

タイトル：再生医療に向けた iPS 細胞を用いた骨/軟骨様組織の作製

所属：東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野

名前：江草 宏

歯を失うと、歯を支えていた周囲の顎の骨は吸収され、顎堤吸収が重度の場合には口腔インプラント治療が困難となる。そのため、歯科臨床現場では、喪失した顎の骨を効率よく再生する治療法の開発が待たれる。一方で、個々の患者の体細胞から作製が可能な iPS 細胞は、再生医療や創薬研究への応用が期待されている<sup>1</sup>。

iPS 細胞の臨床応用には、採取の容易な組織細胞から iPS 細胞を効率よく作製する技術が重要となる。本邦の歯学系研究者は、口腔粘膜の歯肉線維芽細胞から効率よく iPS 細胞を樹立できることを世界に先駆けて見出し、歯肉から質の高い iPS 細胞が樹立可能であることを実証した<sup>2</sup>。この国内発の技術は米国ベンチャー企業とのライセンス契約のもと、創薬分野への社会実装に向け進展している。また、歯肉の細胞は、iPS 細胞の培養を維持するフィーダー細胞としても適していることが明らかとなった<sup>3</sup>。これらの成果により、患者からの採取およびその初期化誘導が容易な歯肉の細胞は、創薬研究や臨床応用に向けて有望な iPS 細胞源であることが示された。

また、本邦の歯学系研究者は、歯肉から作製した iPS 細胞から成熟した骨芽細胞へ分化誘導する技術を確認し<sup>4</sup>、試験管内で iPS 細胞の胚様体に動的刺激を与えることでスキャフォールドを用いることなく骨様<sup>5,6</sup>、軟骨様<sup>7</sup>、骨/軟骨様ハイブリッド<sup>8</sup>のオルガノイド構造体を誘導できることを示した。さらに、これらオルガノイドをラット頭蓋骨に移植することで骨再生が促進することを報告した<sup>6,9</sup>。一方で、iPS 細胞から作製した骨様組織を凍結乾燥により不活化した細胞塊が優れた骨誘導能を示すことが明らかとなり、国内発の特許技術としてその骨補填材への応用が進められている。

以上の成果を踏まえ、今後は幹細胞から作製した骨/軟骨オルガノイドを生物由来バイオマテリアルとして捉え、その顎骨再生における効果・効能を明らかにするとともに、費用対効果を考慮した技術開発の進展が期待される。

#### 【国際比較やその意義の説明に必要な根拠】

被引用回数は 2021 年 10 月 27 日時点の Scopus データ・100 以上を記載

- 1 Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I. & Akiyama, K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *J Prosthodont Res* **56**, 151-165 (2012). 【被引用回数：200】
- 2 Egusa, H. *et al.* Gingival fibroblasts as a promising source of induced pluripotent stem cells. *PLoS One* **5**, e12743 (2010). 【被引用回数：121】
- 3 Yu, G. *et al.* Gingival Fibroblasts as Autologous Feeders for Induced Pluripotent Stem Cells. *J Dent Res* **95**, 110-118 (2016).
- 4 Egusa, H. *et al.* Comparative analysis of mouse-induced pluripotent stem cells and

- mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation in vitro. *Stem Cells Dev* **23**, 2156-2169 (2014).
- 5 Okawa, H. *et al.* Scaffold-Free Fabrication of Osteoinductive Cellular Constructs Using Mouse Gingiva-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Int* **2016**, 6240794 (2016).
  - 6 Limraksasin, P. *et al.* Size-Optimized Microspace Culture Facilitates Differentiation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells into Osteoid-Rich Bone Constructs. *Stem Cells Int* **2020**, 7082679 (2020).
  - 7 Limraksasin, P. *et al.* Shaking culture enhances chondrogenic differentiation of mouse induced pluripotent stem cell constructs. *Sci Rep* **10**, 14996 (2020).
  - 8 Limraksasin, P. *et al.* In Vitro Fabrication of Hybrid Bone/Cartilage Complex Using Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci* **21** (2020).
  - 9 Zhang, M. *et al.* Recapitulation of cartilage/bone formation using iPSCs via biomimetic 3D rotary culture approach for developmental engineering. *Biomaterials* **260**, 120334 (2020).