



## 6. 拠点形成の目的

**歯ならびに骨**は人間の摂食行動に必須の器官であり、生体組織の食物摂取のみならず体の構築を支え、また運動器として機能するとともに神経系を含む内蔵の保護機能をあわせ持ち、生命活動のみならず、QOLの上でその構造体の破壊や破綻は極めて深刻な結果をもたらす。

超高齢化が急速に進む我国では、加齢に伴い生命ならびにQOLの破綻に至る歯および骨の疾患の克服は21世紀における社会の重要な問題である。特に急速に進む**高齢人口の増大**により歯および骨組織の破壊と破綻に至る**歯牙の齶蝕、歯周病による歯の喪失、骨粗鬆症や炎症による骨の喪失**とともに、**悪性腫瘍とこれに伴うその骨転移が急増**している。即ち、歯と骨の疾患分野は我国の医療費の中で**3兆円を越え**、その費用は級数的に増えており、その解決が急務である医学上の重要な疾患領域である。

## 7. 研究実施計画

本申請の研究拠点では、本学の特徴である研究領域の**歯と骨の破壊とその再構築**について、**破壊の分子メカニズム**を先端的**ゲノム歯・骨科学**のベースを確立することにより解明し、さらにこの分子機構の知見を基盤として破壊した**歯と骨の再構築の治療戦略研究**を**ナノ歯科学・骨科学**の新領域を切り開くことにより推進することを目指す。

そこで本研究拠点の**第1の柱**は **歯と骨の破壊の分子機構の解明**であり、細胞と細胞外基質の接着と基質の分解に関わる分子群を標的に**破壊の分子機構を解析**する。即ち、この第1の柱の中では(1)新規遺伝子の発見として齶蝕や歯周病による歯牙の喪失、骨粗鬆症、関節炎による骨量減少、癌細胞による骨浸潤など骨破壊の進展に関わる細胞側の接着分子や細胞内ならびに細胞間シグナル分子の遺伝子を見出すと共に(2)細胞外基質としての歯ならびに骨のマトリックス関連蛋白分子が歯と骨の破壊において如何なる分子機能を持つかを解明する。(3)さらに、歯と骨の疾患に関わる新しいシグナル分子群のネットワークの解明を進め、(4)本学の持つ我国で圧倒的に多数の歯と骨の疾患の症例を背景にテーラーメイドの疾患の治療を可能とするゲノム解析に基

づく**歯・骨疾患データベースの構築**、**新手術法の開発と創薬研究**を行う。

**第2の柱**は骨の破壊を治療する**再構築**の研究であり、(1)骨と歯を作る骨芽細胞、象牙芽細胞分化と**歯と骨形成の分子メカニズム**を解明すると共に(2)歯と骨の細胞の機能を促進する新しい転写因子、シグナル分子やサイトカイン分子を発見することに加え、(3)得られた知見を破壊された歯と骨の再構築に応用するべく**ナノサイエンス**を用いた細胞内および細胞外での**再構築分子治療の研究**を遂行する。即ち、骨芽細胞の分化カスケードに関わる分子の同定やこの分子を用いた骨の再構築の研究を推進すると共に、**ナノゲル**を含めた新しい担体のドラッグデリバリーシステムによる硬組織の形成を試み、**未来的新治療法**をもたらす道を拓く。

## 8. 教育実施計画

シャペロン教官構想：事業推進担当者は、本申請経費にてシャペロン教官を雇用する。シャペロン教官については、試験と面接により選抜されたSS大学院生（スーパースチューデント（SS））が配属され重点的に個別指導による教育を受けるものとする。

シャペロン教官の資格としては、リサーチと個別教育を担当することとし、教育はSS大学院生を担当とし、アドミニストレーションは負担をさせない。学内助手の登用は原則として考えず、外部より登用する。Impact Factorの高い学術誌の第一著者論文を持っていることとする。研究の進展状況の評価と複数事業推進担当者によるアドバイスは、一年毎にCOE内委員会において行う。

SS大学院生（スーパースチューデント（SS））  
構想：SS大学院生はリサーチ専任とし、1. 2. 3. 4各学年を対象とし、英語による面接を含む選抜試験を行う。本学大学院の4学年の総学生の内のトップクラスを選抜する。SS大学院生にはリサーチアシスタントの経費として、最高額の月額16万円を支給する。自己問題提起型かつ解決型の学生として育成する為に、拠点内で競争型の研究費に申請させ、その選定経過の評価を本人にフィードバックして外部での研究資金獲得の競争力のある実力のある人材を育てる。SS大学院生はその博士号取得後には、大学職員または優秀な博士後フェローとして海外の一流の研究機関に採用される業績を残すことを目標とする。複数事業推進担当者による評価は毎年行い、不適と判断された場合は次点の大学院生と入れ替える。

教育拠点の講義：歯と骨の破壊と再構築についてそれぞれ事業推進担当者が専門領域における選択科目を講義し、ゲノム歯骨科学とナノ歯骨科学について稲澤、秋吉が講義する。

拠点内の訓練的研究費：SS大学院生とシャペロン教官の競争的研究経費を設置する。また高度国際的教授体制のための海外のトップレベルの教授の招聘、年に1回以上の国際セミナーを行なう。

COE専用の特別研究教育スペース：本プログラムでは、事業推進者の研究室をシャペロン教官とSS大学院生の研究室とするとともに、湯島

地区の新研究棟に特別にCOE専用の研究室を設置している。

## 9. 研究教育拠点形成活動実績

### ①目的の達成状況

#### 1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

若手の育成における新たなシステムが大学院を拠点として形成され、選抜された若手研究者（シャペロン教員）ならびに大学院生（スーパースチューデント＝SS学生）の育成が推進され、優れた成果が挙げられるなど、目的は十分に達成された。また研究面においても、歯と骨の領域における優れた研究が本拠点において進展し、研究面での目的も十分に達成された。

具体的には、COEプログラムにより、日本国内のみならず国際的に認知される研究拠点として、アメリカ、諸外国を始め様々な国の研究者と研究を行った。その集大成として国際的なシンポジウムを行い、参加者より高い評価を得ることができた。また、当プログラムに参加した博士課程の学生（SS学生）は、高いレベルの教育と研究に専念できる環境により、質の高い研究を行った。

毎週一回の総合プレゼンテーション（平成20年3月31日まで計164回）、事業推進担当者会議（計44回）、毎年2回の複数事業推進担当者によるアドバイ会議、13回の国際シンポジウムなどを通して拠点内事業推進担当者間及び当該研究領域の研究者との学術的交流機会を増すことに大きな意義があった。18人の事業推進担当者の、のべ参加人数は1094人であり、拠点内・外の学生、大学内・外の研究者の総参加者数は9600人を超えた。優れた業績を持つ若手研究者を採用したことは本事業遂行上特に大きな意義があった。

本研究拠点形成全体として、優れた若手研究者（シャペロン教員）の育成のために、研究教育環境を整えた。

そのために、1) 事業推進教員自身が本事業以外の外部資金を獲得して研究費をサポートし、2) 複数指導教授制度により、研究の方向付けのサポートを行い、3) 優秀な学生を選抜して、その学生の研究指導に当てさせ、以上により当研究分野の将来を担える研究者、教員の育成を図り、これが実現された。

#### 2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

選抜された若手研究者ならびに特別選抜大学院生（スーパースチューデント＝SS学生）に対して、経済的な支援、研究面での育成と支援が事業推進担当者の多大な努力によって行われ、その結果として優れた人材が多数育成され、我が国のみならず、世界的な視点で研究教育の指導的な立場に立つ者や、世界のトップの研究拠点での研究員としての活動する者を輩出することができた。

具体的には博士課程の学生をスーパースチューデントとして指導した結果、欧米の優れた拠点の研究者やアジア諸国の歯学教育の指導的研究者として育成された。これは、有意義なセミナーを多数開催し、研究に対する細部まで

ゆき届いた指導をシャペロン教員とともに施した結果である。また、育成した研究者が研究内容を海外に発信し、これも研究拠点形成に寄与した。

若手研究者、とくに当該研究分野ですでに世界的研究を行い、本拠点形成事業に選抜された者は、研究をさらに進展させ顕著な業績をあげ、拠点形成に大きな貢献をした。全体的に若手研究者は恵まれた研究環境の中で順調な研究成果を上げた。

シャペロン教員の1人は国立大学教授、1人は外国の教授に昇進した。またSS学生は、在学中に国内学会で多数の賞を獲得し、また国際学会でも賞を授与されるなど、育成の上で具体的成果があった。

歯および骨の研究領域における世界トップクラスの研究者のセミナーや、研究者と若手との数多くの討論は、研究を遂行していく上で大いに役立てられた。また、シャペロン教官の中間評価並びにスーパースチューデントの教官によるアドバイザー面接や中間評価は、多くの意見に接する機会が与えられ、また、これらの発表や質疑応答は研究成果を発表する訓練となった。さらに、拠点内競争的研究費に申請させ、これらの添削指導により、研究費の申請能力が培われた。これらの人材育成により、世界水準の研究成果を上げ、拠点形成に大きく寄与した。

人材育成面では多くの大学院生が選抜大学院生（SS学生）として拠点形成に寄与したが、特にSS学生のうち約半数は留学生であり、日本人学生とともに研鑽を積んだため、国際的な人材育成が効果的になされた。また女子学生も概ね50%であり、男女学生が共に育成された。

#### 3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

基礎研究分野および臨床研究分野の協力に基づき、新たな歯と骨の領域の研究分野が本COEによりはじめて創成され、優れた研究が若手研究者および大学院生を第一著者とする論文によって、本拠点から多数発表された。歯ならびに骨の代謝に関わる、新たな分子機能の発見ならびに歯と骨の再構築に向けた新しい技術の開発のうえで、優れた成果が挙げられた。

具体的には、pH測定を応用した虫歯のリスク評価のための唾液検査法、う蝕の病巣の診断法を開発、口腔がんの発現プロファイリング解析、歯科インプラント治療の新規骨補填材開発、歯髄組織における免疫学的な防御システムの解明、NLKによるWntシグナル伝達の抑制機序経路の制御異常が疾患発症の一因であること、Maroteaux型遠位中間肢異形成症の新しい遺伝子変異の同定、モデル生物線虫を用いてmRNAスプライシングモニター系を確立、ERストレスを中心とした細胞内シグナル伝達機構の解明、細胞外マトリックス代謝調節機構の解明、間葉系幹細胞の細胞源の違いによる特色を解明、迅速で安全な血管再建術を考案、中枢神経系による骨代謝調節を確立、滑膜細胞の細胞周期調節機

構の解明、再生医療の為の新規ゲルバイオマテリアル構築、世界最高水準の高精度ゲノムアレイとその応用法の開発、破骨細胞を中心とした新しい学術的知見の世界に向けての発信、歯周組織を再生する治療研究分野の創成等、多数の成果が挙げられた。

#### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本事業の最も有意義な成果の1つとしては、事業推進教員の間における共同研究が増加し、有機的連携が行われ、臨床研究分野としての歯学系、医学系の分野と基礎系との共同研究が進展し、また基礎研究分野同士においても新たな歯と骨の研究が進展し、有機的な連携の成果が挙げられた。

具体的には、歯周病の解明、歯周組織再生系、ギャップ結合を介した薬物導入法の共同研究、骨髄間葉系細胞を用いた骨再生、人工骨の開発、新たに開発したナノ材料を用いた骨再生の研究、スプライシングを制御するリン酸化酵素Ctkとその特異的阻害剤のXenopus初期胚を用いた機能解析、レプチンの骨形成調節作用に関する研究、リン酸化酵素阻害剤によるダウン症について共同研究、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholineの研究、成長因子放出の研究、歯周接合部上皮組織の発生過程における細胞外マトリックスの研究、Quantum Dot間葉幹細胞の軟骨分化に関与するメチル化、ハイドロゲルでドラッグデリバリーシステム、骨形成用DDSの開発、骨再生医療用ゲル材料の開発、創傷治癒用DDSの開発、組織再生用細胞シートの量子ドットによるイメージング、コネキシン再構成リボソームによるDDSの開発、肥満組織へのDDSの開発、リウマチ治療のためのDDSの開発、硬組織疾患のトランスレーショナル研究の展開の場として硬組織疾患ゲノムセンターの形成、骨浸潤とリンパ節転移の解明、網羅的発現解析の臨床的有用性に関する検討等が推進した。

#### 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

ハーバード大学、コーネル大学、ウプサラ大学、バンダービルド大学をはじめとする、欧米の優れた研究拠点の研究者による評価はExcellent（最高レベル）であり、研究面および教育面において、世界のトップレベルの歯と骨の研究拠点から研究レベルおよび教育レベルの上で、優れた大学作りの活動として、本COE拠点が評価されたことは、国際競争力のある大学作りに貢献されたことを客観的に評価したものといえる。

具体的には、若手研究者の研究内容は国際的にも高く評価され、多くの論文を発表した。外国人留学生の数、出身国とも増加し、研究者の訪問が多数行われた。SS学生はいずれも国際的に優れた研究成果を挙げ、ケベック大学や中国協和医科大学、海外の一流大学から大学院生が参加した。臨床研究および基礎研究、それぞれの国際的な第一人者たちによる学術交流が行われた。研究室内

のセミナーおよび講義は英語で行われ、国際的な場で活躍できる人材育成が可能になった。研究教育拠点として世界に向け情報を発信するとともに、そのバックボーンとして十分な質および量の研究を行った。このような取り組みは、国際競争力ある大学の創造に十分寄与している。有能な若手研究者とその研究環境確保、大学院生に対する経済的支援を達成し、国際競争力形成に寄与した。国際セミナーへの参加、海外招聘研究者との議論等を通して国際化および人材育成を図り、若手研究者や大学院生を積極的に海外の学会や研究会に派遣し、国際感覚を身につけさせるとともに、その経験を自らの研究に活かして世界トップレベルの研究に結びつけるよう指導を行い、同時に本研究教育拠点の存在を世界に向けて発信することで、国際競争力のある大学作りに大きく貢献した。

#### 6) 国内外に向けた情報発信

本拠点の総論文数は5年間に800論文を超え、またNature, Cell, Scienceをはじめとする3大科学誌における発表は、過去5年で3倍以上に伸び、臨床的研究は世界的なBBCなどのニュースソースによって、40カ国以上で報道され、また我が国における主要な国内新聞報道も100件を超え、国内外に向けた情報発信はホームページを含め、高いレベルで行われた。

具体的には、学術誌はもとより、これ以外に朝日新聞、日本経済新聞、産経新聞、読売新聞、毎日新聞、日経新聞などのメディアの報道がなされ、TV等の放送もなされた。国内外の学会、シンポジウムなどに基調講演、招待講演として発表を行ったほか、多くの研究発表、国内外の学会での招待講演およびシンポジウムの企画と発表をおこなった。COEとして13回の国際シンポジウムを主催するとともに、大学のホームページによる紹介、各年度における事業報告書の配布など積極的に国内外に情報を発信し、CGH解析を実施してデータベース(CGH database)を構築しインターネットで公開し、米国NCBIデータベースで「CGH database Japan」としてリンクが張られ、国際的に利用されている。

#### 7) 拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

研究活動ならびに若手研究者の教育および選抜された大学院生の教育のうえで、拠点形成費と補助金は有効に使われ、その結果として若手の育成、大学院生の終了後の発展ならびに教育の研究の高いレベルでの進展に直結したものと評価できる。

具体的には、研究活動を推進するにあたり、シャペロン教官およびスーパースチューデントの給与、学会参加や育成費、競争的研究費として適正に使用された。教員および大学院生には研究に専念できる環境を与え、大学院生や若手研究者がサポートを受けて、研究に集中できた。また、高い国際レベルのシンポジウムを開催し、国

内外の研究者を招き、学生、若手研究者とも有益な討論が展開され、歯と骨の破壊と再構築に関する研究拠点としての基盤が形成された。特任教員の採用により、SSとして採用された大学院生の研究に使用され、拠点形成に効果的に使用された。さらに若手による自主企画のシャペロンフォーラム、スーパースチューデントフォーラム、レトリートが開催され、有効に資金が活用された。

②今後の展望

歯と骨の疾患に関わる分子の機能を明らかにし、これまでの研究成果を発展させ、相互作用やネットワークとしてのこれらの分子機能の疾患との関わりを解明することにより、新たな治療ならびに診断手段に向けた研究成果に結びつけていく予定である。

具体的には、“Super Tooth”の創出、新インプラント開発、疾患発症に関わる新規シグナル制御機構の解明、インプラント開発、大規模網羅的遺伝子解析、歯と骨の基盤病態、エピジェネティクスの研究、国際的なネットワークの充実など、歯と骨の領域における研究の一層の情報発信を行う。

また、COEを通じて形成された異分野との交流による新規な発想による独創的な研究展開が期待できる。本21COEで育成された国際感覚を身につけた若手研究者という人材と、さらに研究期間内に実施され蓄積された生命科学的な研究成果を基盤に、今後は、疾患の克服に向けたトランスレーショナル研究の発展が期待できる。

さらに臨床系グループと基礎との共同研究体制を構築すると共に、本拠点を中核とする多施設共同体による臨床検体回収システムを製作し、臨床検体の収集を加速させる。マイクロアレイによる発現解析体制は十分に整備されているため、今後より多くの検体による精度の高い予測システムの構築、および実用化へと研究が展開する。

高い研究レベルの拠点としての国際的に卓越した若手研究者の育成は短期間で達成されるものではないことから、今後も継続的に取り組むことが必要不可欠である。最終的な目標として、国際的なリーダーとなる研究者の育成を掲げ、このような人材育成を土台にした世界最高水準の研究を継続して推進していく。

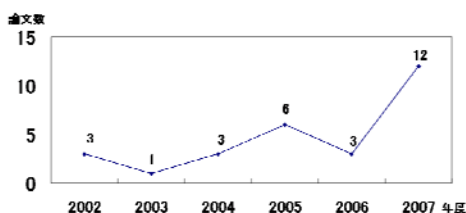
③その他(世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度)

本COE拠点における活動は世界の歯と骨の研究者からの高い評価に加え、我が国における重点的な若手育成制度としての優れたモデルとして位置づけられ、ホームページに対するアクセス回数も1万回を超え、また別のCOE拠点のグループも、本制度に習ったシステムを取り入れるなど、我が国のトップレベルの拠点としての影響を示したものといえる。

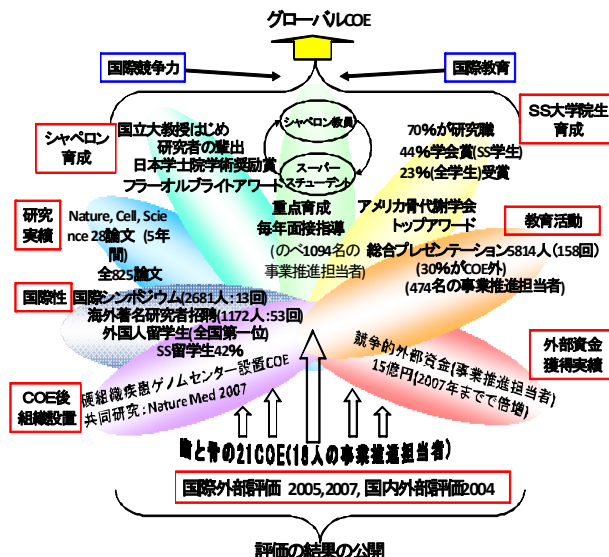
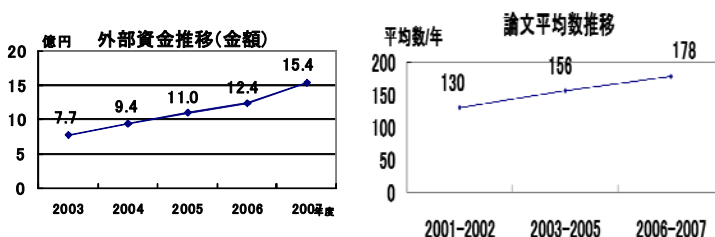
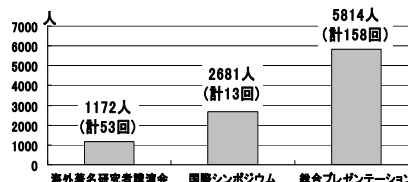
本COEにおいて採用してきたシャペロン教員

システムおよびスーパースチューデント制度は画期的な制度であり、学内外から高く評価されている。特にスーパースチューデント制度は今後国際的な場で育っていく大学院生にとって重要な教育システムである。外国からの大学院生の増加だけでなく、本学出身者以外の日本人大大学院生も多数育成し、国内外の研究者との共同研究も増えている。従って、本拠点の活動は総合的に学内外に大きな影響を与えた。

Nature/Cell/Science等への論文掲載数



5年間のCOE参加者数(総計9667人)



## 21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	東京医科歯科大学	拠点番号	F09
拠点のプログラム名称	歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <p>・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕</p> <p>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの  ※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻（号）、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入  波下線（<u>          </u>）：拠点からコピーが提出されている論文  下線（<u>          </u>）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ono N, Nakashima K, Schipani E, Hayata T, Ezura Y, Soma K, Kronenberg HM, Noda M. Constitutively active parathyroid hormone receptor signaling in cells in osteoblastic lineage suppresses mechanical unloading-induced bone resorption. <b>J Biol Chem.</b> 282(35):25509-16. 2007</li> <li>2. Saita Y, Takagi T, Kitahara K, Usui M, Miyazono K, Ezura Y, Nakashima K, Kurosawa H, Ishii S, Noda M. Lack of Schnurri-2 expression associates with reduced bone remodeling and osteopenia. <b>J Biol Chem.</b> 282(17):12907-15 2007</li> <li>3. Elefteriou F., Ahn J.D., Takeda S., Starbuck M., Yang X., Liu X., Kondo H., Richards W.G., Bannon T.W., Noda M., Clement K., Vaisse C., Karsenty G. Sympathetic regulation of osteoclastogenesis is required for gonadectomy-induced bone loss and antagonized by CART. <b>Nature</b> 433.7028, 2005</li> <li>4. Morinobu M, Nakamoto T, Hino K, Tsuji K, Shen ZJ, Nakashima K, Nifuji A, Yamamoto H, Hirai H, Noda M. The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation. <b>The Journal of experimental medicine</b> 201(6):961-70</li> <li>5. Usui M., Yoshida Y., Tsuji K., Oikawa K., Miyazono K., Ishikawa I., Yamamoto T., Nifuji A., Noda M. Tob-deficiency super-enhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis. <b>Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.</b> 101: 6653-6658, 2004</li> <li>6. Satoh, K., Ohnishi, J., Sato, A., Takeyama, M., Iemura, S., Natsume, T. and Shibuya, H. NLK-MEF2A signaling regulates anterior formation in Xenopus development. <b>Mol. Cell. Biol.</b> 27, 7623-7630, 2007.</li> <li>7. Yamada, M., Ohnishi, J., Ohkawara, B., Iemura, S., Satoh, K., Hyodo-Miura, J., Kawachi, K., Natsume, T. and Shibuya, H. NARF, a Nemo-like kinase (NLK)-associated Ring finger protein regulates the ubiquitylation and degradation of T cell factor/Lymphoid enhancer factor (TCF/LEF). <b>J. Biol. Chem.</b> 281, 20749-20760, 2006.</li> <li>8. S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa, H. Yamamoto, H. Masuzaki, K. Nakao, M. Kawamura, M. Takemura, K. Kakui, Y. Ogawa, and S. Fujii. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. <b>Cell Metabolism</b> 1: 371-378, 2005</li> <li>9. F. Elefteriou, S. Takeda, K. Ebihara, J. Magre, N. Patano, C. Ae Kim, Y. Ogawa, X. Liu, S. M. Ware, W. J. Craigen, J. J. Robert, C. Vinson, K. Nakao, J. Capeau, and G. Karsenty. Serum leptin level is a regulator of bone mass. <b>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</b> 101: 3258-3263, 2004.</li> <li>10. Kuroyanagi, H, Ohno, G., Mitani, S., and Hagiwara, M. Fox-1 family and SUP-12 coordinately regulate tissue-specific alternative splicing <i>in vivo</i>. <b>Mol. Cell. Biol.</b> 27, 8612-8621, 2007</li> <li>11. Kaida D, Motoyoshi H, Tashiro E, Nojima T, Hagiwara M, Ishigami K, Watanabe H, Kitahara T, Yoshida T, Nakajima H, Tani T, Horinouchi S and Yoshida M A novel cell cycle inhibitor spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. <b>Nature Chem. Biol.</b>, 3, 576-583, 2007</li> <li>12. Kuroyanagi, H., Kobayashi, T., Mitani, S., and Hagiwara, M. A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons <i>in vivo</i>. <b>Nature Methods</b> 3, 909-915, 2006</li> <li>13. Hirose T., Ideue, T., Nagai, M., Hagiwara, M., Shu, M., and Steitz, J.A. A spliceosomal intron-binding protein, IBP160, links position-dependent assembly of intorn-encoded box C/C snoRNP to pre-mRNA splicing. <b>Mol. Cell.</b> 23(5):673-684, 2006</li> <li>14. Yuan Y, Shimada Y, Ichinose S, Sadr A, Tagami J. Effects of dentin characteristics on interfacial nanoleakage. <b>J Dent Res.</b> 86(10):1001-6. 2007.</li> <li>15. Yamagishi K, Onuma K, Suzuki T, Okada F, Tagami J, Otsuki M, Senawongse P. A synthetic enamel for rapid tooth repair. <b>Nature</b>. 433: 819. 2005</li> <li>16. Nguyen S.T, Hasegawa S, Tsuda H, Tomioka H, Ushijima M, Noda M, Omura K, Miki Y: Identification of a predictive gene expression signature of servical lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma. <b>Cancer Sci</b> 98(5):740-746, 2007.</li> <li>17. Nakagawa T, Pimkhaokham A, Suzuki E, Omura K, Inazawa J, Imoto I: Genetic or epigenetic silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B expression in oral squamous cell carcinoma. <b>Cancer Sci.</b> 97(10): 1070-1074, 2006.</li> <li>18. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, Kasugai S. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. <b>Journal of Pharmacological Science</b> 104(4):384-6, 2007</li> <li>19. Endo M, Kuroda S, Kondo H, Maruoka Y, Ohya K, Kasugai S. Bone regeneration by modified gene-activated matrix; Effectiveness in segmental tibial defects in rats. <b>Journal of Tissue Engineering</b> 12(3):489-97, 2006</li> <li>20. Kawashima N and Suda H, Pathological aspects of pulpal and periapical inflammations, in Orstavik D and Pitt Ford TR ed., <b>Essential Endodontology, Oxford, Blackwell Publishing</b>, 44-80, 2007.</li> </ol>			

21. Takahashi S, Kawashima N, Sakamoto K, Nakata A, Kameda T, Sugiyama T, Katsube K, Suda H. Differentiation of an ameloblast-lineage cell line (ALC) is induced by Sonic hedgehog signaling, **BBRC**, 353, 405-411, 2007.
22. Yanagishita, M., Inoue-Podyma, K. and Yokoyama, M. Extraction and Separation of Proteoglycans. **Glycoconjugate J**. 2008(in press)
23. Hiraoka, S., Furuichi, T., Nishimura, G., Shibata, S., Yanagishita, M., Rimoin, D. L., Superti-Furga, A., Nikkels, P. G., Ogawa, M., Katsuyama, K., Toyoda, H., Kinoshita-Toyoda, A., Ishida, N., Sanai, Y., Cohn, D. H., Koseki H. and Ikegawa, S. Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human, **Nature Med.** 13:1363-1367, 2007
24. Nimura A, Muneta T, Koga H, Mochizuki T, Suzuki K, Makino H, Umezawa A, Sekiya I. Human synovial mesenchymal stem cells increase with human autologous serum; A comparison to fetal bovine serum and to bone marrow cells **Arthritis Rheum.** ;58(2):501-510. 2008
25. Koga H, Muneta T, Ju YJ, Nagase T, Nimura A, Mochizuki T, Ichinose S, von der Mark K, Sekiya I. Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. **Stem Cells.** ;25(3):689-96. 2007
26. Mukai N, Akahori T, Komaki M, Li Q, Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe A, Kobayashi A, Yamaguchi T, Abe M, Amagasa T, Morita I. A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. **Exp Cell Res**, 314(3): 430-440, 2008
27. Chen BK, Huang CC, Chang WC, Chen YJ, Kikkawa U, Nakahama KI, Morita I, Chang WC. PP2B-mediated Dephosphorylation of c-Jun C-Terminus Regulates Phorbol Ester-induced c-Jun/Sp1 Interaction in A431 Cell. **Mol Biol Cell**, 18(3): 1118-1127, 2007
28. Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S. Central control of bone remodeling by neuromedin U. **Nat Med.** Oct;13(10):1234-40, 2007
29. Shirakawa K, Maeda S, Gotoh T, Hayashi M, Shinomiya K, Ehata S, Nishimura R, Mori M, Onozaki K, Hayashi H, Uematsu S, Akira S, Ogata E, Miyazono K, Imamura T. CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) regulates osteoblast differentiation. **Mol Cell Biol.** Aug;26(16):6105-16, 2006
30. M. Harigai, R. Koike, N. Miyasaka. Pneumocystis pneumonia in infliximab treated patients with rheumatoid Arthritis in Japan. **New Engl. J. Med.** 357:1874-1876, 2007(○)
31. S. Ochi, M. Shinohara, K. Sato, H-J. Gober, T. Koga, T. Kodama, T. Takai, N. Miyasaka, H. Takayanagi. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. **Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.** 27(104):11394-11399, 2007
32. Ayame H, Morimoto N, Akiyoshi K: Self-assembled cationic nanogels for intracellular protein delivery system. **Bioconjugate Chem.** 19:882-890,2008
33. Nomura S. M, Kondoh S, Asayama W, Asada A, Nishikawa S, Akiyoshi K: Direct preparation of giant proteo-liposomes by in vitro membrane protein synthesis. **J. Biotechnology** 133:190-195,2008
34. Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. **Cancer Res** 68:2094-105, 2008.
35. Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iidab S, Ueda R, Inazawa J: POU2AF1, an amplification target at 11q23, promotes growth of multiple myeloma cells by directly regulating expression of a B-cell maturation factor, TNFRSF17. **Oncogene** 27:63-75, 2008
36. Liu H, Lu ZG, Miki Y, Yoshida K. Protein kinase C delta induces transcription of the TP53 tumor suppressor gene by controlling death-promoting factor Btf in the apoptotic response to DNA damage. **Mol Cell Biol.** 27:8480-9491, 2007.
37. Taira N, Nihira K, Yamaguchi T, Miki Y, Yoshida K. DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage. **Mol Cell.** 25:725-738, 2007.
38. Yoshida K, Yamaguchi T, Natsume T, Kufe D, Miki Y. JNK phosphorylation of 14-3-3 proteins regulates nuclear targeting of c-Abl in the apoptotic response to DNA damage. **Nat Cell Biol.** 7:278-285, 2005.
39. Shinohara, M., Koga, T., Okamoto, K., Sakaguchi, S., Arai, K., Yasuda, H., Takai, T., Kodama, T., Morio, T., Geha, R.S., Kitamura, D., Kurosaki, T., Ellmeier, W., Takayanagi, H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. **Cell** 132, 794-806, 2008
40. Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober, H.J., Okamoto, K., Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, D.T., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P., Takayanagi, H. Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. **Science** 319:624-627, 2008
41. Sato, K., Suematsu, A., Nakashima, T., Takemoto-Kimura, S., Aoki, K., Morishita, Y., Asahara, H., Ohya, K., Yamaguchi, A., Takai, T., Kodama, T., Chatila, T. A., Bito, H., Takayanagi, H. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. **Nat Med** 12, 1410-1416, 2006
42. Koga, T., Matsui, Y., Asagiri, M., Kodama, T., de Crombrughe, B., Nakashima K. Takayanagi, H. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. **Nat Med** 11, 880-885 (2005)
43. Koga, T., Inui, M., Inoue, K., Kim, S., Suematsu, A., Kobayashi, E., Iwata, T., Ohnishi, H., Matozaki, T., Kodama, T., Taniguchi, T., Takayanagi, H., and Takai, T. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. **Nature** 428, 758-763 (2004)
44. Yi-Wen Chen, Makoto Umeda, Toshiuki Nagasawa, Yasuo Takeuchi, Yi Huang, Yoshinori Inoue, Takehisa Iwai, Yuichi Izumi, Isao Ishikawa. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, 35, 153-158, 2008
45. Washio-Oikawa K, Nakamura T, Usui M, Yoneda M, Ezura Y, Ishikawa I, Nakashima K, Yamamoto T, Noda M. Expression analysis of LacZ gene placed in the locus of Cnot7 exhibits its activity in osteoblasts in vivo and in mineralized nodules in vitro. **J Cell Biochem** 99, 538-544, 2006.



## ②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

## 【野田】

## 先端ライフワークショップ

1. 2005年6月13日 第5回ABJS国際シンポジウム“骨の関節の先端的疾患分子医科学”
2. 2006年11月6日～11月9日 “幹細胞と骨”
3. 2007年10月28日～10月31日 “幹細胞の制御と骨”

## 【萩原】

1. 07' 遺伝情報 DECODE・冬のワークショップ、新潟県湯沢、2007年1月
2. JBS バイオシンポジウム「転写研究の新しいフロンティア」2005年1月、群馬県草津町
3. 「選択的スプライシングによる多様性の創造」2004年12月、東京 Hagiwara M. Chemical Modulators of Alternative Splicing and Their Clinical Application.

## 【田上】

1. 平成19年12月2日・文京シビックホール(東京)、第11回COE国際シンポジウム 最先端技術のクリオロジーへの応用、250名(外国人 約25名)、F. J. Rooters、J. D. Scholtanus

## 【小村】

1. November 30, 2007・Bangkok, Oral Cancer Symposium 120th Anniversary between Japan-Thailand Diplomatic Relations, 60名(50名), Mutirangura A., Kozaki K., Shindoh M.

## 【春日井】

1. 2007. 10. 7-8 大阪国際会議場 Esthetic Forum Osaka 約1200名(外国人参加者約150名) Brien Lang (University of Michigan), Peter Moy (UCLA), Peter Schubach (University of Pennsylvania)
2. 2007. 3. 24-25 都市センター Pacific Osseointegration Conference 約800名(外国人参加者約100名) Franck Renouard (University of Paris), Christoph Hammerle (University of Zurich), Tord Berglundh (University of Gothenberg)

## 【宗田】

1. 第6回運動器外科セミナー 2005年3月30日 東京医科歯科大学 講演者: Darwin J. Prockop 参加人数 20名
2. 第12回運動器外科セミナー 2006年11月20日 東京医科歯科大学 講演者: Lars Engebretsen 参加人数 20名
3. 第17回運動器外科セミナー 2008年4月11日 東京医科歯科大学 講演者: A. Hari Reddi 参加人数 20名

## 【四宮】

1. 2008年2月7日(木) 東京ガーデンパレス 東京医科歯科大学整形外科シンポジウム・第13回COE国際シンポジウム 参加人数: 90名ほど(20名ほど) 招待講演者: ボローニャ大学 Mario Mercuri・ボローニャ大学 Maurilio Marcacci リーズ大学(デピュー) Graham Hugh Isaac・ウェストメッド小児病院 David Little

## 【高柳】

1. 2006年5月28日～6月2日 ギリシャ・クレタ島 1<sup>st</sup> International Conference on Osteoimmunology (第1回国際骨免疫学会議) 参加人数: 約200名(外国人180名)
2. 招待講演者: Yongwon Choi, Ph.D., University of Pennsylvania, Steven R. Goldring, M.D., Harvard Medical School, Joseph Lorenzo, M.D., University of Connecticut Health Center, Josef Penninger, Ph.D., Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)

## 【和泉】

1. 2003年4月7日・サンフランシスコ、UCSF & 東京医科歯科大学合同国際交流シンポジウム、30人(7人)、Professor Gary C. Armitage

## 2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

**SS学生支援活動実績** ①月額16万円のCOE規定上最大限の支援費を支給（学生192名）、②学生は英語による面接で半年毎に9回採用試験（再チャレンジ可）（事業推進担当者のべ54名）透明性のある適切な評価方式で優秀な上位約1割を選抜、③複数の大学院教員（事業推進担当者）によるアドバイザー一教育面接、多角的な研究指導、④グラントライティングトレーニングと“添削”で、自らの研究費獲得教育（獲得数53件/5年）、⑤シャペロン教員との緊密なハンズオン教育による育成、⑥全事業推進担当者による毎週の“総合プレゼンテーション”を158回（事業推進担当教授数のべ474人、5814人が参加、この内1580人がCOE外からも参加、28%）開催し世界のトップの本拠地の最新研究情報を教育、⑦複数の事業推進担当者の（3人以上）の活発な討論への学生参加にてサイエンスの推進の中核となる討論を中心とした教育、⑧約40%が外国人で多国籍（12カ国）の学生からなる国際的クラス（右図）、⑨1年毎の面接評価で、進捗状況の把握、複数教員による持続的かつ多面的なアドバイス（事業推進担当者数のべ84名）、⑩研究内容、発表、チャレンジ精神、論文など多角的項目で学生をインセンティブとして研究費の付与を伴う表彰を行って学生自身の積極性を引き出し（アワードシステム）（45アワード/5年）で学生に自信と能動的な研究への高揚感を与え、⑪海外での筆頭発表者としての研究発表を経済的に支援し、⑫海外著名研究者招聘講演53回（1172人参加）のみならず、学生一人30分の個別面談で人との繋がり、⑬SS学生企画に基づく招聘講演会、⑭女子学生はSSの49%で、高い女子研究者の育成率、⑮スーパースチューデント研究発表会（フォーラム）（5回）；院生自主企画、部局横断、⑯リトリート【2回】学生の発表、シャペロン教員や事業推進担当者と学生との“しゃべり場”の設定、⑰英語会話発表訓練【82回】[Tim Wright先生]⑱ゲノムフォーラム（先端講演会）25回、ナノサイエンスフォーラム（先端講演会）10回、⑲COE外の大学院生、若手研究者にも、総合プレゼンテーションや海外研究者招聘による講演会などのCOE活動を全てオープンとしSS以外の大学院生、若手研究者に波及効果。以上の如く、大学全体として広い大学院改革の先導を行う活動をこの5年間で実施した。

**B. 若手研究者（シャペロン教員）の育成** （1）育成実績【①キャリア】シャペロン教員からは11名採用した中で、国立大学の教授を含む大学教員8名（73%）、他は海外研究者等として発展した。【②研究成果】Science 2008、Cell 2008、Nature Medicine 2007、Journal of Experimental Medicine 2006、PNAS 2006、Nature 2005、PNAS 2005、Nature 2004、などに世界最先端の優れた研究を発表（シャペロンの三大誌は9件）、【③競争的外部資金獲得】5年間でシャペロンだけで総額8億7,997万4,500円（平均年1億7,599万4,900円、一人1750万円/年）を獲得、【④受賞】日本学士院学術奨励賞、日本学術振興会賞をはじめとオーストリア国際アワードやアメリカ骨代謝学会フラー・オルブライト賞【⑤指導実績】(i) SSを指導しNature Medicineに発表、(ii) 総合プレゼンテーションを55回担当、(iii) 臨床教室の研究教授の役割りを果たす、(iv) 教育が学生から高い評価【⑥シャペロン連携実績】Chaperon Forumによる連携による自律活動の研究会を開催（5回）。

（2）若手研究者（シャペロン）支援実績 ①国際発表の経済的支援 ②毎年の実績により表彰と研究費を与えてやる気を出させる。25件、③拠点内競争的研究費30件、④毎年の複数アドバイザー一面接と指導（事業推進担当者数のべ48名） ⑤SS学生の指導者として育成、論文の責任著者、⑤国際シンポジウムによる先端研究へのexposure 13回、（2681人参加）⑥拠点内グラント

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、シャペロン教員とスーパースチューデント（SS学生）制度が創設され、発展し、海外でも高く評価されたことは評価できる。多くの優秀な若手研究者が育成され、国際シンポジウムなどで活躍するなど、全体として拠点形成の目的は十分達成されたと評価できる。

人材育成面については、補助金の多くを投入して若手研究者の経済的支援、研究面の支援を行っており、多くのスーパースチューデントが学会で受賞するなど活躍している。また、シャペロン教員についても、一部が教授に昇進するなど具体的な成果が得られ、十分目的が達成されたと評価できる。

研究活動面については、歯周病、口腔がん、インプラント、細胞外マトリックスの研究など歯と骨の破壊、再生について基礎的研究は進んでいる。しかし、研究実施計画に記されている歯と骨の破壊とその再構築について、破壊の分子メカニズムを先端的ゲノム歯・骨科学で解析し、その成果を歯と骨を再構築する治療法の研究に応用することについては、一部成果が認められるが、十分とは言えず、今後の研究発展を期待する。

事業終了後の持続的展望については、事業期間において人材育成効果が上がり、硬組織疾患ゲノムセンターも設置されていることから、今後は更なる歯学と医学の共同研究・人材教育により発展が期待できる。

21世紀COEプログラム平成15年度採択拠点事後評価  
 評価結果に対する意見申立て及び対応について

意見申立ての内容	意見申立てに対する対応
<p><b>【申立て箇所】</b>            研究活動面については、歯周病、口腔がん、インプラント、細胞外マトリックスの研究など歯と骨の破壊、再生について基礎的研究は進んでいる。<u>しかし、研究実施計画に記されている歯と骨の破壊とその再構築について、破壊の分子メカニズムを先端的ゲノム歯・骨科学で解析し、その成果を歯と骨を再構築する治療法の研究に応用するまでには至っていない。</u></p> <p><b>【意見及び理由】</b>            本プログラムでの成果の一例として、顎顔面奇形、随伴腫瘍を認める難治性の先天異常症の染色体・ゲノム診断を可能とするゲノムアレイ診断マイクロアレイチップの開発と実用化を創出することができた。このことから、「歯と骨を再構築する治療法の研究に応用するまでには至っていない。」との記述は馴染まないと考えます。さらにナノレベルの修復と診断が実用化している点も同じ記述には馴染みません。</p>	<p><b>【対応】</b>            以下の通り修正する。            しかし、研究実施計画に記されている歯と骨の破壊とその再構築について、破壊の分子メカニズムを先端的ゲノム歯・骨科学で解析し、その成果を歯と骨を再構築する治療法の研究に応用することについては、<u>一部成果が認められるが、十分とは言えず、今後の研究発展を期待する。</u></p> <p><b>【理由】</b>            事業結果報告書に記載されている申立てにある内容も含めて評価した結果であり、今後の応用への研究発展を期待した指摘であるが、申立てを踏まえ、その趣旨が明確になるよう、修正した。</p>