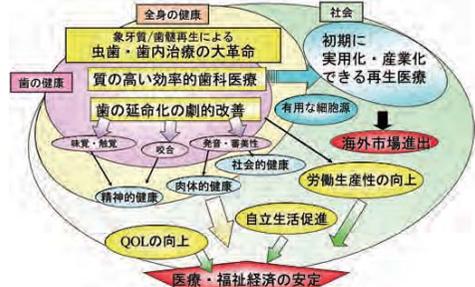


歯髄幹細胞を用いた象牙質・歯髄再生による新しい蝕・歯髄炎治療法の実用化

研究代表者 中島 美砂子 (独)国立長寿医療研究センター

プロジェクトの背景・意義

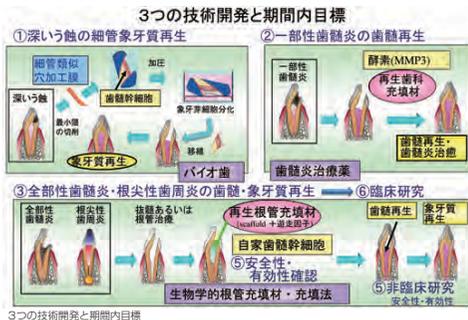
本研究は、人工物により修復する従来のう蝕・歯内治療技術を「歯髄幹細胞および再生歯科充填材を用いた全く新規の歯髄・象牙質再生法」により革新するものである。歯の機能維持に必須の歯髄を再生することにより、歯の寿命を延ばして8020運動の推進に寄与できる。自分の歯でしっかり噛めることは高齢者の認知症の防止、全身の恒常性の維持、QOLの向上に繋がる。また、医療・福祉経済の安定、労働生産性の向上にも劇的効果をもたらすことが予想され、社会的波及効果は非常に大きい。また、象牙質・歯髄再生は他組織の再生医療と比べて、少量の細胞で高い有効性を示し、歯は内部臓器でないため安全性の確保が比較的容易であり、組織は単純であり、他臓器のような複雑な器官形成も必要でない。よって比較的早期に実用化・産業化できる再生医療と考えられる。症例実績数が確保しやすい歯髄・象牙質再生医療は、日本を再生医療の最先進国にするために戦略的に有利と思われる。また、再生医療の安全性・有効性評価の良い実施例となり、歯ばかりでなく他組織の再生医療に拍車をかける可能性がある。



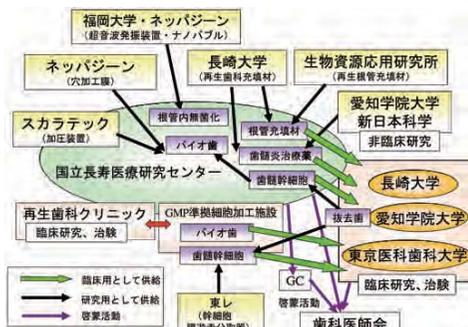
プロジェクトの目標

- ① 深い蝕における細管象牙質再生
象牙質類似の穴加工膜上で歯髄幹細胞を象牙質細胞に分化させバイオ歯を作製し、深い蝕による歯髄露出面上に移植して細管象牙質が再生されること
- ② 一部性歯髄炎における歯髄再生
MMP3を塗布して歯髄炎が治癒、歯髄が再生されること
- ③ 全部性歯髄炎における抜髄後歯髄再生
抜髄後の根管に歯髄・象牙質が再生される最適な歯髄幹細胞、再生歯科充填材の scaffold、遊走因子種類・濃度、適応年齢を決定すること
- ④ 根尖性歯髄炎(感染根管歯)における歯髄再生
③と同様条件により歯髄・象牙質が再生されること。根管無菌化法の開発
- ⑤ 安全性・有効性の確認
GMP準拠細胞加工施設で製造した歯髄幹細胞の安全性・有効性が確認できる。非臨床研究にて、再生根管充填材(歯髄幹細胞、遊走因子、scaffold)移植による歯髄・象牙質再生の安全性・有効性が確認できること
- ⑥ 抜髄後の歯髄再生の臨床研究に成功すること
- ⑦ 感染根管治療後の歯髄再生、深い蝕治療での細管象牙質再生、MMP3による歯髄再生の臨床研究に成功すること(特区終了後5年以内)

- ⑧ 歯髄・象牙質再生治療の治験・薬事認可(特区終了後7年以内)
- ⑨ 全国展開による8020達成率2倍以上(50%) (特区終了後15年以内)



プロジェクトの実施体制



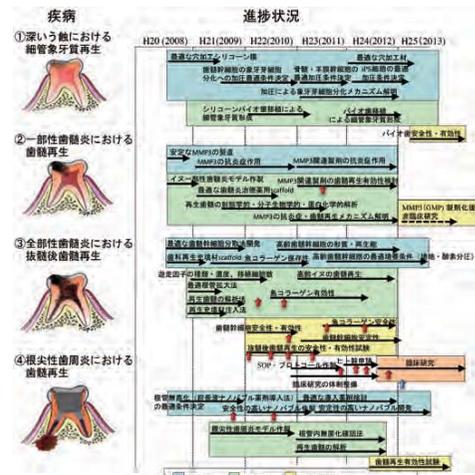
各機関の役割

- ① バイオ歯による細管象牙質再生
ネッパジーンが穴加工膜、スカラテックが加圧装置を供給し、センターがバイオ歯作製
- ② 歯髄炎治療薬
愛知学院大学とセンター共同で MMP3 の歯髄炎治療のメカニズムを解明し、長崎大学と長寿センター共同で MMP3 に最適な scaffold を検討。
- ③ 歯髄再生治療法
ヒト抜去歯(愛知学院大学)から幹細胞膜分取装置(東しと長寿センターが共同開発)を用いて、センターが歯髄幹細胞を分取し、品質試験を行う。長崎大学および生物資源応用研究所にて最適な再生根管充填材の scaffold を検討。愛知学院大学、新日本科学とセンターが共同で非臨床研究を行う。
- ④ 根尖性歯髄炎の歯髄再生のための根管無菌化
ネッパジーンおよび福岡大学が超音波発振装置、ナノパルスを供給し、愛知学院大学とセンターが共同で根管無菌化法を開発。

⑤ 臨床研究

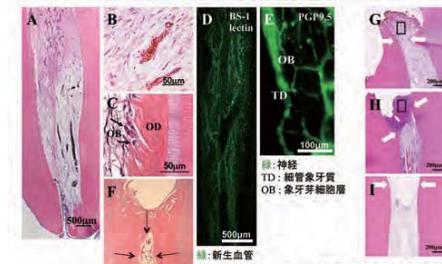
愛知学院大学の細胞加工施設内でセンタースタッフが製造した歯髄幹細胞をセンターで抜髄後根管内に移植。その後、多施設臨床研究として、長崎大学、東京医科歯科大学、愛知学院大学の患者の抜去歯からセンターで歯髄幹細胞加工後、各機関に輸送し移植。

5年間の研究成果(全体図)



5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

1. 歯髄幹細胞自家移植による歯髄・象牙質再生の臨床研究
まず、臨床グレードの歯髄幹細胞を分取する膜走分取法を開発した。この歯髄幹細胞は通常のコロニー形成法による歯髄幹細胞と比較して、幹細胞形態、trophic 効果、安定性、血管新生・神経再生能および歯髄再生能が有意に優れていた。そして、イヌ抜髄後歯髄再生モデルを用い、この歯髄幹細胞と共に根管内に充填する最適な遊走因子として G-CSF を決定した。また、歯髄再生の有効性の指標を確立した。特区を活用して専門家のご指導の下、GMP 準拠細胞加工施設への抜去歯の輸送および施設内でヒト歯髄幹細胞製造加工・品質管理などの標準作業手順書(SOP)を作成した。薬事面はスーパー-特区対応部門にご相談させていただいた。SOPにしたがって製造加工した歯髄幹細胞は感染性因子混入リスク、核型異常・染色体異常、がん化リスクなどの安全性に問題はなく、継代しても細胞は安定し老化はみられなかった。さらに、歯髄幹細胞移植のための適切な品質規格・評価基準を設定した。歯髄再生メカニズムとして、移植細胞から分泌される蛋白質の trophic 効果と遊走因子 G-CSF との相加効果により、歯外から幹細胞が根管内に遊走、増殖し、アポトーシスが抑制され、血管新生、神経伸長が促進されることが判明した。その後、非臨床試験での抜髄後の歯髄再生の安全性・有効性を確認し、厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究の実施許可を得て、臨床研究を開始した。また、GMP 準拠細胞加工施設に関する PMDA の薬事戦略相談事前面談を受けた。さらに、特区を活用した多施設臨床研究をめざし、他機関と当センターとの間で輸送の SOP を作成した。一方、感染根管において抜髄と同様に、歯髄幹細胞移植により歯髄が再生されることが明らかとなった。その際、新規に開発したナノパルスを活用し、根管内に短時間超音波を当てただけで薬剤が象牙質管内に深く浸透し根管内に完全無菌化できる超音波ナノパル薬剤導入法を開発した。さらに、再生根管充填材としてアデヒバ魚コラーゲンを開発し、数ヶ月



1. イヌ抜髄後歯髄幹細胞自家移植による歯髄・象牙質再生
A.C. 移植14日後 H.E. A. 歯髄再生歯髄、B. 歯髄再生歯髄
C. 移植60日後 H.E. C. 象牙質再生(OD: 象牙質芽、OB: 象牙質芽細胞)
D. 移植60日後 BS-1 lectin D. 象牙質芽細胞
E. 移植60日後 PG9.5 E. 歯髄幹細胞由来の神経細胞
F. 移植180日後 H.E. 冠部(象牙質再生(矢印))
2. イヌ一部性歯髄炎におけるMMP3塗布による歯髄炎治癒、歯髄再生
G. H.E. G. H. MMP3塗布14日後歯髄再生
H. MMP3塗布28日後歯髄・象牙質再生
I. PBSコントロール28日後歯髄完全壊滅歯髄切除去歯髄(矢印)

ル化せず保存が可能であり、細胞が良好に生育し、移植による異物反応や細胞毒性もないことを明らかにした。

2. MMP3歯髄炎治療薬

イヌの一部性歯髄炎に MMP-3 を塗布すると歯髄炎が治癒し、血管・神経を含む歯髄が再生され、歯冠部に象牙質が再生された。MMP3 の抗炎症作用機序として、パーシカン分解による白血球の集積の抑制が示唆された。

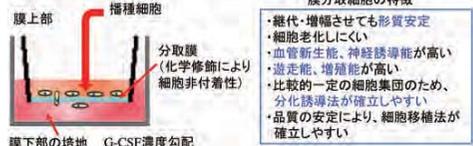
成果の実用化・産業化への貢献

抜髄・感染根管治療の症例は年間2,000万件と非常に多く、歯髄・象牙質再生治療は歯の延命化を図るため、国民のニーズは非常に高い。幹細胞の品質評価基準が確保され、本臨床研究において安全性・有効性が実証できれば、比較的早期の実用化が期待できる。

また本特区では、膜走分取法により歯髄幹細胞を高効率に分取することに成功し、臨床研究を行うに十分な安全性・有効性・安定性を確保できた。この方法では少量の組織、細胞からでも幹細胞を分取でき、脂肪や骨髄などからも類似形質の幹細胞が分取できる。ヒト以外の種でも応用可能である。したがって、新規の幹細胞分取器として実用化・事業化でき、再生医療および再生医学研究に汎用できる。

さらに、歯髄幹細胞は脳梗塞、末梢神経麻痺などにも有効である。したがって、歯髄幹細胞/バンクとして、他組織再生治療の有用な細胞源としても用いられる可能性がある。

1. 幹細胞膜走分取器



2. 歯髄幹細胞バンク

