

最近のトピックス

培養骨の歯科領域における臨床応用 Clinical Application of Tissue Engineered Bone in Dentistry

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
顎顔面再建学講座 組織再建口腔外科学分野
小野 由起子, 芳澤 享子, 泉 直也,
新美 奏恵, 齊藤 力

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial
Region, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction,
Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences
Yukiko Ono, Michiko Yoshizawa, Naoya Izumi,
Kanae Niimi, Chikara Saito

再生医学は生体の持つ自己修復力を生かして失われた臓器や組織を再生させる医療技術であり、その進歩はめざましく、世界的に今もっとも注目を集めている分野の一つである¹⁾。再生医療の鍵となる幹細胞は個体のすべての組織・臓器に分化できる能力をもち、また、大量に増殖させることが可能である。よって自己の幹細胞を用いる再生医療ではドナーは必要ではないばかりか、移植組織の不足に困ることなく、免疫拒絶の問題もない。幹細胞には胚性幹細胞（いわゆるES細胞）²⁾と組織幹細胞がある。ES細胞は胚盤胞とよばれる時期の胚由来の細胞で、個体のあらゆる組織・臓器に分化できるので、これをもちいれば歯科領域で最大の関心事である歯の再生も夢ではない。しかし、まだ特定の臓器へ分化を誘導していく方法が確立されておらず、また受精卵を使うという点では倫理的な問題が残されており、まだ基礎研究の段階である³⁾。一方、組織幹細胞と、細胞の足場となるバイオマテリアルおよび成長因子を組み合わせることで高機能な人工組織を構築するティッシュエンジニアリングと呼ばれる再生医療技術は、一部はすでに実用化されている⁴⁾。本学歯学部附属病院では、腫瘍切除後に生じた粘膜組織欠損症例に対して本人の口腔粘膜から分離した上皮幹細胞と細胞の足場となる材料としてヒト新鮮屍体真皮を用いて作製した培養口腔粘膜^{5,6)}の臨床応用を行っており、良好な成績をおさめている。

ティッシュエンジニアリングによるものではないが、骨組織の再生方法のいくつかはすでに確立されており、本学歯学部附属病院でもGTR（Guided Tissue Regeneration）法および骨延長法などがおこなわれている。GTR法⁷⁾はインプラント治療の際に骨組織が不足

している場合などに用いられている手法で、骨を増生したい部分に体液のみが通過できる多孔性の半透膜を設置し、その膜により瘢痕組織のもとになる分裂能の高い線維芽細胞の進入を阻止しながら、骨に分化しうる分裂速度の遅い間葉系幹細胞が増殖し蓄積するスペースを確保する方法である。この方法は再生の場をつくり環境を整えるだけで、再生に必要な幹細胞、マトリックス、成長因子のすべてを生体から供給をうけるというものである。ただし、この方法はすべてを生体側の治癒力に依存しているため、再生の成否は個人差が大きい。また骨延長法は顎骨切除後の再建や歯槽骨の垂直的な増生に用いられている手法^{8,9)}で、石灰化前の未熟な骨に物理的な牽引力を加えて骨の再生を促す方法である。骨延長時に起きる石灰化の機序はユニークで、未分化間葉系細胞が直接骨芽細胞に分化して石灰化をおこすというものである¹⁰⁾。この方法は、骨だけでなく、周囲の神経、血管、粘膜も刺激に反応して増殖してくるという点では優れた方法であるが、治療期間が長くなるという短所もある。このような骨再生法は適応の範囲に限られるのに対して培養骨を用いた移植方法は顎骨および歯槽骨再生の可能性をさらに大きく広げるものであることから、当分野では、名古屋大学大学院医学研究科頭頸部感覚器外科学講座顎顔面外科学および組織工学講座の協力のもと、このティッシュエンジニアリングの手法を用いた培養骨の研究に着手した。

骨髄組織には造血系細胞の他に、将来骨や軟骨、神経、腱、筋肉などに分化しうる間葉系幹細胞（MSCs）が含まれている。このMSCsを骨髄から分離し、増殖させて生体親和性にすぐれたバイオマテリアルに組み込むことで培養骨をつくることができるようになった¹¹⁾¹²⁾。培養骨の歯科口腔外科領域での応用範囲は広い。例えば、インプラント治療において骨の絶対量が不足している場合の骨増生や、腫瘍切除後の顎骨再建、唇顎口蓋裂患者の顎裂部には現在自家骨移植がおこなわれている。しかし自家骨移植では採取部位と採取量が制限され、なにより自家骨を採取する際に正常組織にまで侵襲を加えるという欠点がある。このような場合、培養骨を用いれば自家骨移植を行う際のような制限はいっさいなく、手術侵襲もかなり軽減することができる。すでに、この培養骨をインプラント植立部の骨量が不足している場合や歯周病の治療への臨床応用の試みが始まっている。当分野では培養骨の研究は動物実験を始めたばかりであるが、今後さまざまなバイオマテリアルや成長因子の中からよりよい組み合わせを選択し、臨床応用する上で最適な培養骨の作製方法を確立したいと考えている。

培養骨の研究を始めるきっかけとなったのは、再建が必要になった小児の下顎骨半側欠損患者に直面したことであり、最終的には、このような顎骨切除術を施行した後、生じる広範囲におよぶ骨欠損部に応用することが可能な大きさの培養骨を作製することを目指している。

【参考文献】

- 1) 上田 実：再生医療 概論 . 蛋白質・核酸・酵素, 45(13) : 2257-2259, 2000.
- 2) Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. and Jones, J. M. : Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282 : 1145-1147, 1998.
- 3) 中辻憲夫：ヒト多能性幹細胞株 (ES・EG細胞株). 蛋白質・核酸・酵素, 45(13) : 2040-2046, 2000.
- 4) Langer, R. and Vacanti, J. P. : Tissue engineering. *Science*, 260 : 920-926, 1993.
- 5) Izumi, K., Takacs, G., Terashi, H. and Feinberg, S. E. : Ex vivo development of a composite human oral mucosal equivalent. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 57 : 571-577, 1999.
- 6) Izumi, K., Terashi, H., Marcelo, C. L. and Feinberg, S. E. : Development and characterization of a tissue-engineered human oral mucosa equivalent produced in serum-free culture system. *J. Dent. Res.*, 79 : 798-805, 2000.
- 7) Mellonig, J. : Research in Periodontology Committee of The American Academy of Periodontology. Chicago, American Academy of Periodontology, 3, 1990.
- 8) Ilizarov, G. A. : The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue. Part 1. The influence of stability of fixation and soft tissue preservation. *Clin. Orthop.*, 238 : 249-281, 1989.
- 9) Sawaki, Y., Hagiono, H., Yamamoto, H. and Ueda, M. : Trifocal distraction osteogenesis for segmental mandibular defect: a technical innovation. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, 25 : 310-315, 1997.
- 10) Windhager, R., Tsuboyama, T., Siegl, H., Groszschmidt, K., Seidl, G., Schneider, B. and Plenk, H. Jr. : Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. *J. Orthop. Res.*, 13 : 620-628, 1995.
- 11) Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S. and Marshak, D. R. : Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284 : 143-147, 1999.
- 12) Yoshikawa, T., Ohgushi, H. and Tamai, S. : Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res.*, 32 : 481-492, 1996.