

# 再生医療と再生因子

---

歯髄幹細胞培養上清

# 自己再生力を引き出し若さを取り戻す

## 幹細胞に働きかけることで、アンチエイジングを実現する再生医療

私たちの体は、絶えず細胞が様々な活動を行ない、役目が終わればまた新たに入れ替わるという働きがあります。この、失われた細胞を再生させては補充するという重要な役目を担っている細胞が「幹細胞」です。

「幹細胞」の働きが年齢と共に弱まってくると、自己再生力を徐々に失っていき、皮膚や内臓に年齢を感じてしまいます。

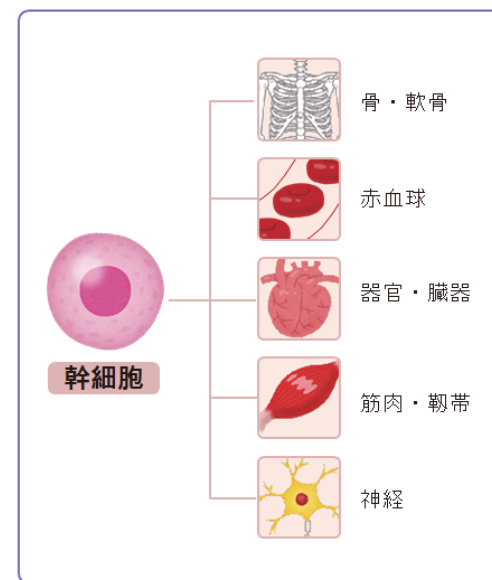
再生医療とは幹細胞の自己再生力を取り戻すことで、アンチエイジングを実現することができる治療法なのです。

### 幹細胞とは？

皮膚や血液のように、ひとつひとつの細胞の寿命が短く、入替る組織を保つために再び細胞を生み出して補充する能力を持つ細胞や、私たちがケガや病気をしたときに**足りない細胞を修復し損なわれた機能を補充してくれる**能力を持った細胞です。

### 幹細胞の2つの能力

- ① **分化能力** 様々な細胞を作り出す能力（皮膚、赤血球、血小板など）
- ② **自己複製能力** 自分と同じ能力を持った細胞に分裂する能力



## 注目を集めているヒト歯髄由来の幹細胞の特徴

幹細胞には脂肪幹細胞、歯髄幹細胞、骨髄幹細胞、臍帯血幹細胞などがあります。

乳歯の歯髄から取り出した歯髄幹細胞は他の幹細胞を圧倒します。歯髄幹細胞は硬い歯の神経から取り出されるため、遺伝子に傷が付きにくく、非常に良質な幹細胞を多く含んでいます。乳歯は乳児から少年期までに急速に成長するため、分裂と成長の点からも秀でた特殊な細胞です。

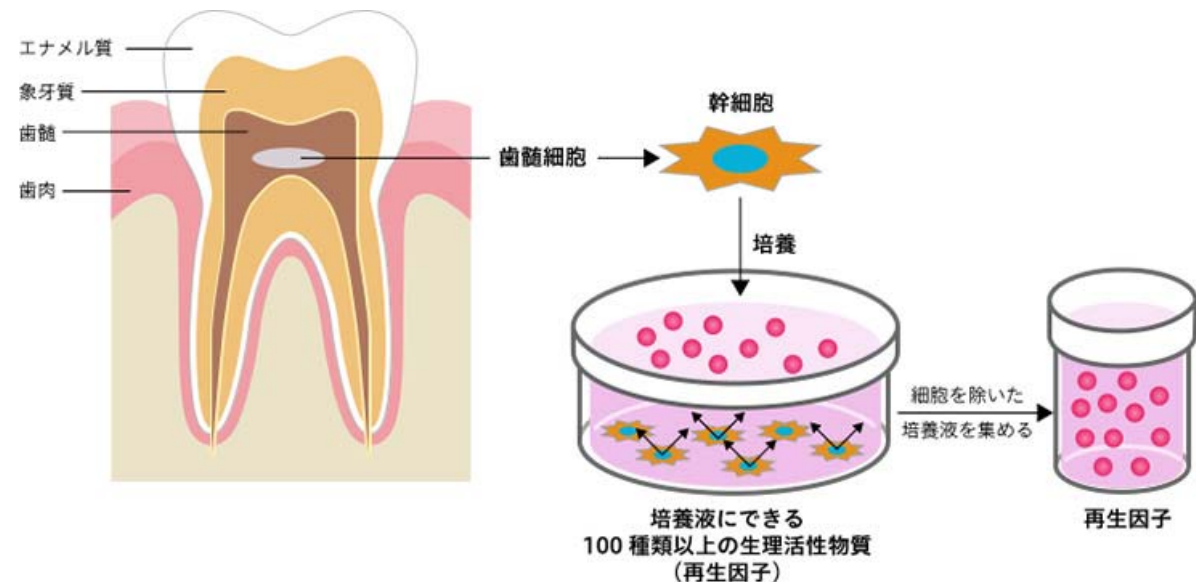
## ヒト歯髄由来の幹細胞から取り出された再生因子

再生因子とは、カラダのあらゆる部分の細胞を作る「幹細胞」を培養したときに抽出される培養液上清のことです。

この培養液上清には、

EGF（表皮細胞成長因子）  
 FGF（線維芽細胞成長因子）  
 PDGF（血小板由来成長因子／  
 線維芽幹細胞の増殖促進）

など150種類以上の成長因子  
 が含まれています。



## 再生因子

## 培養上清中の液性因子（サイトカインなどの混合体）

2012年 名古屋大学名誉教授の研究に着目

「幹細胞培養上清（再生因子）」は、歯髄幹細胞が分泌する液性因子で「サイトカイン等の混合液」です。化粧品成分として、EGFやFGFなどの成長因子が美肌効果を求めて使用されていますが、これらもサイトカインの一種で、液性因子に含まれています。

サイトカインは「細胞=Cyto」「作動=Kine」の意味で、細胞が分泌して細胞に作用する物質の総称です。

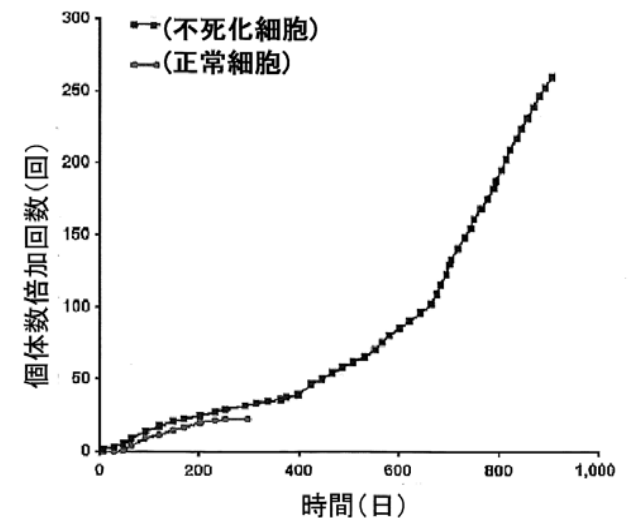
従って、成長因子のみならずケモカイン、ミオカイン、アディポカインの一部も含まれます。従来の概念と混同されないように「再生因子=サイトカインミックスチャー」と名付けました。再生因子は、iPS細胞やES細胞の作用に類似して、細胞を再生し組織を修復します。

## 幹細胞を使わない再生因子による再生医療

手術無し・細胞移植後移植細胞の癌化などのリスクを回避

- 2011年：再生因子の開発に着手
- 2012年：幹細胞の細胞株化（不死化）に成功し（特許成立済）  
品質が均一の再生因子を安定供給できる体制を確立

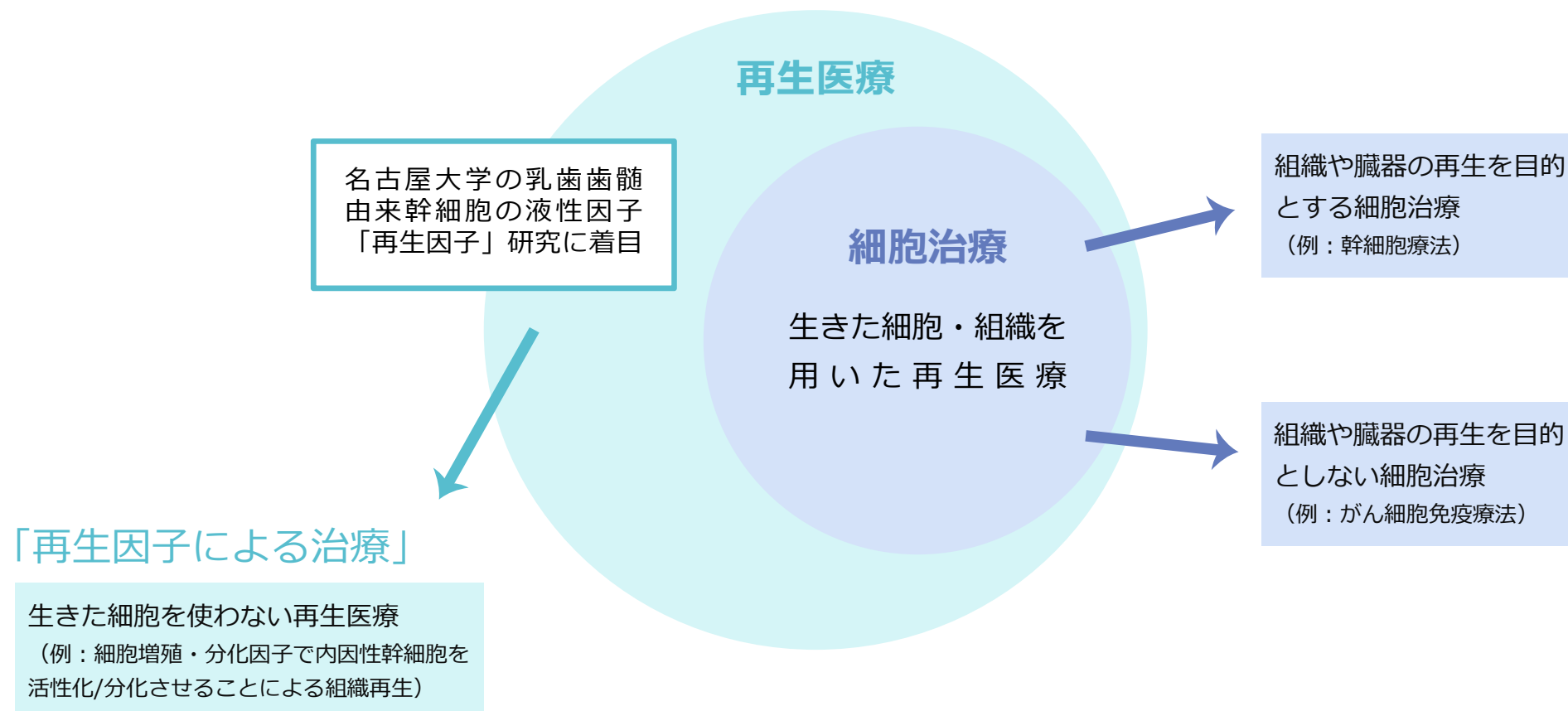
【不死化細胞の成長曲線】



## 再生医療の考えから生まれた「再生因子」

細胞が分泌する液性因子（サイトカインなどのシグナル因子）を応用することで、『細胞移植と同等の治療効果を発揮できる』

とする名古屋大学の研究に着目しました。



## 世界特許の不死化培養技術

幹細胞を培養する際に生まれる幹細胞培養液(再生因子=タンパク質の複合体)に着目し、どの培養液でも常に成分がクオリティコントロールされた安定した状態で**長期培養できる技術開発に成功**。**幹細胞を培養し増やす技術=不死化技術(※世界初の国際特許技術)**  
この不死化の技術は、従来の幹細胞の培養では約1ヶ月位しかもたないと言われており、1ヶ月以上の幹細胞培養はこのクオリティが下がると言われています。

不死化技術の開発で1ヶ月以上経っても常に一定のクオリティを保ちながら培養することに成功しました。

また、幹細胞と言っても上記のように多くの幹細胞の種類がありますが、「**ヒト乳歯歯髄幹細胞**」を使用することで**4つの大きな特徴**があります。

## 不死化培養技術の特徴

01

### 高い再生力

ヒト乳歯歯髄幹細胞は、他の幹細胞に比べて4~8倍の再生力があるとされています。

02

### 世界特許の不死化培養技術

大学との共同研究により世界で初めて、従来では難しいと思われていた「**ヒト歯髄幹細胞**」の**不老不死化の培養技術開発に成功**。国際特許を取得し、これにより質の均一化が可能に。

03

### 歯髄幹細胞の中からさらに厳選して培養

培養する中でも最も再生力の強い言わば「**チャンピオン細胞**」を選び培養。そのためクオリティの高い再生因子を継続的に作ることが可能となります。

04

### 高いレベルのエビデンスの保有

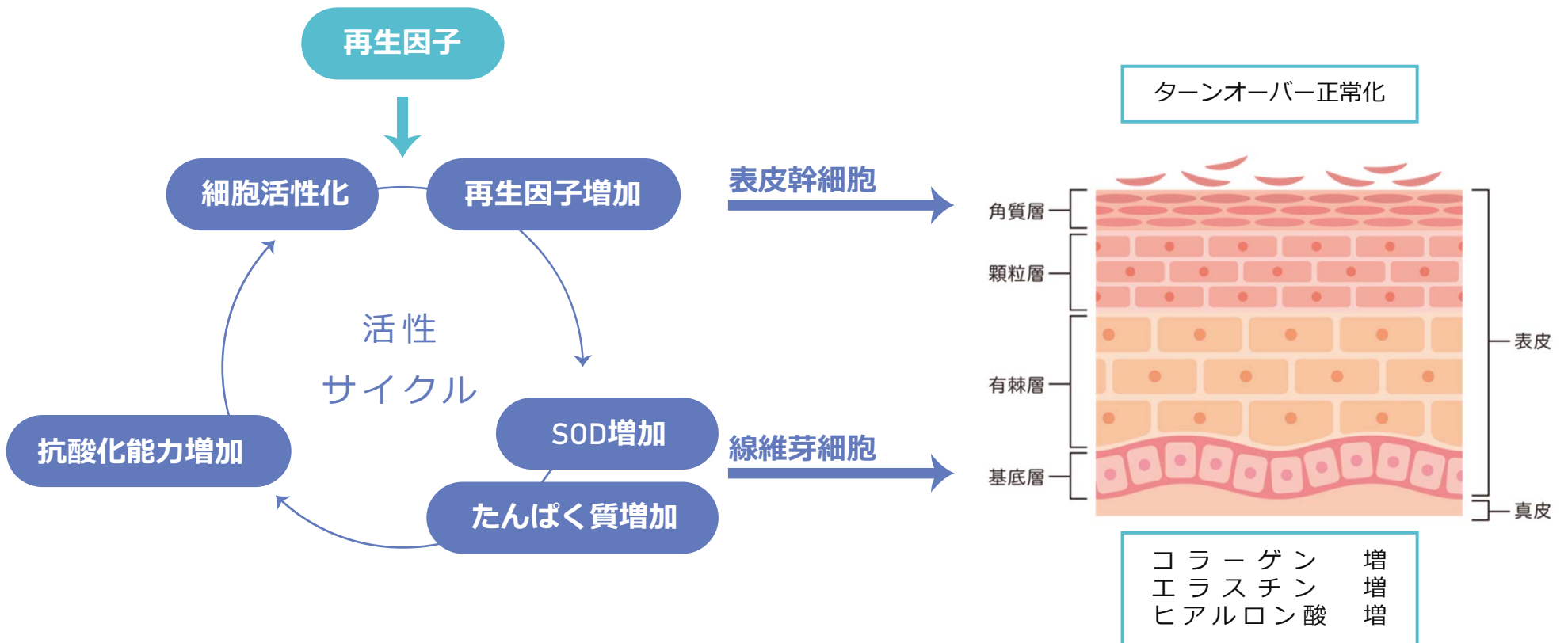
研究の発端は医療分野での活用なので、安全性と有効性は厳しくチェック。高い安全性と有効性を示すことが論文にて多数発表。

## 再生因子（幹細胞培養液）が実現する、アンチエイジング効果

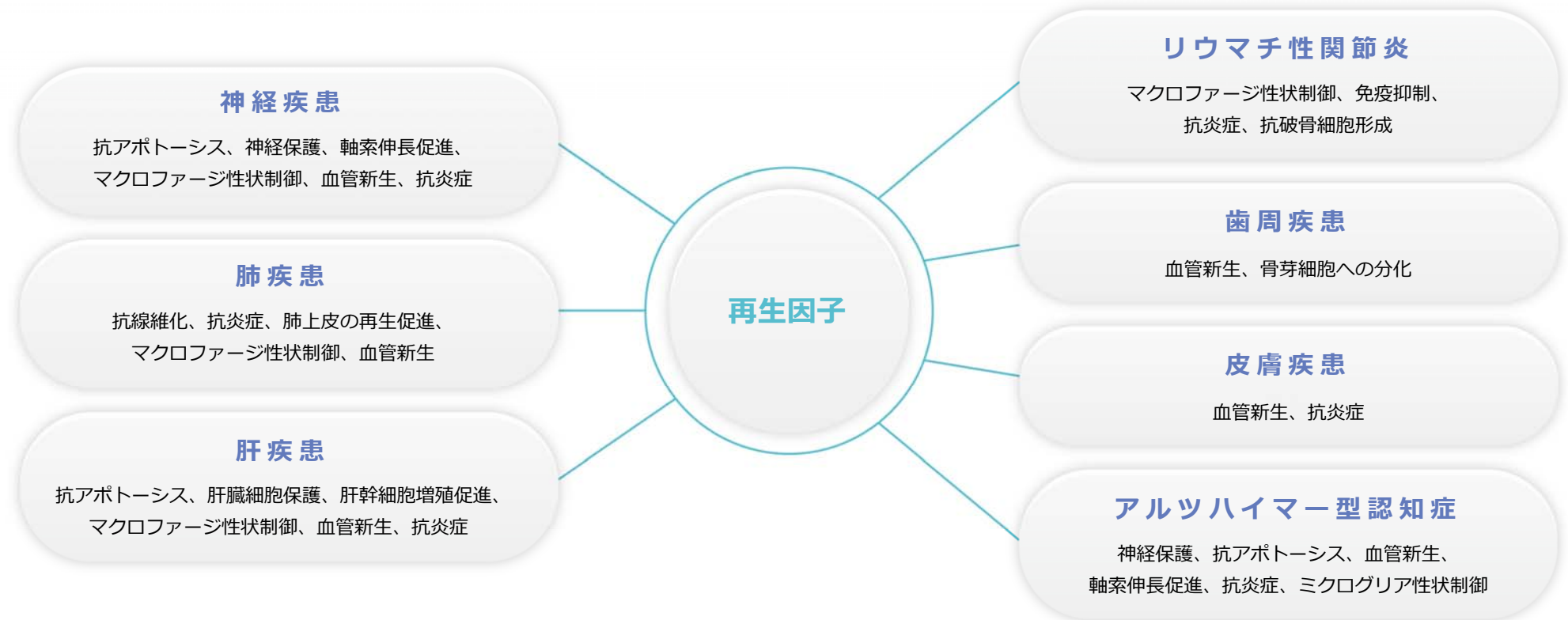
ここではスキンケアを例に、再生因子の働きについて説明します。

従来のスキンケアは、不足したものを補っているにすぎません。今までは「肌のアンチエイジング＝細胞の活性化」を実現できていませんでした。最新の再生医療では、再生因子を用いることで持続的な活性サイクルに入ることが可能となり、細胞の活性化を促すことが可能になっています。

### 再生因子による持続的な活性サイクル



## 対象疾患と再生因子（幹細胞培養液）の効果



## 再生因子治療と幹細胞治療のフローチャート

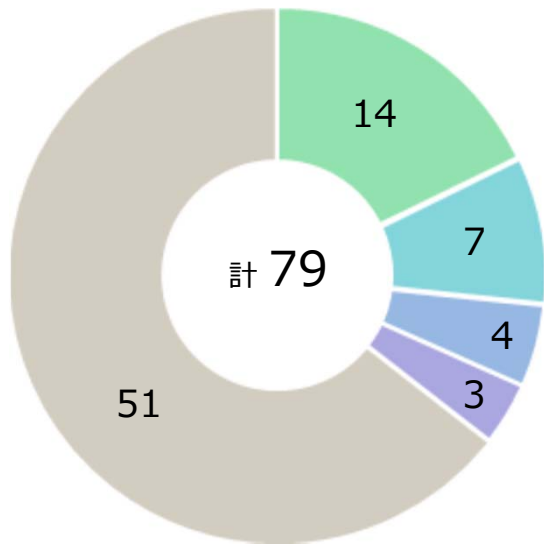




### 乳歯幹細胞再生因子の成分解析

- 274種類のヒト液性因子に対する抗体アレイで解析
- 分子機能既知の28因子を同定

【乳歯幹細胞培養液に含まれる再生因子の機能分類】



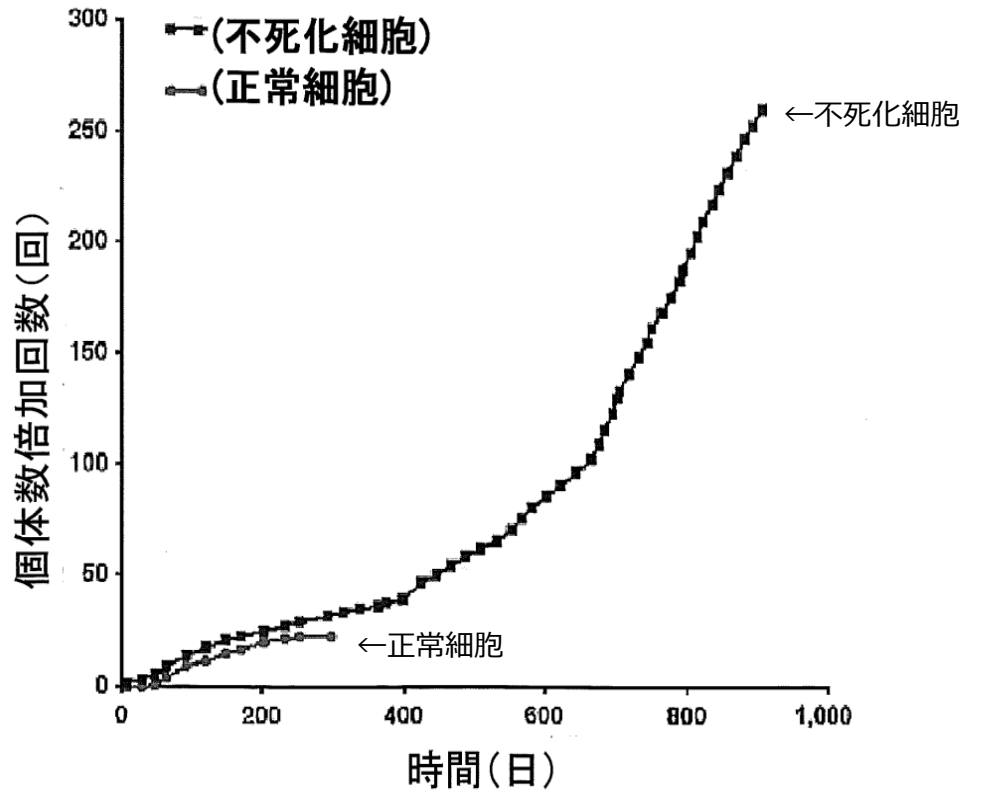
- 細胞保護関連
- 抗炎症作用関連
- 細胞誘導作用関連
- ミクログリア関連因子
- その他

不可欠因子であるものを同定して再生因子規格化の基準とする。

### 不死化細胞の成長曲線

- 従来の幹細胞の培養では1ヶ月でクオリティが低下
- 不死化技術の開発で1ヶ月以上経っても常に一定のクオリティを実現

【不死化細胞と正常細胞の成長曲線】



## 品質管理試験（培養上精）及び毒性試験

試験項目	規格及び試験方法
性状	無色～淡黄色澄明の液体
pH	微アルカリ性を示す
確認試験	ELISA法により、HGF、VEGF、TGF-βを測定するとき陽性を示す
重金属（鉛, Cd, 総水銀）・ヒ素	各2ppm以下（原子吸光光度法）
一般生菌数	SCDLP寒天平板培養法により、陰性を示す
真菌数	BPLP寒天平板培養法により、陰性を示す
ヒトマイコプラズマ否定試験	PCR法により陰性を示す
エンドトキシン試	エンドセーフ法により陰性を示す
ヒトウイルス試験	PCR法により陰性を示す HIV1, HIV2, HCV, HBV, ㊦TVL1&2, Parvovirus B19 EBV, CMV, WNV

### ■ヒト歯髄由来細胞培養上清【急性毒性試験】2013年実施

マウス、各群5匹、投与量20ml/kgを1回静注、対照DMEM。

投与7日後、14日後に観察。剖検所見も含め、2群間に差なし。（ヒトへの投与量は、1回2ml=0.04ml/kg）

### ■ヒト歯髄由来細胞培養上清【反復投与毒性試験 2試験】2013年実施

ビーグル犬、各群3匹4週投与、各群2匹12週投与、1回0.2ml/kg/week、対照DMEM。観察項目＝一般状態、血液/血液生化学、剖検、臓器病理、結果：いずれの検査においても異常は見られなかった。

### ■ その他、遺伝毒性（Ames試験、染色体異常試験）、皮膚感作性（LLNA）でも異常なし。2014年実施