

カスタムメイド型人工骨の開発と顎顔面領域への臨床応用

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科

高戸 毅, 藤原 夕子, 菅野 勇樹, 西條 英人, 星 和人

Tsuyoshi TAKATO, Yuko FUJIHARA, Yuki KANNO, Hideto SAIJO, Kazuto HOSHI



1. 緒言

足場素材(スキャフォールド)に細胞を播種し, 成長因子の存在下で組織形成を誘導するという tissue engineering (組織工学) の概念が提唱されたのは, 1993年のことである。当時, マウスの背中に乗ったヒトの耳の写真は, 世界のマスコミで広く取り上げられ, 再生医療を一躍有名にした¹⁾。その後, 再生医療分野における研究は著しく発展し, 京都大学の山中伸弥教授のノーベル生理学・医学賞の受賞により, 本邦においても iPS (induced pluripotent stem) 細胞や再生医療の動向に注目が集まっている。

顎顔面領域においても, う蝕, 歯周病による歯や歯周組織の喪失, 口唇口蓋裂などの先天異常に伴う骨・軟骨の低形成や欠損, 腫瘍や外傷による骨・軟骨および軟部組織の欠損, ドライマウスなど, ほぼすべての疾患が再生医療の研究対象となっている。しかし, 元来, 歯科領域は材料学の知見が豊富であり, 歯冠補綴物, 義歯, 人工歯根や人工骨, エビテーゼなど様々な生体材料を用いた治療法が確立している。また, 近年の医療技術の進歩に伴い, マイクロサージャリーを用いた外科手術などにより大型の顎骨欠損なども再建可能となった。したがって, 顎顔面領域の再生医療は, 既存の医療を低侵襲治療として凌駕する, あるいは, より卓越した治療効果を発揮することにより展開していくものと考えられる。特に顎顔面領域は, 体幹部に比較して荷重負荷がかかりにくく, 概して再建で必要とされる組織量も少ないことから, 再生組織の臨床導入に適した領域である。本稿では, われわれが取り組んできた骨再生医療に

ついて, 基礎と臨床の面から報告する。

2. 顎顔面領域における *in situ* tissue engineering

腫瘍切除手術や外傷などにより, 上顎骨や下顎骨などの顎顔面領域の骨が欠損すると, 咀嚼機能が障害されるばかりでなく顔貌も変形し, 患者の QOL (quality of life) は著しく低下する。従来から, 形態的・機能的に優れた再建を行うため, 遊離骨移植や血管柄付き骨移植など, さまざまな手術術式が報告されてきた。しかし, 複雑な形状を有する顎顔面領域において, 移植部に適した形態にするために, 術中に移植骨の整形が必要となることも多く, 審美的にも十分に満足がいく再建を行うことは難しい。また, 採骨部にメスを入れるために侵襲性が高い手技であり, 採取可能な量と形状にも制約がある。

そのため近年, 腸骨から採取した骨髄海綿骨 (particulate cancellous bone and marrow : PCBM) とチタンメッシュトレーによる骨再建法が多用されている²⁾。この方法では, トレーを適切に整形することにより, より自然な形態修復が可能であり, 義歯やインプラントなどを併用した良好な咬合回復も期待できる。PCBMに含まれる未分化間葉系細胞による新生骨形成, それに引き続く骨吸収, 骨形成により, 周囲の母床骨に対応した骨改造が誘導される。したがって PCBM は, 生体が有する骨再生能を引き出す *in situ* tissue engineering であると考えられている³⁾。その他, 顎顔面領域で *in situ* tissue engineering に基づく治療法としては, 小下顎症の治療で用いられる骨延長術が挙げられる。これは, 骨切り部が治癒する過程で生じる仮骨を, ゆっくりと牽引することにより骨形成を誘導する治療法である。このように, 再生医療は必ずしも目新しい治療というわけではなく, 従来から行われている治療にも, 再生医療の概念を利用した治療法が散見される。

■ 著者連絡先

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail. takato-ora@h.u-tokyo.ac.jp



図1 カスタムメイド型人工骨 (CT-Bone) の作製過程

患者の欠損部に適合する人工骨を作製するため、まず、それぞれの患者の3D石膏モデル上で、ワックスを用いて人工骨のデザインを形成する。CTを撮影し、形成したワックス部分の形状をDICOMデータとして取り込み、3Dインクジェットプリンタを用いてCT-Boneを作製する。許諾の上、文献7)より抜粋。



図2 3Dインクジェットプリンタを用いたカスタムメイド型人工骨 (CT-Bone) の作製

図1で示したようにDICOMデータを利用し、3Dインクジェットプリンタを用いてCT-Boneを作製する。A：左側の材料供給源のテーブルが上がり、右側の造形エリアのテーブルが下がる。B：材料供給エリアから、0.1 mm程度の α リン酸三カルシウム粉末を、ローラーで造形エリアへ運ぶ。C：インクヘッドが造形エリアを通過する際に硬化液を噴射する。 α リン酸三カルシウム粉体の表面に硬化液を噴射する過程を繰り返すことにより、望みの形状を有するCT-Boneが作製される。許諾の上、文献5)より抜粋。

3. 骨再生医療の基礎的研究

自家骨移植では採骨部への侵襲は避けられず、採取量にも限界があるため、米国を中心とした諸外国では、死体から採取した凍結保存の他家骨移植が盛んに行われている。他家骨移植では、採取する骨の量や形態は問題とならず、移植予定の患者も、採骨が不要となるため負担が軽減する。凍結により細胞は死に、基質内の成長因子の活性も低下してはいるものの、やはり天然の骨であり機能的には優れている。

しかし、感染の懸念や倫理的な問題があるため、本邦ではリン酸カルシウムをベースとした人工骨の使用が盛んである⁴⁾。リン酸カルシウムが頻用される理由としては、骨の成分であるため、生体適合性、生体安全性に優れていること、また、石灰岩とリン鉱石から合成されるため、供給量に制限がないこと、などが挙げられる。形状としては、通常、緻密体や多孔性のブロック、顆粒、ペーストなどが使用される。顆粒とペーストに関しては、形状の保持を単独で行うことができないため、閉鎖腔の充填に用いられている。一方、緻密体や多孔性ブロックを用いれば形状の保持は可能となるが、術者が形態を切削する必要があるため、操作性や精度に課題が残る。特にセラミック製人工骨は、硬いために削合は困難であり、また母床骨と癒合しないた

めに顎顔面領域ではしばしば露出を経験する。したがって、现阶段の人工骨は、強度、形状、操作性、分解吸収、再生誘導能などの機能面において自家骨には及ばず、これらの課題を克服する新たな人工骨の開発が求められている。

われわれは、東京大学工学系研究科/医学系研究科の鄭雄一教授らと連携し、生体が元来有している骨形成能を最大限に引き出せるようなスキュフォールド、すなわち、自己の骨に置換するような人工骨の開発を検討してきた。CT画像から骨欠損・変形部位に適合するカスタムメイド型の人工骨 (CT-Bone) を作製して移植する技術確立し、複雑な顎顔面形態も容易に再現可能となった^{5),6)}。CT-Boneの作製手順としては、まず、患者の3D石膏モデル上で、ワックスを用いて人工骨のデザインを形成する。次いでCTを撮影し、形成したワックス部分の形状をDICOM (digital imaging and communications in medicine) データとして取り込んだ後、3Dインクジェットプリンタを用いた粉体積層造形法で作製する (図1)⁷⁾。3Dインクジェットプリンタを用いた粉体積層造形法では、 α リン酸三カルシウム粉体の薄層 (0.1 mm) を作り、その上から硬化液をプリントするという過程を繰り返すことにより、外部形状のみならず、内部構造も自由に制御可能な人工骨を作製することが可能である (図2)。

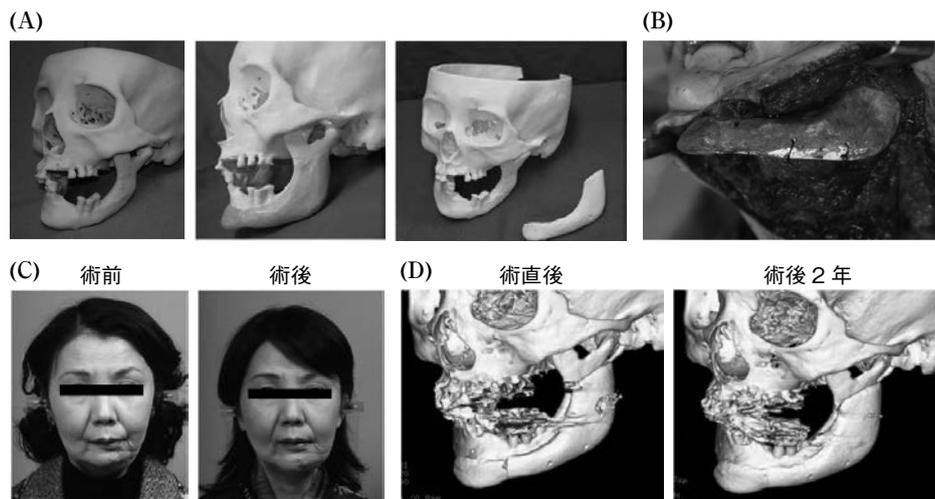


図3 カスタムメイド型人工骨 (CT-Bone) の臨床応用 (1)

A: 3D石膏模型上(左)で、CT-Boneのデザインをワックス形成した(中央)。CTを撮影した後、ワックス部分の形状をDICOMデータで取り込み、3Dインクジェットプリンタを用いてCT-Boneを作製した(右)。B: CT-Boneを移植した術中写真。C: 術前および術後の患者の顔貌写真。D: 術直後および術後2年のCT所見。術後2年で、母床骨とCT-Boneとの界面で骨癒合が観察された。
許諾の上、文献4)より一部抜粋。

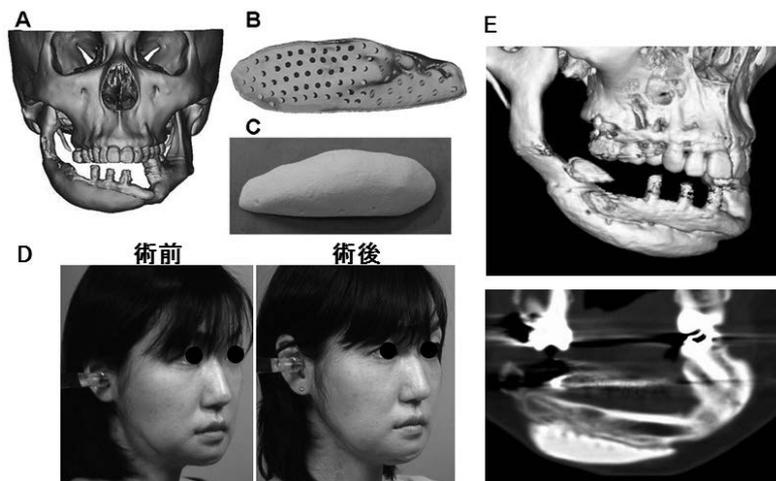


図4 カスタムメイド型人工骨 (CT-Bone) の臨床応用 (2)

A: 3D石膏模型上で欠損部の形態をワックスで復元し、CTを撮影した後、CT-BoneのデザインをDICOMデータで取り込んだ。B: 最終的なCT-Boneのデザイン。骨に接する面は、気孔を有する構造となっている。C: 3Dインクジェットプリンタを用いて作製したCT-Bone。D: 術前および術後の患者の顔貌写真。E: 術後1年のCT所見。
許諾の上、文献6)より一部抜粋。

4. カスタムメイド型人工骨 (CT-Bone) の臨床応用

大型実験動物を用いた前臨床研究を経て、先天異常、外傷、腫瘍切除などにより非荷重部位に顎顔面陥凹変形を有する患者を対象に、2006年3月～7月にCT-Boneの臨床研究を10例、2008年10月～2009年9月に治験を約20例行った(図3, 4)^{4),6)}。患者のCT画像をもとに人工骨を作製するため、患部への適合も良好で、術者による形状調整がほぼ不要であった。また、造形後の焼結を行うことなく、

十分に手術に耐えられる強度(20 MPa)を有しているため、優れた操作性を示すことも明らかとなった。これまでのところ安全面での問題はなく、人工骨と母骨との癒合も速やかに起こっていることが確認されている。

使用において注意すべき点としては、移植時点で異物であるという点においては他の人工骨と差はなく、放射線照射野や感染部位に移植することは避けるべきであることも判明した。また、CT-Boneは強度の点で課題を有するため、母床骨の陥凹変形に対するaugmentation目的での利用が

妥当であり、下顎骨の区域切除後の再建などには使用することは困難である。こうした骨再建に対しては新たな骨再生法の検討が必要であると考ええる。

臨床研究と治験でCT-Boneの有効性と安全性を確認した後、2014年4月に(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)への薬事承認申請を行った。2015年ごろを目処に、実用化される予定である。自家骨採取は成長障害へのリスクも高く、先天異常などで顔面変形などを有する小児患者への自家骨移植も、成人になるまで待つて行われることが多い。変形を抱えたまま思春期を過ぎざるを得なくなっている患者に対し、人工骨による修正術が非常に有効になると期待されている。今回の薬事承認申請では、治療対象を20歳以上としているが、将来的には小児への適用拡大も目指していきたい。

5. おわりに

われわれが開発に携わってきたカスタムメイド型人工骨について、基礎検討と臨床応用を概説した。今後は荷重部への適応拡大にむけて、金属など他材料とのハイブリッド化や、骨誘導シグナルとの融合などによる高機能化人工骨の開発を行っていく予定である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* **260**: 920-6, 1993
- 2) Iino M, Fukuda M, Nagai H, et al: Evaluation of 15 mandibular reconstructions with Dumbach Titan Mesh-System and particulate cancellous bone and marrow harvested from bilateral posterior ilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**: e1-8, 2009
- 3) 飯野 光喜, 森 良之, 近津 大地, 他: In vivo tissue engineeringによる顎骨再建の実際. *Clin Calcium* **18**: 1757-66, 2008
- 4) Saijo H, Igawa K, Kanno Y, et al. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs* **12**: 200-5, 2009
- 5) Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, et al: Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. *J Artif Organs* **9**: 234-40, 2006
- 6) Saijo H, Kanno Y, Mori Y et al: A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg* **40**: 955-60, 2011
- 7) 高戸 毅, 藤原 夕子, 星 和人, 他: 顎顔面領域における骨・軟骨再生に関する基礎および臨床研究. *日口腔科会誌* **63**: 207-15, 2014