



岩田 隆紀 先生

略歴

1998年 3 月 東京医科歯科大学歯学部歯学科卒業
2002年 3 月 東京医科歯科大学大学院（歯科保存学）修了
2002年 4 月 東京医科歯科大学歯学部附属病院・医員
2004年 4 月 米国ミシガン大学歯学部・博士研究員
2007年 4 月 東京女子医科大学先端生命医科学研究所・特任助教
2010年 1 月 東京女子医科大学先端生命医科学研究所・特任講師
2014年 7 月 東京女子医科大学先端生命医科学研究所・准教授
2019年 2 月 東京医科歯科大学医歯学総合研究科歯周病学分野・主任教授

同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建

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
岩田 隆紀

既存の切除的治療では上皮性の弱い付着が起り再発が多く、また歯肉のレベルが下がることによるメンテナンスの困難化は患者・医療者双方にとって多大な負担となっている。これらを克服する上で様々な再生療法が20世紀初頭より開発されてきており、骨移植・上皮遮断膜による組織再生誘導法・生物活性物質の投与などが一部では保険収載されている。しかしながらその適応症は限局した小規模の欠損に限られており、大きな欠損に対する治療技術は存在しないのが現状である。

よって上記の問題点をふまえて、広範な欠損を治療する目的で、幹細胞補充療法が国内外で進められてきた。特に私共の研究所では歯周組織再生の担当細胞として広く認知されている歯根膜組織に存在する間葉系幹細胞に着目し、細胞シート工学を用いた臨床試験を実施した。平成23年より「臨床研究「自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織の再建」を歯周領域初で開始し、平成26年に全10例の移植・予後追跡が完了した。本治療法の安全性ならびに高い有効性が確認されたが、自己細胞採取のためには患者本人の歯の抜歯が必要であることが問題となった。そこで青年の親知らず等の抜去歯から得られる同種歯根膜幹細胞に着目し、平成28年度よりAMED課題名「同種歯根膜幹細胞シートの安全性・有効性評価指標の確立と歯周組織の再建」として次世代シーケンサーを用いた合理的な細胞製品解析手法を開発するとともに、PMDAとの相談を進めて医師主導治験の準備を進めてきた。

現在実施している事業においては先のAMED研究において樹立された商業利用可能な同種歯根膜由来間葉系幹細胞ストックを用いて、既存治療技術では治すことの出来ない広範な歯周欠損をターゲットとした医師主導治験を6例、多施設にて実施予定である。本事業により本治療法の安全性・有効性が示されれば、不働歯（親知らず等）を持たない患者も歯根膜細胞シート移植を享受することが可能となり、多くの患者のQOLの向上に寄与できるものと考えている。



竹立 匡秀 先生

略歴

2000年 大阪大学歯学部卒業
2004年 大阪大学大学院歯学研究科修了（歯学博士）
2004年 Oklahoma Medical Research Foundation（米国）研究員
2007年 大阪大学大学院歯学研究科 特任研究員
2008年 大阪大学歯学部附属病院 医員
2009年 日本学術振興会特別研究員（PD）
2011年 大阪大学大学院歯学研究科 助教
2017年 大阪大学歯学部附属病院 講師

脂肪組織由来多系統前駆細胞移植による歯周組織再生医療の開発

大阪大学歯学部附属病院

竹立 匡秀

歯周組織再生療法の新たな選択肢としてFGF-2を主成分とする歯周組織再生誘導剤リグロス[®]が上市され、日常臨床で広く活用されている。しかしながら、その適応は軽度から中等度の歯周組織欠損に限定され、重度歯周病に対応可能な新規歯周組織再生療法の開発は歯周治療学の分野における喫緊の課題といえる。その解決策の一つとして細胞移植治療が期待を集め、活発な研究開発が行われている。そのなかで我々は、細胞源として採取に際して患者への負担が比較的少なく、安全性も高いと考えられる脂肪組織に着目し、同組織に内在する脂肪組織由来多系統前駆細胞（Adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cell: ADMPC）の自己移植による歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。ADMPCは、高い増殖能と多分化能を有することから高純度の脂肪組織由来間葉系幹細胞と位置付けることができる。これまでにビーグル犬実験的歯周病モデルを用いた非臨床研究にてADMPCを足場材（フィブリンゲル）とともに歯周組織欠損部に自己移植することにより歯周組織の再生が誘導されることを報告してきた。

その成果に基づき、我々は大阪大学歯学部附属病院において当該治療法の安全性と有効性を評価するための臨床研究を実施した。同臨床研究では、歯周基本治療終了後に歯周外科処置の適応と判断された患者から同意を取得し、腹部皮下脂肪組織を採取した。そして同病院の細胞培養加工施設に設置されたCell processing isolator内にて、ADMPCの単離、培養を行い、生体接着剤として臨床応用されているフィブリン製剤との複合体を作製後、歯周組織欠損部に自己移植した。プライマリーエンドポイントは当該治療の安全性とし、移植後1週から36週までの自覚所見・他覚所見に加え、各種臨床検査の結果から、有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度等を評価した。さらにセカンダリーエンドポイントとして当該治療の有効性について、移植後36週における新生歯槽骨の増加率や臨床的アタッチメントレベルの獲得量を評価した。これまでに予定症例数である12例に対しADMPCの自己移植を実施し、そのすべての症例において移植36週後の観察を完遂した。

本講演では、同上臨床研究にて得られた安全性、有効性に関する結果について報告するとともに、ADMPC移植による歯周組織再生のmode of actionについて、これまでの研究から明らかとなっている知見を紹介する。また現在、当該再生医療の治療効果を高め、より安定的な臨床成績を得るための研究開発としてreverse translational researchを展開しており、移植に用いたADMPCの*in vitro*における細胞特性と臨床で得られた歯周組織再生効果の関連について最新の知見を発表したいと考えている。最後に、当該治療法の実用化に向け解決すべき課題と将来展望について議論したい。



金井 信雄 先生

略歴

1997年 徳島大学医学部医学科 卒業
1997年 東京女子医科大学 消化器病センター外科 入局
1999年 東京女子医科大学 消化器病センター外科 助教
2002年 都立府中病院（現：多摩総合医療センター） 外科
2003年 板橋中央総合病院 外科
2004年 東京女子医科大学 消化器外科 助教
2012年 東京女子医科大学大学院 先端生命医科学系 博士課程修了
2012年 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任助教
2015年 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師
2018年～現在 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター
研究開発ユニット長

2016年～現在 高知大学 次世代医療創造センター 客員准教授 兼任

実用化が進む医科領域での細胞治療

東京都健康長寿医療センター 健康長寿イノベーションセンター 研究開発ユニット
金井 信雄

近年、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」「先駆け審査指定制度」など、再生医療等製品の開発をとりまく法・制度があらたに整備され、医科領域では数多くの再生医療の臨床試験が進められている。また薬機法施行後の初の再生医療等製品としてヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞製品の「テムセル[®]HS注（JCRファーマ株式会社）」、ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート「ハートシート[®]（テルモ株式会社）」の2品目が承認され、平成30年度には「ステミラック[®]注（ニプロ株式会社）」、「キムリア[®]点滴静注（ノバルティスファーマ株式会社）」、「コラテジェン[®]筋注用4mg（アンジェス株式会社）」と承認品目も増えてきており、今後ますます再生医療等製品の開発・研究が加速していくと考えられている。

これまでわれわれは、体性幹細胞を利用した「細胞シート」製品による再生医療の実用化を目指し、細胞シート製造、細胞輸送、そして移植デバイスなど一連の技術開発を行ってきた。近年、消化器領域では内視鏡診断・治療の技術の進歩が目覚ましく、日本から革新的な低侵襲内視鏡的治療が世界に発信されている。しかしながら術後の食道狭窄が重要な課題となっており、これに対する標準治療が未だ確立されていない。このアンメットメディカルニーズを克服するため、細胞シート食道再生治療を開発し、国内で臨床研究を実施するとともに、欧州でもバレット食道を対象としたホスピタルエグザンプションを実施し、企業に技術を導出し、治験を実施してきた。

本シンポジウムでは、われわれが開発をしてきた「自己培養上皮細胞シート」（以下：食道再生シート）を用いた食道再生治療のヒト臨床研究での課題、開発された細胞シート移植用デバイス等、さらに水平展開として小児の希少疾患を対象とした再生治療の開発など、今後の展開について概説したい。さらに現在わが国で開発が進められている新規の再生医療等製品についても、医師／研究開発者の立場からコメントしたいと考えている。