



瀧野 裕行 先生

略歴

1991年 朝日大学歯学部卒業
1995年 タキノ歯科医院開設
2006年 医療法人 裕和会 タキノ歯科医院開設
朝日大学歯学部 非常勤講師（歯周病学講座）
日本臨床歯周病学会 認定医
日本口腔インプラント学会会員
日本歯科審美学会会員
AAP会員
JIADS副理事長

歯周組織再生治療を成功に導く臨床的要因を考察する

京都府 タキノ歯科医院
瀧野 裕行

近年、多くの研究によって歯周病のメカニズムが解明されてきたことに伴い歯周組織再生の分野の研究も飛躍的進歩を遂げ、我々は臨床の現場で多くの恩恵を受けている。歯周組織再生療法にまつわる様々なマテリアルや術式が開発、考案された結果、以前では保存が困難であった歯牙の保存も可能となったが、我々歯科医師はその適応症を見極め何が最善の結果を得る事が出来るのかを考え選択し治療に臨まなければならない。また、歯牙保存への流れが進むとともに歯周組織再生療法が脚光を浴びている中、前歯部審美領域に対する応用頻度も増えてきた。しかしながら歯周再生療法では硬組織の再生量や軟組織の退縮、歯間乳頭の喪失など、予測通りの治療結果とならないことも多い。そのため治療計画の変更を余儀なくされることもあり、ともすれば患者との信頼関係を損ないかねない。そのため特に審美領域のような難易度の高いケースでは、あらゆる治療結果を想定し、その予後を含めたインフォームドコンセントをしっかりと行うことが大切である。

歯周組織再生療法において術中の切開・剥離やデブライメントなどひとつひとつの基本的な手技を的確におこなうことが重要であることは言うまでもないが、とりわけ歯肉のマネージメントは組織再生の成否を大きく左右する要因となる。つまり、再生療法の成功には歯周外科におけるラーニングステージを着実に昇ることが重要となる。

歯周再生療法を成功に導く臨床的要因として以下の5つの項目が挙げられる

- 1 Patients Selection
- 2 Defects Anatomy & Location
- 3 Soft Tissue Condition
- 4 Bio-Materials
- 5 Surgical Technique & Skill

これらの要因を十分に診査・診断したうえで適応症や術式の選択をおこなうことが望ましい。

また歯周組織再生療法において良好な治療結果を得るためには多くの年月を要し、術前術後の口腔内のプラークコントロール、治療歯にかかる力のコントロールなど長い年月をかけて注視していかなければならないポイントが多く存在している。

今回様々な症例を通じ歯周組織再生治療をどのように成功に導けばよいのか考察したい。



村上 伸也 先生

略歴

1988年 大阪大学大学院 歯学研究科 修了
1988年 米国国立衛生研究所（NIH）研究員
1990年 大阪大学・助手 歯学部
1992年 大阪大学・講師 歯学部附属病院
2000年 大阪大学・助教授 大学院歯学研究科
2002年 大阪大学・教授 大学院歯学研究科
2008年 大阪大学歯学部附属病院 副病院長
2016年 大阪大学歯学部附属病院 病院長
2009年 AAP R. Earl Robinson Regeneration Award 受賞
2013年 IADR Distinguished Scientist Award 受賞

歯周組織再生療法が変える歯科の未来

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学
村上 伸也

歯周病の進行により失われた歯周組織を元通りに再生させることは、歯周治療学の分野における大きな目標の一つである。多くの研究により、歯根膜中にはいわゆる「歯周組織幹細胞」が存在することが明らかになり、さらにはこの組織幹細胞を至適に活性化する臨床上の工夫を施すことにより、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にされた。1980年代にはGTR法が、1990年代にはエナメルマトリクスタンパクが臨床応用されるようになり、医科領域に先駆けて歯周治療学の分野においては、「再生医療」が臨床の場で実践されてきた。このことは、材料学への依存度が大きかった歯科医療が、生物学的根拠に基づく医療へと踏み出す大きな転換点のひとつになったのではないだろうか。歯周組織再生医学研究は、日本歯周病学会においても大きな研究テーマとして長年取り扱われ、歯周組織幹細胞に関する理解を深めると共に、硬組織形成細胞への分化過程の機構解明、それら情報に基づく効果的な同幹細胞の活性化法の開発、さらには各種組織幹細胞や多能性幹細胞の移植による再生誘導法の検討など、多方面の研究を展開してきた。その成果のひとつとして、多くの日本歯周病学会会員の協力を得て、世界初の歯周組織再生誘導剤（リグロス®）が、世界に先駆け本邦にて製造販売承認を取得することとなった。また、細胞移植療法に関しても、日本歯周病学会は世界を先導する成果を挙げており、その治療法のいくつかは、現在臨床研究においてその有効性・安全性が検証されている。

これらの治療法は、歯周組織再生療法に限定されることなく、今後多方面の検証を経て、他領域への適応拡大が期待される。口腔領域において組織の治癒促進や再生が期待される疾患は、多くの場合、硬組織と軟組織のバランスの取れた再構築が求められるため、歯周組織再生医学の分野で構築された成果が、適応拡大に向けて大きな役割を果たすものと期待される。

今回の講演では、0.3%FGF-2（塩基性線維芽細胞増殖因子）を有効成分とするリグロス®の開発経緯、薬理作用、適応症と限界を概説させていただく。さらに、現在我々の診療室にて臨床研究が遂行されている脂肪組織由来多系統前駆細胞（Adipose tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells: ADMPC）を用いた、新規歯周組織再生療法開発の現状を報告させていただく。そして、今後これらの治療法がどのように改良・発展されていく可能性があるのかについて考察したいと考えている。さらに、これらの成果を事例として、新規歯周組織再生療法開発のインパクトが、今後歯科医療をどのように変えていくのか、先生方と共にその近未来を俯瞰したいと考えている。



池谷 真 先生

略歴

1996年 京都大学理学部 卒業
1998年 京都大学大学院理学研究科 博士前期課程 修了
1998年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
2001年 京都大学大学院理学研究科 博士後期課程 修了 (理学博士)
2001年 理化学研究所 研究員
2007年 理化学研究所 基礎科学特別研究員
2009年 熊本大学 発生医学研究所 准教授
2010年 京都大学 再生医科学研究所 研究員
2011年 京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門 准教授
2016年 京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門 准教授 (現職)

神経堤細胞を介した多能性幹細胞からの間葉系幹細胞誘導と 再生医療応用の可能性

京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門

池谷 真

発生の段階から老年に至るまで、生体にはさまざまな幹細胞が存在している。なかでも間葉系幹細胞は、骨髄、脂肪組織、筋肉組織、臍帯血、胎盤、歯根細胞などに分布し、骨・軟骨・脂肪細胞などといった間葉系の細胞へと分化する能力がある増殖性の間質 (結合組織) の細胞である。中胚葉系の様々な臓器に分化することから移植治療の細胞供給源として有望視されており、一部ではすでに臨床応用も開始している。また最近では、間葉系幹細胞が分泌する因子が抗炎症反応や免疫抑制反応などを制御することが示され、個体の維持という点でも極めて重要な役割を果たしていることが分かってきている。

間葉系幹細胞は成体から採取できるため、これまでは研究材料として主に成体由来の間葉系幹細胞が用いられてきた。体外に取り出した間葉系幹細胞は、標準的な培地 (10% 血清を含む α MEM 培地) でシャーレ上の平面培養により拡大培養が可能である。しかし、得られた細胞の品質は血清のロットに大きく左右され、また採取元組織の違いや採取方法による品質の差も存在し、常に一定の品質の細胞を得ることは極めて困難である。また、シャーレ上での数回の継代培養の間に細胞は老化を起こし、一般的には5回程度の継代培養のあと細胞の増殖能は極端に低下する。このため、1回の採取で得られる細胞数が限られているだけでなく、継代培養とともに変化していく細胞の品質は未だレトロスペクティブにしか評価ができず、同じ品質の細胞を大量に得ることも難しい。さらに、間葉系幹細胞は加齢とともに生体内から減少することが分かっており、例えば高齢者の骨髄から得られる間葉系幹細胞は若年者から得られる細胞数よりも少ないことが知られている。

これらの問題点を解決すべく、我々はヒト iPS 細胞から間葉系幹細胞を誘導する方法を開発してきた¹⁾⁻³⁾。この方法の最も特徴的な点は、iPS 細胞から間葉系幹細胞に至る過程で、一旦中間段階の細胞として発生上の起源細胞の1つである神経堤細胞を経る点である。頭部間充細胞は主に神経堤細胞から分化することが分かっているため、神経堤細胞を経て得られた間葉系幹細胞は歯周組織再生の理想的な細胞源となることが期待される。またそれだけでなく、神経堤細胞は一定条件下で拡大培養が可能であり、実際、我々が用いた培地では少なくとも10回以上は増殖能を落とすことなく継代培養し続けることが可能であった。さらに、この誘導法は血清に依存しない誘導法であるため実験間のばらつきが極めて少なく、また分化段階の途中の細胞である神経堤細胞の状態で大量に作製して凍結保存することで実験回によるブレも最小に抑えることが可能であった。

本講演では我々のこれまでのデータを紹介するとともに、さらに理想的な細胞源とするため、現在、誘導法から動物由来成分の除去 (ゼノフリー化)、および誘導された間葉系幹細胞の機能評価を行っており、それらも合わせて紹介したい。

1) Fukuta M et al: PLOS One. e112291, 2014.

2) Horikiri T et al: PLOS One. e0170342, 2017.

3) Chijimatsu R et al: Stem Cells International. Article ID 1960965, 2017.



加治屋 幹人 先生

略歴

2005年 広島大学歯学部卒業
2009年 広島大学大学院歯周病態学研究室 博士課程終了 歯学博士取得
2009年 The Forsyth Institute (米国) リサーチフェロー
2012年 広島大学病院口腔維持修復歯科歯周診療科 医員
広島大学病院口腔維持修復歯科歯周診療科 助教
2013年 日本歯周病学会 認定医
2017年 日本再生医療学会 再生医療認定医
2017年 広島大学大学院医歯薬保健学研究科歯周病態学研究室 助教

歯周病細胞治療における3次元培養法の現況と展望

広島大学大学院医歯薬保健学研究科歯周病態学研究室
加治屋 幹人

侵襲性歯周炎や重度慢性歯周炎は大規模な歯周組織破壊を引き起こす。細菌に汚染された歯は上皮で取り囲まれ異物として排除される方向にある。また、炎症後の局所は炎症性肉芽に置換され、組織を再生させるための細胞数の不足・細胞機能低下によって歯周組織の再生に至らない。このような変性性の組織破壊疾患に対しては、生体外から機能的な細胞を供給する細胞治療法が適応となる。これまでに、自己増殖能・多分化能を有する間葉系幹細胞 (MSCs) を人工足場材料と混和して移植する臨床研究が施行されてきた。しかしながら、その安全性・有効性が報告されつつあるが、未だ完全な歯周組織再生は達成出来ていない。

その原因の一つとして細胞を移植するための人工足場材料の性質が挙げられる。この人工足場材料が具備すべき要件として、十分な数の細胞との複合体が容易に作成でき、その細胞性質に悪影響を与えず、移植後は生体内で適切な代謝を受けられる必要がある。これらの要素を満たす人工足場材料開発研究が進められているが、これまでのところ、理想的な材料は見つかっていない。

そこで、近年、人工足場材料を必要とせずに細胞移植が可能な3次元培養法の研究が行われている。代表的なものとして、温度応答性培養皿を利用して得られる細胞シートや高密度・浮遊状態培養で得られる細胞スフェロイドがある。これらの3次元培養法は、*in vitro*で立体的な組織様構造を作成したのちに、組織欠損部へ細胞を直接移植できるため、新しい細胞治療法として大きな期待を集めている。

私どもの研究室では、3次元培養法として、MSCsとその細胞自身が産生する細胞外基質 (ECM) を利用して、間葉系幹細胞集塊 Clumps of MSC/ECM complex (C-MSC) を樹立した。C-MSCは直径1mmほどの立体的細胞集塊であり、人工足場材料を用いずに欠損部に直接移植できる。さらに、これを複数個組み合わせることで、複雑で大規模な組織欠損に対しても適合できる。また、球状細胞集塊のまま培養できるため、*in vitro*において細胞機能を調節した後に直接移植を行う事が可能である。これまでに、石灰化能を高めたC-MSCは効率的に骨・歯周組織再生を促進することや、免疫制御能を高めたC-MSCは他家移植に伴う移植拒絶を抑制できる可能性を示してきた。さらに、C-MSCは凍結保存後もその3次元構造と細胞機能を維持し組織再生を促進することを見出している。

C-MSCは歯周組織再生細胞療法に有効と考えられることから、さらに臨床応用を進めるためには、その細胞の性質を詳細に理解する必要がある。C-MSC中の細胞は、従来の培養皿で飼われる二次元培養とは異なり、浮遊状態で立体的なECMの環境のなかに存在することから、C-MSC内の三次元培養によって生じるメカノトランスダクション機構とその細胞性質への影響について検討を行っている。本発表では、この三次元培養によって生じるメカノトランスダクションについて報告するとともに、それらの結果から予想される将来の三次元培養を用いた新しい細胞治療法について討論したい。



青木 章 先生

略歴

1989年	東京医科歯科大学歯学部卒業
1989年	東京医科歯科大学歯学部歯科保存学第二講座 研修医・医員
1996年	東京医科歯科大学歯学部歯科保存学第二講座リサーチ・アソシエイト (日本学術振興会研究員)
1998年	東京医科歯科大学歯学部歯科保存学第二講座 助手
2003～04年	米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 Visiting Assistant Professor (文部科学省在外研究員)
2007年	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 助教
2011年	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 講師
2017年	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 准教授

レーザーと歯周組織再生

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
青木 章

歯周治療・インプラント周囲治療においては広義の光治療 (phototherapy) として様々なレーザー/LEDが応用されている。レーザーの優れた組織蒸散・殺菌・組織刺激効果により、従来の機械的治療 (mechanical therapy) に複合的に応用され、一部の重度歯周炎における化学療法との併用とともに、歯周治療の治療様式は、機械-化学-光療法 (mechano-chemo-phototherapy) の段階へと発展しつつある。

今日、レーザーはその優れた物理的・生物学的効果により、再生治療においても果たす役割があると思われる。その応用は大きく分けて二つあると考えられる。一つは再生外科治療の際に、物理的な蒸散効果を利用した局所のデブライドメントの効果的ツールとしての応用、もう一つは、レーザーの生物学的効果、すなわち細胞/組織活性化効果 (Photobiomodulation) の直接的あるいは間接的応用である。

デブライドメントのツールとしての応用に関しては、私達はEr:YAGレーザーを用いた歯周外科治療、歯周基本治療を行っており、良好な成績を得ている。とくに、レーザーによるデブライドメントでは、感染組織の優れた蒸散だけでなく、同時に局所の殺菌・無毒化と周囲への低出力レーザーの波及による組織活性化効果が発揮されるため、組織再生にさらに効果的に働くことが期待される。動物実験では、歯周外科時のEr:YAGレーザーによる肉芽組織のデブライドメントにより、有意に高い骨再生を報告している (Mizutani, LSM 2006)。臨床では、Er:YAGレーザーを応用したフラップ手術において、より良好な治癒を確認し、エムドゲイン®を応用した再生治療でも、高出力と低出力のEr:YAGレーザーを効果的に応用し顕著な骨再生を得ている (Taniguchi, PRD 2016)。

さらに、私達は、非外科的治療においても、Er:YAGレーザーを従来のSRPに複合的に応用した包括的歯周ポケット治療 (Aoki, Periodontol 2000 2015) について検討している。この方法では、ポケット内部の根面および歯肉側壁の徹底的なデブライドメントに加え、歯周組織修復時に骨髄由来細胞が動員されるというKimuraらの報告 (Kimura, Front Cell Dev Biol 2014) に基づき、歯周組織欠損部への骨髄由来細胞の誘導を目的として骨欠損のデブライドメントにより骨髄からの出血を促し、同時にレーザー照射による周囲組織への刺激効果を期待するものである。それにより、従来のポケット治療より良好な治癒が得られるだけでなく、さらには歯槽骨の良好な再生も確認されている。術式としては、従来の非外科的ポケット治療というよりも、flapless surgeryとなっている。

一方、レーザー/LEDの有する生物学的効果については多数の報告があり、私達も、Er:YAGレーザーや半導体レーザーによる各種細胞の増殖促進作用、半導体レーザーによる石灰化促進作用などについて基礎的な報告をしている。臨床応用としては、低出力レーザーを術中術後に数回照射し、組織の再生を高める効果が期待されている。また、レーザー/LEDの有する生物学的効果を応用し、細胞治療において移植細胞の術前照射により細胞をさらに活性化する方法も考えられる。

今後、光エネルギーの持つ炎症抑制、創傷治癒および組織再生促進などの様々な生物学的効果がさらに解明されるに従い、新しい治療コンセプトに基づいた効果的な臨床応用が益々増加するものと思われる。このように、組織再生においても各種の光エネルギーを応用した歯周・インプラント周囲光治療 (Periodontal/peri-implant phototherapy) の役割が増大するであろう。