

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21033

研究課題名（和文）歯の再生を目指したスーパーエンハンサーの同定と機能解析

研究課題名（英文）Identification and functional analysis of super-enhancers for tooth regeneration

研究代表者

黒厚子 璃佳（Kurogoushi, Rika）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・医員

研究者番号：70963958

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、はじめにスーパーエンハンサーとして振る舞う可能性のある遺伝子を検索し、候補を定めた。次にその遺伝子ファミリーについて歯髄由来間葉細胞や歯原性上皮細胞および各臓器での発現解析を行い、歯と脳に特異的に発現している結果を得た。また、歯胚の発生過程における発現をin situ hybridization法によって解析した。その結果、今回候補としている遺伝子は限られたステージのみで発現しており、歯胚の発生において役割を担っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織再生は周囲の多くの細胞の相互作用によって営まれるが、このプロセスにおける間葉系幹細胞と線維芽細胞の相互作用は明らかとなっていない。本研究において、創傷治癒ではたらく線維芽細胞と間葉系幹細胞（MSC）の関係を明らかにし、特に細胞分化の鍵を握るスーパーエンハンサーを中心とした新規組織再生法の開発を行うことで、歯髄中にも豊富に存在する線維芽細胞から直接的に象牙芽細胞への分化を促すダイレクトリプログラミング法を開発できれば、象牙芽細胞やエナメル芽細胞への分化を飛躍的に誘導する新規の細胞誘導法の開発へも発展できると考える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we first searched for genes that could be super-enhancers and selected candidate genes. We then analyzed the expression of this gene family in dental pulp-derived mesenchymal cells, odontogenic epithelial cells, and various organs, and found that it was specifically expressed in teeth and the brain. We also analyzed the expression of the gene during tooth embryo development by in situ hybridization. The results suggest that the gene are expressed only in a limited stages and may play a role in the development of tooth embryos.

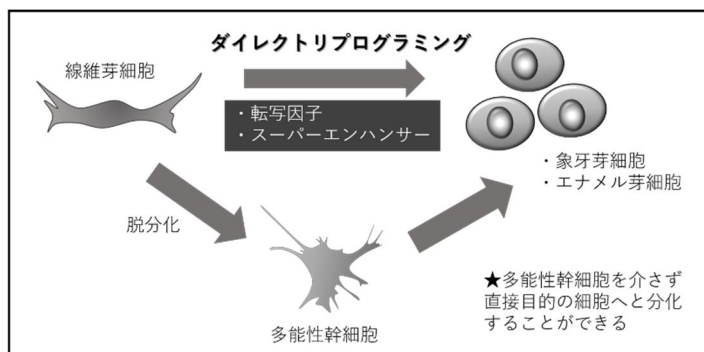
研究分野：成長、発育系歯学

キーワード：ダイレクトリプログラミング法 線維芽細胞 スーパーエンハンサー 再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

組織の損傷や破壊に伴う創傷治癒過程において、ほぼすべての組織に通常静止している状態で存在する組織線維芽細胞は、アクティブフォームへと変化し、炎症性サイトカイン放出することで炎症性細胞や組織修復に関わる周囲の細胞を指揮する中心的な役割を担っている。近年、組織修復の過程において炎症の役割が明らかにされつつあり、これまでに組織修復の過程で組織由来間葉系幹細胞が出現し、組織修復を行うと考えられてきたが、実際には炎症の早い段階から間葉系幹細胞が出現していることが明らかになり、炎症における組織間葉系幹細胞の役割についても注目されている。さらに、心臓においては線維芽細胞が特定の転写因子群を導入することで多能性幹細胞を介さずに直接目的の体細胞となるダイレクトリプログラミングによって心筋細胞となることがわかっており、心臓再生を目指した研究が進んでいる。事実、iPS 細胞は線維芽細胞を脱分化させる方法論である。このような背景から、ダイレクトリプログラミングのプロセスにスーパーエンハンサーが関与しているのではないかと着目した。これまで、歯に発生に関わるスーパーエンハンサーは見つかっていない。象牙芽細胞やエナメル芽細胞への分化の鍵を握るスーパーエンハンサーを解明することができれば歯の再生医療において飛躍的な進歩が期待できると考えた。



2. 研究の目的

組織再生は周囲の多くの細胞の相互作用によって営まれるが、このプロセスにおける間葉系幹細胞と線維芽細胞の相互作用に着目した研究はほとんどない。静止線維芽細胞から活性線維芽細胞への分化メカニズムもほとんど解明されておらず、実際どのような細胞変化が生じているのか多くの点が謎である。iPS 細胞研究は再生医学研究に極めてセンセーショナルな発見と従来の概念を覆す現象が細胞社会で起きている可能性を示唆する研究である。ダイレクトリプログラミング法もその 1 つであり、どのような現象がそこに生じているのかを明らかにすることができれば、幹細胞を採取または調達する必要がなくなり、再生医療の多くの問題点を一気に解決することができる可能性を秘めている。創傷治癒の複雑なプロセスの中で、個々の細胞にどのような変化が起き、細胞の運命が決定されるのか明らかにすること、またその鍵を握るスーパーエンハンサーに着目し、その賦活方法の開発によって、組織再生の新たな治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

線維芽細胞と間葉系幹細胞の相互作用について検討するため、スーパーエンハンサーについての候補遺伝子を検索した。

候補の遺伝子ファミリーにおける歯髄由来間葉細胞や歯原性上皮細胞および各臓器での発現解析を RT-PCR 法にて検討した。

歯胚の発生過程における発現を in situ hybridization 法によって検討した。

4. 研究成果

遺伝子ファミリーのうち、一部の遺伝子では歯と脳に特異的に発現している結果を得た。また、歯髄由来間葉細胞や歯原性上皮細胞においても発現を認めた。

今回候補としている遺伝子は限られた歯胚のステージのみで発現していた。このことから、歯胚の発生において重要な役割を担っている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Sugimoto Asuna, Iwata Kokoro, Kurogoushi Rika, Tanaka Manami, Nakashima Yumiko, Yamakawa Yoshihito, Oishi Atsushi, Yoshizaki Keigo, Fukumoto Satoshi, Yamamoto Akihito, Ishimaru Naozumi, Iwamoto Tsutomu | 4. 巻 682 |
| 2. 論文標題 C-terminus of PIEZO1 governs Ca ²⁺ influx and intracellular ERK1/2 signaling pathway in mechanotransduction | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 39 ~ 45 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.09.080 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Narwidina A, Miyazaki A, Iwata K, Kurogoushi R, Sugimoto A, Kudo Y, Kawarabayashi K, Yamakawa Y, Akazawa Y, Kitamura T, Nakagawa H, Yamaguchi-Ueda K, Hasegawa T, Yoshizaki K, Fukumoto S, Yamamoto A, Ishimaru N, Iwasaki T, Iwamoto T. | 4. 巻 650 |
| 2. 論文標題 Iroquois homeobox 3 regulates odontoblast proliferation and differentiation mediated by Wnt5a expression | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 47 ~ 54 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.02.004 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Rika Kurogoushi, Kokoro Iwata, Tsutomu Iwamoto |
| 2. 発表標題 Regulation of cytokine expression by FGF2 in dental pulp-derived mesenchymal stem cells and a consideration on relevance to inflammation and regeneration |
| 3. 学会等名 IAPD Congress 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|