

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

【研究目的】

体の大きさや形は、遺伝子およびその転写産物の発現と機能、さらには環境要因によって厳密に制御されている。遺伝子のバリエーションの中で生じる大きさや形の変化は、個々人の個性に相当するものから、機能的な組織の形態異常においては、病的な疾患として対応しなければならないものまでさまざまである。本研究では、組織における形態形成の分子メカニズムを、特に疾患遺伝子との関わりに着目し、その大きさと形の分子制御機構を明らかにすることを目的とした。具体的には外胚葉異形成症や眼歯指異形成症モデルマウスを用いて、歯の形態（近遠心幅、頬舌側幅）や歯数の決定機構について明らかにする。また、歯、唾液腺、毛は上皮細胞の陥入により発生するが、同じ上皮細胞でありながら、それぞれ異なる細胞集団に分化する分子機構についても解明を試みる。

再生医学の進展により、各組織に存在する幹細胞の同定から、さらには組織細胞を人為的に多能性幹細胞へ誘導する方法などが開発されてきた。これら細胞を用いることで、神経細胞や骨芽細胞、脂肪細胞など、さまざまな組織への分化誘導化誘導が可能となり、再生医療への応用が期待されている。一方で、臓器と呼ばれる複数の細胞集団から構成される器官の再生には至っておらず、その為に解決すべきさまざまな課題が存在するのが現状である。歯科領域においても、同様のアプローチにより通常は「捨てられてしまう乳歯」や智歯（親知らず）に存在する歯髄から幹細胞を単離できるようになり、また iPS 細胞といった万能細胞作成の為に細胞ソースとしても期待されている。さらに歯の発生メカニズムの理解は、複数の胚葉による相互作用で形成される他の組織（胚、腎臓、腺組織、毛など）の発生や再生メカニズムの理解にも応用可能となる。また、器官原基法という手法により、胎児期の歯胚由来細胞を用いることで、機能的な歯の再生が可能となってきた。しかしながら、マウスなどの小動物では歯を含めた組織再生は可能であるが、ヒトを対象とした歯の再生には至っていない。これは組織の成長に多大な時間（ヒトの歯の発生は最低でも6年）を要する為である。したがって、短期間で機能的な大きさや形を有する歯の再生を行う為には、歯胚の大きさを規定する分子メカニズムを十分理解し、これを制御できるシステムを構築する必要があると考えた。

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>本研究の成果は、1) 歯の形態や歯数の制御機構に関して：NF-κB 関連分子の欠損マウスを用いた解析から、左右軸の決定機構については、p50 と NIK の両分子の協調作用により、歯胚の舌側における shh と Wnt7b の発現制御を行ない、その結果歯胚の横幅を制御していること、前後軸の決定機構に関しては、転写因子の1つである epiprpf/SP6 の過剰発現により、歯の近遠幅が減じることを明らかにした。2) 陥入上皮細胞の分化メカニズムに関して：皮膚（毛を含む）、歯肉（毛や唾液腺なし）、歯胚、唾液腺における包括的な遺伝子スクリーニングから、歯胚において毛の細胞への抑制に関わる分子を発見した。本分子は、通常分化した歯胚上皮細胞に発現しているが、この発現を抑制すると歯胚上皮細胞から毛のマーカーである各種ケラチンを発現する細胞へと分化することを見いだした。3) 歯の大きさの制御機構について：コネキシン 43 の分子機能に関しては、本分子が TGF-β1 誘導性のエナメル基質合成において、ERK1/2 のリン酸化を直接制御することで、Runx2/Smad2/3-Smad4 の複合体形成を誘導し、アメロブラステンの発現を制御していることを見いだすとともに、コネキシン 43 の機能阻害ペプチドの作成にも成功した。パネキシン 3 が象牙質を形成する象牙芽細胞の前駆細胞に特異的に発現することを見いだした。さらに、歯の大きさ制御に関しては、Hippo 経路が、歯胚の左右軸の決定や大きさを負に制御することを見いだした。以上のように当初予定したすべての目的を達成した。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された <input type="checkbox"/> 一部達成された <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>
<p>本研究課題は、歯の形態や歯数の制御機構の解明、陥入上皮細胞の分化メカニズムの解明、歯の大きさの制御機構解明などを主目的とした研究である。歯の左右軸（舌幅）を決定する分子を発見し、一部その作用メカニズムの解明に成功した。また歯の前後軸（近遠幅）についても作用する転写因子の過剰発現により減じることを確認している。歯胚の大きさのコントロールは、Hippo 関連分子が歯胚の大きさ決定に関与することを見出した。以上より、Hippo 経路の分子制御により歯の大きさをコントロールできる可能性を見出した。また、Cx43 は唾液腺腺房の分岐形成を制御していることを見出した。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を示唆した。以上のように当初予定したすべての目的を達成した。</p>

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

歯の左右軸（舌幅）および前後軸（近遠幅）を決定する制御機構について解明し、遺伝子欠損マウスと同様の歯胚を *in vitro* で作製することに成功した。さらに研究を進展させることにより疾患発生メカニズムの解明の一助になりうることから、本研究成果は先進性があると言える。

iPS 細胞から世界で初めてエナメル芽細胞、象牙芽細胞の分化誘導に成功した。また、皮膚、歯肉、歯胚、唾液腺における包括的遺伝子スクリーニングから、歯胚において毛の細胞への抑制に関わる 2 個の分子を発見した。これら分子は分化した歯胚上皮細胞に発現しているが、この発現を抑制すると歯胚上皮細胞から毛のマーカである各種ケラチンを発現する細胞へ分化することを見出し、歯肉に毛が生えることを見出した。歯胚上皮を再生することで、毛を再生できる可能性についても明らかにした点は特筆すべき成果であると同時に、当初の目的の他に得られた成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

歯の左右軸、前後軸を制御するメカニズムを解明することにより、歯に異常の発現する先天性疾患の解明に繋がり、ひいてはこれら疾患の発生を予防するための基礎的な知見の提供に繋がる可能性が高いことから、当該研究分野の進展に寄与しうる。また、iPS 細胞や歯髄幹細胞から歯関連細胞への分化誘導法を見出したことにより、歯の再生に応用可能な技術となり、歯以外の組織の再生にも応用可能となる。

ヒト乳歯由来細胞を用いることで、非侵襲的な再生医療の発展に貢献でき、乳歯由来細胞から、組織幹細胞を単一薬剤で誘導できた成果は、幹細胞の大量調整という観点から、幹細胞の細胞機能における生化学的な解析を可能とし、また再生医療の現場で問題となっている細胞数の確保と言う点からも大きく貢献すると考えられる。特に、乳歯歯髄細胞から単一薬剤で誘導した人工歯髄幹細胞から、さらに人工骨髄を誘導できたことは、骨髄を応用したすべての再生医療に実用化可能な技術であり、白血病等の血液疾患の治療に応用可能な知見となりうる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (■行われた ・ □行われなかった)

研究目的を達成するために、研究者間の議論を定期的に行い、また研究の効率的な進展を図っている。実施体制については、研究組織の拡充を図り、本研究課題を推進する上での研究体制は整えられたと言える。さらに、共同研究施設に研究者を直接送り込むなどして研究の一層の推進、発展を図っている。また、米国国立衛生研究所との共同研究を実施し、成果を上げた。

研究費の使用については、当初、東日本大震災にて施設が破壊され、購入が遅れたが、既に施設も完成し、設備の導入が行われている。また、包括的な遺伝子発現スクリーニングなどは外注するなどの効率化を図り、予算の重点配分を行うなどして研究成果に繋げた。また、国民との科学・技術対話についても十分になされた。