

2013

岐阜歯髄細胞コレクション

『歯のなかのたからもの』

未来の再生医療を支えるためにできること

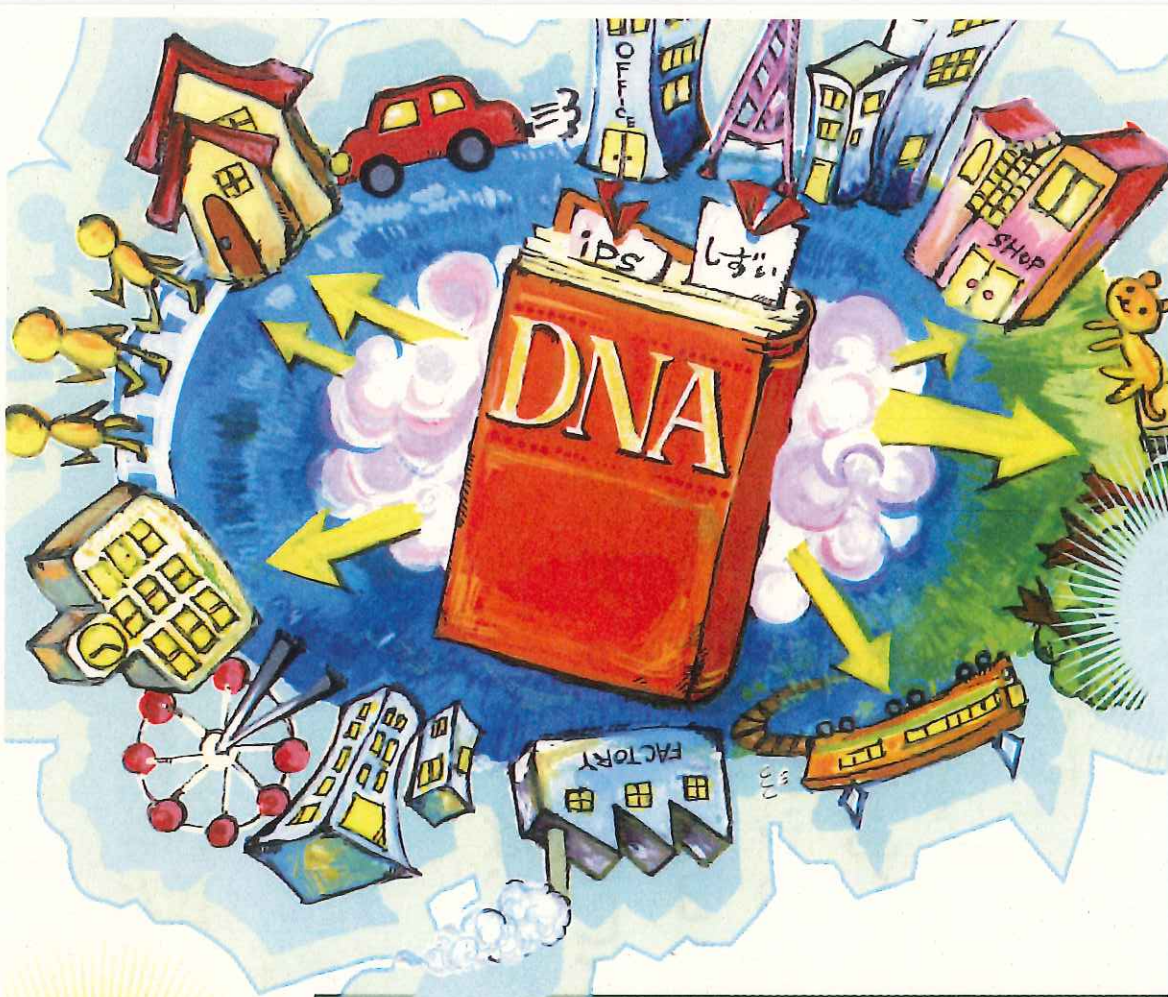
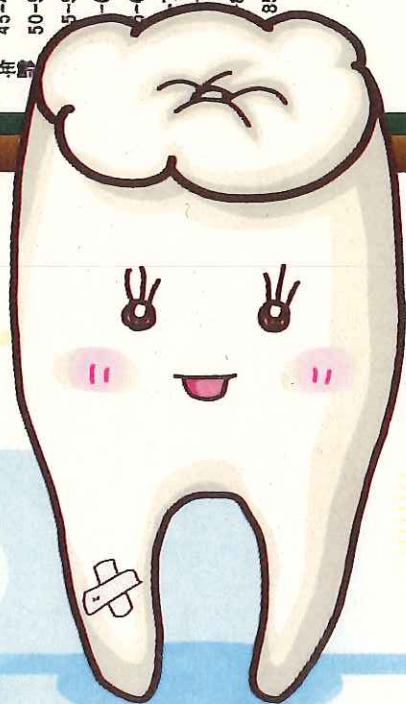
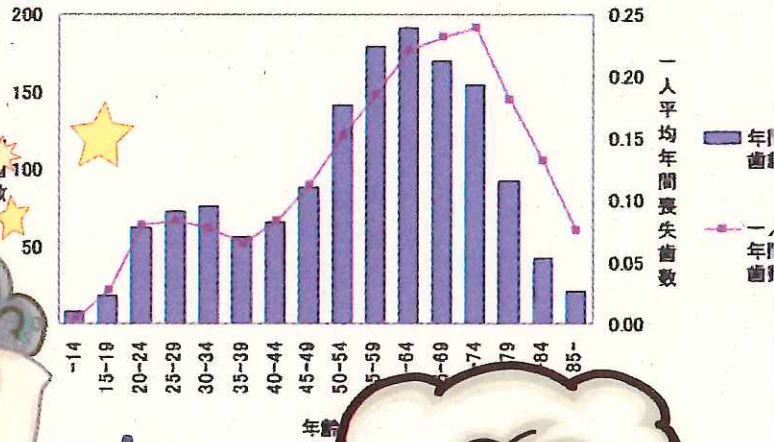


図55. 年間喪失歯総数と一人平均年間喪失歯数の推計値(年齢階級別)

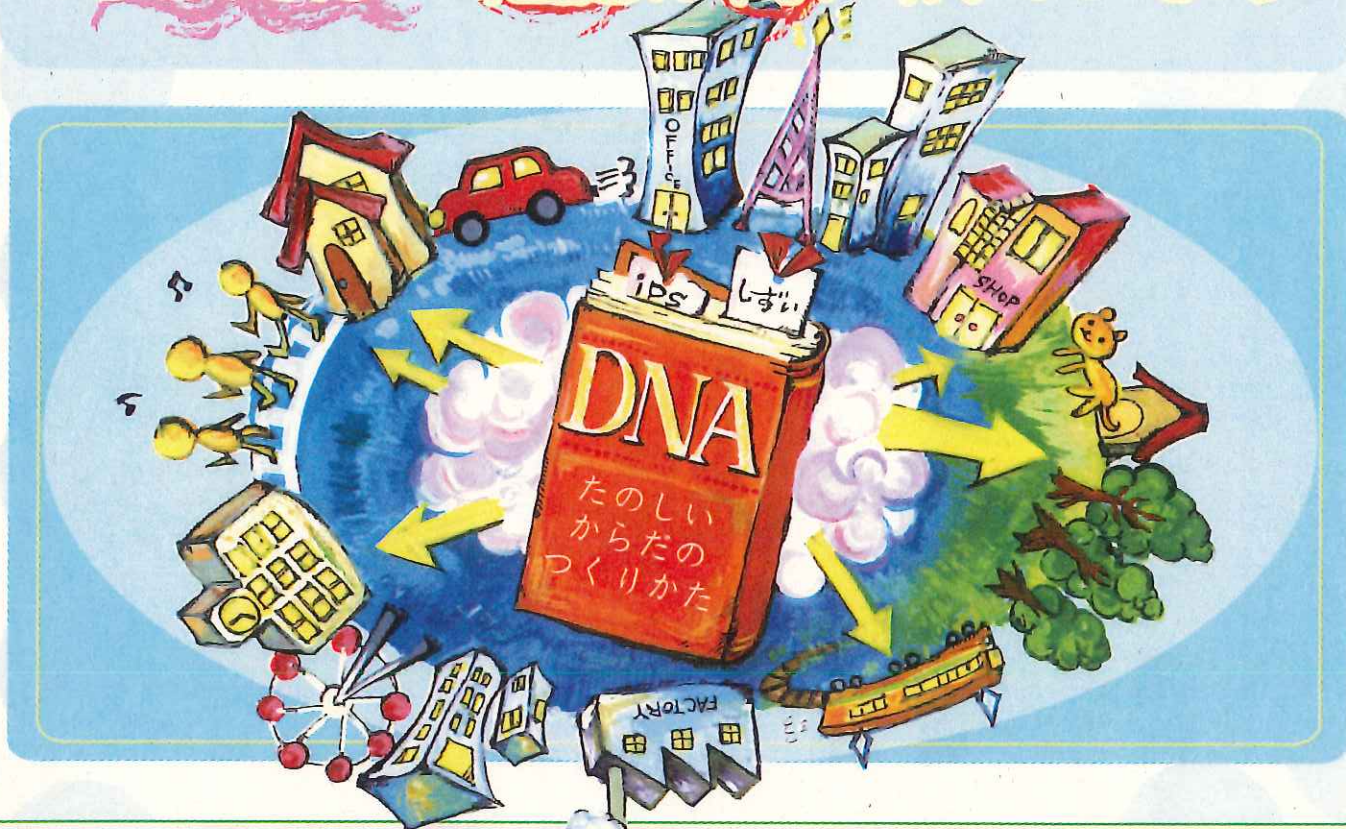


しずいちゃん®

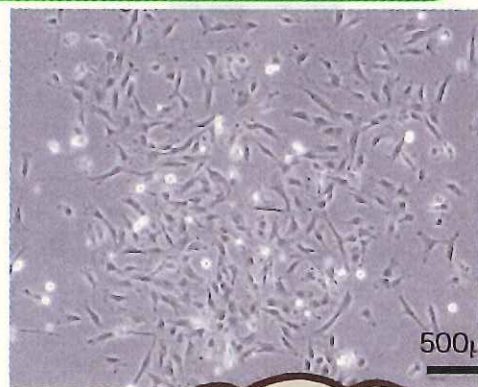
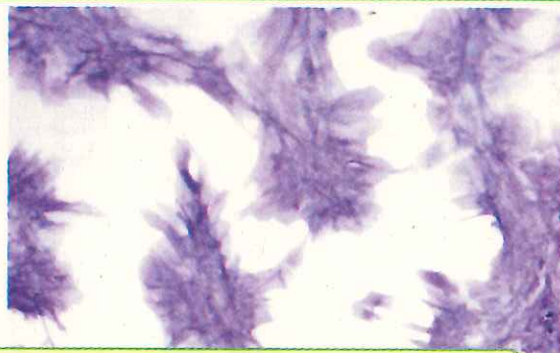
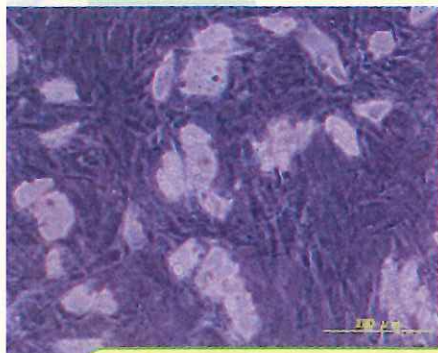


GIFU UNIVERSITY

たとえば・・・細胞は街に似ています

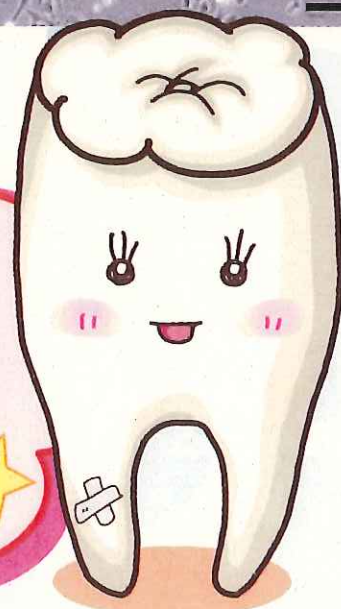


設計書 (= **遺伝子**) の指示にしたがい、人々 (= **タンパク質**) が協力して、ひとつの街 (= **細胞**) を作っていく。使う設計書の組み合わせによって、さまざまな景観・機能の街ができあがります。

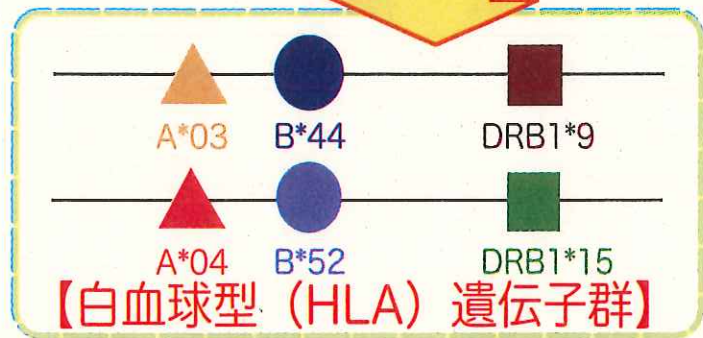


人間のからだを構成する細胞の種類は、**250~350 種類**とされています。さらに、なんと！細胞が **60 兆個**集まり、複雑な世界を作りだしているのが、私たちの体です。

記号街 (= **細胞**) が集まり、それが一つの国 (= **臓器** など) になり、全てがあつまって美しい地球となるように、ひとりの人間の体がつくられるんだね！！



すべての細胞には、
自分だけのだいじなマーク = HLA がついています



組み合わせは数百万通りもあります！でも、なんで？
ウイルスが感染したり、ガン化すると、HLAは『この細胞やられたっ！』…って、免疫さんに知らせるんだって。HLAが違えば、お知らせするのが得意なガンやウイルスの種類が変わってきます。

なるほど！



ウイルスや病気で人類が絶滅しないために、
みんなが違っていたほうがいいんだね！



この HLA のマークの違いが、自分のからだと他人のからだの違いとなって、体が病気やけがで、移植が必要な時に、受け入れずに、免疫の攻撃にあってしまうのか…



拒絶反応

同じがいいんだ



岐阜大学歯髓細胞コレクション

捨てられる親知らずの中の「たからもの」



日本で一年間に抜かれる歯は
なんと1000万本!

財団法人8020推進財団：永久歯の抜歯原因調査報告書

「抜いたら、捨てる」のが一般的な親知らずの道。
でも、歯の中では**細胞がまだ生きています!**
この元気な細胞を生かさない手はないんです。

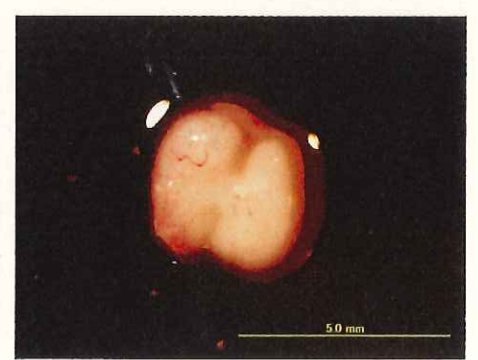
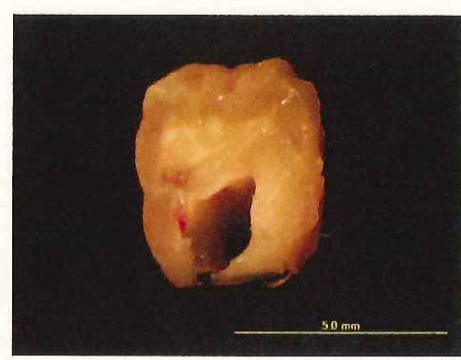
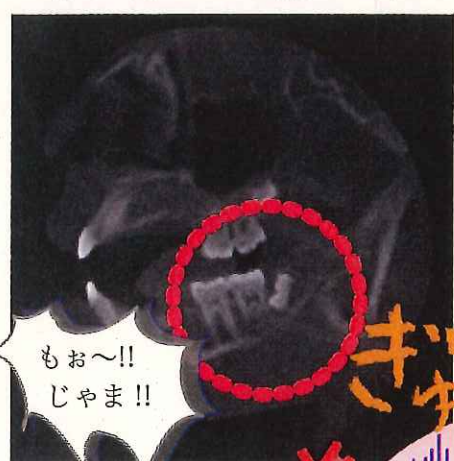


- ✓ 主に若年者の親知らずから細胞を収集
- ✓ 若い人の細胞は絶対に良質だという自信
- ✓ 扱いやすさでダントツ

骨に埋まった親知らず

成長中の歯

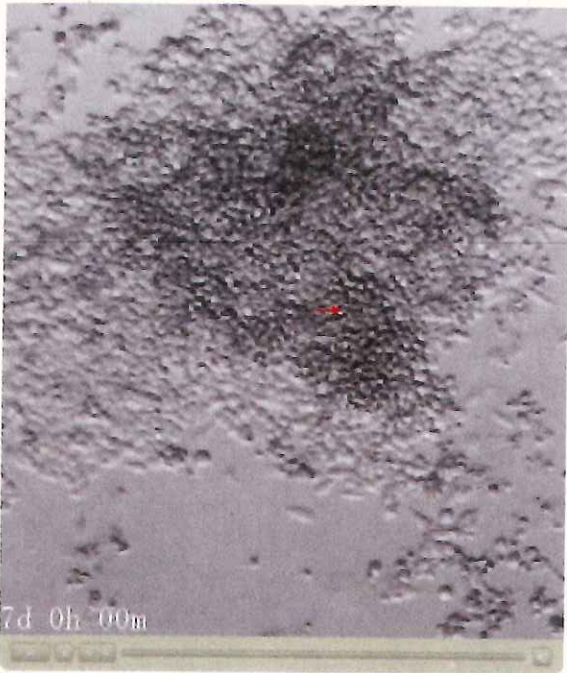
取り出された歯髓組織



18歳前後に萌出しますが、最近
はあごの骨が小さくなってきて
いて虫歯になることが多くなっ
ています。
前の歯を押して炎症を起こすた
めに、萌出する前に摘出する場
合もあります…。

iPS 細胞発見と歯髄細胞

再生 / 移植医療の慢性的なドナー不足解決へ向けて



放医研のグループは、ネズミの線維芽細胞に山中因子を導入し、80万個の細胞を観察して、ようやく iPS 細胞ができる瞬間をとらえました。

提供：独立行政法人放射線医学総合研究所
http://www.nirs.go.jp/information/press/2009/index.php?01_08_1.shtml

① すべての HLA タイプをカバーするには、約 10~30 万人分の巨大なバンクが必要でした。

② HLA が合わない場合は、免疫抑制剤を使いますが、感染やガンになりやすい等副作用がありました。



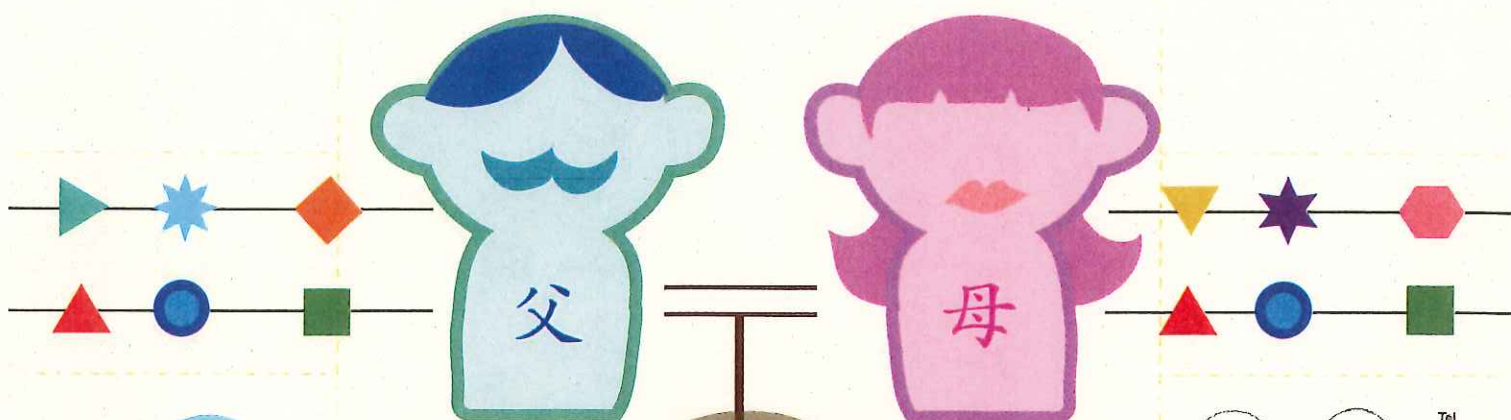
山中教授による、iPS 細胞は…

- ① 患者自身の体細胞（皮膚、血液、粘膜、歯髄）から誘導できます。
- ② 理論的に全ての種類の細胞を作れます。
- ③ 無限の増殖能力があります。

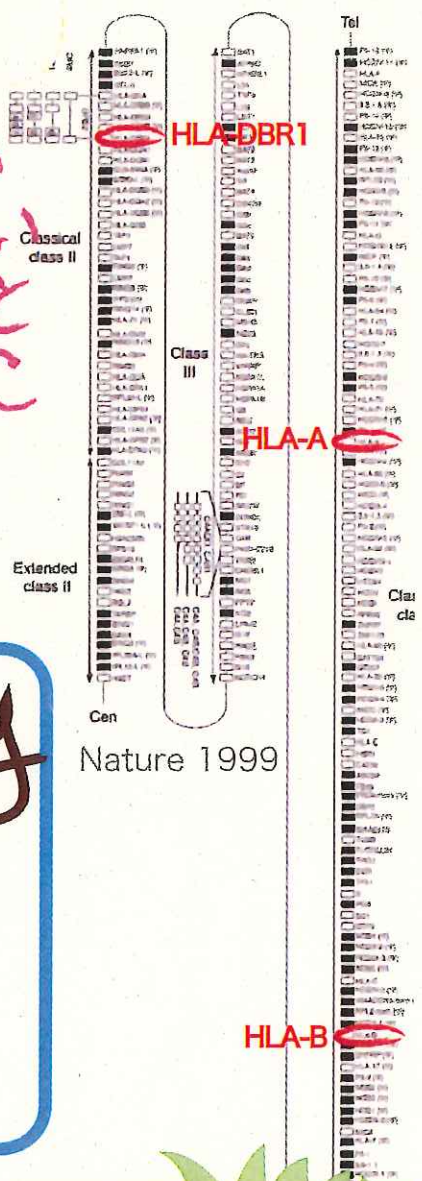
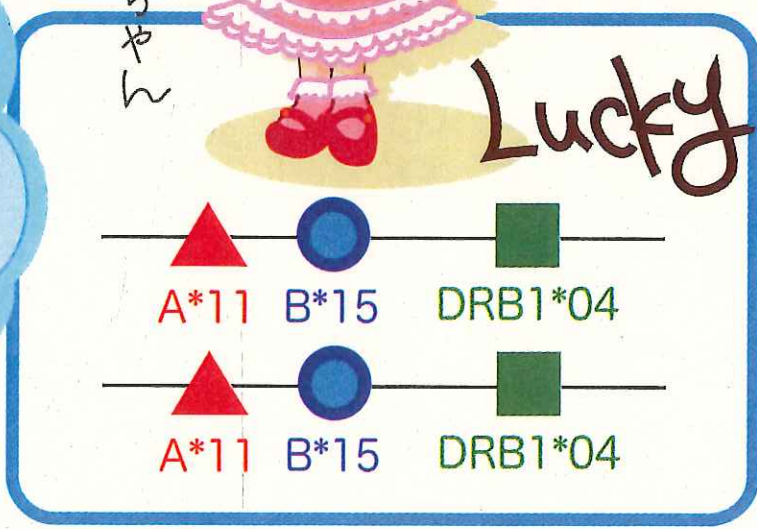
これまでの再生 / 移植医療ドナー不足に
希望が生まれました！

自分の細胞のコピーがたくさん作れるのね！

父親と母親から同じ遺伝子を受け継ぐ HLA ハプロタイプホモドナー



お父さんと、お母さんが持っているおなじ遺伝子だけをもらって生まれてきました！



同じハプロタイプの HLA 遺伝子を受け継いでいる人を、HLA ハプロタイプホモドナーといいます。

他家移植のカギ！ HLA ハプロタイプ・ホモドナー細胞



受け入れ拒否
めんえき



この3つは
自分のマーク
じゃない!!



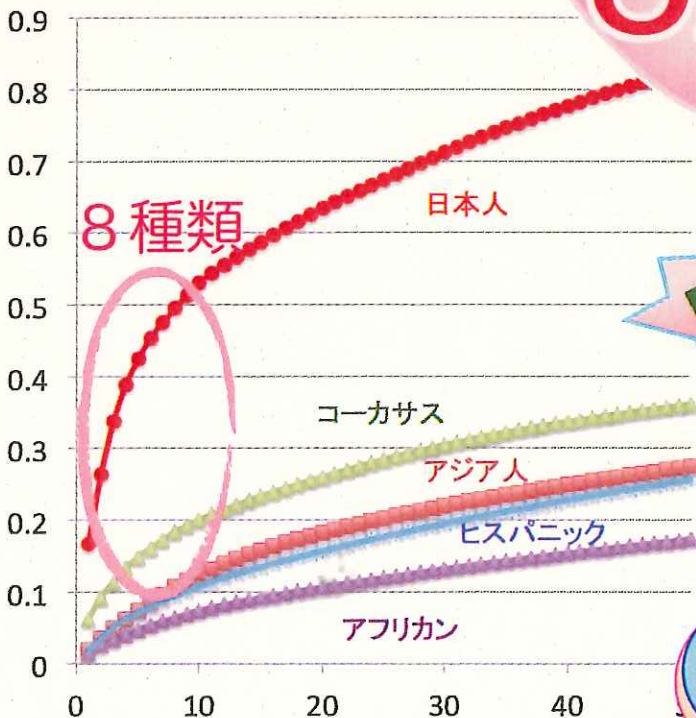
免疫は細胞表面の HLA を
チェックして、自分とちが
うマークをみつけると攻撃
するのね！ハプロタイプホ
モだと、私の免疫は、受け
入れることができるの。

A*2 B*7 DRB1*15
A*11 B*15 DRB1*04

A*11 B*15 DRB1*04
A*11 B*15 DRB1*04

OK

人口カバ-率



ユニークな HLA ハプロホモ細胞の種類



たった8種類の細胞で、
日本人の半分に移植できます！

臨床用歯髄細胞プロジェクト



岐阜大学では、
最新のゲノム解析技術を使って、
効率よくハプロタイプ・ホモ細胞
を集めます！

岐阜大学医学部附属病院・全国の提携歯科医院にて
一万人の「親知らず」提供者を大募集！
HLA ホモドナー 126人 8種類の歯を
医学部のセルプロセッシングセンター（CPC）へ！

いろいろなところのはずちん



大切に預かったみんなの歯髄細胞は、
細胞の数や状態を調整して、
専用の液体窒素タンクの中で、長い
眠りにつきます。
たからばこで、みんなの役に立つ時
をすずかに待っています。



出番がくると、山中因子を導入して、
iPS細胞になるんだ！

そして、国内外を問わずたくさんの人
たちを助けるために旅立ちます。

みんなの親知らずは、
実はとってもがんばり屋さんで、
かけがえのないたからものだったの
ですね！



CPC HLA
COLLECTION &
IPS



2013




岐阜大学歯髓細胞コレクション

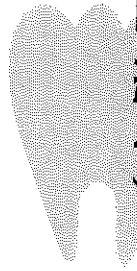
監修／手塚 建一（岐阜大学大学院医学系研究科准教授）



本リーフレットは、第27回岐阜シンポジウム「再生医療最前线2013」の一環として作製されました。岐阜大学医学部附属病院で抜歯をした約300名の方のご協力により作られた「岐阜歯髓細胞コレクション」について、一般の方にも理解しやすいよう、編集しなおしたものです。厄介者として捨てられてしまいう親知らずから、どんな「たからもの」が産まれるか、楽しみにご覧ください。



本文の裏に、カラフルなイラストがあります。イラストだけでも楽しんでいただけるよう配慮いたしましたので、本文と合わせてお楽しみください（イラストレーション…勢藤明紗子）。



「細胞は街、臓器は国、人体は地球」

細胞は、うすい膜でつつまれた、直径10ミクロンほどの小さな泡のようなものです。でも、その中には遺伝子であるDNAや、化学反応を起こすタンパク質など、さまざまな生体分子が詰まっています。

体のなかには、250〜300種類もの細胞がありますが、DNAは一種類しかありません。DNAは、タンパク質の設計図をたばねた、巨大な本のようなもので、どの部分を使うかによって、歯髄細胞になったり、iPS細胞になったりします。

それは、ちょうど街の中心に設計図の図書館があって、ひとびとが何をしたいかによって、そこから必要な設計図を取り出して、街づくりをしているようです。

細胞（街）はひとつひとつ個性を持ち、似たような細胞があつまって臓器（国家）を作ります。そして、いくつもの高度な機能を持った臓器の集合体が、人体（地球）なのです。

「大事なマーク＝HLA」

2

みなさんは、血液型のことを知っていますね。輸血の時に、合わせないとならない赤血球の型です。古くから、他人の臓器を移植しようとする時、「拒絶反応」が起きて、移植した臓器が死んでしまう事が知られていました。現在ではHLA（ヒト白血球型）遺伝子がその原因であることが分かっています。そして、血液型よりもはるかに沢山の種類が見つかり、他人同士ではまず一致することがないことも明らかになってきたのです。しかし、HLAは、他人の臓器を拒絶するためにある遺伝子ではありません。本来は、ウイルスが細胞に感染したときに、異常をいち早く免疫系に伝える働きをしています。そう簡単に人類が滅亡しないように、得意分野の異なる沢山の種類のHLAが生まれたのです（多様性戦略）。

このような、ちよつとした「異常」を免疫に教えるはたらきが、臓器移植では「自分」と「他人」の細胞を敏感に区別して、排除するしくみを生み出しているのです。

「歯の中にあるたからもの」

親知らずは、18歳前後に生えてくる、人間のからだのなかで一番最後に完成する歯です。上下合わせて4本あります。ところが、最近の食生活など、生活習慣の変化で、あごの骨がだんだん小さくなり、親知らずがまっすぐに生えることができなくなってきました。

8020運動（80歳でも20本の自分の歯を残そう）の調査では、20〜30歳前後に、親知らずなどの永久歯を抜く方が非常に多いことがわかりました。まさに親知らず存亡の危機です。

日本国内では、毎年1000万本もの永久歯が抜かれて、医療廃棄物として捨てられています。わたしたちは、特に若い人から抜かれる親知らずを「もつたいたない」と思います。細胞は、若い人ほど元気で良く増える事が分かっているからです。そこで、若い人の親知らずの中にある「歯髓細胞」（たからもの）を集める研究をはじめました。

「iPS細胞の発見と歯髄細胞バンク」

4

2006年に、日本で大発見がありました。山中伸弥先生による、iPS細胞の誘導です。それまで、人間などのほ乳類は、精子と卵子が結合した受精卵からしか生み出されないと考えられてきました。ところが、山中教授と高橋講師は、ネズミの皮膚の細胞に、いくつかの遺伝子（山中因子）を入れると、まるで受精卵の細胞のように変化する事を見いだしたのです。

放射線医学研究所の安部真澄先生のグループは、実際に山中因子を入れたネズミの細胞が、まったく違う形のiPS細胞になる様子をビデオに収めました。そして、iPS細胞は、山中因子を入れた細胞のごく一部が変化して生み出される事や、変化に失敗する細胞も沢山いる事がわかりました。

岐阜大学の歯髄細胞も、山中先生のところでもiPS細胞になりました。年間に1000万本もの供給がある歯髄細胞からiPS細胞を作れば、日本中の人に細胞を供給できる。期待は膨らみます。

「iPS細胞作製のコストと HLAハプロタイプホモドナーの利用」

5

iPS細胞は、患者さん本人から作れ、どんな臓器の細胞にもなり、しかも無限に増える夢のような細胞です。しかし、iPS細胞を、特定の有用な細胞に変化させ、治療に使うにはとてもコストがかかる（数千万円）事がわかってきました。一人の細胞を、沢山の人の治療に使えれば、コストを下げる事ができますが、HLAの問題があります。

しかし、歯髄細胞のHLAを調べていて、ひとつの発見がありました。普通は、6種類検出されるHLAが、3種類しかない方がいたのです。父親と母親から、同じHLA遺伝子を受け継いだ、HLAハプロタイプホモという特殊なHLA型です。日本人だと、HLA型にもよりますが、数百人から数十万人に1人くらい見つかります。

このHLAハプロタイプホモの提供者（ドナー）が、iPS細胞による再生医療の鍵となるかもしれません。

「再生医療の救世主？」

HLAが原因になる移植拒絶は、細胞を受け入れる側の免疫系が、自分と違うHLAを見つげる事で始まります。HLAハプロタイプホモドナーの細胞は、HLA遺伝子が普通の半分しかありませんから、受け入れ側が同じHLA型を持っていれば、免疫系の監視の目を逃れる事ができます。

日本人にいちばん頻繁に出てくるHLA型の遺伝子は、日本人の約17%が持っています。2番目だと10%弱、3番目だと7%くらいと、だんだん少なくなっていくますが、足し合わせて行くと大体8番目までで、日本人の50%をカバーできる計算になります。

もし、この8種類のHLAハプロタイプホモドナーからiPS細胞を作れば、一度に大量の細胞を保管しておくことや、それぞれについて十分な安全性の検査をおこなうこともできます。なによりも、再生医療にかかるコストを大幅に圧縮できます。

「HLAハプロタイプホモコレクション」

7

日本でおこなわれる再生医療には、日本人に特有のHLAハプロタイプホモ細胞のセットが必要ですが、まずは人口の半分をカバーする8種類の細胞を集めようと考えています。

しかし、それは岐阜県だけで細胞を集めていても、なかなかうまくいきません。各都道府県でどのHLAハプロタイプが多いかが違っていて、地域差があるのです。おそらく、海や山で隔てられる事で、それぞれの地域に特有のHLA遺伝子が濃縮しているためだと考えられます。

そこで、全国にある歯科医院と協力して、8種類のHLAハプロタイプがより多く存在する地域を見つけている計画をしています。高速な遺伝子解析装置を使えば、1年ほどで8種類のHLAハプロタイプホモドナー（はぶろちゃん）を発見できるかもしれません。

「みんなで見える夢は現実になる」(オノ・ヨーコ)