

## 「重点的に取り組む領域説明書(表)」整理表

| 関連する中期計画                             | 重点的に取り組む研究領域名  |
|--------------------------------------|--|
| 研究に関する目標<br>中項目1<br>小項目1<br>中期計画1-2  | 社会的要請の高い諸疾患の分子レベルでの病態解明とそれによる診断法・治療法の開発と臨床応用<br>(整理番号: 23-1)         |
|                                      | 疾病発生に関わる社会的な生活環境要因の総合的研究<br>(整理番号: 23-2)                             |
|                                      | 口腔領域の健康増進や予防歯学など罹患そのものを防ぐ21世紀型歯学・医歯学研究、および国際的な研究拠点形成<br>(整理番号: 23-3) |
|                                      | 在宅高齢者と家族のQOLの高い自立した生活を支援する地域ケアシステムの構築に関する研究<br>(整理番号: 23-4)          |
|                                      | ヒト疾患の病態解析と臨床検査法の開発<br>(整理番号: 23-5)                                   |
|                                      | 疾患の理解と克服を志向した先端的生命科学研究<br>(整理番号: 23-6)                               |
|                                      | 難治疾患の学理とその応用に関する先端医学研究の推進<br>(整理番号: 23-7)                            |
|                                      | 先端医学研究による社会貢献を目指した研究成果発信と知的財産創出<br>(整理番号: 23-8)                      |
|                                      | 国際的な難治疾患研究体制の構築<br>(整理番号: 23-9)                                      |
| 研究に関する目標<br>中項目1<br>小項目1<br>中期計画1-3  | 歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア(21世紀COEプログラム)<br>(整理番号: 23-10)                   |
|                                      | 脳の機能統合とその失調(21世紀COEプログラム)<br>(整理番号: 23-11)                           |
|                                      | 硬組織疾患研究プロジェクト<br>(整理番号: 23-12)                                       |
| 研究に関する目標<br>中項目1<br>小項目1<br>中期計画1-4  | 骨・軟骨疾患の先端分子病態生理学の国際的拠点形成<br>(整理番号: 23-13)                            |
| 研究所に関する目標<br>中項目1<br>小項目2<br>中期計画2-3 | 先導的体機能分子、生体材料及び生体システムの創製と医療応用<br>(整理番号: 23-14)                       |
| 研究所に関する目標<br>中項目2<br>小項目1<br>中期計画1-3 | 難治疾患の学理とその応用に関する先端医学研究の推進<br>(整理番号: 23-7)                            |
|                                      | 先端医学研究による社会貢献を目指した研究成果発信と知的財産創出<br>(整理番号: 23-8)                      |
|                                      | 国際的な難治疾患研究体制の構築<br>(整理番号: 23-9)                                      |
| 研究所に関する目標<br>中項目2<br>小項目2<br>中期計画2-2 | 先端医学研究による社会貢献を目指した研究成果発信と知的財産創出<br>(整理番号: 23-8)                      |
| 研究所に関する目標<br>中項目2<br>小項目2<br>中期計画2-3 | 難治疾患の学理とその応用に関する先端医学研究の推進<br>(整理番号: 23-7)                            |
| 研究所に関する目標<br>中項目2<br>小項目3<br>中期計画3-1 | 次世代の難治疾患研究をになう若手研究者の育成<br>(整理番号: 23-15)                              |

## 重点的に取り組む領域説明書(表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 大野 喜久郎   |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：社会的要請の高い諸疾患の分子レベルでの病態解明とそれによる診断法・治療法の開発と臨床応用

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・計画1-2

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

社会的要請の高い諸疾患の分子レベルでの病態解明とそれによる診断法・治療法の開発と臨床応用、若手・外国人研究者の育成、他の大学・研究機関との研究交流、国際的研究拠点の形成、国際的に認知・評価される研究水準の達成を目的及び目指す水準としている。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

特に社会的要請の高い疾患の発症機序解明に大きく貢献した。例えば、原発性免疫不全症である高IgE症候群患者では、多数のサイトカインのシグナル伝達に重要な働きをしている特異的遺伝子の変異が原因であることを世界に先駆けて明らかにした。人工骨は、治験が進行中である。その他にも、関節リウマチ患者におけるインフリキシマブ投与後Pneumocystis肺炎のリスクファクター解析、抗ウイルス反応の新規制御機構の解明、膵がん転移に關与する新規遺伝子の同定などの研究により、査読の厳格な国際的一流学術雑誌に多数の論文を発表するなど、研究レベルが高い水準に達しており、世界をリードする成果を挙げている。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 55 名)

(他機関の参加者も含む。)

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野        | 分担内容 |
|-------|-------------|----|-------------|------|
| 大野喜久郎 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 脳神経機能外科学    |      |
| 烏山 一  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 免疫アレルギー学    |      |
| 四宮 謙一 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 整形科学        |      |
| 宮坂 信之 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 膠原病・リウマチ内科学 |      |
| 山岡 昇司 | 医歯学総合研究科    | 教授 | ウイルス制御学     |      |
| 有井 滋樹 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 肝胆膵・総合外科学   |      |
| 水谷 修紀 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 発生発達病態学     |      |
| 湯浅 保仁 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 分子腫瘍医学      |      |
| 渡辺 守  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 消化器病態学      |      |
| 宗田 大  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 運動器外科学      |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

総額 487,762千円 うち 文部科学研究費 172,608千円 厚生科学研究費 123,156千円 その他 109,639千円

5. 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 1 2001 | Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by Electrical Polarization.   | 1301 | SS        |             |       |
| 23 1 2002 | Stroma-derived matrix metalloproteinase (MMP)-2 promotes membrane type 1-MMP-dependent tumor growth in mice.                             | 6906 | SS        |             |       |
| 23 1 2003 | Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene by methylation in gastric carcinomas.                             | 6906 | SS        |             |       |
| 23 1 2004 | Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients.   | 6906 | SS        |             |       |
| 23 1 2005 | Negative regulation of interferon-regulatory factor 3-dependent innate antiviral response by the prolyl isomerase Pin1.                  | 6912 | SS        |             |       |
| 23 1 2006 | Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir.        | 6912 | S         |             |       |
| 23 1 2007 | Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome.   | 6913 | SS        |             |       |
| 23 1 2008 | Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. | 6913 | SS        |             |       |
| 23 1 2009 | Human Tyk2 deficiency reveals requisite roles of Tyk2 in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity.             | 6913 | SS        |             |       |
| 23 1 2010 | Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation.   | 6913 | S         |             |       |
| 23 1 2011 | Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine.                           | 7202 | SS        |             |       |
| 23 1 2012 | Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins.                                   | 7202 | SS        |             |       |
| 23 1 2013 | Bone marrow retaining colitogenic CD4+ T cells may be a pathogenic reservoir for chronic colitis.  | 7202 | SS        |             |       |

| No | 研究業績名 |      | 細目番号  | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |  |
|----|-------|------|---|-----------|-------------|-------|--|
|    |       |      |   | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |  |
| 23 | 1     | 2014 | Reciprocal targeting of Hath1 and -catenin by Wnt-glycogen synthase kinase 3 in human colon cancer.   | 7202      | SS          |       |  |
| 23 | 1     | 2015 | Ectopic CD40 ligand expression on B cells triggers intestinal inflammation.   | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2016 | Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 distinctively up-regulate gene expression and production of interleukin-7 in human intestinal epithelial cells.        | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2017 | CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells.  | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2018 | Regulation of hepatitis C virus replication by interferon regulatory factor 1.  | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2019 | IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis.   | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2020 | Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation.  | 7202      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2021 | Pneumocystis pneumonia in Infliximab-treated patients with rheumatoid arthritis in Japan.   | 7210      | SS          |       |  |
| 23 | 1     | 2022 | Direct modulation of rheumatoid inflammatory mediator expression in retinoblastoma protein-dependent and -independent pathways by cyclin-dependent kinase 4/6.          | 7210      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2023 | Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis   | 7210      | S           |       |  |
| 23 | 1     | 2024 | Early G2/M checkpoint failure as a molecular mechanism underlying etoposide-induced chromosomal aberrations.  | 7211      | SS          |       |  |
| 23 | 1     | 2025 | ATM-dependent suppression of stress signaling reduces vascular disease in metabolic syndrome.   | 7211      | SS          |       |  |
| 23 | 1     | 2026 | Regulation of p53 translation and induction after DNA damage by ribosomal protein L26 and nucleolin.  | 7211      | SS          |       |  |
| 23 | 1     | 2027 | Hematopoietic Stem Cell-Engrafted NOD/SCID/IL2Rgnull Mice Develop Human Lymphoid System and Induce Long-Lasting HIV-1 Infection with Specific Humoral Immune Responses. | 7211      | S           |       |  |

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 1 2028 | Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2029 | Knockdown of XAB2 enhances All-Trans Retinoic Acid-Induced Cellular Differentiation in All-Trans Retinoic Acid-Sensitive and -Resistant Cancer Cells.                    | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2030 | NAD+ modulates p53 DNA binding specificity and function.   | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2031 | Identification and characterization of polymorphic variations of the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene in childhood Hodgkin disease.                              | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2032 | Brp2 Functions as a Cytoplasmic Retention Protein for p21 during Monocyte Differentiation.   | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2033 | Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation.                  | 7211 | S         |             |       |
| 23 1 2034 | Specific peptide ligand for Grb7 signal transduction protein and pancreatic cancer metastasis.   | 7302 | SS        |             |       |
| 23 1 2035 | Aurora kinase B is a predictive factor for aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.   | 7302 | S         |             |       |
| 23 1 2036 | Hekisokinase and VEGF expression in liver tumors: correlation with hypoxia-inducible factor-1 and its significance.  | 7302 | S         |             |       |
| 23 1 2037 | Kupffer cells alter organic anion transport through multidrug resistance protein 2 in the post-cold ischemic rat liver.  | 7302 | S         |             |       |
| 23 1 2038 | Splenic artery ligation improves remnant liver function in partially hepatectomized rats with ischemia/reperfusion injury.   | 7302 | S         |             |       |
| 23 1 2039 | Induction of Angiopoietin-2 gene expression by COX-2: A novel role for COX-2 inhibitors during hepatocarcinogenesis.   | 7302 | S         |             |       |

| No | 研究業績名 |      | 細目番号   | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|----|-------|------|--|-----------|-------------|-------|
|    |       |      |  | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 | 1     | 2040 | Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging-comparison with positron emission tomography. | 7304      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2041 | Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma.   | 7304      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2042 | Imaging of somatotopic representation of sensory cortex with intrinsic optical signals as guides for brain tumor surgery.  | 7304      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2043 | In vivo PET measurements with [11C]PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats.   | 7304      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2044 | Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study.   | 7304      | S           |       |
| 23 | 1     | 2045 | Transient cognitive deficits are associated with the reversible accumulation of amyloid precursor protein after mild traumatic brain injury.   | 7304      | S           |       |
| 23 | 1     | 2046 | Correlation between quantitative imaging and behavior in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats.  | 7304      | S           |       |
| 23 | 1     | 2047 | RGC32, a novel p53-inducible gene, is located on centrosomes during mitosis and results in G2/M arrest.  | 7304      | S           |       |
| 23 | 1     | 2048 | Intra-articular Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin Prevents Cartilage Destruction in a Murine Model of Osteoarthritis.   | 7305      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2049 | Enhancement of tissue engineered bone formation by a low pressure system improving cell seeding and medium perfusion into a porous scaffold.   | 7305      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2050 | Central Control of Bone Remodeling by Neuromedin U.  | 7305      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2051 | Suspended cells from trabecular bone by collagenase digestion become virtually identical to mesenchymal stem cells obtained from marrow aspirates.   | 7305      | SS          |       |
| 23 | 1     | 2052 | Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss.  | 7402      | S           |       |

## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 高野 健人    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：疾病発生に関わる社会的な生活環境要因の総合的研究

関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・計画1-2

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

国際的な経済発展や流通の拡大の影響を受ける21世紀型の医療を推進する研究において国際的な研究拠点を形成することを目的及び目指す水準としている。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

疾病発生に関わる社会的な生活環境要因の総合的な影響について、特に、近年急速に変化する国際的な経済発展や流通の拡大が医療にもたらす影響を解明し、研究成果を社会に還元する研究に重点的に取り組む。近代公衆衛生学の基本概念となった疾病多要因論をさらに発展させ、社会の高度化、都市化、国際化に伴う生活環境条件の変化と疾病発生との関係を明らかにするものである。研究は、実社会にある地域や、職場や学校などの社会生活の単位を研究フィールドとし、国内のみならず世界各地の都市化がすすむアジアの諸都市を研究フィールドとする。急速な都市化による環境変化が住民の健康に対し相互影響を示すことを解明し、医療サービスの貿易、飲酒問題、通信技術の応用、社会的支援などの個別都市課題に対応した研究等により、実際の社会現象に直結する社会医学研究を行う。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 9 名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名  | 専門分野      | 分担内容 |
|-------|-------------|-----|-----------|------|
| 高野 健人 | 医歯学総合研究科    | 教授  | 健康推進医学    |      |
| 中村 桂子 | 医歯学総合研究科    | 准教授 | 国際保健医療協力学 |      |
| 太田 伸生 | 医歯学総合研究科    | 教授  | 国際環境寄生虫病学 |      |
| 河原 和夫 | 医歯学総合研究科    | 教授  | 政策科学      |      |
|       |             |     |           |      |
|       |             |     |           |      |
|       |             |     |           |      |
|       |             |     |           |      |
|       |             |     |           |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

総額 205,896千円 うち 文部科学研究費 16,520千円 厚生科学研究費 99,307千円 その他 47,276千円

5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 2 2001 | Disease burden and epidemiology of soiltransmitted helminthiasis and schistosomiasis in Asia: the Japanese perspective.  | 6910 | S         |             |       |
| 23 2 2002 | Chemotherapeutic efficacy of ascofuranone in Trypanosoma vivax-infected mice without glycerol.   | 6910 | S         |             |       |
| 23 2 2003 | Critical assessment of existing and novel systems of toxocarasis. In: C V Holland HVS, editor. Toxocara.   | 6910 | S         |             |       |
| 23 2 2004 | Toxocarasis in Japan.  | 6910 | S         |             |       |
| 23 2 2005 | Health and environment in the context of urbanization.   | 7102 | SS        |             |       |
| 23 2 2006 | Variation of health status among people living on boats in Hue, Vietnam.   | 7102 | SS        |             |       |
| 23 2 2007 | Cause-specific mortality differences across socioeconomic position of municipalities in Japan, 1973 to 1998: increased contribution of injury and suicide to inequality for ages under 75. | 7102 | SS        |             |       |
| 23 2 2008 | Relationship between the ability to recognize energy intake and expenditure, and blood sugar control in type 2 diabetes mellitus patients.   | 7102 | SS        |             |       |
| 23 2 2009 | Participatory research to enhance vision sharing for Healthy Town Initiatives.   | 7102 |           | SS          |       |
| 23 2 2010 | The effect of the development of an emergency transfer system on the travel time to tertiary care centres in Japan.  | 7102 |           | SS          |       |
| 23 2 2011 | フランス、ドイツ、イギリスにおける献血者の健康被害に対する補償制度について  | 7102 |           | SS          |       |



### 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 田上 順次    |

|  |
|--|
| <p>重点的に取り組む領域名</p> <p>領域名：口腔領域の健康増進や予防歯学など罹患そのものを防ぐ21世紀型歯学・医歯学研究、および国際的な研究拠点形成</p> <p>関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2</p> |
|--|

|  |
|--|
| <p>1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)</p> <p>口腔領域の健康増進や予防など疾患を防ぐ21世紀型歯学・医歯学研究を推進し、国際的な研究拠点形成を目指すと共に、全身との関わりを基盤にした歯科医療の高度化に繋がり、社会への還元が可能な研究成果を目指す。</p> |
|--|

|  |
|--|
| <p>2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)</p> <p>1. 研究者の受け入れ環境を整え、国際的に優秀な研究者を確保できる体制を構築するために、外国人を含む若手研究者の支援を推進すると共に、先端歯学国際教育研究ネットワークを構築して国内外の大学との連携による研究体制の導入・推進を図った。</p> <p>2. 社会的に要請の高い重点領域分野の研究を推進するために、先端歯学国際教育研究ネットワークを活用して歯学重点領域研究の推進を図った。</p> <p>3. 21世紀COEプログラムを中心として国際的な研究拠点の形成のために、「歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア」のプログラムの下に優秀な研究者による世界的な研究拠点形成の基盤を整えた。</p> <p>4. 研究成果を産学連携や歯科医療に結びつける体制を整えるために、企業等との共同研究の推進の基盤として寄付講座を設置し、研究成果の実用化を図った。</p> |
|--|

|  |
|--|
| <p>3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。</p> <p style="text-align: right;">(他の参加者を含め合計 11 名)</p> <p>( 他機関の参加者も含む。 )</p> |
|--|

| 氏 名   | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野          | 分担内容                      |
|-------|-------------|----|---------------|---------------------------|
| 小村 健  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 顎口腔外科学        | COE                       |
| 春日井昇平 | 医歯学総合研究科    | 教授 | インプラント・口腔再生医学 | COE                       |
| 須田 英明 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 歯髄生物学         | COE                       |
| 田上 順次 | 医歯学総合研究科    | 教授 | う蝕制御学         | COE                       |
| 高柳 広  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 分子情報伝達学       | COE、先端歯学国際教育研究ネットワーク      |
| 森田 育男 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 分子細胞機能学       | COE、先端歯学国際教育研究ネットワーク、寄附講座 |
| 柳下 正樹 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 硬組織病態生化学      | COE                       |
| 和泉 雄一 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 歯周病学          | 先端歯学国際教育研究ネットワーク          |
| 森山 啓司 | 医歯学総合研究科    | 教授 | 顎顔面矯正学        | 先端歯学国際教育研究ネットワーク          |
| 山口 朗  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 口腔病理学         | 先端歯学国際教育研究ネットワーク          |

|  |
|--|
| <p>4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。</p> <p>1. 21世紀COEプログラム(歯学系のみ) 計 約 500,000 千円</p> <p>2. 科学研究費補助金(A) 3件 計 82,000 千円</p> <p>3. 科学研究費補助金(B) 4件 計 75,000 千円</p> <p>4. 科学研究費補助金学術創成 計 約 100,000 千円</p> <p>5. PREST 13,000 千円</p> <p>6. SORST 13,000 千円</p> <p>7. 委任経理金(1000万円を越えるもの) 2件 385,000 千円</p> |
|--|

5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 3 2001 | The potential role of amyloid-beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration.  | 7310 | SS        |             |       |
| 23 3 2002 | Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK/CREB pathway.  | 7401 | SS        |             |       |
| 23 3 2003 | Ihh/Gli2 signalling promotes osteoblast differentiation by regulating Runx2 expression and function.   | 7401 | S         |             |       |
| 23 3 2004 | 特許番号：第3917825、特許名：「血管新生抑制剤」  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2005 | Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction.                                | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2006 | Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2007 | NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2008 | Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2009 | Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulphate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. | 7402 | SS        |             |       |
| 23 3 2010 | Calcineurin-mediated dephosphorylation of c-Jun Ser-243 is required for c-Jun protein stability and cell transformation.                     | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2011 | Protein kinase CK2 is a key activator of histone deacetylase in hypoxia-associated tumors.   | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2012 | PP2B-mediated Dephosphorylation of c-Jun C-Terminus Regulates Phorbol Ester-induced c-Jun/Sp1 interaction in A431 Cells.                     | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2013 | Constitutive expression and involvement of cyclooxygenase-2 in human megakaryocytopoiesis.   | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2014 | Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss.  | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2015 | Contribution of NFATc1 to the transcriptional control of immunoreceptor OSCAR but not TREM-2 during osteoclastogenesis.                      | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2016 | In vitro formation of capillary networks using optical lithographic techniques.  | 7402 | S         |             |       |

| No        | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|---|------|-----------|-------------|-------|
|           |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 3 2017 | Involvement of the collagen I-binding motif in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor.                         | 7402 | S         |             |       |
| 23 3 2018 | A synthetic enamel for rapid tooth repair.  | 7404 | SS        |             |       |
| 23 3 2019 | Water concentration in self-etching primers affects their aggressiveness and bonding efficacy to dentin.                                  | 7404 | S         |             |       |
| 23 3 2020 | Microtensile bond strengths of two adhesive resins to discolored dentin after amalgam removal.  | 7404 | S         |             |       |
| 23 3 2021 | The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in Gnathodiaphyseal Dysplasia.  | 7406 | SS        |             |       |
| 23 3 2022 | Involvement of ASK1 in Ca <sup>2+</sup> -induced p38 MAP kinase activation.   | 7406 | S         |             |       |
| 23 3 2023 | The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study.  | 7407 | S         |             |       |
| 23 3 2024 | Functional analysis of natural mutations in two TWIST protein motifs.   | 7407 | S         |             |       |
| 23 3 2025 | Prostaglandin E-2 regulates interleukin-1 beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts.               | 7408 | SS        |             |       |
| 23 3 2026 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.                   | 7408 | SS        |             |       |
| 23 3 2027 | Porcine dentin sialoproteins a proteoglycan with glycosaminoglycan chains containing chondroitin 6-sulfate.                               | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2028 | Dentin Sialophosphoprotein Is processed by MMP-2 and MMP-20 in Vitro and in Vivo.   | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2029 | MyoD enhances BMP7-induced osteogenic differentiation of myogenic cell cultures.  | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2030 | Effect of Er: YAG laser combined with rhPDGF-BB on attachment of cultured fibroblasts to periodontally involved root surfaces.            | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2031 | Er:YAG laser therapy for peri-implant infection: a histological study.  | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2032 | Er: YAG laser irradiation increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in human gingival fibroblasts. | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2033 | Periodontal tissue healing following flap surgery using an Er: YAG laser in dogs.   | 7408 | S         |             |       |
| 23 3 2034 | Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration study in beagle dogs.   | 7408 | S         |             |       |

### 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 佐々木 明子   |

**重点的に取り組む領域名**  
 領域名：在宅ケアにおける質評価に関する研究  
 関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2

1．重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

在宅高齢者と家族のQOLの高い自立した生活を支援するために、関係職種と協働で質の高い看護サービスを提供する地域ケアシステムの構築・評価方法を探求し、国際的に適用可能な先駆的なモデルを提案する。

2．重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

- 在宅要介護高齢者の介護満足感に関連する要因の研究：要介護者の家族介護者の満足感とその関連要因に関して、ノーランらが開発したCAMI指標を活用して、わが国とフィンランド、スウェーデン、イギリスの状況を比較し、家族介護者支援で強化することを明らかにした。
- 在宅要介護高齢者の介護対処行動に関連する要因の研究：要介護高齢者の家族介護者の介護対処行動を明らかにし、在宅介護の継続を支援する方法を、わが国とフィンランド、スウェーデン、イギリスの状況を比較し、各国の共通性とわが国との違いを検討し、地域ケアで強化する支援方法を明らかにした。
- 介護終了後の独居高齢者の支援に関する研究：介護を終了した独居高齢者の地域ケアに関する研究を北欧との比較研究を行い、北欧では看護職者による予防訪問が効果的であることを明らかにし、日本でも予防訪問を推進していくための地域ケアシステムの構築の必要性を提言した。

3．重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 10 名)  
 ( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名                  | 所属(学部・研究科等)                              | 職名      | 専門分野    | 分担内容                  |
|---------------------|--|---------|---------|-----------------------|
| 佐々木明子               | 保健衛生学研究科                                 | 教授      | 地域保健看護学 | 日本とスウェーデン、フィンランドの地域ケア |
| 本田 彰子               | 保健衛生学研究科                                 | 教授      | 在宅ケア看護学 | 日本とフィンランドの在宅ケア        |
| 山本 則子               | 保健衛生学研究科                                 | 教授      | 高齢者看護学  | 日本とフィンランドの高齢者ケア       |
| 森田久美子               | 保健衛生学研究科                                 | 助教      | 地域保健看護学 | 日本とフィンランドの地域ケア        |
| 田沼 寮子               | 保健衛生学研究科                                 | 助教      | 地域保健看護学 | 日本とスウェーデンの地域ケア        |
| 小野 ミツ               | 広島大学大学院保健学研究科                            | 教授      | 地域看護学   | 日本とスウェーデンの地域ケア        |
| Helli Kitinoja      | Seinajoki University of Applied Sciences | Manager | 地域看護学   | フィンランドの地域ケア           |
| Merja Sankelo       | Seinajoki University of Applied Sciences | 准教授     | 高齢者看護学  | フィンランドの高齢者ケア          |
| Harriet Persson     | 前スウェーデン王国社会庁                             | 専門調査官   | 地域看護学   | スウェーデンの地域ケア           |
| Britt-Inger-Saveman | カルマル大学                                   | 教授      | 高齢者看護学  | スウェーデンの高齢者ケア          |

4．重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額法人化前：780万円  
 資金源名称：文部科学省科学研究費基盤研究（B）海外学術調査（平成13～15年度）

資金総額法人化後：1,620万円  
 資金源名称：文部科学省科学研究費基盤研究（B）海外学術調査（平成17年度～20年度）・・・1,140万円  
 ファイザーリサーチ振興財団研究助成金（平成17年度）・・・・・・・・・・・・・・ 480万円

5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|--------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 4 2001 | Family Carers for older relatives:source of satisfaction and releted facters in Finland. | 7503 | S         |             |        |
| 23 4 2002 | Coping strategies of family carers for older relatives in Finland.                       | 7503 | S         |             |        |

## 重点的に取り組む領域説明書(表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 原 諭吉     |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：ヒト疾患の病態解析と臨床検査法の開発

関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

止血異常症、脳機能異常症、免疫異常症や感染症などについて病態を解析し、原因究明、治療法の開発、臨床検査法の開発などに必要な知見を得て、国際学会および国際的学術雑誌に発表する。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

活性型ビタミンD3が凝固因子の組織因子(TF)発現を抑制することを見出した。外因系凝固活性化にRNAが関与することを見出し、新しい凝固活性化機序の概念を探った。TM遺伝子導入によるグラフト静脈視覚や聴覚を用いた課題を負荷して脳波や機能的MRIを用いて社会認知機能の評価や、低体温療法中の総合的な脳機能評価を行った。関節リウマチの炎症におけるケモカインの役割、炎症および骨破壊における転写因子の役割についての解析を進展させ、ケモカインや転写因子の阻害剤を用いた新規治療法の可能性を提示することができた。また、Muckle-Wells症候群における新しい遺伝子変異を発見した。国内および、海外の疫学調査を行い、非定型腸管病原性大腸菌(EPEC)の病原性を明確にした。Clostridium difficileの分子疫学調査を基に院内感染の危険性を指摘した。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 21 名)

(他機関の参加者も含む。)

| 氏名     | 所属(学部・研究科等) | 職名  | 専門分野    | 分担内容           |
|--------|-------------|-----|---------|----------------|
| 小山 高敏  | 保健衛生学研究科    | 准教授 | 血液内科    | 止血異常症の病態解析     |
| 松浦 雅人  | 保健衛生学研究科    | 教授  | 臨床神経生理学 | 脳機能検査法の開発と臨床応用 |
| 若松 秀俊  | 保健衛生学研究科    | 教授  | 臨床医用工学  | 新しい脳機能評価法の開発   |
| 赤澤 智宏  | 保健衛生学研究科    | 准教授 | 神経科学    | 新しい脳機能評価法の開発研究 |
| 窪田 哲朗  | 保健衛生学研究科    | 准教授 | 臨床免疫学   | 免疫検査法の開発       |
| 原 諭吉   | 保健衛生学研究科    | 教授  | 生化学     | 遺伝子検査法の開発      |
| 滝澤 登一郎 | 保健衛生学研究科    | 教授  | 病理・検査学  | 病理学的検査法の開発     |
| 岡村 登   | 保健衛生学研究科    | 教授  | 医学微生物学  | 院内感染の制御        |
| 戸塚 実   | 保健衛生学研究科    | 教授  | 臨床化学    | 疾患バイオマーカーの探索   |
| 佐藤 健次  | 保健衛生学研究科    | 教授  | 生理解剖学   | 新しい形態学的検査法の開発  |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：7310万円

資金源名称：運営交付金3200万円，競争的資金2810万円，産学協同研究費（寄付金など）1300万円

5 . 選定された研究業績リスト

| No |   |      | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|----|---|------|---|------|-----------|-------------|--------|
|    |   |      |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 | 5 | 2001 | Comparison of Fuzzy Control Systems for Hypothermal Brain Temperature Regulation.   | 6902 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2002 | Experimental Qualification of Automatic Fuzzy Control Systems of Brain Temperature in Clinical Hypothermia Treatment Using Human Thermal Model.   | 6902 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2003 | Molecular analysis of Clostridium difficile at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period.  | 6911 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2004 | Extracellular RNA is a natural cofactor for the (auto-) activation of Factor VII-activating protease (FSAP).  | 7209 | SS        |             |        |
| 23 | 5 | 2005 | 1,25(OH)2D3 blocks TNF-induced monocyte tissue factor expression by inhibition of transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B.  | 7209 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2006 | Language processing and human voice perception in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study.   | 7210 | SS        |             |        |
| 23 | 5 | 2007 | Men and women show distinct brain activations during imagery of sexual and emotional infidelity.  | 7210 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2008 | NF- $\kappa$ B inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin suppresses osteoclastogenesis and expression of NFATc1 in mouse arthritis without affecting expression of RANKL, osteoprotegerin or macrophage colony-stimulating factor. | 7210 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2009 | Effect of a small molecule inhibitor of NF- $\kappa$ B nuclear translocation in a murine model of arthritis and cultured human synovial cells.  | 7210 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2010 | Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy.  | 7214 | S         |             |        |
| 23 | 5 | 2011 | Separate processing of different global motion structures in visual cortex revealed by fMRI.  | 7214 | S         |             |        |

## 重点的に取り組む領域説明書(表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 鐔田 武志    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：疾患の理解と克服を志向した先端的生命科学研究。具体的には、主に以下の三分野について重点的に取り組む。

- 1) 疾患生命科学
- 2) ケミカルバイオロジー
- 3) バイオ医療オミックス情報学

関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1 - 2

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

21世紀型の医療・生命科学研究を発展させるべく、疾患科学と先端的生命科学との融合的学際領域にて実践的研究を推進し、現在社会が抱える難治性疾患の基底をなす生命現象の解明、革新的医療の開発を目指す。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

疾患研究と生命科学研究の融合領域におけるポストゲノム研究を推進し、癌、免疫疾患、脳神経変性疾患、血管病変等の疾患の発症や増悪化機構を解明し、そのコンセプトに基づく新規治療法の開発へと展開した。特に、ケミカルバイオロジー研究体制基盤の確立を進めるとともに、創薬志向型のケミカルバイオロジー研究を展開して、画期的抗ウイルス剤の開発や、合成レチノイドの医薬品化に成功し、ベンチャー企業設立により更なる臨床展開を図っている。また、膨大で網羅的な生体分子(オミックス)情報を疾患の診断・治療・予後予測に役立てるためのシステム病態学の研究により、統合的な病態理解と先端医療への応用展開を推し進めている。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 10 名)

(他機関の参加者も含む。)

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名  | 専門分野    | 分担内容               |
|-------|-------------|-----|---------|--------------------|
| 鐔田武志  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 免疫学     | 免疫応答の解明とその制御法の開発   |
| 伊藤暢聡  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 構造生物学   | 構造プロテオミクス          |
| 影近弘之  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 薬化学     | レチノイド・核内受容体の医薬化学   |
| 清水正人  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 創薬化学    | 核内受容体モジュレーター等の医薬化学 |
| 田中光一  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 神経科学    | 脳高次機能及び機能異常の分子機構   |
| 田中 博  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 情報生物学   | システム情報生物学          |
| 萩原正敏  | 疾患生命科学研究部   | 教授  | 医化学     | 遺伝子発現のシグナル制御       |
| 増田正   | 疾患生命科学研究部   | 教授  | システム生物学 | 生命システムモデリング        |
| 田中裕二郎 | 疾患生命科学研究部   | 准教授 | 疾患ゲノム学  | ゲノム調節の分子基盤         |
| 中島敏晶  | 疾患生命科学研究部   | 准教授 | ゲノム科学   | ゲノムの機能的多様性と進化      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

過去5年間の資金総額は、平成15年度：9,240万円、平成16年度：21,084万円、平成17年度：18,746万円、平成18年度：19,134万円、平成19年度：26,125万円であり、法人化後の四年間で約8億5千万円(教員14名)である。主な大型研究として、文部科学省「分子イメージング研究プログラム」(萩原)、科学技術振興事業団「CREST」(鐔田)、医薬基盤研究所「保健医療分野における基礎研究推進事業」(萩原)、「データベース高度化・標準化事業」(伊藤)、「さきがけ研究」(伊倉)、厚生労働科学研究費「医療技術評価総合研究事業」(田中博)などが採択されている。更に、本研究分野の教育研究に関わる資金として、特別研究経費「ケミカルバイオロジー推進器版創出事業」や科学技術振興調整費「バイオ医療オミックス情報学人材養成プログラム」、「網羅的疾患分子病態データベースの構築」などの外部資金を活用した。



5. 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|---|------|-----------|-------------|-------|
|           |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 6 2001 | Evidence of spatially-bound gene regulation in <i>M. musculus</i> : Decreased gene expression proximal to microRNA genomic location.                | 1011 | SS        |             |       |
| 23 6 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.   | 1101 | SS        |             |       |
| 23 6 2003 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.   | 1101 | SS        |             |       |
| 23 6 2004 | Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: An fMRI study.   | 1101 | S         |             |       |
| 23 6 2005 | Integrative annotation of 21,037 human genes validated by full-length cDNA clones.  | 5701 | SS        |             |       |
| 23 6 2006 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.              | 5804 | SS        |             |       |
| 23 6 2007 | An Empirical Examination of the Utility of Codon-Substitution Models in Phylogeny Reconstruction.   | 5807 | SS        |             |       |
| 23 6 2008 | Synthetic Retinoids: Recent Developments Concerning Structure and Clinical Utility.   | 6804 | SS        |             |       |
| 23 6 2009 | Upregulation of Nitric Oxide Production in Vascular Endothelial Cells by All-trans Retinoic Acid Through the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway. | 6804 | S         |             |       |
| 23 6 2010 | Synthetic Retinoid Am80 Suppresses Smooth Muscle Phenotypic Modulation and In-Stent Neointima Formation by Inhibiting KLF5.                         | 6804 | S         |             |       |
| 23 6 2011 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 6 2012 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.   | 6912 | SS        |             |       |
| 23 6 2013 | Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72.   | 6913 | SS        |             |       |
| 23 6 2014 | Involvement of cell cycle progression in survival signaling through CD40 in B lymphocyte line WEHI-231.   | 6913 | S         |             |       |

## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：難治疾患の学理とその応用に関する先端の医学研究の推進

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2  
 研究所に関する目標・中項目2・小項目1・中期計画1-3  
 研究所に関する目標・中項目2・小項目2・中期計画2-3

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

難治疾患の病因と病態形成機構を解明し、その知見を応用した診断法、治療法の開発に資する世界最高水準の先端の医学研究を推進することを目的とする。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

原因不明または病態形成機構が不明なため根治療法や予防法が確立していない難治疾患を対象として、先端的な研究手法を用いた病因・病態解明を行い、その知見に立脚した診断法、治療法の開発を目指す研究領域である。法人化以降の成果として、白血病を始めとする悪性腫瘍の形成機序、原因不明の遺伝病としての骨格筋疾患、拡張型心筋症などの心筋疾患、QT延長症候群などの不整脈、ハンチントン病などの神経変性疾患の原因遺伝子の同定と病態発現機構、メタボリック症候群、緑内障、動脈硬化症、虚血性脳疾患、骨粗鬆症などの疾患の病態形成機序の解明などを達成した。これらの成果は、インパクトファクターの高い学術誌に掲載され、論文の被引用回数が多い、あるいは新聞・著名な学術雑誌に記事が取り上げられるなど客観的に高い評価を受けている。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 65 名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野    | 分担内容 |
|-------|-------------|----|---------|------|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子薬理学   |      |
| 木村 彰方 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子病態学   |      |
| 稲澤 譲治 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞遺伝学 |      |
| 三木 義男 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子遺伝学   |      |
| 岡澤 均  | 難治疾患研究所     | 教授 | 神経病理学   |      |
| 山梨 祐司 | 難治疾患研究所     | 教授 | 細胞制御学   |      |
| 小川 佳宏 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子代謝医学  |      |
| 清水 重臣 | 難治疾患研究所     | 教授 | 病態細胞生物学 |      |
| 澁谷 浩司 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞生物学 |      |
| 仁科 博史 | 難治疾患研究所     | 教授 | 発生再生生物学 |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：60,000万円(概算)

資金源名称：科学研究費補助金、戦略的創造研究推進事業費、科学技術振興調整費、厚生労働科学研究費等の競争的研究資金、受託研究費、共同研究費、寄附金等を含む外部資金の一部による。

5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|--------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 7 2001 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.  | 1101 | SS        |             |        |
| 23 7 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.  | 1102 | SS        |             |        |
| 23 7 2003 | The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.  | 1104 | SS        |             |        |
| 23 7 2004 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.             | 5701 | SS        |             |        |
| 23 7 2005 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.  | 5804 | SS        |             |        |
| 23 7 2006 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.                               | 5804 | SS        |             |        |
| 23 7 2007 | Stress response gene ATF3 is a target of c-myc in serum-induced cell proliferation.  | 5804 | SS        |             |        |
| 23 7 2008 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.   | 5806 | SS        |             |        |
| 23 7 2009 | Release of RASSF1C from the nucleus by DAXX degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation.  | 6803 | SS        |             |        |
| 23 7 2010 | Activation of the JNK pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis.                    | 6803 | SS        |             |        |
| 23 7 2011 | Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone.  | 6904 | SS        |             |        |
| 23 7 2012 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.   | 6906 | SS        |             |        |
| 23 7 2013 | A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor $\alpha$ . | 6906 | SS        |             |        |
| 23 7 2014 | The nucleocytoplasmic shuttling protein Clz reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.               | 6906 | SS        |             |        |
| 23 7 2015 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.                                | 6906 | SS        |             |        |
| 23 7 2016 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.   | 6906 | SS        |             |        |

| No | 研究業績名 | 細目番号 | 研究業績の分析結果  |             | 共同利用等 |  |  |
|----|-------|------|--|-------------|-------|--|--|
|    |       |      | 学術的意義  | 社会、経済、文化的意義 |       |  |  |
| 23 | 7     | 2017 | Sequence-specific gene silencing in mammalian cells by alkylating pyrrole-imidazole polyamides.  | 6906        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2018 | Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality.  | 6907        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2019 | Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases.                   | 6907        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2020 | Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting.   | 6907        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2021 | Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia.   | 6907        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2022 | TCAP mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy.  | 6907        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2023 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.  | 6912        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2024 | Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2Rgamma null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses. | 6912        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2025 | Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of lipopolysaccharide-induced signaling.   | 6913        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2026 | Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72.  | 6913        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2027 | Involvement of cell cycle progression in survival signaling through CD40 in B lymphocyte line WEHI-231.  | 6913        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2028 | Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy.  | 7206        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2029 | Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases.  | 7206        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2030 | Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73.   | 7206        | SS    |  |  |
| 23 | 7     | 2031 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408        | SS    |  |  |

## 重点的に取り組む領域説明書(表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：先端的医学研究による社会貢献を目指した研究成果発信と知的財産創出

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2  
 研究所に関する目標・中項目2・小項目1・中期計画1-3  
 研究所に関する目標・中項目2・小項目2・中期計画2-2

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

難治疾患に関する先端的医学研究の成果による社会貢献を目的として、種々のメディアを用いて世界最高水準の研究成果を広くわが国及び国際社会に発信するとともに知的財産を創出する

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

原因不明または病態形成機構が不明なため根治療法や予防法が確立していない難治疾患を対象として、先端的な研究手法を用いた病因・病態解明を行い、その知見に立脚した診断法、治療法の開発を目指す研究を実施しているが、それらの研究成果を有効に活用するには国内外に広く発信することが必要である。なかでも、新規がん抑制遺伝子の発見とバイオマーカーとしての利用、がん細胞におけるゲノム構造異常を指標とした薬剤耐性予測、抗ウイルス薬の開発、ヒト造血幹細胞を移植したヒト型マウスを用いたHIV感染実験系の確立、ゲノムインプリンティング研究による胎盤形成機序の進化学的解明、組織特異的スプライシング機構に関わる因子の同定、食餌同期性概日リズム制御機構の解明などを初めとする先端的医学研究成果は、著名な学術雑誌や新聞などのメディアを通じて社会に発信され、それらの一部は特許申請に至るなど知的財産の創出に繋がった。また、がん細胞におけるゲノム構造異常データベースを構築し、広く公開している。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 65 名)

(他機関の参加者も含む。)

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野    | 分担内容 |
|-------|-------------|----|---------|------|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子薬理学   |      |
| 木村 彰方 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子病態学   |      |
| 稲澤 譲治 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞遺伝学 |      |
| 三木 義男 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子遺伝学   |      |
| 岡澤 均  | 難治疾患研究所     | 教授 | 神経病理学   |      |
| 萩原 正敏 | 疾患生命科学部     | 教授 | 形質発現制御学 |      |
| 田中 光一 | 疾患生命科学部     | 教授 | 分子神経科学  |      |
| 寺岡 弘文 | 難治疾患研究所     | 教授 | 病態生化学   |      |
| 村松 正明 | 疾患生命科学部     | 教授 | 分子疫学    |      |
| 田中 博  | 疾患生命科学部     | 教授 | 生命情報学   |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：60,000万円(概算)

資金源名称：科学研究費補助金、戦略的創造研究推進事業費、科学技術振興調整費、厚生労働科学研究費等の競争的研究資金、受託研究費、共同研究費、寄附金等を含む外部資金の一部による。

5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 8 2001 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.  | 1101 | SS        |             |       |
| 23 8 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.  | 1102 | SS        |             |       |
| 23 8 2003 | The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.  | 1104 | SS        |             |       |
| 23 8 2004 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.             | 5701 | SS        |             |       |
| 23 8 2005 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 8 2006 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.                               | 5804 | SS        |             |       |
| 23 8 2007 | Stress response gene ATF3 is a target of c-myc in serum-induced cell proliferation.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 8 2008 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.   | 5806 | SS        |             |       |
| 23 8 2009 | Release of RASSF1C from the nucleus by DAXX degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation.  | 6803 | SS        |             |       |
| 23 8 2010 | Activation of the JNK pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis.                    | 6803 | SS        |             |       |
| 23 8 2011 | Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone.  | 6904 | SS        |             |       |
| 23 8 2012 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.   | 6906 | SS        |             |       |
| 23 8 2013 | A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor $\alpha$ . | 6906 | SS        |             |       |
| 23 8 2014 | The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.               | 6906 | SS        |             |       |
| 23 8 2015 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.                                | 6906 | SS        |             |       |
| 23 8 2016 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.   | 6906 | SS        |             |       |

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 8 2017 | Sequence-specific gene silencing in mammalian cells by alkylating pyrrole-imidazole polyamides.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 8 2018 | Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 8 2019 | Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases.                   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 8 2020 | Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 8 2021 | Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 8 2022 | TCAP mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 8 2023 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.  | 6912 | SS        |             |       |
| 23 8 2024 | Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2Rgamma null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses. | 6912 | SS        |             |       |
| 23 8 2025 | Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of lipopolysaccharide-induced signaling.   | 6913 | SS        |             |       |
| 23 8 2026 | Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 8 2027 | Involvement of cell cycle progression in survival signaling through CD40 in B lymphocyte line WEHI-231.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 8 2028 | Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 8 2029 | Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 8 2030 | Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73.   | 7206 | SS        |             |       |
| 23 8 2031 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408 | SS        |             |       |

## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：国際的な難治疾患研究体制の構築

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-2  
研究所に関する目標・中項目2・小項目1・中期計画1-3

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

世界最高水準の国際的に高く評価される難治疾患研究拠点の構築を目的として、国内外の一流研究者らとの有機的、機動的な共同研究を推進する

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

病因・病態形成機構が不明なため根治療法や予防法が確立していない難治疾患の克服は、人類全体に共通の解決すべき医学研究課題であり、国際的な共同体制のもとに研究を推進すべきものである。難治疾患研究所の2004年4月1日から2008年3月31日までの全英文原著論文559編の約18.4%、代表業績として挙げた論文31編の1/3は国際共同研究に基づく成果であり、アメリカ・イギリス・ドイツ・オーストラリア・韓国にわたる難治疾患研究体制が構築されている。法人化以降に発表した英文原著論文の10.7%がインパクトファクター10以上の学術誌に掲載され、また英文原著論文の6.1%及び28.7%が被引用回数でそれぞれトップ1%及び10%に入っており、国際的に高い評価を受けている。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 65 名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野       | 分担内容 |
|-------|-------------|----|------------|------|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子薬理学      |      |
| 木村 彰方 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子病態学      |      |
| 鏑田 武志 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 免疫学        |      |
| 石野 史敏 | 難治疾患研究所     | 教授 | エピジェネティクス学 |      |
| 稲澤 謙治 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞遺伝学    |      |
| 萩原 正敏 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 形質発現制御学    |      |
| 山梨 裕司 | 難治疾患研究所     | 教授 | 細胞制御学      |      |
| 田中 光一 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 分子神経科学     |      |
| 岡澤 均  | 難治疾患研究所     | 教授 | 神経病理学      |      |
| 仁科 博史 | 難治疾患研究所     | 教授 | 発生再生生物学    |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：60,000万円(概算)

資金源名称：運営費交付金の一部に加えて、科学研究費補助金、戦略的創造研究推進事業費、科学技術振興調整費、厚生労働科学研究費等の競争的研究資金、受託研究費、共同研究費、寄附金等を含む外部資金の一部による。



5 . 選定された研究業績リスト

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|--------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 9 2001 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.  | 1101 | SS        |             |        |
| 23 9 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.  | 1102 | SS        |             |        |
| 23 9 2003 | The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.  | 1104 | SS        |             |        |
| 23 9 2004 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.             | 5701 | SS        |             |        |
| 23 9 2005 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.  | 5804 | SS        |             |        |
| 23 9 2006 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.                               | 5804 | SS        |             |        |
| 23 9 2007 | Stress response gene ATF3 is a target of c-myc in serum-induced cell proliferation.  | 5804 | SS        |             |        |
| 23 9 2008 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.   | 5806 | SS        |             |        |
| 23 9 2009 | Release of RASSF1C from the nucleus by DAXX degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation.  | 6803 | SS        |             |        |
| 23 9 2010 | Activation of the JNK pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis.                    | 6803 | SS        |             |        |
| 23 9 2011 | Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone.  | 6904 | SS        |             |        |
| 23 9 2012 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.   | 6906 | SS        |             |        |
| 23 9 2013 | A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor $\alpha$ . | 6906 | SS        |             |        |
| 23 9 2014 | The nucleocytoplasmic shuttling protein Clz reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.               | 6906 | SS        |             |        |
| 23 9 2015 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.                                | 6906 | SS        |             |        |
| 23 9 2016 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.   | 6906 | SS        |             |        |

| No        | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|-----------|--|------|-----------|-------------|-------|
|           |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 9 2017 | Sequence-specific gene silencing in mammalian cells by alkylating pyrrole-imidazole polyamides.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 9 2018 | Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 9 2019 | Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases.                   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 9 2020 | Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 9 2021 | Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 9 2022 | TCAP mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 9 2023 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.  | 6912 | SS        |             |       |
| 23 9 2024 | Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2Rgamma null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses. | 6912 | SS        |             |       |
| 23 9 2025 | Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of lipopolysaccharide-induced signaling.   | 6913 | SS        |             |       |
| 23 9 2026 | Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 9 2027 | Involvement of cell cycle progression in survival signaling through CD40 in B lymphocyte line WEHI-231.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 9 2028 | Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 9 2029 | Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 9 2030 | Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73.   | 7206 | SS        |             |       |
| 23 9 2031 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408 | SS        |             |       |

重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

|   |
|---|
| 重点的に取り組む領域名                                 |
| 領域名：歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア（21世紀COEプログラム）       |
| 関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1 - 3 |

|   |
|---|
| 1．重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)  |
| 我が国の大学において、歯と骨の研究領域について世界最高水準の研究教育拠点を形成し、研究水準の向上と世界をリードする創造的な人材育成を図ることを目的とする。   |
| 2．重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)  |
| 本学の特徴である研究領域の歯と骨の疾患について、破壊の分子メカニズムを先端的ゲノム・歯・骨科学のベースを確立することにより解明し、更にこの分子機構の知見を基盤として破壊した歯と骨の再構築の治療戦略研究をナノ・歯科学・骨科学の新領域を切り開くことにより推進してきた。これまでに新しい歯の修復の基盤となる結晶形成の解析と合成エナメル質の研究に成果を挙げ、これを世界に発信する(Nature 2005)とともにアメリカ三大ネットワークであるNBC、BBCを始めとする世界のメディアを通じて大きな反響を与えた。更に破骨細胞のシグナルを抑制する新たな機構を見出し(Nature 2005)、骨量制御における骨形成に対する抑制分子を見出しその機能を明らかにし(Journal of Experimental Medicine 2005)、本研究領域の進展に成果が挙げられた。 |

3．重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 18名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野        | 分担内容                                     |
|-------|-------------|----|-------------|--|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子薬理学       | 疾患分子病態生理学の研究および全体の研究の総合統括                |
| 田上 順次 | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | う蝕制御学       | 先端疾患治療学(歯の硬組織修復法の分子科学研究)                 |
| 小村 健  | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 顎口腔外科学      | 先端疾患治療学(口腔骨浸潤癌のゲノム解析)                    |
| 須田 英明 | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 歯髄生物学       | 先端疾患治療学(歯髄維持の分子歯骨科学)                     |
| 高柳 広  | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 分子情報伝達学     | 先端疾患治療学(骨再構築における破骨細胞シグナル研究)              |
| 森田 育男 | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 分子細胞機能学     | 先端疾患治療学(骨再構築と血管形成の情報伝達機序の研究)             |
| 四宮 謙一 | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 整形外科        | 先端疾患治療学(人工骨による骨再構築研究)                    |
| 宮坂 信之 | 大学院医歯学総合研究科 | 教授 | 膠原病・リウマチ内科学 | 疾患分子病態生理学(炎症による骨破壊のメカニズムの研究)             |
| 秋吉 一成 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 有機材料学       | 先端疾患治療学(ナノサイエンスによる歯と骨の再構築研究のコアチーム形成)     |
| 稲澤 譲治 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞遺伝学     | 疾患分子診断学(骨浸潤歯肉癌の個性診断およびゲノム歯骨科学研究のコアチーム形成) |

4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：直接経費1,054,170千円

間接経費（H18年度、19年度）45,717千円

資金源名称：文部科学省 研究拠点形成等補助金 21世紀COEプログラム

5. 選定された研究業績リスト

| 部局No       | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 10 2001 | Abnormal regional cerebral blood flow in systemic lupus erythematosus patients with psychiatric symptoms.  | 1101 | SS        |             |       |
| 23 10 2002 | Induction of HER2-specific T cell immune responses in patients with HER2-expressing cancer vaccinated with truncated HER2 protein 1-146 complexed with nanogels of cholesteryl pullulan. | 1301 | SS        |             |       |
| 23 10 2003 | Design of Hybrid Hydrogels with Self-Assembled Nanogels as Cross-Linkers: Interaction with Proteins and Chaperone-Like Activity.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2004 | Cell-specific delivery of polymeric nanoparticles to carbohydrate tagging cells.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2005 | Selective biorecognition and preserving cell function on carbohydrates-immobilized phosphorylcholine polymers.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2006 | Self-assembled Nanogels of Cholesteryl-modified Polysaccharides: Effect of the Polysaccharide Structure on Their Association Characteristics in the Dilute and Semi-dilute Regimes.      | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2007 | Botryoidal assembly of cholesteryl-pullulan/ poly(N-isopropylacrylamide) nanogels.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2008 | Enzyme-degradable phosphorylcholine porous hydrogels cross-linked with polyphosphoesters for biocompatible cell matrices.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2009 | Synthesis and characterization of amphiphilic polyphosphates with hydrophobic graft chains and cholesteryl groups as nanocarriers.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2010 | Nanogel-Templated Mineralization: Polymer-Calcium Phosphate Hybrid Nanomaterials.  | 1301 | S         |             |       |

| 部局No       | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|-------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 10 2011 | Thermoresponsive Controlled Association of Protein with a Dynamic Nanogel of Hydrophobized Polysaccharide and Cyclodextrin: Heat Shock Protein-Like Activity of Artificial Molecular Chaperone. | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2012 | Photo-responsive Nanogels Formed by the Self-Assembly of Spiropyrene-bearing Pullulan that Act as Artificial Molecular Chaperones.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2013 | Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by electrical polarization.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 10 2014 | Enzyme-Responsive Molecular Assembly System with Amylose-Primer Surfactants.  | 2102 | S         |             |       |
| 23 10 2015 | Nanogel-quantum dot hybrid nanoparticles for live cell imaging.   | 2102 | S         |             |       |
| 23 10 2016 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 10 2017 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.   | 5804 | SS        |             |       |
| 23 10 2018 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 10 2019 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.  | 5806 | SS        |             |       |
| 23 10 2020 | A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor .   | 6906 | SS        |             |       |
| 23 10 2021 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.   | 6906 | SS        |             |       |
| 23 10 2022 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 10 2023 | The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 10 2024 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.   | 6912 | SS        |             |       |

| 部局No       | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|-------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 10 2025 | Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4D561A/+ knock-in mouse model.   | 7205 | SS        |             |       |
| 23 10 2026 | Pneumocystis pneumonia in Infliximab-treated patients with rheumatoid arthritis in Japan.   | 7210 | SS        |             |       |
| 23 10 2027 | NF- B inhibitor dehydroxymethylepoxy-quinomicin suppresses osteoclastogenesis and expression of NFATc1 in mouse arthritis without affecting expression of RANKL, osteoprotegerin or macrophage colony-stimulating factor. | 7210 | S         |             |       |
| 23 10 2028 | Effect of a small molecule inhibitor of NF- B nuclear translocation in a murine model of arthritis and cultured human synovial cells.   | 7210 | S         |             |       |
| 23 10 2029 | Direct modulation of rheumatoid inflammatory mediator expression in retinoblastoma protein-dependent and -independent pathways by cyclin-dependent kinase 4/6.  | 7210 | S         |             |       |
| 23 10 2030 | Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis.  | 7210 | S         |             |       |
| 23 10 2031 | Early G2/M checkpoint failure as a molecular mechanism underlying etoposide-induced chromosomal aberrations.  | 7211 | SS        |             |       |
| 23 10 2032 | Aurora kinase B is a predictive factor for aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.  | 7302 | S         |             |       |
| 23 10 2033 | Frequent silencing of DBC1 by genetic or epigenetic mechanisms in non-small cell lung cancers.  | 7303 | S         |             |       |
| 23 10 2034 | Intra-articular Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin Prevents Cartilage Destruction in a Murine Model of Osteoarthritis.  | 7305 | SS        |             |       |
| 23 10 2035 | Enhancement of tissue engineered bone formation by a low pressure system improving cell seeding and medium perfusion into a porous scaffold.  | 7305 | SS        |             |       |
| 23 10 2036 | Central control of bone remodeling by neuromedin U.   | 7305 | SS        |             |       |
| 23 10 2037 | The potential role of amyloid-beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration.   | 7310 | SS        |             |       |

| 部局No       | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|-------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 10 2038 | Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway.   | 7401 | SS        |             |       |
| 23 10 2039 | Ihh/Gli2 signalling promotes osteoblast differentiation by regulating Runx2 expression and function.  | 7401 | S         |             |       |
| 23 10 2040 | 特許番号：第3917825、特許名：「血管新生抑制剤」   | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2041 | Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction.                               | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2042 | Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis.   | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2043 | NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation.   | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2044 | Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis.   | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2045 | Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. | 7402 | SS        |             |       |
| 23 10 2046 | Calcineurin-mediated dephosphorylation of c-Jun Ser-243 is required for c-Jun protein stability and cell transformation.                    | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2047 | Protein kinase CK2 is a key activator of histone deacetylase in hypoxia-associated tumors.  | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2048 | PP2B-mediated Dephosphorylation of c-Jun C-Terminus Regulates Phorbol Ester-induced c-Jun/Sp1 interaction in A431 Cells.                    | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2049 | C-reactive protein suppresses insulin signalling in endothelial cells. Role of Syk tyrosine kinase.   | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2050 | Constitutive expression and involvement of cyclooxygenase-2 in human megakaryocytopoiesis.  | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2051 | In vitro formation of capillary networks using optical lithographic techniques.   | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2052 | Involvement of the collagen I-binding motif in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor.                           | 7402 | S         |             |       |
| 23 10 2053 | Sonic hedgehog signalling is important in tooth root development.   | 7402 | S         |             |       |

| 部局No       | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|--------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 10 2054 | Contribution of NFATc1 to the transcriptional control of immunoreceptor OSCAR but not TREM-2 during osteoclastogenesis.                       | 7402 | S         |             |        |
| 23 10 2055 | Costimulation via glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor(GITR) in both conventional and CD25+ regulatory CD4+ T cells.         | 7402 | S         |             |        |
| 23 10 2056 | Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss.   | 7402 | S         |             |        |
| 23 10 2057 | Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by (-)-DHMEQ, a novel NF- $\kappa$ B inhibitor, through downregulation of NFATc1.              | 7402 | S         |             |        |
| 23 10 2058 | The existence of CD11c+ sentinel and F4/80+ interstitial dendritic cells in dental pulp and their dynamics and functional properties.         | 7402 | S         |             |        |
| 23 10 2059 | A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity.                            | 7403 | S         |             |        |
| 23 10 2060 | A synthetic enamel for rapid tooth repair.  | 7404 | SS        |             |        |
| 23 10 2061 | Water concentration in self-etching primers affects their aggressiveness and bonding efficacy to dentin.                                      | 7404 | S         |             |        |
| 23 10 2062 | Microtensile bond strengths of two adhesive resins to discolored dentin after amalgam removal.  | 7404 | S         |             |        |
| 23 10 2063 | Molecular interaction of surface protein peptides of Streptococcus gordonii with human salivary components.                                   | 7404 | S         |             |        |
| 23 10 2064 | Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX2 expression in rat pulpitis.  | 7404 | S         |             |        |
| 23 10 2065 | The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in Gnathodiaphyseal Dysplasia.  | 7406 | SS        |             |        |
| 23 10 2066 | ATM-dependent nuclear accumulation of IKK-alpha plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin. | 7406 | S         |             |        |
| 23 10 2067 | Osteopontin-Deficiency suppresses growth of B16 melanoma cells implanted in bone and osteoclastogenesis in Co-Cultures.                       | 7406 | S         |             |        |



| 部局No       | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 10 2068 | Spaciotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis.                                 | 7406 | S         |             |       |
| 23 10 2069 | Frequent silencing of low density lipoprotein Receptor-Related Protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous cell carcinoma. | 7406 | S         |             |       |
| 23 10 2070 | Constitutively Active Parathyroid Hormone Receptor Signalling in cells in Osteoblastic Lineage Suppresses Mechanical Unloading-induced bone resorption.                  | 7407 | SS        |             |       |
| 23 10 2071 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408 | SS        |             |       |
| 23 10 2072 | Prostaglandin E-2 regulates interleukin-1 beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts.  | 7408 | SS        |             |       |
| 23 10 2073 | Effect of Er: YAG laser combined with rhPDGF-BB on attachment of cultured fibroblasts to periodontally involved root surfaces.   | 7408 | S         |             |       |
| 23 10 2074 | Er:YAG laser therapy for peri-implant infection: a histological study.   | 7408 | S         |             |       |
| 23 10 2075 | Er: YAG laser irradiation increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in human gingival fibroblasts.                                | 7408 | S         |             |       |
| 23 10 2076 | Periodontal tissue healing following flap surgery using an Er: YAG laser in dogs.  | 7408 | S         |             |       |
| 23 10 2077 | Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration study in beagle dogs.  | 7408 | S         |             |       |

重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 水澤 英洋    |

|  |
|--|
| 重点的に取り組む領域名                                |
| 領域名：脳の機能統合とその失調（21世紀COEプログラム）              |
| 関連する中期目標・中期計画：研究に関する目標・中項目1・小項目1・計画2-1-1-3 |

| 1．重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)  |             |    |           |      |
|---|-------------|----|-----------|------|
| 難病である神経変性疾患、脳血管障害、免疫性神経疾患などの発症機序解明と治療法開発を目的とし、分子レベルでの発症機序の解明と臨床応用可能なレベルでの治療法の開発を目指す。  |             |    |           |      |
| 2．重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)  |             |    |           |      |
| 脳神経病態学分野では、難病とされる神経変性疾患、脳血管障害、免疫性神経疾患などの発症機序解明と治療法開発のために分子遺伝学的研究、RNA干渉を用いた遺伝子治療研究、ヒト神経幹細胞を用いた再生医療研究などを重点的に行ったその結果、本邦に多い新しい脊髄小脳失調症を臨床的・病理学的・分子遺伝学的に同定しその発症機序解明に大きく貢献した。治療面ではsiRNAトランスジェニックマウスの作製ならびにそれによるALSモデル動物の治療に成功し、siRNAによる遺伝子治療の実現に向けて大きく前進した。また、モデル動物を用いた脳卒中のヒト神経幹細胞移植治療を成功させると共に、幹細胞増殖因子としてのガレクチンの同定とそれによる内在性幹細胞賦活による脳卒中動物モデルの治療に成功し、再生医療研究でも大きな成果をあげた。他にアルツハイマー病のAβ蛋白排出障害やパーキンソン病での心臓交感神経終末変性をも明らかにした。 |             |    |           |      |
| 3．重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。   |             |    |           |      |
| (他の参加者を含め合計 48名)  |             |    |           |      |
| ( 他機関の参加者も含む。 )   |             |    |           |      |
| 氏名  | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野      | 分担内容 |
| 水澤 英洋   | 医歯学総合研究科    | 教授 | 脳神経病態学    |      |
| 篠田 義一   | 医歯学総合研究科    | 教授 | システム神経生理学 |      |
| 大野喜久郎   | 医歯学総合研究科    | 教授 | 脳神経機能外科学  |      |
| 佐々木 成   | 医歯学総合研究科    | 教授 | 腎臓内科学     |      |
| 田邊 勉  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 細胞薬理学     |      |
| 畑 裕   | 医歯学総合研究科    | 教授 | 病態代謝解析学   |      |
| 喜多村 健   | 医歯学総合研究科    | 教授 | 耳鼻咽喉科学    |      |
| 西川 徹  | 医歯学総合研究科    | 教授 | 精神行動医科学   |      |
|   |             |    |           |      |
|   |             |    |           |      |
| 4．重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。   |             |    |           |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>法人化前経費総額：189,000(千円)</li> <li>法人化後経費総額：943,630(千円) 間接経費48,113(千円) 除く</li> <li>経費名称：21世紀COEプログラム研究拠点形成費等補助金</li> </ul>  |             |    |           |      |

5 . 選定された研究業績リスト

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|--------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 11 2001 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.  | 1101 | SS        |             |        |
| 23 11 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.  | 1101 | SS        |             |        |
| 23 11 2003 | Determination of absolute protein numbers in single synapses by a GFP-based calibration technique.   | 1101 | SS        |             |        |
| 23 11 2004 | Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms.   | 1101 | S         |             |        |
| 23 11 2005 | Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines.  | 1101 | S         |             |        |
| 23 11 2006 | Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar cortex: A study with combined aldolase C and olivocerebellar labeling.                   | 1104 | SS        |             |        |
| 23 11 2007 | Physiological characterization of synaptic inputs to inhibitory burst neurons from the rostral and caudal superior colliculus.                                 | 1104 | SS        |             |        |
| 23 11 2008 | Suppression of visually and memory-guided saccades induced by electrical stimulation of the monkey frontal eye field. I. Suppression of ipsilateral saccades.  | 1104 | SS        |             |        |
| 23 11 2009 | Commissural excitation and inhibition by the superior colliculus in tectoreticular neurons projecting to omnipause neuron and inhibitory burst neuron regions. | 1104 | SS        |             |        |
| 23 11 2010 | Neural organization of the pathways from the superior colliculus to trochlear motoneurons.   | 1104 | SS        |             |        |
| 23 11 2011 | S-SCAMalpha is a scaffold to mediate NMDA receptor-dependent RhoA activation in dendrites.   | 6905 | S         |             |        |
| 23 11 2012 | Ras-association domain family protein 6 induces apoptosis via both caspase-dependent and caspase-independent pathways.   | 6905 | S         |             |        |
| 23 11 2013 | S-SCAM/MAGI-2 is associated with cell adhesion molecules at inhibitory synapses at rat hippocampal neurons.  | 6905 | S         |             |        |
| 23 11 2014 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.   | 6906 | SS        |             |        |

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 11 2015 | Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4 D561A/+ knock-in mouse model.   | 7205 | SS        |             |       |
| 23 11 2016 | Pathogenesis and treatment of autosomal-dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin 2 mutation.   | 7205 | S         |             |       |
| 23 11 2017 | Impaired urea accumulation in the inner medulla of mice lacking the urea transporter UT-A2.  | 7205 | S         |             |       |
| 23 11 2018 | Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2019 | Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73.   | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2020 | An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2021 | Transgenic siRNA halted amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2022 | A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2023 | A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells.   | 7206 | SS        |             |       |
| 23 11 2024 | Sequence-dependent and Independent inhibition specific for mutant ataxin-3 by small interfering RNA.   | 7206 | S         |             |       |
| 23 11 2025 | Human neural stem/progenitor cells, expanded in long-term neurosphere culture, promote functional recovery after focal ischemia in Mongolian gerbils.  | 7206 | S         |             |       |
| 23 11 2026 | Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease.  | 7206 | S         |             |       |
| 23 11 2027 | New RNAi strategy for selective suppression of a mutant allele in polyglutamine disease.   | 7206 | S         |             |       |

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 11 2028 | Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse.   | 7206 | S         |             |       |
| 23 11 2029 | Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging-comparison with positron emission tomography. | 7304 | SS        |             |       |
| 23 11 2030 | Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma.   | 7304 | SS        |             |       |
| 23 11 2031 | Imaging of somatotopic representation of sensory cortex with intrinsic optical signals as guides for brain tumor surgery.  | 7304 | SS        |             |       |
| 23 11 2032 | In vivo PET measurements with [11C]PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats.   | 7304 | SS        |             |       |
| 23 11 2033 | Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study.   | 7304 | S         |             |       |
| 23 11 2034 | Transient cognitive deficits are associated with the reversible accumulation of amyloid precursor protein after mild traumatic brain injury.   | 7304 | S         |             |       |
| 23 11 2035 | Correlation between quantitative imaging and behavior in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats.  | 7304 | S         |             |       |
| 23 11 2036 | RGC32, a novel p53-inducible gene, is located on centrosomes during mitosis and results in G2/M arrest.  | 7304 | S         |             |       |
| 23 11 2037 | G protein-dependent presynaptic inhibition mediated by AMPA receptors at the calyx of Held.  | 7309 | SS        |             |       |
| 23 11 2038 | Six1 controls patterning of the mouse otic vesicle.  | 7309 | S         |             |       |
| 23 11 2039 | Multiple quantitative trait loci modify cochlear hair cell degeneration in the Beethoven ( <i>Tmc1Bth</i> ) mouse model of progressive hearing loss DFNA36.                                    | 7309 | S         |             |       |
| 23 11 2040 | Tools for the body (schema).   | 7402 | S         |             |       |
| 23 11 2041 | The neural origins and implications of imitation, mirror neurons and tool use.   | 7402 | S         |             |       |

## 重点的に取り組む領域説明書(表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：硬組織疾患研究プロジェクト

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1-3

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

硬組織研究の臨床ならびに基礎の研究集団を有機的に組織し、全学の横断的な研究の集合体として疾患情報と病態情報さらにこれらの基盤となる分子生命科学的な情報を基盤とした疾患科学研究を推進することを目的とする。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

本研究プロジェクトは硬組織疾患分子医科学部門、硬組織疾患ゲノム構造解析部門、硬組織疾患ゲノム機能解析部門、骨軟部疾患・病情報解析部門、口腔領域腫瘍疾患・病情報解析部門、先端的診断法開発部門、先端的治療開発部門の7部門を設置し、医学部、歯学部、研究所の融合的な横断組織のもとに二人の特任教員が就任し、研究を推進した。ゲノムセンター構成員による研究推進会議を定期的開催し、シンポジウムの開催、また臨床データならびにゲノムデータの双方からの情報に基づく疾患研究を推進した。特に硬組織疾患のテーラーメイド医療の実現を目指す集学的研究またトランスレーショナルリサーチへの実現を視野に入れた活動を行い、硬組織におけるベンチからベッドサイドへの医療の貢献を目指した総合的な全学組織での研究を展開した。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 11名)

(他機関の参加者も含む。)

| 氏名    | 所属(学部・研究科等)     | 職名    | 専門分野    | 分担内容             |
|-------|-----------------|-------|---------|------------------|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所         | 教授    | 分子薬理学   | 硬組織疾患分子医科学研究部門   |
| 稲澤 謙治 | 難治疾患研究所         | 教授    | 分子細胞遺伝学 | 硬組織疾患ゲノム構造解析部門   |
| 井本逸勢  | 難治疾患研究所         | 助教授   | 分子細胞遺伝学 | 硬組織疾患ゲノム構造解析部門   |
| 小崎健一  | 難治疾患研究所         | 特任助教授 | 分子細胞遺伝学 | 硬組織疾患ゲノム構造解析部門   |
| 三木 義男 | 難治疾患研究所         | 教授    | 分子遺伝学   | 硬組織疾患ゲノム機能解析部門   |
| 小村 健  | 大学院医歯学総合研究科     | 教授    | 顎口腔外科学  | 先端的診断法開発部門       |
| 四宮 謙一 | 大学院医歯学総合研究科     | 教授    | 整形外科学   | 先端的治療法開発部門       |
| 阿江啓介  | 大学院医歯学総合研究科     | 助手    | 整形外科学   | 先端的治療法開発部門       |
| 石田剛   | NTT東日本関東病院病理診断部 | 研究教授  |         | 骨軟部疾患・病情報解析部門    |
| 津田均   | 防衛医大病理          | 研究教授  |         | 口腔領域腫瘍疾患・病情報解析部門 |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：7,251万円

資金源名称：硬組織疾患プロジェクト

5 . 選定された研究業績リスト

| 部局No       | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用 等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|--------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |        |
| 23 12 2001 | Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by electrical polarization.   | 1301 | S         |             |        |
| 23 12 2002 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.                                  | 5804 | SS        |             |        |
| 23 12 2003 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.                         | 5804 | SS        |             |        |
| 23 12 2004 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.                          | 6906 | SS        |             |        |
| 23 12 2005 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.   | 6906 | SS        |             |        |
| 23 12 2006 | The nucleocytoplasmic shuttling protein Clz reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.         | 6906 | SS        |             |        |
| 23 12 2007 | Early G2/M checkpoint failure as a molecular mechanism underlying etoposide-induced chromosomal aberrations.                                 | 7211 | SS        |             |        |
| 23 12 2008 | Aurora kinase B is a predictive factor for aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.                     | 7302 | S         |             |        |
| 23 12 2009 | Frequent silencing of DBC1 by genetic or epigenetic mechanisms in non-small cell lung cancers.   | 7303 | S         |             |        |
| 23 12 2010 | Intra-articular Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin Prevents Cartilage Destruction in a Murine Model of Osteoarthritis.     | 7305 | SS        |             |        |
| 23 12 2011 | Enhancement of tissue engineered bone formation by a low pressure system improving cell seeding and medium perfusion into a porous scaffold. | 7305 | SS        |             |        |
| 23 12 2012 | Central control of bone remodeling by neuromedin U.  | 7305 | SS        |             |        |
| 23 12 2013 | Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK/CREB pathway.  | 7401 | SS        |             |        |
| 23 12 2014 | Ihh/Gli2 signalling promotes osteoblast differentiation by regulating Runx2 expression and function.   | 7401 | S         |             |        |

| 部局No       | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 12 2015 | A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity.   | 7403 | S         |             |       |
| 23 12 2016 | The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in Gnathodiaphyseal Dysplasia.   | 7406 | SS        |             |       |
| 23 12 2017 | ATM-dependent nuclear accumulation of IKK-alpha plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin.                            | 7406 | S         |             |       |
| 23 12 2018 | Osteopontin-Deficiency suppresses growth of B16 melanoma cells implanted in bone and osteoclastogenesis in Co-Cultures.  | 7406 | S         |             |       |
| 23 12 2019 | Spaciotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis.                                 | 7406 | S         |             |       |
| 23 12 2020 | Frequent silencing of low density lipoprotein Receptor-Related Protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous cell carcinoma. | 7406 | S         |             |       |
| 23 12 2021 | Constitutively Active Parathyroid Hormone Receptor Signalling in cells in Osteoblastic Lineage Suppresses Mechanical Unloading-induced bone resorption.                  | 7407 | SS        |             |       |
| 23 12 2022 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408 | SS        |             |       |



## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：骨・軟骨疾患の先端的分子病態生理学の国際的拠点形成

関連する中期目標・中期計画： 研究に関する目標・中項目1・小項目1・中期計画1 - 4

## 1．重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

我が国と複数の学術先進諸国の大学等学術研究機関との間において、骨および軟骨の疾患分子病態間における先端的分子病態医学の先端分野における国際的な研究協力体制構築促進を行う。

## 2．重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

国際戦略型研究拠点形成において、骨粗鬆症・変形性関節症・関節リウマチをはじめとする骨と関節の疾患研究の基盤として、骨・軟骨の疾患関連分子の機能解析の確立を推進した。特に骨を作るシグナルの研究については、東京医科歯科大学における骨を構成する基質タンパクとこれに接着して制御を受け、骨形成の細胞の基盤となるニッチを構成し、これにそこに存在する幹細胞の研究を国際共同研究として推進した。  
本研究の成果として、副甲状腺ホルモンのシグナルを構成的活性化型の受容体を持つマウスと本学において主体として行ったメカニカルシグナルの解析の結果、両者のシグナルの相互作用における骨量制御のメカニズムが解明された。さらに細胞外器質タンパクと、骨形成シグナルの相互作用における解明が進展し、相乗的な骨量形成のメカニズムが明らかとなり、また骨形成に関わる転写因子および骨基質タンパクの役割についての研究が推進した。

## 3．重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 43名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名               | 所属(学部・研究科等)    | 職名              | 専門分野    | 分担内容 |
|------------------|----------------|-----------------|---------|------|
| 野田 政樹            | 難治疾患研究所        | 教授              | 分子薬理学   |      |
| 四宮 謙一            | 大学院医歯学総合研究科    | 教授              | 整形外科学   |      |
| 高柳 広             | 大学院医歯学総合研究科    | 教授              | 分子情報伝達学 |      |
| 澁谷 浩司            | 難治疾患研究所        | 教授              | 分子細胞生物学 |      |
| Henry Kronenberg | ハーバード大学        | 教授              | Medical |      |
| Cliff Tabin      | ハーバード大学        | 教授              | Medical |      |
| Jane Aubin       | トロント大学         | 教授              | Medical |      |
| Erwin Wagner     | ウィーン大学IMP      | Deputy Director | Medical |      |
| 加藤 茂明            | 東京大学・分子生物学研究所  | 教授              | 分子生物学   |      |
| 川口 浩             | 東京大学・大学院医学系研究科 | 准教授             | 整形外科学   |      |

## 4．重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：7,100万円

資金源名称：先端研究拠点事業

5 . 選定された研究業績リスト

| 部局No       | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 13 2001 | Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by Electrical Polarization.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 13 2002 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.   | 5806 | SS        |             |       |
| 23 13 2003 | The nucleocytoplasmic shuttling protein ClZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.         | 6906 | SS        |             |       |
| 23 13 2004 | Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4D561A/+ knock-in mouse model.                    | 7205 | SS        |             |       |
| 23 13 2005 | Intra-articular Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin Prevents Cartilage Destruction in a Murine Model of Osteoarthritis.     | 7305 | SS        |             |       |
| 23 13 2006 | Enhancement of tissue engineered bone formation by a low pressure system improving cell seeding and medium perfusion into a porous scaffold. | 7305 | SS        |             |       |
| 23 13 2007 | Central control of bone remodeling by neuromedin U.  | 7305 | SS        |             |       |
| 23 13 2008 | Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK/CREB pathway.  | 7401 | SS        |             |       |
| 23 13 2009 | Ihh/Gli2 signalling promotes osteoblast differentiation by regulating Runx2 expression and function.   | 7401 | S         |             |       |
| 23 13 2010 | Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction.                                | 7402 | SS        |             |       |
| 23 13 2011 | Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 13 2012 | NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 13 2013 | Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis.  | 7402 | SS        |             |       |
| 23 13 2014 | Contribution of NFATc1 to the transcriptional control of immunoreceptor OSCAR but not TREM-2 during osteoclastogenesis.                      | 7402 | S         |             |       |

| 部局No       | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|-------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 13 2015 | Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss.   | 7402 | S         |             |       |
| 23 13 2016 | Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by (-)-DHMEQ, a novel NF-κB inhibitor, through downregulation of NFATc1.                                 | 7402 | S         |             |       |
| 23 13 2017 | Osteopontin-Deficiency suppresses growth of B16 melanoma cells implanted in bone and osteoclastogenesis in Co-Cultures.                                 | 7406 | S         |             |       |
| 23 13 2018 | Spaciotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis.                | 7406 | S         |             |       |
| 23 13 2019 | Constitutively Active Parathyroid Hormone Receptor Signalling in cells in Osteoblastic Lineage Suppresses Mechanical Unloading-induced bone resorption. | 7407 | SS        |             |       |
| 23 13 2020 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.                                 | 7408 | SS        |             |       |

## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 山下 仁大    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：先導的生体機能分子、生体材料及び生体システムの創製と医療応用。具体的には以下の3項目について重点的に取り組む。

- 1) 先端医療へのナノバイオサイエンスの応用研究
- 2) バイオインスパイアード・バイオマテリアルの創製と応用研究
- 3) バイオシステムエンジニアリングの先端医療への応用研究

関連する中期目標・中期計画：研究所に関する目標・中項目1・小項目3・中期計画3-1

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

次世代先端医療への応用に向けて、機能分子探索、最先端機能材料、生体計測デバイスの開発から人工臓器を包含する応用研究を医歯工連携により推進し、独創的な世界最高水準の学術的および技術的成果を発信する。

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

領域1)では、複数の先導的医薬候補化合物を発見した。就中、新規合成レチノイドの医薬品化に成功し、研究用ツールとしても世界的な共同研究を展開した。ベンチャー設立により臨床適応拡大を図っている。

領域2)では、ベクトル材料の提唱、癌免疫ワクチン療法に対する新規抗原蛋白質ナノキャリアの開発に成功し、臨床研究における有効性を実証し、実用化が図られている。

領域3)では、世界初の一細胞操作による二次元ネットワーク構築技術が開発され、薬物・医療スクリーニングを目指した新規オンチップ・セロミクス計測技術へと展開された。また、微弱な電界情報による革新的人体通信計測技術の開発や口臭成分を簡便に検出できる新規口臭センサーの開発に成功し、著名な学術雑誌NatureのHP上にNewsとして掲載され、21カ国語にて世界に放送、国内外の新聞、雑誌及びHPにも多数紹介され、学術的及び社会的にも極めて高い評価を得た。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 10 名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野     | 分担内容                 |
|-------|-------------|----|----------|----------------------|
| 秋吉 一成 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 有機材料     | 新規ドラッグデリバリーシステム      |
| 東 洋   | 生体材料工学研究所   | 教授 | 生体システム制御 | ナノバイオサイエンス           |
| 影近 弘之 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 薬化学      | レチノイド・核内受容体の医薬化学     |
| 岸田 晶夫 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 機能性高分子   | 新規再生医療材料             |
| 高谷 節雄 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 人工臓器     | 次世代型心血管系デバイス         |
| 玉村 啓和 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 創薬化学     | ペプチド・ペプチドミミック分子による創薬 |
| 埴 隆夫  | 生体材料工学研究所   | 教授 | 金属材料     | 界面制御による新規生体機能化金属材料   |
| 三林 浩二 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 生体工学     | 新規生体計測化学センサー         |
| 安田 賢二 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 細胞工学     | オンチップナノバイオ計測システム     |
| 山下 仁大 | 生体材料工学研究所   | 教授 | 無機材料     | エレクトロベクトルセラミクス材料     |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

平成16年4月～平成20年3月までの資金総額は、約16.5億円である。(平成16年度(112,366千円)、平成17年度(397,215千円)、平成18年度(755,159千円)、平成19年度(386,517千円))。具体的には、科学技術振興事業団「CREST」(2件)、「革新技術開発研究事業」、「先端計測プログラム」、「さきがけ研究」、新エネルギー産業技術総合開発機構(NEDO)「健康安心プログラム」、「若手研究助成」、神奈川科学技術アカデミー研究支援事業、厚生労働科学研究費「身体機能補助・代替研究事業」、ヘルスサイエンス総合研究事業などの大型研究が採択されている。その他、文部科学省科学研究費補助金、民間財団等による競争的研究資金、民間企業による研究助成金など4年間(平成16年4月～平成20年3月)で総数345件の外部資金を獲得した。

5. 選定された研究業績リスト

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 14 2001 | Evidence of spatially-bound gene regulation in <i>M. musculus</i> : Decreased gene expression proximal to microRNA genomic location.   | 1011 | SS        |             |       |
| 23 14 2002 | Induction of HER2-specific T cell immune responses in patients with HER2-expressing cancer vaccinated with truncated HER2 protein 1-146 complexed with nanogels of cholesteryl pullulan. | 1301 | SS        |             |       |
| 23 14 2003 | Preparation and characterization of cross-linked collagen-phospholipid polymer hybrid gels.  | 1301 | SS        |             |       |
| 23 14 2004 | Structure and strength at the bonding interface between a titanium-segmented polyurethane composite through 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate for artificial organs.               | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2005 | Design of Hybrid Hydrogels with Self-Assembled Nanogels as Cross-Linkers: Interaction with Proteins and Chaperone-Like Activity.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2006 | Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by electrical polarization.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2007 | Physical and biological properties of collagen-phospholipid polymer hybrid gels.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2008 | CaTiO <sub>3</sub> coating on titanium for biomaterial application – optimum thickness and tissue response.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2009 | Cell-specific delivery of polymeric nanoparticles to carbohydrate tagging cells.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2010 | Selective biorecognition and preserving cell function on carbohydrates-immobilized phosphorylcholine polymers.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2011 | Self-assembled Nanogels of Cholesteryl-modified Polysaccharides: Effect of the Polysaccharide Structure on Their Association Characteristics in the Dilute and Semi-dilute Regimes.      | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2012 | Botryoidal assembly of cholesteryl-pullulan/ poly(N-isopropylacrylamide) nanogels.   | 1301 | S         |             |       |

| No         | 研究業績名   | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|---|------|-----------|-------------|-------|
|            |   |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 14 2013 | Enzyme-degradable phosphorylcholine porous hydrogels cross-linked with polyphosphoesters for biocompatible cell matrices.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2014 | Synthesis and characterization of amphiphilic polyphosphates with hydrophobic graft chains and cholesteryl groups as nanocarriers.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2015 | Nanogel-Templated Mineralization: Polymer-Calcium Phosphate Hybrid Nanomaterials.   | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2016 | Role of blood coagulation components as intermediators of high osteoconductivity of electrically polarized hydroxyapatite.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2017 | Thermoresponsive Controlled Association of Protein with a Dynamic Nanogel of Hydrophobized Polysaccharide and Cyclodextrin: Heat Shock Protein-Like Activity of Artificial Molecular Chaperone. | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2018 | Interpretation of electrical polarization and depolarization mechanisms of bioactive glasses in relation to ionic migration.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2019 | Photo-responsive Nanogels Formed by the Self-Assembly of Spiropyrane-bearing Pullulan that Act as Artificial Molecular Chaperones.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2020 | Numerical Osteobonding Evaluation of Electrically Polarized Hydroxyapatite Ceramics.  | 1301 | S         |             |       |
| 23 14 2021 | Bioelectronic sniffer with monoamine oxidase for halitosis monitoring.  | 1302 | SS        |             |       |
| 23 14 2022 | Dynamic Deformation and Recovery Response of A Red Blood Cell to Cyclically Reversing Shear Flow: Effects of Frequency of Cyclically Reversing Shear Flow and Shear Stress Level.               | 1302 | S         |             |       |
| 23 14 2023 | A flexible and wearable glucose sensor based on functional polymers with Soft-MEMS techniques.  | 1302 | S         |             |       |
| 23 14 2024 | Bioelectronic sniffers for ethanol and acetaldehyde in breath air after drinking.   | 1302 | S         |             |       |
| 23 14 2025 | A wearable oxygen sensor for transcutaneous blood gas monitoring at the conjunctiva.  | 1302 | S         |             |       |
| 23 14 2026 | コピキタス人体通信による脈拍計測  | 1302 | S         |             |       |

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 14 2027 | Protein repellency of well-defined, concentrated poly(2-hydroxyethyl methacrylate) brushes by the size-exclusion effect.   | 2102 | SS        |             |       |
| 23 14 2028 | Enzyme-Responsive Molecular Assembly System with Amylose-Primer Surfactants.   | 2102 | S         |             |       |
| 23 14 2029 | Fabrication of high-density polymer brush on polymer substrate by surface-initiated living radical polymerization.   | 2102 | S         |             |       |
| 23 14 2030 | Nanogel-quantum dot hybrid nanoparticles for live cell imaging.  | 2102 | S         |             |       |
| 23 14 2031 | Role of the community effect of cardiomyocyte in the entrainment and reestablishment of stable beating rhythms.  | 5803 | SS        |             |       |
| 23 14 2032 | Quantitative measurement of damage caused by 1064-nm wavelength optical trapping of Escherichia coli cells using on-chip single cell cultivation system.   | 5803 | S         |             |       |
| 23 14 2033 | Development of a Library of 6-Arylcoumarins as Candidate Fluorescent Sensors.  | 6801 | S         |             |       |
| 23 14 2034 | Solvent-Dependent Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering.  | 6801 | S         |             |       |
| 23 14 2035 | All-trans Retinoic Acid Induces In Vitro Angiogenesis via Retinoic Acid Receptor: Possible Involvement of Paracrine Effects of Endogenous Vascular Endothelial Growth Factor Signaling.                                    | 6802 | S         |             |       |
| 23 14 2036 | Synthetic Retinoids: Recent Developments Concerning Structure and Clinical Utility.  | 6804 | SS        |             |       |
| 23 14 2037 | Stereoselective Synthesis of [L-Arg, L/D-3-(2-naphthyl)alanine]-Type (E)-Alkene Dipeptide Isosteres and its Application to the Synthesis and Biological Evaluation of Pseudopeptide Analogs of the CXCR4 Antagonist FC131. | 6804 | SS        |             |       |
| 23 14 2038 | Development of Low Molecular Weight CXCR4 Antagonists by Exploratory Structural Tuning of Cyclic Tetra- and Pentapeptide-scaffolds towards the Treatment of HIV Infection, Cancer Metastasis and Rheumatoid Arthritis.     | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2039 | Upregulation of Nitric Oxide Production in Vascular Endothelial Cells by All-trans Retinoic Acid Through the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway.  | 6804 | S         |             |       |

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 14 2040 | Direct Assessment of CXCR4 Mutant Conformations Reveals Complex link between Receptor Structure and Galphai Activation.  | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2041 | Structure-Activity Relationships of Cyclic Peptide-Based Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists: Disclosing the Importance of Side-Chain and Backbone Functionalities. | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2042 | Identification of a New Class of Low Molecular Weight Antagonists against the Chemokine Receptor CXCR4 Having the Dipicolylamine-Zinc(II) Complex Structure.         | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2043 | The synthetic retinoid Am80 reduces scavenger receptor expression and atherosclerosis in mice by inhibiting IL-6.  | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2044 | Identification of Novel Low Molecular Weight CXCR4 Antagonists by Structural Tuning of Cyclic Tetrapeptide-scaffolds.  | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2045 | Synthetic Retinoid Am80 Suppresses Smooth Muscle Phenotypic Modulation and In-Stent Neointima Formation by Inhibiting KLF5.  | 6804 | S         |             |       |
| 23 14 2046 | Altered nitric oxide synthase, arginase and ornithine decarboxylase activities and polyamine synthesis in response to ischemia of the rabbit detrusor.               | 6806 | S         |             |       |
| 23 14 2047 | New derivatives of 1,25-dihydroxy-19-norvitamin D3 with two substituents at C-2.   | 6806 | S         |             |       |
| 23 14 2048 | Modulation of intrinsic cavernosal tone and nitric oxide production by arginase in the rabbit corpus cavernosum.   | 6806 | S         |             |       |
| 23 14 2049 | Involvement of increased arginase activity in the impaired cavernosal relaxation with aging in the rabbit.   | 6806 | S         |             |       |



## 重点的に取り組む領域説明書( 表)

|        |          |
|--------|----------|
| 法人名    | 東京医科歯科大学 |
| 領域代表者名 | 野田 政樹    |

## 重点的に取り組む領域名

領域名：次世代の難治疾患研究をになう若手研究者の育成

関連する中期目標・中期計画：研究所に関する目標・中項目2・小項目3・中期計画3-1

## 1. 重点的に取り組む領域の目的及び目指す水準を記述してください。(100字以内)

先端的研究成果を生かして難治疾患の克服を目指す世界最高水準の次世代研究を推進することを目的として、国際的に高く評価される若手研究者を育成する

## 2. 重点的に取り組む領域の概要及び達成状況等を記述してください。(400字以内)

病因・病態形成機構が不明なため根治療法や予防法が確立していない難治疾患は多数存在する。難治疾患研究所では、悪性腫瘍、循環器疾患、運動器疾患、免疫疾患、代謝疾患、神経疾患などに属する難治疾患を対象として、病因・病態解明とそれに基づく診断・治療・予防法の開発を目指す研究を展開しているが、それと同時に次世代の難治疾患研究を担う優秀な若手研究者の育成に取り組んでいる。難治疾患研究所の顕著な業績として挙げた原著論文31編の筆頭著者の内、8名が大学院生、3名が博士研究員、4名が30台前半までの若手の助教であり、若手研究者の育成が成功していると言える。また、大学院教育以外にも科学技術振興調整費の助成を受けた若手研究者育成事業（メディカルトップトラック・MTT制度）の導入を始めとして、さらに積極的に若手研究者の育成に取り組んでいる。

## 3. 重点的に取り組む領域への主な参加者及び分担内容を記載してください。

(他の参加者を含め合計 65 名)

( 他機関の参加者も含む。 )

| 氏名    | 所属(学部・研究科等) | 職名 | 専門分野    | 分担内容 |
|-------|-------------|----|---------|------|
| 野田 政樹 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子薬理学   |      |
| 木村 彰方 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子病態学   |      |
| 稲澤 譲治 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子細胞遺伝学 |      |
| 鏑田 武志 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 免疫学     |      |
| 北嶋 繁孝 | 難治疾患研究所     | 教授 | 遺伝生化学   |      |
| 田中 光一 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 分子神経科学  |      |
| 萩原 正敏 | 疾患生命科学研究部   | 教授 | 形質発現制御学 |      |
| 仁科 博史 | 難治疾患研究所     | 教授 | 発生再生生物学 |      |
| 小川 佳宏 | 難治疾患研究所     | 教授 | 分子代謝医学  |      |
| 古川 哲史 | 難治疾患研究所     | 教授 | 生体情報薬理学 |      |

## 4. 重点的に取り組む領域に使用した資金の総額と資金源の名称を記載してください。

資金総額：60,000万円（概算）

資金源名称：運営費交付金の一部に加えて、科学研究費補助金、戦略的創造研究推進事業費、科学技術振興調整費、厚生労働科学研究費等の競争的研究資金、受託研究費、共同研究費、寄附金等を含む外部資金の一部による。

5 . 選定された研究業績リスト

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 15 2001 | The dorsomedial hypothalamic nucleus as a food-entrainable circadian pacemaker.  | 1101 | SS        |             |       |
| 23 15 2002 | Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development.  | 1102 | SS        |             |       |
| 23 15 2003 | The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.  | 1104 | SS        |             |       |
| 23 15 2004 | A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo.             | 5701 | SS        |             |       |
| 23 15 2005 | JNK phosphorylation of 14-3-3 regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 15 2006 | DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage.                               | 5804 | SS        |             |       |
| 23 15 2007 | Stress response gene ATF3 is a target of c-myc in serum-induced cell proliferation.  | 5804 | SS        |             |       |
| 23 15 2008 | Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- $\beta$ -mediated mesoderm induction.   | 5806 | SS        |             |       |
| 23 15 2009 | Release of RASSF1C from the nucleus by DAXX degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation.  | 6803 | SS        |             |       |
| 23 15 2010 | Activation of the JNK pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis.                    | 6803 | SS        |             |       |
| 23 15 2011 | Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone.  | 6904 | SS        |             |       |
| 23 15 2012 | The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma.   | 6906 | SS        |             |       |
| 23 15 2013 | A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor $\alpha$ . | 6906 | SS        |             |       |
| 23 15 2014 | The nucleocytoplasmic shuttling protein Clz reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation.               | 6906 | SS        |             |       |
| 23 15 2015 | Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers.                                | 6906 | SS        |             |       |
| 23 15 2016 | Alteration in copy-numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance.   | 6906 | SS        |             |       |

| No         | 研究業績名  | 細目番号 | 研究業績の分析結果 |             | 共同利用等 |
|------------|--|------|-----------|-------------|-------|
|            |  |      | 学術的意義     | 社会、経済、文化的意義 |       |
| 23 15 2017 | Sequence-specific gene silencing in mammalian cells by alkylating pyrrole-imidazole polyamides.  | 6906 | SS        |             |       |
| 23 15 2018 | Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 15 2019 | Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases.                   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 15 2020 | Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 15 2021 | Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia.   | 6907 | SS        |             |       |
| 23 15 2022 | TCAP mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy.  | 6907 | SS        |             |       |
| 23 15 2023 | Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication.  | 6912 | SS        |             |       |
| 23 15 2024 | Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2Rgamma null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses. | 6912 | SS        |             |       |
| 23 15 2025 | Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of lipopolysaccharide-induced signaling.   | 6913 | SS        |             |       |
| 23 15 2026 | Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 15 2027 | Involvement of cell cycle progression in survival signaling through CD40 in B lymphocyte line WEHI-231.  | 6913 | SS        |             |       |
| 23 15 2028 | Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 15 2029 | Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases.  | 7206 | SS        |             |       |
| 23 15 2030 | Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73.   | 7206 | SS        |             |       |
| 23 15 2031 | Tob deficiency superenhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis.  | 7408 | SS        |             |       |