

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23079

研究課題名(和文)ハニカムTCPを用いた細胞外微小環境制御による新規歯牙再生法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a novel tooth regeneration method by controlling extracellular microenvironment using honeycomb TCP

研究代表者

稲田 靖則 (Inada, Yasunori)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：50883427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、GFPラットから樹立した象牙芽細胞株と新規生体材料であるハニカムTCPを用いて、生体内で生理的に機能する極性を有した歯の再生に取り組んだ。研究期間中に、孔径75 $\mu$ m、300 $\mu$ m、500 $\mu$ mの直線的貫通孔を有するハイカムTCPに象牙芽細胞を含浸させ、マウスに移植した。その結果として、孔径300 $\mu$ mを有するハニカムTCP孔内において、Dentin Sialproteinを発現する極性を有した象牙質形成を認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の歯胚を用いた器官原基法や歯肉から樹立したiPS細胞を用いる方法では歯の再生率が低く、細胞供給源に制約があるなどの問題があり、臨床応用可能な方策は示されておらず、更なる研究の発展や、簡便で確実な歯の再生法の開発が望まれている。本研究で使用した樹立細胞株と生体材料による象牙質再生が可能となれば、数千万人と考えらるる患者の潜在的な需要から新規歯牙再生法の大きなニーズを新たに創出できると考えられ、新規歯牙再生法の産業界に対する貢献度は多大であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this application project, dentinoblast cell lines established from GFP rats and a novel biomaterial, honeycomb TCP, were used to regenerate teeth with polarity that functions physiologically in vivo. study indicates that 300TCP is an appropriate artificial biomaterial for dentin regeneration, because 300TCP induced TGC to differentiate into polar odontoblast-like hard tissue that is similar to a normal dentin-like structure. Therefore, 300TCP may serve as a new biological material for dentin regeneration and a 300TCP/TGC complex could be used as a model for further studies about dentin regeneration.

研究分野：口腔病理学

キーワード：ハニカムTCP 人工生体材料 幾何学構造 象牙芽細胞株 歯牙再生

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯の再生は社会的急務であり、現在「器官原器法」や歯肉から樹立した iPS 細胞を用いた研究が進んでいる。しかし、現在の歯の再生研究は細胞供給源など制約が多く、依然として実用化は困難であり、全く新しい視点からアプローチする新規再生法の確立が望まれている。

### 2. 研究の目的

申請者らは、歯髄から採取した生体内外で象牙芽細胞への分化傾向を示す象牙芽細胞株の樹立に成功している。さらに、新規生体材料であるハニカム TCP により、硬組織形成過程における細胞外微小環境を再現した硬組織形成に取り組んできた。その結果、ハニカム TCP の形状を変化させることで、骨・軟骨組織を特異的に誘導することに成功している。

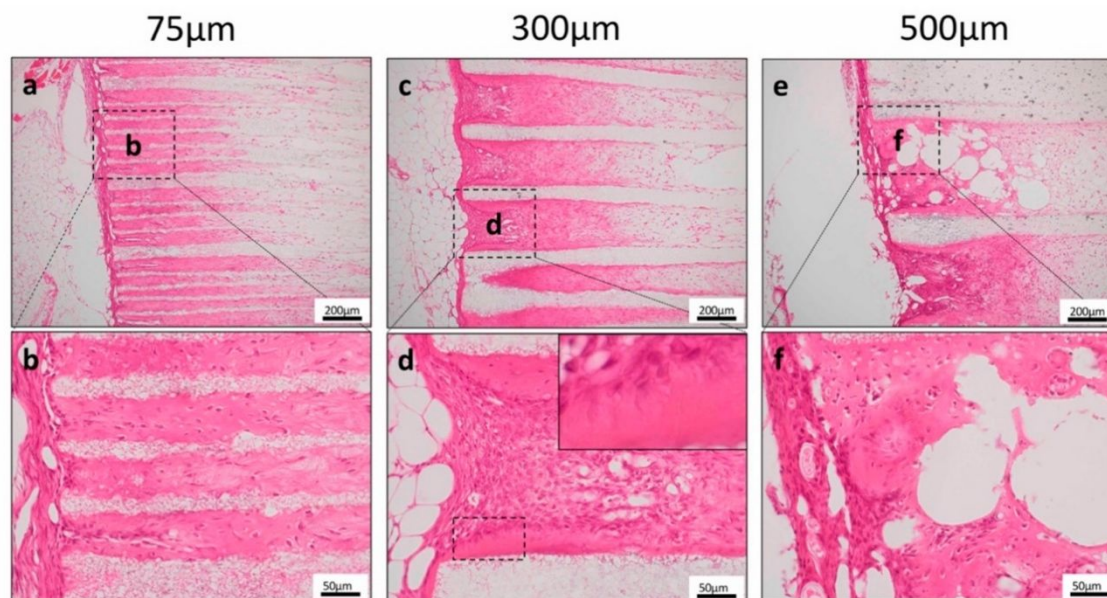
そこで本申請課題では、ハニカム TCP の形状を変化させることで、象牙質細胞株分化に最適な細胞外微小環境を再現し、生体内で生理的に機能する象牙質の再生を目指す新規歯牙再生療法開発確立に向けた基礎的研究を行う。

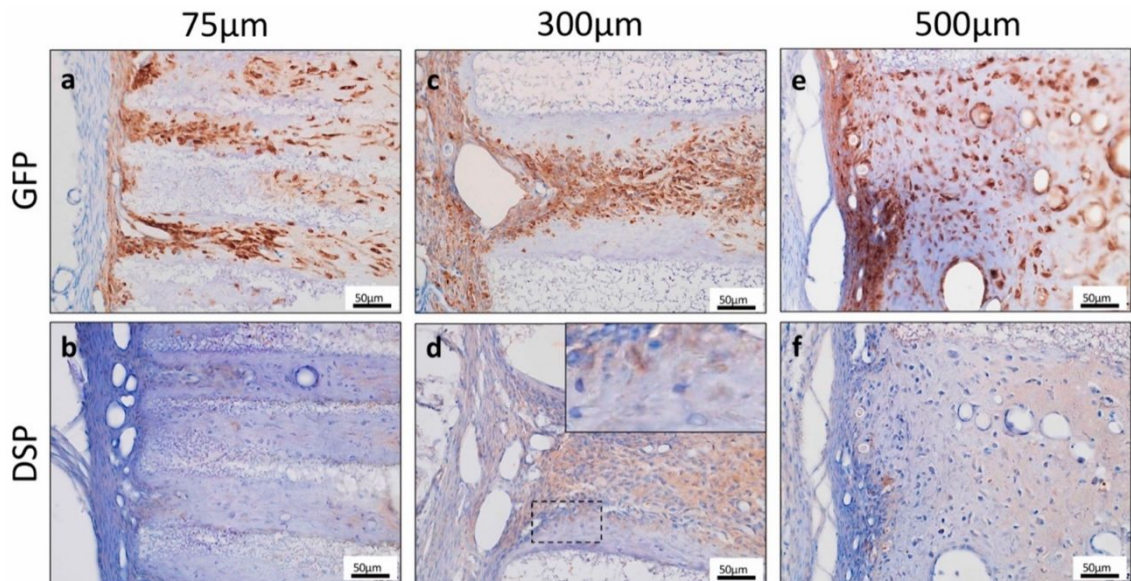
### 3. 研究の方法

本研究では、GFP トランスジェニックラットの歯髄より象牙芽細胞に分化する象牙芽細胞株と直線的貫通孔をハニカム状に配列したハニカム TCP を用いた。これらを用いて、生体内で極性を有し、生理的に機能する象牙芽細胞誘導に最適なハニカム TCP の孔径を検討する。石灰化誘導を行った象牙芽細胞を孔径 75、300、500  $\mu\text{m}$  の直線的貫通孔を有するハニカム TCP に含浸させ、マウス大腿骨欠損に移植することにより最適なハニカム TCP の孔径を検討した。

### 4. 研究成果

孔径 300  $\mu\text{m}$  を有するハニカム TCP 孔内において、ハニカム TCP 壁に添加するように、生体内での象牙芽細胞の配列に類似した、極性をもった硬組織形成を認めた。さらには、これらの象牙芽細胞は Dentin Sialoprotein(DSP) を発現する象牙質への分化傾向を認める硬組織であった。





近年の再生医療研究の発達により様々な組織において研究報告がされ、歯の再生研究に関しては、歯胚を用いた器官原基法や歯肉から樹立した iPS 細胞を用いるなど、臨床応用研究が進んでおりその進歩はめざましい。しかし、現在の方法では歯の再生率が低く、細胞供給源に制約があるなどの問題があり、臨床応用可能な方策は示されておらず、更なる研究の発展や、簡便で確実な歯の再生法の開発が望まれている。

現在、申請者らのように人工生体材料を用いて象牙芽細胞の分化誘導に最適な細胞外微小環境を再現し、歯を再生させるという観点からの研究報告はほとんどなく、本申請課題は従来の歯の再生研究とは一線を画す研究である。また、象牙質再生を目的とした人工生体材料は市販されておらず、ヒトへの応用も行われていない。さらに、生体内に類する高度な極性を持った象牙質を分化誘導する生体材料研究の報告は皆無である。

本実験で用いる樹立細胞株と生体材料による象牙質再生が可能となれば、数千万人と考えられる患者の潜在的な需要から新規歯牙再生法の大きなニーズを新たに創出できると考えられ、新規歯牙再生法の産業界に対する貢献度は多大であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takabatake Kiyofumi, Tsujigiwa Hidetsugu, Nakano Keisuke, Inada Yasunori, Qiusheng Shan, Kawai Hotaka, Sukegawa Shintaro, Fushimi Shigeko, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Geometrical Structure of Honeycomb TCP to Control Dental Pulp-Derived Cell Differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5155 ~ 5155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13225155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Kawai Hotaka, Inada Yasunori, Sukegawa Shintaro, Qiusheng Shan, Fushimi Shigeko, Tsujigiwa Hidetsugu, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Preparation of Absorption-Resistant Hard Tissue Using Dental Pulp-Derived Cells and Honeycomb Tricalcium Phosphate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 3409 ~ 3409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14123409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shan Qiusheng, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Oo May, Inada Yasunori, Sukegawa Shintaro, Fushimi Shigeko, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Significance of cancer stroma for bone destruction in oral squamous cell carcinoma using different cancer stroma subtypes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 8292-8292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2022.8292	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高島 清文, 辻極 秀次, 吉田 沙織, 稲田 靖則, 河合 穂高, 中野 敬介, 長塚 仁
2. 発表標題 ハニカムTCPを用いた細胞外微小環境制御による象牙質再生
3. 学会等名 第75回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲田靖則、高島清文、辻極秀次、河合穂高、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 新規生体材料の幾何学的構造制御による象牙質再生
3. 学会等名 第42回岡山歯学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------