

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月15日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
[職・氏名]
教授・岩田隆紀
[課題番号]
JPJSBP 120218809

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 歯周組織再生のための最適な間葉系幹細胞治療の開発

(英文) Development of optimal mesenchymal stem cell therapy for periodontal tissue regeneration

3. 共同研究実施期間 2021年4月1日～2024年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 2021年4月1日～2023年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Jeonbuk National University・Professor・YUN Jeong-Ho

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		2,280,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,140,000- 円
	2年度目執行経費	1,140,000- 円
	3年度目執行経費	0- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	11名
相手国側参加者等	7名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	7	0	2(2)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究を通じ次世代の研究を担う若手研究者が積極的に参加することにより、二国間の当該分野での交流を深めるのみならず、世界をリードしうる共同体制を構築することも可能である。次世代の再生医療等製品の開発に重要な役割を担う若手研究者の育成は急務と言える。従来通りの臨床のみ、基礎のみ、トランスレーショナル研究のみを研究対象としていては新しい概念は生まれない。そこで、30代研究者3名と、20代大学院生5名を投入し、本セミナーを通じて治験に対応可能な製品製造のプロセスを理解し、出口戦略まで勘案できるような若手研究者を産み出せば、本領域に多大な貢献が出来るものと考えている。その上で、新しい発想を実現するためには何が必要か、どのような規制がありどのような対応によりそれを克服し得るか、といったエンドポイントから逆算して研究を遂行できる再生医療型の新しいタイプの研究者や臨床医を作るべく、若手研究者の要請を進めていきたいと考えた。

本事業全期間を通じて3回交流会を実施した。Covid-19の影響もあり、1回目のキックオフシンポジウムはZoomによるオンラインでの交流会だったが、日本の若手研究者達が発表を行い韓国の研究者と活発な議論を行うとともに、間葉系幹細胞治療に関する意見交換を行った。2, 3回目はそれぞれの国へ訪問し、研究報告会に加えて、韓国からは骨髄由来間葉系幹細胞の製造、日本からは歯根膜組織由来間葉系幹細胞シート作製についてそれぞれの情報共有を行った。引き続き両国間で研究者の渡航や受入を進め、研究交流をさらに深めていく。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

東京医科歯科大学が有している「細胞シート作製技術」と「細胞シート製品のバリデーション試験」と全北大学が有している「Clonal MSCs 培養技術」と「BMP-2 刺激による MSCs 潜在能力の向上技術」を組み合わせ、さらには骨補填材を最適化することにより、既存の細胞治療を超える治療効果が期待出来ると考えた。

私たちは、歯根膜由来間葉系間質細胞(PDLMSCs)を用いているが、個体差や増殖の限界など、臨床応用には未だ課題が残されていた。そこで PDLMSC の無限の供給源として人工多能性幹細胞(iPSC)に注目した。胎生期において、神経堤細胞(NCC)は PDLMSCs への分化の中間的な役割を担っており、歯根膜を含む頭蓋顔面の形成に重要な役割を果たしている。したがって、iPSC からの NCCs 誘導効率を高めることが PDLMSC 作製の重要なポイントとなる。全北大学が有している「Clonal MSCs 培養技術」と「BMP-2 刺激による MSCs 潜在能力の向上技術」を応用することで、hiPSC からの NCC の誘導条件に最適化した2種類の低分子阻害剤を発見できた。

今後は hiPSC を用いて PDLMSC の供給を安定化させるとともに、hiPSC 由来の PDMLSC 培養による細胞シートの作製を目指し、新規歯周組織再生材料として動物疾患モデルにおける治療効果の判定を実施し、各国の規制を勘案した上で、世界に発信しうる標準化されたプロトコルを提案していきたい。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

韓国はティッシュ・エンジニアリングによって細胞を組織化した製品を2009年の段階で既に7製品上市しており、当時、日本ではJTECの2製品のみであることを鑑みると、日本よりも本研究領域の取り組みは進んでいると考えられる。その中でも Inha 大学病院において大学研究者によって立ち上げられたベンチャー企業であるホメオセラピー社は単一細胞由来の間葉系幹細胞である ClonalMSCs の開発を進めてきた。本細胞の特徴としては、多様な細胞集団として扱われることの多い間葉系幹細胞をクローニングすることにより細胞製品の規格化・製造工程の画一化・高い細胞増殖能の獲得に成功していると報告されている。東京女子医科大学では患者本人の抜去歯牙から歯根膜幹細胞を抽出し、現在までに8例の移植を実施し、その安全性と有効性を確認しているが、得られてくる細胞は個人差に富んでおり、特に増殖能のばらつきが大きく、初期の培養時における

細胞数管理が困難であることを実感してきている。このような背景の中、MSC の性能を高めたり、培養工程を単純化できることが出来れば、細胞治療の有効性が安定してくることが推測されてきた。また、韓国側としては「細胞シート工学」の移植方法としての優位性を認識していた。

今回の交流により、日本側では「Clonal MSCs 培養技術」と「BMP-2 刺激による MSCs 潜在能力の向上技術」に関して、また韓国側では「細胞シート作製技術」と「細胞シート製品のバリデーション試験」に関して双方の有する研究技術を共有することができた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

歯科に対する意識が高まったことにより近年の歯科疾患実態調査では 8020 の達成者が 50%を超えているが、残存歯の増加に伴い歯周病を有する高齢者も増加傾向にある。重度の歯周病により生じた骨吸収を治療する上で、歯周組織再生療法は吸収した骨を再生させる非常に有効な治療法である。既存の歯周組織再生療法で治癒が望める適応症の範囲は大きくなったが、いまだに unmet medical needs の症例も存在する。本事業の交流により新規細胞治療開発を進めることは、治療適応範囲を広げるだけでなく、歯周病による抜歯のリスクを下げることができる。口腔機能の向上は健康寿命をも延ばすことが可能となるため、新規細胞治療により歯を残すことによって高齢者のQOLの向上に貢献できると考えられる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

次世代の再生医療等製品の開発に重要な役割を担う若手研究者の育成は急務である。従来通りの臨床のみ、基礎のみ、トランスレーショナル研究のみを研究対象としていては新しい概念は生まれない。そこで、30 代研究者 3 名と、20 代大学院生 5 名を投入し、本セミナーを通じて治験に対応可能な製品製造のプロセスを理解し、出口戦略まで勘案できるような若手研究者を産み出せば、本領域に多大な貢献が出来るものと考えた。その上で、新しい発想を実現するためには何が必要か、どのような規制がありどのような対応によりそれを克服し得るか、といったエンドポイントから逆算して研究を遂行できる再生医療型の新しいタイプの研究者や臨床医を作るべく、若手研究者の要請を進めていきたいと考えた。

本事業を通して、二国間での交流会を行うことで若手研究者が海外研究者と交流を深める機会を設けることができた。また細胞を組織化し製品応用する分野において韓国は日本よりも進んでおり、海外研究者の取り組みを知ることで、治験に対応可能な製品製造のプロセスを理解し日本でも実行する素地が作り上げられたと考えられる。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

アカデミアレベルで国際感覚を持ち、世界の規制の動向を洞察したうえで実験系を構築しうる研究者を育てることは現状では困難と言わざるを得ない。そこで本セミナーでは再生医療を政府が強力に推進している日韓の再生医療研究者達がこれらの問題点に冷静に取り組み、かつ若い研究者にその意義をつかんでもらうことは今後の世界の当該領域における日韓のアイデンティティを構築する上で非常に重要であると考えている。特に若手研究者が、先人達が苦労して構築してきた国際共同体制を引き継ぎ、中長期的にこれらを継続・発展させていくことが非常に重要であり、両国の知財のみならず産業に与える影響は非常に大きいと考えられる。また両国には他国からの留学生も参加しており、再生医療の発展という同じ方向を目指しているアカデミアでの交流の経験は、若手研究者にとっても将来の国際交流の礎となる。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

私共は、NGS を用いた再生医療等製品(細胞)の安全性・有効性評価指標確立のため、細胞製品の核酸情報から細胞の遺伝子発現情報のみならず、細菌やウイルスのコンタミネーション検出のためのアルゴリズムを開発し、菌属レベルにおいて 99%以上の精度で同定することに成功している。そこで、細菌感染を主たる原因とし

て発症する口腔内疾患の中でも特に難治性の歯周炎・インプラント周囲炎・薬剤関連顎骨壊死に着目し、その細菌叢同定のみならず、ホスト核酸情報を検出することで、診断および治療方針の策定に寄与できるものと考え、超小型次世代シーケンサーを用いた迅速かつ確実な診断技術の開発を目指すべく、小型シーケンサーを購入した。サンプル採取は常に行いながら、25 サンプルのシーケンスデータを既已取得しており、現在疾患特異的な変動パラメーター(サンプル採取部位による特異的な変動パターン)を考慮した解析アルゴリズムの策定を従来のシーケンスデータの解析結果と比較しながら実施しており、来年度での運用開始を目指している。