



東京理科大学TLO / 株式会社オーガンテクノロジーズ

米国科学雑誌『*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*』(オンライン版)に成果を発表

『世界初！「歯の機能的な再生」が可能であることを実証』

2007年2月、世界に先駆けて開発に成功した再生医療技術が更に進展
次世代の器官再生、臓器置換再生医療の実現可能性を示す

この度、東京理科大学・総合研究機構 教授、株式会社オーガンテクノロジーズ 取締役、辻 孝 (つじ たかし)教授が中心となって推進してきた再生医療に関する研究成果が、米国科学雑誌『米国科学アカデミー紀要 (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS*)』で発表されることとなりました。

辻教授らの研究グループは、2007年2月に、単一細胞から臓器(器官)のもととなる器官原基を人為的に組み立てる細胞操作技術「器官原基法」を世界に先駆けて開発し、*Nature Methods* 誌に掲載されました。この研究成果は、「歯」や「毛」の再生につながる技術として世界中から大きな注目を集めました。今回の研究成果は、その技術を用いて人為的に作製した歯の器官原基(再生歯胚)を成体マウス口腔内に移植し、再生した歯が正常に萌出・成長して、「物を咬める硬さの歯」であると共に、「矯正可能な正常な歯根膜機能」を有し、「外部刺激によって痛みを感じる」ことができる機能的な再生歯へと成長することを明らかにしたものです。この研究成果は、人為的に再生した歯胚を口腔内に移植して、正常な機能的な“第3の歯”を創り出す「歯の再生医療」の実現可能性を実証すると共に、「臓器置換再生医療」による再生臓器、器官が生体内で正常機能する可能性を世界に先駆けて示しました。研究成果の詳細は、添付の参考資料をご参照ください。

本研究成果は、山本照子教授(東北大学大学院、歯学研究科、歯科学専攻、口腔保健発育学講座、顎口腔矯正学分野)、春日井昇平教授(東京医科歯科大学大学院、医歯学総合研究科、口腔機能再構築学系、摂食機能回復学講座、摂食機能制御学分野)との共同研究によるものです。また本研究は、厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金・厚生科学基盤研究分野、先端的基盤開発研究事業、再生医療実用化研究事業(研究代表者:東京医科歯科大学大学院、医歯学総合研究科、口腔機能再構築学系、口腔機能再建学講座、口腔病理学分野、山口 朗教授)、文部科学省・科学研究費補助金・特定領域研究「バイオ操作」(研究代表者:名古屋大学高等研究院/大学院、工学研究科、マイクロ・ナノシステム工学専攻、マイクロ・ナノ制御工学講座、福田敏男教授)、同・基盤研究(A)(研究代表者:辻 孝)の研究補助金により推進されたものです。

【研究の背景】

現在、21世紀型医療システムである再生医療の基礎研究と臨床応用化が進められています。

現在の再生医療は、部分的に損傷した臓器を生体の修復力によって治癒させる目的で、損傷部位に幹細胞や生体外で特定の細胞に分化誘導したES細胞を移植する「幹細胞移入療法」を中心に展開されています。一方、次世代の再生医療は、疾患や傷害を受けた器官を、生体外で細胞操作によって人為的に作製した組織や器官と置換する「臓器置換再生医療」であり、そのための基盤技術開発が期待されています。2007年2月に、本研究グループは、生体外での細胞操作により単一細胞から臓器(器官)のもととなる器官原基を人為的に再構築する「器官原基法」を開発し、「歯」や「毛」など幅広い外胚葉性器官の再生につながる可能性を示しました(*Nature Methods* 4, 227-30, 2007)。しかし、この器官原基法で作製した器官原基が成体内で機能する器官・臓器に成長するかどうかは明らかとなっておらず、次の大きな課題であると考えられていました。

【研究成果の概要】

本研究グループは、「歯」を器官・臓器のモデルとして、器官原基法により胎仔歯胚細胞を用いて人為的に作製した再生歯胚が、成体口腔内において機能的な歯にまで成長することができるかどうかを解析しました。本研究では、ヒトの歯の再生モデルとして、成体マウス臼歯欠損移植モデルを構築し、成体マウス口腔内への再生歯胚の移植を行いました(図1 a, b)。

この課題においての重要なポイントは、3つあります。ひとつには、再生歯が正常に萌出・成長して「物を咬める硬さの歯」になるかどうか。ふたつめには、顎と歯が歯根膜を介して連携機能することが可能であるかどうか。最後には、歯と中枢が神経を介して「外部刺激によって痛みを感じる」ことができる機能的な再生歯であるかどうかという問題です。歯に限らず、他の器官・臓器においても機能的な器官・臓器の再生は明らかにされておらず、将来の臓器置換再生医療の実現可能性に関わる大きな課題だと考えられてきました。

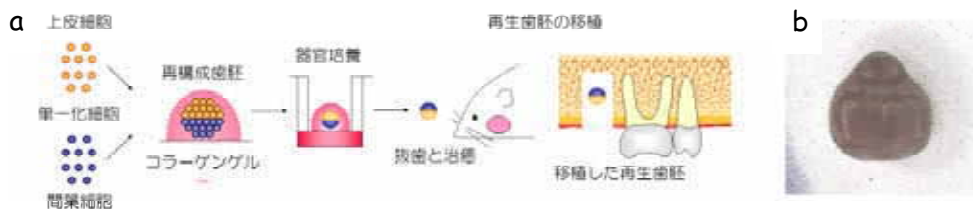


図1 研究方法の概要図

(a)再生歯胚の成体口腔内への移植の概略図。
(b)人為的に作製した再生歯胚。

1. 再生歯の機能解析 再生歯胚移植により発生した再生歯の萌出と咬合の解析

成体マウス臼歯欠損移植モデルに、再生臼歯歯胚を移植すると、再生歯胚は成体顎骨内で正常に発生して、約60%の頻度(現在では約80%)で萌出し、対合歯と咬合すると伸長が停止することが明らかになりました(図2)。再生歯のエナメル質および象牙質の硬度を測定したところ、成体マウスの正常歯と同等であり、「十分な硬度のある再生歯」であることが示されました。

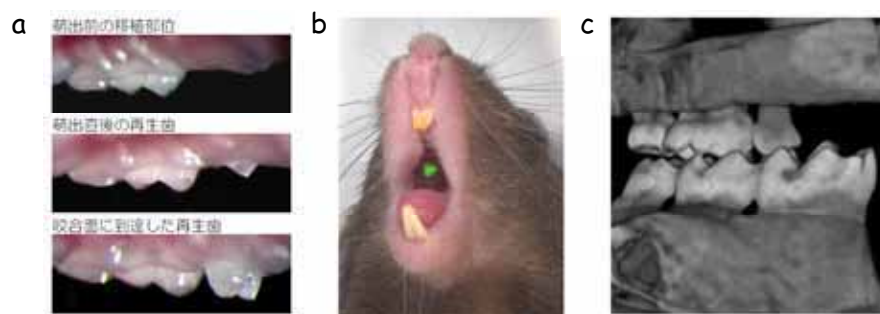


図2 成体口腔内で発生・萌出した再生歯

(a) 成体口腔内で発生し萌出・成長する再生歯。
(b) 人為的な再生歯胚に由来する光る再生歯。
(c) 対合歯咬合する再生歯。

2. 再生歯の機能解析 再生歯の歯根膜機能の解析

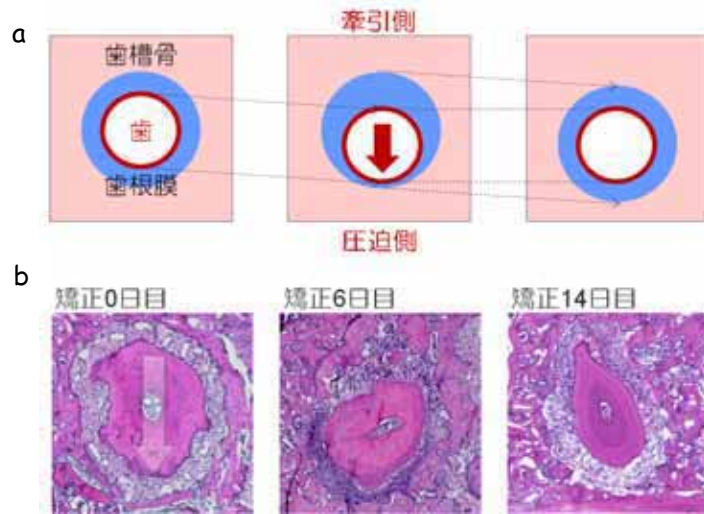


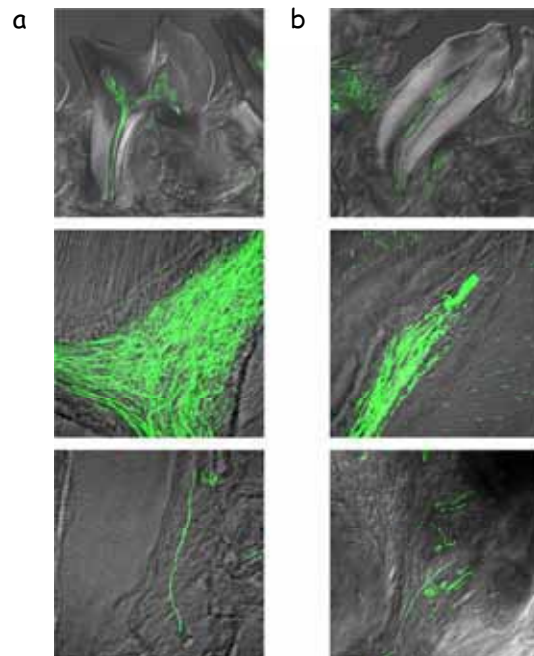
図3 再生歯の歯根膜機能の解析

- (a) 矯正による歯の移動の模式図。
 (b) 矯正過程の再生歯の組織像。

機能的な器官・臓器の再生には、再生器官・臓器が移植部位で発生するだけではなく、周囲の組織に適合して連携機能することが重要です。

歯は歯根膜を介して骨と連携しており、歯根膜にかかる力によって周辺の歯槽骨をリモデリング（骨の形成や吸収によって骨の量や形を適切に調節すること）することが重要な機能です。この機能は、矯正治療として治療に利用されています。再生歯に矯正を行うと、再生歯の歯根膜が歯槽骨のリモデリングを誘導し、正常な歯と同様に顎骨の中を再生歯が移動することを明らかにしました。この結果から、再生歯は成体顎骨と機能連携する器官として発生したことを示しています。これより、人為的な器官原基から発生した再生器官・臓器は、生体組織に適合して連携機能する可能性が示されました（図3）。

3. 再生歯の機能解析 再生歯への神経線維の侵入と刺激応答能の解析



成体の器官や臓器には、多数の末梢神経が侵入し、外部からの侵害刺激に応答すると共に、中枢神経系と連絡して体内の恒常性維持に機能しています。そのため、機能的な器官・臓器の再生には、末梢神経の侵入と、それらの中枢神経系との連絡が重要だと考えられています。

歯の歯髄や歯根膜にも多数の末梢神経が存在し、咬合圧や味覚などの感覚受容器として機能しています。本研究グループは、再生歯の歯髄や歯根膜に、外部刺激に応答する複数種類の末梢神経が存在し、これらが中枢神経系と連絡していることを明らかにしました（図4）。これらの結果より、再生歯が咬合圧や味覚を知覚する感覚受容器として機能することが明らかになりました。さらに、再生した器官原基の成体内移植によって神経機能を有して、中枢神経系を介した調節を受けうる器官・臓器を再生できる可能性が示されました。

図4 正常歯と再生歯に侵入する神経線維

- (a, b) 正常歯 (a)と再生歯 (b)に侵入する神経線維（緑）。
 上段: 全体像、中段: 歯髄の拡大図、下段: 歯根膜の拡大図。

以上の研究成果から、人為的に再生した歯胚を成体の口腔内に移植して、正常な機能を有する“第3の歯”を創り出す「歯の再生医療」の実現可能性を実証することができました。またこれらのことから、再生器官・再生臓器が生体内で正常機能する可能性を示し、疾患や傷害を受けた臓器を再生臓器と置換する次世代の再生医療「臓器置換再生医療」の実現可能性が示されました。

< 参考資料 >

関連機関およびプロジェクトについて

東京理科大学、総合研究機構、社会連携部、オーガンテクノロジーズ器官再生工学プロジェクトについて (総合研究機構年報より抜粋)

総合研究機構は新しい学問の進展に対応し、かつ社会のニーズに応えるために、複数の学問分野の教員が協力して、学際型、分野横断型の総合的な研究体制を構築すると共に、産業界や行政、学外の専門家とも積極的な連携を図ることにより、優れた研究効果を創出・発信することを目指しています。さらに本学の学術教育研究体制の持続的発展・強化と人材育成環境の格段の高度化を実現することにより、社会に大きく貢献することを目的としています。総合研究機構、社会連携部は、本学の教員が責任者となり実施する外部資金による共同研究のうち、社会連携の推進に対し、特段に貢献できると認められるもので、重要性を有する社会連携プロジェクトを実施することを目的とします。

社会連携部、オーガンテクノロジーズ器官再生工学プロジェクトは平成21年1月に設置。

所在地：〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641 (東京理科大学 野田キャンパス内)

プロジェクト代表者：辻 孝 (総合研究機構・教授、大学院基礎工学研究科・生物工学専攻・教授)

株式会社 オーガンテクノロジーズについて

別紙、(株)オーガンテクノロジーズの説明資料参照のこと

所在地：〒101-0048 東京都千代田区神田司町 2-2

代表取締役社長：朝井 洋明

ホームページ：<http://www.organ-technol.co.jp/>

主な事業概要： 再生医療向け医薬品および材料の製造・販売および輸出入
治療用細胞、組織、器官の受託製造、販売、および輸出入

厚生労働省・厚生科学研究費補助金「厚生科学基盤研究分野、先端的基盤開発研究事業、再生医療実用化研究事業」について

・厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学研究費補助金は、「厚生労働科学研究の振興を促し、もって、国民の保健医療、福祉、生活衛生、労働安全衛生等に関し、行政施策の科学的な推進を確保し、技術水準の向上を図ること」を目的とし、独創的又は先駆的な研究や社会的要請の強い諸問題に関する研究について競争的な研究環境の形成を行い、厚生労働科学研究の振興を一層推進する観点から、毎年度厚生労働省ホームページ等を通じて、研究課題の募集を行っています。応募された研究課題は、事前評価委員会において「専門的・学術的観点」や「行政的観点」等からの総合的な評価を経たのちに採択研究課題が決定され、その結果に基づき補助金が交付されます(厚生労働科研費公募要項より抜粋)。

・先端的基盤開発研究事業、再生医療実用化研究事業の事業概要

再生医療は、健康寿命の延伸に寄与する次世代医療技術であり、その実用化への期待は大きい。本事業では、新たな再生医療技術の開発について、疾患への応用を見据えた研究開発の実施、安全・品質に配慮した技術開発の推進を図ることとしている。本事業で生み出された成果が、より安全・有効な治療法として速やかに臨床応用されることが重要であることから、臨床応用により近い段階にある研究に対して支援の重点化を図る。

< 新規課題採択方針 > 【一般公募型】 各分野（神経・運動器、肝臓・膵臓、血管・循環器あるいは皮膚・感覚器等）における再生医療技術の早期臨床応用を目標としたエビデンス創出のための研究

本成果に関わる研究課題

「実験的再生歯の臨床応用に関する研究」平成 21-23 年度

研究代表者：山口 朗（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、教授）

文部科学省科学研究費補助金

「特定領域研究 マルチスケール操作によるシステム細胞工学（バイオ操作）」について（バイオ操作ホームページ、研究概要より抜粋）

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究におきまして新領域 マルチスケール操作によるシステム細胞工学（略称：バイオ操作）の設立が認められ、平成 17 年度から平成 21 年度までの 5 年間にわたる研究プロジェクトを行っております。この特定領域研究は以下の 3 つの研究項目に対応した研究班を設けています。AO1 班（再構成班）生命機能の再構成と細胞機能の模倣、AO2 班（制御班）生命機能の環境応答計測と制御、AO3 班（組織班）生命システムの組織構築と制御。本特定領域研究ではナノメートルからセンチまでにわたるマイクロ、ナノ領域のマルチスケール操作技術の工学的技術を基盤としてバイオと医学との連携を密にして、工学的局所制御手法を用いて、細胞内における遺伝子の効率的発現制御、細胞群における遺伝子の発現計測と制御のための局所制御、組織内における細胞形態・分化誘導のための機能制御に関する研究を行うものであります。マルチスケール操作の目的は、従来の観察・計測とは異なり、細胞内の遺伝子操作、導入、タンパク質合成から細胞群における細胞操作、分離、固定等の局所環境制御、組織内の力学的刺激、化学的刺激を与える操作時に、能動的な操作による相互作用を引き起こし、それぞれの分野における仕組みの解明と機能制御を行うものです。その人工物由来のアプローチと細胞由来のアプローチの各グループ、各研究班の相互作用により、工学的・医用工学革新技術により生命科学における新たな知見を得て、新しい システム細胞工学 分野の確立を目的としています。

研究領域代表：福田 敏男（名古屋大学高等研究院/大学院工学研究科、教授）

本成果に関わる研究課題

「歯の器官形成システムの分子機構」平成 19-20 年度採択、研究代表者 辻 孝

「細胞操作による歯の形態制御技術の開発」平成 21-22 年度採択、研究代表者 辻 孝

独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(A) について

科学研究費補助金は、人文・社会科学から自然科学まで全ての分野にわたり、基礎から応用までのあらゆる「学術研究」（研究者の自由な発想に基づく研究）を格段に発展させることを目的とする「競争的資金」であり、専門分野の近い複数の研究者による審査により、豊かな社会発展の基盤となる独創的・先駆的な研究に対する助成を行うものです。（科学研究費補助金公募要領より引用）

本成果に関わる研究課題

「歯の再生医療システムに向けた基盤技術の開発」平成 20-22 年度、研究代表者 辻 孝