

法人番号	77	法人名	熊本大学	学部・研究科等番号	28	学部・研究科等名	国際先端医学研究機構
------	----	-----	------	-----------	----	----------	------------

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】

国際先端医学研究機構は国際的共同研究活動の促進を最重点におき、「世界からその活動が見える研究拠点」へ発展することが期待されている。そのため、現在、中心に展開している幹細胞、エイジング、ヒトレトロウイルス、がんの4分野の基礎研究において、応用医学分野への展開と共に、海外の有力な大学及び研究期間と国際的共同研究ネットワーク形成が期待できる業績を選定した。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	代表的な研究成果 【最大3つまで】	学術的 意義	社会 的、 経済 的、 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」「社会、経済、 文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して 選定した 研究業績 番号	共同 利用等
1	8208	血液内 科学	p38 α activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress. シグナル分子p38aの造血幹細胞における役割をノックアウトマウスでの造血幹細胞移植により解析し、本分子が、MiTF転写因子を介してプリン代謝を作用させることを明らかにした。本分子を欠損させると、幹細胞分裂の立ちあがりが遅れることを見出した。	Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakai M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, Takubo K. Cell Stem Cell. 19:192-204, 2016	S S		本研究は、幹細胞研究のTop JournalであるCell Stem Cell誌 [IF 23.394]に掲載された(Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakai M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, Takubo K. Cell Stem Cell. 19: 192-204, 2016)。造血幹細胞の細胞代謝は近年、研究が進んでおり、本論文は、ストレス造血とp38aと核酸代謝を連結させた研究として高く評価される。2018年アメリカ血液学会では、須田がScientific Programで、本内容の指名講演をすることになっている。		
2	8208	血液内 科学	Regulation of hematopoietic stem cell integrity through p53 and its related factors. p53 結合分子であるASPP-1の白血病発症における役割を解析した。ASPP-1を欠損させた造血幹細胞では、幹細胞機能を有したままApoptosisが抑制されるので、一見、(正常)幹細胞が増加したように見えるが、これらの幹細胞ではDNA損傷が蓄積し、次にp53欠損が起きると主としてT細胞性腫瘍が起きる頻度の高いことを示した。	Yamashita M, Nitta E, Suda T. Annals of New York Academy of Sciences,1370: 45-54, 2016	S S		本研究は、幹細胞研究のTop JournalであるCell Stem Cell誌 [IF 23.394]に掲載された(Yamashita M, Nitta E, Suda T. Cell Stem Cell. 17(1):23-34, 2015)。近年、ヒト遺伝子解析が進展し「前白血病状態」の造血幹細胞が明らかにされつつある。本論文は、前白血病性幹細胞が、正常幹細胞に比し、いかに残存しやすいかを示した研究として評価される。この内容は、「Protection of DNA damage in hematopoietic stem cells」という内容でHematopoietic stem cells IX (Tuebingen, Germany April 23-25, 2015)で須田により口頭発表され、下記の総説として、論文発表された。 Yamashita M, Nitta E, Suda T: Regulation of hematopoietic stem cell integrity through p53 and its related factors. Annals of New York Academy of Sciences,1370: 45-54, 2016		
3	8208	血液内 科学	Pot1 maintains hematopoietic stem cell activity under stress. 染色体テロメア領域はシェルタリン分子群によってストレスから保護されている。その一つであるPot1の造血幹細胞における機能を解析した。造血幹細胞においてPot1を欠失させると、造血幹細胞においては、テロメア長の短縮はないが、テロメア損傷反応が起きて幹細胞機能が抑制されることを明らかにした。反対に、Pot1タンパクを投与すると、その回復が認められ、造血幹細胞におけるテロメアストレスの重要性を指摘した。	Hosokawa K, MacArthur BD, Matsumoto-Ikushima Y, Toyama H, Masuhiro Y, Hanazawa S, Suda T, Arai F. Nat Comm 2017 Oct 6;8(1):804. doi: 10.1038/s41467-017-00935-4	S		幹細胞におけるDNA損傷において、テロメア機能不全のモデルを示すことができた。また、Pot1タンパクを添加により、幹細胞機能を改変しうることを示した点でも斬新である。本分子の発現は、老化マウスや細胞培養において低下し、今後、幹細胞老化の研究対象としても展開できる可能性を有する。		

4	8208	血液内科学	<p>Integrin $\alpha v \beta 3$ enhances the suppressive effect of interferon-γ on hematopoietic stem cells.</p> <p>接着分子である$\alpha v \beta 3$ integrin がトロンボポエチン 存在下で幹細胞性維持において重要な役割を果たすことを以前、見出している。本研究では、$\alpha v \beta 3$ integrin が IFNγ が幹細胞性を負に制御する条件下では、逆にIFNγ の効果を促進させることによって、幹細胞性維持に関して負に働くことを見出した。さらに、$\alpha v \beta 3$ integrin による幹細胞性制御の方向性は STAT1 のリン酸化に依存していることを示した。このように、$\alpha v \beta 3$ integrin は外部から誘導される刺激に依存して、造血幹細胞活性の制御に寄与する。</p>	<p>Umemoto T, Matsuzaki Y, Shiratsuchi Y, Hashimoto M, Yoshimoto T, Nakamura-Ishizu A, Petrich B, Yamato M, Suda T. EMBO J. 36(16):2390-2403. 2017</p>	S	<p>本研究では、$\alpha v \beta 3$ integrin はその状況で最も優位に働いているシグナルを促進するブースターとして働いていることを示した。この知見は細胞接着を介した新しい造血幹細胞の制御機構を明らかにすると共に、慢性炎症によって引き起こされる骨髓抑制や貧血などの造血器疾患の機序の解明に寄与するものと考えられる。さらに、$\alpha v \beta 3$ integrin を介したシグナルの誘導とSTAT1の阻害の併用によって、より安定的な体外での造血幹細胞の維持・増殖のための新規基盤技術の構築に寄与することが期待される。</p>	
5	8208	血液内科学	<p>Reactive oxygen species and mitochondrial homeostasis as regulators of stem cell fate and function.</p> <p>主にミトコンドリアで産生される活性酸素(ROS)が、幹細胞の増殖と分化に与える効果について論述した総説である。活性酸素を制御するRedoxについても解説した。</p>	<p>Tan DQ, Suda T: Forum Review, Antioxid Redox Signal. 2017 Oct 26. doi: 10.1089/ars.2017.72.73.</p>	S	<p>須田は、主として造血幹細胞におけるROSの作用について、いくつかの重要な論文を発表してきた(Nature, 2004, Nature Medicine 2006)。それらの知見をまとめたとともに、幹細胞の糖代謝およびミトコンドリア代謝の面から考察を加えた。</p>	
6	6401	腫瘍生物学	<p>新規分子標的治療法開発を目指す白血病研究</p> <p>造血器腫瘍(白血病・リンパ腫)に対する治療成績は化学療法および造血幹細胞移植によりかなり改善されたものの依然として治癒率は50%程度である。一方で、発症分子機序に基づく分子標的治療は、ほぼ100%に迫るのかのような劇的な奏効率で治療現場を大きく変えた。本研究は、RUNX転写因子異常に起因する造血器腫瘍の分子機序の解明を行ったもので新たな分子標的治療法の開発へつながるものと考えられる。</p>	<p>Selvarajan V, Osato M, Nah SG, Yan J, Tae-Hoon C, Voon DC, Ito Y, Ham MF, Salto-Tellez M, Shimizu N, Choo SN, Fan S, Chng WJ, Ng SB. RUNX3 is oncogenic in natural killer/T-cell lymphoma and is transcriptionally regulated by MYC. Leukemia 31:2219-</p> <p>Liau WS, Tan SH, Lawton LN, Wang CQ, Feng H, Tergaonkar V, Gong Z, Osato M, Young RA, Look AT, Sanda T. Aberrant Activation of the GIMAP Enhancer by the Oncogenic TAL1 Complex Contributes to T-cell Leukemogenesis. Leukemia 31: 1798-1807, 2017</p>	S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「S」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 動物モデルや臨床サンプルを利用して発表されたこれら2報は、「S」の基準を満たしている。 (Impact Factor: 11.702, 11.702)</p>	

7	6701	分子生物学	<p>新規幹細胞特異的エンハンサーを用いた組織幹細胞研究</p> <p>独自に同定した新規幹細胞特異的エンハンサーを用いることで組織幹細胞の存在をin vitro, in vivoに関わらずリアルタイムで可視化することに成功した。これを用いることでこれまで不確かであった胃の幹細胞の存在部位を確定することができた(論文1)。また造血幹細胞のES/iPS細胞からの分化誘導条件の検討が迅速となり結果的に効率の改善をはかることができた(論文2)。</p>	<p>Matsuo J, Kimura S, Yamamura A, Koh CP, Hossain Z, Heng DL, Kohu K, Voon DCC, Hiai H, Unno M, So JBY, Zhu F, Srivastava S, Meng T, Yeoh KG, Osato M*, Ito Y* (*corresponding author). Identification of stem cells in the epithelium of the stomach corpus and antrum of mice. <i>Gastroenterology</i>,15 2:218-31, 2017</p> <p>Tsukada M, Ota Y, Wilkinson A, Osato M, Nakauchi H, Yamazaki S. In vivo generation of engraftable murine hematopoietic stem cells by Gfi1b, c-Fos and Gata2 overexpression within teratomas. <i>Stem Cell Reports</i> 9:1024-1033, 2017</p>	S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「S」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 動物モデルやES/iPS細胞を利用して発表されたこれら2報は、「S」の基準を満たしている。 (Impact Factor: 18.392, 7.338)</p>
8	6706	発生生物学	<p>Research Theme: "Systematic analysis of transcription start sites in avian development"</p> <p>Research summary: Early development cannot be studied in humans. Analysis of embryogenesis using avian models, which are phylogenetically closely related to mammals, can help us understand the complex regulatory mechanism of cell lineage specification during human development. We monitored the 3 weeks of chicken embryonic development from newly-laid egg to the point of hatching via CAGE expression profiling and revealed the first avian genome-wide set of genuine transcription start sites (TSSs) critical for differentiation and maturation from pregastrulation to hatching. By analyzing stage-specific expression profiles, we have identified enriched transcription factors responsible for lineage commitment and their corresponding regulatory modules. In addition, we reported a set of stable housekeeping genes more suitable for cross-sample normalization and calibration. Finally, we demonstrated the utility of a CAGE-based TSS dataset in developmental studies. Using the <i>Brachyury</i> gene as an example, we</p>	<p>Guojun Sheng</p> <p>This work was published in 2017. <i>PLoS Biology</i> [DOI: 10.1371/journal.pbio.2002887] [PMID: 28873399] (IF:9.8)</p>	S	<p>PLOS Biology is among the top journals in biological science field. The work is also highly regarded among avian biologists. The work described in this work was presented in invited talks in "Avian 10K Genome Workshop" in Beijing, China 2016 Oct, in "International Forum on Avian Germplasm and Genome" in Jeju, South Korea 2017 Oct, in Stowers Institute (USA; 2017 Dec) and in "Avian Model Systems 10" in Paris France 2018 June.</p>

9	6706	発生生物学	<p>Research theme: "Comparative early development of the amniotes"</p> <p>Research summary: "Amniotic vertebrates include the mammals, birds and reptiles. Early mammalian development is highly modified (derived) due to oocyte yolk reduction and placentation. In order to better understand mammalian development, we are using the avian model to perform comparative analysis and to gain insight into important mammalian processes such as pluripotency regulation, germ layer differentiation, and hematopoietic and cardiovascular system formation."</p>	<p>Guojun Sheng</p> <p>This work was resulted in the publication of two review papers and one book. They are: "Early Hematopoietic and vascular development in the chick" published in 2018 in Int. J. of Dev. Biol. 62:137-144 doi: 10.1387/ijdb.170291gs (IF: 2.0) and "Epithelial-mesenchymal transition in hematopoietic stem cell development and homeostasis" published in 2018 in J. of Biochemistry (IF: 2.4) and a book entitled "Avian and Reptilian Developmental</p>	S	<p>The book I edited has been highly downloaded (16.7K downloads as of August 2018) and are very well-regarded by developmental biologists. The two review papers were invited reviews in special issues on EMT (publication in Journal of Biochemistry, the official journal of Japanese Society of Biochemistry) and on avian development (publication in International journal of Developmental Biology).</p>		
10	8209	血液内科学	<p>骨髓線維症の病態基盤解明と新規治療標的の検証</p> <p>高齢者に多いがんの一つであり、有効な治療法がない骨髓線維症の病態を遺伝子改変マウスにおいて再現することに成功し、その解析から発症メカニズムにつながるがん遺伝子発現異常を発見、がん遺伝子の発現を抑える薬剤の治療薬としての有効性を確認し、国際的に評価の高い学術誌に発表した。</p>	<p>Sashida G. Wang C, Tomioka T, Oshima M, Aoyama K, Kanai A, Mochizuki-Kashio M, Harada H, Shimoda K, Iwama A. The loss of Ezh2 drives the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. J Exp Med. 2016; 213(8): 1459-77</p>	S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「S」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 本研究は、「S」の基準を満たしている (Impacto Factor: 11.991)。</p> <p>【社会的意義】 本研究の成果は、熊本日日新聞(2016年7月12日)にも紹介された。</p>		

11	8209	血液内科学	<p>Ezh2欠損骨髄異形成症候群モデルマウスによる病態基盤の解明</p> <p>骨髄異形成症候群(MDS)は造血幹細胞から発生するクローン性造血器腫瘍であり、造血不全を来とし、一部が急性骨髄性白血病へ移行する治療困難な疾患群である。近年の網羅的な遺伝子解析によって、TET2、EZH2などのエピゲノム制御遺伝子の変異がMDSで次々と同定された。本研究では、ポリコーン複合体2の構成因子であるEZH2によるMDSを始めとした造血器腫瘍の発症過程の分子基盤の解明と治療標的の基礎的検証を実施した。</p>	<p>Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, Matsui H, Koide S, Saraya A, Wang C, Muto T, Takane K, Kaneda A, Shimoda K, Nakaseko C, Yokote K, Iwama A. Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> 2017; 31(4): 861-871. Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene EZH2 in hematological malignancies. <i>Int J Hematol.</i> 2017; 105(1): 23-30</p>	S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「S」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 本研究のひとつであるLeukemiaの論文は、「S」の基準を満たしている(Impacto Factor: 10.023)。さらに日本血液学会学術集会(2017年、東京)での特別教育講演(演題名:骨髄異形成症候群におけるエpiジェネティック制御の破綻)の招待にも寄与している。</p>		
12	8209	血液内科学	<p>細菌感染によって誘導される造血幹細胞の機能変容メカニズム</p> <p>感染の際には末梢組織にいる免疫細胞が第一線の防御網として機能する。しかしながら近年、免疫細胞のみならず骨髄にいる造血細胞も感染に対して応答し、造血制御を行うことが明らかになりつつある。本研究では、グラム陰性細菌の構成分子であるリポ多糖(LPS)を全身投与する細菌感染モデルを用いて、造血制御における造血幹細胞に発現するToll-like receptor 4シグナルの詳細およびその下流シグナル活性化が造血幹細胞に増殖ストレスを誘導し、自己複製能を障害することを明らかにした。</p>	<p>Z. Takizawa H*, Fritsch K, Kovtonyuk LV, Saito Y, Yakkala C, Jacobs K, Ahuja AK, Lopes M, Hausmann A, Hardt WD, Gomariz A, Nombela-Arrieta C and Manz MG. Pathogen-induced TLR4-TRIF innate immune signaling in hematopoietic stem cells promotes proliferation but reduces competitive fitness. <i>Cell Stem Cell</i>, 2017 Aug 3;21(2):225-240.e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20. *correspondence.</p>	S S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「SS」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 本研究は、「SS」の基準を満たしている(Impacto Factor: 22.394)。この成果により第77回日本血液学会総会での招待講演(2015年10月金沢開催)や第38回日本骨代謝学会における特別講演(2018年7月長崎開催)に招待された。また、JSPS-USA international symposium "Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies" (2019年2月米国ハワイ開催予定)での講演も予定されている。</p>		
13	7905	医化学一般	<p>代謝制御を介した新規細胞分化制御機構の解明</p> <p>本研究では、Flcn分子が破骨前駆細胞において転写因子Tfe3の転写活性を介して酸化的リン酸化とプリン代謝を制御する事を見出した。さらにFlcnがこれらの代謝変化を介してプリン作動性シグナルを制御し、破骨細胞への分化を調整する事を解明した。また、白色脂肪においてFlcnが転写因子Pgc1aを介してパーシテリチン脂肪細胞への分化を制御する事を解明した。</p>	<p>Yan M, Audet-Walsh E, Manteghi S, Rosa Dufour C, Walker B, Baba M, St-Pierre J, Giguère V, Pause A. Chronic AMPK activation via loss of FLCN induces functional beige adipose tissue through PGC-1α/ERRα. <i>Genes & development</i> 30(9), 1034-1046, 2016</p>	S	<p>本研究業績は、下記の根拠から区分「S」に相当する。</p> <p>【学術的意義】 本研究は、「A」の基準を満たしている(Impacto Factor: 6.314, 9.413)。さらに、被引用回数が20回以上であり、当該業績が科学研究費補助金等の採択に寄与した。</p>		