

様式6（第15条第1項関係）（採択年度＝平成26年度以降）

平成28年4月6日

独立行政法人  
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒812-8581 福岡市東区箱崎6-10-1	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人 九州大学	
代表者の職名・氏名	総長 久保 千春 (記名押印)	
代表研究機関名及び機関コード	九州大学	17102

平成27年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金  
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2605	補助事業の完了日	平成28年3月31日	関連研究分野 (分科細目コード)	歯科医用工学・再生歯学 (8406)
補助事業名（採択年度） 口腔から健康長寿を支えるプロジェクト推進に向けた研究拠点構築プログラム（平成26年度）				補助金支出額（別紙のとおり） 41,525,420円	
代表研究機関以外の協力機関 なし					
海外の連携機関 University of Pennsylvania, Monell Chemical Senses Center, Harvard Medical School-Massachusetts General Hospital, University of Southern California, University of Michigan					
1. 事業実施主体					
フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野	
主担当研究者 ニシムラ フサノリ 西村 英紀	九州大学	歯学研究院	教授	歯周病学	
担当研究者 ナカニシ ヒロシ 中西 博	九州大学	歯学研究院	教授	薬理学	
ナカムラ セイジ 中村 誠司	九州大学	歯学研究院	教授	口腔外科学	
ニノミヤ ユウゾウ 二ノ宮 裕三	九州大学	歯学研究院	教授	生理学	
コヤノ キヨシ 古谷野 潔	九州大学	歯学研究院	教授	補綴学	
クキタ トシオ 久木田 敏夫	九州大学	歯学研究院	教授	解剖学	
ノナカ カズアキ 野中 和明	九州大学	歯学研究院	教授	小児歯科学	
ヒラタ マサト 平田 雅人	九州大学	歯学研究院	教授	生化学	
ヤマザ タカヨシ 山座 孝義	九州大学	歯学研究院	講師	解剖学	
シゲムラ ノリアツ 重村 憲徳	九州大学	歯学研究院	准教授	生理学	
マエダ ヒデフミ 前田 英史 計11名	九州大学	歯学研究院	教授	歯科保存学	

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先（電話番号、e-mailアドレス）
ニウノ タツヤ 幸野 達也	国際部国際企画課国際交流係・係長	電話番号 092-802-2218 E-mail intlkkoryu2@jimu.kyushu-u.ac.jp

## 2. 本年度の実績概要

口腔健康科学研究において前原は、派遣先の Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard にてヒト唾液腺疾患の病態解明を目指した。最近提唱された新しい疾患概念である IgG4-Related Disease (IgG4-RD) は高 IgG4 血症と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする全身性の疾患である。Massachusetts General Hospital と九州大学病院から IgG4-RD、シェーグレン症候群、その他の唾液腺疾患患者のサンプルを集め、その末梢血および病変組織を用いて臨床的検討に準じ解析を行った。特に IgG4-RD の病態形成における CD4<sup>+</sup>effector/memory T (T<sub>EM</sub>) cells の関与を解明することを目的とした。IgG4-RD 患者の末梢血を用いて、次世代シーケンサーにて CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes (CTLs) の T cell Receptor (TCR)Vβ が oligoclonal に増殖していることを見出した。末梢血および病変組織のこれらの細胞は IL-1β、TGF-β1、Perforin、Granzyme を産生し、これらが病態形成に関与していることを解明した。さらに血中 CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup> CTLs 数は IgG4-RD の病態活動指数と相関していた。以上より CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup> CTLs が何らかの抗原を認識して clonal に増殖し IgG4-RD の病態形成に係ることを明らかにした。また、IgG4-RD 患者への SLAMF7 を標的とする新規治療薬が有効である可能性が示唆された。歯周病学研究において田中は、派遣先の University of Pennsylvania, Dental school, Denis Kinane 教授のもと歯周病の病態解明および歯周炎とエビジェネティクスの関連に着目した新規治療薬の開発を目指した。*in vitro*での歯肉上皮細胞を用いた実験で、炎症反応が DNA メチル化修飾により制御されている可能性を見出した。そこで歯周炎モデルマウスを使用し、DNA メチル基転移酵素阻害剤 (Deitabine) の投与が歯周炎、歯槽骨吸収に及ぼす影響を解析した。口腔健康科学研究のもう一つの柱である味覚と肥満関連の研究に関しては、本プログラムの主要連携研究者である Dr. Robert F. Margolskee (米国モネル化学感覚研究所) との国際共同研究が継続中である。高井をモネル研究所に派遣し、消化管ホルモン GLP-1 (インスリン分泌誘導) の甘味受容細胞における機能解析をさらに進めるとともに、新たな 3 次元幹細胞組織培養 (オルガノイド法) を用いたマウス消化器および味覚器の *in vitro* 再生実験に成功した。また、日本側の担当研究者 (二ノ宮グループ) らは、甘味感受性を調節する肥満抑制ホルモン・レプチンおよび摂食増進物質・内因性カンナビノイドの機能解析を進め、非肥満状態ではレプチンによる甘味感受性の抑制作用が優位に働くが、逆に肥満状態になるとこのレプチン効果が限弱するとともに内因性カンナビノイドによる甘味増強効果が優位となることを見出した。このことからレプチン抵抗性および甘味増強効果を介した甘味物質に対する嗜好性の上昇が肥満憎悪に関与している可能性が示唆された。また、レプチンによる甘味抑制効果は甘味受容細胞に発現するグルコース輸送体 (GLUT/SGLT) および K<sub>ATP</sub> チャネルを介して生じていることが明らかとなり、膵臓 β 細胞におけるレプチンおよび K<sub>ATP</sub> チャネルを介したインスリン分泌調節と同様の機構が味細胞にも存在している可能性が示唆された。これらの共同研究をさらに充実・発展させるために、Margolskee 博士を日本に招聘し、綿密な討議を行なった。

口腔組織の再生・再建の研究においては、本プログラムの連携研究者である Dr. Yuji Mishina (ミシガン大学教授) に高橋良を継続派遣した。遺伝子改変マウスを用いて Craniosynostosis と呼ばれる顔面奇形の発生機序の解明を目指して研究を行った。BMP レセプターである ACVR1(ALK2)と Bmpr1a(ALK3)において BMP シグナルを亢進させた胎生マウスより頭部組織を採取し、セルソーティングを用いて頭部神経堤細胞の分離および神経堤細胞の培養に成功した。分離した頭部神経堤細胞が、軟骨細胞、骨芽細胞へ分化能を有することを確認した。また BMP シグナルが骨量に与える影響を解析するプロジェクトにも参加し解析を行った。また新たに本プログラムの連携研究者であるペンシルバニア大学 Dr. Ahn Le (ペンシルバニア大学教授) に古橋明大を派遣した。上皮系の幹細胞を歯小嚢より採取し、3 次元培養法を用いて、各種の成長因子を各種のタイミングで作用させることで唾液腺マーカーを発現する細胞に分化させることに成功した。また、歯肉由来間葉系幹細胞を神経細胞に誘導し、実験動物に移植することで神経再生を目指すプロジェクト、良性腫瘍と幹細胞の関わりを解明するプロジェクトにも参加している。国内では、不可逆性歯髄炎の患歯より歯髄幹細胞を単離し、幹細胞特性を解析した。患歯由来歯髄幹細胞では、健常歯由来歯髄細胞と比較すると、顕著にその分化能力・再生能力等が低下していた。次に、*ex vivo*にて患歯由来歯髄幹細胞インターフェロン刺激を行ったところ、患歯由来歯髄幹細胞の分化能力・再生能力を再活性化させることに成功した。さらにこの再活性化患歯由来歯髄幹細胞の歯髄再生性能の回復を明らかとした。この研究成果を、本プログラムの連携研究者である Dr. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) とともに国際雑誌 Scientific Reports に発表した。また、難病の肝硬変モデルである四塩化炭素誘導肝線維症モデルマウスを用いて、正常乳歯幹細胞の注入移植を行った。移植群では、肝機能改善効果、線維化の抑制効果、免疫抑制効果による治療効果を示した。さらに、移植した未分化乳歯幹細胞が肝臓に定着し、成熟ヒト肝細胞へ分化している事を明らかとした。この肝細胞分化細胞をセルソーティング

で分取し、四塩化炭素誘導肝線維症モデルマウスに2次移植した所、肝臓に定着し、肝機能改善効果ならびに線維化抑制効果を示しました。この研究成果もに Dr. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) とともに国際雑誌 *Stem Cell Research and Therapy* に発表した。また、自己免疫疾患難病の全身性エリテマトーデスのモデルマウスに正常乳歯幹細胞の注入移植を施した。全身性エリテマトーデスの患者では、続発的に骨粗鬆症を発し、その予防・治療の開発が急務である。本研究では、正常乳歯幹細胞移植が、全身性エリテマトーデス症状を緩和するとともに、続発的骨粗鬆症を抑制する事を見いだした。この研究成果もに Dr. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) とともに国際雑誌 *Stem Cell Research and Therapy* に発表した。Songtao Shi 教授の研究室には新たに福田を3月から派遣した。また、Yuji Mishina 教授の研究室には、次年度も若手研究者を派遣する予定であることから、2月末に招聘し、これまでの共同研究の概要について討論するとともに次年度派遣者の研究計画について話しあった。この関連において2月28日に、Yuji Mishina 教授をメインスピーカーとして本年度シンポジウムを開催し、Mishina 教授の研究の概要を担当研究者全員で確認した。関連して、岩田淳一博士、Ophir David Klein 博士をゲストスピーカーとして招聘し、研究戦略を立てる上での参考とした。両博士ともに顎顔面領域の発生研究の第一人者であり、4月から派遣の Mishina 研究室における長野、ならびに Chai 研究室における杉井の研究と密接に関連し、実際このたび招聘した Mishina 教授とは研究領域が近く、お互いの研究を確認し、今後の研究戦略を立てる上での情報収集をおこなう目的で招聘した。

### 3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

口腔から健康長寿を支えるプロジェクトにおける唾液腺疾患研究の到達目標は、IgG4-RD やシェーグレン症候群などの唾液腺病変の病態解明と治療薬の開発にある。本年度は、IgG4-RD の発症機序の解明を目指して CD4<sup>+</sup> SLAMF7<sup>+</sup>CTLs の関与について検討を行った。その結果 IgG4-RD 患者で CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup>CTLs がその病態形成に重要であることを解明した。これらの研究成果を論文発表した。近年、多発性骨髄腫患者への新規治療薬として Elotuzmab (SLAMF7 を標的とする免疫賦活抗体)の有効性について非盲検無作為化第3相臨床試験の中間解析結果が *N Engl J Med* に報告された。特異的な治療法がない IgG4-RD 患者への治療薬として、Elotuzmab が有効である可能性が示唆された。さらに、IgG4-RD 患者に特徴的である IgG4 へのクラススイッチに関して、従来我々が報告してきたヘルパー T (T<sub>H</sub>)<sub>2</sub>に加えて T<sub>FH</sub> が重要な役割を担っていることがわかってきた。これらの成果の一部は論文投稿中である。また、本プログラムのシンポジウムにて研究成果を英語発表にて行った。到達目標に対する達成度及び進捗状況は順調である。一方、味覚と肥満関連の研究の到達目標は、摂食調節因子であるレプチンと内因性カンナビノイドによる味覚修飾機構を介した肥満制御機構の究明である。本年度は、この目標に到達するために、味細胞には解析すべき情報伝達経路が少なくとも2つ存在すること、つまりカンナビノイドが作用する“甘味受容体 T1r3 依存経路 (非選択的甘味物質受容)”とレプチンが作用する“GLUT/SGLT/K<sub>ATP</sub>を介した“T1r3 非依存経路 (糖受容)”が関与している可能性を示唆した。さらに同様の分子機構が消化管内分泌細胞や膵臓 β 細胞にも存在し、その甘味感受性修飾により糖吸収やインスリン分泌を制御している可能性を示唆した。今後、これらの培養細胞系を用いて関連分子を中心に解析し、さらに本年度、立ち上げに成功したオルガノイド系を用いた分子細胞生理学的解析を行うことにより、甘味修飾を介した肥満制御機構がより詳細に明らかになることが期待される。28年度に派遣予定の岩田は、オルガノイド研究を引き継ぐ予定であるが、本プログラムの最終選考 (英語研究発表) において既に派遣研究者としての内定を得ている。以上から、到達目標に対する本年度の達成度および進捗状況は概ね順調であると考えられる。

一方、再生研究における顎骨再生に関しては、ヒト顎骨からの間葉系幹細胞の単離に成功し、幹細胞特性解析を終えている。現在、骨欠損モデルにヒト顎骨由来間葉系幹細胞をスキャッフオールドとともに移植し、骨再生能力を検討している。今後、Dr. Yuji Mishina (ミシガン大学教授) との共同研究を行って行く予定としている。歯根再生に有望な幹細胞、根尖乳頭組織由来幹細胞の象牙質形成再生に決定的シグナル (Akt/mTOR 経路ならびに NF/κB 経路) の解析を進めた。さらに歯根形成不全患者より単離した根尖乳頭組織由来幹細胞解析し、Pitx2/CD24 遺伝子の発現に優位さが認められたが、DNA レベルでの遺伝子ミュートイションは生じていなかった。今後、Dr. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) ならびに Dr. Yang Chai (南カリフォルニア大学教授) との共同研究を行って行く予定としている。Songtao Shi 教授の研究室には3月から新たに若手研究者を派遣しており、Yang Chai 教授のもとには4月から派遣予定であり、すでに選考会は済ませている。難病治療に関しては、Dr. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) との国際共同研究を継続している。腸の難病や移植体対宿主病等、移植拒絶反応などの共同研究を行っている。いずれも当初計画どおり、進んでいる。

次項に記載するが本年度、国際共著論文分数が飛躍的に増加した。期待される成果があがった年度であったといえる。

#### 4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

##### ①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。</li> <li>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</li> <li>・著者名について、主著者に「※」印を付して下さい。また、主担当研究者には二重下線、担当研究者については下線、若手研究者については波線を付して下さい。</li> <li>・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付して下さい。</li> </ul>	
◎1	Clonal expansion of CD4 <sup>+</sup> Cytotoxic T Lymphocytes in IgG4-related disease. Mattoo H, Mahajan V, <u>Maehara T</u> , Deshpande V, Della-Torre E, Wallace Z, Kulikova M, Drijvers J, Daccache J, Carruthers M, Castellino F, Stone J, ※Pillai S. 査読有り J Allergy Clin Immunol. (in press)
2	DNA Microarray Analysis of Submandibular Glands in IgG4-Related Disease Indicates a Role for MARCO and Other Innate Immune-Related Proteins. Ohta M, ※Moriyama M, <u>Maehara T</u> , Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida J-N, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, <u>Nakamura S</u> . 査読有り Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(7):22853.
3	The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, <u>Maehara T</u> , Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida J-N, Kawano S, Ohya Y, Kiyoshima T, ※ <u>Nakamura S</u> . 査読有り Mod Rheumatol. 2016 Feb 12:1-21. [Epub ahead of print]
4	A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Hayashi Y, ※Moriyama M, <u>Maehara T</u> , Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida J-N, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, <u>Nakamura S</u> . 査読有り World J Surg Oncol. 2015 Jul 25;13:225.
5	Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between Good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review. <u>Maehara T</u> , ※Moriyama M, Kawano S, Hayashida J-N, Furukawa S, Ohta M, Tanaka A, Yamauchi M, Ohya Y, Kiyoshima T, <u>Nakamura S</u> . 査読有り Medicine (Baltimore). 2015 Apr;94(14):e704.
6	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ「Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1)」※森山雅文, <u>中村誠司</u> 前田書店, 2015. 03.
7	The function of glucagon-like peptide-1 in the mouse peripheral taste system. <u>Takai S</u> ※, Yoshida R, Yasumatsu K, <u>Shigemura N</u> , <u>Ninomiya Y</u> . <i>J Oral Biosci</i> . 2016 (in press) (査読有)
8	Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying. <u>Shigemura N</u> ※, <u>Ninomiya Y</u> . <i>Int Rev Cell Mol Biol</i> . 2016;323:71-106. (査読有)
9	Taste information derived from T1R-expressing taste cells in mice. Yoshida R※, <u>Ninomiya Y</u> . <i>Biochem J</i> . 2016;473(5):525-36. (査読有)
◎	Leptin Suppresses Mouse Taste Cell Responses to Sweet Compounds.
10	Yoshida R※, Noguchi K, <u>Shigemura N</u> , Jyotaki M, Takahashi I, Margolske RF, <u>Ninomiya Y</u> . <i>Diabetes</i> . 2015;64(11):3751-62. (査読有)
11	Angiotensin II and taste sensitivity. <u>Shigemura N</u> ※. <i>Jap Dent Sci Rev</i> . 2015;51(2):51-58. (査読有)

○ 12	High resolution time-intensity recording with synchronized solution delivery system for the human dynamic taste perception. Goto TK※, Yeung AW, Suen JL, Fong BS, <u>Ninomiya Y</u> . <i>J Neurosci Methods</i> . 2015;245:147-55. (査読有)
13	Modulation of taste responsiveness by angiotensin II. <u>Shigemura N</u> ※. <i>Food Sci and Tech Res</i> . 2015;21(6):757-764. (査読有)
○ 14	Modulation of sweet taste sensitivities by endogenous leptin and endocannabinoids in mice. Niki M※, Jyotaki M, Yoshida R, Yasumatsu K, <u>Shigemura N</u> , DiPatrizio NV, Piomelli D, <u>Ninomiya Y</u> . <i>J Physiol</i> . 2015;593(11):2527-45. (査読有)
15	Sprouty2 inhibition promotes proliferation and migration of periodontal ligament cells. <u>Tanaka U</u> ※, Sanui T, <u>Fukuda T</u> , Toyoda K, Taketomi T, Atomura R, Yamamichi K, <u>Maeda H</u> , <u>Nishimura F</u> . <i>Oral Dis</i> , in press, 2015 (査読有)
16	Grp78 is Critical for Amelogenin-Induced Cell Migration in a Multipotent Clonal Human Periodontal Ligament Cell Line. Toyoda K※, <u>Fukuda T</u> , Sanui T, <u>Tanaka U</u> , Yamamichi K, Atomura R, <u>Maeda H</u> , Tomokiyo A, Taketomi T, Uchiumi T, <u>Nishimura F</u> . <i>J Cell Physiol</i> . doi: 10.1002/jcp.25087. [Epub ahead of print] (査読有)
17	Protection from diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking CCL19-CCR7 signaling. Sano T, Iwashita M, Nagayasu S, Yamashita A, Shinjo T, Hashikata A, Asano T, Kushiya A, Ishimaru N, Takahama Y, <u>Nishimura F</u> . <i>Obesity</i> , doi: 10.1002/oby.21127. [Epub ahead of print], 2015. (査読有)
◎ 18	Interferon-gamma improves impaired dentinogenic and immunosuppressive functions of irreversible pulpitis-derived human dental pulp stem cells. Sonoda S, Yamaza H, Ma L, Tanaka Y, Tomoda E, Aijima R, Nonaka K, <u>Kukita T</u> , Shi S, <u>Nishimura F</u> , <u>Yamaza T</u> ※. <i>Scientific Reports</i> . 2016;6:19286. 査読有
◎ 19	In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. <u>Yamaza T</u> ※, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Aijima R, Ihara K, Ohga S, Shi S, <u>Nonaka K</u> , Taguchi T. <i>Stem Cell Res Ther</i> . 2015;6:104. 査読有
◎ 20	Transplantation of mesenchymal stem cells ameliorates secondary osteoporosis through interleukin-17-impaired functions of recipient bone marrow mesenchymal stem cells in MRL/lpr mice. Ma L, Aijima R, Hoshino Y, Yamaza H, Tomoda E, Tanaka Y, Sonoda S, Song G, Zhao W, <u>Nonaka K</u> , Shi S, <u>Yamaza T</u> . <i>Stem Cell Res Ther</i> . 2015;6:104. 査読有

## ②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <p>・発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、主たる発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には二重下線、担当研究者については下線、若手研究者については波線を付してください。</p> <p>・口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付してください。</p>	
1	Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes secreting IFN-γ and TGF-β1 in IgG4-related disease. ※ <u>T. Maehara</u> . 2 <sup>nd</sup> Symposium: Program for Advancing the Circulation of Talented Researchers. Fukuoka. Oral Presentation. Feb.2016. 診査無
2	IL-33 secreted by macrophages promotes the pathogenesis of IgG4-related disease. ※S. Furukawa, M. Moriyama, A. Tanaka, <u>T. Maehara</u> , J-N. Hayashida, M. Ohta, M. Yamauchi and <u>S. Nakamura</u> . 2 <sup>nd</sup> Symposium: Program for Advancing the Circulation of Talented Researchers. Fukuoka. Oral Presentation. Feb.2016. 診査無
3	The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease ※M. Ohta, M. Moriyama, S. Furukawa, Y. Mikami, A. Tanaka, <u>T. Maehara</u> , Yamauchi, N. Ishiguro, J-N. Hayashida, S. Kawano, Y. Ohyama, T. Kiyoshima, <u>S. Nakamura</u> . 第63回国際歯科研究学会 (JADR) 総会・学術大会, 2015. 10. 30-31 診査有

4	※S. Furukawa, M. Moriyama, A. Tanaka, T. Maehara, M Iizuka, H Tsuboi, J-N Hayashida, M Ohta, M Yamauchi, N Ishiguro, H Nakashima, T Sumida, and S Nakamura. IL-33 secreted by M2 macrophage promotes the pathogenesis of IgG4-related disease The 13th international Symposium on Sjögren's Syndrome 2015.5.19-22 Bergen/ Norway 診査無
5	※M. Ohta, M. Moriyama, A. Tanaka, T. Maehara, S. Furukawa, H. Tsuboi, M. Iizuka, S. Kawano, J-N Hayashida, Y. Imabayashi, M. Yamauchi, N. Ishiguro, T. Sumida, and S. Nakamura. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis The 13th international Symposium on Sjögren's Syndrome 2015.5.19-22 Bergen/ Norway 診査無
6	※古川祥子, 森山雅文, 田中昭彦, 前原隆, 林田淳之將, 太田美穂, 山内昌樹, 石黒乃理子, 中村誠司 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態形成における IL-33 の関与 第69回 NPO法人日本口腔科学会学術集会 2015.5.13-15 大阪国際会議場 診査無
7	※太田美穂, 森山雅文, 田中昭彦, 前原隆, 古川祥子, 川野真太郎, 林田淳之將, 山内昌樹, 石黒乃理子, 中村誠司 IgG4関連疾患の顎下腺を用いたDNAマイクロアレイ解析 第69回 NPO法人日本口腔科学会学術集会 2015.5.13-15 大阪国際会議場 診査有
8	重村憲徳※, 吉田竜介, 安松啓子, 大栗弾宏, 岩田周介, 高井信吾, 上瀧将史, 仁木麻由, 實松敬介, 二ノ宮裕三 味覚受容体の機能 (塩味と甘味), 日本薬学会第136回年会, 横浜, 2016.3.28 (口頭、シンポジウム)
9	Shusuke Iwata※, Stimulus repetition enhances responses of the chorda tympani nerve to sweeteners via endocannabinoid system. 「口腔から健康長寿を支えるプロジェクト推進に向けた研究拠点構築プログラム」2nd Symposium, 福岡, 2016.2.27 (口頭、審査無)
10	Ninomiya Y※. Oral-Gut-Brain interaction of taste and nutrient sensing. 2015 Annual Meeting Program of Korean Basic Dental Science Society Association, Seoul, Korea, 2015.11.13 (口頭、招待)
11	Shigemura N※, Ninomiya Y. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in taste organ. The 13th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception. Fukuoka, Japan, 2015.11.3-4 (ポスター、審査有)
12	Yoshida R※, Ninomiya Y. Bitter taste responses of gustducin-expressing taste cells in mice. The 13th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception. Fukuoka, Japan, 2015.11.3-4 (ポスター、審査有)
13	Ninomiya Y※. Oral-gut-brain interaction of taste sensing and signaling. Seminar for German Institute of Human Nutrition, Potsdam, Germany, 2015.10.20-23 (口頭、招待)
14	重村憲徳※, 吉田竜介, 安松啓子, 大栗弾宏, 岩田周介, 高井信吾, 上瀧将史, 仁木真由, 實松敬介, 二ノ宮裕三 ホルモンによる味覚 (塩味・甘味) 感受性調節 第67回日本生物工学会 鹿児島 2015.10.26-28 (口頭、シンポジウム)
15	Ninomiya Y※. Sweet Taste Genetics, Hormones, and Metabolism. Annual Scientific meeting of Monell Chemical Senses Center 2015, Pennsylvania, USA, 2015. 10.5-7 (口頭、招待)
16	吉田竜介※, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 レプチンによる甘味応答抑制のメカニズム 日本味と匂学会第49回大会 岐阜 2015.9.24-26 (口頭、シンポジウム)
17	重村憲徳※, 二ノ宮裕三 マウス味蕾におけるレニン・アンジオテンシン系の機能解析 日本味と匂学会第49回大会 岐阜 2015.9.24-26 (ポスター、審査有)
18	岩田周介※, 吉田竜介, 中野啓子, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 カンナビノイドレセプターを介した自己増幅的な甘味応答の増強とT1R3非依存性甘味受容経路 日本味と匂学会第49回大会 岐阜 2015.9.24-26 (ポスター、審査有)
19	安松啓子※, 吉田竜介, 實松敬介, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 マウス鼓索神経における脂肪酸応答単一神経の記録 日本味と匂学会第49回大会 岐阜 2015.9.24-26 (ポスター、審査有)
20	岩田周介※, 吉田竜介, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 エンドカンナビノイドによる自己増幅的な甘味増強とT1R3-非依存的甘味受容経路の存在 第57回歯科基礎医学会学術大会 新潟 2015.9.11-13 (口頭、シンポジウム)
21	吉田竜介※, 二ノ宮裕三 マウス苦味受容味細胞の応答特性 第57回歯科基礎医学会学術大会 新潟 2015.9.11-13 (ポスター、審査有)
22	安松啓子※, 二ノ宮裕三 マウス鼓索神経における脂肪酸に対する単一神経応答の解析 第57回歯科基礎医学会学術大会 新潟 2015.9.11-13 (ポスター、審査有)
23	重村憲徳※, 二ノ宮裕三 味蕾内レニン-アンジオテンシン系の機能解析 第57回歯科基礎医学会学術大会 新潟 2015.9.11-13 (ポスター、審査有)

24	實松敬介※, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 甘味受容体T1R2/T1R3に対する味覚修飾作用の解析 第57回歯科基礎医学会学術大会 新潟 2015. 9.11-13 (ポスター、審査有)
25	二ノ宮裕三※ 味覚受容体を起点とした口腔脳腸の味情報～内分泌連関と触調節～ 第13回高付加価値食品開発のためのフォーラム 大阪 2015.9.4-5 (口頭、招待)
26	Ninomiya Y※. T1r-independent mechanisms may function in taste cell to detect sugars. International Symposium on Neuroscience in Orofacial sensory-motor functions. Osaka, Japan, 2015.5.10-11 (口頭、招待)
27	Mesenchymal stem cells from deciduous teeth-based liver regeneration. Takayoshi Yamaza. 特別企画「MSC」 The 51st Annual Congress of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. シンポジウム,審査有,2015年07月12日
28	歯髄幹細胞と橋渡し研究.山座孝義※. サテライトシンポジウム7 「歯髄間葉系幹細胞の最先端研究」 第57回歯科基礎医学会. ポスター, 審査有,2015年09月11日.
29	Can irreversible inflamed dental pulp-derived dental pulp stem cells be suitable for dental pulp regeneration? Sonoda S※, Yamaza T, Kukita T. The 57th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology. Niigata, Japan. ポスター, 審査有, September 13, 2015
30	Interferon-gamma improves impaired dentinogenic function and immunosuppressive properties in irreversible pulpitis-derived human dental pulp stem cells. Sonoda S※, Tomoda E, Tanaka Y, Nishimura F, Yamaza T. The 63rd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. Fukuoka, Japan. ポスター, 審査有, October 31, 2015.
31	炎症性サイトカイン刺激による不可逆性歯髄炎組織由来歯髄幹細胞の象牙質形成能ならびに免疫抑制能の改善. 園田聡一郎※, 山座孝義, 西村英紀. 日本歯周病学会九州五大学・日本臨床歯周病学会九州支部 合同研修会, ポスター, 審査有, 2015年11月8日.
32	Patient-derived dental pulp stem cells based regeneration of dentin/pulp-complex. Sonoda S※, Yamaza T, Nishimura F. Kyudai Oral Bioscience 2016 (KOB2016) -Frontiers in Dental Research and Education in East Asia- February 27, 2016.
33	先天性機能的腸管不全に対する間葉系幹細胞を用いた新規治療法の開発. 吉丸耕一郎※, 山座孝義, 梶岡俊一, 高橋良彰, 柳 佑典, 松浦俊治, 田口智章. 第28回小腸移植研究会. 2016年3月12日

## 5. 若手研究者の派遣実績 (計画)

### 【海外派遣実績 (計画)】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
派遣人数	2 人	6 人 ( 2 人)	8 人 ( 4 人)	10 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

### 【本年度の海外派遣実績】

派遣者①の氏名・職名：前原 隆 (助教)

<p>(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)</p> <p>新疾患概念『IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)』の病態解明に向けたヘルパーT(Th)細胞の働きを明らかにすることを目的として、前原を派遣した。派遣先の John H. Stone 教授は IgG4-RD の病態解明に向けた B 細胞の研究に最も力を入れている。この分野の世界的なリーダーでもある。特に、実際にリツキシマブ (抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体) を使用した治療を行い、免疫学的な解析が行われている。そこで治療前後の患者の組織を用いて B 細胞および Th 細胞の産生するサイトカインに主体をおいた免疫学的解析を行った。。また、従来我々が行ってきた IgG4 関連涙腺唾液腺炎と自己免疫疾患であるシェーグレン症候群の病態解明に向けて免疫学的解析も同時に行った。ビザ取得等の渡航準備に数カ月程度を要するため、申請時の計画を変更し、平成 26 年度の派遣は 28 日、</p>
---

平成 27 年度は 287 日とした。

(具体的な成果)

- CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes (CTLs) の T cell Receptor (TCR)V $\beta$  が oligoclonal に増殖していることを見出した。
- 末梢血および病変組織の T 細胞は IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1、Perforin、Granzyme を産生しており、これらが病態に関与することを解明。
- 末梢血中の CD4<sup>+</sup>SLAMF7<sup>+</sup> CTLs の数は IgG4-RD の病態活動指数と相関することを見出した。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国, Harvard Medical School - Massachusetts General Hospital, Clinical Rheumatology, Professor & Director, Rheumatology & Immunology, John H. Stone	28 日	287 日	0 日	315 日

派遣者②の氏名・職名：高橋 良 (助教)

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

平成 26 年度から日本側 (再生グループ) では、大学院時代より骨代謝に関する研究経験があり、細胞生物学的・分子生物学的・生化学的実験技術に長けた高橋良をミシガン大学歯学部 Mishina 准教授 (Biological and Materials Sciences and Division of Prothodontics) の研究室に引き続き派遣した。まずは、九州大学歯学部にはトランスジェニックマウス維持設備や技術は整備されているが、作製のための設備が未整備のため、Mishina 准教授のもとでマウス遺伝学の知識・技術のトレーニングを受け、トランスジェニックマウス作製の技術を習得した。また Mishina 研究室作製のトランスジェニックマウスを用いた骨発生/骨リモデリング時における破骨細胞・骨芽細胞でのシグナル、特に骨形成を増幅させる新規シグナル分子を解析し、新規シグナル分子を応用した骨再生の活性化を追求するとともに、その創薬の開発を目指した。また、この新規骨芽細胞賦活化因子のトランスジェニックマウスを作製し、顎顔面領域の骨格異常の原因との遺伝学的因果関係を探索した。ビザ取得等の渡航準備に数カ月程度を要するため、申請時の計画を変更し、平成 26 年度の派遣は 27 日、平成 27 年度は 301 日とした。

(具体的な成果)

- BMP レセプターである ACVR1(ALK2)と Bmpr1a(ALK3)において BMP シグナルを亢進させた胎生マウスより頭部組織を採取し、セルソーティングを用いて頭部神経堤細胞の分離および神経堤細胞の培養に成功
- 分離した頭部神経堤細胞が、軟骨細胞、骨芽細胞へ分化能を有することを確認

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国・ミシガン大学、歯学部、Yuji Mishina	27 日	301 日	0 日	328 日

派遣者③の氏名・職名：高井 信吾 (特別研究員)

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

味覚器-腸が共通の甘味受容調節システムを介して巧妙に連携する新たな体内エネルギー維持調節メカニズムの存在を明らかにすることを目的とした。派遣先であるモネル化学感覚研究所の Margolskee 博士は、甘味受容体分子 T1r3、甘味情報伝達分子 Trpm5 および G $\alpha$  gustducin など様々な味覚関連遺伝子を発見し、また消化管における甘味受容体の新機能を提唱した研究者である。同博士の指導のもと、これら味覚関連分子-GFP 発現マウスを用いて、消化管ホルモン (GLP-1) の味覚器における機能解析および 3 次元幹細胞組織培養法 (オルガノイド法) を用いた味覚器の再生実験を行なった。



(具体的な成果)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>● GLP-1については、総説論文発表 (Takai <i>et al.</i>, <i>J Oral Biosci.</i>, 2016)</li> <li>● オルガノイド法を用いたマウス味覚器の <i>in vitro</i> 再生実験の成功</li> </ul>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国、ペンシルバニア州、モネル化学感覚研究所、Dr. Robert F. Margolskee,	0 日	302 日	0 日	302 日

**派遣者④の氏名・職名：田中 麗（特別研究員）**

<p>(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)</p> <p>26年度において日本側（西村グループ）で、歯周医学の基礎とりわけ活性化免疫細胞が門脈域において脂肪細胞との相互作用により炎症反応を増幅するとした脂肪細胞—マクロファージ相互作用に関する実験手技ならびに理論を充分習得した田中を 27 年度にペンシルバニア大学へ派遣した。Denis Kinane 教授 (Periodontology / immunology / pathology) のもとで、免疫学の基礎をさらに習得するとともに、実際の患者サンプルをもとに、歯周病感染に伴って活性化され、末梢循環系で比率が増加する免疫細胞の種類について解析を行った。併せ、末梢で同定された活性化免疫細胞が、実際に歯周病細菌抗原で <i>in vitro</i> の系において活性化されるかどうか検証した。肥満糖尿病やメタボリックシンドローム患者においても同様の免疫細胞が活性化されているかどうかについても検証することは、類似の病態を呈する一連の疾患群の成因を理解する上で必須であるため、この課題についても検証した。</p> <p>(具体的な成果)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>in vitro</i> での歯肉上皮細胞を用いた検討で、炎症反応が DNA メチル化修飾により制御されていることを解明</li> <li>● 歯周炎モデルマウスを使用し、DNA メチル基転移酵素阻害剤 (Deitabine) の投与が歯周炎、歯槽骨吸収に及ぼす影響を解析</li> </ul>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国、ペンシルバニア大学、歯学部、Denis Kinane 教授	0 日	354 日	91 日	445 日

**派遣者⑥の氏名・職名：古橋 明大（特別研究員）**

<p>(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)</p> <p>幹細胞生物学、とりわけ口腔幹細胞による免疫調節能に関する知識、実験技術を十分に習得した古橋を平成 27 年度にペンシルバニア大学歯学部顎顔面口腔外科学 Anh Le 教授の研究室に派遣した。Le 教授の指導の下、口腔幹細胞、とりわけ歯肉間葉系幹細胞を応用した細胞治療による難治性顎顔面疾患の治療開発を行った。また、顎顔面疾患の原因分子の解明を探索した。具体的には対象とする難治性顎顔面疾患を顎骨骨髓炎とし、ペンシルバニア大学病院顎顔面口腔外科学にて手術時に採取したサンプルより間葉系幹細胞を採取し、顎骨骨髓炎由来の間葉系幹細胞を解析することで顎骨骨髓炎の発症機序を解明し、その分子機序を応用した新規治療法・薬剤の開発を目指した。</p> <p>(具体的な成果)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 上皮系の幹細胞を歯小囊より採取し、3次元培養法を用いて、各種の成長因子を各種のタイミングで作用させることで唾液腺マーカーを発現する細胞に分化させることに成功</li> <li>● 歯肉由来間葉系幹細胞を神経細胞に誘導し、実験動物に移植することで神経再生を目指す試みに着手</li> </ul>				
---	--	--	--	--

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国・ペンシルバニア大学、歯学部、 Anh Le 教授	0 日	326 日	92 日	418 日

派遣者⑩の氏名・職名： 福田 隆男・助教

<p>(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)</p> <p>口腔幹細胞、とりわけ根尖部乳頭幹細胞ならびに歯根膜幹細胞の単離、培養に関する知識、実験技術に加え、組織工学的再生医療を習得した福田を平成 27 年度にペンシルバニア大学の Songtao Shi 教授の研究室に派遣した。Shi 教授の指導の下、根尖部乳頭幹細胞を応用した人工再生歯根の作製に取り組んだ。人工歯根のスキヤホールドとして、歯根型に作製したハイドロキシアパタイトを用い、作製した人工再生歯根を動物の皮下に移植し、免疫拒絶反応の有無を確かめた。さらに人工再生歯根に歯根膜幹細胞を組織工学的に応用した歯根膜一体型人工再生歯根を動物顎骨内に植立し、歯周組織を含めた歯根再生を目指し研究を行った。</p> <p>(具体的な成果)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 根尖部乳頭幹細胞の単離に成功</li> </ul>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国・ペンシルバニア大学、歯学部、 Songtao Shi 教授	0 日	30 日	270 日	300 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

## 6. 研究者の招へい実績（計画）

### 【招へい実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
招へい人数	1 人	2 人 ( 0 人)	4 人 ( 1 人)	6 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

### 【本年度の招へい実績】

招へい者②の氏名・職名： Robert F. Margolskee・副所長

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>Margolskee 博士はモネル化学感覚研究所の副所長であり、分子生物学的アプローチによる味覚受容に関する研究成果をトップジャーナルに継続的に発表している味覚研究分野のトップランナーの一人である。近年では、味覚関連分子が舌の味細胞のみならず、消化管内分泌細胞、膵・細胞、精細胞など様々な組織で様々な機能（インクレチン分泌調節、糖吸収調節、インスリン分泌調節、生殖調節など）を担っていることを明らかにしている。本プログラムでは担当研究者ら（二ノ宮）が発見した摂食調節ホルモンによる甘味調節機構が、味細胞のみならず消化管内分泌細胞にも存在するのか否かについて効果的に解析するために、甘味受容体 T1r3、甘味情報伝達分子 Trpm5 および <math>G\alpha_{gustducin}</math> それぞれを GFP 標識または欠損させたマウスをもちいることを計画し、これらの分子機能を遺伝子改変マウスを作出して解明したのが Margolskee 博士であるため主要連携研究者および招聘研究者とした。平成 27 年 11 月開催の国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子神経機構」での特別講演を依頼し、またシンポジウム前後に派遣先および日本側でのデータ照合を行い、共同研究をさらに充実・発展させるために担当研究者と綿密な討議を行なった。</p> <p>（具体的な成果）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 国際共同研究の成果として論文発表（Yoshida R., <i>et al.</i>, <i>Diabetes</i>, 2015）</li> <li>● 日本側への招聘における共同研究の討議および国際シンポジウムでの特別講演</li> </ul>				
招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
モネル化学感覚研究所、米国 二ノ宮裕三（九州大学）	日	5 日	0 日	5 日

招へい者③の氏名・職名： Yuji Mishina・准教授

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>Yuji Mishina 准教授はミシガン大学歯学部 Biologic and Materials Sciences and Division of Prothodontics の准教授であり、分子生物学を基盤として遺伝学的・発生学的手法を用いての、トランスジェニックマウスの作製を含む発生生物学、ならびにマウス遺伝学に造詣の深い研究者である。最近では、Mishina 准教授の研究室で開発した種々のトランスジェニックマウスを用いて骨発生／骨リモデリング時、さらに頭蓋顔面発生時における成長因子、特に Bone Morphogenic Proteins (BMPs) や Wnt を中心とする骨芽細胞・破骨細胞でのシグナルの機能解析を積極的に推進している。さらに、骨形態形成異常の発症機序の分子メカニズムの解析にも取り組んでいる。骨再生ならびに顎顔面領域の骨格異常は本プログラムでの再生医療学的研究にとって必要不可欠の研究領域である。したがって、平成 27 年度開催の国際シンポジウム Kyudai Oral Bioscience (KOB) に前後して招聘し、骨発生の BMPs / Wnt シグナルに着眼した骨発生／骨リモデリング機序とともに、顎顔面領域の骨格形態異常の発症機序について、特別講演を依頼し、また既に派遣している若手研究者の研究進捗状況と今後の共同研究戦略の議論を行なった。</p> <p>（具体的な成果）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本側への招聘における共同研究の討議および第 2 回シンポジウムでの特別講演</li> <li>● 共同研究の成果の確認と次年度における新たな派遣の打ち合わせ</li> </ul>				
---	--	--	--	--

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
ミシガン大学、歯学部、米国 山座孝義、野中和明（九州大学）	0 日	6 日	0 日	6 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

## 7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。