実用化に結びついた。新聞やテレビなどでたびたび開発中の手術支援ロボットシステムが取り上げられた。	23-3-6	
				(2)	Li H , Kawashima K, Tadano K, Shameek G, Nakano S.	Achieving Haptic Perception in Forceps Manipulator using Pneumatic Artificial Muscle	IEEE/ASME Transactions on Mechatronics	18・1	pp.75-85	2013	10.1109/TMECH.2011.2163415					
				(3)	Li H , Kawashima K	Achieving Stable Tracking in Wave-Variable-Based Teleoperation	IEEE/ASME Transactions on Mechatronics	19・5	pp.1574-1582	2014	10.1109/TMECH.2013.2289076					
7	5202	有機化学	高歪み分子を用いる分子連結法の開発 生命科学研究をはじめとする様々な分野に有用な分子連結法の開発に取り組んだ結果、芳香族アジドの活性化法を発見するとともに、アラインの発生法や環状アルキンの保護法等、高歪み分子の反応性を制御・利用する各種手法の開発に成功し、これらの手法に基づく多成分連結によって複雑な分子を簡便に合成できることを示した。	(1)	Yoshida S, Shiraishi A, Kanno K, Johmoto K, Uekusa H, Hosoya T.	Enhanced clickability of doubly sterically-hindered aryl azides.	Scientific Reports	1	82	2011	10.1038/srep00082	S	S	本研究成果は、文部科学省研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業）創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業、文部科学省科学研究費補助金、などの補助を受けて得られたものであり、とくに環状アルキン保護法の開発に関する研究成果は、化学全般で学術的に高く評価される雑誌であるJournal of the American Chemical Societey（2014年インパクトファクター12.113）に掲載されるとともに、有用な手法であるとして、Nature Chemistry誌（2014年インパクトファクター 25.325）のResearch Highlightに取り上げられる等、高い評価を得た。 なお、(2)の論文は、Thomson Reuters社の2014年のChem.Multi分野上位10%にランクされている。		
				(2)	Yoshida S, Uchida K, Igawa K, Tomooka K, Hosoya T.	An efficient generation method and remarkable reactivities of 3-triflyloxybenzyne.	Chemical Communications	50・95	15059-15062	2014	10.1039/C4CC07058E					
				(3)	Yoshida S, Hatakeyama Y, Johmoto K, Uekusa H, Hosoya T.	Transient Protection of Strained Alkynes from Click Reaction via Complexation with Copper.	Journal of the American Chemical Society	136・39	13590-13593	2014	10.1021/ja507660x					
8	7806	創薬化学	核内受容体機能制御剤の開発研究 遺伝子転写制御による医薬展開を目指して、様々な核内受容体の特異的機能制御剤を開発した。特に、影近が開発したレチノイド受容体特異的リガンドを用いた国内外の共同研究を推進し、がん、生活習慣病、自己免疫疾患、神経変性疾患、ウイルス感染等における有用性を細胞、動物レベルで検証した。	(1)	Fujii S, Masuno H, Taoda H, Kano A, Wongmayura A, Nakabayashi M, Ito N, Shimizu M, Kawachi E, Hirano T, Endo Y, Tanatani A, Kagechika H.	Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane.	Journal of the American Chemical Society	133	20933-20941	2011	10.1021/ja208797n	SS	S	本学は核内受容体リガンドの開発と医療応用研究を進めており、既に、合成レチノイドの白血病治療薬としての医薬品化（2005年）の実績がある。本研究は、合成レチノイドの適応拡大の可能性を示すとともに、新規核内受容体リガンドの創製し、医薬応用の基盤を構築した。リガンド創製研究については、化学領域で学術的に高く評価されている雑誌であるJournal of the American Chemical Societey（2011年インパクトファクター9.907）を含む21編（2010-2014）に掲載され、Thomson Reuters社のChem.Multi分野の上位10%にランクされている。また、開発したリガンドを用いた国内外の共同研究を数多く行い、その研究成果の一部が、生命科学分野で学術的に高く評価されている雑誌であるNature Communication（2014年インパクトファクター11.470）およびNature Neuroscience（2011年インパクトファクター15.531、被引用回数111）を含む21編（2010-2014）に掲載された。なお、(2)の論文は、Thomson Reuters社の「高被引用文献」に認定され、Neurosciences分野の上位1%にランクされている。本研究所公募による共同研究の成果をもとに特許出願（特願2015-078506号）し、臨床応用に向けた共同研究を推進している事例もある。医薬展開を目指した本研究は、JSPS先端拠点形成事業「難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築」（コーディネーター：影近弘之）を基盤として、本学を拠点とした国際的なネットワークを構築し、展開している。	23-3-26	
				(2)	Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Nait-Oumesmar, B.; Kerninon, C.; Williams, A. Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Baron-Van Evercooren, A.; Chambon, P.; ffrench-Constant, C.; Franklin, R. J. M.	Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination.	Nature Neuroscience	14	45-53	2011	10.1038/nn.2702					
				(3)	Ma F, Liu S-Y, Razani B, Arora N, Li B, Kagechika H, Tontonoz P, Nunez V, Ricote M, Cheng G.	Retinoid X receptor a attenuates host antiviral response by suppressing type I interferon.	Nature Communication	5	5494	2014	10.1038/ncomms6494					

9	7806	創薬化学	ペプチドミメティックの応用研究 ペプチドミメティックの概念を活用し、新しい光感受性保護基（ケージド基）、HIVインテグラーゼ阻害剤、ジペプチドイソスターを創出した。本ケージド基は、水性環境下で効率的に光分解反応が進行する光感受性保護基である。本HIVインテグラーゼ阻害剤は、安定性、細胞膜透過性が向上し、低細胞毒性で新たな作用機序を有する。本イソスターは、アミド結合をクロロオレフィンで置換した等価体であり、その合成法を開発した。	(1)	Tetsuo Narumi, Hikaru Takano, Nami Ohashi, Akinobu Suzuki, Toshiaki Furuta & Hirokazu Tamamura	Isostere-Based Design of 8-Azacoumarin-type Photolabile Protecting Groups: A Hydrophilicity Increasing Strategy for Coumarin-4-ylmethyls.	Organic Letters	16・4	1184-1187	2014	10.1021/ol5000583	S	S	合成したケージド基であるアザクマリン誘導体は高い親水性を有していることが明らかとなり、既存の化合物に比べ約18倍高い飽和濃度を示し、現在商品サンプル化を進めている。創出したHIVインテグラーゼ阻害剤は、ステープル化によるヘリックスミメティックの創出の有用性を示すことができ、中分子創薬の基礎となる可能性がある。本研究で得られたクロロアルケン型ジペプチドイソスターの応用は、創薬研究で魅力的な生理活性を有する天然物の活性増強や、リード化合物の分子標的への相互作用の効果の向上につながる可能性がある。これらはアメリカ化学会の学術誌であるOrganic Letters(2014年インパクトファクター6.364、2012年インパクトファクター6.142)あるいはACS Chemical Biology（2014年インパクトファクター5.331）に掲載された。		
				(2)	Wataru Nomura, Haruo Aikawa, Nami Ohashi, Emiko Urano, Mathieu Metifiot, Masayuki Fujino, Kasthuraiah Maddali, Taro Ozaki, Ami Nozue, Tetsuo Narumi, Chie Hashimoto, Tomohiro Tanaka, Yves Pommier, Naoki Yamamoto, Jun Komano, Tsutomu Murakami & Hirokazu Tamamura	Cell-Permeable Stapled Peptides Based on HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from HIV-1 Gene Product.	ACS Chemical Biology	8・10	2235-2244	2013	10.1021/cb400495h					
				(3)	Tetsuo Narumi, Takuya Kobayakawa, Haruo Aikawa, Shunsuke Seike & Hirokazu Tamamura	Stereoselective Formation of Trisubstituted (Z)-Chloroalkenes Adjacent to a Tertiary Carbon Stereogenic Center by Organocuprate-Mediated Reduction/Alkylation.	Organic Letters	14・17	4490-4493	2012	10.1021/ol301988d					

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	6	学部・研究科等名	難治疾患研究所

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

難治疾患もしくは難治病態の病因や病態解明に関する基礎医学・生命科学研究であって、①疾患や病態の診断、治療もしくは予防法の開発に資する業績、②学術的に高く評価される業績（高いインパクトファクターの雑誌への掲載、高い被引用回数、学術賞の受賞など）、もしくは③社会的な貢献が期待される業績（新聞・テレビ・雑誌等の一般向けメディアで取り上げられた、発明・特許の根拠となったなど）等の条件を満たす業績を難治疾患研究所の目的に沿った選定基準とした。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	代表的な研究成果【最大3つまで】	a) 著者・発表者等	b) タイトル	c) 発表雑誌・会合等	d) 巻・号	e) 頁	f) 発行・発表年等	g) 掲載論文のDOI（付与されている場合）	学術的意義	社会、文化的意義、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	6202	神経解剖学・神経病理学	神経変性疾患および発達障害性脳疾患の病態解明と治療開発 脳疾患の枠を超えた共通病態関連の新規因子としてPQBP1とVCPを発見した。論文において、変性疾患病態を制御するPQBP1が、発達障害性疾患では神経幹細胞周期制御に関わり、その機能失調が小頭症につながること、機能回復が治療につながることを示した。また、複数の疾患タンパク質がVCPと結合することによってDNA損傷修復機能不全を起こすことを示した。また、疾患特異的病態を担う新たな分子を発見した。	(1)	Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma, H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frint s SG, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu SI, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM and *Okazawa, H.	In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells.	Molecular Psychiatry	20・4	pp.459-71.	2014	10.1038/mp.2014.69	SS	S	論文1は、根治療法がない小頭症の新たな治療法として胎生期でのウィルス投与による治療可能であることを示したものであり、精神疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Moleculat Psychiatry（2014年インパクトファクター14.496）に掲載された。また、脳サイズ制御メカニズムの新たな一面を明らかにした成果として、産経新聞、日経産業新聞、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。 論文2は、根治療法がないポリグルタミン病の新たな治療遺伝子としてVCPを示したものであり、一般研究領域で学術的に高く評価される雑誌Nature Communications（2013年インパクトファクター10.742）に掲載された。また、ポリグルタミン病の共通病態（共通の治療標的）としてDNA損傷が存在することを示唆する成果として、朝日新聞、Yahooニュースなどで報道され、社会にも広く周知された。 本論文3は、根治療法がない脊髄小脳失調症1型の新たな治療法としてバーグマングリアの操作が利用可能であることを示したものであり、分子生物学研究領域で学術的に高く評価される雑誌 The EMBO Journal（2010年インパクトファクター10.124）に掲載された。また、精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出（CREST課題）の成果として、朝日新聞、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-3-10	
				(2)	Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor J. P, Wanker E. E, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada A. R, and *Okazawa H.	A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases.	Nature communications	4	1816	2013	10.1038/ncomms2828					
				(3)	Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S, Watase K, Tagawa K, and *Okazawa, H.	Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity.	The EMBO Journal	29・14	pp. 2446-2460.	2010	10.1038/emboj.2010.116					

2	6403	腫瘍治療学	がんの進展・転移に関わる新規メカニズム解明の研究 本研究では、c-Junとc-Mycという重要な転写因子が関わるがん進展・転移の新規メカニズムの解明に成功した。まず、c-Jun、c-Mycをリン酸化し分解することで細胞周期を制御する新たなリン酸化酵素DYRK2を発見した。さらに、このDYRK2機能が障害されると、c-Junやc-Mycが蓄積しがんが進展するという新規メカニズムを解明し、がんの新規治療法開発の可能性を示したものである。	(1)	Naoe Taira, Rei Mimoto, Morito Kurata, Tomoko Yamaguchi, Masanobu Kitagawa, *Yoshio Miki, and *Kiyotsugu Yoshida.	DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells.	Journal of Clinical Investigation	112・3	859-872	2012	10.1172/JCI60818	SS	S	本研究の特記すべき成果は、c-Junやc-Mycをリン酸化することで細胞周期を制御するリン酸化酵素として新たにDYRK2を発見したことであり、さらに、がんの進行に伴いDYRK2発現が低下し、その結果生じるc-Jun・c-Mycの蓄積ががん細胞増殖を活性化し、がんの進展・浸潤を引き起こす可能性を示した。この発見は、がんの進展や転移などの病態解明と新規治療法開発への応用が期待できるもので、基礎的・臨床的医科学の領域では学術的に高く評価される雑誌JCI(2012年インパクトファクター12.812)に掲載され、Thomson Reuters社の2012年のMedResExp分野の被引用数上位10%にランクされている。また、がんの進行を制御する酵素の発見により、転移を抑える新規治療薬法開発の可能性を示す成果として、日経産業新聞、化学工業日報、科学新聞、Japan Medicine Monthlyなどで報道され、社会にも広く周知された。	23-3-11	
				(2)														
				(3)														
3	6501	ゲノム生物学	高効率なノックインマウス作成法に関する研究 CRISPR/Casシステムは簡便なノックアウトマウス作製を可能にした一方、遺伝子カセットのノックインマウスの作製は困難であり、CRISPR/Casシステムの限界となっていた。今回、化学合成した2つのRNAとCas9タンパク質からなるCRISPR/Casシステムを開発した。これらをマウス受精卵に直接注入する事で、50%もの高い効率で機能的な遺伝子カセットをマウスにノックインする事に成功した。	(1)	Aida T, Chiyo K, Usami T, Ishikubo H, Imahashi R, Wada Y, Tanaka KF, Sakuma T, Yamamoto T and *Tanaka K.	Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knockin in mice.	Genome Biology	16	87	2015	10.1186/s13059-015-0653-x	SS	S	改良型CRISPR/Casシステムの利点は、ノックインマウスの作成効率を飛躍的に上昇させたこと、またガイドRNAを2分割したことにより、化学合成が可能になり、ガイドRNAの作成を簡便化した点にあり、ゲノム研究領域で学術的に高く評価される雑誌(2014年インパクトファクター10.810)に掲載された。今回の成果は、改良型CRISPR/Casシステムを用いる事で、生体の遺伝子を極めて簡便・高効率・自在に改変可能になる事を示唆しており、Genome Biologyに公表後2ヶ月で閲覧回数は11,700回に達しhighly accesssed paperに選ばれ、NHKの総合ニュースなどでも報道された。さらに、論文の社会的インパクトの指標として最近用いられているAltmetric scoreは58であり、このスコアのついている全論文の上位5%以内にランクされており、さらに平成28年2月現在、Thomson Reuters社のGenetics、Heredity、Bio.Appl.Micro分野の被引用数上位1%にランクされている。社会的インパクトの大きい成果である。	23-3-12	○
				(2)														
				(3)														
4	6501	ゲノム生物学	コモン不整脈の発症機構の研究 心房細動・心室細動はその発症機転の解明が残された不整脈の2大疾患である。第一・第二論文では、心房細動の遺伝的リスクで圧倒的に相関の高い遺伝子多型が生物の陸生化に伴って獲得された肺静脈の発生のマスター転写因子であること、第三論文では運動に伴って発生する心室細動が哺乳類になって獲得された心室の特殊細胞集団(His-Purkinje系)の転写因子の遺伝的異常が関係することを明らかにした。	(1)	*Ellinor PT, Furukawa T and *Kaab S. 他89名、難治疾患研究所研究者は52番目	Meta analysis in the AFGen consortium identifies six novel loci for atrial fibrillation.	Nature Genetics	44・6	670-675	2012	10.1038/ng.2261	SS	S	第一論文・第二論文は、心房細動の遺伝的リスクの探索の国際メタ解析で、現時点で最も網羅的な解析である。第一論文は遺伝学領域で学術的に高く評価される雑誌Nature Genetics(2012年インパクトファクター35.209)に掲載された。当論文の被引用数は158回であり、2012年発表論文のTop 1%に入っており、その成果は科学新聞などで報道された。第二論文は、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌Circulation(2014年インパクトファクター15.073)に掲載された。第三論文は、脊椎動物の進化系統樹で哺乳類になってから備わった心臓の特殊細胞集団His-Purkinje系特異的転写因子の遺伝子異常が正常な心臓で運動中の突然死の原因になることが明らかにしたもので、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌European Heart Journal(2014年インパクトファクター15.203)に掲載された。また、運動中の突然死の原因遺伝子の1つを新たに同定した成果として、朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞などで報道され、社会にも広く周知された。	23-3-13	○
				(2)	Sinner MF, Ebana Y, Furukawa T, *Kaab S and *Ellinor P. 他55名、難治疾患研究所研究者は27番目及び28番目	Integrating genetic, tnrascriptional, and functional analyses to identify five novel genes for atrial fibrillation.	Circulation	130・15	1224-1235	2014	10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009892						
				(3)	Koizumi A, *Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N and *Furukawa T.	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2015	http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv449						

5	6501	ゲノム生物学	細胞リプログラミング機構の解明 体細胞クローニングにおけるリプログラム機構の解析を行い、成功率の改善に成功するとともに応用可能性を拡大した。第一、第二論文では、体細胞クローニングにおける哺乳類特異的エピジェネティック機構のX染色体不活性化の重要な関与を明らかにし、関連遺伝子XistのKOまたはKDで成功率を8~10倍高めた。第三の論文では、本技術が20回以上繰り返し可能であることを明らかにした。	(1)	Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Sado T, Ogonuki N, Matoba S, Shiura H, Ikeda R, Mochida K, Fujii T, Sawai K, Otte A. P, Tian X. C, Yang X, Ishino F, Abe K. and *Ogura A.	Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell cloning.	Science	330・6003	496-499	2010	10.1126/science.1194174	SS	S	Science (2010年インパクトファクター 31.377)で発表した体細胞クローン技術の成功率の大幅な改善の研究成果はNHKニュース、毎日、読売、日経産業、日刊工業の新聞社で紹介された。専門分野の評価として、F1000でノーベル賞受賞者のJohn Gurdon 博士らから最高の 10点満点の評価を得ている。PNAS (2011年インパクトファクター9.681) では、RNAiをもちいた改善技術のさらなる簡便化の成功を報告した。Cell Stem Cell (2013年インパクトファクター22.151) では、体細胞クローン技術が大方の予想に反して、20回以上も継続使用可能であることを示した。エピジェネティックな異常が蓄積することなく、毎回同じ遺伝子発現パターンを示すことは、リプログラムが非常に強力でかつ一定の機構で行われることを明らかにしたもので、本技術の将来への生命科学・医学分野での応用性に道を開いたものである。本研究内容は先の John Gurdon 博士の書かれた総説 Harveian Oration 2014: Stem cells and cell replacement prospects. (Clin Med (Lond). 2015)に図付きで紹介された。また、朝日、読売、毎日、日経、東京、神戸新聞などで紹介された。	23-3-14	
				(2)	Matoba S, *Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Mizutani E, Ogonuki N, Nakamura T, Abe K, Nakano T, *Ishino F and *Ogura A.	RNAi-mediated knockdown of Xist can rescue the impaired postimplantation development of cloned mouse embryos.	Proc Natl Acad Sci U. S. A.	108・51	20621-20626	2011	10.1073/pnas.1112664108					
				(3)	Wakayama S, Kohda T, Obokata H, Tokoro M, Li C, Terashita Y, Mizutani E, Nguyen V. T, Kishigami S, Ishino F and *Wakayama T.	Successful serial recloning in the mouse over multiple generations.	Cell Stem Cell	12・3	293-297	2013	10.1016/j.stem.2013.01.005					
6	6501	ゲノム生物学	全ゲノムにおけるプロモータ・エンハンサーに関する研究 本研究は、理研オミックス科学グループで長年研究しているCAGE法での遺伝子発現の転写開始サイトやプロモータ解析・エンハンサー探索の一連の研究の最新版(FANTOM5)の報告である。今回はヒト細胞型を網羅的に収集し(マウス、培養細胞も比較に使用)、発生過程を時系列的に追ってCAGE分析した。1分子シーケンスを行い、細胞型において発生過程に亘ってプロモータ/エンハンサーのほとんどすべての同定を行った。	(1)	FANTOM Consortium and RIKEN PMI and CLST(incld,Hiroshi Tanaka, Hayashizaki Y)	A promoter-level mammalian expression atlas.	Nature	507	p462-p470	2014	10.1038/nature13182	SS	S	本研究の成果は、ヒトのすべての細胞型に関して、遺伝子発現データを時系列的に収集して、発生過程を追ってCAGE解析したところにある。方法として単一分子cDNAシーケンスを行い、可及的にプロモータ、転写開始サイト、エンハンサーを追求した。第一論文(Nature誌2014年インパクトファクター41.456)ではそれぞれのプロモータが複雑な対象で近接した異なった転写開始点を持っていること、また発生や進化とともに変化することを明らかにし、第2番目の論文(Nature誌2014年インパクトファクター41.456)では、全ゲノムにおけるエンハンサーのアトラスを提示している。これらの網羅的なプロモータ解析およびエンハンサー探索は、遺伝子発現調節における細胞型特異的な制御を明らかにした。とくに発生過程を時系列的に追跡し、プロモータの変化などを明確にした。	23-3-15	
				(2)	Anderson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, etal. (total 51authors,incld., Tanaka H. Sandelin A)	An atlas of active enhancers across human cell types and tissues.	Nature	507	p455-p461	2014	10.1038/nature12787					
				(3)												
7	6502	ゲノム医科学	スキルス胃がんのゲノム解析 難治性がんであるスキルス胃がん(びまん型胃がん)のゲノムDNAを次世代シーケンサーを用いて解析し、タンパク質をコードするエクソン部分の全配列を決定した。その結果、スキルス胃がん症例の約1/4にRHOA遺伝子の変異が存在することがわかった。複数の検証実験の結果、RHOA遺伝子変異はスキルス胃がんの病態に本質的なドライバー変異であることも証明された。	(1)	Miwako Kakiuchi, Takashi Nishizawa, Hiroki Ueda, Kengo Gotoh, Atsushi Tanaka, Akimasa Hayashi, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Hiroto Katoh, Yoshiaki Watanabe, Takashi Ichimura, Tetsuo Ushiku, Shinichi Funahashi, Keisuke Tateishi, Ikuo Wada, Nobuyuki Shimizu, Sachiyo Nomura, Kazuhiko Koike, Yasuyuki Seto, Masashi Fukayama, Hiroyuki Aburatani, and *Shumpei Ishikawa.	Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma.	Nature genetics	46・6	583-587	2014	10.1038/ng.2984	SS	S	この研究成果は、日本国内だけでなく世界的にもがん死の主要な位置を占めるスキルス胃がんにおけるがんゲノムの概要を世界に先駆けて明らかにしたという点で重要であり、Nature Genetics誌(2014年インパクトファクター29.352)に発表され、Thomson Reuters社の2014年Genetics分野の被引用数上位10%にランクされている。また、これまで有効な治療標的のなかったスキルス胃がんに対して治療標的候補となるドライバー遺伝子変異を同定したという意味において社会的にも注目され日本経済新聞等の複数のメディアで報道された。	23-3-18	
				(2)												
				(3)												

8	6702	構造生物化学	2つのRNA結合タンパク質によるRNA認識の協働性の構造基盤 RBFOXファミリーのスプライシング制御因子ASD-1と筋特異的スプライシング制御因子SUP-12が線維芽細胞成長因子受容体遺伝子egl-15のmRNA前駆体のUGCAUGGUGUGC配列を協働して特異的に認識するしくみを構造生物学的に解明した。その結果、7番目の塩基Gが2つのタンパク質のRNA結合ドメインに疎水的にサンドイッチされることで安定な複合体が形成される仕組みが初めて明らかになった。	(1)	Kanako Kuwasako, Mari Takahashi, Satoru Unzai, Kengo Tsuda, Seiko Yoshikawa, Fahu He, Naohiro Kobayashi, Peter Güntert, Mikako Shirouzu, Takuhiro Ito, Akiko Tanaka, Shigeyuki Yokoyama, *Masatoshi Hagiwara, *Hidehito Kurovanagi and *Yutaka Muto.	RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing.	Nature Structural & Molecular Biology	21・9	778-786	2014	10.1038/nsmb.2870	SS	S	本研究成果は、単独ではあいまいな特異性しか示さないRNA結合タンパク質が分子間で塩基を疎水的にサンドイッチすることで標的RNAを協働的に特異的かつ強固に認識するという新しいタイプの分子間協働性の分子機構を初めて明らかにしたものであり、分子・構造生物学の研究領域で学術的に高く評価されるNature Structural & Molecular Biology誌（2014年インパクトファクター13.309）に掲載された。 本研究成果は、東京医科歯科大学、理化学研究所、武蔵野大学、京都大学が共同でプレスリリースを行い、タンパク質が2つ協働してRNA認識しRNA加工を正確に制御するしくみを解明した成果として「サイエンスポータル」で紹介され、社会に広く周知された。また、「ライフサイエンス新着論文レビュー」においても日本語の解説記事を掲載し、内容が広く周知された。	23-3-20	
				(2)												
				(3)												
9	6705	細胞生物学	細胞老化とオートファジーによる細胞制御に関する研究 細胞老化状態に至った細胞が炎症性サイトカインを放出することは良く知られている。このサイトカインを産生する場として、新規のオルガネラTASCCを発見した。また、赤血球は、その最終分化において、ミトコンドリアの除去が行なわれて成熟赤血球となる。我々は、このミトコンドリア除去が、Atg5非依存的オートファジー（我々が発見した新しい細胞機能）によって実行されることを発見した。	(1)	Narita M, Young ARJ, Arakawa S, Samarajiw SA, Nakashima T, Yoshida S, Hong SK, Berry LS, Reichelt S, Ferreira M, Tavaré S, Inoki K, Shimizu S, and *Narita M.	Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes.	Science	332	pp.966-970	2011	10.1126/science.1205407	SS	S	本研究成果は、細胞老化、オートファジーという2つの重要な細胞機能に関して、その生理的な役割や分子メカニズムを、世界に先駆けて明らかにしたものである。特に、細胞老化に関する研究は新たなオルガネラを発見したこと、タンパク質の分解と合成がこの狭いオルガネラの中で行なわれたことを発見しており、意義が大きい。この成果は、Science誌（2011年インパクトファクター31.201）に発表したのみならず、社会的にも評価され、複数の医師／研究者向け月刊誌に取り上げられた。 また、ミトコンドリアのオートファジーに関する研究成果は、赤血球からミトコンドリアが除去されるメカニズムを明らかにしたのみならず、Atg5非依存的オートファジーが生体でも機能していることを証明した初めての論文で、生物学的な意義が大きい。この成果は、Nature Communication誌（2014年インパクトファクター11.470）に発表したのみならず、社会的にも評価され、"Nature Asia"からのインタビューのonline掲載やニュートン誌での特集の他、日経産業新聞や複数の医師／研究者向け月刊誌に取り上げられた。 なお、それぞれがThomson Reuters社の発表年におけるMultiSciences分野で引用数上位10%にランクされている。	23-323	
				(2)	Shinya Honda, Satoko Arakawa, Yuya Nishida, Hirofumi Yamaguchi, Eiichi Ishii, and *Shigeomi Shimizu.	Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes.	Nature Communications	5	4004	2014	10.1038/ncomms5004				
				(3)												

10	7803	生物系 薬学	脊椎動物の3次元臓器形成機構の解明 脊椎動物の臓器は重力に抗って3次元的な形態形成がなされるがその分子機構は長年の謎であった。こうした背景のもと、大規模スクリーニングから体全体が扁平化するメダカ変異体を単離した。本変異体の解析から、転写共役因子YAPが細胞張力を制御し、組織の3D構築と配置を制御し、臓器形成に必須の役割を果たしていることを明らかにした。試験管内で3D組織や臓器を形成することを目指す再生医療に貢献する知見である。	(1)	Sean Porazinski, Huijia Wang, Yoichi Asaoka, Martin Behrndt, Tatsuo Miyamoto, Hitoshi Morita, Shoji Hata, Takashi Sasaki, S.F. Gabby Krens, Yumi Osada, Satoshi Asaka, Akihiro Momoi, Sarah Linton, Joel B. Miesfeld, Brian A. Link, Takeshi Senga, Atahualpa Castillo-Morales, Araxi O. Urrutia, Nobuyoshi Shimizu, Hideaki Nagase, Shinya Matsuura, Stefan Bagby, Hisato Kondoh, *Hiroshi Nishina, *Carl-Philipp Heisenberg and *Makoto Furutani-Seiki.	YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape.	Nature	521	217-221	2015	10.1038/nature14215	SS	S	本研究成果から、脊椎動物の臓器が立体的な構造を作る仕組みの一端が明らかとなり、重要でありながら長年不明であった生物学の重要課題の解明に道が拓けた。また、メダカが3次元臓器形成解明のための優れたモデル生物であることが示された。現在、iPS細胞を用いて、特定の細胞を作製する研究が盛んに行われているが、立体的な組織や臓器を作ることは未だ困難な状況である。本研究成果は、細胞張力制御の観点からこの問題解決の糸口になることが期待される。本研究成果は、Nature誌(2014年度のインパクトファクター41.456)に掲載された他、毎日新聞や時事通信などで、報道され、社会にも広く周知された。	23-3-25	○
				(2)												
				(3)												
11	7907	人類遺伝学	遺伝性心疾患の病因・病態解明と治療法の開発に関する研究 本研究は、拡張型心筋症や遺伝性不整脈に関するヒト遺伝子解析研究によって病因を解明するとともに、遺伝子組換えマウスを用いた研究を行い、拡張型心筋症の心不全病態および心筋病変がカルシウム増感剤の投与によって改善すること、mRNA代謝を司るNOT3が心臓においては調律機能維持に関わること、機能不明なペプチドApelinの投与で心不全治療が可能となることなど、基礎医学の研究成果を臨床医学に結びつける研究業績である。	(1)	Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G and *Kimura A.	Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model.	The Journal of the American College of Cardiology	55・14	1503-1505	2010	10.1016/j.jacc.2009.10.065	SS	S	本研究成果は、根治療法がない遺伝性心不全・遺伝性不整脈の病因と病態機構を解明し、それに基づいた新たな治療・予防戦略を考案したものである。 上段の業績は、拡張型心筋症の遺伝子解析から病因遺伝子変異がカルシウム感受性の低下をもたらすことを解明し、カルシウム増感剤によって発症が遅延することをマウスモデルで示したものであり、循環器疾患研究領域で学術的に高く評価される雑誌 The Journal of the American College of Cardiology(2010年インパクトファクター14.293)に掲載された。また、カルシウム増感剤によって難病に指定されている拡張型心筋症の発症予防が可能になることを示唆する成果として、朝日新聞、日経産業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。 中段の業績は、ドロソフィラの心臓形成に関わる遺伝子群の同定を基盤とし、mRNAの代謝に関わるNOT3を欠損したマウスでが心電図異常(QT延長)を来たすことを明らかにし、さらにヒトにおいてもNOT3遺伝子多型が心電図異常(QT延長)と密接に関わるkとを示したものである。心機能維持に関わる新たな分子メカニズムを明らかにした成果として基礎医学研究領域でとりわけ高く評価される雑誌Cell(2010年インパクトファクター32.406)に掲載された。 下段の業績は、機能不明のペプチドとして発見されたApelinがRAS経路を介して心機能維持に重要な役割を果たしていることを明らかにし、Apelinを投与することで重症心不全を治療可能であることをマウスモデルで明らかにした研究であり、基礎・臨床医学領域で学術的に高く評価される雑誌(The Journal of Clinical Investigation(2013年インパクトファクター13.765)に掲載された。	23-3-28	
				(2)	Neely GG, *Kuba K, Cammarato A, Isobe K, Amann S, Zhang L, Murata M, Elmén L, Gupta V, Arora S, Sarangi R, Dan D, Fujisawa S, Usami T, Xia CP, Keene AC, Alayari NN, Yamakawa H, Elling U, Berger C, Novatchkova M, Koglgruber R, Fukuda K, Nishina H, Isobe M, Pospisilik JA, Imai Y, Pfeufer A, Hicks AA, Pramstaller PP, Subramaniam S, Kimura A, Ocorr K, *Bodmer R and *Penninger JM.	A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function.	Cell	141・1	142-153	2010	10.1016/j.cell.2010.02.023.				
				(3)	Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, Kimura A, Ito H, Penninger JM, Imai Y and *Kuba K.	Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts.	The Journal of Clinical Investigation	123・12	5203-5211	2013	10.1172/JCI69608				

12	7907	人類遺伝学	疾患の感受性遺伝子多型並びに治療薬不応性遺伝子多型の同定に関する研究 ゲノムワイド関連研究により、日本人の前立腺がん並びに肺非小細胞がんにおいて新規感受性遺伝子多型を同定した。また、補体蛋白 C5 のヒト化モノクローナル抗体（エクリズマブ）は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬であるが、C5 の単一ミスセンスヘテロ接合性変異 c.2654G→Aがエクリズマブ不応であり、その頻度が日本人健常者集団の保有率（3.5%）と同じであることを明らかにした。	(1)	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 and *Daigo Y.	Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility.	Nature Genetics	42・10	893-6	2010	10.1038/ng.667.	SS	S	日本人ならびに東アジア民族の肺腺がんのリスク要因探索のために日本人および韓国人集団においてゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、疾患感受性遺伝子座位の TERT（rs2736100）と TP63（rs10937405）を発見し、TP63 遺伝子多型が東アジア人集団の肺腺がんの発症リスク因子であることを示した。本成果は、肺がん感受性の遺伝学的要因を明らかにしたもので、遺伝医学の領域で最も高く評価されるNature Genetics誌（2010年インパクトファクター 36.377）に掲載された。引き続き、東アジアを含む3つの独立した集団のGWASを行い、新たに3種類の前立腺がん感受性遺伝子座を同定した。本成果は、ゲノム情報に基づく前立腺がん予防の基盤構築に資するものとして高く評価されNature Genetics誌（2012年インパクトファクター 35.209）に掲載された。 　また、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の分子標的薬のエクリズマブは補体蛋白 C5 のモノクローナル抗体製剤であるが．日本人 PNH 患者の一部に反応不良の集団があり、その分子メカニズムは不明であった。日本人 PNH 患者 345 例の遺伝学的な解析から反応不良の11 例の全例で C5 ヘテロ接合性遺伝子変異の存在を発見し、当該変異が日本人健常者の保有率に一致することを解明した。これら成果は、PNH 患者のエクリズマブ治療効果の遺伝的多様性の解明とともに、PNH治療ガイドラインに貢献する成果として高く評価され、臨床医学研究の最高峰のNew England Journal of Medicine(2014年インパクトファクター 55.873)にArticleで掲載された。	23-3-30	
				(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 and *Daigo Y.	Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese.	Nature Genetics	44・4	426-9	2012	10.1038/ng.1104					
				(3)	*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 and Kanakura Y.	Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab.	New England Journal of Medicine	370・7	632-9	2014	10.1056/NEJMoa1311084					
13	7909	実験病理学	幹細胞と老化に関する研究 本研究では、幹細胞を中心とした組織の老化のプログラムの存在とその仕組みをはじめて明らかにした。加齢に伴って毛包幹細胞にDNA損傷応答が起こると、毛包幹細胞の維持に必須であるXVII型コラーゲンが分解され毛包幹細胞の維持が破綻すること、これによって色素幹細胞の維持が破綻し、同時に毛包はミニチュア化して白髪・脱毛へと至ること、さらにその抑制も可能であることを明らかにした。	(1)	Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, Binh NT, Nishie W, Yamazaki S, Nakauchi H, Tanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Yancey K, Shimizu H and *Nishimura EK.	Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells.	Cell Stem Cell	8・2	pp.177-178	2011	10.1016/j.stem.2010.11.029.	SS	S	本研究成果は、幹細胞を中心とした『組織・臓器の老化プログラム』の存在とその仕組み、異なる系譜の幹細胞間の相互作用とこれにもとづく再生・老化の仕組みを世界に先駆けて明らかにしたものである。いずれも極めて先駆的で新規性の高い研究であり、毛包以外の組織の老化の仕組みの解明、加齢関連疾患の治療、先制医療や再生医療にも応用が期待される成果である。本研究の一部は、Cell Stem Cell（2011年インパクトファクター25.421）に掲載され朝日新聞や読売新聞などで報道され注目されたほか、Thomson Reuters社の2011年のCell Biology、Cell&TissueEng分野の被引用数上位10%にランクされている。さらに最新の成果はScience（2014年インパクトファクター　33.611）に掲載され、新聞各紙やNHKほか各局のニュース番組などで報道されるなど大きな反響があった。本研究から明らかになった成果は、育毛剤や抗白髪剤の開発に繋がることが見込まれるものであり（特許出願中：特願2015-230477）、高齢化社会において大きな経済的効果が期待できる。さらに、本成果は、皮膚の再生や創傷治癒の促進にも繋がるものであることから、高齢者に多くみられる難治性潰瘍や褥瘡の治療に用いる抗潰瘍薬、創傷治癒促進剤の開発へと繋がる成果である。創薬に向けてAMEDの支援を受けて展開し、企業との共同研究を経て治療へと繋げていく予定である。したがって、今後、社会的、経済的な波及効果は年々大きくなっていくものと思われる。また、本研究は、太古より問われてきたヒトが老化する仕組みに対して、皮膚をモデルとして科学的な回答を与えるものである点から、その社会的意義と文化的な意義について次第に認知されるようになると見込まれる。	23-3-32	
				(2)	Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J and *Nishimura EK.	Hair follicle aging is driven by transepidermal stem cell elimination via COL17A1 proteolysis.	Science	8・2	pp.6273	2016	10.1126/science.aad4395					
				(3)													

14	7913	免疫学	樹状細胞の分化・機能研究 樹状細胞は生体内で最も強力な抗原提示能をもつ。本研究では、樹状細胞のみを大量に生み出す源細胞の同定に成功した。また、新たな樹状細胞の機能として、腸粘膜においてIgAの産生を効率よく誘導する仕組み、重篤な炎症時に過剰な免疫反応による組織傷害を抑制して個体の死を回避する仕組みを明らかにした。	(1)	Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M and *Ohteki T.	Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independentIgA induction.	Immunity	34・2	247-257	2011	10.1016/j.immuni.2011.02.002	SS	S	近年、感染症やがんワクチンの標的細胞として樹状細胞の重要性がクローズアップされており、樹状細胞だけを数多く生み出す前駆細胞を同定した成果は、樹状細胞分化系譜を書き換え免疫学・血液学分野にインパクトを与えるだけでなく、同細胞を用いた新たな予防・治療技術開発へ繋がるものである。また、腸粘膜において樹状細胞がIgAの産生を効率よく誘導する仕組みを明らかにした成果は、治療戦略上、前述の樹状細胞前駆細胞同定の成果と相乗効果の期待できるものである。さらに、過剰な免疫応答を抑制する樹状細胞の機能を解明した成果は、サイトカインストームなど過剰な免疫応答を伴う感染症に対する新たな診断法・治療法開発のヒントになるものである。また、病原体側の視点に立つと共生戦略の1つと考えられ、慢性感染成立機序に新たな生物学的視点を提供するものである。これらの成果は、免疫学領域で高く評価される雑誌Immunity（2011年インパクトファクター21.637、2013年インパクトファクター19.748）に掲載され、3報とも同号のPreviewで紹介されたほか、それぞれ、Thomson Reuters社のImmunology分野の被引用数上位10%にランクされている。それら論文に関する記事が、日本経済新聞、読売新聞、科学新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞などなどで報道された。	23-3-41	○
				(2)	Ohyagi H, Onai N, Sato T, Yotsumoto S, Liu J, Akiba H, Yagita H, Atarashi K, Honda K, Roers A, Müller W, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Takahashi N, Hirokawa M, Matsushima K, Sawada K and *Ohteki T.	Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses.	Immunity	39・3	584-598	2013	10.1016/j.immuni.2013.06.019					
				(3)	Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba K and *Ohteki T.	A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential.	Immunity	38・5	943-957	2013	10.1016/j.immuni.2013.04.006					
15	8002	応用薬理学	宿主のタンパク質リン酸化酵素を標的とする抗ウイルス薬の開発 宿主のタンパク質リン酸化酵素CDK9を阻害すると、ウイルス増殖は抑制されるが、宿主の細胞の増殖などには影響がないことを見出した。そして、CDK9を薬効標的として創薬開発研究を行い、FIT-039を見出した。FIT-039はCDK9を選択的に阻害することによりさまざまなウイルスの増殖を抑制し、アシクロビル耐性ヘルペスウイルスを感染させたマウスに対しても治療効果を示した。	(1)	Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Isao Kii, Suguru Yoshida, Kei Iida, Hiroyuki Sakai, Minako Abe, Toshiaki Tsubota, Nobutoshi Ito, Takamitsu Hosoya and *Masatoshi Hagiwara.	CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses.	The Journal of Clinical Investigation	124・8	3479-3488	2014	10.1172/JCI73805	SS	S	本研究成果は、宿主のリン酸化酵素CDK9がウイルスの増殖に関与していることを突き止めてその阻害剤が抗ウイルス薬として有効であることを示したもので、臨床医学やそれに近い基礎医学の領域で高く評価される The Journal of Clinical Investigation誌（2014年インパクトファクター13.262）に掲載された。 また、この阻害剤が広汎なウイルス性疾患の治療薬となる可能性があるばかりでなく、既存薬に耐性を有するウイルスに対しても効果が期待できることを示す研究成果として京都大学からプレスリリースされ、朝日新聞、京都新聞、産経新聞、日刊工業新聞、日本経済新聞、読売新聞および科学新聞に掲載されて、広く社会に周知された。	23-3-42	
				(2)												
				(3)												