

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24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、歯の形態形成メカニズムの解明とその制御法の開発を行なうとともに、これまでの対象分子以外に、歯の形成に関わる遺伝子群の網羅的解析を実施する。

2. 研究の実施状況

歯の横幅を制御する Wnt-7b と shh の相互作用を、p50/NIK 欠損マウスの解析から見いだした。この過程において、外胚葉異形成症の原因分子である EDA が、どのようにして shh の発現を誘導するかが不明であったが、NFκB 経路の分子阻害剤や p100 の遺伝子過剰発現の結果から、NIK を介した p100 のプロセシングの有無が、EDA による shh の発現誘導に必須であることを見いだした。またこの分子制御は、歯胚の舌側に限局した作用であり、このことにより歯の左右非対称性を決定している可能性が示唆された。

一方、歯胚の大きさをコントロールする分子のスクリーニングから、Hippo 関連分子が歯胚の大きさ決定に関与することを見いだした。歯胚上皮細胞においては、細胞の増殖期に Hippo 経路の1つである Yap が核内に移行するが、細胞増殖を停止する時期においては、細胞質に局在するパターンを示すことが分かった。また Yap の上流分子である Mob1 の欠損マウスは、歯胚の象牙質が大きくなる傾向を示し、一部においてはセメント質に関連した腫瘍を形成することが明らかとなった。このことから、Hippo 経路の分子制御による歯の大きさをコントロールできる可能性が考えられた。

歯の形態形成で得られた情報を、他の組織の発生メカニズムの理解に発展させる為、唾液腺の器官培養系を用いた解析も行なった。Cx43 の欠損が、エナメル質形成異常を示すことを明らかにしてきたが、唾液腺の器官形成において Cx43 は唾液腺線房の分岐形成を制御しており、唾液腺間葉細胞からの FGF10 シグナルを上皮に伝達する過程で、上皮内の ERK のリン酸化を Cx43 が制御していることを見いだした。このことから、歯胚と唾液腺は、Cx43 を介して異なる分子制御を行っており、この差が器官形成の差に繋がっている可能性が考えられた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件 Sakano M, Ostu K, Fujiwara N, <u>Fukumoto S</u>, Yamada A, Harada H. Cell dynamics in cervical loop epithelium during transition from crown to root: implications for Hertwig's epithelial root sheath formation. <i>J Periodontal Res.</i> 48(2):262-267, 2013. A vitamin D3 analog augmented interleukin-8 production by human monocytic cells in response to various micro-related synthetic ligands, especially NOD2 agonistic muramyl dipeptide. Ikeuchi T, Nakamura T, <u>Fukumoto S</u>, Takada H. <i>Int Immunopharmacol.</i> 15(1): 15-22, 2013. 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. 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>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 6 件</p>	<p>専門家向け 計 6 件</p> <p>福本 敏 最先端次世代研究開発支援プログラム採択若手研究者によるシンポジウム 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の開発 第66回日本口腔科学会学術集会(広島)、2012年5月17日</p> <p>福本 敏 シンポジウム2 歯科領域における再生医療 上皮細胞と幹細胞の相互作用によるエナメル芽細胞、象牙芽細胞分化 第11回日本再生医療学会総会(横浜)、2012年6月13日</p> <p>福本 敏 ライオン学術賞受賞講演 アモロブラスチンによるエナメル芽細胞分化制御メカニズムの解明 第54回歯科基礎医学会総会(郡山)、2012年9月15日</p> <p>福本 敏 シンポジウム1 歯・歯周組織・骨の再生医療 iPS細胞からの歯関連細胞誘導 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会(横浜)、2012年10月19日</p>

様式19 別紙1

	<p>Satoshi Fukumoto Session3 Role of dental epithelium–stem cell interactions during cell differentiation Tokyo Medical and Dental University The 7<sup>th</sup> Grobal COE International Symposium(東京)、2012年11月13日</p> <p>Satoshi Fukumoto Distinguished Lecture Series Cutting Edge of Dental Science in Japan: Dental epithelium derived from iPS cells The 60<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanease Association og Dental Research(新潟)、2012年12月14日</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</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>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>木町通り小学校出前授業「口の中を知る」平成24年9月11、18日実施(80名) 内容：お口の中のでき方と、その機能について講義した。また最近ではマウスを用いて歯の大きさやかたちをコントロールできることを示した。</p> <p>東北大学オープンキャンパス「体験講義」長生きする為には乳歯が大切 平成24年7月30-31日(200名) 内容：乳歯から永久歯の形成過程と、それぞれの歯の役割を説明した。また、歯の数を決めるメカニズムや、それに関連したヒト疾患の発症メカニズム、またこれら疾患に対しての歯の再生方法などの最新研究を紹介した</p> <p>山形県立天童高校 保険講話「口の健康から再生医療まで」平成24年10月18日(400名) 内容：口の健康の為には、歯の存在が重要であることを講義した。その中で、将来の最新治療として、歯の再生療法や iPS 細胞からの歯関連細胞の誘導に成功した当教室の研究成果を報告した。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</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24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	35,000,000	35,000,000	0
間接経費	37,500,000	16,500,000	10,500,000	10,500,000	0
合計	162,500,000	71,500,000	45,500,000	45,500,000	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	23,018,594	35,000,000	0	58,018,594	53,447,048	4,571,546	0
間接経費	0	10,500,000	0	10,500,000	10,500,000	0	0
合計	23,018,594	45,500,000	0	68,518,594	63,947,048	4,571,546	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	39,296,837	共焦点レーザー走査型顕微鏡、リアルタイムPCRシステム、日立卓上顕微鏡、研究用試薬等
旅費	2,650,903	研究打ち合わせ、学会発表等
謝金・人件費等	8,504,443	研究補助員等の雇用
その他	2,994,865	論文投稿料、解析委託等
直接経費計	53,447,048	
間接経費計	10,500,000	
合計	63,947,048	

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
共焦点レーザー走査型顕微鏡	FV10C-W3-SET-J	1	16,663,500	16,663,500	2012/4/27	東北大学
StepOnePlusリアルタイムPCRシステム	StepOnePlus-01C	1	3,675,000	3,675,000	2013/2/14	東北大学
パラフィン包埋装置	EG1150H+C	1	1,701,000	1,701,000	2013/3/26	東北大学
日立卓上顕微鏡	Miniscope TM3000	1	11,040,750	11,040,750	2013/3/27	東北大学