

依頼論文

体性幹細胞を用いた骨と歯の再生医療

竹 川 政 範*

【要 旨】

歯および歯槽骨欠損に対して義歯による治療が従来から行われている。口腔外科手術後の顎骨欠損に対しては、骨移植などの再建外科治療が行われてきたが、自家移植のため採取部位に障害をきたし生活の質が低下する場合もある。近年、失われた歯および骨組織を組織工学的な手法を用いて回復する再生医療に対する期待が大きくなっている。今回、体性幹細胞である骨髄由来間葉系幹細胞（BMSC）および脂肪組織由来の幹細胞（ADSC）を使用して骨再生の研究を行った。その結果、体性幹細胞を骨再生医療に使用する上での有用性が明らかになった。一方、臨床応用する上での問題点、疑問点も明確になり、さらなる研究課題が提起された。さらに、幹細胞の静脈内投与が骨創治癒に与える影響について、その有効性を示唆する知見が得られたことは、今後の骨再建や骨疾患に対する新たな治療法開発を提案するものとなった。本論文では、歯科口腔外科領域での再生医学の最近の知見と、歯科口腔外科学講座において行っている細胞移植による骨組織再生研究の進捗状況を紹介し、平成 21 年度、22 年度の「独創性のある生命科学研究」助成金によって得られた成果を含めて報告する。

キーワード 再生医療、骨組織、脂肪組織由来幹細胞

緒 言

骨組織が腫瘍、骨折、炎症などにより外科的切除を受けて欠損することは少なくない。現在、このような骨欠損に対して自家骨、同種骨等の生体由来材料の他に、セラミック、金属などのバイオマテリアルによる骨再建が行われている。この中では、自家骨がもっとも優れた骨再建材料であるが採取可能な量に制限があること、手術侵襲が大きいなどの制限がある。他家骨ではウイルス感染やドナー不足、バイオマテリアルでは力学的特性により生体適合性が低いこと等が問題となっている。この問題を解決するために近年注目されているのが、自己の治癒能力を利用して欠損した臓器や組織を自己の組織で修復する再生医療である。これまで間葉系幹細胞、骨形成因子などの細胞増殖因子を用いて骨組織の再生が試みられている。

歯科口腔外科領域では、歯・歯周組織、口腔、顎骨

の疾患を扱う。同時に歯周組織疾患、顎骨腫瘍など各種疾患によって失われた歯、顎骨を再生し審美的な形態の回復と、咀嚼、発音など機能的な回復を行うことも我々に荷された使命である。腫瘍切除により生命は維持できたが、治療によって生じる顔面の審美障害や歯や口腔軟組織の喪失による発音、咀嚼機能障害によって患者の生活の質が著しく低下する症例にしばしば遭遇する。腫瘍切除後の顎骨の再建は現在まで骨移植や人工物の移植が中心に行われているが骨の供給部位への侵襲、人工物による再建は治療成績が安定しないなど問題点が多い。近年、再生医療の発展とともに喪失した歯、歯周組織、顎骨を細胞工学的な手法を用いて取り戻す再生医療の試みが行われている。歯科口腔外科学講座でも、失われた歯周組織や顎骨を再生させ臨床応用を行う目的で基礎研究を行っている。本論文では、歯科口腔外科領域での再生医学の最近の知見と、講座での研究の進捗状況を含めて報告する。

*旭川医科大学 歯科口腔外科学講座

再生医療とは

再生医療の目的は、生物学的な発生、分化の解明、細胞、細胞外マトリックス、生体シグナル因子などに関する生命医学の研究によって得られた知見に基づいて新しい治療法を確立することである。再生医療は基礎的な生命医学研究から臨床医学におよぶ学際的な取り組みが必要な分野であり、組織、臓器移植治療に続く新たな治療の選択肢となることが期待される分野である。再生医療に対するアプローチには、細胞を直接移植する方法、生体材料等を移植して生体組織の環境を整える2つの方法がある。今回は我々がやっている細胞移植による骨組織再生へのアプローチを中心に報告する。

歯、歯周組織を失う原因と治療

2大歯科疾患のう蝕と歯周病によって歯、歯周組織が失われる。特に歯周病はその程度に差はあるが、我が国の40代以上の成人がほとんど罹患しているとされており、成人の歯を失う原因の第1位である。歯周病の進行により歯を支える歯槽骨が減少すると、咀嚼によって歯にかかる力(咬合力)により歯槽骨のさらなる破壊が進み歯の脱臼、脱落を生じる。歯周病の進行を防止し機能、形態的な歯周組織を維持するためには歯槽骨再生が必須である。現在のところ喪失した歯槽骨の再建には、骨移植、ヒドロキシアパタイト等の人工物移植が行われており、骨形成因子であるrh BMPや β FGFを用いた臨床試験も行われている¹⁾。しかし、骨移植および人工物移植は有効な適応症に限られること、また従来の担体、増殖因子による再生医療には限界があるため、歯周病により欠損した歯周組織の再生を目的に歯肉組織、歯槽骨組織工学的的手法による再生の試みが臨床的に行われている²⁾。

これまで歯、歯周組織の欠損に対しては審美、機能回復を目的として義歯による人工的な機能代替治療が行われてきた。またごく少数であるが歯の欠損に対する生物学的な治療として、臓器移植と同じ概念である歯の自家移植が行われている。すなわち、歯の欠損を補う方法としては、歯槽骨の組織欠損が大きくても義歯を使用することでしか咀嚼、審美的改善を図ることができなかった。最近ではチタンやアパタイト製の人工歯根を歯槽骨に埋入して形態的、機能的な障害の

回復を図るインプラント義歯の治療が確立しつつある。人工歯根の適応にはそれを支える歯槽骨が十分量あることが必要であるが、歯周病等で歯槽骨が失われるとインプラント義歯を適応することが困難となる。しかし、人工歯根が予知性の高い治療法であることが認知されると、大きく失われた歯槽骨部に骨造成を行って人工歯根を理想的な位置に埋入し適応拡大を図る要求が多くなっており、様々な材料や方法が試みられている。現在我が国のいくつかの施設では、組織工学的的方法を用いた骨組織再生により人工歯根周囲の骨を再生することで人工歯根の適応拡大の試みがなされている³⁾⁴⁾。

喪失した歯と歯槽骨を本来植立していた部位に再生し、咀嚼機能を回復することは誰しもが夢見ることである。歯の再生研究は動物実験において正常な歯と比較して、非常に小さな象牙質とセメント質のみの歯根部分しか再生されていなかった。近年、エナメル質を含んだ正真正銘の歯が再生されており、さらに歯槽骨を含んだ歯を再生するにまで至っている。しかし、再生に使用した細胞はラット胎生13日の歯胚細胞を使用していることから、臨床応用には細胞の供給源など解決が必要な問題が多い⁵⁾。

顎骨欠損に対する治療

歯科口腔外科領域では悪性および良性の口腔腫瘍、嚢胞により顎骨欠損を生じ形態、機能的な回復のため骨再建が必要となる。さらに、先天奇形、顎変形などの骨欠損により骨再建が必要となる症例が数多くある。従来、顎再建には骨移植が行われており現在のところ歯科口腔外科領域においては顎骨再建のゴールドスタンダードである。イリザロフの⁶⁾ 下肢延長の理論を応用した顎骨延長術等が行われているが、操作の煩雑さ、合併症などから一般臨床に広く普及するには至っていない。また、口腔悪性腫瘍では手術前後に放射線治療を併用することが多く、放射線照射後の骨創治療が悪いこと、放射線顎骨壊死の発生などから骨移植による顎骨再建を成功させるための障害は多い。骨移植では移植骨を採取するドナーサイトに大きな侵襲を加えるため、術後の合併症や移植後の機能障害が危惧される。顎骨再建治療において骨移植に代わる治療法として細胞工学的な手法を応用して低侵襲で効果的な顎骨再生治療の開発が期待されている。

再生医学において生体組織工学的なアプローチで使用される細胞について

体性幹細胞

体性幹細胞は生体の各種組織に存在し、その発生や修復に携わる生理的な細胞である。ES 細胞に比べて分裂速度は遅く、多能性も分化できる細胞の種類が限定されていることが知られている。また、体性幹細胞は患者自身の細胞を利用できることから拒絶反応を回避できる可能性があり、倫理的な問題も少ない利点がある。しかし、移植用の細胞を得るためには細胞採取、増殖、分化させる必要があり、時間がかかること経済的な負担が大きいことなどが欠点とされている。歯科口腔外科領域での骨再建、骨造成手術は予定手術であることが多く時間的な問題は少ないことが多く、体性幹細胞を使用した骨再生治療は骨移植に代わる新たな治療法となることが期待される。我々は現在、体性幹細胞のうち骨髄由来細胞および脂肪組織由来細胞の骨再生医療における有効性について研究を行っている。

骨髄由来細胞

骨髄由来細胞は現在最も研究が進んでおり、再生医療に使用されている細胞である。骨髄中には間葉系幹細胞 (Bone marrow derived mesenchymal stem cell; BMSC) が含まれていることが明らかになっており、各種分化誘導因子の存在下で培養すると、骨芽細胞や軟骨細胞、脂肪細胞、腱細胞、筋肉細胞、肝細胞、神経細胞、心筋細胞に分化することが報告されている⁷⁾。骨髄には間葉系幹細胞よりさらに多分化能を有する幹細胞の存在が示唆されており、多能性体性幹細胞 (multipotent adult progenitor cell ; MAPC) であるとの報告もある⁸⁾。骨髄はヒト ES 細胞と異なり大きな倫理的障壁が回避できることから再生医療における細胞供給源として注目されている。

脂肪由来細胞 (図 1)

2001 年に Zuk ら⁹⁾ が脂肪組織から接着性の多能性細胞を単離、同定して以来脂肪組織由来細胞に関する研究が進み臨床応用も散見される。その後の研究から脂肪組織由来の幹細胞 (adipose tissue derived stem cell; ADSC) は性質、機能の面で BMSC に非常に似ていることがわかっている^{10,11,12)}。幹細胞の供給源として脂肪組織を使用する大きな利点は、患者のダメージが少なく BMSC に比較して安全に多量に採取することが

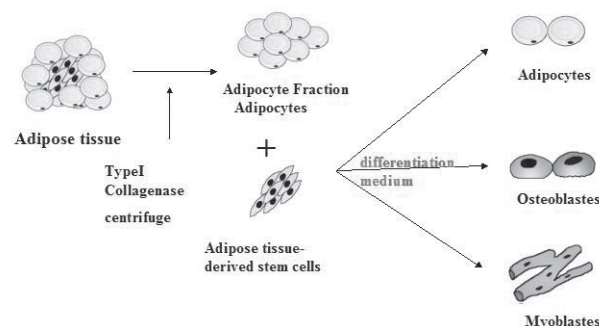


図 1 The adipose tissue for an alternative source of stem cells

できることである。しかし、BMSC と ADSC では細胞の増殖能や表現型などの特徴が一部異なっていることが知られている^{12,13)}。我々が行っているラット鼠頸部より採取した脂肪組織由来の接着性細胞 (ADSC) は、培養初期では BMSC より得られる細胞数は少ないが、増殖速度が速いため初代培養でコンフルエントになる期間は同程度であることが示されている。また、ADSC の増殖のために使用する培養液中の FBS の添加濃度を通常 BMSC で使用している濃度の 10% から 2% に減少させても、増殖速度が変化しないことが我々の研究で知り得たことである。このことから、ADSC は臨床応用する際の利点として、細胞を低侵襲で多量に採取することができることに加えて、患者血清を FBS に換えて使用する際には血清使用量を減少させることができる可能性を示唆している。

組織工学的手法を応用した骨再生医療の試み

われわれの細胞移植による骨組織再生研究の進捗状況と平成 21 年度、22 年度の「独創性のある生命科学的研究」助成金によって得られた成果を含めて報告する。

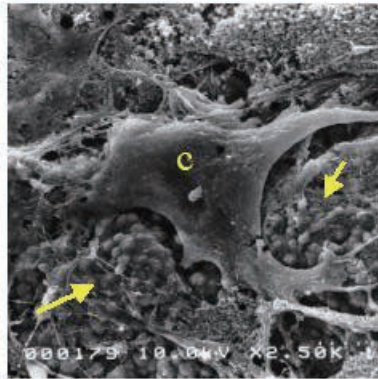
MSC と ADSC の骨形成細胞 (骨芽細胞) への誘導 MSC および ADSC の骨形成細胞への分化と機能発現に関して in vivo および in vitro での検討を行った。骨芽細胞の特徴として骨芽細胞誘導培地によって分化させた細胞が石灰化物形成を形成する早期からアルカリフォスファターゼ染色に陽性となること、および石灰化物であるリン酸カルシウム結晶を形成することである。骨形成細胞への分化過程をアルカリフォスファターゼ染色、von-Kossa 染色および SEM により検討した。MSC および ADSC ではアルカリフォスファターゼ陽性細胞は、骨芽細胞分化誘導培地で 2 週間培養しなけ

れば増加は見られなかった。アルカリフォスファターゼ細胞陽性および石灰化物の産生に関して MSC は ADSC に比べて著しく旺盛であった (写真 1)。骨形成細胞に分化誘導した MSC および ADSC が vivo で骨形成を行うかについて、担体に播種した細胞を分化誘導培地で 1 週間および 2 週間培養を行ったもの、および未分化な細胞を播種した担体をラット皮下に移植し検討を行った。未分化な細胞および分化誘導 1 週目の細胞移植を行ったものでは X 線学的にも組織学的にも石灰化物の形成は見られなかった。骨芽細胞誘導培地で 2 週間培養を行った群では MSC、ADSC とも

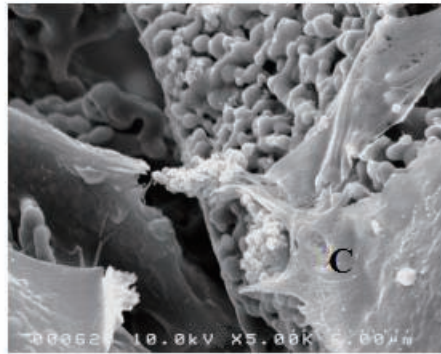
に旺盛な石灰化物の形成が見られた (写真 2)。分化培養細胞の免疫組織学的検索では、MSC のオステオカルシン、オステオポンチン、オステオネクチンの発現が 3 日、5 日、7 日と増加したのに比較して ADSC は各時期における骨分化マーカーの発現が弱く 14 日目でも発現しない例も見られた。

ADSC は MSC と比較して in vitro での骨形成能が低いと考えられるが、vivo では同等の骨形成をする。血管形成と関係性を調べるため PDGFA の発現を免疫組織化学的に検討したところ、ADSC は MSC に比較して未分化でも骨芽細胞誘導培地で 2 週間培養後で

MSC培養2週目焼成骨SEM像



ADSC培養2週目焼成骨SEM像

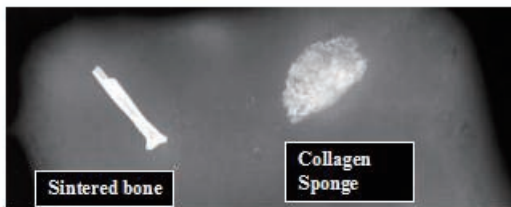


焼成骨 (SB) 表面に細胞 (C) が接着しており、細胞と隣接して石灰化物 (↑) の沈着がみられる
In-vitro では ADSC に比較して MSC の石灰化物の形成が良好である

写真 1 骨芽細胞分化誘導培地で細胞を 2 週間培養後の SEM 像

移植後 4 週 (実験群)

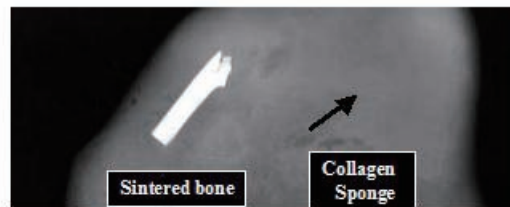
Cultured with osteogenic differentiation medium



実験群ではコーラゲンスポンジに一致して石灰化物がみられる。焼成骨では焼成骨本来の形態である。

移植後 4 週 (対照群)

Cultured without osteogenic differentiation medium



対照群ではコーラゲンスポンジ (矢印) の石灰化はみられなかった。焼成骨は焼成骨本来の形態である。

写真 2 ADSC 皮下移植後 4 週目ソフテックス像

も PDGFA 陽性細胞が多くみられた。このことから、ADSC は移植により骨形成に際して血管形成に有利な環境を作ることが推察された。以上から、ADSC は骨芽細胞に分化するが、分化しない細胞は骨形成に関与する血管などの形成に関与する細胞を含む多分化能を有する幹細胞である可能性が示唆された。現在、ADSC の細胞生物学的に詳細な検討を行っている。

骨欠損に対する細胞移植の有効性の検討

皮下における異所性骨形成と、実際にリモデリングが行われている場である骨組織では骨形成様式に差異があることが考えられる。組織工学的手法を用いて欠損骨の再生医療を実現することを目標に、骨欠損部位での細胞移植が骨創治癒に及ぼす影響を検討した。方法:細胞をコラーゲンスポンジ(担体)に播種した後、一定期間骨芽細胞分化誘導培地で培養を行った。得られた細胞担体複合体を、ラット頭頂骨に直径 4mm の円形の骨欠損を形成して移植を行った。MSC および ADSC の移植時の分化日数は未分化、分化培養 7 日、分化培養 14 日とした (図 2)。

結 果

軟 X 線写真では MSC、ADSC 移植群と細胞移植を行わない対照も欠損部辺縁および移植床内部で石灰化物が形成されたことで欠損部の縮小がみられた。ADSC 移植群は対照群と比較し、欠損部辺縁および移植床内部に石灰化がみられ骨欠損は分化 14 日群が最も縮小していた。走査型電子顕微鏡では各群ともに移植床辺縁に新生骨の形成がみられ母骨側からの骨形成

がなされていることが示された。未分化、分化 7、14 日すべてにおいて母骨表面から移植床辺縁に新生骨の形成がみられ、14 日が最も骨形成が良好であった。さらに光学顕微鏡による組織学的観察では移植床内部での骨形成は見られなかったことから、皮下への移植とは骨形成の様式が異なることが明らかとなった。ADSCs 移植群では骨欠損部の面積測定の結果を統計学的に分析したところ、分化 7 日と 14 日の間に 5% 水準で有意差を認め、コントロールと分化 14 日の間に 10% 水準で有意差を認めた。BMSC では ADSC と同様な結果が得られたが、軟 X 線写真では ADSC に比較して MSC は骨形成範囲が少ない傾向があった。以上から、MSC、ADSC を骨欠損部に移植するには骨芽細胞分化培地で 14 日の分化培養が良好な骨形成を得るためには必要であると考えられた。しかし、移植した細胞が骨創の治癒に果たす役割に関しては不明な点が多くさらなる研究が必要と考える。

骨欠損の低侵襲治療を目指した治療法の開発

骨創治癒に対する幹細胞静脈内注入の検討

脳梗塞などの脳血管疾患に対して幹細胞を静脈投与して神経再生をはかり機能障害を軽減する、血管疾患に対して骨髄由来幹細胞の経静脈投与を行って血管再生を図る、肝硬変患者に対して骨髄由来細胞の静脈投与により肝細胞の再生を行うなど体性幹細胞の血管内投与により障害部位の再生を行う臨床研究がなされている。われわれは、骨欠損部に細胞を直接移植する方法に加え、体性幹細胞の静脈内投与が骨創の治癒に有効か否かについて検討を行っている。今回の研究では、細胞静脈内注入が骨欠損部位での骨創治癒に及ぼす影響を検討した。

方法:ラット頭頂骨に直径 4mm の円形の骨欠損を形成して担体移植を行った。担体移植後 3 日目にラット尾静脈から一定期間骨芽細胞分化誘導培地で培養を行った細胞を静脈内注入した。MSC および ADSC の移植時の分化日数はは未分化、分化培養 7 日、分化培養 14 日とした。

結 果

静脈注入では ADSC は MSC と比較して良好な骨形成をすることが示された。ADSC 静脈内注入は ADSC 細胞移植と比較して遜色のない骨形成をすることが明らかとなった。さらに、ADSC 静脈内投与では、骨芽

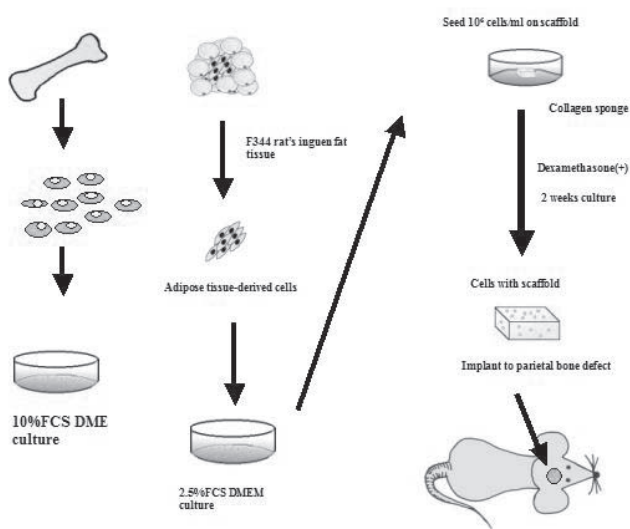
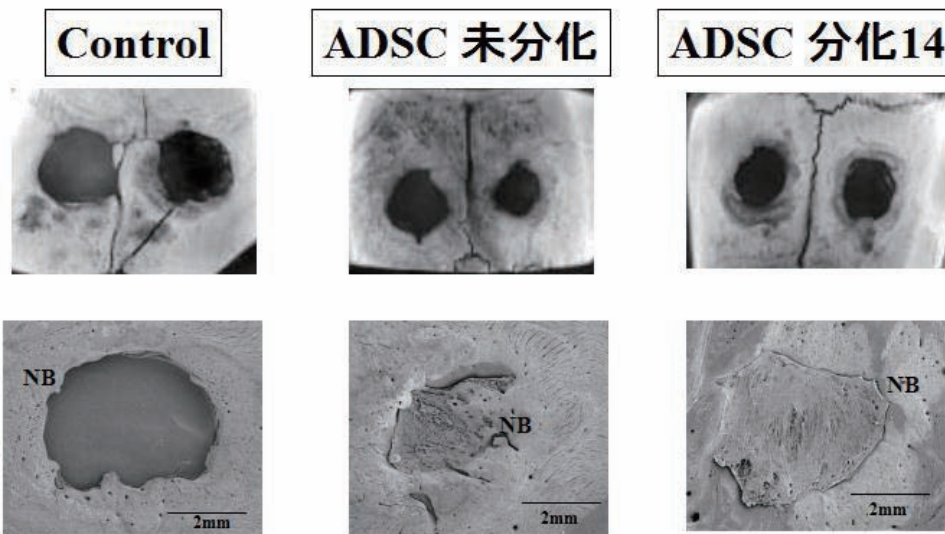


図 2 骨欠損に対する細胞移植

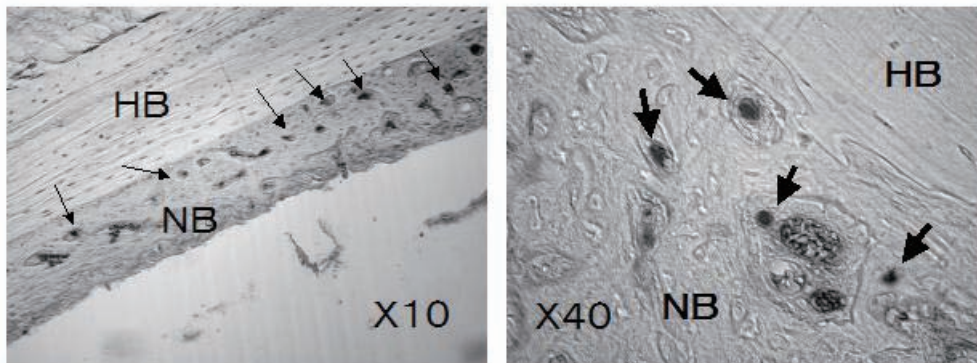
細胞に分化させた ADSC を静脈内投与したものと比較して、未分化な ADSC の静脈内投与を行った方が良好な新生骨形成をしており、未分化の ADSC が骨創治癒を促進する何らかの作用をしていることが明らかとなった (写真3)。そこで、未分化な ADSC の静脈内投与は骨創治癒の上で、どのような役割を演じているのであろうかとの疑問が生じた。われわれは、未分化な ADSC を静脈投与することで創傷治癒に関与する細胞が供給された可能性があり、そのことで血管形成、骨形成が促進された可能性があると考えた。そこで、今回は注入した細胞は骨形成部位に分布するの

かについて検討を行った。この問題解決のため BrdU により標識した ADSC を静脈内投与するトレーサー実験を行った。その結果、未分化 ADSC は骨形成部位に集合していることが明らかとなった (写真4)。その分布は新生骨内外側に見られたが、新生骨内部では骨細胞様に見られたことから静脈内投与した ADSC は骨形成に関与する骨形成細胞に分化したこと、および新生骨内外の血管周囲にみられたことから骨形成における血管形成に関与していることが想定された。それに対して、骨芽細胞分化誘導培地で2週間培養した ADSC を静脈注入した結果、骨形成部位の BrdU 陽性



コントロールに比較して未分化ADSCを静脈内投与した群では、ソフテックス像およびSEM像で新生骨(NB)により欠損部の縮小が見られる。分化14日目にADSCを静脈内投与した群では未分化と比較して骨欠損部の縮小が少ない

写真3 ADSC 静脈内注入後 28 日目。軟X線像および SEM 像



新生骨(NB)形成部位に多数のBrdU陽性細胞(→)が見られる。母骨(HB)

写真4 BrdU 標識未分化 ADSC 静脈内注入後 7 日目
抗 BrdU 抗体による免疫組織染色

細胞は未分化 ADSC と比較して少なかった。この結果から、未分化の ADSC 静脈内投与は骨創治癒に際して骨創治癒の上で必要な細胞給供を行うことで新生骨形成に有利に働いていることが推測された。本研究は組織工学的手法を用いた、骨欠損に対する新たな治療概念を提起する可能性があると考えている。さらに本研究を進めることで、慢性骨髓炎、放射線骨障害など難治性の骨炎症性疾患の治療に対して応用することが可能ではないかと考える。しかし、細胞注入時期、細胞数、作用機序など不明なことも数多くあるため、今後更なる研究を進めていく予定である。

放射線照射後の骨創治癒に与える影響と細胞移植による効果の検討

口腔がんの多くは放射線感受性のある扁平上皮癌のため、治療に放射線治療を行うことが多い。しかし放射線治療後に切除や抜歯など外科処置を行うと骨創の治癒が悪いため創の治癒不全や放射線骨壊死などの合併症が生じる¹⁴⁾。骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) を利用した組織工学的手法が放射線治療後の骨創治癒に与える効果を検討した。

方法：細胞を担体に播種した後、一定期間骨芽細胞分化誘導培地で培養を行った。得られた細胞担体複合体を、放射線照射後 2 週目のラット頭頂骨に直径 4mm の円形の骨欠損を形成して移植を行った。MSC 移植時の分化日数は、未分化 (0 日) および分化培養 14 日とした。

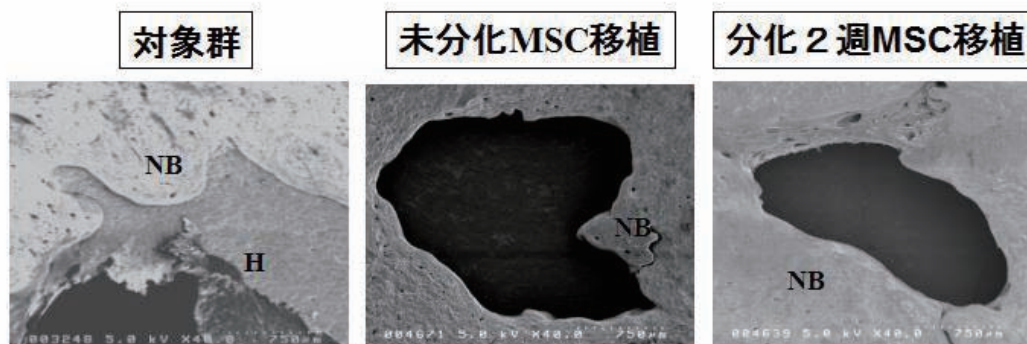
結 果

軟 X 線写真では細胞移植無しの対照に比較して MSC 移植群は明らかに欠損部の縮小がみられた。走査型電子顕微鏡および光学顕微鏡による観察では細胞移植群では移植床辺縁に新生骨の形成がみられ母骨側からの骨形成がなされていることが示された。それに対して細胞移植無しでは母骨が露出し明らかに骨形成が低下していた (写真 5)。骨芽細胞に分化させた群と未分化の細胞移植を行った群両者に未照射と比較すると低下するが旺盛な骨形成が見られた。このことから、放射線照射後に MSC の未分化細胞移植を行うと、骨創の治癒を改善できることが明らかとなった。しかし、移植した細胞が骨形成にどのような役割を演じているのかに関して不明な点も多く血管形成、骨芽細胞分化などに関して現在研究を進めているところである。

今後の展望

臨床応用の可能性に関する検討

体性幹細胞を骨再生医療に使用することは、骨再建、骨造成を必要とする患者に対する患者専用のオーダーメイド治療につながると考えられる。しかし、移植用の細胞を樹立するためには GMP (good manufacturing particle) 規格に準じたセルプロセッシングセンター施設で厳重な管理の下に樹立、維持されなければならない。さらに、現状では各個人ごとに増殖、分化させて移植用の細胞を作製することは経済的に負担が大きいが欠点である。外傷や脳血管疾患などの急性疾患



実験群では新生骨 (NB) は母骨を被覆し、移植床内部に形成されていた。移植床の骨欠損部は新生骨により縮小していた。対照群では新生骨が被覆していない母骨 (H) が見られた。分化移植群と未分化移植群とでは明らかな差は見られなかった。

写真 5 放射線照射後 MSC 移植後 28 日目 SEM 像

の場合、患者の体細胞から多能性幹細胞を樹立し分化誘導を行っていたのでは、細胞移植時期のゴールデンタイムを逸してしまう可能性があるが、歯科口腔外科領域においては骨再建、骨造成手術は予定手術であることが多く、体性幹細胞、特に脂肪組織由来幹細胞を使用した骨再生治療は骨移植に代わる新たな治療法となることが期待される¹⁵⁾。

体性幹細胞を用いた組織再生に関して基礎的、臨床的に様々な研究が現在進められている。しかし、細胞の直接移植により生体組織を再生誘導する方法において細胞が果たす役割、そのメカニズムに関しては未知な部分が多い。本稿で報告した皮下と骨欠損部での骨再生の様に再生を行う生体組織の環境によっても異なっており、細胞分化程度など必要とされる細胞の性質も異なっている。さらに細胞治療を人体に応用した際の合併症の発生、長期予後に関しても不明な点が多い。Bench to Bed といった基礎・臨床の一体となった研究への取り組みがこれら種々の問題を解決する最良の方法であろうと思われる。

我々の研究では体性幹細胞を骨再生医療に使用する上での有用性が明らかになったが、移植した細胞の骨形成における作用機序など疑問点も示された。さらに、幹細胞の静脈内投与が骨創治癒に与える影響について、その有効性を示唆する知見が得られたことは、今後の骨再建、骨疾患に対する新たな治療法開発を想起するものとなった。

謝 辞

本研究は実験実習機器技術支援部門、動物実験技術支援部門および放射線同位元素研究施設の機器を使用して研究を遂行しております。関係職員の皆様に御助言、ご協力をいただいたことにお礼申し上げます。本研究の一部は旭川医科大学・平成 21 年度、22 年度「独創性のある生命科学研究」助成金により可能となったものであり、ここに深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 石川 烈, 野口和行, 小牧基浩: 歯周組織再生医療の最先端. 日本再生医学会雑誌 2(2): 41-55 2003.
- 2) Yamada, Y., Ueda, M., Hibi, H., et al.: A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using

- tissue engineering technology a clinical report. Int J Periodontics Restorative Dent: 26:363-9 2006
- 3) Ueda, M., Use of tissue-engineered bone cells for sinus augmentation with simultaneous implant placement. The sinus Bone Graft, Jensen, O.T.(ed): 2nd edition. Quintessence Publishing p341-348 2006.
- 4) Yamada, Y., Ueda, M., Hibi, H., et al.: Translational research for injectable tissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: from basic research to clinical case study. Cell Transplant: 13 343-55 2004.
- 5) Oshima, M., Mizuno, M., Imamura A., et al.: Functional Tooth Regeneration Using a Bioengineered Tooth Unit as a Mature Organ Replacement Regenerative Therapy. PLoS ONE 6(7): e21531 2011.
- 6) Ilizarov, G.A., Devyatov, A.A., Kameron, V.K...: Plastic reconstruction of longitudinal bone defects by means of compression and subsequent distraction. Acta Chir Plast. 22: 32-41 1980.
- 7) 寿 典子, 船岡宏幸, 北村繁行, ほか: 骨と再生医療 —骨髄由来幹細胞を利用した再生培養骨の臨床的研究— 日本再生医学会雑誌 2(2): 11-17 2003.
- 8) Jiang, Y., Jahagirda, B, N., Reinhardt R.L., et al.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 418: 41-49 2002.
- 9) Zuk, P.A., Zhu, M., Mizuno, H., et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng 7: 211-228 2001.
- 10) Zuk, P.A., Zhu, M., Ashjian, P., et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 13: 4279-4295 2002.
- 11) Kern, S., Eichler, H., Stoeve, J., et al.: Comparative analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem cells 24: 1294-1301 2006.
- 12) Phinney, D.G., Prockop, D.J.: Concise review: mesenchymal stem/ multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair – current views. Stem cells 25: 2896-2902 2007.
- 13) Gimble, J.M., Katz, A.J., Bunnell, B. A. : Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res.

- 11:100:1249-60 2007.
- 14) Takekawa, M., Matsuda, M., Ohotubo, S. : Effect of irradiation on autogenous bone transplantation in rat parietal bone. *Histol Histopathol.*15:7-19 2000.
- 15) Mesimaki, K., Lindroos, B., Törnwall, J., et al.: Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 38: 201–209 2009.

Regenerative medicine for bone and tooth using the stromal stem cell

TAKEKAWA Masanori*

Summary

Tooth and alveolar bone loss have been treated by dental prosthesis. To recover from the defect of jawbone after oral surgery, reconstruction surgery such as bone graft had been performed. Sometimes qualities of life were decrease, because the auto-transplantation results a disorder in the donor site. Recently, the expectation for the regenerative medicine to restore lost tooth and bone using tissue-engineering technique becomes increasing.

I studied the bone reproduction by using the bone marrow derived mesenchymal stem cell (BMSC) and the adipose tissue derived stem cell (ADSC). As a result, usefulness on using a stromal stem cell for bone regenerative medicine became apparent. The clinical problems, questionable point on applying it became clear, and a further research theme was submitted.

We examined the influence that the intravenous administration of the stem cell gave for bone wound healing. The result suggested that intravenous administration of the stem cell promoted bone wound healing. These results suggested the development of future bone reconstruction and new treatment for bone disease.

In this article, I introduce the recent knowledge of the bone and teeth regenerative medicine and report the progress of bone tissue regeneration study performing in the department of oral and maxillofacial surgery.

Key words Regenerative medicine, bone, tooth, adipose tissue derived stem cell

* Asahikawa Medical University, Department of Oral and Mexillofacial Surgey