解剖学講座発生生物・再生医学分野

1．教室の歴史

1965年に岩手医科大学に歯学部が開設され，当講座は東京歯科大学から鈴木和夫助教授をお迎えして組織学と発生学を担当することからスタートした．口腔解剖学第二講座となり，1970年には鈴木和夫助教授が教授に昇任したことで教授をトップとした本格的な体制が整った．1972年に鈴木和夫教授が松本歯科大学に転出したため，信州大学名誉教授であった尾持昌次教授を迎い入れた．1976年に尾持教授が退職されたあと，旭川医科大学より名和橙黄雄教授が後任として着任した．この年の８月に，教室の場所も歯学部Ａ棟よりＢ棟５階に移転した．2006年に，名和橙黄雄教授が定年退職となり，後任には大阪大学から原田英光教授が赴任した．この頃より，教室のスタッフ数は５人から３人の体制となり，少人数での教育・研究を実施しなければならなくなった．2011年に内丸キャンパスより，矢巾キャンパス西研究棟４階に移転したことで教育・研究の実施体制がより充実した．

2．最近10年間の歩みと現状

教育について

ここ十年間で組織学・発生学の教育方法が大きく変わった．従来の組織・発生学の古典的教育から，歯科医師養成を基本としたコアカリキュラム中心の教育に変わってきた．当講座の教育における基本的なコンセプトは，解剖学・組織学にこだわらずにライフサイエンスの一貫として基礎から臨床へとつながる教育を目指している．歯学部の基礎医学教育は，歯科医師として必要な生命科学の基本的知識の習得とその後の臨床につながる科学的な思考力や観察力を育成することにあると考え，基礎的知識の習得を目的とした部分と生命科学に興味をもってもらうための研究紹介を取り入れた内容とをリンクさせながら教育を行っている．例えば，１年間を通じて学生が理解すべき基礎的内容を自ら事前に把握して予習復習が可能になるように，１年から６年生に至るすべての講義に関して教室オリジナルテキストを作製して配布している．このテキストは，学年が進行する過程で基礎医学的な組織学・発生学に加え，臨床的な視点を取り入れた内容になっている．これによって教室内の教員すべてが共通のコンテンツで講義できるようになり，また学生側からは上級学年になっても授業テキストを基本に繰り返し学修することによって，忘れがちな低学年での学修内容を想起して臨床と関連して考えることができるようになった．実習はポートフォリオに基づいて進められるように工夫した．このポートフォリオは予習すべき内容から復習によって再確認すべき項目までを設定しており，自己学習完結型になっている．2016年からは，顕微鏡観察での組織実習をほとんどバーチャルスライドで行えるようにした．さらにウェブにアクセスできるようにしたことでいつどこででも予習復習できる環境が整えられた．理解が困難な人体発生については３次元的な理解ができるように，粘土によるモデリングを取り入れた実習も組み入れている．３年生での基礎配属実習では，研究思考能力を養うことを目的にできるだけ先端的であり，また臨床に関係する内容で，さらには２年生で習った内容と関連するようなテーマについて，自らが実験できる機会を設けるように工夫している．そのため，研究に興味を抱く学生の多くが当講座での実習を希望するようになり，発表会ではいつも好成績を残している．

研究について

当講座は，現在「歯と歯周組織の発生の分子メカニズムと再生に関する技術開発」をメインテーマに，研究を行っている．開講当初から歯の組織学的構造やその形成に関わる発生過程を研究してきた．名和教授時代に，細胞培養や器

官培養などの新規技術を取り入れ，形態学的な研究だけに留まらない先端的な研究を積極的に行った．この流れを絶やすことなく，電子顕微鏡，免疫組織学的手法，細胞培養から器官培養，生化学や分子生物学的手法，遺伝子組換えマウスなどの多岐にわたる技術によって形態から機能までを連携させた幅広い研究を行っている．2006年に原田教授が赴任してからは，歯の発生の中でもエナメル芽細胞の幹細胞とその分化機構の解明を中心に研究を行うと同時に，幹細胞を用いた再生研究にも力を入れるようになった．

当講座のモットーは，研究は常に国際的な視野と感覚で行うべきであり，積極的に議論して自己内在的に完結しないことである．そのためにも共同研究を活発に推し進め，国際共同研究のためのグラントは４件獲得し，国際共同研究先は10カ所以上，国際共著論文は15編になる．さらに研究成果は国際的に著名な学会で発表して議論することを重要視しており，さらにその成果を研究者の目にとまる国際的で著名な雑誌に発表することを心がけてきた．その結果，過去十年間における研究論文の引用数の合計は1000を越える．これらの研究の多くは外部資金によって支えられており，教室に直接関連するものとしては文部科学省私立大学オープンリサーチプロジェクト整備事業，ブランディング事業，科学研究費（基盤研究Ｂ５件，基盤研究Ｃ８件，若手研究３件，若手研究スタートアップ研究２件，挑戦的萌芽研究４件），JSTシーズ発掘試験研究，JST産学共同シーズイノベーション化事業，日本学術振興会から２国間共同研究事業２件，極東製薬株式会社との共同研究費，バイオコクーン株式会社との共同研究経費，圭陵会学術振興会研究助成３件，岩手歯学会研究助成２件などがある．以下にこの10年間での研究成果の概略をあげる．

エナメル芽細胞の幹細胞と分化に関する研究

マウス切歯は恒常的成長を行うことから，歯の幹細胞があることが知られている．その幹細胞が唇側サービカルループ上皮（apical bud）に存在すること，その維持に歯乳頭が発現する線維芽細胞増殖因子10（Fgf10）が重要であること，エナメル上皮幹細胞はSOX2などの未分化性維持因子を発現していること，Cbfbなどの転写因子，CXCR4/CXCL12のケモカインシグナルや細胞骨格制御のRhoシグナル系が細胞の移動や極性形成を通じて幹細胞の維持やエナメル芽細胞の分化，付着上皮の発生や維持に重要な働きをしていることなどを明らかにした．また歯の発生の過程でエナメル芽細胞や象牙芽細胞がサーカディアンリズムを刻む転写因子群を発現することを見いだし，末梢の細胞でも中枢と連携しながらサーカディアンリズムを刻んでいることを明らかにした．さらにアメロゲニンの発現に周期性があることやその発現がMsx2によって制御していることを明らかにした．

歯根発生メカニズムに関する研究

我々は，歯根発生の誘導に関わるヘルトヴィッヒ上皮鞘（HERS）細胞を単離し，細胞株の樹立に成功した．また肝細胞成長因子・上皮成長因子・インシュリン様細胞増殖因子・血管作動性腸管ペプチド（VIP）などについて歯根伸長ならびに，歯周組織の発達に与える影響を明らかにした．さらにアクチン制御機構に関わるRho familyタンパク質やその下流のエフェクター分子に注目してアクチン骨格や微小管の重合調節を介したHERSの細胞形態・極性の変化，遊走などについて研究を行い，このシグナルの調節機構の破綻が歯原性腫瘍や嚢胞発症と関連することを見いだした．

再生医療に関する研究

マウス頭蓋の骨再生モデルを用いて骨再生における血管構築と血管誘導因子の研究を行っている．骨再生過程における血管の誘導過程を３次元的に観察し，肝細胞成長因子（ＨＧＦ）や骨誘導因子（ＢＭＰ）を用いて，血管の誘導と骨形成スピードとの関係を検索して，骨再生には血管の誘導が極めて重要であることを示した．またiPS細胞を神経堤細胞に分化誘導する技術を開発し，さらにこれを間葉系幹細胞に分

化させた．この細胞を骨欠損部位に応用することで骨の再生を誘導することを示した．またこの細胞とエナメル上皮との混合培養，あるいはエナメル上皮細胞の培養上清を用いることで，iPS 細胞をエナメル芽細胞に分化誘導することにも成功した．これらの結果から，iPS 細胞が歯や歯周組織の再生に利用可能な細胞ソースの１つであることを示した．iPS 細胞（人工多能性幹細胞）から歯胚上皮，間葉系幹細胞への分化誘導法を確立させ，人工的に歯胚を作り出す歯の再生療法や歯髄・象牙質，歯周組織再生への応用を目指した研究を行っている．

３．人事

令和元年５月１日において，スタッフは教授原田英光，准教授大津圭史，助教池崎晶二郎の３人である．その他に非常勤講師・常任研究員として熊上深香，教室秘書として大沼由起子，大学院生として稲葉陽（小児歯科学分野）がいる．

４．最近 10 年間の業績

1. Xu L., Matsumoto A., Sasaki A., Harada H., Taniguchi A. Identification of a suppressor element in the amelogenin promoter. J. Dent. Res 2010 Mar;89 (3) :246-51, 2010
2. Taira M, Kagiya T, Harada H, Sasaki M, Kimura S, Narushima T, Nezu T, Araki Y. Microscopic observations and inflammatory cytokine productions of human macrophage phagocytising submicron titanium particles. J. Mater. Sci. Mater. Med., 21:267-75, 2010
3. Ishizeki K, Kagiya T, Fujiwara N, Otsu K, Harada H. Biological significance of site-specific transformation of chondrocytes in mouse Meckel’s Cartilage. J. Oral Biosci., 52 (2) : 136-142 2010
4. Arakaki M, Egusa H, Otsu K, Saitoh I, Miura T, Harada H. Frontier dental research on iPS cells. J Oral Biosci, 55 (4) , 191–199, 2013
5. Matsumoto A, Harada H, Saito M, Taniguchi A. Induction of enamel matrix protein expression in an ameloblast cell line co-cultured with a mesenchymal cell line in vitro. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 47 (1) :39-44, 2011
6. Li L, Kwon HJ, Harada H, Ohshima H, Cho SW, Jung HS. Expression patterns of ABCG2, Bmi-1, Oct-3/4, and Yap in the developing mouse incisor. Gene Expr Patterns. 11 (3-4) :163-70, 2011
7. Akimoto T, Fujiwara N, Kagiya T, Otsu K, Ishizeki K, Harada H. Establishment of Hertwig's epithelial root sheath cell line from cells involved in epithelial-mesenchymal transition. Biochem Biophys Res Commun. 404 (1) :308-12, 2011
8. Taira M, Shimoyama Y, Kagiya T, Sasaki M, Nezu T, Harada H, Kimura S. Proteome analyses of human macrophages exposed to low cytotoxic IC90 copper (2+) ions. Dent Mater J, 30 (3) , 293-299, 2011
9. Otsu, K. Kishigami R, Ishizeki, K., Fujiwara, N., Harada, H. Functional Role of Rho-kinase in Ameloblast Differentiation. J Cell Physiol, Oct;226 (10) :2527-34, 2011
10. Kurosaka H, Isu N, Kuremoto K, Hayano S, Kawanabe N, Rice D.P.C, Harada H, Ornitz DM, Taniuchi I, Yamashiro T. Core binding factor beta (Cbfb) function in the maintenance of stem cells and also orchestrate continuous proliferation and differentiation in developing tooth incisors. Stem Cell, 29 (11) :1792-803, 2011
11. Matsumoto, A., Harada, H., Saito, M., Taniguchi, A. Induction of insulin-like growth factor 2 expressionin a mesenchymal cell line co-cultured

with an ameloblast cell line. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 47 (9) :675-80, 2011

12. Athanassiou-Papaefthymiou M, Kim D, Harbron L, Papagerakis S, Schnell S, Harada H, Papagerakis P. Molecular and circadian controls of ameloblasts. Eur J Oral Sci. Dec;119 Suppl 1:35-40, 2011
13. 原田英光，大津圭史，藤原尚樹，石関清人，及川愛：再生医学に関する新設講義の受講アンケートの結果と考察，日歯教誌，27（2）：63-68, 2011
14. Sakuraba H, Fujiwara N, Sasaki-Oikawa A, Sakano M, Tabata, Y, Otsu K, Ishizeki K, Harada H. Hepatocyte growth factor stimulates root growth during the development of mouse molar teeth. J Periodontal Res. 47 (1) :81-88, 2012
15. Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, Fukumoto S, Yamada A, Fujiwara N, Ishizeki K, Harada H. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. Stem Cells Dev. May 1;21 (7) :1156-64, 2012
16. Kishigami, R., Otsu, K., Oikawa-Sasaki, A., Fujiwara, N., Ishizeki, K., Tabata, Y., Harada, H.: Histological analysis of epithelial stem cells during induced pluripotent stem cell-derived teratoma development. J. Oral Biosci. 54:58–65, 2012
17. Ida-Yonemochi, H., Nakatomi, M., Harada, H., Takata, H., Baba, O., Ohshima, H.: Glucose uptake mediated by glucose transporter 1 is essential for early tooth morphogenesis and size determination of murine molars. Dev. Biol. 363 (1) : 52-61, 2012
18. 及川　愛，大津圭史，藤原尚樹，石関清人，中富満城，大島勇人，原田英光 . エナメル質の横紋形成メカニズムの解明 . 岩医大歯誌 . 37:14-23 , 2012
19. Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, Saito M, Otsu K, Harada H, Yamada Y, Fukumoto S. Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. J Biol Chem. 287 (13) : 10590-10601, 2012
20. Sathi GA, Tsujigiwa H, Ito S, Siar CH, Katase N, Tamamura R, Harada H, Nagatsuka H. Osteogenic genes related to the canonic WNT pathway are down-regulated in ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Dec;114 (6) :771-7, 2012
21. Xu J, Kawashima N, Fujiwara N, Harada H, Ota MS, Suda H. Promotional effects of vasoactive intestinal peptide on the development of rodent Hertwig's epithelial root sheath. Congenit Anom (Kyoto) . Sep;52 (3) :162-7, 2012
22. 原田英光 . 歯の発生・成長メカニズムから考える歯と歯周組織再生への展開 . 東北矯正歯科学会雑誌第 20 巻第 1 号 69-70, 2012
23. Chavez MG, Yu W, Biehs B, Harada H, Snead ML, Klein OD. Characterization of dental epithelial stem cells from the mouse incisor with 2D and 3D platforms. Tissue Eng Part C Methods. Jan;19 (1) :15-24, 2013
24. Sakano M, Otsu K, Fujiwara N, Fukumoto S, Yamada A, Harada H. Cell dynamics in cervical loop epithelium during transition from crown to root: implications for Hertwig’s epithelial root sheath formation. J Periodontal Res. 48:262-267, 2013
25. Koizumi Y, Kawashima N, Yamamoto M, Takimoto K, Zhou M, Suzuki N, Saito M, Harada H, Suda H. Wnt11 expression in rat dental pulp and promotional effects of Wnt signaling on odontoblast differentiation. Congenit Anom (Kyoto) . Sep;53 (3) :101-8, 2013
26. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, Canivenc-Lavier MC, Boudalia S, Bergès R, Harada H, Berdal A, Babajko S. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. Am J Pathol. Jul;183 (1) :108-18, 2013
27. Ida-Yonemochi H, Harada H, Ohshima H, Saku T. Reciprocal expressions between α-dystroglycan

and integrin β1, perlecan receptors, in the murine enamel organ development. Gene Expr Patterns. Dec;13 (8) :293-302, 2013

28. Zheng L, Seon YJ, Mourão MA, Schnell S, Kim D, Harada H, Papagerakis S, Papagerakis P. Circadian rhythms regulate amelogenesis. Bone. Jul;55 (1) :158-65, 2013

29. Ishihata K, Kume K, Hijioka H, Kibe T, Tanaka S, Komatsuzawa H, Harada H, Nakamura N. Expression of antimicrobial peptides and E-cadherin in periapical lesions. Oral Science International, 10 (2) , May, Pages 70–76, 2013

30. Otsu K, Kumakami-Sakano M, Fujiwara N, Kikuchi K, Keller L, Lesot H, Harada H. Stem cell sources for tooth regeneration: current status and future prospects. Front Physiol 5 (36) :1-10, 2014

31. Kumakami-Sakano M, Otsu K, Fujiwara N, Harada H. Regulatory mechanisms of Hertwig's epithelial root sheath formation and anomaly correlated with root length. Exp Cell Res. 2014 Jul 15;325 (2) :78-82

32. Mitsiadis TA., Harada H. Regenerated teeth: the future of tooth replacement. An update. Regen Med, 10 (1) , 5-8, 2015

33. Harada H, Kumakami-Sakano M, Fujiwara N, Otsu K. Live imaging to elucidate cell dynamics in tooth organogenesis and regeneration. J Oral Biosci. 57, 65-68, 2015

34. Masuda T, Otsu K, Kumakami-Sakano M, Fujiwara N, Ema M, Hitomi J, Sugiyama Y, Harada H. Combined administration of BMP-2 and HGF facilitate bone regeneration through angiogenic mechanisms. J Hard Tissue Biol 24 (1) 7-16, 2015

35. Yokohama-Tamaki T, Otsu K, Harada H, Shibata S, Obara N, Irie K, Taniguchi A, Nagasawa T, Aoki K, Caliari SR, Weisgerber DW, Harley BA. CXCR4/CXCL12 signaling impacts enamel progenitor cell proliferation and motility in the dental stem cell niche. Cell Tissue Res.;362 (3) :633-42, 2015

36. Nakatomi C, Nakatomi M, Saito K, Harada H, Ohshima H. The enamel knot-like structure is eternally maintained in the apical bud of postnatal mouse incisors. Arch Oral Biol. 60 (8) :1122-30, 2015

37. Bori, E, Guo J, Rácz R, Burghardt B, Földes A, Kerémi B, Harada H, Steward MC, DenBesten P, Antonius LJJ Bronckers ALJJ, Varga G. Evidence for bicarbonate secretion by ameloblasts in a novel cellular model. J Dent Res. May;95 (5) :588-96, 2016

38. Lee MJ, Kim EJ, Otsu K, Harada H, Jung HS. Sox2 contributes to tooth development via Wnt signaling. Cell Tissue Res. 2016 Jul;365 (1) :77-84.

39. Otsu K, Harada H.: Rho GTPases in ameloblast differentiation. Japanese Dental Science Review. 52 (2) , 32-40, 2016

40. Ida-Yonemochi H, Otsu K, Ohshima H, Harada H. The glycogen metabolism via Akt signaling is important for the secretion of enamel matrix in tooth development. Mech Dev. Feb;139 18-30, 2016

41. Otsu K, Ida-Yonemochi H, Fujiwara N, Harada H. The Semaphorin 4D-RhoA-Akt signal cascade regulates enamel matrix secretion in coordination with cell polarization during ameloblast differentiation. J Bone Miner Res. May 24. doi: 10.1002/jbmr.2876, 2016

42. Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Tsukamoto H, Huang B, Yanagita M, Sugai M, Harada H, Komori T, Shimizu A, MacDougall M, Bessho K. Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development. PLoS One. Aug 12;11 (8) :e0161067, 2016

43. Itaya S, Oka K, Ogata K, Tamura S, Kira-Tatsuoka M, Fujiwara N, Otsu K, Tsuruga E, Ozaki M, Harada H. Hertwig's epithelial root sheath cells contribute to formation of periodontal ligament through epithelial-mesenchymal

transition by TGF-β. Biomed. Res 38 (1) :61-69, 2017

44. Nakamura T, Chiba Y, Naruse M, Saito K, Harada H, Fukumoto S. Globoside accelerates the differentiation of dental epithelial cells into ameloblasts. Int J Oral Sci. 8 (4) 205-212, 2016
45. Saito K, Takahashi K, Huang B, Asahara M, Kiso H, Togo Y, Tsukamoto H, Mishima S, Nagata M, Iida M, Tokita Y, Asai M, Shimizu A, Komori T, Harada H, MacDougall M, Sugai M, Bessho K. Loss of stemness, EMT, and supernumerary tooth formation in Cebpb-/-Runx2+/- murine incisors. Sci Rep. 26;8 (1) :5169, 2018
46. Rácz R, Földes A, Bori E, Zsembery Á, Harada H, Steward MC, DenBesten P, Bronckers ALJJ, Gerber G, Varga G. No change in bicarbonate transport but tight-junction formation is delayed by fluoride in a novel ameloblast model. Front Physiol. Dec 6;8:940, 2017
47. Kikuchi K, Masuda T, Fujiwara N, Kuji A, Miura H, Jung H-S, Harada H, Otsu K.: Craniofacial bone regeneration using iPS cell-derived neural crest like cells. J Hard Tissue Biol. 27 (1) 1-10, 2018
48. Kim EJ, Yoon KS, Arakaki M, Otsu K, Fukumoto S, Harada H, Green DW, Lee JM, Jung HS. Effective differentiation of induced pluripotent stem cells into dental cells. Dev Dyn. 248 (1) :129-139, 2019
49. Harada H, Otsu K. Microdissection and isolation of mouse dental epithelial cells of continuously growing mouse incisors. Methods Mol Biol. 1922:3-11, 2019
50. Jimenez-Rojo L, Pagella P, Harada H, Mitsiadis TA. Dental epithelial stem cells as a source for mammary gland regeneration and milk producing cells in vivo. Cells. Oct 22;8 (10) , 2019
51. Wu Z, Rao Y, Zhang S, Kim EJ, Oki S, Harada H, Cheung M, Jung HS. Cis-control of Six1 expression in neural crest cells during craniofacial development. Dev Dyn. Dec;248 (12) :1264-1272, 2019
52. Jimenez-Rojo L, Pagella P, Harada H, Mitsiadis TA. Dental epithelial stemcells as a source for mammary gland regeneration and milk producing cells in vivo. Cells. Oct22;8 (10) , 2019

表彰

1. 2012 年　歯科基礎医学会賞 大津圭史
2. 2012 年　岩手医科大学歯学会優秀論文賞　及川　愛
3. 2012 年　科学研究費優秀審査委員賞　原田英光
4. 2013 年　岩手医科大学 2013 年度 Basic Research Award, 大津圭史
5. 2013 年　歯科基礎医学会優秀ポスター賞 熊上深香
6. 2016 年　岩手医科大学 2016 年度 Basic Research Award, 大津圭史
7. 2016 年　硬組織再生生物学会賞　増田智幸　原田英光　大津圭史
8. 2019 年 7th Tripartite Conference on Tooth and Bone in development & Regeneration Second Prize in the Poster Competition　大津圭史
9. 2019 年　硬組織再生生物学会賞　菊池和子　原田英光　大津圭史