

図2 FGF-2投与によりビーグル犬の根分岐部病変に誘導された歯槽骨再生
(→巻頭Color Gravure参照)

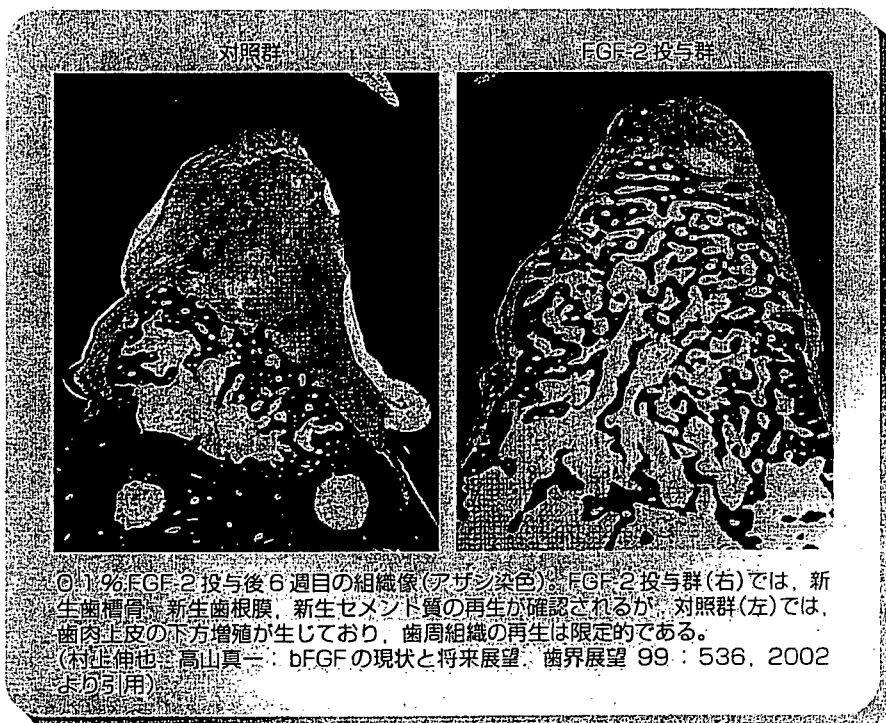


図3 FGF-2投与によりビーグル犬の根分岐部病変に誘導された歯周組織再生
(→巻頭Color Gravure参照)

異常な治癒形態を生じない、統計学的に有意な歯周組織再生が誘導されてくることを確認している。また、2001年より FGF-2 の歯周組織再生誘導効果ならびに安全性の検討を目的として、多施設参加の第Ⅱ相臨床治験(プラセボを含む用量反応同時対照による二重盲検試験)が行われた。その結果、ヒトの2壁性および3壁性歯槽骨欠損に対し、0.3% FGF-2含有ハイドロキシプロピルセルロース(HPC)製剤の局所投与がレントゲン写真上で統計学的に有意な歯槽骨新生を誘導し得ることが確認されている。また、同治験期間中には安全性上大きな問題になるような事例は認められなかったと報告されている。

FGF-2による歯周組織再生誘導のメカニズム

FGF-2による歯周組織再生誘導の機序を知る一助として、培養ヒト歯根膜由来細胞(HPDL)に対する FGF-2 の作用を、我々は詳細に検討している。その結果、FGF-2はHPDLの増殖を濃度依存的に促進し、さらに血清中の何らかの因子と協調することによりHPDLの増殖を相乗的に促進することを確認した⁶⁾。また、未成熟なHPDLのほうが FGF-2 に対するレセプターを数多く発現し、FGF-2に対して高い反応性を示すことも明らかにしている⁶⁾。

次に、ヒト歯根膜細胞からの細胞外基質産生に及ぼす FGF-2 の作用について検討を加えた。その結果、FGF-2は他のサイトカイン刺激に比し、特徴的

DDS 技術に期待するもの

組織・臓器の再生誘導を効率的に行うには、組織工学 (tissue engineering) というシグナル分子 (signaling molecule) の作用を至適条件で作用させることが必須であり、そのために Drug Delivery System (DDS) のコンセプトを導入することの意義が指摘されている。実際、今回紹介した動物実験においても、FGF-2の徐放が期待される架橋ゼラチンを用いている。しかしながら、どの濃度で、どの程度の期間 FGF-2を作用させることが、歯周組織再生誘導に関して最大の効果を生むのかに関しては、いまだ十分な検討はなされておらず、今後の検討課題の一つとして残されている。一方、FGF-2存在下においては歯根膜細胞の骨芽細胞・セメント芽細胞への分化が可逆的に抑制されることが知られている⁹⁾。したがって、しかるべき時期に FGF-2の活性が投与部位から消失することもまた、効果的な歯周組織再生誘導を考える上で重要な点となるであろう。一方、著明な骨誘導能を有する bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)の局所投与により歯周組織再生が促進されるが、その際、歯根と歯槽骨が部分的に骨性癒着 (ankylosis) する可能性があることが指摘されている。これを回避するためには、創傷治癒の早期に BMP-2が放出されないようにする、もしくは、FGF-2のような増殖因子が早期に作用した後、BMP-2のような

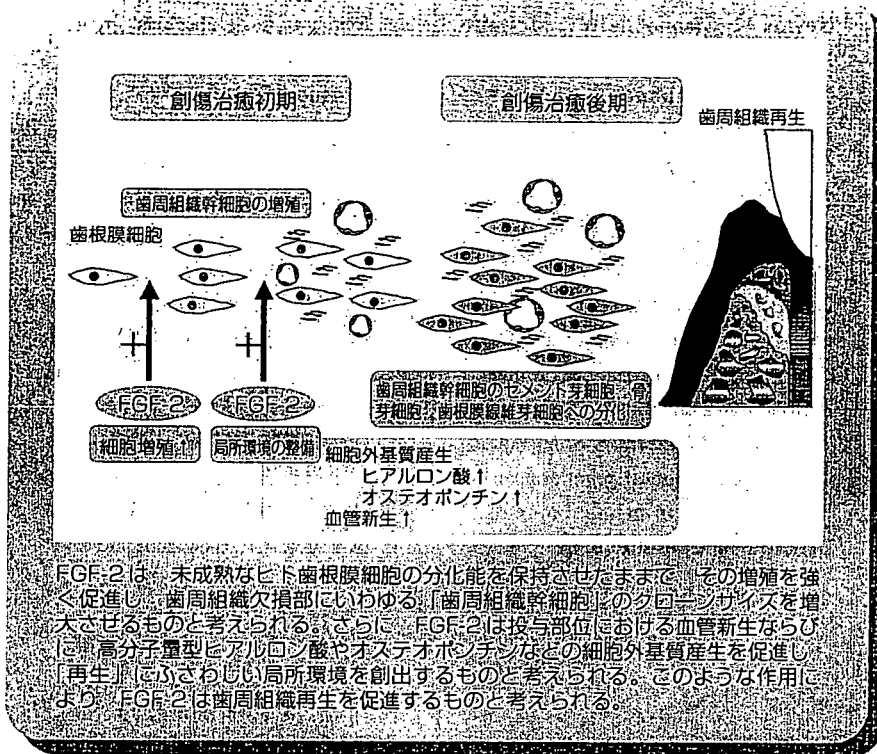


図4 歯周組織再生を誘導する FGF-2の作用機序(仮説)

に高分子量型ヒアルロン酸の合成を促進することが明らかとなった⁷⁾。高分子量型ヒアルロン酸は、創傷治癒初期過程に重要な役割を演じている細胞外基質の一つと考えられている。また最近、FGF-2は細胞遊走活性を有するオステオポンチンの産生も HPDLより誘導することが確認されている(投稿準備中)。さらに FGF-2は投与部位において血管新生促進作用を発揮することもよく知られており、これらの作用を通じて、歯周組織再生にふさわしい環境が FGF-2の投与部位に創出されるものと考えられる(図4)。

すなわち、創傷治癒の初期段階にお

いて FGF-2は、①歯根膜細胞を未分化な状態に保ちつつ増殖を促進することにより治癒の場合の歯根膜細胞の細胞密度を増加させる、そして、②血管新生促進・細胞外基質産生の制御を通じて歯周組織再生にふさわしい局所環境を整備する、ものと考えられる。そしてその結果として、歯槽骨、セメント質の新生を含む歯周組織再生が、FGF-2投与部位において量的、時間的に促進されることになるのであろう⁸⁾(図4)。

分化因子が作用するよう工夫された DDS が有効かもしれない。このような DDS 機能を有したサイトカイン基剤が開発されれば、個々のサイトカインの作用がさらに高められ、単に歯周組織再生療法としてのサイトカインの適応が拡大されるのみならず、その適応は広く顎顔面領域の再建手術にも応用し得るようになるものと期待される。

●文献

- 1) Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al: Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 364 : 149-155, 2004
- 2) Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al: 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
- 3) Murakami S, Takayama S, Kitamura M, et al: Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodont Res* 38 : 97-103, 2003
- 4) Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, et al: Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res* 80 : 2075-2079, 2001
- 5) Takayama S, Murakami S, Miki Y, et al: Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 32 : 667-675, 1997
- 6) Takayama S, Murakami S, Nozaki T, et al: Expression of receptors for basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 33 : 315-322, 1998
- 7) Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, et al: Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol* 203 : 557-563, 2005
- 8) 村上伸也: 塩基性線維芽細胞増殖因子による歯周組織再生の試み. *大阪大学歯学雑誌* 47 : 75-84, 2003