

平成21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18390536

研究課題名（和文） 組織工学的手法をくみこんだ骨延長法による下顎骨再建

研究課題名（英文） Mandibular Reconstruction Using Tissue-engineered Distraction Osteogenesis

研究代表者

日比 英晴 (HIBI HIDEHARU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90345885

研究成果の概要：下顎骨に生じた欠損を形態回復するための創内型骨延長装置を開発し、臨床応用に成功した。また骨延長部に骨形成性を得るには数か月間を要するが、これを短縮する方法として骨延長部への骨形成性細胞・多血小板血漿複合体の注入が有効であることを明らかにした。これは自己骨髄液から間葉系幹細胞を分離し培養して増殖させた後に骨形成性細胞に分化誘導したものに、自己多血小板血漿を複合させたものであり、注入に適したゲルである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
総計	7,500,000	2,250,000	9,750,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔外科学一般

1. 研究開始当初の背景

口腔顎顔面領域の骨欠損は、人工材料の補填や自家骨移植などで対処されてきたが、これらに代わりうるものとして、われわれは骨延長による再建にとりこんでいる。骨延長法には、移植なしで骨形成ができ適応範囲が広い、軟組織も延長できるという長所があるが、短所として治療期間が長いことがあげられ、その改善が課題となっていた。

一方、組織を再生させる他の方法としてとりこんでいるものいわゆる培養骨がある。これは自己の間葉系幹細胞を骨形成性に分化誘導し血小板とくみあわせたもので、良好な

骨形成が得られるのを確認し、臨床試験を始めている。しかしながら適用可能な大きさは血行の観点から1センチほどにとどまる。骨延長法は骨周囲組織も延長させることから組織延長法という概念でとらえると、その治療スケジュールは骨形成が律速段階と考えられる。そこで骨以外の組織の延長を優先してまず足場を作っておき、骨形成性細胞と血小板中の増殖因子を補充する方法が試みられるようになった。

2. 研究の目的

本研究の目的は骨形成性細胞と血小板中の

増殖因子を培養骨として注入することにより延長部の骨化が促進され治療期間が短縮化されること、広範囲におよぶ下顎の区域欠損に対する骨延長法に多方向に弯曲した骨片移動経路の変曲点ごとに適用することによって骨の3次元的弯曲形成が得られるかを明らかにすることであった。

3. 研究の方法

ウサギの上下顎、イヌの下顎で骨延長をする装置とそれを用いた実験モデルを用いた。各動物の自己腸骨骨髓液から間葉系幹細胞を分離し培養して増殖させた後に骨形成性細胞に分化誘導した。上記モデルの延長部に、骨形成性細胞・多血小板血漿複合体(実験1)、多血小板血漿のみ(実験2)、生理食塩水(対照)のそれぞれを延長終了時に注入した。各延長部について経時的にX線および組織学的に観察し、その結果を画像解析して評価した。

4. 研究成果

実験1, 2とも対照と比べて、さらに実験1は実験2と比べて、有意な骨化促進を延長部において認めた。延長部への骨形成性細胞・多血小板血漿複合体の注入はその骨化を促進させることを確認した。弯曲について検討を進めており、結果を報告する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計11件)

- ① Yamada Y, Hibi H, Ueda M (他4名, 5番目): Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2-6-year follow-up. *Tissue Engineering Part A* 14: 1699-1707, 2008. 査読有
- ② Kinoshita K, Hibi H, Yamada Y, Ueda M: Promoted new bone formation in maxillary distraction osteogenesis using a tissue-engineered osteogenic material. *J Craniofac Surg* 19: 80-87, 2008. 査読有
- ③ Ueda M, Yamada Y, Kagami H, Hibi H: Injectable bone applied for ridge augmentation and dental implant placement: human progress study. *Implant Dent* 17: 82-90, 2008. 査読有

- ④ Hibi H, Ueda M: New internal transport distraction device for reconstructing segmental defects of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 44: 382-385, 2006. 査読有
- ⑤ Hibi H, Yamada Y, Kagami H, Ueda M: Distraction osteogenesis assisted by tissue engineering in an irradiated mandible: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21: 141-147, 2006. 査読有
- ⑥ Hibi H, Yamada Y, Ueda M, Endo Y: Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material: technical note. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 551-555, 2006. 査読有
- ⑦ Ohya M, Yamada Y, Hibi H, Ueda M (他3名, 6番目): Bone regeneration method using mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) complexes for sinus floor elevation in rabbits. *Dentistry in Japan* 42: 61-64, 2006. 査読有
- ⑧ Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S: A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: a clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 26: 363-369, 2006. 査読有
- ⑨ 吉田純, 若林俊彦, 日比英晴, 夏目敦至: 名古屋大学における遺伝子・再生医療センターの現状と展望: 特にISOとセンター再整備を中心に. *現代医学* 54: 31-38, 2006. 査読有
- ⑩ 日比英晴, 上田実: 細胞移植による顎骨の再生. *医学のあゆみ* 217: 281-282, 2006. 査読無
- ⑪ Yamada Y, Ueda M (他3名, 1番目): Cluster analysis and gene expression profiles: a cDNA microarray system-based comparison between human dental pulp stem cells (hDPSCs) and human mesenchymal stem cells (hMSCs) for tissue engineering cell therapy. *Biomaterials* 27: 3766-3781, 2006. 査読有

[学会発表] (計16件)

- ① 日比英晴: 下顎区域切除後の骨延長法による下顎再建, 第27回日本口腔腫瘍学会,

- 2009年1月30日, 宇都宮
- ② 日比英晴: インプラントを目的とした再建下顎骨の骨延長法による形態改善, 第12回日本顎顔面インプラント学会, 2008年12月7日, 東京
- ③ Hibi H: Internal transport distraction for mandibular reconstruction, 19th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, 2008.9.9, Italy
- ④ Hibi H: Internal transport distraction for reconstructing segmental defects of the mandible, 86th General Session & exhibition of the International Association of Dental Research, 2008.7.3, Canada
- ⑤ 日比英晴: 骨再生とインプラント, 第7回日本再生医療学会, 2008年3月14日, 名古屋
- ⑥ Hibi H: Tissue-engineered osteoplasty for alveolar cleft 18th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2007.11.17, India
- ⑦ Kinoshita K: Experimental study on rapid maxillary distraction osteogenesis using tissue-engineered osteogenic material, 89th Annual Meeting, Scientific Sessions and Exhibition, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007.10.12, USA
- ⑧ 木下一彦: 骨形成性細胞多血小板血漿複合体の注入をくみあわせた顎骨延長法についての実験的研究, 第52回日本口腔外科学会, 2007年9月29日, 名古屋
- ⑨ 日比英晴: 顎顔面領域の再生医療, 第28回日本炎症・再生医学会, 2007年8月2日, 東京
- ⑩ 木下一彦: 骨形成性細胞注入をくみあわせた顎骨延長法についての実験的研究, 第61回日本口腔科学会, 2007年4月20日, 神戸
- ⑪ Hibi H: Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material, 18th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, 2006.9.12, Spain
- ⑫ Hibi H: Internal transport distraction for reconstructing the segmental defect from the mandibular body to condyle, The 1st International and the 19th Annual Meeting of the Japanese Society for the Temporomandibular Joint, 2006.7.21, Nagoya
- ⑬ Hibi H: Distraction osteogenesis assisted with engineering technology. 5th International Congress of Maxillofacial and Craniofacial Distraction, 2006.6.22, France
- ⑭ Hibi H: Internal transport distraction for reconstructing segmental defects of the mandible, 5th International Congress of Maxillofacial and Craniofacial Distraction, 2006.6.22, France
- ⑮ 日比英晴: 顎裂部への培養骨形成性細胞移植, 第60回日本口腔科学会, 2006年5月12日, 名古屋
- ⑯ 木下一彦: ウサギ上顎骨延長モデルの検討, 第60回日本口腔科学会, 2006年5月12日, 名古屋

[図書] (計12件)

- ① 日比英晴, 上田実: メディカルドゥ, 顎骨の再生; 臨床再生誘導治療, 2009, 印刷中
- ② 日比英晴, 上田実: 朝倉書店, ティッシュエンジニアリング; 炎症・再生医学事典, 2009, 550-553
- ③ Jensen OT, Laster Z, Hibi H, Yamada Y, Ueda M: Quintessence Publishing, Alveolar distraction osteogenesis and tissue engineering; Tissue Engineering, 2008, 203-219
- ④ Hibi H, Yamada Y, Ueda M: BC Decker, Multidirectional bone transport using internal distraction device; Distraction Osteogenesis of the Facial Skeleton, 2007, 521-524
- ⑤ Hibi H, Yamada Y, Ueda M: BC Decker, Use of tissue-engineered osteogenic material for alveolar cleft osteoplasty; Distraction Osteogenesis of the Facial Skeleton, 2007, 525-528
- ⑥ 日比英晴: 南山堂, 補綴治療における審美性; 再生医療と美容, 2007, 123-131
- ⑦ 日比英晴: クインテッセンス出版, 歯槽骨再生の概念と概要; 再生医療とインプラント, 2007, 104-111
- ⑧ 八島明弘, 山田陽一, 日比英晴: クインテッセンス出版, 注入型培養骨における歯槽骨再生の適応症と治療計画; 再生医療とインプラント, 2007, 94-102
- ⑨ 日比英晴, 上田実: 医歯薬出版, 組織再建用材料; 臨床歯科理工学, 2006,

289-293

- ⑩ 日比英晴, 山田陽一, 上田実: 医歯薬出版, 歯科における再生医療/骨造成の観点から; 歯科臨床における再生療法, 2006, 16-23
- ⑪ Ueda M, Yamada Y, Ohya M, Hibi H: Quintessence Publishing, Use of tissue-engineered bone cells for sinus augmentation with simultaneous implant placement; The Sinus Bone Graft, 2006, 341-348
- ⑫ 清水一憲, 山田陽一, 日比英晴, 上田実 (他4名, 6番目): 化学工学会, 抗体結合型マグネトリポソームを用いた間葉系幹細胞の濃縮培養法; 診断・治療システムと化学工業, 2006, 68-72

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日比英晴 (HIBI HIDEHARU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 90345885

(2) 連携研究者

上田実 (UEDA MINORU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00151803

山田陽一 (YAMADA YOICHI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20345903

木下一彦 (KINOSHITA KAZUHIKO)
名古屋大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 40467296