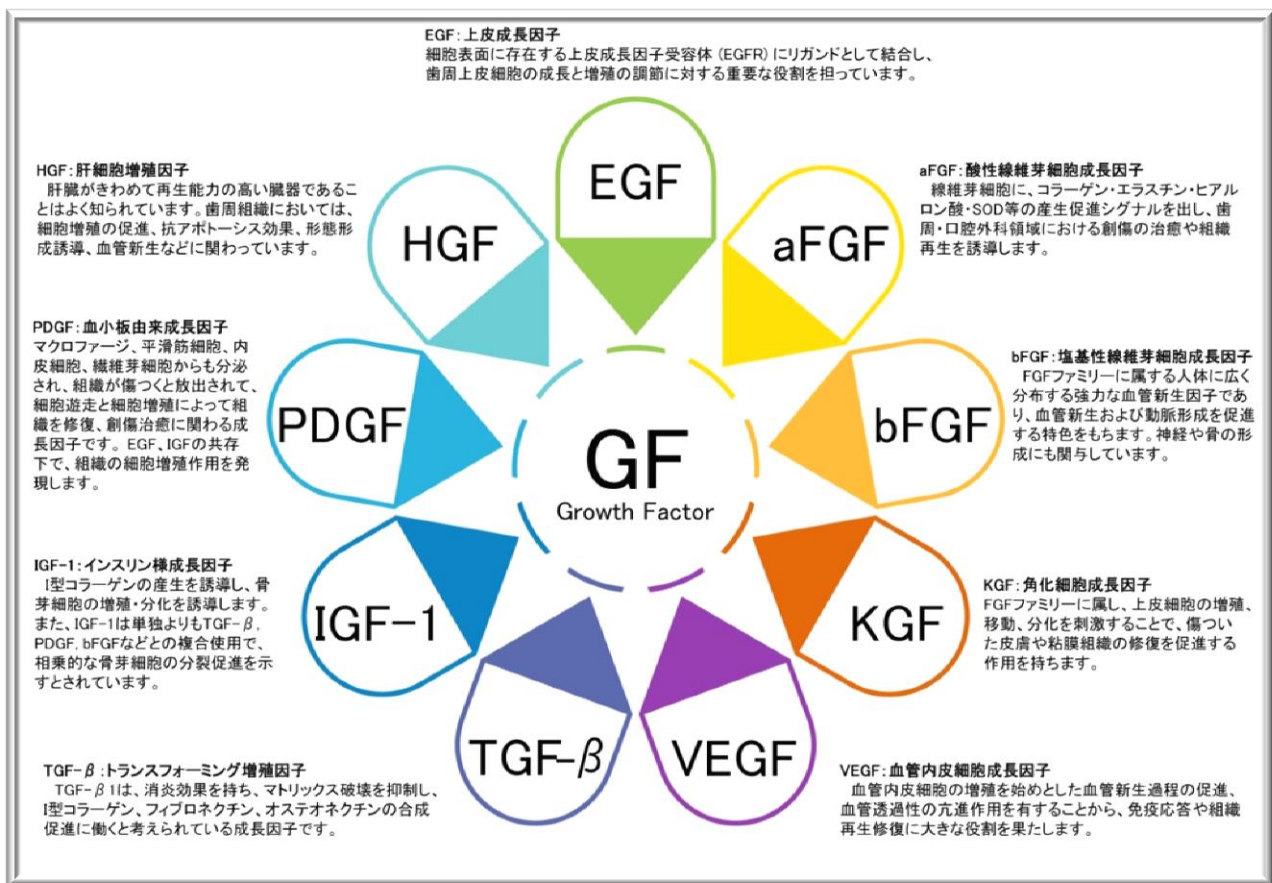


# ヒト幹細胞培養上清を用いた 歯科サイトカイン療法 ～歯周組織再生誘導～



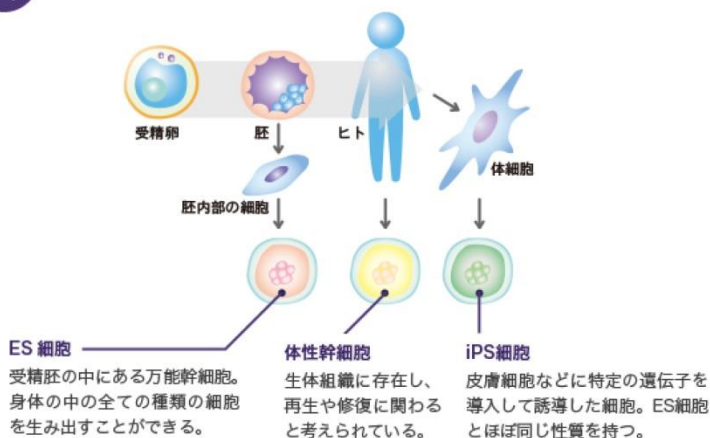
PART  
2

再生医療の鍵を握る“幹細胞”実用化が進む“脂肪幹細胞”

他の細胞に変化する母なる細胞

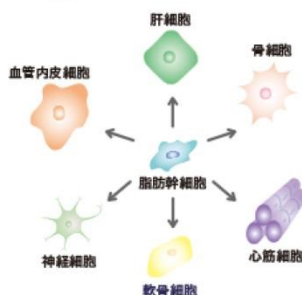
再生医療の鍵を握るといわれるのが「幹細胞」。私たちの体は60兆個の細胞で構成されており、その細胞を生み出す元となる細胞が幹細胞です。体のいたるところに存在して各臓器や血液、皮膚などをつくり出しています。幹細胞には二つの特出した能力があり、一つは、自分と全く同じ細胞を複製することができる能力（自己複製能）で、幹細胞を長期に渡り維持することができるというもの。もう一つは、様々な種類の細胞へ分化する能力（多分化能）で、これにより病気やケガで組織がダメージを受けても幹細胞が新しい細胞を生み出し、その組織は再生すると考えられています。現在、再生医療を見据えた研究が進められている幹細胞は主に三つに分類されます。①受精卵からつくられる幹細胞で、すべての細胞になる能力がある「ES細胞（胚性幹細胞）」、②皮膚など体細胞から取り出した細胞に特定の遺伝子を入れて樹立したもので、ES細胞同様にあらゆる種類の細胞になれる「iPS細胞」、③生体の各組織にあり、特定の細胞に分化する能力を持つ「体性幹細胞」です。

## 幹細胞の種類



ポテンシャルが高い 脂肪幹細胞

## 脂肪幹細胞の分化



脂肪幹細胞は、脂肪組織だけでなく骨や軟骨、心筋細胞、また血管を形づくる細胞に分化する能力も保持しており様々な組織への再生医療の応用が期待されている。

これらの幹細胞の中で、実用化という面で最も進んでいるのが体性幹細胞です。人工的につくられるES細胞やiPS細胞と異なり、体性幹細胞は私たち自身の体内で実際に働いています。例えば、赤血球や白血球・血小板など血液の細胞をつくる「造血幹細胞」、神経細胞をつくる「神経幹細胞」、骨・軟骨・脂肪・神経など様々な組織をつくることができるとされている「間葉系幹細胞」などがそれです。

従来、体性幹細胞の一つ、間葉系幹細胞の中の骨髄由来間葉系幹細胞（以下、骨髄幹細胞）の研究が最も多くなされてきましたが、2001年に脂肪組織中から間葉系幹細胞が発見されると、骨髄幹細胞の100～1000倍もの幹細胞を比較的容易に確保できること、また、骨髄幹細胞が持つ、骨・脂肪・軟骨等へ分化する能力も併せ持っていることなどが証明され、現在は脂肪幹細胞による研究が多く行われています。脂肪幹細胞の主な働きには、創傷治癒・分化・免疫調節・新生血管形成などが挙げられ、すでに糖尿病や心筋梗塞・脳梗塞・肝機能障害・アレルギー疾患など、様々な病気に対する治療への適用が試みられており、脂肪幹細胞は、様々な疾患治療への応用が期待されています。





# 細胞加工物：再生医療法の規制 上清：再生医療法の規制外



厚生労働省医政局研究開発振興課 事務連絡(平成26年11月21日)の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律等に関するQ&Aについて」のQ2から、サイトカインセラピー(療法)では、細胞加工物を投与しているわけではないので、法律による届け出義務からは除外されます。

# 既存の設備・技術にプラスオンするだけで導入可能な新技術

-歯周組織の再生誘導法をお探しの先生方のために-

\*テルプラグやスポンゼルに適量をドレッシングして抜歯窩に挿入することによって歯槽骨の再生誘導を行う。



\*人工骨と混和して一塊にさせて局所に適用し、GBRやサイナスリフトでの骨誘導を行う。

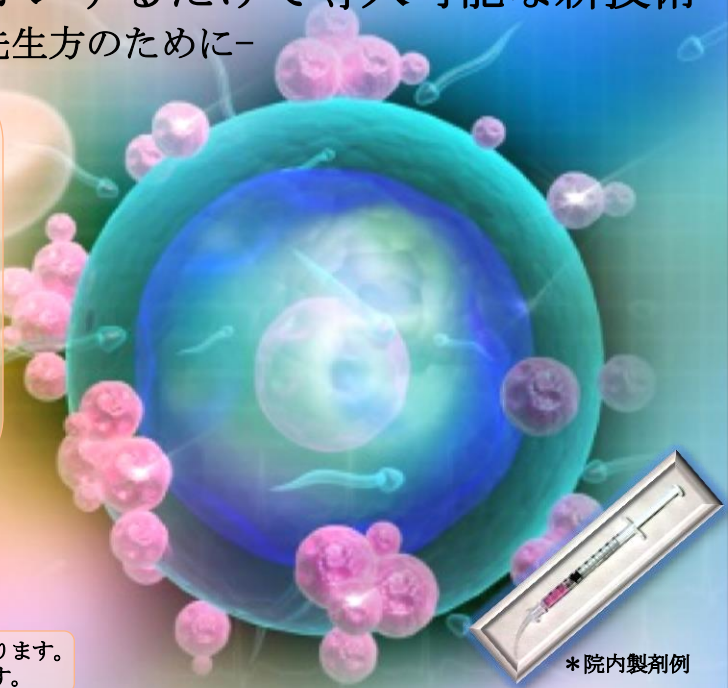


\*歯周治療時に歯周ポケット内に挿入。消炎と共に歯槽骨と歯肉の再生誘導や退縮予防を行う。

## 【価格と原価コスト】

- \*1パイアル10,800円
- \*1パイアルで10名様以上分の製剤ができます。
- \*平均的には、1回あたり数百円の原価で施術可能です。

- \*歯科では(社)日本美容歯科医療協会が専属取扱を致しております。
- \*細胞加工物ではないため再生医療法における届け出は不要です。



\*院内製剤例

# [Oral Stem Gel 原末]

## ヒト幹細胞培養液上清フリーズドライ原末

ご購入等⇒



### EGF: 上皮成長因子

細胞表面に存在する上皮成長因子受容体 (EGFR) にリガンドとして結合し、歯周上皮細胞の成長と増殖の調節に対する重要な役割を担っています。

### HGF: 肝細胞増殖因子

肝臓がきわめて再生能力の高い臓器であることはよく知られています。歯周組織においては、細胞増殖の促進、抗アポトーシス効果、形態形成誘導、血管新生などに関わっています。

### PDGF: 血小板由来成長因子

マクロファージ、平滑筋細胞、上皮細胞、繊維芽細胞からも分泌され、組織が傷つくと放出されて、細胞遊走と細胞増殖によって組織を修復、創傷治癒に関わる成長因子です。EGF、IGFの共存下で、組織の細胞増殖作用を発現します。

### IGF-1: インスリン様成長因子

I型コラーゲンの産生を誘導し、骨芽細胞の増殖・分化を誘導します。また、IGF-1は単独よりもTGF-β、PDGF、bFGFなどの複合使用で、相乗的な骨芽細胞の分裂促進を示すとされています。

### TGF-β: トランスフォーミング増殖因子

TGF-βは、消炎効果を持ち、マトリックス破壊を抑制し、I型コラーゲン、フィブロネクチン、オステオネクチンの合成促進に働くと考えられている成長因子です。

EGF

HGF

aFGF

PDGF

GF  
Growth Factor

bFGF

IGF-1

KGF

TGF-β

VEGF

### aFGF: 酸性繊維芽細胞成長因子

繊維芽細胞に、コラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸・SOD等の産生促進シグナルを出し、歯周・口腔外科領域における創傷の治癒や組織再生を誘導します。

### bFGF: 塩基性繊維芽細胞成長因子

FGFファミリーに属する人体に広く分布する強力な血管新生因子であり、血管新生および動脈形成を促進する特色をもちます。神経や骨の形成にも関与しています。

### KGF: 角化細胞成長因子

FGFファミリーに属し、上皮細胞の増殖、移動、分化を刺激することで、傷ついた皮膚や粘膜組織の修復を促進する作用を持ちます。

### VEGF: 血管内皮細胞成長因子

血管内皮細胞の増殖を始めとした血管新生過程の促進、血管透過性の亢進作用を有することから、免疫応答や組織再生修復に大きな役割を果たします。



# [Oral Stem Gel 原末]

## ヒト幹細胞培養液上清フリーズドライ原末



一般社団法人 日本臨床再生医療学会:監修  
一般社団法人 日本美容歯科医療協会:歯科専売



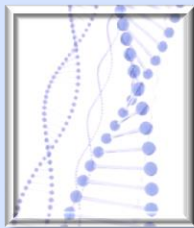
日本臨床再生医療学会の細胞培養施設CPC ( Cell Processing Center ) では、医師や医学博士など専門知識と細胞培養技術者が在籍し、徹底した管理の下で再生医療現場からのご要望に対して、細胞を提供しております。

また、施設内は細胞を培養するために必要な清浄度が保たれているクリーンルームを有しております。キーマテリアルの原材料である、「ヒト脂肪由来幹細胞培養液」はこのCPCで作られ「INCI名」も取得をしております(薬機法上、医薬品ではなくあえて化粧品原材料として登録しております)。



幹細胞培養液とは、幹細胞を培養するときに分泌する成分のことです。この成分には数百種類のタンパク質が含まれており、成長因子(Growth Factor)と呼ばれる細胞活性のカギとなる情報伝達物質が豊富に含まれています。一般的な細胞は培養時にこれほど多くの成分を分泌しないので、これは幹細胞特有の機能と言えます。

幹細胞培養液には、幹細胞自体は一切入っていないので、倫理的な問題や遺伝子の問題はありません。この成分こそ世界で注目を集めている再生誘導成分といえるでしょう。



### 全能性(受精卵)

どんな種類の細胞にもなれる能力を「全能性」といい、この能力を持っているのは、受精直後から約2週間の受精卵だけです。いわば生命の源です。受精卵は生命体をつくりだす全ての細胞になることができます。

### 万能性(ES細胞)

受精卵は、2週間を過ぎて増殖・分化が進むと、胎児になる部分とそれ以外の器官になる部分に分かれます。このうち、胎児になる部分のことを「ES細胞」といい、このES細胞は、私達の身体を構成する全ての細胞になれる「万能性」をもっています。

### 多能性(成体幹細胞)

ES細胞は、胎児になるにしたがって消滅し、特定の系列の細胞にだけ分化可能な「多能性」という能力を持った成体幹細胞に変化します。この成体幹細胞は、私達の身体の様々な箇所存在し、例えば、赤血球や白血球、血小板など、血液の細胞になれる「造血幹細胞」、神経の細胞になれる「神経幹細胞」、皮膚や骨、脂肪細胞などになる「間葉系幹細胞」などがあります。

成長因子の作用が細胞活性のカギ。  
情報伝達物質としてDNAに作用します。



・フリーズドライ粉末を至適濃度に溶媒で希釈し、適切な器具を用いて使用します。

\* テルプラグやスポンゼルに適量をドレッシングし、抜歯窩に挿入(歯槽骨再生)。

\* 人工骨と混和して、一塊にさせたのちに局所に適用(GBRやサイナスリフト)。

\* 歯周治療時に、歯周ポケット内に挿入(消炎・歯槽骨と歯肉の再生誘導)。

溶媒	濃度
2ml	100%
2.5ml	80%
5ml	40%
10ml	20%
20ml	10%
50ml	4%
100ml	2%

1バイアル10,800円 (患者1名あたりの原価:1,080円以下)

\* 一般社団法人 日本美容歯科医療協会主催「組織再生誘導のための口腔ヒアルロン酸セミナー」を受講された先生方のみお取り扱い致します。  
\* 初回おためし購入はどなたでもしていただけます。

### 【導入時受講セミナー】

オンラインお申込み

日本美容歯科医療協会

検索



### 【製造監修】

一般社団法人 日本臨床再生医療学会

### 【産学連携】

横浜市立大学 生命ナノシステム研究科長寿科学研究室

### 【培養細胞】

ヒト脂肪由来幹細胞

### 【培養条件】

4週間培養後培養液上清をフリーズドライ

### 【再現条件】

2mlの溶媒で溶解した際にフリーズドライ前の原液と同濃度

# [Oral Stem Gel 原末]

## ヒト幹細胞培養液上清フリーズドライ原末使用例



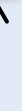
### 【準備物】

- ・オーラルステムジェル原末(フリーズドライで滅菌封入)
- ・関節注射用ヒアルロン酸(例:ヒアロス等)2.5mlを1本
- ・非滅菌でもよければ、医療用ではなく化粧品用のヒアルロン酸原液も使用できます。
- ・テルモ25G注射針、テルモシリンジ(ツベルクリン用)
- ・あとで施術の際にシリンジの先端にチップをつけます。

コスメ用ヒアルロン酸原液



ニシカスピリオ  
歯科材料店で購入



- ・チップはアマゾン等でも購入可能(ディスプレイパーチップ)。
- ・オートクレーブ可能な製品です。
- ・防腐剤を1番で2滴ほど入れれば、冷蔵で1か月保存可能です。  
(例:1,2-ヘキササングジオール)
- ・コスメ原料用ヒアルロン酸にはフェノキシエタノールが防腐剤として入っています。
- ・シリンジに分注した製剤は必ず使い捨ててください。  
(純粋な培養液ですので絶対に使いまわしはしないで下さい)



1. ヒアルロン酸2.5mlを注入
2. 逆さにして何回か出し入れして溶解  
(気泡をあまり入れないように注意)

- ・無駄を省くには、3番の2.5mlだけでなく、0.1mlに分注したものを作っておくのも一つの手です。また、青い瓶のまま冷蔵保存しておき、使用の都度分注して使っていただいても結構です。



### 【分注の参照】

- \*ペリオクリンの容量が0.5mlです。
- \*したがって、通常は0.25mlに分注すれば十分使用できます。
- \*1か所だけの投与の際は、0.1mlでも十分に使用できます。
- \*テルプラグ等ドレッシングする際は0.1ml程度で十分です。
- \*人工骨と混和する際は、0.1ml~0.25ml程度で稠度を決めます。
- \*歯周ポケット内に使用する場合は、余剰分はふき取ります。
- \*術後30分程度はうがいを避けてください。
- \*縫合してある場合はうがいしても大丈夫です。
- \*パックで覆うまでしなくても大丈夫です。
- \*2.5mlの希釈で、オリジナル培養液の80%濃度になります。
- \*元々細胞培養液ですので、100%で使用したとしても細胞への為害作用はありません。

3. 0.25mlずつ分注(計10本)  
使用の都度吸い出しもOKです
4. キャップをして冷蔵庫に保存(1週間以内)
5. シリンジチップを付けて施術



# [Oral Stem Gel 原末]

## 薬機法の関係上先生の方でご準備いただきたいもの

### 1. Oral Stem Gel を製剤するための溶媒。

関節注射用のヒアルロン酸をご用意くださいませ。例としては、ヒアロス（1本600円程度、10本入りで1箱です。1本から10回以上分製剤できますので、1回あたりの部分原価は60円以下となります）。非滅菌でもよろしければ（歯周ポケット等）コスメ用ヒアルロン酸原液も使用可能です。注射薬の防腐剤としても使用されているフェノキシエタノールのみ添加された商品を弊協会の通販で扱っております。

\*通常の薬剤問屋から入手できますが、困難な場合には、コスメ用原液で代用できます。

\*純粋無添加の培地を使っていますので、防腐剤が入っておりません。製剤後は冷蔵保存で1週間～2週間で使用してください。保存が必要な場合は、ヘキササンジオール10ml（これもアマゾンで買えます）を、2滴ほど滅菌したダッペングラスの小さいほうのくぼみにたらし、一旦ヒアロスのシリンジで吸った後、原末のバイアルに注入してください。これで冷蔵で1か月くらい保存が可能です。コスメ用原液の場合はすでに防腐剤が入っていますので、別途添加しなくても大丈夫です。

### 2. 器具類

- (1) テルモツベルクリン用シリンジ
- (2) テルモ25G注射針
- (3) シリンジチップ（施術時に使うペリオクリンの先端部分のようなチップです）

コスメ用ヒアルロン酸原液⇒



\*シリンジチップは、歯科材料（ニシカ：スピン ペリオ）でも売っていますが、アマゾンのネットショップでもオートクレーブ可能なものがあります。ディスポーパーチップR-100で検索できます。



1, 2- ヘキササンジオール⇒



シリンジチップ



\*お手数をおかけしますが、自家製剤することによって、1回20,000円ほどかかっていた従来の○ムド○インや、○グロスといった製品と比較して、2ヶタ安い原価で、組織再生誘導をご提供することが可能になります。なお、分注の際には0.25mlのこだわる必要はありません。局所投与や、ドレッシングは0.1mlあれば足りるので、適宜少なめの分注シリンジを作り、少しでも無駄を省いて原価を安く調整することが可能です。一度口腔内に触れたものを冷蔵保存して再使用するのとは避けてください。

\*裏技：チップ内に停留している分は、一旦チップとシリンジを外して、シリンジに空気を入れて、再び接続して空気で押し出せば無駄なく使えます。





閲覧する

発行機関について

最新巻号

J-STAGE トップ &gt; 資料トップ &gt; 書籍事項

第54回秋季日本歯周病学会学術大会

セッションID: P-80

会議

記事言語:

Japanese ▾

◀ 前の記事 | 次の記事 ▶

Doi <http://doi.org/10.14833/amjsp.2011f.0.101.0>

一般演題ポスター

主催: 特定非営利活動法人 日本歯周病学会

**幹細胞培養上清由来成長因子を用いた新規骨・歯周組織再生療法**\*犬飼 文晴<sup>1)</sup>, 片桐 渉<sup>1)</sup>, 吉見 涼子<sup>1)</sup>, 大杉 将嗣<sup>1)</sup>, 河合 孝真<sup>1)</sup>, 日比 英晴<sup>1)</sup>, 上田 実<sup>1)</sup>

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学講座 顎顔面外科学

公開日 2011/09/13

キーワード: 骨髄由来間葉系幹細胞, 培養上清, 歯周組織再生

本文PDFプレビュー ▲

**幹細胞培養上清由来成長因子を用いた新規骨・歯周組織再生療法**

犬飼文晴

キーワード: 骨髄由来間葉系幹細胞, 培養上清, 歯周組織再生

【目的】歯周病等により失われた歯槽骨・歯周組織の再生には従来よりGTR法など外科的な処置が行われてきた。欠損部に対して、自家骨移植や骨伝導能を有する補填材(β-TCP、HA等)、あるいはエムドゲインなどが使用されてきた。近年ではBMP-2、PDGF等の成長因子が足場とともに用いられ、骨・歯周組織再生の新たな治療法として注目されている。細胞移植として骨髄由来間葉系幹細胞(hMSCs)や骨膜シートなどが臨床研究段階に入っているが、コストや設備の問題など、現時点では施設限定的な治療と言わざるを得ない。われわれは幹細胞のパラクライン効果に着目し、幹細胞培養上清中に含まれる成長因子が内在幹細胞を局所に動員し組織再生を行う、新たなコンセプトの骨・歯周組織再生療法の開発に向け検討を行った。

【材料および方法】hMSCs培養上清(MSC-CM)のイヌMSCs(dMSCs)への影響について、増殖能をBrdU、遊走能をMigration assayにて検討した。また培養上清中のサイトカインをELISA法にて検索した。さらにはイヌ歯周組織1壁性骨欠損モデルを用い、MSC-CMの移植効果について、臨床的および組織学的評価を行った。

【結果および考察】MSC-CMはdMSCsの増殖・遊走を促進し、VEGF、IGF-1等のサイトカインを含有していた。イヌ1壁性骨欠損においては、MSC-CM移植群は有意に高い歯周組織再生を示した。以上のことより、MSC-CMの移植は内在性幹細胞を動員するという新たなコンセプトを有する骨・歯周組織再生法となりうることを示唆された。



閲覧する

発行機関について

最新巻号

J-STAGE トップ &gt; 資料トップ &gt; 雑誌事項

日本臨床免疫学会会誌

Vol. 39 (2016) No. 4 第44回日本臨床免疫学会総会抄録集 p. 353b

ジャーナル

記事言語

Japanese

[◀ 前の記事](#) | [次の記事 ▶](#)

http://doi.org/10.2177/jsci.39.353b

ワークショップ

## WS4-2 ヒト歯髄幹細胞無血清培養上清を用いた関節炎モデルマウスにおける治療効果の検討

山本 朝仁<sup>1)</sup>, 石川 純<sup>1)</sup>

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 頤頤部・感覚器外科学講座 顎顔面外科学/咀嚼障害制御学

J-STAGE公開日 2016/09/03

本文PDF [531K]

抄録

関節リウマチ(RA)は多発性関節炎を主徴とする原因不明の炎症性自己免疫疾患である。近年、生物学的製剤の登場によりRAの治療成績は劇的に改善したが、2~3割のRA患者では治療の奏功が認められない。我々はヒト歯髄幹細胞無血清培養上清(SHED-CM)に着目し、これまでにSHED-CMに含まれるケモカインMCP-1と分泌型レクチンSiglec-9が抗炎症性M2マクロファージ(mΦ)を誘導することを報告してきた。本研究では、関節炎モデルマウスに対するSHED-CMの治療効果の検討とそのメカニズムの解析を目的とした。抗Ⅱ型コラーゲン抗体を用いた関節炎モデルマウス(CAIA)にSHED-CMを関節炎発症後に単回経静脈的に投与した。SHED-CM投与群では対照群と比較して、関節炎スコア、組織破壊の程度が有意に改善した。定量的PCRで炎症性M1mΦマーカーの低下、抗炎症性M2mΦマーカーの上昇を認めた。また、SHED-CMから分泌型Siglec-9のみを除去したd-SHED-CM投与群では、SHED-CM投与でみられた関節炎スコアや組織破壊の改善効果が減弱していた。SHED-CMには様々なパラクライン因子が含まれていることがわかっており、RAに対して多面的に治療効果を示すと考えられるが、本研究結果から、その治療メカニズムには抗炎症性M2mΦの誘導が中心的な役割を果たしていることが示唆された。

本文PDF [531K]



P-2-57

歯髄・骨髄・脂肪由来幹細胞の培養上清移植による歯髄再生  
Pulp regeneration after transplantation of conditioned medium of porcine  
pulp, bone marrow and adipose

○石坂亮, 林勇輝, 庵原耕一郎\*, 村上真史\*, 中島美砂子\*, 福田理  
Ryo Ishizaka, Yuki Hayashi, Koichiro Iohara\*, Masashi Murakami\*,  
Misako Nakashima\*, Osamu Fukuta

愛院大・歯・小児歯,

\*国立長寿医療研究センター・歯科口腔先進医療開発センター・再生歯科医療研究部

Aichi-Gakuin Univ. Dept. Pediatric Dent. and Department of Dental Regenerative Medicine, Center  
of Advanced Medicine for Dental Oral Diseases, National Center for Geriatrics and Gerontology,  
Research Institute

【目的】

我々はこれまで、マウス異所性歯根移植モデルにおいて、歯髄由来の幹細胞のみならず、骨髄・脂肪由来の幹細胞でも量的に差はあるが質的には同様の歯髄が再生されることを明らかにした。

本研究では歯髄・骨髄・脂肪幹細胞の trophic factor が多く含まれる培養上清を用いて、異所性歯根移植において幹細胞移植と同様に歯髄が再生されるか検討した。

【材料と方法】

1. 上清の作製：ブタ歯髄・骨髄・脂肪 CD31<sup>+</sup>SP細胞を無血清下で24時間培養した後、培養上清を回収し3,000カットのフィルターにて遠心濃縮。

2. 再生に関与する細胞の特定：PCNA染色

3. 上清の作用：2で特定した細胞へ各培養上清5μg/mlを添加。

1) 増殖促進作用解析：Tetra Color ONE®

2) 遊走促進作用解析：TAXIScan-FL

3) 抗apoptosis作用解析：flow cytometry

4) 免疫抑制能：MLR Assay

5) 分化誘導作用解析：

①血管内皮細胞：VE-cadherin染色

②血管形成能：マトリゲル上培養

③神経細胞：神経芽腫細胞の神経突起伸長の測定

4. 上清による再生歯髄様組織解析：歯根内に1の上清および歯髄CD31<sup>+</sup>SP細胞を注入し、異所性移植後28日で解析

1) 歯髄再生量：HE染色 2) 細胞密度：HE染色

3) 血管新生密度：RECA1染色 4) 再生象牙質：HE染色 ※ n=4にて統計学的解析

4) 象牙芽細胞：ISH(DSPP)

5) 再生組織が歯髄であることの証明：

ISH (TRH-DE)、western blotting (TRH-DE)

Real-time RT-PCR (Syndecan3, TRH-DE)

【結果】

上清の作用解析において、増殖能に差は認められなかったが、遊走促進・抗apoptosis・免疫抑制・血管および神経細胞への分化促進作用は歯髄が骨髄および脂肪よりも有意差が高かった。再生歯髄様組織を解析すると再生量・細胞密度・血管新生密度・再生象牙質質量全てにおいて細胞、歯髄上清、骨髄上清、脂肪上清の順に低くなっていた。また、象牙芽細胞の並列、細管内への突起伸長が観察され、in situ hybridizationにより象牙質マーカーの発現が確認された。Real time RT-PCR, ISH, western blottingにより歯髄マーカーの発現に差は認められなかった。

【考察】

幹細胞上清を移植した場合、幹細胞移植と比べて量的な差はあるが、質的には差のない歯髄が再生できることが明らかとなった。骨髄・脂肪幹細胞上清は歯髄幹細胞上清と比べて再生量が有意に少なく、その量的な差は、遊走促進・抗apoptosis・免疫抑制・血管および神経細胞への分化促進作用によって生じている可能性が示唆された。

【文献】

1) Iohara K, et al. A novel stem cell source for vasculogenesis in ischemia: subfraction of side population cells from dental pulp. Stem Cells 2008;26:2408-18.

顎関節症に対するヒアルロン酸ナトリウムの顎関節腔内注入療法の効果について  
 ——特にアラキドン酸代謝産物の消長からみて——

松尾和香・小林 恒・鈴木 貢

**The effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate  
 on temporomandibular joint arthrosis**

——With special reference to arachidonic acid metabolites in synovial  
 fluid of patients with temporomandibular joint arthrosis——

Waka MATSUO・Wataru KOBAYASHI・Mitsugu SUZUKI

**Abstract:** We investigated arachidonic acid (AA) metabolites in synovial fluid of 18 patients with temporomandibular joint (TMJ) arthrosis. AA metabolites were separated and quantified by high performance liquid chromatography (HPLC).

Among 18 patients, 15 were treated by injections of sodium hyaluronate (SH) into the superior joint compartment of the TMJ. We assessed the effect of treatment clinical symptoms and the generation of AA metabolites.

In addition, we measured the leukotrienes (LTs) produced by polymorphonuclear leukocytes (PMNs) obtained from peripheral blood and studied the effect of SH.

The following results were obtained:

1. Clinical symptoms of TMJ arthrosis improved after intra-articular injections of SH.
2. As clinical symptoms improved, AA metabolites decreased.
3. SH tended to inhibit the generation of LTs produced by stimulated PMNs.
4. This study suggests that TMJ arthrosis is associated with inflammation.

**Key words:** temporomandibular joint arthrosis (顎関節症), intra-articular injection (顎関節腔内注入療法), sodium hyaluronate (ヒアルロン酸ナトリウム), arachidonic acid metabolites (アラキドン酸代謝産物)

緒 言

生体内で生成されるアラキドン酸 (AA) 代謝産物は多彩な生理作用をもち、炎症と深い関わりがあることが知られている。これまで口腔外科領域では、顎関節の滑液に関してグルコサミノグリカンの分析や、ヒアルロン酸ナトリウムについての報告は散見されるものの<sup>1-3)</sup>、AA 代謝産物の分析は Quinn と Bazan<sup>4)</sup>が、radioimmuno-

assay (RIA) を用いて顎関節症患者滑液からプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) とロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) を検出した報告があるのみで、その他の AA 代謝産物全般について分析した報告はされていない。

今回著者らは、顎関節症患者の滑液の AA 代謝産物について PG 分析高速液体クロマトグラフィー (HPLC) システムを用いて定性定量を行い、ロイコトリエン類 (LTs)、プロスタグランジン類 (PGs) を検出測定した。さらにヒアルロン酸ナトリウム (アルツ®) による顎関節腔内注入療法を行い、その際、採取された滑液を同様に分析し、その推移を検討した。またヒアルロン酸ナトリウムの LTs 産生に対する影響を分析した。その結果、ヒアルロン酸ナトリウムによる顎関節腔内注入療法により症状の改善を認め、さらに顎関節滑液中の PGs, LTs が減少したことから、顎関節症の病態に PGs, LTs が深

弘前大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任：鈴木 貢)

Department of Dentistry and Oral Surgery, Hiro-saki University School of Medicine (Chief: Prof. Mitsugu Suzuki)

受付日：平成 4 年 11 月 20 日



**\*2 ラット抜歯窩創傷治癒過程にヒアルロン酸溶液が及ぼす影響**

○村田 好範・岡崎 定司\*・小正 裕\* (大阪歯大・大学院・高齢者歯科, \*大阪歯大・高齢者歯科)

最近, 高齢者によくみられる口腔乾燥症の治療に, 保湿効果の高いヒアルロン酸水溶液を用いる方法がある。これは洗口剤として用いるが, 症状改善に効果があるという報告もあり注目が集まっている。これまでにヒアルロン酸は, 個体発生・組織の恒常性の維持, さらには炎症反応や創傷・骨欠損の治癒過程においてきわめて重要な役割を演じる生体物質であることが明らかにされてきた。そこで演者は, 外来性のヒアルロン酸を抜歯窩に局所投与することによって, ヒアルロン酸が抜歯窩治癒過程に及ぼす影響について組織学的に調査を行った。

実験動物には, 5週齢のWistar系雄性ラット48匹を用いた。48匹中24匹をヒアルロン酸溶液塗布群(実験群), 残る24匹を蒸留水塗布群(対照群)とした。実験動物を搬入し, 1週間の予備飼育を行って以下の実験を行った。全身麻酔下にて実験動物の下顎両側第一臼歯を抜歯し, 抜歯直後より1日2回, 朝夕に抜歯窩にヒアルロン酸溶液を塗布した。対照群には蒸留水だけを塗布した。実験開始より3, 7, 12日後に実験動物を安楽死させ, 実験部の組織を採取し, 脱灰後連続凍結切片を作製。ヘマトキシリン・エオジン重染色を施し, 光学顕微鏡にて組織学的観察を行い, さらに上皮層を中心に抽出し画像解析を行った。

3日群では上皮の再生は両群ともにほとんど認められなかった。歯槽骨部において, 実験群ではかろうじて血餅の吸収が認められ, 幼弱な血管結合組織の増生がみられる段階になっていたが, 対照群では, まだ明らかに血餅の残存が認められた。7日群の実験群では抜歯窩は閉鎖され, 抜歯窩全体に新生骨の形成が認められた。対照群では抜歯窩の血餅は吸収され肉芽組織となり, 根尖側に新生骨の形成が認められた。12日群の対照群では上皮の基底細胞層から固有層への突出はゆるやかであったが, 実験群では対照群に比べ明らかにその突出ははげしく棘状であった。画像解析の結果からも, 実験群の上皮層は対照群に比べて面積で約2倍大きく, 周囲長で約1.5倍長くなっており, さらに上皮層の突出は実験群のほうが大きく細長くなっていた。固有層部では, 対照群では深部にやや炎症性の細胞がみられ, まだ幼弱な肉芽が多いのに対して, 実験群ではさらに修復が進んでいる像が観察された。歯槽骨部では両群とも新生骨で満たされていたが, 実験群はさらに既存骨との境界がやや不明瞭になっていた。

ヒアルロン酸の生物学的作用のなかでも, 血管新生の促進作用は血管内皮細胞に対する直接的作用であることが明らかにされており, ヒアルロン酸投与によって生じる血管新生と増殖が, 上皮層や固有層および新生骨の形成においても促進的に作用したと考えられる。以上のことから, 外来性のヒアルロン酸を抜歯窩に投与することは, その治癒を阻害するのではなく, むしろ促進する可能性があることが示唆された。

**Effect of hyaluronic acid on the healing process in rat tooth extraction sockets**

Yoshinori Murata, Joji Okazaki\* and Yutaka Komasa\* (Graduate Sch. Dentistry (Dept. Geriatric Dentistry) and \*Dept. Geriatric Dentistry, Osaka Dental Univ.)

We investigated the effect of hyaluronic acid on the healing process in rat tooth extraction sockets. In the experimental group, hyaluronic acid was placed in the socket after extraction of the mandibular first molar. Distilled water was applied in the control group. At 3, 7, and 12 days after extraction, the rats were euthanized and perfused with 10% formalin. Histological slide specimens were then decalcified and stained with hematoxylin-eosin. Twelve days after extraction, the border between the basal cell layer of the epithelium and the lamina propria in the experimental group was more irregular than that of the control group. We concluded that application of hyaluronic acid promoted the healing process in tooth extraction sockets.

# 既存の設備・技術にプラスオンするだけで導入可能な新技術

-歯周組織の再生誘導法をお探しの先生方のために-

\*テルプラグやスポンゼルに適量をドレッシングして抜歯窩に挿入することによって歯槽骨の再生誘導を行う。



\*人工骨と混和して一塊にさせて局所に適用し、GBRやサイナスリフトでの骨誘導を行う。

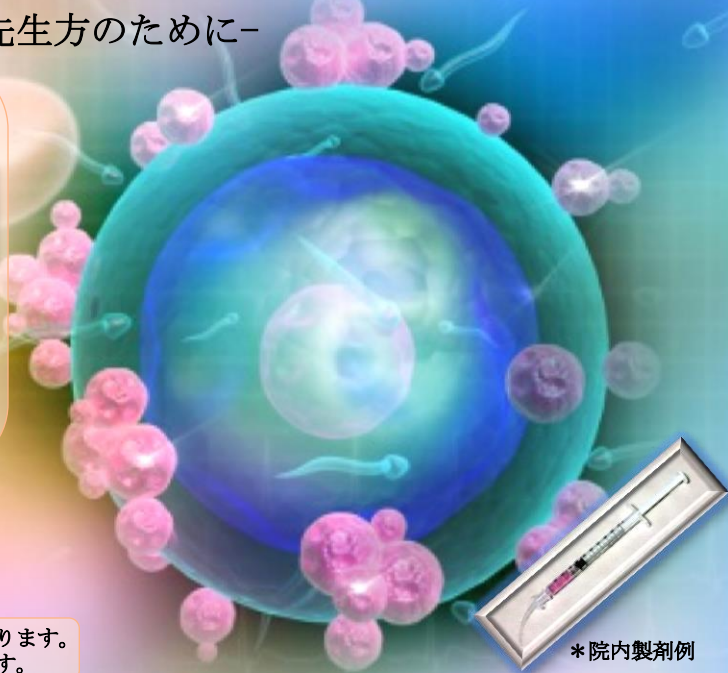


\*歯周治療時に歯周ポケット内に挿入。消炎と共に歯槽骨と歯肉の再生誘導や退縮予防を行う。

## 【価格と原価コスト】

- \*1パイアル10,800円
- \*1パイアルで10名様以上分の製剤ができます。
- \*平均的には、1回あたり数百円の原価で施術可能です。

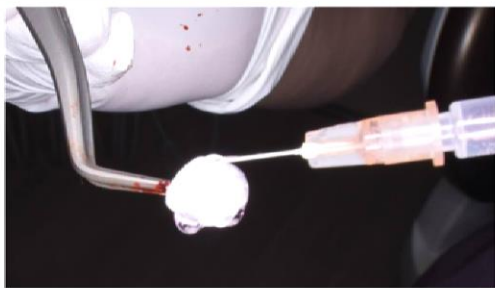
- \*歯科では(社)日本美容歯科医療協会が専属取扱を致しております。
- \*細胞加工物ではないため再生医療法における届け出は不要です。



\*院内製剤例

# [Oral Stem Gel 原末]

## 無料説明会とご購入のご案内



院内調剤したオーラルステムジェルを填入用材料にドレッシング。

### 【裏技】

- \*創部が小さく、血餅ができていない場合は、血餅の底部にオーラルステムジェルを0.05~0.1ml程度注入。
- \*創部が大きく、縫合が必要な場合は、縫合一隙間からジェルをドレッシングした填入剤を挿入→創部にジェルを注入。

### 【その他の使用例】

- \*SRPやP-Cur時に歯周ポケットに注入(歯肉退縮の予防)。
- \*GBR時等に、人工骨と混和して一塊として患部に填入。



材料を填入後、血餅が少ない場合にはオーラルステムジェルを上から追加。



ドレッシング後。ここまでで0.15ml使用。原価としては600円程度。



無料説明会



ご購入等



情報サイト

【情報・技術提携】  
(社)日本臨床再生医療学会

【技術監修】  
プライベートデンタルラウンジ  
内藤善仁先生

【歯科専属取扱い】  
(社)日本美容歯科医療協会



日常診療・訪問診療にも適応  
 チェアタイム3分から施術が可能

歯科医師・歯科衛生士・歯科助手のための  
**咀嚼筋・唾液腺マッサージ**

**One Day 実習講座**

メンテナンスの自費化ツールとしても応用できます  
 (ランチョン特典講座: 高速・ローコストホワイトニング概説・歯科発毛外来概説)



**【咀嚼筋・顎関節・咬合ケア】**

インプラント後の咬合ケア  
 咀嚼筋群・顎関節マッサージ  
 咬合・印象採得時: 顎の緊張緩和と顎位安定



**【ドライマウス】**

唾液腺マッサージ



**【訪問診療】**

口腔乾燥・嚥下・口腔機能ケア

**【笑顔ケア】**

表情筋セラピー



**【受講料】**

1名様 32,400円(税込)  
 <ペアお申込み特典>  
 2名様 54,000円(税込)  
 \*3名様以上の場合も、1名様につき  
 27,000円でのお申し込みが可能です。

**【受講料に含まれるコンテンツ】**

\*テキスト・教材費実費・昼食  
 \*5,400円相当の被施術体験  
 \*手技解説DVD(売価10,800円相当)  
 \*学術解説DVD(売価10,800円相当)  
 ⇒合計定価27,000円相当を進呈。

**【咀嚼筋マッサージの付加価値】**

マッサージを応用した発毛ケアに  
 ついて**歯科と脱毛症のエビデンス**と  
 あわせてご紹介致します。  
 Stopping hair loss with good oral health.  
 British Dental Journal 203, 671 (2007)  
 ほかにADRでの報告(2015) etc.

**【講師】**

坂田ありさ先生  
 日本美容歯科医療協会認定インストラクター  
 エステサロンピエドオーナー

塚原美穂先生  
 日本美容歯科医療協会認定インストラクター  
 ひまわり歯科クリニックコンシェルジュ

**【講座内容】**

・講義と右記に記載の実習  
 (定員: 1テーブル2チェア限定)



各種模型を用いた手技の確認



被施術体験と相互実習

\*デンタルグローブをしたままでも施術可能です。

ペア参加時のみ男性もご参加OKです。



**【お申込書(ご希望の日程・人数に○印、お一人様1枚のご記入をお願いいたします)】**

**【東京会場】** 共同ビル小伝馬町駅前(東京・中央区) 10:00 ~ 16:00 (各日同一内容です)

**【大阪会場】** 福森歯科クリニック(大阪市・福島区) 10:00 ~ 16:00 (各日同一内容です)

( )1名様 ( )2名様以上  
 (代表: )様

開催日	2017年	5/14	5/21	6/4	6/11	7/9	7/23	8/6	8/20	9/3	9/24	10/15	10/22	11/5	11/19	12/3	12/10
東京		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
大阪	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

ご芳名 \_\_\_\_\_ 職種: ( ) 歯科医師 ( ) 歯科衛生士 ( ) 歯科医院スタッフ ( ) その他( )

ご住所 〒 \_\_\_\_\_

貴院名 \_\_\_\_\_

お電話(携帯等) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

FAX \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

お支払い方法 ( ) 銀行・郵便振込 ( ) 代引 ( ) クレジットカード → → ↑

\* クレジットカードの場合は、右記HPからのオンライン決済で承ります (Fax 不要)。  
 \* 代引は、資料を代引郵便で送付。お受け取り時に現金でお支払い下さいませ。

**【お振込み先】**⇒ゆうちょ銀行  
 (ゆうちょから) 記号 15430 番号 19450021  
 (銀行から) 五四八(ゴヨンハチ) 支店(普通) 1945002  
 名義: シヤ) ニホンビヨウシカイリョウキョウカイ  
 <お振込み手数料はご負担くださいませ>

**【オンラインカード決済】**⇒HPから  
**【日本美容歯科医療協会】** 検索



スマホサイト

一般社団法人 日本美容歯科医療協会  
 〒140-0001 東京都品川区北品川1-9-7-1015  
 TEL 03-5843-3615 FAX 03-5843-3616

業務 Code( )

院内掲示ポスター在中。どうぞご開封してご利用くださいませ。



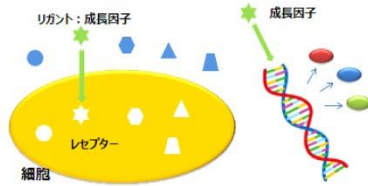
# 再生医療の技術を応用した全く新しい発毛外来のご案内

- \* 幹細胞サイトカインを配合した発毛剤をエレクトロポレーションで導入します。
- \* 微弱電流による立毛筋アクチベーションと血流促進の光治療を併用します。

- \* 7~10日に1回のクリニックケアとご自宅でのデイリーケアの併用になります。
- \* クリニックケアに2週間以上来院できない方には施術いたしかねます。

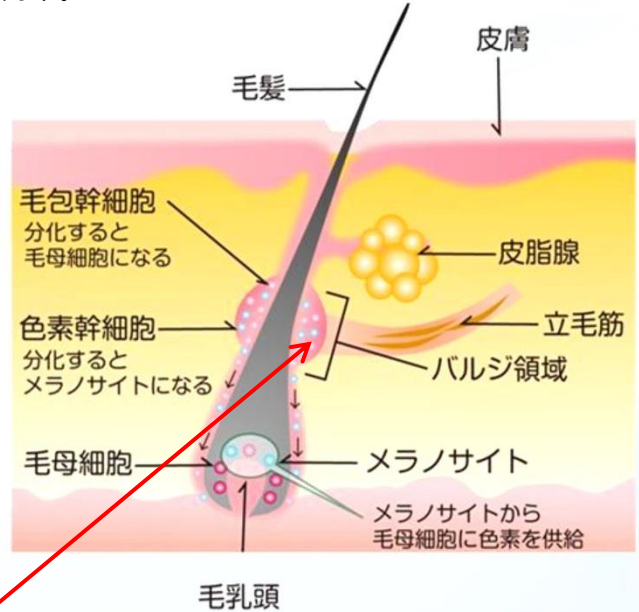
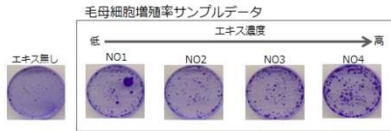
## 成長因子の作用が細胞活性のカギ 情報伝達物質として遺伝子 (DNA) に作用

幹細胞培養液に含まれる成長因子 (グロースファクター) が伝達物質として作用し発毛に必要な細胞を刺激し細胞分裂を促進



## 発毛・養毛に効果的な18種類のハーブエキス配合 毛母細胞などになどの細胞実験で有効なハーブをブレンド

毛母細胞での細胞増殖率や種々マーカー発現量の変化を検証



毛根部の「毛乳頭」にある、「毛母細胞」や「メラノサイト」になる「幹細胞」に対して、「幹細胞成長因子 (グロースファクター: サイトカイン)」を直接与えることによって発毛を促進します。単なる栄養補給ではなく、細胞の分化そのものを誘導する方法です。また、虫歯や歯周病菌の出す悪玉サイトカインが、脱毛の危険因子であることが科学的に証明されてきています。口腔ケアと毛髪ケアは、実は深いところでリンクしていました。



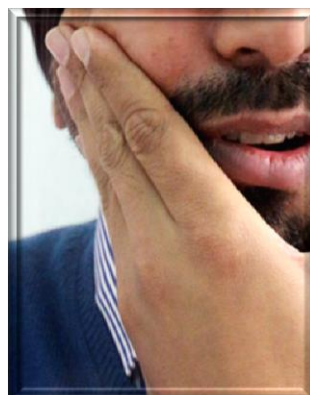
Home > Causes of Hair Loss > Hair Loss Linked to Tooth Infections

**脱毛は虫歯や歯周病とリンクしています！**

## Hair Loss Linked to Tooth Infections

By: Jody Ehrhardt - Updated: 22 Jan 2016 | [Discuss](#)

いいね! 3 | [Tweet](#) | [G+](#) 0



歯みがきをして脱毛予防

脱毛の原因となるケラチン変異は虫歯と関連

### Latest Comments

HairLossExpert  
**Re: Overdoing Hair Care**  
K - Your Question: I am wondering about long term affects of silicone and hair loss, does it cause clogging of hair follicles and also dry out...  
23 June 2015

**BDJ** Stopping hair loss with good oral health  
British Dental Journal

**NIH** Dr. Olivier Duverger  
Mutations in hair keratins that leads to hair loss is linked to tooth decay.



Perfect Eyelash  
Essence- sc 20

新発売

# Dent-facial Care Therapy

未来型まつ毛美容液

## Perfect Eyelash Essence

パーフェクト・アイラッシュ・エッセンス

### 育てる”まつ毛” はじめませんか？

#### ヒト脂肪由来 幹細胞培養液配合



高濃度  
エッセンス  
内容量 5ml

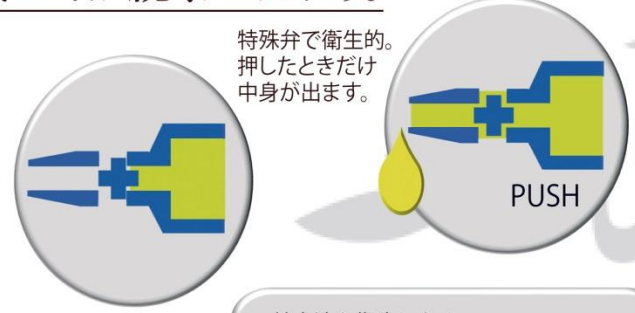
希望小売価格  
8,424円(税込)



#### 自分史上初の ボリュームアップまつ毛に。



#### キレイが続く、こだわり。



特殊弁で衛生的。  
押したときだけ  
中身が出ます。

PUSH

#### 業界で話題の 再生医療技術を屈指した ヒト脂肪由来幹細胞培養液配合

近年、美容業界でも注目を集めている再生美容成分で、美容効果や発毛効果が大きいと期待できると話題の幹細胞培養液を高濃度で贅沢に配合しています。また、他の一般的なまつ毛美容液成分と比べ、色素沈着などのダメージが無いので安心してお使いいただけます。

美容液を指先にとり  
優しくまつ毛の根本に塗ります。  
目に入らないように注意してください。



そっとなでるだけ



株式会社Dr.リボン 大阪市中央区南船場4-12-10 ACN心齋橋ビル6F TEL 06-6120-9677

【歯科総合代理店:専属お取り扱い】



一般社団法人 日本美容歯科医療協会 東京都品川区北品川1-9-7-1015 TEL 03-5843-3615



# 既存の設備・技術にプラスオンするだけで導入可能な新技術

-歯周組織の再生誘導法をお探しの先生方のために-

\*テルプラグやスポンゼルに適量をドレッシングして抜歯窩に挿入することによって歯槽骨の再生誘導を行う。



\*人工骨と混和して一塊にさせて局所に適用し、GBRやサイナスリフトでの骨誘導を行う。

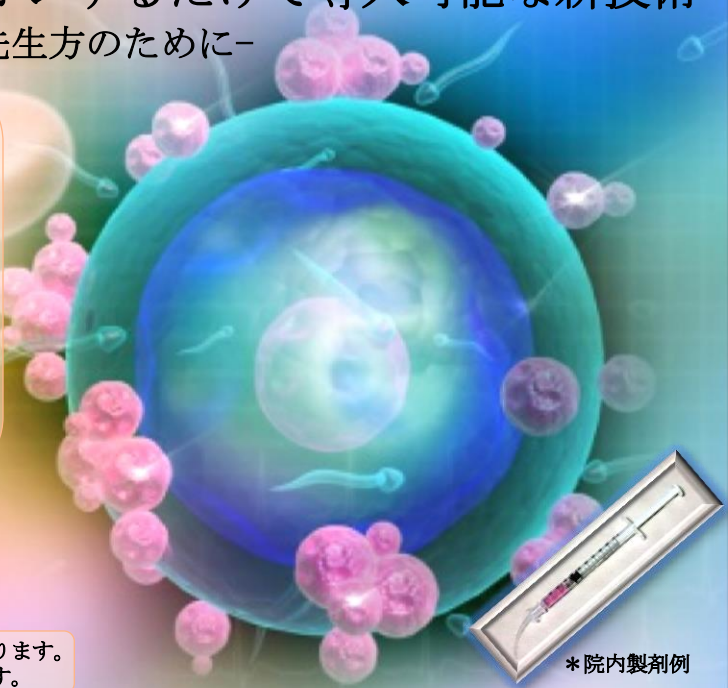


\*歯周治療時に歯周ポケット内に挿入。消炎と共に歯槽骨と歯肉の再生誘導や退縮予防を行う。

## 【価格と原価コスト】

- \*1パイアル10,800円
- \*1パイアルで10名様以上分の製剤ができます。
- \*平均的には、1回あたり数百円の原価で施術可能です。

- \*歯科では(社)日本美容歯科医療協会が専属取扱を致しております。
- \*細胞加工物ではないため再生医療法における届け出は不要です。



\*院内製剤例

# [Oral Stem Gel 原末]

## ヒト幹細胞培養液上清フリーズドライ原末

ご購入等⇒



### EGF: 上皮成長因子

細胞表面に存在する上皮成長因子受容体 (EGFR) にリガンドとして結合し、歯周上皮細胞の成長と増殖の調節に対する重要な役割を担っています。

### HGF: 肝細胞増殖因子

肝臓がきわめて再生能力の高い臓器であることはよく知られています。歯周組織においては、細胞増殖の促進、抗アポトーシス効果、形態形成誘導、血管新生などに関わっています。

### PDGF: 血小板由来成長因子

マクロファージ、平滑筋細胞、上皮細胞、繊維芽細胞からも分泌され、組織が傷つくと放出されて、細胞遊走と細胞増殖によって組織を修復、創傷治癒に関わる成長因子です。EGF、IGFの共存下で、組織の細胞増殖作用を発現します。

### IGF-1: インスリン様成長因子

I型コラーゲンの産生を誘導し、骨芽細胞の増殖・分化を誘導します。また、IGF-1は単独よりもTGF-β、PDGF、bFGFなどの複合使用で、相乗的な骨芽細胞の分裂促進を示すとされています。

### TGF-β: トランスフォーミング増殖因子

TGF-βは、消炎効果を持ち、マトリックス破壊を抑制し、I型コラーゲン、フィブロネクチン、オステオネクチンの合成促進に働くと考えられている成長因子です。

EGF

HGF

aFGF

PDGF

GF  
Growth Factor

bFGF

IGF-1

KGF

TGF-β

VEGF

### aFGF: 酸性繊維芽細胞成長因子

繊維芽細胞に、コラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸・SOD等の産生促進シグナルを出し、歯周・口腔外科領域における創傷の治癒や組織再生を誘導します。

### bFGF: 塩基性繊維芽細胞成長因子

FGFファミリーに属する人体に広く分布する強力な血管新生因子であり、血管新生および動脈形成を促進する特色をもちます。神経や骨の形成にも関与しています。

### KGF: 角化細胞成長因子

FGFファミリーに属し、上皮細胞の増殖、移動、分化を刺激することで、傷ついた皮膚や粘膜組織の修復を促進する作用を持ちます。

### VEGF: 血管内皮細胞成長因子

血管内皮細胞の増殖を始めとした血管新生過程の促進、血管透過性の亢進作用を有することから、免疫応答や組織再生修復に大きな役割を果たします。