

メカニカルストレスが組織形成・器官発生に及ぼす影響と 歯科再生医療への応用

大島正充, 松香芳三

Development of regenerative technology applying mechanical stress on tissue formation and organogenesis

Masamitsu Oshima, DDS, PhD and Yoshizo Matsuka, DDS, PhD

抄 録

物理的刺激（メカニカルストレス）は、細胞増殖や分化、形態形成などの生物における普遍的な根幹機能に関与することが理解されるようになり、その仕組みを解明する学問（メカノバイオロジー）として発展してきた。再生医療の分野では、メカニカルストレスや機械的環境の関与を生物学的に解明・応用する研究が活発化しており、分化誘導因子などの化学物質を用いることなく、再生器官の形態形成の制御や再生組織の成熟を賦活化する新たな再生医療技術が開発されてきている。本稿では、外的圧力や咬合刺激といったメカニカルストレスが、歯の器官発生や歯周組織の成熟に与える効果を説明し、歯科再生医療技術としての応用例について紹介する。

キーワード

メカニカルストレス, 再生医療, メカノバイオロジー, 咬合刺激, 歯周組織

ABSTRACT

Physical stimuli (mechanical stress) are involved in the biological functions such as cell proliferation, differentiation, and morphogenesis, and have been developed as mechanobiology to elucidate their mechanisms. In the field of regenerative medicine, many researchers investigate the biological effects of mechanical stress and mechanical environments. In recent years, novel regenerative technologies have been developed to regulate the morphogenesis of bioengineered organs and to activate the maturation of regenerated tissues without the use of differentiation-inducing factors. This paper describes the effects and applications of mechanical stresses, such as external pressure and occlusal stimulation, on tooth organogenesis and maturation of periodontal tissues.

Key words:

Mechanical stress, Regenerative medicine, Mechanobiology, Occlusal stimulation, Periodontal tissue

I. はじめに

再生医療は発生生物学や幹細胞生物学を基礎とし、組織形成や器官発生の原理・現象の理解とその応用によって新たな医療技術として発展させることが期待されている。生体はさまざまな物理的刺激（メカニカル

ストレス）にさらされていると同時に、その“力”を感知しみずからの増殖や分化、形態形成、機能発現に利用しており、すべての細胞・組織・器官における生命活動は物理的な環境によって制御されている。本稿では、メカニカルストレスが再生組織・再生器官の形成・発生に与える影響について解説するとともに、歯科再生医療への応用に向けたメカノバイオロジーの有

徳島大学大学院医歯薬学研究部顎機能咬合再建学分野

Department of Stomatognathic Function and Occlusal Reconstruction, Institute of Biomedical Sciences, Clinical Dentistry, Tokushima University Graduate School

用性について述べる。

II. メカノバイオロジーの意義と発展

メカニカルストレスとは細胞や組織が体内で受ける物理的刺激のことであり、端的に言えば「身体の中で作用する力」ということになる。メカニカルストレスの種類は、伸展や圧縮、せん断応力（ずり応力）、静水圧、引張力、振動、衝撃力などが知られている。これらの“力”は身体の至るところで働いており、日常的な活動や運動による骨・軟骨・筋肉にかかる負荷以外にも、心臓から拍出される血流によって血管壁に生じるずり応力や、体表面を覆う皮膚には空気や接触による摩擦力が生じている。また、歯科が対象とする歯や歯周組織、顎骨は咬合・咀嚼による圧力を受けているなど、生体内の細胞は常に多種多様の力にさらされている。その生体における力の役割と仕組みを明らかにする学問こそが、メカノバイオロジーとされている。歴史的に「生物と力」に関連した学問は多く存在しており、聴覚・触覚・内臓感覚などの機械感覚を扱う生理学をはじめとして、力を中心的概念として発展してきた循環器学や運動生理学、力を治療法として利用してきた整形外科や歯科、理学・作業療法などが挙げられる。このように、メカノバイオロジーに関連する分野は広範で多岐にわたるため、近年まで統合された学問領域として十分に確立してこなかった。その根本的な要因は、これらの分野に通底する力の作用機序の解明が遅れていたことにあるが、1984年にメカノセンサとしての機械受容（Mechanosensitive; MS）チャネルの存在が証明され、10年後にはその分子同定がなされたことにより、高等生物の生理・病理に関わるMSチャネルが次々と発見・同定された¹⁾。

また2006年に米国の研究者らによって、間葉系幹細胞の分化軸は培養基質の硬さに依存することが証明されたことにより、これまで細胞分化は分化誘導因子という化学物質だけで制御されるという概念が覆されることになり、生命科学研究に大きなインパクトを与えた²⁾。それは硬さなどの純粋な物理量が生物の発生・再生に関与しており、細胞は基質や隣接細胞などの微小環境の機械的性質を能動的に感知する「能動力覚」が発見されたというものである。再生医学や細胞生物学の分野では、能動力覚の発見からメカニカルストレスや機械的環境の関与を探る研究が活発化し、その分子機構として焦点接着斑に結合するタリンやアクチン線維などの非チャネル型のメカノセンサ分子群が、細胞増殖・分化、形態形成に深く関与しているこ

とが実証された¹⁾。このように、力は生物における普遍的な根幹機能として理解されるようになり、メカノバイオロジーが新たな重要な学問領域として発展してきたのである。

III. メカノバイオロジーに立脚した医療技術の発展

メカノバイオロジーの有用性が理解されるにつれて、さまざまな疾病との関連が注目されてきている。近年、骨や筋肉の力覚メカニズムの解明が進んでおり、超高齢社会における重要課題である骨粗鬆症や廃用性筋萎縮に対する予防・治療法の開発につながるとされている。また、がん細胞の無限増殖性は、一定の細胞密度になると細胞増殖が停止する接触阻害機構の破綻によるものと考えられており、がんの浸潤や転移を含めて細胞力覚の異常に起因することが示唆されている。このようにメカノバイオロジーを基礎として病態を解明し、新規の治療法を開発する医療（メカノメディシン）の発展が期待されている¹⁾。

臨床現場においてはメカニカルストレスを医学的に利用した医療機器が数多く開発・利用されている。例えば、難治性の糖尿病性潰瘍や褥瘡に対する陰圧閉鎖療法は、ポリウレタンフォームを創部に密着させて吸引による圧力をかけることで、創表面の細胞にメカニカルストレスを与え、細胞増殖や血管新生、虚血改善、神経線維の増殖が生じて円滑な創傷治癒が得られるというものである。この作用機序は単純に閉鎖療法と浸出液のドレナージの組み合わせではなく、適度な強度と頻度を有する物理的な刺激（陰圧）が有用であるとされている。一方、低出力パルス波超音波（low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS）は血管内皮細胞に作用し、カベオラ（caveolae）を介したメカノトランスダクション機構と、それによる一酸化窒素合成酵素（eNOS）による血管拡張、血管内皮増殖因子（VEGF）の発現による血管新生を亢進させることができるため、右心不全や末梢循環障害の改善に効果があるとされている³⁾。加えて、超音波刺激の頻度を変化させることにより、慢性脳虚血による白色病変が減少し、血管新生やオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖が有意に亢進することが明らかとなったため、LIPUS治療は心筋虚血のみならず、脳虚血を病態とするアルツハイマー型認知症の微小循環障害を改善し、認知機能の改善が可能な医療機器としても開発が進められている。これらは吸引（圧力）・超音波と刺激の種類としては全く異なるものであるが、どちらも同じく対象部位の血管新生・虚血改善効果が認めら

れるものである。さまざまなメカニカルストレスがどの細胞のどこで感受され、どのようにシグナル伝達経路を活性化し細胞が反応するか、これを解明することはメカノメディシンの発展のために重要であるとともに、メカニカルストレスの利用が生体にとって有用であることが示している。

一方で歯科医学領域というものは、古くから咬合力などのメカニカルストレスが顎口腔系の器官や組織に及ぼす影響を理解し、その“力”への対応と利用を進めてきた学問である。中枢と連結した機能的咬合系では咬合力が中心的概念として存在していることは疑いようのないことであり、生体防御反応としての歯根膜咬筋反射や、長期的な力学的負荷の結果として生じた骨隆起なども力に対応した生物学的反応といえる。また、歯科矯正は“力”を利用した歯科治療の代表例として確立しており、我々が担当する補綴歯科領域では、歯の欠損による咀嚼障害を補うための補綴装置や、過剰な咬合力を緩衝する口腔内装置を製作することで常に咬合負荷のコントロールを主とした対応をしている。メカニカルストレスは多種多様であるため、日常の歯科診療ではこういった認識で捉えられていないことも多いと考えられるが、歯科医学領域はメカニカルストレスを正しく理解し、臨床・研究において適切に利用することが求められる学問である。

IV. 歯科再生研究におけるメカニカルストレスの利用と生物学的反応

歯の喪失に対する歯科治療として、固定性冠橋義歯や可撤性床義歯、口腔インプラントによる人工的な機能代替治療が確立されてきた。しかしながら、歯の喪失に対するこれらの人工的代替治療は、咬合機能や審美機能の回復において有用であるものの、骨リモデリングを介した歯の移動を可能とする歯根膜機能や、侵害刺激を中枢に伝達する神経機能といった歯の生理機能を回復できないことが課題とされており、天然歯と同等の構造や生理機能の回復を可能とする生物学的な歯科再生治療が望まれてきた。

近年の基礎医学研究の進展に伴い、組織再生を可能とする幹細胞と組織工学技術を融合させた次世代を担う再生医療技術の開発が進められている。歯科領域においても、組織幹細胞の移植治療やサイトカイン療法、細胞シートと人工材料を併用した組織工学的手法などが開発され、歯や歯周組織などの部分的な障害に対する再生療法として臨床応用化が進められている。一方で再生医療の最大の目標は、疾患や外傷、加齢によ

って機能不全に陥った器官に対して、機能的に完全な再生器官で置き換える「器官再生医療」であり、歯の喪失に対する患者の機能的・生理的・審美的な治療ニーズに応える本質的な再生医療として、近い将来に確立されることが期待されている⁴⁾。我々はこれまでに、器官原基を三次元的に再構築する細胞操作技術を確認し、再生した歯胚を成熟した歯の構造体である再生歯にまで発生させてから歯の喪失部位に生着させることにより、顎顔面領域と連携機能する完全な歯の再生治療のコンセプトを実証してきた⁵⁾。また、近い将来に実用可能な技術として、歯周組織を構成する細胞種を積層化した複合再生組織を構築し、広範性の歯周組織損傷を再生可能な組織工学的技術も開発してきた⁶⁾。これらの再生研究にはメカニカルストレスを利用した器官サイズの制御技術を適用しているとともに、生着後の再生器官・組織へのメカニカルストレスが組織成熟・機能発現に必須であることを示してきた。本稿では我々の研究成果をもとに、メカニカルストレスが再生器官・組織の発生や成熟に与える影響と、その応用について以下に呈示する。

1. 外部環境のメカニカルストレスによる器官サイズの制御

三次元的な歯を再生する技術開発に向けて、歯胚の上皮細胞と間葉細胞を用いて歯胚を再構成する研究が進められてきた。生分解性スキャフォールドを利用した方法や、遠心分離操作を利用して器官原基を再構築する細胞凝集法が取り組まれてきたが、細胞凝集の制御と再生歯胚の発生率の低さにおいて課題が残されていた。これらの技術的課題を克服するために、上皮細胞と間葉細胞を三次元的に高細胞密度で区画化して再配置する「器官原基法」という細胞操作技術を開発した。本技術により作製されたマウス再生歯胚は、正常な組織構造を有する歯を高頻度に再生できるばかりでなく、マウス腎臓被膜下における異所的な発生モデルを用いることにより、歯と歯周組織の構成組織のすべてが適切に分化した一体型の再生歯ユニットとして、移植可能な成熟した再生歯を創り出す技術を確認してきた(図1A)。腎臓被膜下という部位は血流が豊富であり、異種細胞が混入しないという利点から発生生物学分野でよく用いられる異所的発生モデルであるが、この再生歯ユニットを発生させる際に、腎臓被膜の圧力によって再生歯胚が押しつぶされて扁平な歯になってしまうこと、また移植期間に伴って再生歯が伸長し続けてしまうという現象があり、生物学的な発生そのものを解析するには十分であるが、移植可能な

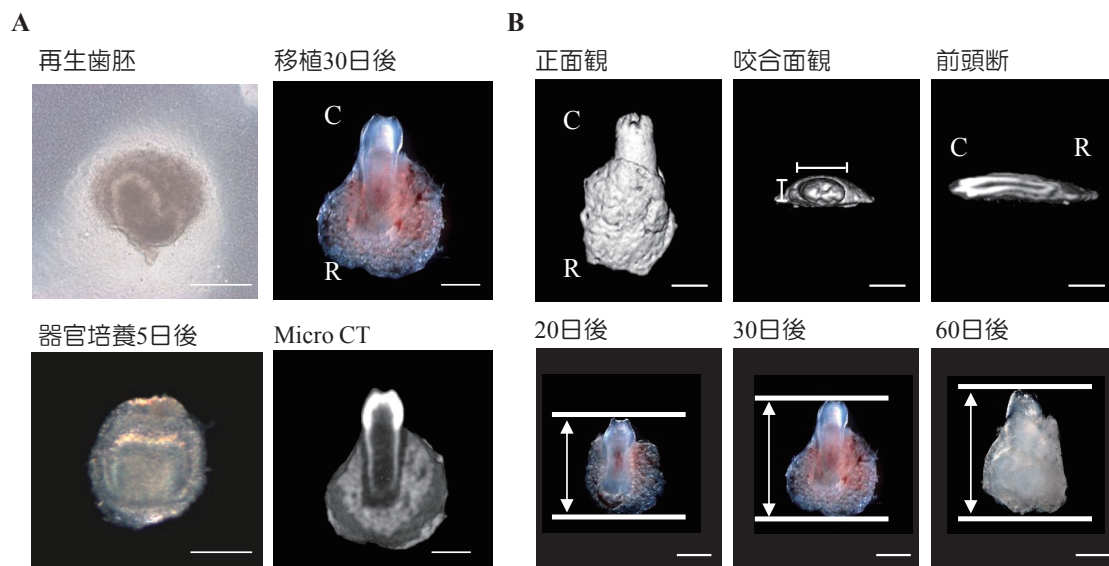


図1 再生歯ユニットの発生

A: 細胞操作による再生歯胚の作製 (左上) と器官培養5日後の再生歯胚の発生 (左下). マウス腎臓被膜下に移植して30日後の実態像 (右上) とマイクロCT像 (右下). C: 歯冠側, R: 歯根側. Scale Bar: 200 μm.

B: (上段) マウス腎臓被膜下で発生させた再生歯ユニットの形態を示す. 発生過程において, 腎臓被膜の圧力を受けるため再生歯が扁平な形態をしている. C: 歯冠側, R: 歯根側. Scale Bar: 500 μm. (下段) 移植期間に伴った再生歯ユニットの伸長を示す. 腎臓被膜下で発生させた場合, 再生歯胚は扁平な状態で発生し, 経時的な伸長を続ける. Scale Bar: 500 μm.

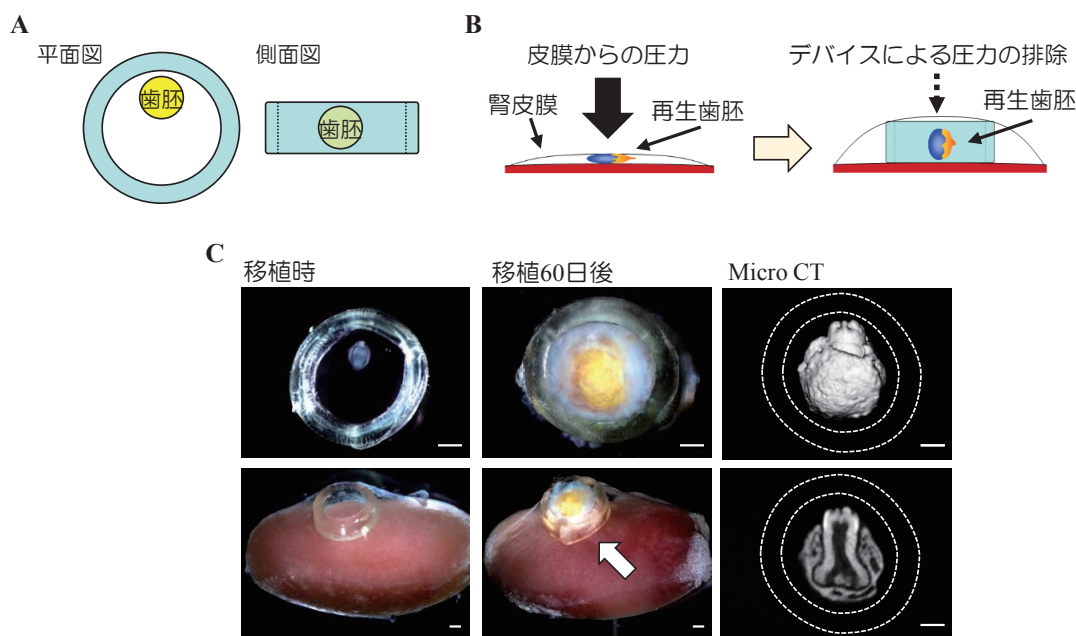


図2 デバイスを利用した再生歯ユニットのサイズ・形態の制御

A: 再生歯のサイズ・形態を制御するデバイスの設計. デバイスの内径・高さは天然歯のサイズを参考に, 作製したい再生歯のサイズに規定している.

B: 再生歯の形態制御におけるデバイスの効果. 腎臓被膜下に移植したデバイスが腎臓被膜からの圧力を排除することで, 再生歯胚の自律的な形態形成を促すことができる.

C: デバイスを利用してマウス腎臓被膜下で発生させた再生歯ユニットの形態を示す. 移植60日後にはデバイス内に再生歯ユニットが発生し, マイクロCT画像ではデバイスの内径サイズいっぱいに再生歯が発生している. 矢印: デバイス内に発生した再生歯ユニット. Scale Bar: 500 μm.

再生器官を創出するという点では大きな課題があった(図1B)。臓器移植の考え方と同じように、成熟した再生器官として移植・機能化するためには、再生器官のサイズや形態が置換される天然器官と同等であることが必須となるため、我々は再生歯ユニットを発生させる過程で器官サイズを制御することを試みた。

具体的には、天然器官のサイズに準じた厚みと長さに規定された内径をもつデバイスを製作し、再生歯胚の伸長を制限するとともに、腎臓被膜からの圧力を防ぐことを目的とした(図2A)。デバイスの中に再生歯胚を入れてコラーゲンゲルにて封入し、そのデバイスをマウス腎臓被膜下に移植して発生させることにより、移植60日間でデバイスの内径サイズいっぱいに再生歯ユニットが発生していることが認められた(図2B, 2C)。デバイス制御により発生した再生歯ユニットは、デバイスを使用しなかった非制御群と比較して明らかに厚みをもった歯として発生しており(図3A)、歯冠部の長短径比が有意に改善されるとともに、マウ

スの天然第一臼歯と同等程度に制御されることが示された(図3B)。また、再生歯の長さにおいて、非制御群では移植60日間で有意に伸長していたが、デバイス制御により再生歯の伸長は有意に制限されており、デバイスサイズを内径1.3mmと1.8mmで検証したところ、それぞれの内径サイズに合わせて再生歯の伸長が制御されることが明らかとなった(図3C)。デバイスを用いた器官サイズの制御は、デバイス自体が静的なメカニカルストレスとして再生器官の外周に存在し、一定以上の自律的な発生・成長を抑制する外的圧力として作用することを示唆するものである。この器官サイズを制御する技術は、その形状を変化させることにより広範囲かつ複数の器官再生が可能である。内径サイズの大きなデバイスに複数個の再生歯胚を規律よく配置して腎臓被膜下で発生させた場合、多数の再生歯が一つの歯槽骨に包含された一つの顎骨のような多数歯ユニットを形成された(図4A, 4B)。このように外部環境からのメカニカルストレス付与を工夫する

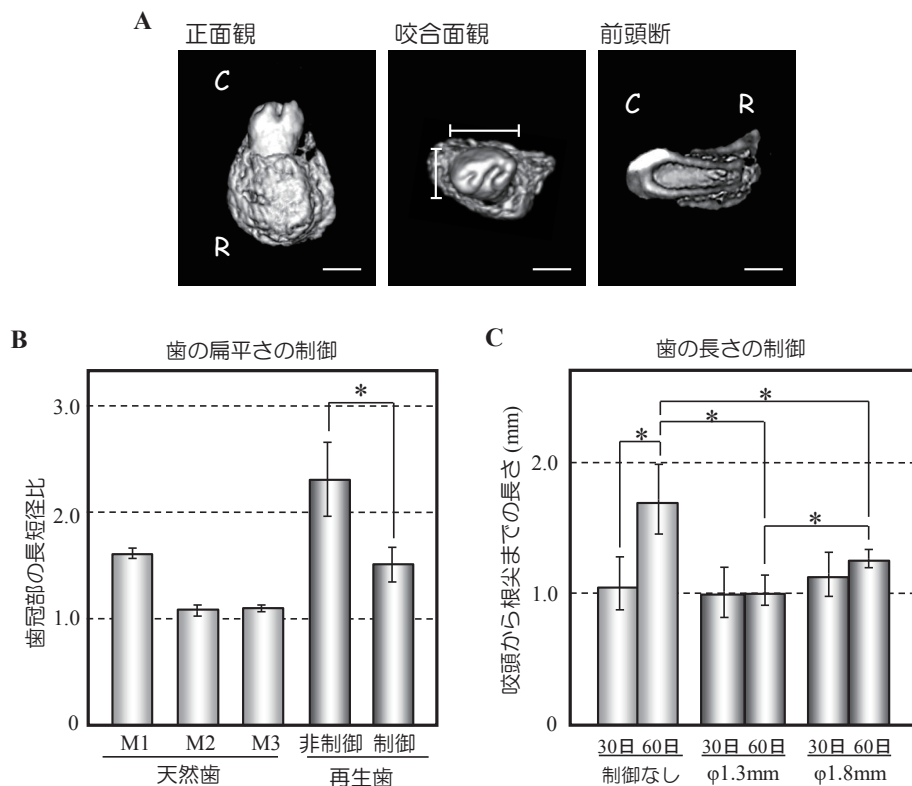


図3 外部環境による再生歯ユニットのサイズ・形態の制御

A: デバイスを用いた腎臓被膜下で発生した再生歯ユニットの形態。デバイスによる制御をしなかった場合と比較すると、腎臓被膜による圧力を排除できるため、明らかに歯の厚みが確保されている。C: 咬頭, R: 歯根 Scale Bar: 500 μ m

B: デバイス利用による再生歯の扁平さの制御。デバイスによる制御をしなかった場合は天然歯よりも歯冠部の長短径比が大きくなるが、デバイス利用により被膜圧力を制御した場合は、非制御群と比較して有意に長短径比が改善されており、天然歯とほぼ同等であった。* $p<0.05$ 。

C: デバイス利用による再生歯の長さの制御。内径1.3mm, 1.8mmのデバイスで発生させた場合、それぞれの内径サイズに合わせた再生歯の伸長を認めた。また、デバイス制御なしと比較して有意に再生歯の長さが抑制されていた。* $p<0.05$ 。

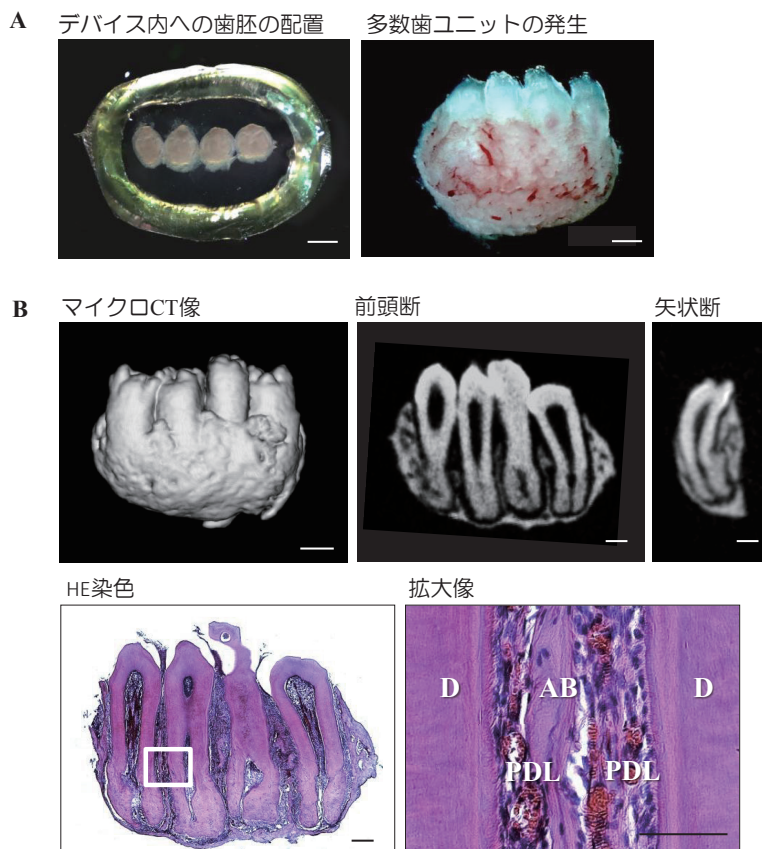


図4 外部環境の変化によりデザインされた再生器官の作製

A: デバイス形状の変化により、サイズ・形態が制御された複数の再生歯ユニットを同時に発生させる技術を構築し、一つの歯槽骨に包まれた多数歯ユニットが発生した。Scale Bar: 500 μ m.

B: 多数歯ユニットのマイクロCT像(上段)とHE染色像(下段)。再生歯は独立した歯髓腔を有する完成歯の構造を呈していた。再生歯はそれぞれ歯槽中隔によって隔てられており、個別の歯周組織を有する独立した歯として発生した。Scale Bar: 500 μ m.

ことにより、サイズ・形態・個数がデザインされた再生器官を創り出せる可能性が示された⁵⁾。

2. 咬合メカニカルストレスが歯周組織の形成・成熟に与える影響

歯科再生治療の実用化のためには、再生歯や再生歯周組織が正常な組織構造を有することだけでなく、成体口腔内への移植により生物学的に顎骨と結合し、歯の生理機能の発現や顎顔面領域との連携を確立することが本質的な歯科再生治療を達成するために重要である。機能的咬合における歯周組織の存在と役割は重要かつ不可欠なものであり、歯周組織の形成・成熟には歯や歯列にかかる咬合メカニカルストレスが重要であり、この刺激によって歯根膜組織の長さや幅、強度、走行、生理機能が賦活化されている。我々の再生歯胚を異所的な腎臓被膜下で発生させた場合、再生歯の歯周組織の構成成分であるセメント質・歯根膜・歯槽骨は、組織学的に天然歯と同様に形成されており位置関

係も正常であるものの、歯槽骨と歯根をつなぐ歯根膜線維は、歯の長軸方向と平行に走行していることが示された(図5A)。また、複合的な歯周組織を一体的に再生するための組織工学技術として、マウス歯根膜細胞と骨芽細胞を規律正しく積層化した複合細胞シートを作製し、これを担体歯周囲に付与して腎臓被膜下で分化させた場合、異所的に発生させた再生歯ユニットの歯周組織と同様に、歯根と平行に走行する歯根膜線維の形成がなされていた(図5B)。

天然歯における歯根膜の線維成分は大半が成熟したコラーゲン線維であり、歯頸部に近い位置から歯槽頂線維群、水平線維群、斜走線維群、根尖線維群などに分類されている。これらの線維群は、いくぶんの角度はつくものの歯根とほぼ垂直的に連結する線維走行を呈しており、歯冠方向からの咬合力に抵抗するように配列することが知られている。しかしながら、腎臓被膜下で形成される再生歯ユニットおよび複合細胞シート由来の再生歯周組織は、天然歯の歯根膜線維の走行

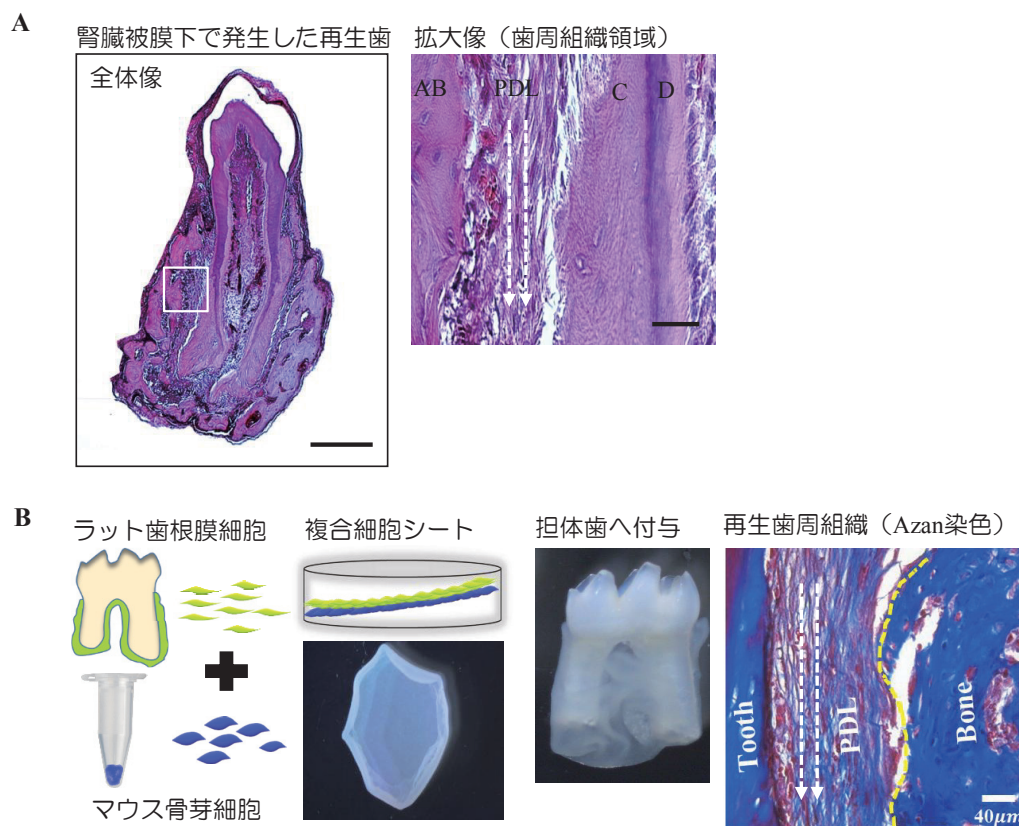


図5 腎臓被膜下で発生・分化した再生歯周組織

A: マウス腎臓被膜下で発生した再生歯ユニットの HE 染色像。腎臓被膜下で発生した再生歯の歯周組織では、歯槽骨と歯根をつなぐ歯根膜線維が歯の長軸方向と平行に走行している。矢印：歯根膜線維の走行，Scale Bar: 500 μm (左図) / 500 μm (右図)。

B: マウス歯根膜細胞と骨芽細胞を積層化した複合細胞シートを作製し、これを担体歯周囲に付与して腎臓被膜下で分化させた場合、再生歯周組織は歯根と平行に走行する縦の歯根膜線維の形成がなされていた。矢印：歯根膜線維の走行。

を再現できていなかった。ラット顎骨において実験的に対合歯を抜去して咬合をなくした歯では、歯根膜幅の減少や線維走行の乱れ、萎縮が生じることが報告されており⁷⁾、歯・歯列に加わるメカニカルストレスによって、構造的・機能的に成熟した歯根膜形成が促進される。このことから、腎臓被膜下という異所的環境では咬合刺激の負荷がなく、歯冠から歯根方向への力学的ベクトルが付与されていないことが要因と考えられた。そこで実際に、腎臓被膜下で発生させた再生歯ユニットを顎骨に生着させてマウス固有の咬合を負荷したところ、再生歯においても天然歯根膜の線維走行と同じように、歯冠方向からの咬合力に抵抗するような水平線維群および斜走線維群の形成が認められた⁵⁾ (図 6A)。また、歯根膜細胞と骨芽細胞を積層化した複合細胞シートを歯周組織欠損モデルに移植すると、外側の歯槽骨を含めて一体的に歯周組織を再生させることができるばかりでなく、マウス歯列に固有の咬合刺激が負荷される環境下になることにより、腎臓

被膜下で形成した再生歯周組織と比較して明らかに歯根膜線維の走行が改善されていた⁶⁾ (図 6B)。これらの結果から、適切な強度と方向性をもった咬合メカニカルストレスにより、再生組織・器官における歯根膜線維の走行が再構成されることが示された。

一方で、私たちは腎臓被膜下で発生中の再生歯ユニットに、皮膚側から音波刺激 (周波数 31,000 Hz / 5 分間) を継続的に付与して成長させると、口腔内にて天然歯列の咬合刺激が負荷された再生歯と同じように、歯根膜腔の幅や線維走行などが改善された構造的に成熟した再生歯周組織が形成されることを明らかにしている。これは一つの例であり、音波刺激の強度・頻度に関してより詳細な検証が必要ではあるが、歯周組織の形成・成熟には咬合刺激 (圧力) だけが有効なだけでなく、別の動的なメカニカルストレスも効果がある可能性を示すとともに、歯周組織を構成する細胞はさまざまな種類のメカニカルストレスに反応しうることを示唆している。

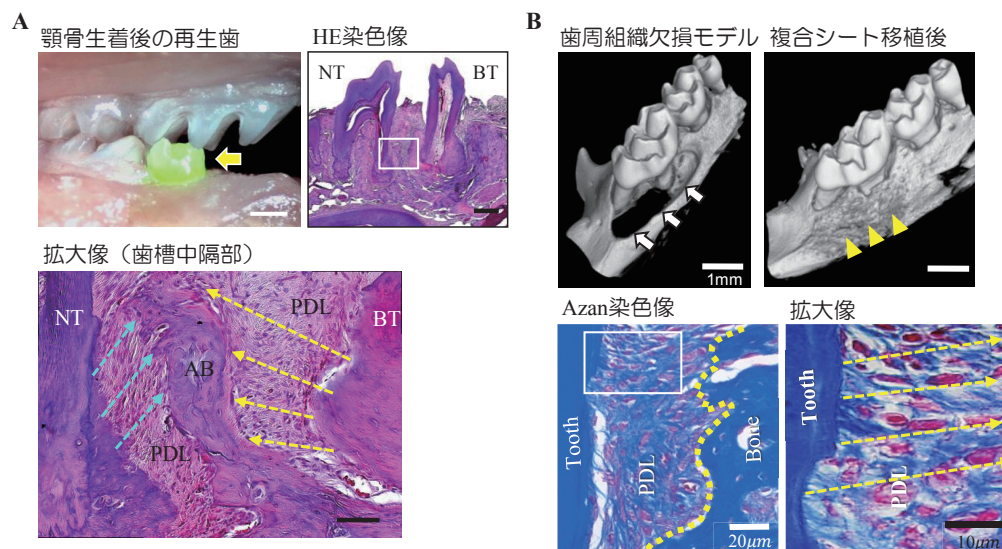


図 6 咬合刺激の負荷による再生歯周組織の線維走行の再構築

A: マウス腎臓被膜下で発生した再生歯ユニットを顎骨に生着させて咬合刺激を付与した再生歯。再生歯は天然歯根膜の線維走行と同じように、歯冠方向からの咬合力に抵抗するような水平線維群および斜走線維群の形成が認められた。矢印：再生歯，NT：天然歯，BT：再生歯，AB：歯槽骨，PDL：歯根膜，青矢印：天然歯根膜，黄矢印：再生歯根膜。Scale Bar: 500 μ m

B: 複合細胞シートを広範性の歯周組織欠損モデルに移植すると、外側の歯槽骨を含めて一体的に歯周組織を再生させることができるだけでなく、マウス歯列に固有の咬合刺激が負荷される環境下になることにより、腎臓被膜下で形成した再生歯周組織と比較して、明らかに歯冠方向からの咬合力に抵抗する水平線維群および斜走線維群の形成が認められた。矢印：歯周組織欠損，矢頭：再生した歯周組織，黄矢印：再生歯根膜。

VI. おわりに

本稿にて紹介した再生医療技術はメカノバイオロジーの一端に過ぎず、目的とした器官サイズの制御や組織形成・成熟の効果は得られているものの、細胞・遺伝子レベルでメカニズムを詳細に明らかにできたわけではない。メカニカルストレスの受容・応答に関わる機構は、広範囲にわたる細胞分裂、発生現象、機能発現などを時空間的に制御していることが知られており、影響を及ぼす生体内外のメカニカルストレスは多種多様で非常に複雑であるが、その“力”の役割と仕組みを理解して適切に利用することにより、新たな治療法や医療機器の開発に大きな貢献をもたらすことは間違いない。歯科医学は古くから、メカニカルストレスが顎口腔系の器官・組織に及ぼす影響を理解し、その対処法と治療技術の発展を進めてきた歴史からメカノメディスンを具現化するのに適した医学分野であり、今後の研究の発展が望まれる。

利益相反

本論文にあたり、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 曾我部正博．メカノバイオロジーはどのようにして生まれたのか．Clinical Calcium 2016; 26: 1659-69.

- 2) Engler AJ, Shamik S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell 2006; 126: 677-89.
- 3) Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. PLoS One 2017; 12: e0185555.
- 4) Oshima M, Ogawa M, Tsuji T. Regeneration of complex oral organs using 3D cell organization technology. Curr Opin Cell Biol 2017; 49: 84-90.
- 5) Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki M et al. Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. PLoS ONE 2011; 6: e21531.
- 6) Raju R, Oshima M, Inoue M, Morita T, Huijiao Y, Waskitho A et al. Three-dimensional periodontal tissue regeneration using a bone-ligament complex cell sheet. Scientific Reports 2020; 3: 1656.
- 7) Kaneko S, Ohashi K, Soma K, Yanagishita M. Occlusal hypofunction causes changes of proteoglycan content in the rat periodontal ligament. J Periodont Res 2001; 36: 9-17.

著者連絡先：大島 正充

〒770-8504 徳島県徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔科学部
門臨床歯学系顎機能咬合再建学分野
Tel: 088-633-7350
E-mail: m-oshima@tokushima-u.ac.jp