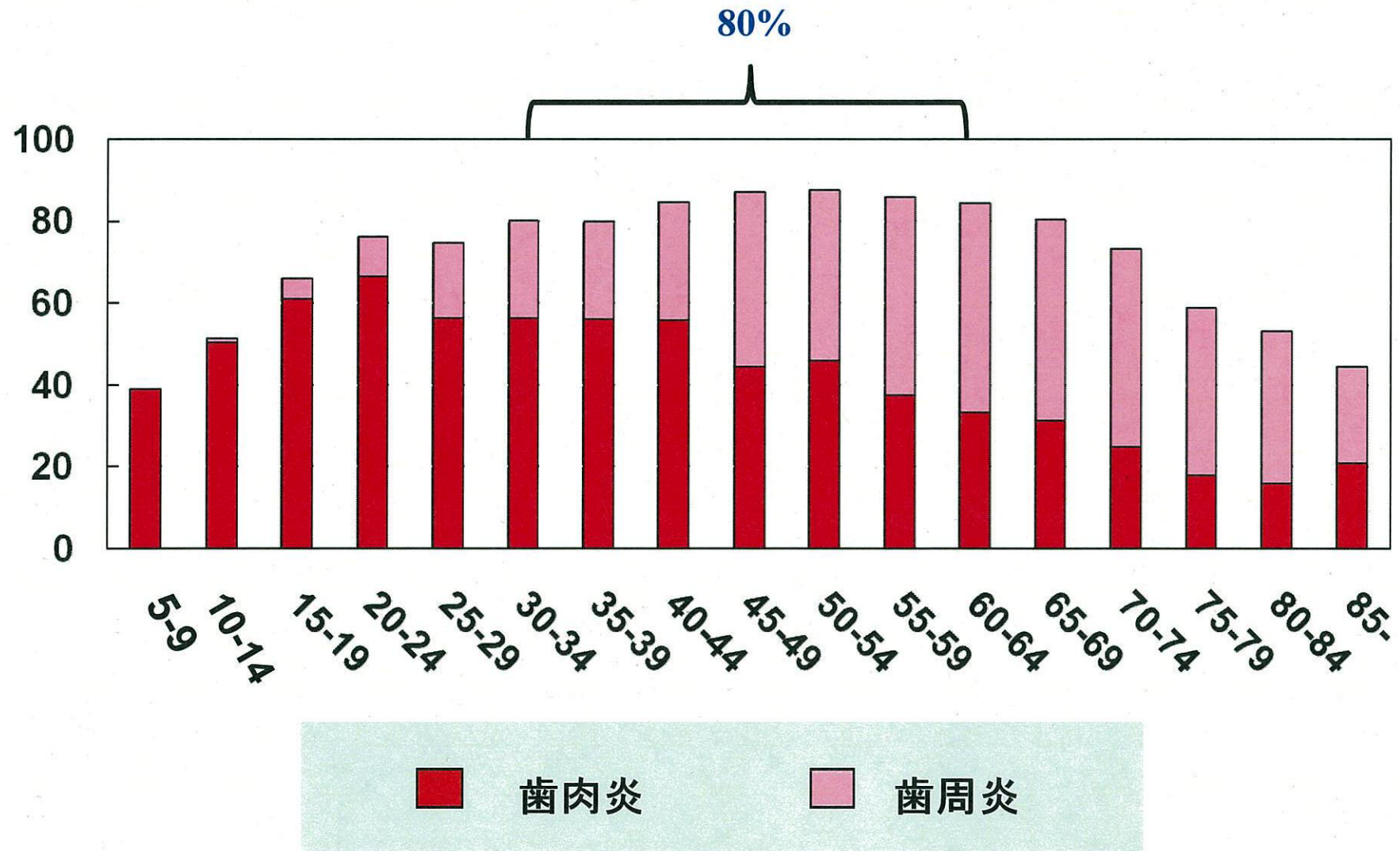


再生医療における制度的枠組みに関する検討会
平成21年6月24日

歯科領域における再生医療研究の現状と CPCの意義

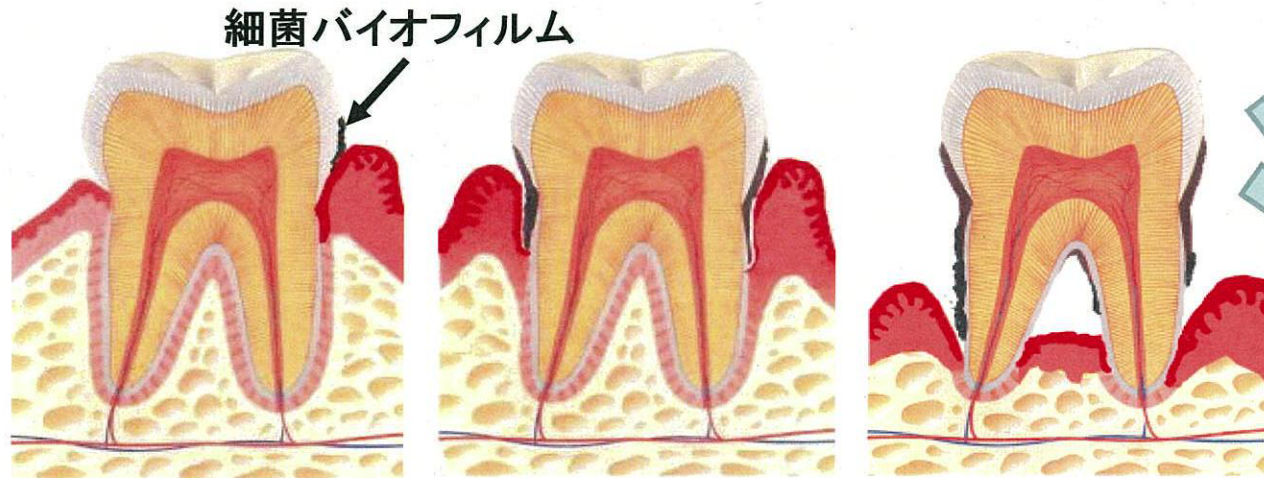
村上 伸也
大阪大学 大学院歯学研究科
大阪大学 歯学部附属病院

日本における歯周病の罹患状況



平成17年歯科疾患実態調査

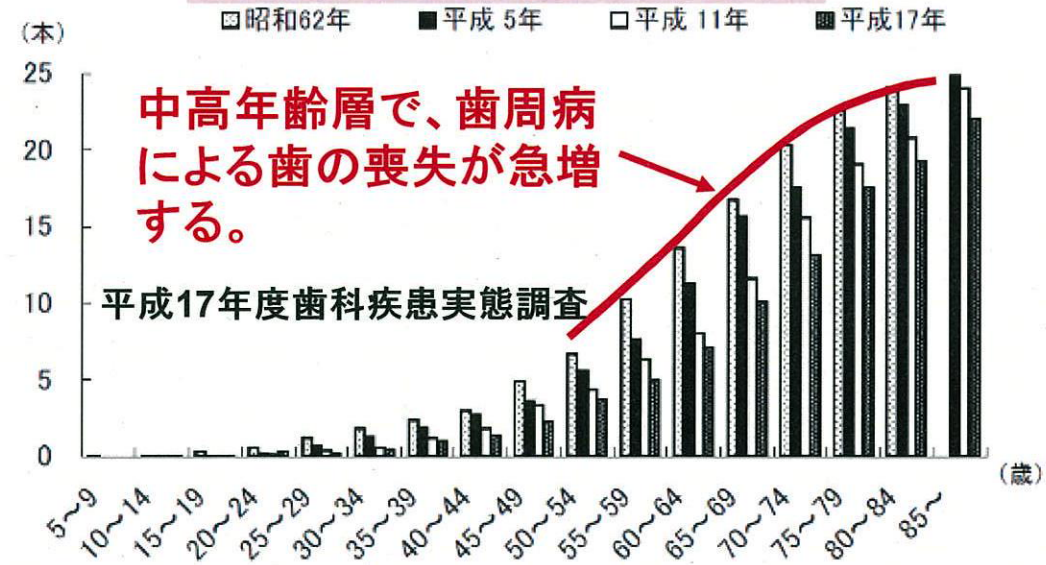
歯周病の進行と歯の喪失



歯肉炎 初期～中期歯周炎 重度の歯周炎
 原因除去だけでは、歯周組織の再生は期待できない

- 口の機能低下
- 全身への悪影響
- ・誤嚥性肺炎
 - ・消化器への負担増
 - ・糖尿病等へのリスク増

1人平均喪失歯数の年次推移



歯

エナメル質

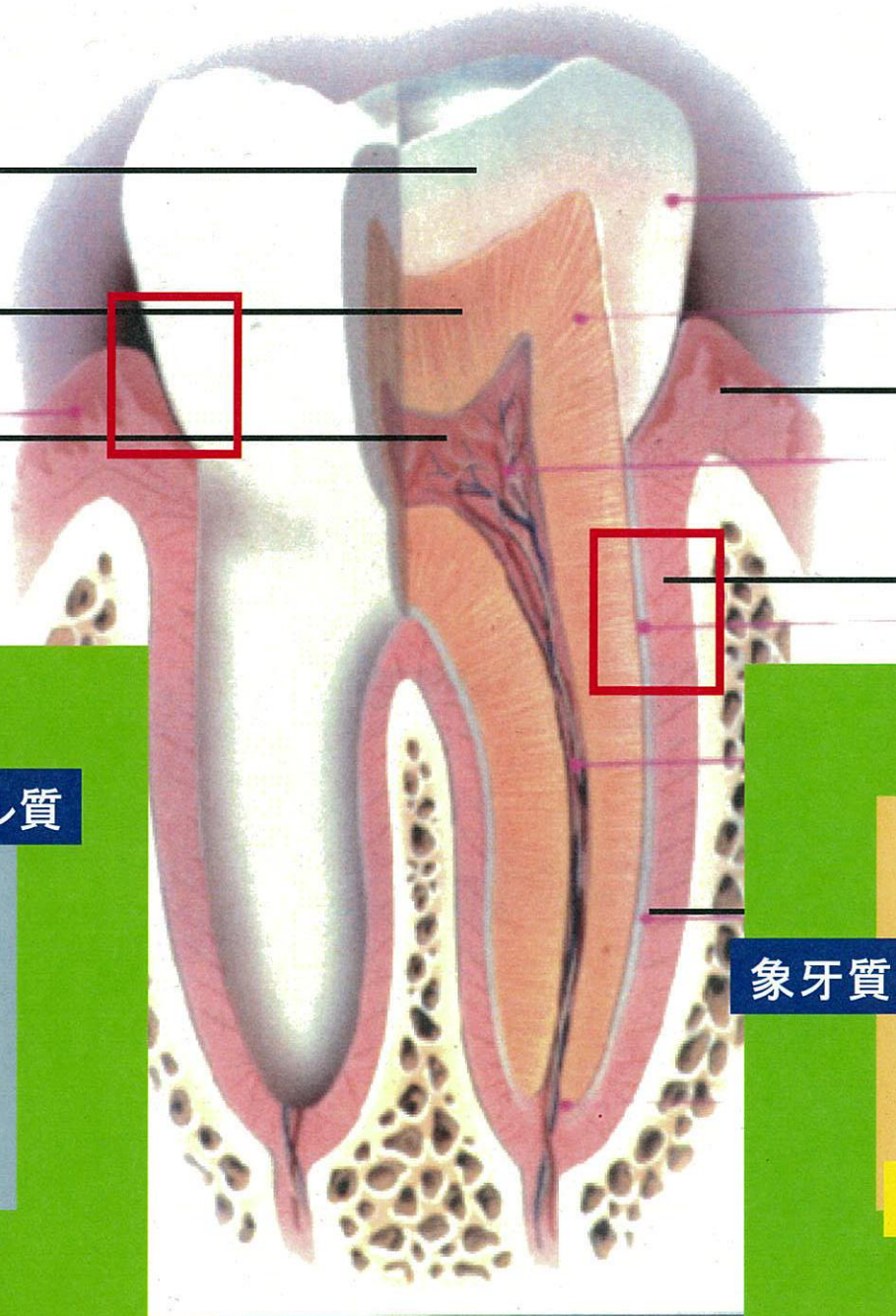
象牙質

歯髄

歯周組織

歯肉

歯根膜



エナメル質

歯肉

歯肉上皮

上皮性の結合



歯根膜

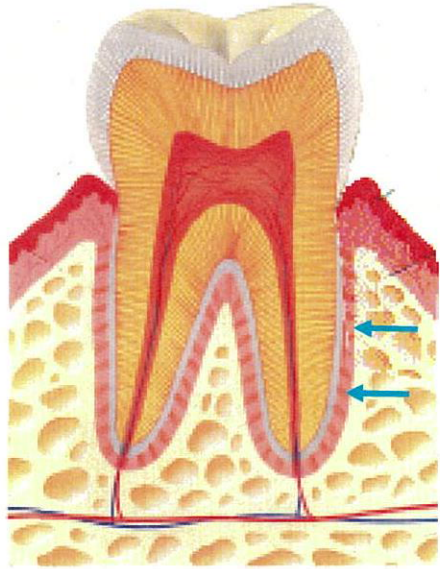
象牙質

歯槽骨

セメント質

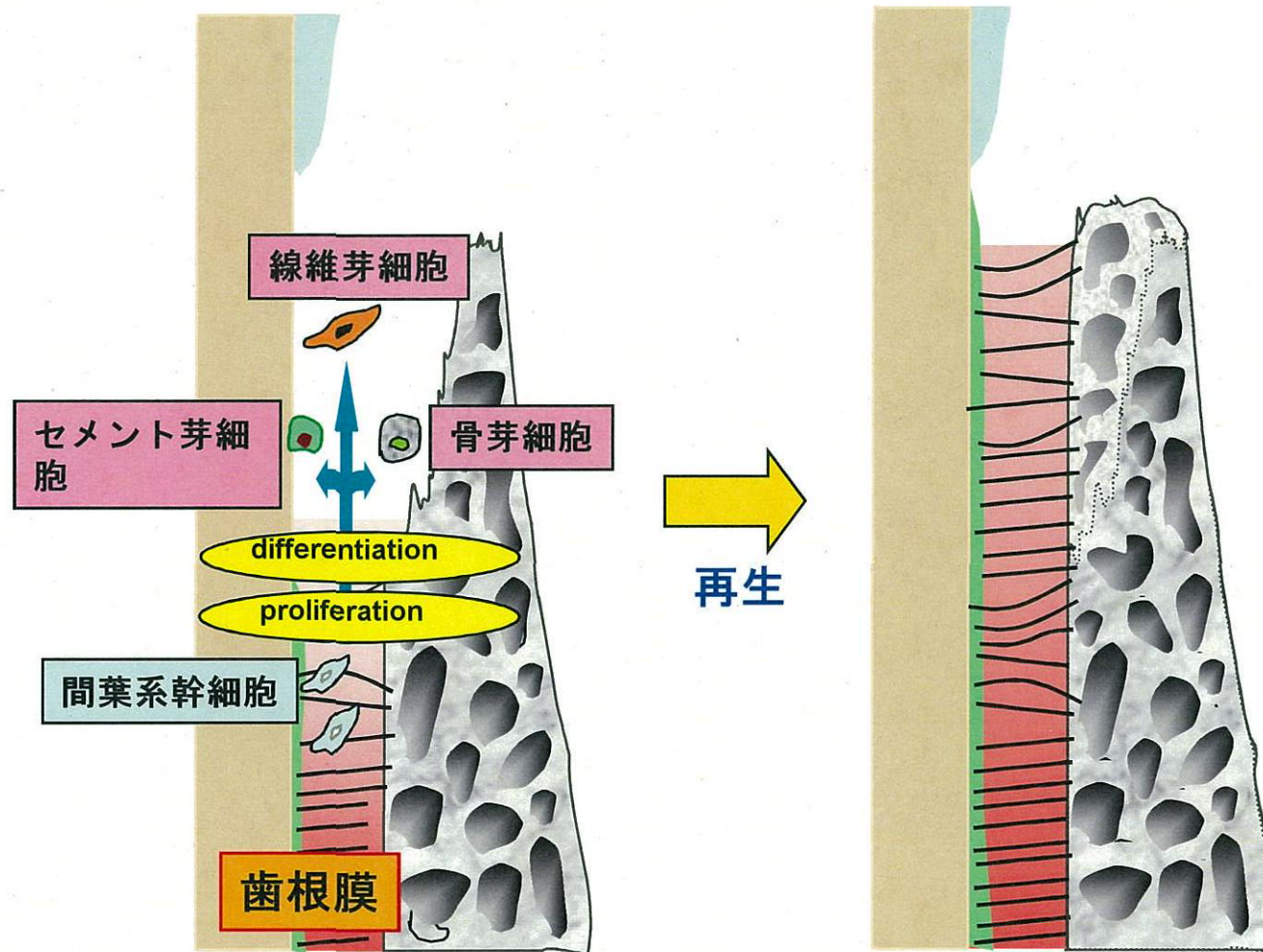
線維性の結合

歯根膜(細胞)の機能・特徴



- ・歯を歯槽骨へアンカー
- ・咬合力の緩和
- ・感覚受容器
- ・未分化間葉系幹細胞の保管庫
- ・多くの細胞は骨関連分子を発現
- ・ankylosisを抑制する独自の機能を保有

歯根膜に内在する歯周組織幹細胞を応用した 現在の歯周組織再生療法



齒周組織再生療法

Bone Graft



GTR



EMD



Cytokine therapy



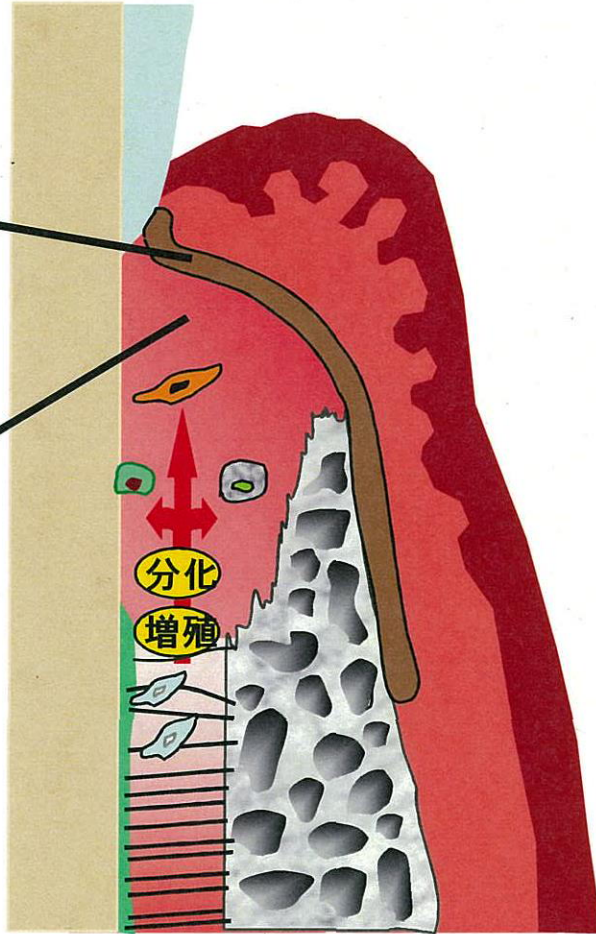
Stem cells



GTR

GTR膜

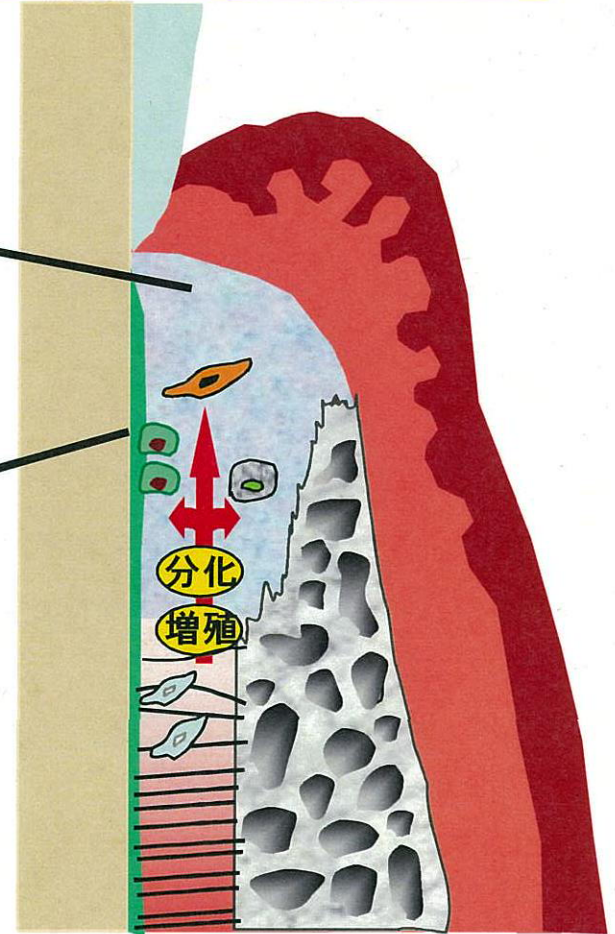
歯根膜細胞による再生が期待される
スペースを確保する
(スペースメーカー)



エナメルマトリクス タンパク (EMD)

EMD

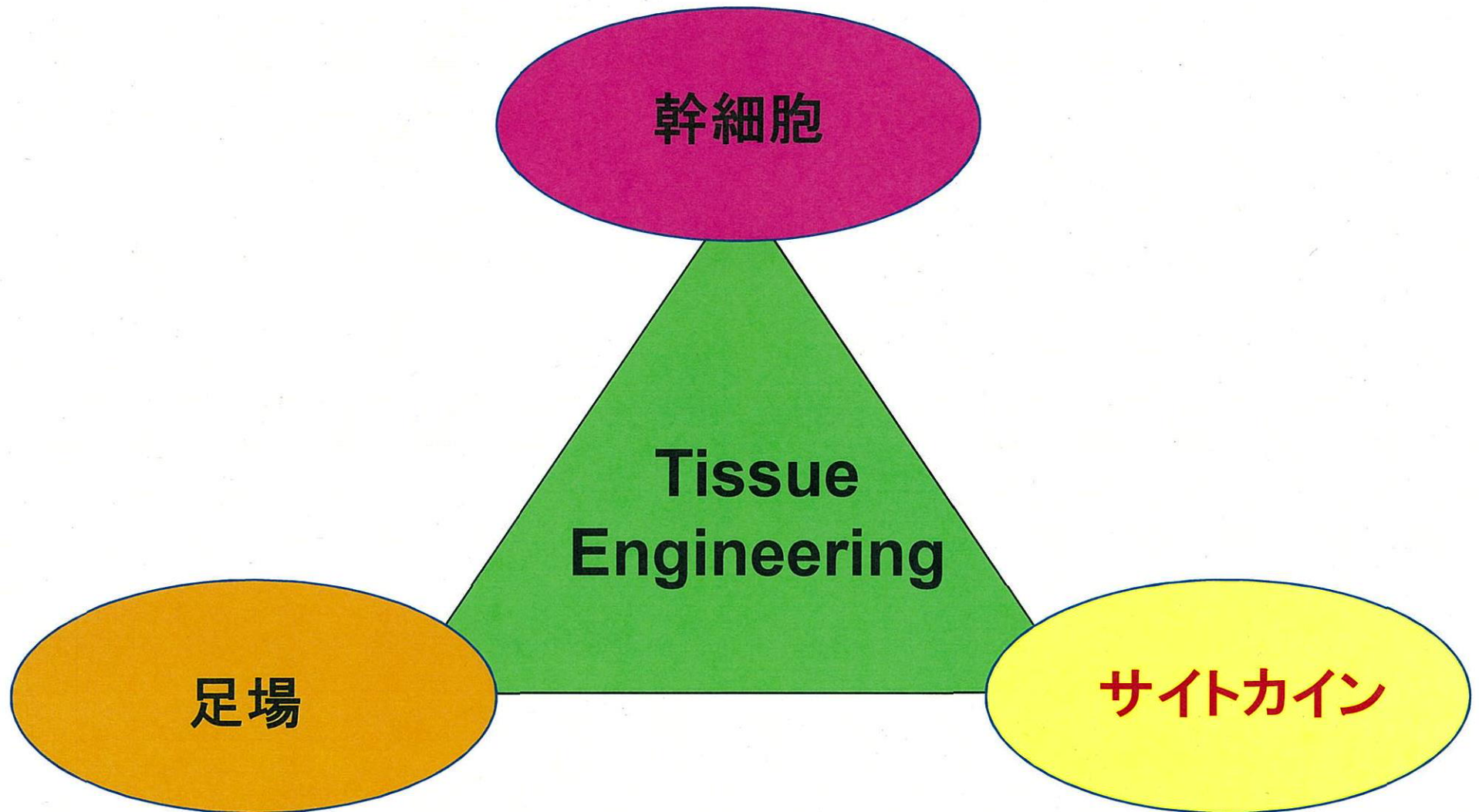
エナメルマトリクスタンパクによるセメント質形成促進を期待する



 セメント芽細胞
 歯根膜線維芽細胞

 骨芽細胞
 歯根膜細胞

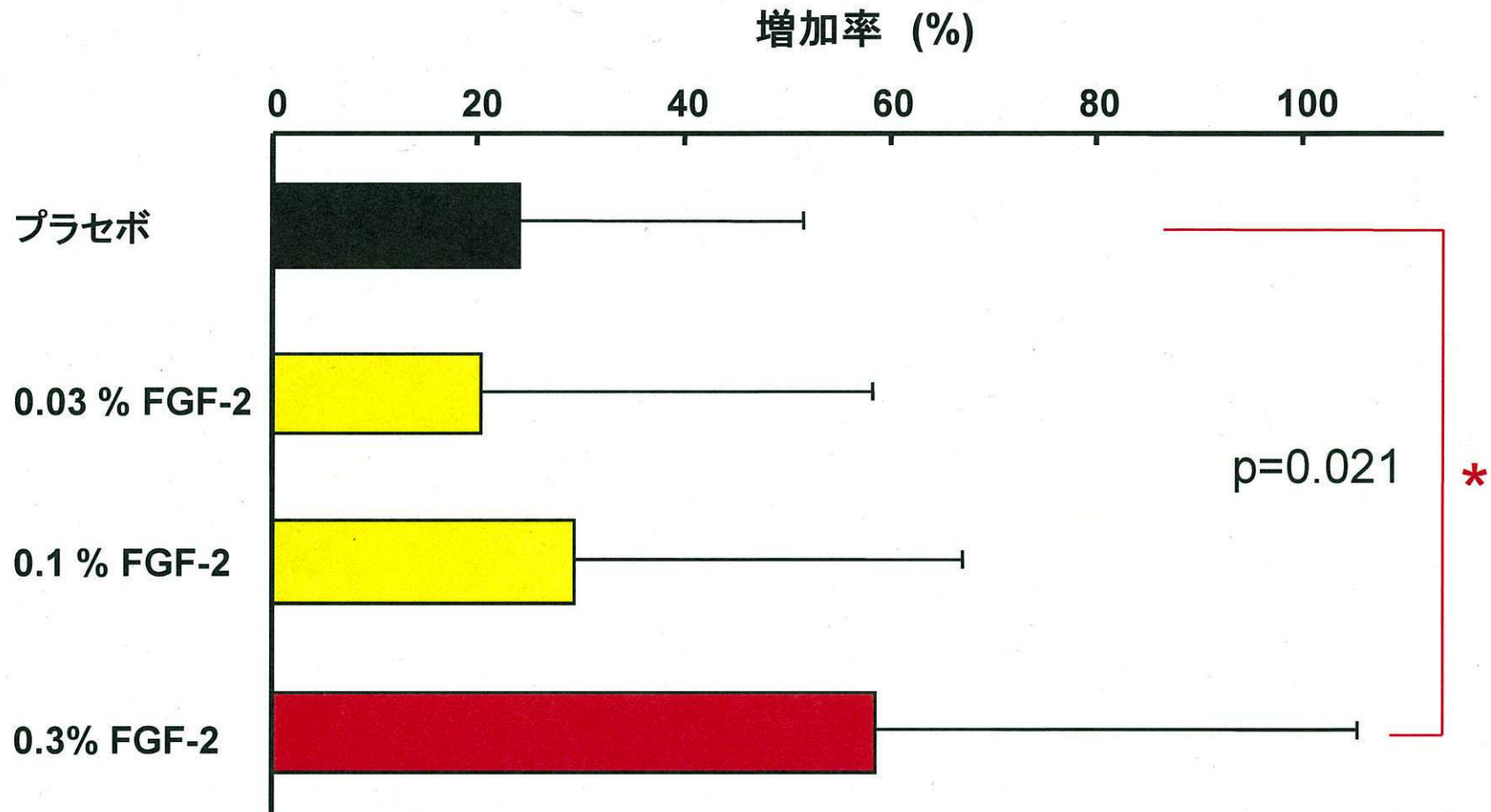
生体組織工学 (Tissue Engineering) における 3大因子



歯周組織再生を目指したサイトカイン療法

- 1) PDGF + IGF-1
- 2) BMP-2
- 3) TGF- β
- 4) OP-1 (BMP-7)
- 5) VEGF
- 6) BDNF
- 7) PDGF + β -TCP (GEM 21S[®])
- 8) FGF-2

FGF-2投与9ヶ月後の歯槽骨高さの増加率

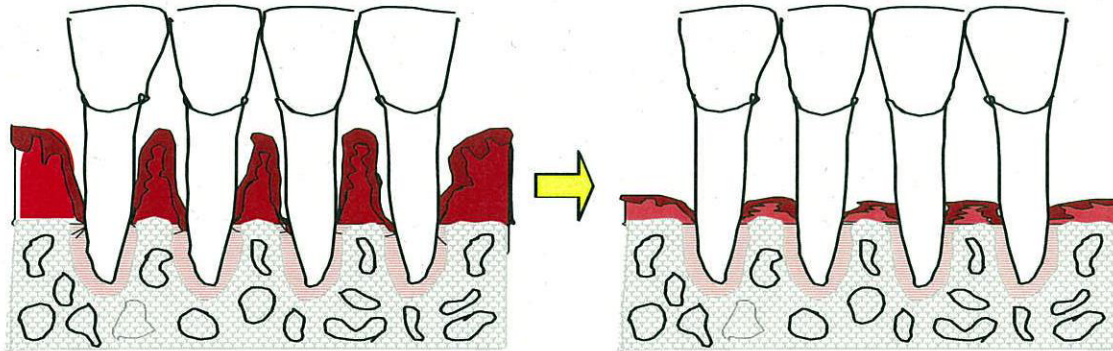


Kitamura et al.PLoS ONE 2: e2611, 2008より改変

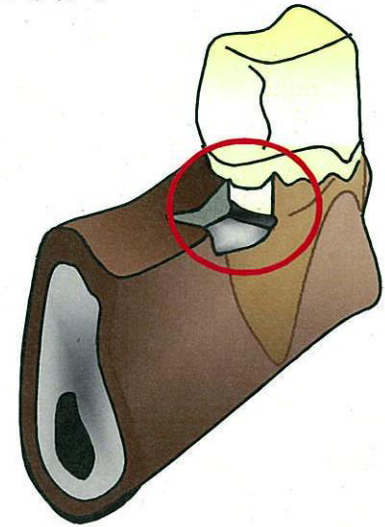
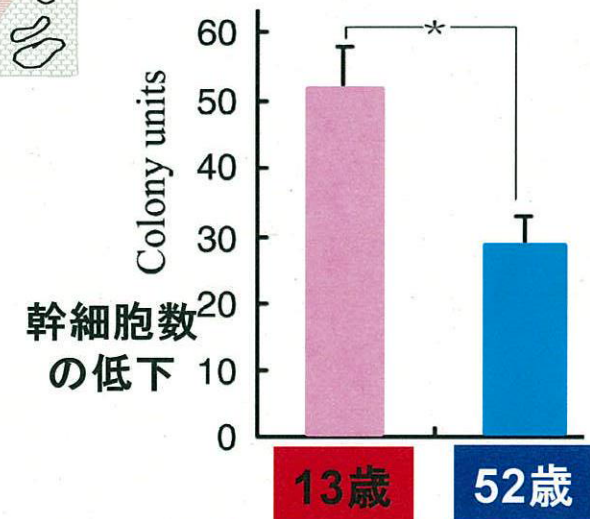
現在の歯周組織再生療法の限界

1) 重度の症例には対応不可(中程度の骨内欠損が適応症)

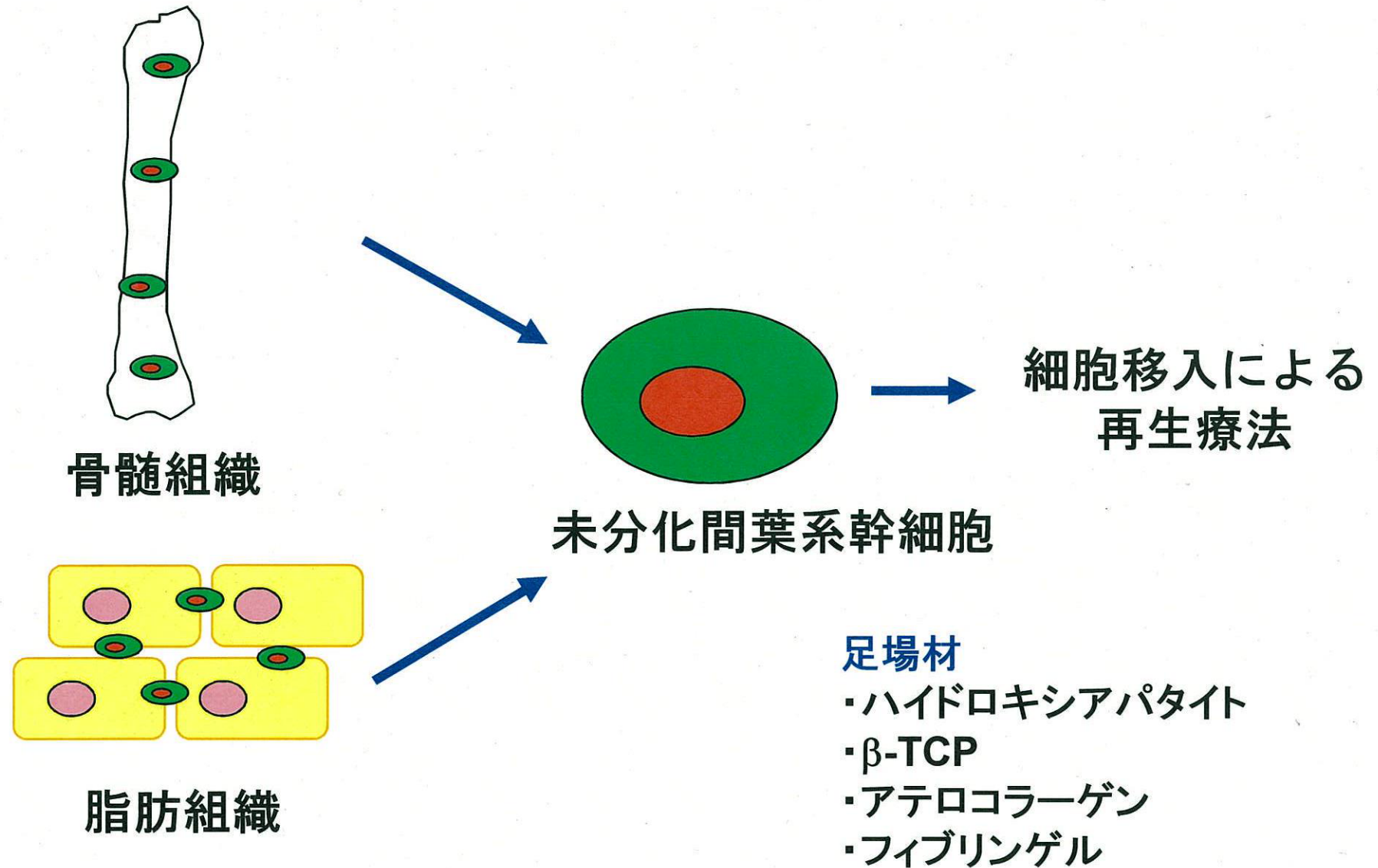
2) 病気の進行による歯肉の退縮(やせ)には対応不可



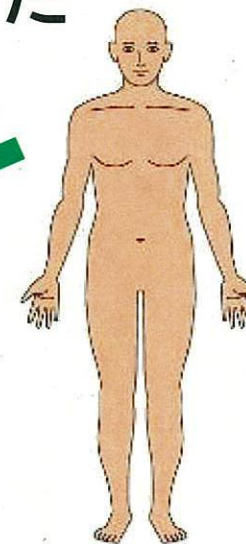
3) 加齢に伴い歯根膜幹細胞数は減少
(歯根膜に内在する幹細胞数にのみ依存)



歯周組織再生誘導に 응용が期待される幹細胞



脂肪組織由来間葉系幹細胞(ADSC)を用いた 歯周組織再生誘導

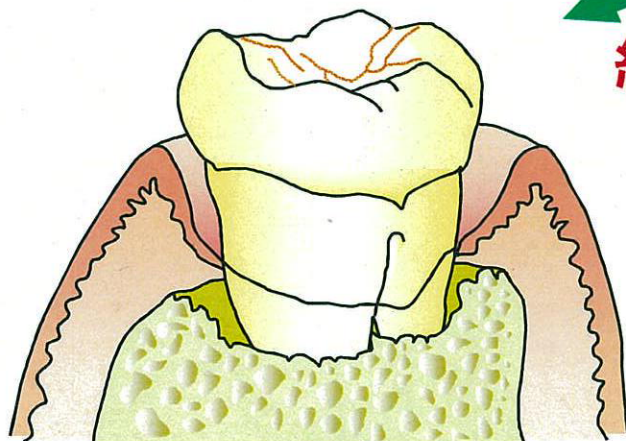


Adipose

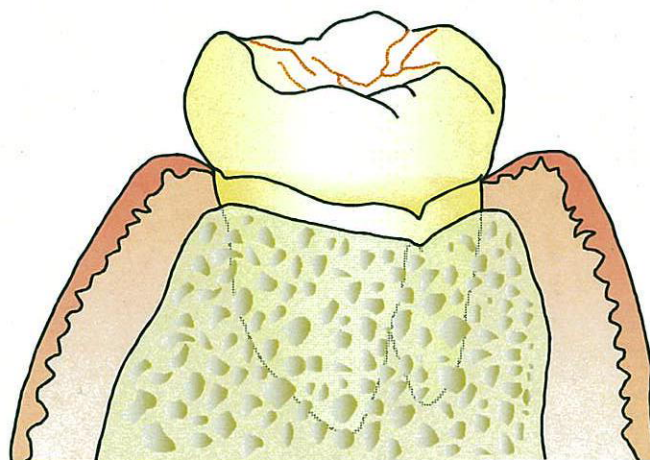
ADSC採取



細胞移入



歯周組織再生

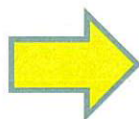


脂肪組織由来間葉系幹細胞(ADSC)

ADSCを用いるメリット

- ・自己の組織/細胞
- ・安全に採取
- ・量的な制限が少ない
- ・患者の負担軽減

脂肪組織
約15～20cc



ADSC (4～6 × 10⁶ 個)

*in vitro*の解析にて、ADSCが骨芽細胞、セメント芽細胞、
歯根膜細胞等への分化能を有することを確認

ビーグル犬モデルにおいて、ADSC移植により歯
周組織の再生が誘導されることを確認

大阪大学歯学部附属病院におけるCell Processing Centerの設置

2009.4~



厚生労働省 “平成20年度再生医療推進基盤整備事業”

歯科領域において期待されるCPC運用

細胞移植を伴う歯周組織再生療法

口蓋裂(顎裂)部の顎骨再建療法

インプラント治療に伴う骨造成術への応用

- ・GBR
- ・ridge augmentation
- ・sinus lift

(1)CPCの施設基準

GMP基準を満たすために細胞調整は**セルプロセッシング・アイソレーター**の中で行う。

- ・**クラス100の無菌区域**として細胞組織、容器、培養液などが直接空気に触れる空間。
- ・区域内の内圧は常時モニタリング監視下にあり、異常時は通報される。
- ・内部環境は過酸化水素ガスの噴霧により滅菌を行う。
- ・細胞培養器はアイソレーターと同一の閉鎖空間内に設置されており、細胞調製から培養の過程において外気に触れることがない。

- ・セルプロセッシング・アイソレーターは、専用のクリーンルーム内に設置する。
- ・クリーンルームは当該製品の専用の作業室。
- ・前室を有し、簡易のガウニングを行う。
- ・当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、前室の出入り口は屋外に直接面していない。

(2)CPCの人員基準

当面は、本学医学部附属病院未来医療センターでの**教育プログラム**へ参加し、将来的には自立的に教育体制を整備する。

・大阪大学医学部附属病院未来医療センターおよび「文部科学省橋渡し研究」CPC専門家連絡会議にて作成された教育プログラムにより教育体制を整備する。

GMPに準拠した製造管理・品質管理を行うために、製造作業、清掃作業、および機器管理作業を行う全ての者に対し、教育訓練を受けさせるために教育訓練責任者をおく。

教育訓練の内容は大阪大学医学部附属病院未来医療センターにおいて定められた教育訓練の手順書に従う。すなわち、

- ・GMPについての教育（文書作成をも含めた教育訓練）
- ・アイソレーターの正しい使用法、及び清掃、バリデーションについての教育訓練
- ・無菌製品、生物製剤の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練。
- ・教育訓練は実施毎に記録を残し、また、教育訓練を受けた者を作業者として登録する。所定の教育訓練を受けない者は、製造業務、清掃作業、及び機器管理作業に従事することはできない。
- ・また、製造に携わる者は製造工程に必要な業務手順を十分理解しなければならない。そのため、製品標準書、および各工程における手順書、指図記録書を作成し、指示通りの作業が行われるように作業者の教育訓練を行う。
- ・以上の要件が正しく守られていることを教育訓練責任者は確認し、品質管理者に報告する。

(3)CPCの安全対策

バリデーションの体制の整備:

バリデーション責任者を定め、全ての機器、設備についてバリデーション作業の手順書を定める。定められた期間、手順に従いバリデーションを行う。必要に応じ外部業者、メーカーに委託するが、その場合も定められた手順書にしたがって実施されることを保証する。バリデーションの結果は全て記録書としてバリデーション責任者に報告される。

依頼医療機関と加工医療機関の共同での診療を行う上での安全対策

ー将来的な課題ー

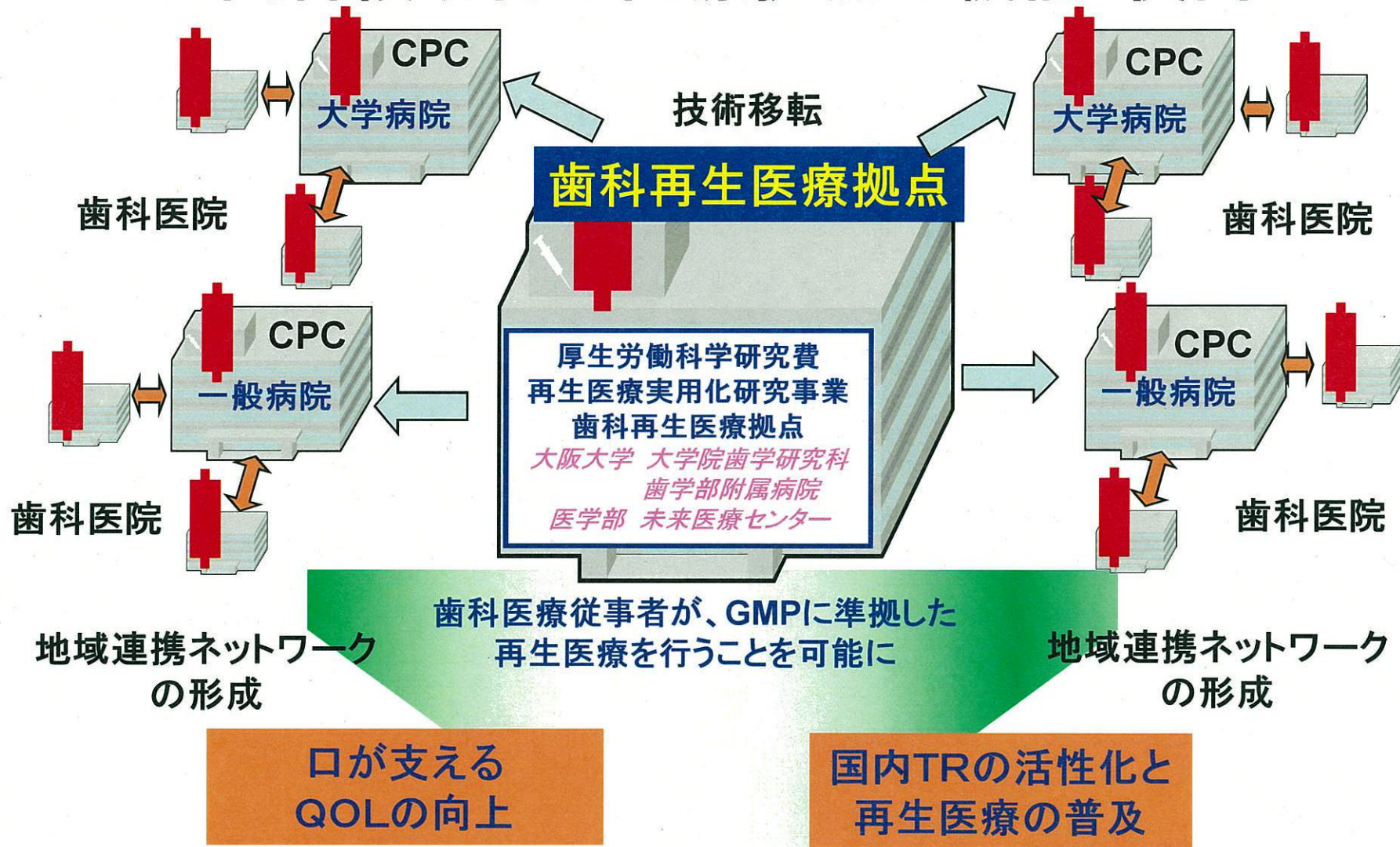
- ・依頼医療機関の医師に対する情報の公開
- ・症例毎の加工医療機関担当医の固定
- ・配送方法に関する安全対策の検討

(4) 倫理について

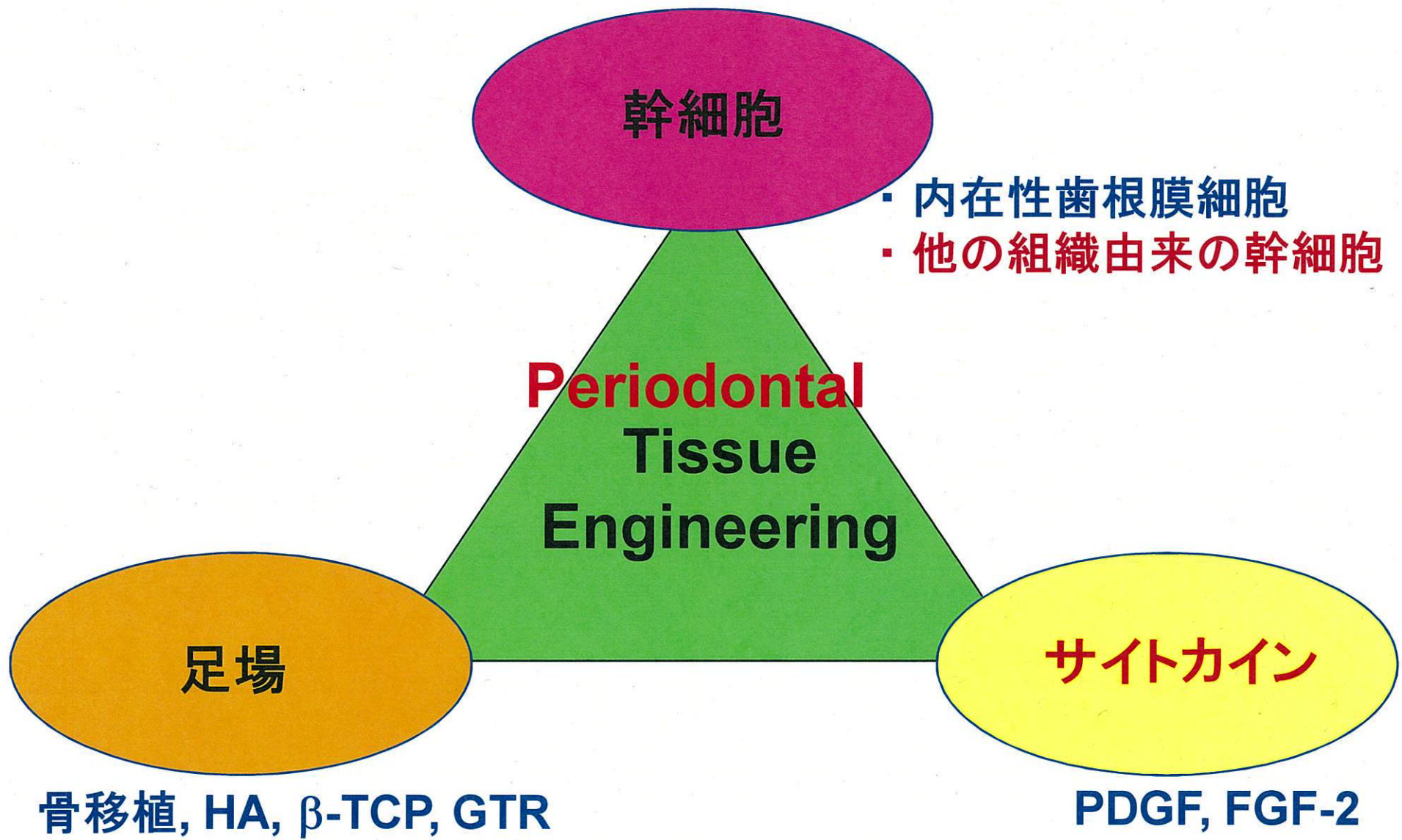
臨床研究に関しては、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会において審議する。

また、大阪大学歯学部附属病院および医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会へ、ヒト幹細胞臨床研究の審査を依頼する。

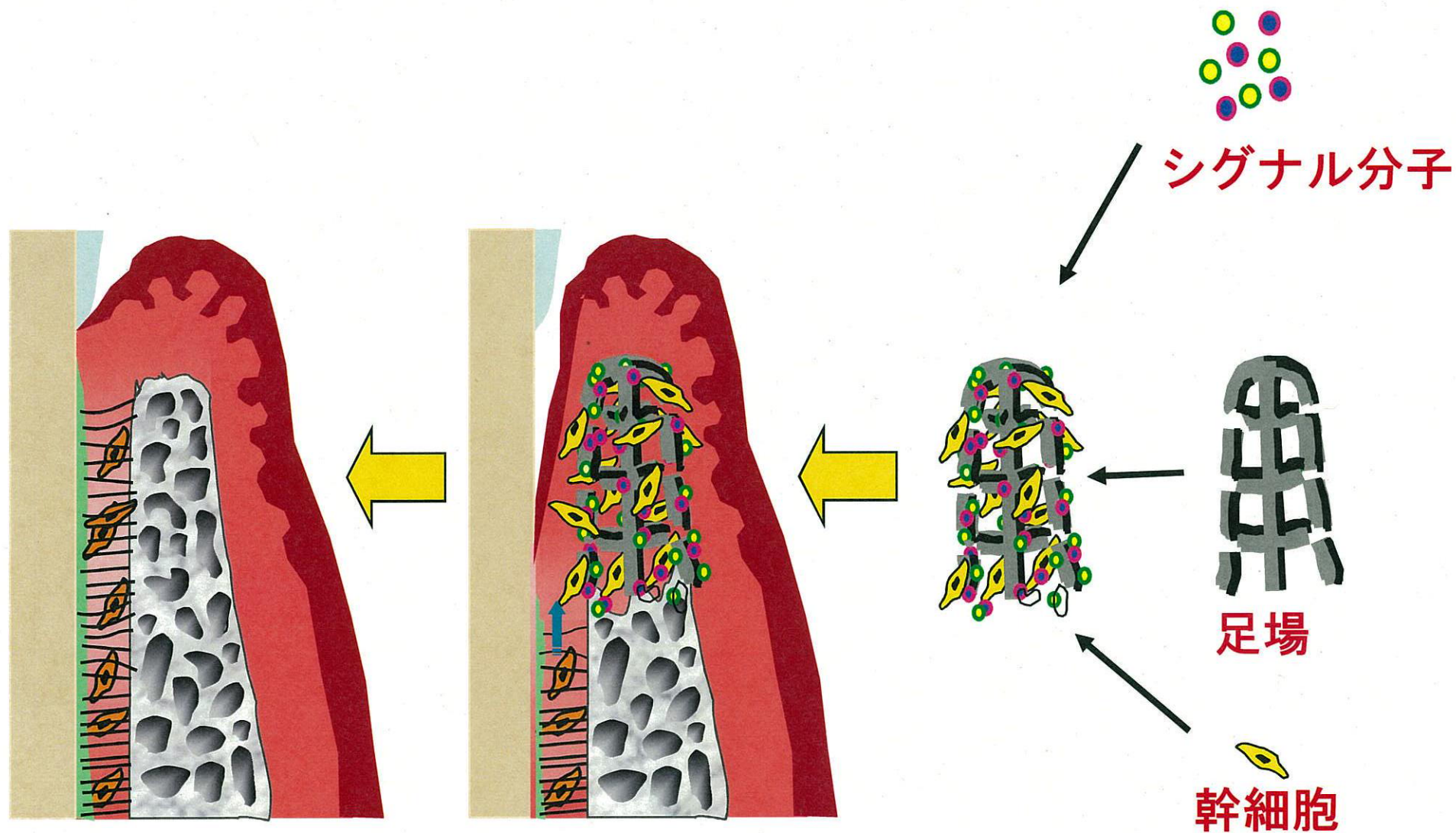
歯科領域再生医療拠点の機能・役割



歯科医療費の削減・高齢化社会の活力増大・国際競争力の強化



生体組織工学に基づく歯周組織再生療法



歯根膜中の組織幹細胞の活性化