

**“未来の生態系” 天然二酸化炭素噴出地を利用した
植物の高二酸化炭素適応の研究**

ひこさか こうき
彦坂 幸毅

(東北大学・大学院生命科学研究科・准教授)

【研究の概要等】

化石燃料の大量消費により大気 CO₂ 濃度は現在急激に増加している。植物は生物圏における唯一の CO₂ 吸収者であり、その高 CO₂ 応答について多くの研究が行われてきた。しかし、これらの研究で使用されてきた植物は現在の環境に適応した植物である。将来の高 CO₂ 環境では、現在と違った自然選択により、現生植物とは異なる遺伝型が進化する可能性を想起できる。本研究は、将来の高 CO₂ 環境においてどのような植物が出現（進化）するのかを予測することを目的とする。そのため、高 CO₂ 環境に適応していることが期待される天然 CO₂ 噴出地周辺の植物の生理生態的および集団遺伝学的解析を行う。さらに、人工気象室内で選抜実験を行い、高 CO₂ 環境での進化を再現する。

【当該研究から期待される成果】

高 CO₂ 環境において、植物のどのような性質が有利で、どのような性質が不利なのかが明らかになり、将来の高 CO₂ 環境でどのような進化が起こるかを予測することが期待される。これらの情報は将来の植生変化の予測など、生態系の地球環境応答予測に大きく貢献することが期待される。

また、高 CO₂ 環境に限らず、植物の成長や繁殖の環境応答の定量的なモデルの構築にも貢献する。このモデルは植物の性質の進化生態学的意義の解明や、育種を通じた農作物改良に役立つと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Onoda Y, Hirose T, Hikosaka K (2007) Effect of elevated CO₂ on leaf starch, nitrogen and photosynthesis of plants growing at three natural CO₂ springs in Japan. *Ecological Research*, 22: 475-484.
- ・ Miyagi KM, Kinugasa T, Hikosaka K, Hirose T (2007) Elevated CO₂ concentration, nitrogen use, and seed production in annual plants. *Global Change Biology*, 13: 2161-2170.
- ・ 彦坂幸毅 (2006) 光合成の環境応答 地球環境と生態系 共立出版 pp. 3-11.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

80,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://hostgk3.biology.tohoku.ac.jp/hikosaka/index.html>

細胞極性制御におけるリン脂質 PIP3 輸送の役割

み き ひろあき
三木 裕明

(大阪大学・蛋白質研究所・教授)

【研究の概要等】

イノシトールリン脂質 PIP3 は増殖・分化など基本的な細胞現象に広く関わる機能的脂質として知られる。近年、運動する細胞の先端端や神経軸索末端の成長円錐など、細胞内の特定部位に PIP3 が集積し、細胞極性制御に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。しかし、膜を構成する脂質 PIP3 がいかにして特定部位に集積できるのか、その分子機構は殆ど未解明の状態に留まっている。研究代表者は、極性制御に重要なリン酸化酵素の新規基質としてある微小管モーター蛋白質を見つけ、それが神経軸索末端部など細胞内の特定部位に集積することを明らかにしている。また海外の研究グループは、微小管モーター蛋白質が PIP3 を含む小胞に結合し、それを輸送する可能性を指摘している。これらの発見により、PIP3 が細胞骨格上を輸送されるという集積制御の新たな分子機構の存在が浮かび上がってきた。本研究では、微小管モーター蛋白質の機能制御や PIP3 輸送における働きについて調べ、細胞極性制御における PIP3 輸送の役割を明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

PIP3 が発見されて以来、それを合成・分解する酵素を中心にして研究が進んできた。細胞骨格をルールとしてモーター蛋白質が PIP3 を輸送するという概念は、従来の PIP3 制御の概念と一線を画するものであり、PIP3 研究を新たなステージに引き上げる強いインパクトを持った成果が期待できる。PIP3 の代謝異常はがんや糖尿病など多くの人類を苦しめる疾患に直接つながっており、細胞骨格系やモーター蛋白質とさまざまな疾患との関わりを分子レベルで明らかにできる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Miki et al. (1998) Induction of filopodium formation by a WASP-related actin-depolymerizing protein N-WASP. *Nature* 391, 93-96.
- Miki et al. (2000) IRSp53 is an essential intermediate between Rac and WAVE in the regulation of membrane ruffling. *Nature* 408, 732-735.
- Yamazaki et al. (2003) WAVE2 is required for directed cell migration and cardiovascular development. *Nature* 424, 452-456.
- Funato et al. (2006) The thioredoxin-related redox-regulating protein nucleoredoxin inhibits Wnt- β -catenin signaling through Dishevelled. *Nat. Cell Biol.* 8, 501-508.

【研究期間】 平成 20 年度－24 年度

【研究期間の配分（予定）額】

70,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/intra_signal/index.html

ほ乳類の精子形成を支える幹細胞システムの細胞生物学的実体の解明

よしだ しょうせい
吉田 松生

(京都大学・医学研究科・助教)

(自然科学研究機構基礎生物学研究所・教授)

【研究の概要等】

われわれヒトを含むほ乳類のオスは、日々多数の精子を長期間にわたり生産しています。これは、自己複製して自分自身をタネとして残しながら、精子へと分化する細胞を生み出し続ける「幹細胞」が支えています。しかし、精巣内に見られる多数の生殖細胞の中で、どの細胞が「幹細胞」で、それが、どこで、どのように振る舞うことによって、継続する精子形成を支えているのか、その実体は謎に包まれています。

私たちの今までの研究から、通常の状態では自己複製することなく分化する細胞のなかに、幹細胞としての潜在能力を持つ細胞がいることが明らかになって来ました。この細胞は、普段働く「幹細胞」が機能を失った時などにバックアップとして活躍し、精子形成が途切れることなく続くことを保証する重要な役割を負っていると考えられます。本研究では、様々な研究手法を駆使して、普段働く「幹細胞」とバックアップの幹細胞を、マウスの精巣内の中で、「形を見て」、「居場所を明らかにして」、「動きを追って」、「運命を調べ」ます。これらにより、ほ乳類精子形成を支える「幹細胞システム」の全貌を明らかにすることが、本研究の目的です。

【当該研究から期待される成果】

本研究の成果は、皮膚や血液など、あらゆる組織を維持している幹細胞システムに共通する原理を明らかにし、それを制御し、応用する方法論を生み出す上で大きな貢献をします。ほ乳類精子形成幹細胞の実体を明らかにすることは、男性不妊の原因究明と対策に役立ちます。その一方、地球規模で人口問題を考えた時、新たな避妊ターゲットの開発につながります。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- T. Nakagawa, Y-i. Nabeshima and ***S. Yoshida**: Functional identification of the actual and potential stem cell compartments in mouse spermatogenesis
Developmental Cell 12, 195-206 (2007)
- ***S. Yoshida**, M. Sueno and Y-i. Nabeshima: A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis
Science 317, 1772-1776 (2007)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

79,500,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://lmls.med.kyoto-u.ac.jp>

アブラナ科植物の自家不和合性における自己・非自己識別機構の分子基盤

わたなべ まさお
渡辺 正夫

(東北大学・大学院生命科学研究科・教授)

【研究の概要等】

植物は様々なシステムで他殖を促進して、遺伝的多様性を維持している。その中でも、古くはC. Darwinにも着目されている「自家不和合性」は、花粉と雌ずいの相互作用であり、品種改良にも重要な形質である。アブラナ科植物の自家不和合性は、1遺伝子座S複対立遺伝子系によって説明されており、花粉因子SP11と雌ずい因子SRKの自己特異的相互作用によって自家不和合性が誘起される。しかしながら、SRKによる自己情報が雌ずい内にどの様に伝達され、その結果、自己花粉が拒絶されるかという点については、ほとんど不明である。本研究では、アブラナ科自家不和合性研究で欠落しているS遺伝子下流因子の解明に向けて、*B. rapa*とシロイヌナズナを融合的に利用して、S遺伝子下流因子を解明する。まず、*B. rapa*自家不和合性系統を用いた分子遺伝学的解析から、原因遺伝子の単離・機能解析を行う。さらに、自家不和合性シロイヌナズナを作出し、変異誘導、エコタイプ間の多型を利用して、和合性因子を解析する。最終的にこれらの実験結果を統合し、S遺伝子下流因子の分子間ネットワークを明らかにすることを目的とする。

【当該研究から期待される成果】

自家不和合性は、高等植物における細胞間情報伝達のモデル系であるとともに、F₁ハイブリッド種子生産の現場で利用されている重要形質でもある。このように、基礎と応用の両面を備えた形質は数少なく、学術的な重要性だけでなく、産業面への波及効果も期待できる。さらに、植物には多様な受容体キナーゼ遺伝子が存在しているが、その機能・下流因子のクロストークは不明である。こうした研究をも先導できる本研究は、国内外の多くの遺伝育種学研究者、植物科学研究者の興味を引くものと言える。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takasaki, T., Hatakeyama, K., Suzuki, G., Watanabe, M., Isogai, A., and Hinata, K. (2000) SRK determines the S specificity of stigma in self-incompatible *Brassica*. *Nature* 403: 913-916.
- Murase, K., Shiba, H., Iwano, M., Che, F.-S., Watanabe, M., Isogai, A., and Takayama, S. (2004) A membrane-anchored protein kinase involved in *Brassica* self-incompatibility signaling. *Science* 303: 1516-1519.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

80,000,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.ige.tohoku.ac.jp/prg/watanabe/>

受精後ゲノム刷り込みはいかにして確立するのか？

たにもと けいじ
谷本 啓司

(筑波大学・大学院生命環境科学研究科・准教授)

【研究の概要等】

哺乳動物は有性生殖によって父親と母親に由来する一対のゲノムを受け継ぎ、ほとんどの遺伝子は両アレルで転写されます。哺乳動物の正常発生には両親由来のゲノムが必要です。これは父親・母親由来の一対の対立遺伝子のうち予め決まった一方のみが発現する遺伝子座が常染色体に存在するからです。由来する親の起源を示す「印」がゲノムに記憶され、子においてその「印」に従って遺伝子が発現する現象を「ゲノム刷り込み」と呼びます。「Igf2/H19遺伝子座」においては、Igf2遺伝子は父親から、H19遺伝子は母親から受け継いだ時にのみ発現します。この発現パターンは、遺伝子座内のDMR (Differentially Methylated Region) により制御されますが、同領域のCpG配列のメチル化状態は由来する親の性依存的に異なります(「メチル化刷り込み」)。DMRには精子においてメチル化されるものと、卵においてメチル化されるものがあるため、どちらの生殖細胞でメチル化されるべきかを指令するゲノム情報の存在が示唆されています。本研究では、この「由来する親の性依存的に、非対称なDMRのメチル化を指令するゲノム配列の同定」を通して、ゲノム刷り込みのメカニズムを解明したいと考えています。

【当該研究から期待される成果】

私はこれまでに、酵母人工染色体・トランスジェニック・マウスを実験系として用い、再構築したヘテロな遺伝子座において「ゲノム刷り込み」を再現できることを示しました。ところが導入遺伝子座における「メチル化刷り込み」は、生殖細胞においてではなく、受精後に確立していました。この受精後メチル化刷り込みに必要十分なDNA領域を、独自の実験系を用いて絞り込むことにより、由来する親の性依存的なメチル化刷り込み制御シグナルを見いだすことが期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tanimoto, K., Sugiura, A., Omori, A., Felsenfeld, G., Engel, JD., and Fukamizu, A. "Human beta-globin locus control region HS5 contains CTCF- and developmental stage-dependent enhancer-blocking activity in erythroid cells" *Mol. Cell. Biol.* **23**, 8946-8952 (2003)
- Tanimoto, K., Shimotsuma, M., Matsuzaki, H., Omori, A., Bungert, J., Engel, JD., and Fukamizu, A. "Genomic imprinting recapitulated in the human beta-globin locus" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 10250-10255 (2005)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

80,000,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://akif2.tara.tsukuba.ac.jp/>

巨大複雑天然物から展開する科学－新全合成戦略開発・生体機能の解析と制御

いのうえ まさゆき
井上 将行

(東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

【研究の概要等】

生物活性天然有機化合物は、生命をつかさどる様々な信号伝達に対して大きな影響を与える。強力な活性をもつ天然物は、進化過程を経て活性発現のために分子構造が最適・最小化されている。すなわち、その多様な環状構造や官能基には機能情報が高密度に集積される。そのため、その部分構造の欠如はしばしば劇的な機能低下につながる。天然物の信号伝達制御物質や薬物としての応用には、精密有機合成によりその原子レベルの三次元構造を完全に再現(全合成)する必要がある。

分子量1000を超える巨大複雑天然物は、より低分子量の天然物では一般的に実現不可能な、強力かつ選択的な生体制御を可能にする。一方、これら天然物の全合成と機能化には、現代科学が解くべき大きな課題がある。我々は本研究において、このような巨大天然物の全合成の超効率化のための独創的反応・方法論を確立し、現在ある合成論理を高度一般化する。さらに、巨大天然物が本来もたない機能を合成化学的に付与し、生体機能の新しい解析法と制御法の開発を目指す。

【当該研究から期待される成果】

有用な生物活性天然物の効率的・実践的・量的な供給は、現代有機合成化学の最重要課題である。本研究の第一の目的である新全合成戦略の開発により、全合成が事実上不可能であった有望な生物活性をもつ巨大複雑天然物の効率的構築を実現し、有機合成化学の新しい基盤技術を提供する。さらに、新合成法は汎用性をもった合成誘導体の網羅的創出法であり、構造-機能相関研究に有効である。得られる情報は、活性発現予測に基づいた新規分子群の設計・合成を可能にする。長期的には、これらの分子を基盤とした薬物のリード化合物の開発および新しい生体機能の解析・発見・制御が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ M. Inoue, M. Hirama, et al. "Total Synthesis of Ciguatoxin and 51-HydroxyCTX3C," *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9352-9354.
- ・ M. Inoue et al. "Total Synthesis and Bioactivity of an Unnatural Enantiomer of Merrilactone A: Development of an Enantioselective Desymmetrization Strategy," *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3065-3075.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

81,200,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/>

電場と動態：膜電位存在下でのイオンチャネルの機能と構造変化の
1分子同時計測

しみず ひろふみ
清水 啓史

(福井大学・医学部・助教)

【研究の概要等】

膜蛋白質は細胞膜または細胞内小器官において、常に膜電位およびその変動の影響下にあります。この生理的な環境で膜蛋白質はどのような動態を示し、機能しているのでしょうか？本研究ではイオンチャネル蛋白質を用いてこの根源的な問いに答える測定系を確立することを目指します。イオンチャネルは種々の生体内化学物質や膜電位といった刺激を受容し、脂質二重膜を横切るイオン流という電気信号に“変換”することで細胞の情報伝達の一翼を担っている膜蛋白質です。この変換の過程で、イオン透過路を開閉する構造変化があることが予想されていました。私達の研究グループは最近この構造変化の1分子動画計測に成功し、分子のねじれ運動によってイオン透過路が開閉していることを示しました。

イオンチャネルの機能測定においては、1分子を流れるイオン流をリアルタイムで計測する1分子電流記録法が確立しています。本研究ではこの電流記録法と私達の構造変化計測法を統合する新たな観測装置を開発することにより、膜電位影響下にあるイオンチャネルの1分子電流と1分子構造変化の同時計測を目指します。

【当該研究から期待される成果】

本研究により、細胞において様々な刺激が電気信号に変換される機構を、イオンチャネル蛋白質の“機能”と“動き”の関連という観点から解明することができます。多くの分子の平均像ではなく、1分子を計測することによって、生命活動の根幹にかかわる情報変換機構の詳細な解析が可能になります。また本研究で開発する観測装置は創薬のターゲットとして重要な膜蛋白質全般に応用することができるため、従来の“機能”や“立体構造”に加えて新たに“動き”という観点から薬剤の作用気序の解明や新薬の開発が進むことが期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Shimizu, H., *et.al.* (2008) Global twisting motion of KcsA potassium channel upon gating. *Cell* 132, 67-78.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

70,600,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

なし

認識機構に着目した感染とがんに対する生体防御システムの分子機構の解明

たかおか あきのり
高岡 晃教

（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）

【研究の概要等】

感染症はこれまで人類の歴史を支配してきたといっても過言ではないほど、古くから大きな問題としてとらえられている。如何に微生物をコントロールできるかが鍵であり、そのため病原体に対する生体防御機構の解明は極めて重要な課題であると認識される。我々は、最もはじめのプロセスである病原体の侵入に対する『感知システム』に着目した。Toll 様受容体をはじめとする病原体のセンサー分子の同定や樹状細胞を中心とした諸研究の急速な進展により、自然免疫系において病原体特有の分子パターンを認識するという微生物認識機構が存在していることが明らかとなってきた。申請者らが最近、DAI (DLM-1/ZBP1) という細胞質 DNA 認識分子を見出したが、これ以外にも DNA を認識するセンサーの存在が示されている。本研究では新規の DNA センサーを検索し、自然免疫系における DNA 認識機構の詳細な仕組みを解明することを計画している。また如何なる病原体がこのような DNA センサーを介して認識されるのか、その自然免疫応答の活性化を誘導する分子メカニズムの解明を目標としている。これに加え、自然免疫系におけるがん細胞の認識という観点から、このような DNA 認識分子のがん細胞排除機構における役割を追究し、がんに対する免疫賦活を誘導する新しいアプローチの開発に貢献することを目指したい。

【当該研究から期待される成果】

様々なウイルスや細菌などの微生物侵入に対する感染防御機構において最初のプロセスである認識機構の解明につながる。また DNA 認識機構に着目した本研究は、感染免疫のみならず、自己の DNA が病態と関連する炎症性疾患や自己免疫疾患などの難病の病態解明や治療応用の分子基盤の提供に貢献することも期待される。さらに強力な免疫賦活化因子としてしての DNA の作用機序の解明にもつながることが期待され、ワクチン開発にも重要な研究と考えられると共に、引き続く適応免疫活性化の誘導機構の理解にも貢献する。一方、DNA センサーの研究を通して、核酸認識という視点から自然免疫応答活性化につながるがん細胞認識機構の解明にも発展し、将来的には新たな局面から腫瘍免疫を賦活化する治療原理の発見につながることを期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M.K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., and Taniguchi, T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, **448**, 501-505, 2007.
- ・ Takaoka, A., and Taniguchi, T. Cytosolic DNA recognition for triggering innate immune responses. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 847-857, 2008.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

77,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/>

ヒト白血病幹細胞の抗がん剤耐性機序の解明

いしかわ ふみひこ
石川 文彦

(理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・ユニットリーダー)

【研究の概要等】

急性骨髄性白血病は、成人に多く認められる造血器悪性疾患であり、種々の抗がん剤の開発や移植医療の発展にもかかわらず、いまだ再発の問題を抱え、厳しい予後を示す疾患である。われわれは、急性骨髄性白血病における幹細胞を同定し、白血病幹細胞を新生仔免疫不全マウスに移植することで、ヒトの白血病をマウスに再現する「白血病ヒト化マウス」の作製に成功した。このin vivoシステムを用いて、ごく僅かの白血病幹細胞が自己複製を繰り返しながら大多数の白血病細胞を作ること、白血病発症に至ることを明らかにした。さらに、白血病幹細胞の治療抵抗性が再発を引き起こすことが判明した。白血病再発の原因である、白血病幹細胞の抗がん剤耐性機序を、細胞生物学的解析と遺伝子発現解析の両面から解明し、あたらしい医薬の創出に繋げることを目的とする。

【当該研究から期待される成果】

白血病ヒト化マウスを用いることで、白血病幹細胞の局在する微小環境(ニッチ)、細胞周期、抗がん剤排出など、生体内での幹細胞特異的な生物学的特性を解析するとともに、白血病幹細胞の網羅的遺伝子発現解析を実施することで、白血病再発のメカニズムをあきらかにし、再発克服のための治療戦略の創出に繋がると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- [Ishikawa F](#), et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone marrow endosteal region. *Nature Biotechnology* 25:1315-21, 2007.
- Shultz LD, [Ishikawa F](#), Greiner DL. Humanized mice in translational biomedical research. *Nature Reviews Immunol* , 7:118-130, 2007.
- [Ishikawa F](#), et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chain null mice. *Blood* 106:1565-1573, 2005.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

65,700,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://web.rcai.riken.jp/en/labo/human/index.html>

免疫系の恒常性維持および破綻機構の解明に基づく自己免疫疾患の治療法開発

やすとも こうじ
安友 康二

(徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

【研究の概要等】

自己免疫疾患は根本的治療法のない難病であり、自己免疫疾患の病因およびその治療法を開発することは社会的に急務の課題である。その課題克服のために、免疫系の活性化を調節する分子群ネットワーク機構を解明しその破綻機序を解明することは必須の方策である。また、自己免疫疾患の発症には遺伝的素因が深く関与しており、遺伝学的視点からの研究は原因解明に大きく貢献できると考えられる。以上の背景を基盤として、当該研究では、Notch シグナルが担う免疫調節機構を解明する研究と、ゲノムワイド解析による自己免疫疾患の原因遺伝子の同定を目指した研究を計画している。

【当該研究から期待される成果】

自己免疫疾患の疾患関連遺伝子は多数同定されているものの、疾患の発症に強く寄与する原因遺伝子の多くは未同定である。また、Notchシグナルは多彩な免疫調節機構を持つが、その標的遺伝子群は未解明である。当該研究により、自己免疫疾患の発症を規定する原因遺伝子の同定、Notchシグナルの免疫調節機構における役割を解明することにより、新たな視点からの自己免疫疾患に対する診断・治療法が開発が期待できる。また、当該研究の進展はTリンパ球の恒常性を維持する新規の重要経路を見いだす可能性を秘めている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- (1) Kijima M, et al. Dendritic cell-mediated NK cell activation is controlled by Jagged2-Notch interaction. Proc Natl Acad Sci USA 105: 7010-7015 (2008)
- (2) Maekawa Y, et al. Delta1-Notch3 interactions bias the functional differentiation of activated CD4+ T-cells. Immunity 19:549-59 (2003).
- (3) Yasutomo K, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 28:313-4 (2001)
- (4) Yasutomo K, et al. The duration of antigen receptor signalling determines CD4+ versus CD8+ T-cell lineage fate. Nature.404:506-10 (2000)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

81,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://immunology.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/immunology/system/top/index.php>

歯の形態形成基盤の解明とその制御

ふくもと さとし
福本 敏

(東北大学・大学院歯学研究科・教授)

【研究の概要等】

歯の形態形成は、上皮と間葉組織の相互作用により、その数や形の決定が行なわれる。我々の研究グループでは、マイクロアレーやコンピュータベースのディファレンシャルディスプレイ法により、約20もの歯特異的分子の同定を行なった。その中でギャップ結合分子Gjalは、歯胚に特異的に発現し、その変異マウスでは、エナメル質を形成するエナメル芽細胞層の構築異常を認めた。歯特異的な転写因子epiprofinの変異マウスは、歯の数の増加を認めた。さらに、外胚葉異形成症の原因遺伝子であるectodysplatin Aの下流のシグナル分子の変異マウスでは、歯の幅の異常を認めた。これらの結果から、歯特異的に発現する分子は、歯の数や形の決定に重要な役割を演じていることが示唆された。そこで本研究では、これら歯特異的な分子の変異マウスにおける歯の形態異常について、その分子メカニズムを明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

本研究の成果から、歯の数や形を決定する分子メカニズムが明らかになるとともに、これらの知見は、歯の発生のみならず、上皮と間葉組織の相互作用によって発生する他の組織の発生の理解にも繋がると考えられる。これら歯の発生に関わる知見を応用し、適切な数や形を有する人工歯胚の形成と、歯の再生治療への応用が可能となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Yoshizaki K, Yamamoto S, Yamada A, Yuasa K, Iwamoto T, Fukumoto E, Harada H, Saito M, Nakasima A, Nonaka K, Yamada Y & Fukumoto S. Neurotrophic factor NT-4 regulates ameloblastin expression via full-length TrkB. **J Biol Chem** 283, 3385-3391, (2008).
- ・Fukumoto S, Miner JH, Ida H, Fukumoto E, Yuasa K, Miyazaki H, Hoffman MP & Yamada Y. Laminin alpha5 is required for dental epithelium growth and polarity and the development of tooth bud and shape. **J Biol Chem** 281, 5008-5016, (2006).
- ・Fukumoto S, KIba T, Hall B, Iehara N, Nakamura T, Longenecker G, Krebsbach PH, Nanci A, Kulkarni AB & Yamada Y. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblast. **J Cell Biol** 167, 973-983, (2004).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

78,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

なし

