

歯科医療はさらに魅力的になれると思います。

**上田** 「再生医療は現実化するのだろうか」という開業医の方々の熱い期待を感じる一方、「このまま現実化しないまま終わってしまうのではないか」という声すら聞きます。しかし歯科というのは、その突破口になり得るのではないかと考えています。

加藤先生はもちろん臨床も行われていますが、歯科の再生医療の実用化というのはまだ遠いものなのでしょうか。

**加藤** 2003年に、上田先生が「再生医療はあと数年で実現するかもしれない」という機運を感じられ、私も確かにそういう時期があったと思います。しかし当時に比べると現在はもう少し慎重になっていると思います。ただ私は、10年後にはかなり順調に進んでいるのではないかと感じています。

われわれも、細胞を使って骨やセメント質や歯根膜をつくることのできる可能性はかなり大きいと思っています。ただし、幹細胞の能力を具体的にどのように生かすのか、さまざまな細かい技術とどのように組み合わせるのかといった経験はまだあまりにも乏しいですね。開業医の先生方が使えるプロトコルまで到達させるには、今後5年で相当頑張らないといけないと思いますし、日本で細胞を使った歯科治療を広く行ってほしいですね。いくつかの施設で細胞を使った治療を行っていますが、細々とやっていたのでは経験の積み重ねが遅いのではないかと思います。

### 再生医療の実用化を阻むものとは

**上田** 米国の大学はいまわれわれが行っているような臨床研究レベルになったときに企業が入ってきて、臨床研究が加速していきます。しかし、日本の場合は、それを大学自身が行うという特殊なケースです。この体制を変えていかないと、臨床研究がたいへん進みづらいと思います。日本では、臨床研究に対する企業の参入が明らかに消極的ですよね。

**中内** いま話題になっている TR(translational research)：基礎研究で見出された新規発見を臨床に役立つ

つ応用として翻訳するために、必要な一連の研究を立案・実行する過程のこと)のシステムあるいは臨床試験にもっていく制度など、審査する側の経験もすべて不足しているのが現状です。それは歯科でも同じだと思います。ですから、臨床試験に基礎研究の成果を持ち込むという体制をきちんとつくることが非常に大切です。

私が所属している東京大学医科学研究所はまさに TR を行ううえの研究のはずですが、実際にそんなに TR に持ち込めるようなシーズがたくさんあるかという点必ずしもそうでもない。やはり基礎研究と臨床医学の間では、まだまだ大きなギャップがあると私自身も考えています。

**上田** そういう意味では先ほどから何度もいっていますが、歯科は比較的臨床応用しやすい分野であるかもしれません。村上先生はどう考えますか。

**村上** 実際に、いまわれわれが行っている FGF-2 研究は、その基礎研究を1990年代前半から始めており、いま治験をやっと展開している状況です。いろいろな意味で時間がかかりますね。厳格な基準を1つずつクリアしていくためには、時間をかけて慎重に行わなければなりません。もし臨床現場で何か問題が起こってしまったら、再生医療全体にブレーキがかかることになりかねません。そういう意味でも、患者さんの安全を最優先にして慎重にプロジェクトを進めていく必要があると思います。

#### 村上伸也 (Shinya Murakami)

大阪大学大学院歯学研究科分子病態口腔科学専攻口腔分子免疫制御学講座歯周病分子病態学歯周病診断制御学・教授

[主な研究内容] 歯周組織再生の分子基盤を明らかにすることが1つのテーマ。とりわけ、FGF-2 や幹細胞移入による新規歯周組織療法の確立や、歯根膜組織のトランスクリプトーム(mRNA)解析を精力的に行う。







## 開業医が再生医療に期待するもの

**上田** 福岡県で開業されている水上先生にお聞きしたいのですが、開業医の間で「再生医療は早く実用化できないのか？」という声はでてきませんか。

**水上** たいへん多くの声があがっています。海外で新しい分野の治療法が開発されたとしても日本に早期に入ることはこれからも難しい状況だと思いますので、われわれ開業医からすれば、ますます日本の研究者にぜひとも開発を進めていただきたいという気持ちは非常に強くあります。

ただ、再生医療について開業医として希望をもてることがあります。それは、いままで行ってきた歯科治療にそういった再生医学的な考え方が導入されたことで、歯根膜由来の未分化間葉系の細胞をどのように有意な方向へもっていくかで再生が決まっていくという話が初めていわれるようになり、われわれ開業医がいま現場で治療をしていくことの意味は何かということを示された点です。ただ治療をするということではなくて、そういう目的をもって行うことの大切さをわからせてくれたのが、再生医療ではないかと思っています。

## 3 再生医療実現に向けて：いま一番重要なことは何か

**上田** 再生医療が歯科界の活路の1つになるであろうことは、皆さん思っているようです。では、現在のそれぞれの先生方のお立場で、将来的に再生医療実現に向けて重要と考え、興味をもっていることについて、近未来の再生医療の予測を絡めてお話しください。

### ●中内「再生医療はいずれは臓器をつくる時代に」

**中内** ヒトのES細胞はたいへん注目されていますが、まだ実際にヒトには応用されていません。米国のジェロン社は、脊髄損傷の患者さんにES細胞

から誘導した神経細胞を移植しようと考えていて、FDAに審査を依頼しているところです。しかし、世界で最初のヒトES細胞を使った再生療法です。慎重に審査されていて時間がかかっています。安全性が確認されれば、それを皮切りにいろいろな分野でヒトES細胞を使った再生療法が行われるようになります。2007年、霊長類で初めてサルのクローン胚からES細胞が樹立されましたので、やがてヒトでも応用されるようになると思います。そうすると、患者さん由来の細胞を免疫の問題がない形で再生医療に供給できる可能性があります。

ヒトのES細胞よりもさらに世界的な注目を浴びているのは、京都大学の山中伸弥先生が2006年5月に発表された「iPS細胞」です。山中先生らの報告によると、たった4つの遺伝子を皮膚の細胞に入れるだけで、ES細胞とほぼ同じ能力をもつ細胞をつくることのできたということです。これによりES細胞が抱える倫理的あるいは社会的な問題もほぼ回避され、いちだんと再生医療に近づいたといえます。まだマウスでの実験ですが、ヒトへの応用も時間の問題だと思います。これがヒトで応用できるとなると、ES細胞にかわって患者さんからそういった細胞を

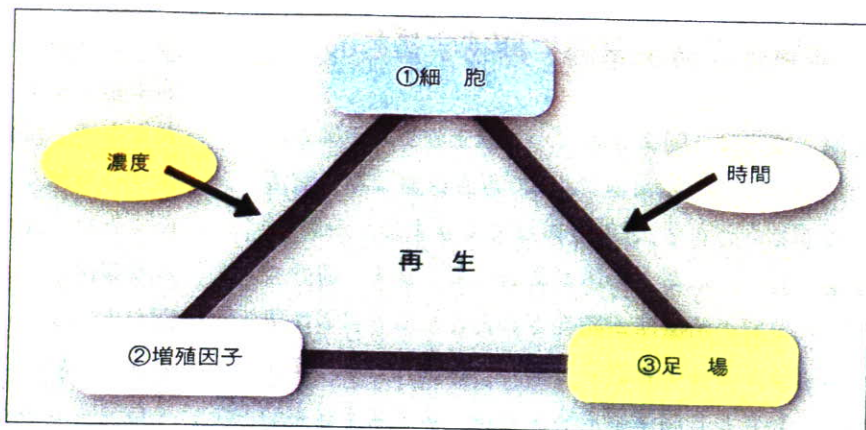


**上田 実**  
(Minoru Ueda)

名古屋大学医学部口腔外科・教授  
日本再生歯科フォーラム代表

[主な研究内容] 皮膚粘膜の再生医療、骨軟骨の再生医療、線維芽細胞を使ったしわ治療、歯髄幹細胞の分離とキャラクタライゼーション、幹細胞の同種移植。





組織再生の3要素。これらの要素が適切な濃度で、適切な時間作用しあい、統合されてはじめて完全再生が可能となる。

つくりることができる技術が確立され、再生医療にとってものすごく大きな発展になります。

歯科に関していえば、間葉系幹細胞の正体ははっきりしつつあります。別に培養してからできたわけではなく、骨髄のなかに存在する細胞だといわれています。その起源についてもなかなかおもしろい知見がでてきていますので、ここ1～2年の間にははっきりしてくるのではないのでしょうか。

現在の再生医療はほとんど細胞治療であり、細胞をつくってそれを移植するのがほとんどですが、将来的には細胞だけではなくて臓器をつくるのが重要だと思います。これは今後5年、10年の課題です。それが実現すると再生医療は本来の意味での臓器再生の医療になると思っています。

### ●村上「日本発の再生医療を」

**村上** PDGF-BBとβ-TCPをミックスした再生材料(GEM21S®)が米国のFDAの製造承認を得て、昨年発売が開始されました。

私としては、サイトカイン単独で本当に臨床的に意味のある歯周組織の再生が誘導できるのかどうかということを知りたいと思いました。それに関していうと、前期Ⅱ相の治験でFGF-2製剤の投与で臨床的にも意味があると思われるような再生誘導がヒトで確認できました。2007年3月末で後期Ⅱ相の治験も無事に終了し、いまその解析を行っている状況です。今後の展開についてですが、世界初の「再生

誘導薬」と銘打った薬を歯科医療から発信できれば、たいへん意義深いのではないかと楽しみにしています。

また、われわれは大阪大学医学部附属病院の未来医療センターとの共同研究で、脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を使って、歯周組織の再生誘導ができないかと考えています。近未来的にティッシュエンジニアリングの「幹細胞」「足場」「シグナル分子」の3要素のすべてが揃い、うまく融合させることができれば、水平性吸収等にも対応可能な歯周組織再生療法を樹立できるのではないかという期待をもっています。

歯科のいろいろな技術は、日本から発想されるものも多いのですが、最終的な製品は外国から輸入されているという構図が一部ででき上がってしまっているのがすごく残念です。ですから、再生医療はぜひとも日本発で、と思っています。

### 水上哲也 (Tetsuya Mizukami)

福岡県開業 水上歯科クリニック  
日本再生歯科フォーラム九州支部長、九州大学歯学部臨床教授

〔再生医療とのかかわり〕 歯周治療において骨移植、歯間部歯槽骨露出術、GTR、エムドグイン®など再生的手法を用いた治療を手がけている。またインプラント治療においてもGBRを用いて適応症の拡大を図るとともに審美性の改善に取り組んでいる。







## ●加藤「マーカーが重要なキーワード」

**加藤** 村上先生のサイトカイン療法と、われわれや上田先生の細胞療法には、それぞれ利点と欠点があると思います。

細胞療法の利点としては、大きな組織欠損に対しても有効であることや、将来的にはサイトカイン療法との併用もあると思います。しかも細胞を使った場合は、組織工学の方向に発展することが可能であり、新しい臓器をつくるなどの理想へのステップになりやすい、それが細胞を使う利点かと思います。ですから、サイトカイン療法と細胞療法を2本柱として、臨床および基礎研究を進歩させていかないと、将来の発展へと結びつけにくいのではないかと思われれます。

細胞療法の欠点としては、ヒトリコンビナイトのタンパクは品質が一定であるのに対して、細胞はその品質が一定ではない点です。つまり、患者さんの個体差や年齢差、血清ロット、培養方法によって、移植用細胞の品質にばらつきがでやすいのです。そこで私は患者さんに移植する細胞の品質のばらつきをできるだけ減らしたいと考え、無血清培地を使って実験しているところです。

もう1つは、その細胞が本当に間葉系幹細胞であるかどうか、他の細胞が混入していないかが不明である点です。厚生労働省は、移植用細胞の純度と、移植する細胞が目的の細胞であることを何らかのマーカーによって示しなさいという課題を与えています。そこでわれわれは、間葉系幹細胞の分子マーカーを主にDNAマイクロアレイの方法でみつげだして、パッセージ(継代)、個体差、年齢の影響を受けないマーカーを選択し、それらを用いて細胞の品質保証をしたうえで移植したいと考えています。

もう1つの細胞療法の欠点は、リスクは非常に低いものの、細胞が癌化するかもしれない点です。移植用細胞が癌化していないことを100%証明できる方法はないとしても、何らかの検査が必要だと思います。そういうマーカーをいま探求しているところです。

## ●上田「ニーズのない分野はいずれなくなる」

**上田** 私は、歯科の再生医療としては非常に早い時期から研究をスタートしておりまして、1990年代にすでにハワード・グリーン培養表皮のつくり方を学び、臨床応用しました。以降、再生医療の第一世代のグループでティッシュエンジニアリングの分野をずっと担い、大学発ベンチャーのようなものを使いながら実用化という道をひた走ってきました。再生医療の実用化はなかなか難しいのですが、ただ私は歯科の分野ではそれが可能だと考えており、ぜひ歯科を突破口にして将来の臓器の再生医療への道筋をつくりたいと思っています。

いまの私の研究は実用化に向かいやすい研究、たとえば美容や毛髪や爪といったQOL型の医療の研究にシフトしています。また、新しい幹細胞の研究としては、東京大学医科学研究所で歯髄のなかの幹細胞の分離をしています。それと骨の再生医療に関しては治験の準備をしており、J-TEC(ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)がやっと9年目にして培養表皮の承認が得られそうだということです。薬事法の規制のなかで進めるのはかなりの時間と労力が必要だと考えています。

確かに国の規制は緩和の方向を向いていますが、まだまだ足りないという現実があります。国を後押ししてもらうのは、やはり開業医の先生の声でして、もっと再生医療に期待を寄せていただいて、声を上げていただくのが一番の応援になるだろうと思います。私はやはり日本発の技術に大きくこだわってみたいと思います。

一研究者としてスタートして、再生医療について産業化まで全体をみるチャンスに恵まれた立場として申し上げるならば、やはり国民の支持を得ていない医療はいずれなくなると考えています。患者さんに安全で有効な手段としての医療が提供できない限り、これは開発する意義もありませんし、やがて廃れてしまいます。ですので、われわれもこの機会に再び原点に戻って、有効な治療法を安全に提供するという希望に戻りたいと思います。



## 4 開業医から研究者への4つの質問

**上田** では、ここで水上先生に開業医の立場から研究者に対して質問していただこうと思います。

### Q1 FGF-2にはどのような効果があるのですか？

**水上** 村上先生のお話を聞いて、FGF-2の治験もだいぶ進み、もう少しでわれわれ一般開業医も臨床応用できそうだとすごく楽しみにしているところです。FGF-2は、エムドゲイン®と同じ生理活性をもったタンパクですが、基本的にどこが違っていて、どのような効果が期待できるのでしょうか。

**村上** FGF-2の生理活性としては、線維芽細胞の増殖促進だけでなく血管新生作用が非常に強いこと、幹細胞に対しては多分化能を保持させたまま細胞増殖させるなど、多くの働きがあることがわかっています。また細胞をとりかこむ各種細胞外基質の産生もコントロールすることもわかってきています。

また、治験薬としては、基剤にハイドロキシプロピルセルロースを使っていますが、これは日本では食品添加物として用いられています。そしてこの基剤は安全ではあっても、再生に関しては“何もしない”ことを治験前に確認しています。つまり治験薬により得られた効果はFGF-2の効果であると評価できるのです。もしも近未来的にFGF-2製剤が皆

さんに使ってもらえるような状況になれば、それは作用機序の明確なシグナル分子の1つが歯周治療の分野で使えるようになったことを意味し、歯周治療が大きく発展するチャンスになるのではないかと思います。ですので、まずはFGF-2の安全性と有効性の評価をしっかりとすることが、いま大きな目標になっています。

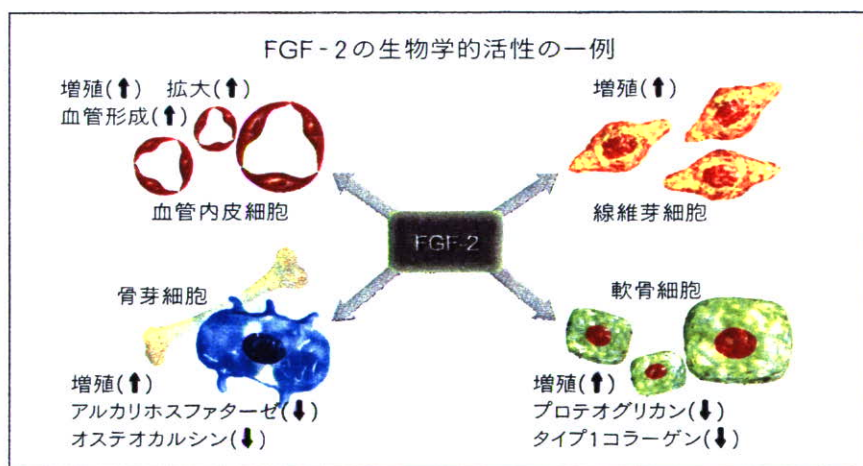
**水上** 足場材との併用効果等の検討などは、その後からということですか。

**村上** そうですね。いま動物実験でその点について検討しています。動物実験で根分岐部病変 Class II や2壁・3壁性の骨内欠損に対してはFGF-2の単独投与で対応が可能でしょうが、1壁性のような骨欠損の場合には、スペースメーカーのできる足場材が必要となるでしょう。たとえば $\beta$ -TCPとFGF-2をミックスすることで、1壁性のような欠損に対しても、有意な歯周組織再生が誘導できることが動物実験で確認できています。

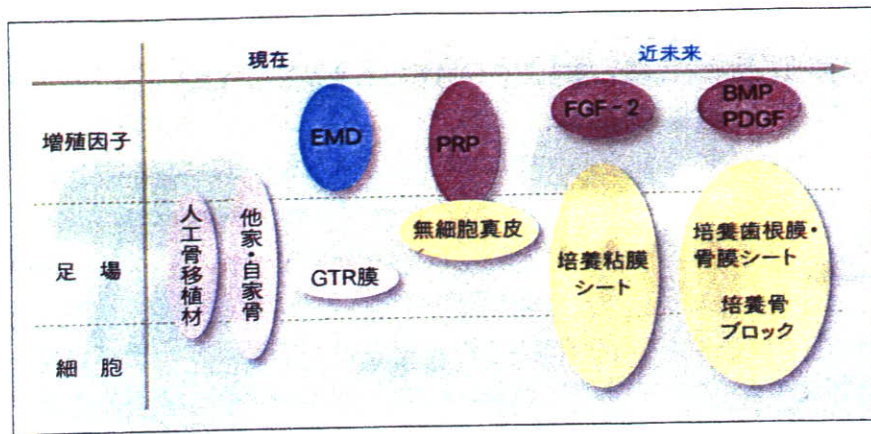
### Q2 骨にかわりうる肉芽組織とは何ですか？

**水上** 加藤先生にお聞きしたいのですが、骨にかわりうる肉芽組織とはどういうものですか。

**加藤** 骨にかわりうる肉芽組織とは、間葉系幹細







歯周組織再生の現在と未来。各再生材料と再生3要素のかかわりと、応用が可能となる時期の推定を表している。

胞が遊走して集積することのできる組織です。一方、白血球などの炎症細胞の浸潤があまりにも大きい場合は、幹細胞は遊走・集積できないかもしれません。したがって炎症性肉芽細胞は除去したほうがよい。しかし、除去しすぎると今度は再生用の細胞がマイグレーションして来る場を失ってしまう。そこが判断基準だと思います。

**水上** 臨床的にいつも迷うところですので、そのメカニズムを教えていただけると、われわれもたいへんよく理解できます。

### Q3 培養骨は経年的に吸収しないとは本当ですか？

**水上** 骨の再生療法で歯槽堤増大などで骨をつくったときに、その骨が経年的に吸収してなくなっていくという報告がなされるようになっていきます。苦勞して再生させた骨が、5年くらいで収縮してなくなっているというのです。上田先生のお話では、培養骨でつくった骨は経年的に吸収するどころか、むしろ増殖していく方向にあるということですが本当ですか？

**上田** われわれが研究している培養骨は5年半が最長ケースですが、そのケースに関しては吸収はしていません。もちろん4年、3年、2年のケースもありますが、全体をみても、自家骨よりは吸収しないと思います。われわれのところを使った自家骨はほとんど腸骨なので、異所性の骨を移植しているので

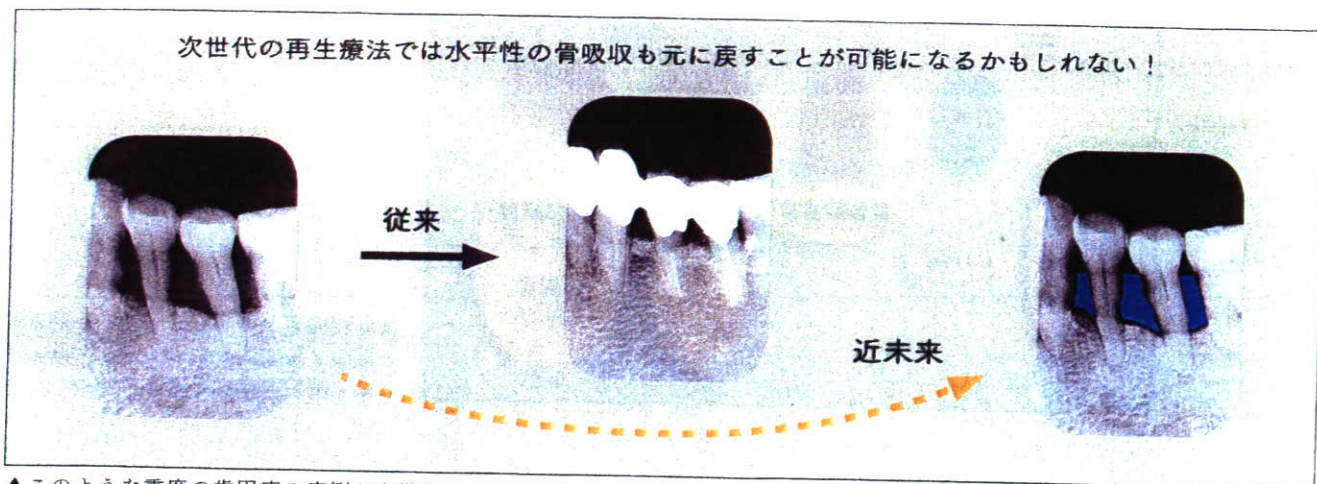
すが、骨吸収はあまりみられないですね。10年、20年後に吸収していないかどうかはわかりませんが、それは生理的な吸収の範囲だと予測しています。

### Q4 培養による結合組織は実現しますか？

**水上** われわれは軟組織にも期待しています。患者さんのQOLも年々高まっており、たとえば歯ぐきが1本だけ下がってしまったりとみるとか、見た目が悪いといったときは歯肉移植を行います。その際、その移植片は口蓋を供給側としています。海外ではアロダームという脱灰凍結された人工真皮があります。もし培養によって結合組織を皮膚と同じようにつくることができて、それを一時的に露出歯根の表面に移植してそれが生着すれば、おそらくそれが術者にとっても患者さんにとっても一番よいのではないかと考えるのですが、村上先生はいかがお考えでしょうか。

**村上** 歯周治療の究極のゴールの1つは、歯槽骨が水平性吸収をしてしまい、歯肉退縮が顕著なケースにおいて、歯肉縁の高さをもう一度元に戻してあげることでしょう。もしFGF-2と至適な足場材を併用することにより、その歯肉縁の位置を歯冠側に引き上げてあげるような工夫が近未来的にできると、歯肉退縮したケースに関しても対応できるチャンスがでてくるのではないかと思います。まずは、先行しているGEM21Sが、いかに用いられ、どのよう





▲このような重度の歯周病の症例が次世代の再生療法により、補綴修復することなく回復できることを期待したい。

な臨床効果を生むのかといった報告が、数年のうちに米国からなされてくるのではないかと思います。

**水上** 現在、臨床家の間では、PRPは治療の促進に効果はあるけれど、骨の再生にはあまり有意に働いていないのではないかとわれはじめました。そのようななか、今度はGEM21Sというもっとリコンビナントされた濃度の高いPDGFを用いた薬がでてきて、治療がたいへん早い。ただ、PRP同様、骨の再生に本当に効果があるのだろうかという議論が、治験を行っている大学のなかででていました。

**加藤** PDGFが幹細胞、MSCの増殖に有意に働くことは確かです。ですが、村上先生が研究されているFGF-2のほうが作用が大きいに思われます。

**水上** ただ単に発生学的な過程をたどるだけではなく、血管をつくっていくというのは骨の再生にはすごく大事だと思うんです。そういった副次的な作用があるから、治療もすごくよいのではないかと考えています。

**村上** 血管新生は確かに促進します。それから体性幹細胞の数もきっと増すでしょう。また細胞増殖だけではなくて細胞の遊走、すなわち欠損部への移動も促進することが確認されています。また、いくつかの細胞外基質の産生もコントロールしていることがわかってきましたから、種々の細胞が組織再生を果たすのにふさわしいような外部環境を創出するよ

うにFGF-2が働いてくれていると思います。

**水上** すばらしい期待がもてますね。

### おわりに

**上田** 本座談会では、「再生歯科の新たな潮流—再生歯科医療に歯科界の活路を見出せるか—」と題して議論してきました。2008年の3月13日～14日には、愛知県名古屋市で第7回日本再生医療学会が開催され、私が大会長を務めます。学会のテーマの1つの柱が、歯科分科会の設立記念シンポジウムです。歯科分科会が設立されて、1年間の試験期間を経たうえでできれば合流をしたいと思っています。歯科の再生医療が一層活性化して新しい活路を開いてくれるようなものになるように期待しています。







## これだけは知っておきたい再生療法用語解説

ここでは、本座談会で登場する再生療法に関連した用語について、簡単に解説しています。

**再生療法の基本についての用語**、**細胞**

**胞(cell)に関連する用語**、**増殖因子(growth factor)**に関連する用語、**足場(scaffold)**に関連する用語となっています。

**再生  
regeneration**

失われた組織・臓器が形態・機能ともに元どおりになること。再建外科、臓器移植と並んで、細胞を利用して生体組織を再生する再生医療が現在注目を浴びている。

**細胞工学  
(ティッシュエンジニアリング、  
再生医工学)  
tissue engineering**

①「細胞」  
②「増殖(成長)因子」  
③「足場」  
の3つを利用し、組織・臓器を再生する学問。

**細胞  
cell**

組織工学の3要素の1つ。胚性幹細胞、骨髄幹細胞、組織幹細胞、組織前駆細胞を用いた組織再生がさかんに研究されている。

**間葉系幹細胞  
mesenchymal stem cell**

自己複製機能と間葉系組織(骨、軟骨、筋、脂肪等)への多分化能を有する体性細胞。口腔領域では類似した細胞として歯髄幹細胞、歯周組織幹細胞の存在が示唆されている。

**骨髄幹細胞  
bone marrow stem cell**

骨髄に存在する幹細胞の総称。代表的なものとして血液幹細胞、間葉系幹細胞、血管内皮前駆細胞などがある。歯槽骨・歯周組織の再生医療にも応用されている。

**胚性幹細胞(ES細胞)  
embryonic stem cell**

受精後5~7日経過した胚のなかにある細胞を取りだして培養し、株化した細胞。半永久的な増殖能と多分化能をもつことから、再生医療の材料として注目されている。

**増殖因子(成長因子)  
growth factor**

細胞の増殖を促すタンパク。正常な細胞サイクルに必須であり、細胞工学の3要素の1つであるシグナル分子として用いられる。PDGF、VEGF、IGF、EGF、FGF、TGF- $\beta$ 等が代表的な増殖因子である。



**エムドゲイン®**  
emdogain®

幼若ブタ歯胚から主にエナメルタンパクを抽出・精製したものの商品名。フラップ手術時にエムドゲイン®を根面、骨面、歯根膜に塗布することにより、歯周組織再生を促す。

**血小板由来増殖因子**  
platelet derived growth factor :  
PDGF

血小板の $\alpha$ 顆粒に存在する。結合組織、骨の再生・治癒を促進させる。米国で歯周組織再生誘導材料としての臨床試験が終了し、FDAの承認がとられている。

**サイトカイン**  
cytokine

細胞から産生されるタンパクまたはペプチドで、細胞間の情報伝達において局所的仲介物質として作用する。サイトカインと特異的に結合する受容体をもつ細胞に働き、細胞の増殖・分化・機能発現を行う。サイトカインの定義のなかに増殖因子が含まれる。

**線維芽細胞増殖因子**  
fibroblast growth factor : FGF

線維芽細胞の増殖を促進するタンパク。シグナル分子として、細胞増殖、血管新生、形態形成、組織修復など、さまざまなはたらきをもつ。塩基性FGF(FGF-2)が現在国内において臨床試験の段階で、臨床応用が期待されている。

**多血小板血漿**  
platelet rich plasma : PRP

採血した血液を遠心分離することにより、血球層を分離して濃縮した、血小板を含む血漿成分。創傷治癒や骨再生に関するPDGFやTGF- $\beta$ が濃縮されており、自家のPRPは歯周組織再生治療に臨床応用されている。

**足場**  
scaffold

組織工学の3要素の1つ。組織再生においては、細胞に再生すべき組織の形態を伝え、その細胞の増殖・分化を支持するための足場を供給する必要がある。

**無細胞真皮(アロダーム®)**  
AlloDerm®

ヒトの皮膚から上皮細胞層を除去し、さらに結合組織中の細胞を取り除き、結合組織の間質のみにして、抗原性をなくした無細胞真皮の商品名。歯肉歯槽粘膜(歯周)形成手術、歯肉退縮の処置や付着歯肉付与のために他家(同種)移植材として米国にて臨床使用されている。

**コラーゲン**  
collagen

骨の有機成分の90%以上を占める主要なタンパク。機械的な力が加わる方向に沿って配列し、骨の石灰化結晶の重要な足場を形づくる。また、結晶組成においても重要な成分で、再生治療の足場としても利用されている。