

トランスレーショナルリサーチを支援する
遺伝子医学 MOOK 13
Gene & Medic

患者まで とどいている再生誘導治療

バイオマテリアル、生体シグナル因子、細胞
を利用した患者のための再生医療の実際

別 刷

1. 足場

5) 形態と機能再建を目的とした顎骨再生のためのバイオマテリアルの応用

鎌田伸之・武知正晃

種々の口腔疾患などにより、歯と顎骨の欠損をきたすことは少なくない。これに対する顎骨再生治療のゴールは、顎骨の形態と咬合・咀嚼機能の回復である。そのためには、良好な生体親和性と骨伝導能をもち、CAD/CAM技術により患者特有の顎骨形態が付与され、その形態の長期的な維持が期待でき、周囲骨と一体化した後にはインプラントと強固なosseointegrationが獲得できる連通多孔質構造のバイオマテリアルが有用であり、これをスキヤホールドとして患者由来顎骨骨芽細胞を三次元培養して作製した細胞・マテリアル複合体移植の臨床応用をめざしている。

はじめに

種々の口腔疾患およびその外科的治療などにより、歯と顎骨の欠損をきたすことは少なくない。これに対する治療のゴールは、顎骨の形態と咬合・咀嚼機能の回復である。形態的な回復として、軟組織欠損に対しては種々の有茎・遊離皮弁を用いた移植術式があり、顎骨欠損に対しては顎プレート、骨移植や血管柄付き遊離骨皮弁などが応用されている。また咬合・咀嚼機能の回復としては、現状では口腔インプラントの応用が最も優位である。しかし、これまでの顎骨再建を目的とした術式では形態回復の点で満足できるものは少なく、またインプラント埋入に対しては骨量が不足する場合が多い。顎骨形態の再現とインプラント埋入に十分な顎骨再建を行うためには、患者の顎骨形態を付与したオーダーメイドのバイオマテリアル

と、それをスキヤホールドとして用いた患者由来のヒト顎骨骨芽細胞の移植法の開発が必要である。これらの目的でわれわれが行っている骨移植による顎骨再建、連通多孔質構造を有するハイドロキシアパタイトの臨床応用、さらに細胞・マテリアル複合体移植への展望について解説する。

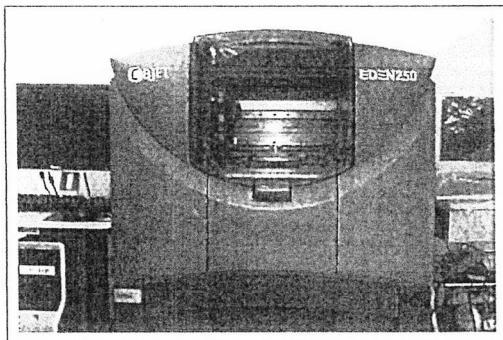
I. 骨移植による顎骨再建

腫瘍切除などにより失われた顎骨に対し、形態再現のみを目的とする場合では、顎骨外側面に適合させたチタンプレートを残存健常骨に固定することが行われる。また骨移植としては、腸骨などからブロックとして骨組織を採取し欠損周囲の健常骨と固定する方法や、採取した皮質骨を碎いて細片した骨や海綿骨を顎骨形態に適合させたメッシュトレーに充填する方法などが選択される。しかし実際には、すでに顎骨が吸収や変形をきたし

key words

顎骨再生、骨移植、CAD/CAM、形態再現、顎骨欠損、顎骨造成、連通多孔質ハイドロキシアパタイト、インプラント、ヒト顎骨骨芽細胞、スキヤホールド

図① インクジェット式三次元光造形プリンター



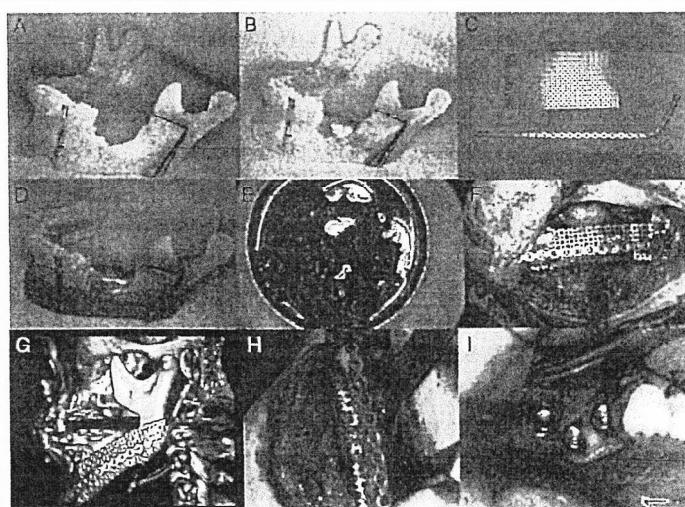
ていたり、腫瘍浸潤のため術中に顎骨表面を露出できず、プレートやメッシュトレーの適合が不十分となり満足な形態の再現を得られないことが多い。最近、CAD/CAM^{用語1}技術により患者CT画像データから作製した実寸大の顎骨モデルが臨床に応用されている。顎骨の欠損や変形などが存在する場合には、健側の画像を反転することなどにより形態を再現したモデルの作製も可能である。われわれは、インクジェット式三次元光造形プリンター（EDEN 250, OBJET）（図①）を用いて、アクリル系光硬化樹脂による三次元光造形樹脂モデルを作製している²⁾。広範な顎骨切除症例では、実寸大の顎骨モデルに適合するように再建プレートをあらかじめ作製することにより、迅速に満足できる顎骨形態の保持が図れる。さらに、顎骨形態の再現と咬合再建を目的として、メッシュトレーを患者の顎骨形態に適合するように作製しておき、これに腸骨から採取した海綿骨を充填することで幅・高さともインプラントの埋入に十分な顎骨を再建することが可能である（図②）。

II. 顎骨造成における連通多孔質ハイドロキシアパタイトの応用

1. 連通多孔質ハイドロキシアパタイトNEOBONE[®]の顎骨欠損部への応用

自家骨移植には、採骨に伴う手術侵襲や、骨の供給量の制限、術後の移植骨の吸収などの問題が指摘されており、自家骨の代替あるいは補填材料としてのバイオマテリアルは古くから研究されてきた。ハイドロキシアパタイトを焼成したセラミックスの良好な骨伝導能はよく知られており、最近では多孔質体ハイドロキシアパタイトセラミックスの口腔領域への臨床応用例が散見される^{2,3)}。当初、多孔質ハイドロキシアパタイトは、気孔内に骨芽細胞が侵入し新生骨との複合体が母床骨と完全に同化することが期待されたが、これまでの材料では気孔同士が十分なサイズの連結孔で連通していないため新生骨の侵入は表面から数mm程度

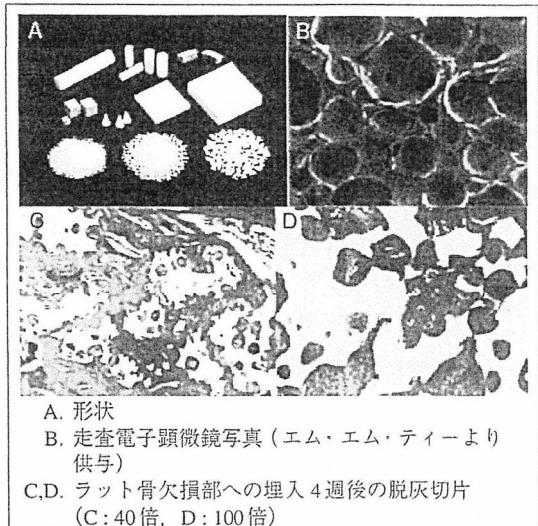
図② 三次元光造形モデルとメッシュトレー、腸骨移植を用いた顎骨再建



- A. CT画像データから作製した実寸大の三次元光造形モデル。黒線は切除予定線
- B. 腫瘍により吸収された部位をワックスで補填し形態を再現した。
- C. メッシュトレーと再建プレート
- D. 三次元光造型モデルに適合させたメッシュトレー
- E. 腸骨海綿骨の採取
- F. 下顎骨区域切除後メッシュトレーを固定し腸骨海綿骨を充填した。
- G. 術後 CT写真
- H. 術後 9ヶ月の状態
- I. 新生骨へのインプラント埋入

(グラビア頁参照)

図③ NEOBONE®



度にとどまっている^{7,8)}。

新規多孔質ハイドロキシアパタイト（NEOBONE®, エム・エム・ティー）は、気孔率は72～78%と高く、多数の気孔が直径10μm以上の連通孔で互いに連通しているため深部気孔内にまで細胞が進入し、従来の多孔質体ハイドロキシアパタイトに比べ優れた骨伝導能と、高気孔率にもかかわらず圧縮強さ8MPa以上と臨床使用に必要な強度を有している⁸⁻¹⁰⁾。形状は顆粒（0.5～1mm, 1～2mm, 2～5mm）、直方体、立方体、円柱、円錐などのブロック形状品や必要に応じて複雑な形態をもつカスタムデザインNEOBONE®の作製も可能である（図③）。NEOBONE®は2003年に改良医療用具として製造承認を受け、すでに整形外科領域では骨腫瘍や慢性関節リウマチなどに臨床応用されているが^{8,10,11)}、口腔領域への適応と使用報告はなかった。われわれは、NEOBONE®の口腔外科領域における有用性の検討と適応拡大を目的として、広島大学病院倫理委員会の承認の下で、顎骨欠損部に対して臨床治験を行った¹²⁾。主として顎骨の囊胞と良性腫瘍を対象として、病変摘出後の骨欠損部にNEOBONE®顆粒（0.5～1mm, 1～2mm,）を補填した（図④）。臨床経過では全例に感染や漏出、非特異的な炎症症状などの発生はなく、X線透過性の経時的観察では術後6ヵ月までに良好な骨硬化を示した。すなわち、NEOBONE®は優れた生体親和性と良好な

骨形成を示し、感染が発生しやすい口腔内においても十分に応用可能であった。

2. 顎骨造成における骨補填材としてのNEOBONE®の応用

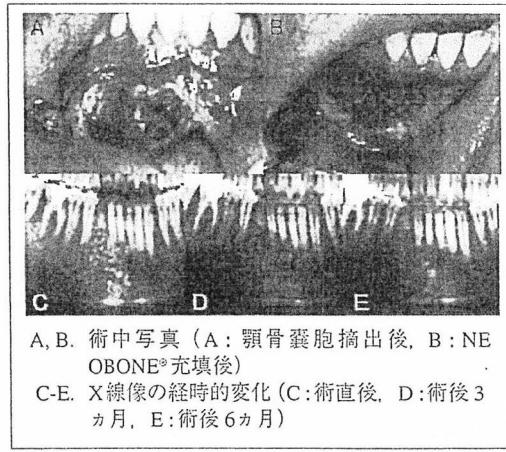
咬合再建を目的としたインプラント治療の際に、顎骨の高さや幅径の造成を必要とする場合が多い。顎骨造成^{用解2)}に用いる骨補填剤としては、必要な骨の幅径や高さを構築し、その維持のために短期間で容易には吸収されず、一体化した顎骨はインプラント体との良好なosseointegration^{用解3)}を獲得し、さらに咬合力に対する十分な機械的強さが必要である。小範囲の顎骨欠損部への骨補填材としてのNEOBONE®の有用性はすでに示したが、われわれはさらに倫理委員会の承認下で、インプラント治療を目的とした顎骨造成におけるNEOBONE®の有用性を検討した。NEOBONE®を単独あるいは少量の顎骨碎片骨と混合し、guided bone regeneration (GBR)¹³⁾、スプリットクレスト¹⁴⁾、上顎洞底挙上術¹⁵⁾（図⑤）などに応用した。現在経過観察中ではあるが、全例強固なosseointegrationを獲得し、良好な結果を得ており、一部採取した新生骨切片では気孔内の良好な骨形成が認められた¹²⁾。

III. 顎骨形態を付与した多孔質マテリアルの作製と細胞移植への展開

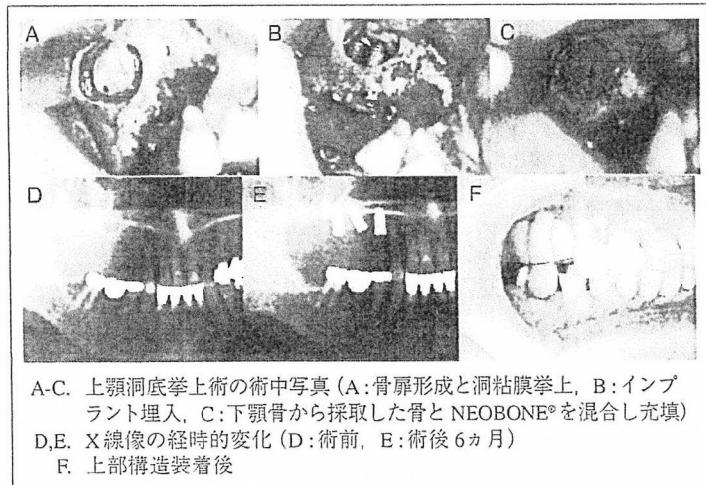
1. オーダーメイド顎骨形態を付与したバイオマテリアルの作製

区域切除のような広範な骨欠損に対しては、顎骨

図④ 顎骨欠損部へのNEOBONE®の応用



図⑤ 頸骨造成術へのNEOBONE®の応用



形態再現のために CAD/CAM 技術を用いてオーダーメイドの頸骨形態を付与した人工骨を作製し、これを直接移植する方法が考えられる。しかし、多孔質構造をもたない骨代替材単独の移植では、内部に新生骨が進入しないため頸骨と一体化することなく、インプラントとの osseointegration も期待できず、咬合機能の回復は不可能である。そこで、頸骨形態を付与した連通多孔質のバイオマテリアルの応用を考えられるが、広範な骨欠損では骨芽細胞は周囲骨断端部と直接接觸する部位からのみ供給されるため、マテリアル内部に軟組織からの線維芽細胞が侵入し気孔内での骨形成の抑制が予想される。そのため、頸骨形態を再現したバイオマテリアルをスキヤホールドとして患者由来頸骨骨芽細胞を三次元培養し、この細胞-マテリアル複合体を移植する頸骨再生療法が期待される（図⑥）。

2. 頸骨骨芽細胞のスキヤホールドとしてのNEOBONE®の検討

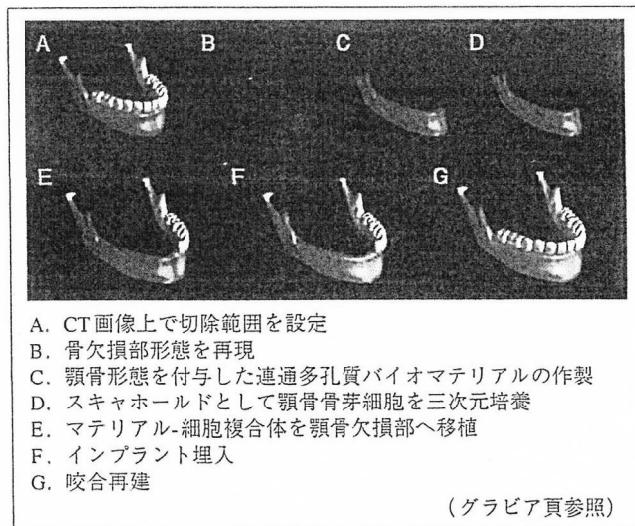
ディスク状に作製したNEOBONE®でヒト正常頸骨骨芽細胞を培養し、増殖能と経時的な骨分化マーカー発現の検討による骨分化能を検討した。ヒト正常頸骨骨芽細胞はNEOBONE®で良好な増殖を示し、培養ディッシュ上の単層培養に比

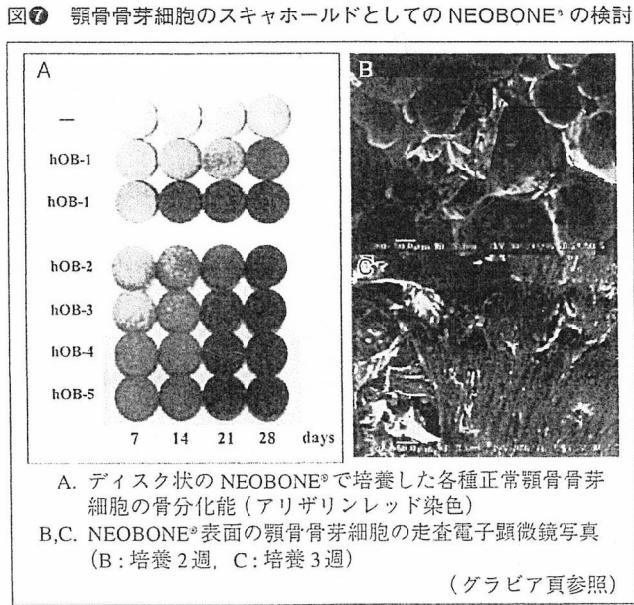
較してより高いマーカー遺伝子の発現と石灰化能を示した¹⁶⁾（図⑦）。ラットの骨欠損部への移植実験では、NEOBONE®はこれまでの報告と同様に良好な骨形成を示したが、周囲母床骨に近接する部位に比較して、軟組織に近い部位では気孔内の新生骨の形成はやや不良であった。これに対しラット骨芽細胞をNEOBONE®で三次元培養した複合体を移植すると、すべての部位で早期に新生骨が形成され、より良好な骨形成が認められた¹⁷⁾。すなわち、NEOBONE®は頸骨骨芽細胞のスキヤホールドとして有用であることが示された。

V. 細胞-マテリアル複合体移植による頸骨再建における問題点

患者の頸骨形態を再現したバイオマテリアルの作製は CAD/CAM 技術により可能であるが、その移植には術前に設定した切除部位と範囲を正確に反映した術式の確立と、それを支援するナビゲーションシステムの開発が必須である。また、これ

図⑥ 頸骨形態を付与したスキヤホールド-細胞複合体移植による骨再生





までにNEOBONE[®]をスキャホールドとして骨髓間葉系幹細胞を検討した報告¹³⁾は散見するが、顎骨骨芽細胞の報告はない。すでに2~3mm大の小骨片からの正常顎骨骨芽細胞の初代培養法は確立しているが、この培地にはウシ胎児血清が添加されている。血清その他の動物由来のタンパク質成分を含む培地で培養した細胞を患者へ移植することは到底許容されない。すでにヒト歯肉由来線維芽細胞の合成培地による培養法は確立しており、この培地で培養した線維芽細胞の移植による

実験的な上皮欠損治癒促進効果を報告している¹⁴⁾。さらに、顎骨骨芽細胞の安全で確実な培養のための動物由来のタンパク質成分をいっさい含まない完全合成培地の開発が急務である。

おわりに

顎骨再生のゴールは、失われた顎骨形態の回復と咬合・咀嚼機能の再建であり、この点で他の部位の骨再生とは決定的に異なる。歯の再生が達成できていない現状では失われた咬合再建にはインプラント治療が最も有利であり、これらのためには、良好な生体親和性と骨伝導能をもち、CAD/CAM技術により顎骨形態が付与され、その形態の長期的な維持が期待でき、周囲骨と一体化した後にはインプラント体と強固なosseointegrationが獲得できる連通多孔質構造のバイオマテリアルが最適である。

本稿では、連通多孔質ハイドロキシアパタイトの口腔領域への応用の現状と、これが骨補填剤のみでなく培養ヒト顎骨骨芽細胞のスキャホールドとしても有用であることを述べたが、このマテリアル-細胞複合体移植の臨床応用の前に越えるべきハードルはそれほど多くないと思われる。最適なマテリアルの開発や検討とともに今後の展開を期待したい。

用語解説

1. CAD/CAM : computer aided design / computer aided manufacturing。コンピュータで解析・処理した設計(CAD)で作成された形状データを入力データとして、コンピュータで制御された工作機械で製品を作製(CAM)すること。
2. 顎骨造成：骨欠損部の治癒ではなく、義歯やインプラント治療のために必要な部位の顎骨を増加させる

こと。金属メッシュや合成膜をスペーサーとして使用するguided bone regeneration (GBR)、骨の幅径を増加させるために顎骨を分割し拡大するスプリットクレスト、薄い上顎洞底部の骨を増加させるための上顎洞底挙上術(サイナスリフト)などがある。

3. osseointegration : 顎骨に埋入したインプラント体が軟組織の介在なく強固に骨と結合すること。

参考文献

- 1) 太田幸司、他：広島大歯誌 40, 55-61, 2008.
- 2) 小木曾誠：口病誌 45, 170-221, 1978.
- 3) 粟原由起夫、他：歯科学報 90, 1463-1471, 1990.
- 4) 鄭直美、他：日大口腔科学 19, 35-41, 1993.
- 5) Tarco M, Kay JF : J Bioeng 1, 79-92, 1976.
- 6) 日比敦夫、他：整形外科 45, 1423-1428, 1994.
- 7) Ayers RA, et al : J Oral Maxillofac Surg 56, 1297-1301, 1998.
- 8) 名井陽、他：臨整外 36, 1381-1388, 2001.
- 9) Tatami N, et al : J Biomed Mater Res 59, 110-117, 2002.
- 10) 名井陽、他：軽帶 17, 1205-1210, 2004.
- 11) 玉井宣行、他：関節外科 23, 256-263, 2004.
- 12) 宮内美和、他：日口腔科会誌 56, 400-404, 2007.
- 13) 宮内美和、他：広島大歯誌 40, 62-65, 2008.

- 14) 三谷佳嗣, 他: 日口腔外会誌 54S, 159, 2008.
- 15) 重石英生, 他: 日口腔インプラント会誌 21S, 291, 2008.
- 16) Hiraoka M, et al : Archives of Bioceramics Research 7, 255-260, 2007.
- 17) 平岡美里, 他: 日口腔外会誌 54S, 125, 2008.
- 18) 西川昌孝, 他: 別冊整形外科 47, 7-11, 2005.
- 19) 西 裕美, 他: 第18回日本口腔粘膜学会抄録集, 74, 2008.

鎌田伸之

1982年 東京医科歯科大学歯学部卒業
1987年 同大学院歯学研究科修了
1989年 米国バンダービルト大学医学部細胞生物学
講座博士研究員
1992年 東京医科歯科大学口腔外科学第二講座助手
1997年 德島大学歯学部口腔外科第一講座講師
1998年 同助教授
2004年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科口腔外
科学教授