シンポジウム
「健康長寿と再生医療」

日　時：平成 27 年 12 月 13 日（日）13：00-17：00
場　所：歯科医師会館大会議室

日本学術会議歯学委員会主催
日本歯科医学会・日本歯学系学会協議会共催

プログラム

1）開会挨拶

古谷野　潔*　（日本学術会議第二部会員、九州大学大学院歯学研究院教授）

住友　雅人　（日本歯科医学会会長）

宮崎　　隆*　（日本学術会議連携会員、日本歯学系学会協議会理事長、昭和大学歯学部長・教授）

2）シンポジウム

座長：和泉　雄一　（日本学術会議連携会員、日本歯科医学会常任理事、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学講座歯周病学分野教授）

山口　　朗*　（日本学術会議第二部会員、東京歯科大学口腔科学研究センター教授）

13：10～13：55　鳥山　佳則先生　（厚生労働省医政局歯科保健課課長）

13：55～14：40　辻　　孝先生　（国立研究開発法人理化学研究所多細胞システム形成研究センター器官誘導研究チームチームリーダー）

14：50～15：35　中島美砂子先生　（国立長寿医療研究センター研究所幹細胞再生医療研究部部長）

15：35～16：20　村上　伸也先生*　（日本学術会議連携会員、大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座教授）

16：20～17：00　**全体討論**

3）閉会挨拶

井上　　孝　（日本歯科医学会総務理事、東京歯科大学臨床検査病理学講座教授）

矢谷　博文*　（日本学術会議連携会員、日本歯科医学会理事、日本歯学系学会協議会常任理事、大阪大学大学院歯学研究科クラウンブリッジ補綴学分野教授）

（関係部の承認有無：第二部承認）

（*印の講演者は、主催委員会委員）

健康長寿と再生医療

鳥　山　佳　則
（厚生労働省医政局歯科保健課長）

［略歴］
昭和62年4月　大阪大学歯学部卒業
　　同年5月　厚生省入省
平成22年7月　厚生労働省保険局歯科医療管理官
平成24年9月　社会保険診療報酬支払基金本部歯科専門役
平成26年1月　厚生労働省医政局歯科保健課長

「齢」の文字が象徴するように、高齢者の多くが歯に係わる問題を認識するようになる。歯科医師は、高齢者に対して、単に技術を提供するだけでなく、個々の置かれた背景を広く理解することが必要である。平成26年6月、地域包括ケアの推進を命題として医療介護総合確保推進法が成立した。歯科医師も、医師や看護師、介護系職種と連携していくことが否応無く求められている。つまり、歯科医療も、従来の歯科診療所完結型から地域包括ケアの一部として提供されていくことが必要となっているのである。

さて、平成23年8月の歯科口腔保健の推進に関する法律の施行から4年経過し、法律の趣旨である生涯にわたる歯科口腔保健施策を進めるための組織として、本年度、歯科口腔保健推進室を設置した。

歯科口腔保健に関する事業のうち、近年、高齢者を対象とした事業の充実が進められている。平成26年度から後期高齢者医療の被保険者に係る歯科健診が実施されている。これは、口腔機能低下や肺炎等の疾病を予防するため、歯・歯肉の状態や口腔清掃状態等をチェックする歯科健診を実施するものであり、各都道府県の広域連合が市町村や地域歯科医師会に委託して実施するものである。検査内容は、日本歯科医師会と日本老年歯科医学会が共同して「口腔健診票（例示）」等を作成、配布している。

平成27年5月に開催された経済財政諮問会議に提出された資料において、フレイルについて紹介がされている。低栄養、転倒の増加、認知機能の低下と並んで、「口腔機能低下」があげられている。今後、これに対応した事業が予定されている。

さて、本年5月、日本歯科医学会主催で「食育のフォーラム」が開催され、シンポジストとして参加したが、住民や歯科医師以外の医療や福祉に携わる人から見て、歯科医師が、食べる

ことの専門家であるとは、あまり認知されていないのではないかと感じたところである。また、一般に歯科医師にとって食の問題は優先度が高くないようである。歯科医師は、個々の歯や歯肉の状態を詳細に目視することは業務の基本として習慣化しているが、機能面の評価は、その評価方法も含めて今後の課題である。

これまで、歯科における機能の回復は、歯の形態を回復することをもって、機能が回復されるという、いわば便宜的なものであったと考えられる。口腔の機能の視点でのアプローチが不十分であった。そこで、超高齢社会に対応した、歯科医療のイメージを示すため、平成23年に厚労省が中医協に資料を提出した。この概念をもとに24年度および26年度の診療報酬改定が行われている。

さて、患者・住民の立場からみて、まだまだ、歯科医師が食の専門家とは認知されていないと述べたが、歯科医師の専門性を最も発揮できるのは、口腔内の装置の活用ではないであろうか。その典型例が舌摂食補助床（PAP）である。24年度の診療報酬改定で、従来通知の準用であったものを点数表上、独立した項目とし、26年度改定では管理料を新設して、段階的に評価がされてきた。

今後、歯科医師には二面性が必要であると考える。一つは、歯科医師の専門性を向上し、発揮すること、もう一つは、歯科医師中心主義、歯中心主義からの脱却である。相反するこの二つを高い次元で融合することが求められる。この命題に答えるべく、本年1月に「歯科医師の資質向上等に関する検討会」を設置し、有識者による議論を重ねているところである。

次世代再生医療としての歯科再生と口腔再生医療

辻　　孝
（国立研究開発法人理化学研究所，多細胞システム形成研究センター）

［略歴］
新潟大学大学院理学研究科修了，九州大学大学院理学研究科博士後期課程を満期退学．山之内製薬（当時）研究員（昭和 61～平成元年），日本学術振興会特別研究員（DC，平成 3 年），日本たばこ産業（株）医薬探索研究所主任研究員（平成 6～13 年）を経て，平成 13 年より東京理科大学基礎工学部，助教授．平成 19 年より教授．平成 21 年より東京理科大学・総合研究機構，教授．東京理科大学大学院・基礎工学研究科・生物工学専攻，教授を兼任．平成 22 年度より，東京理科大学専門職大学院・総合科学技術経営研究科・知的財産戦略専攻，教授を兼任．平成 24 年 4 月より独立行政法人理化学研究所，発生・再生科学総合研究センター，グループディレクター，平成 27 年より国立研究開発法人理化学研究所，多細胞システム形成研究センター，チームリーダー．博士（理学）．

平成 20 年 4 月より，株式会社オーガンテクノロジーズ，研究開発担当取締役を兼任．平成 20 年，フランス・ルイ・パスツール大学，客員教授，平成 21 年より東京歯科大学，客員教授．平成 24 年より東京理科大学，客員教授．
［学会活動］
日本歯科再生医学会理事，日本再生医療学会評議員

歯科医療は、歯髄や歯周をはじめとする歯に関連する組織の疾患に対する治療をはじめ、外傷や齲蝕、歯周疾患により歯を喪失した場合の治療方法として入れ歯やブリッジ、歯科用インプラントなどを用いた歯の機能代替治療も広く普及しており、国民の健康維持に大きな役割を果たしている。しかしながら、これらの人工物を用いた治療は咀嚼機能の回復において有効であるものの、加齢や成長に伴う歯の移動能や知覚などの生物学的な機能がより回復することが期待されている。再生医療は、21 世紀の新しい医療システムとしての確立に向け、「幹細胞」を部分的に損傷した部位へ移植、補充する「幹細胞移入療法」を中心に臨床研究が始まっており、歯科においても骨の再生治療や歯周病治療の開発が進められている。

歯科再生医療における大きな目標は、喪失した歯を再生により取り戻す「歯の再生治療」である。歯の再生治療は、審美的にも、生理的、機能的にも完全な回復につながる新たな生物学的治療技術として期待されている。外胚葉性器官のひとつである歯は、胎児期の上皮・間葉相互作用によって誘導された歯胚から発生する。現在までに、三次元的な臓器や器官を人為的に再構築する技術開発は実現していないことから、歯を再生するためには人為的な細胞操作に

よって歯胚を再生し、生物の発生システムを利用して再生歯を創り出す戦略からすでに30年以上にわたり研究が進められてきた。

私たちは、正常発生可能な歯胚を再生するための三次元的な細胞操作技術である「器官原基法」を開発した（*Nature Methods*, 2007）。さらに、この再生歯胚を成体の歯の喪失部位へ移植することにより、再生歯が萌出、咬合し、骨のリモデリング能を有する歯根膜を介して骨と連結機能するとともに、外部からの侵害刺激を中枢に伝達しうる神経機能も再生することを明らかにした（*PNAS*, 2009）。また再生歯胚から歯と歯根膜、歯槽骨を有する再生歯ユニットを移植すると、骨性結合により生着し、再生歯胚と同様の機能を有することを明らかにした（*PLoS ONE*, 2011）。さらに最近、骨結合型インプラント治療の改善に向けて、歯周組織を有するバイオハイブリッドインプラントを開発し、チタンインプラントと歯槽骨を歯根膜で結合させ、歯の移動や知覚の快復を可能とした（*Sci. Rep.* 2014）。

一方、口腔疾患として高齢化や頭頸部がんに対する放射線照射による口腔乾燥症がある。そこで口腔器官再生医療の実現に向けて、唾液腺の再生研究を進め、唾液腺全摘出マウスに再生唾液腺原基を導管に接続し、再生唾液を口腔内に分泌させ、口腔乾燥症の症状である口腔内の洗浄や嚥下障害を機能的に回復可能であることを明らかにした（*Nature Commun.*, 2013）。これらのことから歯のみならず口腔の機能的な再生による包括的な歯科再生医療の実現可能性が示されたと考えられる。

本講演では、未来の歯科治療としての歯科再生医療の実現に向けた基礎研究の戦略とその進展を紹介するとともに、その現状と課題を考察する。

歯の延命化による健康長寿を目指した歯髄・象牙質再生治療法の現状と展望
Regenerative Pulp/Dentin Therapy using for Longevity of teeth leading to Longevity of Life

中　島　美砂子
（国立長寿医療研究センター研究所幹細胞再生医療研究部部長）

［略歴］

昭和 59 年　九州大学歯学部歯学科卒業
昭和 63 年　九州大学大学院歯学研究科修了（歯学博士）
　　九州大学歯学部歯科保存学第二講座　助手
平成 3 年　文部省若手在外研究員〔米国国立衛生研究所（NIH，NIDR）留学〕
平成 7 年　文部省国際共同研究（ジョンスホプキンス大学留学）
平成 9 年　文部省国際共同研究（ニューヨーク大学留学）
平成 11 年　九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座助手
平成 17 年　国立長寿医療センター研究所口腔疾患研究部室長
平成 20 年　愛知学院大学歯学部客員教授
平成 23 年　国立長寿医療研究センター歯科口腔先進医療開発センター再生歯科医療研究部部長
平成 23 年　カリフォルニア大学デイビス校医学部組織再生修復センター客員教授
平成 25 年　徳島大学歯学部客員教授
平成 26 年　厚生省薬事・食品衛生審議会委員
平成 27 年　国立長寿医療研究センター研究所　幹細胞再生医療研究部部長

［学会等活動］

日本歯科保存学会（専門医・指導医・評議員），日本再生医療学会評議員，国際歯科研究学会，日本歯内療法学会，日本口腔科学会評議員，日本組織移植学会評議員，日本分子生物学会

歯の健康は全身の健康に深く関わる。8020 達成者の健康長寿に関する近年の疫学的報告によると、歯の咬合機能は自律神経、栄養摂取や運動機能維持による全身の恒常性の維持に関わり、認知症の防止にも役立つといわれている。また、残存歯が少ない女性は骨密度が有意に少ないという報告がある。8020 達成者は医療費が 20％安く、要介護率も低いとの報告もある。よって、歯の延命化により、高齢者の QOL 向上、医療・福祉経済の安定化に貢献できると考えられる。一方、歯喪失原因の 4 割は破折を含めて齲蝕にあるといわれている。歯髄は、歯の機能・恒常性維持に重要な役割を有し、抜髄すると歯髄の本来もつ精巧な機能が喪失される。現在の抜髄法では、20 年以内に少なくとも約 10％は予後不良で感染根管治療が必要となる。この際、治療を繰り返すごとに治癒が困難となり、長期にわたる場合も多い。約 25％は治癒困難あるいは破折により抜歯に至る。現在歯の平均寿命は約 60 歳であり、一生自分の歯で噛むためには歯

の寿命は 20〜30 年延ばさなければならない。よって、超高齢社会においては、再生歯科治療により、若い時期からの軽度の歯髄炎による抜髄を回避し、重度の歯髄炎や根尖性歯周炎においても歯髄を再生させることにより、疾患進行の時間軸を戻し、歯の喪失および骨吸収時期をできるだけ遅らせることを考えるべきと思われる。

私どもは上記の目的を達成するため、「歯髄幹細胞移植による歯髄・象牙質再生治療法」の開発を行ってきた。まず、新たに開発した膜遊走分取法にて、臨床グレードのヒト歯髄幹細胞を製造加工し、安全性および品質を確認した。次に、非臨床研究として、イヌ抜髄後の根管内に自家歯髄幹細胞を G-CSF とともに移植し、安全性および有効性を確認した。この歯髄再生メカニズムに関しては、G-CSF との併用効果により移植細胞は根管内にとどまり、移植細胞から分泌される trophic 因子と G-CSF の相加効果により、歯周囲組織から細胞の遊走・増殖が促進され、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を明らかにした。さらに、安全性確認を主要目的とする臨床研究を 5 症例行い、すべての症例において移植に関連した有害事象は認められなかった。また、4 症例において、移植後 4 週以内に電気診による歯髄生活反応が陽性となり、24 週後の MRI では正常歯髄に近い信号強度が確認された。よって、歯髄再生治療法の有効性が示唆された。今後さらに症例数を増やし、長期経過観察も行い、有効性を明らかにする予定である。一方、イヌ感染根管モデルにおいても、新規に開発したナノバブル薬剤導入法により根管内を無菌化後、抜髄と同様の方法により、歯髄および根尖部歯周組織が再生できた。よって、感染根管治療への適用拡大が示唆された。

一方、中・高齢では、分取した歯髄幹細胞の特性は若齢と変わらないが、歯髄再生が遅延することを明らかにした。よって、現在、中・高齢において歯髄再生を促進する因子の同定を進め、その候補因子を用いた高齢での前臨床試験を行っている。また、骨髄・脂肪幹細胞を用いた場合でも歯髄幹細胞に劣るが歯髄再生は可能であることを明らかにした。さらに、歯髄幹細胞の MHC が不一致で同種移植しても免疫拒絶反応は生じず、自家移植と同様に歯髄が再生できることをイヌで明らかにした。今後、同種移植用細胞製品の大量かつ安定的な細胞培養法と品質保証法の確立が必要である。

これらの開発を進めることにより、将来、歯髄・象牙質再生治療法が普及し、歯延命化、高齢者の口腔機能維持による健康長寿と医療・福祉経済の安定化に貢献できると考えている。

歯周組織再生療法の将来展望
―サイトカイン療法と幹細胞移植療法の未来―

村　上　伸　也
（大阪大学大学院歯学研究科歯周病分子病態学教授）

［現職］
大阪大学　教授
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・歯周病診断制御学分野

［資格等］
特定非営利活動法人日本歯周病学会：専門医・指導医
特定非営利活動法人日本歯科保存学会：専門医・指導医
日本再生医療学会　再生医療認定医

［略歴］
昭和 59 年 3 月　大阪大学歯学部　卒業
昭和 63 年 3 月　大阪大学大学院歯学研究科修了（歯学博士）
昭和 63 年 10 月　米国国立衛生研究所（NIH）研究員（visiting fellow）
平成 2 年 12 月　大阪大学・助手（歯学部）
平成 4 年 6 月　大阪大学・講師（歯学部附属病院）
平成 12 年 6 月　大阪大学・助教授（大学院歯学研究科）
平成 14 年 2 月　大阪大学・教授（大学院歯学研究科）
平成 20 年 4 月　大阪大学歯学部附属病院副病院長
平成 22 年 4 月　日本学術振興会学術システム研究センター専門研究員（～25 年 3 月）
平成 26 年 10 月　日本学術会議連携会員（第 23-24 期）

［学会等の活動］
日本歯周病学会：常任理事
日本歯科保存学会：理事
日本炎症・再生医学会：評議員
日本再生医療学会：代議員
国際歯科研究学会（IADR）Periodontal Research Group：元会長
IADR 日本部会（JADR）：元会長
Asian Pacific Society of Periodontology（APSP）：事務局長
American Academy of Periodontology：国際会員
Journal of Periodontal Research：Editor-in-Chief
Journal of Periodontology：Editorial Advisory Board
Journal of Clinical Periodontology：Editorial Board

［賞罰］
平成 10 年 6 月：Anthony Rizzo Award（国際歯科研究学会；IADR）
平成 21 年 2 月：国立大学法人　大阪大学　教育・研究功績賞
平成 21 年 9 月：R. Earl Robinson Periodontal Regeneration Award（アメリカ歯周病学会；AAP）
平成 22 年 2 月：国立大学法人　大阪大学　教育・研究功績賞
平成 24 年 6 月：William J. Gies Award for Clinical Research（IADR）

平成 25 年 3 月：Distinguished Scientist Award：
Basic Research in Periodontal Research Award（IADR）

歯周病の発症・進行の抑制は細菌バイオフィルムを適切に除去することにより達成されるが、それだけでは歯周病により失われた歯周組織を元通りに再生させることはできない。近年、歯根膜中に、いわゆる「歯周組織幹細胞」が存在することが明らかになり、この幹細胞を至適に活性化することにより、失われた歯周組織の再生を誘導することが臨床的に可能であることが明らかとなった。本邦において既に臨床応用されている GTR 法やエナメルマトリクスタンパク（EMD）の応用は、共に「歯周組織幹細胞」の可能性を高めることにより歯周組織再生を果たそうとする治療法であり、臨床の現場において一定の成果を挙げている。しかしながらこれらの治療法においては、technique sensitive である点や適応症の制限等の課題が指摘されている。そして現在、ヒト型リコンビナントサイトカインを局所応用することで歯周組織の再生を図ろうとする試みが、次世代の歯周組織再生療法として注目されている。我々の研究室では、強力な血管新生作用と間葉系細胞の増殖誘導能を有する塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）を歯周外科時に歯周組織欠損部に局所投与することにより同組織の再生を誘導・促進しようとする、新規歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。

2001 年より FGF-2 の歯周組織再生誘導効果ならびに安全性の検討を目的とした臨床治験が実施された。その結果、0.3% FGF-2 含有ハイドロキシプロピルセルロース製剤の局所投与が、9 ヶ月後に有意な歯槽骨新生を誘導することが確認された。そして、同治験期間中には安全性上問題になるような事例は認められなかった。また、探索的第Ⅱ相臨床治験施行後、約 8 年間の後ろ向き観察研究を行った結果、0.3% FGF-2 投与が通常のフラップ手術単独と比較して再治療等のイベント発生までの期間を延長させることが示された。

一方、歯根膜に存在する「歯周組織幹細胞」は、年齢を経ることにより、その数が減少し、硬組織形成細胞への分化能も低下することが明らかとなっている。そのため、間葉系幹細胞を歯周組織欠損部へ移植することにより、同部の組織再生を誘導しようとする試みがなされている。我々の研究室では、腹部脂肪組織から脂肪組織由来多系統前駆細胞（Adipose tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells：ADMPC）を採取し、ADMPC をフィブリンゲルとともに歯周組織欠損部へ移植することによる歯周組織再生誘導の可能性についても検討を行っている。興味深いことに、ADMPC の培養上清中には歯根膜細胞の分化を促進する分子（群）が存在し、その中の一つとして insulin-like growth factor binding protein 6（IGFBP6）が関与していることを、我々は最近明らかにした。そして現在、ADMPC 移植療法の安全性・有効性を評価するための臨床研究が大阪大学歯学部附属病院にて実施されている。そして将来的には、このようなサイトカイン療法と幹細胞移植療法を融合させた Periodontal Tissue Engineering が確立されることを期待している。

今回の講演では、歯周組織再生を目指したサイトカイン療法・幹細胞移植療法の開発現状とその近未来を、先生方と共に俯瞰したいと考えている。