

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	大阪大学	学長名	鷲田 清一	拠点番号	F19	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	フロンティアバイオデンティストリーの創生 (Origination of Frontier Biodentistry)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:歯学>(歯科医学)(口の科学)(口と歯の疾患)(歯と骨)(スーパーデンティスト)					
3. 専攻等名	歯学研究科(分子病態口腔科学専攻、統合機能口腔科学専攻、連携大学院) 人間科学研究科(人間科学専攻)					
4. 事業推進担当者	計 25 名					
ふりがなくローマ字) 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) Yoneda Toshiyuki 米田 俊之	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	生化学・歯学博士	拠点形成計画実施の統括、口の硬組織研究			
Murakami Shinya 村上 伸也	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	歯周病学・歯学博士	歯周病の病態解明と予防、新規治療法の開発			
Amano Atsuo 天野 敦雄	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	先端医療機器工学・歯学博士	歯と骨のジェノミクス、プロテオミクスと歯周病			
Kawabata Shigetada 川端 重忠	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	分子病原細菌学・歯学博士	病原微生物の口腔感染の分子解析			
Yamamoto Takashi 山本 隆	歯学研究科(分子病態口腔科学)・特任教授	人間科学・歯学博士	味覚の分子生理学、人間行動学			
Takada Kenji 高田 健治	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	歯科矯正学・歯学博士	コンピューターシミュレーションによる口の機能解析と形態回復			
Ooshima Takashi 大嶋 隆	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	小児歯科学・歯学博士	むし歯の分子細胞生物学的予防法の開発			
Kamisaki Yoshinori 上崎 善規	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	歯科薬物学・医学博士	歯の痛みと一酸化窒素(NO)			
Ebisu Shigeyuki 恵比須繁之	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	保存修復学・歯学博士	生体親和性機能的歯科用材料の開発			
Wakisaka Satoshi 脇坂 聡	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	口腔組織学・歯学博士	口の発生、形態形成の構造生物学的研究			
Shizukishi Satoshi 室石 聡(H18.4.1追加)	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	予防歯科学・歯学博士	歯周病予防と疫学			
Wada Koichiro 和田孝一郎	歯学研究科(統合機能口腔科学)・准教授	歯科薬物学・理学博士	歯周病の薬物的療法研究			
Soumura Taiji 荘村 泰治	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	歯科材料学・工学博士	生体親和性高機能人工歯科材料の開発			
(H17.4.1追加)(H19.6.27辞退) Nishimura Riko 西村 理行	歯学研究科(分子病態口腔科学)・准教授	分子生物学・歯学博士	口の硬組織の細胞内情報伝達研究			
Kogoe Mikihiko 古郷 幹彦	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	顎口腔疾患歯科学・歯学博士	口と発音、会話の制御に関する研究			
Yoshida Atsushi 吉田 篤	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	高次口腔機能学・歯学博士	口と中枢神経の相互作用研究			
Kang Youngnam 姜 英男	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	口腔生理学・歯学博士	歯の痛みの分子制御研究			
Tayasawa Satoru 豊澤 悟	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	口腔病理学・歯学博士	口の形態形成の構造学			
Michigami Toshimi 道上 敏美	歯学研究科(連携大学院)・客員教授	環境代謝学・医学博士	口の硬組織の代謝研究			
Saitoh Masahiro 齋藤 正寛(H19.4.1追加)	歯学研究科(分子病態口腔科学)・講師	生化学・歯学博士	歯の発生と形態形成			
Hamada Shigeyuki 浜田 茂幸(H17.3.31辞退)	歯学研究科(分子病態口腔科学)・教授	分子病原細菌学・歯学博士	病原微生物の口腔感染の分子解析			
Takahashi Junzo 高橋 純造(H17.3.31辞退)	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	歯科材料学・歯学博士	生体親和性高機能人工歯科材料の開発			
Nokubi Takashi 野首 孝祠(H18.3.31辞退)	歯学研究科(統合機能口腔科学)・教授	有床義歯学・歯学博士	口の美的、機能的回復に関する研究			
Harada Hidemitsu 原田 英光(H18.2.28辞退)	歯学研究科(分子病態口腔科学)・准教授	口腔発生学・歯学博士	歯の再生の分子メカニズムと誘導			
Nakagawa Ichiro 中川 一路 (H17.4.1追加、H18.3.31辞退)	歯学研究科(分子病態口腔科学)・講師	分子病原細菌学・歯学博士	口の病原細菌の病原因子と宿主応答の解析			
5. 交付経費(単位:千円) 千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	合 計
交付金額(千円)	100,000	137,500	142,200	133,400 (13,340)	130,000 (13,000)	643,100

6. 拠点形成の目的

本拠点は、従来の歯科医療における人工物による機能・構造の回復への過剰な依存から脱皮し、生物科学、医学、人間科学、食品科学、工学等にまたがる幅広い学問分野を融合させることにより、「口(くち)」のバイオサイエンス(バイオデンティストリー:BD)の研究・教育の世界的拠点を打ち立て、創造性の高い歯科医学研究の遂行と、卓越した研究者と将来を担う若手研究者の輩出を目的とした。更に生物科学に基づいた世界最高水準の歯科医学を構築し、それを基盤とする高度で患者に優しい歯科医療を開拓することも目指した。

拠点形成への戦略は、多様な角度から「口(くち)」のバイオデンティストリーを展開することにより、よりよく“いきる、たべる、くらす”の実現と地域の活性化に貢献することを目的とし、次の7つの領域において教育・研究活動を展開し包括的に「口」を科学することであった。

1. 歯槽骨破壊・形成のメカニズムと制御
2. 「口」の感染と宿主応答
3. 歯周病の制御
4. むし歯のメカニズムと制御
5. 歯の発生、形成と再生
6. 「口」の機能、構造と「美」の回復
7. 「口」に特有の歯痛、味覚のメカニズム

7. 研究実施計画

「口」の生物科学を深化させ、疾患の予防、治療に直結するトランスレーショナルなバイオデンティストリー(BD)研究を展開するため、以下の5項目を研究目標と定め、「口」のバイオサイエンスに立脚する、トランスレーショナルな研究を展開する。

① 複合的歯周病研究

歯周病は、口腔内微生物増殖、免疫細胞応答、破骨細胞による骨破壊、骨芽細胞による骨形成の低下を経て歯槽骨の破壊、歯牙の脱落へと終焉する複合的生活習慣病である。これらの過程に関与するサイトカイン、プロテアーゼ、シグナル分子、転写因子を探索し、多様な要因が絡み合う歯周病を統括的にコントロールするマスター分子の同定を試みる。次いでこのマスター分子の歯、歯周組織、骨に対する作用機構を、アデノウイルスなどによる遺伝子導入を用いる細胞生物学的研究、ならびに遺伝子改変マウスの作製により検討する。同時に、既存の遺伝子改変マウスを応用した歯周病モデルを確立する。この歯周病動物モデルおよび大動物を用いて、薬物学的アプローチによる歯槽骨破壊の予防と抑制、また破壊された歯槽骨の再生を試みる。これらの研究成果を統合し、歯周病患者への応用をめざす。

② 口腔微生物感染とむし歯、歯周病予防

ヒトの口腔・咽頭の粘膜や歯面には一大微生物フローラが形成されている。むし歯や歯周病は、歯面や歯肉溝における特定の病原細菌の過増殖によるフローラの攪乱が原因となっている。本プロジェクトでは微生物ジェノミクスにより、むし歯や歯周病原因菌群の宿主やフローラに為害作用を発揮する機能遺伝子を明らかにする。また、歯槽骨の破壊を誘導する細菌因子を特定する。これらの成果を再生医療や局所ワクチンの開発に活かし予防・治療に役立て、むし歯、歯周病の撲滅をめざす。

口腔粘膜・咽頭を介して感染するA群レンサ球菌(GAS)は時に致死率の極めて高い劇症型GAS感染をおこす。口腔関連領域におけるGASによる劇症型感染症の発病メカニズムを追求し、併せて経口ワクチンの開発をめざす。

③ 歯のでき方、作られ方と再生

歯が発生、形成される過程において発現される遺伝子、タンパクなどのプロファイルをジェノミクス、プ

ロテオミクス、バイオインフォーマティクスを駆使して網羅的に解析し、歯の形成の鍵を握る候補分子の同定を試みる。また遺伝子改変マウスを用いてその分子の重要性を確かめる。これらの研究成果を指針とし、歯の再生研究に導入する。また、歯と同様の機序で形成される他臓器の再生医学へも貴重な知見を提供する。

④ 「はなす、かむ」機能と「口」の美の回復

「口」の構造あるいは機能が損なわれた場合、人工物を使ったアートの手段による回復が図れる点が歯科医療の大きな特徴であり、この特徴を科学的根拠に基づき、さらに効率よく生かすことが求められる。そこで、「顔、口」の形態と機能の情報をコンピュータシミュレーションによりデジタル化し、治療方法の選択、治療結果の予知が可能なシステムを整備し、オーダーメイドで「顔、口」の形態、機能と美の回復をめざす。

⑤ 「口」特有の感覚：歯痛と味覚

歯の痛みのメカニズムを、発痛物質、その受容体および活性化される細胞内シグナル経路と転写因子の同定を中心に検討する。特に、炎症誘発と痛みの刺激伝導における一酸化窒素(NO)の役割を詳細に検討し、新たな視点から歯の痛みを解析する。これらの研究を通じて、歯の痛みに対して効果的な鎮痛剤の開発を産学連携で進める。

よりよく“たべる”ために味覚研究は必須である。味覚の末梢機序研究として、「うまみ、酸味」などに関与する受容体とその情報伝達経路を解析する。また、味覚の中核機序研究として、「おいしさ・まずさ」、「好き・嫌い」などの味覚情報によって誘発される食行動に関連する人間科学的研究を推進し、味覚異常を訴える患者の治療に役立て、QOLの改善に結びつける。

8. 教育実施計画

教育の基本理念

21世紀の「いきる」、「たべる」、「くらす」を支えるバイオデンティストリー（BD）を共通のキーワードとして、「口」の構造、機能と疾患を科学し、国民の「口」の保健の向上に寄与できる卓越した研究者を育成する。

「口」における生命現象の理解を分子レベルにまで深化できる能力を身につけ、かつ地球的な広がりをもって活躍できる高度の研究能力をもったBD研究者の創出をめざす。具体的には次の計画を行う。

1. 「口」の構造、機能と疾患を科学し、「口」の健康向上に寄与する卓越した国際的バイオデンティストリー（BD）研究者を育成する。
2. 一連のシリーズよりなる「BD特論」の導入により大学院生の研究・実験能力を短期間に高める。
3. 大学院生に世界的レベルの先端研究に英語環境下で接する機会を提供する。
4. 先端のライフサイエンスを理解する臨床歯科医スーパーデンティストの育成を図る。
5. プレドク制度を導入し、優れたBD大学院生を支援すると共に海外武者修行留学の機会を与える。
6. BD特別研究員を国内外より公募し、拠点プロジェクト研究の加速度的推進を図る。
7. 「BDオープンセミナー」、「BDシンポジウム」、「国際BDカンファレンス」を公開で開催する。

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

総合自己評価：目的は十分達成した。

我が国唯一の歯学研究科単独の21世紀COEプログラム拠点であるとの自覚のもと、生命維持に必須であり、多彩な機能をもつ「くち」を対象とし、従来の削る、詰める、かぶせる、抜くといったアートの側面だけが重視されてきた歯科医療に対して、「くち」を分子細胞生物学的レベルで把握、理解する先端生命歯科医学、“フロンティアバイオデンティストリー(FBD)”の教育研究を主体とする拠点形成に取り組んできた。概ね当初計画に沿った事業を展開した結果、当初予定を大きく上回る実績が得られ、プロジェクトの目標である先端基礎歯科医学の国内拠点の形成が十分達成された。

拠点形成を示す客観的事実として、次の3点が挙げられる。

1. 2000-2004年、阪大歯学研究科の歯学関連論文業績は世界一であった。

Thomson Scientific社の調査方式に基づいた算出により、この5年間に本拠点から国際学術雑誌に発表された歯学関連論文数はUCLA、ミシガン大学などの米国トップレベルの歯学教育研究機関を抑えて世界最高であることが判明した。

2. 2006年の合計Impact Factorがハーバード大・歯学研究科を上回る。

2006年にNewsweek誌が行った世界の大学のランク付けではハーバード大学は世界No.1の評価を受けており、大阪大学は46位に甘んじている。ハーバード大学の歯学研究科は2004年より卓越した研究スタッフを招聘し急激に研究活動の強化を果たし、2006年には全米トップレベルまで躍進した。しかし、同年のハーバード大学歯学部と本拠点の研究業績を比較すると、生命科学全ての領域における論文業績はハーバード大学に比肩するものであった(Total Impact Factor: ハーバード大(歯): 476.735、大阪大学(歯): 557.517)。

3. 国内外の専門家による高い評価

毎年行った国内外の専門家による客観的外部評価において、「人材育成、学術論文の質、量とも

に他の歯学研究機関を大きく引き離し、その卓越した成果は世界的にも類を見ない」との卓越した評価を得た。

これらの客観的事実は、米国先導・日本追従が一般的であるサイエンスの世界において、歯科医学においては日本先導の状況が生み出されつつあることを意味しており、本拠点の21世紀COE事業が極めて成功裡に推移したことを明確に示している。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

将来の歯科医学の教育・研究・臨床の担い手として、スーパーデンティスト(SD)、すなわち「FBDを理解し、分子細胞生物学的視点に立った技術革新により歯科医療へのフィードバックを図れる高度専門職業人」の育成を図り、次の成果を上げた。

- 歯科研修医の制度化により臨床歯学志向となっている大学院生に、FBD特論の集中講義を通して先端生命歯科医学研究の面白さ、重要性を再教育認識させ意識改革を図ると同時に、研究に必要な基本的実験手技やプレゼンテーションの方法などを会得させた。
- 大学院生を競争的にCOE RAとして採用し、研究に専念できるよう支援した。さらに大学院生の学位研究が順調に進展するよう、直接の指導者と事業推進担当者を交えて教育的ディベートを頻回に行った。また、海外での国際学会発表を積極的に促すために、競争的に旅費を支給し、国際的感覚を養った。
- 優れた研究成果を上げ、研究の継続を希望する大学院卒業生を競争的にCOEポスドクとして採用し、SD候補者として支援、育成した。
- 著名外国人研究者を招聘し、SD候補者やCOEポスドクを中心とした若手研究者の成果発表を英語で行い、英語でのプレゼンテーションやディスカッションを物おじせずに行え、国際的に活躍できる研究者育成を行った。さらに本拠点が主催した国際シンポジウムにおいて若手研究者による発表の場を積極的に設けることにより、若手研究者に国際的活動の機会を与えた。その結果、2名のSD認定若手研究者と数名のSD候補者が誕生した。
- COEポスドクが日本学術振興会特別研究員、海外留学、教員などに採用され、COE活動内容の正当性、妥当性が示された。

本拠点で生まれたSD育成システムは今後も量的にさらに強化され、我が国における先端生命歯科学の普及とレベルアップを図ると共に、育成さらえた人材が世界の歯学教育研究における我が国の認知度、地位および影響力を高めると確信している。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

歯科医学全般を網羅する5つのFBD研究プロジェクト、①組織再生、②感染制御、③歯の形成、④話す・咬む、⑤味と痛み、を推進し、以下の良好な成果を得た。

① 組織再生

歯周組織再生に向け、積極的な研究展開を行った。主な成果としては、歯槽骨を再生する成長因子製剤の臨床治験を終えて良好な結果を得た。また、ヒト脂肪幹細胞を用いた歯周組織再生療法の開発においても良好な基礎研究データが得られた。さらに、歯根膜の再生を目指した研究に置いては、ヒト歯根膜の網羅的遺伝子データベースを完成させた。唾液腺の再生を念頭に置いた研究の成果は世界トップジャーナルのひとつに掲載された。

② 感染制御

分子生物学・細胞生物学的手法を駆使し、歯周病の病因論に多彩な解析を加えた。特に口腔粘膜上皮細胞に感染・侵入した病原微生物のオートファジー（自食作用）による排除を明らかにした成果は世界トップジャーナルのひとつに掲載された。さらに、う蝕予防材の商品化も果たし、トランスレーショナルリサーチにも成果を上げた。

③ 歯の形成

歯胚の再構成マウスモデルの構築や、歯根の形成の分子メカニズムの解析が進み、歯の再生に向けて着実な研究の進捗が得られた。

④ 話す・咬む

歯学臨床の中核を成す領域であり、歯科医学の更なる進歩に貢献する高いレベルの基礎・臨床研究が積極的に展開された。主な成果のひとつは、触力覚デバイスを用いて、インプラント手術など歯科治療の触覚を仮想実体感できるシミュレータシステムを開発したことである。本研究は平成19年度文部科学省現代的教育ニーズ取組支援プログラム（現代

GP)に採択された。

⑤ 味と痛み

味を評価する脳の仕組みはこれまで十分な知見が得られていなかった。本COEプロジェクトでは、おいしさと脳を結ぶ経路と神経伝達物質を明らかにし、味の科学に大きな進歩を刻んだ。また、骨の痛みのメカニズムの解明に大きな寄与を果たした。

⑥ 産学連携

研究活動を通じて産学連携を積極的に推進し、企業との共同研究、起業活動、特許申請、研究助成、受託研究において実績を築いた。

これらの成果は、新しい「くち」の科学の基盤をなすもので、今後のトランスレーショナルリサーチを経て、21世紀の新しい歯科医療の確立に貢献すると期待される。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

大阪大学内では生命科学・生命工学研究機構の一員として部局横断的に教育研究活動を展開し、本学の生命系研究における次世代の人材育成だけでなく、大阪大学臨床医工学教育研究融合センターグローバルCOE、ならびに医学研究科21世紀COEの研究グループとの共同研究を通して、学内連携を強めた。

部局内においては本COE事業の展開により、拠点リーダーを中心とした事業推進担当者相互、さらに歯学研究科構成員の有機的な連携が図られ、活発な研究活動が展開される組織が構築された。良好な有機的連携の具体的事例を次に示す。

① 大学院カリキュラム実質化のための改革

米田拠点リーダー（現・歯学研究科長）の強いリーダーシップと事業推進担当者全員の相互協力により、本COE事業により開始されたスーパーデンティスト（SD）の育成は、本事業終了後も継続し行われている。平成20年度4月より大学院カリキュラムが大幅かつ斬新に改革され、歯学研究科構成員総員が汗を流している。新大学院教育プログラムにより、今後我々は、世界に通用するグローバルSD候補者を育成することに邁進する。この改革は、COE事業推進担当者相互の強固な有機的連携無くしてはなし得なかった。この斬新なカリキュラムは次の新規プログラムで構成されている。

- 1) 国際連携大学院プログラム：グローバルSD候補者の育成のために、米・英・アジアの主要大学と連携大学院カリキュラムを実施。
- 2) トランスレーショナルスキルアッププログラム：「研究成果をトランスレーショナルリサーチへと繋げる能力」を涵養するために、①専門的臨床知識の深化、②科学的根拠(EBM)に基づく医療実践の論理的態度の涵養、③診断スキルと治療スキルの習得、を目指したプログラムを実施。
- 3) グローバルSD育成プログラム：学問横断型の疾患別グローバルSD育成プログラムを実施する。3つのプログラム、① くちの感染マネージメント、② くちの生命シミュレーション、③ くちの成育サポート において臨床・基礎融合教育6コースを実施。
- 4) 経験学習サブコース：演習・実習として4つのサブコース：①バイオメディカルインフォマティクス、②バイオマテリアル、③高度診断治療工学、④分子イメージング を実施。

②口腔科学フロンティアセンター有機活性化

COE事業の開始と共に研究科内に組織した口腔科学フロンティアセンターは、事業推進担当者相互の有機的連携が強固に機能し、学際的・融合的な組織として一層の進化を遂げた。その結果、未来型歯科医学研究を展開する歯学研究拠点として、世界最高水準の良質な医療を展開する次世代の卓越した歯科医療人の機能的・融合的な研究教育体制が構築されている。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

前述のように、COE事業によって本拠点は世界最高レベルの歯学研究拠点へと進化した。これまでの活動成果、そして今後推進、展開された先端生命歯学教育研究活動は、歯学教育研究においては“日本が世界を先導する事実”を国民に立証できる絶好の事例になると確信している。

6) 国内外に向けた情報発信

COE事業においては、国内外への情報発信のために様々な試みがなされた。COE国際オープンシンポジウム、COE特別セミナー、COE・FBDサイエンスクラブの開催に加え、大阪市民に情報発信するCOEオープンフォーラムを頻繁に実施し、密度の濃い情報発信に努めた。これらの活動は、国際的センスに富み、先端生命歯学研究を理解、流布、実践できるSDの輩出に大きく貢献した。

7) 拠点形成費等補助金の使途について

次世代の歯科医学を担う“人財”育成に重点を置いた補助金の使用を意図し、有効に活用した。

②今後の展望

- 本拠点は世界最高水準の歯科医学・医療情報の発信センターとして機能し、欧米先導の図式からの脱却をめざす我が国のバイオサイエンス界の先鞭をつけ、バイオデンティストリー領域では日本先導の事実を国民に示し、歯科医療において実証する。
- 歯や顎骨などの「くち」の硬組織、ならびに歯周組織の再生医療がより現実的となる。
- 歯周病とむし歯に関する予防・治療法が刷新され、「くち」の組織の免疫学および生物学的メカニズムに立脚する効果的な予防法、治療法が開発される。
- 「話す、かむ、味わう」機能が、生物学的および人間科学的に解明される。
- 生体親和性高機能材料の開発により、口のリハビリテーションの完成度が高まる。
- 大学院生に対する教育システム、プログラムが刷新、整備され、歯学研究科本来の研究教育体制、環境が整備、強化される。

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)

我が国に世界最高水準の歯科医学・医療情報の研究拠点が形成され、欧米先導・日本追従ではなく、日本先導・欧米追従のバイオサイエンス領域が構築されたことは、特筆すべき成果である。

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	大阪大学	拠点番号	F-19
拠点のプログラム名称	フロンティアバイオデンティストリーの創生		
<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</p> <p>※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</p> <p>波下線（<u> </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>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> <p>1) Nakao K, Morita R, Saji Y, Ishida K, Tomita Y, Ogawa M, Saito M, Tomooka Y, Tsuji T: The development of a bioengineered organ germ method. <i>Nature Methods</i> 4:227-230, 2007.</p> <p>2) Fischbach C, Chen R, Matsumoto T, Schmelzle T, Brugge JS, Polverini PJ, Mooney DJ: Engineering tumors with 3D scaffolds. <i>Nature Methods</i> 4:850-855, 2007.</p> <p>3) Hayashibara T, Hiraga T, Ooshima T, Yoneda T. Phosphate deprivation inhibits osteoclast differentiation and function. <i>J Bone Miner Res</i> 22:1743-1751, 2007.</p> <p>4) Kawai S, <u>Yamauchi M</u>, Wakisaka S, Ooshima T, Amano A: Zinc-finger transcription factor Oddskipped related 2 is one of the regulators in osteoblast proliferation and bone formation. <i>J Bone Miner Res</i> 22:1362-1372, 2007.</p> <p>5) Kataoka K, Fujihashi K, <u>Sekine S</u>, Fukuiwa T, Kobayashi R, Suzuki H, Nagata H, Takatsu K, Shizukuishi S, McGhee JR, Fujihashi K: Nasal cholera toxin elicits IL-5 and IL-5 receptor a chain expressing B-1aB cells for innate mucosal IgA antibody responses. <i>J Immunol</i> 178:6058-6065, 2007.</p> <p>6) Yasoshima Y, Sako N, Senba E, Yamamoto T: Acute suppression, but not chronic genetic deficiency, of c-fos gene expression impairs long-term memory in aversive taste learning. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 103:7106-7111, 2006.</p> <p>7) Yokohama-Tamaki T, Ohshima H, Fujiwara N, Takada Y, <u>Ichimori Y</u>, Wakisaka S, Ouchi H, Harada H: Cessation of Fgf10 signaling, resulting in defective dental epithelium stem cell compartment, leads to the transition from crown to root formation. <i>Development</i> 133:1359-1366, 2006.</p> <p>8) Kuboniwa M, Tribble GD, James CE, Kilic AO, Tao L, Herzberg MC, Shizukuishi S, Lamont RJ: <i>Streptococcus gordonii</i> utilizes several distinct gene functions to recruit <i>Porphyromonas gingivalis</i> into a mixed community. <i>Mol Microbiol</i> 60:121-139, 2006.</p> <p>9) Ikeda F, Nishimura R, <u>Matsubara T</u>, Hata K, Reddy SV, Yoneda T. Activation of NFAT signal in vivo leads to osteopenia associated with increased osteoclastogenesis and bone resorbing activity. <i>J Immunol</i> 177:2384-2390, 2006.</p> <p>10) Wada K, <u>Arita M</u>, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Kamisaki Y, Serhan CN: Leukotriene B4 and lipoxin A4 are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation. <i>FASEB J</i> 20:1785-1792, 2006.</p> <p>11) Terao Y, <u>Yamaguchi M</u>, Hamada S, Kawabata S: Multifunctional glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase of <i>Streptococcus pyogenes</i> is essential for evasion from neutrophils. <i>J Biol Chem</i>, 281, 14215-14223, 2006.</p> <p>12) Miyoshi Y, Santo Y, Tachikawa K, Namba N, Hirai H, Mushiake S, Nakajima S, Michigami T, Ozono, K: Lack of puberty despite elevated estradiol in a 46,XY phenotypic female with Frasier syndrome. <i>Endocrine J</i> 53:371-376, 2006.</p> <p>13) Itoh S, <u>Udagawa N</u>, Takahashi N, Yoshitake F, Narita H, Ebisu S, Ishihara K: A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. <i>Bone</i> 39:505-512, 2006.</p> <p>14) Ueda K, <u>Ichimori Y</u>, <u>Okada H</u>, Honma S, Wakisaka S: Immunolocalization of SNARE proteins in both type II and type III cells of rat tastebuds. <i>Arch Histol Cytol</i> 69:289-296, 2006.</p>			

- 15) Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, Yamada S, Takedachi M, Terakura M, Hashikawa T, Murakami S: Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol* 203:557-563, 2005.
- 16) Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsushashi N, Wolfe MM, Nakajima A, Saubermann LJ: Peroxisome proliferators activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 65:2251-2259, 2005.
- 17) Ojima M, Takeda M, Yoshioka H, Nomura M, Tanaka N, Kato T, Shizukuishi S, Amano A: Relationship of periodontal bacterium genotypic variations with periodontitis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 28:433-434, 2005.
- 18) Kuramoto A, Imazato S, Walls AWG, Ebisu, S: Inhibition of progression of root caries by an antibacterial adhesive. *J Dent Res* 84:89-93, 2005.
- 19) Matsumoto M, Tsuji M, Sasaki H, Fujita K, Nomura R, Nakano K, Shintani S, Ooshima T: Cariogenicity of the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* in rats. *Caries Res* 39:479-483, 2005.
- 20) Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, Yamamoto A, Yamaguchi H, Kamimoto T, Nara A, Funao J, Nakata M, Tsuda K, Hamada S, Yoshimori T: Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science* 306:1037-1040, 2004.
- 21) Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T, Tanaka S, Inoue J, Reddy S, Hata K, Yamashita K, Hiraga T, Watanabe T, Kukita T, Yoshioka K, Rao A, Yoneda T. Critical roles of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. *J Clin Invest* 114:475-484, 2004.
- 22) Mori Y, Shimizu N, Dallas M, Niewolna M, Story B, Williams PJ, Mundy GR, Yoneda T: Anti- $\alpha 4$ integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated with osteoclastic osteolysis. *Blood* 104:2149-2154, 2004.
- 23) Kang Y, Notomi T, Saito M, Zhang W, Shigemoto R: Bidirectional interactions between h-channels and $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumps in mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurosci* 24:3694-3702, 2004.
- 24) Hashikawa T, Hooker SW, Maj JG, Knott-Craig CJ, Takedachi M, Murakami S, Thompson LF: Regulation of adenosine receptor engagement by ecto-adenosine deaminase. *FASEB J* 18:131-133, 2004
- 25) Nakagawa I, Nakata M, Kawabata S, Hamada S: Transcriptome analysis and gene expression profiles of early apoptosis related genes in *Streptococcus pyogenes*-infected epithelial cells. *Cell Microbiol*, 6:939-952, 2004.
- 26) Okamoto S, Kawabata S, Nakagawa I, Goto T, Sano K, Okuno Y, Hamada S: Influenza A virus-infected hosts boost the outbreak of invasive group A *Streptococcus* infections in mice. *J Virol* 77:4104-4112, 2004.
- 27) Toyosawa S, Tomita Y, Kishino M, Hashimoto J, Ueda T, Tsujimura T, Aozasa K, Ijuhin N, Komori T: Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia. *Mod Pathol* 17:573-578, 2004.
- 28) Sakai T, Larsen M, Yamada KM: Fibronectin requirement in branching morphogenesis. *Nature* 423:876-81, 2003
- 29) Bae YC, Kim JP, Choi BJ, Park KP, Choi MK, Moritani M, Yoshida A, Shigenaga Y: Synaptic organization of tooth pulp afferent terminals in the rat trigeminal sensory nuclei. *J Comp Neurol* 463:13-24, 2003.
- 30) Ugawa S, Yamamoto T, Ueda T, Ishida Y, Inagaki A, Nishigaki M, Shimada S: Amiloride-insensitive currents of the acid-sensing ion channel-2a (ASIC2a)/ASIC2b heteromeric sour-taste receptor channel. *J Neurosci* 23, 3616-3622, 2003.
- 31) Irie Y, Saeki M, Kamisaki Y, Martin E, Murad F: Histone H1.2 is a substrate for denitrase, an activity that reduces nitrotyrosine immunoreactivity in proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5634-5639, 2003.

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))

- 1) 2008 Feb 1-2nd・千里阪急ホテル(大阪)
Japan-Korea International Symposium
「Organization of Frontier BioDentistry Network」
参加人数:120人(うち外国人参加者数:20人)
主な招待講演者:Yonsei大学 Prof. Jung H. S., Seoul大学 Prof. Ryou H. M.
Kyungpook大学 Prof. Bae Y. C.
- 2) 2007 Nov 28th・カリフォルニア大学サンフランシスコ校(USA)
Osaka University-UCSF Joint Symposium
「The Cutting Edge of BioDentistry」
参加人数:100人(うち外国人参加者数:90人)
主な招待講演者:California大学 San Francisco校
Prof. Kao R. T., Prof. Loomer P. M., Prof. Kramer R.
- 3) 2006 Dec 15th・千里阪急ホテル(大阪)
COEオープンシンポジウム:
「Frontier Science of Oral Sensation: Pain and Taste」
参加人数:150人(うち外国人参加者数:5人)
主な招待講演者:Tennessee大学 Prof. Nosrat C., Kyungpook大学 Prof. Ahn D. K.
兵庫医科大学 Prof. Sakagami M.
- 4) 2006 Dec 4-5th・サンディエゴ(USA)
2006 Osaka University Forum
「Frontier of Biomedical Research and Beyond」
参加人数:200人(うち外国人参加者数:160人)
主な招待講演者:California大学San Diego校 Prof. Shattil S. J., Prof. Karin M.
California大学 San Francisco校 Prof. Derynck R.
- 5) 2005 Oct 14th・慶北大学歯学研究科(韓国)
Kyungpook University-Osaka University Interbational
「Current Topics on Frontier BioDentistry」,
参加人数:120人(うち外国人参加者数:100人)
主な招待講演者:Kyungpook大学
Prof. Choi J. Y., Prof. Ryou H. M., Prof. Moon C.
- 6) 2005 Dec 3rd・大阪大学中之島センター(大阪)
COEオープンシンポジウム:
「Frontier Science of Bacteria and Host Standoff」,
参加人数:150人(うち外国人参加者数:5人)
主な招待講演者:Aarhus大学・細菌免疫学研究所 Prof. Kilian M.
- 7) 2004 Dec 3-4th・千里阪急ホテル(大阪)
COEオープンシンポジウム:
「Frontier Science of Bone Biology and Periodontal Diseases」,
参加人数:200人(うち外国人参加者数:10人)
主な招待講演者:Washington大学医学部病理学 Prof. Teitelbaum S.
Forsyth研究所生物学 Prof. Yelick P. C.

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

(1) 若手研究者 研究費助成プログラム

COEプログラム開始と共に若手研究者から研究課題を公募し、研究計画ならびに研究実績をもとに助成対象者を選抜した。COEポスドクの研究課題は、2ヶ年目となる2004年度より採択を開始し、4ヶ年目と最終年度には12課題を採択した。すなわち本事業により、自立的に研究を展開する若手研究者の育成がなされたことが示されている。なお、下記実績の（ ）内は、21世紀COEプログラムで採用したポスドク等の件数を表す。

実績：2003年度 24課題（0）、2004年度 28課題（3）、2005年度 24課題（7）、2006年度 12課題（12）、2007年度 27課題（14）。

(2) COE FBDサイエンスクラブ

大学院生ならびにCOEポスドク等の若手研究者を対象とし、歯学研究領域における広範な知識を統合的に理解することを目的として開催した。講演者は、各分野で最先端の研究活動を遂行する研究者から決定した。

そのため、COEプログラム開始3カ年目前期までは、本事業推進担当者から選抜した。しかしながら、事業開始3カ年目後期からは、COEポスドクから講演者を選出し、COEプログラムにおける教育的成果が認められた。なお、下記実績の（ ）内は、21世紀COEプログラムによりポスドク等の件数を表す。

実績：2003年度 2課題（0）、2004年度 10課題（0）、2005年度 11課題（7）。

(3) COE特別セミナー

大学院生ならびにCOEポスドク等の若手研究者が、国際的な研究感覚を身につけるために、主として国外の大学教員によるセミナーを開催した。講演後の討論会では、参加した大学院生が自身の研究内容を題材とし、プレゼンテーションを行った。このセミナーにより、国際学会での研究成果発表のトレーニングを行った。

実績：2003年度 7回開催、2004年度 5回開催、2005年度 3回開催、2006年度 7回開催、2007年度 8回開催。

(4) COEリサーチアシスタント（RA）助成プログラムおよびプロジェクト討論会

COE事業開始年度より、大学院生の研究環境ならびに研究意欲向上を目的としてRA助成費交付を開始した。各年度末にRA研究プロジェクト討論会を開催し、拠点リーダーおよび事業推進担当者による質疑ならびに研究計画の改善提案がなされた。このプログラムでは英語による討論会も実施され、国際性の養成にも寄与した。

実績：2003年度 74人採択、2004年度 20人採択、2005年度 23人採択、2006年度 26人採択、2007年度 14人採択。

(5) 大学院海外研究成果発表助成プログラム

COEプログラム開始と共に研究課題を開始し、十分な研究進捗を果たした大学院生（COE RAを含む）が、筆頭演者として国際学会発表を行うことを奨励するために、書類選考により助成対象者を選抜した。4ヶ年目となる2006年度より公募を行い、成果発表の内容等に関しては、COEニュースレターにて学内外に公表した。

実績：2006年度 10名、2007年度 11名。

(6) COEスーパーデンティスト育成プログラム外部評価委員会

COE拠点形成の柱のひとつである人材育成の一環として、歯科臨床ならびに科学研究の両分野で国際的に活躍するスーパーデンティスト育成事業を行った。COE4カ年目と最終年に、海外研究者から構成される外部評価委員会を設置し、本事業に従事する若手研究者による英語の口頭発表会ならびに討論会を実施し、2名のスーパーデンティスト最終候補者を選出した。

実績：2006年度 1回開催、2007年度 1回開催。

(7) COEキャリアパス事業

拠点形成開始年度より、大学院生からRA候補者を採択した。また、大学院修了者からCOEポスドクを選抜した。その後の更なる人材育成コースとして、COE特任研究員ならびにCOE特任助手を設置し、上記（1）～（6）の取り組みに参加させ教育した。本キャリアパス事業から、大学常勤教員として6名が採用された。

実績：助教5名採用、講師1名採用。

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)

設定された目的は概ね達成された

(コメント)

生物科学、医学、人間科学、食品科学、工学などにまたがる幅広い分野を融合させ、創造性の高い歯科医学研究の達成と研究者の育成を目的とした拠点形成であり、本事業期間の活動により、歯学関連論文数は多く、レベルも高くなっており、評価できる。しかし、これらの論文内容は事業結果報告書に記載されておらず、本事業との関係が不明確で、幅広い分野の融合も明確でない。

人材育成面については、先端のライフサイエンスを理解する臨床歯科医「スーパーデンティスト（SD）」の育成を大きな目標としており、最終的にSDは2名認定され、候補者の育成を含め一応成果は得られていると見受けられる。しかし、認定されたSDの具体的な定義や資格は明確でなく、SDの認定が2名である理由や意義についても説明が不足している。

研究活動面については、5つのプロジェクトが推進され成果が得られているが、当初の5項目の研究目標がどのように達成されたのか明確にされておらず、例えば歯槽骨の破壊・形成に関与するマスター分子の同定、口腔病原細菌の細胞侵入と細胞死に関与する遺伝子の検索と同定、口の発生をつかさどる細胞の同定、培養などについて、事業結果報告書に記載はなく、研究の達成状況は不明確である。

事業終了後の展望については、本拠点は歯学の発展に極めて重要であり、研究面は基礎的研究が進んでおり、また、中間評価以降は人材育成に力を入れ効果は上がってきていることから、今後はさらに発展し、大きな役割を果たすことを期待する。