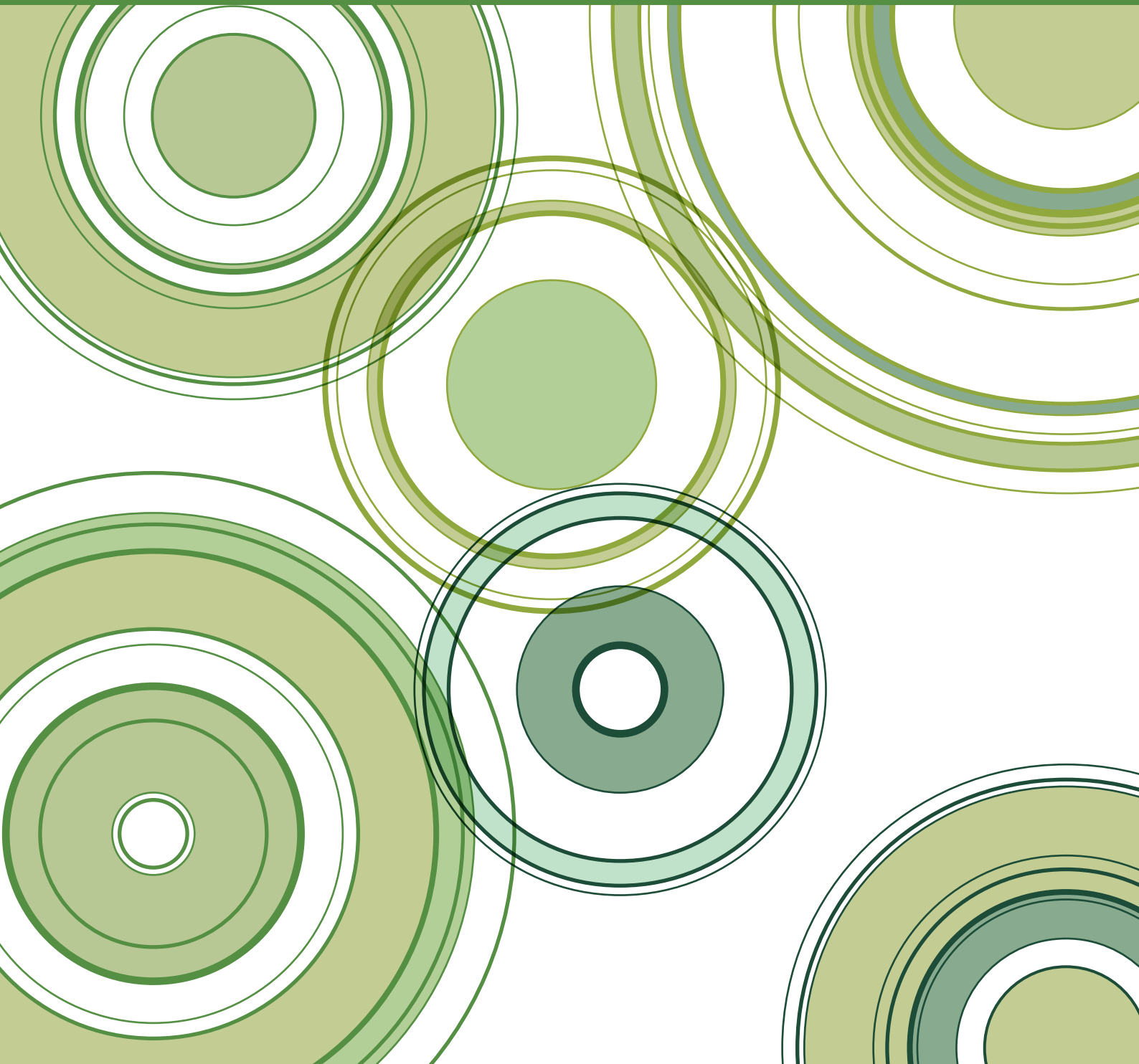


# 九州齒科學會雜誌

The Journal of The Kyushu Dental Society

**Vol.70 | No.3 | September 2016**

第70卷 第3号 平成28年9月 ONLINE ISSN : 1880-8719 PRINT ISSN : 0368-6833



九州齒科学会  
Kyushu Dental Society

九州齒会誌  
J Kyushu Dent Soc

## 複写をご希望の方へ

九州歯科学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあつては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会  
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F  
FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。直接、九州歯科学会へお問い合わせください（奥付参照）。

## Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

→Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail : info@jaacc.jp Fax : +81-33475-5619

# 九州歯科学会雑誌

## 第70巻 第3号

(平成28年9月)

### 目 次

#### 総説

歯周組織再生における *in situ* tissue engineering approach を

再考する ..... 白方 良典・中村 利明・瀬名浩太郎  
篠原 敬哉・野口 和行 57

スフェロイド形成技術による歯周組織再生の試み ..... 臼井 通彦・花谷 智哉・森谷 友貴  
佐野孝太郎・中島 啓介 68

細胞シートを用いた歯周組織の再生 ..... 岩田 隆紀 73

会 報 ..... 81

The Journal  
of  
the Kyushu Dental Society

Vol. 70 No. 3

Reviews

- Reconsideration of an *in situ* tissue engineering approach in periodontal regenerative therapy  
Yoshinori Shirakata, Toshiaki Nakamura, Kotaro Sena, Yukiya Shinohara,  
Kazuyuki Noguchi ..... 57
- Periodontal tissue regeneration by a method for preparing spheroids  
Michihiko Usui, Tomoya Hanatani, Yuki Moritani, Kotaro Sano, Keisuke Nakashima..... 68
- Regeneration of periodontal tissue using cell sheet  
Takanori Iwata ..... 73

## 歯周組織再生における *in situ* tissue engineering approach を再考する

白方良典・中村利明・瀬名浩太郎  
篠原敬哉・野口和行

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻  
顎顔面機能再建学講座歯周病学分野

平成28年7月7日受付

平成28年10月18日受理

Reconsideration of an *in situ* tissue engineering approach in periodontal regenerative therapy

Yoshinori Shirakata, Toshiaki Nakamura, Kotaro Sena, Yukiya Shinohara, Kazuyuki Noguchi

Department of Periodontology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

### Abstract

Periodontitis is a globally prevalent inflammatory disease that causes destruction of the tooth-supporting periodontal tissues. In the past 4 decades, a variety of procedures, including bone grafting, guided tissue regeneration, and the use of growth factors (GFs) have been performed either alone or in combination to accomplish periodontal regeneration. More recently, tissue engineering technologies using scaffolds, GFs and cells have been developed for regenerative medicine. However, all current approaches have been shown to have variable outcomes and limitations. To obtain favorable periodontal healing, there is an ongoing need to develop more reasonable therapeutics based on self-repair capacity in injured periodontal defects where the progenitor/stem cells from neighboring tissues can be recruited for *in situ* periodontal regeneration. In this review, the emerging various challenges for periodontal regenerative therapy using an “*in situ* tissue engineering approach” that avoid the *ex vivo* culture of cells are addressed for future clinical management of periodontal intrabony defects.

---

責任者への連絡先：白方良典

〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野

TEL : 099-275-6202 FAX : 099-275-6209

E-mail : syoshi@dent.kagoshima-u.ac.jp

Yoshinori Shirakata, D.D.S., Ph.D.

Department of Periodontology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

8-35-1 Sakuragaoka Kagoshima 890-8544 Japan

TEL : 099-275-6202 FAX : 099-275-6209

E-mail : syoshi@dent.kagoshima-u.ac.jp

**Key words :** tissue engineering, growth factors, scaffolds, mechanical stress, blood supply

抄 録

歯周炎は歯周組織の破壊をきたす世界的にも広く蔓延する炎症性疾患である。これまで40年、破壊された歯周組織の再生を目的に骨移植術、組織再生誘導法、成長因子の利用、またはこれらの併用といった様々な治療法が実践されている。さらに近年では再生医学領域においてスキャホールド(足場材)、成長因子さらに細胞を用いた組織工学的手法が発展している。しかしながらこれらのアプローチによりもたらされる結果はばらつきが大きく、その限界も指摘されている。そこで本総説では、将来的に体外から細胞導入を行わず歯周組織欠損「その場: *in situ*」での環境整備を行うことで、臨在する宿主由来の前駆細胞/幹細胞を効率的に活性化し自己修復能を引き出すいわば「*in situ* tissue engineering approach」を用いた歯周組織再生療法について概説する。

**キーワード :** 組織工学アプローチ, 成長因子, スキャホールド, メカニカルストレス, 血液供給

緒 言

歯周病はプラーク(歯周病原性細菌)によって惹起される炎症性疾患であり、一般的にその進行が遅く自覚症状を認め難いため歯槽骨吸収を伴う重度の歯周組織破壊にいたる歯周炎患者も少なくない。このような歯周病患者に対して、プラークコントロールを軸とした歯周基本治療や、歯肉剥離搔爬術(フラップ手術)を主体とする切除療法により一定の歯周組織の改善が得られている。しかしながら深い骨縁下欠損や根分岐部病変に対してはこれら従来の治療だけではその効果に限界がある。そこで、中等度・重度慢性歯周炎により破壊された歯周組織(歯肉、歯槽骨、セメント質および歯根膜)の形態と機能を完全に回復し、咀嚼機能や審美性の向上を目的に様々な歯周組織再生療法や生体材料が開発され臨床応用されてきた。1990年代からは疾病により失われた組織・臓器の形態と機能を再生すべく幹細胞、足場材(スキャホールド)、および成長因子の3要素を積極的に利用する組織工学的手法(Tissue engineering)を取り入れた再生医学が幕開け、特に近年ではiPS技術の発展もあり、種々の細胞をソースにした細胞移植療法が脚光を浴びている。著者らはこれまで予知性の高い歯周組織再生療法の検証とその確立を目指し研究を行ってきた。そこで今回、歯周組織再生療法の変遷(図1)を踏まえ*in situ*(欠損その場での)組織工学アプローチの有用性と意義を考察してみたい。

1. 歯周組織再生療法の変遷

A. 骨移植術

歯周外科処置における骨移植術は文献的には1923年

のHegedusにまでさかのぼるが、1960年代から盛んとなりこれまで多くの骨移植材が開発・臨床応用されている<sup>1)</sup>。なかでも自家骨は骨形成能、骨誘導能、骨伝導能を全て有すると考えられ、骨移植材として第一選択であり良好な成績が得られるが、採取部位へ外科的侵襲、供給量の制限、早期吸収等の問題がある。欧米ではヒト凍結乾燥脱灰骨などの同種骨や牛由来の異種骨が多用されているが、本邦においては感染リスクや倫理的問題等もあり厚労省未認可医用材料が多い。こうした背景から安全性、供給性の高いハイドロキシアパタイト(HA)やリン酸三カルシウム(TCP)といった人工骨が開発されている。しかし非吸収性のHAの歯周骨内欠損への応用後、残存するHA顆粒と歯根の癒着や、HAへのプラーク蓄積に起因する歯周炎の再発等の報告<sup>2)</sup>もあり、非吸収性材料の使用は術後感染のリスクが高いことが示唆されている。そこで、我々は吸収性でかつ複雑な歯周骨内欠損へ注入可能なTCPセメント(CPC)に着目した。CPCは欠

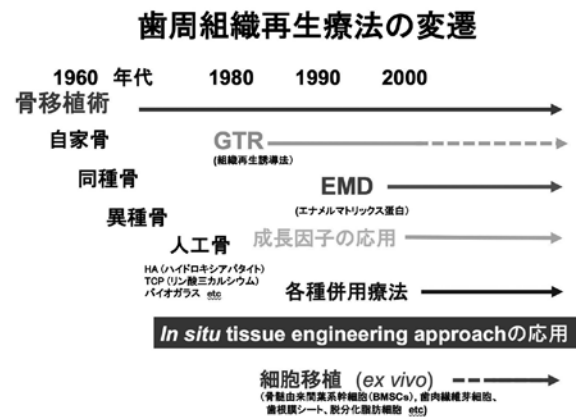


図1 歯周組織再生療法の変遷

損部へ注入後、体温下で急速に硬化し生体内で骨置換を伴いながら徐々に吸収する特性を有する人工骨として整形外科領域で最初に報告<sup>3)</sup>された。まずCPCの歯周組織欠損における効果を検証すべく、イヌの顎骨に外科的に作製した骨内欠損(開窓型欠損, 3壁性骨欠損)へ移植を行った。12週後の組織学的評価においてCPCは生体親和性が高く、良好なスキャホールドとして骨伝導能を発揮しその周囲に骨形成が認められた。さらにCPCと露出歯根面の間には欠損底部から伸展する新生セメント質と歯根膜様組織を認め、CPCが創傷治癒の安定にも大きく寄与していることが示唆された<sup>4)</sup>。その後、ヒト骨内欠損におけるCPC移植(実験群)とフラップ手術(コントロール群)の臨床的効果の比較検証を目的に臨床治療<sup>5)</sup>を行った。術後1年において両処置群共に術前に比べて有意に歯周ポケット深さの減少と臨床的アタッチメント(CAL)ゲインの獲得が認められ臨床的にも改善が認められた。しかしながら両群間においていずれの臨床的パラメーターに有意差は認められなかった。実験群ではCPCの充填量が多かった部位においては術後に一部、露出が認められた。露出を認めなかった部位においても1年後にレントゲン上でCPCの残存が認められたことから、CPCの吸収がやや遅く骨形成を遅延させている可能性もあり吸収速度の改善が課題と考えられた。このように骨移植材は各々の特性が極めて異なり、その選択と使用に際しては単に骨欠損に充填する補填材と捉えるのではなく、生物科学的バックグラウンドを理解したうえで使用する必要があると考えられる。

#### B. 組織再生誘導法(Guided Tissue Regeneration : GTR法)

1980年代初頭よりMelcherらの仮説<sup>6)</sup>のもと骨内欠損上にメンブレンを設置することで、歯肉上皮、歯肉結合組織由来細胞の侵入を防ぎ、残存する歯根膜由来の間葉系幹細胞を選択的に誘導し、確保されたスペースに歯周組織再生を自発的に促すという組織再生誘導法(Guided Tissue Regeneration : GTR法)が生物学的原理に基づく治療法として、広く臨床応用されフラップ手術と比較して有意にCALゲインが認められることが報告<sup>7)</sup>されてきた。しかしメンブレンを用いるため、術式が煩雑になり時間、技術を有すること、GTR法後に認められる新生セメント質は元来天然歯に認められる無細胞性セメント質より有細胞性セメント質が優勢で、regeneration(再生)というよりむしろrepair(修復)ではないかとの指摘もある<sup>8)</sup>ことから、近年でGTR法単独での使用頻度は減少している。

#### C. エナメルマトリックス蛋白(EMD)

90年代後半には歯の発生過程を模倣するべく、ヘルトヴィッヒ上皮鞘から分泌されるエナメルマトリックスタンパク質を歯根面に応用し歯周組織再生を期待するというコンセプト<sup>7)</sup>のもと、幼若ブタ歯胚より抽出・精製されたエナメルマトリックスデリバティブ(EMD)が開発された。その後、多くの基礎研究で生物学的メディエーターとして歯周組織関連細胞に対して広く多彩な効果を発揮し良好な創傷治癒に関わること、臨床研究ではフラップ手術単独と比較して有意にCALゲインの獲得量が大ききこと、EMDの歯周組織欠損への応用によりGTR法と同等の良好な臨床成績が得られるとの報告<sup>9)</sup>がされるようになった。さらにEMD応用後の歯根面においては歯根発生期に認められる無細胞性外部線維性セメント質が優勢で、歯根膜線維の走行が機能的配列を有すること<sup>10)</sup>、さらに臨床的にEMDの応用はGTR法に比べて1)メンブレンを用いないことから手術時間、外科的侵襲が少なくさらに術後の合併症や歯肉退縮が少ない<sup>11)</sup>、2)複数歯における骨内欠損に応用しやすい、3)歯根の近接、歯列不正等の影響を受けにくい等の理由もあり適応症も広く頻繁に用いられている。

#### D. 成長因子の応用

現在、特定の細胞の遊走、増殖、分化を促進する生理活性物質(サイトカイン)である成長因子(Growth factor)として骨誘導タンパク(bone morphogenetic protein : BMP)、インシュリン様増殖因子(IGF)、血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor : PDGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)等が知られている。異所性骨形成を誘導する物質としてUristらにより骨基質中から発見されたBMP<sup>12)</sup>はいち早く遺伝子工学的に作製が可能となりリコンビナントタンパクとして利用されるようになった。中でもBMP-2はその強力な骨形成作用について数多くの報告がされてきた。しかしながら歯周骨内欠損への応用においては著名な歯槽骨形成を認めるものの、アンキローシスや歯根吸収等の問題点<sup>13)</sup>が指摘されている。本邦では強力な血管新生促進作用を有するサイトカインであるbFGFに関する基礎研究、臨床研究が盛んに進められ、基礎研究においてはbFGFが培養ヒト歯根膜由来細胞(HPDL)の遊走と増殖を促進すること、HPDLからのオステオポンチンやヒアルロン酸等の細胞外基質の産生を高めることが明らかとなっており、歯周組織再生に適した微小環境を創出する可能性が示唆されている<sup>14)</sup>。またリコンビナントヒト線維芽細胞増殖因子-2(rhFGF2)/HPC(ヒドロキシブ

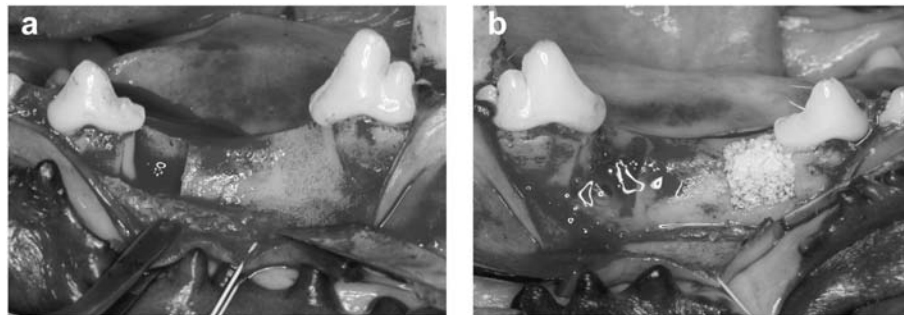


図2 イヌ下顎骨における2壁性骨欠損  
 (a) 左：歯肉剥離搔爬術(OFD)，右：rhFGF2の応用 (b) 左：EMDの応用，右：PDGF/ $\beta$ -TCPの充填(文献18より引用)

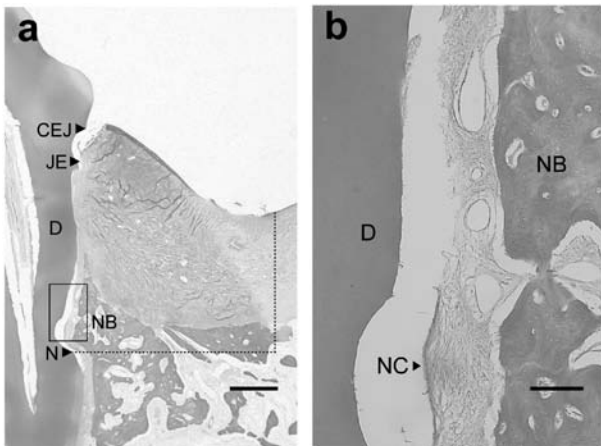


図3 歯肉剥離搔爬術(OFD)術後の治癒像  
 (a) 弱拡大像，歯周組織再生は欠損底部に局限している。破線部は欠損範囲を示す。(scale bar：1 mm) (b) 根尖側フレーム部の強拡大像，歯根膜線維は疎で歯根に並走している。(scale bar：200  $\mu$ m) CEJ：セメントエナメル境，JE：上皮の最根尖側，NB：新生骨，NC：新生セメントN：根尖部ノッチ，D：象牙質，ヘマトキシリン・エオジン染色(文献18より引用改変)

ロピルセルロース)ゲル(以下rhFGF2)を骨内欠損に用いた多施設臨床治験においてその安全性が確認され、さらにrhFGF-2とEMDの比較臨床試験の結果、rhFGF-2の方がEMDより放射線学的評価において骨形成量が多いことが報告<sup>15)</sup>されている。現在、日本発のサイトカインを用いた新たな歯周組織再生療法として、その使用認可が待ち望まれている。

#### E. 各種併用療法

歯周組織は軟組織と硬組織が隣接する生体内でも極めて特異的な組織複合体であるため理想的な歯周組織再生を獲得するためには単一の因子、処置だけでなく種々の因子を併用する必要性が考えられる。特に骨壁の裏打ちのない骨縁下欠損(Non-contained defect：1-2壁性

骨欠損)においては、EMDは粘性を有するゲルであるためEMD単独ではフラップの崩落、歯周組織再生に必要な場の確保が十分に得られない懸念も報告されている<sup>16)</sup>。こうして現在、EMD単独処置による臨床的限界の克服と1-, 2-壁性の骨内欠損での臨床成績の向上、適応症の拡大を目指しEMDとメンブレンや種々の骨移植材が併用されることが多くなっている。またNon-contained defectに対してはPDGFと $\beta$ -TCPの併用使用を前提としたGEM21S<sup>®</sup>(日本国内未認可)が北米を中心に使用されており、良好な臨床効果が報告<sup>17)</sup>されている。

前述のように、各々の歯周組織再生療法が利点、欠点を有し、またそれらの適応症の選択が不適切な場合には本来の治療効果が発揮されることはない。そこで我々はEMD, rhFGF2, GEM21S<sup>®</sup>(以下PDGF/ $\beta$ -TCP)の応用を実験群として、歯肉剥離搔爬術(OFD)を対照群としてイヌ2壁性骨欠損(深さ5 mm, 頬舌径5 mm, 近遠径5 mm)(図2)においてこれらの歯周組織再生に及ぼす効果について比較検討を行った<sup>18)</sup>。術後8週での組織学的所見で、OFD群では、既存骨骨頂の吸収が著しく欠損底部に僅かに新生骨形成が認められた(図3)のに対し、実験群では既存骨骨頂および欠損底部より欠損歯冠側にかけて顕著な新生骨形成が認められた(図4-図6)。また実験群では歯根面に沿って機能的な配列を有するシャープー線維の埋入を伴った新生セメント質の伸展、および歯根膜様組織が認められた。新生セメント質形成に関してOFD群では、欠損底部に局限するのみであったのに対し、EMD群では薄い無細胞性セメント質が、rhFGF2群およびPDGF/ $\beta$ -TCP群では厚い細胞性セメント質が優位に認められた(図3-図6)。組織形態計測結果として、実験群はOFD群より、またrhFGF2群はEMD群より統計学的に有意に新生骨形成



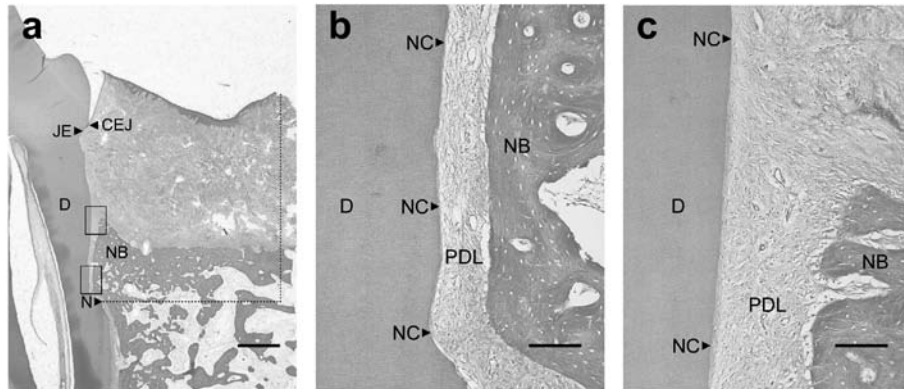


図4 EMD応用後の治癒像

(a) 弱拡大像, 新生骨形成が歯根に沿って認められる. 破線部は欠損範囲を示す. (scale bar: 1 mm), (b) 根尖側フレーム部の強拡大像, (c) 歯冠側フレーム部の強拡大像, 新生骨と無細胞セメント質間に斜走する歯根膜線維が密に認められる. (scale bar: 100  $\mu$ m) CEJ: セメントエナメル境, JE: 上皮の最根尖側, NB: 新生骨, NC: 新生セメント質, PDL: 歯根膜, N: 根尖部ノッチ, D: 象牙質, ヘマトキシリン・エオジン染色(文献18より引用改変)

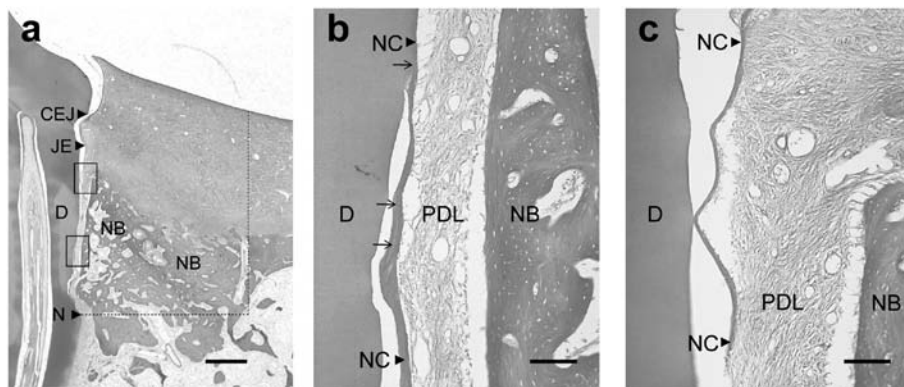


図5 rhFGF2 応用後の治癒像

(a) 弱拡大像, 既存骨頂部から歯冠側に向けて著名な骨形成が認められる. 破線部は欠損範囲を示す. (scale bar: 1 mm), (b) 根尖側フレーム部の強拡大像, (c) 歯冠側フレーム部の強拡大像, シャーピー線維の埋入・非埋入した厚い細胞性セメント質を認める. (scale bar: 100  $\mu$ m) CEJ: セメントエナメル境, JE: 上皮の最根尖側, NB: 新生骨, NC: 新生セメント質, PDL: 歯根膜, N: 根尖部ノッチ, D: 象牙質, 矢印: セメント細胞, ヘマトキシリン・エオジン染色(文献18より引用改変)

量が多かった(表1). このように2壁性骨欠損におけるEMD群, rhFGF2群, PDGF/ $\beta$ -TCP群で各々良好な歯周組織再生が認められた. しかしながらEMDのみではスペースメンテナンスが困難で, 無細胞性セメント質の再生には有効であるが顕著な骨誘導能を有さない可能性が示唆された. rhFGF2群は担体を用いなかったにも関わらず臨床治験の結果同様, 新生骨形成量が最も多く骨誘導能が極めて高いことが示唆された. PDGF/ $\beta$ -TCP群では $\beta$ -TCPの骨伝導能の発現, 欠損部で血餅, 創傷治癒の安定化により安定した歯周組織再生が認

められた. しかしrhFGF2群と比較し骨形成量が少なく $\beta$ -TCPの残留が一部で認められ, 骨移植材の吸収速度が改めて課題となることが示唆された. このように成長因子の種類や用いる骨移植材により併用療法後の治癒像はそれぞれ異なる可能性があるが, それが臨床的な長期的予後にどのように関わるかは未だ判明していない<sup>19)</sup>.

## 2. 歯周組織再生におけるin situ tissue engineering approachの可能性

医科領域ではスキャホールドと増殖因子の応用に加え, 体外からの細胞移植を組み合わせた組織工学

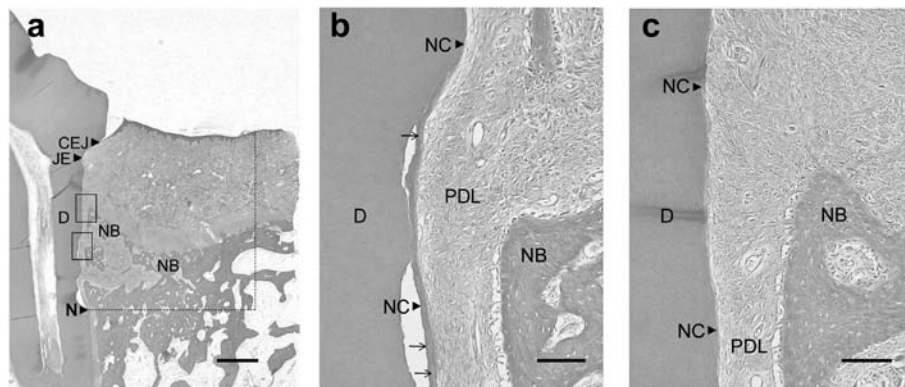


図6 PDGF/β-TCP応用後の治癒像

(a) 弱拡大像，既存骨頂部から歯冠側に向けて骨形成が認められるが，欠損中央部ではβ-TCPの残留と一部，線維性の被包化が認められる．破線部は欠損範囲を示す．(scale bar：1 mm) (b) 根尖側フレーム部の強拡大像，細胞性セメント質を主体として機能的配列を有する歯根膜線維が認められる．(c) 歯冠側フレーム部の強拡大像，薄い無細胞性セメント質が連続的に根尖側から伸展している．(scale bar：100 μm) CEJ：セメントエナメル境，JE：上皮の最根尖側，NB：新生骨，NC：新生セメント質，PDL：歯根膜，N：根尖部ノッチ，D：象牙質，矢印：セメント細胞，ヘマトキシリン・エオジン染色(文献18より引用改変)

表1 各処置後の組織学的パラメーター (平均±SD, mm)

	処置内容				統計学的有意差
	1 OFD	2 EMD	3 rhFGF2	4 PDGF/β-TCP	
DH	6.3±0.2	6.2±0.4	6.5±0.1	6.2±0.4	NS
JE	0.8±0.4	0.3±0.2	0.7±0.2	0.8±0.2	1vs.2 (P<0.05) 2vs.3 (P<0.05) 2vs.4 (P<0.05)
CT	2.4±0.8	1.4±1.0	1.2±0.7	0.6±0.5	1vs.3 (P<0.01) 1vs.4 (P<0.01)
NB	3.1±0.5	3.3±0.7	4.1±0.8	3.7±0.3	1vs.3 (P<0.01) 2vs.3 (P<0.05)
NC	3.0±0.7	4.6±1.2	4.3±1.3	4.7±0.7	1vs.2 (P<0.01) 1vs.4 (P<0.01)

DH：欠損高さ，JE：上皮の深部増殖量，CT：結合組織性接着(セメント質なし)，NB：新生骨形成量，NC：新生セメント質形成量，NS：統計学的有意差なし(文献18より引用改変)

(Tissue engineering)の手法<sup>20)</sup>により積極的かつ多量の組織・器官再生を目的に現在，盛んに研究報告されている<sup>21)</sup>．口腔領域においても骨髄由来間葉系幹細胞(BMSCs)<sup>22)</sup>，iPS細胞<sup>23)</sup>，歯肉線維芽細胞<sup>24)</sup>等を細胞ソースとした顎骨・歯周組織再生が報告され大きな期待が寄せられている．しかし細胞採取の侵襲，限られた幹細胞数，分化コントロール手法の確立，外来遺伝子の導入等の課題と共に実用化に関わるコスト，チェアサイドに至るまでの時間のコントロール等，解決すべき点が少ない<sup>25)</sup>．元来，GTR法においても重要な役割を有す

るとされる歯根膜細胞(歯根膜幹細胞)は欠損周囲に内在しBMSCsよりはるかに高い増殖能があり<sup>26)</sup>，損傷を受けるとそれは6倍になる<sup>27)</sup>こと，さらに多分化能を有する<sup>28)</sup>ことが知られている．そこで，歯周組織欠損(その場)において創傷治癒の安定と歯根膜細胞のポテンシャルを最大限に発揮するべくNon-contained defectにおいて意図的な骨欠損の改変(改造)のうえ，スキヤホールドとEMDを用いたいわば*in situ*組織工学アプローチを考案しその有用性を検証した．イヌの1壁性骨欠損において1)EMDのみ(EMD群)，2)有茎自家骨移植(Bone

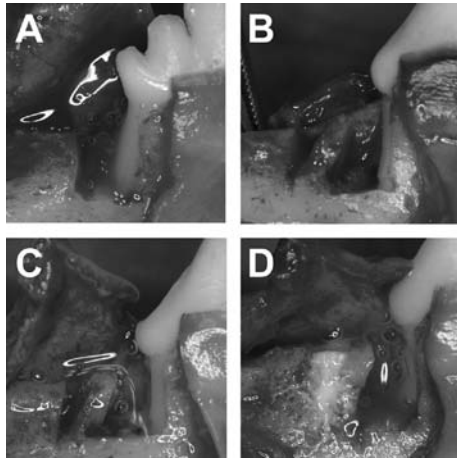


図7 イヌ下顎骨における1壁性骨欠損  
(A)EMDのみ, (B)BSのみ, (C)EMD/BS併用,(D)EMD/BS/CPC(リン酸三カルシウムセメント)併用(文献29より引用)

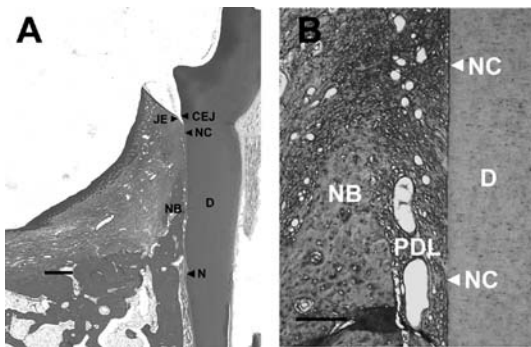


図8 EMD応用後の治癒像  
(A)弱拡大像, 新生骨形成が歯根に沿って薄く認められる. scale bar : (1 mm), ヘマトキシリン・エオジン染色, (B)骨頂部の強拡大像, 新生骨と無細胞性セメント質間に斜走する歯根膜線維が密に認められる. (scale bar : 150 $\mu$ m) CEJ:セメントエナメル境, JE:上皮の最根尖側, NB:新生骨, NC:新生セメント質, PDL:歯根膜, N:根尖部ノッチ, D:象牙質,アザン染色(文献29より引用改変)

swaging : BS) のみ(BS群) 3)EMDとBSの併用(EMD/BS群), および 4)EMD, BSとCPCの移植(EMD/BS/CPC群)の4処置(図7)を無作為に施し, 8週後, 組織学的評価を行った. その結果, EMD群ではセメント質形成は認めるものの既存骨の吸収が著しく(図8), 欠損改変を行ったBS群では骨吸収が抑制されたこと(図9, 図10), EMD/BS/CPC群は全群間で新生骨形成量(高さ, 面積)およびセメント質形成量も最大で, 機能的配列を有するシャープー線維を有する歯根膜組織

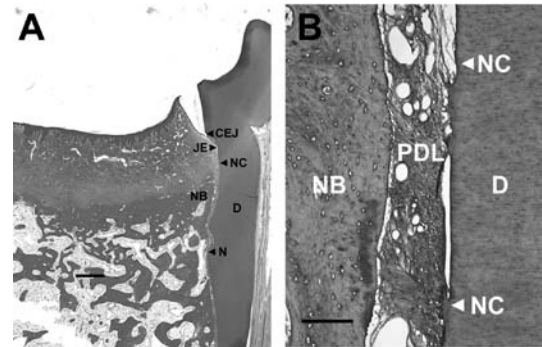


図9 BS後の治癒像  
(A)弱拡大像, 既存骨の吸収は抑制され新生骨形成が歯冠側に向けて認められる. (scale bar : 1 mm)ヘマトキシリン・エオジン染色, (B)欠損中央部の強拡大像, 新生骨と細胞性セメント質間に斜走する歯根膜線維を伴う部分がある. (scale bar : 150 $\mu$ m) CEJ:セメントエナメル境, JE:上皮の最根尖側, NB:新生骨, NC:新生セメント質, PDL:歯根膜, N:根尖部ノッチ, D:象牙質,アザン染色(文献29より引用改変)

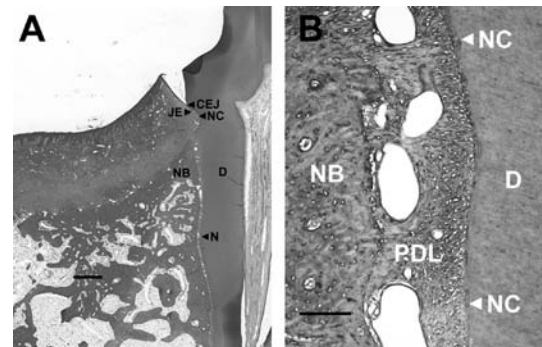


図10 EMD/BS併用後の治癒像  
(A)弱拡大像, 既存骨の吸収は抑制され新生骨形成が歯冠側に向けて認められる. (scale bar : 1 mm)ヘマトキシリン・エオジン染色, (B)骨頂部の強拡大像, 新生骨と無細胞セメント質間に斜走する歯根膜線維が密に認められる. (scale bar : 150 $\mu$ m) CEJ:セメントエナメル境, JE:上皮の最根尖側, NB:新生骨, NC:新生セメント質, PDL:歯根膜, N:根尖部ノッチ, D:象牙質,アザン染色(文献29より引用改変)

の再生が有意に認められた(図11, 表2). このことは 1)BSにより欠損の狭小化, 血餅の安定化, 血液供給の維持されたこと, 2)自家骨が有する骨形成能・骨伝導能・骨誘導能が効果的に発揮されたこと, 3)EMDによる上皮の深部増殖抑制効果, 新生セメント質の形成, 固有歯槽骨の誘導, それに伴う結合組織性付着の獲得が計られたこと, 4)CPCの既存骨側のみの充填により,

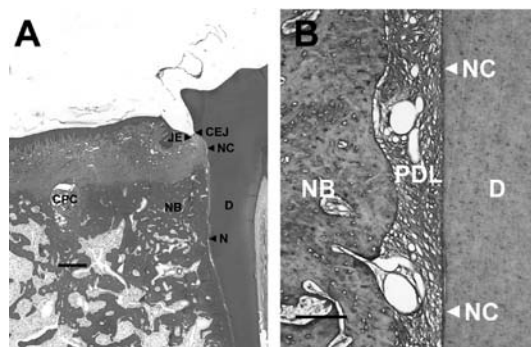


図11 EMD/BS/CPC併用後の治癒像  
 (A) 弱拡大像, 既存骨の吸収が完全に抑制され  
 著名な骨形成が認められる. (scale bar: 1  
 mm) ヘマトキシリン・エオジン染色(B) 骨頂部  
 の強拡大像, 新生骨と無細胞セメント質間に斜  
 走する歯根膜線維と血管が豊富に認められる.  
 (scale bar: 150  $\mu$ m) CEJ: セメントエナメル境,  
 JE: 上皮の最根尖側, NB: 新生骨, CPC: リン  
 酸三カルシウムセメント, NC: 新生セメント質,  
 PDL: 歯根膜, N: 根尖部ノッチ, D: 象牙質, ア  
 ザン染色(文献29より引用改変)

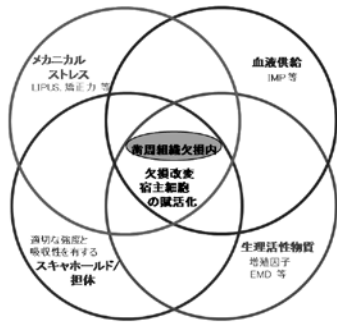
表2 各処置後の組織学的パラメーター (平均 $\pm$ SD, mm/mm<sup>2</sup>)

	処置内容				統計学的有意差
	1 EMD	2 BS	3 EMD/BS	4 EMD/BS/CPC	
DH	4.97 $\pm$ 0.33	4.96 $\pm$ 0.46	5.02 $\pm$ 0.34	5.08 $\pm$ 0.40	NS
JE	0.05 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.20	0.20 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.10	1vs.2 1vs.3 2vs.3 2vs.4
CT	0.28 $\pm$ 0.16	0.52 $\pm$ 0.46	0.15 $\pm$ 0.14	0.13 $\pm$ 0.15	2vs.3 2vs.4
NB	3.32 $\pm$ 0.45	2.74 $\pm$ 0.33	2.88 $\pm$ 0.98	3.73 $\pm$ 0.30	2vs.4 3vs.4
NBA	3.68 $\pm$ 0.33	3.48 $\pm$ 1.26	3.38 $\pm$ 1.37	5.68 $\pm$ 1.66	1vs.4 2vs.4 3vs.4
NC	4.63 $\pm$ 0.42	3.93 $\pm$ 0.56	4.67 $\pm$ 0.30	4.78 $\pm$ 0.54	1vs.2 2vs.3 2vs.4

DH: 欠損高さ, JE: 上皮の深部増殖量, CT: 結合組織性接着(セメント質なし), NB: 新生骨形成量, NBA: 新生骨面積, NC: 新生セメント質形成量, NS: 統計学的有意差なし(文献29より引用改変)

吸収速度の遅い骨移植材の充填量をコントロールしたう  
 えで, 有茎自家骨の安定化, 骨伝導能の発現および既存  
 骨の吸収を効果的に抑制したことに起因するものと考え  
 られる. このように生体外から細胞移植を行わず歯周組  
 織欠損内における処置のみで良好な歯周組織再生が得ら  
 れることが示唆された<sup>29)</sup>. しかしながらBSは適応症に

限界があるため, さらに異なるアプローチの必要性も考  
 えられる. 創傷治癒を考慮する際, 動物実験や臨床研究  
 から骨髓穿孔(IMP)による血液供給の促進が骨再生に  
 有効なことが報告<sup>4, 30)</sup>されている. これにより骨髓中  
 の未分化間葉系細胞が欠損部に浸潤し, 線維素血餅が形  
 成される. さらに動力学効果が骨芽細胞の活動を刺激し



**歯周組織再生におけるin situ tissue engineering approachの確立**

図12 歯周組織再生におけるin situ tissue engineering approachの概念図

細胞外基質の産生をはじめ骨形成や骨改造を促すこと<sup>31)</sup>、適切な矯正力を付与することにより歯周組織欠損内で骨添加が促進すること<sup>32)</sup>、また近年、難治性の骨折等に対して微弱な超音波パルス波(LIPUS)で刺激することで骨修復の過程に関わる種々の細胞の遊走・増殖・分化が誘導され創傷治癒に関わるシグナル分子の発現が増加すること<sup>33)</sup>、歯根膜細胞の骨分化を促進させる<sup>34)</sup>等が報告されている。このように血液供給の確保や各種のメカニカルストレスを歯周組織欠損へ付与することでin situ tissue engineering approachがより確実になるものと考えられる(図12)。

**結 論**

今後、歯周組織本来の生物学的・解剖学的・発生的なバックグラウンドに基づき、歯周組織欠損内で戦略的に物理刺激や適切な生体シグナル分子/足場材を用いることで、内在性幹細胞である歯根膜を軸に、周辺細胞の活性化と細胞周辺環境の整備によりシンプルかつ効率的に歯周組織再生を計るin situ tissue engineering approachは合理的であると考えられる。さらに本アプローチの有効性が検証されれば、臨床的に細胞移植療法より簡便、低侵襲、低コストでありながら高い安定性、安全性が担保され、汎用性と予知性が極めて高い治療法を多くの歯周病患者に提供し得るものと思われる。

**参考文献**

1) 白方良典, 和泉雄一, 吉江弘正, 伊藤公一, 村上伸也, 申基詰編. 臨床歯周病学 第3編 アドバンス編-専門的な歯周治療-第1章 骨移植術, 初版, 医歯薬出版, 東京, 2007, 258-265.  
2) Yoshinuma, N., Sato, S., Fukuyama, T., Murai,

M., Ito, K.: Ankylosis of nonresorbable hydroxyapatite graft material as a contributing factor in recurrent periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 32, 331-336, 2012  
3) Constantz, B. R., Ison, I. C., Fulmer, M. T., Poser, R. D., Smith, S. T., VanWagoner, M., Ross, J., Goldstein, S. A., Jupiter, J. B., Rosenthal, D. I. : Skeltal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science.* 267 : 1796-1799, 1995  
4) Shirakata, Y., Oda, S., Kinoshita, A., Kikuchi, S., Tsuchioka, H., Ishikawa, I. : Histocompatible healing of periodontal defects after application of an injectable calcium phosphate bone cement. A preliminary study in dogs. *J. Periodontol.* 73 : 1043-1053, 2002  
5) Shirakata, Y., Setoguchi, T., Machigashira, M., Matsuyama, T., Furuichi, Y., Hasegawa, K., Yoshimoto, T., Izumi, Y. : Comparison of injectable calcium phosphate bone cement grafting and open flap debridement in periodontal intrabony defects: A randomized clinical trial. *J. Periodontol.* 79 : 25-32, 2008  
6) Melcher, A.H. : On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 47 : 256-260, 1976  
7) Mayfield, L., Soderholm, G., Hallstrom, H., Kullendorff, B., Edwardsson, S., Bratthall, G., Bragger, U., Attstrom, R. : Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a bioabsorbable membrane: A controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 25 : 585-595, 1998  
8) Araújo, M., Berglundh, T., Lindhe, J. : The periodontal tissue in healed degree III furcation defects: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 23 : 532-541, 1996  
9) Miron, R. J., Sculean, A., Cochran, D. L., Froum, S., Zucchelli, G., Nemcovsky, C., Donos, N., Lyngstadaas, S. P., Deschner, J., Dard, M., Stavropoulos, A., Zhang, Y., Trombelli, L., Kasaj, A., Shirakata, Y., Cortellini, P., Tonetti, M., Rasperini, G., Jepsen, S. Bosshardt, D. D. : 20 years of Enamel Matrix Derivative: The past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* doi : 10.1111/jcpe.12546, 2016  
10) Hammarström, L. : Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 24 : 658-668, 1997  
11) Sanz, M., Tonetti, M. S., Zabalegui, I., Sicilia, A., Blanco, J., Rebelo, H., Rasperini, G., Merli,

- M., Cortellini, P., Suvan, J. E.: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol.* 75:726-733, 2004
- 12) Urist, M. R.: Bone formation by autoinduction. *Science.* 150:893-899, 1965
  - 13) Wikesjö, UME., Selvig, K. A.: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000. 19:21-39, 1999
  - 14) Murakami, S.: Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy?. *Periodontol* 2000. 56:188-208, 2011
  - 15) Kitamura, M., Akamatsu, M., Kawanami, M., Furuichi, Y., Fujii, T., Mori, M., Kunimatsu, K., Shimauchi, H., Ogata, Y., Yamamoto, M., Nakagawa, T., Sato, S., Ito, K., Ogasawara, T., Izumi, Y., Gomi, K., Yamazaki, K., Yoshie, H., Fukuda, M., Noguchi, T., Takashiba, S., Kurihara, H., Nagata, T., Hamachi, H., Maeda, K., Yokoto, M., Sakagami, R., Hara, Y., Noguchi, K., Furuuchi, T., Sasano, T., Imai, E., Ohmae, M., Koizumi, H., Watanuki, M., Murakami, S.: Randomized placebo-controlled and controlled non-inferiority phase III trials comparing trafermin, a recombinant human fibroblast growth factor 2, and enamel matrix derivative in periodontal regeneration in intrabony defects. *J Bone Miner Res.* doi:10.1002/jbmr.2738, 2015
  - 16) Polimeni, G., Koo, K. T., Qahash, M., Xiropaidis, A. V., Albandar, J. M., Wikesjö, U. M.: Prognostic factors for alveolar regeneration: effect of a space-providing biomaterial on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 31:725-729, 2004
  - 17) Nevins, M., Giannobile, W. V., McGuire, M. K., Kao, R. T., Mellonig, J. T., Hinrichs, J. E., McAllister, B. S., Murphy, K. S., McClain, P. K., Nevins, M. L., Paquette, D. W., Han, T. J., Reddy, M. S., Lavin, P. T., Genco, R. J., Lynch, S. E.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol.* 76:2205-2215, 2005
  - 18) Shirakata, Y., Taniyama, K., Yoshimoto, T., Miyamoto, M., Takeuchi, N., Matsuyama, T., Noguchi, K.: Regenerative effect of basic fibroblast growth factor on periodontal healing in two-wall intrabony defects in dogs. *J Clin Periodontol.* 37:374-381, 2010
  - 19) Bosshardt, D. D., Sculean, A.: Does periodontal tissue regeneration really work?. *Periodontol* 2000. 51:208-219, 2009
  - 20) Langer, R., Vacanti, J. P.: Tissue engineering. *Science.* 260:920-926, 1993
  - 21) Griffith, L. G., Naughton, G.: Tissue engineering - current challenges and expanding opportunities. *Science.* 295:1009-1014, 2002
  - 22) Kim, S. H., Kim, K. H., Seo, B. M., Koo, K. T., Kim, T. I., Seol, Y. J., Ku, Y., Rhyu, I. C., Chung, C. P., Lee, Y. M.: Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. *J Periodontol.* 80:1815-1823, 2009
  - 23) Duan, X., Tu, Q., Zhang, J., Ye, J., Sommer, C., Mostoslavsky, G., Kaplan, D., Yang, P., Chen, J.: Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. *J Cell Physiol.* 226:150-157, 2011
  - 24) Yu, X., Ge, S., Chen, S., Xu, Q., Zhang, J., Guo, H., Yang, P.: Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells contribute to periodontal regeneration in beagle dogs. *Cells Tissues Organs.* 198:428-437, 2013
  - 25) Chen, F. M., Zhang, J., Zhang, M., An, Y., Chen, F., Wu, Z. F.: A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials.* 31, 7892-7927, 2010
  - 26) Tamaki, Y., Nakahara, T., Ishikawa, H., Sato, S.: In vitro analysis of mesenchymal stem cells derived from human teeth and bone marrow. *Odontology.* 101, 121-132, 2013
  - 27) Gould, T. R., Melcher, A. H., Brunette D. M.: Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding. *J Periodontol Res.* 15, 20-42, 1980
  - 28) Seo, B. M., Miura, M., Gronthus, S., Burtold, P. M., Batouli, S., Brahim, J., Young, M., Robey, P. G., Wang, C. Y., Shi, S.: Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 364, 149-155, 2004
  - 29) Shirakata, Y., Yoshimoto, T., Takeuchi, N., Taniyama, K., Noguchi, K.: Effects of enamel matrix derivative in combination with bone swaging and calcium phosphate bone cement on periodontal regeneration in one-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontal Res.* 48, 37-43, 2013
  - 30) Crea, A., Deli, G., Littarru, C., Lajolo, C., Orgeas, G. V., Tatakis, D. N.: Intrabony

- defects, open-flap debridement, and decortication: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 85, 34-42, 2014
- 31) Burger, E. H., Klein-Nulend, J.: Responses of bone cells to biomechanical forces in vitro. *Adv Dent Res.* 13, 93-98, 1999
- 32) Nemcovsky, C. E., Beny, L., Shanberger, S., Feldman-Herman, S., Vardimon, A.: Bone apposition in surgical bony defects following orthodontic movement: a comparative histomorphometric study between root-and periodontal ligament-damaged and periodontally intact rat molars. *J Periodontol.* 75, 1013-1019, 2004
- 33) Padilla, F., Puts, R., Vico, L., Raum, K.: Stimulation of bone repair with ultrasound: a review of the possible mechanic effects. *Ultrasonics.* 54, 1125-1145, 2014
- 34) Hu, B., Zhang, Y., Zhou, J., Li, J., Deng, F., Wang, Z., Song, J.: Low-intensity pulsed ultrasound stimulation facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *PLoS One.* 9, e95168, 2014

## スフェロイド形成技術による歯周組織再生の試み

臼井通彦・花谷智哉・森谷友貴  
佐野孝太郎・中島啓介

九州歯科大学歯学部歯周病学分野

平成28年7月28日受付

平成28年10月18日受理

Periodontal tissue regeneration by a method for preparing spheroids

Michihiko Usui, Tomoya Hanatani, Yuki Moritani, Kotaro Sano, Keisuke Nakashima

Div. of Periodontology, Kyushu Dental University

### Abstract

Cells connect to each other and are supported by extracellular matrix (ECM) formed structure in organism of a living body. ECM proteins such as collagen, elastin and laminin supports cell to cell interaction. The receptors on cell surface, especially integrins family, interacts with ECM, which determine how to respond to the surrounding environment. The conventional two dimensional cultures on cell plate do not reproduce the tissue architecture in vivo. Spheroids, spherical clusters of cells formed by self-assembly, comprise one of the useful models for three dimensional culture. Three dimensional spheroid culture is superior to two dimensional culture in terms of cellular heterogeneity, nutrient and oxygen gradients, cell-cell interactions, matrix deposition, and gene expression profiles. Spheroid formation is also required to maintain multipotency of stem cells in vitro culture. Thus, spheroids have recently emerged as a novel application for regenerative medicine. This review summarizes the characteristics of spheroid and methods for preparation of spheroids, and explores the possibility of periodontal regeneration by cell spheroids.

**Key words** : spheroid, three dimensional cell culture, tissue regeneration

### 抄 録

生体内の組織中では、細胞はお互いに結合するだけでなく、細胞外マトリックスが作る構造により支持されている。

---

責任者への連絡先：臼井通彦

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学歯学部歯周病学分野

Michihiko Usui

Div. of Periodontology, Kyushu Dental University

2-6-1, Manazuru, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 803-8580, Japan

E-mail : r12usui@fa.kyu-dent.ac.jp



そこにはコラーゲンやエラスチン、ラミニンなどのタンパク質が存在し、細胞間のコミュニケーションを手助けしている。細胞表面にある受容体、特にインテグリンファミリーが細胞外マトリックスに結合し、周辺環境に対してどのように応答するかを決定する。この複雑な環境を考えると、平面上に単層として広がる単層培養では、細胞の持つ本来の性質が再現できなかった。スフェロイド(細胞凝集塊)とは、細胞が多数凝集して、3次元状態になったものである。スフェロイド中の細胞は、細胞—細胞間が接着タンパク質を介して接合することにより、細胞間コミュニケーションが行なわれ、細胞分化などの生理的機能が向上することが知られている。また、幹細胞のその多様性(多分化能)を維持するのにスフェロイド形態であることが必要とされている。近年、こうした特徴を有するスフェロイドの再生医療への応用が期待されている。本総説では、組織再生のための組織構築技術であるスフェロイドについて、その特徴と作製方法について概説し、歯周組織再生への可能性を探索する。

**キーワード:** スフェロイド, 3次元培養, 組織再生

## 1. 緒 言

歯周病は歯肉溝付近に付着したデンタルプラーク(歯垢)により炎症が誘導されることにより始まる。この炎症は、歯周病原性細菌や菌体成分、細菌産生物の組織内への侵入を伴い、歯肉結合組織やセメント質への線維性付着部分へ波及し、各種プロテアーゼ等による結合組織の変性や破壊が始まる。さらに、その病状が進行すると歯周組織を構成する細胞からTNF (Tumor Necrosis Factor)- $\alpha$ などの炎症性サイトカインやRANKL (receptor of activator of nuclear of kB ligand)が産生され、破骨細胞の活性化を経て歯槽骨吸収へ進展する<sup>1-3)</sup>。歯周病は骨量の減少を主徴とする疾患ではあるが、骨粗鬆症をはじめとした骨代謝疾患とは異なり、歯槽骨の破壊以外にも、歯周組織を構成する歯根膜、セメント質、歯肉組織が破壊される。この歯周組織の複雑さが歯周組織の再生を困難にしてきた。

歯周病によって失われた歯周組織を回復する「歯周組織再生治療」が注目されて、半世紀が経過した。1960年代の歯槽骨移植術から始まり、1980年代のGTR法(歯周組織再生誘導法)を経て、2000年代にはサイトカイン療法であるエムドゲイン<sup>®</sup>やPDGF (Platelet-Derived Growth Factor)と様々な方法が開発されてきた。現在、日本国内では大阪大学を中心として、FGF (Fibroblast Growth Factor)-2の大規模な臨床治験が終了している。この臨床治験の中で、フラップ手術単独ではCAL (Clinical Attachment Level) gain(付着の回復)が1.7mmに対して、エムドゲインでは2.3mm, FGF-2では2.7mmの回復を認めた。エムドゲインとFGF-2の間には有意差が認められ、FGF-2の優位性が示された。しかし、歯槽骨の再生量に着目すると、その回復量は骨欠損の34%であり、歯周組織を完全に回復させるのは難しい

のが現状である<sup>4)</sup>。

本総説では、組織再生のための組織構築技術である「スフェロイド」について、その特徴と作製方法について概説し、歯周組織再生への可能性を探索する。

## 2. 組織再生のための組織構築技術

近年、スキャフォールド(足場)、細胞、成長因子の3者を利用して、失われた組織や臓器を再生させる手法が脚光を浴びている。この組織再生技術はtissue engineeringとも呼ばれ、生体外で作上げた組織・臓器を生体内に移植し、生着させることにより、組織の再生・回復を図るものである。特に、細胞を用いた組織再生技術には様々なものがある。

東京女子医大の岡野教授らは、温度応答性培養皿を開発し、「細胞シート工学」を確立した<sup>5)</sup>。通常の培養皿を用いた培養では、培養皿から細胞をはがす際にトリプシンのようなタンパク質分解酵素で処理するために、細胞同士の接着まで破壊してしまうのが問題であった。しかし、この温度応答性培養皿では培養時の37℃では細胞が接着可能な疎水表面を維持しているが、32℃以下に温度を下げると親水性となる特性を持ち、トリプシンを用いることなく、細胞間マトリックスを保持したまま、細胞を回収することができる。さらに、岡野教授と岩田先生らは、幹細胞を含む歯根膜細胞とこの細胞シート技術を用いて、歯根膜シートを作製した。ラット、ビーグル犬を用いた動物実験やヒト臨床試験において、歯周組織欠損に歯根膜シートは応用され、良好な結果を得ている<sup>6)</sup>。

東京大学生産技術研究所の竹内先生らが開発した「細胞ビーズ技術」はコラーゲンゲルでできた直径100 $\mu$ mのビーズ内に細胞を封入し、そのビーズを鋳型にいれ組織構造のように3次的に構築するものである。通常、

細胞同士を接着させミリ単位の大きさになると、内部に酸素や栄養が行き届かず壊死するが、細胞ビーズ技術の場合はビーズ同士の隙間から酸素・栄養が供給され、細胞が生存したまま組織構造を維持することができる<sup>7)</sup>。また、このグループはゲル化する性質をもつアルギン酸ナトリウム溶液と細胞とコラーゲンを組み合わせて培養することによりひも状の「細胞ファイバー」を作り出し、これを織り込むことにより組織構造を構築することにも成功している<sup>8)</sup>。

これらの組織構築技術に加えて、現在、我々が研究に取り組んでいるスフェロイド技術も細胞を3次元構造に構築する技術のひとつで、再生医療への応用が期待されている。

### 3. スフェロイド (Spheroid)

スフェロイドとは細胞が集合・凝集した集合体のことである<sup>9)</sup>。スフェロイド内部では、細胞—細胞、もしくは細胞—細胞外マトリックスの関係が3次的に維持されているので、生体組織に類似した構造が再構築されている。一般的に細胞を培養する際に用いられる2次元単層培養法と比較すると、物質の濃度分布、細胞間接着の形成、細胞間マトリックスの分布、力学的作用の発生が生じ、細胞分化などの生理的機能が向上する<sup>10)</sup>。また、幹細胞の多分化能を維持するのにスフェロイド形態であることが必要とされている<sup>11)</sup>。骨髄由来の間葉系幹細胞のスフェロイド形態による細胞移植は様々な動物疾患モデルにて検証され、単層培養したものを移植した群と比較して、その再生能力が優れていることが示されている<sup>12)</sup>。

### 4. スフェロイド形成法

スフェロイドを形成するにはいくつかの方法が存在する。ハンギングドロップ法<sup>13)</sup>、U型96ウェルプレート培養法<sup>14)</sup>はドロップ(液滴)と96ウェルプレートに単一のスフェロイドが形成される。培養液・細胞数を限定するため、形成されるスフェロイド粒径の制御が可能であるが、その操作は大変煩雑であり、大量に作製するのは困難である。一方、浮遊旋回培養法<sup>15)</sup>や非接着担体法<sup>16)</sup>では、培養液中にいくつものスフェロイドが形成される。これらの方法では、簡便かつ大量にスフェロイドを作製・培養することができるが、その大きさを制御することはできない(図1)。ここに示した今までのスフェロイド形成法には一長一短があり、より優れたスフェロイド形成方法が必要とされていた。

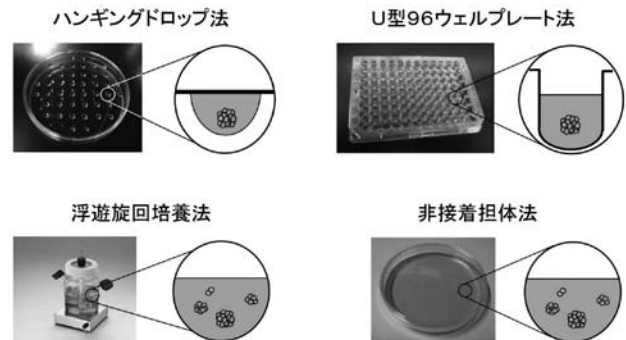


図1 様々なスフェロイド形成法

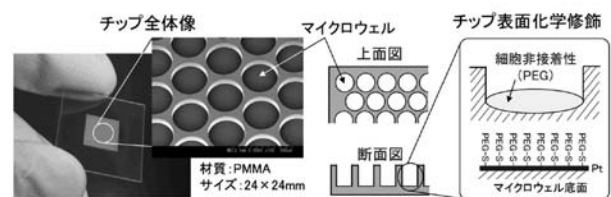


図2 マイクロウェルチップ

こうした問題を解決するために、新しいスフェロイド形成法が北九州市立大学の中澤教授らにより開発された。仕切り構造を作製することにより、マイクロ培養空間を制御し、細胞数を限定・保持する。これにより、ハンギングドロップ法やU型ウェルチッププレートのような煩雑な作業は不必要となる。また、ウェル内は細胞非接着面処理を行うことにより、スフェロイド形成が促進される。以上のコンセプトにより開発されたスフェロイド形成用マイクロウェルチップはPolymethyl methacrylate (PMMA) に仕切り構造として、直径500  $\mu\text{m}$ のマイクロウェルが存在し、さらにウェル内を細胞非接着性のpolyethylene glycol (PEG) を蒸着させることにより、スフェロイド形成が可能となっている(図2)。このマイクロウェルチップを用いてスフェロイドを作製する実際の手順を以下に示す。マイクロウェルチップにdimethylpolysiloxane (PDMS) の枠を設置し、そこに細胞懸濁液を入れることにより、細胞を播種する。細胞がマイクロウェル内に落下するのを確認したら、PDMS枠を外し、培養を開始する(図3)。マイクロウェルチップ内に播種された細胞は、6時間後にはスフェロイドが形成され、12時間後には細胞増殖期を迎え、48時間後においてもスフェロイドの形態は維持されていた(図4)。

### 5. 歯周組織再生におけるスフェロイドの問題点

我々は現在、多分化能を有する歯根膜細胞を用いて、

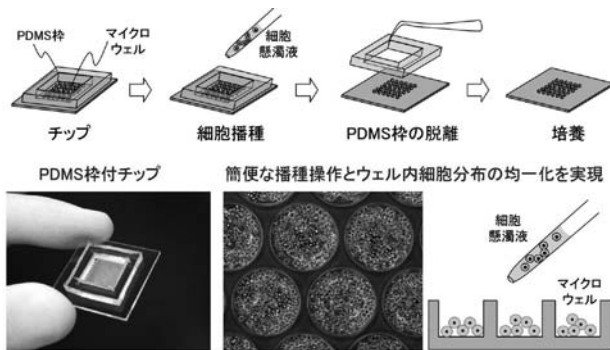


図3 マイクロウェルチップの使用方法

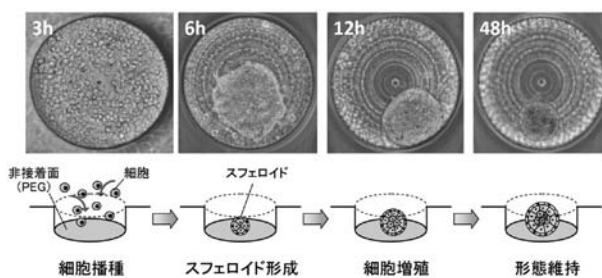


図4 マイクロウェルチップを用いたスフェロイド形成

歯根膜細胞スフェロイドを作製し、その再生能について検証を行っている。骨髄由来の間葉系幹細胞と同様に歯根膜細胞スフェロイドはマウスを用いた疾患モデルに対して、良好な再生能力を示している。しかし、スフェロイドを用いた再生医療にはいくつかの問題点がある。ひとつは、スフェロイド内部の壊死層の問題である。スフェロイドは前述のように細胞の凝集体である。そのため、スフェロイド粒径が0.5mmを越えると、細胞内部に培養液の栄養分や酸素が供給されなくなり、スフェロイド中心部に壊死が生じるのである。もうひとつの問題点はスフェロイドの大きさである。完全に壊死が生じない大きさは200 $\mu$ m以下であるが、これは砂糖の結晶とほぼ同じ大きさである。実際に、患者の歯周組織欠損にスフェロイドをひとつひとつ移植するには、大きさが大変小さく、その操作性に問題が生じることが予測される。これらの問題を解決するために、現在のスフェロイド形成技術に工夫・改良を加えて研究を進めている。スフェロイドの内部壊死の問題に対しては、血管内皮細胞 (HUVEC) と歯根膜細胞との共培養スフェロイドを作製し、スフェロイド内部に血管構造の構築を試みている。また、スフェロイドの大きさの問題に対しては、スフェロイド同士を接着させることによりスフェロイドシートを作製し、歯周組織欠損部に移植しやすい大きさにする研究を進めている。こうした問題点をひとつひとつ解決

することができれば、細胞スフェロイド技術は歯周組織欠損に対する効果的な治療法のひとつとなるであろう。

## 6. 謝 辞

スフェロイド形成用マイクロウェルチップの供与・技術協力いただきました北九州市立大学中澤浩二教授・宮本大輔君に厚く御礼申し上げます。また、歯周組織再生や細胞シート技術についてご助言いただいた東京女子医科大学岩田隆紀准教授に感謝致します。

## 参考文献

- 1) 白井通彦, 花谷智哉, 森谷友貴, 佐野孝太郎, 有吉渉, 西原達次, 中島啓介: 歯周病における骨破壊メカニズム~破骨細胞を形成・活性化する因子~. 日歯周誌, 57: 120-125, 2015.
- 2) Fujihara, R., Usui, M., Yamamoto, G., Nishii, K., Tsukamoto, Y., Okamatsu, Y., Sato, T., Asou, Y., Nakashima, K. and Yamamoto, M.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling. J Periodontal Res. 49: 508-517, 2014.
- 3) Usui, M., Sato, T., Yamamoto, G., Okamatsu, Y., Hanatani, T., Moritani, Y., Sano, K., Yamamoto, M. and Nakashima, K.: Gingival epithelial cells support osteoclastogenesis by producing receptor activator of nuclear factor kappa B ligand via protein kinase A signaling. J Periodontal Res. 51: 462-470, 2016.
- 4) Kitamura, M., Akamatsu, M., Kawanami, M., Furuichi, Y., Fujii, T., Mori, M., Kunitatsu, K., Shimauchi, H., Ogata, Y., Yamamoto, M., Nakagawa, T., Sato, S., Ito, K., Ogasawara, T., Izumi, Y., Gomi, K., Yamazaki, K., Yoshie, H., Fukuda, M., Noguchi, T., Takashiba, S., Kurihara, H., Nagata, T., Hamachi, T., Maeda, K., Yokota, M., Sakagami, R., Hara, Y., Noguchi, K., Furuuchi, T., Sasano, T., Imai, E., Ohmae, M., Koizumi, H., Watanuki, M. and Murakami, S.: Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. J Bone Miner Res. 31: 806-814, 2016.
- 5) Shimizu, T., Yamato, M., Kikuchi, A. and Okano, T.: Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. Biomaterials. 24: 2309-2316, 2003.
- 6) Tsumanuma, Y., Iwata, T., Washio, K., Yoshida, T., Yamada, A., Takagi, R., Ohno, T., Lin, K.,

- Yamato, M., Ishikawa, I., Okano, T. and Izumi, Y.: Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*. 32: 5819-5825, 2011.
- 7) Matsunaga, Y. T., Morimoto, Y. and Takeuchi, S.: Molding cell beads for rapid construction of macroscopic 3 D tissue architecture. *Adv Mater*. 23: H90-H94, 2011.
- 8) Onoe, H., Okitsu, T., Itou, A., Kato-Negishi, M., Gojo, R., Kiriya, D., Sato, K., Miura, S., Iwanaga, S., Kuribayashi-Shigetomi, K., Matsunaga, Y. T., Shimoyama, Y. and Takeuchi, S.: Metre-long cell-laden microfibres exhibit tissue morphologies and functions. *Nat Mater*. 12: 584-590, 2013.
- 9) Bartosh, T. J., Ylöstalo, J. H., Mohammadipoor, A., Bazhanov, N., Coble, K., Claypool, K., Lee, R. H., Choi, H. and Prockop, D. J.: Aggregation of human mesenchymal stromal cells (MSCs) into 3 D spheroids enhances their antiinflammatory properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107: 13724-13729, 2010.
- 10) Frith, J. E., Thomson, B. and Genever, P. G.: Dynamic three-dimensional culture methods enhance mesenchymal stem cell properties and increase therapeutic potential. *Tissue Eng Part C Methods*. 16: 735-749, 2010.
- 11) Dang, S. M., Gerecht-Nir, S., Chen, J., Itskovitz-Eldor, J. and Zandstra, P. W.: Controlled, scalable embryonic stem cell differentiation culture. *Stem Cells*. 22: 275-282, 2004.
- 12) Zhang, Q., Nguyen, A. L., Shi, S., Hill, C., Wilder-Smith, P., Krasieva, T. B. and Le, A. D.: Three-Dimensional Spheroid Culture of Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Enhances Mitigation of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Stem Cells Dev*. 21: 937-947, 2012.
- 13) Dang, S. M., Kyba, M., Perlingeiro, R., Daley, G. Q. and Zandstra, P. W.: Efficiency of embryoid body formation and hematopoietic development from embryonic stem cells in different culture systems. *Biotechnol Bioeng*. 78: 442-453, 2002.
- 14) Koike, M., Sakaki, S., Amano, Y. and Kurosawa, H.: Characterization of embryoid bodies of mouse embryonic stem cells formed under various culture conditions and estimation of differentiation status of such bodies. *J Biosci Bioeng*. 104(4): 294-299, 2007.
- 15) Lazar, A., Mann, H. J., Rimmel, R. P., Shatford, R. A., Cerra, F. B. and Hu, W. S.: Extended liver-specific functions of porcine hepatocyte spheroids entrapped in collagen gel. *Vitro Cell & Dev Bio Animal* 31, 340-346, 1995.
- 16) Tong, J. Z., De, Lagausie, P., Furlan, V., Cresteil, T., Bernard, O. and Alvarez F.: Long-term culture of adult rat hepatocyte spheroids. *Exp Cell Res*. 200: 326-332, 1992.

## 細胞シートを用いた歯周組織の再生

岩田 隆 紀

東京女子医科大学先端生命医科学研究所

平成28年9月30日受付

平成28年10月18日受理

Regeneration of periodontal tissue using cell sheet

Takanori Iwata

Institute of Advanced BioMedical Engineering and Science Tokyo Women's Medical University

私ども東京女子医科大学では患者自身の歯根膜組織より組織幹細胞を抽出し、細胞シート工学を用いて細胞をシート状に加工し、患者に移植する臨床研究を進めてきた。患者自身の不働歯を抜歯し、歯根膜組織由来の幹細胞を抽出・培養し、厚さ20-30 $\mu$ m程度のシート状の歯根膜細胞を三枚重ねて、患部に貼り付ける。骨欠損に関してはベータトリリン酸カルシウム顆粒(オスフェリオン:オリパス)を充填し、歯肉弁を復位・縫合する。これまでに全10例の移植が完了し、6ヶ月の観察期間を完了したすべての症例においてその安全性と有効性を確認しているので、ここに報告する。

### 我が国における歯周疾患罹患率の現状

厚生労働省から発表された平成23年歯科疾患実態調査によると8020達成者(80歳で20以上の歯を有する者の割合)は38.3%であり、平成17年の調査結果24.1%から増加しているが、4mm以上の歯周ポケットを有する者の割合は80~84歳では平成17年の33.3%から42.6%へと増加しており、「喪失歯数は減少したが歯周炎罹患率は増加した」という結論であった。すなわち、依然として我が国では歯周炎を克服できていない。我が国だけでなく世界中でも罹患率の高い歯周炎ではあるが、患者自身のセルフケアと歯科医師による定期的なクリーニングだけでは一度喪失してしまった歯周組織は元に戻ることはなく、再生治療が古くより研究されてきているものの、広汎な欠損に対する有効な治療法は未だ見出されていない。

### 歯周組織再生の歴史と現状

歯周組織再生は歯と歯槽骨をつなぐ付着器官を再生することを目的とし、単なる歯槽骨の再生を指すわけではない。硬組織(歯根表面のセメント質)―軟組織(歯周靱帯)―硬組織(歯槽骨)という複雑かつ異なる組織の再生を同時に促さなければいけないために困難を伴う。歯周組織再生療法は1920年代より報告があり<sup>1)</sup>、その術式は①骨補填剤等の充填、②遮断膜による上皮系細胞の遮断と間葉系細胞の誘導(いわゆるGuided Tissue Regeneration (GTR)法)、③活性タンパク質製剤(エムドゲイン<sup>®</sup>ゲル等)による体性幹細胞の活性化という流れで変遷してきた。しかし、術式が煩雑である、適応症例が限定されている、予知性が不安定である等の問題点を包含しており<sup>2)</sup>、一部の専門医等により実践されているに過ぎない。

また、これらのバイオマテリアルを用いた再生療法はそもそも直接的ではなく、欠損部に適用したマテリアルが患者自身の細胞に働きかけることで再生を引き起こすという間接的な再生療法である。具体的にはマテリアルが患部の細胞に働きかけることで歯周組織の各コンポーネント(歯根膜、セメント質、歯槽骨)を形成していく。そこで、マテリアルには①周囲の幹細胞を引き寄せ、②幹細胞を目的の細胞に分化させる、③新生組織の形成を促進させる、等の性能が求められる<sup>3)</sup>。再生における主役はあくまでも細胞なのである。GTR法の原理では歯周組織の再生を担当する細胞は歯根膜細胞であり、患部周囲の健全歯根膜細胞が優位に増殖するように上皮細胞

を遮断膜で物理的に排除する。しかしながら、上記のように適応症が限られており、大きな欠損では十分な効果が発揮できないことも分かってきている。

近年の幹細胞生物学と組織工学の発展により、患者から微量な組織を採取し、その組織の中から幹細胞を抽出し、生体外で増幅させる技術が確立されてきた。2000年以降、歯周領域においてもこのような幹細胞生物学と組織工学を背景とした細胞治療の研究が大学を中心に進められており、本邦では既に4つの大学で歯周病を歯周組織幹細胞疲弊症としてとらえ、生体に存在する幹細胞をバイオマテリアルとコンビネーションで移植するヒト臨床試験が完了ならびに開始している。また、美容・形成外科領域と同様に自由診療として、自己多血小板血漿 (PRP) を骨補填材などと組み合わせる歯周組織や顎骨の再建がクリニックレベルでも実施されている。

### 「細胞シート工学」とは？

「細胞シート」とは温度応答性細胞培養皿からトリプシンなどの酵素を使わずに細胞を非破壊的に剥離したシート状の組織のことを指す。温度応答性培養皿とは、電子線を用い温度応答性高分子であるポリN-イソプロピルアクリルアミド (PIPAAm) を培養皿に表面グラフトしたものである。近年セルシード社から「アップセル<sup>®</sup>」の商品名にて市販され入手可能となった。その特徴は通常の細胞培養で用いられる37℃では細胞は良好に接着・増殖するが、温度を相転移温度以下 (32℃以下) にするだけで、表面の親水化にともなって細胞が自発的に脱着してくることである。この技術はトリプシンなどの蛋白分解酵素を用いた既存の細胞回収法では不可能であったことを可能としており、接着細胞をコンフルエントまで培養し、温度を室温程度にまで下げるだけで、細胞間の結合や細胞の分泌した細胞外マトリックスなどを保持した状態の「細胞シート」を回収することが出来る。さらにはシート表面ではフィブロネクチンなどの細胞接着分子が無傷な状態で保持されているので、それらの接着分子があたかも「糊」の役割を演じ、細胞と移植される組織が数十分程度で接着することから縫合が不要となる。また、細胞間ならびに細胞と細胞外マトリックスの相互作用も保持されていることから移植側での細胞の拡散が起こりにくく、高次機能を有した組織を効率良く移植することができる。

### 細胞シート工学を用いたヒト臨床研究の実際

「細胞シート工学」を用いた技術は、幹細胞生物学と

リンクすることで再生医療への応用が進み、すでに複数の臨床領域で移植が実施されている。眼科領域では自己口腔上皮細胞シートを用いた角膜再生が臨床で良好な成績を収め<sup>4)</sup>、先進医療に認定された。呼吸器領域においては気胸の修復に細胞シートが有用であることが示された<sup>5)</sup>。上記のような単層細胞による組織再生のみならず、この細胞シートを重層化し三次元構築することにより心筋や肝臓の再生も行われている<sup>6-8)</sup>。心臓領域では自家骨格筋芽細胞シートを直接心臓に貼ることで心機能が改善し、2015年に薬機法下において条件付きで承認され、保険収載されている。消化器領域においては内視鏡下での表層ガン切除後に自己口腔上皮細胞シートを用いることにより術後の狭窄を予防できることが確認され<sup>9)</sup>、長崎大学やスウェーデン・カロリンスカ研究所においても臨床研究が実施された。歯科領域においては歯周病によって失われた歯周組織の再建のため、自己歯根膜細胞シートの移植が実施されている。整形外科領域では変形性膝関節症に対して自己軟骨細胞シートによる組織修復が実施されている。耳鼻科領域においては中耳粘膜再生のために自己鼻粘膜上皮細胞シートを応用が本年より開始された。

以上のように細胞シートを応用した再生医療は急速かつ多分野に渡って発展しているが、細胞ソースの問題点が指摘されてきた。しかしながら近年のES細胞ならびにiPS細胞の研究の発展がソースの問題を克服しようと考えられる。これらの幹細胞から各種臓器への細胞分化の経路が詳細に明らかになれば、「細胞シート工学」と幹細胞研究の両分野が融合することにより、必要な細胞を作り出し、必要な部位に容易に移植できる最良の治療方法となる可能性を秘めている。

### なぜ歯根膜細胞を用いるのか？

口腔内には様々な幹細胞が存在し、それらの多くは成人にも存在する<sup>10)</sup>。たとえば、刺激によって二次象牙質が添加される事象では歯髓内に存在する幹細胞が働いていることは広く知られている。また、熱いものを食べて熱傷になっても数日経つと元通りに治る際には、歯肉に含まれる幹細胞が創傷治癒を促進する。口腔外においても各所で細胞レベルでの修復が行われ、組織の恒常性を維持している。このような成人にも存在する幹細胞を「組織幹細胞」という。組織幹細胞の中でも歯周組織再生を担うのは歯根膜細胞であることがGTR法の原理からも分かるように立証されてきた<sup>11)</sup>。また、近年の幹細胞生物学の発展から歯根膜組織の中には幹細胞が存在し、移

植した細胞それ自体が歯根膜・セメント質・歯槽骨の各組織に分化しうることが証明された<sup>12)</sup>。よって我々の臨床研究では患者自身の抜去歯牙から健全な歯根膜組織を採取し、歯根膜幹細胞を単離・培養し、患部への移植を実施した<sup>13, 14)</sup>。

ヒト歯根膜幹細胞は発生学的には神経堤由来の細胞と考えられており、ヒト間葉系幹細胞(human multipotent mesenchymal stromal cells: hMSC)と性質が非常によく似ている<sup>14)</sup>。hMSCはさまざまな組織より採取可能な細胞集団であり、その再生医療への応用は世界中で実施されている。主に骨髄や脂肪組織由来の細胞を用いた治療が歴史的に古く、研究も進んでおり、本邦でもこれらの組織幹細胞を用いた歯周組織の再生が実施されている。また、他の臓器からも採取・培養増殖・移植可能な細胞が多数報告されている。由来臓器により性質が若干異なっていることは指摘されているが、2006年に発刊された国際細胞治療学会のポジションペーパーによるとMSCの必要最小条件は1)プラスチック(培養基材)に接着する、2)95%以上の細胞がフローサイトメーターでCD105, CD73ならびにCD90陽性であり、且つ、CD45(白血球共通抗原), CD34(造血前駆細胞のマーカー), CD14もしくはCD11b(単球やマクロファージのマーカー), CD79 $\alpha$ もしくはCD19(B細胞のマーカー)等の血球系マーカー並びにHLA-DR陰性(2%以下)である、3)インビトロでの分化環境下で骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨が細胞に分化しうる、の3点である。これらの最小条件を確認することで、ドナー間や研究所間で存在していたhMSCのばらつきを規格化することが可能となり、研究材料としてのhMSCの一般化と研究の加速化が期待されている。hMSCの移植は多種多様な疾患に既に臨床応用され、国外の研究を見渡すと自己組織由来だけでなく、他家組織由来の移植も実際に行われている。hMSCには免疫調節能と栄養補助機能があるとされ、近年では抗炎症作用や抗菌作用などの報告もあり、あたかも万能薬のような使用法が既存薬物では困難であった難治性疾患において臨床研究が実施されている。

#### 臨床研究「自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建」

「細胞シート工学」を用いた歯周組織の再生研究は2000年前後より開始され、当初、長谷川昌輝先生(当時、医歯大・歯周病・大学院生)が女子医大に通いながら研究を進められ、免疫不全ラット歯周欠損モデルにヒト歯根膜細胞シートを移植すると韌帯様構造物が観察される

ことを2005年に報告された<sup>15)</sup>。その後、細胞の抽出方法や培養方法<sup>14)</sup>や検査方法<sup>13)</sup>、イヌを用いた移植方法の確立<sup>16)</sup>や歯根膜細胞の歯周組織再生における有効性の確認<sup>17)</sup>を実施した。

具体的には歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化し、硬組織誘導をかけた培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについて検討を行い、良好な結果を得ることができた。以上を踏まえ、自己培養歯根膜細胞シートをセルプロセッシングセンターにて、自己血清を用いてヒト歯根膜細胞シート作製をし、一定の品質と安全性を担保できることを確認した。安全性のうち造腫瘍性についてはヌードマウス皮下へヒト歯根膜由来細胞 $10^7$ 個を注入し、異常がないことを確認している。また、作製した自己培養歯根膜細胞シートを象牙質片とともに移植した免疫不全マウス埋植モデルにて4週後にセメント質様組織が再生することを確認し、従来の歯周組織再生法よりも短期間で創傷治癒と歯周組織の再生が期待された。

そして現在までに、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に合致した臨床研究として、患者さん自身の抜去歯から歯根膜幹細胞を抽出し、「細胞シート工学」を用いてシート状に回収された「自己培養歯根膜細胞シート」を歯周欠損の根面に移植する臨床研究を進めてきた。細胞間相互作用を保持したまま移植することが可能であるため、移植した細胞が拡散することなく、移植したい場所(ここでは歯根面)に高次機能を保ったまま移植できるのが大きな利点であると考えられる(インジェクションによる細胞治療では酵素処理による単一細胞化の課程で細胞外基質や細胞膜上のタンパクなどの有効成分が分解されてしまう)。無菌的に細胞を出来る「細胞プロセッシングセンター」と呼ばれる特別な施設で作製された細胞シートは3層に重ね合わされ、郭清術の行われた歯周欠損の歯根面に設置され、骨欠損にはベータリン酸三カルシウム(オスフェリオン:オリンパス)を充填することで付着器官の再生を促す。

2014年に10名全てについて細胞シート移植後6か月の経過観察を終えており、いずれも細胞シート移植を起因とする有害事象は生じておらず、安全性を確認できた。さらに移植部位での歯槽骨と歯根膜組織の再生が示唆され、現行の再生療法よりも効果的に歯周組織再生が促されることが示された。

### 異なる細胞ソースを用いた歯周組織の細胞治療

本邦では細胞を用いた歯周組織の再生が積極的に研究されており、これまでに骨髄・歯槽骨膜・皮下脂肪組織由来の幹細胞を用いた臨床研究が実施されてきている。歯根膜由来の細胞とは異なり、異所への移植ではあるが、細胞が比較的手に入りやすいという利点もあり、臨床研究の結果は注目されている。また、これらの研究を実施する関係者が中心となり、「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」を策定し、平成23年12月7日に厚生労働省より本ガイドラインが発出された。細胞治療を安全に行う上で必要な検査などの事項がまとめられている。

### 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

本評価指標は歯周組織再生のための再生医療等製品の枠組みを新法以前に包括的に定義づけた評価指標でありその要点を以下に述べる。

- ・最終製品としては歯周欠損の特色上、間葉系幹細胞とスキャフォールドを組み合わせた物として定義されている。間葉系幹細胞の必要条件を確認するだけでなく、有効性と関連する遺伝子発現などを別途確認することが推奨されている。

最終製品の有効性・安全性を規定する規格とその変動要因を抽出し、それらに対する合理的な解析手法を開発することが必要となる。一例ではあるが我々の実施してきた自己歯根膜細胞シートの出荷規格を下記に示す。

試験項目名	試験方法	規格値
性状確認試験	位相差顕微鏡観察	重層化、正常な形態であること
物理的構造確認試験	剥離試験	培養細胞シートの欠損が無く剥離可能であること
細胞数測定試験	血球計算版による細胞数定量	3×10 <sup>5</sup> cells/枚以上
生細胞率測定試験	トリパンブルー染色	トリパンブルー染色陰性>80%
細胞純度測定試験	フローサイトメトリー	ALP陽性率>50%
エンドトキシン試験	比濁法	5.0EU/mL未満
マイコプラズマ試験	PCR法	Negative
マイコプラズマ否定試験	培養法	Negative
無菌性試験	日本薬局方無菌試験法	Negative

前臨床研究に関しては、歴史的に主にイヌを用いることが一般的であり、欠損の大小、炎症の有無などにより、適切に製品のポテンシャルを判別する必要がある。その

評価はX線のみならず組織学的に判定する必要がある。評価項目としてはセメント質・歯根膜・歯槽骨の三つの歯周組織を構成する成分を定量化するべきである。また、安全性に関する情報も可能な限り収集することが望ましい。

我々の研究室においてはビーグル犬からミニプタへの移行を試行錯誤したもの、術後管理がミニプタの場合困難であることが多く、また乳歯から永久歯への生え替わりがイヌよりも遅いため流通している月齢のミニプタを用いた場合、歯牙交換期であることが多く、複数の欠損を同時に作製することが困難であるなど最適化が必要であり、現状、前臨床試験に関してはビーグル犬を用いている。ビーグル犬を用いた歯周欠損の作製は数十年の歴史があり、大小様々な欠損モデルが規格化・一般化しており、多くの過去の研究との比較も可能である等のメリットがある。

また治療成績の評価方法としては組織学的な判定が不可欠であるとする一方で、臨床では術部の区域切除は倫理的に困難であり、患者の同意を得て限られた症例で検証せざるを得ない。

一方、前臨床においては組織計測による治療効果の判定は必須であり、新生セメント質高さ、新生骨高さ、歯根膜走行評価法、上皮深行長さ、アンキローシス(骨性癒着)の長さ、などにより治療効果の評価を実施することが多い。

- ・臨床試験・治験においては対象欠損を限定することが一般的であり、通常、中等度以下の欠損に限定することが多い。具体的には狭くて深い欠損ほど再生が期待される。評価項目としては治療前後での歯周ポケット・付着・X線的な歯槽骨高さの改善を観察し、少なくとも術後6ヶ月以上経た上での評価が好ましい。

臨床研究・治験における評価項目は歯周組織再生の場合、上記3点で必要十分である。また、再生療法の効果は18ヶ月程度継続するとの報告もあるため、術後6ヶ月以降においても継続して安全性・有効性を調査していくことが望ましい。

### 歯周領域におけるその他の臨床試験・治験の実際

骨補填剤や細胞を播種するためのスキャフォールドと細胞を組み合わせた臨床研究が日本のみならず世界でも実施されている。既存治療を上回る臨床効果が確認できれば、治験へと進んでいくのであろう。

本稿で扱う再生医療とは異なるサイトカイン療法においては、科研製薬が2015年10月1日に厚生労働省に歯



周組織再生剤「KCB-1D」〔一般名：トラフェルミン（遺伝子組み換え）〕の製造販売承認申請を行った。リコンビナント線維芽細胞増殖因子(FGF2)製品であり、フェーズⅢの既存療法に対する非劣性試験は昨年末に報告された<sup>13)</sup>。

歯肉の再生としてはGINTUIT™(Organogenesis Inc. USA)という他家上皮細胞製品が2012年には承認を受けており、米国において上市されている。

### 同種細胞への移行

上記臨床研究は被験者自身の抜去歯から歯根膜細胞を採取、細胞シートを作製し自家移植するものであり、対象患者のうち歯周炎に罹患していないドナーとなりうる歯を持つ者は非常に少なく、このままでは適応範囲は狭い。そこで臨床で日常的に行われている智歯の抜歯や矯正治療前の抜歯後廃棄されている抜去歯に着目し、このような歯から歯根膜細胞を採取して凍結保存し、同種移植することで適応範囲を拡大させる目的で現在までに準備を進めている。

同種由来細胞を使用する際に危惧されるのは免疫拒絶であるが、歯根膜由来細胞はいわゆる間葉系幹細胞(MSC)の一種として考えられており、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)の発現が低く共刺激分子を発現していないことに加え、自信の有する免疫調節作用により患者の同種免疫応答を抑制して免疫拒絶を遅延または回避させる作用を有することが知られており、同種MSCを用いた臨床研究は世界中で行われている。米国オサイリス社が開発した同種MSC製品であるProchymal<sup>®</sup>はカナダならびにニュージーランドにおいて小児におけるステロイド抵抗性急性移植片対宿主病(GvHD)に対する治療薬として承認されている。本邦においても日本ケミカルリサーチ(株)がProchymal<sup>®</sup>と同等製品である同種MSCの再生医療等製品「テムセル<sup>®</sup>HS注」について、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(急性GvHD)」を適応症として、厚生労働省より製造販売承認を取得した。今後も多種多様な難治性疾患へのMSCの応用は進んでいくものと考えられている。私共の研究においても、同種歯根膜細胞を用いた細胞シート移植術の安全性と有効性の評価をイヌ顎骨移植モデルにおいて実施しており、良好な歯周組織再生が示され、かつ免疫拒絶が原因と推測される副作用が起きないことを確認している<sup>18)</sup>。

### 同種再生医療等製品を製造する際に必要な検討事項

#### (1)ドナースクリーニングとマスターセルバンクの構築

ドナーの健康状態の把握と記録、除外条項を細胞採取部位などの特性を勘案して設定する必要がある。通常は末梢血の一般生化学検査が正常範囲内であるドナーより細胞を採取し、一定数まで培養して、マスターセルバンクを構築する。そしてこの細胞が、①細菌・ウイルス・マイコプラズマに感染していないこと、②染色体に異常がないこと、③造腫瘍性がないこと、④エンドトキシンが規定値以下であることを確認する。

#### (2)ワーキングセルバンクと最終製品の検査

同種細胞を用いた治験を想定した場合、大量培養することによる製品の同一性の担保、ならびにコストと流通を意識しなければならない。たとえば、継代数はどの程度重ねても製品の効能を損なわないのか、どの程度冷凍保存できるのかを見極めた上で、マスターセルバンクとワーキングセルバンクの構築を図る。通常マスターセルバンクにおいては上記のように詳細な検査項目が求められるため、検査に多大な費用がかかる。よって、マスターセルバンク1ロットにおいて数百以上の製品を製造できることが好ましいが、継代を重ねることによりMSCの性質が変化することは一般的に知られており、製品の効能が損なわれない継代数の設定が必要となる。これらを考慮して設定されたワーキングセルバンクを融解・培養することにより最終製品を製造し、出荷時にロット毎にさらに必要な検査を実施する。特に同種製品においては培地に牛胎児血清を用いることが多く、他の生物由来原料と併せて最終製品中での残存を確認する必要がある。

#### (3)最終製品の出荷方法と安定性の確認

通常、最終製品は一定の温度条件にて出荷され、有効期限が設定される。この有効期限内では製品は同一性を保っていないなくてはならない。同一性を担保しうるマーカーや検査方法を確立し、有効期限や出荷方法を検討する必要がある。

#### (4)非臨床安全性試験

ラジオアイソトープや遺伝子導入などによりラベルした細胞を投与し、製品の体内動態を確認するとともに、移植術式に合わせた単回投与や複数回にわたる反復投与などを実施し、製品の安全性を確認する。通常は、一般症状や行動などを確認することにより中枢神経系への影響を確認したり、検査器具を用いて呼吸器系への影響などを検証する。

## (5)臨床プロトコルの設定

エンドポイントやサロゲートエンドポイントを設定し、それらに有意差が出るような臨床プロトコルや患者数の設定を実施する。疾患毎の標準プロトコルなどがあればそれらを参考にし、規制当局などとの相談を重ね、最適化を図る。

## 細胞治療を取り巻く法整備

2014年11月までは幹細胞を用いて治療を行う際には下記の「ヒト幹指針」に従った臨床研究を実施するか、医師法に基づいて自由診療で実施するかの二択であったが、それ以降の新法(「再生医療安全性確保法」)ではすべての細胞治療は届け出と承認が必要となった。

## ①「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」(略称「ヒト幹指針」)

近年の幹細胞研究の発展により、既存治療では根治し得なかった疾患に対する細胞治療への期待が高まってきた。通常はマウス・ラットなどの小動物を用いて細胞移植の効能が確認されれば、中型・大型動物での研究を経て、ヒト臨床研究が開始される。それでは、ヒトに移植する細胞はどうあるべきなのであろうか？患者を保護するためには何が必要なのか？このような前人未踏の領域において規制当局(厚生労働省)から「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」が平成18年に策定され、今まで漠然としていた細胞治療のガイドラインが示された。本指針は非常にハードルの高いものであり、その理由としては、薬事法「1314号通知」に示されている企業治験に求められるのと同様の品質及び安全性を確保した上で厚生労働大臣の許可を得ることが必須となったからである。具体的な問題点としては①GMP基準の細胞プロセッシングセンター(CPC)が必要であり、その維持費に莫大なコストがかかること②安全性・有効性試験に多大な時間とコストがかかること③研究者が不得意なドキュメントワークやリスクマネジメントが多であることなどである。患者さんに無菌的に培養された細胞を届けるためには多大な労力とコストがかかることを実施している我々も痛感している。今現在東京女子医科大学では、より多くの患者さんに安全でかつ安価な細胞製品を届けるためにコンパクトな無菌的自動培養装置の開発を行っている。平成22年、25年に全部改正も実施され、現実に即したアップデートが随時行われている。(それぞれの改正によりiPS細胞、ES細胞を用いた臨床研究が可能となった。)2013年7月現在全国で84件のヒト幹細胞臨床研究が承認されているが、下記③の「再生医療

安全性確保法」の成立により、その役割を終える。

## ②「再生医療推進法」

平成25年4月に成立した、いわゆる理念法であり、再生医療の普及のための施策の策定・実施は「国の責務」として明記した上で、再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図るとともに、3年ごとに社会情勢に即して対応をアップデートしていくとしている。本法の成立を受けて、下に述べる「再生医療安全性確保法」ならびに「改正薬事法」が作製され、平成25年11月に成立した。

## ③「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(略称「再生医療安全性確保法」)

医療機関で行われるすべての再生医療に対して医療技術リスク(iPS細胞、ES細胞等は高リスク、体性幹細胞等は中リスク、体細胞は低リスクと分類)に応じた実施計画の提出の義務化と審査レベルを分類することで、正しい再生医療を適正かつ確実に患者に届けることを推進している。「医師法」から「再生医療」は独立することとなり、承認機関での審査に通過しなければ幹細胞を用いた治療は出来ないこととなる。また、「指針」から「法律」となることで罰則規定もあり、自由診療で実施され問題となっている「似非再生医療」が排斥され、細胞治療の実情の把握が可能となることが予想されている。さらに重要な改正項目としては、細胞培養・加工の外部委託が可能となる。現在は各大学が細胞プロセッシングセンターという巨大な施設で家内工業的に細胞製品を自作していたが、産業界の参入と培養の機械化・自動化により、省スペースで大量生産できるようになればコストは激減し、患者さんのメリットは計り知れない。我々の実施している細胞治療がそれに見合うだけの有効性と安全性を持ち合わせていることを確認したあかつきには、一般開業医でも細胞治療が一つのオプションとなるべく、一般化・産業化を目指していきたいと考えている。

## ④改正薬事法

医薬品・医療機器の二択では分類困難であった細胞製品等は、「再生医療製品」として定義づけられ審査されることとなった。特筆すべき点は「迅速承認の導入」であり、治験第Ⅰ相、第Ⅱ相で安全性が確認され有効性が示唆されれば、第Ⅲ相を省略して市販後調査に重きが置かれる。これにより最新医療の早期提供が実施可能となる。

## まとめ

以上のように細胞シートを応用した再生医療は急速か

つ多分野に渡って発展しているが、上記臨床研究のほとんどは「自家」細胞を用いた臨床研究であり、患者自身の健全組織からの細胞抽出が必須である。歯根膜幹細胞やhMSCは成人にも存在する体性幹細胞であり、癌化の可能性がきわめて低いと考えられていることがES細胞やiPS細胞などとの大きな違いである。よって我が国のみならず世界中で臨床研究が行われており、一部の疾患においてはその有効性と安全性が認められている。細胞ソースの問題を克服するため、また、より簡便克つ普及しうる臨床オプションとなるためには「他家」細胞やES/iPS細胞を用いた研究が今後盛んに実施されるものと考えられるが、hMSCが保持している免疫調節機能により、他家移植においても免疫拒絶が起きにくいと考えられており、むしろ移植した細胞による移植片対宿主拒絶反応においてはドナー細胞による攻撃を抑制すると考えられている。一度のサンプリングで数百から数千回分の治療に必要な細胞数まで増幅することも可能であり、適切な細胞バンクと培養施設が存在すれば大幅なコスト削減とそれによる普及も見込まれている。

さらには他家移植が有効且つ安全であれば、自己細胞が採取できないケースにおいても細胞治療を享受することが可能となる。京都大学・山中教授のノーベル賞受賞以降、国民の幹細胞治療への期待は熱く、昨年成立した再生医療関連三法を含め行政の対応も迅速である本領域の更なる発展が見込まれている。筆者らも、本研究所で推進されている他家細胞移植・自動培養技術・大量培養技術などが産業界との協力により、さらなる相乗効果を生み出し、再生治療の推進によって多くの患者を救いたいと考えている。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり東京女子医科大学・先端生命医科学研究所の石川烈特任顧問、岡野光夫特任教授、大和雅之教授、鷺尾薫特任講師、葭田敏之研究員、鬼塚理博士研究員、辰巳公平助教、黒田ほずえ技師、高木亮助教、加藤ゆか先生、森南奈先生(福岡歯科・歯周病より国内留学)、また東京女子医科大学・歯科口腔外科の安藤智博教授、貝瀬信之先生、岡本俊宏准教授、扇内秀樹名誉教授、医局員の皆様、また東京医科歯科大学の和泉雄一教授、木下淳博教授、妻沼有香先生、山田梓先生、Supreda Suphanantachai先生、鬼塚理先生、矢野孝星先生からは多大なご支援・ご協力を賜りました。またセルシード社・オリンパス社にもご協力していただきました。本研究は先端融合領域イノベーション創出拠点形成

プログラム「再生医療本格化のための最先端技術融合拠点」ならびにG-COE「再生医療本格化のための集学的教育研究拠点」、AMED「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業(再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発)」によって行われたことを付記します。

## 参考文献

- 1) Hegedus Z. The rebuilding of the alveolar processes by bone transplantation. *Dental Cosmos* 1923; 65: 736-42.
- 2) Esposito, M., et al., Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane database of systematic reviews*, 2009 (4) : p. CD003875.
- 3) Miron, R.J. and Y.F. Zhang, Osteoinduction : a review of old concepts with new standards. *J Dent Res*, 2012. 91(8) : p. 736-44.
- 4) Nishida, K., et al., Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med*, 2004. 351(12) : p. 1187-96.
- 5) Kanzaki, M., et al., Dynamic sealing of lung air leaks by the transplantation of tissue engineered cell sheets. *Biomaterials*, 2007. 28(29) : p. 4294-302.
- 6) Sakaguchi, K., et al., In vitro engineering of vascularized tissue surrogates. *Sci Rep*, 2013. 3 : p. 1316.
- 7) Sekine, H., et al., In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels. *Nat Commun*, 2013. 4 : p. 1399.
- 8) Ohashi, K., et al., Engineering functional two- and three-dimensional liver systems in vivo using hepatic tissue sheets. *Nat Med*, 2007. 13(7) : p. 880-5.
- 9) Ohki, T., et al., Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology*, 2012. 143(3) : p. 582-8 e1-2.
- 10) Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *J Prosthodont Res* 2012; 56: 151-65.
- 11) Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9 : 257-65.
- 12) Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human

- periodontal ligament. *Lancet* 2004 ; 364 : 149-55.
- 13) Washio K, Iwata T, Mizutani M, Ando T, Yamato M, Okano T, et al. Assessment of cell sheets derived from human periodontal ligament cells : a pre-clinical study. *Cell Tissue Res.* 2010 ; 341 : 397-404.
  - 14) Iwata T, Yamato M, Zhang Z, Mukobata S, Washio K, Ando T, et al. Validation of human periodontal ligament-derived cells as a reliable source for cytotherapeutic use. *J Clin Periodontol.* 2010 ; 37 : 1088-99.
  - 15) Hasegawa M, Yamato M, Kikuchi A, Okano T, Ishikawa I. Human periodontal ligament cell sheets can regenerate periodontal ligament tissue in an athymic rat model. *Tissue Eng.* 2005 ; 11 : 469-78.
  - 16) Iwata T, Yamato M, Tsuchioka H, Takagi R, Mukobata S, Washio K, et al. Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. *Biomaterials* 2009 ; 30 : 2716-23.
  - 17) Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1 -wall defect model. *Biomaterials* 2011 ; 32 : 5819-25.
  - 18) Tsumanuma Y, Iwata T, Kinoshita A, et al. Allogeneic Transplantation of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets in Canine Critical-Size Supra-Alveolar Periodontal Defect Model. *Biores Open Access* 2016 ; 5 : 22-36.

# 会 報

## 平成28年度 評議員会および総会

### 報 告 事 項

#### 1. 平成27年度総務報告 (平成28年3月31日現在)

##### (1) 会員状況

- 1) 正 会 員 553名(平成26年度 635名)
- 2) 学生会員 1名( 〃 1名)
- 3) コデンタル・コメディカル  
9名( 〃 6名)
- 4) 名誉会員 41名( 〃 35名)
- 5) 賛助会員 9社( 〃 9社)

##### (2) 総会および学会主催の講演会の開催

- 1) 総 会(第75回総会・学術大会) 1回  
(平成27年5月23日・24日)

- \*一般講演 14題
- \*ポスター展示 27題
- \*特別講演 1題
- \*シンポジウム 1題

- 2) 学会主催の講演会 1回

濱田 泰三 先生(平成27年5月14日)  
「教科書の義歯, 高齢者の義歯そして晩年の義歯」

##### (3) 機関誌配布状況

- 1) 九州歯科学会雑誌

正 会 員	553冊	学 生 会 員	1冊
名 誉 会 員	41冊	賛 助 会 員	9冊
贈 呈	6冊	福 岡 県	1冊
郵政事業(株)	1冊		
コデンタル・コメディカル	9冊		
九歯大・附属図書館	105冊		
(交換雑誌101冊を含む)			

- 2) 英文抄録誌

海外研究機関等 185冊  
(大学歯学部, 歯科大学, その他の歯学関係機関)

##### (4) 理事会および評議員会の開催

- 1) 理事会 3回

\*第1回 (平成27年5月7日)  
議事録署名人: 秋房理事, 大住理事  
議 題(報告事項)

i) 総務報告

ii) 編集報告

議 題(協議事項)

i) 平成27年1月~3月決算ならびに監査

ii) 平成27年度(4月~翌3月)予算案

iii) 新評議員および名誉会員の推薦

iv) 第75回九州歯科学会総会学術大会

v) 平成27年度学会主催講演会

vi) その他

\*第2回 (平成27年10月8日)

議事録署名人: 松尾理事, 牛島理事

議 題(報告事項)

i) 総務報告

①第75回九州歯科学会総会学術大会

・動員数内訳

・総会費内訳

②平成27年九州歯科学会主催講演会に  
ついて

ii) 編集報告

議 題(協議事項)

i) 第76回九州歯科学会総会学術大会

・特別講演及びシンポジウム案

・日程及びスケジュール

ii) 九州歯科学会雑誌電子化について

iii) その他

・事務員次期契約について

\*第3回 (平成27年1月28日)

議事録署名人: 大住理事, 吉岡理事

議 題(報告事項)

i) 編集報告

議 題(協議事項)

i) 第76回九州歯科学会総会学術大会

・演題募集要項, 総会ポスターにつ  
いて

・総会スケジュール案

ii) 平成28年度九州歯科学会主催講演会

iii) 新評議員および名誉会員の推薦

iv) 今後のスケジュール(年度変更後)につ  
いて

v) その他

2) 評議員会 1回 (平成27年5月23日)

2. 平成27年度機関紙報告

(1) 機関誌の発行状況について

平成27年度は、「九州歯科学会雑誌」第68巻5, 6号, 第69巻1号, 第69巻2号, 第69巻3号, 第69巻4号の5冊を発行した。

また, 英文抄録誌No.48を8月に発行した。

(2) 掲載論文について

1) 九州歯科学会雑誌

「九州歯科学会雑誌」第69巻(1, 2, 3, 4)は掲載論文数14編, 本文107頁であり(68巻1~6号は11編, 91頁)その内訳は下表のとおりである。

第69巻(1, 2, 3, 4)掲載論文の内訳

号	総説		原著		症例報告		教育報告		トビックス		その他		計
	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	
1	2		1										3
2	4												4
3	1		1		1								3
4	4		1										4
計	11		3		1		0		0		0		14
		11		3		1		0		0		0	14

2) 英文抄録誌

英文抄録誌No.48は, 第68巻掲載論文10編の抄録を収載し, 10頁である(No.47は17編, 16頁)

(3) 学会誌発行に関する今後の予定

- ・ 昨年の総会にて承認されたとおり, 九州歯科学会雑誌発行を年4回の発行とし, 発刊形式は電子版(PDF)ダウンロードのみとする

3. 九州歯科学会総会学術大会優秀演題賞

平成27年第75回九州歯科学会総会・学術大会(平成27年5月23日・24日)

【口頭部門】

超高速撮像MRIによる嚥下機能評価の試み  
九州歯科大学 歯科放射線学分野 西村 瞬

【ポスター部門】

電気化学テロメラーゼ活性測定法を応用した口腔癌検診システムの構築  
九州歯科大学 顎顔面外科学分野 早川 真奈

協議事項

1. 新評議員

徳島大学 口腔組織学分野 准教授

岡村 裕彦 先生

福岡大学 歯科口腔外科学講座 准教授

近藤 誠二 先生

2. 名誉会員

九歯大・生理学分野

稲永 清敏 先生

九歯大・内科学分野

高田 豊 先生

九歯大・総合科学分野

河岸 重則 先生

九歯大・総合教育学分野

荒井 秋晴 先生

九州看護福祉大学

村上 繁樹 先生

徳島大学・口腔組織学分野

羽地 達次 先生

3. 平成28年度事業計画

4. 平成27年度決算ならびに監査

5. 平成28年度予算

◇ 名誉会員証授与式

平成28年度 九州歯科学会主催講演会

- ・ Per Alstergren, DDS, PhD(スウェーデンマルメ大学歯学部顎顔面疼痛ユニット主任・准教授)

【演題】: DC/TMD consortium update

【日時】: 平成28年7月19日(木)17:00~

【場所】: 九州歯科大学学部棟5階501講義室

平成29年度 第77回

九州歯科学会総会 開催予定(案)

平成29年5月(詳細未定)

## 平成28年度事業計画案

事業	平成28年度(平成28年4月1日～平成29年3月31日)
学術大会等の開催	第76回総会 会期：平成28年5月28日, 29日 会場：九州歯科大学講堂 学会主催講演会 1回
機関誌等の刊行	九州歯科学会雑誌 刊行 年4回(電子) 「総会抄録号」 刊行 年1回(冊子) 「THE JOURNAL OF THE KYUSHU DENTAL SOCIETY」 刊行 年1回
研究の奨励・表彰	優秀発表賞の選考, 表彰
各種会合	総会：5月 評議員会：5月 理事会：年3回(予定) 三役会：年6回(予定) 編集委員会：随時(予定) 各種委員会：その他随時
広報活動	学会ホームページの拡充
学術関連会議	日本学術会議 日本歯学系学会協議会
その他	大学病院医療情報ネットワーク (UMIN), 学術著作権協会, 国立情報学研究所 (NII) 科学技術振興機構 (JST), メディカルオンライン

## 会 計 報 告

### 平成27年度決算書

(自 平成27年4月1日  
至 平成28年3月31日)

平成27年度 収入総額 13,555,737  
平成27年度 支出総額 7,413,331  
平成28年度への繰越金 6,142,406  
(基金 10,000,000円)

(収 入)

費 目	H27年度予算額	H27年度決算額	差 異	執行率	備 考
会 費	3,630,000	3,278,000	▲ 352,000	90%	553名(コ:9名)(学:1名)
過 年 度	180,000	6,000	▲ 174,000	3%	1名
本 年 度	3,450,000	3,272,000	▲ 178,000	95%	552名(コ:9名)(学:1名)
賛 助 会 費	720,000	50,000	▲ 670,000	7%	
過 年 度	150,000	0	▲ 150,000	0%	
本 年 度	570,000	50,000	▲ 520,000	9%	
総 会 参 加 費	700,000	807,000	△ 107,000	115%	
同 窓 会 助 成 金	300,000	300,000	△ 0	100%	
投 稿 掲 載 料	1,500,000	829,360	▲ 670,640	55%	68巻, 69巻
基 金 運 用 益 等	27,254	28,109	△ 855	103%	
雑 収	858,000	865,996	△ 7,996	101%	
雑 誌 売 却	648,000	648,000	△ 0	100%	九歯大・図書館(68)
預 金 利 息	10,000	1,455	▲ 8,545	15%	
そ の 他	200,000	216,541	△ 16,541	108%	
小 計	7,735,254	6,158,465	▲ 1,576,789	80%	
前 年 度 繰 越 金	7,397,272	7,397,272	—	—	
合 計	15,132,526	13,555,737	▲ 1,576,789	90%	

(円) (円) (円)

(支 出)

費 目	H27年度予算額	H27年度決算額	差 異	執行率	備 考
雑 誌 刊 行 費	2,700,000	2,442,930	▲ 257,070	90%	68巻(4)(5-6)
印 刷 費	2,000,000	1,843,560	▲ 156,440	92%	69巻(1~4)
〃 (投稿者負担)	1,000,000	829,360	▲ 170,640	83%	英文抄録
〃 (学会負担)	1,000,000	1,014,200	△ 14,200	101%	
発 送 費	200,000	4,370	▲ 195,630	2%	
依 頼 原 稿 料	500,000	595,000	△ 95,000	119%	
報 奨 費	500,000	300,800	▲ 199,200	60%	
総 会 費	1,700,000	1,357,172	▲ 342,828	80%	
会 議 費	250,000	212,820	▲ 37,180	85%	
負 担 金	50,000	50,000	△ 0	100%	日本歯学系学会協議会 会費
事 務 費	560,000	438,534	▲ 121,466	78%	
通 信 費	300,000	234,734	▲ 65,266	78%	
印 刷 費	230,000	196,627	▲ 33,373	85%	
文 具 費	30,000	7,173	▲ 22,827	24%	
備 品 費	0	0	△ 0	0%	
人 件 費	2,100,000	2,101,004	△ 1,004	100%	
基 本 給 付	1,458,000	1,370,460	▲ 87,540	94%	
交 通 費	132,000	132,000	△ 0	100%	
社 会 保 険	400,000	475,291	△ 75,291	119%	H27年3月分~H28年2月分
残 業 代 他	110,000	123,253	△ 13,253	112%	
旅 費	70,000	53,440	▲ 16,560	76%	
借 料	230,000	204,625	▲ 25,375	89%	
光 熱 水 費	150,000	163,483	△ 13,483	109%	H27年2月分~H28年1月分
雑 費	100,000	88,523	▲ 11,477	89%	
小 計	8,410,000	7,413,331	▲ 996,669	88%	
予 備 費	6,722,526	0	▲ 6,722,526	0%	
合 計	15,132,526	7,413,331	▲ 7,719,195	49%	

(円) (円) (円)

監査の結果、上記決算額に相違ないことを確認いたしました。

平成28年4月11日

九州歯科学会 監事 森本 泰宏◎  
瀬田 祐司◎



平成28年度予算書(案)

(自 平成28年4月1日 )  
(至 平成29年3月31日迄)

(収 入)

費 目	H27年度予算額	H28年度予算額	差 異	前年度比	備 考
会 費	3,630,000	3,318,000	▲ 312,000	91%	553名
過 年 費	180,000	168,000	▲ 12,000	93%	28名
本 年 度 度	3,450,000	3,150,000	▲ 300,000	91%	553名×95% (525名)
賛 助 会 費	720,000	620,000	▲ 100,000	86%	9社
過 年 費	150,000	50,000	▲ 100,000	33%	1社
本 年 度 度	570,000	570,000	△ 0	100%	9社
総 会 参 加 費 等	700,000	700,000	△ 0	100%	3,000円×200名他
同 窓 会 助 成 金	300,000	300,000	△ 0	100%	
投 稿 掲 載 料	1,500,000	1,500,000	△ 0	100%	70巻
基 金 運 用 益 等	27,254	28,109	△ 855	103%	9月・3月
雑 収 入	858,000	858,000	△ 0	100%	
雑 誌 売 却 息	648,000	648,000	△ 0	100%	九歯大・図書館(69)
預 金 の 他	10,000	10,000	△ 0	100%	
そ の 他	200,000	200,000	△ 0	100%	
小 計	7,735,254	7,324,109	▲ 411,145	95%	
前 年 度 繰 越 金	7,397,272	6,142,406	▲ 1,254,866	83%	
合 計	15,132,526	13,466,515	▲ 1,666,011	89%	

(円)

(円)

(円)

(支 出)

費 目	H27年度予算額	H28年度予算額	差 異	前年度比	備 考
雑 誌 刊 行 費	2,700,000	2,000,000	▲ 700,000	74%	70巻
印 刷 費	2,000,000	1,300,000	▲ 700,000	65%	
〃 (投稿者負担)	1,000,000	500,000	▲ 500,000	50%	
〃 (学会負担)	1,000,000	800,000	▲ 200,000	80%	
発 行 送 原 稿 料	200,000	200,000	△ 0	100%	
報 依 頼 費	500,000	500,000	△ 0	100%	総説・トピックス10編
報 奨 費	500,000	500,000	△ 0	100%	奨励賞費含む
総 会 費	1,700,000	1,700,000	△ 0	100%	
会 議 費	250,000	250,000	△ 0	100%	
負 担 金	50,000	50,000	△ 0	100%	日本歯学系学会協議会 会費
事 務 費	560,000	560,000	△ 0	100%	
通 信 費	300,000	300,000	△ 0	100%	
印 刷 費	230,000	230,000	△ 0	100%	
文 具 費	30,000	30,000	△ 0	100%	
備 品 費	0	0	△ 0	0%	
人 件 費	2,100,000	2,200,000	△ 100,000	105%	
基 本 給 付	1,458,000	1,458,000	△ 0		
交 社 通 保	132,000	132,000	△ 0		
社 会 保 険	400,000	500,000	△ 100,000		
残 業 代 他	110,000	110,000	△ 0		
旅 行 費	70,000	100,000	△ 30,000	143%	
賃 借 料	230,000	230,000	△ 0	100%	
光 熱 水 費	150,000	170,000	△ 20,000	113%	
雑 費	100,000	100,000	△ 0	100%	
小 計	8,410,000	7,860,000	▲ 550,000	93%	
予 備 費	6,722,526	5,606,515	▲ 1,116,011	83%	
合 計	15,132,526	13,466,515	▲ 1,666,011	89%	

(円)

(円)

(円)

平成28年九州歯科学会役員

(平成28年4月現在)

会長 鱒見進一  
 副会長 自見英治郎, 牧 憲司(財務)  
 理事 清水博史(総務), 中島啓介(機関誌), 吉岡 泉(広報HP), 松尾 拓(学術), 秋房住郎(会則), 大住伴子, 牛島直文(北地区歯科医師会代表), 森 章(同窓会学術)  
 顧問 西原達次  
 監事 森本泰宏, 瀬田祐司  
 評議員(123名)

氏名	所属	氏名	所属	氏名	所属
青木和敏	直方歯科医師会	柴原修治	戸畑歯科医師会	濱寄朋子	九大・家政
秋房住郎	九大	嶋崎義浩	愛知学院・歯	濱田 傑	近畿大・医
有田正博	九大	鳥添武雄	朝倉歯科医師会	原田孝昭	八幡歯科医師会
有吉 涉	九大	自見英治郎	九大	原田利夫	玉造厚生年金病院
有吉啓一	遠賀中間歯科医師会	清水博史	九大	原田英光	岩医大・歯
荒井秋晴	九大	首藤俊一	久留米歯科医師会	引地尚子	九大
栗野秀慈	九大	白石悦郎	門司歯科医師会	日高勝美	九大
安細敏弘	九大	白土 徹	直方歯科医師会	秀谷高則	田川歯科医師会
稲永清敏	九大	住吉輝雄	粕屋歯科医師会	廣瀬康行	琉球大・歯
井上龍彦	京都歯科医師会	瀬田祐司	九大	福泉隆喜	九大
井上雅博	九大	仙波伊知郎	鹿大・医歯	藤井 航	九大
岩崎正則	九大	園木一男	九大	藤田茂之	和歌山県立医大
魚住明夫	筑紫歯科医師会	空閑祥浩	京都郡(陽明会御所病院)	藤本順平	東京都(九大・臨床教授)
牛島直文	北地区歯科医師会代表	高田 豊	九大	船越栄次	福岡市(九大・臨床教授)
牛嶋眞徳	小郡三井歯科医師会	高橋 哲	東北大・歯	古橋會治	若松歯科医師会
白井通彦	九大	竹内 弘	九大	細川隆司	九大
馬田研一	八女筑後歯科医師会	田中達朗	九大	牧 憲司	九大
榎本道典	小倉歯科医師会	田中敏治	飯塚歯科医師会	正木千尋	九大
大住伴子	九大	陳 克恭	高雄医大・歯	増田宜子	昭和・歯
大矢亮一	産医大・医	辻内俊文	近畿大・医	鱒見進一	九大
小野聖太郎	九大	辻澤利行	九大	間世田勇作	宗像歯科医師会
柿本保明	九大	筒井修一	豊前築上歯科医師会	松崎正誠	筑紫歯科医師会
角館直樹	九大	堤 清之	大川三潯歯科医師会	松尾 拓	九大
河岸重則	九大	寺山隆司	岡大・歯	真鍋義孝	長大・医歯薬
河原 博	鶴見大・歯	富永和宏	九大	宮崎秀夫	新潟大・医歯薬
川元龍夫	九大	豊福司生	久留米市(聖マリア病院・歯口外)	村上繁樹	九州看護福祉大学
木尾哲朗	九大	内藤 徹	福工大	村田比呂司	長大・医歯薬
喜久田利弘	福大・医	内藤真理子	名大・医	森 章	九大・同窓会
北村知昭	九大	永江正廣	大牟田歯科医師会	森本景之	産医大
城戸寛史	福工大	中川龍比湖	柳川山門歯科医師会	森本泰宏	九大
木下俊則	糸島歯科医師会	中島啓介	九大	諸富孝彦	九大
久保田浩三	九大	中島秀彰	九大	矢田直美	九大
熊澤榮三	福岡市歯科医師会	永松 浩	九大	山下善弘	宮崎大・医
黒川英雄	別府市(歯科医師会口腔保健センター)	中道敦子	九大	山下喜久	九大・歯
古株彰一郎	九大	中本哲自	松大	山近紳一郎	飯塚歯科医師会
後藤哲哉	鹿大・院・医歯	西原達次	九大	吉岡 泉	九大
迫田隅男	九州保健福祉大学	西村正宏	鹿大・歯	吉岡眞一	北九州市歯科医師会
笹栗正明	九大	丹羽 均	阪大・歯	吉田明弘	松大
佐藤敬一郎	浮羽歯科医師会	長谷宏一	福岡県歯科医師会	吉野賢一	九大
佐藤博信	福工大	花田信弘	鶴見大・歯	吉村 節	昭和・歯
権葉俊司	九大	羽地達次	徳大・歯	渡邊誠之	九大

(敬称略)

◇名誉会員(41名)

天野仁一郎	児玉高盛	中島昭彦	林田 裕	本田武司
井口次夫	小林 繁	仲西 修	林 寿恵子	松浦智二
植村正憲	高浜有明夫	中原 敏	平川 要	松尾 繁
内田康也	田川俊郎	中道正義	平下斐雄	本川 涉
大庭 健	竹原直道	中村修一	福田仁一	守川雅男
梶山 稔	千綿かおる	西 正勝	藤田邦彦	山口和憲
木村光孝	寺下正道	荷宮文夫	藤原智子	横田 誠
黒木賀代子	豊島邦昭	野代悦生	本田栄子	六反田 篤
小園凱夫				

(敬称略)

◇賛助会員(9社)

医歯薬出版株式会社	株式会社 ニッシン
株式会社 石川鉄工所	株式会社 モリタ
株式会社 アークマウントコーポレーション	株式会社 ヨシダ
株式会社 松風	株式会社 YDM
株式会社 ジーシー	

(敬称略)

編集委員

委員長	中島啓介
委員	瀬田祐司
委員	吉野賢一
委員	諸富孝彦
委員	田中達朗

平成28年9月25日発行

発行所 九州歯科学会

〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学内

TEL・FAX 093-571-9555

E-mail: info@kyu-dent-soc.com

URL: <http://kyu-dent-soc.com/>

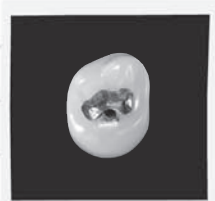
郵便振替口座 01700-5-32794

発行者 鱒見進一

編集 M's クリエイト

北九州市門司区社ノ木1-3-17

TEL 093-381-1762



パラジウムインレー



金合金インレー



オールセラミックインレー

複数の補綴物の  
メリット・デメリットを  
比較説明できます。



スタンダード  
メタルボンドポーセレン



レジン前装冠



カラーレス  
メタルボンドポーセレン



オールセラミッククラウン

デンタル プロポーザル システム  
**Victory**   
学ぶ、使う、結果が出る

患者さんへの正しい情報提供は  
自由診療へとつながります。

患者さんのデンタル IQ が向上し、  
質の高い治療への理解が高まります。

■標準価格 ¥299,000

■商品構成

スキルアップビデオ

提案型カウンセリングのノウハウをマスター

治療提案書作成ソフト

患者さんにお渡しする説明資料を作成

説明用模型

治療方法をビジュアル的に比較説明



(写真：説明用模型)

●仕様および外観は、製品改良のため、予告なく変更することがありますので、予めご了承ください。●価格は、2009年4月21日現在のものです。消費税は含まれておりません。

●ご使用に際しましては、取扱説明書を必ずお読みください。



西日本営業所 / 〒604-0847 京都市中京区烏丸通二条下ル秋野々町513  
京都第一生命泉屋ビル8F TEL075-257-7255  
東日本営業所 / 〒110-0016 東京都台東区台東4-14-8 TEL03-3836-3691

プロモーションビデオを配布中! まずはご請求ください。

ビクトリーワン

検索

# Hotela 歯科用口内法X線フィルム

## 特長

- 高感度 (ISO Speed D)
- 高コントラスト
- 迅速定着性
- 各種・各サイズ品揃え
- 鉛ナンバー付き



Dex 現像(2分)

曝射 0.25秒

FFD 20cm

60kVp 10mA

## インスタントフィルム

- 裏面含鉛ビニール
- インスタント現像、自現機汎用タイプ

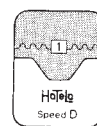
DIF (標準)  
DIC (小児)  
DIK (咬合)  
DIM (前歯)  
DICK (小児咬合)



## ブラックフィルム

- 鉛箔、黒紙入り
- 自現機、暗室等現像用
- コンパクトタイプ (標準・小児)

B S/B W (標準)  
BCS/BCW (小児)  
BKS/BKW (咬合)



S:1枚包 W:2枚包



株式会社 阪神技術研究所

本社 〒662-0927 西宮市久保町4-18 ☎0798(33)6321代  
東京支社 〒111-0054 東京都台東区鳥越1-32-5 ☎03(3866)0106代  
九州支社 〒815-0082 福岡市南区大楠1-26-26 ☎092(522)1616代

カタログを準備  
しています。

# Spacy Articulator (Semi-Adjustable) Wing

スペイシー咬合器(半調節)ウイング

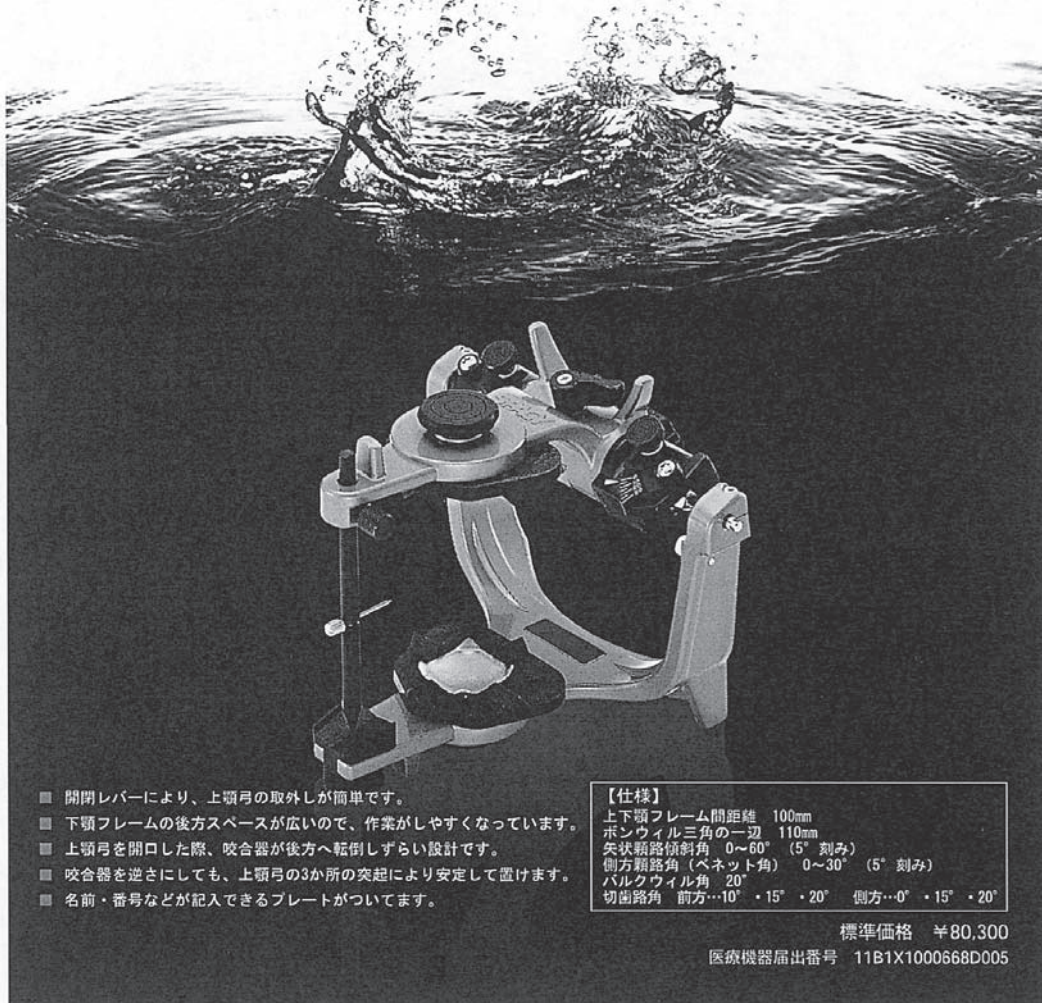
THE BEST PARTNER OF DENTISTS



SINCE 1948

With the utmost care, and the most advanced manufacturing technology, our innovative products are designed and produced!

よりよい品質と  
新たな信頼を求めて



- 開閉レバーにより、上顎弓の取外しが簡単です。
- 下顎フレームの後方スペースが広いので、作業がしやすくなっています。
- 上顎弓を開口した際、咬合器が後方へ転倒しづらい設計です。
- 咬合器を逆さにしても、上顎弓の3か所の突起により安定して置けます。
- 名前・番号などが記入できるプレートがついています。

【仕様】

上下顎フレーム間距離 100mm  
 ポンウィル三角の一边 110mm  
 矢状顎路傾斜角 0~60° (5° 刻み)  
 側方顎路角(ベネット角) 0~30° (5° 刻み)  
 バルクウィル角 20°  
 切歯路角 前方...10°・15°・20° 側方...0°・15°・20°

標準価格 ¥80,300

医療機器届出番号 11B1X1000668D005



株式会社YDM

〒114-0014 東京都北区田端6-5-20  
 TEL03-3828-3161 FAX03-3827-8991  
<http://www.ydm.co.jp/>



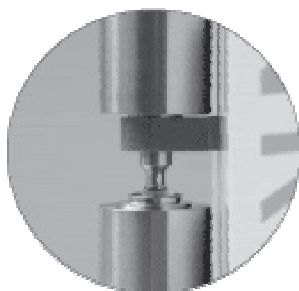
Technical Solutions Company

ISHIKAWA IRON WORKS

曳糸性・牽糸性・凝固性測定装置

NEVA METER

株式会社 石川鉄工所



# GENESiO IN / SETiO EX

internal implant / external implant



ジーシー インプラントシステム「Re(アール・イー)」は、ジェネシオ(インターナルタイプ)、セティオ(エクスターナルタイプ)の2つのシステムで構成されています。



straight taper

## GC IMPLANT Re

アール・イー  
internal implant external implant  
GENESiO IN SETiO EX

ジェネシオフィクスチャー(インターナルタイプ): ストレート14種(φ3.8=5種/φ4.4=5種/φ5=4種)、テーパ=10種(φ3.8=5種/φ4.4=5種)、各カバースクリュー付1本¥25,000  
セティオフィクスチャー(エクスターナルタイプ): ストレート20種(φ3.8=7種/φ4.4=7種/φ5=6種)、テーパ=10種(φ3.8=5種/φ4.4=5種)各カバースクリュー付1本¥25,000

株式会社 ジーシー

高度管理医療機器 20500BZZ00868000 ジーシー インプラント / 高度管理医療機器 21400BZZ00102000 ジーシー スクリューインプラント Re / 高度管理医療機器 21400BZZ00068000 ジーシー インプラント Re

DIC(デンタルインフォメーションセンター) 東京都文京区本郷3-2-14 〒113-0033 お客様窓口 ☎.0120-416480 受付時間 9:00a.m.~5:00p.m.(土曜日、日曜日、祭日を除く) www.gcdental.co.jp/ \*アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。  
支店 ●東京(03)3813-5751 ●大阪(06)4790-7333 営業所 ●北海道(011)729-2130 ●東北(022)283-1751 ●名古屋(052)757-5722 ●九州(092)441-1286

\*写真は印刷の都合上、実際の色と異なって見えることがあります。\*製品の仕様および外観は、改良のためお断りなく変更することがあります。\*掲載の価格は、2008年12月現在の希望医院価格です(消費税は含まれておりません)。

## Veracia SA



# Veracia SA

【ベラシア SA】

健保適用品 硬質レジン歯



ベラシア SA アンテリア  
1組...¥780 1箱16組...¥12,480  
管理医療機器  
医療機器認証番号 220AKBZX00078000



ベラシア SA ポステリア  
1組...¥1,040 1箱12組...¥12,480  
管理医療機器  
医療機器認証番号 220AKBZX00079000

平均値咬合器「ハンディ咬合器IIA型」を使用して排列したベラシアSA(咬合未調整)  
\*写真は偏心運動をさせているところです。

排列するだけで  
バランスドオクルージョンが  
得られます。

2009年11月現在の標準医院価格(消費税抜き)です。



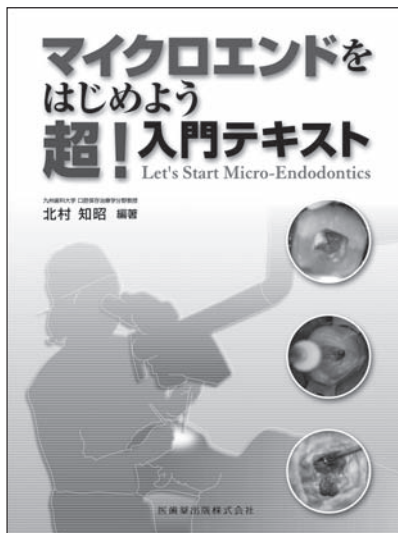
世界の歯科医療に貢献する

株式会社 松風

●本社:〒605-0983京都市東山区福福上高松町11・TEL(075)561-1112(代)

●支社:東京(03)3832-4366 ●営業所:札幌(011)232-1114/仙台(022)713-9301/名古屋(052)709-7688/大阪(06)6330-4182/福岡(092)472-7595

http://www.shofu.co.jp



# マイクロエンドをはじめよう 超! 入門テキスト

北村知昭 編著

マイクロスコープは、もはや「特別」じゃない!  
「特別な道具」ではなく「便利な道具」であるマイクロスコープを臨床に  
取り入れる際の絶好の手引き書

- ◆本書では、マイクロエンド初心者がつまづいてしまいそうな点にフォーカスをあて、マイクロエンドのトレーニングをするうえで押さえておきたいポイントやコツを写真や図を多用してビジュアルに解説。
- ◆歯内治療をマイクロエンドに移行することで日々の臨床レベルが上がることを実感してください。

■A4判変型/72頁/カラー ■定価:(本体4,000円+税) ISBN978-4-263-44388-0

## 非歯原性疼痛へのアプローチ

“原因のわからない” 痛みに悩む患者さんが来院したら

北村知昭・柿木保明・椎葉俊司 編著

“歯の痛みが消えません” という患者さんが来院した時にこの一冊!

非歯原性疼痛への対処を示した実践ハンドブック

■B5判/124頁/2色刷 ■定価:(本体4,000円+税) ISBN978-4-263-44351-4



**IPB** 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10  
TEL.03-5395-7630 FAX.03-5395-7633

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

# もっとやさしく、よりシンプルに。

チェアユニットの新基軸。

それは、機能はそのままに、可能なまで削ぎ落とされたカタチ。

Create a new standard series.

よりやさしく、より身近な存在になる。



凛とした存在感で、空間を創造する、これからのスタンダードユニット

## CRANESSE

クラネス

### チェア

「もっと優しく」を追求した  
「心地よい安心感」



チェアのもっとも低い位置が40cm<sup>※1</sup>で、段差もなく乗り降りが楽にできます。さらにもっとも高い位置が80cmですので、外科処置などに適しています。カンターチェアは、包み込まれるような新型ポケット形状で優しくお迎えします。

※1 カンター・ステップなしの場合。  
チェアタイプで最低位は40~49cmと異なります。

### ユニット&アーム

洗練されたフォルムが生み出す  
「すっきり快適なスペース」



チェアの下台をなくしたことにより、術者の足元がすっきりし、診療しやすくなっています。しかも、テーブルアームは、先生方の診療スタイルやお好みに合わせて4タイプからお選びいただけます。

### テーブル

高機能なのにシンプルに感じる  
「機能美」



テーブルのハンドルを左右両側に設置することで、どんなポジションからもテーブルを操作しやすくなりました。しかも、操作パネルを最小限にしていますので、シンプルで使いやすいデザインになりました。

### 无影灯

標準装備された明確な  
「あかり」



新開発された「クラネスライトLED(非接触センサースイッチ方式)」を標準装備しています。クラネスライトLEDが、先生方の診療を明るくサポートします。

詳しくはクラネスウェブサイトをご覧ください。  
<http://www.cranesse.com>

◎販売名:クラネス ◎一般的名称:歯科用ユニット

◎認証番号:224AKBZX00124000(管理医療機器 特管 設置) ●製造販売元:株式会社吉田製作所

●発売元:  株式会社 **ヨシダ** 〒110-8507 東京都台東区上野7-6-9 TEL.03-3845-2941(診療機器部)



*Happy Smiles &*

*Heartful Communication*

健康な歯から、  
素敵な笑顔が生まれます