成熟脂肪細胞由来のDFATで組織を再生

医・松本 太郎教授

松本太郎教授が取り組んでいる「再生医療」は、いま医学の最も先端を行く研究である。

再生医療とは、加工した細胞を病気やけがなどで失われた臓器や組織に移植して再生させる治療法のことで、ES細胞（胚性幹細胞）やiPS細胞（人工多能性幹細胞）という言葉を目や耳にしたことのある人は多いに違いない。ヒトの細胞はたった1個の細胞の受精卵から分化を重ね成熟細胞となるが、受精後の胚から抽出した細胞を加工したのがES細胞で、一方、成熟細胞（線維芽細胞）に4つの遺伝子を組み入れて受精卵時の未分化な細胞に戻したものがiPS細胞。どちらも様々な細胞に分化する能力を持つため再生医療用の細胞として期待されている。実は再生医療用の細胞となる細胞は他にもある。脱分化脂肪細胞（DFAT（ディー・ファット））と呼ばれるものがそれ。DFATは、皮下脂肪組織から単離した成熟脂肪細胞を特殊な培養法で少し未分化な状態に戻した（脱分化させた）細胞で、松本教授はこのDFATの研究が専門。

細胞調製用アイソレーターに向かう松本教授

「いずれの細胞も画期的だがそれぞれ短所もある。iPS細胞は受精卵に近いぶん万能だが、移植後がんなどを発生するリスクもある。作製にも数カ月と時間がかかる。また、ES細胞は受精卵を壊す過程が倫理的、宗教的な問題をはらむ。DFATはこれらの細胞より分化度が高い分、再生できる組織の種類が狭められるが、安全で効率よく簡便に作製できます」

DFATはその培養技術を生物資源科学部の加野浩一郎准教授が開発したもので、骨、軟骨、血管、心筋など中胚葉に由来する組織に変わる力を持つ。従って、これらが欠損する病気が治療の対象となるが、松本教授は第一に、重症の下肢血流障害に対する血管再生や重度のやけどに対する創傷治癒などへの応用を挙げる。

骨、血管などをつくる

iPS細胞より安全・簡便

骨粗鬆症などの治療にも

研究にあたっては、脂肪組織から成熟脂肪細胞を分離して培養し、DFATを得るまでの過程を無菌状態で行える専用培養容器を医療機器メーカーと共同で開発。手術時に切除して不用となった脂肪組織を使ってDFATを作製し、免疫不全動物の疾患箇所に移植して有効性や安全性の実験を重ねている。

10ccの脂肪から分離

「DFATは10cc程度の皮下脂肪を注射器で採取すれば約2週間で作製できる。この量の脂肪なら高齢者や全身状態が悪い患者さんからも採取することが可能です」と松本教授。例えば、やけどは皮膚の70%に及ぶと治療の手立てがなくなるが、その場合でも10cc程度の皮下脂肪は採取可能なことからDFAT移植による皮膚再生が期待できる。また、高齢者の骨粗鬆（こつそしょう）症に伴う難治性骨折などにも効果を発揮できる。

実用化まであと一歩

内科医時代に重篤な下肢虚血の患者にLDL吸着療法という革新的な治療を施したところ劇的に回復して感謝され、「困っている患者さんを新しい治療法で助けられたら」と思ったのが再生医療に目を向ける一つのきっかけだった。「この研究に取り組んで10年。臨床応用（実用化）が頂上だとすると今は8合目あたりだが、ここからが大変。移植の安全を担保し、厚労省の倫理審査会の審査にかけるまでに膨大な書類作成と煩雑な手続きが立ちはだかっている」と松本教授。

患者自身からDFATを作製し移植する自家移植が最良だが、培養する時間的余裕のないケースや遺伝子疾患にも対応できるよう将来的には他家移植の構想も描いている。「臍帯血（さいたいけつ）バンクのようなバンキング・システムが作れないか、と。若く生きの良いDFATを凍結保存しておき、必要なときにすぐ移植できるようになればと思っています」

細胞再生・移植分野の研究室でのリサーチミーティング

プロフィル

松本　太郎（まつもと・たろう）昭和62年本学医学部卒。同学部第二内科学教室で臨床・研究に従事。平成8年博士学位（医学）取得。11年から3年間、スウェーデン・ウプサラ大学に留学し、血管新生の分子機構に関して研究。14年帰国。本学医学部助手、准教授を経て21年教授。日本大学医学部有賀賞などを受賞。日本再生医学学会（評議員）、日本動脈硬化学会（同）などに所属。東京都出身。49歳。

歯肉溝浸出液による歯根吸収発現予測診断キットの開発

松戸歯・山口 大准教授

矯正治療にはいくつかのリスクがある。その代表的な例が歯根吸収だ。歯の根が短くなる現象で、治療後に元の長さの3分の1以上短くなってしまうものが全患者の1・2%に認められるが、はっきりとした原因は解明されていない。

山口准教授は、この歯根吸収を治療前に診断できるキットの開発に取り組んでいる。歯根吸収発生のメカニズムを解明していくなかで、大きな原因の一つとして、アレルギーの要因を持つ患者に起こりやすいことが分かってきた。「このうち、我々が着目したのが骨免疫学的見地からのアプローチです」と話す。

この結果、骨系細胞と免疫系細胞の相互作用が歯根吸収に関与していることをつきとめた。具体的な診断方法は、治療前に患者の歯と歯ぐき間の溝に濾紙（ろし）をさし込み、「歯肉溝浸出液」を採取する。そして、この浸出液中のある特定因子を測定して、歯根吸収の発現を予測するのだという。

模型などを使って分かりやすく説明する山口准教授

リラキシンで後戻りを抑制

斬新な共同研究で特許を申請中

歯列矯正後に、後戻りという症状を生じるケースが多い。約半数の患者に認められるのだという。リテーナーという装置で歯並びを安定させるのだが、装着しないと元に戻ってしまうのだ。リテーナー無しでも後戻りを防ぐ方法はないものか。そこで着目したのが、子宮などから分泌されるリラキシンという卵巣ホルモンだ。子宮弛緩因子とも呼ばれ、コラーゲン代謝を活性化する作用がある。現在、細胞実験・動物（ラット）実験でもその効果が証明済みで、臨床応用に向けての開発が進められている。

「今後はリラキシンによる後戻り抑制薬を開発したい」と話す。

同学部歯科生体材料学講座・谷本安浩准教授との共同研究で、メタルフリーと審美性を目的とした新規歯科矯正ワイヤーの開発も進められている。現在、矯正ワイヤーは金属製が一般的。しかし「見た目で尻込みする人も多く、できれば金属は口の中に入れたくない」と、山口准教授。現在、審美性を目的とした白いワイヤーの開発が遅れているのも事実。とりわけ、弾性に富む白いワイヤーは、多くの患者の待ち望むところである。この山口准教授らの共同研究は、23年度の本学総合助成金に採択されている。

もう一つ、谷本准教授との共同研究に、生体吸収性矯正用マイクロインプラントの開発がある。マイクロインプラント矯正とは、顎の骨に非常に小さなチタン製のネジを打ち、歯列を整える治療法である。従来のヘッドギアの代わりとなることや治療期間を短縮できるなどの効果もあるが、脱落や16歳以下に適用できないなど、課題も多い。そこで着目したのが、ナノ粒子製剤の研究開発などで知られる生体吸収性ポリマーである。「くっつきが良く脱落を防ぎ、さらに若年層にも使用できます。また観血処置もなくなり、メリットが大きい」と期待される。現在、NUBICで特許を申請中である。

テニスの国際4大大会の1つ全仏オープンの会場で

矯正歯科のトレンド

最近の主なトピックスは、次の3つだという。一つは、裏側にブラケットを付ける「舌側矯正」。もう一つは、ワイヤーを使わないマウスピース型の矯正治療。さらに、ローフォースローフリクション技法である。ローフォースは小さな力、ローフリクションは小さな摩擦の意味で、従来より歯にかける負荷も小さく、歯周組織への負担も少ない治療方法だ。このほか、歯科矯正学講座では「硬性ガムトレーニング」を奨励している。「最近の子どもは軟食で噛みごたえのある食べ物を嫌う傾向にあるため、昔の人のようにすりつぶして食べるようにガムで噛み方を改善しています。こうした食育も矯正治療には大切なことです」

まずは専門医に相談を

学生時代は硬式テニス部に所属。現在は、同部の部長を務める。若い先生には「日進月歩なので新しい知識や技術を取り入れるのは当然のことですが、基本的なことはおろそかにしないでほしい」と話す。また、矯正治療を受けようと考えている患者に矯正の正確な情報が伝わっていないとして、「必ず専門医に相談してほしい」と強調する。

プロフィル

山口　大（やまぐち・まさる）平成元年日本大学松戸歯学部歯学科卒。6年大学院松戸歯学研究科修了、博士（歯学）を取得。11年長寿科学振興財団リサーチレジデント。12年日本大学松戸歯学部助手、13年同専任講師。17年シドニー大学歯学部矯正学講座リサーチフェロー。19年松戸歯学部助教授を経て現在。日本矯正歯科学会代議委員、日本歯科審美学会評議委員。千葉県出身。48歳。