

## 論文名 再生歯科医学

名前 美島 健二

所属 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座 口腔病理学部門

我が国における再生医療分野の進展は目覚ましく、①間葉系幹細胞の実用化、②細胞シートの実用化、③他家 iPS 細胞移植を可能とするユニバーサル iPS 細胞の開発、④オルガノイド培養技術の開発、などの多数の成果が挙げられている。今後、3Dバイオプリンター技術や細胞工学との融合によりさらなる進展が期待されている。一方、再生歯科医学分野においてもこれらの基盤となる技術の導入が図られ、ヒトを対象とした臨床試験に関する報告もなされている。本報告では、①歯の再生、②歯髄の再生、③歯周組織の再生、④唾液腺の再生、についてこれまでの実績と最近の進展について述べる。

歯の再生については、我が国は欧米と比較しても優れた極めて高い技術力を有している。2007年に開発された先進技術である歯の器官再生技術は、大動物（イヌ）への応用がなされ歯の再生が確認されている<sup>1, 2)</sup>。また、iPS細胞を用いた歯の再生も基礎研究ではあるがトップジャーナルに掲載されている<sup>3)</sup>。加えて、最近の注目すべき成果として抗体医療の応用が挙げられる。すなわち、BMPシグナルを活性化する抗USAG-1中和抗体を用いた歯の再生技術が開発された<sup>4)</sup>。既に同技術による歯の再生を目的とするベンチャー企業の設立もなされ、世界的な展開をみせている。歯髄の再生については、これまで2003年に米国の研究グループが歯髄幹細胞や脱落乳歯幹細胞の存在を報告して以来、その研究の中心は米国となっている。一方、我が国でも歯髄幹細胞を用いた基礎研究が進められ、ヒトを対象とした自家歯髄幹細胞移植による歯髄の再生が報告されている<sup>5-7)</sup>。歯周組織の再生については、これまで進められてきた細胞シート工学やサイトカイン療法の臨床試験が実施された。すなわち、ヒト自家歯根膜シートを用いた歯周病患者の治療が実施され、その安全性と有効性が報告されており実用化が検討されている<sup>8-10)</sup>。さらに、サイトカイン療法の1つとして塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: FGF-2またはbFGF)が、本邦初の歯周組織再生薬(リグロス)として商品開発に至ったことは大きな成果として挙げられる<sup>11, 12)</sup>。唾液腺の再生については、世界的にも唾液腺幹細胞を用いた細胞治療による唾液分泌障害の治療研究が行われているが、未だ動物レベルで臨床応用には至っていない。一方、間葉系幹細胞を用いた口腔乾燥症患者の臨床試験は、すでに欧米や中国のグループが実施しており、我が国よりも先行している。我が国においては、マウスES細胞から唾液腺オルガノイドの作出に成功し、さらなる展開が期待される<sup>13)</sup>。

次に、過去のPubMed掲載論文数を国別で比較しその傾向を分析した。最近5年間(2017年~2021年)の論文掲載数は、唾液腺再生分野を除くいずれの領域においても中国からの掲載数が飛躍的に増え、既に米国の総数を上回る勢いである。我が国は、論文掲載数において中国、米国に次ぐ存在であるが、韓国の掲載数が伸びており我が国を追随する存在となっている。我が国の再生医療の研究レベルは極めて高く、2014年に施行された再生医療等安全性確保法、医薬品医療機器法によって、さらにその臨床応用への環境が加速された。現在、多くの組織・臓器におけるiPS細胞を用い

た臨床研究・治験が急速に進められている。今後、再生歯科医学領域においても、他分野との技術融合の促進による早期の臨床応用実現への取り組みが期待されている。

利益相反

無し

### 参考文献

- [1] Ikeda E, et al., Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13475–13480 (IF, 10.700; FWC: 2.44, 被引用回数, 282)
- [2] Nakao K, et al., The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods* 2007;4(3):227–230 (IF, 28.547; FWC: 5.38, 被引用回数, 346) (Top 3%)
- [3] Takagi R, et al., Bioengineering a 3D integumentary organ system from iPS cells using an in vivo transplantation model. *Sci Adv.* 2016;2(4):e1500887 (IF, 14.143; FWC: 2.67, 被引用回数, 58) (Top 9%)
- [4] Murashima-Suginami A, et al., Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling. *Sci Adv.* 2021;7(7):eabf1798. (IF, 14.143; FWC: 0.76, 被引用回数, 1)
- [5] Itoh Y, et al., Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *J Dent Res.* 2018;97(10):1137–1143 (IF, 6.116; FWC: 6.57, 被引用回数, 45) (Top 2%)
- [6] Katata C, et al., Fabrication of Vascularized DPSC Constructs for Efficient Pulp Regeneration. *J Dent Res.* 2021;100(12):1351–1358 (IF, 6.116; FWC:, 被引用回数, 1)
- [7] Nakashima M, et al., Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):61 (IF, 6.832; FWC: 7.39, 被引用回数, 146) (Top 2%)
- [8] Iwata T, et al., Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. *Biomaterials* 2009;30(14):2716–2723 (IF, 12.479; FWC: 5.24, 被引用回数, 270) (Top 3%)
- [9] Iwata T, et al., Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther.* 2018;9:38–44 (IF, 3.419; FWC: 5.14, 被引用回数, 66) (Top 3%)
- [10] Washio K, et al., Assessment of cell sheets derived from human periodontal ligament cells: a pre-clinical study. *Cell Tissue Res.* 2010;341(3):397–404 (IF, 5.249; FWC: 2.83, 被引用回数, 78) (Top 9%)
- [11] Kitamura M, et al., FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res.* 2011;90(1):35–40 (IF, 6.116 FWC: 10, 被引用回数, 153) (Top 1%)
- [12] Kitamura M, et al., Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. *J Bone Miner Res.* 2016;31(4):806–814 (IF, 6.741; FWC: 2.73, 被引用回数, 42) (Top 8%)

[13] Tanaka J, et al., Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):4216 (IF, 14.919; FWC1:3.07, 被引用回数, 48) (Top 7%)