

【基盤研究(S)】

生物系（医歯薬学）



研究課題名 低分子オステオリプログラミングとそのゲノム基盤の解明に基づく新規骨再生技術の創生

東京大学・医学部附属病院・教授 たかと つよし
高戸 毅

研究課題番号：26221311 研究者番号：90171454

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔外科学一般、骨再生

【研究の背景・目的】

申請者らが見出してきたダイレクトリプログラミング、骨形成性低分子化合物群に関する知識を集約させることで、低分子化合物による骨芽細胞へのダイレクトリプログラミング法を「低分子オステオリプログラミング」として新たに提唱し、申請者らが取り組んできた骨再生用担体と組み合わせることで新しい骨再生医療戦略へとつなげることが目的である。低分子化合物のみを用いた骨芽細胞へのダイレクトリプログラミング法の開発と生体内への応用のための適切な担体の選択と検証・再生メカニズムの解明までを包括的に行うことで、安全かつ効率的な低分子オステオリプログラミングによる骨再生医療のための基盤技術を開発する。さらに、ゲノムワイド大規模解析によるリプログラミングメカニズムの探求を通じて、これまでとは異なる切り口から骨芽細胞分化過程のエピジェネティックな理解へつなげたいと考えている(図1)。

低分子オステオリプログラミング
(Osteo-reprogramming with small molecules)

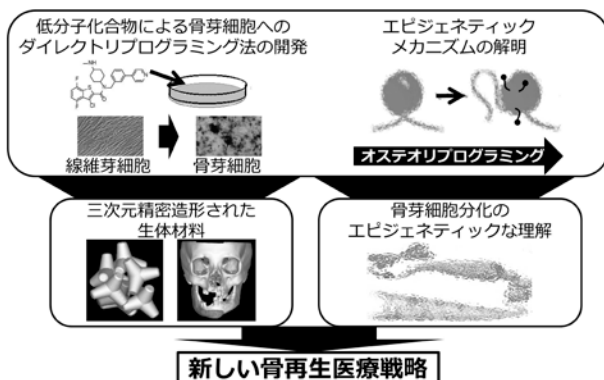


図1：研究概要

【研究の方法】

1. 低分子オステオリプログラミング法の開発

線維芽細胞のオステオリプログラミングを誘導する低分子化合物の組み合わせとその処理条件を同定する。骨形成性シグナル経路調節剤と、エピゲノム調節剤の併用の可能性についても検証する。マウス細胞における最適化の後に、ヒト細胞においてリプログラミングプロトコルを検証する。

2. 低分子オステオリプログラミング法のエピジェネティックメカニズムの解析

ヒト線維芽細胞の低分子オステオリプログラミング過程におけるエピゲノム状態と遺伝子発現の変化

をゲノムワイドで追跡し、その分子基盤と作製した細胞の性状をエピジェネティクスの観点から明らかにする。

3. 低分子オステオリプログラミングによる骨再生効果と再生メカニズムの検証

低分子オステオリプログラミングにより作製した線維芽細胞由来骨芽細胞による骨再生効果とその再生メカニズムを各種モデル動物において検証する。

【期待される成果と意義】

低分子化合物によるダイレクトリプログラミングに基づく骨再生法の包括的な開発は世界初の試みである。ダイレクトリプログラミングに基づいた三次元骨組織の開発についても前例はなく、本研究が新たな骨再生医療戦略の試金石となる可能性を大いに秘めている。骨芽細胞へのリプログラミング過程におけるメカニズムをエピジェネティクスの観点から明らかにすることにより、治療法の開発のみならず骨生物学への貢献も期待できる。このように、応用研究と基礎研究が一つのプロジェクト内で有機的に作用し合うことで、新たな医療戦略のみならず新しい学問領域の醸成の布石となることも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kanke K, Takato T et al. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free conditions. *Stem Cell Rep* 2:751, 2014
- Saijo H, Takato T et al. A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40:955, 2011
- Ohba S, Takato T et al. Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 21(8):1777, 2007

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
136,100千円

【ホームページ等】

<http://plaza.umin.ac.jp/~oralsurg/>