

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 25 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、エナメル質形成異常や歯の形態に異常をきたす疾患モデルマウスにおける新たな歯の発生に関わる分子機序を明らかにするとともに、歯の再生に必要な細胞ソースの効率的な分化誘導法の開発を目指す。特に前者においては、前年度で明らかとなった Hippo 関連分子の歯の形成過程における役割を明らかにし、後者においては歯原性上皮細胞や乳歯歯髄細胞を用いた未分化維持のための細胞培養技術やエナメル質、象牙質への効率的な分化誘導法を模索する。

2. 研究の実施状況

昨年度までの研究において、歯が形成される初期過程において Hippo と呼ばれる細胞内分子群のうち Mst1/2 が細胞増殖と相反して発現し、細胞増殖の抑制に関与している可能性が示唆された。また、Mst1/2 の下流分子 Mob1A/Mob1B の欠損マウスの解析においては、歯胚全体が大きくなり、容積の増加した象牙質を有する歯の形成が認められた。また本マウスは重度のエナメル質形成不全を示すことから、これらの分子が歯の大きさ制御、さらにはエナメル芽細胞分化に関与していることが示唆された。そこで、Mst1/2 の歯原性上皮細胞からエナメル芽細胞に分化する過程における役割について解析を進めた。NT-4と呼ばれる細胞外因子が、エナメル芽細胞の分化を促進することを明らかにしたが、Mst1/2 はNT-4 刺激により細胞内でリン酸化され、エナメル基質 AMBN の発現を増強させた。Mst1/2 を過剰発現細胞において、この AMBN 発現が 50 倍程度増強された。このことは、Mst1/2 の発現および活性化制御により、効率よくエナメル芽細胞を分化させることを示唆するものであった。

一方、歯髄幹細胞は細胞培養とともに分化が進行し、未分化のまま維持することが困難であることが問題であったが、PDGF-BB を細胞培養液に添加すると、象牙芽細胞への分化を抑制し、歯髄幹細胞の細胞増殖を亢進させることを見いだした。また、乳歯由来歯髄細胞を「ある薬剤」で処理し、ハイドロキシアパタイトとともにマウスの皮下に注入すると、薬剤処理しない状況ではハイドロキシアパタイトの周囲に骨様の硬組織の形成を認めた。薬剤処理群では、ハイドロキシアパタイトは吸収され、多量の骨とともに骨髄を形成することを発見した。歯髄細胞から骨髄誘導を誘導する技術は、歯の再生のみならず骨髄移植の必要な疾患への応用も可能な画期的な成果と言える。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件 Fukumoto E, Fukumoto S, Kawasaki K, Furugen R, Kitamura M, Kawashita Y, Hayashida H, Fukuda H, Iijima Y, Saito T. Cessation age of breast-feeding and pacifier use is associated with persistent finger-sucking. <i>Pediatr Dent.</i> 35(7):506-509, 2013.</p> <p>Domon-Tawaraya H, Nakajo K, Washio J, Ashizawa T, Ichino T, Sugawara H, Fukumoto S, Takahashi N. Divalent cations enhance fluoride binding to <i>Streptococcus mutans</i> and <i>Streptococcus sanguinis</i> cells and subsequently inhibit acid production. <i>Caries Res.</i> 47(2):141-149, 2013.</p> <p>Nakamura T, Fukumoto S. Genetics of supernumerary tooth formation. <i>J Oral Biosci.</i> 55(4):180-183, 2013.</p> <p>Sakano M, Otsu K, Fujiwara N, Fukumoto S, 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.</p> <p>Ishikawa M, Iwamoto T, Fukumoto S, Yamada Y. Pannexin3 inhibits proliferation of osteoprogenitor cells by regulating Wnt and p21 signaling. <i>J Biol Chem.</i> 289(5):2839-2851, 2014.</p> <p>Fukumoto S, Nakamura T, Yamada A, Arakaki M, Saito K, Xu J, Fukumoto E, Yamada Y. New insights into the functions of enamel matrices in calcified tissues. <i>JDSR</i> 50: 47-54, 2014.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件 Sugawara Y, Saito K, Futagi M, Naruse M, Ono M, Hino R, Chiba Y, Arakaki M, Yamada A, Fukumoto S. Evaluation of the optimal setting for occlusal photography with digital cameras. <i>Pediatr Dent J.</i> 2014 in press.</p> <p>Hino R, Futagi M, Yamada A, Arakaki M, Saito K, Sugawara Y, Ono M, Nakamura T, Fukumoto S. Establishment of ex vivo mucocele model using salivary gland organ culture. <i>Pediatr Dent J.</i> 2014 in press.</p>
<p>会議発表 計4件</p>	<p>専門家向け 計4件 福本 敏 シンポジウム6: 歯髄の再生: 実験室から臨床へ 歯髄細胞から誘導した歯髄幹細胞 第9回国際歯内療法学会 (IFEA) (東京)、2013年5月25日</p> <p>福本 敏 シンポジウム「小児口腔外科と再生医療」 第25回日本小児口腔外科学会 (東京)、2013年11月2日</p> <p>Satoshi Fukumoto L2-1 Prevention of dental caries using S-PRG containing materials The 24<sup>th</sup> International association of pediatric dentistry (Korea)、2013年6月13日</p>

様式19 別紙1

	<p>Satoshi Fukumoto  S4-3 Dental epithelial differentiation from iPS cells  The 24<sup>th</sup> International association of pediatric dentistry (Korea)、2013年6月15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>伊里前小学校出前授業「口の中を知る」平成25年7月11日実施(25名)  名足小学校出前授業「口の中を知る」平成25年7月11日実施(15名)  伊里前中学校出前授業「口の中を知る」平成25年7月11日実施(30名)  木町通小学校出前授業「口の中を知る」平成25年9月11、17日実施(80名)</p> <p>内容:お口の機能と、疾患予防に必要な基礎知識を講義した。また、最近では歯の再生や歯の数や形のコントロールもできることを紹介した。</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25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せん

## 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	90,000,000	35,000,000	0	0
間接経費	37,500,000	27,000,000	10,500,000	0	0
合計	162,500,000	117,000,000	45,500,000	0	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	4,571,546	35,000,000	0	39,571,546	39,571,546	0	0
間接経費	0	10,500,000	0	10,500,000	10,500,000	0	0
合計	4,571,546	45,500,000	0	50,071,546	50,071,546	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	27,317,351	半自動ローリーティッシュプロセッサ、ルミノイメージアナライザ- ImageQuant LAS500システム、研究用試薬等
旅費	2,049,265	研究打ち合わせ、学会発表、情報収集等
謝金・人件費等	8,580,483	研究補助員等の雇用
その他	1,624,447	論文投稿料、解析委託等
直接経費計	39,571,546	
間接経費計	10,500,000	
合計	50,071,546	

## 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
半自動ローリーティッシュプロセッサ	TP1020ヒュームコントロール及び ハキューム付	1	3,937,500	3,937,500	2013/10/23	東北大学
ルミノイメージアナライザ- ImageQuant LAS500システム 分光光度計SimpliNano With printer	GEヘルスケア・シヤパ ン	1	2,693,250	2,693,250	2013/12/25	東北大学