

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09931

研究課題名(和文) 鋳型周囲の未分化細胞と組織体による顎裂部の骨再生誘導技術開発

研究課題名(英文) Bone reproduction instruction technology development of bone defect due to the undifferentiated cell and tissue body around the mold

研究代表者

内田 洋子(大山洋子)(Uchida, Yoko)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：40897857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：口唇口蓋裂の顎裂部は、自家腸骨海綿骨細片移植による治療が行われるが侵襲的である。低侵襲治療方法を開発することを目的として、間葉系幹細胞を含有する鋳型周囲の被包化組織体を用いて骨再生の研究を実施した。マウス頭蓋骨に直径3.5mmの欠損モデルを作成し、シリコン鋳型を能側に同所性に挿入した。その結果、鋳型周囲被包化組織体は、アルカリフォスファターゼ染色、アリザリンレッド染色で陽性の骨膜用の組織が形成されることを確認した。皮下、骨膜上に移植した鋳型では、そのような所見は認められなかった。また、脳損傷のマウスでは、鋳型周囲の骨再生が促進することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、骨再生が自律的に促進されることを確認することができた。骨欠損部に鋳型を置くことでその周囲に縦省治癒早期に線維性組織が被覆し、その組織が骨膜類似組織となることが示唆された。また、骨再生の再現性が低く、論文化、知財化まで3年間で到達できなかったが、さらなる因子を加えることで骨再生の促進が得られることが確認された。もう一つのファクターを見出すことで、より低侵襲で確実な骨欠損部への骨再生技術が開発されるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Objective: We aimed to develop a less invasive therapeutic method for treating cleft lip and palate in the bone defect region. Method: We created a 3.5mm diameter loss model on a mouse skull. We inserted a silicon mold into the periosteum on the affected side. The mold was surrounded by an encapsulation body. Results: The encapsulation body around the mold showed positive periosteum organization, confirmed by alkaline phosphatase and alizarin red staining. Interestingly, this organization was not observed under the skin. Additionally, we found that bone reproduction around the mold was promoted in mice with cerebral damage.

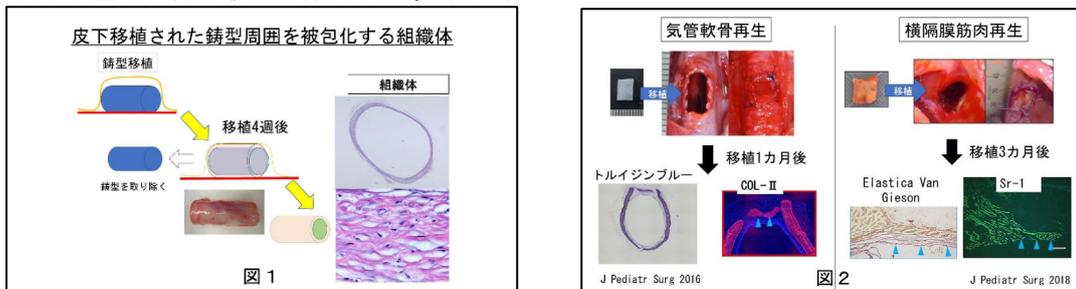
研究分野：再生医療

キーワード：骨分化誘導 骨再生

1. 研究開始当初の背景

口唇口蓋裂患者の顎裂部は、自家腸骨海綿骨細片移植による治療が、積極的に行われている。しかしながら、腸骨採取に伴う顎裂部以外の外科的侵襲が大きいこと、移植骨の吸収や壊死が生じるなど 100%満足できる結果が得られていない。顎裂部の骨再建は、低侵襲で安全確実な技術が求められている。

我々研究室では、生体内の異物反応で形成される鑄型周囲を被包化する組織体(図1)を用いて組織の自己再生技術を開発している。この鑄型周囲を被包化する組織体によって、気管軟骨の自己再生に世界で初めて成功し、横隔膜欠損部位にパッチとして移植して、横隔膜筋肉再生に世界で初めて成功した。(図2)



この鑄型周囲の被包化組織体を構成する細胞は、間葉系幹細胞マーカーを有する細胞が多く含まれ、骨、軟骨、脂肪に分化することを確認し、間葉系幹細胞の特徴を有すると考えられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、異物を被包化する組織体を構成する未分化な細胞が生体内の骨欠損部位で骨再生誘導に有用であるか検討することである。さらには、異所性に骨再生誘導するための基盤技術を開発することである。

3. 研究の方法

- ①マウスの体内の鑄型移植部位によって、鑄型周囲を被包化する組織体を構成する未分化細胞が、骨芽細胞分化するかを検討した。
- ②マウスの頭蓋骨に 3.5 mm 径の骨欠損部位を作成して 2 か月間経過観察した。
- ③マウス頭蓋骨の 3.5 mm 径欠損を骨の自己修復されないモデルとして、腹壁筋肉上の皮下に鑄型を 2 週間移植して、鑄型周囲の被包化組織を骨欠損部位に移植した
- ④同様にマウス頭蓋骨に 3.5 mm 径の欠損部位を作成し、同部位の脳側にシリコン鑄型を移植した

4. 研究成果

①骨欠損部位に鑄型を移植すると骨膜用の組織が形成され、アルカリフォスファターゼ染色、アリザリンレッド染色で陽性の部分が形成されることが確認された。これらの領域は、皮下への鑄型移植、骨膜上の鑄型移植では認められなかった。同所性に鑄型移植することで、骨芽細胞の誘導の可能性が示唆された。



②4 週間で約 1 % の面積の自己再生を認め、8 週間で約 1.6% の骨の自己再生を確認した。このことから、3.5 mm 径の欠損がクリティカルサイズであることを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古村 眞 (Komura Makoto) (10422289)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関