研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	1	学部・研究科等名	医学部	専任教員数	273 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	55 〔件〕

1．学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

医学科においては、諸疾患の病態解明とそれによる臨床的応用に貢献する業績であること、国際的に認知・評価される水準に達している研究であること（論文の場合には、合計IF10以上）、社会に周知・還元されて影響を与え、社会の評価が客観的に示されている業績であることなどを選定の判断基準とした。
保健衛生学科においては、看護学専攻では看護学領域における実践的かつ先進的な研究業績、検査技術学専攻では臨床検査学および関連領域における臨床的または基礎的研究業績の中から、第三者からも高い評価を受けたもの（表彰、インパクトファクターの高い雑誌掲載、権威者の評価など）を選定した。

2．選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	55020	消化器外科学関連	ヒト臓器を用いた創薬応用技術の開発 本研究は、ヒト多能性幹細胞から連続した複数臓器を同時発生させる技術を確立したものである。また、本技術を用いて作成した肝臓オルガノイドを利用して、非アルコール性脂肪性肝炎の病態変化を生体外で再現できることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、世界に先駆けてヒト多能性幹細胞から連続した複数臓器を同時発生させる技術を確立したものであり、Nature誌（2019年インパクトファクター43.070）に掲載された。短期間ながら、被引用回数13回、閲覧数に至っては25000回に及ぶ。また、本成果は、大学からプレスリリース・記者会見を行った他、新聞各紙やNHKほか各局ニュース番組で報道され、国内外で大きな反響があった。関連論文である成果２は、Stem Cell Reports（2018年インパクトファクター5.5）に、成果３はNature（2017年インパクトファクター41.577）に掲載された。後者は、被引用回数140回に及ぶ。 【社会、経済、文化的意義】 今後ヒトでは解析することが困難であった胎内で生じる複雑な臓器発生を解析するための有効なツールとして、ヒト生物学研究の発展につながる成果である。また、本技術をもとに、臓器間の連結が機能の発現に必須となる、さまざまな臓器への水平展開の可能性が考えられる。将来的には、多臓器創生という革新概念に基づく移植手法を確立することができれば、画期的な再生医療の実現に貢献するものと期待される。本研究は、非アルコール性脂肪性肝炎の治療にも応用しうるもので、その社会的意義は大きい。	23-3-1		(1)	Koike H, Iwasawa K, Ouchi R, Maezawa M, Giesbrecht K, Saiki N, Ferguson A, Kimura M, Thompson WL, Wells JM, Zorm AM, Takebe T	Modelling human hepato-biliary-pancreatic organgenesis from the foregut-midgut boundary	Nature	574・7776	112-116	2019	10.1038/s41586-019-1598-0
									(2)	Ayabe H, Anada T, Kamoya T, Sato T, Kimura M, Yoshizawa E, Kikuchi S, Ueno Y, Sekine K, Camp JG, Treutlein B, Ferguson A, Suzuki O, Takebe T, Taniguchi H	Optimal Hypoxia Regulates Human iPSC-Derived Liver Bud Differentiation through Intercellular TGFB Signaling	Stem Cell Reports	11・2	306-316	2018	10.1016/j.stemcr.2018.06.015
									(3)	Camp JG, Sekine K, Gerber T, Loeffler-Wirth H, Binder H, Gac M, Kanton S, Kageyama J, Damm G, Seehofer D, Belicova L, Bickle M, Barsacchi R, Okuda R, Yoshizawa E, Kimura M, Ayabe H, Taniguchi H, Takebe T, Treutlein B	Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency	Nature	546(7659)	533-538	2017	10.1038/nature22796
2	44020	発生生物学関連	オルガノイド創出に関するデザイン方法論 組織幹細胞や多能性幹細胞から生体外で構築される立体組織体オルガノイドの重要研究課題として、より生体に近い複雑性を構造および組織機能レベルで再構築することが近年試みられている。本研究では、発生生物学の知見に基づいた"Narrative engineering"という概念をオルガノイド創出に導入し、次世代のオルガノイドデザイン方法論を提示した。	SS	S	【学術的意義】 本研究成果は、生体における器官発生の原理基盤を活用することにより、より複雑で機能性の高いオルガノイドを創出するための概念を体系的にまとめたものであり、次世代オルガノイド研究の発展に大きく貢献すると考えられる。Science誌（2019年インパクトファクター41.06）に掲載された。被引用回数は25回ながら、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値は7.00と極めて高値である。また、関連論文であるCell Stem Cell誌（2017年インパクトファクター23.29）は被引用回数53回、FWCI値は11.95に及ぶ。Stem Cell Reports誌（2018年インパクトファクター5.499）もFWCI値は2.16であった。 【社会、経済、文化的意義】 本成果は、Science誌上で組まれた特集"Special Issue: Organoids"における中心的な論文であり、インパクトのある論文として国内外で大きな反響があった。これにより、国際学会において多数の招待講演を行なった。 本研究で提示した概念をもとに研究を進めることにより、ヒトをはじめとした生体臓器の発生過程・機能発現・臓器間の連結などの生物学上の重要な原理基盤の理解が得られるとともに、再生医療や創薬等の応用展開にも貢献するものと期待される。このように、本論文により提示された次世代のオルガノイドデザイン方法論は、社会的にも大きなインパクトを与えるものである。	23-3-2		(1)	Takebe T, Wells JM	Organoids by design	Science	364・6444	956-959	2019	10.1126/science.aaw7567
									(2)	Takebe T, Zhang B, Radisic M	Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip	Cell Stem Cell	21(3)	297-300	2017	10.1016/j.stem.2017.08.016
									(3)	Zhang RR, Koido M, Tadokoro T, Ouchi R, Matsuno T, Ueno Y, Sekine K, Takebe T, Taniguchi H.	Human iPSC-derived posterior gut progenitors are expandable and capable of forming gut and liver organoids	Stem Cell Reports	10(3)	780-793	2018	10.1016/j.stemcr.2018.01.006

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
3	50010	腫瘍生物学関連	ヒト多能性幹細胞由来の肝臓オルガノイド技術の開発 ヒト多能性幹細胞から、炎症を誘発する免疫系細胞や線維化に関与する間質系細胞を内包した肝臓オルガノイドシステムを創出する技術を確立し、非アルコール性脂肪性肝炎の病態変化を生体外で再現できることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 免疫系細胞が出現するヒト多能性幹細胞由来の肝臓オルガノイド技術を開発し、Cell Metabolism誌（2019年インパクトファクター22.415）に掲載された。類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値は9.29と極めて高値であった。また、関連論文であるCell Stem Cell誌（2018年インパクトファクター21.46）、EBioMedicine誌（2018年インパクトファクター6.68）もFWCI値は5.11、2.18に及ぶ。これらの研究により、有効なヒト病態モデルが存在しなかった非アルコール性脂肪性肝炎のヒト疾患メカニズムの理解が加速するとともに、本技術がヒト脂肪性肝炎の患者病態の再現に優れている利点を活用して、今後、オルガノイドを用いた創薬スクリーニングを通じた新規治療薬の探索・開発が期待される。 【社会、経済、文化的意義】 Cell Metabolism誌に掲載された成果は、大学からプレスリリース・記者会見を実施した他、主要新聞各紙で18件の報道がなされた。報道されるなど大きな反響があった。本研究は、オルガノイドを用いた創薬スクリーニングを通じて、非アルコール性脂肪性肝炎の治療にも応用しうるため、その社会的意義は大きい。	23-3-3		(1)	Ouchi R, Togo S, Kimura M, Shinozawa T, Koido M, Koike H, Thompson W, Karns RA, Mayhew CN, McGrath PS, McCauley HA, Zhang RR, Lewis K, Hakozaki S, Ferguson A, Saiki N, Yoneyama Y, Takeuchi I, Mabuchi Y, Akazawa C, Yoshikawa HY, Wells JM, Takebe T	Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids	Cell Metabolism	30・2	374-384	2019	10.1016/j.cmet.2019.05.007
									(2)	Takebe T, Wells JM, Helmrath MA, Zorn AM	Organoid Center Strategies for Accelerating Clinical Translation	Cell Stem Cell	22・6	806-809	2018	10.1016/j.stem.2018.05.008
									(3)	Nie YZ, Zheng YW, Miyakawa K, Murata S, Zhang RR, Sekine K, Ueno Y, Takebe T, Wakita T, Ryo A, Taniguchi H	Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells	EBioMedicine	35	114-123	2018	10.1016/j.ebiom.2018.08.014
4	55010	外科学一般および小児外科学関連	ヒト臓器を用いた移植医療応用技術の開発 ヒトiPS細胞等に由来する立体組織を用いた移植応用に向けて、移植膵島の血液灌流を促す技術を開発し、糖尿病モデルマウスにおいて膵島オルガノイドの移植が治療効果を大幅に改善することを示した。	SS	S	【学術的意義】 さまざまな臓器の微小組織片を用いて血管網を導入する培養系を確立し、膵島の機能が向上することを見出した。本研究成果は、Cell Reports誌（2018年インパクトファクター7.815）に掲載され、当該号の表紙として採択された。被引用回数は20回を数え、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値も3.12と高値であった。また、関連論文もCell Reports誌（2017年インパクトファクター8.032）に掲載され、被引用回数58回、FWCI値は5.95であった。さらに、追加論文もiScience誌（2017年インパクトファクター5.8）に掲載された。これらの論文により、糖尿病患者に対する現行の膵島移植方法では膵島の抽出過程で血管構造が失われてしまうという臨床課題を克服することが可能であることをマウスモデルを用いて実証した。 【社会、経済、文化的意義】 Cell Reports誌に掲載された２つの成果は、大学からプレスリリース・記者会見を実施し、主要新聞各紙で各々10件、11件の報道がなされた。また、social mediaにおいても、各々71件、70件の報道がなされ、社会的に大きな反響があった。本研究は、糖尿病の移植医療にも応用しうるもので、その社会的意義は大きい。	23-3-4		(1)	Takahashi Y, Sekine K, Kin T, Takebe T, Taniguchi H	Self-Condensation Culture Enables Vascularization of Tissue Fragments for Efficient Therapeutic Transplantation	Cell Reports	23・6	1620-1629	2018	10.1016/j.celrep.2018.03.123
									(2)	Takebe T, Sekine K, Kimura M, Yoshizawa E, Ayano S, Koido M, Funayama S, Nakanishi N, Hisai T, Kobayashi T, Kasai T, Kitada R, Mori A, Ayabe H, Ejiri Y, Amimoto N, Yamazaki Y, Ogawa S, Ishikawa M, Kiyota Y, Sato Y, Nozawa K, Okamoto S, Ueno Y, Taniguchi H	Massive and reproducible production of liver buds entirely from human pluripotent stem cells	Cell Reports	21(10)	2661-2670	2017	10.1016/j.celrep.2017.11.005
									(3)	Kimura M, Azuma M, Zhang RR, Thompson W, Mayhew CN, Takebe T	Digitalized human organoid for wireless phenotyping	iScience	4	294-301	2018	10.1016/j.isci.2018.05.007
5	49060	ウイルス学関連	HIV複製を制御する宿主因子の探索・同定およびその作用機序解明に関する研究 HIV治療法の進歩により、体内におけるHIV増殖複製を制御することが可能となったがHIV寛解までには至っておらず、HIV複製に対する更なる理解が必要である。本研究では、HIV感染において長らく謎であった脱殻過程、逆転写・核内移行の各過程機構解明につながる重要な知見が得られた。また、これまでの学術的知見の蓄積をもとに、HIVを利用して作製されるレンチウイルスベクターの飛躍的増産につながる成果を得た。	S	SS	【学術的意義】 論文１は、長らく謎であったHIV-1コア構造体崩壊の制御機構を明らかにしたものであり、PLOS Pathogens（IF=6.16)に掲載され、閲覧数6496回を数えた。また、掲載学術雑誌のFeatured Research Articleに選定された。さらに、HIV基礎学術研究において重要な知見としてリストアップされ、米国NIH AIDS/HIV list serveを通じて全世界に公表された。日刊工業新聞、時事通信社ニュース、その他国内ウェブニュース２件などでも報道された。論文２においては、HIV複製制御機構を解析し、PLoS ONE(IF = 2.66)誌に、論文３においては、レンチウイルスベクターの飛躍的増産につながる成果を得、Scientific Reports誌(IF = 4.011)に報告し、閲覧数3,419回を数えた。 【社会、経済、文化的意義】 論文１は、東京医科歯科大学・日本医療研究開発機構の共催にてプレスリリースが行われ、EurekAlert/AAASを通じて国際プレスリリースもなされた。HIV基礎学術研究において重要な知見としてリストアップされ、米国NIH AIDS/HIV list serveを通じて全世界に公表された。日刊工業新聞、時事通信社ニュース、その他国内ウェブニュース２件などで報道された。論文３は、本学からプレスリリースを行い、国内２件、海外６件のウェブニュースで報道された。2018年９月に関連する内容を含めて国内特許を出願した（特願2018-176230）。 現在、複数の海外製薬企業と秘密保持契約を締結している。さらに日本学術振興会の支援により、2019年９月に、発明の名称：レンチウイルスベクター産生の増強方法としてPCT国際出願（出願番号：PCT/JP2019/ 36929）した。	23-3-5		(1)	Takeuchi H., Saito H., Noda T., Miyamoto T., Yoshinaga T., Terahara K., Ishii H., Tsunetsugu-Yokota Y., and Yamaoka S	Phosphorylation of the HIV-1 capsid by MELK triggers uncoating to promote viral cDNA synthesis	PLOS Pathogens	13(7)	e1006441	2017	10.1371/journal.ppat.1006441
									(2)	Saito H., Takeuchi H., Masuda T., Noda T., and Yamaoka S	N-terminally truncated POM121C inhibits HIV-1 replication	PLoS ONE	12(9)	e0182434	2017	10.1371/journal.pone.0182434
									(3)	Suzuki N, Yoshida T, Takeuchi H, Sakuma R, Sukegawa S, Yamaoka S.	Robust Enhancement of Lentivirus Production by Promoter Activation.	Scientific Reports	208	15036	2018	10.1038/s41598-018-33042-5

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
6	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の再生医療開発に関する研究 本学の再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、炎症性腸疾患における"再生上皮の胎児化"に関する新たな病態を解明した。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、潰瘍性大腸炎患者における幼若な腸上皮に特徴的な遺伝子群を明らかにし、「胎児化=featalization」という新たな概念を提示した研究で、Cell Stem Cell誌(IF = 21.46)に報告した。被引用回数が76回に至る。欧州等の学会やEMBO誌のNews＆Views等にて注目すべき研究として取り上げられた。同研究に基づき、Mobilex Mobility Grant (1位採択), Marie Curie Fellowshipを受賞した。さらに、国際学会の招待講演としてAsian Conference Crohn and Colitis, (Taipei, 2018)、Asian Pacific Digestive Week (Kolkata, 2019)などに招かれた。また、この成果をもとに、AMED幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、科学研究補助金基盤Bなど多数のグラントに採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本学より、コペンハーゲン大との共同研究としてプレスリリースを行った。また同業績に関する内容は、欧州等の学会やEMBO誌のNews＆Views等にて注目すべき研究として取り上げられたほか、日本経済新聞等の国内メディアにも取り上げられ、患者・一般国民の高い関心を獲得した。また、Mobilex Mobility Grant (1位採択), Marie Curie Fellowshipの受賞に至った。本研究は、炎症性腸疾患の治療に資する社会的意義が大きな研究である。	23-3-6		(1)	Yui S, Azzolin L, Maimets M, Pedersen MT, Fordham RP, Hansen SL, Larsen HL, Guiu J, Alves MRP, Rundsten CF, Johansen JV, Li Y, Madsen CD, Nakamura T, Watanabe M, Nielsen OH, Schweiger PJ, Piccolo S, Jensen KB.	YAP/TAZ-Dependent Reprogramming of Colonic Epithelium Links ECM Remodeling to Tissue Regeneration.	Cell Stem Cell	22(1)	35-49	2018	10.1016/j.stem.2017.11.001
									(2)							
									(3)							
7	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の粘膜再生機構に関する研究 本学の潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センターが有する大規模な患者コホートと、再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、抗TNF抗体療法の効果予測に寄与し得る上皮細胞のマーカー候補遺伝子を解明した。	SS	S	【学術的意義】 炎症性腸疾患において、抗TNF-a抗体療法における粘膜再生を予測する指標として、UBD遺伝子の発現パターンが有用であることを示した。本研究は、Journal of Crohn's and Colitis誌(IF = 7.827)に報告し、AOCC2019 Travel Awardの受賞対象となった。また、「細胞医療の時代2018シリーズ　第7回 細胞移植から臓器移植へ」(2019年) 、 第103回IBDミニカンファレンス(2019年) などで招待講演を行なった。さらに関連論文がAutophagy(IF = 11.059)とScientific Reports(IF = 4.259)に掲載され、前者は閲覧数1231回、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact値も1.35と高値であった。 【社会、経済、文化的意義】 本業績は、プレスリリースを行った後に、複数のメディアに取り上げられ、患者・一般国民の高い関心を獲得したほか、アジア炎症性腸疾患学会(AOCC)等の関連学会で臨床的な有用性を評価され表彰・受賞の対象となった。本研究は、UBD遺伝子の発現パターンを、治療予測のバイオマーカーとして臨床応用できる可能性示した論文で社会的意義は大きい。	23-3-7		(1)	Kawamoto A, Nagata S, Anzai S, Takahashi J, Kawai M, Hama M, Nogawa D, Yamamoto K, Kuno R, Suzuki K, Shimizu H, Hiraguri Y, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M.	Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF-α in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients.	Journal of Crohn's and Colitis	13(4)	495-509	2019	10.1093/ecco-jcc/jjy180
									(2)	Nibe Y, Oshima S, Kobayashi M, Maeyashiki C, Matsuzawa Y, Otsubo K, Matsuda H, Aonuma E, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakada S, Watanabe M.	Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62.	Autophagy	14(2)	347-358	2018	10.1080/15548627.2017.1407889
									(3)	Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, Nibe Y, Otsubo K, Matsuzawa Y, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M.	The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development.	Sci Rep	10;6	36780-36780	2016	10.1038/srep36780
8	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の粘膜再生機構及び再生医療開発に関する研究 本学の再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、マウス大腸炎モデルに於いてAtoh1発現で特徴付けられる分泌型上皮の可塑性・上皮再生時の貢献について新たに病態を解明した。	S	S	【学術的意義】 炎症性腸疾患における粘膜組織再生の機序に関する研究を行い、腸粘膜の再生過程における分泌型細胞の「脱分化=dedifferentiation」を解明した。以後、同様の研究報告が相次ぐ端緒となった。本研究は、Stem Cell Reports誌(IF = 5.499)に報告したほか、欧州消化器病学会(UEGW)2017 International Scholarship Award, UEGW2018 Rising Starなどの受賞対象となった。また、本研究に対する招待講演を第89回日本生化学会大会 (2016年) 、第20回宝ヶ池セミナー (2017年) 、第46回日本臨床免疫学会総会 (2018年) に行なった。さらに、関連論文もJ. Gastroenterol.(IF = 5.130) 、 Mol. Cancer Res.(IF = 4.484)に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 本学よりプレスリリースを行った。また本業績は、複数のメディアに取り上げられ、患者・一般国民の高い関心を獲得したほか、欧州消化器病学会(UEGW)等の関連学会にて新規制ならびにオルガノイドを用いた解析精度の高さを評価され、表彰・受賞の対象となった。本研究は、炎症性腸疾患の治療に資するなど社会的意義が大きな研究である。			(1)	Ishibashi F, Shimizu H, Nakata T, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Anzai S, Kuno R, Nagata S, Ito G, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R.	Contribution of ATOH1(+) Cells to the Homeostasis, Repair, and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium.	Stem Cell Reports	10(1)	27-42	2017	10.1016/j.stemcr.2017.11.006
									(2)	Suzuki K, Murano T, Shimizu H, Ito G, Nakata T, Fujii S, Ishibashi F, Kawamoto A, Anzai S, Kuno R, Kuwabara K, Takahashi J, Hama M, Nagata S, Hiraguri Y, Takenaka K, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Watanabe M, Okamoto R.	Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties.	J Gastroenterol	53(9)	1035-1047	2018	10.1007/s00535-018-1437-3
									(3)	Watanabe S, Tsuchiya K, Nishimura R, Shirasaki T, Katsukura N, Hibiya S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M.	TP53 Mutation by CRISPR System Enhances the Malignant Potential of Colon Cancer.	Mol Cancer Res	17(7)	1459-1467	2019	10.1158/1541-7786.MCR-18-1195

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】							
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
9	55020	消化器外科学関連	膵神経内分泌腫瘍の予後決定因子として膵β細胞関連遺伝子群を同定 膵神経内分泌腫瘍は希少疾患で肝転移の有無で生命予後が決まるが、肝転移に関連する指標は未知であった。網羅的遺伝子解析とバイオインフォマティクス手法を用いて原因遺伝子の候補を抽出し、その候補遺伝子が肝転移においてどのような役割を果たしているか検討した。膵神経内分泌腫瘍の肝転移の原因がPAX6 を含む膵β細胞遺伝子群の抑制によることをつきとめた。	SS		膵神経内分泌腫瘍の潜在的悪性度は、発見後100年以上経った現在でも明らかではない。本研究において肝転移を起こす膵神経内分泌腫瘍の分子生物学的特徴を、バイオインフォマティクスを用いた網羅的遺伝子解析の手法を用いて明らかにし、PAX6というバイオマーカーを発見した。本研究は外科系の専門誌Annals of Surgery(2018年インパクトファクター9.476)に発表した。PAX6は、最新の WHO 分類で現在用いられている指標より鋭敏に生命予後を予測できた。	23-3-8		(1)	Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M	Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms	Annals of Surgery	271(4)	732 - 739	2018	10.1097/SLA.0000000000002911
									(2)							
									(3)							
10	55060	救急医学関連	DPCデータなどのビッグデータを用いた救急集中治療領域の臨床疫学研究 救急医療の質の向上と効率化は患者の転帰改善のみならず社会的医療経済的な面からも重要である。例えばDPCデータベースは本邦の急性期病院の大多数における診療プラクティスおよび医療費情報が入手可能である。本研究はreal-world big dataを解析し、救急領域疾患に対して医療経済および因果推論の視点から複数の提言やエビデンスを発表した。	SS		成果１は、重症外傷患者の集約化に伴う患者転帰の改善効果と医療コストの軽減効果を初めて示したものであり、外科領域最高峰ジャーナルであるAnnals of Surgery (2018年インパクトファクター 9.203) に掲載されるとともに、日本外傷学会シンポジウムでも議論され、2017年の「外傷センター整備のあり方における提言」にも反映された。また、成果２は、世界一の高齢化社会である本邦の全国規模外傷データベースを解析し、今後の外傷疫学における問題点を報告しており、救急医学領域最高峰のAnnals of Emergency Medicine (2018年インパクトファクター 5.209)に掲載された。成果３は、重症熱傷患者の集約化が患者転帰と関連していなかった研究結果をJournal of Intensive Care (2019年インパクトファクター 3.510)に発表したものである。	23-3-9		(1)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y.	Increased Severe Trauma Patient Volume is Associated With Survival Benefit and Reduced Total Health Care Costs: A Retrospective Observational Study Using a Japanese Nationwide Administrative Database.	Annals of Surgery	258	1091-1096	2018	10.1097/SLA.0000000000002324
									(2)	Kojima M, Endo A, Shiraishi A, Otomo Y	Age-Related Characteristics and Outcomes for Severe Trauma Patients: Analysis of Japan's Nationwide Trauma Registry	Annals of Emergency Medicine	73	281-290	2019	10.1016/j.annemergmed.2018.09.034
									(3)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	Volume-outcome relationship on survival and cost benefits in severe burn injury: a retrospective analysis of a Japanese nationwide administrative database	Journal of Intensive care	7	7	2019	10.1186/s40560-019-0363-7
11	55060	救急医学関連	DPCデータを用いた救急集中治療領域の因果推論研究 DPCデータベースは本邦の急性期病院の大多数が参加し、患者背景や診療プラクティスの情報が入手可能である。つまり全国規模の疾患網羅的real-worldデータベースとして活用されるべきものである。本研究は救急集中治療領域における急性期疾患に対する医療介入について、様々な統計学的アプローチを用いて因果推論を行うものである。	S		成果１は急性期脳梗塞患者本邦独特の神経保護薬であるエダラボンの神経機能および生命転帰改善効果を全国規模real-world dataで初めて示した研究であり、脳神経学領域のトップジャーナルであるStroke (2019年インパクトファクター 6.046) に掲載された。また、関連論文がBritish Journal of Surgery (2018年インパクトファクター 5.586) と、Journal of Gastroenterology (2018年インパクトファクター 5.130) に掲載された。			(1)	Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y.	Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy	Stroke	50	652-658	2019	10.1161/STROKEAHA.118.023815
									(2)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	Outcomes of patients receiving massive transfusions for major trauma	British Journal of Surgery	105	1426-1434	2018	10.1002/bjs.10905
									(3)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database.	Journal of Gastroenterology	53	1098-1106	2018	10.1007/s00535-018-1452-4

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
12	53010	消化器内科学関連	肝線維症の病態解明と新規治療戦略の開発 ヒトiPS細胞を利用した先天性肝線維症モデルを作成し、IL-8とCTGFが病態形成に中心的な役割をもつことを明らかにした。難治性疾患である先天性肝疾患に起因する肝硬変・肝癌の病態を解明し、新しい治療戦略を開発する研究を行った。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、ヒトiPS細胞を利用した疾患研究のパイロットケースとして幹細胞研究の進展に寄与した点で学術的意義が高い。成果１は、Journal of Hepatology (IF = 18.95)と、著名な国際医学誌に掲載された。関連論文である成果２は、Scientific Reports (IF = 4.01)に掲載され、閲覧数が1630回に達した。成果３は最近創刊されたHepatology Communications に掲載された。これらの成果により、第 23 回日本肝臓学会大会 会長賞 「ヒト iPS 細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的 の探索」を受賞し、大型グラントであるAMED肝炎等克服緊急対策研究事業「ヒトiPS細胞誘導性肝オルガノイドを用いた革新的疾患モデルの開発および肝線維化と発がんを抑止する治療法の創成」に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 先天性肝線維症は肝移植以外に治療法がない難治疾病であり、その治療開発に直接応用が可能な発見をした点で社会的意義が非常に高い。その価値の高さは、第 23 回日本肝臓学会大会 会長賞の受賞に現れている。また、本研究は、大型グラントであるAMED肝炎等克服緊急対策研究事業「ヒトiPS細胞誘導性肝オルガノイドを用いた革新的疾患モデルの開発および肝線維化と発がんを抑止する治療法の創成」に採択されており、治療法が開発に至れば、その社会的意義は極めて大きい。また、研究内容が、本邦の疾患ガイドラインにも採用されていることも、社会的意義の一つである。	23-3-10		(1)	Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	Loss of Fibrocystin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium	Journal of Hepatology	71(1)	143-152	2019	10.1016/j.jhep.2019.02.024
									(2)	Miyoshi M, Kakinuma S, Kamiya A, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells.	Scientific Reports	9	2072	2019	10.1038/s41598-018-37430-9
									(3)	Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi E, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	Vasoactive Intestinal Peptide Derived from Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts.	Hepatology Communications	4	235-254	2020	org/10.1002/hep4.1459
13	53010	消化器内科学関連	肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と新規治療戦略の開発 C型慢性肝疾患においてWFA-positive M2BPは独立した発癌リスク予知因子となることを発見した。また、ヒトiPS細胞を利用したB型肝炎ウイルスの新規培養系を創出し、これまで困難であったより生理的で継代可能な培養系を構築した。わが国の健康政策上重要な課題であるウイルス性肝疾患に起因する肝硬変・肝癌の病態を解明し、新しい治療戦略を開発する研究を行った。	SS	SS	【学術的意義】 C型肝炎に関する成果１は、Journal of Hepatology (IF = 14.91)に掲載され、被引用回数が67回に至る。また、iPS細胞を利用したB型肝炎ウイルスの培養系を創出した成果２は、Scientific Reports (IF = 4,259)に掲載され、閲覧数が833回に及ぶ。また、関連論文が、Journal of Gastroenterology (IF = 4,593) にも掲載された。これらの成果により、日本肝臓学会冠Award (2016年、2017年)、第 14 回大正富山Award (2017年)、欧州肝臓学会Young Investigators Registration Bursary (2016年) など多数の賞を受賞した。また、Asian Pacific Digestive Week 2019 (Kolata)など、国際学会での招待講演も９回に上る。 【社会、経済、文化的意義】 肝炎ウイルスの持続感染症は、わが国および世界において最大の感染症である。本研究では発癌リスクの高い患者を予測する方法を明らかにした点で社会的意義が非常に高い。また、本研究により、正確かつ効率的医療が可能となり、国民の予後向上のみならず医療経済的にも有益なものとなった。本研究の成果は、わが国の疾患ガイドラインにも採用され、社会的に極めて有意義であった。また、B型肝炎に対する創薬は、社会における最も重要な研究開発課題である。本研究ではヒトiPS細胞を用いた培養系を開発し、持続感染機構や創薬研究を可能とした点で社会的意義が高く、創薬の臨床応用への行程が加速することが期待される。本研究は各種の新聞、websiteに取り上げられ、また９件の受賞、９件の国際招待講演を受けたことより、社会的意義が高いことが裏付けられる。	23-3-11		(1)	Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Nouchi T, Sakai H, Tomita M, Watanabe M	Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	Journal of Hepatology	67(5)	933-939	2017	10.1016/j.jhep.2017.05.028
									(2)	Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M.	Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus	Scientific Reports	6	29358	2016	10.1038/srep29358
									(3)	Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M , Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M.	Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features.	Journal of Gastroenterology	51	473-486	2016	10.1007/s00535-015-1126-4

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
14	53040	腎臓内科学関連	カルシウムシグナルを標的にした先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発 先天性腎性尿崩症は、腎臓におけるAQP2水チャネルの制御機構が破綻し多尿となる疾患である。cAMPの活性化が治療標的として着目されてきたが、本研究ではカルシウム/カルシニューリンシグナルの活性化が新規治療戦略となることを明らかにした。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、カルシニューリンがAQP2水チャネルの制御機能を有することを見出したもので、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications（インパクトファクター：2016年 12.124）に掲載され、閲覧数1084回におよぶ。また、関連論文がClinical and Experimental Nephrology（インパクトファクター：2018年 2.146)に掲載された。これらの成果は高く評価され、2016年分子腎臓フォーラムにおいて優秀賞、2017年日本腎臓学会においてYIA賞を受賞した。また、第113期 東京腎生理集談会（2018年)、第29回 バゾプレシン研究会（2019年）など多数の招待講演を行なった。大型グラントであるAMED 難治性疾患実用化研究事業（2018年)にも採択された。 【社会、経済、文化的意義】 新規尿濃縮機構の発見は、時事メディカルやYahoo!ニュースに取り上げられ社会的反響が大きかった。また、2017年日本腎臓学会においてYIA賞を受賞したが、その授賞理由は「現在有効な治療薬がない腎性尿崩症の加療として，カルシニューリン活性化促進物質が薬剤として期待できることを実験より示した点が評価された」と、社会的意義が強調して記されている。本研究は、腎性尿崩症の治療薬としてAQP2活性化剤の有効性を示すものであり、AMED難治性疾患実用化研究事業（2018年)により開発できる治療薬は、社会貢献の最たるものである。	23-3-12		(1)	Ando F, Sohara E, Morimoto T, Yui N, Nomura N, Kikuchi E, Takahashi D, Mori T, Vandewalle A, Rai T, Sasaki S, Kondo Y, Uchida S	Wnt5a induces renal AQP2 expression by activating calcineurin signalling pathway	Nature Communications	7	13636	2016	10.1038/ncomms13636
									(2)	Ando F, Uchida S	Activation of AQP2 water channels without vasopressin: therapeutic strategies for congenital nephrogenic diabetes insipidus	Clinical and Experimental Nephrology	22	501－507	2018	10.1007/s10157-018-1544-8
									(3)							
15	53040	腎臓内科学関連	PKAを標的にした先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発 先天性腎性尿崩症は、人体における水恒常性維持に必要なAQP2水チャネルの制御機構が破綻し多尿となる疾患である。cAMPの活性化が治療標的として着目されてきたが、本研究ではPKA直接活性制御法が新規治療戦略となることを明らかにした。PKA直接活性化は、先天性腎性尿崩症に留まらない種々のPKA関連疾患の治療薬開発へ応用が期待できる。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、先天性腎性尿崩症の治療標的としてPKAとAKAPsとの結合阻害薬を見出したもので、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications（IF=11.878）に掲載され、閲覧数が1602回にも及ぶ。また、関連論文もScientific Reports（IF=4.011）に掲載され、閲覧数が1,728回にも及んだ。本研究の成果が評価され、2018年分子腎臓フォーラムにおいて優秀賞、2019年第30回 日本医学会総会 2019中部において日本医学会総会生理系・病理系部門の最優秀奨励賞を受賞した。また、基盤研究(A)(2019年)や武田科学振興財団医学系研究助成などの大型グラント獲得、日本小児腎臓病学会学術集会(2019年)における招待講演、ASN Kidney Week 2018 (San Diego)などでの国際講演に結びついた。 【社会、経済、文化的意義】 PKAを標的とした尿濃縮薬の開発は、先天性腎性尿崩症患者にとって画期的な治療薬となるだけではなく、特に高齢者の多くにみられる後天性の尿濃縮力障害を改善させ夜間頻尿や脱水症・熱中症の予防にも役立つ薬剤となる。国民の健康増進、医療費抑制という観点からも、社会的意義の大きな成果である。2019年第30回 日本医学会総会 2019中部における日本医学会総会生理系・病理系部門の最優秀奨励賞は、本研究の社会的意義を評価するものであった。今後、薬力学研究会などからのグラントを活用して、創薬開発研究を行う。	23-3-13		(1)	Ando F, Mori S, Yui N, Morimoto T, Nomura N, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Kondo Y, Kagechika H, Uchida S	AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus	Nature Communications	9	1411	2018	10.1038/s41467-018-03771-2
									(2)	Fujiki T, Ando F, Murakami K, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S	Tolvaptan activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway through PERK phosphorylation	Scientific Reports	9	9245	2019	10.1038/s41598-019-45539-8
									(3)							
16	56010	脳神経外科学関連	明らかな脳損傷のない成人もやもや病患者における脳微細構造変化と認知機能障害 もやもや病での慢性脳虚血による脳微細構造変化は認知機能障害につながるとされていたが詳細は不明であった。今回、もやもや病患者26名と健常人20名を対象に拡散MRIでの脳微細構造変化と認知機能の関連を検討した。結果、もやもや病での慢性脳虚血は白質の軸索密度低下・皮質のネットワーク構造単純化を生じ、認知機能障害との関連を解明した。	S	S	【学術的意義】 本研究の成果１は、もやもや病患者の脳の画像データと認知機能障害との関連性を、MRI手法やNeurite Orientation Dispersion and Density Imagingモデルを用いて検討した前向き臨床研究であり、stroke誌（IF=6.046)に掲載された。また、関連論文が、Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases誌、Magnetic Resonance in Medical Sciences誌に掲載された。本研究は高く評価され、日本神経放射線学会加藤賞を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 小児や若年成人で発症することが多いもやもや病において、慢性脳虚血が原因と考えられる認知機能障害は、その後の成長、就学や就業に影響するため、社会的にも重要な課題である。本結果は、「もやもや病患者における認知機能障害予防のために脳血行再建術を行う意義」を示唆するものであり、今後のもやもや病の治療にとっては大きな臨床的意義を有する。また、急性期脳虚血や脳出血に対する予防や改善を目的としたものとは異なる、認知機能障害に対する治療適応に関してひとつの可能性を示した点において、本研究の持つ社会的意義は大きい。これらの点が勘案され、Stroke誌に掲載された本論文は、日本神経放射線学会加藤賞を受賞するなど各方面で高く評価された。			(1)	Hara S, Hori M, Murata S, Ueda R, Tanaka Y, Inaji M, Maehara T, Aoki S, Nariai T.	Microstructural Damage in Normal-Appearing Brain Parenchyma and Neurocognitive Dysfunction in Adult Moyamoya Disease.	Stroke	Oct;49(10)	2504-2507	2018	10.1161/STROKEAHA.118.022367
									(2)	Hara S, Hori M, Ueda R, Hayashi S, Inaji M, Tanaka Y, Maehara T, Ishii K, Aoki S, Nariai T.	Unraveling Specific Brain Microstructural Damage in Moyamoya Disease Using Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography.	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	Apr;28(4)	1113-1125	2019	10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.038
									(3)	Hara S, Hori M, Inaji M, Maehara T, Aoki S, Nariai T.	Regression of White Matter Hyperintensity after Indirect Bypass Surgery in a Patient with Moyamoya Disease.	Magnetic Resonance in Medical Sciences	Oct 15;18(4)	247-248	2019	10.2463/mrms.ci.2018-0088

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
17	47010	薬系化学および創薬科学関連	第３の核酸医薬の「ヘテロ２本鎖核酸」の開発 従来の核酸医薬（アンチセンス核酸およびsiRNA）とは異なる新しい分子構造・作用機序を有する第３の核酸医薬、「ヘテロ２本鎖核酸」を開発した。 ヘテロ２本鎖核酸は従来の核酸医薬より遥かに高い有効性を有し、従来困難だった肝臓以外の臓器の遺伝子制御が可能となり、中枢神経系の制御にも成功した。核酸医薬の臨床応用の可能性が大きく広げ、日本発の分子標的治療の画期的な基盤技術として期待できる。	SS	SS	【学術的意義】 ヘテロ２本鎖核酸(HDO)は、我々が開発した第３の新規核酸医薬である。本研究により、末梢投与で中枢神経系に核酸を送達させ、遺伝子制御を行うことに成功した。これらの研究は、Nucleic Acids Research誌（IF=11.15）に掲載され、論文閲覧数は2096回にも及ぶ。また、成果２のように、特許取得にふさわしい新規性を持った研究である。なお、関連特許として16件を出願している。これら技術の革新性から、多くの大型グラント（AMED革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業、科研費基盤S、基盤A2件）の獲得につながった。また、当技術は各臓器に広い応用性を有し、複数の医学分野（循環器・呼吸器・血液・眼・皮膚・整形外科）と共同研究を行い、他分野のAMED大型研究費（難治性疾患実用化研究事業、慢性の痛み解明研究事業）も獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 ヘテロ２本鎖核酸(HDO)は基盤技術として、高い汎用性・応用性・発展性を持った日本発の第３の新規核酸医薬であり、次世代分子標的薬の構図を塗り替える可能性を秘めている。関連特許としては16件出願(WO 2013/089283等)しており、基本特許は日米欧豪で成立した（米国8,507,458等）。さらに、その臨床応用を目的とした大学発バイオベンチャーのレナセラピューティクス社が設立され、日米のリーディング企業(武田薬品工業、IONIS)とのライセンスに繋がり、経済・産業界からも大きな反響を受けている。現在、核酸医薬開発の基本特許の多くは、欧米に抑えられているが、今回開発したHDOは日本独自の新規基盤分子技術である。また、有効性、安全性の面で革新性を有しており、日本の健康寿命の延長、日本経済への貢献を果たし、National Prideとしての存在になりうる可能性を秘めている。	23-3-14		(1)	Yoshioka K,Kunieda T,Asami Y,Guo H,Miyata H,Yoshida-Tanaka K,Sujino Y,Piao W,Kuwahara H,Nishina K,Iwata Hara R,Nagata T,Wada T,Obika S,Yokota T.	Highly efficient silencing of microRNA by heteroduplex oligonucleotides.	Nucleic Acids Research	47・14	7321-7332	2019	10.1093/nar/gkz492
									(2)	横田隆徳, 永田哲也	脳血液関門通過型ヘテロ２本鎖核酸（国際出願番号：PCT/JP2017/034561）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学 *Nature in revision*			国際出願日：2017 年9 月25 日	
									(3)							
18	51030	病態神経科学関連	異なる２つの神経難病、筋萎縮性側索硬化症と脊髄小脳変性症に共通した全く新しい治療標的を発見 遺伝性脊髄小脳変性症SCA31を引き起こす長いRNAくりかえし配列の神経毒性が、筋萎縮性側索硬化症ALSの原因蛋白であるTDP-43 やFUS, hnRNPA2/B1によって緩和されること、逆にALSの原因となるTDP-43やFUS, hnRNPA2/B1の毒性は、短く毒性のない RNA くりかえし配列で緩和されることを見出した。SCA31やALSの治療法開発に向けた画期的な発見である。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、「RNA/タンパク質のバランスの不均衡が、SCA31やALS を引き起こす」という新しい病態仮説を提唱したもので、神経変性疾患の病態整理を解明した研究として学術的意義は大きい。本成果は、高インパクト誌であるNeuron誌（IF=14.32）に掲載され、被引用回数は40回に及ぶ。本成果は、プレスリリースを行い、日刊工業新聞(2017年3月24日)、日経バイオテク(2017年3月27日)などで報道され、その学術的な重要性が示された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は、各種 RNA や RNA 結合タンパク質が凝集蓄積する多様な神経変性疾患の創薬、治療戦略の足がかりとなるものであり、社会的な意義は大きい。研究成果は、「 異なる２つの神経難病、筋萎縮性側索硬化症と脊小脳変性症に共通した全く新しい治療標的を発見 」 というタイトルで、本学、国立精神神経医療研究センター、大阪大学、AMEDで同時にプレスリリースを行ったが、日刊工業新聞(2017年3月24日)、日経バイオテク(2017年3月27日)などで報道されるなど、社会的な反響を認めた。	23-3-15		(1)	Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K.	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron	94・1	108-124	2017	10.1016/j.neuron.2017.02.046
									(2)							
									(3)							
19	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群の新奇責任遺伝子探索及び分子病態解明 IKZF1異常症やTNFAIP3異常症など稀少疾患における新規表現型の報告をした。	SS	S	【学術的意義】 IKZF1異常症(IKAROS欠損症)は進行性B細胞欠損症と低ガンマグロブリン血症を特徴とする原発性免疫不全症であるが、国内共同研究によって6家系9例のIKZF1異常症を同定し、少なからず自己免疫疾患を合併することを報告し、疾患概念の拡がりを提唱した。TNFAIP3異常症は家族性ベーチェット病として最初に報告があったが、自己免疫性リンパ増殖性疾患（ALPS）に似た病態をとることを世界に先駆けて報告した。その後TNFAIP3異常症の一部はALPS様の疾患を呈することが次々に報告されており、本研究の意義は大きい。これらの成果は、Journal of Allergy and Clinical Immunology誌（IF=13.26）に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 IKZF1異常症ならびにTNFAIP3異常症の新たな病型を明らかにしたことで、適切な治療法の提供、将来的な治療開発などといった点で社会的意義も高い。	23-3-16		(1)	Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	140	223-231	2017	10.1016/j.jaci.2016.09.029
									(2)	Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T.	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	139	1914-1922	2016	10.1016/j.jaci.2016.09.038
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
20	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群の新奇責任遺伝子探索及び分子病態解明 新奇原発性免疫不全症候群の責任遺伝子としてIKBKBの機能獲得型変異を国際共同研究によって世界に先駆けて報告した。	SS	S	【学術的意義】 東京医科歯科大学とオーストラリア国立大学の共同研究によりIKBKBの機能獲得型変異による新奇原発性免疫不全症を世界で初めて報告した。原発免疫不全症の新規国際分類でも外胚葉形成不全を伴う免疫不全症の一亜型として新規疾患として正式に採用され、学術的意義は高い。本研究成果は、Journal of Experimental Medicine誌（IF=10.89）に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 IKBKBの機能獲得型変異による新奇原発性免疫不全症は、Science誌にてもニュースとして報告され、発表年の国際学会でも盛んに引用されるなど、反響が大きかった。今まで明らかになっていなかった疾患の責任遺伝子の同定は、適切な治療法の提供、将来的な治療開発などといった点で社会的意義も高い。	23-3-17		(1)	Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews TD, Field MA, Burgio G, Morio T, Vinuesa CG, Kanegane H, Cook MC.	Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency.	Journal of Experimental Medicine	215	2715-2724	2018	10.1084/jem.20180639
									(2)							
									(3)							
21	50020	腫瘍診断および治療学関連	難治性がん臨床検体に基づくサブタイプ解析と治療標的の解明 近年のゲノム解析に伴い、様々な癌腫における分子サブタイプ分類が進み、プレシジョンメディシンへの応用が期待されている。しかしながら、生体内における各々の生物学的特性には不明な点が多く、治療標的の開発には至っていない。我々はがん臨床検体に基づき、難治性サブタイプ解析と治療標的の解明を行った。	SS		予後不良を示すARID2変異肝がんサブタイプをゲノム編集により解析し、DNA修復異常を伴って高頻度突然変異を惹起し、免疫治療が有効である可能性を明らかにした。また、肝がん検体の遺伝子解析により、治療開発に直結した新たな分子サブタイプ分類を提唱した。これらの成果は学術的に高く評価され、Journal of Hepatology誌（IF=14.911）、International Journal of Cancer誌(IF=4.982)、EBioMedicine誌(IF=6.68)などの高インパクト雑誌に掲載された。また、研究成果は、何れもAMEDおよび本学よりプレスリリースし、日経産業新聞(2017年3月1日)、日経バイオテク(2019年1月25日)などで報道され、学術的意義の高さが喧伝された。	23-3-18		(1)	Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S.	ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells.	Journal of Hepatology	66 (5)	942-951	2017	10.1016/j.jhep.2016.12.026
									(2)	Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S	Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality.	International Journal of Cancer	145 (1)	192-205	2019	10.1002/ijc.32072
									(3)	Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S.	Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	EBioMedicine	40	457-470	2019	10.1016/j.ebiom.2018.12.058
22	54040	代謝および内分泌学関連	乳児期のエピゲノム記憶が成人期の肥満に関連する仕組みを解明 乳仔期のマウス肝臓においてFGF21遺伝子が、PPARαを介するDNA脱メチル化を受けることを見出した。又、授乳期の母獣マウスにPPARαを活性化する薬剤を投与すると、これが乳汁に移行し、乳汁を摂取した産仔マウスではFGF21遺伝子のDNA脱メチル化が更に促進されること、この時期に一旦確立したDNAメチル化状態は成獣期まで長期間、記憶・維持されることを明らかにした。	SS		本研究は、DNAメチル化が担うエピゲノム記憶の機能的意義を個体レベルにおいて明らかにしたもので、学術的意義は大きい。本成果は2018年国際科学誌Nature Communications（IF=12.124）に掲載され、閲覧数が2892回に及ぶ。また関連論文もScientific Reports（IF=4.011)に掲載され、閲覧数が714回に至った。また「乳児期のエピゲノム記憶が成人期の肥満に関連する仕組みを解明」というタイトルで、プレスリリースを行い、日本経済新聞（2018年2月）や、産経新聞（同年2月）など多くのマスコミ報道で取り上げられた。本研究成果が評価され、2017年第90回日本内分泌学会学術総会において若手研究奨励賞（YIA）を受賞し、2019年第92回日本内分泌学会学術総会において招待講演を行った。	23-3-19		(1)	Xunmei Yuan, Kazutaka Tsujimoto, Koshi Hashimoto, Kenichi Kawahori, Nozomi Hanzawa, Miho Hamaguchi, Takami Seki, Makiko Nawa, Tatsuya Ehara, Yohei Kitamura, Izuho Hatada, Morichika Konishi, Nobuyuki Itoh, Yoshimi Nakagawa, Hitoshi Shimano, Takako Takai-Igarashi, Yasutomi Kamei, Yoshihiro Ogawa	Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood	Nature Communications	9	636	2018	10.1038/s41467-018-03038-w
									(2)	Hanzawa N, Hashimoto K, Yuan X, Kawahori K, Tsujimoto K, Hamaguchi M, Tanaka T, Nagaoka Y, Nishina H, Morita S, Hatada I, Yamada T, Ogawa Y	Targeted DNA demethylation of the Fgf21 promoter by CRISPR/dCas9-mediated epigenome editing	Scientific Reports	10	5181	2020	10.1038/s41598-020-62035-6
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
23	49060	ウイルス学関連	成人T細胞白血病（ATL）における宿主免疫の役割解明とワクチン療法の開発 ヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-1）は、悪性腫瘍であるATLの他に炎症性の神経難病HAM/TSPを起こす。両疾患をわける因子は不明であったが、本研究で、宿主の免疫応答（IL-10産生増加ならびにCTL応答低下）がHTLV-1の腫瘍化を助長する因子であることを示し、さらに、CTLの活性化を目的として開発したワクチン療法が、動物実験と少数例の臨床研究で好成績を示したことを報告した。	S	SS	【学術的意義】 ヒトT細胞白血病ウイルス1型が、成人T細胞白血病とHTLV-1関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺の２つの異なる疾患を起こす理由を解明したもので、学術的に高く評価されている。成果１は、PLoS Pathogens（IF=6.16)に掲載され、3422回もの閲覧数を得た。また、関連論文もJournal of immunolgy（IF=4.54）に掲載され、閲覧数2701回に至った。国際的にも高く評価され、国際ヒトレトロウイルス会議（2017年）においてQuality Award（基礎研究部門）を受賞した。また、International Workshop on Retroviral Pathogenesis（2018年）で招待講演を行った。さらに、国際誌Retrovirology（IF=3.74）、Cancer science（成果３：IF=4.75）から要請を受け、総説を執筆した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究では、Tax特異的細胞障害性T細胞の抗腫瘍効果を指摘し、実際に、これを活性化させるワクチン療法を開発した。現行の抗ATL治療の生存率が30～40%に留まるのに対し、本研究にて開発したワクチン療法の臨床研究では２/３のATL症例が重篤な副作用無く４年以上生存する好成績を示した。これらは、ATLの治療コンセプトを変えるものであり、その社会的な意義は極めて大きい。これらの研究開発が評価されて、国際ヒトレトロウイルス会議（2017年）にけるQuality Award（基礎研究部門）の受賞、International Workshop on Retroviral Pathogenesis（2018年）での招待講演に繋がった。	23-3-20		(1)	Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, *Kannagi M	IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways.	PLoS Pathogens	13(9)	e1006597	2017	10.1371/journal.ppat.1006597
									(2)	Ando S, *Hasegawa A, Murakami Y, Zeng N, Takatsuka N, Maeda Y, Masuda T, Suehiro Y, Kannagi M	HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax.	Journal of immunolgy	198(3)	1210-1219	2017	10.4049/jimmunol.1601557
									(3)	*Kannagi M, Hasegawa A, Nagano Y, Iino T, Okamura J, Suehiro Y	Maintenance of long remission in adult T-cell leukemia by Tax-targeted vaccine: A hope for disease-preventive therapy.	Cancer Science	110(3)	849-857	2019	10.1111/cas.13948
24	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	関節リウマチの病態を担う滑膜線維芽細胞サブセットの同定 関節リウマチ（RA）の治療は大きく改善したが、免疫抑制などの副作用のために治療が困難な例や治療抵抗例も依然存在する。我々は罹患関節の滑膜組織に存在する滑膜線維芽細胞の多様性を明らかにし、病的なサブセットを同定した。	SS		成果１は、Nature Communications誌(IF=11.88)に掲載され、被引用回数76回、閲覧数7145回にも及ぶ。さらに、2018年アメリカリウマチ学会総会にて注目論文として取り上げられ、またF1000primeに推薦論文として取り上げられるなど、学術的意義は高く評価された。また、コンソーシアムの一員として参加した関連研究は、Nature Immunology誌(IF=23.53)に掲載され、被引用回数43回、閲覧数23000回にも及ぶ。これらの成果が評価され、Queen Elizabeth Hospital Seminar（Birmingham, 2016年）を含めて、国際招待講演（３件）、国内招待講演（８件）を行なった。また、大型プロジェクトであるAMEDの免疫アレルギー疾患実用化研究にも採択された。	23-3-21		(1)	Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, Marshall JL, Rao DA, Chang SK, Nguyen HN, Noss EH, Turner JD, Earp BE, Blazar PE, Wright J, Simmons BP, Donlin LT, Kalliolias GD, Goodman SM, Bykerk VP, Ivashkiv LB, Lederer JA, Hacohen N, Nigrovic PA, Filer A, Buckley CD, Raychaudhuri S, Brenner MB	Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis.	Nature Communications	9(1)	789	2018	10.1038/s41467-018-02892-y
									(2)	Zhang F, Wei K, Slowikowski K, Fonseka CY, Rao DA, Kelly S, Goodman SM, Tabechian D, Hughes LB, Salomon-Escoto K, Watts GFM, Jonsson AH, Rangel-Moreno J, Meednu N, Rozo C, Apruzzese W, Eisenhaure TM, Lieb DJ, Boyle DL, Mandelin AM 2nd; Accelerating Medicines Partnership Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium, Boyce BF, DiCarlo E, Gravallese EM, Gregersen PK, Moreland L, Firestein GS, Hacohen N, Nusbaum C, Lederer JA, Perlman H, Pitzalis C, Filer A, Holers VM, Bykerk VP, Donlin LT, Anolik JH, Brenner MB, Raychaudhuri S.	Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry.	Nature Immunology	20(7)	928-942	2019	10.1038/s41590-019-0378-1
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
25	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)に対する新規治療戦略の開発 PM/DMの治療は副腎皮質ステロイド薬が中心であるが治療抵抗例も多い。我々はPM/DMに合併する間質性肺炎患者を対象にタクロリムスと高用量ステロイドの併用療法による単群オープンラベル試験を行い、高い生存率の達成を示し「PM/DMに合併する間質性肺炎」の適応承認を得た。また我々が独自に開発した多発性筋炎モデルを用い、新たな治療標的候補分子としてIL-23やCD80/86を同定した。	S	SS	【学術的意義】 独自に開発した多発性筋炎モデルを用い、新たな治療標的候補としてIL-23やCD80/86を同定した。成果１、成果２は、各々Rheumatology (Oxford) 誌 (IF=5.149)、Scientific Reports誌 (IF=4.011)に掲載され、閲覧数も1807回、1556回を数えた。関連する成果３も、Clinical and Experimental Rheumatology (IF=3.238)に掲載された。これらの成果は高く評価され、２つの国際招待講演[American College of Rheumatology Annual meeting (2019, Atlanta)、Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (2017, Dubai)]をはじめ、多数の招待講演に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎を対象とし、当時例の少なかった医師主導治験を実施し、唯一の免疫抑制薬としてタクロリムスの「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」適応承認獲得につなげ、当該疾患診療の改善に大きく貢献した。また前臨床試験にて示したIL-23やCD80/86阻害による多発性筋炎の治療の可能性は、いずれも現在臨床試験として検討が進められており、本研究成果の社会的意義は大きい。これらの成果が、２つの国際招待講演をはじめ、多数の招待講演に繋がった。	23-3-22		(1)	Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, Yamashita H, Hirakata M, Kawahata K, Kawakami A, Watanabe N, Atsumi T, Takasaki Y, Miyasaka N.	Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial.	Rheumatology (Oxford)	59	1084-1093	2019	10.1093/rheumatology/kez394
									(2)	Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, Kohsaka H.	Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy.	Scientific Reports	8(1)	5598	2018	10.1038/s41598-018-23539-4
									(3)	Hasegawa H, Kawahata K, Mizoguchi F, Okiyama N, Miyasaka N, Kohsaka H.	Direct suppression of autoaggressive CD8+ T cells with CD80/86 blockade in CD8+ T cell-mediated polymyositis models of mice.	Clinical and Experimental Rheumatology	35(4)	593-597	2017	
26	49070	免疫学関連	好塩基球プロテアーゼのアレルギー炎症における役割の解明 本研究は、好塩基球に選択的に発現するプロテアーゼmMCP-11の欠損マウスを独自に作製し解析した結果、mMCP-11が慢性アレルギー炎症誘発の鍵分子であることを世界で初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、好塩基球の産生するプロテアーゼがアレルギー疾患の発症に大きく関与することを示した世界初の成果であり、将来、好塩基球の機能制御によってアレルギー疾患が克服できる可能性を社会に提唱した。この研究成果は「炎症を起こす酵素特定」として日経産業新聞 (2016.10.31) 、科学新聞 (2016.11.18) 、CLINIC magazine (2016.12月号) 、マイナビニュース、The Science Newsで大きく報道され、社会において大きな反響を呼んだ。また、国内外の招待講演に応じて、その成果を広く広報した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球の産生するプロテアーゼがアレルギー疾患の発症に大きく関与することを示した世界初の成果であり、将来、好塩基球の機能制御によってアレルギー疾患が克服できる可能性を社会に提唱した。この研究成果は「炎症を起こす酵素特定」として日経産業新聞 (2016.10.31) 、科学新聞 (2016.11.18) 、CLINIC magazine (2016.12月号) 、マイナビニュース、The Science Newsで大きく報道され、社会において大きな反響を呼んだ。また、国内外の招待講演に応じて、その成果を広く広報した。	23-3-23		(1)	Iki M, Tanaka K, Deki H, Fujimaki M, Sato S, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H	Basophil tryptase mMCP-11 plays a crucial role in IgE-mediated, delayed-onset allergic inflammation in mice	Blood	128・25	2909-2918	2016	10.1182/blood-2016-07-729392
									(2)	Tsutsui H, Yamanishi Y, Ohtsuka H, Sato S, Yoshikawa S, Karasuyama H.	The Basophil-specific Protease mMCP-8 Provokes an Inflammatory Response in the Skin with Microvascular Hyperpermeability and Leukocyte Infiltration.	Journal of Biological Chemistry	292(3)	1061-1067	2017	10.1074/jbc.M116.754648
									(3)	Yamanishi Y, Miyake K, Iki M, Tsutsui H, Karasuyama H.	Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses.	Immunological Reviews	278(1)	237-245	2017	10.1111/imr.12548
27	49070	免疫学関連	好塩基球のアレルギー炎症における抗原提示能獲得メカニズムの解明 本研究は、好塩基球はトロゴサイトーシスを駆使して樹状細胞からMHCクラスII分子を奪取し、抗原提示能を獲得することを世界で初めて証明した。この研究成果により、好塩基球がアレルギー炎症において抗原提示細胞として機能することで、炎症を増悪させている可能性が示された。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、好塩基球が抗原提示能を獲得できること、さらに獲得に至る新機構を初めて解明したことで、トップジャーナルPNAS誌 (IF=9.504)のFront Matterに選出された。また、成果２は、Science Signaling (IF=6.481)に掲載され、短期間で閲覧数が4241回に上った。さらに、成果３は、免疫学分野のtop10%論文であるJournal of Allergy and Clinical Immunology (IF=7.550)に掲載された。これらの学術的意義は、The Best Presentation Award for RIKEN IMS Summer Program 2017、日本免疫学会学術集会 (2017年) ：ベストプレゼンテーション賞の受賞でも明らかである。さらに、６件の招待講演（うち国際２件）も依頼された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球がアレルギー炎症を引き起こす過程に、抗原提示能を獲得するステップが存在することを示し、この過程における好塩基球がアレルギー治療の標的細胞になる可能性を提唱した。その研究成果は日経産業新聞 (2017.1.20) 、マイナビニュースで大きく報道され、大きな社会的影響を及ぼした。また、国際的に知見を広めるために、６件の国際講演（うち招待が２件）を行なった。さらに、大型グラントである科研費　基盤研究A(2019年) にも採択された。	23-3-24		(1)	Miyake K, Shiozawa N, Nagao T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H	Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting ability on basophil	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	114・5	1111-1116	2017	10.1073/pnas.1615973114
									(2)	Yoshikawa S, Oh-Hora M, Hashimoto R, Nagao T, Peters L, Egawa M, Ohta T, Miyake K, Adachi T, Kawano Y, Yamanishi Y, Karasuyama H.	Pivotal role of STIM2, but not STIM1, in IL-4 production by IL-3-stimulated murine basophils	Science Signaling	12(576)		2019	10.1126/scisignal.aav2060
									(3)	Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y	Multifaceted roles of basophils in health and disease	Journal of Allergy and Clinical Immunology	142(2)	370-380	2018	10.1016/j.jaci.2017.10.042

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
28	53030	呼吸器内科学関連	好塩基球の慢性閉塞性肺疾患（COPD）における役割の解明 本研究は、エラスターゼ誘発性COPDマウスモデルにおいて、活性化好塩基球がIL-4を産生し肺間質マクロファージの分化を誘導し、間質マクロファージからのMMP12産生を促進させることで肺気腫病変の形成に寄与することを世界で初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、好塩基球の従来の概念を覆し、想定外である肺気腫の発症に好塩基球が深く関与することを明らかにしたことで、国際的トップジャーナルPNAS誌(IF=9.58)に掲載され学術分野で大きな注目を浴びた。また、関連論文がSeminars in Immunopathology (IF=6.80)やInternational Immunology (IF=4.17)に掲載された。これらの論文の学術的意義が評価され、第 28回 Pneumo Forum 優秀賞(2019年)、第23回東京呼吸病態研究会 Respiratory Research Award (2019年)を受賞した。また、３件の招待講演を依頼されたほか、大型研究費である科研費基盤研究Aの採択に至った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球の機能制御が肺気腫の治療に結びつく可能性を示したもので、新たな肺気腫治療の可能性を提示したことで社会的に大きな意義がある。その成果は「たばこ病による肺気腫、好塩基球が作用」として日刊工業新聞 (2018.12.4) で大きく報道され社会的反響を呼んだ。また、PNAS論文のAltmetric scoreは51を越え、高い注目を浴びていることが示された。	23-3-25		(1)	Shibata S, Miyake K, Tateishi T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Miyazaki Y, Inase N, Karasuyama H	Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	115・51	13057-13062	2018	10.1073/pnas.1813927115
									(2)	Yamanishi Y, Karasuyama H	Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity.	Seminars in Immunopathology	38(5)	615-622	2016	10.1007/s00281-016-0568-y
									(3)	Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Kawano Y, Yamanishi Y	How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses?	International Immunology	30(9)	391-396	2018	10.1093/intimm/dxy026
29	59020	スポーツ科学関連	前十字靭帯損傷手術患者に対する三次元加速度計による回旋不安定性の定量評価と、回旋不安定性を改善させるための新たな手術手技の適応とその効果の検討 前十字靭帯（ACL）再建術後の回旋不安定性の残存は術後成績の低下に関連する。本研究では、ACL再建患者において回旋不安定性を評価するpivot shift検査の定量評価を三次元加速度計で行った。またACL再建術後の回旋不安定性残存の危険因子を同定した。その危険因子を有する症例に対して前外側構成体補強術を併せて施行し、術中に効果を検討した。結果は前外側構成体補強術を行うことで良好な回旋制動が得られた。	S	S	【学術的意義】 成果１は、3次元加速度計を用いてACL再建術中の回旋不安定性の評価を行い、回旋不安定性を確実に制動できる移植腱にかける張力を明らかにしたもので、膝関節・スポーツ医学領域で最もインパクトファクターの高いAmerican Journal of Sports Medicine (IF=6.093)に掲載された。成果２では、ACL再建術後の回旋不安定性残存の危険因子を多変量解析で同定し、Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy (IF=3.149)に掲載した。成果３では、危険因子を有する症例に対して前外側構成体補強術を行うことで、良好な回旋制動が得られる事を示し、Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery (IF=4.292)に掲載し、いずれも学術的な貢献が大きい。 【社会、経済、文化的意義】 これらの研究により前十字靭帯損傷における手術的加療において、不安定性残存の危険因子と該当患者への適切な治療法を明らかにしたことにより、その治療方法の改善へ大きく寄与した。これにより、社会的な意義は極めて大きいと考える。			(1)	Ueki H, Katagiri H, Otabe K, Nakagawa Y, Ohara T, Shioda M, Kohno Y, Hoshino T, Sekiya I, Koga H.	Contribution of Additional Anterolateral Structure Augmentation to Controlling Pivot Shift in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction.	American Journal of Sports Medicine	47(9)	2093-2101	2019	10.1177/0363546519854101
									(2)	Ueki H, Nakagawa Y, Ohara T, Watanabe T, Horie M, Katagiri H, Otabe K, Katagiri K, Hiyama K, Katakura M, Hoshino T, Inomata K, Araya N, Sekiya I, Muneta T, Koga H.	Risk factors for residual pivot shift after anterior cruciate ligament reconstruction: data from the MAKS group.	Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy	26(12)	3724-3730	2018	10.1007/s00167-018-5005-4
									(3)	Nakamura K, Koga H, Sekiya I, Watanabe T, Mochizuki T, Horie M, Nakamura T, Otabe K, Muneta T.	Dynamic Evaluation of Pivot-Shift Phenomenon in Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Triaxial Accelerometer.	Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery	32(12)	2532-2538	2016	10.1016/j.arthro.2016.04.021
30	56020	整形外科学関連	関節軟骨の恒常性を維持する遺伝子とそのメカニズムの解明 関節軟骨の機能維持に重要なユビキチン化酵素Wwp2について、ヒト及びマウスでの発現パターンを解析した。また、遺伝子改変マウスを用いてWwp2が関節を保護し、関節炎から守る分子メカニズムを明らかにした。更に、Wwp2タンパクの産生能力があるmRNA を合成し、マウスの関節軟骨に導入したところ、関節軟骨の破壊を予防できた。本成果により、変形性関節症による軟骨の損傷を防ぐための新しい治療法が開発できる。	SS	S	【学術的意義】 本研究においては、Wwp2が変形性関節症の病態形成に重要な因子であること、患部においてWwp2タンパクを発現することによって変形性関節症モデルマウスが治療できることを発見し、Nature Communications (IF=11.88)などに発表した。本論文は、2555回もの閲覧数を数えた。また、関連論文をPLoS One (IF=2.77) 、Journal of Bone and Mineral Metabolism (IF=2.31)に掲載した。学術的評価の高さは、日本骨代謝学会学術賞 (2017年) の受賞、Gordon Research Conference, Cartilage (2019年)、ミネソタ大Weekly Research Seminar (2018年) などでの国際招待講演、大型グラントである新学術領域計画班の採択などで明確である。 【社会、経済、文化的意義】 変形性関節症は、本邦では1000万人の患者がいると言われている。本研究において、Wwp2 は変形性関節症の病態形成に重要な因子であることが明らかになり、修飾したmRNAの関節内投与が、変形性関節症の治療になる可能性を初めて示すことができた。新しい治療法を提案することができた点において、本研究の社会・医学への貢献度は高い。このような社会的意義の大きさから、「転写からRNA階層を包括した骨・軟骨形成と代謝における遺伝子発現制御機構の解明」のタイトルで日本骨代謝学会学術賞 (2017年) を受賞した。	23-3-26		(1)	Mokuda S, Nakamichi R, Matsuzaki T, Ito Y, Sato T, Miyata K, Inui M, Olmer M, Sugiyama E, Lotz M, Asahara H*.	Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5.	Nature Communications	10(1)	2429	2019	10.1038/s41467-019-10177-1
									(2)	Yokoyama S, Furukawa S, Kitada S, Mori M, Saito T, Kawakami K, Izpisua Belmonte JC, Kawakami Y, Ito Y, Sato T, Asahara H*	Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud.	PLoS One	3;12(5)	e0175673	2017	10.1371/journal.pone.0175673
									(3)	Kataoka K, Matsushima T, Ito Y, Sato T, Yokoyama S, Asahara H*.	Bhlha9 regulates apical ectodermal ridge formation during limb development.	Journal of Bone and Mineral Metabolism	36(1)	64-72	2018	10.1007/s00774-017-0820-0

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
31	56020	整形外科学関連	イントロン型マイクロRNAとその宿主遺伝子の関連性の解明 RNAとして機能するマイクロRNAとそのホスト遺伝子であるタンパク発現のどちらが重要か、従来は不明であった。本研究では、Wwp2とmiR-140をそれぞれ特異的に欠損したマウスを作成した。その結果、miR-140のみが頭蓋骨の発達に重要な働きをもつことを確認することができた。これらの結果は、過去の遺伝子改変マウスを用いた研究結果の解釈に警鐘を鳴らす世界で初の例となる。	SS	S	【学術的意義】 本研究では、ジーントラップ法で解決できなかった宿主遺伝子とイントロン型マイクロRNAのいずれが重要であるかという課題を、CRISPR/Cas9法で解決した。本研究は、Top JournalであるNature Cell Biology誌(IF=17.73)に掲載され、閲覧数936回を数えた。また、関連論文をBlood Advance、The Journal of Biochemistryに掲載された。本研究は学術的に高く評価され、日本骨代謝学会の学術賞を獲得した。また、Japan Bone Academy2019、 Stem Cell, Growth Factor Signaling and Bone Biology（杭州、2019）において、国際招聘講演を行なった。さらに、本研究成果は、新学術領域「ノンコーディングRNAネオタクソノミ」計画班採択に貢献した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究の結果は、社会的に注目の集まるゲノム編集技術を用いることでより精度の高い知見を得ることができる可能性を示し、今後のゲノム編集研究に重要な知見を与えた。タンパクをコードするホスト遺伝子ではなく、イントロンにあるマイクロRNAにフェノタイプを起こす機能がある例を世界で初めて示し、疾患の解析や治療法開発に大きな情報を与えた点で、社会的な意義は大きい。また、日本骨代謝学会における学術賞タイトル「転写からRNA階層を包括した骨・軟骨形成と代謝における遺伝子発現制御機構の解明」は、その社会的意義も評価されたものであり、多くのメディアにも取り上げられた。	23-3-27		(1)	Inui M*, Mokuda S, Sato T, Tamano M, Takada S, Asahara H*.	Dissecting the roles of miR-140 and its host gene.	Nature Cell Biology	20(5)	516-518	2018	10.1038/s41556-018-0077-4
									(2)	Mitsumura T, Ito Y, Chiba T, Matsushima T, Kurimoto R, Tanaka Y, Kato T, Uchida K, Ito T, Yamamoto K, Eishi Y, Kitagawa M, Miyazaki Y, Inase N, Asahara H*.	Ablation of miR-146b in mice causes hematopoietic malignancy.	Blood Advance	11;2(23)	3483-3491	2018	10.1182/bloodadvances.2018017954
									(3)	Uchida Y, Chiba T, Kurimoto R, Asahara H*	Post-transcriptional regulation of inflammation by RNA binding proteins via cis-elements of mRNAs.	The Journal of Biochemistry	166(5)	375-382	2019	10.1093/jb/mvz067
32	55010	外科学一般および小児外科学関連	新たな研究手法開発により乳がん抑制機能に重要なmicroRNA-34aの標的遺伝子を同定 本研究では、タンパク質レベルでの発現変化を測定できるルシフェラーゼアッセイをベースにした、短期間かつ効率的にmicroRNAの標的遺伝子を同定する手法を開発した。この手法を用いて、がん抑制に重要なmiR-34aの標的遺伝子の同定を試みた結果、既報の遺伝子に加え、GFRA3、FAM76A、REM2、CARKL の新規遺伝子を同定できた。GFRA3 は乳がん増悪化に関わる重要な遺伝子である。	SS	S	【学術的意義】 本研究では、短期間でかつ効率的にマイクロRNA の標的遺伝子を同定する新しい手法を開発した。また、この手法を用いてmiR-34aの標的遺伝子の同定を試み、新たなターゲットを同定し、乳がんとの関連を明らかにした。これらの研究は、Top JounalであるPNAS誌(IF=9.504)に掲載され、閲覧数7981回にも及ぶ。また、関連論文をiScience (IF=5.8)とNature Communication (IF=11.878)に掲載した。後者は、閲覧数3902回にも及ぶ。これらの研究は、学術的に高く評価され、Salk Institute Symposium (2018), Naito Conference (2017)をはじめ、多数の国際学会での招聘講演を行うに至った。また、新学術領域「ノンコーディングRNAネオタクソノミ」計画班の採択に貢献した。 【社会、経済、文化的意義】 今回同定した新たな miR-34a の標的遺伝子の中で、GFRA3 は乳がんの増悪化に関わる遺伝子であり、乳がんの病態解明や治療開発を通して社会に貢献することが期待される。さらに、本手法によるマイクロRNA標的遺伝子の新たな同定法の開発により、がんやその他の疾患の病態解明に寄与することが期待され、社会的な意義は大きい。本研究は、「新たな研究手法開発により乳がん抑制機能に重要なmicroRNA-34aの標的遺伝子を同定」として日経産業新聞（2017年4月）に紹介された。また、社会的意義の高さから北海道大学でのJAJ RNA(2018)などの国際学会の招待を受け、新学術領域計画班の採択にも貢献した。	23-3-28		(1)	Ito Y, Inoue A, Seers T, Hato Y, Igarashi A, Toyama T, Taganov K, Boldin M, Asahara H*.	Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	114(15)	3927-3932	2017	10.1073/pnas.1620019114
									(2)	Kita M, Nakae J, Kawano Y, Asahara H, Takemori H, Okado H, Itoh H.	Zfp238 regulates the thermogenic program in cooperation with Foxo1.	iScience	22;12	87-101	2019	10.1016/j.isci.2019.01.005
									(3)	Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, Itoh S, Okazaki Y, Terai A, Kubota T, Yamashita S, Nakatsukasa K, Kamura T, Iwayama K, Tokuyama K, Kiyonari H, Furuta Y, Shibahara J, Fukayama M, Enooku K, Okushin K, Tsutsumi T, Tateishi R, Tobe K, Asahara H, Koike K, Kadowaki T, Ueki K.	Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism.	Nature Communications	27;10(1)	947	2019	10.1038/s41467-019-08591-6
33	56020	整形外科学関連	骨の形作りの分子メカニズムの解明 軟骨組織の発生と恒常性維持機構の新しい分子メカニズムを解明することで、先天性骨系統疾患や関節炎の病態の理解、診断、将来的な治療法開発に貢献した。	SS		本研究では、からだの形づくりの基本となる分子メカニズムを、比較発生学や新しいエピジェネティックス機構などから明らかにすることで、先天性骨系統疾患の病態にまで迫った。これらの研究は、Top JournalであるDevelopmental Cell誌(IF=9.19)に掲載された。また、関連論文は、Scientific Reports誌[IF=4.011 (2019) 、4.122 (2017)]に掲載され、各々閲覧数が1084回、334回に及んだ。学術的意義が評価され、2017年日本骨代謝学会 日本骨代謝学会学術賞につながった。また、SOX meeting (2019)、ゴードンリサーチカンファレンス (2019)など多数の国際学会で招待講演を行った。さらに、薬事日報（2018年）など多数のメディアに取り上げられた。	23-3-29		(1)	Mochizuki Y, Chiba T, Kataoka K, Yamashita S, Sato T, Kato T, Takahashi K, Miyamoto T, Kitazawa M, Hatta T, Natsume T, Takai S, Asahara H*.	Combinatorial CRISPR/Cas9 Approach to Elucidate a Far-Upstream Enhancer Complex for Tissue-Specific Sox9 Expression.	Developmental Cell	46(6)	794-806.e6	2018	10.1016/j.devcel.2018.07.024
									(2)	Yamashita S#, Kataoka K#, Yamamoto H#, Kato T, Hara S, Yamaguchi K, Renard-Guillet C, Katou Y, Shirahige K, Ochi H, Ogino H, Uchida T, Inui M, Takada S, Shigenobu S*, Asahara H*.	Comparative analysis demonstrates cell type-specific conservation of SOX9 targets between mouse and chicken.	Scientific Reports	9(1)	12560	2019	10.1038/s41598-019-48979-4
									(3)	Hasei J, Teramura T, Takehara T, Onodera Y, Horii T, Olmer M, Hatada I, Fukuda K, Ozaki T, Lotz M, Asahara H*.	TWIST1 induces MMP3 expression through up-regulating DNA hydroxymethylation and promotes catabolic responses in human chondrocytes.	Scientific Reports	7	42990	2017	10.1038/srep42990

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
34	56020	整形外科学関連	椎間板線維輪・歯根膜の恒常性を維持する遺伝子とその分子メカニズムの解明 転写因子Mkxがヒトやマウスの椎間板や歯根膜において強く発現すること、Mkx が成熟後の椎間板や歯根膜の恒常性維持に重要な因子であることを初めて見出した。更に、この転写因子Mkx の発現を人為的に制御することで、間葉系幹細胞から腱細胞の分化誘導に成功した。これをマウス椎間板変性モデルの椎間板線維輪内に移植すると、そこに豊富なⅠ型コラーゲン線維を形成し、健常組織に近い物性をもつことも確認した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、転写因子Mkxが椎間板および歯根膜の形成と維持に重要であることを明らかにした。成果１は、Nature Communications誌(IF=12.12)に掲載され、閲覧数1012回、被引用回数30回に及ぶ。また成果２は、Development誌（IF=5.413）に掲載され、閲覧数3334回にも及ぶ。さらに、成果３は、Journal of Bone and Mineral Research（IF=2.808）に掲載された。これらの成果により、2017年の日本骨代謝学会学術賞を受賞した。また、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演、Oregon Health and Science Universityでの招待講演など国内外で多数の招待講演を行った。さらに、大型グラントであるAMED-CRESTの採択に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 椎間板ヘルニアを含む整形外科、歯学系の疾患の病態を解明し、その医療応用への可能性を示した点で社会的な意義が大きい。本研究をもとに、今後、脊椎椎間板ヘルニアを始めとした椎間板の病気が引き起こす腰痛や、下肢痛に対して椎間板再生という新しい治療が開発されることが期待される。また、慢性歯周炎における歯周組織の効果的な再生法開発は、歯科臨床における大きな課題となっているため、 本研究が与える基盤とインパクトは大きい。実際に、「転写因子Mkxの歯根膜における機能解明」-歯根膜恒常性維持の新たなメカニズム-として日経産業新聞（2017年2月）に紹介された。また、2017年の日本骨代謝学会学術賞の受賞は社会的インパクトを物語るものであり、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演など国内外の多数の講演依頼も社会的反響の大きさを反映したものである。	23-3-30		(1)	Nakamichi R, Ito Y, Inui M, Onizuka N, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Mori M, Inagawa M, Ichinose S, Lotz M, Sakai D, Masuda K, Ozaki T, Asahara H*.	Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs.	Nature Communications	7	12503	2016	10.1038/ncomms12503
									(2)	Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Moriyama K, Asahara H*.	The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament.	Development (Cambridge)	144(2)	313-320	2017	10.1242/dev.135798
									(3)	Asahara H*, Inui M, Lotz M.	Tendons and Ligaments: Connecting Developmental Biology to Musculoskeletal Disease Pathogenesis.	Journal of Bone and Mineral Research	32(9)	1773-1782	2017	10.1002/jbmr.3199
35	56020	整形外科学関連	ノックアウトラットの作製により腱・靭帯が骨化する病態を解明 腱・靭帯の損傷や疾病の完全かつ早期の治癒は未だ困難である。我々は腱・靭帯の再生の要となる遺伝子Mohawk (Mkx)を同定していたが、遺伝子改変マウスではサイズが小さいため、十分な生理学的、分子生物学的、組織学的な研究を行うことが困難であった。本研究では、ノックアウトラットを作成するという世界的にも先進的な手法を用いて、Mkxという遺伝子の異常が腱の病的な骨化に至ることを見出した。	SS	SS	【学術的意義】 ノックアウトラットを作成することで、今まで困難であった生理学的、分子生物学的な解析を行った研究成果はこれが世界で初めてである。これらの研究は、PNAS誌(IF=9.661)に掲載され、ノックアウトラットの写真が表紙を飾った。また、関連論文Molecular and Cellular Biology誌(IF=4.398)、Nature Biotechnology誌(IF=35.724)に掲載された。後者は、ロボティクスに関した研究でもある。これらの成果が評価され、2017年日本骨代謝学会学術賞を受賞した。また、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演、ペンシルバニア大での招待講演(2019年) など国内外で多数の招待講演を行った。さらに、大型グラントであるAMED-CRESTの採択に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は力学的刺激（メカノ刺激）が生体の中でどのように伝わるかという医学・生物学の大きなテーマに新しい理解を与えた。また、マウスを用いた研究の限界を打ち破り、ラットなどを用いたより生理学的な医学研究への突破口となることも期待される。さらに、遺伝子Mkxを用いた、腱・靭帯の傷害や疾病の診断・治療の開発や、人工靭帯の作製など再生医療への応用が期待され、社会的な意義は大きい。「腱・靭帯が骨化する病態を解明」として日経産業新聞（2016年7月4日）に紹介された。また、「深層断面／ゲノム編集、活用進む-狙った遺伝子、高効率に改変」として日刊工業新聞（2016年8月26日）に紹介された。これらの社会的な意義も評価されて、2017年日本骨代謝学会学術賞を受賞した。論文注目度の指標であるAltmetrixは、成果１で42、成果３に至っては 120に達している。	23-3-31		(1)	Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Oyaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz M, Okawa A, Asahara H*.	Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	113(28)	7840-5	2016	10.1073/pnas.1522054113
									(2)	Kayama T, Mori M, Ito Y, Matsushima T, Nakamichi R, Suzuki H, Ichinose S, Saito M, Marumo K, Asahara H*	Gtf2ird1-Dependent Mohawk Expression Regulates Mechanosensing Properties of the Tendon.	Molecular and Cellular Biology	31;36(8)	1297-309.	2016	10.1128/MCB.00950-15
									(3)	Yachie N, Takahashi K, Katayama T, Sakurada T, Kanda GN, Takagi E, Hirose T, Katsura T, Moriya T, Kitano H, Tsujii J, Shiraki T, Kariyazaki H, Kamei M, Abe N, Fukuda T, Sawada Y, Hashiguchi Y, Matsukuma K, Murai S, Sasaki N, Ipposhi T, Urabe H, Kudo T, Umeno M, Ono S, Miyauchi K, Nakamura M, Kizaki T, Suyama T, Hatta T, Natsume T, Ohta T, Ozawa Y, Ihara S, Tamaki S, Antezana E, Garcia-Castro A, Perret JL, Ishiguro S, Mori H, Evans-Yamamoto D, Masuyama N, Tomita M, Katayama T, Matsumoto M, Nakayama H, Shirasawa A, Shimbo K, Yamada N, Nakayama KI, Shimizu T, Saya H, Yamashita S, Matsushima T, Asahara H, Eguchi H, Mikamori M, Mori M., Natsume T	Robotic crowd biology with Maholo LabDroids.	Nature Biotechnology	11;35(4)	310-312	2017	10.1038/nbt.3758

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	文化的意義、社会、経済、	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
36	56020	整形外科学関連	滑膜幹細胞による半月板再生医療の開発 近年、変形性膝関節症と半月板機能不全との関係が注目され、半月板切除術に代わる新しい治療法が熱望されている。本研究では、膝関節の滑膜に由来する幹細胞を損傷した半月板に移植する再生医療を開発し、2019年に医師主導治験を完了した。現在、再生医療等製品の製造販売承認申請の手続きを進めている。	S	SS	【学術的意義】 5名の半月板損傷患者を対象とした臨床研究において、半月板縫合と滑膜幹細胞移植を組み合わせた治療により、半月板修復が促進され、全ての症例において、1年後の臨床スコアとMRI評価が改善したことを明らかにした論文である。本論文は整形外科領域の再生医療に関して評価の高い国際誌であるCell Transplantion誌(IF=3.477)、Stem Cell Research and Therapy誌(IF=4.627)、Journal of Orthopaedic Science(IF=1.257)などに掲載され、成果２は閲覧数が1222回に至っている。国内で承認された再生医療等製品は7製品のみと少ないことから、細胞移植後の中期予後を含めて報告した本論文は、再生医療等製品の早期承認を後押しする重要な根拠資料となりうる。 【社会、経済、文化的意義】 膝関節の滑膜に由来する幹細胞を損傷した半月板に移植する再生医療を開発し、2019年に医師主導治験を完了した。2019年3月には富士フイルム株式会社と半月板損傷を対象とした、世界初の自家間葉系幹細胞移植技術に関する特許ライセンス契約を締結した。企業との提携により、早期実用化に向けた取り組みが加速され、再生医療による半月板温存治療の実現が期待される。具体的には、再生医療等製品の製造販売承認申請の手続きを進めている。			(1)	Sekiya I, Koga H, Otabe 1, Nakagawa Y, Katano H, Ozeki N, Mizuno M, Horie M, Kohno Y, Katagiri K, Watanabe N, Muneta T.	Additional Use of Synovial Mesenchymal Stem Cell Transplantation Following Surgical Repair of a Complex Degenerative Tear of the Medial Meniscus of the Knee: A Case Report.	Cell Transplantion	July		2019	10.1177/0963689719863793
									(2)	Mizuno M, Katano H, Mabuchi Y, Ogata Y, Ichinose S, Fujii S, Otabe K, Komori K, Ozeki N, Koga H, Tsuji K, Akazawa C, Muneta T, Sekiya I.	Specific markers and properties of synovial mesenchymal stem cells in the surface, stromal, and perivascular regions	Stem Cell Research and Therapy	9(1)	123	2018	10.1186/s13287-018-0870-9
									(3)	Katano H, Koga H, Ozeki N, Otabe K, Mizuno M, Tomita M, Muneta T, Sekiya I	Trends in isolated meniscus repair and meniscectomy in Japan, 2011-2016	Journal of Orthopaedic Science	23(4)	676-681	2018	10.1016/j.jos.2018.04.003
37	48020	生理学関連	骨を基軸とする代謝ネットワークの解明 骨組織を中心に、自律神経系、感覚神経系、エネルギー代謝との多臓器間の代謝コミュニケーションを代謝ネットワークとして捉え、骨によるエネルギー代謝制御機構、骨代謝の臓器横断的調節機構の解明を通じて、「骨を基軸とする代謝ネットワーク」の分子基盤の解明を行った。	S	SS	【学術的意義】 不動性骨粗鬆症を対象に、臓器間ネットワークとして交感神経系や感覚神経系による骨代謝調節機構に着目し、新たなパラダイム「神経と骨のネットワーク」を提唱した。これらの研究は、Journal of Bone and Mineral Research誌(IF=6.284)、Journal of Infectious Diseases誌(IF=5.186)、International Journal of Molecular Sciences誌(IF=4.183)などに掲載された。成果１は、被引用回数28回に至る。 【社会、経済、文化的意義】 寝たきりの高齢者における不動性骨粗鬆症は、社会的、医学的に大きな問題である。そこで、交感神経系や感覚神経系による骨代謝調節機構に世界に先駆けて着目し、新たなパラダイム「神経と骨のネットワーク」を提唱した。AMED-CREST「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」に採択され、メカニカルストレス、時計遺伝子、ノンコーディングRNAなど骨代謝の恒常性維持に重要な因子を明らかにした。また宇宙航空研究開発機構（JAXA）の国際宇宙ステーション「きぼう」を利用した加齢関連研究（戦略的研究募集区分で採択）では2018年より共同研究を開始し、2021年頃に宇宙へのマウス打ち上げが実現する予定である。成果１は、論文注目度の指標であるAltmetrixが28に達し、高い注目を集めている。			(1)	Xu C, Ochi H, Fukuda T, Sato S, Sunamura S, Takarada T, Hinoi E, Okawa A, Takeda S	Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice	Journal of Bone and Mineral Research	31･7	1344-1355	2016	10.1002/jbmr.2803
									(2)	Hirakawa H, Gatanaga H, Ochi H, Fukuda T, Sunamura S, Oka S, Takeda S, Sato S	Antiretroviral therapy containing HIV protease inhibitors enhances fracture risk by impairing osteoblast differentiation and bone quality	Journal of Infectious Diseases	215･12	1893-1897	2017	10.1093/infdis/jix246
									(3)	Supakul S, Yao K, Ochi H, Shimada T, Hashimoto K, Sunamura S, Mabuchi Y, Tanaka M, Akazawa C, Nakamura T, Okawa A, Takeda S, Sato S	Pericytes as a source of osteogenic cells in bone fracture healing	International Journal of Molecular Sciences	20･5	pii: E1079	2019	10.3390/ijms20051079
38	48020	生理学関連	がん細胞由来分泌型マイクロRNAによる骨転移微小環境制御機構の解明 近年、細胞間・臓器間のシグナル伝達因子としての分泌型miRNAが着目されている。本研究では、骨転移病変においてがん細胞が分泌するmiRNAによる骨代謝制御機構についての検討を行った。その結果、がん細胞が分泌するmiRNAががん種特有の骨転移病変を誘導することを世界に先駆けて明らかにした。	SS		がんの骨転移は進行すると痛みや骨折などを引き起こし、がん患者のQOLを著しく低下させるため、その分子機構の解明と新たな治療法の開発は重要である。本研究は、骨転移病変の形成が、がん細胞から分泌されるmiRNAによって誘導されることを世界に先駆けて明らかにした研究であり、さらなる骨転移の分子機構の解明やmiRNAを標的とする新たな骨転移治療法の開発につながると期待される。本研究の成果は国際科学誌Proc Natl Acad Sci USA（IF＝9.58）に掲載され、日経産業新聞、日刊工業新聞、科学新聞など広く社会に紹介された。本論文は、注目度の指標であるAltmetricが59に達し、全論文のtop5%の注目を集めた。	23-3-32		(1)	Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, Kosaka N, Mabuchi Y, Fukuda T, Yao K, Kanda H, Ae K, Okawa A, Akazawa C, Ochiya T, Futakuchi M, Takeda S, Sato S	Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	115･9	2204-2209	2018	10.1073/pnas.1717363115
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
39	48010	解剖学関連	整形外科学領域における解剖学的基盤構築（運動器の臨床解剖学） 解剖学的解析により、肩鎖関節の靭帯構造を明らかにし、その力学的な関わりを考察し、整形外科的な外傷の診断・治療に大きく貢献した。また、股関節周囲の構造（中殿筋・股関節包）を解析し、これまでに行われてきた診断や手術法の問題点を明らかにし、関節外科の進歩に貢献した。	S	S	【学術的意義】 本研究では、解剖学的解析により、肩鎖関節の靭帯構造を明らかにした。基礎的な解剖学的研究であるにも関わらず、スポーツ医学のTop JournalであるAmerican Journal of Sports Medicine（IF＝5.673）ならびに整形外科学分野においてImpactの大きいJournal of Bone and Joint Surgery（IF＝4.718）に２報掲載された。靭帯組織の詳細な解析は、手術を含む治療法の検討にも大きな影響を与えることから、その学術的意義が高い。これらが評価され、第10回JOSKAS （2018）、第23回臨床解剖研究会（2019）で招待講演を行った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は、診断・治療とくに手術開発などに大きな影響を与えることから、その社会的な意義は大きい。即ち、肩鎖関節は、手術後の不安定性が高まることが知られており、靭帯構造に合わせた手術を行うことで、治療効果を高めることができる。また、日本人に多い先天性股関節脱臼や、股関節の臼蓋形成不全のときの手術療法に股関節鏡が多く用いられるようになってきた。しかし、股関節鏡を用いた手術療法後に、急速に臼蓋の急速な不安定が生じ、時として人工股関節置換術を施行しなくてはいけないような例が出てきた。これらがどのようにして起こるかということを解析することで、人工股関節を用いなくてもよいようにできるかもしれない。それによって、社会的にも経済的にも影響が大きいと考えられる。			(1)	Nakazawa M, Nimura A, Mochizuki T, Koizumi M, Sato T, Akita K.	The Orientation and Variation of the Acromioclavicular Ligament: An Anatomic Study.	American Journal of Sports Medicine	44	2690-2695	2016	10.1177/0363546516651440
									(2)	Tsutsumi M, Nimura A, Honda E, Utsunomiya H, Uchida S, Akita K.	An Anatomical Study of the Anterosuperior Capsular Attachment Site on the Acetabulum.	Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume	101	1554-1562	2019	10.2106/JBJS.19.00034
									(3)	Tsutsumi M, Nimura A, Akita K.	The Gluteus Medius Tendon and Its Insertion Sites: An Anatomical Study with Possible Implications for Gluteus Medius Tears.	Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume	101	177-184	2019	10.2106/JBJS.18.00602
40	56060	眼科学関連	病的近視関連病態の理解の集大成 病的近視の最大の特徴である後部ぶどう腫という強膜の変形について、その病態、頻度、発生メカニズム、病理所見、臨床的意義について集大成した。さらに、病的近視患者の失明原因として最も多い、近視性黄斑部新生血管に対し、その診断方法、治療方針のgold standardを確立した。	SS	SS	【学術的意義】 成果１は、病的近視の本態というべき後部ぶどう腫に関して集大成した論文であり、眼科関連で最も評価の高いProgress in Retinal and Eye Research（IF=11.768)に報告した。成果２は、近視性黄斑部新生血管に対し、エビデンスをもとにgold standardを示した論文であり、Progress in Retinal and Eye Research（IF=11.768)に報告し、被引用回数が21回に及んだ。また、関連する成果３もOphthalmology(IF=7.732)に報告した。これらの成果が評価され、American Academy of Ophthalmology (2018)をはじめ多数の国際学会で招待講演を行っている。また、2019年国際近視学会を主催したほか、アメリカ眼科学会の近視タスクフォースのメンバーやWHOの委員に選任された。 【社会、経済、文化的意義】 中高年の失明原因として頻度が高い病的近視の早期診断、早期治療法を確立することにより、失明の減少によるクオリティ・オブ・ライフの向上や医療費の削減など社会・経済効果に大いに影響を与えた。これらの成果が社会的に高く評価され、American Academy of Ophthalmology (2018)やWOC (Barcelona 2018)での招待講演に繋がった。また、本成果をもとに、WHOの委員として、近視の予防に関する提言をまとめあげたほか、シンガポールの近視センター立ち上げた。2019年には日本初となる先端近視センターを立ち上げ、プレスリリースを行い、NHKクローズアップ現代をはじめ様々なメディアで報道された。	23-3-33		(1)	Ohno-Matsui K, Jonas JB.	Posterior staphyloma in pathologic myopia.	Progress in Retinal and Eye Research	70	99-109	2018	10.1016/j.preteyeres.2018.12.001
									(2)	Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Gemmy Cheung CM.	Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia.	Progress in Retinal and Eye Research	63	92-106	2018	10.1016/j.preteyeres.2017.10.005
									(3)	Fang Y, Du R, Nagaoka N, Yokoi T, Shinohara K, Xu X, Takahashi H, Onishi Y, Yoshida T, Ohno-Matsui K.	OCT-Based Diagnostic Criteria for Different Stages of Myopic Maculopathy	Ophthalmology	126(7)	1018-1032	2019	10.1016/j.ophtha.2019.01.012
41	50020	腫瘍診断および治療学関連	大腸癌の治療法選択の根拠となる予後予測因子の同定 ステージ2および3大腸癌の予後予測因子を同定し、補助化学療法が真に必要な症例群が明らかにした。即ち、（1）はSACURA試験に登録された2000例の解析で、ステージ2大腸癌の病理学的所見Buddingの程度が患者の予後を反映していることを示した。（2）は多施設共同研究SUNRISE試験の結果で、1500症例の大腸癌標本を用いて12の遺伝子発現の多寡により患者の予後予測ができることを示した。	SS		成果１では、大腸癌の予後予測因子が同定され、補助化学療法が真に必要な症例群を解析できたことより、高い学術的評価を得た。その結果、高インパクトの専門誌であるJournal of Clinical Oncology(2019年IF=28.245）に掲載された。また、本SACURA試験は多施設共同研究であるが、本学の特任教授が主任研究者であり、測定研究事務局も本学が務めた。これらが評価され、Treatment continuum & patient complience’2019 (India)をはじめ、多数の国際招待講演を行なった。さらに、12の遺伝子発現により大腸癌の予後予測を行う方法の有用性を記した成果２も学術的に高く評価され、Journal of Clinical Oncology（2016年IF=24.008） に掲載された。	23-3-34		(1)	Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsuda C, Nakamoto Y, Kotake M, Kurachi K, Egawa T, Yasumasa K, Murata K, Ikawa O, Shinji S, Murotani K, Matsui S, Teramukai S, Tomita N, Sugihara K; SACURA Study Group	Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial.	Journal of Clinical Oncology	37	1886-1894	2019	10.1200/JCO.18.02059
									(2)	Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, Yamaguchi K, Muro K, Uetake H, Sato T, Nishina T, Ikeda M, Kato T, Kanazawa A, Kusumoto T, Chao C, Lopatin M, Krishnakumar J, Bailey H, Akagi K, Ochiai A, Ohtsu A, Ohashi Y, Yoshino T.	12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study.	Journal of Clinical Oncology	34	2906-2913	2016	10.1200/JCO.2016.67.0414
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
42	47010	薬系化学および創薬科学関連	高分子のバイオ医薬の血液脳関門通過技術開発 中枢神経系創薬の障害である血液脳関門通過を高分子のバイオ医薬で可能とする技術として血糖変化による Glucose transporter-1のリサイクリングを利用した基盤技術を開発した。抗体医薬のBBB通過は投与量の0.5%未満であるの対して、本技術は6%の通過効率を達成した。さらに、血液脳関門の制御の1連の技術開発としてtight junction制御やBBBの機能制御に関わる技術も開発した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、中枢神経疾患の創薬の課題である血液脳関門の通過に関して、画期的なブレイクスルー基盤技術を開発し、高い学術的評価を得た。これらの成果は、Journal of Controlled Release (IF=7.901)、Nature Communication (IF=12.353)、Scientific Reports (IF=4.011)などの高インパクト誌に掲載された。また、成果２の論文は、閲覧数5799回、被引用回数34回、注目度の指標であるAltmetricも57に達した。さらに、成果３も閲覧数1350回を数えた。これらの学術的評価の高さは、⑴プレスリリース後に、大手新聞、NHKに報道されたこと、⑵本技術で科研費の特別推進、基盤S、AMED脳科学研究戦略推進プログラム融合脳などの３つの億単位のグラントを獲得したことで明らかである。 【社会、経済、文化的意義】 高分子の血液脳関門通過の基盤技術の開発は、抗体医薬や核酸医薬、酵素補充などのタンパク治療など、神経系疾患の創薬に幅広く革新的な意義を有し、医療のみならず経済効果も大きく期待できる。申請した基盤特許は日米中で成立した（米国15/038374等）。この技術の社会実装で医科歯科発ベンチャーのBraizonが設立され、論文発表やベンチャー設立を2017年9月にプレスリリースし、大手新聞、NHKに報道された。さらに、この技術で科研費の特別推進、基盤S、AMED脳科学研究戦略推進プログラム融合脳などの３つの億単位のグラントを獲得し、大手製薬企業　第一三共株式会社との共同研究を行って、実際の創薬研究に発展させている。また、Braizonは米国ボストンにラボを新設するなど、本技術の社会実装に活発に事業展開している。	23-3-35		⑴	Zeniya S, Kuwahara H, Daizo K, Watari A, Kondoh M, Yoshida-Tanaka K, Kaburagi H, Asada K, Nagata T, Nagahama M, Yagi K, Yokota T.	Angubindin-1 opens the blood-brain barrier in vivo for delivery of antisense oligonucleotide to the central nervous system.	Journal of Controlled Release	283	126-134	2018	10.1016/j.jconrel.2018.05.010
									⑵	Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K.	Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain.	Nature Communications	8	1001-1009	2017	10.1038/s41467-017-00952-3
									⑶	Kuwahara H, Song J, Shimoura T, Yoshida-Tanaka K, Mizuno T, Mochizuki T, Zeniya S, Li F, Nishina K, Nagata T, Ito S, Kusuhara H, Yokota T.	Modulation of blood-brain barrier function by a heteroduplex oligonucleotide in vivo.	Scientific Report	8	4377	2018	10.1038/s41598-018-22577-2
43	90120	生体材料学関連	人工細胞足場の創製による損傷脳の再生技術開発 我々の脳は一度損傷すると再生しないと考えられているが、近年、潜在的な再生能力を持っていることが明らかとなってきた。本プロジェクトでは、人工的な細胞足場を独自に創製し、脳が潜在的に持っている再生能力を発揮させ、損傷した脳の再生を促進させることに成功した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究成果は、損傷した脳内に人工細胞足場を移植することで、脳再生が促進されるという画期的な成果である。成果１は、VEGFを足場に結合させて虚血性脳梗塞モデルを改善した報告でAdv Healthc Mater誌（IF=5.609）に掲載された。成果２は、N-cadherinを足場に結合させて小児外傷性脳損傷モデルを改善した報告で、Cell Stem Cell誌（IF=21.464）に掲載された。また、関連論文がChemistry誌（IF=5.16）に掲載された。これらの成果は高く評価されて15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (2018)において、シンポジウムのオーガナイザーを行った。また、複数の特許出願に至ったほか、大型グラントである神奈川県立産業技術総合研究所の戦略的研究シーズ育成事業に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は複数の特許出願に至った（「脳障害の治療用材料、脳障害の治療方法、脳の神経細胞の再生用材料、及び、脳の神経細胞の再生方法」特願2018-147211（日本）、P17-074US（米国）、「ペプチドゲル化剤」特願2019-028845（日本）、PCT出願予定）。これらの独自技術による実用化に向け、神奈川県立産業技術総合研究所の戦略的研究シーズ育成事業にて、人工細胞足場による損傷脳再生という疾患治療法の開発、新産業基盤の創出が進められている。このように、本成果の社会的意義は大である。	23-3-36		⑴	Oshikawa M, Okada K, Kaneko N, Sawamoto K, Ajioka I	Affinity-Immobilization of VEGF on Laminin Porous Sponge Enhances Angiogenesis in the Ischemic Brain	Advanced Healthcare Materials	6	00183	2017	10.1002/adhm.201700183
									⑵	Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K	Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury	Cell Stem Cell	22	128-137	2018	10.1016/j.stem.2017.11.005
									⑶	Ishida A, Watanabe G, Oshikawa M, Ajioka I, Muraoka T.	Glycine Substitution Effects on the Supramolecular Morphology and Rigidity of Cell-Adhesive Amphiphilic Peptides.	Chemistry - A European Journal	25	13523-13530	2019	10.1002/chem.201902083

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
44	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群に対する造血細胞移植の解析 難治稀少免疫疾患(PI3K delta症候群及びSTAT1機能獲得型変異-慢性皮膚粘膜カンジダ症-）に対する造血細胞移植の国内データ及び国際共同データをとりまとめ、最適な移植方法の確立に向けて提言をおこなったもの。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、稀少疾患であるPI3K delta症候群に対する国内の診断・治療、造血細胞移植成績を取りまとめた論文である。Journal of Allergy and Clinical Immunology(IF=14.11)に掲載され、被引用回数は12回、類似論文との引用数を比較するField-weighted Citation Impactは6.51と抜きん出た高値である。本論文は、「稀少な原発性免疫不全症“活性化PI3Kδ症候群（APDS）”23例を診断・解析」としてプレスリリースを行い、新聞等に取り上げられた。成果２も稀少疾患であるSTAT1 GOF CMCDに対する造血細胞移植成績を国際共同研究で取りまとめた研究である。Journal of Allergy and Clinical Immunology(IF=14.11)に掲載され、被引用回数は43回、FWCIは7.60にも至った。 【社会、経済、文化的意義】 稀少疾患に対する最適治療の確立という点、稀少疾患治療開発のモデルになるという点で、社会的意義が高い。これらの成果により、本学は、稀少疾患に対する造血細胞移植の国内外のハブとなっている。この点からも、社会的な意義が大きな研究成果である。	23-3-37		(1)	Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Patients with Activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ Syndrome Type 1.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	143(1)	266-275	2019	10.1016/j.jaci.2018.04.032
									(2)	Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR.	Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain of function signal transducer and activator of transcription 1 mutations.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	141(2)	704-717	2018	10.1016/j.jaci.2017.03.049
									(3)							
45	49020	人体病理学関連	骨髄性腫瘍の病理 本研究では、骨髄性腫瘍を主たる対象とし、マウスを用いた動物実験とヒトの病理検体の臨床病理学的解析を通じて、ヒト疾患の制御に結びつく現象を解析した。特に、宿主要因（本来造血細胞が持っている宿主特異的性格や造血幹細胞nicheを含む造血環境）と造血幹細胞、腫瘍細胞、腫瘍幹細胞の相互作用の重要性に注目して解析を行った。	SS		『骨髄性腫瘍の病理』は、第107回日本病理学会総会の宿題報告として採択され、発表を行った。これにより本研究は日本病理学賞を受賞した。受賞にあたり、国内外における学術的評価の高い卓越した業績であること、病理学領域における体系的かつ蓄積された研究成果であること、その課題のもつ重要性や将来性などが優れていることなどに高い評価が与えられた。また、宿題報告担当者として病理学会員に呈示したいperspectiveが優れている点も高く評価された。本研究の概要のまとめの内容はInvited ReviewとしてPathology International 誌（成果２）に発表した。個々の研究成果は、血液系の高インパクト誌であるBlood（IF=15.132)とPathology（IF=2.709)に掲載された。	23-3-38		(1)	Tsuyama N, Sakata S, Baba S, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, Yokoyama M, Terui Y, Hatake K, Kitagawa M, Ishizuka N, Tomita N, Takeuchi K.	BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation.	Blood	130(4)	489-500	2017	10.1182/blood-2016-12-759621
									(2)	Kitagawa M, Kurata M, Onishi I, Yamamoto K.	Bone marrow niches in myeloid neoplasms.	Pathology International	70	63-71	2019	10.1111/pin.12870
									(3)	Kirimura S, Kurata M, Nakagawa Y, Onishi I, Abe-Suzuki S, Abe S, Yamamoto K, Kitagawa M.	Role of microRNA 29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukemia.	Pathology	43(3)	233-241	2016	10.1016/j.pathol.2016.02.003
46	46010	神経科学一般関連	近赤外光によるオプトジェネティクス技術開発 心理学の教科書を書き換えるとも言われるオプトジェネティクス技術では、可視光に応答するタンパク質を利用するため、光源を脳内に設置せざるを得なく、非侵襲的なオプトジェネティクス技術の開発が望まれている。本プロジェクトでは、生体透過性に優れる長波長を短波長に変換するアップコンバージョン分子を用いて、近赤外光でオプトジェネティクスを実現化する技術開発に成功した。	SS		本研究成果は、太陽電池や光触媒での応用が期待されているアップコンバージョン分子を水中で機能化させ、オプトジェネティクスに応用した世界初の研究成果である。本成果はAngew Chem Int Ed Engl誌（2018年度インパクトファクター12.26）に掲載され、プレスリリースもされた。	23-3-39		(1)	Sasaki Y, Oshikawa M, Bharmoria P, Kouno H, Hayashi-Takagi A, Sato M, Ajioka I, Yanai N, Kimizuka N.	Near-infrared optogenetic genome engineering based on photon upconversion hydrogels	Angewandte Chemie - International Edition	58	17827-17833	2019	10.1002/anie.201911025
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
47	53020	循環器内科学関連	心房細動のゲノム解析国際共同研究 本研究は高齢社会において「寝たきり」「認知症」の主要原因となっている心房細動のゲノム解析を国際共同研究の形で行ったものである。日本人の心房細動患者を対象としてゲノムワイド関連解析研究を施行し、新たに6箇所の関連遺伝子を同定した。	SS	SS	【学術的意義】 心房細動のゲノム解析において、人種間の遺伝的背景の多様性を考慮し、まず成果１では日本人集団のみを解析し、成果２、３では欧米人集団で解析を行った。成果１は、責任著者として結果をまとめNature Genetics(2017年IF=25.125)に掲載した。論文閲覧数948回、被引用回数48回に及ぶ。成果２、３は、日本チームをまとめ、Nature Genetics(2018年IF=25.455, 2017年IF=25.125)に掲載した。各々の論文閲覧数は4971回、1483回、被引用回数71回、99回に及ぶ。新たに同定された関連遺伝子は、神経系回路形成に重要な軸索形成に関与する遺伝子群であることなど、学術的に興味深い結果を得た。これらの成果が認められ、大型グラントであるAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は、心房細動の原因遺伝子を網羅的に明らかにした研究であり、診断や治療において有用性を発揮することより、高い社会的意義がある。本成果はプレスリリースされ、新聞各紙に取り上げられた。また、social mediaでの関心の高さを示すAltmetric値が、成果１、２、３で各々39, 165, 61といずれも高い値を示し、一般的な関心の高さがうかがえた。本成果は、2019年度のAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業　基盤技術開発プロジェクト「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」に採択され、社会実装を目指している点も社会的に評価される。	23-3-40		(1)	Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T.	Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population	Nature Genetics	49(6)	953-958	2017	10.1038/ng.3842
									(2)	Roselli C, Chaffin MD, Tanaka T, Lunetta KL, Ellinor PT.ほか213名	Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation	Nature Genetics	50	1225-1233	2018	10.1038/s41588-018-0133-9
									(3)	Christophersen IE, Rienstra M, Tanaka T, Lubitz SA, Ellinor PT.ほか157名	Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation	Nature Genetics	49(6)	946-952	2017	10.1038/ng.3843
48	56040	産婦人科学関連	Y染色体遺伝子Zfy1、Zfy2の精子形成における相補的で多段階にわたる機能を解明 Y染色体は雄にしか存在せず、精子形成において重要な役割を担っているが、その構造上の特殊性から、遺伝子機能解析が十分に進んでいなかった。我々は、ゲノム編集技術を改良することで Zfy1 ノックアウトマウス、Zfy2 ノックアウトマウス、両者のダブルノックアウトマウスを高効率に作製することに成功した。 結果、Zfy1 と Zfy2 が相補的に精子形成を多段階に制御していることが明らかになった。	S	S	【学術的意義】 本研究は、Zfy1 と Zfy2 が相補的に精子形成を多段階に制御していることを明らかにしたもので、成果１はPLoS Genetics(2017年IF=5.540) に掲載し、被引用回数16回、閲覧数が10346回にも及んだ。関連する成果２もPLoS Genetics(2016年IF=6.100) に掲載し、被引用回数16回、閲覧数が5299回に及んだ。成果３は、Human Molecular Genetics(IF=4.902)に掲載された。これらの成果が学術的に高く評価され、ペンシルバニア大での招待講演(2019年) 、JAJ RNAでの招待講演（北海道大学2018年）など、国内外で招待講演を多数行った。 【社会、経済、文化的意義】 男性不妊の原因はまだ不明な症例が多い。ヒトにはホモログと して ZFY が Y 染色体上に存在しており、不妊症との関連において、今後の更なる研究が不妊症などの原因解明へとつながることが期待される。「Y染色体遺伝子Zfy1、Zfy2の精子形成における相補的で多段階にわたる機能を解明」として日経新聞（2017年2月27日）に紹介された。	23-3-41		(1)	Nakasuji T, Ogonuki N, Chiba T, Kato T, Shiozawa K, Yamatoya K, Tanaka H, Kondo T, Miyado K, Miyasaka N, Kubota T, Ogura A, Asahara H*.	Complementary Critical Functions of Zfy1 and Zfy2 in Mouse Spermatogenesis and Reproduction.	PLoS Genetics	13(1)	e1006578	2017	10.1371/journal.pgen.1006578
									(2)	Naito M, Mori M, Inagawa M, Miyata K, Hashimoto N, Tanaka S, Asahara H*.	Dnmt3a Regulates Proliferation of Muscle Satellite Cells via p57Kip2.	PLoS Genetics	14;12(7)	e1006167	2016	10.1371/journal.pgen.1006167
									(3)	Saito T, Hara S, Kato T, Tamano M, Muramatsu A, Asahara H, Takada S.	A tandem repeat array in IG-DMR is essential for imprinting of paternal allele at the Dlk1-Dio3 domain during embryonic development.	Human Molecular Genetics	15;27(18)	3283-3292	2017	10.1093/hmg/ddy235
49	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の粘膜再生機構及び再生医療開発に関する研究 本学の再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、"胎児腸上皮"に関する新たな病態を解明した。	SS	S	【学術的意義】 腸管の発生に関する解析は、個体発生のメカニズム解明ならびに発癌機構や再生機構の理解のベースになる点で重要なテーマである。本研究は、世界で初めて腸管発生の詳細な経過を明らかにしたもので、Nature誌(IF=43.07)に掲載された。短期間ながら、閲覧数が21000回、被引用回数が10回に至る。本研究が高く評価され、Asian Conference Crohn and Colitis(Taipei, 2019) 、Asian Pacific Digestive Week (Kolkata, 2019) で国際招待講演を依頼された。また、Keystone symposium (Vancouver, 2020)においては、Scholarshipに採択された。さらに、大型グラントである、AMED幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、科学研究補助金基盤研究Bに採択された。 【社会、経済、文化的意義】 胎生期の腸上皮細胞に等しく備わった幹細胞への成熟能力を見出した本研究は、再生医療開発において重大な成果として社会的に注目された。論文の注目度等の指標であるAltmetric値は132まで達した。本研究は、日経新聞や日経メディカル等のメディアで報道されたほか、海外の複数のニュースで配信され欧米で注目された。また、複数の国際招待講演の依頼や大型グラントの採択も、社会的意義の大きさを反映したものである。	23-3-42		(1)	Guiu J, Hannezo E, Yui S, Demharter S, Ulyanchenko S, Maimets M, Jørgensen A, Perlman S, Lundvall L, Mamsen LS, Larsen A, Olesen RH, Andersen CY, Thuesen LL,Hare KJ, Pers TH, Khodosevich K, Simons BD, Jensen KB.	Tracing the origin of adult intestinal stem cells.	Nature	570(7759)	107-111	2019	10.1038/s41586-019-1212-5
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
50	53010	消化器内科学関連	潰瘍性大腸炎の内視鏡評価に対するコンピューター画像支援システムを開発 潰瘍性大腸炎内視鏡画像に対する人工知能(AI)評価を開発した。AIにより潰瘍性大腸炎専門医と同等の内視鏡画像評価が可能となり、また粘膜生検を採取しなくても組織学的評価が可能となった。	SS	S	【学術的意義】 潰瘍性大腸炎の診療においては、下部消化管内視鏡を行い「内視鏡的な寛解」および「組織学的な寛解」を評価することが必須である。本研究では、主観を排除した評価を行うために、潰瘍性大腸炎の内視鏡画像に基づくコンピューター画像支援システムをAI技術を用いて開発し、その精度を世界で初めて前向きに検証した。本研究成果の学術的意義が高いことは、Gastroenterology誌(IF = 20.88)と、著名な国際医学誌に採択・掲載されたことによって裏付けられる。 【社会、経済、文化的意義】 下部消化管内視鏡においては、⑴医師の主観に基づく評価であること、⑵「組織学的な寛解」評価のためには粘膜生検を採取する必要がありそれに伴うコストや合併症が問題であった。本研究では、AIを用いた画像診断によってこれらを解決しようとするものである。将来潰瘍性大腸炎の内視鏡方法や基準が変わりうる研究として社会的意義が非常に高く、本学においてプレスリリースを行った。また、共同研究施設であるソニーIP&S社にて同技術は国内および海外特許申請中であり、臨床への応用が期待されている。	23-3-43		(1)	Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M.	Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients with Ulcerative Colitis.	Gastroenterology			2020	10.1053/j.gastro.2020.02.012
									(2)							
									(3)							
51	53040	腎臓内科学関連	慢性腎臓病の塩分感受性高血圧発症メカニズムの解明 慢性腎臓病では塩分感受性が亢進し治療抵抗性高血圧を呈するがそのメカニズムは不明であった。本研究は、炎症性サイトカインの一つであるTNFαがWNKシグナルを活性化させ、慢性腎臓病の塩分感受性を亢進に関わること明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 高血圧は慢性腎臓病（CKD）に高頻度に合併するが、CKDでは塩分感受性が亢進しているために降圧薬が効きにくい。この原因として、WNKシグナルによるナトリウム-クロライド共輸送体の活性化が関わること、またTNFαがこのWNKシグナルを活性化させることを証明した。これらの研究は腎臓領域の主要雑誌であるKidney Internaional誌（IF=8.395）にcommentary付きで掲載された。また、アメリカ腎臓学会のニュースレターであるASN in the loopに取り上げられたこと、第9回と第10回の分子腎臓フォーラム優秀賞、第30回バソプレッシン研究会研究奨励賞、第9回CKD frontier awardなどの受賞は、本研究の学術意義を示している。また、World Congress of Nephrology (Melbourne, 2019)など国際学会の招待講演も4回に及ぶ。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果はCKD毎の適切な降圧療法選択と新たな降圧療法開発に繋がることが期待され、アメリカ腎臓学会のニュースレターであるASN in the loopに取り上げられた。また本研究成果が認められ第9回と第10回分子腎臓フォーラムでの優秀賞をはじめ、学会での受賞が７回にも及んだ。また、World Congress of Nephrology (Melbourne, 2019)など国際学会の招待講演も4回に及び、学術的のみならず、社会的の高い評価を得た。	23-3-44		(1)	Furusho T, Sohara E, Mandai S, Kikuchi H, Takahashi N, Fujimaru, Hashimoto H, Arai Y, Ando F, Zeniya M, Mori T, Susa K, Isobe K, Nomura N, Yamamoto K, Okado T, Rai T, Uchida S.	Renal TNFα activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease.	Kidney International	97	713-727	2020	10.1016/j.kint.2019.11.021
									(2)	Kikuchi H, Sasaki E, Nomura N, Mori T, Minamishima YA, Yoshizaki Y, Takahashi N, Furusho T, Arai Y, Mandai S, Yamashita T, Ando F, Maejima Y, Isobe K, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E.	Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	Kidney International	95	123-137	2019	10.1016/j.kint.2018.08.030
									(3)							
52	49040	寄生虫学関連	マラリア原虫の宿主免疫回避機構に関する研究 マラリア原虫の赤血球表面抗原であるrifin遺伝子産物が宿主B細胞表面上のレセプターと結合し、その機能を阻害することを見出した。本成果はマラリアの病原性の理解だけでなく、ワクチン開発においても有用な知見を与えた。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、Top JournalであるNature誌（IF=41.577)に掲載され、これまでに閲覧数2078回、被引用回数33回にも及ぶ。マラリア原虫の免疫回避には赤血球表面抗原var遺伝子産物が関与するとされていたが、もう一つの表面抗原であるrifin遺伝子の機能については全く不明であった。これに対し、本研究ではrifin遺伝子産物がB細胞表面上の免疫抑制レセプターに結合し、その機能を阻害して抗体産生を抑制することを明らかとした。これはrifinの機能を初めて証明した点で学術的意義は高い。更に同定したB細胞上のレセプターも新規な分子であり、この点でも意義は高い。 【社会、経済、文化的意義】 マラリアは年間約２億人の患者と約45万人の死者を出す世界三大感染症の一つである。これまで世界規模でワクチン開発が進められてきたが、原虫が持つ宿主免疫回避機構のため、未だ成功してない。本研究の成果はマラリアワクチン開発に重要な知見を与えると考えられ、社会的な意義が高い。一般的な興味の高さの指標であるAltmetricも97に及んでいる。	23-3-45		(1)	Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, Arase H	Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors.	Nature	552(7683)	101-105	2017	10.1038/nature24994
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
53	53020	循環器内科学関連	心臓突然死の原因遺伝子の発見と、突然死メカニズムの解明 基礎疾患を持たず、心室性不整脈を生ずる特発性心室細動は、心臓突然死の原因の一つであるが、未だ原因不明のものが多い。本研究では、日本人症例における遺伝子解析より、新たな原因遺伝子IRX3を発見し、その病態解析を行った。またゲノムワイド関連解析によって突然死との関連が報告されたNOS1APについて、心室性不整脈を生ずるメカニズムを解明した。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、IRX3の遺伝子変異が運動に関連した心臓突然死の原因になることを初めて明らかにした論文であり、European Heart Journal（IF 23.425）に掲載され、被引用数は23回に至った。成果２は、NOS1APが心臓突然死を生ずるメカニズムが酸化ストレスによるものであることを解明したものであり、International Heart Journal（IF 1.826）に掲載された。これらの研究により、2016年度Asia Pacific Heart Rhythm SocietyでYoung Investigator賞第1位を受賞した。また、大型グラントであるAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業に採択された。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、世界で初めてプルキンエ線維特異的遺伝子の異常による不整脈の報告として社会的意義が高い。本成果に関して、テレビ出演2回、ラジオ出演1回、その他日本経済新聞、読売新聞などの一般紙にも取り上げられ、インターネットニュースのYAHOOニュース、時事通信などにも多数掲載された。さらに、心房細動のプレシジョン・メディシンの実現を目指して、AIベンチャー会社、プレシジョン・メディシン企業、医療機器企業３社、製薬会社などと共同研究を進めている。本成果により採択されたAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」は、社会実装を目指すものである。	23-3-46		(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal	37,18	1469-1475	2016	10.1093/eurheartj/ehv449
									(2)	Sugiyama K, Sasano T, Kurokawa J, Takahashi K, Okamura T, Kato N, Isobe M, Furukawa T.	Oxidative Stress Induced Ventricular Arrhythmia and Impairment of Cardiac Function in Nos1ap Deleted Mice.	International Heart Journal	57.3	341-349	2016	10.1536/ihj.15-471
									(3)							
54	56040	産婦人科学関連	生殖補助医療による妊娠の周産期予後に関する研究 生殖補助医療で凍結融解胚を移植する際の子宮内膜調整法が、癒着胎盤、妊娠高血圧症候群ならびに妊娠糖尿病の発症リスクや分娩時期に関わることを明らかとした。	S		生殖補助医療による妊娠の周産期予後はこれまで十分に明らかにされていない。本研究では、胚移植を行う際の子宮内膜調整法に着目し、特定の周産期予後のリスクが変化することを明らかとした。本研究の治験は着床期の内分泌環境と周産期合併症の関係性を示唆し、病態解明の糸口となるものである。本研究はHuman Reproduction(IF=5.506)に掲載され、閲覧数は958回に及ぶ。また、関連論文がJournal of Assisted Reproduction and Genetics(IF=2.788)に報告された。本研究の学術的意義が認められ、生殖医療の世界的権威である欧州生殖医学会のニュースサイト(Focus on Reproduction, 2019年7月23日)で取り上げられた。また本研究の業績などをもとに、2019年度にロート女性健康科学研究賞を受賞した。			(1)	Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H.	Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risk of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus	Human Reproduction	34(8)	1567-1575	2019	10.1093/humrep/dez079
									(2)	Saito K, Miyado K, Yamatoya K, Kuwahara A, Inoue E, Miyado M, Fukami M, Ishikawa T, Saito T, Kubota T, Saito H.	Increased incidence of post-term delivery and Cesarean section after frozen-thawed embryo transfer during a hormone replacement cycle.	Journal of Assisted Reproduction and Genetics.	34(4)	465-470	2017	10.1007/s10815-017-0869-7
									(3)							
55	56020	整形外科学関連	脊磁計の開発 脊髄および末梢神経の神経伝導状態を、非侵襲的に体外から計測する新規装置(脊磁計）を世界で初めて開発し、実用化目前となった。	S	SS	【学術的意義】 脊髄および末梢神経の神経活動は、これまで神経内を伝導する速度により間接的に評価するしかなかったが、我々は20年前から神経活動に伴って神経組織周囲に発生する磁場計測に着手した。最近になって、計測機器および解析手法の進歩により、臨床的に十分な診断能力を有する装置の開発に世界で初めて成功した。研究の内容は脊髄および末梢神経の神経伝導を可視化する装置開発という点で科学的に特筆されるべきものである。本研究は、Clinical Neurophysiology(2018 IF=3.675, 2019 IF= 3.675）、Scientific Reports(IF=4.122)に報告された。Scientific Reportsの論文は、1233回のアクセス数、被引用回数が12回に及んでいる。 【社会、経済、文化的意義】 脊髄および末梢神経の神経活動測定において、臨床的に十分な診断能力を有する装置の開発に世界で初めて成功し、近々に上市の見込みとなった。これらの機器開発は、社会的意義が大きなものである。これらの開発過程で申請された特許取得は国内1件、海外1件、現在申請中が71件、獲得研究費は6億円にのぼる。	23-3-47		(1)	Shuta Ushio, Yuko Hoshino, Shigenori Kawabata, Yoshiaki Adachi, Kensuke Sekihara, Satoshi Sumiya, Dai Ukegawa, Kyohei Sakaki, Taishi Watanabe, Yuki Hasegawa, Atsushi Okawa	Visualization of the electrical activity of the cauda equina using a magnetospinography system in healthy subjects.	Clinical Neurophysiology	130/11	1	2018	10.1016/j.clinph.2018.11.001
									(2)	Watanabe T, Kawabata S, Hoshino Y, Ushio S, Sasaki T, Miyano Y, Ozaki I, Adachi Y, Sekihara K, Okawa A.	Novel functional imaging technique for the brachial plexus based on magnetoneurography.	Clinical Neurophysiology	130/11	2114	2019	10.1016/j.clinph.2019.08.006
									(3)	Satoshi Sumiya, Shigenori Kawabata, Yuko Hoshino, Yoshiaki Adachi, Kensuke Sekihara, Shoji Tomizawa, Masaki Tomori, Senichi Ishii, Kyohei Sakaki, Dai Ukegawa, Shuta Ushio, Taishi Watanabe, Atsushi Okawa	Magnetospinography visualizes electrophysiological activity in the cervical spinal cord.	Scientific Reports	7	2192	2017	10.1038/s41598-017-02406-8

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	2	学部・研究科等名	歯学部	専任教員数	152 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	30 〔件〕

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

歯学部においては、①諸疾患の病態解明とそれによる臨床的応用に貢献する業績であること、②国際的に認知・評価される水準に達している研究であること（高いインパクトファクターの雑誌への掲載、高い被引用回数、学術賞の受賞など）、③社会に周知・還元されて影響を与え、社会の評価が客観的に示されている業績であることなどを選定の判断基準とした。

2. 選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	57020	病態系口腔科学関連	腫瘍形成における血管内皮細胞の役割研究 メラノーマでは、正常組織には発現しないIL-13受容体（IL13Rα2)が発現しており、Amphiregulinという上皮細胞増殖因子ファミリー分子の発現上昇を介して、血管新生を促進し、腫瘍形成を増大させることを見出した。また、がん微小環境では、TGF-βによる腫瘍血管内皮細胞からのがん関連線維芽細胞（CAF)形成をFGF2により阻害することで、腫瘍形成が抑制されることを明らかにした。	S		(1)の研究は、悪性黒色腫進展の病態解明に関する研究で、医学系科学雑誌として高いインパクトを持つScientific Reports（2019年インパクトファクター 4.011)に掲載され、閲覧数1883回に上った。本研究は、新たな分子標的治療開発への応用につながることで評価できる。 (2)の研究は、がん微小環境における、腫瘍血管と線維芽細胞と癌細胞との関係における分子メカニズムを明らかにしたもので、癌研究分野において高く評価されている Mol Oncology（2019年インパクトファクター 5.962） に掲載され、 CAFを標的とした新規治療法開発が期待できる。			(1)	Okamoto H, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, Kunita A, Takayama R, Morikawa T, Komura D, Takahashi K, Oshima T, Sato M, Komai M, Podyma-Inoue KA, Uchida H, Hamada H, Fujiu K, Ishikawa S, Fukayama M, Fukuhara T, Watabe T.	Interleukin-13 receptor α2 is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma.	Scientific Reports	9	1281	2019	10.1038/s41598-019-39018-3
									(2)	Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, Kimuro S, Muramatsu T, Katsura A, Maishi N, Suzuki HI, Inazawa J, Hida K, Miyazono K, Watabe T.	Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor-β-induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1.	Molecular Oncology	13	1706	2019	10.1002/1878-0261.12504
									(3)							
2	90110	生体医工学関連	新規骨補填材としてのポリロタキサンの応用研究 超分子ポリロタキサン（PRX)は、分子可動性を発揮することで細胞動態を制御することが可能である。PRXを改良し、骨形成能を持つタンパクとの複合体形成を利用することで、骨分化誘導能が可能であることを見出した。また、もう一つのPRX特異的構造として、構成成分の一つであるシクロデキストリンの分子運動を利用することにより、血管新生を促進させた。	SS	S	【学術的意義】 本成果は、Biomaterials Science（2018年インパクトファクター 5.251)、Macromolecular Bioscience（2019年インパクトファクター2.895）、ACS Biomater. Sci. Eng.（2019年インパクトファクター 4.511）に掲載された。これらの成果により、日本バイオマテリアル学会：日韓若手研究者交流AWARD（2017年、2019年)、第39回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞受賞（2018年）の受賞に至った。また、The Society For Biomaterials 2018 Annual Meeting and Exposition (2018, Atlanta)など、招待講演は15回（国際学会10回）に上る。 【社会、経済、文化的意義】 ポリロタキサンナノ粒子は超分子構造に由来する分解特性を有し、新規機能性製剤としての応用が期待されることから、本研究は社会的意義が高い。シクロデキストリン含有ポリロタキサンについては日米欧において特許が成立している。これらの成果は国際的に評価され、Society for Biomaterials 2017 Annual Meeting & Exposition (2017, Minneapolis)をはじめ、13回の国際学会の招待講演を行ったほか。また、2016年高分子研究奨励賞（高分子学会）、2017年バイオマテリアル奨励賞（日本バイオマテリアル学会）、2019年シクロデキストリン科学奨励賞（シクロデキストリン学会）を受賞した。	23-3-48		(1)	Takasuke Inada, Atsushi Tamura, Masahiko Terauchi, Satoshi Yamaguchi, Nobuhiko Yui	A silencing-mediated enhancement of osteogenic differentiation by supramolecular ternary siRNA polyplexes comprising biocleavable cationic polyrotaxanes and anionic fusogenic peptides	Biomaterials Science	6 (2)	440-450	2018	10.1039/C7BM01100H
									(2)	Katsuya Hyodo, Yoshinori Arisaka, Satoshi Yamagichi, Tetsuya Yoda, Nobuhiko Yui	Stimulation of microvascular networks on sulfonated polyrotaxane surfaces with immobilized vascular endothelial growth factor	Macromolecular Bioscience	19 (4)	1800346	2019	10.1002/mabi.201800346
									(3)	Rajendran AK, Arisaka Y, Iseki S, Yui N.	Sulfonated Polyrotaxane Surfaces with Basic Fibroblast Growth Factor Alter the Osteogenic Potential of Human Mesenchymal Stem Cells in Short-Term Culture.	ACS Biomaterials Science & Engineering	5(11)	5652-5659	2019	10.1021/acsbiomaterials.8b01343
3	57010	常態系口腔科学関連	歯の矯正学的移動における歯槽骨リモデリング制御機構の研究 本研究では、まず歯周組織構成細胞を単離する新規分画系を確立した。さらに骨細胞特異的RANKL欠損マウスを用いることで、従来まで不明な点が多かった矯正学的歯の移動に伴う歯槽骨リモデリングにおいて、骨細胞が骨吸収を制御するRANKLの主要な発生源であることを生体レベルで初めて明らかにした。	S		成果１は、矯正力負荷時に骨細胞がRANKL主要発現細胞として機能することを初めて明らかにした研究などで、医歯学研究分野で評価の高い Scientific Reports（2017年インパクトファクター 4.122)に掲載され、閲覧数が11925回に上る。国内・国際プレスリリースを通して、国内外の医科学雑誌やメディアで注目を集めた（読売、日経など）。また、歯学研究分野において権威のあるIADR Unilever Hatton Divisional Awardを受賞した。関連文献は、Journal of Dental Research (2017年インパクトファクター 5.380)に掲載され、IADR/AADRでWilliam J. Gies Awardを受賞した。			(1)	Shoji-M A, Ono T, Hayashi M, Takayanagi H, Moriyama K, Nakashima T	Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement via RANKL expression	Scienfitic Reports	7(1)	8753	2017	10.1038/s41598-017-09326-7
									(2)	Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T	Reduced mastication impairs memory function	Journal of Dental Research	96	1058-1066	2017	10.1177/0022034517708771
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI (付与されている場合)
4	57010	常態系口腔科学関連	骨恒常性の制御機構の研究 骨組織は常に生まれ変わっている。骨に埋め込まれた骨細胞が、ホルモンや力学的な環境変化を感受・応答し、骨表面の骨芽細胞と破骨細胞を制御ことで骨の動的恒常性を保っていると考えられている。本研究は、世界に先駆け、エストロゲンと力学的な負荷による骨細胞を中心とした骨恒常性の制御機構を明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 成果１の研究ではエストロゲンの骨保護作用を明らかにし、医科学研究分野のtop Journalの一つであるCell Metabolism (IF=22.42)に掲載され、わずか１年で被引用数11報に至っている。成果２の研究では、力学的環境変化に伴う骨細胞の応答機構にIgf1が関与することを見出し、Scientific Reports (IF=4.01)に掲載され、閲覧数が3389回にも及ぶ。また、関連論文も最近top JournalであるScience Advances (IF=12.80)に掲載された。これらの業績が評価され、2019年には、TOBIRA賞を授与されたほか、日本整形外科学基礎学術集会での招聘講演を行った。また、2018年度武田報璋医学特別助成の大型グラント取得に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 成果１は骨細胞におけるエストロゲンによる細胞生存シグナルを解明し、ケミカル化合物の同定から、骨粗鬆症の新規創薬開発の分子基盤を確立した。その社会的な重要性が評価され2019年度TOBIRA賞を授与された。(2)では力学的変化に伴う骨形成に新たな仮説を提唱した。これらの研究は骨恒常性の制御機構をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にて国内・国際プレスリリースされ、日経新聞などでも取り上げられ社会的な反響があった。	23-3-49		(1)	Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H	Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging.	Cell Metabolism	29	627-637	2019	10.1016/j.cmet.2018.12.021
									(2)	Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F, Ono T, Adachi T, Nakashima T	Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone	Scientific Reports	9	4404	2019	10.1038/s41598-019-40463-3
									(3)	Kameo Y, Miya Y, Hayashi M, Nakashima T, Adachi T	In silico experiments of bone remodeling explore metabolic diseases and their drug treatment.	Science advance	6	eaax0938	2020	10.1126/sciadv.aax0938
5	57050	補綴系歯学関連	インプラント表面に抗炎症効果を与える処理方法の開発 インプラント治療などの外科処置では必ず活性酸素の発生をともなった炎症性反応が生じる。本研究は、インプラント表面に紫外線照射処理をすることにより、骨芽細胞の生体親和性および抗炎症能が向上することを示した。この技術は、‘生体にやさしいインプラント’として、高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させる可能性に寄与するものである。	SS	S	【学術的意義】 インプラント表面の骨接触率は約30-70％程度と報告されており、理想的な100％には到達しない。その原因は未だ不明であり、本研究は、はじめて抗炎症能という面から解析した。その結果、紫外線処理による抗炎症効果により、生体親和性が大きく向上することを見出し、新しい表面処理技術としての実用性が示されることとなった。この成果は、バイオマテリアル分野のトップジャーナルである Biomaterials (2016年インパクトファクター 8.402) に 掲載され、被引用回数も27回に上る。本学からプレスリリースされた。この研究に関連して、紫外線により除去される有機物が、骨芽細胞には抑制方向に働くが、繊維芽細胞には有利になることを示し、Journal of Biomedical Materials Research Part B (2018年インパクトファクター 2.674)に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究の成果は、‘生体にやさしいインプラント’として、高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させることができ、社会的な意義は大きい。	23-3-50		(1)	Ueno T, Ikeda T, Tsukimura N, Ishijima M, Minamikawa H, Sugita Y, Yamada M, Wakabayashi N, Ogawa T.	Novel antioxidant capability of titanium induced by UV light treatment.	Biomaterials	108	177-186	2016	10.1016/j.biomaterials.2016.08.050
									(2)	Yoshihara C, Ueno T, Chen P, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wakabayashi N.	Inverse response of osteoblasts and fibroblasts to growth on carbon-deposited titanium surfaces.	Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials	106(5)	1869-1877	2018	10.1002/jbm.b.33996
									(3)							
6	57070	成長および発育系歯学関連	歯根膜に遺伝子発現する転写因子の研究 歯根膜はコラーゲンに富み、歯周組織の恒常性維持に重要な多くの役割を担う。我々は、転写因子Mohawk homeobox (Mkx) が歯根膜において発現し、Mkx欠損マウスでは成熟に伴い歯根膜のコラーゲン線維の変性が亢進することを見出した。本研究は歯根膜の恒常性維持におけるMkxの機能を分子学的に解明することで、再生医療等にMkxを適応できる可能性を示した。	SS		当該研究において(1)は、Mkx分子とアキレス腱の異所性骨化の関連を明らかにした論文で、権威ある学術雑誌であるPNAS (2016年IF =9.661)に掲載された。被引用回数が42回を数え、論文引用度の指標であるFWCI値も2.13であった。 また、(2)は、Mkx欠損マウスの歯根膜において、加齢にともなうコラーゲン合成の破綻により歯根膜の恒常性が失われることを明らかにした論文で、発生学分野で権威のあるDevelopment(2017年IF=5.413)に掲載された。これらの業績に対し、2017年日本骨代謝学会学術賞、2016年国際歯科研究会優秀若手研究者賞を受賞するなど、当該領域において高い評価を得た。また、Gordon Research (2017年) をはじめ、4回に上る国際学会の基調、招待講演を行なった。さらに、AMED-CRESの採択に貢献した。	23-3-51		(1)	Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Ovaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz MK, Okawa A, Asahara H.	Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	113(28)	7840-7845	2016	10.1073/pnas.1522054113
									(2)	Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Suzuki H, Moriyama K, AsaharaH.	The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament.	Development	144(2)	313-320	2017	10.1242/dev.135798
									(3)	Nakamichi R, Kataoka K, Asahara H*	Essential role of Mohawk for tenogenic tissues homeostasis including spinal disc and periodontal ligament	Modern Rheumatolgoy	28(6)	933-940.	2018	10.1080/14397595.2018.1466644
7	44020	発生生物学関連	舌の発生に関する研究 本研究は、舌の発生に関与するシグナル因子について近年の研究の動向について俯瞰した。そして、ソニックヘッジホッグシグナル (Shh) に着目し、様々な遺伝子改変マウスを用いて、舌発生の過程において、内舌筋の秩序立った配列のために必要な腱組織の発生にShhが必要な時期を明らかにしたものである。	S		これまで、舌筋の発生に関する研究はあまり行われてこなかった。 (1) は、この点に関して、Shhシグナルに着目して行った研究である。即ち、①時期特異的にShhシグナルの役割が変化すること、②舌原基そのものの成長に必要なShhシグナルの活性時期と、内舌筋を配列させる腱の発生に必要な時期が異なることを明らかとした。これらの研究は、舌の発生において重要な知見であり、発生学分野で評価の高いDevelopment誌 (2019年インパクトファクター5.46) に掲載され、閲覧数は1693回に上る。また、プレスリリースされ、社会に広く広報された。 (2) は、これらの知見を含めて、舌発生に関与するシグナル伝達について、最近の研究動向についてまとめた総説であり、Seminars in Cell and Developmental Biology (2019年インパクトファクター 5.763) に掲載された。			(1)	Okuhara S., Birjandi AA, Adel Al-Lami H, Sagai T, Amano T, Shiroishi T, Xavier GM, Liu KJ, Cobourne MT, Iseki S	Temporospatial sonic hedgehog signalling is essential for neural crest dependent patterning of the intrinsic tongue musculature.	Development	146		2019	10.1242/dev.180075
									(2)	Cobourne MT, Iseki S, Birjandi AA, Adel Al-Lami H, Thauvin-Robinet C, Xavier GM, Liu KJ.	How to make a tongue: Cellular and molecular regulation of muscle and connective tissue formation during mammalian tongue development.	Seminars in Cell and Developmental Biology	91	45-54	2019	10.1016/j.semcdb.2018.04.016
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等)【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
8	44020	発生生物学関連	鼓膜の発生に関する研究 本研究は、遺伝子改変マウスやニワトリ胚の移植実験によりマウスとニワトリにおける鼓膜の発生過程を詳細に調べ、マウスとニワトリでは胚発生において鼓膜が形成される位置が異なることを明らかにした。また、マウスとニワトリの鼓膜の形成過程はどちらも従来の理解と異なることを明らかにした。	S		本研究は、長らく信じられていた鼓膜形成過程の理解を根底から覆すとともに、哺乳類が聴覚器官を獲得した発生メカニズムの解明や、聴覚器官に生じる先天性疾患の原因解明につながる研究であり、発生学分野において評価の高い国際誌Development（2018年インパクトファクター 5.763）に掲載され、閲覧数が3072回に上った。また、発表後に大きな注目を集め、国内学会で５回の招待講演を行ったほか、日本先天異常学会奨励賞の受賞に至った。本研究により、国立遺伝学研究所公募型共同研究・研究会「NIG-JOINT」に採択されている。			(1)	Furutera T., Takechi M., Kitazawa T., Takei J., Yamada T., Tri V-H., Rijli F., Kuratani S., Iseki S.	Differing contribution of the first and second pharyngeal arches to tympanic membrane formation in the mouse and chick.	Development	144(18)	3315-3324	2017	10.1242/dev.149765
									(2)							
									(3)							
9	57060	外科系歯学関連	放射線治療における腫瘍微小環境の役割に関する研究 腫瘍微小環境、特に低酸素状態は、放射線科感受性に大きな影響を与えると考えられている。Fucciという細胞周期を可視化するシステムを用いて、スフェロイド中の増殖細胞と内部の増殖停止細胞では、前者の方が放射線抵抗性を示すことを明らかにした。また、新規開発した硫酸糖脂質SQAPが、一時的に腫瘍内の酸素分圧を上げ、放射線増感作用を示すことを見出した。	SS	S	【学術的意義】 (1)の 研究は、第34回日本口腔腫瘍学会にて優秀ポスター賞、第61回日本口腔外科学会ゴールドリボン賞を受賞し、癌研究分野で評価の高い Cancer Science（2017年IF=4.372）に掲載された。(2)の研究で用いられた物質は、海藻由来の天然生理活性物質を修飾して得られた合成化合物で、米国NCI、東京理科大学との国際共同研究により、腫瘍内の酸素分圧を可視化する独自技術によって、SQAPが、腫瘍内酸素分圧を一時的に上昇させることを見出した。そのタイミングで放射線照射すると、放射線増感効果が認められ、そのメカニズムも明らかにした。本研究は、癌研究分野で権威のある雑誌 Cancer Research（2018年IF=8.378)に掲載され、閲覧数は3811回に上る。 【社会、経済、文化的意義】 本研究で得られた知見により、腫瘍の放射線治療法のストラテジーを大きく改善できることができ、その社会的な影響は大きい。さらに、現在、酸素分圧を上昇させることのできる新規の放射線増感剤を開発しており、犬の自然発生がんに対する治験効果を検討中である。本研究により、より効果的ながんの放射線治療法が開発できる。	23-3-52		(1)	Onozato Y, Kaida A, Harada H, Masahiko M	Radiosensitivity of quiescent and proliferating cells grown as multicellular tumor spheroids	Cancer Science	vol.108 No.4	704-712	2017	10.1111/cas.13178
									(2)	Takakusagi Y, Naz S, Takakusagi K, Ishima M, Murata H, Ohta K, Miura M, Sugawara F, Sakaguchi K, Kishimoto S, Munasinghe JP, Mitchell JB, Krishna MC	A multimodal molecular imaging study to evaluate pharmacological alteration of the tumor micro-environment to improve radiation response	Cancer Research	78・24	6828-6837	2018	10.1158/0008-5472.CAN-18-1654
									(3)							
10	49050	細菌学関連	病原体感染が及ぼす炎症に関する研究 本研究は細菌やウイルスの感染に伴い誘導される宿主のインフラマゾーム活性化と炎症性サイトカインの産生について分子レベルで解明し、それらが病態形成に及ぼす影響を明らかにした。	SS		各種の病原体の感染に伴いインフラマゾーム活性化を介した炎症性サイトカインの産生は知られているが、その分子機構と病態への関連については未解明であった。本研究では細菌やウイルスの病原因子と宿主の制御因子双方を同定して活性化機構を分子レベルで解明するとともに病態形成への影響を明らかにした。これらの成果は免疫研究および分子生物学研究分野で評価の高い European Journal of Immunology（2018年インパクトファクター4.695）、Cell Host & Microbe（2018年インパクトファクター15.753)、被引用回数25回、EMBO Reports（2018年インパクトファクター8.383）に掲載された。また、成果２は、短期間ながら被引用回数25回に至った。	23-3-53		(1)	Okano T, Ashida H, Suzuki S, Shoji M, Nakayama K, Suzuki T	Porphyromonas gingivalis triggers NLRP3-mediated inflammasome activation in macrophages in a bacterial gingipains-independent manner.	European Jounal of Immunology	48	1965-1974	2018	10.1002/eji.201847658
									(2)	Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshiba T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y	Herpes simplex virus VP22 inhibits AIM2-dependent inflammasome activation to enable efficient viral replication.	Cell Host & Microbe	23	254-265	2018	10.1016/j.chom.2017.12.014
									(3)	Suzuki S, Suzuki T, Mimuro H, Mizushima T, Sasakawa C	Shigella hijacks the glomulin-cIAPs-inflammasome axis to promote inflammation.	EMBO Reports	9	89-101	2018	10.15252/embr.201643841
11	57030	保存治療系歯学関連	歯髄組織の再生に関する研究 効率的な歯髄再生技法の確立を究極の目的として、生活断髄後の歯冠歯髄腔に骨髄間葉系幹細胞とポリ乳酸/Matrigelスキャホールドを移植する手法を用い、歯髄組織が約２週間で再生可能なラット臼歯歯冠歯髄再生モデルを確立した。また、再生過程における移植幹細胞の挙動を解析した。さらにヒト歯髄幹細胞の培養条件を検討し、高密度培養で硬組織形成細胞への分化が誘導されることを見出した。	S		(1)はラット臼歯歯冠歯髄再生モデルのプロトコールを報告しており、再生医療における有力誌Stem Cell Reviews & Reports（2018年インパクトファクター4.697）に掲載された。また、日本歯科保存学会ジーシー優秀ポスター賞を2017年に受賞した。(2)は、(1)を応用して歯髄幹細胞の挙動を追跡した論文であり、幹細胞研究専門誌（Stem Cell Research、2019年インパクトファクター3.929）に掲載された。 (3)は、ヒト歯髄幹細胞を用いた関連論文で、Scientific Reports（2019年インパクトファクター4.011)に掲載された。これらの成果により、The 49th Scientific Meeting of Korean Academy of Endodontics, Best Poster Award（2016年)を獲得した。			(1)	Kaneko T, Gu B, Sone PP, Zaw SYM, Murano H, Zaw ZCT, Okiji T.	Dental pulp tissue engineering using mesenchymal stem cells: A review with a protocol.	Stem Cell Reviews and Reports	14	668-676	2018	10.1007/s12015-018-9826-9
									(2)	Kaneko T, Sone1 PP, Zaw SYM, Sueyama Y, Zaw ZCT, Okada Y, Murano H, Gu B, Okiji T.	In vivo Fate of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Implanted into Rat Pulpotomized Molars	Stem Cell Research	38	101457	2019	10.1016/j.scr.2019.101457
									(3)	Noda S, Kawashima N, Yamamoto M, Hashimoto K, Nara K, Sekiya I, Okiji T	Effect of cell culture density on dental pulp-derived mesenchymal stem cells with reference to osteogenic differentiation.	Scientific Reports	9(1)	5430	2019	10.1038/s41598-019-41741-w

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等)【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
12	57030	保存治療系歯学関連	歯髄保存のための新規生体材料の開発 歯髄創傷部で効率的な新生硬組織形成に寄与する新規生体材料を探索した結果、ラネル酸ストロンチウムがPI3Kの活性化を介して、歯髄幹細胞の硬組織形成細胞への分化や、歯髄組織での象牙質様硬組織形成を誘導することを見出した。また、操作性向上や硬化時間短縮が図られた新規ケイ酸三カルシウムセメントの特性を解析し、これらがCaイオンの放出に基づく優れた生体機能性を有することを報告した。	S		（１）は、歯髄における創傷治癒促進や新生硬組織形成に対するラネル酸ストロンチウムの効果を解明するとともに、本剤を添加した新規セメント材料の創成の可能性を初めて示した論文であり、Scientific Report（2018年インパクトファクター4.011)に掲載された。また（２）および（３）はいずれも、既存のケイ酸カルシウム系セメントの高性能化への貢献が強く期待される成果であり、歯内療法領域におけるトップジャーナルであるInternational Endodntic Journal（2017年インパクトファクター3.015）に掲載された。これらの成果として、The 18th Scientific Meeting of Korean Academy of Conservative Dentistry(2016年)など、国外2回、国内１回の招待講演を行なった。			(1)	Bakhit A, Kawashima N, Hashimoto K, Noda S, Nara K, Kuramoto M, Tazawa K, Okiji T	Strontium ranelate promotes odonto-/osteogenic differentiation/mineralization of dental papillae cells in vitro and mineralized tissue formation of the dental pulp in vivo	Scientific Reports	8(1)	9224	2018	10.1038/s41598-018-27461-7
									(2)	Yamamoto S, Han L, Noiri Y, Okiji T	Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement	International Endodontic Journal	50 (S2)	e73-e82	2017	10.1111/iej.12737
									(3)	Hinata G, Yoshiba K, Han L, Edanami N, Yoshiba N, Okiji T	Bioactivity and biomineralization ability of calcium silicate-based pulp-capping materials after subcutaneous implantation	International Endodontic Journal	50 (S2)	e40-e51	2017	10.1111/iej.12802
13	57030	保存治療系歯学関連	象牙質機能的再石灰化に関する研究 う蝕を予防し、歯を長期間機能させるためには、象牙質の化学的な安定性を理解し、それを高める方策の開発は極めて重要である。象牙質の脱灰と再石灰化に際して生じる変化を、無機質と有機質それぞれの変化について解析し、コラーゲンの架橋剤や臨床で用いられる薬剤の効果について検討を行った。これにより、臨床で用いられる薬剤の作用機序が明らかとなり、また新たな象牙質を化学的に強化させる療法開発につながる成果を得た。	SS	S	【学術的意義】 再生能力のない歯質にとっての「機能的再石灰化」に注目し、有機質コラーゲンと沈着する無機質の相互作用を、Ｘ線解析、アイソトープイメージングなど、高度な解析にて行った。アイソトープイメージングは、はやぶさプロジェクトで「イトカワ」の微粒子分析に使用した技術で、国内外でも歯科分野では初めての試みである。本研究成果は、歯科材料学分野で高く評価されているDental Materials(2017, 2018, 2019年インパクトファクター 4.039,4.44,4.44)に掲載された。また、Congress of Academy of Biomimetic Dentistry (Dallas,2019年)をはじめ、２度の国際招待講演を行い、2017年にはIADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、う蝕を予防し歯を長期間機能させるため、日常の臨床で用いている薬剤の作用機序を解明するための研究であり、社会的に有用である。また、現在開発中の象牙質を化学的に強化させる療法は、その成果による社会的な貢献が大いに期待される。	23-3-54		(1)	Sayed M, Matsui N, Uo M, Nikaido T, Oikawa M, Burrow MF, Tagami J	Morphological and elemental analysis of silver penetration into sound/demineralized dentin after SDF application	Dental Materials	35・12	1718-1727	2019	10.1016/j.dental.2019.08.111
									(2)	Hiraishi N, Kobayashi S, Yurimoto H, Tagami J	44Ca doped remineralization study on dentin by isotope microscopy	Dental Materials	34・4	e57-e62	2018	10.1016/j.dental.2018.01.022
									(3)	Hiraishi N, Maruno T, Tochio N, Sono R, Otsuki M, Takatsuka T, Tagami J, Kobayashi Y	Hesperidin interaction to collagen detected by physico-chemical techniques	Dental Materials	33・1	33-42	2017	10.1016/j.dental.2016.09.035
14	57030	保存治療系歯学関連	歯の亀裂に関する研究 歯の亀裂について、OCT(光干渉画像診断装置)の非破壊精密断層画像による観察を行い、その病態について新たな知見を得た。即ち、亀裂の発症頻度や3次元的形態、また歯表面にはみられない内部亀裂の存在を明らかにし、他の歯科疾患との関連性について解明を進めることができる。歯の亀裂は、その後の破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報であり、臨床症状と関連付けることにより、より適切な治療を講じることができる。	SS	S	【学術的意義】 歯の亀裂は、破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報となる。本研究は世界で当教室のみが行えうる臨床研究であり、新たな研究領域を開拓したものである。(1)はエナメル質亀裂について、OCT３次元画像などにより分析したもので、Journal of Dental Research(IF=5.38)に掲載された。関連論文である(2)はDental Materials(IF=4.44)、(3)はJournal of Dentistry(IF=3.77)と、いずれも高評価の雑誌に掲載された。これらが評価され、The 1st Congress of Asian Conservative Dentistry(Seoul,2019年)をはじめ、３度の国際学会の招聘を受けるに至った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、歯の亀裂について、OCTの非破壊精密断層画像による解析の有用性を示したものである。歯の亀裂は、その後の破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報でありその社会的な意義は大きい。	23-3-55		(1)	Segarra MS, Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J.	Three-Dimensional Analysis of Enamel Crack Behavior Using Optical Coherence Tomography.	Journal of Dental Research	96.3	308-314	2017	10.1177/0022034516680156
									(2)	Ei TZ, Shimada Y, Abdou A, Sadr A, Yoshiyama M, Sumi Y, Tagami J.	Three-dimensional assessment of proximal contact enamel using optical coherence tomography.	Dental Materials	35.4	e74-e82	2019	10.1016/j.dental.2019.01.008
									(3)	Tabata T, Shimada Y, Sadr A, Tagami J, Sumi Y.	Assessment of enamel cracks at adhesive cavosurface margin using three-dimensional swept-source optical coherence tomography	Journal of Dentistry	61.6	28-32	2017	10.1016/j.jdent.2017.04.005
15	57030	保存治療系歯学関連	接着性レジンの象牙質接着性向上に関する研究 修復材料の象牙質接着耐久性や、う蝕により変性した象牙質に対する接着性はいまだ重要な課題である。本研究では表面のスメア層に対する処理、エッチング後に露出するコラーゲンの性状分析、さらに接着材成分の被着面への浸透性とボンドとしての重合性など、被着面を構成する各成分についての理解を深め、それにより、さらに優れた接着性を得るための臨床手法を開発することができた。	SS		本研究は、接着性レジンの象牙質接着性向上に関する研究で、成果１はActa Biomaterialia (IF=6.383)に掲載された。また、成果２、３は、Dental Materials(IF=4.44)に掲載された。これらの研究は、いずれも高評価を得、International Congress on Adhesive Dentistry (Seattle, 2019) において基調講演を行った。その他、Annual Meeting of The Society of Turkish Restorative Dentistry (Antalya,2018年)など、多数の学会において特別講演を行なった。また、International Congress on Adhesive Dentistry, Distinguished Scientist Award, WilmerSouder Award (2017)を獲得した。	23-3-56		(1)	Chiba A, Zhou J, Nakajima M, Tan J, Tagami J, Scheffel DL, Hebling J, Agee KA, Breschi L, Grégoire G, Jang SS, Tay FR, Pashley DH.	The effects of ethanol on the size-exclusion characteristics of type I dentin collagen to adhesive resin monomers.	Acta Biomaterialia	33.3	235-241	2016	10.1016/j.actbio.2016.01.040
									(2)	Thanatvarakorn O, Prasansuttiporn T, Thittaweerat S, Foxton RM, Ichinose S, Tagami J, Hosaka K, Nakajima M.	Smear layer-deproteinizing improves bonding of one-step self-etch adhesives to dentin.	Dental Materials	34.3	434-441	2018	10.1016/j.dental.2017.11.023
									(3)	Tichy A, Hosaka K, Bradna P, Ikeda M, Abdou A, Nakajima M, Tagami J.	Subsequent application of bonding agents to a one-step self-etch adhesive - Its effect with/without previous light-curing.	Dental Materials	35	e299-e309	2019	10.1016/j.dental.2019.08.108

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等)【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
16	57030	保存治療系歯学関連	接着修復の窩洞適合性の非破壊検査と重合収縮応力による影響の評価 OCT（光干渉画像診断装置）の精密断層画像はコンポジットレジン修復や審美的間接修復などの非破壊検査が可能であり、当教室で開発した新たな窩壁適合性試験として数多くの研究成果を報告している。本研究から、強固な歯質接着性が得られる修復材料でも、使用する材料や填塞方法の違いにより、ギャップの形成状態が変化すること、さらに窩洞の形態によっても影響を受けることが明らかとなり、その抑制法についても成果を得た。	SS		光干渉画像診断装置の歯科材料学研究への応用が可能となり、当教室の先端的な一連の研究成果により、接着修復の窩壁適合性の重要性が世界的に認知されるようになった。成果１、２、３は、各々Journal of Dental Research (IF=5.38)、Dental Materials (IF=4.44)、Journal of Dentistry (IF=3.77)に掲載された。これらの成果が評価されて、IADR Satellite Symposium (Vancouver, 2019年)において基調講演を行った他、Brazilian Divisional meeting of IADR (Campinas,2018年)など多数の特別講演を行なった。また、2017年 IADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。	23-3-57		(1)	Hayashi J, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y, Sadr A.	Real-Time Imaging of Gap Progress during and after Composite Polymerization.	Journal of Dental Research	96.9	992-998	2017	10.1177/0022034517709005
									(2)	Han SH, Sadr A, Tagami J, Park SH.	Internal adaptation of resin composites at two configurations: Influence of polymerization shrinkage and stress.	Dental Materials	32.9	1085-1094	2016	10.1016/j.dental.2016.06.005
									(3)	Han SH, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Park SH.	Internal adaptation of composite restorations with or without an intermediate layer: Effect of polymerization shrinkage parameters of the layer material.	Journal of Dentistry	80.1	41-48	2019	10.1016/j.jdent.2018.10.013
17	57040	口腔再生医学および歯科医用工学関連	間接法修復材料ジルコニアの接着に関する研究 様々な間接法修復材料が普及しているが、それらに対する接着技法については多くの問題が指摘されている。本研究では、ジルコニアに対する接着に際して、各種接着操作が接着に及ぼす影響、さらには支台歯となる象牙質に対する接着性の検討、（臨床の場において接着を阻害する因子とその解決法）について検討し、臨床において最も優れた接着が得られる材料選択及び接着操作法を明らかにした。	S	S	【学術的意義】 本研究はジルコニアに対する適切な歯面処理法ならびに近年応用が拡大している高透明性ジルコニアの最適接着条件を明らかにすると同時に、支台歯となる象牙質に対する接着性についても、適切な臨床指針を示したものである。掲載雑誌はいずれも歯科材料分野で高い評価のDental Materialsに掲載された。（【IF】4.44, 4.44, 4.44）。これらの研究成果が評価されて、The 1st Congress of Asian Concervative Dentistry (Seoul, 2019年)をはじめ多数の国際招待講演を行なった。また、2017年 IADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 現在、様々な間接法修復材料が普及しているが、本研究では、臨床において最も優れた接着が得られる材料選択及び接着操作法を明らかにしており、その社会的な意義は大きい。	23-3-58		(1)	Aung SSMP, Takagaki T, Lyann SK, Ikeda M, Inokoshi M, Sadr A, Nikaido T, Tagami J.	Effects of alumina-blasting pressure on the bonding to super/ultra-translucent zirconia.	Dental Materials	35.5	730-739	2019	10.1016/j.dental.2019.02.025
									(2)	Aung SSMP, Takagaki T, Ko AK, Halabi S, Sato T, Ikeda M, Nikaido T, Burrow MF, Tagami J.	Adhesion durability of dual-cure resin cements and acid-base resistant zone formation on human dentin.	Dental Materials	35.7	945-952	2019	10.1016/j.dental.2019.02.020
									(3)	Inokoshi M, Shimizu H, Nozaki K, Takagaki T, Yoshihara K, Nagaoka N, Zhang F, Vleugels J, Van Meerbeek B, Minakuchi S.	Crystallographic and morphological analysis of sandblasted highly translucent dental zirconia.	Dental Materials	34(3)	508-518	2018	10.1016/j.dental.2017.12.008
18	57060	外科系歯学関連	開口測定器及び開口訓練器の開発 新型開口訓練器により、従来の開口訓練方法や、開口訓練機では不十分であった下顎頭の前方滑走誘導が積極的かつ適切な管理下で行えることから、従来の方法に比べて治療効果の改善、治療期間の短縮、治療の規格化ができる。また、新型開口度測定器は、下顎の側方変位量と前方滑走量の計測機能を有し、顎運動の評価が可能となった。		SS	発明した開口訓練器および開口測定器の特許申請に際しては、JST知財活用支援事業、大学等知財基盤強化支援に採択された。開口訓練器は、国内特許とアメリカ合衆国、イギリス、フランス、ドイツにおいて特許が確定した。また、開口測定器については国内特許が確定した。これらの成果をもとに、山科精器株式会社との産学連携による共同開発を行ったが、本事業は、経済産業省平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業「国民病「顎関節症」の治療に最適な革新的次世代型開口訓練システムの開発」に採択され、実用化がなされ,現在は上市が実現し順調に事業展開がされている。さらに、経済産業省近畿経済局「関西ものづくり新撰2018」の選定製品・技術に選ばれている。研究成果は、口腔外科領域の国際誌に発表され、第29回日本顎関節学会学術大会にてポスター発表優秀賞を受賞した。			(1)	Hiroyuki Yoshitake	Development of the new instrument for measurement of mouth opening and mandibular movement	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology.	30巻6号	488-491	2018	10.1016/j.ajoms.2018.05.011
									(2)	Hiroyuki Yoshitake	Development and clinical application of a new mouth-opening exercise device that induces a protrusive sliding movement of the mandibular condyle and increases the hinge mobility of the temporomandibular joint	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology.	31巻2号	131-134	2019	10.1016/j.ajoms.2018.08.006
									(3)							
19	57020	病態系口腔科学関連	皮膚・口腔粘膜炎症制御における免疫チェックポイント分子の機能研究 マウス口腔粘膜上皮における PD-L1 発現誘導と粘膜上皮浸潤炎症性 T細胞による上皮 PD-L1との関わりを明らかにし、口腔粘膜炎症制御に PD-1:PD-L1経路が重要な制御機構を担っていることを示した。また、皮膚ランゲルハンスに誘導される PD-L2の相反する働きを明らかにするとともに、樹状細胞を標的とする核酸医薬の可能性を示した。	SS		口腔粘膜由来の外来抗原に対する粘膜上皮局所の免疫応答制御機構は不明であったが、 (1)(2)の論文では、粘膜上皮に発現誘導される PD-L1と局所に浸潤する PD-1 発現 T 細胞の機能的な関与を初めて明確に示した。論文(1)は粘膜免疫分野におけるトップジャーナルである Mucosal Immunology (2017年インパクトファクター 7.36)に掲載された。また、本学の国際公報誌Research Activities 2019の Features of TMDU Researchにも取り上げられた。 (3)は、皮膚科分野のトップジャーナル J Invest Dermatol(2019年インパクトファクター 6.29)に掲載され、本学から国内および国際プレスリリースされた。	23-3-59		(1)	Kang S, Zhang C, Ohno T, Azuma M.	Unique B7-H1 expression on masticatory mucosae in the oral cavity and trans-coinhibition by B7-H1-expressing keratinocytes regulating CD4+ T cell-mediated mucosal tissue inflammation	Mucosal Immunology	10(3)	650-660	2017	10.1038/mi.2016.89
									(2)	W Hirunwidchavarat, E Furusawa, S Kang, T Ohno, S Takeuchi, S Rungsiyanont, M Azuma.	Site-specific regulation of oral mucosa-recruiting CD8+ T cells in a mouse contact allergy model.	Biochem Biophys Res Commun	490(4)	1294-1300	2017	10.1016/j.bbrc.2017.07.012
									(3)	Furusawa E, Tatsukuni O, Shigenori N, Noda T, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Yokozeki H, Azuma M	Silencing of PD-L1/B7-DC by topical application of small interfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity.	Journal of Investigative Dermatology	139(10)	2164-2173	2019	10.1016/j.jid.2019.02.037

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等)【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
20	57020	病態系口腔科学関連	新規免疫チェックポイント分子 VISTAの研究 VISTAに対する抗マウス中和抗体を世界に先駆けて樹立し、皮膚アレルギー、アレルギー性喘息、卵巣がんのマウスモデルで投与し、 VISTAの T細胞応答における制御的関与を明らかにした。免疫細胞ではない癌細胞上における VISTA の関与についても初めて明らかにした。	S		PD-1および CTLA-4に継ぐ次世代免疫チェックポイント分子VISTAに関する研究で、学術的のみならず社会的にも大いに期待されている。 (1)、(2)、(3)は、各々皮膚科学、 免疫学、 腫瘍学における高インパクトジャーナルである J. Invest Dermatol(2017年インパクトファクター 6.448), Int Immunol (2018年インパクトファクター 4.168), Br J Cancer (2019年インパクトファクター 5.416) に掲載された。 また、樹立した抗 VISTA抗体産生ハイブリドーマは、複数の会社にライセンシングされ、世界中で研究に使用されている。また、これらの基礎研究を受けて、ヒト化抗体の臨床試験も進行中である。	23-3-60		(1)	Ohno T, Kondo Y, Zhang C, Kang S, Azuma M.	Immune checkpoint molecule, VISTA regulates T cell-mediated skin inflammatory responses.	Journal of Investigative Dermatology	137(6)	248-260	2017	10.1016/j.jid.2016.10.049
									(2)	Ohno T, Zhang C, Kondo Y, Kang S, Furusawa E, Tsuchiya K, Miyazaki Y, Azuma M.	The immune checkpoint molecules VISTA regulates allergen-specific Th2-mediated immune responses.	International Immunology	30(1)	3-11	2018	10.1093/intimm/dxx070
									(3)	Mulati K, Hamanishi J, Matsumura N, Chamoto K, Mise N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Horikawa N, Murakami R, Taki M, Budiman K, Zeng X, Hosoe Y, Azuma M, Konishi I, Mandai M.	VISTA expressed in tumor cells regulates T cell function.	British Journal of Cancer	120(1)	115-127	2019	10.1038/s41416-018-0313-5
21	57010	常態系口腔科学関連	骨形成促進ペプチドの作用メカニズム解明と臨床応用に向けた研究 本研究は、新規骨形成促進ペプチドの開発とその作用メカニズム解明、およびペプチドを局所の骨形成促進に生かす臨床への橋渡し研究である。	SS		本研究は、2006年に本学からプレスリリースした研究を発展させたものである。成果１は、Nature(IF=43.07)に掲載され、被引用回数76回、閲覧数42000回と多くの注目を集めた。また、News and Viewsにも取り上げられ、本学でもプレスリリースされた。関連論文である成果２は、歯科研究分野で権威ある国際誌 J Dent Res(IF=4.755)に、成果３はBBRC誌(IF=2.705)に掲載された。本業績が認められ、新規骨形成促進薬開発を目指す研究が、科研費：基盤研究 (A) (2019年度) に採択された。また、第61回歯科基礎医学会(2019)のメインシンポジウムに招待された。本研究成果は、新規骨形成促進ペプチドの開発だけでなく、骨が足りない場所に観血処置なしで骨を補える臨床技術開発への応用展開が期待される。	23-3-61		(1)	YIkebuchi, S Aoki, M Honma, M Hayashi, Y Sugamori, Masud Khan, Y Kariya, G Kato, Y Tabata, J M. Penninger, N Udagawa, K Aoki & H Suzuki	Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling	Nature	561	195-200	2018	10.1038/s41586-018-0482-7
									(2)	Uehara T, Mise-Omata S, Matsui M, Tabata Y, Murali R, Miyashin M, Aoki K	Delivery of RANKL-Binding Peptide OP3-4 Promotes BMP-2-Induced Maxillary Bone Regeneration.	Journal of Dental Research	95(6)	665-72	2016	10.1177/0022034516633170
									(3)	Sone E, Noshiro D, Ikebuchi Y, Nakagawa M, Khan M, Tamura Y, Ikeda M, Oki M, Murali R, Fujimori T, Yoda T, Honma M, Suzuki H, Ando T, Aoki K	The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation.	Biochem Biophys Res Commun	509(2)	435-440	2019	10.1016/j.bbrc.2018.12.093
22	57070	成長および発育系歯学関連	咬合刺激による中枢神経および顎骨の成長発達の影響に関する研究 本研究は、咀嚼刺激が記憶・学習機能に与える影響について、マウスモデルを用いて、分析・解明したものである。咀嚼刺激の低下が神経活動やシナプス形成、神経栄養因子の発現に影響し、神経細胞の減少に関わることを明らかにした。成長期における咀嚼刺激の低下が記憶を司る海馬の神経細胞に変化をもたらし、記憶・学習機能障害を引き起こすことを突き止めた。	S	S	【学術的意義】 (1)の研究は、咀嚼が高次脳機能へ与える影響を解明し歯学研究分野で権威あるJ Dent Res (IF=5.38)に掲載された。また、2017年に掲載された最優秀論文に選出され、IADR/AADR Williams J. Gies Awardを受賞した。(2)は、コンピューターシュミレーションの手法を用い、噛む力そのものが顎の骨を造り変えることについて予測解析を行い、その分子メカニズムを明らかにし、Sci Rep(IF=4.011)に掲載された。この成果は、顎の形や大きさの不調和に対する治療法開発の糸口となることが期待される。(3)もSci Rep(IF=4.011)に掲載され、咀嚼筋運動が成長期の下顎骨の形態変化に影響を与える可能性を示した。これらの成果により、第60回歯科基礎医学会でのシンポジストを務めた。また、大型グラントであるセコム科学技術振興財団(平成28年度)に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 (1)の研究成果は、記憶・学習機能障害や認知症の新規治療法・予防法開発への応用が期待されていることから、2017年に掲載された最優秀論文に選出され、IADR/AADR Williams J. Gies Awardを受賞した。(1)(2)(3)の研究は、咬合刺激による中枢神経および顎骨の成長発達の影響に関する研究をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にて国内・国際プレスリリースされ、読売新聞や日経新聞などに取り上げられ社会的な反響があった。	23-3-62		(1)	Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T	Reduced mastication impairs memory function	Journal of Dental Research	96	1058-1066	2017	10.1177/0022034517708771
									(2)	Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F, Ono T, Adachi T, Nakashima T	Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone.	Scientific Reports	9	4404	2019	10.1038/s41598-019-40463-3
									(3)	Shimizu Y, Khan M, Kato G, Aoki K, Ono T	Occlusal disharmony-induced stress causes osteopenia of the lumbar vertebrae and long bones in mice	Scientific Reports	8	173	2018	10.1038/s41598-017-18037-y
23	57020	病態系口腔科学関連	骨悪性腫瘍に関する研究 破骨細胞分化の必須サイトカインであるRANKLは、腫瘍細胞自身が発現する受容体RANKに作用し、腫瘍細胞の骨組織への走化性を促すことが知られており、RANKL-RANK経路は、骨転移の有用な治療標的として考えられている。本研究では、経口投与可能なRANKL低分子阻害剤が破骨細胞分化抑制および腫瘍の骨組織への遊走阻害という2つの作用機序により、骨転移を抑制することを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 RANKL低分子阻害剤が骨転移を抑制することを作用機序まで明らかにしたことが評価され、骨に関連する専門誌で最も権威のあるBone Research(2019年 IF 12.354)に掲載され、これまでに3940回もの閲覧数を記録している。この成果は骨転移機序の理解を深めるだけでなく、破骨細胞分化を介さない骨転移の抑制機序を改めて証明した臨床的・学術的に極めて重要な成果として、骨代謝ウェブサイト“1st Author”に取り上げられた。 【社会、経済、文化的意義】 固形癌の骨転移に使用されている抗RANKL抗体の投与方法は皮下投与である。本研究で使用した低分子RANKL阻害剤は経口投与であることから、患者のライフスタイルに合った投与法の選択肢を提供可能にし、社会的にインパクトが大きい研究内容であるといえる。また、低分子阻害剤は、従来の抗体製剤よりも安価に製造できるという観点より、経済的にも開発する意義が大きいといえる。	23-3-63		(1)	Nakai Y, Okamoto K, Terashima A, Ehata S, Nishida J, Imamura T, Ono T, Takayanagi H.	Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis.	Bone Research	7	Article number 1	2019	10.1038/s41413-018-0036-5
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI (付与されている場合)
24	57050	補綴系歯学関連	無歯顎患者に対する栄養・食事指導に関する研究 欠損歯の補綴治療として部分床義歯や全部床義歯を製作・装着を行うが，多数の欠損歯を有する患者の栄養摂取を改善するためには，欠損補綴による咀嚼能力の改善のみでは効果がなく，欠損補綴に加えて食事指導を行わなければならないことが明らかにされてきた。本研究では，無作為化比較臨床試験によって，無歯顎患者に対する全部床義歯の新製と簡便な食事指導が栄養・食事摂取の改善に効果を与えることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究によって，歯科医師が無歯顎患者に対して全部床義歯の製作・装着を行うことに加えて，定期的に簡便な食事指導を行うことで栄養・食事摂取を改善させることが可能であることが明らかになった。これらの成果は，それぞれ学術的に高く評価されているClin Nutr. (2017年インパクトファクター6.402) やJ Dent. (2018年インパクトファクター3.280) , Clin Oral Investig. (2019年インパクトファクター2.453) に掲載された。また，第126回日本補綴歯科学会学術大会において課題口演優秀賞，日本義歯ケア学会第10回学術大会において優秀口演賞を受賞した。さらにClin Nutr.に掲載された論文は，2018年日本補綴歯科学会奨励論文賞を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、無歯顎患者に対する全部床義歯の新製と簡便な食事指導が栄養・食事摂取の改善に効果を与えることを明らかにしたもので、臨床現場にフィードバックすることで、社会的な貢献が大きい研究である。	23-3-64		(1)	Suzuki H, Kanazawa M, Komagamine Y, Iwaki M, Jo A, Amagai N, Minakuchi S.	The effect of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake and masticatory function of edentulous elderly: A randomized-controlled trial.	Clinical Nutrition	37	1441-1447	2017	10.1016/j.clnu.2017.07.022
									(2)	Amagai N, Komagamine Y, Kanazawa M, Iwaki M, Jo A, Suzuki H, Minakuchi S.	The effect of prosthetic rehabilitation and simple dietary counseling on food intake and oral health related quality of life among the edentulous individuals: A randomized controlled	Journal of Dentistry	65	89-94	2017	10.1016/j.jdent.2017.07.011
									(3)	Kanazawa M, Suzuki H, Komagamine Y, Iwaki M, Amagai N, Minakuchi S.	Combined effects of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake in edentulous elderly patients for 6 months.	Clinical Oral Investigations	23	2245-2252	2019	10.1007/s00784-018-2669-6
25	57010	常態系口腔科学関連	歯周病に伴う骨破壊の発症機構の研究 歯周病に伴う骨破壊は、歯牙の脱落を生じ、口腔機能を低下させる。本研究は、歯周病に伴う骨破壊の発症機構を解明するため、遺伝子改変マウスなど生体レベルの解析から、細菌によって誘導される破骨細胞の出現機構を解明した。特に、歯周病に伴うRANKLの発現細胞を世界に先駆け同定し、歯周病の骨破壊を抑制する治療標的を明らかにした。	SS		歯周病に伴う破骨細胞の誘導メカニズムは長い間、議論がなされてきた。本研究は細胞系譜特異的な遺伝子改変マウスの解析から、破骨細胞分化の決定因子であるRANKL発現細胞が、T細胞、PDL、骨芽細胞系細胞であることを世界に先駆け同定したものである。さらに歯周病における全身性の細菌感染が、骨破壊に相関することも見いだした。この研究成果は、医学系科学雑誌として高く評価される Nature Communication(2018年インパクトファクター11.878)に掲載され、これまでに被引用回数が35回、閲覧数が3341回と注目を集めている。また、論文発表後、国際・国内学会における多数のシンポジウム講演や学術雑誌での総説依頼を受けたことから、その学術的意義の高さが伺える。	23-3-65		(1)	Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H.	Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells.	Nature Communications	9	701	2018	10.1038/s41467-018-03147-6
									(2)							
									(3)							
26	57030	保存治療系歯学関連	細菌叢からみた口腔と腸内との関わり 腸内細菌叢が糖尿病など様々な疾患を修飾することが知られているが、歯周病原細菌の感染により、腸内細菌叢が変化し、かつ肝臓の脂肪化の亢進、糖代謝の悪化がおきることを報告した。また、胃ろう患者が摂食嚥下訓練によって経口栄養が可能になると、口腔内かつ腸内の細菌叢の多様性が上昇し、ネットワーク構造が変化することを示した。口腔内を良好に保つこと、口から食べることの重要性を細菌学的な観点から示した。	S		成果１は、Scientific Reports(2017年IF=4.122)に報告し、これまでに被引用回数20回、閲覧数1632回を数えている。成果２は、Frontiers in Microbiology (2018年IF:4.019)に報告し、本論文も閲覧数2232回を数えている。また、成果３は、経口栄養の重要性を細菌学的な観点から示した初めての論文でありFrontiers in Cellular and Infection Microbiology (2019年IF:3.518) に報告し、閲覧数は2232回にものぼる。これらの成果により、2019年度日本歯科保存学会奨励賞 最優秀演題賞-基礎部門-を受賞したほか、夕刊フジ「今から始めよう！70代まで働く健康術」に掲載された(2020年3月)。	23-3-66		(1)	Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y.	Periodontal pathogenic bacteria, Aggregatibacter actinomycetemcomitans affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism.	Scientific Reports	7(1)	13950	2017	10.1038/s41598-017-14260-9
									(2)	Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y.	Endotoxemia by Porphyromonas gingivalis Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice.	Frontiers in Microbiology	9	2470	2018	10.3389/fmicb.2018.02470
									(3)	Katagiri S, Shiba T, Tohara H, Yamaguchi K, Hara K, Nakagawa K, Komatsu K, Watanabe K, Ohsugi Y, Maekawa S, Iwata T.	Re-initiation of oral food intake following enteral nutrition alters oral and gut microbiota communities	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	9	434	2019	10.3389/fcimb.2019.00434

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI (付与されている場合)
27	57060	外科系歯学関連	歯科口腔（三叉神経）領域の慢性疼痛の病態解明と治療法の開発 本研究は、従来から歯科臨床で問題となっていた、歯科治療後に生じる三叉神経領域の原因不明の慢性疼痛について、動物実験と臨床データの解析を相互補完的に検討したものである。その結果、病態解明ならびに治療法の開発・改良に資するデータの取得に成功した。	S	S	【学術的意義】 三叉神経の損傷モデル動物を用いた研究であり、International Journal of Molecular Sciences(IF=4.183)に掲載された。関連論文は、European Journal of Oral Sciences(IF=1.655)、European Journal of Neuroscience(IF=2.832)に報告した。この成果は、2016年09月日本口腔顔面痛学会優秀ポスター賞「舌神経損傷後痛に対する三叉神経節CGRP陽性細胞表現型変化と神経・グリア機能連関の関与」を受賞した。口腔顔面部神経障害性疼痛の治療に対するターゲットを示唆した研究で、高く評価できる。また、この成果が評価され、The 32nd IADR-SEA Division Annual Scientific Meeting (Vietnam, 2018年)において、国際招待講演を行なった。 【社会的意義】 これまで原因不明の慢性疼痛、特に歯科領域のそれらは安易に「心因性」とmisleadingされ、患者はあたかも「ウソ」をついているかのような理不尽な扱いを受けがちであった。非定型顔面痛(歯痛)と三叉神経のNeurovascular compression(NVC)との関係性についての臨床データからNVCと心身症的傾向との関連性が明らかにされ、さらに神経損傷動物モデルによって)と神経・グリア機能連関の関与の示唆、さらに新規治療薬の可能性が開かれたことは、このような難治性疼痛に悩む患者や家族への福音となる。			(1)	Sugawara S, Shinoda M, Hayashi Y, Saito H, Asano S, Kubo A, Shibuta I, Furukawa A, Toyofuku A, Iwata K.	Increase in IGF-1 Expression in the Injured Infraorbital Nerve and Possible Implications for Orofacial Neuropathic Pain.	International Journal of Molecular Sciences	20(24)		2019	10.3390/ijms20246360
									(2)	Sugawara S, Okada S, Katagiri A, Saito H, Suzuki T, Komiya H, Kanno K, Ohara K, Iinuma T, Toyofuku A, Iwata K.	Interaction between calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons and satellite cells via P2Y(12) R in the trigeminal ganglion is involved in neuropathic tongue pain	European Journal of Oral Sciences	125(6)	444-452	2017	10.1111/eos.12382
									(3)	Mikuzuki L, Saito H, Katagiri A, Okada S, Sugawara S, Kubo A, Ohara K, Lee J, Toyofuku A, Iwata K.	Phenotypic change in trigeminal ganglion neurons associated with satellite cell activation via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation is involved in lingual neuropathic pain.	European Journal of Neuroscience	46(6)	2190-2202	2017	10.1111/ejn.13667
28	57030	保存治療系歯学関連	CTを用いた歯周組織の評価 骨を含む歯周組織の評価にはエックス線写真が用いられることが多いが、これは２次元画像であり、３次元的な評価は難しい。マイクロCTを用いて、骨治癒評価モデルラットの治癒の過程および結紮誘導歯周炎モデルマウスの骨吸収の評価を３次元的かつ経時的に行えることを示した。また、CTは口腔内軟組織への適応は難しいと考えられていたが、ヒトロ蓋軟組織の厚みの定量が行えることを、CT値からの換算式を作成して報告した。	S		成果１では、骨治癒評価モデルラットの治癒過程をマイクロCTを用いて経時的かつ長期に渡り観察できることをJournal of Biophotonics (2019年IF=3.763) に報告した。また、関連論文として、成果２をScientific Reports(2019年IF=4.122)に報告し、閲覧数732回を数えた。さらに、CT画像を用いて日本人における口蓋歯肉の特性を明らかにした最初の報告がJournal of Clinical Periodontology (2019年IF:4.164) に掲載された。これらの成果は高く評価され、Dr. Eugene M. Seidner Student Scholarship 1st prize、第7回日本レーザー歯学会学術奨励賞 (2019年度) 、日本歯科保存学会奨励賞(2020年度)、日本歯周病学会奨励賞(2019年度)など、数々の賞を受賞した。			(1)	Ohsugi Y, Aoki A, Mizutani K, Katagiri S, Komaki M, Noda M, Takagi T, Kakizaki S, Meinzer W, Izumi Y.	Evaluation of bone healing following Er:YAG laser ablation in rat calvaria compared with bur drilling.	Journal of Biophotonics	12(3)	e201800245	2019	10.1002/jbio.201800245
									(2)	Maekawa S, Onizuka S, Katagiri S, Hatasa M, Ohsugi Y, Sasaki S, Watanabe K, Ohtsu A, Komazaki R, Ogura K, Miyoshi-Akiyama T, Iwata T, Nitta H, Izumi Y.	RNA sequencing for ligature induced periodontitis in mice revealed important role of S100A8 and S100A9 for periodontal destruction.	Scientific Reports	9	14663	2019	10.1038/s41598-019-50959-7
									(3)	Ogawa M, Katagiri S, Koyanagi T, Maekawa S, Shiba T, Ohsugi Y, Takeuchi Y, Ikawa T, Takeuchi S, Sekiuchi T, Arai Y, Kazama R, Wakabayashi N, Izumi Y, Iwata T.	Accuracy of Cone Beam Computed Tomography in Evaluation of Palatal Mucosa Thickness	Journal of clinical periodontology	47(4)	479-488	2020	10.1111/jcpe.13254
29	57040	口腔再生医学および歯科医用工学関連	歯周組織再生のための細胞治療 広範な歯周欠損に対する新規治療方法として再生医療（加工した細胞を用いる治療）を進めてきた。自家細胞移植にてその治療効果を確認した後に、今現在は同種細胞移植の医師主導治験をAMEDのサポートを受けて実施している。また、その作用機序に関する研究も進めており、エクソソームが有効に働いている可能性を検証している。さらには再生医療等製品の迅速かつ簡便な検査技術の開発を実施している。	SS	SS	【学術的意義】 細胞シート技術を用いたアンメットメディカルニーズの克服を目指した研究である。顎骨壊死モデルを用いた成果１は、バイオマテリアル分野で権威のあるActa Biomaterialia誌 (2019年インパクトファクター6.638) に掲載され、被引用回数が24回に及ぶ。また、5つの新聞で取り上げられ、高く評価された。成果２では、エクソソームに関する研究で、細胞外小胞のトップジャーナルであるJ Extracellular Vesicles (2018年インパクトファクター11.000) に掲載され、閲覧数が3018回にも及ぶ。知財 (出願番号2018-149082) の確保も行なった。 成果３は、生物学分野で権威のあるBMC biology誌 (2018年インパクトファクター6.723) に掲載され、閲覧数が2519回にも及ぶ。 【社会的意義】 成果１に関わる、歯根膜細胞シートの臨床研究は、現在、その適応症とコストダウンを図る目的で、同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートの医師主導治験を実施している。これらの取り組みは、5つの新聞でなどで取り上げられ、社会的にも広く周知された。またその普及と社会実装を目指して特許を出願しており (出願番号2017-016305) 、製造販売企業との連携を進めている。成果２においても、知財 (出願番号2018-149082) を確保して研究を進めている。 また、細胞を使った再生医療製品のクオリティチェックは、臨床応用において重要な問題であるが、東京大学医科学研究所と協働で、次世代シークエンサーを用いた再生医療等製品の迅速かつ簡便な検査技術を開発し、ホームページで公開した (https://openlooper.hgc.jp/opencontami/) 。これらの取り組みは、新産業基盤の創出に貢献すると考えられる。	23-3-67		(1)	Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, Okano T, Ando T.	Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model.	Acta biomaterialia.	42	400-410	2016	10.1016/j.actbio.2016.06.022
									(2)	Sjöqvist S, Ishikawa T, Shimura D, Kasai Y, Imafuku A, Bou-Ghannam S, Iwata T, Kanai N.	Exosomes derived from clinical-grade oral mucosal epithelial cell sheets promote wound healing.	Journal of extracellular vesicles.	8(1)	1565264	2019	10.1080/20013078.2019.1565264
									(3)	Park SJ, Onizuka S, Seki M, Suzuki Y, Iwata T, Nakai K.	A systematic sequencing-based approach for microbial contaminant detection and functional inference.	BMC biology.	17(1)	72	2019	10.1186/s12915-019-0690-0

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
30	57060	外科系歯学関連	口腔がんにおける咽頭後リンパ節転移に関する研究 口腔がんにおける咽頭後リンパ節転移は予後不良であることが古くから知られていたが、その発生率、臨床的特徴、治療法などの報告はほとんどなされていなかった。及川は口腔がんにおける発現率は1.2%であり、外科療法により5年生存率80%が得られたことを報告した。本研究は口腔がんの治療成績向上に寄与するものと考えられる。	S		現在まで、口腔がんにおける咽頭後リンパ節転移例に対する治療法は、化学放射線療法やベスト・サポーティブ・ケアが多かったが不幸の転帰を辿る症例はほとんどであった。本研究では、口腔がんにおける咽頭後リンパ節転移例の発現率、臨床的特徴を検討し、治療成績を外科療法、化学放射線療法、ベスト・サポーティブ・ケアに分けて提示した。その結果、5年全生存率は外科療法80.0%、化学放射線療法38.1%、ベスト・サポーティブ・ケア0%であり、外科療法を行えば良好な治療成績が得られることを示した。今後の口腔がんの治療成績向上に寄与する研究であり、Oral Oncology（IF=3.730）に掲載された。			(1)	Oikawa Y, Michi Y, Tsushima F, Tomioka H, Mochizuki Y, Kugimoto T, Osako T, Nojima H, Yokokawa M, Kashima Y, Harada H.	Management of retropharyngeal lymph node metastasis in oral cancer.	Oral Oncology	99	104471	2019	10.1016/j.oraloncology.2019.104471
									(2)							
									(3)							

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	3	学部・研究科等名	医歯学総合研究科	専任教員数	443 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	89 〔件〕

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

医学科においては、諸疾患の病態解明とそれによる臨床的応用に貢献する業績であること、国際的に認知・評価される水準に達している研究であること（論文の場合には、合計IF10以上）、社会に周知・還元されて影響を与え、社会の評価が客観的に示されている業績であることなどを選定の判断基準とした。
保健衛生学科においては、看護学専攻では看護学領域における実践的かつ先進的な研究業績、検査技術学専攻では臨床検査学および関連領域における臨床的または基礎的研究業績の中から、第三者からも高い評価を受けたもの（表彰、インパクトファクターの高い雑誌掲載、権威者の評価など）を選定した。

2. 選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	55020	消化器外科学関連	ヒト臓器を用いた創薬応用技術の開発 本研究は、ヒト多能性幹細胞から連続した複数臓器を同時発生させる技術を確立したものである。また、本技術を用いて作成した肝臓オルガノイドを利用して、非アルコール性脂肪性肝炎の病態変化を生体外で再現できることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、世界に先駆けてヒト多能性幹細胞から連続した複数臓器を同時発生させる技術を確立したものであり、Nature誌（2019年インパクトファクター43.070）に掲載された。短期間ながら、被引用回数13回、閲覧数に至っては25000回に及ぶ。また、本成果は、大学からプレスリリース・記者会見を行った他、新聞各紙やNHKほか各局ニュース番組で報道され、国内外で大きな反響があった。関連論文である成果２は、Stem Cell Reports（2018年インパクトファクター5.5）に、成果３はNature（2017年インパクトファクター41.577）に掲載された。後者は、被引用回数140回に及ぶ。 【社会、経済、文化的意義】 今後ヒトでは解析することが困難であった胎内で生じる複雑な臓器発生を解析するための有効なツールとして、ヒト生物学研究の発展につながる成果である。また、本技術をもとに、臓器間の連結が機能の発現に必須となる、さまざまな臓器への水平展開の可能性が考えられる。将来的には、多臓器創生という革新概念に基づく移植手法を確立することができれば、画期的な再生医療の実現に貢献するものと期待される。本研究は、非アルコール性脂肪性肝炎の治療にも応用しうるもので、その社会的意義は大きい。	23-1-1		(1)	Koike H, Iwasawa K, Ouchi R, Maezawa M, Giesbrecht K, Saiki N, Ferguson A, Kimura M, Thompson WL, Wells JM, Zorm AM, Takebe T	Modelling human hepato-biliary-pancreatic organgenesis from the foregut-midgut boundary	Nature	574・7776	112-116	2019	10.1038/s41586-019-1598-0
									(2)	Ayabe H, Anada T, Kamoya T, Sato T, Kimura M, Yoshizawa E, Kikuchi S, Ueno Y, Sekine K, Camp JG, Treutlein B, Ferguson A, Suzuki O, Takebe T, Taniguchi H	Optimal Hypoxia Regulates Human iPSC-Derived Liver Bud Differentiation through Intercellular TGFB Signaling	Stem Cell Reports	11・2	306-316	2018	10.1016/j.stemcr.2018.06.015
									(3)	Camp JG, Sekine K, Gerber T, Loeffler-Wirth H, Binder H, Gac M, Kanton S, Kageyama J, Damm G, Seehofer D, Belicova L, Bickle M, Barsacchi R, Okuda R, Yoshizawa E, Kimura M, Ayabe H, Taniguchi H, Takebe T, Treutlein B	Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency	Nature	546(7659)	533-538	2017	10.1038/nature22796
2	44020	発生生物学関連	オルガノイド創出に関するデザイン方法論 組織幹細胞や多能性幹細胞から生体外で構築される立体組織体オルガノイドの重要研究課題として、より生体に近い複雑性を構造および組織機能レベルで再構築することが近年試みられている。本研究では、発生生物学の知見に基づいた"Narrative engineering"という概念をオルガノイド創出に導入し、次世代のオルガノイドデザイン方法論を提示した。	SS	S	【学術的意義】 本研究成果は、生体における器官発生の原理基盤を活用することにより、より複雑で機能性の高いオルガノイドを創出するための概念を体系的にまとめたものであり、次世代オルガノイド研究の発展に大きく貢献すると考えられる。Science誌（2019年インパクトファクター41.06）に掲載された。被引用回数は25回ながら、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値は7.00と極めて高値である。また、関連論文であるCell Stem Cell誌（2017年インパクトファクター23.29）は被引用回数53回、FWCI値は11.95に及ぶ。Stem Cell Reports誌（2018年インパクトファクター5.499）もFWCI値は2.16であった。 【社会、経済、文化的意義】 本成果は、Science誌上で組まれた特集"Special Issue: Organoids"における中心的な論文であり、インパクトのある論文として国内外で大きな反響があった。これにより、国際学会において多数の招待講演を行なった。 本研究で提示した概念をもとに研究を進めることにより、ヒトをはじめとした生体臓器の発生過程・機能発現・臓器間の連結などの生物学上の重要な原理基盤の理解が得られるとともに、再生医療や創薬等の応用展開にも貢献するものと期待される。このように、本論文により提示された次世代のオルガノイドデザイン方法論は、社会的にも大きなインパクトを与えるものである。	23-1-2		(1)	Takebe T, Wells JM	Organoids by design	Science	364・6444	956-959	2019	10.1126/science.aaw7567
									(2)	Takebe T, Zhang B, Radisic M	Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip	Cell Stem Cell	21(3)	297-300	2017	10.1016/j.stem.2017.08.016
									(3)	Zhang RR, Koido M, Tadokoro T, Ouchi R, Matsuno T, Ueno Y, Sekine K, Takebe T, Taniguchi H.	Human iPSC-derived posterior gut progenitors are expandable and capable of forming gut and liver organoids	Stem Cell Reports	10(3)	780-793	2018	10.1016/j.stemcr.2018.01.006

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
3	50010	腫瘍生物学関連	ヒト多能性幹細胞由来の肝臓オルガノイド技術の開発 ヒト多能性幹細胞から、炎症を誘発する免疫系細胞や線維化に関与する間質系細胞を内包した肝臓オルガノイドシステムを創出する技術を確立し、非アルコール性脂肪性肝炎の病態変化を生体外で再現できることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 免疫系細胞が出現するヒト多能性幹細胞由来の肝臓オルガノイド技術を開発し、Cell Metabolism誌（2019年インパクトファクター22.415）に掲載された。類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値は9.29と極めて高値であった。また、関連論文であるCell Stem Cell誌（2018年インパクトファクター21.46）、EBioMedicine誌（2018年インパクトファクター6.68）もFWCI値は5.11、2.18に及ぶ。これらの研究により、有効なヒト病態モデルが存在しなかった非アルコール性脂肪性肝炎のヒト疾患メカニズムの理解が加速するとともに、本技術がヒト脂肪性肝炎の患者病態の再現に優れている利点を活用して、今後、オルガノイドを用いた創薬スクリーニングを通じた新規治療薬の探索・開発が期待される。 【社会、経済、文化的意義】 Cell Metabolism誌に掲載された成果は、大学からプレスリリース・記者会見を実施した他、主要新聞各紙で18件の報道がなされた。報道されるなど大きな反響があった。本研究は、オルガノイドを用いた創薬スクリーニングを通じて、非アルコール性脂肪性肝炎の治療にも応用しうるため、その社会的意義は大きい。	23-1-3		(1)	Ouchi R, Togo S, Kimura M, Shinozawa T, Koido M, Koike H, Thompson W, Karns RA, Mayhew CN, McGrath PS, McCauley HA, Zhang RR, Lewis K, Hakozaki S, Ferguson A, Saiki N, Yoneyama Y, Takeuchi I, Mabuchi Y, Akazawa C, Yoshikawa HY, Wells JM, Takebe T	Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids	Cell Metabolism	30・2	374-384	2019	10.1016/j.cmet.2019.05.007
									(2)	Takebe T, Wells JM, Helmrath MA, Zorn AM	Organoid Center Strategies for Accelerating Clinical Translation	Cell Stem Cell	22・6	806-809	2018	10.1016/j.stem.2018.05.008
									(3)	Nie YZ, Zheng YW, Miyakawa K, Murata S, Zhang RR, Sekine K, Ueno Y, Takebe T, Wakita T, Ryo A, Taniguchi H	Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells	EBioMedicine	35	114-123	2018	10.1016/j.ebiom.2018.08.014
4	55010	外科学一般および小児外科学関連	ヒト臓器を用いた移植医療応用技術の開発 ヒトiPS細胞等に由来する立体組織を用いた移植応用に向けて、移植膵島の血液灌流を促す技術を開発し、糖尿病モデルマウスにおいて膵島オルガノイドの移植が治療効果を大幅に改善することを示した。	SS	S	【学術的意義】 さまざまな臓器の微小組織片を用いて血管網を導入する培養系を確立し、膵島の機能が向上することを見出した。本研究成果は、Cell Reports誌（2018年インパクトファクター7.815）に掲載され、当該号の表紙として採択された。被引用回数は20回を数え、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact(FWCI)値も3.12と高値であった。また、関連論文もCell Reports誌（2017年インパクトファクター8.032）に掲載され、被引用回数58回、FWCI値は5.95であった。さらに、追加論文もiScience誌（2017年インパクトファクター5.8）に掲載された。これらの論文により、糖尿病患者に対する現行の膵島移植方法では膵島の抽出過程で血管構造が失われてしまうという臨床課題を克服することが可能であることをマウスモデルを用いて実証した。 【社会、経済、文化的意義】 Cell Reports誌に掲載された２つの成果は、大学からプレスリリース・記者会見を実施し、主要新聞各紙で各々10件、11件の報道がなされた。また、social mediaにおいても、各々71件、70件の報道がなされ、社会的に大きな反響があった。本研究は、糖尿病の移植医療にも応用しうるもので、その社会的意義は大きい。	23-1-4		(1)	Takahashi Y, Sekine K, Kin T, Takebe T, Taniguchi H	Self-Condensation Culture Enables Vascularization of Tissue Fragments for Efficient Therapeutic Transplantation	Cell Reports	23・6	1620-1629	2018	10.1016/j.celrep.2018.03.123
									(2)	Takebe T, Sekine K, Kimura M, Yoshizawa E, Ayano S, Koido M, Funayama S, Nakanishi N, Hisai T, Kobayashi T, Kasai T, Kitada R, Mori A, Ayabe H, Ejiri Y, Amimoto N, Yamazaki Y, Ogawa S, Ishikawa M, Kiyota Y, Sato Y, Nozawa K, Okamoto S, Ueno Y, Taniguchi H	Massive and reproducible production of liver buds entirely from human pluripotent stem cells	Cell Reports	21(10)	2661-2670	2017	10.1016/j.celrep.2017.11.005
									(3)	Kimura M, Azuma M, Zhang RR, Thompson W, Mayhew CN, Takebe T	Digitalized human organoid for wireless phenotyping	iScience	4	294-301	2018	10.1016/j.isci.2018.05.007
5	49060	ウイルス学関連	HIV複製を制御する宿主因子の探索・同定およびその作用機序解明に関する研究 HIV治療法の進歩により、体内におけるHIV増殖複製を制御することが可能となったがHIV寛解までには至っておらず、HIV複製に対する更なる理解が必要である。本研究では、HIV感染において長らく謎であった脱殻過程、逆転写・核内移行の各過程機構解明につながる重要な知見が得られた。また、これまでの学術的知見の蓄積をもとに、HIVを利用して作製されるレンチウイルスベクターの飛躍的増産につながる成果を得た。	S	SS	【学術的意義】 論文１は、長らく謎であったHIV-1コア構造体崩壊の制御機構を明らかにしたものであり、PLOS Pathogens (IF=6.16)に掲載され、閲覧数6496回を数えた。また、掲載学術雑誌のFeatured Research Articleに選定された。さらに、HIV基礎学術研究において重要な知見としてリストアップされ、米国NIH AIDS/HIV list serveを通じて全世界に公表された。日刊工業新聞、時事通信社ニュース、その他国内ウェブニュース２件などでも報道された。論文２においては、HIV複製制御機構を解析し、PLoS ONE(IF = 2.66)誌に、論文３においては、レンチウイルスベクターの飛躍的増産につながる成果を得、Scientific Reports誌(IF = 4.011)に報告し、閲覧数3,419回を数えた。 【社会、経済、文化的意義】 論文１は、東京医科歯科大学・日本医療研究開発機構の共催にてプレスリリースが行われ、EurekAlert/AAASを通じて国際プレスリリースもなされた。HIV基礎学術研究において重要な知見としてリストアップされ、米国NIH AIDS/HIV list serveを通じて全世界に公表された。日刊工業新聞、時事通信社ニュース、その他国内ウェブニュース２件などで報道された。論文３は、本学からプレスリリースを行い、国内２件、海外６件のウェブニュースで報道された。2018年９月に関連する内容を含めて国内特許を出願した（特願2018-176230）。現在、複数の海外製薬企業と秘密保持契約を締結している。さらに日本学術振興会の支援により、2019年９月に、発明の名称：レンチウイルスベクター産生の増強方法としてPCT国際出願（出願番号：PCT/JP2019/ 36929）した。	23-1-5		(1)	Takeuchi H., Saito H., Noda T., Miyamoto T., Yoshinaga T., Terahara K., Ishii H., Tsunetsugu-Yokota Y., and Yamaoka S	Phosphorylation of the HIV-1 capsid by MELK triggers uncoating to promote viral cDNA synthesis	PLOS Pathogens	13(7)	e1006441	2017	10.1371/journal.ppat.1006441
									(2)	Saito H., Takeuchi H., Masuda T., Noda T., and Yamaoka S	N-terminally truncated POM121C inhibits HIV-1 replication	PLoS ONE	12(9)	e0182434	2017	10.1371/journal.pone.0182434
									(3)	Suzuki N, Yoshida T, Takeuchi H, Sakuma R, Sukegawa S, Yamaoka S.	Robust Enhancement of Lentivirus Production by Promoter Activation.	Scientific Reports	208	15036	2018	10.1038/s41598-018-33042-5

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
6	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の再生医療開発に関する研究 本学の再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、炎症性腸疾患における"再生上皮の胎児化"に関する新たな病態を解明した。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、潰瘍性大腸炎患者における幼若な腸上皮に特徴的な遺伝子群を明らかにし、「胎児化=featalization」という新たな概念を提示した研究で、Cell Stem Cell誌(IF = 21.46)に報告した。被引用回数が76回に至る。欧州等の学会やEMBO誌のNews&Views等にて注目すべき研究として取り上げられた。同研究に基づき、Mobilex Mobility Grant (1位採択), Marie Curie Fellowshipを受賞した。さらに、国際学会の招待講演としてAsian Conference Crohn and Colitis, (Taipei, 2018)、Asian Pacific Digestive Week (Kolkata, 2019)などに招かれた。また、この成果をもとに、AMED幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、科学研究補助金基盤Bなど多数のグラントに採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本学より、コペンハーゲン大との共同研究としてプレスリリースを行った。また同業績に関する内容は、欧州等の学会やEMBO誌のNews&Views等にて注目すべき研究として取り上げられたほか、日本経済新聞等の国内メディアにも取り上げられ、患者・一般国民の高い関心を獲得した。また、Mobilex Mobility Grant (1位採択), Marie Curie Fellowshipの受賞に至った。本研究は、炎症性腸疾患の治療に資する社会的意義が大きな研究である。	23-1-6		(1)	Yui S, Azzolin L, Maimets M, Pedersen MT, Fordham RP, Hansen SL, Larsen HL, Guiu J, Alves MRP, Rundsten CF, Johansen JV, Li Y, Madsen CD, Nakamura T, Watanabe M, Nielsen OH, Schweiger PJ, Piccolo S, Jensen KB.	YAP/TAZ-Dependent Reprogramming of Colonic Epithelium Links ECM Remodeling to Tissue Regeneration.	Cell Stem Cell	22(1)	35-49	2018	10.1016/j.stem.2017.11.001
									(2)							
									(3)							
7	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の粘膜再生機構に関する研究 本学の潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センターが有する大規模な患者コホートと、再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、抗TNF抗体療法の効果予測に寄与し得る上皮細胞のマーカー候補遺伝子を解明した。	SS	S	【学術的意義】 炎症性腸疾患において、抗TNF-a抗体療法における粘膜再生を予測する指標として、UBD遺伝子の発現パターンが有用であることを示した。本研究は、Journal of Crohn's and Colitis誌(IF = 7.827)に報告し、AOCC2019 Travel Awardの受賞対象となった。また、「細胞医療の時代2018シリーズ 第7回 細胞移植から臓器移植へ」(2019年)、 第103回IBDミニカンファレンス (2019年) などで招待講演を行なった。さらに関連論文がAutophagy(IF = 11.059)とScientific Reports(IF = 4.259)に掲載され、前者は閲覧数1231回、類似論文との引用数を比較するField Weighted Citation Impact値も1.35と高値であった。 【社会、経済、文化的意義】 本業績は、プレスリリースを行った後に、複数のメディアに取り上げられ、患者・一般国民の高い関心を獲得したほか、アジア炎症性腸疾患学会(AOCC)等の関連学会で臨床的な有用性を評価され表彰・受賞の対象となった。本研究は、UBD遺伝子の発現パターンを、治療予測のバイオマーカーとして臨床応用できる可能性示した論文で社会的意義は大きい。	23-1-7		(1)	Kawamoto A, Nagata S, Anzai S, Takahashi J, Kawai M, Hama M, Nogawa D, Yamamoto K, Kuno R, Suzuki K, Shimizu H, Hiraguri Y, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M.	Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF-α in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients.	Journal of Crohn's and Colitis	13(4)	495-509	2019	10.1093/ecco-jcc/jjy180
									(2)	Nibe Y, Oshima S, Kobayashi M, Maeyashiki C, Matsuzawa Y, Otsubo K, Matsuda H, Aonuma E, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakada S, Watanabe M.	Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62.	Autophagy	14(2)	347-358	2018	10.1080/15548627.2017.1407889
									(3)	Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, Nibe Y, Otsubo K, Matsuzawa Y, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M.	The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development.	Sci Rep	10;6	36780-36780	2016	10.1038/srep36780
8	55020	消化器外科学関連	膵神経内分泌腫瘍の予後決定因子として膵β細胞関連遺伝子群を同定 膵神経内分泌腫瘍は希少疾患で肝転移の有無で生命予後が決まるが、肝転移に関連する指標は未知であった。網羅的遺伝子解析とバイオインフォマティクス手法を用いて原因遺伝子の候補を抽出し、その候補遺伝子が肝転移においてどのような役割を果たしているか検討した。膵神経内分泌腫瘍の肝転移の原因がPAX6 を含む膵β細胞遺伝子群の抑制によることをつきとめた。	SS		膵神経内分泌腫瘍の潜在的悪性度は、発見後100年以上経った現在でも明らかではない。本研究において肝転移を起こす膵神経内分泌腫瘍の分子生物学的特徴を、バイオインフォマティクスを用いた網羅的遺伝子解析の手法を用いて明らかにし、PAX6というバイオマーカーを発見した。本研究は外科系の専門誌Annals of Surgery(2018年インパクトファクター9.476)に発表した。PAX6は、最新の WHO 分類で現在用いられている指標より鋭敏に生命予後を予測できた。	23-1-9		(1)	Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M	Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms	Annals of Surgery	271(4)	732 - 739	2018	10.1097/SLA.0000000000002911
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
9	55060	救急医学関連	DPCデータなどのビッグデータを用いた救急集中治療領域の臨床疫学研究 救急医療の質の向上と効率化は患者の転帰改善のみならず社会的医療経済的な面からも重要である。例えばDPCデータベースは本邦の急性期病院の大多数における診療プラクティスおよび医療費情報が入手可能である。本研究はreal-world big dataを解析し、救急領域疾患に対して医療経済および因果推論の視点から複数の提言やエビデンスを発表した。	SS		成果１は、重症外傷患者の集約化に伴う患者転帰の改善効果と医療コストの軽減効果を初めて示したものであり、外科領域最高峰ジャーナルであるAnnals of Surgery（2018年インパクトファクター 9.203）に掲載されるとともに、日本外傷学会シンポジウムでも議論され、2017年の「外傷センター整備のあり方における提言」にも反映された。また、成果２は、世界一の高齢化社会である本邦の全国規模外傷データベースを解析し、今後の外傷疫学における問題点を報告しており、救急医学領域最高峰のAnnals of Emergency Medicine(2018年インパクトファクター 5.209)に掲載された。成果３は、重症熱傷患者の集約化が患者転帰と関連していなかった研究結果をJournal of Intensive Care（2019年インパクトファクター 3.510)に発表したものである。	23-1-10		(1)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y.	Increased Severe Trauma Patient Volume is Associated With Survival Benefit and Reduced Total Health Care Costs: A Retrospective Observational Study Using a Japanese Nationwide Administrative Database.	Annals of Surgery	258	1091-1096	2018	10.1097/SLA.0000000000002324
									(2)	Kojima M, Endo A, Shiraishi A, Otomo Y	Age-Related Characteristics and Outcomes for Severe Trauma Patients: Analysis of Japan's Nationwide Trauma Registry	Annals of Emergency Medicine	73	281-290	2019	10.1016/j.annemergmed.2018.09.034
									(3)	Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y	Volume-outcome relationship on survival and cost benefits in severe burn injury: a retrospective analysis of a Japanese nationwide administrative database	Journal of Intensive care	7	7	2019	10.1186/s40560-019-0363-7
10	53010	消化器内科学関連	肝線維症の病態解明と新規治療戦略の開発 ヒトiPS細胞を利用した先天性肝線維症モデルを作成し、IL-8とCTGFが病態形成に中心的な役割をもつことを明らかにした。難治性疾患である先天性肝疾患に起因する肝硬変・肝癌の病態を解明し、新しい治療戦略を開発する研究を行った。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、ヒトiPS細胞を利用した疾患研究のパイロットケースとして幹細胞研究の進展に寄与した点で学術的意義が高い。成果１は、Journal of Hepatology (IF = 18.95)と、著名な国際医学誌に掲載された。関連論文である成果２は、Scientific Reports (IF = 4.01)に掲載され、閲覧数が1630回に達した。成果３は最近創刊されたHepatology Communications に掲載された。これらの成果により、第 23 回日本肝臓学会大会 会長賞 「ヒト iPS 細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的 の探索」を受賞し、大型グラントであるAMED肝炎等克服緊急対策研究事業「ヒトiPS細胞誘導性肝オルガノイドを用いた革新的疾患モデルの開発および肝線維化と発がんを抑止する治療法の創成」に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 先天性肝線維症は肝移植以外に治療法がない難治疾病であり、その治療開発に直接応用が可能な発見をした点で社会的意義が非常に高い。その価値の高さは、第 23 回日本肝臓学会大会 会長賞の受賞に現れている。また、本研究は、大型グラントであるAMED肝炎等克服緊急対策研究事業「ヒトiPS細胞誘導性肝オルガノイドを用いた革新的疾患モデルの開発および肝線維化と発がんを抑止する治療法の創成」に採択されており、治療法が開発に至れば、その社会的意義は極めて大きい。また、研究内容が、本邦の疾患ガイドラインにも採用されていることも、社会的意義の一つである。	23-1-12		(1)	Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	Loss of Fibrocystin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium	Journal of Hepatology	71(1)	143-152	2019	10.1016/j.jhep.2019.02.024
									(2)	Miyoshi M, Kakinuma S, Kamiya A, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells.	Scientific Reports	9	2072	2019	10.1038/s41598-018-37430-9
									(3)	Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi E, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	Vasoactive Intestinal Peptide Derived from Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts.	Hepatology Communications	4	235-254	2020	org/10.1002/hep4.1459

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
11	53010	消化器内科学関連	肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と新規治療戦略の開発 C型慢性肝疾患においてWFA-positive M2BPは独立した発癌リスク予知因子となることを発見した。また、ヒトiPS細胞を利用したB型肝炎ウイルスの新規培養系を創出し、これまで困難であったより生理的で継代可能な培養系を構築した。わが国の健康政策上重要な課題であるウイルス性肝疾患に起因する肝硬変・肝癌の病態を解明し、新しい治療戦略を開発する研究を行った。	SS	SS	【学術的意義】 C型肝炎に関する成果１は、Journal of Hepatology (IF = 14.91)に掲載され、被引用回数が67回に至る。また、iPS細胞を利用したB型肝炎ウイルスの培養系を創出した成果２は、Scientific Reports (IF = 4,259)に掲載され、閲覧数が833回に及ぶ。また、関連論文が、Journal of Gastroenterology (IF = 4,593) にも掲載された。これらの成果により、日本肝臓学会冠Award (2016年、2017年)、第 14 回大正富山Award (2017年)、欧州肝臓学会Young Investigators Registration Bursary (2016年) など多数の賞を受賞した。また、Asian Pacific Digestive Week 2019 (Kolata)など、国際学会での招待講演も９回に上る。 【社会、経済、文化的意義】 肝炎ウイルスの持続感染症は、わが国および世界において最大の感染症である。本研究では発癌リスクの高い患者を予測する方法を明らかにした点で社会的意義が非常に高い。また、本研究により、正確かつ効率的医療が可能となり、国民の予後向上のみならず医療経済的にも有益なものとなった。本研究の成果は、わが国の疾患ガイドラインにも採用され、社会的に極めて有意義であった。また、B型肝炎に対する創薬は、社会における最も重要な研究開発課題である。本研究ではヒトiPS細胞を用いた培養系を開発し、持続感染機構や創薬研究を可能とした点で社会的意義が高く、創薬の臨床応用への行程が加速することが期待される。本研究は各種の新聞、websiteに取り上げられ、また９件の受賞、９件の国際招待講演を受けたことより、社会的意義が高いことが裏付けられる。	23-1-13		(1)	Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Nouchi T, Sakai H, Tomita M, Watanabe M	Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	Journal of Hepatology	67(5)	933-939	2017	10.1016/j.jhep.2017.05.028
									(2)	Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M.	Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus	Scientific Reports	6	29358	2016	10.1038/srep29358
									(3)	Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M , Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M.	Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features.	Journal of Gastroenterology	51	473-486	2016	10.1007/s00535-015-1126-4
12	53040	腎臓内科学関連	カルシウムシグナルを標的にした先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発 先天性腎性尿崩症は、腎臓におけるAQP2水チャネルの制御機構が破綻し多尿となる疾患である。cAMPの活性化が治療標的として着目されてきたが、本研究ではカルシウム/カルシニューリンシグナルの活性化が新規治療戦略となることを明らかにした。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、カルシニューリンがAQP2水チャネルの制御機能を有することを見出したもので、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications（インパクトファクター：2016年 12.124）に掲載され、閲覧数1084回におよぶ。また、関連論文がClinical and Experimental Nephrology (インパクトファクター：2018年 2.146)に掲載された。これらの成果は高く評価され、2016年分子腎臓フォーラムにおいて優秀賞、2017年日本腎臓学会においてYIA賞を受賞した。また、第113期 東京腎生理集談会（2018年）、第29回 バゾプレシン研究会（2019年）など多数の招待講演を行なった。大型グラントであるAMED　難治性疾患実用化研究事業（2018年)にも採択された。 【社会、経済、文化的意義】 新規尿濃縮機構の発見は、時事メディカルやYahoo!ニュースに取り上げられ社会的反響が大きかった。また、2017年日本腎臓学会においてYIA賞を受賞したが、その授賞理由は「現在有効な治療薬がない腎性尿崩症の加療として，カルシニューリン活性化促進物質が薬剤として期待できることを実験より示した点が評価された」と、社会的意義が強調して記されている。本研究は、腎性尿崩症の治療薬としてAQP2活性化剤の有効性を示すものであり、AMED難治性疾患実用化研究事業（2018年)により開発できる治療薬は、社会貢献の最たるものである。	23-1-14		(1)	Ando F, Sohara E, Morimoto T, Yui N, Nomura N, Kikuchi E, Takahashi D, Mori T, Vandewalle A, Rai T, Sasaki S, Kondo Y, Uchida S	Wnt5a induces renal AQP2 expression by activating calcineurin signalling pathway	Nature Commuunications	7	13636	2016	10.1038/ncomms13636
									(2)	Ando F, Uchida S	Activation of AQP2 water channels without vasopressin: therapeutic strategies for congenital nephrogenic diabetes insipidus	Clinical and Experimental Nephrology	22	501－507	2018	10.1007/s10157-018-1544-8
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
13	53040	腎臓内科学関連	PKAを標的にした先天性腎性尿崩症の新規治療薬の開発 先天性腎性尿崩症は、人体における水恒常性維持に必要なAQP2水チャネルの制御機構が破綻し多尿となる疾患である。cAMPの活性化が治療標的として着目されてきたが、本研究ではPKA直接活性制御法が新規治療戦略となることを明らかにした。PKA直接活性化は、先天性腎性尿崩症に留まらない種々のPKA関連疾患の治療薬開発へ応用が期待できる。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、先天性腎性尿崩症の治療標的としてPKAとAKAPsとの結合阻害薬を見出したもので、自然科学領域全般で高く評価される雑誌Nature Communications（IF=11.878）に掲載され、閲覧数が1602回にも及ぶ。また、関連論文もScientific Reports（IF=4.011）に掲載され、閲覧数が1,728回にも及んだ。本研究の成果が評価され、2018年分子腎臓フォーラムにおいて優秀賞、2019年第30回 日本医学会総会2019中部において日本医学会総会生理系・病理系部門の最優秀奨励賞を受賞した。また、基盤研究(A)(2019年)や武田科学振興財団医学系研究助成などの大型グラント獲得、日本小児腎臓病学会学術集会(2019年)における招待講演、ASN Kidney Week 2018 (San Diego)などでの国際講演に結びついた。 【社会、経済、文化的意義】 PKAを標的とした尿濃縮薬の開発は、先天性腎性尿崩症患者にとって画期的な治療薬となるだけではなく、特に高齢者の多くにみられる後天性の尿濃縮力障害を改善させ夜間頻尿や脱水症・熱中症の予防にも役立つ薬剤となる。国民の健康増進、医療費抑制という観点からも、社会的意義の大きな成果である。2019年第30回 日本医学会総会 2019中部における日本医学会総会生理系・病理系部門の最優秀奨励賞は、本研究の社会的意義を評価するものであった。今後、薬力学研究会などからのグラントを活用して、創薬開発研究を行う。	23-1-15		(1)	Ando F, Mori S, Yui N, Morimoto T, Nomura N, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Kondo Y, Kagechika H, Uchida S	AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus	Nature Commuunications	9	1411	2018	10.1038/s41467-018-03771-2
									(2)	Fujiki T, Ando F, Murakami K, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S	Tolvaptan activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway through PERK phosphorylation	Scientific Reports	9	9245	2019	10.1038/s41598-019-45539-8
									(3)							
14	47010	薬系化学および創薬科学関連	第３の核酸医薬の「ヘテロ２本鎖核酸」の開発 従来の核酸医薬（アンチセンス核酸およびsiRNA）とは異なる新しい分子構造・作用機序を有する第３の核酸医薬、「ヘテロ２本鎖核酸」を開発した。 ヘテロ２本鎖核酸は従来の核酸医薬より遥かに高い有効性を有し、従来困難だった肝臓以外の臓器の遺伝子制御が可能となり、中枢神経系の制御にも成功した。核酸医薬の臨床応用の可能性が大きく広げ、日本発の分子標的治療の画期的な基盤技術として期待できる。	SS	SS	【学術的意義】 ヘテロ２本鎖核酸(HDO)は、我々が開発した第３の新規核酸医薬である。本研究により、末梢投与で中枢神経系に核酸を送達させ、遺伝子制御を行うことに成功した。これらの研究は、Nucleic Acids Research誌（IF=11.15）に掲載され、論文閲覧数は2096回にも及ぶ。また、成果２のように、特許取得にふさわしい新規性を持った研究である。なお、関連特許として16件を出願している。これら技術の革新性から、多くの大型グラント（AMED革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業、科研費基盤S、基盤A2件）の獲得につながった。また、当技術は各臓器に広い応用性を有し、複数の医学分野（循環器・呼吸器・血液・眼・皮膚・整形外科）と共同研究を行い、他分野のAMED大型研究費（難治性疾患実用化研究事業、慢性の痛み解明研究事業）も獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 ヘテロ２本鎖核酸(HDO)は基盤技術として、高い汎用性・応用性・発展性を持った日本発の第３の新規核酸医薬であり、次世代分子標的薬の構図を塗り替える可能性を秘めている。関連特許としては16件出願(WO 2013/089283等)しており、基本特許は日米欧豪で成立した（米国8,507,458等）。さらに、その臨床応用を目的とした大学発バイオベンチャーのレナセラピューティクス社が設立され、日米のリーディング企業(武田薬品工業、IONIS)とのライセンスに繋がり、経済・産業界からも大きな反響を受けている。現在、核酸医薬開発の基本特許の多くは、欧米に抑えられているが、今回開発したHDOは日本独自の新規基盤分子技術である。また、有効性、安全性の面で革新性を有しており、日本の健康寿命の延長、日本経済への貢献を果たし、National Prideとしての存在になりうる可能性を秘めている。	23-1-17		(1)	Yoshioka K,Kunieda T,Asami Y,Guo H,Miyata H,Yoshida-Tanaka K,Sujino Y,Piao W,Kuwahara H,Nishina K,Iwata Hara R,Nagata T,Wada T,Obika S,Yokota T.	Highly efficient silencing of microRNA by heteroduplex oligonucleotides.	Nucleic Acids Research	47・14	7321-7332	2019	10.1093/nar/gkz492
									(2)	横田隆徳，永田哲也	脳血液関門通過型ヘテロ２本鎖核酸（国際出願番号：PCT/JP2017/034561）	権利者：国立大学法人東京医科歯科大学 *Nature in revision*			国際出願日：2017 年9 月25 日	
									(3)							
15	51030	病態神経科学関連	異なる２つの神経難病、筋萎縮性側索硬化症と脊髄小脳変性症に共通した全く新しい治療標的を発見 遺伝性脊髄小脳変性症SCA31を引き起こす長いRNAくりかえし配列の神経毒性が、筋萎縮性側索硬化症ALSの原因蛋白であるTDP-43 やFUS, hnRNPA2/B1によって緩和されること、逆にALSの原因となるTDP-43やFUS, hnRNPA2/B1の毒性は、短く毒性のない RNA くりかえし配列で緩和されることを見出した。SCA31やALSの治療法開発に向けた画期的な発見である。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、「RNA/タンパク質のバランスの不均衡が、SCA31やALS を引き起こす」という新しい病態仮説を提唱したもので、神経変性疾患の病態整理を解明した研究として学術的意義は大きい。本成果は、高インパクト誌であるNeuron誌(IF=14.32) に掲載され、被引用回数は40回に及ぶ。本成果は、プレスリリースを行い、日刊工業新聞(2017年3月24日)、日経バイオテク(2017年3月27日)などで報道され、その学術的な重要性が示された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は、各種 RNA や RNA 結合タンパク質が凝集蓄積する多様な神経変性疾患の創薬、治療戦略の足がかりとなるものであり、社会的な意義は大きい。研究成果は、「 異なる２つの神経難病、筋萎縮性側索硬化症と脊小脳変性症に共通した全く新しい治療標的を発見 」 というタイトルで、本学、国立精神神経医療研究センター、大阪大学、AMEDで同時にプレスリリースを行ったが、日刊工業新聞(2017年3月24日)、日経バイオテク(2017年3月27日)などで報道されるなど、社会的な反響を認めた。	23-1-18		(1)	Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K.	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron	94・1	108-124	2017	10.1016/j.neuron.2017.02.046
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
16	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群の新奇責任遺伝子探索及び分子病態解明 IKZF1異常症やTNFAIP3異常症など稀少疾患における新規表現型の報告をした。	SS	S	【学術的意義】 IKZF1異常症(IKAROS欠損症)は進行性B細胞欠損症と低ガンマグロブリン血症を特徴とする原発性免疫不全症であるが、国内共同研究によって6家系9例のIKZF1異常症を同定し、少なからず自己免疫疾患を合併することを報告し、疾患概念の拡がりを提唱した。TNFAIP3異常症は家族性ベーチェット病として最初に報告があったが、自己免疫性リンパ増殖性疾患（ALPS）に似た病態をとることを世界に先駆けて報告した。その後TNFAIP3異常症の一部はALPS様の疾患を呈することが次々に報告されており、本研究の意義は大きい。これらの成果は、Journal of Allergy and Clinical Immunology誌(IF=13.26）に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 IKZF1異常症ならびにTNFAIP3異常症の新たな病型を明らかにしたことで、適切な治療法の提供、将来的な治療開発などといった点で社会的意義も高い。	23-1-19		(1)	Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	140	223-231	2017	10.1016/j.jaci.2016.09.029
									(2)	Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T.	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	139	1914-1922	2016	10.1016/j.jaci.2016.09.038
									(3)							
17	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群の新奇責任遺伝子探索及び分子病態解明 新奇原発性免疫不全症候群の責任遺伝子としてIKBKBの機能獲得型変異を国際共同研究によって世界に先駆けて報告した。	SS	S	【学術的意義】 東京医科歯科大学とオーストラリア国立大学の共同研究によりIKBKBの機能獲得型変異による新奇原発性免疫不全症を世界で初めて報告した。原発免疫不全症の新規国際分類でも外胚葉形成不全を伴う免疫不全症の一亜型として新規疾患として正式に採用され、学術的意義は高い。本研究成果は、Journal of Experimental Medicine誌（IF=10.89）に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 IKBKBの機能獲得型変異による新奇原発性免疫不全症は、Science誌にてもニュースとして報告され、発表年の国際学会でも盛んに引用されるなど、反響が大きかった。今まで明らかになっていなかった疾患の責任遺伝子の同定は、適切な治療法の提供、将来的な治療開発などといった点で社会的意義も高い。	23-1-20		(1)	Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews TD, Field MA, Burgio G, Morio T, Vinuesa CG, Kanegane H, Cook MC.	Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency.	Journal of Experimental Medicine	215	2715-2724	2018	10.1084/jem.20180639
									(2)							
									(3)							
18	50020	腫瘍診断および治療学関連	難治性がん臨床検体に基づくサブタイプ解析と治療標的の解明 近年のゲノム解析に伴い、様々な癌腫における分子サブタイプ分類が進み、プレシジョンメディシンへの応用が期待されている。しかしながら、生体内における各々の生物学的特性には不明な点が多く、治療標的の開発には至っていない。我々はがん臨床検体に基づき、難治性サブタイプ解析と治療標的の解明を行った。	SS		予後不良を示すARID2変異肝がんサブタイプをゲノム編集により解析し、DNA修復異常を伴って高頻度突然変異を惹起し、免疫治療が有効である可能性を明らかにした。また、肝がん検体の遺伝子解析により、治療開発に直結した新たな分子サブタイプ分類を提唱した。これらの成果は学術的に高く評価され、Journal of Hepatology誌（IF=14.911)、International Journal of Cancer誌(IF=4.982)、EBioMedicine誌(IF=6.68)などの高インパクト雑誌に掲載された。また、研究成果は、何れもAMEDおよび本学よりプレスリリースし、日経産業新聞(2017年3月1日)、日経バイオテク(2019年1月25日)などで報道され、学術的意義の高さが喧伝された。	23-1-21		(1)	Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S.	ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells.	Journal of Hepatology	66 (5)	942-951	2017	10.1016/j.jhep.2016.12.026
									(2)	Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S	Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality.	International Journal of Cancer	145 (1)	192-205	2019	10.1002/ijc.32072
									(3)	Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S.	Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	EBioMedicine	40	457-470	2019	10.1016/j.ebiom.2018.12.058
19	54040	代謝および内分泌学関連	乳児期のエピゲノム記憶が成人期の肥満に関連する仕組みを解明 乳仔期のマウス肝臓においてFGF21遺伝子が、PPARαを介するDNA脱メチル化を受けることを見出した。又、授乳期の母獣マウスにPPARαを活性化する薬剤を投与すると、これが乳汁に移行し、乳汁を摂取した産仔マウスではFGF21遺伝子のDNA脱メチル化が更に促進されること、この時期に一旦確立したDNAメチル化状態は成獣期まで長期間、記憶・維持されることを明らかにした。	SS		本研究は、DNAメチル化が担うエピゲノム記憶の機能的意義を個体レベルにおいて明らかにしたもので、学術的意義は大きい。本成果は2018年国際科学誌Nature Communications（IF=12.124）に掲載され、閲覧数が2892回に及ぶ。また関連論文もScientific Reports（IF=4.011)に掲載され、閲覧数が714回に至った。また「乳児期のエピゲノム記憶が成人期の肥満に関連する仕組みを解明」というタイトルで、プレスリリースを行い、日本経済新聞（2018年2月）や、産経新聞（同年2月）など多くのマスコミ報道で取り上げられた。本研究成果が評価され、2017年第90回日本内分泌学会学術総会において若手研究奨励賞（YIA）を受賞し、2019年第92回日本内分泌学会学術総会において招待講演を行った。	23-1-22		(1)	Xunmei Yuan, Kazutaka Tsujimoto, Koshi Hashimoto, Kenichi Kawahori, Nozomi Hanzawa, Miho Hamaguchi, Takami Seki, Makiko Nawa, Tatsuya Ehara, Yohei Kitamura, Izuho Hatada, Morichika Konishi, Nobuyuki Itoh, Yoshimi Nakagawa, Hitoshi Shimano, Takako Takai-Igarashi, Yasutomi Kamei, Yoshihiro Ogawa	Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood	Nature Communications	9	636	2018	10.1038/s41467-018-03038-w
									(2)	Hanzawa N, Hashimoto K, Yuan X, Kawahori K, Tsujimoto K, Hamaguchi M, Tanaka T, Nagaoka Y, Nishina H, Morita S, Hatada I, Yamada T, Ogawa Y	Targeted DNA demethylation of the Fgf21 promoter by CRISPR/dCas9-mediated epigenome editing	Scientific Reports	10	5181	2020	10.1038/s41598-020-62035-6
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
20	49060	ウイルス学関連	成人T細胞白血病（ATL）における宿主免疫の役割解明とワクチン療法の開発 ヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-1）は、悪性腫瘍であるATLの他に炎症性の神経難病HAM/TSPを起こす。両疾患をわける因子は不明であったが、本研究で、宿主の免疫応答（IL-10産生増加ならびにCTL応答低下）がHTLV-1の腫瘍化を助長する因子であることを示し、さらに、CTLの活性化を目的として開発したワクチン療法が、動物実験と少数例の臨床研究で好成績を示したことを報告した。	S	SS	【学術的意義】 ヒトT細胞白血病ウイルス1型が、成人T細胞白血病とHTLV-1関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺の２つの異なる疾患を起こす理由を解明したもので、学術的に高く評価されている。成果１は、PLoS Pathogens（IF=6.16)に掲載され、3422回もの閲覧数を得た。また、関連論文もJournal of immunolgy（IF=4.54）に掲載され、閲覧数2701回に至った。国際的にも高く評価され、国際ヒトレトロウイルス会議（2017年）においてQuality Award（基礎研究部門）を受賞した。また、International Workshop on Retroviral Pathogenesis（2018年）で招待講演を行った。さらに、国際誌Retrovirology（IF=3.74）、Cancer science（成果３：IF=4.75）から要請を受け、総説を執筆した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究では、Tax特異的細胞障害性T細胞の抗腫瘍効果を指摘し、実際に、これを活性化させるワクチン療法を開発した。現行の抗ATL治療の生存率が30～40%に留まるのに対し、本研究にて開発したワクチン療法の臨床研究では２/３のATL症例が重篤な副作用無く４年以上生存する好成績を示した。これらは、ATLの治療コンセプトを変えるものであり、その社会的な意義は極めて大きい。これらの研究開発が評価されて、国際ヒトレトロウイルス会議（2017年）にけるQuality Award（基礎研究部門）の受賞、International Workshop on Retroviral Pathogenesis（2018年）での招待講演に繋がった。	23-1-23		(1)	Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, *Kannagi M	IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways.	PLoS Pathogens	13(9)	e1006597	2017	10.1371/journal.ppat.1006597
									(2)	Ando S, *Hasegawa A, Murakami Y, Zeng N, Takatsuka N, Maeda Y, Masuda T, Suehiro Y, Kannagi M	HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax.	Journal of immunolgy	198(3)	1210-1219	2017	10.4049/jimmunol.1601557
									(3)	*Kannagi M, Hasegawa A, Nagano Y, Iino T, Okamura J, Suehiro Y	Maintenance of long remission in adult T-cell leukemia by Tax-targeted vaccine: A hope for disease-preventive therapy.	Cancer Science	110(3)	849-857	2019	10.1111/cas.13948
21	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	関節リウマチの病態を担う滑膜線維芽細胞サブセットの同定 関節リウマチ（RA）の治療は大きく改善したが、免疫抑制などの副作用のために治療が困難な例や治療抵抗例も依然存在する。我々は罹患関節の滑膜組織に存在する滑膜線維芽細胞の多様性を明らかにし、病的なサブセットを同定した。	SS		成果１は、Nature Communications誌(IF=11.88)に掲載され、被引用回数76回、閲覧数7145回にも及ぶ。さらに、2018年アメリカリウマチ学会総会にて注目論文として取り上げられ、またF1000primeに推薦論文として取り上げられるなど、学術的意義は高く評価された。また、コンソーシアムの一員として参加した関連研究は、Nature Immunology誌(IF=23.53)に掲載され、被引用回数43回、閲覧数23000回にも及ぶ。これらの成果が評価され、Queen Elizabeth Hospital Seminar (Birmingham, 2016年)を含めて、国際招待講演（３件）、国内招待講演（８件）を行なった。また、大型プロジェクトであるAMEDの免疫アレルギー疾患実用化研究にも採択された。	23-1-24		(1)	Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, Marshall JL, Rao DA, Chang SK, Nguyen HN, Noss EH, Turner JD, Earp BE, Blazar PE, Wright J, Simmons BP, Donlin LT, Kalliolias GD, Goodman SM, Bykerk VP, Ivashkiv LB, Lederer JA, Hacohen N, Nigrovic PA, Filer A, Buckley CD, Raychaudhuri S, Brenner MB	Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis.	Nature Communications	9(1)	789	2018	10.1038/s41467-018-02892-y
									(2)	Zhang F, Wei K, Slowikowski K, Fonseka CY, Rao DA, Kelly S, Goodman SM, Tabechian D, Hughes LB, Salomon-Escoto K, Watts GFM, Jonsson AH, Rangel-Moreno J, Meednu N, Rozo C, Apruzzese W, Eisenhaure TM, Lieb DJ, Boyle DL, Mandelin AM 2nd; Accelerating Medicines Partnership Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium, Boyce BF, DiCarlo E, Gravallese EM, Gregersen PK, Moreland L, Firestein GS, Hacohen N, Nusbaum C, Lederer JA, Perlman H, Pitzalis C, Filer A, Holers VM, Bykerk VP, Donlin LT, Anolik JH, Brenner MB, Raychaudhuri S.	Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry.	Nature Immunology	20(7)	928-942	2019	10.1038/s41590-019-0378-1
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
22	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)に対する新規治療戦略の開発 PM/DMの治療は副腎皮質ステロイド薬が中心であるが治療抵抗例も多い。我々はPM/DMに合併する間質性肺炎患者を対象にタクロリムスと高用量ステロイドの併用療法による単群オープンラベル試験を行い、高い生存率の達成を示し「PM/DMに合併する間質性肺炎」の適応承認を得た。また我々が独自に開発した多発性筋炎モデルを用い、新たな治療標的候補分子としてIL-23やCD80/86を同定した。	S	SS	【学術的意義】 独自に開発した多発性筋炎モデルを用い、新たな治療標的候補としてIL-23やCD80/86を同定した。成果１、成果２は、各々Rheumatology (Oxford) 誌 (IF=5.149)、Scientific Reports誌 (IF=4.011)に掲載され、閲覧数も1807回、1556回を数えた。関連する成果３も、Clinical and Experimental Rheumatology (IF=3.238)に掲載された。これらの成果は高く評価され、２つの国際招待講演[American College of Rheumatology Annual meeting (2019, Atlanta)、Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (2017, Dubai)]をはじめ、多数の招待講演に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎を対象とし、当時例の少なかった医師主導治験を実施し、唯一の免疫抑制薬としてタクロリムスの「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」適応承認獲得につなげ、当該疾患診療の改善に大きく貢献した。また前臨床試験にて示したIL-23やCD80/86阻害による多発性筋炎の治療の可能性は、いずれも現在臨床試験として検討が進められており、本研究成果の社会的意義は大きい。これらの成果が、２つの国際招待講演をはじめ、多数の招待講演に繋がった。	23-1-25		(1)	Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, Yamashita H, Hirakata M, Kawahata K, Kawakami A, Watanabe N, Atsumi T, Takasaki Y, Miyasaka N.	Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial.	Rheumatology (Oxford)		kez394	2019	10.1093/rheumatology/kez394
									(2)	Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, Kohsaka H.	Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy.	Scientific Reports	8(1)	5598	2018	10.1038/s41598-018-23539-4
									(3)	Hasegawa H, Kawahata K, Mizoguchi F, Okiyama N, Miyasaka N, Kohsaka H.	Direct suppression of autoaggressive CD8+ T cells with CD80/86 blockade in CD8+ T cell-mediated polymyositis models of mice.	Clinical and Experimental Rheumatology	35(4)	593-597	2017	
23	49070	免疫学関連	好塩基球プロテアーゼのアレルギー炎症における役割の解明 本研究は、好塩基球に選択的に発現するプロテアーゼmMCP-11の欠損マウスを独自に作製し解析した結果、mMCP-11が慢性アレルギー炎症誘発の鍵分子であることを世界で初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、好塩基球プロテアーゼの病態生理学的役割を解明したもので、国際的トップジャーナルBlood誌 (IF=13.16)に掲載され、“This week in Blood”に選出されるなど、学術分野において大きな注目を浴びた。また、関連論文をJournal of Biological Chemistry (IF=3.02)、ならびにImmunological Reviews (IF=9.22)に掲載した。これらが評価され、FASEB Science Research Conference (2016.07, Florida) における国際招待講演のほか４件の招待講演、２件の国際講演を行なった。また、研究成果を口頭発表した日本免疫学会学術集会(2016年)においては、ベストプレゼンテーション賞を受賞し、2019年度の科研費　基盤研究Aの採択に至った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球の産生するプロテアーゼがアレルギー疾患の発症に大きく関与することを示した世界初の成果であり、将来、好塩基球の機能制御によってアレルギー疾患が克服できる可能性を社会に提唱した。この研究成果は「炎症を起こす酵素特定」として日経産業新聞 (2016.10.31) 、科学新聞 (2016.11.18) 、CLINIC magazine (2016.12月号) 、マイナビニュース、The Science Newsで大きく報道され、社会において大きな反響を呼んだ。また、国内外の招待講演に応じて、その成果を広く広報した。	23-1-26		(1)	Iki M, Tanaka K, Deki H, Fujimaki M, Sato S, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H	mMCP-11 plays a crucial role in IgE-mediated, delayed-onset allergic inflammation in mice	Blood	128・25	2909-2918	2016	10.1182/blood-2016-07-729392
									(2)	Tsutsui H, Yamanishi Y, Ohtsuka H, Sato S, Yoshikawa S, Karasuyama H.	The Basophil-specific Protease mMCP-8 Provokes an Inflammatory Response in the Skin with Microvascular Hyperpermeability and Leukocyte Infiltration.	Journal of Biological Chemistry	292(3)	1061-1067	2017	10.1074/jbc.M116.754648
									(3)	Yamanishi Y, Miyake K, Iki M, Tsutsui H, Karasuyama H.	Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses.	Immunological Reviews	278(1)	237-245	2017	10.1111/imr.12548
24	49070	免疫学関連	好塩基球のアレルギー炎症における抗原提示能獲得メカニズムの解明 本研究は、好塩基球はトロゴサイトーシスを駆使して樹状細胞からMHCクラスII分子を奪取し、抗原提示能を獲得することを世界で初めて証明した。この研究成果により、好塩基球がアレルギー炎症において抗原提示細胞として機能することで、炎症を増悪させている可能性が示された。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、好塩基球が抗原提示能を獲得できること、さらに獲得に至る新機構を初めて解明したことで、トップジャーナルPNAS誌 (IF=9.504)のFront Matterに選出された。また、成果２は、Science Signaling (IF=6.481)に掲載され、短期間で閲覧数が4241回に上った。さらに、成果３は、免疫学分野のtop10%論文であるJournal of Allergy and Clinical Immunology (IF=7.550)に掲載された。これらの学術的意義は、The Best Presentation Award for RIKEN IMS Summer Program 2017、日本免疫学会学術集会 (2017年) ：ベストプレゼンテーション賞の受賞でも明らかである。さらに、６件の招待講演（うち国際２件）も依頼された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球がアレルギー炎症を引き起こす過程に、抗原提示能を獲得するステップが存在することを示し、この過程における好塩基球がアレルギー治療の標的細胞になる可能性を提唱した。その研究成果は日経産業新聞 (2017.1.20) 、マイナビニュースで大きく報道され、大きな社会的影響を及ぼした。また、国際的に知見を広めるために、６件の国際講演（うち招待が２件）を行なった。さらに、大型グラントである科研費　基盤研究A(2019年) にも採択された。	23-1-27		(1)	Miyake K, Shiozawa N, Nagao T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H	Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting ability on basophil	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	114・5	1111-1116	2017	10.1073/pnas.1615973114
									(2)	Yoshikawa S, Oh-Hora M, Hashimoto R, Nagao T, Peters L, Egawa M, Ohta T, Miyake K, Adachi T, Kawano Y, Yamanishi Y, Karasuyama H.	Pivotal role of STIM2, but not STIM1, in IL-4 production by IL-3-stimulated murine basophils	Science Signaling	12(576)		2019	10.1126/scisignal.aav2060
									(3)	Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y	Multifaceted roles of basophils in health and disease	Journal of Allergy and Clinical Immunology	142(2)	370-380	2018	10.1016/j.jaci.2017.10.042

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
25	53030	呼吸器内科学関連	好塩基球の慢性閉塞性肺疾患（COPD）における役割の解明 本研究は、エラスターゼ誘発性COPDマウスモデルにおいて、活性化好塩基球がIL-4を産生し肺間質マクロファージの分化を誘導し、間質マクロファージからのMMP12産生を促進させることで肺気腫病変の形成に寄与することを世界で初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、好塩基球の従来の概念を覆し、想定外である肺気腫の発症に好塩基球が深く関与することを明らかにしたことで、国際的トップジャーナルPNAS誌(IF=9.58)に掲載され学術分野で大きな注目を浴びた。また、関連論文がSeminars in Immunopathology（IF=6.80)やInternational Immunology (IF=4.17)に掲載された。これらの論文の学術的意義が評価され、第 28回 Pneumo Forum 優秀賞(2019年)、第23回東京呼吸病態研究会 Respiratory Research Award (2019年)を受賞した。また、３件の招待講演を依頼されたほか、大型研究費である科研費基盤研究Aの採択に至った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、好塩基球の機能制御が肺気腫の治療に結びつく可能性を示したもので、新たな肺気腫治療の可能性を提示したことで社会的に大きな意義がある。その成果は「たばこ病による肺気腫、好塩基球が作用」として日刊工業新聞（2018.12.4）で大きく報道され社会的反響を呼んだ。また、PNAS論文のAltmetric scoreは51を越え、高い注目を浴びていることが示された。	23-1-28		(1)	Shibata S, Miyake K, Tateishi T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Miyazaki Y, Inase N, Karasuyama H	Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	115・51	13057-13062	2018	10.1073/pnas.1813927115
									(2)	Yamanishi Y, Karasuyama H	Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity.	Seminars in Immunopathology	38(5)	615-622	2016	10.1007/s00281-016-0568-y
									(3)	Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Kawano Y, Yamanishi Y	How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses?	International Immunology	30(9)	391-396	2018	10.1093/intimm/dxy026
26	56020	整形外科学関連	関節軟骨の恒常性を維持する遺伝子とそのメカニズムの解明 関節軟骨の機能維持に重要なユビキチン化酵素Wwp2について、ヒト及びマウスでの発現パターンを解析した。また、遺伝子改変マウスを用いてWwp2が関節を保護し、関節炎から守る分子メカニズムを明らかにした。更に、Wwp2タンパクの産生能力があるmRNA を合成し、マウスの関節軟骨に導入したところ、関節軟骨の破壊を予防できた。本成果により、変形性関節症による軟骨の損傷を防ぐための新しい治療法が開発できる。	SS	S	【学術的意義】 本研究においては、Wwp2が変形性関節症の病態形成に重要な因子であること、患部においてWwp2タンパクを発現することによって変形性関節症モデルマウスが治療できることを発見し、Nature Communications (IF=11.88)などに発表した。本論文は、2555回もの閲覧数を数えた。また、関連論文をPLoS One (IF=2.77) 、Journal of Bone and Mineral Metabolism　(IF=2.31)に掲載した。学術的評価の高さは、日本骨代謝学会学術賞（2017年）の受賞、Gordon Research Conference, Cartilage (2019年)、ミネソタ大Weekly Research Seminar (2018年) などでの国際招待講演、大型グラントである新学術領域計画班の採択などで明確である。 【社会、経済、文化的意義】 変形性関節症は、本邦では1000万人の患者がいると言われている。本研究において、Wwp2 は変形性関節症の病態形成に重要な因子であることが明らかになり、修飾したmRNAの関節内投与が、変形性関節症の治療になる可能性を初めて示すことができた。新しい治療法を提案することができた点において、本研究の社会・医学への貢献度は高い。このような社会的意義の大きさから、「転写からRNA階層を包括した骨・軟骨形成と代謝における遺伝子発現制御機構の解明」のタイトルで日本骨代謝学会学術賞（2017年）を受賞した。	23-1-30		(1)	Mokuda S, Nakamichi R, Matsuzaki T, Ito Y, Sato T, Miyata K, Inui M, Olmer M, Sugiyama E, Lotz M, Asahara H*.	Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5.	Nature Communications	10(1)	2429	2019	10.1038/s41467-019-10177-1
									(2)	Yokoyama S, Furukawa S, Kitada S, Mori M, Saito T, Kawakami K, Izpisua Belmonte JC, Kawakami Y, Ito Y, Sato T, Asahara H*	Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud.	PLoS One	3;12(5)	e0175673	2017	10.1371/journal.pone.0175673
									(3)	Kataoka K, Matsushima T, Ito Y, Sato T, Yokoyama S, Asahara H*.	Bhlha9 regulates apical ectodermal ridge formation during limb development.	Journal of Bone and Mineral Metabolism	36(1)	64-72	2018	10.1007/s00774-017-0820-0
27	56020	整形外科学関連	イントロン型マイクロRNAとその宿主遺伝子の関連性の解明 RNAとして機能するマイクロRNAとそのホスト遺伝子であるタンパク発現のどちらが重要か、従来は不明であった。本研究では、Wwp2とmiR-140をそれぞれ特異的に欠損したマウスを作成した。その結果、miR-140のみが頭蓋骨の発達に重要な働きをもつことを確認することができた。これらの結果は、過去の遺伝子改変マウスを用いた研究結果の解釈に警鐘を鳴らす世界で初の例となる。	SS	S	【学術的意義】 本研究では、ジーントラップ法で解決できなかった宿主遺伝子とイントロン型マイクロRNAのいずれが重要であるかという課題を、CRISPR/Cas9法で解決した。本研究は、Top JournalであるNature Cell Biology誌(IF=17.73)に掲載され、閲覧数936回を数えた。また、関連論文をBlood Advance、The Journal of Biochemistryに掲載された。本研究は学術的に高く評価され、日本骨代謝学会の学術賞を獲得した。また、Japan Bone Academy2019、Stem Cell, Growth Factor Signaling and Bone Biology（杭州、2019）において、国際招聘講演を行なった。さらに、本研究成果は、新学術領域「ノンコ―ディングRNAネオタクソノミ」計画班採択に貢献した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究の結果は、社会的に注目の集まるゲノム編集技術を用いることでより精度の高い知見を得ることができる可能性を示し、今後のゲノム編集研究に重要な知見を与えた。タンパクをコードするホスト遺伝子ではなく、イントロンにあるマイクロRNAにフェノタイプを起こす機能がある例を世界で初めて示し、疾患の解析や治療法開発に大きな情報を与えた点で、社会的な意義は大きい。また、日本骨代謝学会における学術賞タイトル「転写からRNA階層を包括した骨・軟骨形成と代謝における遺伝子発現制御機構の解明」は、その社会的意義も評価されたものであり、多くのメディアにも取り上げられた。	23-1-31		(1)	Inui M*, Mokuda S, Sato T, Tamano M, Takada S, Asahara H*.	Dissecting the roles of miR-140 and its host gene.	Nature Cell Biology	20(5)	516-518	2018	10.1038/s41556-018-0077-4
									(2)	Mitsumura T, Ito Y, Chiba T, Matsushima T, Kurimoto R, Tanaka Y, Kato T, Uchida K, Ito T, Yamamoto K, Eishi Y, Kitagawa M, Miyazaki Y, Inase N, Asahara H*.	Ablation of miR-146b in mice causes hematopoietic malignancy.	Blood Advance	11;2(23)	3483-3491	2018	10.1182/bloodadvances.2018017954
									(3)	Uchida Y, Chiba T, Kurimoto R, Asahara H*	Post-transcriptional regulation of inflammation by RNA binding proteins via cis-elements of mRNAs.	The Journal of Biochemistry	166(5)	375-382	2019	10.1093/jb/mvz067

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
28	55010	外科学一般および小児外科学関連	新たな研究手法開発により乳がん抑制機能に重要なmicroRNA-34aの標的遺伝子を同定 本研究では、タンパク質レベルでの発現変化を測定できるルシフェラーゼアッセイをベースにした、短期間かつ効率的にmicroRNAの標的遺伝子を同定する手法を開発した。この手法を用いて、がん抑制に重要なmiR-34aの標的遺伝子の同定を試みた結果、既報の遺伝子に加え、GFRA3、FAM76A、REM2, CARKL の新規遺伝子を同定できた。GFRA3 は乳がん増悪化に関わる重要な遺伝子である。	SS	S	【学術的意義】 本研究では、短期間でかつ効率的にマイクロRNA の標的遺伝子を同定する新しい手法を開発した。また、この手法を用いてmiR-34aの標的遺伝子の同定を試み、新たなターゲットを同定し、乳がんとの関連を明らかにした。これらの研究は、Top JounalであるPNAS誌(IF=9.504)に掲載され、閲覧数7981回にも及ぶ。また、関連論文をiScience (IF=5.8)とNature Communication (IF=11.878)に掲載した。後者は、閲覧数3902回にも及ぶ。これらの研究は、学術的に高く評価され、Salk Institute Symposium (2018), Naito Conference (2017)をはじめ、多数の国際学会での招聘講演を行うに至った。また、新学術領域「ノンコーディングRNAネオタクソノミ」計画班の採択に貢献した。 【社会、経済、文化的意義】 今回同定した新たな miR-34a の標的遺伝子の中で、GFRA3は乳がんの増悪化に関わる遺伝子であり、乳がんの病態解明や治療開発を通して社会に貢献することが期待される。さらに、本手法によるマイクロRNA標的遺伝子の新たな同定法の開発により、がんやその他の疾患の病態解明に寄与することが期待され、社会的な意義は大きい。本研究は、「新たな研究手法開発により乳がん抑制機能に重要なmicroRNA-34aの標的遺伝子を同定」として日経産業新聞 (2017年4月) に紹介された。また、社会的意義の高さから北海道大学でのJAJ RNA(2018)などの国際学会の招待を受け、新学術領域計画班の採択にも貢献した。	23-1-32		(1)	Ito Y, Inoue A, Seers T, Hato Y, Igarashi A, Toyama T, Taganov K, Boldin M, Asahara H*.	Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	114(15)	3927-3932	2017	10.1073/pnas.1620019114
									(2)	Kita M, Nakae J, Kawano Y, Asahara H, Takemori H, Okado H, Itoh H.	Zfp238 regulates the thermogenic program in cooperation with Foxo1.	iScience	22;12	87-101	2019	10.1016/j.isci.2019.01.005
									(3)	Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, Itoh S, Okazaki Y, Terai A, Kubota T, Yamashita S, Nakatsukasa K, Kamura T, Iwayama K, Tokuyama K, Kiyonari H, Furuta Y, Shibahara J, Fukayama M, Enooku K, Okushin K, Tsutsumi T, Tateishi R, Tobe K, Asahara H, Koike K, Kadowaki T, Ueki K.	Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism.	Nature Communications	27;10(1)	947	2019	10.1038/s41467-019-08591-6
29	56020	整形外科学関連	骨の形作りの分子メカニズムの解明 軟骨組織の発生と恒常性維持機構の新しい分子メカニズムを解明することで、先天性骨系統疾患や関節炎の病態の理解、診断、将来的な治療法開発に貢献した。	SS		本研究では、からだの形づくりの基本となる分子メカニズムを、比較発生学や新しいエピジェネティックス機構などから明らかにすることで、先天性骨系統疾患の病態にまで迫った。これらの研究は、Top JournalであるDevelopmental Cell誌(IF=9.19)に掲載された。また、関連論文は、Scientific Reports誌[IF=4.011 (2019) 、4.122 (2017)]に掲載され、各々閲覧数が1084回、334回に及んだ。学術的意義が評価され、2017年日本骨代謝学会 日本骨代謝学会学術賞につながった。また、SOX meeting (2019)、ゴードンリサーチカンファレンス (2019)など多数の国際学会で招待講演を行った。さらに、薬事日報 (2018年) など多数のメディアに取り上げられた。	23-1-33		(1)	Mochizuki Y, Chiba T, Kataoka K, Yamashita S, Sato T, Kato T, Takahashi K, Miyamoto T, Kitazawa M, Hatta T, Natsume T, Takai S, Asahara H*.	Combinatorial CRISPR/Cas9 Approach to Elucidate a Far-Upstream Enhancer Complex for Tissue-Specific Sox9 Expression.	Developmental Cell	46(6)	794-806.e6	2018	10.1016/j.devcel.2018.07.024
									(2)	Yamashita S#, Kataoka K#, Yamamoto H#, Kato T, Hara S, Yamaguchi K, Renard-Guillet C, Katou Y, Shirahige K, Ochi H, Ogino H, Uchida T, Inui M, Takada S, Shigenobu S*, Asahara H*.	Comparative analysis demonstrates cell type-specific conservation of SOX9 targets between mouse and chicken.	Scientific Reports	9(1)	12560	2019	10.1038/s41598-019-48979-4
									(3)	Hasei J, Teramura T, Takehara T, Onodera Y, Horii T, Olmer M, Hatada I, Fukuda K, Ozaki T, Lotz M, Asahara H*.	TWIST1 induces MMP3 expression through up-regulating DNA hydroxymethylation and promotes catabolic responses in human chondrocytes.	Scientific Reports	7	42990	2017	10.1038/srep42990

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
30	56020	整形外科学関連	椎間板線維輪・歯根膜の恒常性を維持する遺伝子とその分子メカニズムの解明 転写因子Mkxがヒトやマウスの椎間板や歯根膜において強く発現すること、Mkx が成熟後の椎間板や歯根膜の恒常性維持に重要な因子であることを初めて見出した。更に、この転写因子Mkx の発現を人為的に制御することで、間葉系幹細胞から腱細胞の分化誘導に成功した。これをマウス椎間板変性モデルの椎間板線維輪内に移植すると、そこに豊富なⅠ型コラーゲン線維を形成し、健常組織に近い物性をもつことも確認した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、転写因子Mkxが椎間板および歯根膜の形成と維持に重要であることを明らかにした。成果１は、Nature Communications誌(IF=12.12)に掲載され、閲覧数1012回、被引用回数30回に及ぶ。また成果２は、Development誌（IF=5.413）に掲載され、閲覧数3334回にも及ぶ。さらに、成果３は、Journal of Bone and Mineral Research（IF=2.808）に掲載された。これらの成果により、2017年の日本骨代謝学会学術賞を受賞した。また、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演、Oregon Health and Science Universityでの招待講演など国内外で多数の招待講演を行った。さらに、大型グラントであるAMED-CRESTの採択に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 椎間板ヘルニアを含む整形外科、歯学系の疾患の病態を解明し、その医療応用への可能性を示した点で社会的な意義が大きい。本研究をもとに、今後、脊椎椎間板ヘルニアを始めとした椎間板の病気が引き起こす腰痛や、下肢痛に対して椎間板再生という新しい治療が開発されることが期待される。また、慢性歯周炎における歯周組織の効果的な再生法開発は、歯科臨床における大きな課題となっているため、 本研究が与える基盤とインパクトは大きい。実際に、「転写因子Mkxの歯根膜における機能解明」-歯根膜恒常性維持の新たなメカニズム-として日経産業新聞（2017年2月）に紹介された。また、2017年の日本骨代謝学会学術賞の受賞は社会的インパクトを物語るものであり、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演など国内外の多数の講演依頼も社会的反響の大きさを反映したものである。	23-1-34		(1)	Nakamichi R, Ito Y, Inui M, Onizuka N, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Mori M, Inagawa M, Ichinose S, Lotz M, Sakai D, Masuda K, Ozaki T, Asahara H*.	Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs.	Nature Communications	7	12503	2016	10.1038/ncomms12503
									(2)	Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Moriyama K, Asahara H*.	The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament.	Development (Cambridge)	144(2)	313-320	2017	10.1242/dev.135798
									(3)	Asahara H*, Inui M, Lotz M.	Tendons and Ligaments: Connecting Developmental Biology to Musculoskeletal Disease Pathogenesis.	Journal of Bone and Mineral Research	32(9)	1773-1782	2017	10.1002/jbmr.3199
31	56020	整形外科学関連	ノックアウトラットの作製により腱・靭帯が骨化する病態を解明 腱・靭帯の損傷や疾病の完全かつ早期の治癒は未だ困難である。我々は腱・靭帯の再生の要となる遺伝子Mohawk (Mkx)を同定していたが、遺伝子改変マウスではサイズが小さいため、十分な生理学的、分子生物学的、組織学的な研究を行うことが困難であった。本研究では、ノックアウトラットを作成するという世界的にも先進的な手法を用いて、Mkxという遺伝子の異常が腱の病的な骨化に至ることを見出した。	SS	SS	【学術的意義】 ノックアウトラットを作成することで、今まで困難であった生理学的、分子生物学的な解析を行った研究成果はこれが世界で初めてである。これらの研究は、PNAS誌(IF=9.661)に掲載され、ノックアウトラットの写真が表紙を飾った。また、関連論文Molecular and Cellular Biology誌(IF=4.398)、Nature Biotechnology誌(IF=35.724)に掲載された。後者は、ロボティクスに関した研究でもある。これらの成果が評価され、2017年日本骨代謝学会学術賞を受賞した。また、Gordon Research Conference (2017年)での基調講演、ペンシルバニア大での招待講演(2019年) など国内外で多数の招待講演を行った。さらに、大型グラントであるAMED-CRESTの採択に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は力学的刺激（メカノ刺激）が生体の中でどのように伝わるかという医学・生物学の大きなテーマに新しい理解を与えた。また、マウスを用いた研究の限界を打ち破り、ラットなどを用いたより生理学的な医学研究への突破口となることも期待される。さらに、遺伝子Mkxを用いた、腱・靭帯の傷害や疾病の診断・治療の開発や、人工靭帯の作製など再生医療への応用が期待され、社会的な意義は大きい。「腱・靭帯が骨化する病態を解明」として日経産業新聞（2016年7月4日）に紹介された。また、「深層断面／ゲノム編集、活用進む-狙った遺伝子、高効率に改変」として日刊工業新聞（2016年8月26日）に紹介された。これらの社会的な意義も評価されて、2017年日本骨代謝学会学術賞を受賞した。論文注目度の指標であるAltmetrixは、成果１で42、成果３に至っては 120に達している。	23-1-35		(1)	Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Oyaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz M, Okawa A, Asahara H*.	Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	113(28)	7840-5	2016	10.1073/pnas.1522054113
									(2)	Kayama T, Mori M, Ito Y, Matsushima T, Nakamichi R, Suzuki H, Ichinose S, Saito M, Marumo K, Asahara H*	Gtf2ird1-Dependent Mohawk Expression Regulates Mechanosensing Properties of the Tendon.	Molecular and Cellular Biology	31;36(8)	1297-309.	2016	10.1128/MCB.00950-15
									(3)	Yachie N, Takahashi K, Katayama T, Sakurada T, Kanda GN, Takagi E, Hirose T, Katsura T, Moriya T, Kitano H, Tsujii J, Shiraki T, Kariyazaki H, Kamei M, Abe N, Fukuda T, Sawada Y, Hashiguchi Y, Matsukuma K, Murai S, Sasaki N, Ipposhi T, Urabe H, Kudo T, Umeno M, Ono S, Miyauchi K, Nakamura M, Kizaki T, Suyama T, Hatta T, Natsume T, Ohta T, Ozawa Y, Ihara S, Tamaki S, Antezana E, Garcia-Castro A, Perret JL, Ishiguro S, Mori H, Evans-Yamamoto D, Masuyama N, Tomita M, Katayama T, Matsumoto M, Nakayama H, Shirasawa A, Shimbo K, Yamada N, Nakayama KI, Shimizu T, Saya H, Yamashita S, Matsushima T, Asahara H, Eguchi H, Mikamori M, Mori M., Natsume T	Robotic crowd biology with Maholo LabDroids.	Nature Biotechnology	11;35(4)	310-312	2017	10.1038/nbt.3758
32	48020	生理学関連	がん細胞由来分泌型マイクロRNAによる骨転移微小環境制御機構の解明 近年、細胞間・臓器間のシグナル伝達因子としての分泌型miRNAが着目されている。本研究では、骨転移病変においてがん細胞が分泌するmiRNAによる骨代謝制御機構についての検討を行った。その結果、がん細胞が分泌するmiRNAががん種特有の骨転移病変を誘導することを世界に先駆けて明らかにした。	SS		がんの骨転移は進行すると痛みや骨折などを引き起こし、がん患者のQOLを著しく低下させるため、その分子機構の解明と新たな治療法の開発は重要である。本研究は、骨転移病変の形成が、がん細胞から分泌されるmiRNAによって誘導されることを世界に先駆けて明らかにした研究であり、さらなる骨転移の分子機構の解明やmiRNAを標的とする新たな骨転移治療法の開発につながると期待される。本研究の成果は国際科学誌Proc Natl Acad Sci USA（IF＝9.58）に掲載され、日経産業新聞、日刊工業新聞、科学新聞など広く社会に紹介された。本論文は、注目度の指標であるAltmetricが59に達し、全論文のtop5%の注目を集めた。	23-1-38		(1)	Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, Kosaka N, Mabuchi Y, Fukuda T, Yao K, Kanda H, Ae K, Okawa A, Akazawa C, Ochiya T, Futakuchi M, Takeda S, Sato S	Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	115・9	2204-2209	2018	10.1073/pnas.1717363115
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
33	56060	眼科学関連	病的近視関連病態の理解の集大成 病的近視の最大の特徴である後部ぶどう腫という強膜の変形について、その病態、頻度、発生メカニズム、病理所見、臨床的意義について集大成した。さらに、病的近視患者の失明原因として最も多い、近視性黄斑部新生血管に対し、その診断方法、治療方針のgold standardを確立した。	SS	SS	【学術的意義】 成果１は、病的近視の本態というべき後部ぶどう腫に関して集大成した論文であり、眼科関連で最も評価の高いProgress in Retinal and Eye Research (IF=11.768)に報告した。成果２は、近視性黄斑部新生血管に対し、エビデンスをもとにgold standardを示した論文であり、Progress in Retinal and Eye Research (IF=11.768)に報告し、被引用回数が21回に及んだ。また、関連する成果３もOphthalmology(IF=7.732)に報告した。これらの成果が評価され、American Academy of Ophthalmology (2018)をはじめ多数の国際学会で招待講演を行っている。また、2019年国際近視学会を主催したほか、アメリカ眼科学会の近視タスクフォースのメンバーやWHOの委員に選任された。 【社会、経済、文化的意義】 中高年の失明原因として頻度が高い病的近視の早期診断、早期治療法を確立することにより、失明の減少によるクオリティ・オブ・ライフの向上や医療費の削減など社会・経済効果に大いに影響を与えた。これらの成果が社会的に高く評価され、American Academy of Ophthalmology (2018)やWOC (Barcelona 2018)での招待講演に繋がった。また、本成果をもとに、WHOの委員として、近視の予防に関する提言をまとめあげたほか、シンガポールの近視センター立ち上げた。2019年には日本初となる先端近視センターを立ち上げ、プレスリリースを行い、NHKクローズアップ現代をはじめ様々なメディアで報道された。	23-1-40		(1)	Ohno-Matsui K, Jonas JB.	Posterior staphyloma in pathologic myopia.	Progress in Retinal and Eye Research	70	99-109	2018	10.1016/j.preteyeres.2018.12.001
									(2)	Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Gemmy Cheung CM.	Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia.	Progress in Retinal and Eye Research	63	92-106	2018	10.1016/j.preteyeres.2017.10.005
									(3)	Fang Y, Du R, Nagaoka N, Yokoi T, Shinohara K, Xu X, Takahashi H, Onishi Y, Yoshida T, Ohno-Matsui K.	OCT-Based Diagnostic Criteria for Different Stages of Myopic Maculopathy	Ophthalmology	126(7)	1018-1032	2019	10.1016/j.ophtha.2019.01.012
34	50020	腫瘍診断および治療学関連	大腸癌の治療法選択の根拠となる予後予測因子の同定 ステージ2および3大腸癌の予後予測因子を同定し、補助化学療法が真に必要な症例群が明らかにした。即ち、(1) はSACURA試験に登録された2000例の解析で、ステージ2大腸癌の病理学的所見Buddingの程度が患者の予後を反映していることを示した。 (2) は多施設共同研究SUNRISE試験の結果で、1500症例の大腸癌標本を用いて12の遺伝子発現の多寡により患者の予後予測ができることを示した。	SS		成果１では、大腸癌の予後予測因子が同定され、補助化学療法が真に必要な症例群を解析できたことより、高い学術的評価を得た。その結果、高インパクトの専門誌であるJournal of Clinical Oncology(2019年IF=28.245) に掲載された。また、本SACURA試験は多施設共同研究であるが、本学の特任教授が主任研究者であり、測定研究事務局も本学が務めた。これらが評価され、Treatment continuum & patient complience’2019 (India)をはじめ、多数の国際招待講演を行なった。さらに、12の遺伝子発現により大腸癌の予後予測を行う方法の有用性を記した成果２も学術的に高く評価され、Journal of Clinical Oncology (2016年IF=24.008) に掲載された。	23-1-41		(1)	Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsuda C, Nakamoto Y, Kotake M, Kurachi K, Egawa T, Yasumasa K, Murata K, Ikawa O, Shinji S, Murotani K, Matsui S, Teramukai S, Tomita N, Sugihara K; SACURA Study Group	Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA	Journal of Clinical Oncology	37	1886-1894	2019	10.1200/JCO.18.02059
									(2)	Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, Yamaguchi K, Muro K, Uetake H, Sato T, Nishina T, Ikeda M, Kato T, Kanazawa A, Kusumoto T, Chao C, Lopatin M, Krishnakumar J, Bailey H, Akagi K, Ochiai A, Ohtsu A, Ohashi Y, Yoshino T.	12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study.	Journal of Clinical Oncology	34	2906-2913	2016	10.1200/JCO.2016.67.0414
									(3)							
35	47010	薬系化学および創薬科学関連	高分子のバイオ医薬の血液脳関門通過技術開発 中枢神経系創薬の障害である血液脳関門通過を高分子のバイオ医薬で可能とする技術として血糖変化によるGlucose transporter-1のリサイクリングを利用した基盤技術を開発した。抗体医薬のBBB通過は投与量の0.5%未満であるの対して、本技術は6%の通過効率を達成した。さらに、血液脳関門の制御の1連の技術開発としてtight junction制御やBBBの機能制御に関わる技術も開発した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、中枢神経疾患の創薬の課題である血液脳関門の通過に関して、画期的なブレイクスルー基盤技術を開発し、高い学術的評価を得た。これらの成果は、Journal of Controlled Release (IF=7.901)、Nature Communication (IF=12.353)、Scientific Reports (IF=4.011)などの高インパクト誌に掲載された。また、成果２の論文は、閲覧数5799回、被引用回数34回、注目度の指標であるAltmetricも57に達した。さらに、成果３も閲覧数1350回を数えた。これらの学術的評価の高さは、⑴プレスリリース後に、大手新聞、NHKに報道されたこと、⑵本技術で科研費の特別推進、基盤S、AMED脳科学研究戦略推進プログラム融合脳などの３つの億単位のグラントを獲得したことで明らかである。 【社会、経済、文化的意義】 高分子の血液脳関門通過の基盤技術の開発は、抗体医薬や核酸医薬、酵素補充などのタンパク治療など、神経系疾患の創薬に幅広く革新的な意義を有し、医療のみならず経済効果も大きく期待できる。申請した基盤特許は日米中で成立した（米国15/038374等）。この技術の社会実装で医科歯科発ベンチャーのBraizonが設立され、論文発表やベンチャー設立を2017年9月にプレスリリースし、大手新聞、NHKに報道された。さらに、この技術で科研費の特別推進、基盤S、AMED脳科学研究戦略推進プログラム融合脳などの３つの億単位のグラントを獲得し、大手製薬企業　第一三共株式会社との共同研究を行って、実際の創薬研究に発展させている。また、Braizonは米国ボストンにラボを新設するなど、本技術の社会実装に活発に事業展開している。	23-1-42		(1)	Zeniya S, Kuwahara H, Daizo K, Watari A, Kondoh M, Yoshida-Tanaka K, Kaburagi H, Asada K, Nagata T, Nagahama M, Yagi K, Yokota T.	Angubindin-1 opens the blood-brain barrier in vivo for delivery of antisense oligonucleotide to the central nervous system.	Journal of Controlled Release	283	126-134	2018	10.1016/j.jconrel.2018.05.010
									(2)	Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K.	Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain.	Nature Communications	8	1001-1009	2017	10.1038/s41467-017-00952-3
									(3)	Kuwahara H, Song J, Shimoura T, Yoshida-Tanaka K, Mizuno T, Mochizuki T, Zeniya S, Li F, Nishina K, Nagata T, Ito S, Kusuhara H, Yokota T.	Modulation of blood-brain barrier function by a heteroduplex oligonucleotide in vivo.	Scientific Report	8	4377	2018	10.1038/s41598-018-22577-2

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
36	90120	生体材料学関連	人工細胞足場の創製による損傷脳の再生技術開発 我々の脳は一度損傷すると再生しないと考えられているが、近年、潜在的な再生能力を持っていることが明らかとなってきた。本プロジェクトでは、人工的な細胞足場を独自に創製し、脳が潜在的に持っている再生能力を発揮させ、損傷した脳の再生を促進させることに成功した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究成果は、損傷した脳内に人工細胞足場を移植することで、脳再生が促進されるという画期的な成果である。成果１は、VEGFを足場に結合させて虚血性脳梗塞モデルを改善した報告でAdv Healthc Mater誌（IF=5.609）に掲載された。成果２は、N-cadherinを足場に結合させて小児外傷性脳損傷モデルを改善した報告で、Cell Stem Cell誌（IF=21.464）に掲載された。また、関連論文がChemistry誌（IF=5.16）に掲載された。これらの成果は高く評価されて15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (2018)において、シンポジウムのオーガナイザーを行った。また、複数の特許出願に至ったほか、大型グラントである神奈川県立産業技術総合研究所の戦略的研究シーズ育成事業に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は複数の特許出願に至った（「脳障害の治療用材料、脳障害の治療方法、脳の神経細胞の再生用材料、及び、脳の神経細胞の再生方法」特願2018-147211（日本）、P17-074US（米国）、「ペプチドゲル化剤」特願2019-028845（日本）、PCT出願予定）。これらの独自技術による実用化に向け、神奈川県立産業技術総合研究所の戦略的研究シーズ育成事業にて、人工細胞足場による損傷脳再生という疾患治療法の開発、新産業基盤の創出が進められている。このように、本成果の社会的意義は大である。	23-1-43		(1)	Oshikawa M, Okada K, Kaneko N, Sawamoto K, Ajioka I	Affinity-Immobilization of VEGF on Laminin Porous Sponge Enhances Angiogenesis in the Ischemic Brain	Advanced Healthcare Materials	6	00183	2017	10.1002/adhm.201700183
									(2)	Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K	Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury	Cell Stem Cell	22	128-137	2018	10.1016/j.stem.2017.11.005
									(3)	Ishida A, Watanabe G, Oshikawa M, Ajioka I, Muraoka T.	Glycine Substitution Effects on the Supramolecular Morphology and Rigidity of Cell-Adhesive Amphiphilic Peptides.	Chemistry - A European Journal	25	13523-13530	2019	10.1002/chem.201902083
37	52050	胎児医学および小児成育学関連	原発性免疫不全症候群に対する造血細胞移植の解析 難治稀少免疫疾患(PI3K delta症候群及びSTAT1機能獲得型変異-慢性皮膚粘膜カンジダ症-）に対する造血細胞移植の国内データ及び国際共同データをとりまとめ、最適な移植方法の確立に向けて提言をおこなったもの。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、稀少疾患であるPI3K delta症候群に対する国内の診断・治療、造血細胞移植成績を取りまとめた論文である。Journal of Allergy and Clinical Immunology(IF=14.11)に掲載され、被引用回数は12回、類似論文との引用数を比較するField-weighted Citation Impactは6.51と抜きん出た高値である。本論文は、「稀少な原発性免疫不全症“活性化PI3Kδ症候群（APDS）”23例を診断・解析」としてプレスリリースを行い、新聞等に取り上げられた。成果２も稀少疾患であるSTAT1 GOF CMCDに対する造血細胞移植成績を国際共同研究で取りまとめた研究である。Journal of Allergy and Clinical Immunology(IF=14.11)に掲載され、被引用回数は43回、FWCIは7.60にも至った。 【社会、経済、文化的意義】 稀少疾患に対する最適治療の確立という点、稀少疾患治療開発のモデルになるという点で、社会的意義が高い。これらの成果により、本学は、稀少疾患に対する造血細胞移植の国内外のハブとなっている。この点からも、社会的な意義が大きな研究成果である。	23-1-44		(1)	Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Patients with Activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ Syndrome Type 1.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	143(1)	266-275	2019	10.1016/j.jaci.2018.04.032
									(2)	Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR.	Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain of function signal transducer and activator of transcription 1 mutations.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	141(2)	704-717	2018	10.1016/j.jaci.2017.03.049
									(3)							
38	49020	人体病理学関連	骨髄性腫瘍の病理 本研究では、骨髄性腫瘍を主たる対象とし、マウスを用いた動物実験とヒトの病理検体の臨床病理学的解析を通じて、ヒト疾患の制御に結びつく現象を解析した。特に、宿主要因（本来造血細胞が持っている宿主特異的性格や造血幹細胞nicheを含む造血環境）と造血幹細胞、腫瘍細胞、腫瘍幹細胞の相互作用の重要性に注目して解析を行った。	SS		『骨髄性腫瘍の病理』は、第107回日本病理学会総会の宿題報告として採択され、発表を行った。これにより本研究は日本病理学賞を受賞した。受賞にあたり、国内外における学術的評価の高い卓越した業績であること、病理学領域における体系的かつ蓄積された研究成果であること、その課題のもつ重要性や将来性などが優れていることなどに高い評価が与えられた。また、宿題報告担当者として病理学会員に呈示したいperspective が優れている点も高く評価された。本研究の概要のまとめの内容はInvited ReviewとしてPathology International 誌（成果２）に発表した。個々の研究成果は、血液系の高インパクト誌であるBlood（IF=15.132)とPathology（IF=2.709)に掲載された。	23-1-45		(1)	Tsuyama N, Sakata S, Baba S, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, Yokoyama M, Terui Y, Hatake K, Kitagawa M, Ishizuka N, Tomita N, Takeuchi K.	BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation.	Blood	130(4)	489-500	2017	10.1182/blood-2016-12-759621
									(2)	Kitagawa M, Kurata M, Onishi I, Yamamoto K.	Bone marrow niches in myeloid neoplasms.	Pathology International	70	63-71	2019	10.1111/pin.12870
									(3)	Kirimura S, Kurata M, Nakagawa Y, Onishi I, Abe-Suzuki S, Abe S, Yamamoto K, Kitagawa M.	Role of microRNA 29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukemia.	Pathology	43(3)	233-241	2016	10.1016/j.pathol.2016.02.003

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
39	46010	神経科学一般関連	近赤外光によるオプトジェネティクス技術開発 心理学の教科書を書き換えるとも言われるオプトジェネティクス技術では、可視光に応答するタンパク質を利用するため、光源を脳内に設置せざるを得なく、非侵襲的なオプトジェネティクス技術の開発が望まれている。本プロジェクトでは、生体透過性に優れる長波長を短波長に変換するアップコンバージョン分子を用いて、近赤外光でオプトジェネティクスを実現化する技術開発に成功した。	SS		本研究成果は、太陽電池や光触媒での応用が期待されているアップコンバージョン分子を水中で機能化させ、オプトジェネティクスに応用した世界初の研究成果である。本成果はAngew Chem Int Ed Engl誌（2018年度インパクトファクター12.26）に掲載され、プレスリリースもされた。	23-1-46		(1)	Sasaki Y, Oshikawa M, Bharmoria P, Kouno H, Hayashi-Takagi A, Sato M, Ajioka I, Yanai N, Kimizuka N.	Near-infrared optogenetic genome engineering based on photon upconversion hydrogels	Angewandte Chemie - International Edition	58	17827-17833	2019	10.1002/anie.201911025
									(2)							
									(3)							
40	53020	循環器内科学関連	心房細動のゲノム解析国際共同研究 本研究は高齢社会において「寝たきり」「認知症」の主要原因となっている心房細動のゲノム解析を国際共同研究の形で行ったものである。日本人の心房細動患者を対象としてゲノムワイド関連解析研究を施行し、新たに6箇所の関連遺伝子を同定した。	SS	SS	【学術的意義】 心房細動のゲノム解析において、人種間の遺伝的背景の多様性を考慮し、まず成果１では日本人集団のみを解析し、成果２、３では欧米人集団で解析を行った。成果１は、責任著者として結果をまとめNature Genetics(2017年IF=25.125)に掲載した。論文閲覧数948回、被引用回数48回に及ぶ。成果２、３は、日本チームをまとめ、Nature Genetics(2018年IF=25.455, 2017年IF=25.125)に掲載した。各々の論文閲覧数は4971回、1483回、被引用回数71回、99回に及ぶ。新たに同定された関連遺伝子は、神経系回路形成に重要な軸索形成に関与する遺伝子群であることなど、学術的に興味深い結果を得た。これらの成果が認められ、大型グラントであるAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果は、心房細動の原因遺伝子を網羅的に明らかにした研究であり、診断や治療において有用性を発揮することより、高い社会的意義がある。本成果はプレスリリースされ、新聞各紙に取り上げられた。また、social mediaでの関心の高さを示すAltmetric値が、成果１、２、３で各々39, 165, 61といずれも高い値を示し、一般的な関心の高さがうかがえた。本成果は、2019年度のAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業　基盤技術開発プロジェクト「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」に採択され、社会実装を目指している点も社会的に評価される。	23-1-47		(1)	Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T.	Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population	Nature Genetics	49(6)	953-958	2017	10.1038/ng.3842
									(2)	Roselli C, Chaffin MD, Tanaka T, Lunetta KL, Ellinor PT.ほか213名	Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation	Nature Genetics	50	1225-1233	2018	10.1038/s41588-018-0133-9
									(3)	Christophersen IE, Rienstra M, Tanaka T, Lubitz SA, Ellinor PT.ほか157名	Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation	Nature Genetics	49(6)	946-952	2017	10.1038/ng.3843
41	56040	産婦人科学関連	Y染色体遺伝子Zfy1、Zfy2の精子形成における相補的で多段階にわたる機能を解明 Y染色体は雄にしか存在せず、精子形成において重要な役割を担っているが、その構造上の特殊性から、遺伝子機能解析が十分に進んでいなかった。我々は、ゲノム編集技術を改良することで Zfy1 ノックアウトマウス、Zfy2 ノックアウトマウス、両者のダブルノックアウトマウスを高効率に作製することに成功した。 結果、Zfy1 と Zfy2 が相補的に精子形成を多段階に制御していることが明らかになった。	S	S	【学術的意義】 本研究は、Zfy1 と Zfy2 が相補的に精子形成を多段階に制御していることを明らかにしたもので、成果１はPLoS Genetics(2017年IF=5.540) に掲載し、被引用回数16回、閲覧数が10346回にも及んだ。関連する成果２もPLoS Genetics(2016年IF=6.100) に掲載し、被引用回数16回、閲覧数が5299回に及んだ。成果３は、Human Molecular Genetics(IF=4.902)に掲載された。これらの成果が学術的に高く評価され、ペンシルバニア大での招待講演(2019年)、JAJ RNAでの招待講演（北海道大学 2018年）など、国内外で招待講演を多数行った。 【社会、経済、文化的意義】 男性不妊の原因はまだ不明な症例が多い。ヒトにはホモログと して ZFY が Y 染色体上に存在しており、不妊症との関連において、今後の更なる研究が不妊症などの原因解明へとつながることが期待される。「Y染色体遺伝子Zfy1、Zfy2の精子形成における相補的で多段階にわたる機能を解明」として日経新聞（2017年2月27日）に紹介された。	23-1-48		(1)	Nakasuji T, Ogonuki N, Chiba T, Kato T, Shiozawa K, Yamatoya K, Tanaka H, Kondo T, Miyado K, Miyasaka N, Kubota T, Ogura A, Asahara H*.	Complementary Critical Functions of Zfy1 and Zfy2 in Mouse Spermatogenesis and Reproduction.	PLoS Genetics	13(1)	e1006578	2017	10.1371/journal.pgen.1006578
									(2)	Naito M, Mori M, Inagawa M, Miyata K, Hashimoto N, Tanaka S, Asahara H*.	Dnmt3a Regulates Proliferation of Muscle Satellite Cells via p57Kip2.	PLoS Genetics	14;12(7)	e1006167	2016	10.1371/journal.pgen.1006167
									(3)	Saito T, Hara S, Kato T, Tamano M, Muramatsu A, Asahara H, Takada S.	A tandem repeat array in IG-DMR is essential for imprinting of paternal allele at the Dlk1-Dio3 domain during embryonic development.	Human Molecular Genetics	15;27(18)	3283-3292	2017	10.1093/hmg/ddy235

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
42	53010	消化器内科学関連	炎症性腸疾患の粘膜再生機構及び再生医療開発に関する研究 本学の再生医療研究センターが有する高度な腸オルガノイド培養・解析技術を活かし、"胎児腸上皮"に関する新たな病態を解明した。	SS	S	【学術的意義】 腸管の発生に関する解析は、個体発生のメカニズム解明ならびに発癌機構や再生機構の理解のベースになる点で重要なテーマである。本研究は、世界で初めて腸管発生の詳細な経過を明らかにしたもので、Nature誌(IF=43.07)に掲載された。短期間ながら、閲覧数が21000回、被引用回数が10回に至る。本研究が高く評価され、Asian Conference Crohn and Colitis(Taipei, 2019) 、Asian Pacific Digestive Week (Kolkata, 2019) で国際招待講演を依頼された。また、Keystone symposium (Vancouver, 2020)においては、Scholarshipに採択された。さらに、大型グラントである、AMED幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、科学研究補助金基盤研究Bに採択された。 【社会、経済、文化的意義】 胎生期の腸上皮細胞に等しく備わった幹細胞への成熟能力を見出した本研究は、再生医療開発において重大な成果として社会的に注目された。論文の注目度等の指標であるAltmetric値は132まで達した。本研究は、日経新聞や日経メディカル等のメディアで報道されたほか、海外の複数のニュースで配信され欧米で注目された。また、複数の国際招待講演の依頼や大型グラントの採択も、社会的意義の大きさを反映したものである。	23-1-49		(1)	Guiu J, Hannezo E, Yui S, Demharter S, Ulyanchenko S, Maimets M, Jørgensen A, Perlman S, Lundvall L, Mamsen LS, Larsen A, Olesen RH, Andersen CY, Thuesen LL,Hare KJ, Pers TH, Khodosevich K, Simons BD, Jensen KB.	Tracing the origin of adult intestinal stem cells.	Nature	570(7759)	107-111	2019	10.1038/s41586-019-1212-5
									(2)							
									(3)							
43	53010	消化器内科学関連	潰瘍性大腸炎の内視鏡評価に対するコンピューター画像支援システムを開発 潰瘍性大腸炎内視鏡画像に対する人工知能(AI)評価を開発した。AIにより潰瘍性大腸炎専門医と同等の内視鏡画像評価が可能となり、また粘膜生検を採取しなくても組織学的評価が可能となった。	SS	S	【学術的意義】 潰瘍性大腸炎の診療においては、下部消化管内視鏡を行い「内視鏡的な寛解」および「組織学的な寛解」を評価することが必須である。本研究では、主観を排除した評価を行うために、潰瘍性大腸炎の内視鏡画像に基づくコンピューター画像支援システムをAI技術を用いて開発し、その精度を世界で初めて前向きに検証した。本研究成果の学術的意義が高いことは、Gastroenterology誌(IF = 20.88)と、著名な国際医学誌に採択・掲載されたことによって裏付けられる。 【社会、経済、文化的意義】 下部消化管内視鏡においては、⑴医師の主観に基づく評価であること、⑵「組織学的な寛解」評価のためには粘膜生検を採取する必要がありそれに伴うコストや合併症が問題であった。本研究では、AIを用いた画像診断によってこれらを解決しようとするものである。将来潰瘍性大腸炎の内視鏡方法や基準が変わりうる研究として社会的意義が非常に高く、本学においてプレスリリースを行った。また、共同研究施設であるソニーIP&S社にて同技術は国内および海外特許申請中であり、臨床への応用が期待されている。	23-1-50		(1)	Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M.	Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients with Ulcerative Colitis.	Gastroenterology			2020	10.1053/j.gastro.2020.02.012
									(2)							
									(3)							
44	53040	腎臓内科学関連	慢性腎臓病の塩分感受性高血圧発症メカニズムの解明 慢性腎臓病では塩分感受性が亢進し治療抵抗性高血圧を呈するがそのメカニズムは不明であった。本研究は、炎症性サイトカインの一つであるTNFαがWNKシグナルを活性化させ、慢性腎臓病の塩分感受性を亢進に関わること明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 高血圧は慢性腎臓病 (CKD) に高頻度に合併するが、CKDでは塩分感受性が亢進しているために降圧薬が効きにくい。この原因として、WNKシグナルによるナトリウム-クロライド共輸送体の活性化が関わること、またTNFαがこのWNKシグナルを活性化させることを証明した。これらの研究は腎臓領域の主要雑誌であるKidney Internaional誌 (IF=8.395) にcommentary付きで掲載された。また、アメリカ腎臓学会のニュースレターであるASN in the loopに取り上げられたこと、第9回と第10回の分子腎臓フォーラム優秀賞、第30回バソプレッシン研究会研究奨励賞、第9回CKD frontier awardなどの受賞は、本研究の学術意義を示している。また、World Congress of Nephrology (Melbourne, 2019)など国際学会の招待講演も4回に及ぶ。 【社会、経済、文化的意義】 本研究成果はCKD毎の適切な降圧療法選択と新たな降圧療法開発に繋がることが期待され、アメリカ腎臓学会のニュースレターであるASN in the loopに取り上げられた。また本研究成果が認められ第9回と第10回分子腎臓フォーラムでの優秀賞をはじめ、学会での受賞が７回にも及んだ。また、World Congress of Nephrology (Melbourne, 2019)など国際学会の招待講演も4回に及び、学術的のみならず、社会的の高い評価を得た。	23-1-51		(1)	Furusho T, Sohara E, Mandai S, Kikuchi H, Takahashi N, Fujimaru, Hashimoto H, Arai Y, Ando F, Zeniya M, Mori T, Susa K, Isobe K, Nomura N, Yamamoto K, Okado T, Rai T, Uchida S.	Renal TNFα activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease.	Kidney International	97	713-727	2020	10.1016/j.kint.2019.11.021
									(2)	Kikuchi H, Sasaki E, Nomura N, Mori T, Minamishima YA, Yoshizaki Y, Takahashi N, Furusho T, Arai Y, Mandai S, Yamashita T, Ando F, Maejima Y, Isobe K, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E.	Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	Kidney International	95	123-137	2019	10.1016/j.kint.2019.11.021
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
45	49040	寄生虫学関連	マラリア原虫の宿主免疫回避機構に関する研究 マラリア原虫の赤血球表面抗原であるrifin遺伝子産物が宿主B細胞表面上のレセプターと結合し、その機能を阻害することを見出した。本成果はマラリアの病原性の理解だけでなく、ワクチン開発においても有用な知見を与えた。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、Top JournalであるNature誌（IF=41.577)に掲載され、これまでに閲覧数2078回、被引用回数33回にも及ぶ。マラリア原虫の免疫回避には赤血球表面抗原var遺伝子産物が関与するとされていたが、もう一つの表面抗原であるrifin遺伝子の機能については全く不明であった。これに対し、本研究ではrifin遺伝子産物がB細胞表面上の免疫抑制レセプターに結合し、その機能を阻害して抗体産生を抑制することを明らかとした。これはrifinの機能を初めて証明した点で学術的意義は高い。更に同定したB細胞上のレセプターも新規な分子であり、この点でも意義は高い。 【社会、経済、文化的意義】 マラリアは年間約２億人の患者と約45万人の死者を出す世界三大感染症の一つである。これまで世界規模でワクチン開発が進められてきたが、原虫が持つ宿主免疫回避機構のため、未だ成功してない。本研究の成果はマラリアワクチン開発に重要な知見を与えると考えられ、社会的な意義が高い。一般的な興味の高さの指標であるAltmetricも97に及んでいる。	23-1-52		(1)	Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, Arase H	Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors.	Nature	552(7683)	101-105	2017	10.1038/nature24994
									(2)							
									(3)							
46	53020	循環器内科学関連	心臓突然死の原因遺伝子の発見と、突然死メカニズムの解明 基礎疾患を持たず、心室性不整脈を生ずる特発性心室細動は、心臓突然死の原因の一つであるが、未だ原因不明のものが多い。本研究では、日本人症例における遺伝子解析より、新たな原因遺伝子IRX3を発見し、その病態解析を行った。またゲノムワイド関連解析によって突然死との関連が報告されたNOS1APについて、心室性不整脈を生ずるメカニズムを解明した。	SS	S	【学術的意義】 成果１は、IRX3の遺伝子変異が運動に関連した心臓突然死の原因になることを初めて明らかにした論文であり、European Heart Journal（IF 23.425）に掲載され、被引用数は23回に至った。成果２は、NOS1APが心臓突然死を生ずるメカニズムが酸化ストレスによるものであることを解明したものであり、International Heart Journal（IF 1.826）に掲載された。これらの研究により、2016年度Asia Pacific Heart Rhythm SocietyでYoung Investigator賞第1位を受賞した。また、大型グラントであるAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業に採択された。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、世界で初めてプルキンエ線維特異的遺伝子の異常による不整脈の報告として社会的意義が高い。本成果に関して、テレビ出演2回、ラジオ出演1回、その他日本経済新聞、読売新聞などの一般紙にも取り上げられ、インターネットニュースのYAHOOニュース、時事通信などにも多数掲載された。さらに、心房細動のプレシジョン・メディシンの実現を目指して、AIベンチャー会社、プレシジョン・メディシン企業、医療機器企業３社、製薬会社などと共同研究を進めている。本成果により採択されたAMED先進的医療機器・システム等技術開発事業「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」は、社会実装を目指すものである。	23-1-53		(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal	37,18	1469-1475	2016	10.1093/eurheartj/ehv449
									(2)	Sugiyama K, Sasano T, Kurokawa J, Takahashi K, Okamura T, Kato N, Isobe M, Furukawa T.	Oxidative Stress Induced Ventricular Arrhythmia and Impairment of Cardiac Function in Nos1ap Deleted Mice.	International Heart Journal	57.3	341-349	2016	10.1536/ihj.15-471
									(3)							
47	56020	整形外科学関連	脊磁計の開発 脊髄および末梢神経の神経伝導状態を、非侵襲的に体外から計測する新規装置(脊磁計）を世界で初めて開発し、実用化目前となった。	S	SS	【学術的意義】 脊髄および末梢神経の神経活動は、これまで神経内を伝導する速度により間接的に評価するしかなかったが、我々は20年前から神経活動に伴って神経組織周囲に発生する磁場計測に着手した。最近になって、計測機器および解析手法の進歩により、臨床的に十分な診断能力を有する装置の開発に世界で初めて成功した。研究の内容は脊髄および末梢神経の神経伝導を可視化する装置開発という点で科学的に特筆されるべきものである。本研究は、Clinical Neurophysiology(2018 IF=3.675, 2019 IF= 3.675）、Scientific Reports(IF=4.122)に報告された。Scientific Reportsの論文は、1233回のアクセス数、被引用回数が12回に及んでいる。 【社会、経済、文化的意義】 脊髄および末梢神経の神経活動測定において、臨床的に十分な診断能力を有する装置の開発に世界で初めて成功し、近々に上市の見込みとなった。これらの機器開発は、社会的意義が大きなものである。これらの開発過程で申請された特許取得は国内1件、海外1件、現在申請中が71件、獲得研究費は6億円にのぼる。	23-1-55		(1)	Shuta Ushio, Yuko Hoshino, Shigenori Kawabata, Yoshiaki Adachi, Kensuke Sekihara, Satoshi Sumiya, Dai Ukegawa, Kyohei Sakaki, Taishi Watanabe, Yuki Hasegawa, Atsushi Okawa	Visualization of the electrical activity of the cauda equina using a magnetospinography system in healthy subjects.	Clinical Neurophysiology	130/11	2018	10.1016/j.clinph.2018.11.001
									(2)	Watanabe T, Kawabata S, Hoshino Y, Ushio S, Sasaki T, Miyano Y, Ozaki I, Adachi Y, Sekihara K, Okawa A.	Novel functional imaging technique for the brachial plexus based on magnetoneurography.	Clinical Neurophysiology	130/11	2114	2019	10.1016/j.clinph.2019.08.006
									(3)	Satoshi Sumiya, Shigenori Kawabata, Yuko Hoshino, Yoshiaki Adachi, Kensuke Sekihara, Shoji Tomizawa, Masaki Tomori, Senichi Ishii, Kyohei Sakaki, Dai Ukegawa, Shuta Ushio, Taishi Watanabe, Atsushi Okawa	Magnetospinography visualizes electrophysiological activity in the cervical spinal cord.	Scientific Reports	7	2192	2017	10.1038/s41598-017-02406-8

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
48	90110	生体医工学関連	新規骨補填材としてのポリロタキサンの応用研究 超分子ポリロタキサン（PRX)は、分子可動性を発揮することで細胞動態を制御することが可能である。PRXを改良し、骨形成能を持つタンパクとの複合体形成を利用することで、骨分化誘導能が可能であることを見出した。また、もう一つのPRX特異的構造として、構成成分の一つであるシクロデキストリンの分子運動を利用することにより、血管新生を促進させた。	SS	S	【学術的意義】 本成果は、Biomaterials Science（2018年インパクトファクター 5.251)、Macromolecular Bioscience（2019年インパクトファクター2.895）、ACS Biomater. Sci. Eng.（2019年インパクトファクター 4.511）に掲載された。これらの成果により、日本バイオマテリアル学会：日韓若手研究者交流AWARD（2017年、2019年)、第39回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞受賞（2018年）の受賞に至った。また、The Society For Biomaterials 2018 Annual Meeting and Exposition (2018, Atlanta)など、招待講演は15回（国際学会10回）に上る。 【社会、経済、文化的意義】 ポリロタキサンナノ粒子は超分子構造に由来する分解特性を有し、新規機能性製剤としての応用が期待されることから、本研究は社会的意義が高い。シクロデキストリン含有ポリロタキサンについては日米欧において特許が成立している。これらの成果は国際的に評価され、Society for Biomaterials 2017 Annual Meeting & Exposition (2017, Minneapolis)をはじめ、13回の国際学会の招待講演を行ったほか。また、2016年高分子研究奨励賞（高分子学会）、2017年バイオマテリアル奨励賞（日本バイオマテリアル学会）、2019年シクロデキストリン科学奨励賞（シクロデキストリン学会）を受賞した。	23-2-2		(1)	Takasuke Inada, Atsushi Tamura, Masahiko Terauchi, Satoshi Yamaguchi, Nobuhiko Yui	A silencing-mediated enhancement of osteogenic differentiation by supramolecular ternary siRNA polyplexes comprising biocleavable cationic polyrotaxanes and anionic fusogenic peptides	Biomaterials Science	6 (2)	440-450	2018	10.1039/C7BM01100H
									(2)	Katsuya Hyodo, Yoshinori Arisaka, Satoshi Yamagichi, Tetsuya Yoda, Nobuhiko Yui	Stimulation of microvascular networks on sulfonated polyrotaxane surfaces with immobilized vascular endothelial growth factor	Macromolecular Bioscience	19 (4)	1800346	2019	10.1002/mabi.201800346
									(3)	Rajendran AK, Arisaka Y, Iseki S, Yui N.	Sulfonated Polyrotaxane Surfaces with Basic Fibroblast Growth Factor Alter the Osteogenic Potential of Human Mesenchymal Stem Cells in Short-Term Culture.	ACS Biomaterials Science & Engineering	5(11)	5652-5659	2019	10.1021/acsbiomaterials.8b01343
49	57010	常態系口腔科学関連	骨恒常性の制御機構の研究 骨組織は常に生まれ変わっている。骨に埋め込まれた骨細胞が、ホルモンや力学的な環境変化を感受・応答し、骨表面の骨芽細胞と破骨細胞を制御ことで骨の動的恒常性を保っていると考えられている。本研究は、世界に先駆け、エストロゲンと力学的な負荷による骨細胞を中心とした骨恒常性の制御機構を明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 成果１の研究ではエストロゲンの骨保護作用を明らかにし、医科学研究分野のtop Journalの一つであるCell Metabolism（IF=22.42)に掲載され、わずか１年で被引用数11報に至っている。成果２の研究では、力学的環境変化に伴う骨細胞の応答機構にIgf1が関与することを見出し、Scientific Reports（IF=4.01)に掲載され、閲覧数が3389回にも及ぶ。また、関連論文も最近top JournalであるScience Advances（IF=12.80)に掲載された。これらの業績が評価され、2019年には、TOBIRA賞を授与されたほか、日本整形外科学基礎学術集会での招聘講演を行った。また、2018年度武田報璋医学特別助成の大型グラント取得に繋がった。 【社会、経済、文化的意義】 成果１は骨細胞におけるエストロゲンによる細胞生存シグナルを解明し、ケミカル化合物の同定から、骨粗鬆症の新規創薬開発の分子基盤を確立した。その社会的な重要性が評価され2019年度TOBIRA賞を授与された。(2)では力学的変化に伴う骨形成に新たな仮説を提唱した。これらの研究は骨恒常性の制御機構をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にて国内・国際プレスリリースされ、日経新聞などでも取り上げられ社会的な反響があった。	23-2-4		(1)	Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H	Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging.	Cell Metabolism	29	627-637	2019	10.1016/j.cmet.2018.12.021
									(2)	Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F, Ono T, Adachi T, Nakashima T	Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone	Scientific Reports	9	4404	2019	10.1038/s41598-019-40463-3
									(3)	Kameo Y, Miya Y, Hayashi M, Nakashima T, Adachi T	In silico experiments of bone remodeling explore metabolic diseases and their drug treatment.	Science advance	6	eaax0938	2020	10.1126/sciadv.aax0938
50	57050	補綴系歯学関連	インプラント表面に抗炎症効果を与える処理方法の開発 インプラント治療などの外科処置では必ず活性酸素の発生をともなった炎症性反応が生じる。本研究は、インプラント表面に紫外線照射処理をすることにより、骨芽細胞の生体親和性および抗炎症能が向上することを示した。この技術は、‘生体にやさしいインプラント’として、高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させる可能性に寄与するものである。	SS	S	【学術的意義】 インプラント表面の骨接触率は約30-70％程度と報告されており、理想的な100％には到達しない。その原因は未だ不明であり、本研究は、はじめて抗炎症能という面から解析した。その結果、紫外線処理による抗炎症効果により、生体親和性が大きく向上することを見出し、新しい表面処理技術としての実用性が示されることとなった。この成果は、バイオマテリアル分野のトップジャーナルである Biomaterials（2016年インパクトファクター 8.402）に 掲載され、被引用回数も27回に上る。本学からプレスリリースされた。この研究に関連して、紫外線により除去される有機物が、骨芽細胞には抑制方向に働くが、繊維芽細胞には有利になることを示し、Journal of Biomedical Materials Research Part B（2018年インパクトファクター 2.674)に掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究の成果は、‘生体にやさしいインプラント’として、高齢者や有病者が有するインプラント治療の潜在的リスクを減少させることができ、社会的な意義は大きい。	23-2-5		(1)	Ueno T, Ikeda T, Tsukimura N, Ishijima M, Minamikawa H, Sugita Y, Yamada M, Wakabayashi N, Ogawa T.	Novel antioxidant capability of titanium induced by UV light treatment.	Biomaterials	108	177-186	2016	10.1016/j.biomaterials.2016.08.050
									(2)	Yoshihara C, Ueno T, Chen P, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wakabayashi N.	Inverse response of osteoblasts and fibroblasts to growth on carbon-deposited titanium surfaces.	Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials	106(5)	1869-1877	2018	10.1002/jbm.b.33996
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
51	57070	成長および発育系歯学関連	歯根膜に遺伝子発現する転写因子の研究 歯根膜はコラーゲンに富み、歯周組織の恒常性維持に重要な多くの役割を担う。我々は、転写因子Mohawk homeobox (Mkx) が歯根膜において発現し、Mkx欠損マウスでは成熟に伴い歯根膜のコラーゲン線維の変性が亢進することを見出した。本研究は歯根膜の恒常性維持におけるMkxの機能を分子学的に解明することで、再生医療等にMkxを適応できる可能性を示した。	SS		当該研究において(1)は、Mkx分子とアキレス腱の異所性骨化の関連を明らかにした論文で、権威ある学術雑誌であるPNAS (2016年IF =9.661)に掲載された。被引用回数が42回を数え、論文引用度の指標であるFWCI値も2.13であった。 また、(2)は、Mkx欠損マウスの歯根膜において、加齢にともなうコラーゲン合成の破綻により歯根膜の恒常性が失われることを明らかにした論文で、発生学分野で権威のあるDevelopment(2017年IF=5.413)に掲載された。これらの業績に対し、2017年日本骨代謝学会学術賞、2016年国際歯科研究会優秀若手研究者賞を受賞するなど、当該領域において高い評価を得た。また、Gordon Research (2017年) をはじめ、4回に上る国際学会の基調、招待講演を行なった。さらに、AMED-CRESTの採択に貢献した。	23-2-6		(1)	Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Ovaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz MK, Okawa A, Asahara H.	Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	113(28)	7840-7845	2016	10.1073/pnas.1522054113
									(2)	Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Suzuki H, Moriyama K, AsaharaH.	The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament.	Development	144(2)	313-320	2017	10.1242/dev.135798
									(3)	Nakamichi R, Kataoka K, Asahara H*	Essential role of Mohawk for tenogenic tissues homeostasis including spinal disc and periodontal ligament	Modern Rheumatolgoy	28(6)	933-940.	2018	10.1080/14397595.2018.1466644
52	57060	外科系歯学関連	放射線治療における腫瘍微小環境の役割に関する研究 腫瘍微小環境、特に低酸素状態は、放射線科感受性に大きな影響を与えると考えられている。Fucciという細胞周期を可視化するシステムを用いて、スフェロイド中の増殖細胞と内部の増殖停止細胞では、前者の方が放射線抵抗性を示すことを明らかにした。また、新規開発した硫酸糖脂質SQAPが、一時的に腫瘍内の酸素分圧を上げ、放射線増感作用を示すことを見出した。	SS	S	【学術的意義】 (1)の 研究は、第34回日本口腔腫瘍学会にて優秀ポスター賞、第61回日本口腔外科学会ゴールドリボン賞を受賞し、癌研究分野で評価の高い Cancer Science (2017年IF=4.372) に掲載された。(2)の研究で用いられた物質は、海藻由来の天然生理活性物質を修飾して得られた合成化合物で、米国NCI、東京理科大学との国際共同研究により、腫瘍内の酸素分圧を可視化する独自技術によって、SQAPが、腫瘍内酸素分圧を一時的に上昇させることを見出した。そのタイミングで放射線照射すると、放射線増感効果が認められ、そのメカニズムも明らかにした。本研究は、癌研究分野で権威のある雑誌 Cancer Research (2018年IF=8.378)に掲載され、閲覧数は3811回に上る。 【社会、経済、文化的意義】 本研究で得られた知見により、腫瘍の放射線治療法のストラテジーを大きく改善できることができ、その社会的な影響は大きい。さらに、現在、酸素分圧を上昇させることのできる新規の放射線増感剤を開発しており、犬の自然発生がんに対する治験効果を検討中である。本研究により、より効果的ながんの放射線治療法が開発できる。	23-2-9		(1)	Onozato Y, Kaida A, Harada H, Masahiko M	Radiosensitivity of quiescent and proliferating cells grown as multicellular tumor spheroids	Cancer Science	vol.108 No.4	704-712	2017	10.1111/cas.13178
									(2)	Takakusagi Y, Naz S, Takakusagi K, Ishima M, Murata H, Ohta K, Miura M, Sugawara F, Sakaguchi K, Kishimoto S, Munasinghe JP, Mitchell JB, Krishna MC	A multimodal molecular imaging study to evaluate pharmacological alteration of the tumor micro-environment to improve radiation response	Cancer Research	78・24	6828-6837	2018	10.1158/0008-5472.CAN-18-1654
									(3)							
53	49050	細菌学関連	病原体感染が及ぼす炎症に関する研究 本研究は細菌やウイルスの感染に伴い誘導される宿主のインフラマゾーム活性化と炎症性サイトカインの産生について分子レベルで解明し、それらが病態形成に及ぼす影響を明らかにした。	SS		各種の病原体の感染に伴いインフラマゾーム活性化を介した炎症性サイトカインの産生は知られているが、その分子機構と病態への関連については未解明であった。本研究では細菌やウイルスの病原因子と宿主の制御因子双方を同定して活性化機構を分子レベルで解明するとともに病態形成への影響を明らかにした。これらの成果は免疫研究および分子生物学研究分野で評価の高い European Journal of Immunology (2018年インパクトファクター4.695) 、Cell Host & Microbe (2018年インパクトファクター15.753)、被引用回数25回、EMBO Reports (2018年インパクトファクター8.383) に掲載された。また、成果２は、短期間ながら被引用回数25回に至った。	23-2-10		(1)	Okano T, Ashida H, Suzuki S, Shoji M, Nakayama K, Suzuki T	Porphyromonas gingivalis triggers NLRP3-mediated inflammasome activation in macrophages in a bacterial gingipains-independent manner.	European Jounal of Immunology	48	1965-1974	2018	10.1002/eji.201847658
									(2)	Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshiba T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y	Herpes simplex virus VP22 inhibits AIM2-dependent inflammasome activation to enable efficient viral replication.	Cell Host & Microbe	23	254-265	2018	10.1016/j.chom.2017.12.014
									(3)	Suzuki S, Suzuki T, Mimuro H, Mizushima T, Sasakawa C	Shigella hijacks the glomulin-cIAPs-inflammasome axis to promote inflammation.	EMBO Reports	9	89-101	2018	10.15252/embr.201643841

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
54	57030	保存治療系歯学関連	象牙質機能的再石灰化に関する研究 う蝕を予防し、歯を長期間機能させるためには、象牙質の化学的な安定性を理解し、それを高める方策の開発は極めて重要である。象牙質の脱灰と再石灰化に際して生じる変化を、無機質と有機質それぞれの変化について解析し、コラーゲンの架橋剤や臨床で用いられる薬剤の効果について検討を行った。これにより、臨床で用いられる薬剤の作用機序が明らかとなり、また新たな象牙質を化学的に強化させる療法開発につながる成果を得た。	SS	S	【学術的意義】 再生能力のない歯質にとっての「機能的再石灰化」に注目し、有機質コラーゲンと沈着する無機質の相互作用を、X線解析、アイソトープイメージングなど、高度な解析にて行った。アイソトープイメージングは、はやぶさプロジェクトで「イトカワ」の微粒子分析に使用した技術で、国内外でも歯科分野では初めての試みである。本研究成果は、歯科材料学分野で高く評価されているDental Materials(2017, 2018, 2019年インパクトファクター 4.039,4.44,4.44)に掲載された。また、Congress of Academy of Biomimetic Dentistry (Dallas,2019年)をはじめ、２度の国際招待講演を行い、2017年にはIADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、う蝕を予防し歯を長期間機能させるため、日常の臨床で用いている薬剤の作用機序を解明するための研究であり、社会的に有用である。また、現在開発中の象牙質を化学的に強化させる療法は、その成果による社会的な貢献が大いに期待される。	23-2-13		(1)	Sayed M, Matsui N, Uo M, Nikaido T, Oikawa M, Burrow MF, Tagami J	Morphological and elemental analysis of silver penetration into sound/demineralized dentin after SDF application	Dental Materials	35・12	1718-1727	2019 Epub ahead of print	10.1016/j.dental.2019.08.111
									(2)	Hiraishi N, Kobayashi S, Yurimoto H, Tagami J	44Ca doped remineralization study on dentin by isotope microscopy	Dental Materials	34・4	e57-e62	2018	10.1016/j.dental.2018.01.022
									(3)	Hiraishi N, Maruno T, Tochio N, Sono R, Otsuki M, Takatsuka T, Tagami J, Kobayashi Y	Hesperidin interaction to collagen detected by physico-chemical techniques	Dental Materials	33・1	33-42	2017	10.1016/j.dental.2016.09.035
55	57030	保存治療系歯学関連	歯の亀裂に関する研究 歯の亀裂について、OCT(光干渉画像診断装置)の非破壊精密断層画像による観察を行い、その病態について新たな知見を得た。即ち、亀裂の発症頻度や3次元的形態、また歯表面にはみられない内部亀裂の存在を明らかにし、他の歯科疾患との関連性について解明を進めることができる。歯の亀裂は、その後の破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報であり、臨床症状と関連付けることにより、より適切な治療を講じることができる。	SS	S	【学術的意義】 歯の亀裂は、破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報となる。本研究は世界で当教室のみが行えうる臨床研究であり、新たな研究領域を開拓したものである。(1)はエナメル質亀裂について、OCT３次元画像などにより分析したもので、Journal of Dental Research(IF=5.38)に掲載された。関連論文である(2)はDental Materials(IF=4.44)、(3)はJournal of Dentistry(IF=3.77)と、いずれも高評価の雑誌に掲載された。これらが評価され、The 1st Congress of Asian Conservative Dentistry(Seoul,2019年)をはじめ、３度の国際学会の招聘を受けるに至った。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、歯の亀裂について、OCTの非破壊精密断層画像による解析の有用性を示したものである。歯の亀裂は、その後の破折の予測や予防、歯髄診断などに有益な情報でありその社会的な意義は大きい。	23-2-14		(1)	Segarra MS, Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J.	Three-Dimensional Analysis of Enamel Crack Behavior Using Optical Coherence Tomography.	Journal of Dental Research	96.3	308-314	2017	10.1177/0022034516680156
									(2)	Ei TZ, Shimada Y, Abdou A, Sadr A, Yoshiyama M, Sumi Y, Tagami J.	Three-dimensional assessment of proximal contact enamel using optical coherence tomography.	Dental Materials	35.4	e74-e82	2019	10.1016/j.dental.2019.01.008
									(3)	Tabata T, Shimada Y, Sadr A, Tagami J, Sumi Y.	Assessment of enamel cracks at adhesive cavosurface margin using three-dimensional swept-source optical coherence tomography	Journal of Dentistry	61.6	28-32	2017	10.1016/j.jdent.2017.04.005
56	57030	保存治療系歯学関連	接着性レジンの象牙質接着性向上に関する研究 修復材料の象牙質接着耐久性や、う蝕により変性した象牙質に対する接着性はいまだ重要な課題である。本研究では表面のスメア層に対する処理、エッチング後に露出するコラーゲンの性状分析、さらに接着材成分の被着面への浸透性とボンドとしての重合性など、被着面を構成する各成分についての理解を深め、それにより、さらに優れた接着性を得るための臨床手法を開発することができた。	SS		本研究は、接着性レジンの象牙質接着性向上に関する研究で、成果１はActa Biomaterialia (IF=6.383)に掲載された。また、成果２、３は、Dental Materials(IF=4.44)に掲載された。これらの研究は、いずれも高評価を得、International Congress on Adhesive Dentistry (Seattle, 2019) において基調講演を行った。その他、Annual Meeting of The Society of Turkish Restorative Dentistry (Antalya,2018年)など、多数の学会において特別講演を行なった。また、International Congress on Adhesive Dentistry, Distinguished Scientist Award, WilmerSouder Award (2017)を獲得した。	23-2-15		(1)	Chiba A, Zhou J, Nakajima M, Tan J, Tagami J, Scheffel DL, Hebling J, Agee KA, Breschi L, Grégoire G, Jang SS, Tay FR, Pashley DH.	The effects of ethanol on the size-exclusion characteristics of type I dentin collagen to adhesive resin monomers.	Acta Biomaterialia	33.3	235-241	2016	10.1016/j.actbio.2016.01.040
									(2)	Thanatvarakorn O, Prasansuttiporn T, Thittaweerat S, Foxton RM, Ichinose S, Tagami J, Hosaka K, Nakajima M.	Smear layer-deproteinizing improves bonding of one-step self-etch adhesives to dentin.	Dental Materials	34.3	434-441	2018	10.1016/j.dental.2017.11.023
									(3)	Tichy A, Hosaka K, Bradna P, Ikeda M, Abdou A, Nakajima M, Tagami J.	Subsequent application of bonding agents to a one-step self-etch adhesive - Its effect with/without previous	Dental Materials	35	e299-e309	2019	10.1016/j.dental.2019.08.108

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】							
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
57	57030	保存治療系歯学関連	接着修復の窩洞適合性の非破壊検査と重合収縮応力による影響の評価 OCT（光干渉画像診断装置）の精密断層画像はコンポジットレジン修復や審美的間接修復などの非破壊検査が可能であり、当教室で開発した新たな窩壁適合性試験として数多くの研究成果を報告している。本研究から、強固な歯質接着性が得られる修復材料でも、使用する材料や填塞方法の違いにより、ギャップの形成状態が変化すること、さらに窩洞の形態によっても影響を受けることが明らかとなり、その抑制法についても成果を得た。	SS		光干渉画像診断装置の歯科材料学研究への応用が可能となり、当教室の先端的な一連の研究成果により、接着修復の窩壁適合性の重要性が世界的に認知されるようになった。成果１、２、３は、各々Journal of Dental Research (IF=5.38)、Dental Materials (IF=4.44)、Journal of Dentistry (IF=3.77)に掲載された。これらの成果が評価されて、IADR Satellite Symposium (Vancouver, 2019年)において基調講演を行った他、Brazilian Divisional meeting of IADR (Campinas,2018年)など多数の特別講演を行なった。また、2017年 IADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。	23-2-16		(1)	Hayashi J, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y, Sadr A.	Real-Time Imaging of Gap Progress during and after Composite Polymerization.	Journal of Dental Research	96.9	992-998	2017	10.1177/0022034517709005
									(2)	Han SH, Sadr A, Tagami J, Park SH.	Internal adaptation of resin composites at two configurations: Influence of polymerization shrinkage and stress.	Dental Materials	32.9	1085-1094	2016	10.1016/j.dental.2016.06.005
									(3)	Han SH, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Park SH.	Internal adaptation of composite restorations with or without an intermediate layer: Effect of polymerization shrinkage parameters of the layer material.	Journal of Dentistry	80.1	41-48	2019	10.1016/j.jdent.2018.10.013
58	57040	口腔再生医学および歯科医用工学関連	間接法修復材料ジルコニアの接着に関する研究 様々な間接法修復材料が普及しているが、それらに対する接着技法については多くの問題が指摘されている。本研究では、ジルコニアに対する接着に際して、各種接着操作が接着に及ぼす影響、さらには支台歯となる象牙質に対する接着性の検討、（臨床の場において接着を阻害する因子とその解決法）について検討し、臨床において最も優れた接着が得られる材料選択及び接着操作法を明らかにした。	S	S	【学術的意義】 本研究はジルコニアに対する適切な歯面処理法ならびに近年応用が拡大している高透明性ジルコニアの最適接着条件を明らかにすると同時に、支台歯となる象牙質に対する接着性についても、適切な臨床指針を示したものである。掲載雑誌はいずれも歯科材料分野で高い評価のDental Materialsに掲載された。（【IF】4.44, 4.44, 4.44）。これらの研究成果が評価されて、The 1st Congress of Asian Concervative Dentistry (Seoul, 2019年)をはじめ多数の国際招待講演を行なった。また、2017年 IADR Distinguished Scientist Award, Wilmer Souder Awardを獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 現在、様々な間接法修復材料が普及しているが、本研究では、臨床において最も優れた接着が得られる材料選択及び接着操作法を明らかにしており、その社会的な意義は大きい。	23-2-17		(1)	Aung SSMP, Takagaki T, Lyann SK, Ikeda M, Inokoshi M, Sadr A, Nikaido T, Tagami J.	Effects of alumina-blasting pressure on the bonding to super/ultra-translucent zirconia.	Dental Materials	35.5	730-739	2019	10.1016/j.dental.2019.02.025
									(2)	Aung SSMP, Takagaki T, Ko AK, Halabi S, Sato T, Ikeda M, Nikaido T, Burrow MF, Tagami J.	Adhesion durability of dual-cure resin cements and acid-base resistant zone formation on human dentin.	Dental Materials	35.7	945-952	2019	10.1016/j.dental.2019.02.020
									(3)	Inokoshi M, Shimizu H, Nozaki K, Takagaki T, Yoshihara K, Nagaoka N, Zhang F, Vleugels J, Van Meerbeek B, Minakuchi S.	Crystallographic and morphological analysis of sandblasted highly translucent dental zirconia.	Dental Materials	34(3)	508-518	2018	10.1016/j.dental.2017.12.008
59	57020	病態系口腔科学関連	皮膚・口腔粘膜炎症制御における免疫チェックポイント分子の機能研究 マウス口腔粘膜上皮における PD-L1 発現誘導と粘膜上皮浸潤炎症性 T細胞による上皮 PD-L1との関わりを明らかにし、口腔粘膜炎症制御に PD-1:PD-L1経路が重要な制御機構を担っていることを示した。また、皮膚ランゲルハンスに誘導される PD-L2の相反する働きを明らかにするとともに、樹状細胞を標的とする核酸医薬の可能性を示した。	SS		口腔粘膜由来の外来抗原に対する粘膜上皮局所の免疫応答制御機構は不明であったが、 (1)(2)の論文では、粘膜上皮に発現誘導される PD-L1と局所に浸潤する PD-1 発現 T 細胞の機能的な関与を初めて明確に示した。論文(1)は粘膜免疫分野におけるトップジャーナルである Mucosal Immunology (2017年インパクファクター 7.36)に掲載された。また、本学の国際公報誌Research Activities 2019の Features of TMDU Researchにも取り上げられた。 (3)は、皮膚科分野のトップジャーナル J Invest Dermatol(2019年インパクファクター 6.29)に掲載され、本学から国内および国際プレスリリースされた。	23-2-19		(1)	Kang S, Zhang C, Ohno T, Azuma M.	Unique B7-H1 expression on masticatory mucosae in the oral cavity and trans-coinhibition by B7-H1-expressing keratinocytes regulating CD4+ T cell-mediated mucosal tissue inflammation	Mucosal Immunology	10(3)	650-660	2017	10.1038/mi.2016.89
									(2)	W Hirunwidchavarat, E Furusawa, S Kang, T Ohno, S Takeuchi, S Rungsiyanont, M Azuma.	Site-specific regulation of oral mucosa-recruiting CD8+ T cells in a mouse contact allergy model.	Biochem Biophys Res Commun	490(4)	1294-1300	2017	10.1016/j.bbrc.2017.07.012
									(3)	Furusawa E, Tatsukuni O, Shigenori N, Noda T, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Yokozeki H, Azuma M	Silencing of PD-L1/B7-DC by topical application of small interfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity.	Journal of Investigative Dermatology	139(10)	2164-2173	2019	10.1016/j.jid.2019.02.037

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
60	57020	病態系口腔科学関連	新規免疫チェックポイント分子 VISTAの研究 VISTAに対する抗マウス中和抗体を世界に先駆けて樹立し、皮膚アレルギー、アレルギー性喘息、卵巣がんのマウスモデルで投与し、 VISTAの T細胞応答における制御的関与を明らかにした。免疫細胞ではない癌細胞上における VISTA の関与についても初めて明らかにした。	S		PD-1および CTLA-4に継ぐ次世代免疫チェックポイント分子VISTAに関する研究で、学術的のみならず社会的にも大いに期待されている。 (1)、(2)、(3)は、各々皮膚科学、 免疫学、 腫瘍学における高インパクトジャーナルである J. Invest Dermatol(2017年インパクトファクター 6.448), Int Immunol (2018年インパクトファクター 4.168), Br J Cancer (2019年インパクトファクター 5.416) に掲載された。 また、樹立した抗 VISTA抗体産生ハイブリドーマは、複数の会社にライセンシングされ、世界中で研究に使用されている。また、これらの基礎研究を受けて、ヒト化抗体の臨床試験も進行中である。	23-2-20		(1)	Ohno T, Kondo Y, Zhang C, Kang S, Azuma M.	Immune checkpoint molecule, VISTA regulates T cell-mediated skin inflammatory responses.	Journal of Investigative Dermatology	137(6)	248-260	2017	10.1016/j.jid.2016.10.049
									(2)	Ohno T, Zhang C, Kondo Y, Kang S, Furusawa E, Tsuchiya K, Miyazaki Y, Azuma M.	The immune checkpoint molecules VISTA regulates allergen-specific Th2-mediated immune responses.	International Immunology	30(1)	3-11	2018	10.1093/intimm/dxx070
									(3)	Mulati K, Hamanishi J, Matsumura N, Chamoto K, Mise N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Horikawa N, Murakami R, Taki M, Budiman K, Zeng X, Hosoe Y, Azuma M, Konishi I, Mandai M.	VISTA expressed in tumor cells regulates T cell function.	British Journal of Cancer	120(1)	115-127	2019	10.1038/s41416-018-0313-5
61	57010	常態系口腔科学関連	骨形成促進ペプチドの作用メカニズム解明と臨床応用に向けた研究 本研究は、新規骨形成促進ペプチドの開発とその作用メカニズム解明、およびペプチドを局所の骨形成促進に生かす臨床への橋渡し研究である。	SS		本研究は、2006年に本学からプレスリリースした研究を発展させたものである。成果１は、Nature(IF=43.07)に掲載され、被引用回数76回、閲覧数42000回と多くの注目を集めた。また、News and Viewsにも取り上げられ、本学でもプレスリリースされた。関連論文である成果２は、歯科研究分野で権威ある国際誌 J Dent Res(IF=4.755)に、成果３はBBRC誌(IF=2.705)に掲載された。本業績が認められ、新規骨形成促進薬開発を目指す研究が、科研費：基盤研究 (A) (2019年度) に採択された。また、第61回歯科基礎医学会(2019)のメインシンポジウムに招待された。本研究成果は、新規骨形成促進ペプチドの開発だけでなく、骨が足りない場所に観血処置なしで骨を補える臨床技術開発への応用展開が期待される。	23-2-21		(1)	YIkebuchi, S Aoki, M Honma, M Hayashi, Y Sugamori, Masud Khan, Y Kariya, G Kato, Y Tabata, J M. Penninger, N Udagawa, K Aoki & H Suzuki	Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling	Nature	561	195-200	2018	10.1038/s41586-018-0482-7
									(2)	Uehara T, Mise-Omata S, Matsui M, Tabata Y, Murali R, Miyashin M, Aoki K	Delivery of RANKL-Binding Peptide OP3-4 Promotes BMP-2-Induced Maxillary Bone Regeneration.	Journal of Dental Research	95(6)	665-72	2016	10.1177/0022034516633170
									(3)	Sone E, Noshiro D, Ikebuchi Y, Nakagawa M, Khan M, Tamura Y, Ikeda M, Oki M, Murali R, Fujimori T, Yoda T, Honma M, Suzuki H, Ando T, Aoki K	The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation.	Biochem Biophys Res Commun	509(2)	435-440	2019	10.1016/j.bbrc.2018.12.093
62	57070	成長および発育系歯学関連	咬合刺激による中枢神経および顎骨の成長発達の影響に関する研究 本研究は、咀嚼刺激が記憶・学習機能に与える影響について、マウスモデルを用いて、分析・解明したものである。咀嚼刺激の低下が神経活動やシナプス形成、神経栄養因子の発現に影響し、神経細胞の減少に関わることを明らかにした。成長期における咀嚼刺激の低下が記憶を司る海馬の神経細胞に変化をもたらし、記憶・学習機能障害を引き起こすことを突き止めた。	S	S	【学術的意義】 (1)の研究は、咀嚼が高次脳機能へ与える影響を解明し歯学研究分野で権威あるJ Dent Res (IF=5.38)に掲載された。また、2017年に掲載された最優秀論文に選出され、IADR/AADR Williams J. Gies Awardを受賞した。(2)は、コンピューターシュミレーションの手法を用い、噛む力そのものが顎の骨を造り変えることについて予測解析を行い、その分子メカニズムを明らかにし、Sci Rep(IF=4.011)に掲載された。この成果は、顎の形や大きさの不調和に対する治療法開発の糸口となることが期待される。(3)もSci Rep(IF=4.011)に掲載され、咀嚼筋運動が成長期の下顎骨の形態変化に影響を与える可能性を示した。これらの成果により、第60回歯科基礎医学会でのシンポジストを務めた。また、大型グラントであるセコム科学技術振興財団(平成28年度)に採択された。 【社会、経済、文化的意義】 (1)の研究成果は、記憶・学習機能障害や認知症の新規治療法・予防法開発への応用が期待されていることから、2017年に掲載された最優秀論文に選出され、IADR/AADR Williams J. Gies Awardを受賞した。(1)(2)(3)の研究は、咬合刺激による中枢神経および顎骨の成長発達の影響に関する研究をパラダイムシフトさせる試みとして、本大学にて国内・国際プレスリリースされ、読売新聞や日経新聞などに取り上げられ社会的な反響があった。	23-2-22		(1)	Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T	Reduced mastication impairs memory function	Journal of Dental Research	96	1058-1066	2017	10.1177/0022034517708771
									(2)	Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F, Ono T, Adachi T, Nakashima T	Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone.	Scientific Reports	9	4404	2019	10.1038/s41598-019-40463-3
									(3)	Shimizu Y, Khan M, Kato G, Aoki K, Ono T	Occlusal disharmony-induced stress causes osteopenia of the lumbar vertebrae and long bones in mice	Scientific Reports	8	173	2018	10.1038/s41598-017-18037-y
63	57020	病態系口腔科学関連	骨悪性腫瘍に関する研究 破骨細胞分化の必須サイトカインであるRANKLは、腫瘍細胞自身が発現する受容体RANKに作用し、腫瘍細胞の骨組織への走化性を促すことが知られており、RANKL-RANK経路は、骨転移の有用な治療標的として考えられている。本研究では、経口投与可能なRANKL低分子阻害剤が破骨細胞分化抑制および腫瘍の骨組織への遊走阻害という2つの作用機序により、骨転移を抑制することを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 RANKL低分子阻害剤が骨転移を抑制することを作用機序まで明らかにしたことが評価され、骨に関連する専門誌で最も権威のあるBone Research(2019年 IF 12.354)に掲載され、これまでに3940回もの閲覧数を記録している。この成果は骨転移機序の理解を深めるだけでなく、破骨細胞分化を介さない骨転移の抑制機序を改めて証明した臨床的・学術的に極めて重要な成果として、骨代謝ウェブサイト“1st Author”に取り上げられた。 【社会、経済、文化的意義】 固形癌の骨転移に使用されている抗RANKL抗体の投与方法は皮下投与である。本研究で使用した低分子RANKL阻害剤は経口投与であることから、患者のライフスタイルに合った投与法の選択肢を提供可能にし、社会的にインパクトが大きい研究内容であるといえる。また、低分子阻害剤は、従来の抗体製剤よりも安価に製造できるという観点より、経済的にも開発する意義が大きいといえる。	23-2-23		(1)	Nakai Y, Okamoto K, Terashima A, Ehata S, Nishida J, Imamura T, Ono T, Takayanagi H.	Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis.	Bone Research	7	Article number 1	2019	10.1038/s41413-018-0036-5
									(2)							
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
64	57050	補綴系歯学関連	無歯顎患者に対する栄養・食事指導に関する研究 欠損歯の補綴治療として部分床義歯や全部床義歯を製作・装着を行うが，多数の欠損歯を有する患者の栄養摂取を改善するためには，欠損補綴による咀嚼能力の改善のみでは効果がなく，欠損補綴に加えて食事指導を行わなければならないことが明らかにされてきた。本研究では，無作為化比較臨床試験によって，無歯顎患者に対する全部床義歯の新製と簡便な食事指導が栄養・食事摂取の改善に効果を与えることを明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究によって，歯科医師が無歯顎患者に対して全部床義歯の製作・装着を行うことに加えて，定期的に簡便な食事指導を行うことで栄養・食事摂取を改善させることが可能であることが明らかになった。これらの成果は，それぞれ学術的に高く評価されているClin Nutr. (2017年インパクトファクター6.402) やJ Dent. (2018年インパクトファクター3.280) , Clin Oral Investig. (2019年インパクトファクター2.453) に掲載された。また，第126回日本補綴歯科学会学術大会において課題口演優秀賞，日本義歯ケア学会第10回学術大会において優秀口演賞を受賞した。さらにClin Nutr.に掲載された論文は，2018年日本補綴歯科学会奨励論文賞を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、無歯顎患者に対する全部床義歯の新製と簡便な食事指導が栄養・食事摂取の改善に効果を与えることを明らかにしたもので、臨床現場にフィードバックすることで、社会的な貢献が大きい研究である。	23-2-24		(1)	Suzuki H, Kanazawa M, Komagamine Y, Iwaki M, Jo A, Amagai N, Minakuchi S.	The effect of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake and masticatory function of edentulous elderly: A randomized-controlled trial.	Clinical Nutrition	37	1441-1447	2017	10.1016/j.clnu.2017.07.022
									(2)	Amagai N, Komagamine Y, Kanazawa M, Iwaki M, Jo A, Suzuki H, Minakuchi S.	The effect of prosthetic rehabilitation and simple dietary counseling on food intake and oral health related quality of life among the edentulous individuals: A randomized controlled	Journal of Dentistry	65	89-94	2017	10.1016/j.jdent.2017.07.011
									(3)	Kanazawa M, Suzuki H, Komagamine Y, Iwaki M, Amagai N, Minakuchi S.	Combined effects of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake in edentulous elderly patients for 6 months.	Clinical Oral Investigations	23	2245-2252	2019	10.1007/s00784-018-2669-6
65	57010	常態系口腔科学関連	歯周病に伴う骨破壊の発症機構の研究 歯周病に伴う骨破壊は、歯牙の脱落を生じ、口腔機能を低下させる。本研究は、歯周病に伴う骨破壊の発症機構を解明するため、遺伝子改変マウスなど生体レベルの解析から、細菌によって誘導される破骨細胞の出現機構を解明した。特に、歯周病に伴うRANKLの発現細胞を世界に先駆け同定し、歯周病の骨破壊を抑制する治療標的を明らかにした。	SS		歯周病に伴う破骨細胞の誘導メカニズムは長い間、議論がなされてきた。本研究は細胞系譜特異的な遺伝子改変マウスの解析から、破骨細胞分化の決定因子であるRANKL発現細胞が、T細胞、PDL、骨芽細胞系細胞であることを世界に先駆け同定したものである。さらに歯周病における全身性の細菌感染が、骨破壊に相関することも見いだした。この研究成果は、医学系科学雑誌として高く評価される Nature Communication(2018年インパクトファクター11.878)に掲載され、これまでに被引用回数が35回、閲覧数が3341回と注目を集めている。また、論文発表後、国際・国内学会における多数のシンポジウム講演や学術雑誌での総説依頼を受けたことから、その学術的意義の高さが伺える。	23-2-25		(1)	Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H.	Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells.	Nature Communications	9	701	2018	10.1038/s41467-018-03147-6
									(2)							
									(3)							
66	57030	保存治療系歯学関連	細菌叢からみた口腔と腸内との関わり 腸内細菌叢が糖尿病など様々な疾患を修飾することが知られているが、歯周病原細菌の感染により、腸内細菌叢が変化し、かつ肝臓の脂肪化の亢進、糖代謝の悪化がおきることを報告した。また、胃ろう患者が摂食嚥下訓練によって経口栄養が可能になると、口腔内かつ腸内の細菌叢の多様性が上昇し、ネットワーク構造が変化することを示した。口腔内を良好に保つこと、口から食べることの重要性を細菌学的な観点から示した。	S		成果１は、Scientific Reports(2017年IF=4.122)に報告し、これまでに被引用回数20回、閲覧数1632回を数えている。成果２は、Frontiers in Microbiology (2018年IF:4.019)に報告し、本論文も閲覧数2232回を数えている。また、成果３は、経口栄養の重要性を細菌学的な観点から示した初めての論文でありFrontiers in Cellular and Infection Microbiology (2019年IF:3.518) に報告し、閲覧数は2232回にものぼる。これらの成果により、2019年度日本歯科保存学会奨励賞 最優秀演題賞-基礎部門-を受賞したほか、夕刊フジ「今から始めよう！70代まで働く健康術」に掲載された(2020年3月)。	23-2-26		(1)	Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y.	Periodontal pathogenic bacteria, Aggregatibacter actinomycetemcomitans affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism.	Scientific Reports	7(1)	13950	2017	10.1038/s41598-017-14260-9
									(2)	Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y.	Endotoxemia by Porphyromonas gingivalis Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice.	Frontiers in Microbiology	9	2470	2018	10.3389/fmicb.2018.02470
									(3)	Katagiri S, Shiba T, Tohara H, Yamaguchi K, Hara K, Nakagawa K, Komatsu K, Watanabe K, Ohsugi Y, Maekawa S, Iwata T.	Re-initiation of oral food intake following enteral nutrition alters oral and gut microbiota communities	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	9	434	2019	10.3389/fcimb.2019.00434

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
67	57040	口腔再生医学および歯科医用工学関連	歯周組織再生のための細胞治療 広範な歯周欠損に対する新規治療方法として再生医療（加工した細胞を用いる治療）を進めてきた。自家細胞移植にてその治療効果を確認した後に、今現在は同種細胞移植の医師主導治験をAMEDのサポートを受けて実施している。また、その作用機序に関する研究も進めており、エクソソームが有効に働いている可能性を検証している。さらには再生医療等製品の迅速かつ簡便な検査技術の開発を実施している。	SS	SS	【学術的意義】 細胞シート技術を用いたアンメットメディカルニーズの克服を目指した研究である。顎骨壊死モデルを用いた成果１は、バイオマテリアル分野で権威のあるActa Biomaterialia誌（2019年インパクトファクター6.638）に掲載され、被引用回数が24回に及ぶ。また、5つの新聞で取り上げられ、高く評価された。成果２では、エクソソームに関する研究で、細胞外小胞のトップジャーナルであるJ Extracellular Vesicles（2018年インパクトファクター11.000）に掲載され、閲覧数が3018回にも及ぶ。知財（出願番号2018-149082）の確保も行なった。 成果３は、生物学分野で権威のあるBMC biology誌（ 2018年インパクトファクター6.723）に掲載され、閲覧数が2519回にも及ぶ。 【社会的意義】 成果１に関わる、歯根膜細胞シートの臨床研究は、現在、その適応症とコストダウンを図る目的で、同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートの医師主導治験を実施している。これらの取り組みは、5つの新聞でなどで取り上げられ、社会的にも広く周知された。またその普及と社会実装を目指して特許を出願しており（出願番号2017-016305）、製造販売企業との連携を進めている。成果２においても、知財（出願番号2018-149082）を確保して研究を進めている。 また、細胞を使った再生医療製品のクオリティチェックは、臨床応用において重要な問題であるが、東京大学医科学研究所と協働で、次世代シークエンサーを用いた再生医療等製品の迅速かつ簡便な検査技術を開発し、ホームページで公開した（https://openlooper.hgc.jp/opencontami/）。これらの取り組みは、新産業基盤の創出に貢献すると考えられる。	23-2-29		(1)	Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, Okano T, Ando T.	Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model.	Acta biomaterialia.	42	400-410	2016	10.1016/j.actbio.2016.06.022
									(2)	Sjöqvist S, Ishikawa T, Shimura D, Kasai Y, Imafuku A, Bou-Ghannam S, Iwata T, Kanai N.	Exosomes derived from clinical-grade oral mucosal epithelial cell sheets promote wound healing.	Journal of extracellular vesicles.	8(1)	1565264	2019	10.1080/20013078.2019.1565264
									(3)	Park SJ, Onizuka S, Seki M, Suzuki Y, Iwata T, Nakai K.	A systematic sequencing-based approach for microbial contaminant detection and functional inference.	BMC biology.	17(1)	72	2019	10.1186/s12915-019-0690-0
68	90110	生体医工学関連	“貼るだけ”人工膵臓の開発 本研究は、マイクロニードル材料技術に関する研究であり、「水中で2ヶ月程度安定で、かつ血糖値依存的なインスリン供給性能が週単位で持続できる」前例のないマイクロニードルを開発したものである。これは、「次世代型の人工膵臓」いわば「貼るだけ人工膵臓」の開発に応用できるものであり、丈夫で廉価、患者の使用負担を格段に軽減できるマイクロニードル材料技術を開発した研究である。	SS	SS	【学術的意義】 本技術は、「貼るだけ人工膵臓」の開発に必要なマイクロニードル材料技術を確立した研究である。本成果は、Advanced Functional Materials（IF=15.62）に掲載され、短期間ながら被引用回数９報を数えている。また、同誌の表紙及びビデオハイライトに採用された。成果２は、ACS Biomaterials Science and Engineering（IF=4.51）に掲載され、738回の閲覧数を数えている。これらの成果が認められ、高分子学会パブリシティ賞（2019年）、高分子学会：Soft Matter Presentation Prize（2020年）、International Microprocesses and Nanotechnology Conference：Most Impressive Presentation Prize（2019年）を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本技術によるマイクロニードルは、丈夫で廉価、患者の使用負担を格段に軽減する「貼るだけ人工膵臓」の開発を推進するものである。本技術は、糖尿病患者のニーズに応え圧倒的なQOL改善に資するため、その社会的意義は大きい。これにより、プレスリリース：「マイクロニードル型「貼るだけ」人工膵臓の開発：１週間以上の持続性と急性（血糖値）応答性を両立した世界初のプロトタイプ」を経て多数の新聞掲載（15件）、「糖尿病ネットワーク」ウェブサイトへ掲載されるなどした。これらの成果を元に、2018年度より、文科省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム（提案代表：KISTEC）に採用され、中心課題として推進中である。なお、本成果が認められ、高分子学会パブリシティ賞など国内2件、国外1件の表彰を受けた。	23-5-1		(1)	Siyuan Chen, Hiroko Matsumoto, Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami, Akira Matsumoto	Microneedle-Array Patch Fabricated with Enzyme-Free Polymeric Components Capable of On-Demand Insulin Delivery	Advanced Functional Materials	29 (7)	1807369	2019	10.1002/adfm.201807369
									(2)	Siyuan Chen, Hiroko Matsumoto, Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami, Akira Matsumoto	Smart Microneedle Fabricated with Silk Fibroin Combined Semi-Interpenetrating Network Hydrogel for Glucose-Responsive Insulin Delivery	ACS Biomaterials Science and Engineering	5 (11)	5781-5789	2019	10.1021/acsbiomaterials.9b00532
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
69	90120	生体材料学関連	完全合成型「人工膵臓」の原理実証 生体由来材料やエレクトロニクスを一切用いない水溶性高分子ゲルによる拡散制御型のクローズド・ループ機構に基づき、種々の皮下導入技術（カテーテル、中空糸）と融合した次世代型人工膵臓の原理実証を行なった。マウス・ラットでの安全性、治療効果、急性応答性、特異性等、３週間以上の持続・耐久性等を医学的に証明した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、機械や生体由来材料を一切省き、なおかつ持続性を有する唯一の「人工膵臓」システムへのアプローチである。JST・STARTプロジェクト、AMED・ACT-M等の大型プロジェクトに採用され研究を完了した。本成果は、Science Advances（Science姉妹誌（IF=11.511））への掲載及びその表紙ハイライトへの採用、プレスリリース：「“エレクトロニクスフリー”な人工膵臓を開発」、8件の新聞掲載、NHK番組の放送テキスト「きょうの健康」への掲載へ至った。さらに、AMED_産学連携医療イノベーション創出プログラムの期間延長（H.30年度）対象課題および第１回AMED成果発表会優秀課題、H.29年度の生体医歯工学共同研究拠点（文科省）の代表的研究成果等に選出された。また、第二回バイオインダストリー奨励賞（2018年）、日本糖尿病学会若手研究奨励賞（2018年）等を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本技術は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ（長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減）を解決し、「健康寿命」と「平均寿命」の差“ゼロ”を実現する革新的な医療技術として期待される。健常および糖尿病モデルマウスでの安全性、治療効果、急性応答性、特異性等、３週間以上の持続・耐久性等を医学的に証明した。糖尿病罹患者を対象とするため、巨大市場の獲得が見込まれ、その社会的経済的影響は大きい。これらの成果が認められ、第二回バイオインダストリー奨励賞（2018年）等を受賞した。さらに、AMED産学連携医療イノベーション創出プログラムの期間延長（H.30年度）対象課題および第１回AMED成果発表会優秀課題、H.29年度の生体医歯工学共同研究拠点（文科省）の代表的研究成果等に選出された。	23-5-2		(1)	Akira Matsumoto, Miyako Tanaka, Hiroko Matsumoto, Kozue Ochi, Yuki Moro-oka, Hirohito Kuwata, Hironori Yamada, Ibuki Shirakawa, Taiki Miyazawa, Hitoshi Ishii, Kazunori Kataoka, Yoshihiro Ogawa, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami	Synthetic "Smart Gel" Provides Glucose-Responsive Insulin Delivery in Diabetic Mice	Science Advances	3 (11)	eaaq0723	2017	10.1126/sciadv.aaq0723
									(2)	松元亮，宮原裕二	ボロノレクチンを利用したバイオエンジニアリング，	医学のあゆみ	269(9)	697-702	2019	
									(3)	松元亮	エレクトロニクスフリー”で完全合成型の人口膵臓の開発”， バイオサイエンスとインダストリー	バイオサイエンスとインダストリー，	77(3)	256-257	2019	
70	90110	生体医工学関連	生化学式ガスセンサ「バイオスニファ」を用いた生体ガス計測と医療応用 呼気や皮膚ガス中には、血液中の揮発性物質が含まれており、これらの成分を計測することで、非侵襲かつ連続的に疾患や代謝の評価が可能である。様々な生体ガス成分を、優れた感度と選択性にて計測可能な“バイオスニファ”を開発している。これまでに生体ガスとしてアセトン・2-プロパノール・エタノールなどの計測が可能なバイオセンサを開発し、可視化計測システムも構築している。	SS	SS	【学術的意義】 本研究成果は、生体由来の微量なガス成分を高感度かつ高選択性を有する生化学式ガスセンサの医療や代謝機能評価に応用できることを示したものである。分析化学、バイオセンサ、生体計測における研究領域で学術的に高い評価の論文誌Biosensors & Bioelectronics[IF=9.52 (2019) , 8.17 (2017)]やAnalytical Chemistry (IF＝6.35)に掲載され、高く評価された。その高評価により、発展課題は、NEDO大型プロジェクト（2019年度）にも採択された。また、The International Society for Optical Engineering (2019, Baltimore)をはじめ、国際学会で7件の招待講演を行なった 【社会、経済、文化的意義】 生体情報のセンシング技術としての新規性・実用性から多数のメディアから報道されている。American Chemical Society(PressPac)(2019年7月31日)において探嗅カメラの生体ガス計測について紹介された。日本経済新聞では、息から嗅ぎ取る体の異変(2016年)、血糖値 唾液で監視(2016年)の報道があった。朝日新聞では高感度センサに関して(2017年)、NHKテキスト「きょうの健康」などで国内外に広く報道された。日経クロステックでは、糖尿病の計測センサー開発を企業と実施していることが特集記事として報道された。また、本研究は、4件の特許出願、1件のPCT出願に至っており、その発展課題は、NEDOプロジェクト（2019年度）「IoT社会実現のための超微小量センシング技術開発」に採択され、社会への実用化に向けた研究開発を展開している。	23-5-3		(1)	Arakawa T, Suzuki T, Tsujii M, Iitani K, Chien P-J, Ye M, Toma K, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	Real-time monitoring of skin ethanol gas by a high-sensitivity gas phase biosensor (bio-sniffer) for the non-invasive evaluation of volatile blood compounds	Biosensors and Bioelectronics	129	245-253	2019	10.1016/j.bios.2018.09.070
									(2)	Chien P-J, Suzuki T, Tsujii M, Ye M, Toma K, Arakawa T, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	Bio-sniffer (gas-phase biosensor) with secondary alcohol dehydrogenase (S-ADH) for determination of isopropanol in exhaled air as a potential volatile biomarker	Biosensors and Bioelectronics	91	341-346	2017	10.1016/j.bios.2016.12.050
									(3)	Iitani K, Toma K, Arakawa T, Mitsubayashi K	Ultrasensitive Sniff-Cam for biofluorometric-imaging of breath ethanol caused by metabolism of intestinal flora	Analytical Chemistry	91 (15)	9458-9465	2019	10.1021/acs.analchem.8b05840

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
71	33020	有機合成化学関連	安定な化学結合の切断による分子変換技術の開発 安定な炭素-フッ素結合や炭素-炭素結合の切断技術を開発し、これまでは合成の難しかったフルオロアルケン化合物、及び多様な縮環化合物の合成中間体であるγ-アリール-β-ケトエステル類の簡便合成を達成した。	SS	S	【学術的意義】 安定な炭素-フッ素結合や炭素-炭素結合を化学選択的に切断することは容易ではないが、これを達成した本研究成果は、高い評価を受けた。即ち、成果1は、高インパクト誌であるAngewandte Chemie International Edition（IF = 11.99、被引用数35回）に、成果２は、Proc. Natl. Acad. Sci. USA（IF = 9.66、被引用数21回）に掲載された。また、関連論文もOrganic Letters（IF = 6.55）に掲載された。これらの成果が高い評価を受け、中心的研究者が、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。本研究成果は、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業などの採択につながった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、従来法では合成することが難しい化合物の簡便合成を可能にするものであり、創薬や有機材料など幅広い分野に有用であることから、社会的意義は高く、全ての成果に関してプレスリリースを行った。社会的な意義を評価され、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。さらに、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業（2017-2021年度）に採択された。	23-5-4		(1)	S. Yoshida, K. Shimomori, Y. Kim, T. Hosoya	Single C-F Bond Cleavage of Trifluoromethylarenes with an ortho-Silyl Group	Angewandte Chemie - International Edition	55 (35)	10406-10409	2016	10.1002/anie.201604776
									(2)	A. Nakano-Kobayashi, T. Awaya, I. Kii, Y. Sumida, Y. Okuno, S. Yoshida, T. Sumida, H. Inoue, T. Hosoya, M. Hagiwara	Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	114 (38)	10268-10273	2017	10.1073/pnas.1704143114
									(3)	K. Uchida, Y. Minami, S. Yoshida, T. Hosoya	Synthesis of Diverse γ-Aryl-β-ketoesters via Aryne Intermediates Generated by C-C Bond Cleavage	Organic Letters	21 (22)	9019-9023	2019	10.1021/acs.orglett.9b03418
72	47010	薬系化学および創薬科学関連	化合物ライブラリーを基盤とした医薬リード開発研究 本研究所が保有する化合物ライブラリーを用いた医工連携研究により、先天性腎性尿崩症の治療へと応用可能なアクアポリン2水チャネル活性化剤や、悪性高熱症やセントラルコア病などのリアノジン受容体異常に基づく疾患の治療薬への応用が期待できるリアノジン受容体サブタイプ選択的阻害剤を見いだした。	SS		アクアポリン2チャネル活性化剤の研究成果はNature Communications（IF=11.88）などに掲載され、短期間ながら閲覧数は1602回に上る。また、関連論文である成果２は、British Journal of Cancer（IF=5.42)に掲載され、高活性で高選択的な1型リアノジン受容体阻害剤を見いだした成果３は、European Journal of Medicinal Chemistry（IF=4.83)に掲載された。本研究成果は、特許出願（特願2017-205935, PCT/JP2018/039542）に至っている。これらの研究成果は、ASN Kidney Week（2018, San Diego)をはじめ、2回の国際招待を含め、多数の招待講演により発表した。また、日本ビタミン学会 学会賞（2016年）を受賞した。	23-5-5		(1)	Ando, F.; Mori, S.; Yui, N.; Morimoto, T.; Nomura, N.; Sohara, E.; Rai, T.; Sasaki, S.; Kondo, Y.; Kagechika, H.; Uchida, S.	AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus	Nature Communications	9 (1)	1411	2018	10.1038/s41467-018-03771-2
									(2)	Shimada, S.; Akiyama, Y.; Mogushi, K.; Ishigami-Yuasa, M.; Kagechika, H.; Nagasaki, H.; Fukamachi, H.; Yuasa, Y.; Tanaka, S.	Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models	British Journal of Cancer	118 (7)	972-984	2018	10.1038/s41416-018-0008-y
									(3)	Mori, S.; Iinuma, H.; Manaka, N.; Ishigami-Yuasa, M.; Murayama, T.; Nishijima, Y.; Sakurai, A.; Arai, R.; Kurebayashi, N.; Sakurai, T.; Kagechika, H.	Structural development of a type-1 ryanodine receptor (RyR1) Ca2+-release channel inhibitor guided by endoplasmic reticulum Ca2+ assay	European Journal of Medicinal Chemistry	179	837-848	2019	10.1016/j.ejmech.2019.06.076
73	47010	薬系化学および創薬科学関連	合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補化合物の創製研究 最先端の低分子医薬品開発は、化合物ライブラリーのスクリーニングヒットの構造最適化や標的構造情報をもとにしたドッキングシミュレーションによるin silicoスクリーニングヒットからの構造展開が一般的なアプローチになりつつある。本研究では、創薬研究に重要な合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補になり得る化合物の創製に成功した。	SS	SS	【学術的意義】 成果１は、高インパクト誌であるJournal of the American Chemical Societey（2017年IF=14.357、被引用数84回）に掲載され、閲覧数8333回に至っている。成果2と3は、それぞれ高インパクト誌であるClinical Cancer Research（2017年IF=10.199)、Nature Chemical Biology（2018年IF=12.154)に掲載された。後者は、短期間ながら閲覧数5022回、被引用回数21報に及ぶ。この結果、主研究者が、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。本研究成果は、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業、AMED-CRESTなどの採択につながった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、合成化学を基盤とする創薬関連研究を顕著に推進したものであり、社会的意義が高く、全ての成果に関してプレスリリースが行われた。成果2に関連した化合物は、抗ウイルス剤として、京大病院にて医師主導治験が行われ、良好な成績を示したことから、今後、薬剤としての実用化が期待される。最先端の低分子医薬品開発は、ドッキングシミュレーションによるin silicoスクリーニングヒットからの構造展開が一般的なアプローチになりつつある。本研究では、創薬研究に重要な合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補になり得る化合物の創製に成功した。社会的な意義を評価され、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。さらに、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業（2017-2021年度）、AMED-CRESTに採択された。	23-5-6	○	(1)	H. Sakaguchi, Y. Uetake, M. Ohashi, T. Niwa, S. Ogoshi, T. Hosoya	Copper-Catalyzed Regioselective Monodefluoroborylation of Polyfluoroalkenes en Route to Diverse Fluoroalkenes	J. Am. Chem. Soc.	139 (36)	12855-12862	2017	10.1021/jacs.7b08343
									(2)	M. Ajiro, H. Sakai, H. Onogi, M. Yamamoto, E. Sumi, T. Sawada, T. Nomura, K. Kabashima, T. Hosoya, M. Hagiwara	CDK9 Inhibitor FIT-039 Suppresses Viral Oncogenes E6 and E7 and Has a Therapeutic Effect on HPV-Induced Neoplasia	Clinical Cancer Research	24 (18)	4518-4528	2018	10.1158/1078-0432.CCR-17-3119
									(3)	Y. Toyoda, K. Morimoto, R. Suno, S. Horita, K. Yamashita, K. Hirata, Y. Sekiguchi, S. Yasuda, M. Shiroishi, T. Shimizu, Y. Urushibata, Y. Kajiwara, T. Inazumi, Y. Hotta, H. Asada, T. Nakane, Y. Shiimura, T. Nakagita, K. Tsuge, S. Yoshida, T. Kuribara, T. Hosoya, Y. Sugimoto, N. Nomura, M. Sato, T. Hirokawa, M. Kinoshita, T. Murata, K. Takayama, M. Yamamoto, S. Narumiya, S. Iwata, T. Kobayashi	Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface	Nature Chemical Biology	15 (1)	18-26	2019	10.1038/s41589-018-0131-3

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
74	20020	ロボティクスおよび知能機械システム関連	低侵襲な外科手術を支援するロボットの開発 鉗子先端にグリッパと多関節の屈曲を有するロボット鉗子を設計製作し、臓器の把持力や縫合糸の張力などを、空気圧アクチュエータの圧力変化から推定する方法を提案した。ドライ環境下および動物実験において、力覚推定の有効性を明らかにした。さらに、外力を活用した縫合作業を補助する半自律制御方法を提案し、その有効性を確認した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、低侵襲な外科手術支援ロボットの開発を行った研究で、臓器への接触力を推定する方法、判自律制御方法を提案し、手術ロボットに実装してその有効性を実験によって明らかにした。これらの研究成果は、電気情報分野ではトップジャーナルのIEEE Industrial Electronics誌（IF=7.503）などに掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、文部科学省大学発新産業創出拠点プロジェクトの支援を受けて設立し、経済産業省J-startup 企業にも選定されている大学発ベンチャー企業との共同研究や、文部科学省科学研究費補助金などの補助を受けて得られた成果である。低侵襲な外科手術支援ロボットの社会実装を目指した研究であり、その成果として、内視鏡ホルダロボットEMAROを大学発ベンチャーで本格的に販売した。現在までに、国内の10施設以上で導入されており、その社会的意義は大きい。また、16th Urological Association of Asia Congress (2018)、日本メディカルＡＩ学会（2020)などで招待講演を行なった。	23-5-7		(1)	Kengo Watanabe, Takahiro Kanno, Kazuhisa Ito, Kenji Kawashima	Single-Master Dual Slave Surgical Robot with Automated Relay of Suture Needle	IEEE Transactions on Industrial Electronics	65 (8)	6343-6351	2018	10.1109/TIE.2017.2786206
									(2)	Takashi Takizawa, Takahiro Kanno, Ryoken Miyazaki, Kotaro Tadano, Kenji Kawashima	Grasping force estimation in robotic forceps using a soft pneumatic actuator with a built-in sensor	Sensors and Actuators: A. Physical	271	124-130	2018	10.1016/j.sna.2018.01.007
									(3)	Ryoken Miyazaki, Takahiro Kanno, Kenji Kawashima	Pneumatically Driven Surgical Instrument Capable of Estimating Translational Force and Grasping Force	The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery	15 (3)	e1983, 1-9	2019	10.1002/rcs.1983
75	44010	細胞生物学関連	組織の恒常性維持と老化の仕組みの研究 本研究では、哺乳類皮膚の表皮において幹細胞間における細胞競合がその品質や恒常性を保つことを明らかにした。その分子メカニズムとしてヘミデスモソーム 構成分子であるXVII型コラーゲンが細胞競合を担っていること、組織の損傷やストレスによって引き起こされる幹細胞におけるXVII型コラーゲンの発現低下が競合機構の破綻を導き、臓器老化を引き起こすことを明らかにした。また、その制御技術を開発した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、臓器老化のメカニズムとして「幹細胞競合」の破綻があることを発見し、Nature誌[IF=43.07 (2019)]に発表した。本論文は、短期間で被引用数30回、論文アクセス数35,000回に及ぶ。また、関連論文をCell Stem Cell誌[IF=23.39 (2016)]に発表した。これらの成果は、Nature Conference(2019), Keystone Symposium (2018)をはじめ、20回に及ぶ国際学会、34回に及ぶ国内学会で、招待講演の機会を得た。また、2017年には、国際賞であるMyron Gordon Awardを受賞した。さらに、本成果により、AMEDの多施設プロジェクト「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」において、副拠点長を務めるに至っている。 【社会・経済・文化的意義】 上記の成果は、NatureのNews&Views, Scientific Americanをはじめとする国外メディア、日本経済新聞など国内メディア多数にとりあげられ、社会的な評価を得た。また、本成果は、業績３に示す特許に加え、国内２件、外国１件の出願に至っている。今後、本研究によって得られた表皮幹細胞の維持制御技術は、抗老化剤または潰瘍や褥瘡の治療薬として医薬品開発などへとつながることから経済的な効果も期待でき、大学発ベンチャー『株式会社イーダーム 』を設立した。令和２年３月に、大学発ベンチャーの認定を申請した。	23-6-1	○	(1)	Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK*	Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing	Nature	568	344-350	2019	10.1038/s41586-019-1085-7
									(2)	Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakaki M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, and Takubo K	p38α Activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress	Cell Stem cell	19	192-204	2016	10.1016/j.stem.2016.05.013
									(3)	特願2019-059616：「皮膚用組成物」皮膚老化制御技術ならびに制御剤、スクリーニング方法						
76	50010	腫瘍生物学関連	肝がん全ゲノム解析の研究 日本人300例の肝がんの全ゲノムシーケンス解析を実施、それらのゲノム情報を全て解読した。国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）のプロジェクトの一環とし、単独のがん種の全ゲノムシーケンス解析数としては世界最大規模となった。非コードRNAを含む特徴的な遺伝子変異やシグネチャから、肝がんは6つに大きく分類され、肝がん術後生存率はこの分子分類によって異なることが分かった。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、肝がんに特徴的な遺伝子変異を新たに発見したものであり、「Nature Genetics」[IF = 27.959 (2016), 25.455 (2020)]から出版された。2016年のNature Geneticsは、短期間で被引用数220回、論文アクセス数3172回に及ぶ。2020年のNature Geneticsは、わずか２ヶ月で論文アクセス数25000回（成果２）、17000回（成果３）と、圧倒的なアクセス数となっている。本研究はコンソーシアムによるものであるが、角田は日本の解析グループPCAWGの代表として研究を統率し、筆頭著者の一人として貢献した。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（代表）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 2016年に発表した「Nature Genetics」論文は、国際がんゲノムコンソーシアムでの世界最大規模のがん全ゲノム解析の母体となり、本研究領域の発展に大きく貢献した。また本論文は、ウイルスゲノムの挿入やchromothripsisなどの全がん種の全ゲノムでの全貌を解明し、カタログ化し、公開したことより社会的貢献は大きい。本研究は、多くの新聞記事に掲載され、2016年にはDream Challenges Certificate of Best Performanceを受賞、国際招待講演も23件（2016年度以降）にのぼっている。社会的価値の大きさは、論文アクセス数3172回（成果１）、25000回（成果２）、17000回（成果３）に如実に現れている。本研究は、発見結果から今後の治療方針を大きく変えうると同時に、創薬への応用が可能になることから、社会的意義も大きい。	23-6-2	○	(1)	Akihiro Fujimoto, Mayuko Furuta, (equal first)Tatsuhiko Tsunoda, Tatsuhiro Shibata, Hidewaki Nakagawaほか46名	Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer.	Nature Genetics	48	500-509	2016	10.1038/ng.3547
									(2)	Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sültmann H, Moch H; PCAWG Pathogens, Cooper CS, Eils R, Ferretti V, Lichter P; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The landscape of viral associations in human cancers.	Nature Genetics	52	294-305	2020	10.1038/s41588-019-0558-9
									(3)	Cortés-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, Gordenin D, Klimczak LJ, Zhang CZ, Pellman DS; PCAWG Structural Variation Working Group, Park PJ; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing.	Nature Genetics	52	331-341	2020	10.1038/s41588-019-0576-7

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
77	53030	呼吸器内科学関連	喘息の大規模ゲノムワイド解析 142,000人以上の大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、9つの新しいぜんそく関連遺伝子座と、eQTLなどの統合的手法により免疫応答の関与などの手がかりを発見した。国際共同研究トランスナショナルぜんそく遺伝学コンソーシアム（TAGC）に参画し、人種の違いや環境の違いに左右されにくい、ぜんそくのリスクとなる18遺伝子座と878の一塩基多型（SNP）の包括的なカタログを構築した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、喘息の遺伝素因を解析したもので、Nature Genetics [IF = 25.455 (2018)]から報告され、短期間で被引用数95回、論文アクセス数2763回に及ぶ。また関連論文としてNature Genetics [IF = 27.125 (2017)、被引用数40回、論文アクセス数1621回]、European Journal of Human Genetics (IF=3.65)を報告した。本研究において、角田は、世界最大規模の喘息国際コンソーシアムで日本グループの代表を務め、日本の存在を世界に示した。また、国際招待講演を23件（2016年度以降）受け、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（代表）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 喘息は、その複雑さのために遺伝的素因の解析があまり進んでいなかった。今回の14万人以上の患者の解析によって、新たな関連遺伝子座の発見と免疫との関わりを見出したことは、医学的にも、創薬開発にも、非常に大きな意義がある。本研究は、プレスリリースされた後、化学工業日報 朝刊「喘息関連 新たな遺伝子領域発見 - 大規模ゲノムワイド解析で創薬につながる成果」に掲載されたほか、多くの新聞記事に掲載された。2016年にはDream Challenges Certificate of Best Performanceを受賞し、社会的なインパクトも大きい。	23-6-3	○	(1)	Florence Demenais, Michiaki Kubo, Atsushi Takahashi, （日本代表）Tatsuhiko Tsunoda, et al. （多数）	Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks.	Nature Genetics	50	42-53	2018	10.1038/s41588-017-0014-7
									(2)	Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Yamada R, Kubo M, Fujio K, Yamamoto K.	Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis.	Nature Genetics	49	1120-1125	2017	10.1038/ng.3885
									(3)	Otani T, Noma H, Sugasawa S, Kuchiba A, Goto A, Yamaji T, Kochi Y, Iwasaki M, Matsui S, Tsunoda T.	Exploring predictive biomarkers from clinical genome-wide association studies via multidimensional hierarchical mixture models.	European Journal of Human Genetics	27	140-149	2019	10.1038/s41431-018-0251-y
78	43050	ゲノム生物学関連	がん全ゲノム非コード領域ドライバー変異の研究 本研究では、タンパクをコードしない領域のがん発症への影響を、2,658の全がん種横断的に解析したものである。全ゲノムを解析し、長いタンパク非コードRNAや転写制御領域での変異のインパクトを、eQTL効果も考慮しつつ詳細に解明した。国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に参画し、それらをカタログ化し公開するとともに、創薬への道筋を作った。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、ゲノムの非タンパク質コード領域の発がんへの影響を解析したものであり、Nature（IF = 43.070）の2020年度に3報を同時報告した。わずか２ヶ月ながら、論文アクセス数43000回、被引用13報（成果１）、37000回、被引用６報（成果２）、50000回、被引用８報（成果３）と圧倒的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 これまでのがん研究では、コード領域の変異の解析が主であった。一方、本研究においては、世界で初めて非コード領域とその転写産物の解析を行なった。その結果、長いタンパク非コードRNAなどの産生領域の変異などの重要性を見出した。これらの成果は、がんの本態的性質を解明する大きな学術的進歩である。これらの知見は、カタログ化し公開したこと、さらに将来の創薬へのシーズを見出したことより、社会的価値が大きい研究である。社会的価値の大きさは、わずか２ヶ月間の論文アクセス数43000回（成果１）、37000回（成果２）、50000回（成果３）に如実に現れている。2016年には、 Dream Challenges Certificate of Best Performance を受賞している。	23-6-4		(1)	Rheinbay E, Nielsen MM, （解析日本代表）Tsunoda T, Campbell PJ, López-Bigas N.ほか84名	Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes.	Nature	578	102-111	2020	10.1038/s41586-020-1965-x
									(2)	Li Y, Roberts ND, Wala JA, Shapira O, Schumacher SE, Kumar K, Khurana E, Waszak S, Korbel JO, Haber JE, Imielinski M; PCAWG Structural Variation Working Group, Weischenfeldt J, Beroukhim R, Campbell PJ; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes.	Nature	578	112-121	2020	10.1038/s41586-019-1913-9
									(3)	PCAWG Transcriptome Core Group, Calabrese C, Davidson NR, Demircioğlu D, Fonseca NA, He Y, Kahles A, Lehmann KV, Liu F, Shiraishi Y, Soulette CM, Urban L, Greger L, Li S, Liu D, Perry MD, Xiang Q, Zhang F, Zhang J, Bailey P, Erkek S, Hoadley KA, Hou Y, Huska MR, Kilpinen H, Korbel JO, Marin MG, Markowski J, Nandi T, Pan-Hammarström Q, Pedamallu CS, Siebert R, Stark SG, Su H, Tan P, Waszak SM, Yung C, Zhu S, Awadalla P, Creighton CJ, Meyerson M, Ouellette BFF, Wu K, Yang H; PCAWG Transcriptome Working Group, Brazma A, Brooks AN, Göke J, Rätsch G, Schwarz RF, Stegle O, Zhang Z; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Genomic basis for RNA alterations in cancer.	Nature	578	129-136	2020	10.1038/s41586-020-1970-0

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
79	43060	システムゲノム科学関連	全がん種横断的な全ゲノム解読の研究 国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に参画し、2,658の全がん種横断的に全ゲノムを解析を行い、体細胞変異のがん関連遺伝子変異のカタログ化と機能解析を行なった。特に、タンパク質をコードする遺伝子領域を中心に整理し、そのスペクトルや変異シグネチャ、がん細胞集団の進化的考察を行った。これにより、がん発症の原因と治療標的を網羅的に解明できた。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、がんゲノム全領域の変異のカタログ化と解析を行ったものであり、Nature（IF = 43.070）の2020年度に3報を同時報告した。わずか２ヶ月ながら、論文アクセス数211000回、被引用26報（成果１）、55000回、被引用15報（成果２）、98000回、被引用９報（成果３）と驚異的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、50がん種、2,658症例（がんと正常のペア）の全ゲノム配列、それに付随したRNAなどのオミクスデータを蓄積し、ゲノム全領域の変異のカタログ化を行ない公開したことより、社会的価値が大きい研究である。また、これらの知見を基盤に、治療標的の創出、発がん性物質の変異への影響とがんの分類、そして体内でのがん細胞集団の増殖の進化的考察を行なった点も、がんの個別化医療への道筋を作った研究であり社会的意義は大きい。社会的価値の大きさは、わずか２ヶ月間の論文アクセス数211000回（成果１）、55000回（成果２）、98000回（成果３）に如実に現れている。これらの研究は国際的に高く評価されて、2016年 Dream Challenges Certificate of Best Performance 賞を受賞した。	23-6-5		(1)	ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Pan-cancer analysis of whole genomes.	Nature	578(7793)	82-93	2020	10.1038/s41586-020-1969-6
									(2)	Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, Boot A, Covington KR, Gordenin DA, Bergstrom EN, Islam SMA, Lopez-Bigas N, Klimczak LJ, McPherson JR, Morganella S, Sabarinathan R, Wheeler DA, Mustonen V; PCAWG Mutational Signatures Working Group, Getz G, Rozen SG, Stratton MR; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The repertoire of mutational signatures in human cancer.	Nature	578(7793)	94-101	2020	10.1038/s41586-020-1943-3
									(3)	Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentro SC, Gonzalez S, Rosebrock D, Mitchell TJ, Rubanova Y, Anur P, Yu K, Tarabichi M, Deshwar A, Wintersinger J, Kleinheinz K, Vázquez-García I, Haase K, Jerman L, Sengupta S, Macintyre G, Malikic S, Donmez N, Livitz DG, Cmero M, Demeulemeester J, Schumacher S, Fan Y, Yao X, Lee J, Schlesner M, Boutros PC, Bowtell DD, Zhu H, Getz G, Imielinski M, Beroukhim R, Sahinalp SC, Ji Y, Peifer M, Markowetz F, Mustonen V, Yuan K, Wang W, Morris QD; PCAWG Evolution & Heterogeneity Working Group, Spellman PT, Wedge DC, Van Loo P; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The evolutionary history of 2,658 cancers.	Nature	578(7793)	122-128	2020	10.1038/s41586-019-1907-7
80	49070	免疫学関連	単球・マクロファージの分化・機能研究 ヒト臍帯血や骨髄中に存在する顆粒球と単球への分化能を併せ持つ前駆細胞が4つの亜集団に分かれること、そのうちの１つが単球のみを生み出すヒト共通単球前駆細胞であることを明らかにした。これに関連して、ヒトおよびマウスの単球研究の歴史、発生分化に関する総説を執筆した。また、マウス炎症性腸疾患の系を用いて、単球がTNFαを大量に産生して炎症病態を悪化・拡大させるマクロファージに分化するメカニズムを解明した。	SS	S	【学術的意義】 主論文は、ヒト単球のみを生み出す共通単球前駆細胞を同定したもので、免疫学領域で高く評価される雑誌Immunity（IF=19.73）に掲載され、被引用数も24報にのぼる。また、関連論文としてMucosal Immunology［IF=7.35、アクセス数516］、International Immunology（IF=4.17)に発表した。本成果により、The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society（2017）を含め３件の外国招待講演、多数の国内招待講演を行なった。また、これらの成果は、 AMED次世代がん医療創生研究事業(2016、2017)、AMED次世代がん医療創生研究事業（2018～）、2019-2022, 基盤研究A（2019-2022）の獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 単球は、ガン、炎症性腸疾患、肥満、動脈硬化など様々な疾患病態構築に関与する。本研究による、ヒトcMoPおよび単球分化経路の同定は、これらの疾患に対する治療技術開発が期待される研究成果である。本成果は、国内・国際プレスリリースを行い、毎日新聞、科学新聞、日経産業新聞などで報道され、Social mediaで取り上げられた回数は137回に上る。また、本業績が評価されて、Internatinal Immunology、月刊「細胞」で、マクロファージ関連特集号のゲストエディターを務めた。AMED次世代がん医療創生研究事業（2016-2019）では、製薬企業と共同で創薬開発研究を行っており、本研究成果を標的とした創薬開発が期待できる。	23-6-6		(1)	Kawamura S, Onai N, Miya F, Sato T, Tsunoda T, Kurabayashi K, Yotsumoto S, Kuroda S, Takenaka K, Akashi K, and *Ohteki T.	Identification of a human clonogenic progenitor with strict monocyte differentiation potential: a counterpart of mouse cMoPs.	Immunity	46(5)	835-848	2017	10.1016/j.immuni.2017.04.019
									(2)	Nakanishi Y, Sato T, Takahashi K, and *Ohteki T.	IFN-γ-dependent epigenetic regulation instructs colitogenic monocyte/macrophage lineage differentiation in vivo.	Mucosal Immunology	11	871-880	2018	10.1038/mi.2017.104
									(3)	Kawamura S, and *Ohteki T	Monopoiesis in humans and mice.	International Immunology	30	503-509	2018	10.1093/intimm/dxy063

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
81	53020	循環器内科学関連	心臓突然死の遺伝学的研究 心臓突然死には、家族性を示すものがあるが、その遺伝的バックグラウンドは一部しか分かっていない。本研究は、遺伝的バックグラウンドが不明の心臓突然死の遺伝的バックグラウンドを検討し、Irx3と呼ばれる遺伝子多型が運動時に発生する心臓突然死の原因となることを明らかにした。マウスを使った生物学的検討から、心室の特殊刺激伝導系ヒスープルキンエ系の伝導障害が心臓突然死の機序であることを明らかにした。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、心房細動・突然死のリスクとなる遺伝的背景を明らかにしたものである。主論文をEuropean Heart Journal [IF=15.20、被引用数23回]に、関連論文をCirculation [IF=23.05], Nature Genetics [IF=27.96、被引用数48回]に発表した。また、国際学会であるHeart Rhythm Society Annual Scientific Session (Gene-guided therapy in AF) において招待講演を行なった。さらに、2016年度Asia Pacific Heart Rhythm SocietyでYoung Investigator賞を受賞した。これらの研究を基盤に、AMED先進的医療機器・システム等技術開発事業で「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」が採択された。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、世界で初めてプルキンエ線維特異的遺伝子の異常による不整脈の報告として社会的意義が高い。本成果に関して、テレビ出演2回、ラジオ出演1回、その他日本経済新聞、読売新聞などの一般紙にも取り上げられ、インターネットニュースのYAHOOニュース、時事通信などにも多数掲載された。また、不整脈・心臓病に関して、一般書（新書）を3冊発行した。さらに、心房細動のプレシジョン・メディシンの実現を目指して、知的財産の申請を2件行っており、AIベンチャー会社、プレシジョン・メディシン企業、医療機器企業３社、製薬会社と共同研究を進めている。	23-6-7		(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias	European Heart Journal	37(18)	1469-1475	2016	10.1093/eurheartj/ehv449
									(2)	Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S.	Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation	Circulation	139	20157-2169	2019	10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761
									(3)	Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium., Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T	Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population	Nat. Genet.	49	953-958	2017	10.1038/ng.3842
82	51030	病態神経科学関連	神経変性疾患におけるYAPの関与 神経変性疾患である脊髄小脳失調症１型(SCA1)とアルツハイマー病(AD)に共通して、YAPが超早期病態に重要な役割を果たすことを明らかにした。YAPと疾患タンパク質の病的結合が、SCA1では小脳神経細胞の分化過程に、ADでは細胞外アミロイド蓄積前の細胞死に影響を与えることを示した。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、神経変性疾患におけるYAPの重要性を明らかにしたものであり、成果１は、Nature Communications [IF=12.35 (2017)] に掲載され、被引用9報、539アクセスであった。成果２も、Nature Communications [IF=11.88 (2020)] に掲載され、わずか３ヶ月でアクセス数6016回を数えた。これらの成果は海外において高く評価され、Gordon Research Conference (2017年・ドーバー)、Cold Spring Harbor Laboratory (2017年・ニューヨーク)の他、2018年以降は、4件の国際招待講演を含めて、13件 (2018年７件、2019年６件) の招待講演を行った。 【社会・経済・文化的意義】 成果1は2017年11月にプレスリリースを行い、オンラインニュース　QlifePro医療ニュースに掲載されたほか、国際プレスリリースも行い、海外でもMedicalXpress、The Medical News、EurekAlert!にも掲載され、社会にも広く周知された。成果２は2020年1月にプレスリリースを行い、オンラインニュース８件・新聞２件に掲載された。国際プレスリリースも行い、わずか３ヶ月でアクセス数6016回を数え、社会的意義の大きさが伺えた。また、これらの成果をもとに、英文一般書"Apoptosis and Beyond :The Many Ways Cells Die" VolumeⅡ Chapter20を執筆した。	23-6-8	○	(1)	Fujita K, Mao Y, Uchida S, Chen X, Shiwaku H, Tamura T, Ito H, Watase K, Homma H, Tagawa K, Sudol M, *Okazawa H	Developmental YAPdeltaC determines adult pathology in a model of spinocerebellar ataxia type 1.	Nature Communications	8	1864	2017	10.1038/s41467-017-01790-z
									(2)	Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, *Okazawa H.	YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology.	Nature communications	11	507	2020	10.1038/s41467-020-14353-6
									(3)							
83	47030	薬系衛生および生物化学関連	がん発症を予防する肝臓の恒常性維持機構に関する研究 肝臓は様々なストレスに晒されている。損傷した肝細胞は肝がん発症の原因となる。しかしながら、損傷した肝細胞が排除される仕組みや発がんに至る仕組みは未解明な点が多い。我々は肝臓のサイズを制御するYAP分子がストレスセンサーとして働き、損傷した肝細胞を選択的に排除することを発見した。また、発がんに至る仕組みについても明らかにした。「がん発症を早期に予防する」新規先制医療法開発への基盤になる知見である。	SS		本研究成果から、肝臓の恒常性維持機構の仕組みの一端が明らかとなり、長年不明であった臓器のサイズ制御と恒常性維持との関係性の解明がなされた。主論文は、Nature Communications (IF=12.35)に掲載され、被引用19報、1647アクセスと多数のアクセス数を計上した。また「Nature Communicationsのオススメのコンテンツ」にもピックアップされた。関連の研究もScience Advances (IF=12.81)ならびにNature Communications　(IF=12.35) などの高インパクト雑誌に掲載された。本研究成果はプレスリリースされ、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。また、本研究は、B型肝炎の根本治療法の開発が期待され、AMED肝炎等克服実用化研究事業の研究代表者を務めるに至った。	23-6-9	○	(1)	Norio Miyamura, Shoji Hata, Tohru Itoh, Minoru Tanaka, Miki Nishio, Michiko Itoh, Yoshihiro Ogawa, Shuji Terai, Isao Sakaida, Akira Suzuki, Atsushi Miyajima and *Hiroshi Nishina	YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo	Nature Communications	8	16017	2017	10.1038/ncomms16017 (2017)
									(2)	Hirofumi Omori, Miki Nishio, Muneyuki Masuda, Yosuke Miyachi, Fumihito Ueda, Takafumi Nakano, Kuniaki Sato, Koshi Mimori, Kenichi Taguchi, Hiroki Hikasa, Hiroshi Nishina, Hironori Tashiro, Toru Kiyono, Tak Wah Mak, Kazuwa Nakao, Takashi Nakagawa, Tomohiko Maehama and Akira Suzuki	YAP1 is a Potent Driver of the Onset and Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma.	Science Advances	6	3324	2020	10.1126/sciadv.aay3324
									(3)	Tatsuyuki Matsudaira, Kojiro Mukai, Taishin Noguchi, Junya Hasegawa, Tomohisa Hatta, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Norio Miyamura, Hiroshi Nishina, Jun Nakayama, Kentaro Semba, Takuya Tomita, Shigeo Murata, Hiroyuki Arai & Tomohiko Taguchi	Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells	Nature Communications	8	1246	2017	10.1038/s41467-017-01255-3

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
84	51030	病態神経科学関連	認知症における発症前・凝集前早期分子病態に関する研究 発症前、疾患タンパク凝集前のリン酸化プロテオーム病態解析から、PGRN遺伝子異常による前頭側頭葉変性症（非タウ凝集型FTLD）とADに共通する病態としてタウSer203リン酸化を同定し、またADではSRRM2のSer1068リン酸化を同定し、それぞれを通じて、シナプス機能異常が発症前、疾患タンパク凝集前に生じていることを示した。	SS	S	【学術的意義】 当該研究に関わる論文のうち、成果１はFTLDにおけるtauリン酸化に関する論文で、Nature Communications（IF=11.878）に掲載され、論文アクセス数が1328回と多数を数えた。成果２はADにおけるSRRM2リン酸化に関する論文であり、Molecular Psychiatry（IF=11.973)に掲載され，5401回と極めて多数のアクセス数を得た。成果１に関する学会発表では、第60回日本神経学会学術大会にて最優秀口頭発表賞を受賞した。Gordon Research Conference（2017年)、Cold Spring Harbor Laboratory（2017年)などの外国招待講演のほか、2018年以降は、4件の国際招待講演を含めて、13件の招待講演を行った。 【社会・経済・文化的意義】 いずれもプレスリリースを実施し、特に成果２は掲載誌Molecular Psychiatryの表紙を飾ったほか、時事通信（エキサイトニュース・時事メディカル・auヘッドライン）・読売新聞（yomiuri online・yomiDr.）・化学工業日報・岩手日報・日経バイオテクオンライン・日本経済新聞等に報ぜられ、いずれも国内外で複数の記事で取り上げられ、社会にも広く周知された。本研究は、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症（FTLD）の治療法開発につながる可能性があり、その社会的な意義は大きい。	23-6-10		(1)	Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Amano M, Saito A, Imoto S, Akatsu H, Hashizume Y, Kaibuchi K, Miyano S, *Okazawa H	Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLD-TDP via tau-mediated synaptic pathology.	Nature Communications	9	433	2018	10.1038/s41467-018-02821-z
									(2)	Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Kerever A, Aoki S, Saito T, Saido T, Muramatsu SI, Fujita K, *Okazawa H	The intellectual disability gene PQBP1 rescues Alzheimer's disease pathology.	Molecular Psychiatry	10	2090-2110	2018	10.1038/s41380-018-0253-8
									(3)							
85	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	自己免疫疾患の制御メカニズムの解明 代表的な自己免疫疾患で難病指定されている全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患において、疾患発症に関わる自己抗原を抑制性受容体が特異的に認識し、自己免疫応答を抑制するという仕組み、および、転写延長因子が、活性化したBリンパ球の選択を制御することで自己抗体産生を抑制するという、これまでに類例のなかった自己免疫疾患制御メカニズムを明らかにした。	SS		本研究成果は、自己寛容を維持し、自己免疫疾患発症を防止する、これまでに類例のない新規メカニズムを世界に先駆けて明らかにしたもので、Journal of Experimental Medicine誌(IF=11.99)、Nature Communications誌(IF=12.12)、Frontiers in Immunology誌(IF=4.72)に掲載された。朝日新聞Web版などの国内メディアばかりでなく、Medical News TodayやScience Dairyなど海外のメディアでも広く取り上げられた。この成果が評価され、ドイツ学術振興協会から、オイゲン・ウント・イルゼ・ザイボルト賞（2017年）を授与された。また、Keystone Symposium（2018年6月ドレスデン)で招待講演を行うなど、国外で３回、国内で４回の招待講演を行った。	23-6-11		(1)	Chizuru Akatsu, Kenro Shinagawa, Nobutaka Numoto, Zhihong Liu, Ayse Konuskan Ucar, Mohammad Aslam, Shirly Phoon, Takahiro Adachi, Koji Furukawa, Nobutoshi Ito*, and Takeshi Tsubata*	CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP	Jounal of Experimental Medicine	213	2691-2706	2016	10.1084/jem.20160560
									(2)	Li, Y., Takahashi, Y., Fujii, S., Suzuki, A., Tsubata, T., Hase, K. and Wang, J.-Y.	EAF2 mediates germinal center B cell apoptosis to suppress excessive immune responses and prevent autoimmunity.	Nature Communications	7	10836	2016	10.1038/ncomms10836
									(3)	Tsubata, T	Ligand recognition determines the role of inhibitory B cell co-receptors in the regulation of B cell homeostasis and autoimmunity.	Frontiers in Immunology	9	2276	2018	10.3389/fimmu.2018.02276
86	43050	ゲノム生物学関連	エピジェネティクス研究のフロンティア：新技術開発と新しいエピジェネティック疾患 エピジェネティック制御に関して２つの重要な発見を行った。(1)ヒドロキシメチルシトシンはメチルシトシンとは異なる機能を持つが、これまで同時に測定できなかった。EnIGMA法を開発し、この２つを直接測定することに成功した。(2)哺乳類のメスには２本のX染色体の１本を不活性化する機構が存在している。今回Ftx遺伝子が、このX染色体不活性化の維持機構に関係し、メス特異的な疾患の原因となることを見出した。	SS	SS	【学術的意義】 論文１は、X染色体不活性化という女性にのみ存在するエピジェネティック機構の異常による疾患を初めて見出したものでありNature Communications（IF=11.88）に掲載され、論文アクセス数は1952回にのぼった。論文２は、エピジェネティクスの新たな測定法を開発したものでありNucleic Acids Res(IF=11.561)に掲載され、論文アクセス数は1466回にのぼった。成果３は国際学会の招待論文である。これらの成果により、国際学会Reproduction Down Under 2017での招待講演、JSPS Alumni Association in Australia2017のkeynote講演など４件の国際招待講演を行った。また、2016年、2019年の連続での基盤研究Aの採択につながった。 【社会・経済・文化的意義】 DNAのメチル化は、様々な疾患と関係しているが、その測定法に課題があった。今回開発したEnIGMA法は、ヒドロキシメチルシトシンとメチルシトシンを区別することにより、これらの課題を克服することに成功し、臨床応用が期待できる。また、X染色体不活性化に関わる研究は、NHKスペシャル「生命大躍進」でも紹介され、国立科学博物館特別展「生命大躍進」および「人体ー神秘への挑戦」では科学アドバイザーを務めた。これらの研究成果が評価されて、日本分子生物学会年会長、日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員（生物系科学）を務めた。	23-6-12	○	(1)	Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F and Kobayashi S*.	Female mice lacking Ftx lncRNA exhibit impaired X-chromosome inactivation and a microphthalmia-like phenotype.	Nature Communications	9・1	3829	2018	10.1038/s41467-018-06327-6
									(2)	Kawasaki Y, Kuroda Y, Suetake I, Tajima S, Ishino F and Kohda T*.	A novel method for the simultaneous identification of methylcytosine and hydroxymethylcytosine at a single base resolution.	Nucl Acids Res	45	e24	2017	10.1093/nar/gkw994
									(3)	Kaneko-Ishino T and Ishino F.	Evolution of viviparaity in mammals: what genomic imprinting tells us about mammalian placental evolution.	Reprod Fert Dev	31	1219-1227	2019	10.1071/RD18127

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
87	48040	医化学関連	オートファジーの新規分子機構ならびに病理的役割の解明 オートファジーは、Atg5分子によって制御されると考えられてきたが、これとは独立に機能するオートファジーを発見し、そのメカニズムにゴルジ体のPI4Pが関わっていることを証明した。また、上流で機能するUlk1分子の新たな脱リン酸化酵素を発見した。	SS		成果１は、オートファジーによる中心体制御を初めて発見したもので、高インパクト誌であるNature Communications [IF=11.33 (2016)]に掲載された。また、Atg5非依存的のオートファジーを解明した成果２は、EMBO J (IF=9.643) に掲載され、関連論文もNature Communications [IF=11.88 (2019)] に掲載された。本業績は、電子顕微鏡領域で権威のある風戸賞(2018年) の受賞対象となった。また、EMBO meeting 2018の招待講演、世界最大の細胞生物学会ASCBでのシンポジウム講演(2018)など2016年度以降招待講演（国際６回、国内36回）を依頼された。また、これらの業績が評価され、著者は新学術領域「オルガネラゾーン 」の領域代表を務めるに至った。	23-6-13	○	(1)	Y. Watanabe, S. Honda, A. Konishi, S. Arakawa, M. Murohashi, H. Yamaguchi, S. Torii, M. Tanabe, S. Tanaka, E. Warabi, S. Shimizu*	Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63.	Nature Communications	7	13508	2016	10.1038/ncomms13508
									(2)	Yamaguchi H, Arakawa S, Kanaseki T, Miyatsuka T, Fujitani Y, Watada H, Tsujimoto Y, Shimizu S*	Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals.	EMBO Journal	35	1991-2007	2016	10.15252/embj.201593191
									(3)	N. Muraoka, K. Nara, F. Tamura, H. Kojima, H. Yamakawa, T. Sadahiro, K. Miyamoto, M. Isomi, S. Haginiwa, H. Tani, S. Kurotsu, R. Osakabe, S. Torii, S. Shimizu, H. Okano, Y. Sugimoto, K. Fukuda, M. Ieda.	Role of cyclooxygenase-2/prostaglandin E2/prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming.	Nature Communications	10	674	2019	10.1038/s41467-019-08626-y
88	53020	循環器内科学関連	マクロファージの脂質代謝による炎症制御メカニズムの解明 マクロファージが、炎症を抑える働きをもつ不飽和脂肪酸を活発に合成すること、合成された不飽和脂肪酸が身体の炎症を抑え、収束させるのに重要であることを初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、マクロファージの脂質代謝と炎症応答とが密接に連携して制御されることを明らかにしたもので、Cell Metabolism (IF=18.16、被引用回数69回)、eLife (IF=7.73、被引用回数20回)、Scientific Reports (IF=4.26、被引用回数69回)に掲載された。これらが評価され、2018年には、日本循環器学会女性研究者奨励賞を受賞した。マクロファージがつくる不飽和脂肪酸が、炎症を長引かせることなく適切に収める（収束させる）ために重要であることを明確にした点に、高い学術的価値を認める。 【社会・経済・文化的意義】25 social media EPA、DHA等の不飽和脂肪酸は、脂質代謝異常に対する治療薬として製剤化されている。不飽和脂肪酸製剤は中性脂肪の低下作用を示すのみならず、抗炎症作用をもつことが従来より知られていたが、そのメカニズムは不明であった。本研究によって、不飽和脂肪酸が炎症慢性化を防ぐメカニズムが明確となり、分子メカニズムに裏打ちされた治療・予防法の選択が可能となる。また、マクロファージの脂質代謝が生活習慣病に対する新しい治療・予防法開発の標的として有望であることを示した点においても、社会的・経済的な意義が高いと認められる。社会的な意義の重要性は、成果１が25の social mediaで取り上げられていること、日本循環器学会女性研究者奨励賞(2018年) を受賞したことからも伺える。	23-6-14		(1)	Oishi, Y., Spann, N.J., Link, V.M., Muse, E.D., Strid, T., Edillor, C., Kolar, M.J., Matsuzaka, T., Hayakawa, S., Tao, J., Kaikkonen, M.U., Carlin, A.F., Lam, M.T., Manabe, I., Shimano, H., Saghatelian, A., Glass, C.K.	SREBP1 Contributes to Resolution of Pro-inflammatory TLR4 Signaling by Reprogramming Fatty Acid Metabolism	Cell Metabolism	25(2)	412-427	2016	10.1016/j.cmet.2016.11.009
									(2)	Shinichiro Hayashi, Ichiro Manabe, Yumi Suzuki, Frédéric Relaix, Yumiko Oishi	Klf5 Regulates Muscle Differentiation by Directly Targeting Muscle-Specific Genes in Cooperation With MyoD in Mice	elife	5	e17462	2016	10.7554/eLife.17462
									(3)	Rumi Hachiya, Takuya Shiihashi, Ibuki Shirakawa, Yorihiro Iwasaki, Yoshihiro Matsumura, Yumiko Oishi, Yukiteru Nakayama, Yoshihiro Miyamoto, Ichiro Manabe, Kozue Ochi, Miyako Tanaka, Nobuhito Goda, Juro Sakai, Takayoshi Suganami, Yoshihiro Ogawa	The H3K9 Methyltransferase Setdb1 Regulates TLR4-mediated Inflammatory Responses in Macrophages	Sci. Rep.	6	28845	2016	10.1038/srep28845
89	50010	腫瘍生物学関連	全がん種横断的なゲノム再編成の研究 2,658の全がん種横断的に全ゲノムを解析を行い、がんゲノム上に生じる再編成による染色体立体構造の特異的変化、それらの現象へのLINE-1レトロトランスポゾンの影響、そしてミトコンドリアゲノムの特異的変化のカタログ化と機能解析を行なった。特に本研究では、従来のがんゲノム研究とは異なる新規で独創的な研究を行い、点突然変異にとどまらないゲノム再編成によるがん発症の原因と治療標的を網羅的に解明できた。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、がんにおけるミトコンドリアを含む全ゲノム配列の再編成やLINE-1のパターンを解析し、カタログ化したものであり、2020年度のNature Genetics (IF = 25.46) に3報を同時報告した。わずか２ヶ月の間に、論文アクセス数18000回、引用２報（成果１）、23000回、引用5報（成果２）、17000回、引用２報（成果３）と驚異的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』 （研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 上記の知見をもとに、ミトコンドリアやLINE-1レトロトランスポゾンを含む全がん種横断的な全ゲノム体細胞変化の解析を行い、カタログ化し公開したことより、その社会的意義は大きい。また、ゲノム再編成がいかに染色体立体構造を変化させるか、LINE-1レトロトランスポゾンの動態がいかにゲノム再編成を起こしがん発症を導くかに関する知見と、将来の創薬標的候補の発見という知見が得られた。これらの成果により、がん発症に関わるゲノム網羅的な動態の解明、創薬シーズの導出、そして治療奏効の指標となる個別化医療への道筋を作った点も社会的意義は大きい。これらの研究は国際的に高く評価されて、2016年 Dream Challenges Certificate of Best Performance 賞を受賞した。	23-6-15		(1)	Akdemir KC, Le VT, Chandran S, Li Y, Verhaak RG, Beroukhim R, Campbell PJ, Chin L, Dixon JR, Futreal PA; PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium (解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Disruption of chromatin folding domains by somatic genomic rearrangements in human cancer.	Nature Genetics	52	294-305	2020	10.1038/s41588-019-0564-y
									(2)	Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, Zamora J, Supek F, Demeulemeester J, Santamarina M, Ju YS, Temes J, Garcia-Souto D, Detering H, Li Y, Rodriguez-Castro J, Dueso-Barroso A, Bruzos AL, Dentro SC, Blanco MG, Contino G, Ardeljan D, Tojo M, Roberts ND, Zumalave S, Edwards PAW, Weischenfeldt J, Puiggròs M, Chong Z, Chen K, Lee EA, Wala JA, Raine K, Butler A, Waszak SM, Navarro FCP, Schumacher SE, Monlong J, Maura F, Bolli N, Bourque G, Gerstein M, Park PJ, Wedge DC, Beroukhim R, Torrents D, Korbel JO, Martincorena I, Fitzgerald RC, Van Loo P, Kazazian HH, Burns KH; PCAWG Structural Variation Working Group, Campbell PJ, Tubio JMC; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition.	Nature Genetics	52	306-319	2020	10.1038/s41588-019-0562-0
									(3)	Yuan Y, Ju YS, Kim Y, Li J, Wang Y, Yoon CJ, Yang Y, Martincorena I, Creighton CJ, Weinstein JN, Xu Y, Han L, Kim HL, Nakagawa H, Park K, Campbell PJ, Liang H; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Comprehensive molecular characterization of mitochondrial genomes in human cancers.	Nature Genetics	52	342-352	2020	10.1038/s41588-019-0557-x

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	4	学部・研究科等名	保健衛生学研究科	専任教員数	24 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	5 〔件〕

1．学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

看護学領域における実践的かつ先進的な研究業績の中から、表彰された、インパクトファクターの高い雑誌に掲載されたなど、第三者からも高い評価を受けたものを選定した。

2．選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】	著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	58080	高齢者看護学および地域看護学関連	在宅死亡率と在宅医療提供体制の関連及び人材確保に関する研究 本研究では、全国の市町村データを用いた横断的地域相関研究を実施した。病院のベッド数、総人口、自治体の社会経済的状況を調整すると、在宅死亡率と人口当たり在宅療養支援診療所のローカルリソースとの間に正の相関が見られた。在宅死亡は、在宅ケアのリソースが多い地方自治体で多く見られた。また、24時間の医療・介護提供を支える訪問看護師の増加に関して、事業所における研究体制の整備が効果的であることを示した。	SS	S	【学術的意義】 市町村別自宅死亡割合と訪問医療・看護提供体制が関連していることを空間疫学の手法を用いた学際的アプローチで解明していた点に、学術的意義が大きい。また、事業所における研修体制整備が訪問看護職員増加に寄与することを計量経済学の分析手法を活用した点が当該分野においては非常に独創的であると言える。本研究は、PLOS ONE (IF=2.776)に掲載され、閲覧数835回を数えた。また、関連論文がBMC Health Service Research (IF=1.932) に掲載され、閲覧数506回に上った。高評価を受けて、第56回日本医療・病院管理学会学術総会（郡山市、2018年）において、優秀演題賞を獲得した。 【社会、経済、文化的意義】 当該研究では、地域包括ケア構築における重要な指標である自宅死を可能にしているリソースとの関連を明らかにしており、周辺地域の地理的状況を考慮した政策形成への貢献が大きいと言える。			(1)	Noriko Morioka, Jun Tomio, Toshikazu Seto, Yoshie Yumoto, Yasuko Ogata, Yasuki Kobayashi	Association between local-level resources for home care and home deaths: A nationwide spatial analysis in Japan	PLOS ONE	13(8)	e0201649	2018	10.1371/journal.pone.0201649
									(2)	Noriko Morioka, Suguru Okubo, Yoshie Yumoto, Yasuko Ogata	Training opportunities and the increase in the number of nurses in home-visit nursing agencies in Japan: a panel data analysis.	BMC health services research.	19 (1)	398	2019	10.1186/s12913-019-4225-8
									(3)							
2	58070	生涯発達看護学関連	死別後の成長に関する研究 本研究は、思春期の子供が親と死別した場合の、悲嘆反応とトラウマ的体験後の成長について、祖父母の死別と比較検討した研究である。祖父母の死別よりも悲嘆反応もトラウマ後の成長も高い傾向が認められた。また、悲嘆反応とトラウマ後の成長とはポジティブは相関関係にあり、適切な介入の必要性が示唆された。	S	S	【学術的意義】 社会文化的に、医療の中ではこれまであまり焦点が当てられなかった、親や祖父母と死別した子どもに焦点をあてた実証的な調査である。死別にはネガティブな側面のみではなく成長という側面に着目したことで学術的に意味がある。本研究は、Journal of advanced nursing誌に掲載され、被引用回数8回を数えた。 【社会、経済、文化的意義】 トラウマ的な体験後の成長には、悲嘆に対する適切な介入が必要であることを明らかにした点で、看護の可能性を開いた価値の高い研究であるといえる。			(1)	Hirooka K, Fukahori H, Ozawa M, Akita Y	Differences in posttraumatic growth and grief reactions among adolescents by relationship with the deceased.	Journal of advanced nursing	73(4)	955-965	2016	10.1111/jan.13196
									(2)							
									(3)							
3	58010	医療管理学および医療系社会学関連	看護師の欝の予防に関する研究 欝の予防を目的に、ネットを用いた認知行動療法(ｉICBT)プログラムの効果を検証しようとした研究プロトコールである。研究デザインはRCTである。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、看護師の鬱に関する研究手法を記載した論文で、BMC Psychiatry (IF=2.666)、Journal of Substance Abuse Treatment (IF=2.542)、BMJ Open (IF=2.376)に掲載された。成果１と成果３の閲覧数は、短期間ながら1431回、1449回にも至った。これらの成果が評価され、ISBRA Young Investigator Award (2018年)、アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 優秀演題賞 (2017年)などを受賞した。また、Expert Group Meeting on: Promising perspectives for treatment of stimulants dependence (Vienna, 2017年)をはじめ６件の国際学会、２件の国内学会において招待講演などを行なった。 【社会、経済、文化的意義】 iCBTは欝に対する効果が認められているが、看護師の欝予防にも効果があるかどうかは明らかにされていない。今後ますます人的資源の有効活用が不可欠となることが予測され、本研究の社会的価値は大きくなる。また関連して、薬物使用者に対する再発予防に関する取り組みを行なっている。文部科学省: 科学研究費補助金「ウェブ版薬物使用障害再発予防プログラムの開発・評価・普及に関する研究」、横浜市リーディング事業助成金「薬物使用者を対象とした健康支援スマートフォンアプリの開発」、ファイザーヘルスリサーチ振興財団「Web版薬物乱用・依存再発防止プログラムの効果検証」などの研究支援を受けて、薬物使用者の再発予防の社会実装目指した研究を進めている。これらの研究は、アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(2017年)などで報告している。			(1)	Kuribayashi K, Imamura K, Watanabe K, Miyamoto Y, Takano A, Sawada U, Sasaki N, Suga M, Sugino A, Hidaka Y, Iida M, Sudo M, Tokita M, Kawakami N	Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) intervention on improving depressive symptoms and work-related outcomes among nurses in Japan: a protocol for a randomized controlled trial	BMC Psychiatry	19	245	2019	10.1186/s12888-019-2221-5
									(2)	Ayumi Takano, Yuki Miyamoto, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami	Effect of a web-based relapse prevention program on abstinence among Japanese drug users: A pilot randomized controlled trial	Journal of Substance Abuse Treatment	111	37 - 46	2019	10.1016/j.jsat.2019.12.001
									(3)	Ayumi Takano, Sachiko Ono,Hayato Yamana, Hiroki Matsui,Toshihiko Matsumoto,Hideo Yasunaga, Norito Kawakami	Factors associated with long-term prescription of benzodiazepine: a retrospective cohort study using a health insurance database in Japan	BMJ Open	9(7)		2019	10.1136/bmjopen-2019-029641

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
4	58080	高齢者看護学および地域看護学関連	高齢者ケア施設のエンドオブライフケアに関する研究 本研究は高齢者ケア施設でのエンドオブライフケアにおける看護師の実践知を理論化した研究である。インタビューによる質的手法（Grounded Theory Approach）により、施設内に新たなコミュニティを再建し、コミュニティで患者を看取ろうとするプロセスがモデルとして構築された。看護師の実践を新たな視点で評価可能な理論が形成された。	S	S	【学術的意義】 今後の研究・実践・教育の基盤となる新たな理論を構築した論文であり、Journal of Adovanced Nursing（IF=2.376）、International Journal of Nursing Practice（IF=1.189）などに掲載された。これらの成果により、国際学会である6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science（Osaka, 2020）など、多数の学会で講演を行なった。 【社会、経済、文化的意義】 日本やアジア圏の文化的要素を多分に反映した本理論は、本邦での看護実践の発展に親和性をもち貢献できるだけでなく、欧米諸国などの異なる文化圏にも文化的配慮を促す契機となる。また、高齢化が進み高齢者ケア施設が担う役割が増す中、高齢者ケア施設における看護実践を言語化し、価値づけ、共有したことは、ケアの質改善にも寄与しうるものである。			(1)	Nasu K, Sato K., Fukahori H.	Rebuilding and guiding a care community: A grounded theory of end-of-life nursing care practice in long-term care settings	Journal of Advanced Nursing	76(4)	1009-1018	2020	10.1111/jan.14294
									(2)	Nasu K., Konno R., Fukahori H.	End‐of‐life nursing care practice in long‐term care settings for older adults: A qualitative systematic review	International Journal of Nursing Practice	26(2)	e12771	2019	10.1111/ijn.12771
									(3)	山縣 千尋, 西川 裕理, 奥村 朱美, 那須 佳津美, 深堀 浩樹.	さまざまな健康状態に応じた高齢者の看護	日本臨床	76	711-716	2018	
5	58080	高齢者看護学および地域看護学関連	大腿骨骨折症例に着目した認知症ケア加算の効果検証に関する研究 本研究では、DPCデータおよび病床機能情報報告制度データを連結した独自のデータベースを用い、大腿骨骨折症例に着目した認知症ケア加算の効果検証を実施した。個人属性および病院属性を考慮した解析の結果、認知症ケア加算の算定と患者アウトカムである在院日数の短縮に関連があることを示した。	SS	S	【学術的意義】 医療ビックデータであるDPCデータおよび病床機能情報報告制度を連結した独自のデータベースにより、一般化可能性を担保した認知症ケア加算と患者アウトカムとの関連を明らかにしており、学術的意義が大きい。本研究は、International Journal of Nursing Studies（IF=3.57）に掲載された。また、この成果が学術的に評価されて2018年度（第22回）医療経済研究機構 若手研究者育成研究助成「急性期病院における認知症高齢者に対する大腿骨頸部骨折 治療の質の評価～認知症ケア加算導入の効果検証～」に採択されるに至った。 【社会、経済、文化的意義】 世界的課題である認知症ケアの質改善に関して、支払い制度でのインセンティブによる認知症ケアのストラクチャー強化という我が国独自の政策の効果検証を実施しており、認知症政策のさらなる改善への貢献が大きいと言える。認知症対策は、社会の解決すべき喫緊の課題であり、本研究の社会的意義は大きい。			(1)	Morioka N, Moriwaki M, Tomio J, Kashiwagi M, Fushimi K, Ogata Y.	Structure and process of dementia care and patient outcomes after hip surgery in elderly people with dementia: A retrospective observational study in Japan	International Journal of Nursing Studies	102	103470	2020	10.1016/j.ijnurstu.2019.103470
									(2)	森岡 典子	【病院データは"宝の山"! データ分析に基づく看護マネジメント 日々の数字を根拠に,現場を改革するために】病院データを用いて,提供した看護の質を評価する　大腿骨手術を受けた高齢患者のアウトカムと看護提供体制を例に	看護管理	29 (7)	628-634	2019	
									(3)							

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	5	学部・研究科等名	生体材料工学研究所	専任教員数	39 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	8 〔件〕

1．学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

生体材料工学研究所の目的に沿っている業績内容であり、生体材料、生体工学、生体機能分子化学に関する学術分野において、優れた成果を挙げて学術論文として発行されて学術的な貢献、プレスリリース、報道をした研究であるとともに、競争的資金獲得、企業との共同研究、企業への技術移管、ベンチャー企業立ち上げ、製品化、受賞などに結びついた研究を対象として選定した。

2．選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	90110	生体医工学関連	“貼るだけ”人工膵臓の開発 本研究は、マイクロニードル材料技術に関する研究であり、「水中で2ヶ月程度安定で、かつ血糖値依存的なインスリン供給性能が週単位で持続できる」前例のないマイクロニードルを開発したものである。これは、「次世代型の人工膵臓」いわば「貼るだけ人工膵臓」の開発に応用できるものであり、丈夫で廉価、患者の使用負担を格段に軽減できるマイクロニードル材料技術を開発した研究である。	SS	SS	【学術的意義】 本技術は、「貼るだけ人工膵臓」の開発に必要なマイクロニードル材料技術を確立した研究である。本成果は、Advanced Functional Materials（IF=15.62）に掲載され、短期間ながら被引用回数９報を数えている。また、同誌の表紙及びビデオハイライトに採用された。成果２は、ACS Biomaterials Science and Engineering（IF=4.51）に掲載され、738回の閲覧数を数えている。これらの成果が認められ、高分子学会パブリシティ賞（2019年）、高分子学会：Soft Matter Presentation Prize（2020年）、International Microprocesses and Nanotechnology Conference：Most Impressive Presentation Prize（2019年）を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本技術によるマイクロニードルは、丈夫で廉価、患者の使用負担を格段に軽減する「貼るだけ人工膵臓」の開発を推進するものである。本技術は、糖尿病患者のニーズに応え圧倒的なQOL改善に資するため、その社会的意義は大きい。これにより、プレスリリース：「マイクロニードル型「貼るだけ」人工膵臓の開発：１週間以上の持続性と急性（血糖値）応答性を両立した世界初のプロトタイプ」を経て多数の新聞掲載（15件）、「糖尿病ネットワーク」ウェブサイトへ掲載されるなどした。これらの成果を元に、2018年度より、文科省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム（提案代表：KISTEC）に採用され、中心課題として推進中である。なお、本成果が認められ、高分子学会パブリシティ賞など国内2件、国外1件の表彰を受けた。	23-3-68		(1)	Siyuan Chen, Hiroko Matsumoto, Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami, Akira Matsumoto	Microneedle-Array Patch Fabricated with Enzyme-Free Polymeric Components Capable of On-Demand Insulin Delivery	Advanced Functional Materials	29 (7)	1807369	2019	10.1002/adfm.201807369
									(2)	Siyuan Chen, Hiroko Matsumoto, Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami, Akira Matsumoto	Smart Microneedle Fabricated with Silk Fibroin Combined Semi-Interpenetrating Network Hydrogel for Glucose-Responsive Insulin Delivery	ACS Biomaterials Science and Engineering	5 (11)	5781-5789	2019	10.1021/acsbiomaterials.9b00532
									(3)							
2	90120	生体材料学関連	完全合成型「人工膵臓」の原理実証 生体由来材料やエレクトロニクスを一切用いない水溶性高分子ゲルによる拡散制御型のクローズド・ループ機構に基づき、種々の皮下導入技術（カテーテル、中空糸）と融合した次世代型人工膵臓の原理実証を行なった。マウス・ラットでの安全性、治療効果、急性応答性、特異性等、３週間以上の持続・耐久性等を医学的に証明した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、機械や生体由来材料を一切省き、なおかつ持続性を有する唯一の「人工膵臓」システムへのアプローチである。JST・STARTプロジェクト、AMED・ACT-M等の大型プロジェクトに採用され研究を完了した。本成果は、Science Advances（Science姉妹誌（IF=11.511））への掲載及びその表紙ハイライトへの採用、プレスリリース：「“エレクトロニクスフリー”な人工膵臓を開発」、8件の新聞掲載、NHK番組の放送テキスト「きょうの健康」への掲載へ至った。さらに、AMED_産学連携医療イノベーション創出プログラムの期間延長（H.30年度）対象課題および第１回AMED成果発表会優秀課題、H.29年度の生体医歯工学共同研究拠点（文科省）の代表的研究成果等に選出された。また、第二回バイオインダストリー奨励賞（2018年）、日本糖尿病学会若手研究奨励賞（2018年）等を受賞した。 【社会、経済、文化的意義】 本技術は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ（長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減）を解決し、「健康寿命」と「平均寿命」の差“ゼロ”を実現する革新的な医療技術として期待される。健常および糖尿病モデルマウスでの安全性、治療効果、急性応答性、特異性等、３週間以上の持続・耐久性等を医学的に証明した。糖尿病罹患者を対象とするため、巨大市場の獲得が見込まれ、その社会的経済的影響は大きい。これらの成果が認められ、第二回バイオインダストリー奨励賞（2018年）等を受賞した。さらに、AMED産学連携医療イノベーション創出プログラムの期間延長（H.30年度）対象課題および第１回AMED成果発表会優秀課題、H.29年度の生体医歯工学共同研究拠点（文科省）の代表的研究成果等に選出された。	23-3-69		(1)	Akira Matsumoto, Miyako Tanaka, Hiroko Matsumoto, Kozue Ochi, Yuki Moro-oka, Hirohito Kuwata, Hironori Yamada, Ibuki Shirakawa, Taiki Miyazawa, Hitoshi Ishii, Kazunori Kataoka, Yoshihiro Ogawa, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami	Synthetic "Smart Gel" Provides Glucose-Responsive Insulin Delivery in Diabetic Mice	Science Advances	3 (11)	eaaq0723	2017	10.1126/sciadv.aaq0723
									(2)	松元亮，宮原裕二	ボロノレクチンを利用したバイオエンジニアリング,	医学のあゆみ	269(9)	697-702	2019	
									(3)	松元亮	エレクトロニクスフリー”で完全合成型の人口膵臓の開発", バイオサイエンスとインダストリー,	バイオサイエンスとインダストリー,	77(3)	256-257	2019	

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
3	90110	生体医工学関連	生化学式ガスセンサ「バイオスニファ」を用いた生体ガス計測と医療応用 呼気や皮膚ガス中には、血液中の揮発性物質が含まれており、これらの成分を計測することで、非侵襲かつ連続的に疾患や代謝の評価が可能である。様々な生体ガス成分を、優れた感度と選択性にて計測可能な“バイオスニファ”を開発している。これまでに生体ガスとしてアセトン・2-プロパノール・エタノールなどの計測が可能なバイオセンサを開発し、可視化計測システムも構築している。	SS	SS	【学術的意義】 本研究成果は、生体由来の微量なガス成分を高感度かつ高選択性を有する生化学式ガスセンサの医療や代謝機能評価に応用できることを示したものである。分析化学、バイオセンサ、生体計測における研究領域で学術的に高い評価の論文誌Biosensors & Bioelectronics[IF=9.52 (2019) , 8.17 (2017)]やAnalytical Chemistry (IF=6.35)に掲載され、高く評価された。その高評価により、発展課題は、NEDO大型プロジェクト (2019年度) にも採択された。また、The International Society for Optical Engineering (2019, Baltimore)をはじめ、国際学会で7件の招待講演を行なった。 【社会、経済、文化的意義】 生体情報のセンシング技術としての新規性・実用性から多数のメディアから報道されている。American Chemical Society(PressPac)(2019年7月31日)において探嗅カメラの生体ガス計測について紹介された。日本経済新聞では、息から嗅ぎ取る体の異変(2016年)、血糖値 唾液で監視(2016年)の報道があった。朝日新聞では高感度センサに関して(2017年)、NHKテキスト「きょうの健康」などで国内外に広く報道された。日経クロステックでは、糖尿病の計測センサー開発を企業と実施していることが特集記事として報道された。また、本研究は、4件の特許出願、1件のPCT出願に至っており、その発展課題は、NEDOプロジェクト (2019年度) 「IoT社会実現のための超微小量センシング技術開発」に採択され、社会への実用化に向けた研究開発を展開している。	23-3-70		(1)	Arakawa T, Suzuki T, Tsujii M, Iitani K, Chien P-J, Ye M, Toma K, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	Real-time monitoring of skin ethanol gas by a high-sensitivity gas phase biosensor (bio-sniffer) for the non-invasive evaluation of volatile blood compounds	Biosensors and Bioelectronics	129	245-253	2019	10.1016/j.bios.2018.09.070
									(2)	Chien P-J, Suzuki T, Tsujii M, Ye M, Toma K, Arakawa T, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	Bio-sniffer (gas-phase biosensor) with secondary alcohol dehydrogenase (S-ADH) for determination of isopropanol in exhaled air as a potential volatile biomarker	Biosensors and Bioelectronics	91	341-346	2017	10.1016/j.bios.2016.12.050
									(3)	Iitani K, Toma K, Arakawa T, Mitsubayashi K	Ultrasensitive Sniff-Cam for biofluorometric-imaging of breath ethanol caused by metabolism of intestinal flora	Analytical Chemistry	91 (15)	9458-9465	2019	10.1021/acs.analchem.8b05840
4	33020	有機合成化学関連	安定な化学結合の切断による分子変換技術の開発 安定な炭素-フッ素結合や炭素-炭素結合の切断技術を開発し、これまでは合成の難しかったフルオロアルケン化合物、及び多様な縮環化合物の合成中間体であるγ-アリール-β-ケトエステル類の簡便合成を達成した。	SS	S	【学術的意義】 安定な炭素-フッ素結合や炭素-炭素結合を化学選択的に切断することは容易ではないが、これを達成した本研究成果は、高い評価を受けた。即ち、成果1は、高インパクト誌であるAngewandte Chemie International Edition (IF = 11.99、被引用数35回) に、成果２は、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (IF = 9.66、被引用数21回) に掲載された。また、関連論文もOrganic Letters (IF = 6.55) に掲載された。これらの成果が高い評価を受け、中心的研究者が、日本化学会第66回進歩賞 (2017年) 、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2019年) を受賞した。本研究成果は、AMED創薬等先端技術支援基盤 (BINDS) 事業などの採択につながった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、従来法では合成することが難しい化合物の簡便合成を可能にするものであり、創薬や有機材料など幅広い分野に有用であることから、社会的意義は高く、全ての成果に関してプレスリリースを行った。社会的な意義を評価され、日本化学会第66回進歩賞 (2017年) 、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2019年) を受賞した。さらに、AMED創薬等先端技術支援基盤 (BINDS) 事業 (2017-2021年度) に採択された。	23-3-71		(1)	S. Yoshida, K. Shimomori, Y. Kim, T. Hosoya	Single C-F Bond Cleavage of Trifluoromethylarenes with an ortho-Silyl Group	Angewandte Chemie - International Edition	55 (35)	10406-10409	2016	10.1002/anie.201604776
									(2)	A. Nakano-Kobayashi, T. Awaya, I. Kii, Y. Sumida, Y. Okuno, S. Yoshida, T. Sumida, H. Inoue, T. Hosoya, M. Hagiwara	Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	114 (38)	10268-10273	2017	10.1073/pnas.1704143114
									(3)	K. Uchida, Y. Minami, S. Yoshida, T. Hosoya	Synthesis of Diverse γ-Aryl-β-ketoesters via Aryne Intermediates Generated by C-C Bond Cleavage	Organic Letters	21 (22)	9019-9023	2019	10.1021/acs.orglett.9b03418
5	47010	薬系化学および創薬科学関連	化合物ライブラリーを基盤とした医薬リード開発研究 本研究所が保有する化合物ライブラリーを用いた医工連携研究により、先天性腎性尿崩症の治療へと応用可能なアクアポリン2水チャネル活性化剤や、悪性高熱症やセントラルコア病などのリアノジン受容体異常に基づく疾患の治療薬への応用が期待できるリアノジン受容体サブタイプ選択的阻害剤を見いだした。	SS		アクアポリン2チャネル活性化剤の研究成果はNature Communications (IF=11.88) などに掲載され、短期間ながら閲覧数は1602回に上る。また、関連論文である成果２は、British Journal of Cancer (IF=5.42)に掲載され、高活性で高選択的な1型リアノジン受容体阻害剤を見いだした成果３は、European Journal of Medicinal Chemistry (IF=4.83)に掲載された。本研究成果は、特許出願 (特願2017-205935, PCT/JP2018/039542) に至っている。これらの研究成果は、ASN Kidney Week (2018, San Diego)をはじめ、2回の国際招待を含め、多数の招待講演により発表した。また、日本ビタミン学会 学会賞 (2016年) を受賞した。	23-3-72		(1)	Ando, F.; Mori, S.; Yui, N.; Morimoto, T.; Nomura, N.; Sohara, E.; Rai, T.; Sasaki, S.; Kondo, Y.; Kagechika, H.; Uchida, S.	AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus	Nature Communications	9 (1)	1411	2018	10.1038/s41467-018-03771-2
									(2)	Shimada, S.; Akiyama, Y.; Mogushi, K.; Ishigami-Yuasa, M.; Kagechika, H.; Nagasaki, H.; Fukamachi, H.; Yuasa, Y.; Tanaka, S.	Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models	British Journal of Cancer	118 (7)	972-984	2018	10.1038/s41416-018-0008-y
									(3)	Mori, S.; Iinuma, H.; Manaka, N.; Ishigami-Yuasa, M.; Murayama, T.; Nishijima, Y.; Sakurai, A.; Arai, R.; Kurebayashi, N.; Sakurai, T.; Kagechika, H.	Structural development of a type-1 ryanodine receptor (RyR1) Ca2+-release channel inhibitor guided by endoplasmic reticulum Ca2+ assay	European Journal of Medicinal Chemistry	179	837-848	2019	10.1016/j.ejmech.2019.06.076

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
6	47010	薬系化学および創薬科学関連	合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補化合物の創製研究 最先端の低分子医薬品開発は、化合物ライブラリーのスクリーニングヒットの構造最適化や標的構造情報をもとにしたドッキングシミュレーションによるin silicoスクリーニングヒットからの構造展開が一般的なアプローチになりつつある。本研究では、創薬研究に重要な合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補になり得る化合物の創製に成功した。	SS	SS	【学術的意義】 成果１は、高インパクト誌であるJournal of the American Chemical Societey（2017年IF=14.357、被引用数84回）に掲載され、閲覧数8333回に至っている。成果2と3は、それぞれ高インパクト誌であるClinical Cancer Research（2017年IF=10.199）、Nature Chemical Biology（2018年IF=12.154）に掲載された。後者は、短期間ながら閲覧数5022回、被引用回数21報に及ぶ。この結果、主研究者が、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。本研究成果は、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業、AMED-CRESTなどの採択につながった。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、合成化学を基盤とする創薬関連研究を顕著に推進したものであり、社会的意義が高く、全ての成果に関してプレスリリースが行われた。成果2に関連した化合物は、抗ウイルス剤として、京大病院にて医師主導治験が行われ、良好な成績を示したことから、今後、薬剤としての実用化が期待される。最先端の低分子医薬品開発は、ドッキングシミュレーションによるin silicoスクリーニングヒットからの構造展開が一般的なアプローチになりつつある。本研究では、創薬研究に重要な合成技術の高度化と構造最適化による医薬品候補になり得る化合物の創製に成功した。社会的な意義を評価され、日本化学会第66回進歩賞（2017年）、及び文部科学大臣表彰若手科学者賞（2019年）を受賞した。さらに、AMED創薬等先端技術支援基盤（BINDS）事業（2017-2021年度）、AMED-CRESTに採択された。	23-3-73	○	(1)	H. Sakaguchi, Y. Uetake, M. Ohashi, T. Niwa, S. Ogoshi, T. Hosoya	Copper-Catalyzed Regioselective Monodefluoroborylation of Polyfluoroalkenes en Route to Diverse Fluoroalkenes	J. Am. Chem. Soc.	139 (36)	12855-12862	2017	10.1021/jacs.7b08343
									(2)	M. Ajiro, H. Sakai, H. Onogi, M. Yamamoto, E. Sumi, T. Sawada, T. Nomura, K. Kabashima, T. Hosoya, M. Hagiwara	CDK9 Inhibitor FIT-039 Suppresses Viral Oncogenes E6 and E7 and Has a Therapeutic Effect on HPV-Induced Neoplasia	Clinical Cancer Research	24 (18)	4518-4528	2018	10.1158/1078-0432.CCR-17-3119
									(3)	Y. Toyoda, K. Morimoto, R. Suno, S. Horita, K. Yamashita, K. Hirata, Y. Sekiguchi, S. Yasuda, M. Shiroishi, T. Shimizu, Y. Urushibata, Y. Kajiwara, T. Inazumi, Y. Hotta, H. Asada, T. Nakane, Y. Shiimura, T. Nakagita, K. Tsuge, S. Yoshida, T. Kuribara, T. Hosoya, Y. Sugimoto, N. Nomura, M. Sato, T. Hirokawa, M. Kinoshita, T. Murata, K. Takayama, M. Yamamoto, S. Narumiya, S. Iwata, T. Kobayashi	Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface	Nature Chemical Biology	15 (1)	18-26	2019	10.1038/s41589-018-0131-3
7	20020	ロボティクスおよび知能機械システム関連	低侵襲な外科手術を支援するロボットの開発 鉗子先端にグリッパと多関節の屈曲を有するロボット鉗子を設計製作し、臓器の把持力や縫合糸の張力などを、空気圧アクチュエータの圧力変化から推定する方法を提案した。ドライ環境下および動物実験において、力覚推定の有効性を明らかにした。さらに、外力を活用した縫合作業を補助する半自律制御方法を提案し、その有効性を確認した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、低侵襲な外科手術支援ロボットの開発を行った研究で、臓器への接触力を推定する方法、判自律制御方法を提案し、手術ロボットに実装してその有効性を実験によって明らかにした。これらの研究成果は、電気情報分野ではトップジャーナルのIEEE Industrial Electronics誌（IF=7.503）などに掲載された。 【社会、経済、文化的意義】 本研究は、文部科学省大学発新産業創出拠点プロジェクトの支援を受けて設立し、経済産業省J-startup 企業にも選定されている大学発ベンチャー企業との共同研究や、文部科学省科学研究費補助金などの補助を受けて得られた成果である。低侵襲な外科手術支援ロボットの社会実装を目指した研究であり、その成果として、内視鏡ホルダロボットEMAROを大学発ベンチャーで本格的に販売した。現在までに、国内の10施設以上で導入されており、その社会的意義は大きい。また、16th Urological Association of Asia Congress (2018)、日本メディカルＡＩ学会（2020)などで招待講演を行なった。	23-3-74		(1)	Kengo Watanabe, Takahiro Kanno, Kazuhisa Ito, Kenji Kawashima	Single-Master Dual Slave Surgical Robot with Automated Relay of Suture Needle	IEEE Transactions on Industrial Electronics	65 (8)	6343-6351	2018	10.1109/TIE.2017.2786206
									(2)	Takashi Takizawa, Takahiro Kanno, Ryoken Miyazaki, Kotaro Tadano, Kenji Kawashima	Grasping force estimation in robotic forceps using a soft pneumatic actuator with a built-in sensor	Sensors and Actuators: A. Physical	271	124-130	2018	10.1016/j.sna.2018.01.007
									(3)	Ryoken Miyazaki, Takahiro Kanno, Kenji Kawashima	Pneumatically Driven Surgical Instrument Capable of Estimating Translational Force and Grasping Force	The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery	15 (3)	e1983, 1-9	2019	10.1002/rcs.1983
8	90120	生体材料学関連	超分子を基盤とした医薬材料に関する研究 本研究では機械的な結合様式を有する超分子化合物ポリロタキサンによる生体応答、ならびにポリロタキサンの新たな化学的性質に関するものである。ポリロタキサンによるオートファジー誘導、自己組織化ナノ粒子形成、コレステロールに作用するシクロデキストリンの細胞内送達を明らかにしたものであり、ポリロタキサンを基盤とした医薬材料設計に重要な知見である。	S	S	【学術的意義】 成果1は、ポリロタキサンがオートファジーを誘導しうること、成果2は、Niemann-Pick病C型への応用研究である。成果1と2は、Pharmacology&Pharmacy分野の上位5%にランクされているJournal of Controlled Release（IF=7.901）に掲載された。成果3は、ポリロタキサンの自己組織化ナノ粒子形成現象を見出したもので、Polymer Science分野の上位10%にランクされているACS Macro Letters（IF=5.775）に掲載され、Cover Pictureに採用された。成果2に関連し、2016年高分子研究奨励賞（高分子学会）、2017年バイオマテリアル奨励賞（日本バイオマテリアル学会）、2019年シクロデキストリン科学奨励賞（シクロデキストリン学会）を受賞した。また、21回の招待講演（うち13回が国際学会）を依頼された。 【社会、経済、文化的意義】 ポリロタキサンナノ粒子は超分子構造に由来する分解特性を有し、新規機能性製剤としての応用が期待されることから、本研究は社会的意義が高い。シクロデキストリン含有ポリロタキサンについては日米欧において特許が成立している。これらの成果は国際的に評価され、Society for Biomaterials 2017 Annual Meeting & Exposition (2017, Minneapolis)をはじめ、13回の国際学会の招待講演を行ったほか。また、2016年高分子研究奨励賞（高分子学会）、2017年バイオマテリアル奨励賞（日本バイオマテリアル学会）、2019年シクロデキストリン科学奨励賞（シクロデキストリン学会）を受賞した。さらに、日本医療研究開発機構の創薬総合支援事業などの大型グラントの獲得に繋がっている。			(1)	Nishida K, Tamura A, Yui N.	ER stress-mediated autophagic cell death induction through methylated β-cyclodextrins-threaded acid-labile polyrotaxanes	Journal of Controlled Release	275	20-31	2018	10.1016/j.jconrel.2018.02.010
									(2)	Tamura A, Yui N.	Polyrotaxane-based systemic delivery of β-cyclodextrins for potentiating therapeutic efficacy in a mouse model of Niemann-Pick type C disease	Journal of Controlled Release	269	148-158	2018	10.1016/j.jconrel.2017.11.016
									(3)	Tonegawa A, Tamura A, Yui N.	Emerging nanoassembly of polyrotaxanes comprising acetylated α-cyclodextrins and high-molecular-weight axle polymer	ACS Macro Letters	8 (7)	826-834	2019	10.1021/acsmacrolett.9b00280

研究業績説明書

法人番号	23	法人名	東京医科歯科大学	学部・研究科等番号	6	学部・研究科等名	難治疾患研究所	専任教員数	75 〔人〕	提出できる研究業績数の上限	15 〔件〕

1．学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

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

2．選定した研究業績

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
1	44010	細胞生物学関連	組織の恒常性維持と老化の仕組みの研究 本研究では、哺乳類皮膚の表皮において幹細胞間における細胞競合がその品質や恒常性を保つことを明らかにした。その分子メカニズムとしてヘミデスモソーム 構成分子であるXVII型コラーゲンが細胞競合を担っていること、組織の損傷やストレスによって引き起こされる幹細胞におけるXVII型コラーゲンの発現低下が競合機構の破綻を導き、臓器老化を引き起こすことを明らかにした。また、その制御技術を開発した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究では、臓器老化のメカニズムとして「幹細胞競合」の破綻があることを発見し、Nature誌[IF=43.07 (2019)]に発表した。本論文は、短期間で被引用数30回、論文アクセス数35,000回に及ぶ。また、関連論文をCell Stem Cell誌[IF=23.39 (2016)]に発表した。これらの成果は、Nature Conference(2019), Keystone Symposium (2018)をはじめ、20回に及ぶ国際学会、34回に及ぶ国内学会で、招待講演の機会を得た。また、2017年には、国際賞であるMyron Gordon Awardを受賞した。さらに、本成果により、AMEDの多施設プロジェクト「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」において、副拠点長を務めるに至っている。 【社会・経済・文化的意義】 上記の成果は、NatureのNews&Views, Scientific Americanをはじめとする国外メディア、日本経済新聞など国内メディア多数にとりあげられ、社会的な評価を得た。また、本成果は、業績３に示す特許に加え、国内２件、外国１件の出願に至っている。今後、本研究によって得られた表皮幹細胞の維持制御技術は、抗老化剤または潰瘍や褥瘡の治療薬として医薬品開発などへとつながることから経済的な効果も期待でき、大学発ベンチャー『株式会社イーダーム 』を設立した。令和２年３月に、大学発ベンチャーの認定を申請した。	23-3-75	○	(1)	Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK*	Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing	Nature	568	344-350	2019	10.1038/s41586-019-1085-7
									(2)	Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakaki M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, and Takubo K	p38α Activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress	Cell Stem cell	19	192-204	2016	10.1016/j.stem.2016.05.013
									(3)	特願2019-059616：「皮膚用組成物」皮膚老化制御技術ならびに制御剤、スクリーニング方法						

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
2	50010	腫瘍生物学関連	肝がん全ゲノム解析の研究 日本人300例の肝がんの全ゲノムシーケンス解析を実施、それらのゲノム情報を全て解読した。国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）のプロジェクトの一環とし、単独のがん種の全ゲノムシーケンス解析数としては世界最大規模となった。非コードRNAを含む特徴的な遺伝子変異やシグネチャから、肝がんは6つに大きく分類され、肝がん術後生存率はこの分子分類によって異なることが分かった。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、肝がんに特徴的な遺伝子変異を新たに発見したものであり、「Nature Genetics」[IF = 27.959 (2016), 25.455 (2020)]から出版された。2016年のNature Geneticsは、短期間で被引用数220回、論文アクセス数3172回に及ぶ。2020年のNature Geneticsは、わずか２ヶ月で論文アクセス数25000回（成果２）、17000回（成果３）と、圧倒的なアクセス数となっている。本研究はコンソーシアムによるものであるが、角田は日本の解析グループPCAWGの代表として研究を統率し、筆頭著者の一人として貢献した。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（代表）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 2016年に発表した「Nature Genetics」論文は、国際がんゲノムコンソーシアムでの世界最大規模のがん全ゲノム解析の母体となり、本研究領域の発展に大きく貢献した。また本論文は、ウイルスゲノムの挿入やchromothripsisなどの全がん種の全ゲノムでの全貌を解明し、カタログ化し、公開したことより社会的貢献は大きい。本研究は、多くの新聞記事に掲載され、2016年にはDream Challenges Certificate of Best Performanceを受賞、国際招待講演も23件（2016年度以降）にのぼっている。社会的価値の大きさは、論文アクセス数3172回（成果１）、25000回（成果２）、17000回（成果３）に如実に現れている。本研究は、発見結果から今後の治療方針を大きく変えうると同時に、創薬への応用が可能になることから、社会的意義も大きい。	23-3-76	○	(1)	Akihiro Fujimoto, Mayuko Furuta, (equal first)Tatsuhiko Tsunoda, Tatsuhiro Shibata, Hidewaki Nakagawaほか46名	Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer.	Nature Genetics	48	500-509	2016	10.1038/ng.3547
									(2)	Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sültmann H, Moch H; PCAWG Pathogens, Cooper CS, Eils R, Ferretti V, Lichter P; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The landscape of viral associations in human cancers.	Nature Genetics	52	294-305	2020	10.1038/s41588-019-0558-9
									(3)	Cortés-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, Gordenin D, Klimczak LJ, Zhang CZ, Pellman DS; PCAWG Structural Variation Working Group, Park PJ; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing.	Nature Genetics	52	331-341	2020	10.1038/s41588-019-0576-7
3	53030	呼吸器内科学関連	喘息の大規模ゲノムワイド解析 142,000人以上の大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、9つの新しいぜんそく関連遺伝子座と、eQTLなどの統合的手法により免疫応答の関与などの手がかりを発見した。国際共同研究トランスナショナルぜんそく遺伝学コンソーシアム（TAGC）に参画し、人種の違いや環境の違いに左右されにくい、ぜんそくのリスクとなる18遺伝子座と878の一塩基多型（SNP）の包括的なカタログを構築した。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、喘息の遺伝素因を解析したもので、Nature Genetics［IF = 25.455 (2018)]から報告され、短期間で被引用数95回、論文アクセス数2763回に及ぶ。また関連論文としてNature Genetics［IF = 27.125 (2017)、被引用数40回、論文アクセス数1621回]、European Journal of Human Genetics (IF=3.65)を報告した。本研究において、角田は、世界最大規模の喘息国際コンソーシアムで日本グループの代表を務め、日本の存在を世界に示した。また、国際招待講演を23件（2016年度以降）受け、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（代表）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 喘息は、その複雑さのために遺伝的素因の解析があまり進んでいなかった。今回の14万人以上の患者の解析によって、新たな関連遺伝子座の発見と免疫との関わりを見出したことは、医学的にも、創薬開発にも、非常に大きな意義がある。本研究は、プレスリリースされた後、化学工業日報 朝刊「喘息関連 新たな遺伝子領域発見 - 大規模ゲノムワイド解析で創薬につながる成果」に掲載されたほか、多くの新聞記事に掲載された。2016年にはDream Challenges Certificate of Best Performanceを受賞し、社会的なインパクトも大きい。	23-3-77	○	(1)	Florence Demenais, Michiaki Kubo, Atsushi Takahashi,（日本代表)Tatsuhiko Tsunoda, et al.（多数）	Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks.	Nature Genetics	50	42-53	2018	10.1038/s41588-017-0014-7
									(2)	Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Yamada R, Kubo M, Fujio K, Yamamoto K.	Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis.	Nature Genetics	49	1120-1125	2017	10.1038/ng.3885
									(3)	Otani T, Noma H, Sugasawa S, Kuchiba A, Goto A, Yamaji T, Kochi Y, Iwasaki M, Matsui S, Tsunoda T.	Exploring predictive biomarkers from clinical genome-wide association studies via multidimensional hierarchical mixture models.	European Journal of Human Genetics	27	140-149	2019	10.1038/s41431-018-0251-y

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
4	43050	ゲノム生物学関連	がん全ゲノム非コード領域ドライバー変異の研究 本研究では、タンパクをコードしない領域のがん発症への影響を、2,658の全がん種横断的に解析したものである。全ゲノムを解析し、長いタンパク非コードRNAや転写制御領域での変異のインパクトを、eQTL効果も考慮しつつ詳細に解明した。国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に参画し、それらをカタログ化し公開するとともに、創薬への道筋を作った。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、ゲノムの非タンパク質コード領域の発がんへの影響を解析したものであり、Nature（IF = 43.070）の2020年度に3報を同時報告した。わずか２ヶ月ながら、論文アクセス数43000回、被引用13報（成果１）、37000回、被引用６報（成果２）、50000回、被引用８報（成果３）と圧倒的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 これまでのがん研究では、コード領域の変異の解析が主であった。一方、本研究においては、世界で初めて非コード領域とその転写産物の解析を行なった。その結果、長いタンパク非コードRNAなどの産生領域の変異などの重要性を見出した。これらの成果は、がんの本態的性質を解明する大きな学術的進歩である。これらの知見は、カタログ化し公開したこと、さらに将来の創薬へのシーズを見出したことより、社会的価値が大きい研究である。社会的価値の大きさは、わずか２ヶ月間の論文アクセス数43000回（成果１）、37000回（成果２）、50000回（成果３）に如実に現れている。2016年には、 Dream Challenges Certificate of Best Performance を受賞している。	23-3-78		(1)	Rheinbay E, Nielsen MM, (解析日本代表) Tsunoda T, Campbell PJ, López-Bigas N.ほか84名	Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes.	Nature	578	102-111	2020	10.1038/s41586-020-1965-x
									(2)	Li Y, Roberts ND, Wala JA, Shapira O, Schumacher SE, Kumar K, Khurana E, Waszak S, Korbel JO, Haber JE, Imielinski M; PCAWG Structural Variation Working Group, Weischenfeldt J, Beroukhim R, Campbell PJ; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes.	Nature	578	112-121	2020	10.1038/s41586-019-1913-9
									(3)	PCAWG Transcriptome Core Group, Calabrese C, Davidson NR, Demircioğlu D, Fonseca NA, He Y, Kahles A, Lehmann KV, Liu F, Shiraishi Y, Soulette CM, Urban L, Greger L, Li S, Liu D, Perry MD, Xiang Q, Zhang F, Zhang J, Bailey P, Erkek S, Hoadley KA, Hou Y, Huska MR, Kilpinen H, Korbel JO, Marin MG, Markowski J, Nandi T, Pan-Hammarström Q, Pedamallu CS, Siebert R, Stark SG, Su H, Tan P, Waszak SM, Yung C, Zhu S, Awadalla P, Creighton CJ, Meyerson M, Ouellette BFF, Wu K, Yang H; PCAWG Transcriptome Working Group, Brazma A, Brooks AN, Göke J, Rätsch G, Schwarz RF, Stegle O, Zhang Z; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Genomic basis for RNA alterations in cancer.	Nature	578	129-136	2020	10.1038/s41586-020-1970-0
5	43060	システムゲノム科学関連	全がん種横断的な全ゲノム解読の研究 国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に参画し、2,658の全がん種横断的に全ゲノムを解析を行い、体細胞変異のがん関連遺伝子変異のカタログ化と機能解析を行なった。特に、タンパク質をコードする遺伝子領域を中心に整理し、そのスペクトルや変異シグネチャ、がん細胞集団の進化的考察を行った。これにより、がん発症の原因と治療標的を網羅的に解明できた。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、がんゲノム全領域の変異のカタログ化と解析を行ったものであり、Nature（IF = 43.070）の2020年度に3報を同時報告した。わずか２ヶ月ながら、論文アクセス数211000回、被引用26報（成果１）、55000回、被引用15報（成果２）、98000回、被引用９報（成果３）と驚異的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST 『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』（研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、50がん種、2,658症例（がんと正常のペア）の全ゲノム配列、それに付随したRNAなどのオミクスデータを蓄積し、ゲノム全領域の変異のカタログ化を行ない公開したことより、社会的価値が大きい研究である。また、これらの知見を基盤に、治療標的の創出、発がん性物質の変異への影響とがんの分類、そして体内でのがん細胞集団の増殖の進化的考察を行なった点も、がんの個別化医療への道筋を作った研究であり社会的意義は大きい。社会的価値の大きさは、わずか２ヶ月間の論文アクセス数211000回（成果１）、55000回（成果２）、98000回（成果３）に如実に現れている。これらの研究は国際的に高く評価されて、2016年 Dream Challenges Certificate of Best Performance 賞を受賞した。	23-3-79		(1)	ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Pan-cancer analysis of whole genomes.	Nature	578(7793)	82-93	2020	10.1038/s41586-020-1969-6
									(2)	Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, Boot A, Covington KR, Gordenin DA, Bergstrom EN, Islam SMA, Lopez-Bigas N, Klimczak LJ, McPherson JR, Morganella S, Sabarinathan R, Wheeler DA, Mustonen V; PCAWG Mutational Signatures Working Group, Getz G, Rozen SG, Stratton MR; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The repertoire of mutational signatures in human cancer.	Nature	578(7793)	94-101	2020	10.1038/s41586-020-1943-3
									(3)	Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentro SC, Gonzalez S, Rosebrock D, Mitchell TJ, Rubanova Y, Anur P, Yu K, Tarabichi M, Deshwar A, Wintersinger J, Kleinheinz K, Vázquez-García I, Haase K, Jerman L, Sengupta S, Macintyre G, Malikic S, Donmez N, Livitz DG, Cmero M, Demeulemeester J, Schumacher S, Fan Y, Yao X, Lee J, Schlesner M, Boutros PC, Bowtell DD, Zhu H, Getz G, Imielinski M, Beroukhim R, Sahinalp SC, Ji Y, Peifer M, Markowetz F, Mustonen V, Yuan K, Wang W, Morris QD; PCAWG Evolution & Heterogeneity Working Group, Spellman PT, Wedge DC, Van Loo P; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	The evolutionary history of 2,658 cancers.	Nature	578(7793)	122-128	2020	10.1038/s41586-019-1907-7

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
6	49070	免疫学関連	単球・マクロファージの分化・機能研究 ヒト臍帯血や骨髄中に存在する顆粒球と単球への分化能を併せ持つ前駆細胞が4つの亜集団に分かれること、そのうちの１つが単球のみを生み出すヒト共通単球前駆細胞であることを明らかにした。これに関連して、ヒトおよびマウスの単球研究の歴史、発生分化に関する総説を執筆した。また、マウス炎症性腸疾患の系を用いて、単球がTNFαを大量に産生して炎症病態を悪化・拡大させるマクロファージに分化するメカニズムを解明した。	SS	S	【学術的意義】 主論文は、ヒト単球のみを生み出す共通単球前駆細胞を同定したもので、免疫学領域で高く評価される雑誌Immunity（IF=19.73）に掲載され、被引用数も24報にのぼる。また、関連論文としてMucosal Immunology［IF=7.35、アクセス数516］、International Immunology（IF=4.17)に発表した。本成果により、The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society（2017）を含め３件の外国招待講演、多数の国内招待講演を行なった。また、これらの成果は、AMED次世代がん医療創生研究事業(2016、2017)、AMED次世代がん医療創生研究事業（2018～）、2019-2022, 基盤研究A（2019-2022）の獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 単球は、ガン、炎症性腸疾患、肥満、動脈硬化など様々な疾患病態構築に関与する。本研究による、ヒトcMoPおよび単球分化経路の同定は、これらの疾患に対する治療技術開発が期待される研究成果である。本成果は、国内・国際プレスリリースを行い、毎日新聞、科学新聞、日経産業新聞などで報道され、Social mediaで取り上げられた回数は137回に上る。また、本業績が評価されて、Internatinal Immunology、月刊「細胞」で、マクロファージ関連特集号のゲストエディターを務めた。AMED次世代がん医療創生研究事業（2016-2019）では、製薬企業と共同で創薬開発研究を行っており、本研究成果を標的とした創薬開発が期待できる。	23-3-80		(1)	Kawamura S, Onai N, Miya F, Sato T, Tsunoda T, Kurabayashi K, Yotsumoto S, Kuroda S, Takenaka K, Akashi K, and *Ohteki T.	Identification of a human clonogenic progenitor with strict monocyte differentiation potential: a counterpart of mouse cMoPs.	Immunity	46(5)	835-848	2017	10.1016/j.immuni.2017.04.019
									(2)	Nakanishi Y, Sato T, Takahashi K, and *Ohteki T.	IFN-γ-dependent epigenetic regulation instructs colitogenic monocyte/macrophage lineage differentiation in vivo.	Mucosal Immunology	11	871-880	2018	10.1038/mi.2017.104
									(3)	Kawamura S, and *Ohteki T	Monopoiesis in humans and mice.	International Immunology	30	503-509	2018	10.1093/intimm/dxy063
7	53020	循環器内科学関連	心臓突然死の遺伝学的研究 心臓突然死には、家族性を示すものがあるが、その遺伝的バックグラウンドは一部しか分かっていない。本研究は、遺伝的バックグラウンドが不明の心臓突然死の遺伝的バックグラウンドを検討し、Irx3と呼ばれる遺伝子多型が運動時に発生する心臓突然死の原因となることを明らかにした。マウスを使った生物学的検討から、心室の特殊刺激伝導系ヒスープルキンエ系の伝導障害が心臓突然死の機序であることを明らかにした。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、心房細動・突然死のリスクとなる遺伝的背景を明らかにしたものである。主論文をEuropean Heart Journal［IF=15.20、被引用数23回］に、関連論文をCirculation［IF=23.05］, Nature Genetics［IF=27.96、被引用数48回］に発表した。また、国際学会であるHeart Rhythm Society Annual Scientific Session (Gene-guided therapy in AF) において招待講演を行なった。さらに、2016年度Asia Pacific Heart Rhythm SocietyでYoung Investigator賞を受賞した。これらの研究を基盤に、AMED先進的医療機器・システム等技術開発事業で「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」が採択された。 【社会・経済・文化的意義】 本研究は、世界で初めてプルキンエ線維特異的遺伝子の異常による不整脈の報告として社会的意義が高い。本成果に関して、テレビ出演2回、ラジオ出演1回、その他日本経済新聞、読売新聞などの一般紙にも取り上げられ、インターネットニュースのYAHOOニュース、時事通信などにも多数掲載された。また、不整脈・心臓病に関して、一般書（新書）を3冊発行した。さらに、心房細動のプレシジョン・メディシンの実現を目指して、知的財産の申請を2件行っており、AIベンチャー会社、プレシジョン・メディシン企業、医療機器企業３社、製薬会社と共同研究を進めている。	23-3-81		(1)	Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias	European Heart Journal	37(18)	1469-1475	2016	10.1093/eurheartj/ehv449
									(2)	Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S.	Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation	Circulation	139	20157-2169	2019	10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761
									(3)	Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium., Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T	Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population	Nat. Genet.	49	953-958	2017	10.1038/ng.3842
8	51030	病態神経科学関連	神経変性疾患におけるYAPの関与 神経変性疾患である脊髄小脳失調症１型(SCA1)とアルツハイマー病(AD)に共通して、YAPが超早期病態に重要な役割を果たすことを明らかにした。YAPと疾患タンパク質の病的結合が、SCA1では小脳神経細胞の分化過程に、ADでは細胞外アミロイド蓄積前の細胞死に影響を与えることを示した。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、神経変性疾患におけるYAPの重要性を明らかにしたものであり、成果１は、Nature Communications［IF=12.35(2017)］に掲載され、被引用9報、539アクセスであった。成果２も、Nature Communications［IF=11.88（2020)］に掲載され、わずか３ヶ月でアクセス数6016回を数えた。これらの成果は海外において高く評価され、Gordon Research Conference（2017年・ドーバー)、Cold Spring Harbor Laboratory（2017年・ニューヨーク)の他、2018年以降は、4件の国際招待講演を含めて、13件（2018年７件、2019年６件）の招待講演を行った。 【社会・経済・文化的意義】 成果1は2017年11月にプレスリリースを行い、オンラインニュース　QlifePro医療ニュースに掲載されたほか、国際プレスリリースも行い、海外でもMedicalXpress、The Medical News、EurekAlert!にも掲載され、社会にも広く周知された。成果２は2020年1月にプレスリリースを行い、オンラインニュース８件・新聞２件に掲載された。国際プレスリリースも行い、わずか３ヶ月でアクセス数6016回を数え、社会的意義の大きさが伺えた。また、これらの成果をもとに、英文一般書"Apoptosis and Beyond :The Many Ways Cells Die" VolumeⅡ Chapter20を執筆した。	23-3-82	○	(1)	Fujita K, Mao Y, Uchida S, Chen X, Shiwaku H, Tamura T, Ito H, Watase K, Homma H, Tagawa K, Sudol M, *Okazawa H	Developmental YAPdeltaC determines adult pathology in a model of spinocerebellar ataxia type 1.	Nature Communications	8	1864	2017	10.1038/s41467-017-01790-z
									(2)	Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, *Okazawa H.	YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology.	Nature communications	11	507	2020	10.1038/s41467-020-14353-6
									(3)							

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ及び要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等）【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
9	47030	薬系衛生および生物化学関連	がん発症を予防する肝臓の恒常性維持機構に関する研究 肝臓は様々なストレスに晒されている。損傷した肝細胞は肝がん発症の原因となる。しかしながら、損傷した肝細胞が排除される仕組みや発がんに至る仕組みは未解明な点が多い。我々は肝臓のサイズを制御するYAP分子がストレスセンサーとして働き、損傷した肝細胞を選択的に排除することを発見した。また、発がんに至る仕組みについても明らかにした。「がん発症を早期に予防する」新規先制医療法開発への基盤になる知見である。	SS		本研究成果から、肝臓の恒常性維持機構の仕組みの一端が明らかとなり、長年不明であった臓器のサイズ制御と恒常性維持との関係性の解明がなされた。主論文は、Nature Communications（IF=12.35)に掲載され、被引用19報、1647アクセスと多数のアクセス数を計上した。また「Nature Communicationsのオススメのコンテンツ」にもピックアップされた。関連の研究もScience Advances（IF=12.81)ならびにNature Communications （IF=12.35）などの高インパクト雑誌に掲載された。本研究成果はプレスリリースされ、日刊工業新聞などで報道され、社会にも広く周知された。また、本研究は、B型肝炎の根本治療法の開発が期待され、AMED肝炎等克服実用化研究事業の研究代表者を務めるに至った。	23-3-83	○	(1)	Norio Miyamura, Shoji Hata, Tohru Itoh, Minoru Tanaka, Miki Nishio, Michiko Itoh, Yoshihiro Ogawa, Shuji Terai, Isao Sakaida, Akira Suzuki, Atsushi Miyajima and *Hiroshi Nishina	YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo	Nature Communications	8	16017	2017	10.1038/ncomms16017
									(2)	Hirofumi Omori, Miki Nishio, Muneyuki Masuda, Yosuke Miyachi, Fumihito Ueda, Takafumi Nakano, Kuniaki Sato, Koshi Mimori, Kenichi Taguchi, Hiroki Hikasa, Hiroshi Nishina, Hironori Tashiro, Toru Kiyono, Tak Wah Mak, Kazuwa Nakao, Takashi Nakagawa, Tomohiko Maehama and Akira Suzuki	YAP1 is a Potent Driver of the Onset and Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma.	Science Advances	6	3324	2020	10.1126/sciadv.aay3324
									(3)	Tatsuyuki Matsudaira, Kojiro Mukai, Taishin Noguchi, Junya Hasegawa, Tomohisa Hatta, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Norio Miyamura, Hiroshi Nishina, Jun Nakayama, Kentaro Semba, Takuya Tomita, Shigeo Murata, Hiroyuki Arai & Tomohiko Taguchi	Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells	Nature Communications	8	1246	2017	10.1038/s41467-017-01255-3
10	51030	病態神経科学関連	認知症における発症前・凝集前早期分子病態に関する研究 発症前、疾患タンパク凝集前のリン酸化プロテオーム病態解析から、PGRN遺伝子異常による前頭側頭葉変性症（非タウ凝集型FTLD）とADに共通する病態としてタウSer203リン酸化を同定し、またADではSRRM2のSer1068リン酸化を同定し、それぞれを通じて、シナプス機能異常が発症前、疾患タンパク凝集前に生じていることを示した。	SS	S	【学術的意義】 当該研究に関わる論文のうち、成果１はFTLDにおけるtauリン酸化に関する論文で、Nature Communications（IF=11.878)に掲載され、論文アクセス数が1328回と多数を数えた。成果２はADにおけるSRRM2リン酸化に関する論文であり、Molecular Psychiatry（IF=11.973)に掲載され，5401回と極めて多数のアクセス数を得た。成果１に関する学会発表では、第60回日本神経学会学術大会にて最優秀口頭発表賞を受賞した。Gordon Research Conference（2017年)、Cold Spring Harbor Laboratory（2017年)などの外国招待講演のほか、2018年以降は、4件の国際招待講演を含めて、13件の招待講演を行った。 【社会・経済・文化的意義】 いずれもプレスリリースを実施し、特に成果２は掲載誌Molecular Psychiatryの表紙を飾ったほか、時事通信（エキサイトニュース・時事メディカル・auヘッドライン）・読売新聞（yomiuri online・yomiDr.）・化学工業日報・岩手日報・日経バイオテクオンライン・日本経済新聞等に報ぜられ、いずれも国内外で複数の記事で取り上げられ、社会にも広く周知された。本研究は、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症（FTLD）の治療法開発につながる可能性があり、その社会的な意義は大きい。	23-3-84		(1)	Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Amano M, Saito A, Imoto S, Akatsu H, Hashizume Y, Kaibuchi K, Miyano S, *Okazawa H	Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLD-TDP via tau-mediated synaptic pathology.	Nature Communications	9	433	2018	10.1038/s41467-018-02821-z
									(2)	Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Kerever A, Aoki S, Saito T, Saido T, Muramatsu SI, Fujita K, *Okazawa H	The intellectual disability gene PQBP1 rescues Alzheimer's disease pathology.	Molecular Psychiatry	10	2090-2110	2018	10.1038/s41380-018-0253-8
									(3)							
11	54020	膠原病およびアレルギー内科学関連	自己免疫疾患の制御メカニズムの解明 代表的な自己免疫疾患で難病指定されている全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患において、疾患発症に関わる自己抗原を抑制性受容体が特異的に認識し、自己免疫応答を抑制するという仕組み、および、転写延長因子が、活性化したBリンパ球の選択を制御することで自己抗体産生を抑制するという、これまでに類例のなかった自己免疫疾患制御メカニズムを明らかにした。	SS		本研究成果は、自己寛容を維持し、自己免疫疾患発症を防止する、これまでに類例のない新規メカニズムを世界に先駆けて明らかにしたもので、Journal of Experimental Medicine誌(IF=11.99)、Nature Communications誌（IF=12.12)、Frontiers in Immunology誌(IF=4.72)に掲載された。朝日新聞Web版などの国内メディアばかりでなく、Medical News TodayやScience Dairyなど海外のメディアでも広く取り上げられた。この成果が評価され、ドイツ学術振興協会から、オイゲン・ウント・イルゼ・ザイボルト賞（2017年）を授与された。また、Keystone Symposium（2018年6月ドレスデン)で招待講演を行うなど、国外で３回、国内で４回の招待講演を行った。	23-3-85		(1)	Chizuru Akatsu, Kenro Shinagawa, Nobutaka Numoto, Zhihong Liu, Ayse Konuskan Ucar, Mohammad Aslam, Shirly Phoon, Takahiro Adachi, Koji Furukawa, Nobutoshi Ito*, and Takeshi Tsubata*	CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP	Jounal of Experimental Medicine	213	2691-2706	2016	10.1084/jem.20160560
									(2)	Li, Y., Takahashi, Y., Fujii, S., Suzuki, A., Tsubata, T., Hase, K. and Wang, J.-Y.	EAF2 mediates germinal center B cell apoptosis to suppress excessive immune responses and prevent autoimmunity.	Nature Communications	7	10836	2016	10.1038/ncomms10836
									(3)	Tsubata, T	Ligand recognition determines the role of inhibitory B cell co-receptors in the regulation of B cell homeostasis and autoimmunity.	Frontiers in Immunology	9	2276	2018	10.3389/fimmu.2018.02276

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI（付与されている場合）
12	43050	ゲノム生物学関連	エピジェネティクス研究のフロンティア：新技術開発と新しいエピジェネティック疾患 エピジェネティック制御に関して２つの重要な発見を行った。(1)ヒドロキシメチルシトシンはメチルシトシンとは異なる機能を持つが、これまで同時に測定できなかった。EnIGMA法を開発し、この２つを直接測定することに成功した。(2)哺乳類のメスには２本のX染色体の１本を不活性化する機構が存在している。今回Ftx遺伝子が、このX染色体不活性化の維持機構に関係し、メス特異的な疾患の原因となることを見出した。	SS	SS	【学術的意義】 論文１は、X染色体不活性化という女性にのみ存在するエピジェネティック機構の異常による疾患を初めて見出したものでありNature Communications（IF=11.88）に掲載され、論文アクセス数は1952回にのぼった。論文２は、エピジェネティクスの新たな測定法を開発したものでありNucleic Acids Res(IF=11.561)に掲載され、論文アクセス数は1466回にのぼった。成果３は国際学会の招待論文である。これらの成果により、国際学会Reproduction Down Under 2017での招待講演、JSPS Alumni Association in Australia2017のkeynote講演など４件の国際招待講演を行った。また、2016年、2019年の連続での基盤研究Aの採択につながった。 【社会・経済・文化的意義】 DNAのメチル化は、様々な疾患と関係しているが、その測定法に課題があった。今回開発したEnIGMA法は、ヒドロキシメチルシトシンとメチルシトシンを区別することにより、これらの課題を克服することに成功し、臨床応用が期待できる。また、X染色体不活性化に関わる研究は、NHKスペシャル「生命大躍進」でも紹介され、国立科学博物館特別展「生命大躍進」および「人体ー神秘への挑戦」では科学アドバイザーを務めた。これらの研究成果が評価されて、日本分子生物学会年会長、日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員（生物系科学）を務めた。	23-3-86	○	(1)	Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F and Kobayashi S*.	Female mice lacking Ftx lncRNA exhibit impaired X-chromosome inactivation and a microphthalmia-like phenotype.	Nature Communications	9・1	3829	2018	10.1038/s41467-018-06327-6
									(2)	Kawasaki Y, Kuroda Y, Suetake I, Tajima S, Ishino F and Kohda T*.	A novel method for the simultaneous identification of methylcytosine and hydroxymethylcytosine at a single base resolution.	Nucl Acids Res	45	e24	2017	10.1093/nar/gkw994
									(3)	Kaneko-Ishino T and Ishino F.	Evolution of viviparaity in mammals: what genomic imprinting tells us about mammalian placental evolution.	Reprod Fert Dev	31	1219-1227	2019	10.1071/RD18127
13	48040	医化学関連	オートファジーの新規分子機構ならびに病理的役割の解明 オートファジーは、Atg5分子によって制御されると考えられてきたが、これとは独立に機能するオートファジーを発見し、そのメカニズムにゴルジ体のPI4Pが関わっていることを証明した。また、上流で機能するUlk1分子の新たな脱リン酸化酵素を発見した。	SS		成果１は、オートファジーによる中心体制御を初めて発見したもので、高インパクト誌であるNature Communications [IF=11.33 (2016)]に掲載された。また、Atg5非依存的オートファジーを解明した成果２は、EMBO J（IF=9.643）に掲載され、関連論文もNature Communications [IF=11.88 (2019)]に掲載された。本業績は、電子顕微鏡領域で権威のある風戸賞(2018年）の受賞対象となった。また、EMBO meeting 2018の招待講演、世界最大の細胞生物学会ASCBでのシンポジウム講演(2018)など2016年度以降招待講演（国際６回、国内36回）を依頼された。また、これらの業績が評価され、著者は新学術領域「オルガネラゾーン 」の領域代表を務めるに至った。	23-3-87	○	(1)	Y. Watanabe, S. Honda, A. Konishi, S. Arakawa, M. Murohashi, H. Yamaguchi, S. Torii, M. Tanabe, S. Tanaka, E. Warabi, S. Shimizu*	Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63.	Nature Communications	7	13508	2016	10.1038/ncomms13508
									(2)	Yamaguchi H, Arakawa S, Kanaseki T, Miyatsuka T, Fujitani Y, Watada H, Tsujimoto Y, Shimizu S*	Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals.	EMBO Journal	35	1991-2007	2016	10.15252/embj.201593191
									(3)	N. Muraoka, K. Nara, F. Tamura, H. Kojima, H. Yamakawa, T. Sadahiro, K. Miyamoto, M. Isomi, S. Haginiwa, H. Tani, S. Kurotsu, R. Osakabe, S. Torii, S. Shimizu, H. Okano, Y. Sugimoto, K. Fukuda, M. Ieda.	Role of cyclooxygenase-2/prostaglandin E2/prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming.	Nature Communications	10	674	2019	10.1038/s41467-019-08626-y
14	53020	循環器内科学関連	マクロファージの脂質代謝による炎症制御メカニズムの解明 マクロファージが、炎症を抑える働きをもつ不飽和脂肪酸を活発に合成すること、合成された不飽和脂肪酸が身体の炎症を抑え、収束させるのに重要であることを初めて明らかにした。	SS	S	【学術的意義】 本研究は、マクロファージの脂質代謝と炎症応答とが密接に連携して制御されることを明らかにしたもので、Cell Metabolism（IF=18.16、被引用回数69回）、eLife（IF=7.73、被引用回数20回）、Scientific Reports（IF=4.26、被引用回数69回）に掲載された。これらが評価され、2018年には、日本循環器学会女性研究者奨励賞を受賞した。マクロファージがつくる不飽和脂肪酸が、炎症を長引かせることなく適切に収める（収束させる）ために重要であることを明確にした点に、高い学術的価値を認める。 【社会・経済・文化的意義】25 social media EPA、DHA等の不飽和脂肪酸は、脂質代謝異常に対する治療薬として製剤化されている。不飽和脂肪酸製剤は中性脂肪の低下作用を示すのみならず、抗炎症作用をもつことが従来より知られていたが、そのメカニズムは不明であった。本研究によって、不飽和脂肪酸が炎症慢性化を防ぐメカニズムが明確となり、分子メカニズムに裏打ちされた治療・予防法の選択が可能となる。また、マクロファージの脂質代謝が生活習慣病に対する新しい治療・予防法開発の標的として有望であることを示した点においても、社会的・経済的な意義が高いと認められる。社会的な意義の重要性は、成果１が25のsocial mediaで取り上げられていること、日本循環器学会女性研究者奨励賞(2018年）を受賞したことからも伺える。	23-3-88		(1)	Oishi, Y., Spann, N.J., Link, V.M., Muse, E.D., Strid, T., Edillor, C., Kolar, M.J., Matsuzaka, T., Hayakawa, S., Tao, J., Kaikkonen, M.U., Carlin, A.F., Lam, M.T., Manabe, I., Shimano, H., Saghatelian, A., Glass, C.K.	SREBP1 Contributes to Resolution of Pro-inflammatory TLR4 Signaling by Reprogramming Fatty Acid Metabolism	Cell Metabolism	25(2)	412-427	2016	10.1016/j.cmet.2016.11.009
									(2)	Shinichiro Hayashi, Ichiro Manabe, Yumi Suzuki, Frédéric Relaix, Yumiko Oishi	Klf5 Regulates Muscle Differentiation by Directly Targeting Muscle-Specific Genes in Cooperation With MyoD in Mice	elife	5	e17462	2016	10.7554/eLife.17462
									(3)	Rumi Hachiya, Takuya Shiihashi, Ibuki Shirakawa, Yorihiro Iwasaki, Yoshihiro Matsumura, Yumiko Oishi, Yukiteru Nakayama, Yoshihiro Miyamoto, Ichiro Manabe, Kozue Ochi, Miyako Tanaka, Nobuhito Goda, Juro Sakai, Takayoshi Suganami, Yoshihiro Ogawa	The H3K9 Methyltransferase Setdb1 Regulates TLR4-mediated Inflammatory Responses in Macrophages	Sci. Rep.	6	28845	2016	10.1038/srep28845

業績番号	小区分番号	小区分名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	学術的意義	社会、経済、文化的意義	判断根拠（第三者による評価結果や客観的指標等） 【400字以内。ただし、「学術的意義」及び「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等	代表的な研究成果・成果物 【最大3つまで】						
										著者・発表者等	タイトル・表題等	発表雑誌・出版社 ・会合等	巻・号	頁	発行・発表年等	掲載論文のDOI （付与されている場合）
15	50010	腫瘍生物学関連	全がん種横断的なゲノム再編成の研究 2,658の全がん種横断的に全ゲノムを解析を行い、がんゲノム上に生じる再編成による染色体立体構造の特異的変化、それらの現象へのLINE-1レトロトランスポゾンの影響、そしてミトコンドリアゲノムの特異的変化のカタログ化と機能解析を行なった。特に本研究では、従来のがんゲノム研究とは異なる新規で独創的な研究を行い、点突然変異にとどまらないゲノム再編成によるがん発症の原因と治療標的を網羅的に解明できた。	SS	SS	【学術的意義】 本研究は、がんにおけるミトコンドリアを含む全ゲノム配列の再編成やLINE-1のパターンを解析し、カタログ化したものであり、2020年度のNature Genetics（IF = 25.46）に3報を同時報告した。わずか２ヶ月の間に、論文アクセス数18000回、引用２報（成果１）、23000回、引用5報（成果２）、17000回、引用２報（成果３）と驚異的なアクセス数となっている。角田は、日本の解析グループPCAWGの代表を務め、国際がんゲノムコンソーシアムをリードした。これらの業績は、多数の学会で報告され、国際招待講演の数は23件にのぼる。また、新学術領域研究『代謝統合オミクス』（代表）、CREST『科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化』　（研究代表者）などの大型グラント獲得に至った。 【社会・経済・文化的意義】 上記の知見をもとに、ミトコンドリアやLINE-1レトロトランスポゾンを含む全がん種横断的な全ゲノム体細胞変化の解析を行い、カタログ化し公開したことより、その社会的意義は大きい。また、ゲノム再編成がいかに染色体立体構造を変化させるか、LINE-1レトロトランスポゾンの動態がいかにゲノム再編成を起こしがん発症を導くかに関する知見と、将来の創薬標的候補の発見という知見が得られた。これらの成果により、がん発症に関わるゲノム網羅的な動態の解明、創薬シーズの導出、そして治療奏効の指標となる個別化医療への道筋を作った点も社会的意義は大きい。これらの研究は国際的に高く評価されて、2016年 Dream Challenges Certificate of Best Performance 賞を受賞した。	23-3-89		(1)	Akdemir KC, Le VT, Chandran S, Li Y, Verhaak RG, Beroukhim R, Campbell PJ, Chin L, Dixon JR, Futreal PA; PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium（解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Disruption of chromatin folding domains by somatic genomic rearrangements in human cancer.	Nature Genetics	52	294-305	2020	10.1038/s41588-019-0564-y
									(2)	Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, Zamora J, Supek F, Demeulemeester J, Santamarina M, Ju YS, Temes J, Garcia-Souto D, Detering H, Li Y, Rodriguez-Castro J, Dueso-Barroso A, Bruzos AL, Dentro SC, Blanco MG, Contino G, Ardeljan D, Tojo M, Roberts ND, Zumalave S, Edwards PAW, Weischenfeldt J, Puiggròs M, Chong Z, Chen K, Lee EA, Wala JA, Raine K, Butler A, Waszak SM, Navarro FCP, Schumacher SE, Monlong J, Maura F, Bolli N, Bourque G, Gerstein M, Park PJ, Wedge DC, Beroukhim R, Torrents D, Korbel JO, Martincorena I, Fitzgerald RC, Van Loo P, Kazazian HH, Burns KH; PCAWG Structural Variation Working Group, Campbell PJ, Tubio JMC; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition.	Nature Genetics	52	306-319	2020	10.1038/s41588-019-0562-0
									(3)	Yuan Y, Ju YS, Kim Y, Li J, Wang Y, Yoon CJ, Yang Y, Martincorena I, Creighton CJ, Weinstein JN, Xu Y, Han L, Kim HL, Nakagawa H, Park K, Campbell PJ, Liang H; PCAWG Consortium(解析G日本代表 Tatsuhiko Tsunoda).	Comprehensive molecular characterization of mitochondrial genomes in human cancers.	Nature Genetics	52	342-352	2020	10.1038/s41588-019-0557-x