

Tissue Engineering for Hard Tissues 硬組織の再生医工学



プロジェクトリーダー 榎 本 昭 二

東京医科歯科大学

大学院医歯学総合研究科 教授



サル顎骨への BMP 移植実験

1. 研究の目的

高齢者社会が進むにつれて数多くの人が骨粗鬆症や変形性関節炎さらには慢性歯周炎など硬組織に係わる疾患に苦しめられていますが、有効な治療法がないのが現状です。これらの疾患や悪性腫瘍などにより生じた骨組織の欠損を回復させることは、生活の質（QOL）の向上のためには欠かせません。従来より硬組織の補填は無細胞のいわゆる生体材料によって行われてきましたが、必ずしも満足する結果が得られてはいません。そこで、わたしたちは生体あるいは細胞の持つ能力を利用し失われた硬組織を再生する生体材料を開発することを考えています。このプロジェクトでは、骨組織を構成する骨芽細胞と破骨細胞の分化とその機能制御に関する分子機構を解析して、硬組織の発生や再生のメカニズムを明らかにすることにより、その生体の再生能力を応用した生体材料を作製することを目的にしています。さらに、これらの生体材料を用いた新しい機能的硬組織の再建方法の開発を目標としています。本プロジェクトでは、分子生物学や細胞生物学の技術を使って細胞の発生や分化の機構を理解することを目指しています。そして、これらから得られた知見と工学的技術を用いることにより硬組織の再生に最も適した生体材料を作るといふ、生物学と工学を融合させた新しい学問領域を切り開くものです。さらに、このプロジェクトによって得られた新しい技術の臨床的応用は、先に述べたような硬組織の疾患で苦悩する人たちの大きな福音になることが期待されます。

2. 研究の内容

組織や臓器の形成においては、その組織を形成する細胞、その細胞が分化増殖するのに適した基質、そして増殖や分化をコントロールする分化・成長因子の三つの要素が重要な役割を果たしています。わたしたちはこれらの要素がどのようにして硬組織の発生および再生に係わっているかを明らかにすることによって、生体の再生能力を応用した生体材料を作ることを目指しています。とくに、異所性に骨組織を誘導する分化・成長因子である骨形成たんぱく質(BMP)に注目して研究を進めています。

1. 骨・軟骨の再生への分子生物学的基盤の研究

未分化間葉系細胞が骨芽細胞へと分化する際に、その分化の方向を決定する因子の検索を行っています。まず、骨芽細胞を分化誘導する作用のあるBMPについて、その受容体の検索とその後の情報伝達の仕組みを解析しています。さらに、細胞の核内で骨芽細胞に特異的な分化制御を行う転写因子の検索をしています。これらの分子的な基盤を解明することによって、硬組織の形成や再生の分子細胞生物学的基盤が明らかになるものと思われます。

2. 骨形成たんぱく質を応用した硬組織の再生

(1) BMPの担体の開発

BMPの徐放材として働き、かつ移植材としての賦形性のある担体の開発を進めています。担体としては、ポリL乳酸やポリグリコール酸などの合成ポリマー、コラーゲンやヒアルロン酸などの天然ポリマー、そしてハイドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムなどのセラミックス、あるいはチタンのような金属を用いて、形状、組合せなどBMPの骨誘導能が最も高く発現するように工夫を重ねています。

(2) BMPを用いた骨欠損部(顎骨・長管骨等)の再生法の開発

骨欠損の補填、再生の方法は、その欠損の部位や大きさによって異なります。本プロジェクトでは実際の臨床に則した骨欠損の再生法を開発するために、イヌやサルなどの大型の実験動物を用いた実験を行っています。顎骨や橈骨、脛骨に作製した大きな骨欠損へのBMP移植実験を進めるとともに、実験的に作製した歯周炎による歯槽骨の欠損や顎裂への移植実験を行い、骨欠損の種類に適した担体や移植法を検討しています。

(3) 咬合機能の回復

BMPによって再生した骨組織が骨格系の一部として十分に機能することは大変重要な問題です。そこで、BMPによって再生された顎骨にデンタルインプラントを埋植し咬合機能の回復をはかり、骨組織が咬合に十分対応しているかを検討しています。

3. ハイブリッド型人工骨の開発

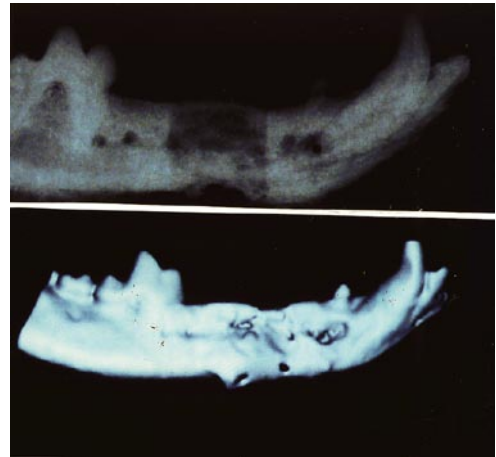
BMPなどの成長因子を直接生体に移植して骨組織の再生を図る方法の他に、培養器の中でこれらの成長因子を作用させ、細胞と生体材料を組み合わせたハイブリッド型の人工骨の開発を進めています。具体的には、次のような方法を試んでいます。わずかな骨髄細胞を取り出し、これを成長因子の存在下で培養して細胞数を増やします。その細胞を移植したい形態に作製した生体材料中に入り込ませ、さらにBMPなどの成長因子の存在下で培養します。こうして出来た人工の骨組織を、補填したい骨組織に移植しようと試んでいます。

3. 研究の体制

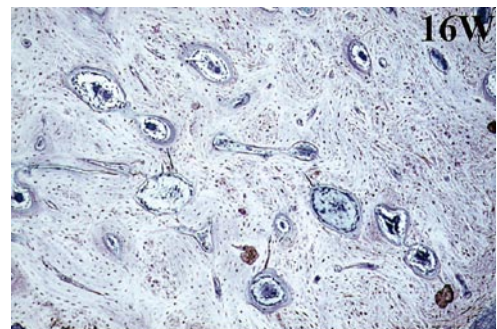
期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者15名(内日本学術振興会研究員4名)で構成されています。その他、下記の研究室に属する大学院生が多数この研究に参加しています。

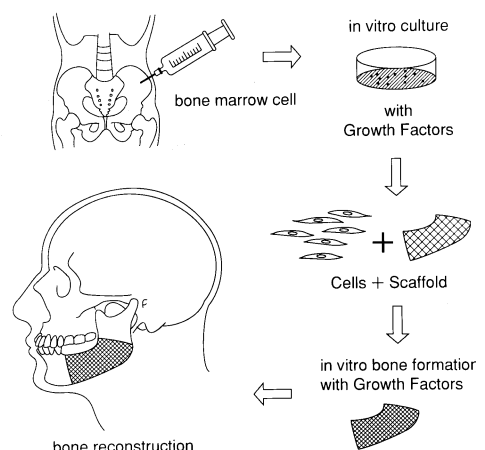
実施場所：東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科学教室を中心に第2保存学教室、医学部整形外科教室によって臨床的研究が進められています。また、難治疾患研究所分子薬理学教室をはじめとし歯学部基礎系の各教室によって基礎的研究が行われています。



BMPで再生したイヌ顎骨のX線像と3DCT像



BMPで再生した骨組織像



ハイブリッド型人工骨の開発