

---

## AD-1 歯科再生医学の展望と課題

---

○村上 伸也

阪大 院歯 口腔治療

病気や外傷等により、組織・臓器の機能や形態が損なわれた場合に、その状態を元の状態に「再生」することは、医師・歯科医師が目指す究極の治療目標の一つです。1990年代に Robert Langer らにより Tissue Engineering の考え方が広く紹介されるようになり、目標とする組織・臓器の特性に合わせて、幹細胞・シグナル分子・足場材の triad を至適に融合し医療として提供することにより、失われた組織・臓器を再生することが理論的に可能であることが広く認知されるようになりました。歯科に目を向けると、歯周治療における GTR 法の登場は、歯科の分野において再生医療が広く知られるきっかけとなりました。そして、1990年代以降、歯周組織再生療法が、歯周治療のオプションの一つとして定着すると、再生医療のコンセプトは歯学領域全般へと急速に拡大しました。そしてその結果として、Drilling and Filling と称された材料学に深く依存してきた歯科医療に、生物学に立脚した歯科再生医療が付加され、21世紀の歯科医学・歯科医療がさらに強靱なものになろうとしています。

今回のシンポジウムでは、歯科再生医学の発展の基盤を支える間葉系幹細胞・歯周組織幹細胞に関する理解の深化、歯科再生医療の開発を支えるシグナル分子・足場材の開発の現状を概説させていただきます。そして、その適応範囲や予知性を高めるために、如何なる課題が残されているのかを先生方と共に議論させていただく機会とさせていただきたいと思っております。

**【利益相反】** 著者は利益相反状態にあります。

---

## Prospects and challenges of dental regenerative medicine

---

○Murakami S

Dept Periodontol, Osaka Univ Grad Sch Dent

One of the ultimate goals of treatment is to “regenerate” the function and morphology of tissue or organ that is damaged by disease or injury to its original condition. Based on the concept of Tissue Engineering that had been introduced by Dr. Robert Langer et al. in 1990s, it has been generally recognized that regenerating lost or damaged tissue or organ is theoretically possible by optimally fusing the triad of stem cells, signaling molecules, and scaffolds. In dentistry, the advent of GTR in periodontal treatment broadly introduced the possibilities of regenerative treatment. Since 1990s, periodontal regenerative therapy has been established as one of treatment options, and the concept of regenerative therapy has rapidly spread throughout the dental field. Now, biology-oriented regenerative therapy has been added to the conventional material-oriented dental treatment described as “Drilling and Filling”, making dental medicine in the 21st century more consolidate.

In this symposium, I am sharing the roles and characteristics of mesenchymal stem cells and periodontal stem cells with you, and also outlining the current situation of the development of signaling molecules and scaffolds. Further, I would like to take this opportunity to discuss with you to clarify their issues to be resolved.

**Conflict of Interest:** The author declares conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## AD-2 基礎歯学研究の進化と展望

---

○石丸 直澄

徳大 院医歯薬 口腔分子病態

---

この20年間で口腔領域における様々な生命現象の分子機序が解明されてきました。特に骨分子生物学などは飛躍的に進展しており、歯学研究の中核を担っています。一方で、口腔領域に発生する免疫難病や悪性疾患に関しては、未だ病因論に基づいた治療法の開発には至っていないのが現状であり、病態機序の解明とともに根本的な治療法の開発が切望されています。本シンポジウムでは基礎歯学研究の中で、いくつかの免疫難病研究に焦点を当て、疾患モデルを中心とした最新の研究内容を紹介するとともに、臨床応用に向けたトランスレーショナルリサーチの可能性を示したいと思います。また、先端歯学国際教育研究ネットワークの今後の展望について、基礎歯学研究の面から議論させていただきます。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Revolution and perspective of basic research in oral science

---

○Ishimaru N

Dept Oral Mol Pathol, Tokushima Univ Grad Sch Biomed Sci

---

A variety of molecular mechanisms of life phenomenon have been clarified in the oral science during the last twenty years. In particular, the research in bone molecular biology has been dramatically developed in all the dental science. On the other hand, the development of therapy of chronic diseases in oral region, such as immune disorder or malignant tumor, based on the pathogenesis has not been still succeeded. New therapeutic strategy together with elucidation of molecular mechanism of incurable oral disease has been largely desired. In this session, several studies focusing on immune disorders are explained and a translational research is discussed for clinical application. In addition, a perspective of the Advanced Dental Network for International Education and Research will be also discussed in the point of basic dental research.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## AD-3 2型自然リンパ球による肺線維症発症メカニズム

---

○茂呂 和世<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>阪大 院医 生体防御, <sup>2</sup>理化学研 生命医科学研究セ 自然免疫システム研究

---

2型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells : ILC2) は, 寄生虫感染時に上皮細胞から産生される IL-33 によって活性化し, ILC2 は IL-2, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, GM-CSF などの2型サイトカインを産生することで, 寄生虫感染に対して好酸球浸潤や粘液産生など防御反応を示す. 一方で寄生虫感染がほとんど見られなくなった先進国では, アレルゲンの持つプロテアーゼ活性によって死んだ上皮細胞が放出する IL-33 が ILC2 を活性化し, 寄生虫感染時同様2型サイトカインを産生する事でアレルギー症状を悪化させる. ILC2 はアレルギーだけでなく, 多様な免疫疾患で重要性が示されている.

最近, ILC2 は線維化に関わる IL-4, IL-13, Amphiregulin, TGF $\beta$  など, 多様なサイトカインを産生することが明らかになってきた. 特発性肺線維症患者の肺胞洗浄液で ILC2 が優位に増加することがすでに報告されており, 我々の研究室で作製した ILC2 活性化マウスは肺の線維化が自然発症することが明らかになったことから, ILC2 がどのように線維化を誘導するのかについて最新の技術を用いて解析している.

**【利益相反】** 著者は利益相反があります.

---

## The role of group 2 innate lymphoid cells in lung fibrosis

---

○Moro K<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lab for Innate Immune Systems, Grad Sch Med Osaka Univ, <sup>2</sup>Lab for Innate Immune Systems, RIKEN Cent for Integrative Med Sci (IMS)

---

Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) produce type 2 cytokines in an antigen-independent manner. During type 2 inflammation, ILC2s produce IL-6, IL-9, and GM-CSF, particularly IL-5 and IL-13, following cell activation by epithelial cell-derived cytokines, including IL-25 and IL-33. Activated ILC2s contribute to the initiation and exacerbation of type 2 inflammatory processes, such as allergic diseases and helminth infections.

Idiopathic interstitial pneumonia (IIPs) are a set of diseases characterized by inflammation and fibrosis in lungs. Many researchers have investigated the pathogenesis of IIPs to develop new medication, however a comprehensive mechanism for these diseases has not been clarified yet. One of the main hindrances to increasing current understanding of IIPs is the lack of appropriate mouse models. By knocking out two genes which are involved in the suppression of ILC2, we have established a new and better mouse model for IIPs compared to conventional models. In lungs of this mouse model, inflammation and subsequent fibrosis spontaneously occurs without any drug administration. Using this new model, we carried out single cell RNA-seq analysis to reveal the whole landscape of pulmonary fibrosis, from initiation to the progressive phase.

**Conflict of Interest:** The author declares conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## AD-4 細胞は浸透圧という目に見えないフォースを内側から感じる

---

○一條 秀憲

東大 院薬 細胞情報

ストレス応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、がん、神経変性疾患、免疫疾患、代謝性疾患などをはじめとする多様な疾患の発症要因となります。私たちの研究グループは、細胞の恒常性維持に深く関わる様々なストレス応答（酸化ストレス、浸透圧ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリアストレスなど）と、私たちが世界に先駆けて明らかにしてきたそれらストレスの受容・認識の「鍵となる分子群」に焦点を当てながら、過去四半世紀に亘り、一貫してストレス受容から細胞応答に至る一連のストレスシグナルの解明とそれに基づく創薬基盤の形成を目指してきました。

本講演では、特に浸透圧ストレス応答に関する私たちの最新の知見についてご紹介します。細胞は、内外の浸透圧差によって強制的に体積を変化させられるストレス（=浸透圧ストレス）に常に曝されており、浸透圧変化を感知して適切に応答することで細胞体積を一定に保っています。これまでは、細胞外環境と接する細胞膜上の変化などを介して物理的実体のない浸透圧変化を感知するという考え方に基づいた研究が主流でした。私たちは、ASK3 というタンパク質を研究モデルに分子生物学・生化学的手法と計算機シミュレーションを用いて、細胞が液・液相分離という物理現象を「引き金」として浸透圧ストレスを細胞内部で感知していることを解明しました。

このような「オリジナルな基礎研究」を一例として、ストレスシグナルや細胞生物学の面白さをご紹介できればと思います。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

### Cells intracellularly sense the invisible force of osmosis

---

○Ichijo H

Lab Cell Signaling, Grad Sch Pharmaceut Sci, The Univ of Tokyo

Stress response is one of the most fundamental biological phenomena of cells, and its disruption is a factor in the pathogenesis of diverse diseases, including cancer, neurodegenerative diseases, immune diseases, and metabolic diseases. Our research group has been focusing on the "key molecules" for the sensing and recognition of these stresses. For the past quarter century, we have been aiming at elucidating a series of stress signals from stress reception to cellular responses and forming the basis for drug discovery based on these signals.

In this talk, I will introduce our latest findings on osmotic stress response in particular. Cells are constantly exposed to osmotic stress (i.e., forced volume changes due to osmotic pressure differences between the inside and outside of the cell), and maintain a constant cell volume by sensing and responding appropriately to osmotic pressure changes. Until now, most research has been based on the idea that osmotic changes are sensed through changes in the cell membrane, which is in contact with the extracellular environment. Using the ASK3 protein as a research model, we have elucidated that cells sense osmotic stress internally via physical phenomenon of liquid-liquid phase separation as a "trigger".

I would like to use such "original basic research" as an example to introduce the fun of stress signaling and cell biology.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## KDS-1 COVID-19 感染に対する唾液・唾液腺研究における唾液腺学会と歯科基礎医学会の役割

---

○天野 修

明海大 歯 解剖

---

唾液に COVID-19 が含まれることや、検体として唾液が有効であることは感染初期から研究され、最近では実用化も行われている。しかし感染が急速に拡大し、学会等の開催も多くの制限があったために、研究の状況については十分に周知されているとは言い難い。また、唾液腺組織に対する COVID-19 の影響についてもまだ十分に解明されていない。

日本唾液腺学会は唾液腺に関する我が国で唯一の学際的な全国規模の学会であり、1956年に「唾液腺ホルモン研究会」という名称で発足し、主として唾液腺内分泌の基礎的・臨床的研究が行われたが、現在は唾液と唾液腺のあらゆる研究・臨床領域について活発な発表と議論が行われている。

また、歯科基礎医学会でも毎回多くの唾液・唾液腺研究に関する発表があり、従って両学会で話題を共有することは今後の研究や検査、治療に大いに貢献できる。

本共催シンポジウムで、焦眉の急である COVID-19 感染収束に貢献する有意義な発表と活発な議論を大いに期待する。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Roles of Japan Salivary Gland Society and Japanese Association for Oral Biology in the saliva/salivary gland research against COVID-19 infection

---

○Amano O

Div Anat, Meikai Univ Sch Dent

---

Studies on COVID-19 in human saliva and the usefulness of saliva as specimen have been activated from the early period of worldwide infection of Covid-19. Because the infection spread rapidly and off-line congresses were limited, it is difficult to say that the latest studies and situations are well-known. Additionally, induced reactions in salivary gland tissues/cells by COVID-19 have not been fully clarified. The Japan Salivary Gland Society is the only interdisciplinary society on salivary gland research in Japan. The society was established in 1956 as "The Society of Salivary Gland Hormone" to discuss the endocrinology of the salivary gland, however, recent presentations in the society include all areas of the saliva and salivary gland.

In the Japan Association for Oral Biology, studies on the saliva and salivary gland have also been presented actively, therefore, both societies are expected to contribute to future study, inspection, and treatment by sharing the latest topics by active researchers investigating COVID-19 and the saliva/salivary glands.

The latest topics and related discussions in this co-sponsored symposium contribute to stamping out the spread of COVID-19.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## KDS-2 新型コロナ唾液検査法

---

○豊嶋 崇徳<sup>1,2</sup><sup>1</sup>北大 院医 血液内科, <sup>2</sup>北大病院 検査・輸血

新型コロナの PCR 検査には鼻咽頭スワブ検体が標準である。しかし採取者を必要とし採取リスクもある。我々はより簡便、安全な自己採取唾液検体と鼻咽頭スワブの検査精度を世界的にも大規模な前向き研究において比較した。無症状者および有症状の 2042 例において両検体の診断一致率は 99.2% であり、感度、特異度も同等であった。米国における大規模比較研究や複数のメタ解析でも同様な結果であり国際的なコンセンサスが得られた。唾液検査の導入により大規模なマスクリーニングが可能となり、無症状感染者の洗い出しに用いられている。一方、PCR 検査は信頼性が高いものの結果が出るのに時間を要す。そこで検査時間短縮を目指して産学共同研究を行い、唾液を用いた時短 PCR 検査、LAMP 法を確立した。抗原検査では定性法では唾液検体の感度は鼻咽頭液に劣ったが、定量法では PCR 法にはやや劣るものの唾液検体で高い感度が得られた。無症状者の大規模スクリーニングの運用においてはスピードと効率性が求められる。そこで検体には自己採取唾液を用い、検査は最初に抗原定量検査でふるいをかけ、グレーゾーンの値の場合に PCR 検査あるいは LAMP 検査で確定する 2 段階法を提唱した。感染状況、検査運用体制状況に応じて定量抗原検査の陰性、陽性の閾値を変化させることで最適な検査の運用ができるため、現在、国際空港検疫で実施されている。また、自己採取唾液を用いた検査は航空会社など民間検査の導入の道を開いた。

**【利益相反】** 著者は利益相反状態にあります。

奨学寄附金：協和キリン、中外製薬、サノフィ、アステラス製薬、帝人ファーマ、富士製薬、日本新薬

講演料等：ノバルティス、MSD、協和キリン、武田薬品、ファイザー、 Bristol

その他：ヤンセンファーマ、ノバルティス

---

## Detection of SARS-CoV-2 using saliva

---

○Teshima T<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Dept Hematol, Hokkaido Univ Fac of Med, <sup>2</sup>Div Lab Med Blood Transfusion, Hokkaido Univ Hosp

Although standard sample for PCR detection of SARS-CoV-2 has been nasopharyngeal swab (NP) samples NPS sampling requires healthcare workers and poses risk of transmission to them. We compared utility of NPS samples and saliva samples in a prospective large-scale study. Diagnostic concordance was 99.2%, and sensitivity and specificity of NPS and saliva were comparable in 2042 asymptomatic or symptomatic individuals. Similar results were obtained in studies from other groups and meta-analysis. Altogether, saliva is a useful tool to detect SARS-CoV-2 and is now using to detect asymptomatic persons in large-scale mass-screening settings. However, PCR testing is time-consuming. Our industry-academia collaborative research showed that saliva can be utilized for LAMP detection of SARS-CoV-2. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen qualitative test using saliva was much better than that of SARS-CoV-2 antigen quantitative test. A comprehensive strategy is needed to increase diagnostic testing capabilities for mass screening of SARS-CoV-2 at large venue. We did a diagnostic accuracy study to develop a mass-screening strategy for salivary detection of SARS-CoV-2 by qualitative antigen test, followed by a confirmatory PCR test. This two-step strategy is simple and provides results quickly, and is thus suitable for mass testing.

**Conflict of Interest:** The author declares conflict of interest associated with this manuscript.

Grants from Kyowa Kirin, Chugai, Sanofi, Astellas, TEIJIN PHARMA, Fuji Pharma, NIPPON SHINYAKU, Personal Fees from Novartis, Merck, Kyowa Kirin, Takeda, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Non-Financial Support from Janssen, Novartis;

---

## KDS-3 口腔・唾液中の SARS-CoV-2

---

○今井 健一

日大 歯 細菌/歯学総合研 生体防御

---

SARS-CoV-2 と口腔との関連性が少しずつわかってきています。パンデミックの一日も早い収束を願うばかりですが、未曾有のこの経験を後世に伝え、人類が類似のパンデミックに備えることは重要です。

舌や小唾液腺を含む口腔粘膜に SARS-CoV-2 の受容体が多く発現していたり、唾液が COVID-19 の検査に使用されたりしていることから、口腔が改めて注目されています。これまでに、唾液（下気道分泌物や上咽頭分泌物を含む）には SARS-CoV-2 が存在することが示されていましたが、最近、口腔粘膜の細胞にウイルスが感染していることや、小唾液腺で増殖したウイルスが唾液中に排出される証拠が示されました。加えて、唾液中に排出されたウイルスが感染性を有することも明らかとなり、口腔は SARS-CoV-2 のリザーバーあるという概念が確立しつつあります。また、その併存が COVID-19 を重症化させやすい慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や糖尿病は歯周炎や口腔細菌とも深く関係しています。

私たちの研究室では、歯周病原菌と下気道炎症との関連を検討してきましたが、昨年以降は口腔における EBV や HIV 研究に加え、SARS-CoV-2 感染者の唾液を用いた研究も進めています。これらの研究は口腔と COVID-19 を含む下気道炎症との関連を分子レベルで検証するために、また飛沫感染を理解し具体的な SARS-CoV-2 感染対策を提案するためにも重要であると考えます。

本講演では、SARS-CoV-2 感染と口腔・唾液との関係で、これまでに分かっていることを整理するとともに、私たちの口腔におけるウイルス研究の成果の一部を紹介させていただきます。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## SARS-CoV-2 in the oral cavity/saliva

---

○Imai K

Dept Microbiol, Div Immunol and Pathobiol, Dent Res Cent, Nihon Univ Sch Dent

---

Our understanding about the relationship between SARS-CoV-2 and the oral cavity has gradually increased. While we hope that the ongoing pandemic soon comes under control, it is important for humanity to pass on this unprecedented experience to future generations and prepare for similar pandemics in the future.

Since SARS-CoV-2 entry receptors are expressed at high levels in the oral mucosa (including the tongue and minor salivary glands), and saliva is used for COVID-19 testing, the focus on the oral cavity has increased. It has been previously demonstrated that SARS-CoV-2 is present in saliva (including lower respiratory tract secretions and nasopharyngeal secretions). Recent studies have provided evidence that the cells of the oral mucosa are infected with the virus and that the virus, which propagates in the minor salivary glands, is released in the saliva. In addition, the virus released in the saliva has been demonstrated to be infectious, and the concept that the oral cavity is a reservoir of SARS-CoV-2 is becoming established. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diabetes, whose presence tends to cause severe symptoms of COVID-19, are also closely related to periodontitis and oral bacteria.

Our laboratory has been investigating the relationship between periodontal pathogens and lower respiratory tract inflammation. Since last year, we have also been conducting research using saliva from persons infected with SARS-CoV-2. These studies are important for verifying the relationship between the oral cavity and lower respiratory tract inflammation (including COVID-19) at the molecular level and for understanding droplet transmission and proposing specific measures to control SARS-CoV-2 infection.

In this presentation, we will summarize the current understanding about the relationship between SARS-CoV-2 infection and the oral cavity/saliva and introduce part of our research results.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## KDS-4 新規消毒薬を目指す MA-T の効果とそのメカニズム

---

○安達 宏昭

阪大 院薬 MA-T 酸化制御学共同研究

---

日本で開発された酸化制御システムで、新規消毒剤として開発している MA-T (エム・エー・ティー) は、Matching Transformation system の略である。活性化の強弱を制御することで、広範な応用展開が期待できる。その内の一つである要時生成型亜塩素酸イオン水溶液は、新型コロナウイルスに対する有効性が実証されており、感染症対策の新技术として期待されている。現在、新規医薬品登録を目指し、申請が進められている。

MA-T のメカニズムは、2015 年に大阪大学で解明され、水溶液中で必要な時に必要な量だけ水性のラジカル活性種が生成される仕組みであることが分かった。MA-T は無色透明で無臭、およびガス化しないことを特長とする水溶液であり、化学平衡によりラジカル活性種の生成を制御する仕組みである。ウイルスや細菌、ニオイ物質に作用して、ラジカル活性種が消費されると、すぐさま亜塩素酸イオンが化学反応により、水性のラジカル活性種に変化することで補充される。この絶妙なバランスで化学平衡を維持する MA-T の仕組みにより、従来の除菌消臭剤・消毒剤ではトレードオフの関係であった効果と安全性を両立することができるようになった。

MA-T により生成される水性のラジカル活性種は、強い酸化力を持ち、ウイルスや細菌に作用して、不活化や殺菌を実現する。新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に対する効果も大阪大学微生物病研究所にて検証済みで、50 ppm (0.005%) の MA-T を 1 分間、接触させることで 99.98% 不活化できることが分かった。

一方、安全性を最も重視して開発された MA-T は、第三者機関による急性経口毒性試験やヒトパッチ試験、眼刺激性試験などの各種安全性試験をクリアしている。また、金属やプラスチックに対しても腐食性がなく、多くの場面や環境で安心して使用できる。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Effectiveness of MA-T, a new disinfectant candidate, and its mechanism

---

○Adachi H

Lab of MA-T Oxidation Control Sci, Grad Sch Pharmaceut Sci, Osaka Univ

---

MA-T achieves a compatibility between bactericidal effects and safety, which have been trade-offs in conventional sterilization. The mechanism of MA-T was clarified at Osaka University in 2015. We call MA-T on-demand chlorite ion solution because of a new mechanism for generating aqueous radicals in the required amount when needed.

As a result of the demonstration test for the Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at the research institute for microbial diseases in Osaka University, 99.98% inactivation was confirmed at a concentration of 50 ppm (0.005%) MA-T aqueous solution. Highly effectiveness against various viruses and bacteria has been shown despite the low concentration of MA-T.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---



---

## KDS-5 唾液腺における ACE2 の発現と MA-T を用いた口腔ケア用品の開発

---

○阪井 丘芳

阪大 院歯 顎治

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に感染する際、宿主細胞側に存在する受容体としてアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) が知られています。遺伝子データベースでは、肺と同様に唾液腺にも ACE2 が発現することが示唆されていましたが、過去にヒト唾液腺組織に ACE2 タンパクが局在する根拠論文は報告されていませんでした。

2020 年、我々はヒト口腔・咽頭粘膜に存在する小唾液腺・大唾液腺の導管上皮に ACE2 が著明に発現することを明らかにしました。本結果により、SARS-CoV-2 は肺に直接感染するケースと唾液腺に感染するケースが考えられるようになりました。健康な若年者が感染する場合、無症候感染や軽症患者として、唾液の飛沫から SARS-CoV-2 を拡散し、後遺症も比較的少なく治癒していきます。しかしながら、高齢者や呼吸器疾患患者の場合、感染すると自らの唾液を誤嚥 (不顕性・顕性) し、呼吸器感染から重篤化する傾向があります。免疫機能の差だけでなく口腔機能の差により症状の悪化が生じる可能性が示唆されました。

これまでに我々は誤嚥性肺炎を防ぐために口腔ケア活動を行ってきました。そこで新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する対策を考慮し、「MA-T」(要時生成型亜塩素酸イオン水溶液) を用いた口腔ケア用品を開発しました。MA-T は画期的な触媒技術により、通常はほぼ水に近い状態でありながらウイルスや菌がある時だけ姿を変えて攻撃し分解します。高い安全性を備えた優れた除菌消臭剤です。さらに開発中に、喀痰・剥離上皮・血餅を柔らかくして、除去しづらい口腔内の汚染物を安全に除去できる作用を見出しました。コロナ禍の医療現場・介護現場における新たな感染対策として提案していきたいと思えます。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## ACE2 expression in human salivary gland and new development of oral care product using MA-T

---

○Sakai T

Dept Oral-Facial Disorders, Osaka Univ Grad Sch Dent

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is known as a receptor of SARS-CoV-2. The gene database indicated that ACE2 is expressed in the salivary glands as well as in the lungs, but no evidence has been reported in the past for the localization of the ACE2 protein in human salivary gland tissue. We discovered that ACE2 is markedly expressed in the ductal epithelium of human salivary glands. SARS-CoV-2 can directly infect the lungs and salivary glands. When a healthy young person is infected, SARS-CoV-2 is spread via saliva droplets from an asymptomatic or mildly ill patient, and the aftereffects are relatively few and recovery is fairly rapid. However, in the case of elderly people with respiratory diseases, when infected, they tend to aspire their own saliva and thus causing a potentially life-threatening respiratory infection. It was suggested that differences in oral function may cause worsening of symptoms. Therefore, in consideration of countermeasures against COVID-19, we have developed a new oral care product. MA-T uses epoch-making catalytic technology and attack only when there are viruses and bacteria. I would like to introduce this new infection control method at medical and nursing care sites of coronavirus.

**Conflict of Interest:** The author declares conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## IRS-1 再生医療における金属材料の役割と課題

---

○埴 隆夫<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>医科歯科大 生材研, <sup>2</sup>神戸大 未来医工

---

再生医療における足場材料の役割は、幹細胞が組織を再生するための足場となることであり、組織再生過程あるいは再生後に分解して消失することが期待されている。そのため、足場材料としては生分解性高分子、生体由来高分子、リン酸カルシウム系セラミックスとこれらの複合材料が提案されており、金属材料は足場材料とは無縁のものと考えられてきた。しかし、生分解性的高分子やセラミックスでは十分な強度を得られないことがあり、再生臓器・器官にある程度以上の大きさと耐久性を確保するために金属は有効な材料である。金属材料の場合、組織再生後も永久に体内に残ることになり、比較的生体組織適合性の高いチタンとその合金が使用されることになる。現在では、チタンのメッシュ、ファイバー、多孔質シートなどの使用が可能になっている。足場材料として使用する場合でも、歯科、整形外科、循環器科などで使用されている体内埋植デバイスとしての金属材料の特性を知ることが、成功への必須条件となる。

金属材料を用いて組織再生足場を開発する際には、生体適合性のみならず、使用する部位と要求される機械的性質に基づいて足場材料を設計することが必要となる。金属材料に良好な生体適合性や生体機能性が付与できれば、その利用範囲は大きく広がる。近年の表面機能化技術とその評価技術の進歩によって、材料表面の生体適合化・機能化は研究レベルでは10年前には予測できなかった進歩を遂げている。これらの生体適合化・機能化技術は、金属材料の再生医療の足場材料への応用を可能にする。

ここでは、チタン合金デバイスを小型化しても延性を維持しつつ強度を向上させる新プロセス技術の開発、MRIアーチファクトを低減できる新合金の開発、骨形成と抗菌性を同時に発現するデュアルファンクション表面の創出、微細周期構造による幹細胞の分化制御など、金属を再生医療に利用するために必要となる技術開発について述べる。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Roles and issues of metals in regenerative medicine

---

○Hanawa T<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inst Biomater Bioeng, Tokyo Med Dent Univ, <sup>2</sup>Cent Adv Med Eng Res Dev, Kobe Univ

---

The role of scaffold materials in regenerative medicine is to be scaffold for tissue regeneration, and they are expected to degrade for the elimination after the regeneration of target tissues. Therefore, biodegradable polymers, biopolymers, calcium phosphate ceramics, and their composites are candidates of scaffold materials, while metals is thought to be independent from scaffold materials. However, if strengths of biodegradable polymers and ceramics were not sufficient, metals are effective as a scaffold to maintain the dimension and durability of regenerative organs and tissues. Metal scaffolds residue permanently in the human body. Therefore, titanium and its alloys with good tissue compatibility are used. It is possible to use meshes, fibers, porous sheets, etc. made of titanium now a days. It is necessary to understand properties of metals as medical devices in dentistry, orthopedics, and cardiology, even in the use as scaffold. In this lecture, development of a new process to increase the strength of a titanium alloy remaining the elongation and new alloys decreasing MRI artifact, creation of dual functional surface appearing both bone formation and antibacterial property simultaneously, and control of differentiation of stem cells on micro/nano patterns.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## IRS-2 新しいバイオマテリアル：脱細胞化組織の可能性

---

○岸田 晶夫

医科歯科大 生材研 物質医工

---

生体組織は、細胞とコラーゲンなどの細胞外マトリックス (Extracellular Matrices : ECM) で構成されており、生体組織から細胞成分を除去して得られる脱細胞化組織は、移植用および再生医療用の足場材料など新しいバイオマテリアルとして注目されている。脱細胞化組織は一般的なコラーゲンやゼラチン、脱灰骨などの加工・精製された材料と異なり、生体の複雑な三次元構造をマイクロメートルレベルで保持していることが特徴である。脱細胞化組織の製品は米国において現時点で 50 品目を超えており、新しい医療デバイス素材として定着しつつある。国内でも 2015 年に、真皮欠損用グラフトとしてブタ小腸粘膜下組織由来の「OASIS 細胞外マトリックス (Cook Japan 株式会社)」が保険適用となるなど徐々に広がりを見せている。脱細胞化組織はヒト、ブタ、ウシ、ヒツジなどの動物組織が出発材料として用いられており、下記のような特徴を有している。①多くの脱細胞化組織は化学架橋されておらず、また脱細胞化工程を選択することによって組織構造を損傷することが少なくできるため、物性が生体組織とほぼ同等のものが得られる。②理由は不明であるが、生体内に移植された場合に異物反応 (炎症反応) が少ないことが知られている。③化学架橋されていないために脱細胞化組織内に細胞が浸潤し、組織のリモデリングが生じるといわれている。④上で示したように、リモデリングが生じるため、小児に移植された場合、宿主の成長に従って、移植された脱細胞化組織も成長すると考えられている。⑤脱細胞化組織の粉末を創傷部位に塗布すると、創傷治癒が促進され、また部分的な組織再生もおこると報告されている。一方で、⑥採取動物によるサイズや構造差異の影響が大きい、⑦免疫原性の可能性、⑧組織によって分解性が異なる、⑨滅菌安定性が低い、などについては注意が必要である。このような特徴を生かした新しい組織工学・再生医療の可能性が期待されている。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

### Decellularized tissue as a new biomaterial

---

○Kishida A

Div Mater-based Med Eng, Inst Biomater Bioeng, Tokyo Med Dent Univ

---

Decellularized tissues, which are obtained by removing cellular components from biological tissues, are attracting attention as new biomaterials. Decellularized tissue is characterized by the fact that it retains the complex three-dimensional structure of the living body. At present, there are more than 50 decellularized tissue products in the U. S. Decellularized tissues have the following characteristics (1) Many decellularized tissues are not chemically cross-linked, and by selecting the decellularization process, the tissue structure can be minimally damaged, so the physical properties are almost the same as those of living tissues. (2) It is known that there is less foreign body reaction (inflammatory reaction) when transplanted in vivo. (3) The absence of chemical cross-linking allows cells to infiltrate into the decellularized tissue. (4) Decellularized tissue is expected to grow as the host grows. (5) Wound healing is accelerated by using decellularized tissues. On the other hand, it should be noted that (6) the size and structure of decellularized tissues vary greatly depending on the animal, (7) immunogenicity is possible, (8) degradability varies depending on the tissue, and (9) sterilization stability is low. These characteristics are expected to be utilized for new tissue engineering and regenerative medicine.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

### IRS-3 次世代の再生補綴歯科治療に向けたイノベーションロードマップ

---

○江草 宏

東北大 院歯 分子・再生補綴

補綴歯科治療を歴史的に見ると、失った歯や顎骨に対して材料を利用して元の状態に置き換える概念に始まる。義歯による置換を中心に発展した補綴歯科治療は、二十世紀半ばにオッセオインテグレーションが発見されたことで、人工材料を体内に一体化させるインプラント治療のオプションを手に入れた。また、20世紀後半には、補綴という置換治療に対して軟組織を含めた審美的な回復のニーズが高まり、補綴歯科治療は再生治療のコンセプトを取り入れるようになる。さらに近年、補綴歯科治療はインプラント治療に骨造成などの再生治療を組み合わせながら発展し、これまで以上に審美性を伴う機能回復を可能にしつつある。ただし、既存の再生治療技術は骨補填材や生体活性因子などの材料が中心であり、大きな顎堤欠損に対しては“efficacy (効力)”は認めるものの、“effectiveness (有効性)”についてのエビデンスは限定的である。一方、再生治療の予知性を高めるべく、研究者は幹細胞やバイオマテリアルなどの先端技術を取り込みながら、既存技術にイノベーションをもたらそうとしている。同時に、再生歯科治療の実現には費用対効果の課題に目を向けなければならない。我々はこれまでにiPS細胞から骨様オルガノイドを作製し、これを凍結乾燥して骨補填材にする技術を確認してきた。本材料は骨再生を促す因子を豊富に含み、優れた骨形成能を持つ一方で、生きた幹細胞を用いた治療にまつわる高コストや腫瘍形成の回避を可能にする。また、我々は幹細胞を移植することなくインプラントに歯根膜を付与する技術の開発に向け、チタン表面をセメント質様にナノ改質することで生体内の幹細胞に働きかけ、インプラント周囲への歯周組織の誘導を試みている。本講演では、これら研究成果を紹介しながら、次世代の再生補綴歯科治療に向けたイノベーションロードマップについて議論したい。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

### An innovation roadmap toward the next generation regenerative prosthodontics

---

○Egusa H

Div Mol Regen Prosthodont, Tohoku Univ Grad Sch Dent

Historically, the field of prosthodontics originated from the idea of managing missing teeth by “replacement prosthodontics” using artificial materials. In the 1980s, the requirements of alveolar ridge preservation/augmentation associated with esthetic prosthetic/implant treatments gradually expanded the clinical concept to include tissue engineering and regenerative medicine. Currently, bone augmentation techniques using scaffolds and growth factors are widely used in clinical practice; however, they are not always effective, particularly in challenging bone defects. Solutions to overcome these limitations may include stem cell-based regenerative medicine, which provides more a robust concept of “regenerative prosthodontics” for our field. We have successfully fabricated osteoinductive bioengineered bone grafts using induced pluripotent stem cells, which possess high bone regeneration capacity even after lyophilization as a freeze-dried bone graft material. We have also found that titanium implants with nano-surfaces, mimicking properties of tooth cementum, generate periodontal ligament (PDL)-like structures around the implant. It is thus expected that PDL-hybrid implants will provide a future alternative to current osseointegrated implants. In this presentation, I will talk about our innovation strategy toward the next generation regenerative prosthodontics, with an emphasis on cutting-edge research approaches using stem cells and nanotechnologies.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## IRS-4 唾液腺 3次元培養法の開発

---

○美島 健二

昭大 歯 口腔病理

頭頸部癌の放射線治療後などにみられる重篤な唾液分泌機障害に対する治療法として、再生医療の応用が検討されている。すなわち、生体外で培養増幅した幹・前駆細胞を障害された唾液腺組織に移入することにより失われた腺組織を再生し分泌機能の回復を図るというものである。生体外での細胞増幅方法は、従来の2次元培養法から3次元培養法である salisphere や organoid 形成に移行し、*in vitro* においてもより生理的な唾液腺組織の誘導が可能となっている。特に、自己組織化技術を応用することにより *in vitro* で作出されたオルガノイドは、極めて生体内の臓器に近い性格を有していることが知られ注目されている。ここでは、演者らが作出に成功したマウス ES 細胞由来唾液腺オルガノイドについて紹介する。まず、演者らはマウスの唾液腺発生過程の解析により、唾液腺原基の形成に重要な2つの遺伝子を同定した。これらの遺伝子を ES 細胞から誘導した口腔粘膜上皮に遺伝子導入することにより、三次元的な唾液腺原基の作出に成功した。ES 細胞から誘導された唾液腺原基（誘導唾液腺原基：iSG）は、形態学的な特徴や遺伝子発現解析からも胎生期唾液腺原基に類似していた。また、耳下腺を摘出したマウスに、iSG を同所性移植することにより、唾液分泌促進薬や味覚刺激により、iSG から唾液が分泌されることが確認された。さらに、演者らは、最近、ヒト iPS 細胞から唾液腺オルガノイドの作製に成功しており、臨床への応用が期待されるが、*in vitro* で作出されたオルガノイドはサイズが小さく改善が必要な点も見受けられる。今後、スキャホールドやバイオプリンティング技術などの組織工学を応用することにより、生体内の唾液腺により近似したオルガノイドが作出できるのではないかと考えている。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Development of salivary gland three-dimensional culture model

---

○Mishima K

Div Pathol, Showa Univ Sch Dent

Regenerative medicine is a promising treatment for severe hypofunction of salivary glands caused by radiation therapy for patients with head and neck cancer. Cultured stem/progenitor cells are essentially transplanted into damaged salivary glands. Two-dimensional (2D) cultures for expansion of these cells have been replaced by three-dimensional (3D) cultures such as salisphere and organoids because 3D culture can produce more physiological structure than 2D culture. Especially, organoids are known to retain physiological functions similar to those of the original organs. Here we tried to generate salivary gland organoids derived from ES cells. We successfully identified two transcription factors, Sox9 and Foxc1, responsible for the differentiation of mouse embryonic stem cell-derived oral ectoderm into the salivary gland rudiment (iSG) in an organoid culture system. Following the orthotopic transplantation of iSG into mice whose salivary glands have been removed, iSG not only showed a similar morphology and gene expression profile to those of the embryonic salivary gland rudiment of normal mice. Also, we have been recently succeeded in making of human iPS-derived iSG. Human iSG is expected to be applicable for clinical treatment in combination with tissue engineering with scaffold and bioprinting.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## BS-1 顎骨壊死の病態と評価

---

○北川 善政<sup>1</sup>, 浅香 卓哉<sup>1</sup>, 佐藤 淳<sup>1</sup>, 網塚 憲生<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北大 院歯 口腔診断内科, <sup>2</sup>北大 院歯 硬組織発生

---

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) や放射線性顎骨壊死 (ORN) は, 口腔顎顔面領域の炎症性病変の中では最も難治性の疾患の一つである. 顎骨壊死に加え, 歯性の慢性化膿性骨髄炎 (Odont) や細菌感染が原因ではないび慢性硬化性顎骨骨髄炎 (DSO) などの顎骨骨髄炎に対する画像診断としては, パノラマ X 線写真・CT・MRI, 骨シンチグラフィによる評価が一般的であるが, 北海道大学病院口腔内科ではこれらに加え FDG-PET による画像診断を行っている. 今回, ARONJ, ORN, DSO, Odont の 4 種類の骨髄炎における 3-phase 骨シンチと FDG-PET の関係, 高気圧酸素療法 (HBO) の効果を PET でモニターし, 骨髄炎の病態解明を試みた.

### 1. 4 種類の難治性顎骨骨髄炎における核医学検査の応用

4 種類の骨髄炎における FDG-PET を比較したところ, ARONJ では平均 SUV<sub>max</sub> は 5.1 であり, DSO (2.3), Odont (2.4), ORN (2.9) に比べて有意に高い値を示した. ARONJ の病態としては無菌性の顎骨壊死由来か, 細菌性顎骨骨髄炎によるものか, その発症機転に関しては議論の余地があるが, 少なくとも手術適応となるステージ 2・3 の MRONJ では細菌感染を伴う顎骨骨髄炎が認められ, 炎症状態にあることは言うまでもない. 機能画像の FDG-PET で ARONJ の活動性の評価が可能であることが示された.

### 2. FDG-PET による HBO の効果のモニタリング

HBO 治療プロトコールは, 術前 20 回 HBO, 手術, 術後 10 回 HBO とし, 必要に応じて抗菌薬を併用している. ORN と MRONJ に対して HBO を行い, HBO 前後で FDG-PET で評価した. ARONJ では SUV<sub>max</sub> は 5.08 から HBO 後 3.99 に有意に低下した. FDG-PET で MRONJ の活動性の評価が可能であることが示された. 病理組織学的には HBO により活性化された結果, スムースなセメントライン上に形成される骨形成「mini-modeling」が観察された.

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する.

---

## Imaging characteristics and evaluation in osteonecrosis of the jaw by FDG-PET (Overview 1)

---

○Kitagawa Y<sup>1</sup>, Asaka T<sup>1</sup>, Sato J<sup>1</sup>, Amizuka N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept Oral Diagn Med, Hokkaido Univ Grad Sch Dent Med, <sup>2</sup>Dept Deve Biol Hard Tissue, Hokkaido Univ Grad Sch Dent Med

---

Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is one of the most complicated inflammatory conditions in oral and maxillofacial region. It is very difficult to correctly evaluate the degree and extent of necrosis and infection. This refractory osteonecrosis often needs extended surgery, leading to impaired quality-of-life. We have performed hyperbaric oxygen therapy (HBO) combined with conservative surgery for advanced cases. We have appraised the value of FDG-PET and 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis and management of this condition. ARONJ showed significantly higher SUV<sub>max</sub> on FDG-PET than the others. Although the 3 phase pool bone images did not change significantly, perfusion and static bone image as well as PET showed remarkable response to HBO for ARONJ. SUV<sub>max</sub> after HBO was significantly lower than those of before HBO. These preliminary results indicate that FDG-PET is useful for monitoring the effect of HBO for ARONJ. Histopathological observations on the specimens obtained from the HBO-treated ARONJ demonstrated the focal convex of new bone formation with featuring the smooth boundary with pre-existing old bone (mini-modeling).

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

## BS-2 顎骨再建に求められる生体材料の性質：機械的耐久性と骨誘導能

---

○埜 隆夫<sup>1,2</sup><sup>1</sup>医科歯科大 生材研, <sup>2</sup>神戸大 未来医工

顎骨再建のうち、生体材料による硬組織再建には、工業用純チタン（CP Ti）製プレートとスクリュー、ハイドロキシアパタイト（HA）製人工骨、三リン酸カルシウム（TCP）製骨補填材などが使用される。最近では高強度のエンジニアリングプラスチックであるポリエーテルエーテルケトン（PEEK）の使用も試みられている。

材料はその分子結合や結晶構造に依存して機械的性質や加工性が決まるため、これらを大幅に改善することは難しい。そのため、大きな荷重が架かる箇所やねじ止めする箇所では破壊靱性値の大きい金属材料の使用が必須となる。特にCP TiやTi合金は金属材料の中では組織適合性が高く、広く利用されている。比較的小さな骨欠損であればHAやTCPによる骨補填・骨誘導が有効であるが、これらの適用には大きさの限界がある。インプラントのフィクスチャー部分にジルコニアの使用が広がっているが、破壊靱性値はCP Tiの約1/10であり、生体不活性な材料であるため骨組織との結合が難しい。PEEKは組織と接着しないために組織との間に空隙が形成され感染症の原因となることが知られている。そのため、ジルコニアやPEEK表面の組織接着性を向上させる表面処理が研究されている。

CP Tiを構成する結晶は最密六方晶であるため、金属材料の中では破断伸びが比較的小さく（JIS2種で23%）材料であり、Ti合金ではさらに破断伸びが小さい（Ti-6Al-4V合金で15-20%）。そのため、使用前に変形させる際に最大変形箇所が破断伸び以上に变形すると、亀裂が発生し破壊につながる。また、変形に失敗し元に戻して再度変形させると、加工硬化によって破断伸びが減少し破壊の原因となる。

材料には必ず長所と短所があり、長所のみで短所のない材料は存在しない。そのため、その使用目的に応じて適切に材料を選択することが肝要である。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

### Properties of biomaterials used for maxillofacial reconstruction: Mechanical durability and bone induction performance

---

○Hanawa T<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Inst Biomater Bioeng, Tokyo Med Dent Univ, <sup>2</sup>Cent Adv Med Eng Res Dev, Kobe Univ

In maxillofacial reconstruction, especially hard tissue reconstruction with biomaterials, plates and screws made of commercially pure titanium (CP Ti), artificial bone of hydroxyapatite (HA), bone prosthetic materials of tricalcium phosphate (TCP), etc. are used. Near recently, polyetheretherketone (PEEK) as engineering plastics is also tried. It is difficult to improve drastically the mechanical property and workability of materials because their mechanical properties depend on their molecular bonding and crystal structure. Therefore, the use of metals that have large fracture toughness is essential under a large load and at screw-clamped sites. In particular, CP Ti and Ti alloys with good tissue compatibility among metals are widely used. In the case of relatively small bone defects, bone filling and induction with HA and TCP are effective, while application dimension is limited. Zirconia is used as fixtures of dental implants, while the fracture toughness is only 1/10 that of CP Ti. In addition, it is difficult to bond to bone tissue because zirconia is categorized as a bioinert material. As widely known, PEEK is not adhere to tissues, generating void between PEEK and tissues, followed by inducing inflectional disease. Therefore, surface treatments to improve tissue adhesion of zirconia and PEEK are researched. Materials always have both advantage and disadvantage; no material shows only advantage without any disadvantage. Therefore, it is important to select the most proper material according to the purpose.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---

---

### BS-3 3次元組織構築を基盤とした骨再生医療技術

---

○星 和人

東大 院医 口腔顎顔面外科

---

再生医療は、*in vitro*での細胞培養技術を活用して、失われた組織の形態や機能の回復を図る医療である。現代の分子生物学的手法や最新の工学的技術を積極的に導入することにより、従来にはない革新的な治療法が生み出されると期待されている。30年ほど前に足場素材、細胞、成長因子により組織再生を実現するティッシュ・エンジニアリングの概念がハーバード大のグループにより提唱され、足場素材の組成や構造を工夫することにより、任意の形状や機能を有する組織を製造できる可能性が示された。その後、3Dプリンタの開発と導入により、さらに精緻で複雑な構造体を製造することが可能となり、3次元組織構築技術を基盤とした再生医療には、ますます高い期待が寄せられている。

一方、口腔・顎・顔面領域は、限られた領域の中に複雑な形態や機能を有する組織や臓器が密集しているため、炎症、外傷や腫瘍術後、先天奇形などで組織欠損を生じた場合、3次元構造を再現する移植体で、機能的且つ審美的に再建することが求められる。近年、口腔・顎・顔面外科分野においては、3次元形態を有する再生骨組織を用いた治療法の導入が積極的に進められている。

本講演では、チタンメッシュトレーに自家腸骨海綿骨を併用した方法や、東大工学部鄭教授が開発されたカスタムメイド人工骨（CT-Bone）などを、実際に臨床導入されている骨再生医療の実例として供覧し、研究開発過程や、臨床導入の実際、産業化への道筋を紹介する。さらに、様々な足場素材と3次元プリンター技術を用いるティッシュエンジニアリング型再生医療組織の展開、iPS細胞の導入、などといった今後の再生医療の展望について述べる。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

### Bone regenerative medicine using 3D tissue fabrication

---

○Hoshi K

Oral and Maxillofac surg, Grad Sch Med, The Univ of Tokyo

---

Regenerative medicine is a medical technique that recovers impaired tissues and organs by making use of *in vitro* cell culture system. Thirty years ago, Harvard's group proposed the concept of tissue engineering that realizes reproduction of tissues by three components of cells, growth factors and scaffolds. This concept suggested that if the compositions and structures of scaffolds could be arbitrarily chosen, tissue engineering enabled to produce all tissues and organs with various shapes and functions. In addition, 3D printers have been recently developed, which have lead to increase the reproducibility in structure of engineered tissues. Thus, the regenerative medicine based on the 3D printer is highly expected. Otherwise, oral and maxillofacial area is so small that many tissues and organs with complicated structures and functions are confined within in. Once inflammation, trauma, tumor, or congenital anomaly causes even a small tissue defect in the oral and maxillofacial area, functional and esthetic reconstruction highly mimicking such a complicated 3D structure is needed. In this talk, I will provide the recent findings regarding clinical application of bone regeneration using 3D fabrication and perspectives of tissue engineering using novel scaffolds and 3D printers, and innovative cell sources of iPS cells.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---



---

## BS-4 リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体の組織学的評価と臨床応用

---

○高橋 哲<sup>1</sup>, 松井 桂子<sup>1</sup>, 鎌倉 慎治<sup>2</sup>, 川井 忠<sup>3</sup>, 鈴木 治<sup>4</sup>

<sup>1</sup>東北大学 歯 顎顔面・口外, <sup>2</sup>東北大学 医工学 骨再生医工, <sup>3</sup>岩手医大 歯 口外, <sup>4</sup>東北大学 歯 顎口腔機能創建

---

リン酸オクタカルシウム (Octacalcium phosphate: OCP) は生体アパタイトの前駆物質で、実際に生体内のエナメル、象牙質、骨での OCP の存在が確認されている。合成 OCP を用いたわれわれの研究から、合成 OCP が優れた生体内吸収性と骨再生能を示すこと、骨芽細胞の分化を促進すること、人工合成が可能なこと、またその骨再生能力は同じリン酸カルシウム製剤の  $\beta$ -tricalcium phosphate や Hydroxyapatite を凌駕することを *in vitro* および *in vivo* の研究において確認した。またこの OCP 特徴として本材料はこれまでの骨補填材と違い、骨誘導能を持つ材料であることがわかってきた。すなわち骨増生に必須である血管新生を促し、骨芽細胞のみならず骨細胞の分化も誘導する。我々はさらに医療用コラーゲンと複合化させたリン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体(OCP/Col)を開発し、2015年より東北大学を主幹施設とした治験での臨床試験を進め、2019年に厚生労働省より製造販売承認を取得し、Bonarc<sup>®</sup>として製品化に成功した。Bonarc<sup>®</sup>はこれまで骨補填材のみでは不可能とされてきた大規模な骨欠損にも応用できる可能性を秘めている。本講演では、これまでの *in vitro* および *in vivo* の基礎的な研究、臨床応用に向けた translational research について特に組織学的な評価を中心にお話しするとともに、臨床応用として臨床研究および全国規模の治験についての成績を示し、Bonarc<sup>®</sup>の今後の顎骨・歯槽骨の再建への応用について俯瞰する。

【利益相反】なし

---

## Histological evaluation and clinical application of octacalcium phosphate and collagen composite

---

○Takahashi T<sup>1</sup>, Matsui K<sup>1</sup>, Kamakura S<sup>2</sup>, Kawai T<sup>3</sup>, Suzuki O<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Div Oral Maxillofac Surg, Tohoku Univ Grad Sch Dent, <sup>2</sup>Div Regen Biomed Eng, Tohoku Univ Grad Sch Medical Eng, <sup>3</sup>Div Oral Maxillofac Surg, Iwate Med Univ Sch Dent, <sup>4</sup>Div Craniofac Funct Bioeng, Tohoku Univ Grad Sch Dent

---

Octacalcium phosphate (OCP) is a precursor of biological apatite crystal in bone and tooth. In fact, OCP was identified in enamel, dentin, or bone. Our previous studies demonstrated that synthetic OCP showed an excellent bone regeneration, biodegradation, osteoblast activation *in vitro* and *in vivo*. OCP has higher solubility and bone regeneration capacity than beta tricalcium phosphate (beta TCP) or hydroxyapatite (HA). Furthermore, our recent study suggested that OCP has osteoinductivity as well as osteoconductivity. OCP could promote angiogenesis which is essential for bone regeneration and activate osteocyte as well as osteoblast. We further developed Octacalcium and collagen composite (OCP/Col). In 2015, we started the clinical trial of OCP/Col in the use of oral and maxillofacial surgery all over Japan including Tohoku University and other institutes. In 2019, OCP/Col received the approval of Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and was named as Bonarc<sup>®</sup>. This material seems to have a potential for the use of large defect of jaw bone. In this lecture, we will present the histological and histomorphometric evaluation in the series of basic researches concerning OCP and OCP/Col both *in vivo* and *in vitro*. Furthermore, we will demonstrate the clinical application in the field of oral and maxillofacial surgery based on the clinical trial performed all over Japan. Finally, we will prospect the future use of Bonarc<sup>®</sup> on reconstruction of jaw bones.

**Conflict of Interest:** none

---

---

## BS-5 RANKL 結合ペプチドを用いた顎骨造成

---

○青木 和広<sup>1</sup>, 松本 芳郎<sup>2</sup>, Masud Khan<sup>1</sup>, 長弘 茂樹<sup>3</sup>, 岩本 勉<sup>3</sup>, 小野 卓史<sup>2</sup>, 田村 幸彦<sup>4</sup>

<sup>1</sup>医科歯科大 院医歯 口腔基礎工, <sup>2</sup>医科歯科大 院医歯 咬合機能, <sup>3</sup>医科歯科大 院医歯 小児歯・障害, <sup>4</sup>医科歯科大 院医歯 硬組織薬理

---

我々は、単独では骨造成しない少量の bone morphogenetic protein (BMP)-2 と receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) 結合ペプチドとを組み合わせた骨造成方法を開発してきた。新生骨を誘導した場合に、母骨との結合状態が問題になるが、本シンポジウムでは、まだ基礎実験の段階であるが、この骨造成法により誘導した新生骨と顎骨との結合状態を骨形態計測学的に検討したのでご報告したい。

8 週齢雄性 C57BL/6J マウス 27 匹を用いた。一部のマウスは上顎第一臼歯近心粘膜下に RANKL 結合ペプチドである OP3-4 と BMP-2 を粒子状担体に含浸させ、粘膜下に注入することにより、骨形成を誘導した。in vivo  $\mu$ CT を用いて経時的に新生骨を観察すると、注入 8 週間まで徐々に骨密度 (BMD) が増加した。非脱灰切片を用いて骨形成活性を計測したところ、骨造成材料の注入により、骨造成部近隣の上顎骨骨密度および、骨形成率 (BFR) の増加を認めた。また、矯正用アンカースクリューの応用を目指した基礎実験として、注入 4 週間後、骨造成部位にスクリューを植立したが、スクリュー近傍骨の骨密度、あるいは骨形成率には影響を与えなかった。これらの結果は、RANKL 結合ペプチドを用いた顎骨造成の有用性と骨造成部への矯正用アンカースクリューが可能であることを示唆するものである。

**【利益相反】** 利益相反はありません。

---

## Jaw osteogenesis using RANKL binding peptide

---

○Aoki K<sup>1</sup>, Matsumoto Y<sup>2</sup>, Khan M<sup>1</sup>, Nagahiro S<sup>3</sup>, Iwamoto T<sup>3</sup>, Ono T<sup>2</sup>, Tamura Y<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dept Basic Oral Health Eng, Tokyo Med Dent Univ Grad Sch Med Dent Sci, <sup>2</sup>Dept Orthodont Sci, Tokyo Med Dent Univ Grad Sch Med Dent Sci, <sup>3</sup>Dept Pediatr Dent, Tokyo Med Dent Univ Grad Sch Med Dent Sci, <sup>4</sup>Dept Pharmacol, Tokyo Med Dent Univ Grad Sch Med Dent Sci

---

We have developed an osteogenic method by combining a small amount of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) binding peptide. In this symposium, we would like to report the results of the bone morphometric study on the bond between the jawbone and the new bone induced by this osteogenic method, although it is still in the basic experiment stage.

Twenty-seven 8-week-old male C57BL/6J mice were used in this study. Some mice were injected submucosally with RANKL-binding peptides, OP3-4 and BMP-2, impregnated in a particulate carrier under the proximal mucosa of maxillary first molars to induce osteogenesis. In vivo  $\mu$ CT revealed the increase of bone mineral density (BMD) until eight weeks after injection. The osteogenic activity was measured using undecalcified sections, and injection of osteogenic material increased maxillary BMD and bone formation rate (BFR) in the vicinity of the osteogenic area. In addition, as a basic experiment for the application of orthodontic anchor screws, screws were implanted in the osteogenic site after four weeks of injection, but the BMD and BFR of the bone near the screw were not affected.

These results suggest the usefulness of jaw osteogenesis using RANKL-binding peptide and the possibility of orthodontic anchor screws in the osteogenic site induced by the RANKL-binding peptide.

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest associated with this presentation.

---

---

## BS-6 材料の骨誘導能に関する骨形態計測学的評価

---

○田中 伸哉

埼玉医大 整形外科

骨は加齢変化を受ける臓器のひとつであり、加齢に伴う骨の量的および質的な変化は高齢者の脆弱性骨折や歯槽骨の退行の原因となり、食を始めとした日常生活動作（ADL）の低下を招く。この病態が骨の加齢変化に起因していることから、ビスホスホネートや抗RANKL抗体による骨新陳代謝の抑制が病期進行の抑制に必要である。しかし、骨新陳代謝の旺盛な顎骨や歯槽骨では骨髄炎を遷延させ顎骨壊死の原因となる。

骨髄炎の治療では腐骨の除去が必要になるが、ADLにおいて最も重要な咀嚼機能の喪失を意味する。可及的すみやかに欠損した顎骨の骨補填をおこなう必要があり、方法としては新たな骨新生による置換か補填材料による置換が考えられる。そして、これらの骨補填材料には、材料自体の強度と生体骨との高い親和性が求められる。

組織学的な見地から長期的な生体骨と親和性は、生体骨組織が骨補填材料内に侵入する in growth もしくは骨補填材料表面まで成長する on growth を観察することで予測できる。つまり、破骨細胞が補填材料内に侵入し骨芽細胞の骨形成が観察できれば in growth、骨芽細胞による骨形成が補填材料周囲に観察できれば on growth である。そして、骨補填材料の骨親和性の高さは補填材料内へ侵入した破骨細胞の程度や補填材料内もしくはその表面における骨形成の程度を数値化することで比較することができる。

骨形態計測法はそれぞれの顎骨の修復において欠損部位における骨新生もしくは補填材料の骨親和性を評価するうえで有用であり、もちいられる用語や観察方法の統一が期待される。

**【利益相反】** 著者は利益相反がないことを宣言する。

---

## Evaluating the bone affinities of implanted materials by bone histomorphometry

---

○Tanaka S

Dept Orthopaed Surg, Saitama Med Univ

Bone is one of the organs that undergoes age-related changes, and that can cause fragility fractures or alveolar bone regression in the elderly. Bone fragility often leads to a decline in activities of daily living (ADL), including eating. Since aging is the most important pathogenesis of osteoporosis, it is necessary to prevent bone loss by suppressing metabolism with either bisphosphonates or anti-RANKL antibodies, but in the jawbone and alveolar bone, where bone metabolism is vigorous, osteomyelitis can be prolonged, causing osteonecrosis of the jaw.

The treatment of osteomyelitis requires the removal of decayed bone, which means the loss of masticatory function, the most important aspect of ADL. The missing jawbone needs to be replaced as soon as possible, either by new bone regeneration or by using a replacement material. And, those materials are required to be tough and to have high affinity with the recipient bone.

Long-term high affinity to recipient bone can be predicted by observing in-growth, in which biological bone tissue invades the implanted material, or on-growth, in which bone grows to the surface. And, in growth means that osteoclasts invade the material and osteoblastic bone formation can be observed, while on growth means that when osteoblastic bone formation can be observed around the material. To evaluate the bone affinity of the materials, quantifying the osteoclastic materials absorption and osteoblastic bone formation should be required

Bone histomorphometry is useful for evaluating not only the osteogenesis but the bone affinity of implanted materials in the defect site in each jawbone repair, but the terminology used and the observation methods need to be standardized.

**Conflict of Interest:** The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

---