

口腔疾患研究部

(1) 構成員

部長 松下 健二

室長

口腔機能再生研究室 中島 美砂子

口腔感染制御研究室

流動研究員

今林 貴代美

磯田 竜太郎

村上 真史

特任研究員

庵原 耕一郎

中村 博幸

外来研究員

多田 浩之

萩原 真

研究生

石坂 亮

山本 翼

江場 久哲

竹内 教雄

堀部 宏茂

林 勇輝

宮下 俊郎

小松 寿明

杉浦 進介

加藤 佳子

石田 直之

谷川 順美

研究補助員・事務補助員

阿部恵梨子

高見 沙織

富永三千代

長井 綾乃

神谷 美佐麻

新井 みづほ

加藤 恵美

廣川 順子

土屋 由加子

小林 かおる

小暮 宏実

坂本 成美

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

当研究部は、口腔感染制御研究室と口腔機能再生研究室の2室で構成されており、総勢33の構成員で研究活動を行っている。当研究部では、高齢者の歯の喪失の問題を血管生物学的、細菌学的、免疫学的、そして再生歯学的アプローチにより総合的、統合的に解決することを目指している。

部長研究グループは、歯周病と心血管病や糖尿病との因果関係を明らかにする研究を行い、歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* が血管内皮細胞上の E-selectin 分子と結合し、動脈硬化巣に定着すること、また同菌が歯肉上皮細胞に侵入する際の Rab5、ICAM-1 の重要性を示した。また本年度、九州大学大学院に連携講座を設置した。さらに、東海地区の大学・企業と連携し、歯科用チタンメスの開発や動脈硬化早期診断装置の開発等、産学官で協力して研究開発を行なっている。

口腔機能再生研究室：中島美砂子, 庵原耕一郎, 村上真史, 中村博幸
歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生に関する研究

歯髄幹細胞移植による歯髄再生治療の臨床研究を行うため「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて、以下の研究および準備を行った。まず、血管新生・神経再生能に優れたヒト歯髄幹細胞を新規分取法にて分取するための最適条件を決定した(1)。次に、イヌの標準作業手順書 (Standard Operation Procedure、SOP) を改変し、診療室から GMP 準拠細胞加工施設へヒト抜去歯を輸送し、閉鎖系のアイソレータ内で細胞を採取・増幅、保存し、細胞を診療室に輸送し、移植する一連の SOP および臨床研究実施計画書プロトコルを作成した。また、人為的ミス防止・汚染防止・品質保証の GMP の三原則に基づき、SOP にしたがって加工製造されたヒト新規分取法による歯髄幹細胞の品質規格・評価基準を設定し、歯髄幹細胞の品質検査、安全性・安定性試験を行った。すなわち、無菌試験・エンドトキシン試験陰性、および長期継代による染色体異常・核型異常がないこと、がん化がみられないこと、12代まで培養しても形質の変化はなく安定であることを明らかにした。さらに、アイソレータ内で SOP に基づきイヌの歯髄幹細胞を製造加工し、イヌの抜髄後の根管に自家移植したときの非臨床試験の安全性試験および有効性試験の結果を得た。すなわち、14 日後、血管と神経を伴った歯髄が再生され(図)、6 ヶ月後では、歯冠部に厚い被蓋象牙質がみられた。さ

らに X 線では根尖部の閉鎖がみられ、電気診断装置にて歯髄が生活していることを確認した。また、安全性試験として、自家移植 4 週間後、移植に起因する異常はみられなかった。

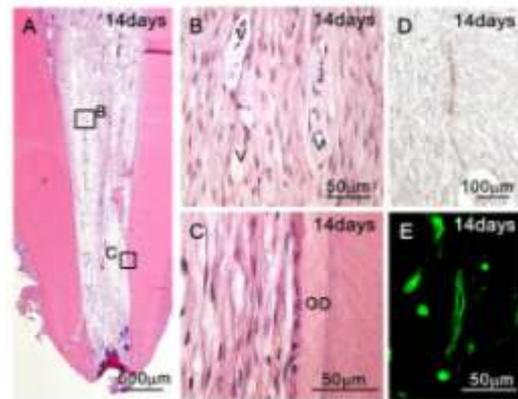


図 歯髄幹細胞移植による抜髄後歯髄再生
A：低倍 B：高倍 歯髄組織 v 新生血管
C：高倍 OD 象牙芽細胞 D：PGP9.5 染色
E：BS-1 lectin 染色

以上の結果により、不可逆性歯髄炎を対象疾患として、不用歯をもつ患者に対して、「歯髄炎における抜髄後歯髄再生」の臨床研究の実施計画書を提出し、機関の倫理審査委員会の承認を得た。現在、厚生労働省にヒト幹細胞臨床研究実施計画書を申請中であり、今後、厚生科学審議会の答申、審査委員会の承認を得て、臨床研究を開始する予定である。

参考文献

1. 中島美砂子ら:幹細胞膜分離器,膜分取培養キット,およびこれを用いた幹細胞分取方法 特願 2011-075861 PCT/JP2012/058637

研究業績（口腔疾患研究部）（H23 年度）

I. 論文発表

1. 原著

Murakami M, Imabayashi K, Watanabe A, Takeuchi N, Ishizaka R, Iohara K, Yamamoto T, Nakamura H, Nakashima M:

Identification of novel function of vimentin for quality standard for regenerated pulp tissue.

J Endod 2012 Jul;38(7):920-6.

Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O, Nakashima M,

Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue.

Biomaterials 33(7):2109-2118,2012.

Yamamoto T, Murakami M, Ishizaka R, Iohara K, Kurita K, Nakashima M:

Identification of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-degrading enzyme as a biomarker for dental pulp tissue.

Dentistry 2(1):114,2012.

中島美砂子、庵原耕一郎：

歯髄幹細胞を用いた臨床研究を目指した細胞加工施設への歯の輸送法の確立

日本歯科保存学雑誌 55(4), 2012. (in press)

Sugiura S, Ishihara Y, Komatsu T, Hagiwara M, Tanigawa N, Kato Y, Mizutani H, Kawahara K, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K:

Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of HMGB1.

Shock 36:494-500, 2011.

Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, Matsushita K, Nakamura H, Nakashima M:

Complete Pulp Regeneration After Pulpectomy by Transplantation of CD105+ Stem Cells with Stromal Cell-Derived Factor-1.

Tissue Eng Part A. 17(15-16): 1911-1920, 2011.

Hagiwara M, Shinomiya H, Kashihara M, Kobayashi KI, Tadokoro T, Yamamoto Y:

Interaction of activated Rab5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells.

Biochem Biophys Res Commun 407:615-619, 2011.

Nakashima M, Iohara K:

Regeneration of dental pulp by stem cells.

Adv. Dent Res 23(3):313-319, 2011.

中島美砂子、庵原耕一郎:

歯の健康維持・延命化をめざした歯科再生医療による新しい歯蝕・歯髄炎治療法の開発.

日本歯科保存学雑誌 54(3):157-161, 2011.

中島美砂子、庵原耕一郎:

歯髄の再生治療と高齢者歯科への展望.

医学のあゆみ「老年医学・高齢者医療の最先端」 239(5),467-472, 2011.

江場久哲、庵原耕一郎、立花克郎、鈴木一吉、堀場直樹、中村洋、中島美砂子:

超音波とナノバブルを用いた薬剤導入による新しい根管内無菌化法の開発.

日本歯科保存学雑誌 54(6): 432-441, 2011.

2. 総説

松下健二 :

歯周病と炎症

The bone 25 415-420, 2011.

3. 著書、Chapters

Nakashima M, Huang G. T. J:

Pulp and dentin regeneration. Section V: Stem cells and craniofacial tissue bioengineering. Stem cells in craniofacial development, regeneration and repair.

Edited by Irma Thesleff and George T-J Huang.

Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons. 2012. (in press)

Tanigawa N, Takeda Y, Sunghwa F, Ninomiya M, Hagiwara M, Koketsu M,
Matsushita K:

Morrisoniside derivative regulates E-selectin expression in human endothelial cells.

Interface Oral Health Science 161-163,2011

杉浦進介, 石原裕一, 小松寿明, 萩原真, 水谷大樹, 加藤佳子, 野口俊英, 松下健三 :

バルプロ酸は HMGB1 の能動放出を誘導して、エンドトキシンショックに対する感受性を高める

エンドトキシン研究 14 57-60, 2011.

4. その他

石坂亮, 庵原耕一郎, 村上真史, 中村洋, 福田理, 中島美砂子 :

イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較
デンツプライ賞, 2011/11 第 49 回日本小児歯科学会

5. 新聞・報道,等

6. 特許申請、取得状況

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎、山田和正、島垣昌明、長部真博

発明の名称:幹細胞膜分離器、膜分取培養キット、およびこれを用いた幹細胞分取方法

出願年月日:2011 年 3 月 30 日

出願番号：特願 2011-075861

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター

PCT 出願：2012 年 3 月 30 日

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎

発明の名称：非抜歯根管充填材及び非抜歯による歯組織再生方法

出願年月日：2009 年 9 月 11 日

出願番号：特願 2009-210441 （出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団）

出願年月日：2010 年 9 月 13 日

出願番号：PCT 2010-005536

出願人：国立長寿医療研究センター

2012 年 3 月 12 日 （13/395374 米国移行）

（10815152.3 欧州移行）

（201080040308.9 中国移行）

発明者:中島美砂子、庵原耕一郎

発明の名称:間葉系幹細胞を含んでなる根管充填材及びこれを用いた歯組織再生方法

出願年月日：2011年2月28日

出願番号：特願 2011-042862

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター

PCT 出願：2012年1月31日

出願番号：PCT/JP2012/052155

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター

発明者：中島美砂子、立花克郎

発明の名称：歯科用超音波薬剤導入システム及び歯科用超音波導入方法

出願年月日:2009年12月16日

出願番号：特願 2009-285068

特開：2011年7月28日

特開番号：2011-143242

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、福岡大学

出願番号：PCT/JP2012/058637

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター、東レ株式会社

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

中島美砂子：

シンポジウム「歯髄再生による新しい歯内治療法の臨床研究に向けて」
第38回福岡歯科大学学会総会 2011/12/11, 福岡

中島美砂子：

「歯髄再生による新しい歯内治療法の開発」
大阪歯科大学大学院 50周年記念講演会 2011/9/8, 大阪

中島美砂子：

シンポジウム「歯髄再生療法による歯髄炎治療法の未来像」
第32回日本歯内療法学会学術大会(The 9th KAE-JEA Joint Meeting) 2011/7/31,
長崎

松下健二：

老年期、衰退期を想定した歯科医学・医療と QOL
第12回抗加齢歯科医学研究会 2011/7/18, 東京

中島美砂子 :

岐阜大学再生医科学セミナー「歯髄幹細胞を用いた歯髄再生」

岐阜大学大学院医学系研究科 2011/6/29, 岐阜

松下健二 :

口腔の健康と認知機能の関連性

鹿児島大学歯学部中部支部同窓会講演会 2011/6/19, 岐阜

中島美砂子 :

教育研修会「歯髄幹細胞の歯科的応用」

第65回日本口腔科学会学術集会 2011/4/20, 東京

2. 国際学会発表

Kawashima N, Takimoto K, Koizumi Y, Yamamoto M, Zhou M, Suzuki N, Nakashima M, Suda N :

KACD.:Down-regulation of Inflammatory Mediator Synthesis from macrophages by MMP3, Kim Koo Museum, November 11-12 2011. Seoul

Nakashima M :

COMPLETE PULP REGENERATION BY TRANSPLANTATION OF DENTAL PULP STEM CELLS.

ISSCR 9th Annual Meeting. June 16, 2011. Toronto, Ontario Canada

Sakashita R, Watanabe K, Hamada M, Matsushita K, Nishitani M, Nishihira T :

A MULTIDISCIPLINARY COMMUNITY CARE PROGRAM FOCUSING ON ORAL HEALTH.

The International Council of Nurses (ICN) 2011, May 5, 2011, Malta

3. 国内学会発表

辺見浩一、新井淳子、川島伸之、市野瀬志津子、鈴木孝尚、山下直也、立花克郎、中島美砂子、須田英明 :

「ナノバブル処理を行った Enterococcus Faecalis の走査型電子顕微鏡による観察」第4回超音波分子診断治療研究会 2012/3/3 福岡

多田浩之,島内英俊,松下健二 :

Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒト歯肉上皮細胞のアレルギー誘導性サイトカインの発現機構

第17回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 2011/12/10, 西宮

萩原真,杉浦進介,小松寿明,加藤佳子,多田浩之,磯田竜太郎,石田直之,小林かおる,
谷川順美,松下健二 :

Rab5 と vinculin 依存的なエンドサイトーシスの解析

第 34 回日本分子生物学会年会 2011/12/10, 横浜

石坂亮,庵原耕一郎,村上真史,中村洋,福田理,中島美砂子 :

「イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較」

第 49 回日本小児歯科学会 2011/11/28, 岩手

江場久哲,中島美砂子,庵原耕一郎,立花克郎,中田和彦,堀場直樹,中村 洋 :

「新しい根管内無菌化法の開発」

第 10 回日本超音波治療研究会 2011/11/26, 東京

堀部宏茂,庵原耕一郎,村上真史,竹内教雄,石坂 亮,栗田賢一,中島美砂子 :

「ヒト歯髄幹細胞の特徴化の中高齢者・若年者による比較検討」

第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会 2011/10/20, 大阪

石坂亮,庵原耕一郎,村上真史,中村洋,福田理,中島美砂子 :

「イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較」

第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会 2011/10/20, 大阪

辺見浩一,川島伸之,鈴木孝尚,山下直也,立花克郎,中島美砂子,須田英明 :

「低濃度次亜塩素酸溶液にナノバブルを併用した新しい根管洗浄法の開発」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/10, 東京

江場久哲,中島美砂子,庵原耕一郎,立花克郎,中田和彦,堀場直樹,中村 洋 :

「超音波とナノバブルを用いた薬剤導入による根管内無菌化」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

石坂亮,庵原耕一郎,古賀豪,福田理,中村洋,中島美砂子 :

「ブタ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の歯髄再生能の比較」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

山本翼,堀部宏茂,庵原耕一郎,中島美砂子 :

「歯髄特異的分子マーカーとしての TRH-DE 有用性の検討」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

今林貴代美,庵原耕一郎,渡邊 淳,石坂 亮,中村 洋,中島美砂子 :

「歯髄組織再生における vimentin の作用」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

尾関伸明、折本 愛、川合里絵、田中 毅、庵原耕一郎、中島美砂子、中田和彦、中村 洋 :

「万能性幹細胞と歯髄細胞における炎症性サイトカイン誘導 MMP-3 の役割」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

瀧本晃陽、川島伸之、小泉 悠、山本弥生子、須田英明、中島美砂子 :

「LPS 刺激下におけるマクロファージの炎症性メディエーター産生に対する MMP-3 の影響」 第 32 回日本炎症・再生医学会 2011/6/3, 京都

加藤佳子,杉浦進介,小松寿明,石原裕一, 野口俊英,松下健二 :

「歯周病関連細菌 Porphyromonas gingivalis の歯肉上皮細胞への侵入機構の解明」

第 54 回春季日本歯周病学会学術大会 2011/5/27, 福岡

江田廉,渡會展之,太田拓,重原伸彦,梶田晃司,宮本義孝,千葉敏雄 :

「超音波照射による微小気泡 SonazoidR の凝集サイズ制御のための実験的検討」

日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011/5/27, 東京

渡會展之,江田廉,重原伸彦,梶田晃司,宮本義孝,千葉敏雄 :

「超音波照射による既形成微小気泡凝集体のサイズ調整に関する実験的検討」

日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011/5/27, 東京

萩原真,小松寿明,杉浦進介,加藤佳子,谷川順美,松下健二 :

「エンドサイトーシスが関与する誤嚥性肺炎の発症機序に関する研究」

第 65 回 日本栄養・食糧学会大会 2011/5/14, 東京

4. その他、セミナー等

松下健二 :

自然炎症としての歯周病の病因論

九州大学歯学大学院セミナー 2011/12/16, 福岡

松下健二 :

血管炎症と歯周病

北海道大学歯学部口腔生化学特別講義 2011/12/1, 札幌

松下健二 :

血管炎症と免疫学

東北大学歯学部口腔微生物学分野特別講義 2011/11/14, 仙台

松下健二 :

老年期、衰退期を想定した歯科医学・医療と QOL

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長寿口腔科学講座講義 2011/8/17, 鹿児島

松下健二 :

血管炎症と血管内皮のエキソサイトーシス

北海道大学歯学部大学院セミナー 2011/6/29, 札幌

松下健二 :

血管炎症と血管内皮のエキソサイトーシス

広島大学歯学部免疫学特別講義 2011/6/16, 広島

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

松下健二, (分担) 100 万円

長寿科学総合研究事業

介護予防の効果検証のための研究－長期コホート研究によるリスク評価と介入研究による検証

松下健二, (分担) 200 万円

再生医療実用化研究事業

歯科再生医療拠点を活用した次世代型歯周組織再生療法の開発

2. 文部科学省

松下健二, (代表) 400 万円

科学研究費補助金 基盤研究 (B)

エンドサイトーシス制御を基盤とした新しい感染制御法の開発

松下健二, (代表) 120 万円

科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究

機能性バイオナノ粒子を応用したエキソサイトーシス制御による歯周病治療の戦略

松下健二, (分担) 20万円 (総額 1,729万円)

科学研究費補助金 基盤研究 (B)

高齢者の口腔・摂食機能向上を促す地域支援ヘルスプロモーションモデルの構築

中島美砂子 (代表) 320万円 (総額 350万円)

科学研究費補助金 基盤研究(B).

iPS細胞を用いたバイオ歯移植による革新的う蝕治療法の基盤研究開発

中島美砂子 (分担) 45万円

科学研究費補助金 基盤研究(C).

歯髄幹細胞を用いた新しい末梢神経麻痺の根治的治療法の開発

庵原耕一郎 (代表) 100万円

科学研究費補助金 若手研究 (B).

幹細胞遊走因子による歯髄再生治療法の開発

中村 博幸 (代表) 100万円

科学研究費補助金 基盤研究(C).

口腔癌幹細胞と癌の微小環境 (ニッチ) におけるMMPおよびADAMの役割検討

中島美砂子 (分担) 100万円

科学研究費補助金 基盤研究(B).

安定型マトリックスメタロプロテアーゼ3を用いた新しい歯髄炎治療薬の開発

3. 財団、その他

中島美砂子 (代表) 46,238,400円

JST 科学技術振興調整費

歯延命化を目指す歯髄再生実用化の隘路解消

松下健二, (分担) 160万円

戦略的基盤技術高度化支援事業

生体適合性材料 (チタン合金) のマイクロフォーミングによる鍛流線での刃先を強化した医療用メスの開発

松下健二, (分担) 200万円

「知の拠点」重点研究プロジェクト

脳・心臓・血管系等に関連する生体情報を無侵襲・低侵襲で継続的に計測するための高感度な計測技術とデバイスの開発