



未来を拓く歯槽骨の再生に向けて

大阪歯科大学口腔インプラント科

専任教授 馬場 俊輔

1. はじめに

再生医療は1980年代のティッシュエンジニアリングの概念から始まった¹⁾。この概念は生きた細胞、細胞の足場、増殖因子といった3つの主要要素を用いて組織再生を図るもので、最終的には細胞による理想的な再生を目指すものである。細胞として多分化能を有する種々の幹細胞に着目し、組織、特に骨や皮膚から試行された²⁾が、日本における最初の再生医療製品として2007年に自家培養皮膚が薬事承認されるまで実に25年以上の歳月を経たことになる。その後、2012年には自家培養軟骨が薬事承認されたが、日本における承認された再生医療製品はたった二つに過ぎない。これには、当局における申請承認過程の問題や申請者側の添付データ不足等さまざまな理由が考えられる。このような再生医療の現状に突如として出現したのがiPS細胞である³⁾。行政も一気呵成に日本発の再生医療として大規模な補助金によってその成果を確実なものにしようと意気込んでいるのが現状である。それに呼応して再生医療のドライブを加速させるために再生医療安全性確保法案が議員立法として提出（残念ながら審議未了で廃案にされる可能性が濃厚と政府・与党が判断し次期国会に先送りされた）されるに至っている。このような再生医療を取り巻く背景のなかで歯槽骨の再生の現状について本稿では触れてみたい。

2. 骨再生医療の現状

細胞の足場、増殖因子として、各種生理活性物質の集合体とされる多血小板血漿を使用した注入

型培養骨を用いて上顎歯槽骨萎縮症患者を対象とした注入型培養骨の移植による骨組織の再生治療の臨床試験が行われている⁴⁾。骨髄由来間葉系幹細胞と多血小板血漿による注入型培養骨は、その培養過程で染色体の性状に変化は無く遺伝的性状変化は認められず、また移植細胞のマイコプラズマ汚染も確認されないことから安全性に関する評価が確認されている。また、この培養骨は移植後の負担も少なく、上顎骨においては3～6ヶ月の期間に骨再生能を有することが臨床的に観察され、有効性も確認されている。これまで骨欠損部に骨を再生させるには必要な骨のボリュームによって標準治療そのものも多岐にわたっている。すなわち比較的少量の骨を必要とする場合は、下顎骨から部分的に骨を移植できるが、大きなボリュームとなると、上下顎では対応できず前腸骨陵から海綿骨を移植する必要があるが、これだと侵襲が大きく、術後に歩行障害を伴うことから、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。一方で細胞に依存しない再生材料の開発も進捗し移植材料、骨再生材料、あるいは骨補填材という分類で利用されつつある（表1, 2）。

表1 天然由来の移植材料

	原材料	吸収性	医薬品 医療機器	薬事承認	FDA承認 (USA)
成長因子	rhPDGF-BB	○	医薬品	×	GEM21® (Osteohealth)
	rh-BMP2	○	医薬品	×	Infuse® (Medtronic)
細胞	MSC (骨芽細胞)	○	医薬品 機器	×	Osteoceil® (Acel)
他家骨	ヒト脱脂凍結乾燥骨 (DFDBA)	○	機器	×	OraGraft® (Lifenet)
	ヒト非脱脂凍結乾燥骨 (FDBA)	○	機器	×	OraGraft® (Lifenet)
	ヒトマ線照射骨	○	機器	×	Puros® (Zimmer)
異種骨	天然HA(ウシ骨)	×	機器	○ ○ ○	Endobon® (Biomet 3i) Bio-Oss® (Geistlich) Bio-Oss® (Geistlich)

表2 人工合成由来の移植材料

	原材料	吸収性	医薬品 医療機器	薬事承認	FDA承認 (USA)
骨補 填材	合成HA	×	機器	アパセラム® ボーンタイト® (京セラ) ネオボーン® (MMT)	○ ○ ○ ○ Straumann Bone Ceramic® (Straumann)
	リン酸三カルシウム (β -TCP)	○	機器	セラフォーム® (セラタイト) (日本特殊陶業) オスフェリオン® (オリンパス)	○ ○ ○ ○ Osteon Sinus® (Genoss)

3. 生体吸収性材料の利用

細胞が歯周組織内で生育できる環境を整備する必要性を考慮すると、既存にない新しい材料の考案が望まれる。さらに、間葉系幹細胞は接着性細胞であることから居心地のよい環境整備のための足場が必要となる。

足場に必要とされる機能は、1) 剛性・強度、2) 組織再生に伴う生体内での分解吸収、3) 細胞接着性、4) 細胞増殖因子、5) 血管の侵入スペースや酸素と栄養分の補給、6) 再生する組織の形態の決定、7) 外部からの結合組織侵入の阻止と多岐にわたる。正しい組織再生を可能とするための足場の形態は3次元の空孔構造が基本であり、加えて骨の最も重要な機能は荷重の支持であることから力学的要素も必要となる(図1)。

天然コラーゲンのように既に接着性細胞の接着能が明らかになっている足場の利用が現時点では優位と言えるが、今後歯周組織の再生を必要とする欠損の状態に応じて足場を選択する必要があるであろう。その意味でも化学合成コラーゲンのような新規性材料の生体内での挙動を明らかにしていくことは重要と言える。生体吸収(生分解)性樹脂からなる複合材料を用いて、骨再生用

図1 足場として必要な機能

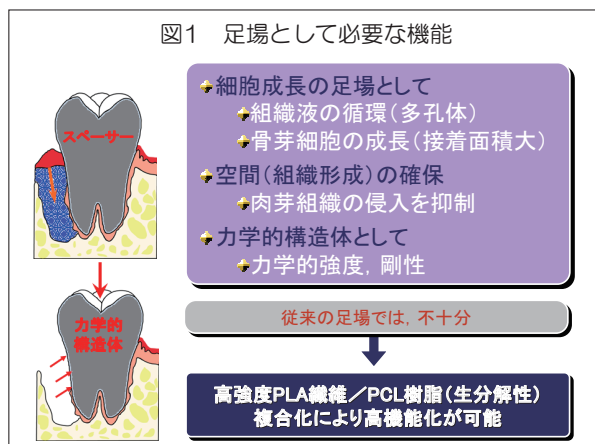


図2 足場(かご型スカフォールド)の特性

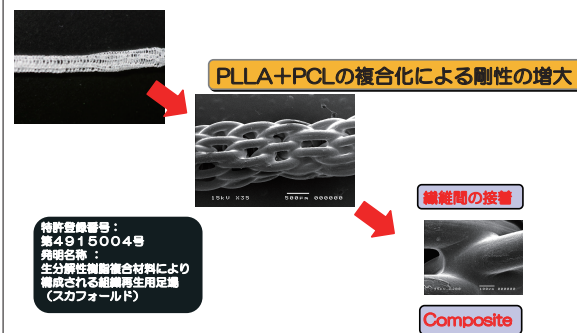
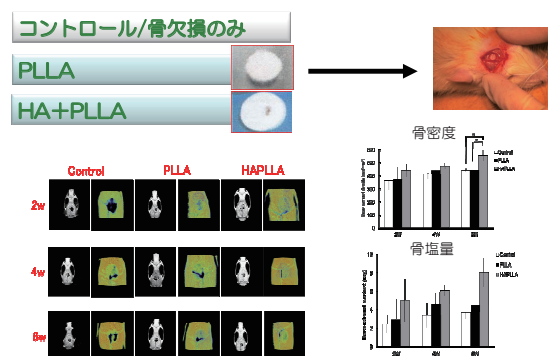


図3 アパタイトコーティングしたポリL乳酸の骨再生能評価



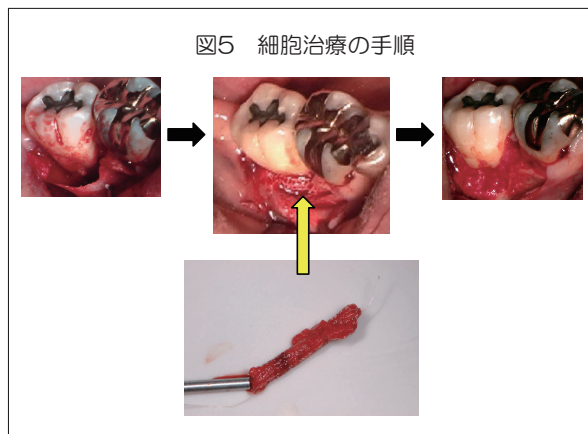
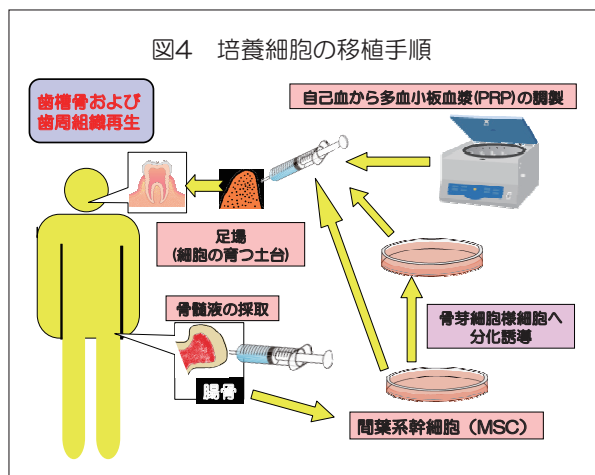
の高機能な足場も開発されつつあり、材料としてコラーゲン、ポリ乳酸、ポリグルコール酸、リン酸カルシウム系と多岐にわたるが、複合化技術・力学特性評価・製造工程のGMP化・有効性評価(細胞in vitro実験)・安全性試験・有効性評価(動物in vivo実験)を確認できていることが必須条件となる⁵⁾(図2)。この生体吸収性足場のなかで、ポリ乳酸(PLLA)にハイドロキシアパタイト(HAP)をレーザーアブレーション(PLD)法でコーティングした材料で骨再生能を評価したところHAPをコーティングした材料(HAPPLA)が優位に骨再生した⁶⁾(図3)。この結果から、吸収性足場としての機能と骨再生材料としての機能を併せて具備している材料の有効性が確認できたことになり、今後の進捗が期待されるであろう。

4. 歯周病への細胞応用

歯周組織の病態は歯肉病変(プラーク性歯肉炎、非プラーク性歯肉病変、歯肉増殖)、歯周炎(慢性歯周炎、侵襲性歯周炎、遺伝疾患による歯周炎)、

壊死性歯周疾患（壊死性潰瘍性歯肉炎、壊死性潰瘍性歯周炎）、歯周組織膿瘍（歯肉膿瘍、歯周膿瘍）、歯周一歯肉病変、歯肉退縮、咬合性外傷に分類される⁷⁾。歯周病の原因はそもそも口腔内のプラーク内の細菌の存在によって生じる炎症性疾患である。しかしながら、原因は細菌⁸⁾やバイオフィルム^{9,10)}の存在だけではなく、局所や全身などの環境因子^{11,12)}、咬合因子¹³⁾が関与しあって発症するため、その病態も一元的なものではない。

歯周炎の中で最も多い疾患である成人性歯周炎は1～4壁性に至る症型に分類されるが、これらのうち1～3壁性骨欠損については細胞治療の適応となる。この選択根拠は、既存の治療法であるGTR（組織再生誘導：Guided Tissue Regeneration）法¹⁴⁾とエムドゲイン法¹⁵⁾では、3壁性骨欠損を主たる対象疾患としているため、細胞治療による歯周組織再生の治療効果は、さらに重篤な病態への適応を期待したいところである。咀嚼においては、天然歯に代表される強固な骨支持を有した咀嚼と、義歯に代表される粘膜支持の咀嚼では、その支持能力の違いが咀嚼能率の違いとなって表れてくるので、その意味から天然歯を保存するために骨造成を必要とする症例は増加している。また、大きな骨欠損に対してハイドロキシアパタイトなどが骨補填剤として使用されているが、これらは焼結の程度によっては骨置換能があるものの、基本的には骨再生能を有していないため、生体内で骨として能動的に再生することはなく、骨再生を促す能力（静的な骨再生能）を備えたものと言える。これに対し、細胞を用いた歯槽骨を利用した再生医療は、失われた自家骨の再生が可能となるため、治療上の有用性が



極めて高い。そこで登場したのが、天然歯の支持能力を高め、補強する目的で、細胞を用いた歯周病患者の骨欠損に対する骨再生である。また、生体吸収能を有する足場と移植細胞を混合させる技術を利用することによって、移植細胞の移動と欠損部への歯肉組織の早期進入を防ぐ新たな治療方法の開発へつなげることが可能となる。この歯周組織再生治療は、歯周病（成人性歯周炎）患者を対象としたex-vivoで培養した自家骨髄由来の培養を含む混合物（以下、歯周注入ゲル）および足場の移植による歯周組織の再生治療をおこなうものである（図4）。具体的には、自己の骨髄液を腸骨より採取して分離した骨髄由来間葉系幹細胞（MSC：Mesenchymal Stem Cell）を約1カ月間培養した培養間葉系幹細胞及び分化誘導させ生じた培養骨芽細胞様細胞を、多血小板血漿、トリロンビン、塩化カルシウムに混合した歯周注入ゲルと足場を治療当日に用意しておく。治療当日は、感染した歯周組織の剥離搔把後、歯周注入ゲルを足場に注入し、歯槽骨欠損部に適合するよう適切な大きさを調整して足場ごと挿入して歯周組織の再生するものである（図5）。この基盤技術を実現化するためには、安全性と有用性の面から、検証しなければならない課題もあったが、培養間葉系幹細胞の安全性についてはテロメア長の短縮が確認¹⁶⁾されており、また、培養骨芽細胞様細胞への誘導前後に関する核の異型性の問題はクリアになった。そして、有用性については動物実験にてその骨強度から有用性は確認されている²⁾。今後の再生医療の具現化までに安全性・有効性について徹底的に検証されることであろう。

5. 天然コラーゲンの再生材料としての有用性

天然コラーゲンの臨床応用としてのGTR法は、創傷治癒に関わる組織の性質を用いた治療である。具体的には歯周組織の上皮組織、結合組織を遮断する膜を使用し、コラーゲンのように生体吸収性素材を用いた膜も多く用いられている¹⁷⁾。代表的な日本製品にジーシーメンブレン（G C社）や、コーケンティッシュガイド（Koken社）が知られており、これらの製品は、生体吸収性に優れた天然コラーゲンを主成分とした吸収性GTR膜である。

もう1つの代表的な臨床応用に抜歯創用保護材テルプラグ（オリンパステルモバイオマテリアル社）がある。この製品は歯槽頂部まで血餅が保持できることを期待して開発されたものである。同じ組成の線維化アテロコラーゲンと熱変性アテロコラーゲンを混合し、熱処理による架橋を導入し、砲弾型に成型したスポンジ状の材料を抜歯創に挿入することによって、材料が歯槽頂部まで満たされていることにより抜歯窩内への組織陥入を防止し、創面を保護することを可能にした。さらに、材料そのものが足場となることによって線維芽細胞や毛細血管が侵入することでより肉芽形成を促進し、異物性がないことから自然な骨治癒を妨げないことが利点となっている¹⁸⁾。

6. 化学合成コラーゲンをを用いた骨再生

天然コラーゲンの短所を克服するため、谷原はプロリン(P)-ヒドロキシプロリン(H)-グリシン

(G)の共重合体により構成されるコラーゲン様ポリペプチドPoly (PHG) (図6) を合成した。得られたPoly (PHG) 分子量が10万以上で三重らせん構造を示し、80℃の温度でも安定なことも明らかとなっている。すでに短期皮下埋植試験や細胞毒性試験などすべての安全性試験をクリアしており臨床応用が待たれる¹⁹⁾。そこで我々はこのPoly (PHG) を足場材料として骨再生の基礎的研究を行ったので紹介する。

1) αリン酸三カルシウムとの組み合わせ

α-TCPとβ-TCPとは化学式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ は同じであるが、結晶構造(相)が違う。この結晶構造の違いが骨内での溶解性に差を生じさせる。また結晶構造の違いは焼成温度と焼成条件によって決定され、β-TCPは低温型で、α-TCPは高温型²⁰⁾であり、TCP粒子は骨伝導性を高めるためポーラス構造の可能である²¹⁾ (図7)。化学合成コラーゲンPoly (PHG) とα-TCP粒子の複合材料の研究では、ミニブタの頭蓋骨欠損モデルを用いて骨再生能の評価を行っている。縮重合によって合成された0.5%Poly (PHG) 水溶液を凍結乾燥したスポンジと、平均粒径580.8μm、136.2μmの2種類のα-TCP粒子を使用し、さらにその2種類の粒子を重量比50:50で混合した。動物にはメスのクラウン系ミニブタを使用し、その頭頂骨にクリティカルサイズの骨欠損を形成した後、平均粒径580.8μmとPoly (PHG) の混合物、平均粒径136.2μmとPoly (PHG) の混合物、2種類の粒子とPoly (PHG) の混合物の3群を実験群とし、Poly (PHG) のみを対照群とし、ミニブタ頭頂骨へ移植した。8週で頭蓋骨を

図6 化学合成コラーゲン (合成ポリペプチド) Poly(Pro-Hyp-Gly)分子の基本特性

Proline, Glycine, Hydroxyproline (PHG)

三重らせん構造

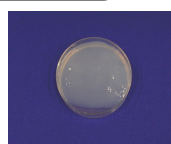
- ① 熱安定性に優れている
- ② 品質が安定している
- ③ 病原体混入の恐れが無い
- ④ 天然と比較して血小板吸着能が高い



film



sponge



gel

図7 Tricalcium phosphate (TCP)の特性

1100℃ 焼結

Low temperature form
β-TCP

1400℃ 焼結

High temperature form
α-TCP

気孔率: 75-85%
主な気孔径: 0.1-10 μm,
10-50 μm,
200-300 μm

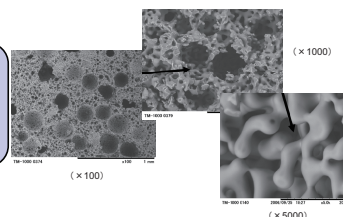
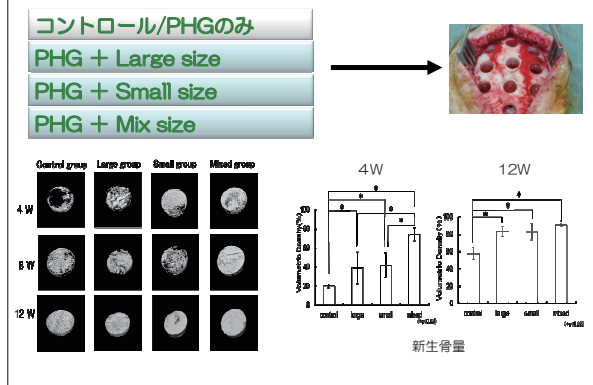


図8 化学合成コラーゲンと異なるサイズの α -TCP複合体の骨再生能評価

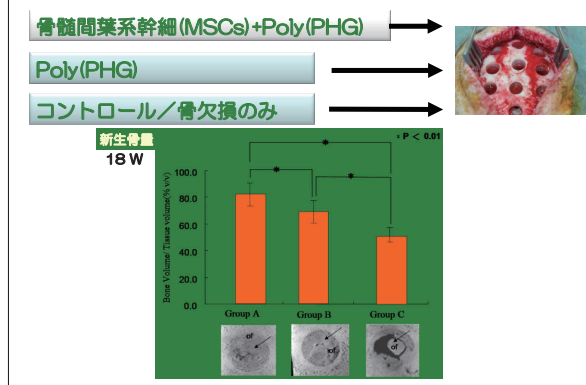


摘出しマイクロCTによる新生骨を評価した結果、Poly (PHG) のみでも骨再生は起こるが、2種類の粒子とPoly (PHG) の混合物で骨再生能が高く、また病理組織学的評価から大きいサイズの α -TCP粒子は残存するがPoly (PHG) は完全に吸収し、新生骨が形成されていることが確認できた²²⁾ (図8)。再生部位は頭蓋骨と顎骨では異なるが、ブタの骨再生能はヒトと近いことが知られており、化学合成コラーゲンであるPoly (PHG) と α -TCPを組み合わせた試みは歯槽骨再生に有用であると考えられる。さらに、本実験では埋入直前にスポンジを生理食塩水にてゲル化し α -TCP粒子と混合している。粒子のみでは操作性が悪く、移植困難な症例においても本法は有効であると考えられる。

2) 骨髄間葉系幹細胞 (MSC) との組み合わせ

骨髄組織中に骨芽細胞の前駆細胞が存在し、この細胞が骨芽細胞に分化して骨を形成することが知られている²³⁾。骨髄間葉系幹細胞 (MSC) はES細胞のように倫理的な問題がなく、iPS細胞のように腫瘍化の心配も少ない。また、細胞を得ることが容易であることが最大の利点である。我々は、ミニブタの腸骨から骨髄組織を骨髄芯によって取り出し、フラスコで培養することによってMSCを培養した。7日間、デキサメタゾンを含む骨芽細胞分化培地で培養し、アルカリフォスファターゼ活性が上昇した。骨髄組織を採取したミニブタのクリティカルサイズの頭蓋骨の骨欠損に対して分化した700万個の細胞をPoly (PHG) 水溶液と混合して移植した。18週後に頭蓋骨を摘出しマイクロCTならびに病理組織学的に評価

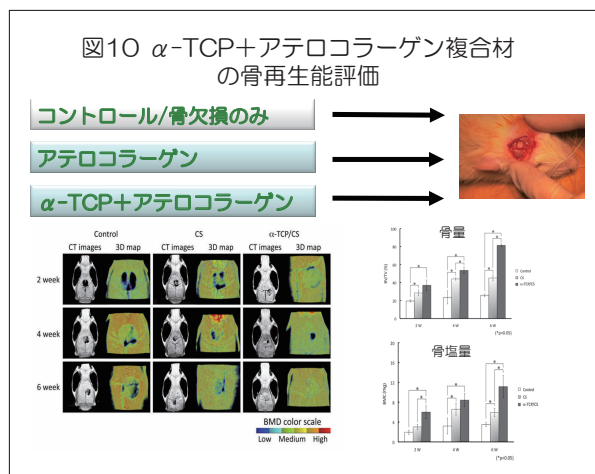
図9 骨髄間葉系幹細胞+人工コラーゲンの骨再生能評価



したところ、対照群であるPoly (PHG) のみの群に比較して有意に骨体積率が大きく、病理組織学的にもPoly (PHG) の吸収と旺盛な新生骨の骨形成が認められた (図9)²⁴⁾。本研究から、Poly (PHG) と自己のMSCを利用した骨再生の有用性が確認された。しかし、一般の臨床医が行うには細胞培養の技術、設備、コスト、そして安全性など、多くのハードルが立ちはだかる。これまでわが国ではすぐれた骨伝導能を持つ骨再生材料が開発されてきたが、今後は骨誘導型のバイオアクティブな骨再生材料が開発され、早期に承認されることが望まれる。

7. 複合化材料の有用性

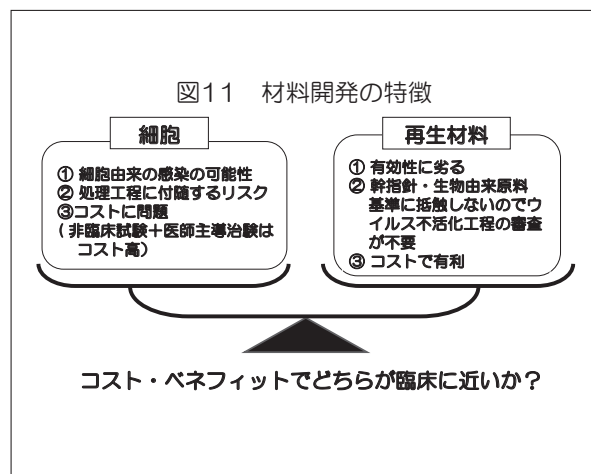
骨再生治療に対して生体適合性や骨形成能の観点から自家骨移植が優れているものの、手術侵襲や利用できる骨量の制限などの問題²⁵⁾ から回避するために自家骨に替わってアパタイトを用いた骨再生療法が試みられている。そのアパタイトの種類の1つでもあるリン酸三カルシウム (TCP) は、骨親和性と骨伝導性に優れ、生体内で自家骨に置換するため、整形外科領域で多く臨床応用されている²⁶⁾。現在、整形外科で利用されているTCPは顆粒タイプであり、顆粒ではスペースメイキング材としての三次元構造を付与することは困難であり、操作性にも問題があるため、我々は三次元構造と操作性を付与するためバインダーとしてアテロコラーゲンをを用いて複合体化を試みしてきた。アテロコラーゲン単体ではスポンジの強度が不足しているため、骨再生材料として用いることが困難であったが、複合化することで新たな



骨再生材料として期待できることが確認された。この複合化研究の内容は、気孔率80%、直径10 μ m、200 μ mの α -TCP粒子とアテロコラーゲン溶液を使用し、 α -TCP粒子とアテロコラーゲン溶液を混和した後、 -80°C 、24時間減圧凍結乾燥を行い、その後 140°C 、24時間真空熱架橋を行い複合体を作製し走査型電子顕微鏡（SEM）により内部構造の観察およびXRD回折を行った。実験動物として12週齢のSD系雄性ラットを使用し、その頭蓋骨に直径5mm深さ1mmの骨窩洞を形成し、 α -TCPとアテロコラーゲンの複合体（ α -TCP/CS群）、ならびにアテロコラーゲン単独（CS群）の2群を実験群、欠損のみの群を対照群とし頭蓋冠骨欠損部に移植し、移植後2週、4週、6週で頭蓋冠を摘出しマイクロCTと骨質計測システムによる三次元構造解析を行い、ヘマトキシリンエオジン染色による病理組織学的評価を行った。その結果、移植後4週後から複合体（ α -TCP/CS群）では新生骨が観察され、移植後6週では α -TCP/CS群の α -TCP顆粒は吸収され伝導性骨に置換し、既存骨と自然移行している様相が認められた²⁷⁾（図10）。このことから、今後とも複合化材料の開発に期待するところである。

8. 今後の展開

再生医療の具現化には、医師法に基づく医師の裁量下での医療行為と、もう一方で医療機器（自己由来の細胞利用も事業化となれば医療機器となる）として製品化する事業に大別される。前者の場合は、個々の医師のスキルに負うところが大き



いと言わざるをえないが初期の普及には非常に大きな推進力を備えた存在であろう。後者の場合、細胞・組織を用いた医療の有効性試験データを蓄積し、品質のばらつきを考慮して、自家細胞より調製した細胞として臨床応用するための細胞の安全性を十分に示し、さらに足場等の適切な規格の設定を行い、その妥当性を示す根拠を厚生労働省に提示しなければならない。自家組織・細胞由来の医療機器は、テーラーメイド製品の性格が強く、個体差があるために一律な製品規格の設定は容易ではなくハードルが高いといわざるを得ない。そのため、骨再生を目的として細胞治療を行う場合と、再生能を有する材料（再生材料）を用いる場合とで選択が別れるところであるが、それぞれの特徴を考慮した上で、そのコスト・ベネフィットも勘案して治療法の選択が求められるべきである（図11）。現状の規制では、自家組織・細胞由来の医薬品・医療機器の特性を考慮し、この再生医療に必要な細胞・材料の規格の最終決定の持ち越しが認められる方向に変化しつつあり、柔軟性が自家組織・細胞由来の医薬品・医療機器の事業化を加速させ、延いては再生医療の迅速な承認につながるものと思われる。何れにしても、この規制の変化は再生医療の普及に必要なルールであることに間違いはなく、ここで開発者に求められることは施術者と患者の双方に簡便で安全な治療法を確実にそして迅速に提供できるかにかかっているように思われる。

9. おわりに

歯槽骨の再生に寄与する細胞と材料について言及してきた。足場の方向性は細胞の接着能を利用可能にする足場として期待するところであり、再生材料の方向性は足場より高機能な生体吸収性材料に期待するところである。これらの足場や再生材料の開発の進捗は細胞治療の進化と同期していくことになるであろう。また、再生材料としての天然コラーゲンの役割は、コラーゲン材料単体ではまだまだ未知な材料であるといえる。一方で、化学合成コラーゲンの生体内における挙動は天然コラーゲンとは大きく異なっていることが明らかになってきた。このことは細胞接着能であるとか、血小板凝集能などに大きな相違が認められること

から理解できる。化学合成コラーゲンの利用目的として足場として有用であるのか、再生材料として有用であるのかは、今後の開発の進捗を待つ他はない。少なくとも現状での研究報告からは様々な生体材料の複合化によって再生材料としての進路がより有望であることが明らかになってくるであろう。このことは、さらなる有用性を探りながら新たな開発の進路を模索するためにも意味のある情報を提供することになると信じている。今後開発される再生材料が医療の現場でどのように活用されていくかは、生体材料としての新たな持ち味の発見によって適用方針の変更もあり得ることを理解しつつ、再生医療の具現化に役立つことを期待するものである。

文 献

- 1) Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993 May 14; 260: 920-926.
- 2) Yamada Y, Seong Boo J, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K-i, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2003; 31: 27-33.
- 3) Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-676.
- 4) Yamada Y., Nakamura S., Ito K., Uemura E., Hara K., Nagasaka T., Abe A., Baba S., Furuichi Y., Izumi Y., Klein OD., Wakabayashi T.: Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells, Stem cell 2013, 31: 572-580.
- 5) 北條正樹. 生分解性樹脂複合材料による骨再生用高機能スカフォールドの開発. JSTイノベーションプラザ京都育成研究最終報告書 2007.
- 6) Yasui K, Hashimoto Y, Baba S, Hontsu S, Matsumoto N. Evaluation of Bone Regeneration of Apatite Coating Poly-L-lactide Scaffold in Rat Calvarial Defects. Nano Biomedicine 2013, 4(2):133-142.
- 7) 特定非営利活動法人日本歯周病学会編. 歯周病専門用語集: 医歯薬出版; 2007.
- 8) Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. Annals of Periodontology 1999; 4: 54-63.
- 9) Hallmon WW. Occlusal trauma: effect and impact on the periodontium. Annals of Periodontology 1999; 4: 102-107.
- 10) Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Annals of periodontology 1999; 4: 7-17.
- 11) Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. Annual Reviews in Microbiology 1995; 49: 711-745.
- 12) Mombelli A, Lang N, Bürgin W, Gusberti F. Microbial changes associated with the development of puberty gingivitis. Journal of periodontal research 1990; 25: 331-338.
- 13) Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clinical microbiology reviews 2002; 15: 167-193.
- 14) Buser D, Brägger U, Lang N, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. Clinical Oral Implants Research 1990; 1: 22-32.
- 15) 奥田一博, 百瀬学, 宮崎朗, 村田雅史, 横山茂, 米澤由香里, 吉江弘正. EMDOGAIN の歯周骨内欠損に及ぼす臨床効果: 6 か月予後. Niigata Dent J 2000; 30: 15-22.
- 16) Banfi A, Bianchi G, Notaro R, Luzzatto L, Cancedda R, Quarto R. Replicative aging and gene expression in long-term cultures of human bone marrow stromal cells. Tissue engineering 2002; 8: 901-910.
- 17) 伊藤弘, 仲谷寛, 沼部幸博, 鴨井久一, 辰巳順一, 栗原徳善, 渡辺幸男, 池田克己. 歯周組織再生における生体内吸収性膜の応用. 日本歯周病学会会誌 1993; 35: 417-428.
- 18) 松井理佐子. 人工真皮テルダーミス・抜歯創用保護材テルブラグの開発. 日本再生歯科医学会誌 2008; 6: 9-20.
- 19) 谷原正夫. 化学合成コラーゲン. 東京都: シーエムシー出版; 2009.
- 20) 牧島亮男, 青木秀希. バイオセラミック. 東京: 技報堂; 1984.
- 21) 北村真, 大槻主税, 尾形信一, 上高原理暢, 谷原正夫, 宮崎敏樹. 細孔構造が制御された α 型リン酸三カルシウムセラミックス多孔体の合成 (<特集> セラミック材料). 材料 2004; 53: 594-598.
- 22) Sakai K, Hashimoto Y, Baba S, Nishiura A, Matsumoto N. Effects on bone regeneration when collagen model polypeptides are combined with various sizes of alpha-tricalcium phosphate particles. Dent Mater J 2011; 30: 913-922.
- 23) Friedenstein A, Chailakhyan R, Gerasimov U. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. Cell Proliferation 1987; 20: 263-272.
- 24) Kimura D, Baba S, Ueda M. Efficacy of bone regeneration with Poly (Pro-Hyp-Gly) synthetic polypeptide sponge as scaffold using bone marrow derived mesenchymal stem cells. J Oral Tissue Eng 2011; 8: 162-172.
- 25) Miyamoto Y, Ishikawa K, Takechi M, Toh T, Yuasa T, Nagayama M, Suzuki K. Basic properties of calcium phosphate cement containing atelocollagen in its liquid or powder phases. Biomaterials 1998; 19: 707-715.
- 26) 白山 暁, 高木泰孝, 山田泰士, 三崎智範, 影近謙治. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2005; 48, 915.
- 27) Arima Y, Uemura N, Hashimoto Y, Baba S, Matsumoto N. Evaluation of bone regeneration by porous alpha-tricalcium phosphate/atelocollagen sponge composite in rat calvarial defects. Orthodontic Waves 2013; 72(1)