



東京理科大学TLO／株式会社オーガンテクノロジーズ  
 —科学雑誌『PLOS ONE』（オンライン版）に成果を発表—

## 『世界初！再生成熟器官移植としての「再生歯ユニットによる歯・歯周組織の包括的な再生」が可能であることを実証』

2007年、2009年に世界に先駆けて開発に成功した歯科再生医療技術  
 を更に進展させ、次世代の臓器・器官を再生する医療の可能性を示す

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『PLOS ONE』（オープンアクセス雑誌：<http://www.plosone.org>）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、「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。さらに2009年8月には、同技術で再生した歯の器官原基（再生歯胚）を成体マウス口腔内に移植し、再生歯が口腔内で萌出・成長して、天然歯と同様の硬度や歯槽骨との連携機能を有し、「外部刺激によって痛みを感じる」ことができる機能的な歯へと成長することを明らかとし、*Proceeding of National Academy of Sciences in United States of America (PNAS)*誌（米国科学アカデミー紀要）に掲載されました。これらの研究成果は、将来の歯科再生治療の実現を示すものとして、世界中で大きな反響を呼びました。

今回の研究成果は、同大学、総合研究機構、辻孝研究室、大島正充助教らと共同で、再生歯胚から、再生歯と歯周組織を含む「再生歯ユニット」をつくり出し、歯の喪失部位に移植・生着させることにより、機能的な歯と歯周組織を再生することを明らかとしたものです。本研究成果は、新たな歯科再生治療のコンセプトを実証すると共に、再生により生体内で即時に正常機能する程度まで完成させた臓器・器官を移植する「臓器置換再生医療」の実現可能性を世界に先駆けて示すものです。研究成果の詳細につきましては、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、インプラント・口腔再生医学分野）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、口腔病理学分野、山口 朗教授）、平成20—22年度、文部科学省・科学研究費補助金・基盤研究（A）（研究代表者：辻 孝）、同・若手研究（B）（研究代表者：大島正充）の研究補助金により推進されたものです。

・報道解禁は、『PLOS ONE』での発表後、7月12日（火曜日）米国東部時間 12 時（日本時間では、7月13日（水曜日）午前1時、但し当日の朝刊は可能）となります。

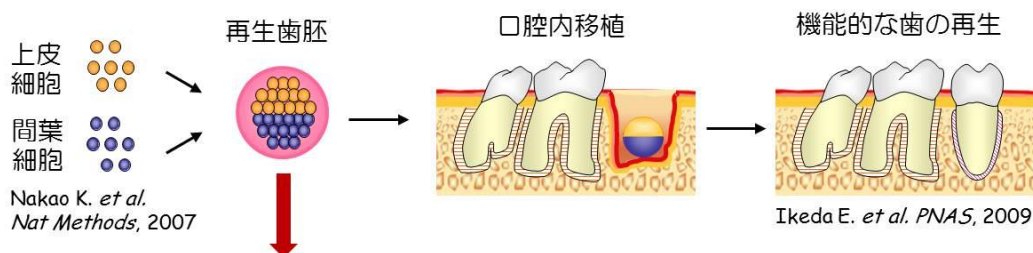
<論文掲載ページ（報道解禁後、閲覧可能）>

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0021531>.

【研究の背景】

再生医学は生物学的な発生・再生の原理に基づく新しい学問体系として確立されつつあり、これを応用して再生医療技術へ発展することが期待されています。現在の再生医療では、疾患や傷害を受けた器官や組織を部分的に修復する幹細胞移入療法を中心に進められており、各疾患において臨床研究が推進されています。さらに次世代の再生医療として、臓器移植医療の概念に相当する、傷害や疾患によって機能不全に陥った臓器を再生した臓器と置き換える臓器置換再生医療が期待されており、そのための基盤技術開発研究が進められています。これまでに本研究グループは3次元的な細胞操作技術により、器官のもととなる器官原基を人為的に再生する「器官原基法」を開発し、歯や毛などの幅広い器官の再生に道を拓きました (*Nature Methods* **4**, 227-30, 2007)。さらに2009年に、人為的に再生した再生歯胚を成体の歯の喪失部位に移植することにより、再生歯が発生・萌出して、咬合機能、歯根膜機能、神経機能といった生理的機能の回復が可能であることを明らかとしました (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106** (32), 2009) (図1)。このことから、再生器官原基の移植による機能的な器官再生の概念が実証され、次世代の臓器置換再生医療技術のひとつとなる可能性が示されました。その一方で、機能不全臓器に対する移植治療では、即時・早期の機能化が要求されることから、臓器置換再生医療をより実現可能なものとするには、器官原基から成熟器官にまで成長させた再生器官を移植して、即時・早期に機能させることが期待されています。この治療概念は未来の歯科治療においても求められていることですが、これまでに再生器官原基から成熟した再生器官を作製・移植して、生体内で機能させた研究は知られておらず、大きな課題と考えられていました。

●再生歯胚移植



●再生歯ユニット移植

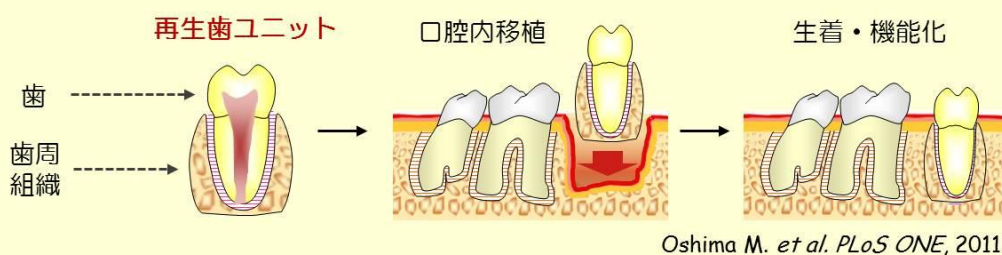


図1：再生歯胚を用いた歯の再生の戦略図

【研究成果の概要】

1. 再生歯ユニットの作製

歯は、歯そのものを構成する硬組織と付随する細胞に加えて、歯を支持する歯根膜や歯槽骨を含めて一つの機能ユニットとしてみなすことができ、これらの構造物はすべて歯胚由来の組織から発生、分化します。そこで本研究グループは、器官原基法により人為的に作製した再生歯胚から、成熟した歯の構造体である再生歯ユニットを創り出すことが可能であることを解析しました (図1)。現在のところ、器官原基を生体外で発生、成熟させる培養技術は存在しないことから、マウスの腎臓皮膜下で異所的に発生させるモデルを用いました。再生歯胚を腎臓皮膜下に移植をして30日後には、歯ばかりでなく、歯

<参考資料>

根周囲に歯根膜・歯槽骨を伴った再生歯ユニットを創り出すことが可能であり、天然歯と同等の組織構造を有することが明らかとなりました（図2a）。さらには、複数個の再生歯胚を応用することにより、複数の再生歯がひとつの歯槽骨に包まれた「歯の入れ歯」のような多数再生歯ユニットを創り出すことが可能であり、多くの歯を失った深刻な治療ケースにも対応可能であることが示されました（図2b）。

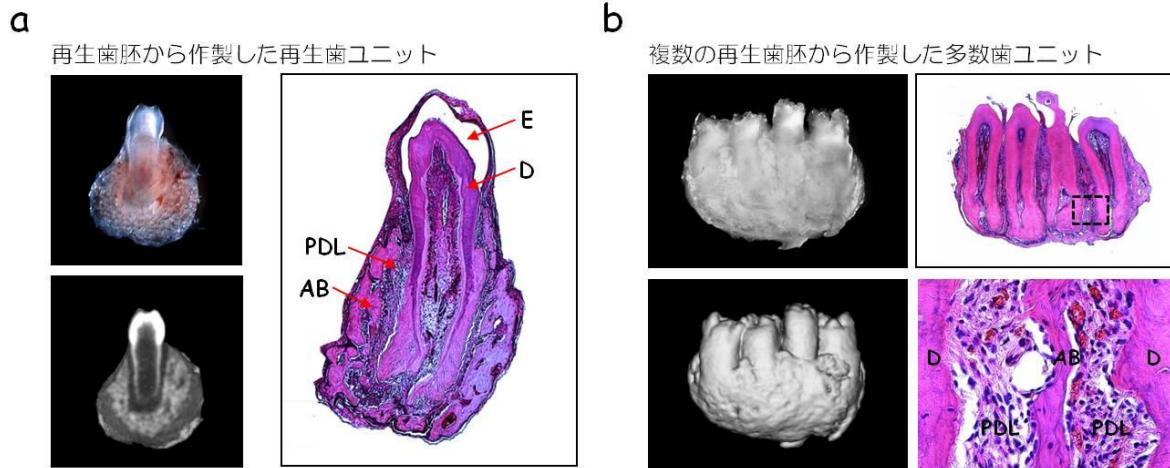


図2：再生歯胚から作製した再生歯ユニットおよび多数歯ユニット  
 (a) 再生歯胚から発生した再生歯ユニット、E:エナメル質、D:象牙質、AB:歯槽骨、PDL:歯根膜  
 (b) 複数の再生歯胚から作製した多数歯ユニット、D:象牙質、AB:歯槽骨、PDL:歯根膜

## 2. 再生歯ユニットの生着と咬合機能

再生歯が移植部位に生着して咬合機能を発揮することは、歯の再生において最も重要なことです。そこで再生歯ユニットを歯の喪失部位に移植をして、顎骨に生着機能することを明らかとするために、再生歯ユニットを成体マウスの歯の喪失部位へ移植したところ、ユニット歯槽骨とレシピエント顎骨とが骨性結合をして、約80%の頻度で生着することが明らかになりました（図3a, b）。

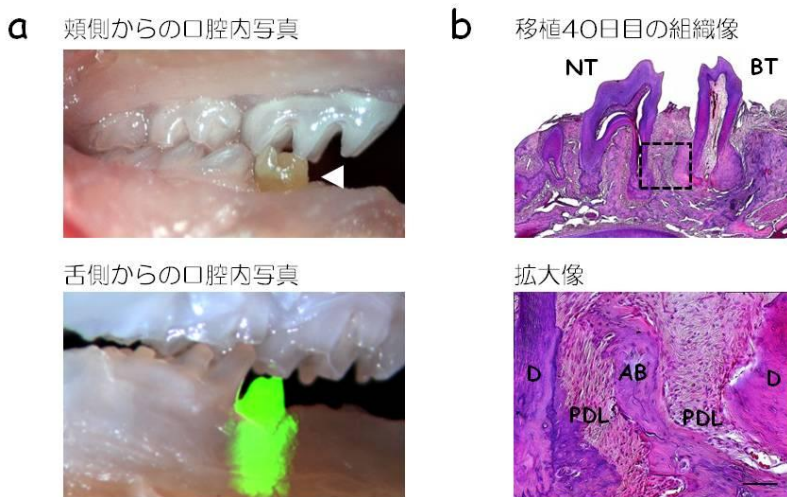


図3：顎骨に生着した再生歯ユニット  
 (a) 顎骨に生着した再生歯の口腔内写真（上図：頬側面・実態像、下図：舌側面・蛍光像）  
 (b) 移植40日目の組織像 NT:天然歯、BT:再生歯、D:象牙質、AB:歯槽骨、PDL:歯根膜

### 3. 再生歯の神経機能の解析

機能的な器官・臓器の再生のためには、移植周囲の組織に適合して、連携機能することが重要となります。外部からの侵害刺激に対する中枢への伝達機能（神経機能）を有しており、歯の保護や恒常性維持には欠かせない機能とされています。そこで、顎骨に生着した再生歯が天然歯と同等の生理的機能を有するかを明らかとするために、神経機能について解析を行いました。顎骨に生着した再生歯の歯髄や歯根膜には、交感神経や知覚神経といった複数種類の神経線維が血管と共に侵入しており（図4a）、天然歯と同様に外部侵害刺激を中枢神経へ伝達できる可能性が示されました。さらに、再生歯に矯正力および露髄による侵害刺激を与えると、天然歯を刺激したものと同様に、三叉神経背髄路核の一部の神経線維でc-Fosタンパク質の産生が認められることから、再生歯には外部侵害刺激を中枢に伝達可能な神経機能が回復していることが判明しました（図4b）。これらのことから、顎骨に生着した再生歯は移植部位に適合して、連携機能する可能性が示されました。

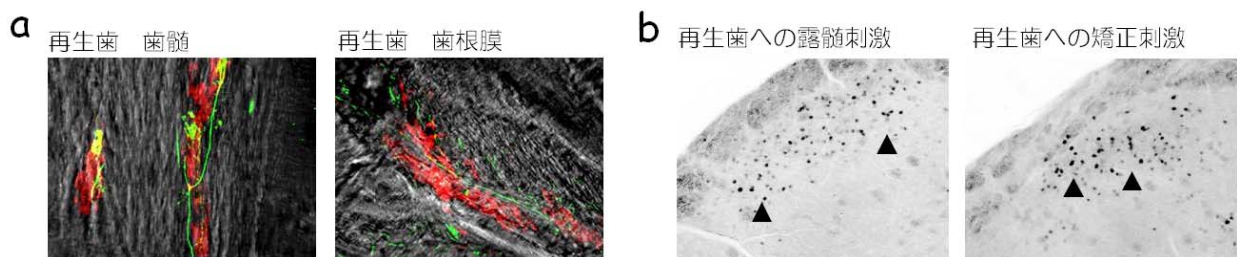


図4：顎骨に生着した再生歯の神経機能の回復

- (a) 顎骨に生着した再生歯の歯髄、歯根膜内に侵入した神経線維の免疫染色像、緑：神経、赤：血管  
 (b) 顎骨に生着した再生歯に対して露髄および矯正刺激を与えた際の三叉神経背髄路核のc-Fos発現像

### 4. 再生歯ユニット移植による歯槽骨回復効果の解析

歯の喪失部位は歯根膜による歯槽骨の垂直的維持がされなくなることから、歯槽骨の吸収が認められ、現在の歯科治療においても、インプラント移植や歯牙移植などの移植治療が困難となる場合が少なくありません。そこで、歯槽骨を有した再生歯ユニットを歯槽骨が吸収した歯の喪失部位に移植することにより、

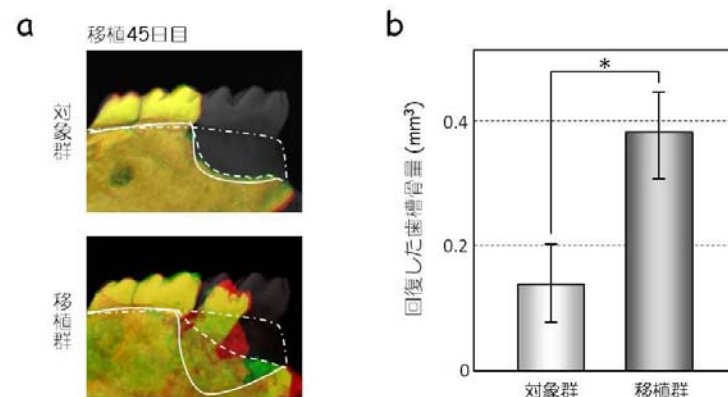


図5：再生歯ユニット移植による歯槽骨回復効果

- (a) 広範性骨欠損に再生歯ユニットを移植して回復した歯槽骨の重ね合わせ像  
 (b) 再生した3次元的歯槽骨量の計測

より、歯槽骨の回復を伴う再生歯の生着が可能であるかを解析するために、広範性骨欠損モデルに再生歯ユニットを移植したところ、天然歯の歯槽骨レベルには至らないものの、移植45日目には頰側歯槽骨の垂直的な回復が認められました（図5a, b）。このことから、深刻な骨欠損を伴う歯の喪失部位に対して再生歯ユニットを移植することにより、歯槽骨の回復を伴う生着が可能であることが示されました。

以上の研究成果から、再生歯胚から完成した歯の構造体である再生歯ユニットを創り出し、歯の喪失部位に移植することにより、歯と歯周組織を包括的に再生可能な新たな歯科再生治療のコンセプトを実証しました。さらに本研究では、器官特有の生理的機能の回復を伴う再生成熟器官移植の実現可能性を示すものであり、臓器置換再生医療の治療の実現可能性が示されました。

■論文について：

<参考資料>

## Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy

Masamitsu Oshima<sup>1\*</sup>, Mitsumasa Mizuno<sup>1,2\*</sup>, Aya Imamura<sup>3</sup>, Miho Ogawa<sup>1,4</sup>, Masato Yasukawa<sup>3</sup>, Hiromichi Yamazaki<sup>3</sup>, Ritsuko Morita<sup>1</sup>, Etsuko Ikeda<sup>2</sup>, Kazuhisa Nakao<sup>1</sup>, Teruko Takano-Yamamoto<sup>2</sup>, Shohei Kasugai<sup>5</sup>, Masahiro Saito<sup>1,3</sup> & Takashi Tsuji<sup>1,3,4\*\*</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, Noda, Chiba, 278-8510, JAPAN

<sup>2</sup>Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Graduate School of Dentistry, Tohoku University, Sendai, Miyagi, 980-8575, JAPAN

<sup>3</sup>Department of Biological Science and Technology, Graduate School of Industrial Science and Technology, Tokyo University of Science, Noda, Chiba, 278-8510, JAPAN

<sup>4</sup>Organ Technologies Inc., Tokyo, 101-0048, JAPAN

<sup>5</sup>Oral Implantology and Regenerative Dental Medicine Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549, JAPAN.

\*These authors contributed equally to this work.

\*\*To whom correspondence may be addressed: Takashi Tsuji, PhD, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, Noda, Chiba, 278-8510, JAPAN. TEL: +81-4-7122-9711, FAX: +81-4-7122-1499

E-mail: [t-tsuji@rs.noda.tus.ac.jp](mailto:t-tsuji@rs.noda.tus.ac.jp) / [t-tsuji@nifty.com](mailto:t-tsuji@nifty.com)

## ■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

<参考資料>

●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）

●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)、若手研究(B) 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、基盤研究 (A)、研究代表者：辻 孝

「再生歯ユニット移植による歯・歯周組織の包括的再生治療技術の開発」

平成 22-23 年度、若手研究 (B)、研究代表者：大島正充

以 上