

間葉系幹細胞を用いた歯槽骨再生医療の開発

研究概要

1. 目的

体の骨格をなす骨が不足して生活の質の低下を余儀なくされている患者は計り知れない。特に口腔領域では骨が無くなると最初に歯が喪失し、その後の歯科治療の選択幅も極端に狭くなり、日常生活に支障が生じる。そこで本プロジェクトでは骨を再生、特に既存骨の上に盛り上げるための骨増生治療を確立することを目的とする。近年中に臨床研究を開始し、先進医療の認定を受けて臨床展開に移りたい。

2. 背景

本研究を担当する西村正宏はこれまで、広島大学口腔生化学教室の加藤幸夫教授や口腔保健工学の二川浩樹教授らと共同で間葉系幹細胞を用いた細胞治療の事業化に向けて科学技術振興機構等の各プロジェクトを経て多くの特許申請を行ってきた。一方最近医療現場では歯周病患者の増加により、インプラントを埋入するために骨を増生させるニーズは非常に高い。しかし、最適な担体や移植細胞の制御方法について検討されていない。本研究の遂行には民、官、学の連携と多分野の学問知識が必要である。そこで本websiteを通じて大学を中心とした多分野の方々にこの骨増生医療の必要性を広め、実現化に向けて協力を頂ければ幸いである。本研究の遂行により歯科領域で骨増生のみならず、骨の足りない様々な病気に対して新たな骨再生医療を提供し、国民の生活の質の向上に少しでも貢献できればと考える。

主な研究活動

2003年

11.16 間葉系幹細胞/Scaffold複合体を用いた新しい骨再生療法の開発
第42回広島県歯科医学会・第87回広島大学歯学会 (広島)西村正宏

2004年

1.17 間葉系幹細胞の移動能に与えるヒアルロン酸の影響
第3回Biomatrix forum (東京) 尾崎由衛

1.17 間葉系幹細胞のヒアルロン酸合成, 分解酵素の遺伝子発現—線維芽細胞との比較—
第3回Biomatrix forum (東京) 関谷健祐

9.24 移植した幹細胞の拡散防止策の検討
第46回歯科基礎医学学会(広島)尾崎由衛

9.24 再生医療実現に向けて: 担体への細胞接着を促進する技術についての研究
第46回歯科基礎医学学会(広島)関谷健祐

10.8 間葉系幹細胞の遊走に影響を及ぼす因子の検索
第32回幹細胞研究会 (広島) 尾崎由衛

10.16 骨髄由来間葉系幹細胞を利用した骨再生療法の開発- ラット頭頂骨に注入可能なモデルを用いて-
第112回日本補綴歯科学会(横須賀)西村正宏

2005年

10.7 間葉系幹細胞の遊走促進因子の検索
第41回幹細胞研究会（広島）尾崎由衛

11.12 生きた間葉系幹細胞は本当に骨増生に有効か？
第25回日本口腔インプラント学会中国四国支部学会（岡山）関谷健祐

2006年

1.9 Comprehensive analysis of factors to induce mesenchymal stem cells migration
2nd Hiroshima Conference（広島）尾崎由衛

3.3 間葉系幹細胞システムにおける基本的デザインの追求
第19回日本軟骨代謝学会（横浜）清水正和

3-8 顎骨から穿刺法を用いて確実に間葉系幹細胞を採取する方法の検討
第5回日本再生医療学会（岡山）坂井裕大

6.11 移植用間葉系幹細胞の石灰化促進方法の開発
第39回広大歯学会総会（広島）関谷健祐

7.6 間葉系幹細胞システムにおける基本的デザインの追求
第24回日本骨代謝学会（東京）清水正和

9.3 間葉系幹細胞を用いたビーグル犬顎堤を低侵襲で増生させる方法の検討
H18年度日本補綴歯科学会中国・四国支部学会（松山）西村正宏

9.5 顎骨由来骨髄細胞による骨増生法の開発
第49回幹細胞研究会（広島）西村正宏

9.5 レクチンによる間葉系幹細胞の石灰化促進
第49回幹細胞研究会（広島）関谷健祐

9.7 移植用間葉系幹細胞の石灰化促進方法の開発
第8回日本組織工学会（京都）関谷健祐

9.8 移植細胞の生存率を測定する試み
第8回日本組織工学会（京都）末廣史雄

11.12 顎骨由来間葉系幹細胞を用いた骨増生法の開発
第45回広島県歯科医学会・第90回広大歯学会（広島）末廣史雄

2007年

2.28 再生医療を普及させる細胞/担体移植体のカプセル化
産業クラスターフォーラム事業（広島）西村正宏

3.13 間葉系幹細胞を用いたビーグル犬顎堤を低侵襲で増生させる方法の検討
第6回日本再生医療学会総会（横浜）西村正宏

3.23 Novel transcription factors for mesenchymal stem cells osteogenesis85th IADR (New Orleans) 関谷健祐：IADR Pre-Prosthetic Regenerative Science Award for Young Investigators受賞

5.19 ELL2:A novel transcription factor for mesenchymal stem cells osteogenesis
第117回日本補綴歯科学会&AAP（神戸）関谷健祐

6.16 間葉系幹細胞の骨分化に関わる転写因子の機能解析
第40回広大歯学会総会（広島）末廣史雄

8.24 自己幹細胞を有効に再生医療へ用いるための基本技術
広島大学新技術説明会（大阪）西村正宏

8.31 歯科補綴学における細胞生物学の寄与
H19年度日本補綴歯科学会中国・四国支部サマースクール中堅セミナー 西村正宏

10.7 A trical appliance of tailor made tissue engineered bone for alveolar ridge augmentation
2nd Hiroshima Conference（広島）鎌田浩一

10.17 間葉系幹細胞を用いた骨増生法の開発について
第1回地域科学技術振興事業ミーティング（広島）西村正宏

12.20 顎骨由来MSCによる歯槽骨増生法の開発
第61回幹細胞研究会（広島）西村正宏

12.20 ヒト間葉系幹細胞の骨分化に関連する転写因子の解析
第61回幹細胞研究会（広島）末廣史雄

2008年

3.7 間葉系幹細胞を用いた骨増生法の開発について
第2回地域科学技術振興事業ミーティング（広島）西村正宏

3.13 歯肉線維芽細胞と間葉系幹細胞の遊走に及ぼすトロンビンの作用機序の解析
第7回日本再生医療学会総会（名古屋）坪井将洋

3.13 細胞表面抗原を指標とした歯髄由来多能性細胞の解析
第7回日本再生医療学会総会（名古屋）鎌田浩一

6.8 間葉系幹細胞の骨分化に関わる転写調節関連遺伝子の探索
第117回日本補綴歯科学会（名古屋）末廣史雄：課題口演賞受賞

6.15 口腔内細胞からのALCAMを指標とした骨分化細胞の分取
第41回広大歯学会総会（広島）鎌田浩一

7.2 Novel osteogenic specific transcription factors on mesenchymal stem cells
86th IADR (Toronto) 末廣史雄：IADR Arthur R. Frechette Finalist受賞

8.30 顎骨由来の間葉系幹細胞を用いた骨増生法の有効性
H20年度日本補綴歯科学会中国・四国支部（別府）坪井将洋

9.13 自己間葉系幹細胞を用いた低侵襲な顎堤増生法の開発
第38回日本口腔インプラント学会（東京）坪井将洋

9.14 細胞表面抗原を用いた口腔内組織からの骨分化可能細胞の分取
第38回日本口腔インプラント学会（東京）鎌田浩一：デンツプライ賞受賞

10.1 MACSシステムによる骨分化可能細胞の分取
第61回幹細胞研究会（広島）鎌田浩一

10.10 歯科インプラントを可能にするためのMSCによる歯槽骨増生法の開発
第1回産学官連携新産業創出研究会(広島)西村正宏

11.28 Alveolar ridge augmentation using alveolar bone mesenchymal stem cells
第1回再生補綴医学研究会(名古屋)西村正宏：招待口演

2009年

1.15 Interface, implant, regenerated bone and recipient alveolar bone

The 3rd International Symposium for Interface Oral Health Science in Sendai西村正宏：Excellent Young Investigator Award受賞

7.15 間葉系幹細胞による骨再生研究

第90回長崎大学歯学部基礎臨床フォーラム(長崎)西村正宏

10.11 間葉系幹細胞の骨分化に及ぼすリン酸カルシウム系Scaffoldの影響

H21年度日本補綴歯科学会九州支部学術大会(福岡)西村正宏

10.17 間葉系幹細胞を用いた歯槽骨の再生医療開発

H21年度長崎可撤性歯科補綴同門会講演会(長崎)西村正宏

11.24 顎骨骨髓由来間葉系幹細胞を用いた骨再生医療の開発

第5回長崎障害者再生医療研究会 (長崎)西村正宏

2010年

2.6 間葉系幹細胞による骨再生研究

九州歯科大学長崎市同窓会 (長崎) 西村正宏

2.12 Alveolar ridge augmentation using expanded alveolar bone marrow derived stromal cells

2nd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2010(Hiroshima), Nishimura, M.

2.28 骨増生に向けた顎骨骨髓由来間質細胞の確実な培養法の開発

H22年度日本口腔インプラント学会九州支部学術大会(福岡)西村正宏

3.19 顎骨骨髓由来間葉系幹細胞採取法のクリティカルパラメータ

第9回日本再生医療学会(広島)西村正宏

3.19 間葉系幹細胞の骨分化に関わる新規転写因子ZHX3の機能解析

第9回日本再生医療学会(広島)末廣史雄

3.19 骨髓の初代天井培養法による間葉系幹細胞の採取効率向上のための検討

第9回日本再生医療学会(広島)坂井裕大

8.26 骨再生医療における無血清培養の意義

第9回骨格系若手セミナー (長崎) 宇田航希

8.26 支持体の組成が間葉系幹細胞の骨分化に与える影響

第9回骨格系若手セミナー (長崎) 吉澤 祐

9.3 間葉系幹細胞を用いた骨増生医療の開発

第39回広島大学講演会/JST研究成果報告会(広島)西村正宏

9.8 骨髄間質細胞の無血清前培養は石灰化を促進する

第40回日本口腔インプラント学会(札幌市)宇田航希

9.8 間葉系幹細胞における骨分化特異的転写因子の解析

第40回日本口腔インプラント学会(札幌市)末廣史雄

11.27 骨髄間質細胞の骨分化に与える血清の不安定性

平成22年度日本補綴学会九州支部学術大会(熊本)宇田航希

11.27 骨髄間質細胞を用いた骨増生医療の開発

平成22年度日本補綴学会九州支部学術大会(熊本)西村正宏

11.29 リン酸カルシウム系骨補填材の種類は間葉系幹細胞による骨再生能に影響する

第32回日本バイオマテリアル学会(広島)吉澤 祐

2011年

1.28 Novel osteogenic specific transcription factors on mesenchymal stem cells (MSC) for alveolar ridge augmentation

3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011(Hiroshima), Suehiro, F.

5.21 各種骨補填材のin vitroでの骨髄間質細胞の骨分化に与える影響の検討

第120回日本補綴歯科学会(広島)吉澤 祐

7.3 Bone graft materials combined with bone marrow stromal cells for alveolar ridge augmentation

A Roadmap for the Future of Oral Biomaterials (Osaka), Nishimura, M.

9.18 ヒト顎骨骨髄間質細胞の表現形の検討

第41回日本口腔インプラント学会(名古屋)吉澤 祐

11.6 ヒト顎骨骨髄由来間質細胞の表現形の多様性

H23年度日本補綴歯科学会九州支部学術大会(長崎)吉澤 祐

主な研究成果

我々は2006年に自己顎骨由来の間葉系幹細胞と骨補填用担体を組み合わせて、実際のイヌの無歯顎堤を増大させることに成功した。これは骨量の足りない患者へ、患者の別の部分を傷つけることなく低侵襲に骨幅や高さを増やす技術として有望である。例えば歯を失った際に、インプラントを埋入しようとしても骨量が足りないために自家骨移植を行わなければならない症例に有効である。これまでイヌの無歯顎堤を増大させた後に実際に臨床で使うインプラントを埋入して、インプラントと骨が癒着する状態も確認している。またこれらの成果に至るための基礎研究としても以下のような成果がある。

①間葉系幹細胞の遊走制御に関する研究 (Ozaki Y, *Nishimura M, Sekiya K, Suehiro F, Kanawa M, Nikawa H, Hamada T, Kato Y: Comprehensive analysis of chemotactic factors for bone marrow mesenchymal stem cells,

Stem Cells Develop, 16, 119-129, 2007.)

- ②間葉系幹細胞を担体に強固に接着させる研究 (Nishimura H, *Nishimura M, Oda R, Yamanaka K, Matsubara T, Ozaki Y, Sekiya K, Hamada T, Kato Y: Lectins induce resistance to proteases and/or mechanical stimulus in all examined cells ? including bone marrow mesenchymal stem cells ? on various scaffolds, Exp. Cell Res, 295, 119-127, 2004.)
- ③間葉系幹細胞を早く安価に石灰化させる方法 (Sekiya K, *Nishimura M, Suehiro F, Nishimura H, Hamada T, Kato Y: Enhancement of Osteogenesis by Concanavalin A in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Cultures, Int J Art Org, 31,708-715, 2008.)
- ④間葉系幹細胞の骨分化開始時に発現する転写因子ZHX3についての解析(Suehiro F, *Nishimura M, Kawamoto T, Kanawa M, Yoshizawa Y, Murata H, Kato Y: Impact of Zinc Fingers and Homeoboxes 3 (ZHX3) on the Regulation of Mesenchymal Stem Cell Osteogenic Differentiation, Stem Cells Develop, 20, 21539-1547, 2011.)

特許

- ⑤国際特許 US 6,992,178 AGENT IMPARTING RESISTANCE TO EXTERNAL STIMULI
特許第4703943号 外部刺激に対する抵抗性付与剤
- ⑥特許第3834655号 抗菌性材料, 及びその製造方法
- ⑦特許第4293889号 塩基性抗菌性ペプチドを有効成分とする細胞増殖剤
- ⑧特許第4388483号 間葉系幹細胞の骨化及び/又は軟骨化促進剤と骨化及び/又は軟骨化促進方法
- ⑨国際特許 Australia 2005228778 Therapeutic agents and therapeutic methods for treating injured tissue
- ⑩特許第4817335号 新規抗菌性ペプチド