

課題番号	LS010
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	かたちに関わる疾患解明を目指した歯の形態形成メカニズムの理解とその制御法開発
研究機関・ 部局・職名	東北大学・大学院歯学研究科・教授
氏名	福本 敏

1. 当該年度の研究目的

当該年度においては、エナメル質の形成異常をしめす外胚葉異形成症、眼歯指異形成症などの疾患モデル動物(p50/NIK 欠損マウス、Cx43 欠損マウス)や、歯特異的遺伝子の欠損マウス(epiprofin 欠損マウス等)から明らかとなった分子メカニズムを利用し、細胞培養や器官培養系を用いて、当該分子の発現制御により人為的な歯の形態制御を試みる。また、iPS 細胞や歯髄細胞(歯髄幹細胞を含む)等から歯原性細胞作製の為の構築を目的とする。

2. 研究の実施状況

疾患モデルマウスを用いた歯の解析から、歯の横幅の制御機構に関しては、歯胚発生の初期段階における shh-Wnt7b の内エナメル上皮内での拮抗作用により厳密にコントロールされていることが判明した。また、他の Wnt ファミリーの歯胚発生過程における発現を検討した結果、他の組織と異なり Wt7b が特異的に発現していた。このことから、Wnt7b 分子の単独の遺伝子発現制御により、歯胚の横幅の制御が可能であることが示唆された。一方、Cx43 欠損マウスの解析においては、これまでエナメル芽細胞の分化阻害が明らかとなっており、この原因として TGF-β1 などの刺激によるエナメル基質アメロブラスチンの発現誘導が阻害されることに起因することが分かっていた。そこで、歯胚と同様に、上皮-間葉細胞相互作用により発生する唾液腺において Cx43 発現異常による影響を検討した結果、Cx43 欠損マウスでは唾液腺の分岐形成異常が認められ、小さい唾液腺を呈するのを見いだした。これは主に、唾液腺間葉細胞から、の FGF10 の刺激が、唾液腺上皮細胞に伝達できないためであり、Cx43 の遺伝子異常により発症する眼歯指異形成症の患者においては、唾液腺の分泌異常が生じ、このことがエナメル質の形成異常と重なることで、重度のう蝕を発症する可能性が考えられた。

一方、幹細胞研究においては、iPS 細胞からエナメル質をつくるエナメル芽細胞の分化誘導に成功した。具体的な方法は、種の異なる歯胚上皮細胞と、iPS 細胞を共培養する方法で、この際使用する歯原性上皮細胞からのアメロブラスチン、神経成長因子 NT-4、骨形成因子の BMP 群が必要であることを明らかにした。また、同様の細胞相互作用を利用することで、歯髄幹細胞から象牙芽細胞を誘導することにも成功した。これらの成果を利用すれば、全身のどこの細胞からも歯を作り出せる可能性があり、歯の再生治療の実現化に向け、大きな進展が得られたと言える。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <p>Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, Saito M, Otsu K, Harada H, Yamada Y, <u>Fukumoto S</u>. Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. <i>J Biol Chem.</i> 287(13):10590-10601, 2012.</p> <p>Yamada A, Iwamoto T, Fukumoto E, Arakaki M, Miyamoto R, Sugawara Y, Futaki M, Komatsu H, Nakamura T, <u>Fukumoto S</u>. Epithelial-mesenchymal interaction inhibits fluoride effects on proliferation and enamel matrix expression in dental epithelial cells. <i>Ped Dent J.</i> 22(1):55-63, 2012.</p> <p>Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, <u>Fukumoto S</u>, Yamada A, Fujiwara N, Ishizeki K, Harada H. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. <i>Stem Cells Dev.</i> 21(7):1156-1164, 2012.</p> <p>Kamasaki Y, Nakamura T, Yoshizaki K, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, Maruya Y, Iwabuchi K, Furukawa K, Fujiwata T, <u>Fukumoto S</u>. Glycosphingolipids regulate ameloblastin expression in dental epithelial cells. <i>J Dent Res.</i> 91(1):78-83, 2012.</p> <p>Kimura Y, Kikunaga S, Takahasi I, Hatakeyama Y, <u>Fukumoto S</u>, Sanano Y. Characterization of the calcification process modeled in rat embryonic calvarial culture. <i>J Electron Microsc.</i> 60(5):345-352, 2011.</p> <p>Ikarashi K, Fujiwara H, Yamazaki Y, Goto J, Kaneko K, Fujii S, Sasaki H, <u>Fukumoto S</u>, Furukawa K, Waki H, Furukawa K. Impaired hippocampal long-term potentiation and failure of learning in β1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase gene transgenic mice. <i>Glycobiology</i> 21(10):1373-1381, 2011.</p> <p>Ishikawa M, Iwamoto T, Nakamura T, Doyle A, <u>Fukumoto S</u>, Yamada Y. Pannexin3 functions as as ER Ca(2+) channel, hemichannel, and gap junction to promote osteoblast differentiation. <i>J Cell Biol.</i> 193(7):1257-1274, 2011.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 1 件</p>	<p>専門家向け 計 1 件 福本敏 歯の形態形成を制御する細胞外環境のダイナミズムー歯原性上皮の分化における細胞外マトリックスの機能的役割 (シンポジウム) 第 53 回歯科基礎医学会総会、岐阜、2011 年 10 月 1 日</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図 書 計 2 件</p>	<p><u>福本敏</u>, 山田亜矢 肥満と咀嚼～小児歯科の立場から～ チャイルドヘルス 2011, 14(12):27-30. 診断と治療社 山田亜矢, 岩本勉, 中村卓史, <u>福本敏</u> 特集・小児科医のための子どもの歯科 「歯の再生」 小児内科 2011, 43(8):1396-1399. 東京医学社</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://web.me.com/pediatricdent/tohoku/Welcome.html</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>木町通小学校出前授業「口の中を知る」平成23年9月13、14日実施 参加人数：約 80 名 内容：歯のでき方や、歯に関連した病気について説明。ブラッシングを含めた予防法や、唾液の大切さや機能について話した。また、歯や唾液腺が作れることをスライドで示した。 平成23年度山形県立山形東高等学校「一日総合大学：歯をつくる」平成23年10月4日実施 参加人数：約 50 名 内容：歯を失ってしまう疾患とその予防法、歯髄を用いた再生治療や iPS 研究などを紹介。咬めることによる脳機能への影響なども説明した。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 2 件</p>	<p>「エナメル質再生に期待-東北大 iPS で成果」平成24年2月10日 読売新聞他40誌以上 「iPS 細胞から歯の再生へ」平成24年2月14日 河北新報</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

特に該当なし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	125,000,000	55,000,000	0	70,000,000	0
間接経費	37,500,000	16,500,000	0	21,000,000	0
合計	162,500,000	71,500,000	0	91,000,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	53,368,462	0	0	53,368,462	30,349,868	23,018,594	0
間接経費	16,260,000	0	0	16,260,000	16,260,000	0	0
合計	69,628,462	0	0	69,628,462	46,609,868	23,018,594	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	14,446,252	ゲル撮影装置、微量高速冷却遠心機、CO2インキュベータ、研究用試薬等
旅費	4,290,165	研究打ち合わせ、学会発表等
謝金・人件費等	10,083,004	研究補助員等の雇用
その他	1,530,447	論文投稿料、解析委託等
直接経費計	30,349,868	
間接経費計	16,260,000	
合計	46,609,868	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
ゲル撮影装置	E-Box 1000.2.0M	1	719,775	719,775	2011/9/16	東北大学
微量高速冷却遠心機	MX-305,TOMY	1	1,079,925	1,079,925	2011/11/29	東北大学
CO2インキュベータ	MCO-19Alc,SANYO	1	1,887,243	1,887,243	2012/1/17	東北大学
バイオクリーンベンチ	MCV-B131F,SANYO	1	1,203,300	1,203,300	2012/1/23	東北大学
サーマルサイクラー	Verti, ABI	1	926,100	926,100	2012/1/24	東北大学