

移植後に確実に骨を形成する新規骨再生剤の開発

～全身のあらゆる骨再生治療への応用～

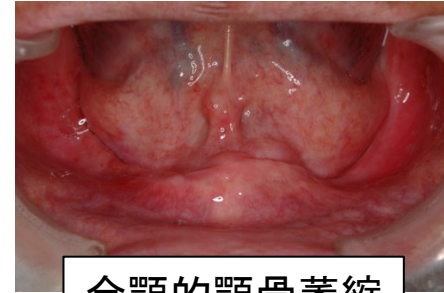
鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科
口腔顎顔面補綴学分野

講師：末廣史雄

研究背景

歯科領域における顎骨萎縮症の現状

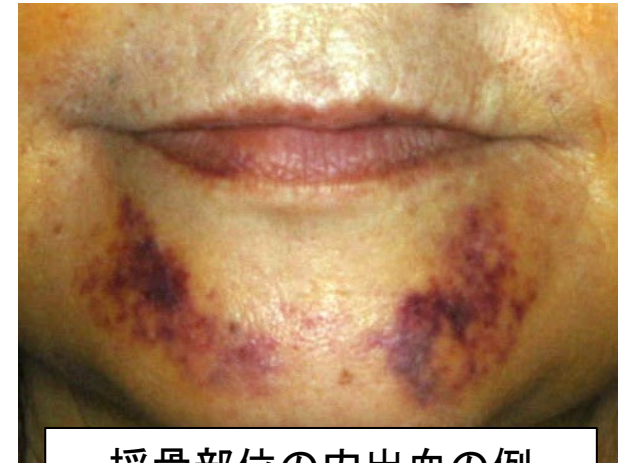
- ◆ 加齢や歯周病、外傷やがんの切除等の様々な理由により歯が失われ、**咀嚼障害・審美障害・発音障害等の問題**が引き起こされる
- ◆ デンタルインプラントは歯を失った際の有効な治療法の一つだが、インプラント治療を希望する患者の中には、**骨量の不足**により**骨再生を必要とする顎骨萎縮症患者**が多数存在する
- ◆ 既存の骨再生法として自家骨移植がゴールドスタンダードとされているが、骨採取部への大きな侵襲、術後疼痛や麻痺が残るリスク、採取量の制限等の課題がある
- ◆ 実際にインプラント治療が行われた症例の**約半数は何らかの方法で骨再生**が実施されており、**自家骨移植は全インプラント症例の1割程度**（国内で約24万人）で実施されている
- ◆ しかしながら、上述した理由により**自家骨移植が行われなかった症例も相当数存在する**



全顎的顎骨萎縮



部分的顎骨萎縮

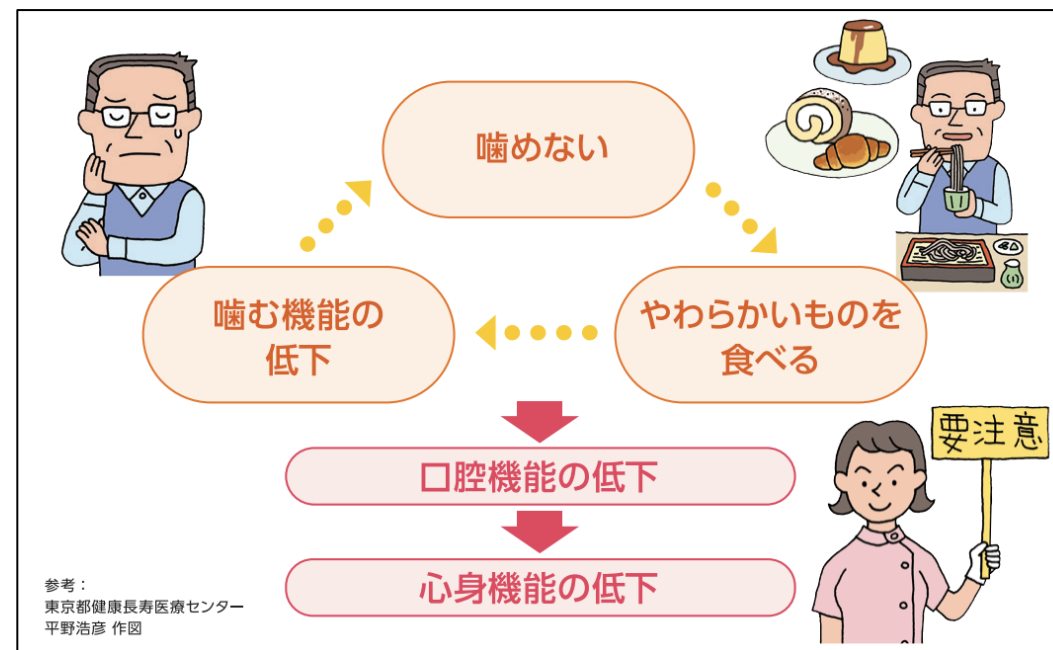


採骨部位の内出血の例

自家骨移植には様々な課題があり
新たな骨再生法の開発が望まれる

インプラント治療と全身との関連

- ◆ 身体的フレイル: 加齢とともに心身の活力(運動機能や認知機能等)が低下した状態
- ◆ サルコペニア: 主に加齢によって起こる全身の筋肉量減少と、それに伴う筋力低下、身体機能の低下
- ◆ オーラルフレイル: 口腔機能が衰えた状態で、身体的フレイルやサルコペニアのリスクが上がる



- ◆ インプラント治療は義歯(入れ歯)による治療と比較して**口腔機能低下の予防**や、**口腔関連QOLの改善**に寄与するとの報告がある
- ◆ インプラント治療はオーラルフレイルの改善あるいは予防に効果があると考えられるため、身体的フレイルやサルコペニアの予防にも関与する可能性がある

研究概要

新規骨再生法に望まれる点

- ◆ 自家骨移植は患者への侵襲が大きい
→ **低侵襲に実施可能**
- ◆ 既存の治療法は骨再生範囲が限局的
→ **広範囲の骨再生が可能**
- ◆ 自家骨は採取量に制限がある
→ **使用量の制限を減らす**
- ◆ 市販の顆粒状の骨補填材は操作性に劣る
→ **操作性・賦形性に優れる**

我々が開発を目指す新規骨再生剤について

- ◆ **間葉系幹細胞** (MSC: Mesenchymal Stem Cell) を用いる
- ◆ **細胞と市販の骨補填材** のみで製作可能であり、口腔内において **三次元的な骨再生** を達成する
- ◆ 目的とする骨再生量にあわせて **サイズ調整** が出来る
- ◆ 整形、形成、脳神経外科等 **様々な医科領域への応用** を可能とする

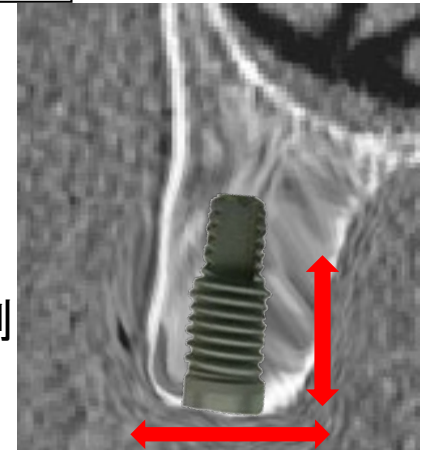
CTによる矢状断像



骨幅が狭く
インプラント治療は困難



新規骨再生剤
を移植



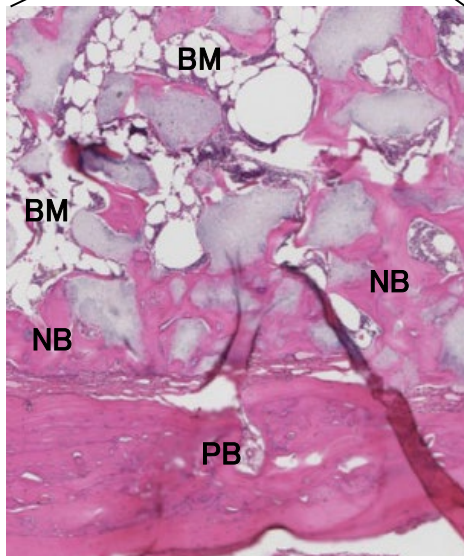
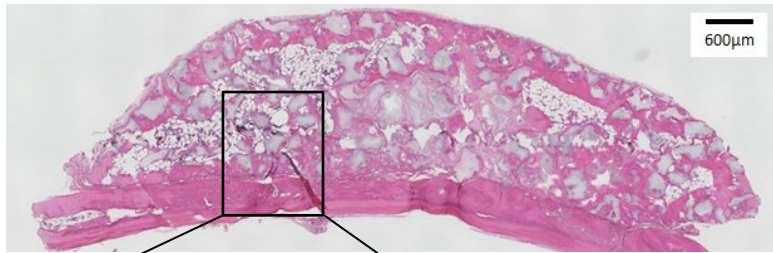
水平的・垂直的な
顎骨増生によりインプラント
治療が可能となる

新規骨再生剤の骨形成能の検討(ラット間葉系幹細胞(MSC))

実験動物:F344ラット オス 6週齢

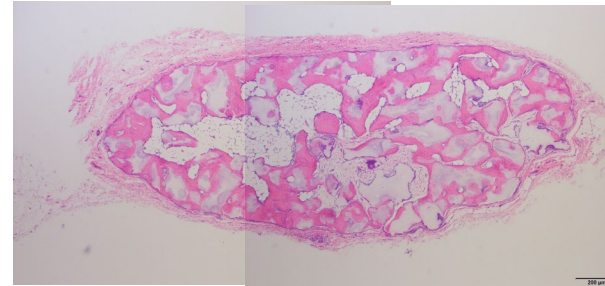
- 新規骨再生剤(ラットMSC/顆粒状骨補填材との複合体)とコントロール(アテロコラーゲン/骨補填材複合体)を頭頂骨骨膜下と背部皮下に移植
- 移植12週後にサンプルを回収、HE染色を実施

新規骨再生剤の頭頂骨骨膜下移植例



NB: 新生骨
PB: 母床骨
BM: 骨髄様組織

背部皮下移植例



新規骨再生剤

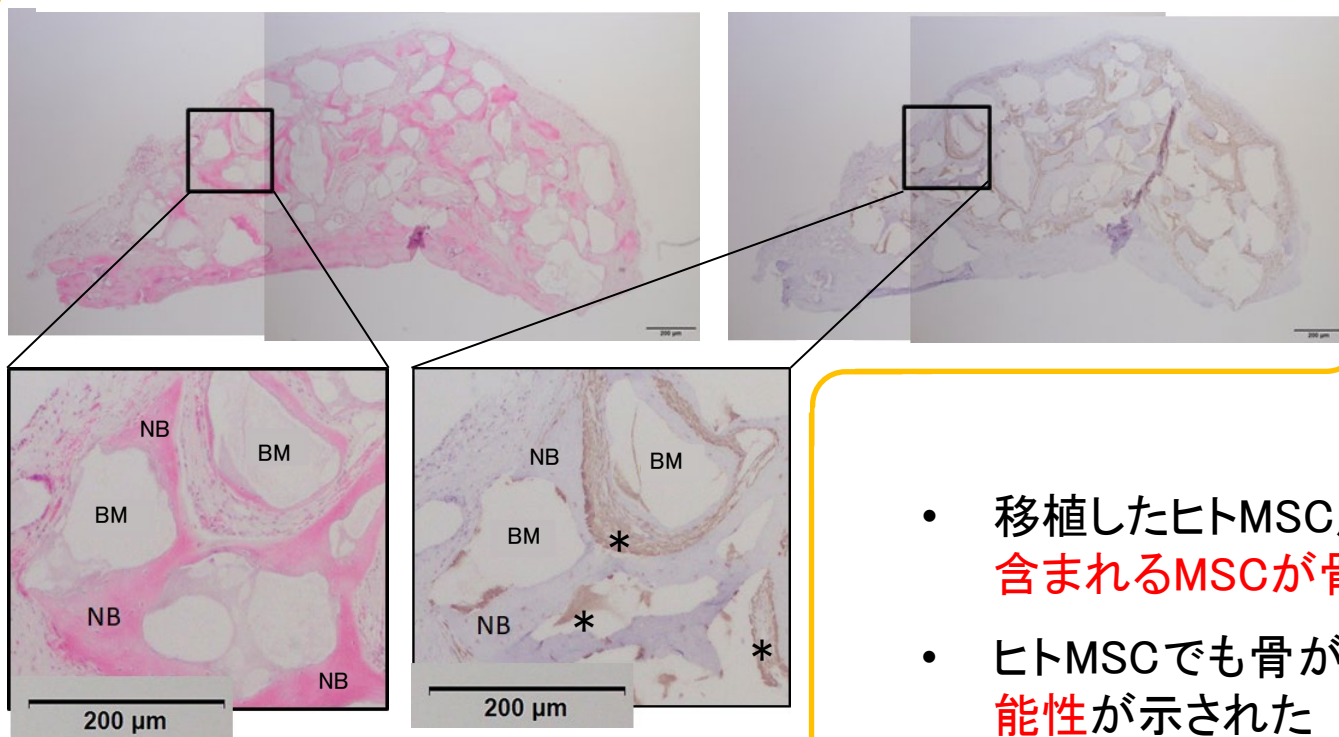
- 頭頂骨骨膜下だけでなく背部皮下移植群でも骨が形成されたことから、**新規骨再生剤は十分な骨形成能を持つことが示された**
- 垂直的な骨再生を維持できており、**良好な賦形性を持つことが示された**
- 骨再生部位には骨髄様組織も観察され、**生体に近い骨が再生した**と考えられる

新規骨再生剤の骨形成能の検討(ヒト間葉系幹細胞(MSC))

実験動物:免疫不全マウス オス 4週齢

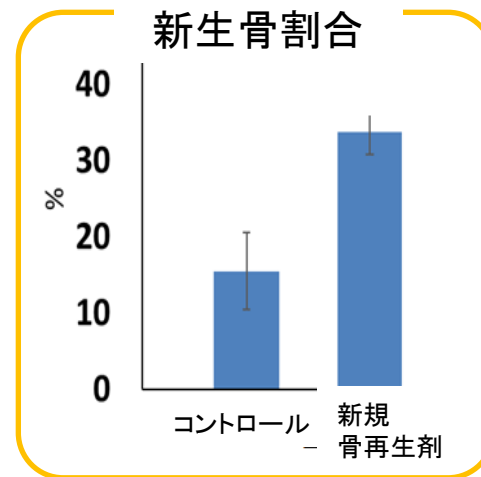
- 新規骨再生剤(ヒトMSC/顆粒状骨補填材との複合体)とコントロール(アテロコラーゲン/骨補填材複合体)を頭頂骨骨膜下に移植
- 移植12週後にサンプルを回収、HE染色とヒト特異的抗体での染色(茶色)を実施

HE染色(新規骨再生剤)→連続切片→免疫染色(新規骨再生剤)



NB:新生骨、*:ヒトMSC、BM:骨補填材

組織に占める
新生骨割合



- 移植したヒトMSC周囲に骨が形成されており、**新規骨再生剤に含まれるMSCが骨形成に関与している**ことが示唆された
- ヒトMSCでも骨が形成されたことから、**ヒトでの臨床応用の可能性**が示された

新規骨再生剤の骨形成能の検討(ブロック状の骨補填材)

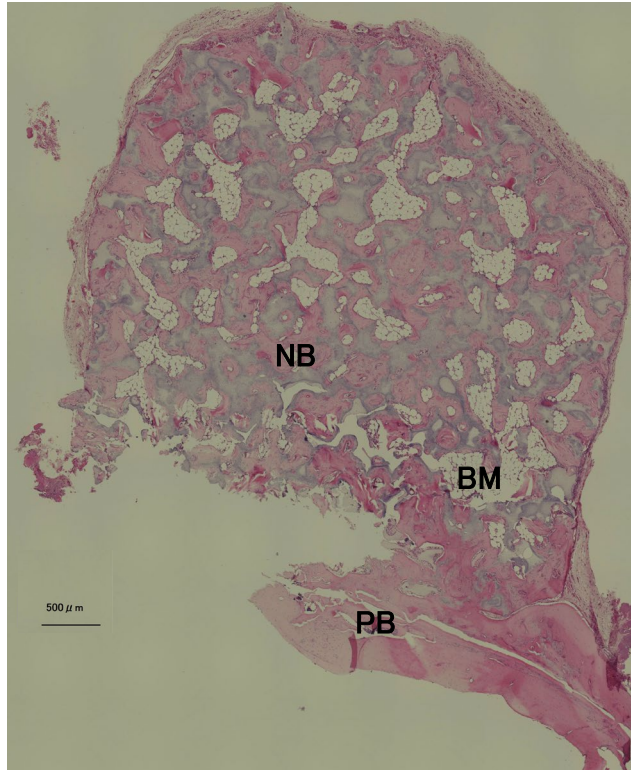
実験動物:F344ラット オス 6週齢

- 新規骨再生剤(ラットMSC/ 5×5×5mmブロック状骨補填材との複合体)を頭頂骨骨膜下に移植
- 移植12週後にサンプルを回収、HE染色を実施

新規骨再生剤の頭頂骨骨膜下移植例



サンプル回収時肉眼所見



NB: 新生骨、PB: 母床骨、BM: 骨髓様組織

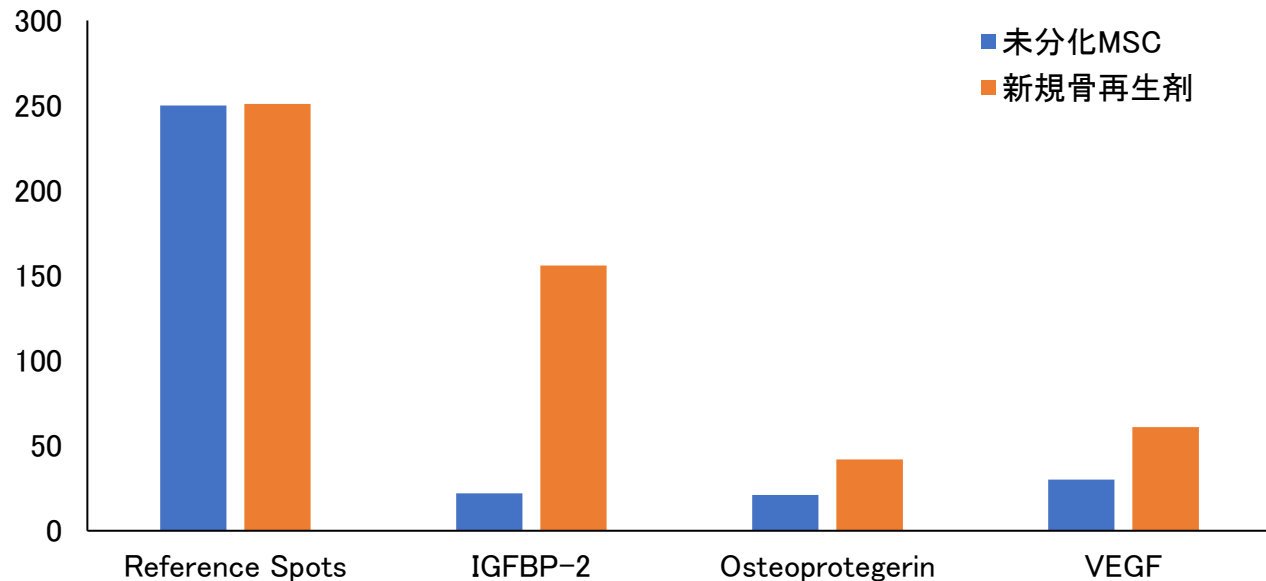
- 移植した新規骨再生剤は全体に渡って一様に新生骨および骨髓様組織が観察でき、非常に良好な骨形成が確認できた
- 単純な形態をした骨面に大量の骨を再生するには、あらかじめ再生させたい形態にCAD/CAM技術等により骨補填材を整形しておくことで、理想的な骨再生を得られることが示唆された

新規骨再生剤の製作による徐放するタンパク量の変化

使用細胞: F344ラット 大腿骨由来MSC

- 培養上清を用いて抗体アレイ(Proteome Profiler Rat XL Cytokine Array(R&D systems))を実施

培養上清を用いた抗体アレイの結果の一例



- IGFBP-2:
IGF-I の骨芽細胞分化刺激能力を促進する
- Osteoprotegerin:
破骨細胞の分化と骨吸収機能を抑制し、骨のリモデリングを制御する
- VEGF:
血管新生を制御する因子であり、骨形成にも作用する

- 新規骨再生剤とすることで未分化MSCと比較して発現量が変わると考えられるタンパクが多数存在し、**骨形成に促進的に作用する**可能性が示された
- 更なる解析を進めることで、**骨再生剤の骨形成能を担保するマーカー**の探索を行う

研究概要

顎顔面領域の広範囲骨欠損

腫瘍摘出後の顎欠損

現在：顎義歯
(PMMA)

従来の外科手術や生体材料では治せない広範囲の骨再生のための新規骨再生剤による骨再生治療

※画像上でのイメージ



今後の展望

◆ 本新規骨再生剤の製作方法から考えると、更なる技術発展により下記の様な応用利用が期待できる

- **がん**による骨切除や外傷、唇顎口蓋裂等の**顎顔面領域**の広範囲骨欠損
- 合指症や短趾症等の**形成外科領域**の骨関連疾患
- 仮骨延長術や難治骨折等の**整形外科領域**
- 開頭術後の骨欠損部封鎖等の**脳神経外科領域**

整形外科領域の骨関連疾患



難治性骨折



仮骨延長術

- 偽関節を形成した難治骨折部位の治癒促進
- 仮骨延長術後の骨形成促進による治療期間の短縮

既存技術との比較

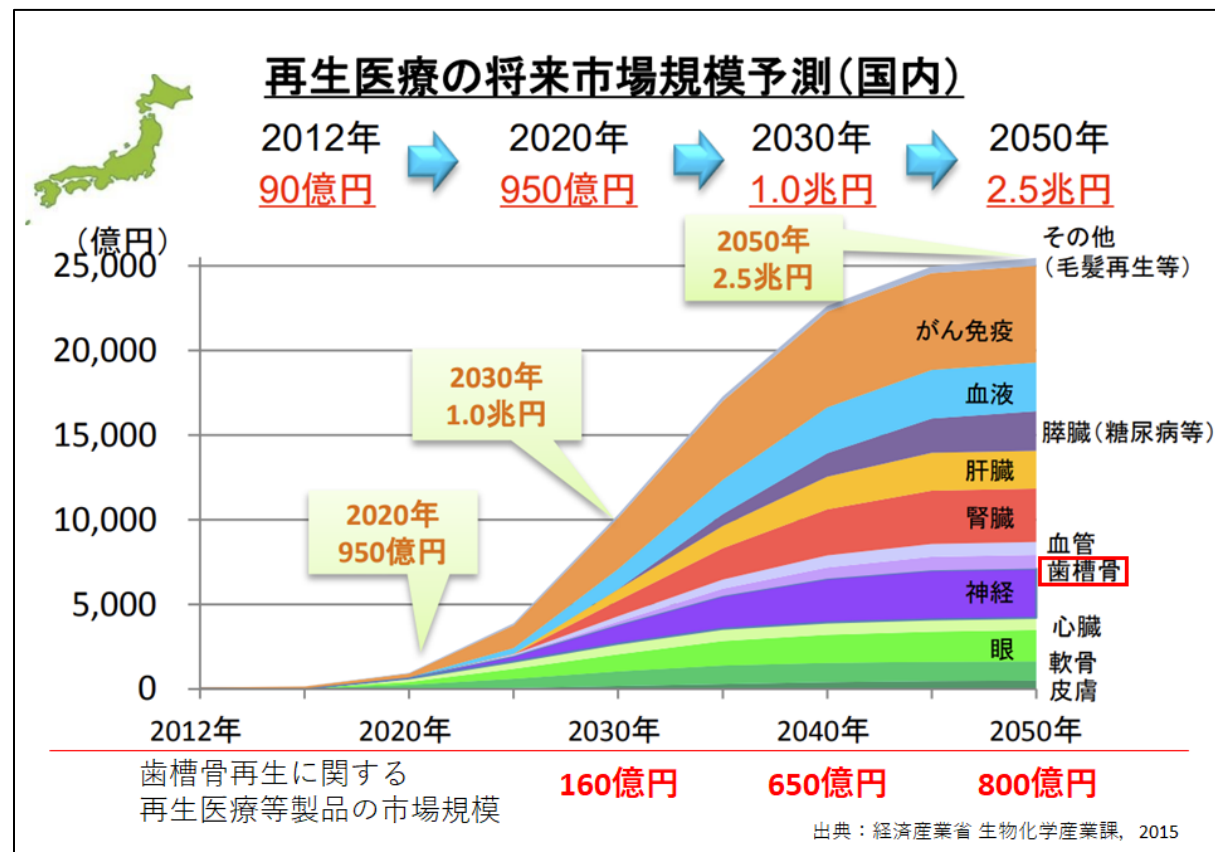
歯科領域における既存の骨再生治療法との比較

	既存技術		MSCを用いた新規骨再生剤による骨再生(本法)
	人工骨移植	自家骨移植	
侵襲性	低い	高い	採取部位による
骨形成能	低い	高い	高い
骨再生範囲	小規模	小規模	広範囲
使用量の制限	無し	有り	無し
手術の操作性	難	難	良好
歯科以外との連携	不要	不要 (一部例外あり)	採取部位による

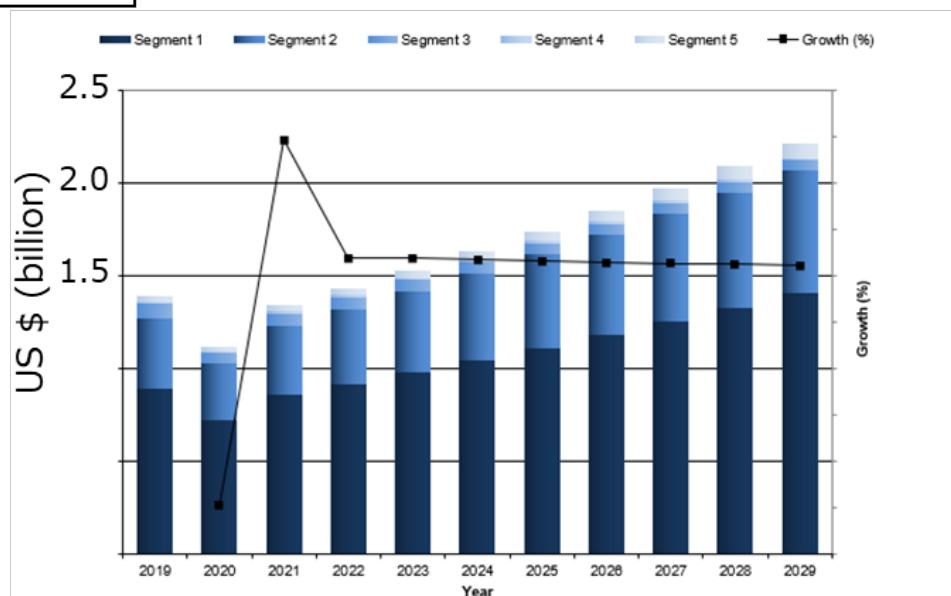
市場規模

顎(歯槽)骨再生の需要

- ◆ 今後ますます高齢化が進む国内において、骨再生を必要とするインプラント治療を希望する患者数も増加すると考えられ、歯槽骨再生市場の拡大が予測される(右図)
- ◆ 海外では歯科治療自体が基本的に自費となるため、日本よりもインプラントが高価なものという印象が弱く、患者数は多いと考えられる

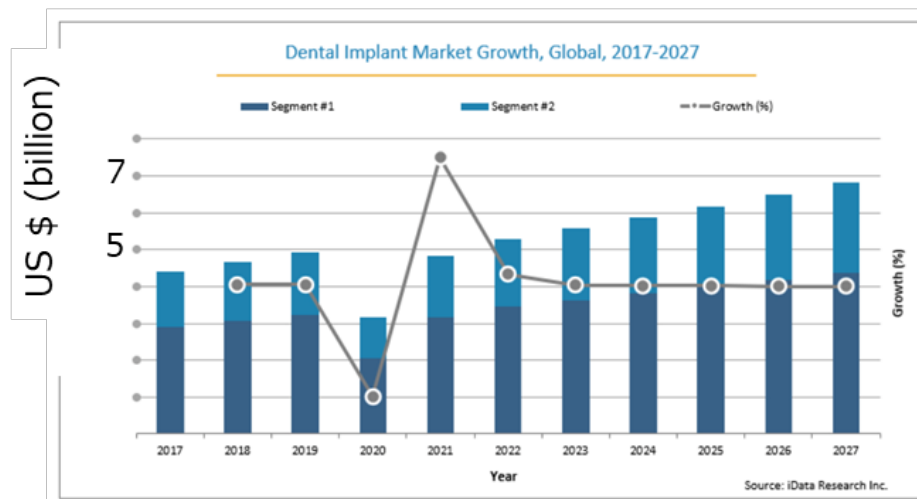


米国



参照元: <https://idataresearch.com/product/dental-implants-market-united-states/>

全世界

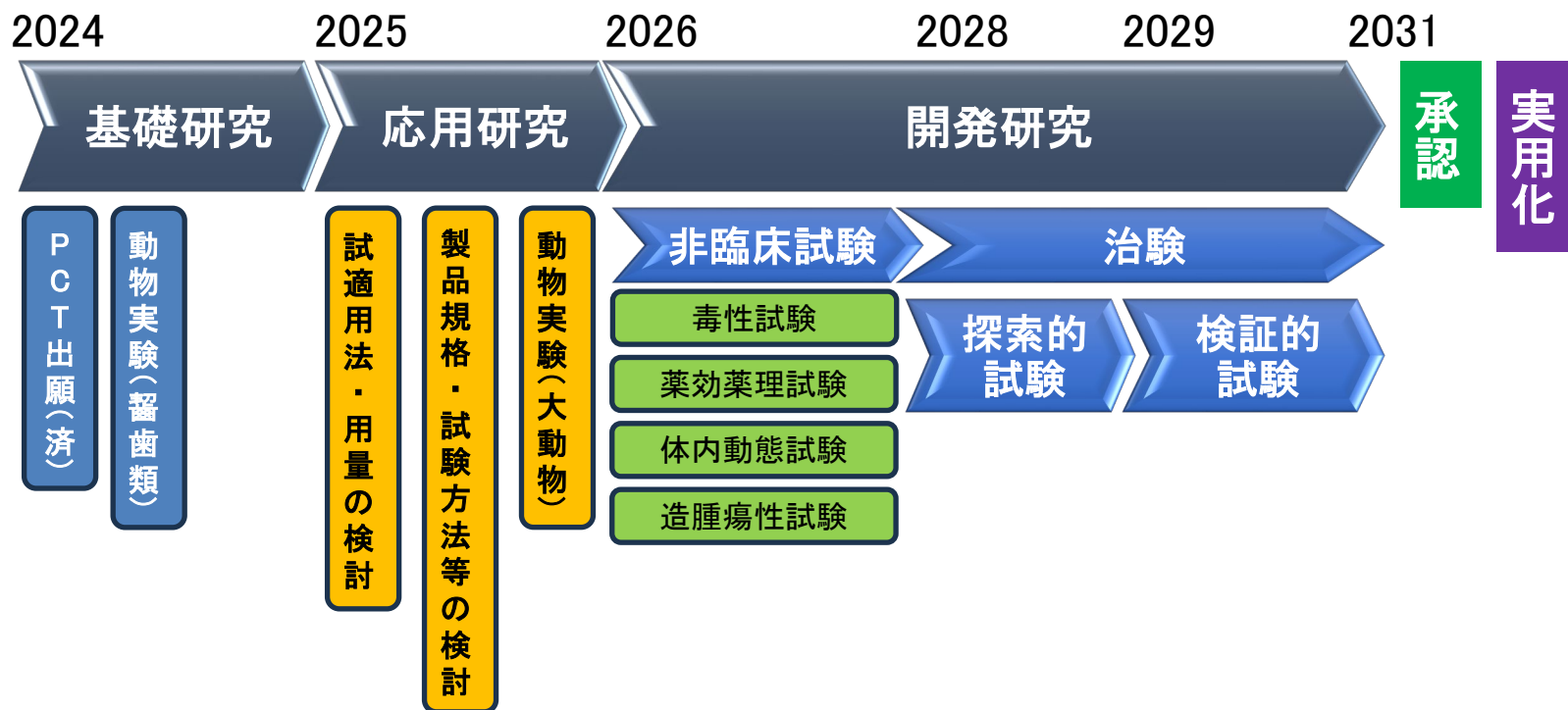


参照元: <https://idataresearch.com/product/dental-implants-market/>

- ◆ 米国でのインプラント関連の市場は2022年に14億ドル、2029年には22億ドルに達すると予想されている
- ◆ 世界のインプラント関連市場は2021年に48億ドル、2027年には68億ドルに達すると予想されている

今後の研究計画

実用化に向けた今後のスケジュール



- ◆ イヌあるいはブタを用いて高度顎骨萎縮症モデル(抜歯後に歯槽骨を削合し、吸収した顎骨を作製)における垂直的・水平的な骨再生を行う
- ◆ CT撮影により既存骨からの再生した骨の高さを計測して評価する
- ◆ ヒトでの骨再生においてもCT撮影により骨再生量を評価し、必要量の骨が再生していればインプラント治療が可能となる

今後の研究計画

一般開業医を対象としたビジネスモデル

診療室サイド



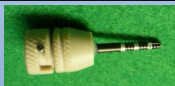
歯科医院

Start



骨再生の
必要な症例

顎骨骨髄穿刺針



顎骨骨髄を採取

輸送



CPCでのMSCの
大量培養

大学病院等

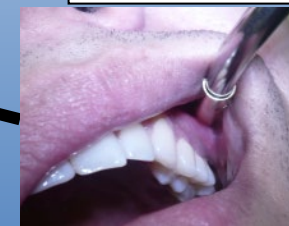
Cell Processing Centerサイド

Goal !!



咀嚼機能改善
QOL向上

骨再生剤の移植

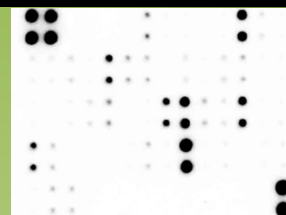


輸送



骨再生部位への
インプラント埋入

骨形成マーカーによる
MSCの品質保証



骨再生剤の製作

研究チームメンバー

大阪大学 大学院歯学研究科 クラウンブリッジ補綴学・顎口腔機能学講座

- **教授: 西村正宏**

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 口腔顎顔面補綴学分野
鹿児島大学病院 成人系歯科センター 義歯インプラント科

- **講師: 末廣史雄**
- **助教: 石井正和、駒走尚大、櫻井智章、池田菜緒**
- **大学院生: 宮田春香、中西悠梨香、山田悠平**

お問い合わせ先／産学連携担当者

近藤智子

国立大学法人鹿児島大学南九州・南西諸島域イノベーションセンター

099-275-6279

sktomoko@kufm.kagoshima-u.ac.jp