

補綴領域で目指す再生医療

末廣史雄，西村正宏

Topics of regenerative medicine for prosthodontists

Future of regenerative medicine in prosthodontics

Fumio Suehiro, DDS, PhD and Masahiro Nishimura, DDS, PhD

I. はじめに

再生医学とは，病気や外傷による臓器や組織の欠損あるいは機能障害，機能不全に陥った際に，その臓器や組織を再生することで機能回復を目指す医学分野である。そして，この分野における医療行為が再生医療とされている。従来の人工物を用いた機能回復には多くの困難と限界があり，医療に携わる者にとって再生医療の実現は非常に重要な課題である。Langer や Vacanti らによって提唱された Tissue engineering (組織工学) において，組織再生には細胞・足場・成長因子の3要素が必要であるとされてきた¹⁾。近年ではこれらの3要素に場と時間を加えた5要素が重要であるとされている。再生医療は組織工学と同義として用いられることがあるが，上記5要素の中でも特に幹細胞や前駆細胞を用いた組織再生・機能回復を目指すことに重点が置かれている。

ほとんどの細胞に分化可能であるとされるヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) が発見されたことで再生医学は飛躍的な発展を遂げ，再生医療が現実のものとなることに多くの期待が寄せられるようになった。しかしながら，ES 細胞はヒトの成長途中の胚から分離するという倫理的な問題により臨床応用に大きな制限がある。iPS 細胞は2014年に自己の細胞から作製した網膜細胞を移植する世界初の臨床試験が日本でされるなど大きな注目を集めており，さらに疾患の治療だけでなく診断用のアプリ

ケーションとしても期待される。間葉系幹細胞(MSC)をはじめとした組織幹細胞は生体のあらゆる組織に存在するとされ，ES 細胞や iPS 細胞と比較して再生対象は限定的であるものの，歯科を含めた多くの領域で既に臨床応用が始まっている。ES 細胞や iPS 細胞は未分化な細胞を移植してしまうと腫瘍化の危険性があるため，対象の疾患を治療する効果が期待される細胞に分化させた後に移植が行われる。一方で MSC には腫瘍化のリスクは無く安全であると考えられており，分化後あるいは未分化のまま移植が行われる。

ここまで再生医療一般について述べてきたが，歯科の臨床においても歯周組織再生は歯周組織再生誘導法 (GTR 法) として健康保険に収載されている。また現在は再生医療等安全性確保法の施行により届出が必要となっているものの，骨造成や歯周外科の材料として CGF/PRF 等の血液濃縮液が臨床研究として使用されている。このように歯科医師にとって再生医療は日々行っている臨床と縁遠いものではないが，これまで多くの先生方は再生医療について学ぶ機会がほとんど無かったというのが実情ではないだろうか。そこで本シリーズでは「補綴医に贈る再生医療の話」と題して，研修医や若手の先生方だけでなく，再生医療なんて専門外だ，と考えておられる先生方にも興味を持っていただけることを目標に，全4回にわたってわれわれ補綴を専門とする歯科医師にとっても有用となる再生医療について解説する。

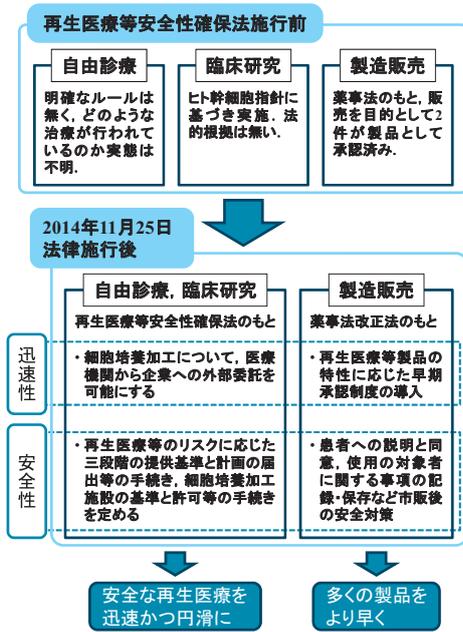


図1 再生医療の実用化を促進する制度的枠組みについて
厚生労働省ホームページを加工して作成
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000079192.pdf>)

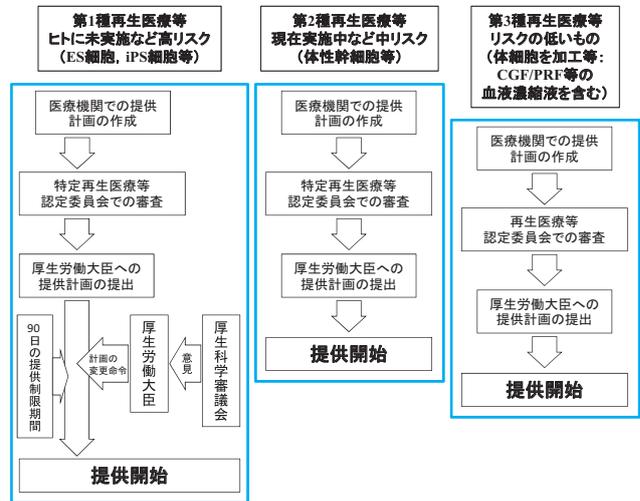


図2 リスクに応じた再生医療等の分類
厚生労働省ホームページを加工して作成
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000079192.pdf>)

II. 再生医療の実用化に向けた法整備

幹細胞を用いた再生医療は人体への影響について未知の部分も多いことから、国は安全性および倫理性の確保を目的として2006年に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(ヒト幹細胞指針)を策定し、この指針に適合する研究のみを幹細胞を用いる再生医療として承認してきた。しかしながら、ヒト幹細胞指針に適合し承認を受けるためには多くの基礎研究と前臨床研究が必要であり、承認後も臨床研究や治験を実施するために多大な時間と労力が必要であった。

また、かつては医師法、歯科医師法のもとに自由診療の枠組みの中であれば、ヒト幹細胞指針への適合・承認を受けることなく幹細胞の移植治療を行う事が可能であった。市中の個人クリニックにおいて、疾患に対する治療効果が科学的に証明されていないにもかかわらず「医師の裁量権」を根拠に幹細胞移植が実施されていたのである。法規制の無い日本国内に海外から幹細胞を持ち込み、例えば脂肪幹細胞を用いる豊胸術やがんに対する細胞免疫療法等が実施されていたが、どのような治療が行われていたのか詳細は不明であった。さらには、自己の脂肪幹細胞を分離・培養後に静

脈に点滴した患者が肺塞栓にて死亡するという事例が発生するなど、安易に行われる幹細胞移植治療に関しさまざまな問題点があげられるようになった。

このような状況の中、国は再生医療の実用化を迅速に推進する一方で全ての再生医療を把握することを目的として、2014年11月25日に「再生医療等安全性確保法」を施行し、「臨床研究や自由診療として再生医療等を患者に行う場合は全て再生医療等安全性確保法の対象となる」と定めた。本法律とともに、再生医療の実用化に対応できるように、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設することを目的として、薬事法改正法も同日に施行された(図1)。

再生医療等安全性確保法のもと、再生医療はリスクに応じて第1種、第2種、第3種に分類され(図2)手続きもそれぞれ異なる。第1種再生医療にはES細胞やiPS細胞等の人に未実施である高リスクなもの、第2種再生医療には体性幹細胞等の既に実施されている中リスクなもの、第3種再生医療にはCGF/PRF、PRPなどの血液を濃縮したものも含めた、体細胞を加工するなどのリスクの低いものが該当する。2017年10月31日時点で再生医療等の研究あるいは治療に関する提供計画の件数を図3に示す。

第3種再生医療の治療に関する提供計画が承認さ

再生医療等の分類	第1種再生医療等提供計画		第2種再生医療等提供計画		第3種再生医療等提供計画		合計		
	研究	治療	研究	治療	研究	治療	研究	治療	
再生医療等提供計画の件数	北海道	0	0	0	7	1	116	1	123
	東北	1	0	2	0	0	166	3	166
	関東信越	8	0	18	61	39	1498	65	1559
	東海北陸	3	0	5	10	5	396	13	406
	近畿	3	0	17	23	4	608	24	631
	中国四国	1	0	5	0	2	252	8	252
	九州	1	0	10	18	5	425	16	443
合計	17	0	57	119	56	3461	130	3580	

図3 再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等提供計画の件数 (2017年10月31日時点)

厚生労働省ホームページを加工して作成
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000150612.pdf>)

れている施設の約4割は歯科医院であるが、これは、一般歯科医院でも頻繁に行われていたCGF/PRFやPRP等の血液濃縮液が、体細胞を加工したものと第3種再生医療に含まれることになったからである。第3種はリスクの低いものとして分類されているものの、厚生労働省または地方厚生局への再生医療等提供計画書の提出が必要であり、この計画は認定再生医療等委員会の承認を得なければならない。一般歯科医院において、独自に再生医療等提供計画書を作成し認定再生医療等委員会の承認を得て、厚生労働省または地方厚生局に計画書を提出するのは非常に煩雑だが、企業に届出手続きのサポートを受ける事も可能である。法律施行後1年間の移行期間が設けられていたが、現在は正式な手続きを行っていないと法律違反と見なされるため注意が必要である。

2017年6月に「第一種再生医療等提供計画を提出せず、他人の臍帯血を用いた第一種再生医療等を提供していた」として、厚生労働省より再生医療等安全性確保法に基づく緊急命令が出され、2017年8月には法律施行後初の逮捕者が出た。本件では、経営破綻した臍帯血バンクから流出した臍帯血を、無届けでがん治療やアンチエイジング目的で用いたとして医師や臍帯血販売業者が逮捕された。このような事件がある一方で、学会などに所属していない医療機関に再生医療等安全性確保法の内容が周知されているのかとの指摘もあり、2017年9月には厚生労働省から法律に基づく手続きの周知徹底についての発表が行われた。

再生医療等提供計画と機関		
分類	提供機関	名称
第2種研究	新潟大学医学部総合病院	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究第II相臨床試験
第2種研究	名古屋大学医学部附属病院	骨髄由来間葉系細胞と多血小板血漿を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療
第2種研究	大阪大学歯学部附属病院	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法
第2種研究	国立大学法人長崎大学病院	非培養自己脂肪細胞組織由来幹細胞を用いた歯槽骨再生(増生)療法の検討
第2種治療	医療法人社団木津歯科オーラル&マキシロフェイシャルケアクリニック横浜	歯科治療における脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いた顎骨・粘膜再生
第2種治療	新潟大学医学部総合病院	培養自家骨膜細胞を用いた歯槽・顎骨再生
第3種研究	名古屋市立大学病院	下顎埋伏歯抜去後の術後疼痛に対するPlatelet Rich Fibrin(PRF)による鎮痛効果の検討
第3種研究	岡山大学病院	即時自己完結型バイオリジェネレーション法による歯周組織再生

図4 歯科に関わる再生医療等提供計画と機関一覧 (2017年11月30日時点)

明確な基準は設けられていないが、既存技術を用いた計画は治療、臨床研究が必要な計画は研究として扱われる厚生労働省ホームページを加工して作成
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000186471.html>)

再生医療は、これまで治癒が望めなかった障害や難病を克服する医療として国民の間でも大きな期待を集めている。だからこそ適正なルールに基づいた研究、医療が提供される必要があり、再生医療等安全性確保法と薬事法改正法の2つの法律を軸として、多くの再生医療製品がより早く実用化され、再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようになることが期待される。

Ⅲ. 歯科における再生医療

前述のとおり2006年にヒト幹細胞指針が施行されたが、それ以前から既に各大学の倫理委員会の承認の下、名古屋大学の上田ら²⁾や広島大学の栗原ら³⁾はヒト幹細胞を用いた臨床研究を行ってきた。ヒト幹細胞指針は再生医療等安全性確保法の施行に伴い2014年11月21日に廃止されたが、その間(2014年11月8日時点)承認された臨床研究は108件あり、その中で歯科に関する研究は11件あった。11件中7件が骨再生に関する研究であり、その他に歯周組織再生研究が2件、歯髄再生研究が2件行われてきた。幹細胞の由来は骨髄4件、歯根膜1件、脂肪1件、骨膜2件、歯髄3件と多様であった。ヒト幹細胞指針への適合性が承認された歯科に係わる臨床研究の中で、2017年12月1日時点で名古屋大学医学部附属病院にて「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」が先進医療Bとして実施されている。

骨補填材のみ	異種骨 他家骨 α-TCP (alpha tricalcium phosphate) β-TCP (beta tricalcium phosphate) HAP (hydroxyapatite)
骨補填材と成長因子 (次世代の再生材料)	GEM21S®: β-TCP + PDGF (Platelet-Derived Growth Factor: 血小板由来成長因子) Infuse®: コラーゲンスポンジ + BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein 2: 骨形成因子2)
骨補填材と細胞 (将来の再生医療)	骨補填材と間葉系細胞を移植する先進医療Bや 図4にある第2種研究あるいは第2種治療

図5 骨補填材, 再生用の材料と再生医療との関係

2014年11月25日に施行された再生医療等安全性確保法のもと、再生医療等の研究あるいは治療に関する提供計画の中で、2017年11月30日時点で歯科に係わる再生医療を図4に示す(第3種再生医療の「治療」に関する提供計画は1,000件以上にのぼり、CGF/PRF等の血液濃縮液を用いたものであるため除外する)。新潟大学、名古屋大学、大阪大学ではヒト幹細胞指針時代から引き続き「研究」が行われており、新潟大学の「培養自家骨膜細胞を用いた歯槽・顎骨再生」は第2種再生医療等の「治療」として提供されている。一方で、第2種研究として長崎大学、第2種治療として一般開業医、第3種研究として名古屋市立大学と岡山大学の計4件の再生医療等提供計画が新たに届出されている。いずれも顎骨・歯槽骨あるいは歯周組織再生がターゲットになっている。

本邦では以前からハイドロキシアパタイトやβ-TCPなどの骨補填材を用いた骨造成方法が検討されていたが、骨補填材だけを使っても期待されていた程の骨は造成できないことが分かり、骨誘導因子を組み合わせた研究が盛んに行われるようになった。幹細胞を用いた再生医療ではないが、2016年に発売された歯周組織再生剤リグロス®の承認は記憶に新しい。リグロス®は成長因子であるbFGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)を有効成分としているが、海外では成長因子と骨補填材を組み合わせたGEM21S®やInfuse®といった製品も販売されている。これらの成長因子を組み合わせた材料を次世代の再生材料とするならば、図5に示したような、骨補填材と細胞を組み合わせた治療が将来の再生医療といえる。

IV. 補綴領域で目指す再生医療の課題と展望

安全な再生医療の迅速かつ円滑な実用化に向けて再

自己幹細胞移植	他家幹細胞移植
<ul style="list-style-type: none"> 免疫能による拒絶反応の可能性が極めて低い 細胞培養期間が長くかかり、多額の費用がかかる 必要な際に細胞をすぐに準備できない可能性がある 患者ごとに細胞の性質にバラつきがあり、治療効果に影響を与える可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> MSCでは免疫抑制能が報告されているが、他の細胞では拒絶反応の可能性はある 細胞培養期間が短縮でき、比較的費用が削減できる ストックを用いることで効率的に細胞の準備ができる 高品質の細胞を多くの患者に用いることができる

図6 自己幹細胞と他家幹細胞移植の比較

生医療等安全性確保法が制定されたことは述べてきたが、再生医療を広く国民に普及させるためには依然として多くの課題が残されている。世界初のiPS細胞移植の際には、自己のiPS細胞樹立から安全性試験や品質確認を経て移植を行うまでに1年近くの期間が必要であり、数千万円の費用がかかったとされる。費用対効果を考えなければせっかく開発した治療法も一般の患者に提供されることは難しく、その傾向は死に直結しないような疾患の治療においてはなおさらであろう。

再生医療等安全性確保法のもと、細胞の加工を行う場合は届出を行って基準を満たした細胞培養加工施設への細胞培養の外部委託が可能となる、自動細胞培養装置の開発・改良により人件費を削減できる、自己ではなく他人の幹細胞を移植することで細胞培養期間を短縮できる、といった点からコスト削減については今後解決が期待される。また、他人の幹細胞を用いることによって細胞供給源の課題も解決が期待できる。一般的に臓器や細胞の移植では免疫能による拒絶反応が大きな課題であるが、MSCは免疫抑制能を持つとされており、本シリーズ第3回の著者である秋山らはこの原理を報告した⁴⁾。MSCは低免疫原性であり、T細胞の活性化レベルを低下させ免疫抑制作用を持つとされる。これらの性質を利用した「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(急性GVHD)」を適応症とする再生医療等製品テムセル®が2015年に販売された。テムセル®は他人から採取した骨髄から分離・培養したMSCを静脈内に投与し、その細胞自体が有する能力を利用して疾患を治療することを目的とする。自己幹細胞と他家幹細胞移植の比較を図6に示すが、今後は再生対象や治療方法によっては他人の幹細胞を移植する方法も有用となるかもしれない。

多くの成長因子が骨形成に促進的に作用すること

は広く知られているが、著者らは特定の成長因子がMSCの遊走能にも影響を及ぼすことを報告した⁵⁾。細胞そのものを移植するのではなく、細胞が分泌する成長因子を局所に用いることで体内にある幹細胞を誘導して骨再生を目指す研究では、「自己幹細胞培養上清由来成長因子による骨再生医療の安全性検討」として名古屋大学で臨床研究が行われている⁶⁾。あるいは特定の因子を投与することで、その近くあるいは骨髄中の幹細胞を集積させ、難治性の疾患を治療しようとする方法も研究されている⁷⁾。

細胞の培養には血清の添加が一般的であるが、再生医療の安全性確保の観点から動物由来血清の使用は非常に困難である。自己血清を用いれば安全性は確保されるものの、患者から多量の採血が必要であり、健全な成人であればよいが老人や若年者にとっては大きな侵襲となる。さらに、血清中には未知の成分を含む数多くのタンパク質が存在するため、使用する血清のロット毎に細胞に与える影響が異なり、移植しようとする細胞の品質管理が困難となる。上記の課題を克服するため、安全性の確保や移植細胞の品質の均質化を目的とした無血清培地の開発が広く行われ、近年では異種由来成分を含まない製品が多数販売されており、著者らもそれらの培地を用いた骨再生に向けた研究を報告した⁸⁾。

歯科領域での再生医療というと、歯槽骨を含めた歯周組織再生、あるいは外科的な骨造成が主流であった。われわれ補綴を専門とする歯科医師にとっても、日常臨床において高度に吸収した顎堤に直面した際に「もう少し顎堤があれば義歯も安定するだろうし、インプラントを埋入することも可能になるのに」と考えることは多々ある。日本補綴歯科学会においても再生医療に関する基礎的研究は以前から活発に行われており、近年は学術大会において再生医療に関するシンポジウムが行われている。各大学において数多くの再生医療にまつわる研究が行われている中で、補綴発の再生医療の実現が待たれる。補綴領域で目指す再生医療となると、近い目標としては先にも述べた「高度に委縮した顎骨の再生」であろうし、究極の補綴治療としては「歯の再生」が考えられる。

近年、骨補填材を含めた顎骨再生のための新規材料の開発や新たな骨再生手法の開発によって、歯科領域における骨再生医療は目覚ましい発展を遂げているが、それでもなお骨再生に用いられる最も予知性の高い移植材は自家骨であるとされる。しかし、自家骨移植は採骨時の負担が大きい、採取量に制限がある、知覚麻痺などの後遺症の可能性がある等の欠点があるた

め患者に敬遠されがちであり、より低侵襲で広範囲の骨欠損に対応できる新たな治療法の実現が望まれている。小規模な顎骨の再生であれば、骨補填材単独あるいは成長因子との組合せで実現可能であるが、広範囲の再生には細胞治療が有力な手法となる。 α -リン酸三カルシウム紛体と3Dプリンターを用いて骨欠損・骨変形部位に合わせて作製されるカスタムメイド人工骨CT-Bone(東京大学)は、非荷重部位に顎顔面陥凹変形を有する患者に対する臨床研究、治験において良好な成績であったと報告された⁹⁾。一方で、強度に限界があるため荷重部位や骨離断部への移植は不可能であったともされた。幹細胞を用いた骨再生に関する研究は歴史が古く数多くの臨床研究が行われており、近年ではKaiglerらは腸骨骨髄MSC移植が自家骨を用いたGBRと比較して有意に骨形成を促進すると報告した¹⁰⁾。また、歯髄や歯根膜をはじめとする口腔内の多くの組織は幹細胞のソースとして注目を集めており、それらを用いた顎骨再生に関する研究をまとめた報告もある¹¹⁾。

顎骨再生を目指すうえで、再生した骨の性質、具体的には緻密骨と海綿骨という構造、血管や神経の骨内への進入、母床骨との連続性などを考慮する必要がある。骨形成と血管形成に相互作用があることは古くから知られているが、正常な骨の形成には感覚神経が必要であるとの報告もあり¹²⁾、血管や神経の再生あるいは伸展を促進することで、レシピエント部位と類似した構造を持つ骨の再生が可能になると考えられる。

さらには器官原基法を用いて再生した歯胚を成体マウス臼歯欠損モデルに移植し、再生歯胚が顎骨内で正常に発生・萌出し、対合歯と咬合することで萌出が停止することを報告した¹³⁾。この再生歯のエナメル質および象牙質は成体マウスの正常歯と同等の硬度を有しており、長く困難とされていた歯の再生研究のブレイクスルーとなった。大島らは歯だけでなく歯周組織を有する再生歯ユニットを作製することで、広範囲におよぶ水平的、垂直的な骨欠損部位にも歯を再生させることが可能であると報告した¹⁴⁾。さらに大野らはヒトへの応用を目的として大型動物(ビーグル犬)においても構造的・機能的に完全な歯の再生に成功したと報告した¹⁵⁾。これらの報告はマウスあるいはビーグル犬の胎児歯胚細胞を用いており、ヒトに応用する際には細胞の入手法が課題であったが、iPS細胞を用いることでこの課題を解決できるのではないかと期待されている。

V. まとめ

今回、まず第 1 回として、再生医学研究を再生医療として行うために遵守しなければならない法律と、歯科においてこれまで行われてきた再生医療について解説し、それらを踏まえて今後補綴領域で目指す再生医療の課題と展望について述べた。本シリーズの第 2 回では東北大学の新部先生、江草先生に「補綴歯科治療に応用可能な幹細胞源」、第 3 回では岡山大学の秋山先生、窪木先生に「再生医療と免疫 ～組織再生と幹細胞～」、第 4 回では新潟大学の加来先生、長澤先生、魚島先生に「骨・歯根膜の再生と力ー補綴的意義を探るー」を解説していただく予定である。

文 献

- 1) Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260: 920-926.
- 2) Ueda M, Yamada Y, Ozawa R, Okazaki Y. Clinical case reports of injectable tissue-engineered bone for alveolar augmentation with simultaneous implant placement. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25: 129-137.
- 3) Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol* 2004; 75: 1281-1287.
- 4) Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell stem cell* 2012; 10: 544-555.
- 5) Ozaki Y, Nishimura M, Sekiya K, Suehiro F, Kanawa M, Nikawa H et al. Comprehensive analysis of chemotactic factors for bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 119-129.
- 6) Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng Part A* 2012; 18: 1479-1489.
- 7) Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFRalpha(+) mesenchymal cells from bone marrow. *Sci Rep* 2015; 5: 11008.
- 8) Suehiro F, Ishii M, Asahina I, Murata H, Nishimura M. Low-serum culture with novel medium promotes maxillary/mandibular bone marrow stromal cell proliferation and osteogenic differentiation ability. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 2709-2719.
- 9) Saijo H, Chung UI, Igawa K, Mori Y, Chikazu D, Iino M et al. Clinical application of artificial bone in the maxillofacial region. *J Artif Organs* 2008; 11: 171-176.
- 10) Kaigler D, Pagni G, Park CH, Braun TM, Holman LA, Yi E et al. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. *Cell Transplant* 2013; 22: 767-777.
- 11) Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res* 2012; 56: 229-248.
- 12) Fukuda T, Takeda S, Xu R, Ochi H, Sunamura S, Sato T et al. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature* 2013; 497: 490-493.
- 13) Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T et al. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13475-13480.
- 14) Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki H et al. Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS one*. 2011; 6: e21531.
- 15) Ono M, Oshima M, Ogawa M, Sonoyama W, Hara ES, Oida Y et al. Practical whole-tooth restoration utilizing autologous bioengineered tooth germ transplantation in a postnatal canine model. *Sci Rep* 2017; 7: 44522.

著者連絡先：末廣 史雄

〒 890-8544 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顎顔面機能再建学講座口腔顎顔面補綴学分野
 Tel: 099-275-6222
 Fax: 099-275-6228
 E-mail: fsuehiro@dent.kagoshima-u.ac.jp