

様式6 (第15条第1項関係)

平成29年 3月31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28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29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) 41,829,700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, University of Southern California, Monell Chemical Senses Center, Harvard Medical School&Massachusetts General Hospital, 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	
コヤマ ノキヨシ 古谷野 潔	九州大学	歯学研究院	教授	補綴学	
クキ タクシオ 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	
ヤマザキ タカヨシ 山座 孝義	九州大学	歯学研究院	准教授	解剖学	
シゲムラ ノリアツ 重村 憲徳	九州大学	歯学研究院	教授	生理学	
マエダ ヒデフミ 前田 英史 計10名	九州大学	大学病院	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)
コウノ 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頁以降は、交付決定を受けた時点の事業計画の項目に合わせて必要に応じて修正すること。

2. 本年度の実績概要

口腔健康科学研究において日本側担当研究者の中村は、昨年度 Harvard 大学に派遣した前原と Pillai 教授との共同研究で、最近提唱された新しい疾患概念である IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態解明を目指した。結果、TLR7 による刺激が病変局所の M2 マクロファージを活性化し、IL-33 の産生を促進させることで、IgG4-RD に特徴的な Th2 優位な病態を形成していることが示唆された。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。これまでに、味細胞には甘味情報伝達経路が少なくとも 2 つ：甘味受容体 T1r2/T1r3 経路 (非選択的甘味受容) と糖輸送体 GLUT/SGLT 経路 (選択的グルコース受容) が存在している可能性を示唆してきた。本年度は、岩田研究員をモネル研究所に派遣し、糖輸送体経路についてさらに解析を進めた。消化管では、二糖類 (ショ糖や麦芽糖など) は二糖類分解酵素 (スクラーゼやマルターゼなど) によって単糖類にまで分解されてから糖輸送体を介して吸収される。本共同研究では、この二糖類分解酵素が口腔の味細胞にも発現しており、二糖類を単糖類に分解することで糖輸送体を介した甘味細胞の興奮が起こることを見出した。日本側の研究担当者 (重村グループ) は、肥満抑制ホルモン・レプチンが、口腔味細胞の甘味応答を特異的に抑制することを見出していた。本年度は、レプチンが消化管内分泌細胞 (甘味受容体発現) にも直接作用して甘味応答を特異的に抑制し、さらに同細胞からのインクレチン・GLP-1 (インスリン分泌促進因子) の放出を抑制することを明らかにした。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 との共同研究において、骨リモデリング制御機構を解明し、骨代謝異常における治療法の開発や骨再生分野への応用を目指す基礎研究を行い、骨細胞の成熟過程においてメカニカルシグナルと BMP シグナルがクロストークすること、荷重負荷による海綿骨量増加作用が BMP 受容体選択的阻害剤投与により増強されることを見出した。また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. Songtao Shi (ペンシルバニア大学教授) 研究室には福田隆男を派遣し、細胞エクソゾームの再生への応用を検討した。さらに、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. Anh Le (ペンシルバニア大学歯学部教授) のもとに古橋明大を派遣した。患者由来の歯小囊より上皮系幹細胞を樹立し、3次元培養法を用いて唾液腺様オルガノイドを分化誘導させることに成功した (論文投稿中)。また、患者歯肉由来間葉系幹細胞を神経細胞に分化させることに成功した。分化させた神経細胞を神経損傷モデルラットに移植、治癒期間を経て一定の機能回復が起きたことを確認し、論文発表を行った。国内では、乳歯幹細胞 SHED を肝細胞様細胞に分化させた乳歯幹細胞分化肝細胞様細胞 SHED-derived hepatocyte-like cells (SHED-Hep) の分化培養開発に成功した。SHED-Hep は、ヒト肝細胞に類似した遺伝子発現プロファイルを有しまた、SHED-Hep は、肝細胞として具備すべき機能を有していた。本年度、Anh Le 教授、Yang Chai 教授、Shiv Pillai 教授、ならびに Dana Graves 教授を招聘した。Anh Le 教授とは、口腔幹細胞を用いた神経再生について討議を行った他、現在進行中の共同プロジェクトについてのディスカッションを行った。Yang Chai 教授は組織損傷あるいは発生時における幹細胞の一時的な増殖機序の解明を目指す研究の一端を紹介するとともに、派遣者杉井の進捗状況について討論した。Pillai 教授とは初年度派遣した前原との共同研究が現在も継続中であり、3年間の成果をまとめるとともに今後の方向性について討議した。Dana Graves 教授はペンシルバニア大学歯学部の研究部門の副学部長である。専門の糖尿病における創傷治

癒遅延の分子基盤について話し合うことで、九州大学側の口腔健康科学研究の一助とする
とともに、ペンシルバニア大学へ派遣した研究者の成果のまとめ、さらに3年間のプログラ
ムの成果について討論した。

3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

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 (SS) などの唾液腺病変の
病態解明と治療薬の開発にある。これまでの結果で、LR7 による刺激が病変局所の M2 マ
クロファージを活性化し、IL-33 の産生を促進させることで、IgG4-RD に特徴的な Th2 優位
な病態を形成していることが示唆されており、現在はヒト TLR7 トランスジェニックマウ
スを作製し、各臓器における重量、リンパ球浸潤、線維化を解析しており、世界初の IgG4-RD
モデルマウスへの応用を目指している。味覚と肥満関連の研究の到達目標は、味覚器-脳-
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である。本年度は、味細胞における2つの甘味受容
経路 (T1r 経路と糖輸送体経路) のうち、肥満抑制ホルモン・レプチンとの関与が示唆さ
れ、また体内グルコース濃度に直接影響する“糖輸送体経路”を中心に解析を進めた。結
果、糖輸送体が口腔味細胞においてグルコース特異的な甘味受容体として機能しているこ
とを二糖類分解酵素 (消化管酵素) に着目した解析から示した。さらに、レプチンが消化
管内分泌細胞 (甘味受容体発現) に直接作用し、インクレチン・GLP-1 分泌を抑制するこ
とを明らかにした。これらのことから、レプチンを介する甘味抑制機構は、口腔味細胞の
みならず消化管にも存在しており、口腔-脳-腸の臓器間連携により体内グルコース量が巧
妙に制御されていること、この連携の破綻により肥満が惹起される可能性が示唆された。
加えて、本プログラムを通して味蕾オルガノイド (3次元培養系) の立ち上げに成功し、
新規味覚受容機構の解析にも応用することが出来た。この新技術をもちいた国際共同研究
をさらに加速することにより味覚を介した肥満制御機構がより詳細かつ迅速に明らかにな
る可能性がある。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、昨年度単離に成功してい
たヒト顎骨間葉系幹細胞を用いたスキャフォールドフリーの再生3次元骨構造体の開発に
成功した。また、スキャフォールドフリー再生3次元骨構造体を用いた骨欠損部の再生を
図ることができた。Dr. Songtao Shi、ならびに Dr. Yang Chai との共同研究で、歯根が形成
されない Dentin Dysplasia type I (DDI) の患歯より単離した根尖乳頭組織由来幹細胞におい
て、Pitx2/CyclinD1 経路の異常低下を発見し、EK1/2 制御による細胞周期での G1 arrest が
DDI 発症メカニズムの本体であることを見出した。腸の難病である潰瘍性大腸炎モデルマ
ウスへ乳歯幹細胞を経静脈的に注入移植すると、劇症腸炎が消失し、腸粘膜の再生が確認
された。①in vitro における T 細胞系を中心とした免疫原性表面抗原やリンパ球混合試験、
②免疫不全マウスへの口腔幹細胞の in vivo 投与実験、③未分化状態または骨芽細胞や肝細
胞を含む分化状態の口腔幹細胞について口腔幹細胞の移植拒絶反応や移植体対宿主病につ
いて共同研究にて検討をおこなった結果、いずれもその危険性が非常に低いことが示され
た。以上から、プロジェクトの当初計画は十分に達成しているものと考えられる。

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> <p>・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。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・著者名について、責任著者に「※」印を付してください。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付してください。</p> <p>・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「○」印を付してください。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>としてください。</p>	
1 ◎	Investigation of the functional role of human Interleukin-8 gene haplotypes by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. Benakanakere MR, Finoti LS, <u>Tanaka U</u> , Grant GR, Scarel-Caminaga RM, ※ <u>Kinane DE</u> . Sci Rep. 2016; 6: 31180 査読有
2 ◎	Zhang Q, Nguyen P, Xu Q, Park W, Lee S, <u>Furuhashi A</u> , <u>Le A</u> ※, Neural Progenitor-Like Cells Induced From Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulate Myelination of Schwann Cells in Rat Sciatic Nerve Regeneration, stem cell translational medicine, 2016, 5, 1-13（査読有り）
3 ◎	Taste cell-expressed α -glucosidase enzymes contribute to gustatory responses to Disaccharides. Sukmaran SK, Yee KY, <u>Iwata S</u> , Kotha R, Quezada-Calvillo R, Nichols BL, Mohan S, Pinto BM, <u>Shigemura N</u> , Ninomiya Y and <u>Margolske RE</u> . Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(21):6035-40. (査読有)
4	Sweet Taste Receptor Serves to Activate Glucose- and Leptin-Responsive Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus and Participates in Glucose Responsiveness. Kohno D, Koike M, <u>Ninomiya Y</u> , Kojima I, Kitamura T, Yada T※. <i>Front Neurosci</i> .10:502 (2016)
5	Leptin suppresses sweet taste responses of enteroendocrine STC-1 cells. Jyotaki M, Sanematsu K, <u>Shigemura N</u> , Yoshida R, Ninomiya Y※. <i>Neuroscience</i> . 332:76-87 (2016)
6	Enhancement of Combined Umami and Salty Taste by Glutathione in the Human Tongue and Brain. Goto TK※, Yeung AW, Tanabe HC, Ito Y, Jung HS, Ninomiya Y. <i>Chem Senses</i> . 41(7):623-30 (2016)
7 ◎	Taste cell-expressed α -glucosidase enzymes contribute to gustatory responses to disaccharides. Sukumaran SK, Yee KK, <u>Iwata S</u> , Kotha R, Quezada-Calvillo R, Nichols BL, Mohan S, Pinto BM, <u>Shigemura N</u> , <u>Ninomiya Y</u> , <u>Margolske RE</u> ※. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 113(21):6035-40 (2016)
8	Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, <u>Nakamura S</u> , Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, and Sumida T※. Ann Rheum Dis 2017 in press（査読有）
9	Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. Yamauchi M, Moriyama M ※, Hayashida JN, <u>Maehara T</u> , Ishiguro N, Kubota K, Furukawa S, Ohta M, Sakamoto M, Tanaka A, <u>Nakamura S</u> . PLoS One 2017 in press（査読有）
10	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Furukawa S, Moriyama M※, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, <u>Maehara T</u> , Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, <u>Nakamura S</u> . Sci Rep 7:42413, 2017（査読有）

11 ◎	Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. <u>Maehara T</u> , <u>Mattoo H</u> , <u>Ohta M</u> , <u>Mahajan VS</u> , <u>Moriyama M</u> , <u>Yamauchi M</u> , <u>Drijvers J</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Stone JH</u> , <u>Pillai SS</u> ※. Ann Rheum Dis 76(2):377-385, 2017 (査読有) → Highlighted in Nat Rev Rheumatol 12(9):500, 2016.
12	Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. <u>Moriyama M</u> and <u>Nakamura S</u> ※. Curr Top Microbiol Immunol Oct 16, 2016 (査読有)
13 ◎	Clonal expansion of CD4+ Cytotoxic T Lymphocytes in IgG4-related disease. <u>Mattoo H</u> , <u>Mahajan V</u> , <u>Maehara T</u> , <u>Deshpande V</u> , <u>Della-Torre E</u> , <u>Wallace Z</u> , <u>Kulikova M</u> , <u>Drijvers J</u> , <u>Daccache J</u> , <u>Carruthers M</u> , <u>Castellino F</u> , <u>Stone J</u> , <u>Pillai S</u> ※. 査読有り J Allergy Clin Immunol 138(3):825-38, 2016 (査読有)
14	Molecular analysis of fungal populations in patients with oral candidiasis using next-generation sequencing. <u>Imabayashi Y</u> , <u>Moriyama M</u> ※, <u>Takehita T</u> , <u>Ieda S</u> , <u>Hayashida JN</u> , <u>Tanaka A</u> , <u>Maehara T</u> , <u>Furukawa S</u> , <u>Ohta M</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Yamauchi M</u> , <u>Ishiguro N</u> , <u>Yamashita Y</u> , <u>Nakamura S</u> . Sci Rep 6:28110, 2016 (査読有)
15	IL-17A synergistically enhances TNF α -induced IL-6 and CCL20 production in 3T3-L1 adipocytes. <u>Shinjo T</u> , <u>Iwashita M</u> , <u>Yamashita A</u> , <u>Sano T</u> , <u>Tsuruta M</u> , <u>Matsunaga H</u> , <u>Sanui T</u> , <u>Asano T</u> , <u>Nishimura F</u> . Biochem Biophys Res Commun, 477(2): 241-6. (査読有)
16 ○	Serum amyloid A3 gene expression in adipocytes is an indicator of the interaction with macrophages. <u>Sanda Y</u> , <u>Yamamoto T</u> , <u>Satake R</u> , <u>Yamashita A</u> , <u>Kanai S</u> , <u>Kato N</u> , <u>van de Loo FAJ</u> , <u>Nishimura F</u> , <u>Scherer PE</u> , <u>Yanaka N</u> . Sci Rep, 6:38697. (査読有)
17	Epicatechin downregulates adipose tissue CCL19 expression and thereby ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance. <u>Sano T</u> , <u>Nagayasu S</u> , <u>Suzuki S</u> , <u>Iwashita M</u> , <u>Yamashita A</u> , <u>Shinjo T</u> , <u>Sanui T</u> , <u>Kushiya A</u> , <u>Kanematsu T</u> , <u>Asano T</u> , <u>Nishimura F</u> . Nutr Metab Cardiovasc Dis, in press, 2017. (査読有)
18	Angiopoietin-like protein 2 is a positive regulator of osteoblast differentiation. <u>Takano A</u> , <u>Fukuda T</u> , <u>Shinjo T</u> , <u>Iwashita M</u> , <u>Matsuzaki E</u> , <u>Yamamichi K</u> , <u>Takehita M</u> , <u>Sanui T</u> , <u>Nishimura F</u> . Metabolism, in press, 2017. (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> <ul style="list-style-type: none"> 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、責任発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付してください。 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。 さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 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。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>としてください。 	
1 ◎	Decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) ameliorates periodontal bone-loss ※ <u>Urara Tanaka</u> , <u>Manju Benakanakere</u> , <u>Livia Finoti</u> , <u>Denis F. Kinane</u> . 94 th General Session & Exhibition of the IADR Poster Presentation. June 2016. (査読有)
2	Decitabine による歯周炎モデルマウスにおける歯槽骨吸収抑制効果の検討 ※ <u>田中麗</u> 、 <u>讚井彰一</u> 、 <u>福田隆男</u> 、 <u>西村英紀</u> 第 59 回秋季日本歯周病学会学術大会 口頭発表 2016.10.7 (査読有)
3 ◎	Effects of Decitabine on Osteoclastogenesis and Periodontal Bone loss in Mice ※ <u>Urara Tanaka</u> , <u>Manju Benakanakere</u> , <u>Denis Kinane</u> , <u>Fusanori Nishimura</u> . 3 rd Symposium: Program for Advancing Strategic International Networks to Accelerate the Circulation of Talented Researchersについて. Fukuoka. Oral Presentation. Feb.2017. (査読無)

4	<u>Furuhashi A.</u> Generation of Salivary Gland-like Organoids from Human Dental Follicle Epithelial Stem Cells, 口腔から健康長寿を支えるプログラム推進に向けた研究拠点構築プログラム 3 rd symposium, 2017 February, 福岡、口頭発表（査読なし）
5 ◎	Zhang Q, Nguyen P, Xu Q, Park W, Lee S, <u>Furuhashi A.</u> , <u>Le A.</u> ※. INDUCED NEURAL PROGENITOR-LIKE CELLS FROM HUMAN GINGIVA-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS REGULATE MYELINATION OF SCHWANN CELLS IN RAT SCIATIC NERVE REGENERATION, American Cleft Palate-Craniofacial association 74 th annual meeting, 2017 March, USA, CO.口頭発表（査読有り）
6 ◎	Xu Q [#] , <u>Furuhashi A.</u> [#] , Zhang Q, Jiang C, <u>Le A.</u> ※. [#] Both authors contribute equally to this study. Potential Application of Human Adult Stem Cells from the Dental Follicle Tissues for Salivary Gland Regeneration, Penn Dental Medicine Research Day, 2016 May, USA, Philadelphia. ポスター発表（査読なし）
7 ◎	Crosstalk between Bmpr1a-mediated signaling and mechanical signaling in osteocytes. ※ <u>Nagano</u> , D.H. Kohn and <u>Y. Mishina</u> . Research Day 2017, Michigan, USA, Poster Presentation, Feb. 2017. 査読無
8	特別講演 II 「味覚の全身における機能」 <u>重村憲徳</u> ※ 第二回 唾液腺病セミナー, 福岡 (2017.01), 招待講演
9	味覚の新知見 (うま味と塩味) <u>重村憲徳</u> ※ 第 58 回 歯科基礎医学会学術大会, 北海道 (2016.08), 招待講演
10	ミラクリンによる甘味誘導効果の分子メカニズム 實松敬介 ※, 吉田竜介, <u>重村憲徳</u> , ニノ宮裕三 第 58 回 歯科基礎医学会学術大会, 北海道 (2016.08), 受賞講演
11	Gustatory responses of taste receptor cells expressing fluorescent proteins in transgenic mice. Yoshida R ※, Yasumatsu-Nakano K, Sanematsu K, <u>Shigemura N</u> , <u>Ninomiya Y.</u> 17 th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama (2016.06), 招待講演
12 ◎	Glucagon like peptide-1, sweet taste and metabolic modulation of peripheral taste information. <u>Takai S</u> ※, <u>Shigemura N</u> , Yasumatsu-Nakano K, Inoue M, <u>Iwata S</u> , Yoshida R, <u>Margolskee RF</u> , <u>Ninomiya Y.</u> 17 th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama (2016.06), 招待講演
13	Renin-angiotensin system (RAS) components are expressed in the taste organ. <u>Shigemura N</u> ※, Ninomiya Y. 17 th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama (2016.06), ポスター
14 ◎	Analysis of sweet taste responses via SGLT1 in mouse chorda tympani and glossopharyngeal nerves. Yasumatsu-Nakano K ※, Ito Y, Ohkuri T, <u>Iwata S</u> , <u>Margolskee RF</u> , Ninomiya Y. 17 th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama (2016.06), ポスター
15	Intracellular acidification is involved in full activation of the sweet taste receptor by miraculin. Sanematsu K ※, Kitagawa M, Yoshida R, Nirasawa S, <u>Shigemura N</u> , Ninomiya Y. 17 th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama (2016.06), ポスター
16 ◎	Exosomes From TNF-alpha-treated GMSCs Induce M2 Macrophage Polarization. <u>Fukuda T</u> , Zhang Q, <u>Le A</u> , <u>Nishimura F</u> , Shi S. The 95 th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. San Francisco, USA. ポスター, 審査有, March 25, 2017.
17 ◎	Possible involvement of innate immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD. <u>Nakamura S</u> ※, Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, <u>Maehara T</u> , Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN. 3 rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Hawaii USA. Oral presentation (Symposium). 審査無 2017.2.16.

18 ◎	Analysis of T follicular helper cells & IgG4 class-switching. <u>Maehara T</u> ※ and <u>Pillai SS</u> . Sakamoto M, Hayashida JN. 3 rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Hawaii USA. Oral presentation (Symposium). 審査無 2017.2.16.
19 ◎	Human BATF+ IL-4+ T follicular helper cells are linked to a polarized IgG4 switching event and accumulate primarily outside germinal centers in IgG4-related disease lesions. <u>Maehara T</u> ※ and <u>Pillai SS</u> . 3 rd Symposium: Program for Advancing the Circulation of Talented Researchers. Fukuoka. Oral Presentation (Symposium). 診査無 2017.2.12.
20 ◎	Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Moriyama M※, Ishiguro N, Tanaka A, <u>Maehara T</u> , Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN, <u>Nakamura S</u> . 3 rd Symposium: Program for Advancing the Circulation of Talented Researchers. Fukuoka. Oral Presentation (Symposium). 診査無 2017.2.12.
21	Diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Moriyama M※, Tanaka A, Ohta M, Furukawa S, <u>Maehara T</u> , Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, <u>Nakamura S</u> . The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM). Atlanta USA. Oral Presentation. 診査有 2016.4.6.
22	DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease Ohta M※, Moriyama M, <u>Maehara T</u> , Tanaka A, Furukawa S, Kubota K, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, <u>Nakamura S</u> . The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM). Atlanta USA. Oral Presentation. 診査有 2016.4.7.
23	IgG4 関連疾患の世界トップレベル IgG4 関連疾患の病因 -免疫学的アプローチ-. 森山雅文、田中昭彦、 <u>前原隆</u> 、古川祥子、太田美穂、石黒乃理子、 <u>中村誠司</u> . 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 東京. 口頭 (シンポジウム) 診査無 2016.10.30.

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)	6 人 (3 人)	9 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、実験技術を派遣元において事前に十分に習得した古橋明大を平成 27 年度から 28 年度にかけて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おこなった。また、対象とする難治性顎顔面疾患を放射線性唾液腺障害とし、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幹細胞を採取し、新規治療法・薬剤の開発を目指した。</p> <p>(具体的な成果)</p> <p>歯小嚢由来の上皮系幹細胞を用いて分化誘導を行い、3 次元培養法を用いることで唾液腺に分化させることに成功した (論文投稿中)。また、ヒト歯肉由来の間葉系幹細胞を神経細胞に分化させ、神経損傷モデルラットに移植することで機能回復を起こすことに</p>
--

成功し、論文発表を行っている。				
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	71 日	397 日

派遣者④の氏名・職名：田中麗（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)

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 DNA メチル化の関連に着目した新規治療薬の開発を目指した。本研究では骨髄異形性症候群の治療薬として FDA から認可されている DNA 脱メチル化剤 (Decitabine) を使用した。まず、歯周炎モデルマウスを作製し、Decitabine 投与が歯周炎、歯槽骨吸収に及ぼす影響を解析した。その結果、Decitabine は破骨細胞の活性を抑制することで、実験的歯周炎モデルマウスの骨吸収を抑制することが確認された。また、CD14+単球を用いた *in vitro* での破骨細胞分化実験においても Decitabine は破骨細胞分化を抑制した。さらに、メカニズム解析において、Decitabine は抗炎症サイトカインである IL-10, TGF- β 発現を亢進させることを確認した。次に、それらの因子を制御するキープクターとして、炎症反応に関与することが報告されている転写因子 KLF2 に着目した。Decitabine 投与で KLF2 発現は上昇し、KLF2 は、抗炎症サイトカインのプロモーター活性を亢進させることが確認された。以上より、Decitabine 投与により KLF2 遺伝子発現が上昇し、抗炎症サイトカイン発現を促進することで、破骨細胞活性が抑制され、その結果として歯槽骨吸収が抑制されたと推測される。本研究により、歯周炎における DNA 脱メチル化剤の効果が示唆され、DNA メチル化をターゲットとする新規歯周治療薬が有用である可能性を示した。

(具体的な成果)

- DNA 脱メチル化剤 (Decitabine) の投与は、破骨細胞分化を抑制することで実験的歯周炎モデルマウスの骨吸収を抑制することを示した。また、Decitabine 投与による骨吸収抑制効果は、転写因子 KLF2 による抗炎症サイトカイン制御が関与している可能性が示唆された。
- DNA メチル化を標的とする新規歯周治療薬の可能性を示した。

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、ペンシルバニア大学、歯学部、Denis Kinane 教授)	0 日	354 日	82 日	436 日
(韓国、CoEx Convention & Exhibition Center、韓国 IADR 学会)			4 日	4 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

派遣者⑨の氏名・職名：岩田 周介（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・脳・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。モネル化学感覚研究所の Margolskee 博士の指導のもと、味蕾オルガノイド(新3次元培養系)の構築技術を習得・応用するとともに、27年度までに日本側で習得したマウス味神経応答記録法を駆使して、主に糖輸送体 GLUT/SGLT を介した甘味受容分子機構について解析を行った。
 (具体的な成果)

- マウス舌を二糖類分解酵素(消化管酵素)の阻害剤で処理することにより、二糖類(ショ糖など)に対する味神経応答が有意に低下することを発見し、口腔の甘味受容における二糖類分解酵素および糖輸送体の関与を示唆した (*Proc Natl Acad Sci USA, 2016*)。
- 味蕾オルガノイド培養技術を習得し、新規味覚受容機構の解明に着手した。

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、モネル化学感覚研究所、Dr. Robert F. Margolskee,	0 日	0 日	324 日	324 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

派遣者⑩の氏名・職名：福田隆男(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)
 口腔幹細胞の単離、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若手研究者を平成 27 年度にペンシルバニア大学の Songtao Shi 教授 (Anatomy and Cell Biology) の研究室に派遣する。細胞治療の代表的なツールである間葉系幹細胞 (MSC) は、組織再生に必須である多分化能のみならず、抗炎症作用、免疫制御機能なども有するが、その中心的役割を担う細胞分泌物として、エクソソームが注目されている。Shi 教授および派遣者⑥が所属していた Anh Le 教授との共同研究の元、ヒト歯肉間葉系幹細胞(hGMSCs)による免疫制御メカニズムの解明を目指す。具体的には、hGMSCs 由来エクソソームが、炎症の収束と組織再生に重要である M2(修復型)マクロファージの誘導への影響および、それを誘導する効果的な刺激を検索することで、最小限の MSC から歯周組織再生シグナルをより効果的に誘導する、安全性の高い次世代の幹細胞治療への応用を目指した基礎研究を行う。

(具体的な成果)

- *in vitro* でのマクロマージを用いた検討で、TNF- α 刺激した hGMNCs 由来エクソソームが有意に M2 型への形質転換を誘導することを見出した。
- マウス創傷治癒モデルを使用し、TNF- α 刺激 hGMNCs 由来エクソソームが効果的に創傷治癒に貢献することを確認した。

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・ペンシルバニア大学、歯学部、Songtao Shi 教授)	0 日	30 日	362 日	392 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

派遣者⑩の氏名・職名：長野公喜（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）
 骨リモデリング制御機構を解明し、骨代謝異常における治療法の開発や骨再生分野への応用に貢献することを目的とし、以下の研究活動を行った。① Mishina 研究室で遺伝子改変マウスの作製法を含む独創的研究技術を習得し、九州大学歯学部に移管する準備をする。②骨芽細胞特異的 **Bmpr1a** 受容体 KO マウスを作製し、強制運動を加え、骨および骨系細胞の状態を詳細に解析することで荷重負荷による骨リモデリング制御機構における **BMP** シグナルの役割を解明する。

（具体的な成果）

- 骨細胞の成熟過程においてメカニカルシグナルと **BMP** シグナルがクロストークすることを見出した。
- 野生体マウスを用いた実検で、荷重負荷による海綿骨量増加作用が **BMP** 受容体選択的阻害剤投与により増強されることを見出した。

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、ミシガン大学、歯学部、Yuji Mishina 教授	0 日	0 日	355 日	355 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

派遣者⑧の氏名・職名：杉井英樹（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）
 口蓋裂の病因解明プロジェクトに携わり、その中でも軟口蓋の発達に着目し研究を行った。具体的には、軟口蓋の短小化を引き起こすとされる **Dlx5** の組み換えマウスを用い、軟口蓋筋の発達の分子メカニズムの解明を、組織学的解析を通して研究した。

（具体的な成果）

- Dlx5** が **neural crest** と筋細胞の相互作用に影響を及ぼすことにより、軟口蓋筋の発達を調節していることを明らかにした。
- Dlx5** は **FGF** シグナルを介して、軟口蓋筋の発達に影響を及ぼすことを明らかとした。

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、南カリフォルニア大学、頭蓋顔面分子生物学センター、Dr. Yang Chai	0 日	0 日	364 日	364 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	4 人	7 人

		(0 人)	(0 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⑦の氏名・職名： Dana Graves・副学部長

<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>Dana Graves 教授はペンシルバニア大学歯学部で研究担当 Vice Dean を務めている。このたびのプログラムではペンシルバニア大学に多数の若手研究者を派遣したことから、派遣者の成果を含めたペンシルバニア大学歯学部の研究の動向を確認するとともに、今後のネットワークの拡大について話し合うため最終年度に招聘することとした。また、専門である創傷治癒の分子基盤の解明研究と九州大学側の口腔健康科学研究の接点を探ることも企画した。</p> <p>(具体的な成果)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 派遣者の成果についての意見を得た。 ・ 今後のネットワークの継続・拡大について確認した。 ・ Foxo1 による治癒の制御が、糖尿病と非糖尿病で異なることから、糖尿病状態における組織再生では Foxo1 の動態をモニターする必要性があること、幹細胞における制御機能も併せ検討する必要があることを確認した。 				
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	
招へい元（ペンシルバニア大学、歯学部、 米国）日本側受入研究者（西村英紀、九州 大学）	0 日	0 日	6 日	6 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

招へい者⑧の氏名・職名： Shiv S.Pillai・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>Pillai 博士は、ハーバード大学、マサチューセッツ工科大学、マサチューセッツ中央病院の共同出資で設立された Ragon 研究所の教授であり、免疫学（特に B 細胞）の世界的権威である。本プログラムでは申請者ら（中村）とともに、新疾患概念『IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)』の病態解明に向け、共同研究を行っている。現在、日米の IgG4-RD 患者の組織を用いて、ヘルパーT 細胞および B 細胞のサブセットの検索を行い、IgG4 の過剰産生の機序について研究成果を発表している。</p> <p>(具体的な成果)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 世界初の IgG4-RD モデルマウスの樹立（ヒト TLR7 トランスジェニックマウス） ・ 日米共同の研究成果を論文発表（Ann Rheum Dis 76(2):377-385, 2017）。 ・ 発表論文が Nature Review 誌に Research Highlight として取り上げられた（Nat Rev Rheumatol 12(9):500, 2016）。 				
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	

招へい元（ハーバード大学、Ragon 研究所、米国）日本側受入研究者（中村誠司、九州大学）	0 日	0 日	7 日	7 日
---	-----	-----	-----	-----

※本年度の招へい者毎に作成すること。

招へい者④の氏名・職名： Anh Le・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>Anh Le 教授はペンシルバニア大学歯学部口腔外科学教室の教授であり、口腔領域由来の幹細胞研究における世界のトップランナーの一人である。近年注目を集めている歯肉由来間葉系幹細胞は彼女の研究室で初めて発表したものであり、この発表後、数多く引用されている。また彼女は口腔外科医であるというバックグラウンドから、腫瘍細胞がもつ特徴と幹細胞のもつ特徴に多くの共通点があることに着目し、cancer stem cell についても精力的に研究を行っている。幹細胞を用いた再生医療の開発を主要な研究分野としており、九州大学に招聘した際には、幹細胞を用いた神経再生についての講演を行った他、現在進行中の共同プロジェクトについてのディスカッションを行った。</p> <p>（具体的な成果）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同研究の成果として論文発表（Zhang et al, stem cell translational medicine 2016） ・日本側への招聘における共同研究の討議および特別講演 				
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	
招聘元（ペンシルバニア大学、歯学部、米国）、受け入れ研究者（九州大学、歯学研究院、西村英紀）	0 日	0 日	3 日	3 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

招へい者⑤の氏名・職名： Yang Chai・南カリフォルニア大学歯学部副学部長

<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>Yang Chai 教授は、南カリフォルニア大学 Craniofacial Biology の教授であり、Center for Craniofacial Molecular Biology の所長、そして Research at the Herman Ostrow School of Dentistry 副学部長を兼務し、遺伝子改変動物を用いた頭蓋顔面の発育および先天性異常における神経堤細胞の分子調節機構解析に関する研究では、世界をリードする第一人者である。多くの遺伝子改変動物を作製し、その解析結果の殆どが生体における現象を捉えたもので、条件に左右されない精緻なデータの蓄積がこれまでに報告されている。また最近の研究では、間葉系幹細胞の研究プロジェクトを立ち上げ、頭蓋骨縫合部の細胞群の中から Gli1 発現細胞を検出し、頭蓋骨の恒常性維持における特異な機能を有する幹細胞として明らかにした。さらにこの幹細胞および 3D プリンターによって作製された足場材を用いて、歯および顎顔面の組織再生への応用について精力的に研究を推進している。加えて、将来的な臨床応用を考慮に入れ、ブタ等のより高等な動物を用いた研究に着手している。これらは、顎顔面領域の先天性の発育障害や組織再生に関わる研究であり、本プログラムが掲げる再生医療学的研究において枢軸的研究領域といえることができる。したがって、平成 28 年度に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ネットワーク構築に向けた議論を行うため、28 年度の招聘とする。</p> <p>（具体的な成果）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本側への招聘における共同研究の討議および第 3 回シンポジウムにおける特別講 				
--	--	--	--	--

演での成果発表。 ● 共同研究の成果の確認と今後の研究推進に関する討議。				
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	
招へい元（南カリフォルニア大学、 歯学部、米国） 日本側受入研究者 前田英史、野中 和明（九州大学）	0 日	0 日	5 日	5 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。