

歯科における再生医療

春日井昇平

要約 歯科においては、口腔組織の欠損を材料によって補填することで機能回復する治療法が、古くからおこなわれてきた。一方、喪失あるいは機能の低下した組織や臓器を再生する再生医療が注目されている。1920年にHermannが水酸化カルシウムを歯髄に使用したのが歯科領域での再生医療の始まりと考えられる。1980年代になって歯周組織の再生法としてGTR、骨の再生法としてGBRが登場した。1990年代に入って仮骨延長法の口腔領域での適用がおこなわれ、1990年代の後半にはエナメル基質タンパクを用いた歯周組織の再生、骨誘導タンパクであるrhBMPを用いた骨造成が報告され、海外では臨床応用が進んでいる。また、2006年には米国において増殖因子であるrhPDGFを含む骨補填材が登場し、また我が国においてはrhFGF2の歯周組織再生への効果について臨床試験がおこなわれている。さらに細胞を用いた粘膜、顎骨、歯周組織の再生医療の臨床試験もおこなわれている。このように、現在組織レベルの再生は臨床応用されつつある。さらに、実験動物においては歯や唾液腺の再生も可能となっている。今後歯科臨床に再生医療が占める割合は確実に増加するが、歯や唾液腺等の器官レベルの再生技術の臨床応用は難しいと考えられる。歯科においては、従来からの材料を用いた治療に、再生医療を組み合わせた医療が展開されていくことが予測される。

Key words : 歯科, 再生医療, 骨, 歯周組織

(日老医誌 2013 ; 50 : 428-433)

はじめに

齲蝕と歯周疾患は歯科の二大疾患であり、歯の喪失原因である。歯を喪失した場合には、その部位にもよるが、食事が難しい(摂食障害)、喋りにくい(構音障害)、みっともない(審美的障害)といった不具合が起きる。これらの不具合は、直接生死に関わる問題ではないが、我々は日々食事を摂取し、ヒトと関わって社会生活をしているのであるから、QOLの低下に繋がる。口腔組織の欠損部を材料で補填する治療法は古くからおこなわれてきた。紀元2~3世紀のローマ時代には歯根型の鉄製のインプラントが既に使用されていた¹⁾。また我が国においても、江戸時代には現在の総義歯と同様の形態をした木製の総義歯が使用されていた。昔の歯科治療で用いられていたこのような材料と比較して、現在は生体親和性と耐久性の高い材料を用いて、適合の良い義歯の作製が可能になっている。しかし、失った組織を材料で補うことによって機能を回復するという昔からの治療法は、現在

においても歯科治療の本流である状況は同じである。

近年、喪失あるいは機能の低下した組織や臓器を再生する再生医療が注目されている。従来の材料で欠損部を補填する方法では、回復できる機能に限界があることから、21世紀の新しい医療として再生医療には大きな期待が寄せられている。本稿では、歯科における再生医療の歴史を振り返り、歯科における再生医療の現状と、歯科における再生医療の今後の予想について筆者の考えを述べたい。

歯科における再生医療の歴史

歯の表面はエナメル質という固い石灰化組織で覆われており、その内部に象牙質があり、その内部に歯髄という結合組織がある(図1)。「齲蝕」は、エナメル質表面に付着した細菌が産生する酸によってエナメル質および象牙質が溶かされる歯科疾患である。齲蝕の治療は齲蝕に罹患したエナメル質と象牙質を除去し、その欠損部分を金属あるいは合成樹脂で充填する治療法がおこなわれている。現在は、合成高分子材料にセラミックを混合したコンポジットレジンと呼ばれる材料で、エナメル質や象牙質に化学的に結合して接着する材料が臨床で使用されている。

Regenerative medicine in dental field

Shohei Kasugai : 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科インプラント・口腔再生医学分野, 同 歯学部附属病院インプラント外来

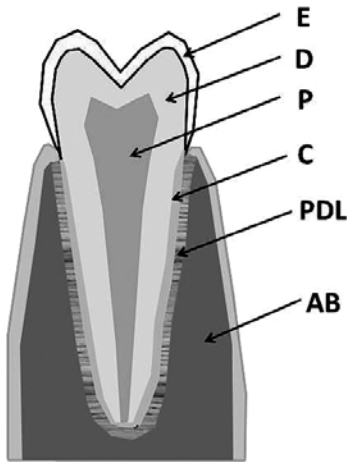


図1 歯および歯周組織（歯の周囲組織）の模式図
 歯の大部分は石灰化組織の象牙質（D）によって構成されており、その内部に血管と神経を含む結合組織の歯髄（P）が存在する。歯の上部の口腔内に露出している部分は、硬い石灰化組織であるエナメル質（E）によって被覆されている。歯根部の象牙質はセメント質（C）という別の石灰化組織でおおわれている。セメント質と歯槽骨（AB）との間には、歯根膜（PDL）という線維性の結合組織が存在し、歯根膜線維はセメント質と歯槽骨内に埋め込まれている。

齲蝕の治療の際に、齲蝕に罹患した象牙質を除去することで、歯髄が露出することがある。歯髄が感染していると診断される場合、歯髄を除去する「抜髄」という治療法が適用される。歯髄に感染が及んでいないと診断された場合、露出した歯髄表面に象牙質の形成を促す「覆髄」という治療法が適用される。

表1に歯科領域における再生医療の歴史を示した。ドイツのHermannが水酸化カルシウムを歯髄に適用すると、適用した部位の歯髄表面に新生象牙質が形成されることを報告した²⁾のが、歯科での再生医療の始まりと考えられている。水酸化カルシウムを用いる「覆髄法」は現在もおこなわれている。

歯の周囲組織である歯周組織の炎症性破壊を特徴とする「歯周病」は、齲蝕と並ぶ歯科の二大疾患の一つであり、進行すると歯の喪失に繋がる。歯の歯冠部はエナメル質で覆われているが、歯根部はセメント質という石灰化組織で覆われている。歯を支えている歯根周囲の骨を歯槽骨と呼び、歯槽骨と歯根セメント質の間には、歯根膜と呼ばれる結合組織が存在する（図1）。歯根膜組織は、血管とコラーゲン線維に富む結合組織であり、歯根と歯槽骨の間に靭帯様の歯根膜線維と呼ばれる線維が走行し、線維の断端はセメント質と歯槽骨に埋入されている。すなわち、歯は歯槽骨の内部に靭帯様の線維に吊る

表1 歯科領域での再生医療の歴史

		象牙質と歯髄	歯周組織	顎骨
Ca(OH) ₂	1920	○		
GTR	1982		○	
GBR	1988			○
仮骨延長	1990年代			○
rhBMP2, 7	1997	△		○
Emdogain	1997	△	○	△
PRP	1998		○	
骨膜細胞の応用	2003			○
rhFGF2	臨床試験中		○	△
骨髄細胞の応用	臨床試験中		○	○

再生の方法あるいは再生に使用する物質と、その有効性が臨床的に報告された年を示し、実際に有効である対象組織を○で、有効であろうと推測される対象組織を△で示した。

された状態で存在する。

歯周病原菌による感染が歯周病の原因であることは明らかであるが、歯への過剰な荷重も歯周組織の破壊を起こす。また、糖尿病等の代謝性疾患の状態を含めた宿主側の全身状態は、歯周病の進行に大きく影響する。さらに、喫煙も歯周病を悪化させる因子である。歯周病の進行によって、歯根膜線維の根面への付着の喪失、歯槽骨の吸収、歯肉上皮の根尖方向への増殖が起き、歯と周囲組織の結合が失われ、最終的には歯の脱落に至る。患者自身がおこなう歯ブラシ等を用いた口腔清掃と、歯科医あるいは歯科衛生士がおこなう器具を用いた歯の清掃（Professional Mechanical Tooth Cleaning, PMTC）は、歯周病の予防および治療として有効である。また、さらに、細菌以外の原因因子を除くことで、歯周組織の炎症を軽減することが可能である。しかし、歯周病の炎症を軽減させても、一度破壊された歯周組織を元の状態に戻すことは不可能であった。1982年に、Nymanが歯周組織の再生法としてGTR（Guided Tissue Regeneration）を提唱した³⁾。図2に示すように、GTRは再生させたい組織に再生のためのスペースを与えるというユニークなアイデアに基づく方法である。この方法は1988年に報告された骨造成のためのGBR（Guided Bone Regeneration）へと発展した⁴⁾。GTRによる歯周組織の再生、GBRによる骨造成は臨床的に有効な方法であるが、治療の成否が術者の手技に影響され、決して簡便な方法ではない。

1960年代にシベリアの整形外科医Ilizarovにより確立された仮骨延長法は、骨組織が本来持っている治癒能力を骨増量に利用した方法である⁵⁾。本来の仮骨延長法は長幹骨を長軸方向に延長する方法であり、整形外科領

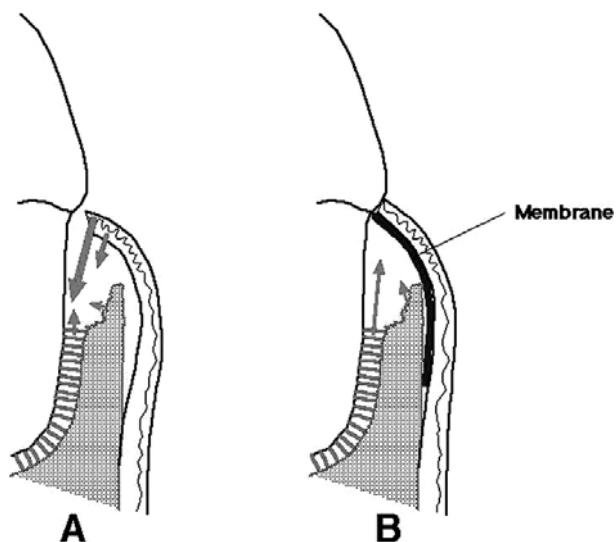


図2 GTR (guided tissue regeneration) による歯周組織再生の模式図

歯周病は、歯の周囲組織の破壊病変である。歯根周囲の歯周病に罹患した組織を外科的に除去すると (A)、歯肉上皮、歯肉結合組織、歯根膜、歯槽骨の4つの組織が切除した空隙に侵入するが、その組織の移動速度は異なる。歯肉上皮および歯肉結合組織の移動速度は、歯根膜および歯槽骨の移動速度より早いため、セメント質と歯槽骨とその間の歯根膜を再生させることは困難である。Bに示すように、歯肉上皮と歯肉結合組織の移動をブロックするために遮断膜 (Membrane) を置くことで、セメント質と歯槽骨とその間に存在する歯根膜を再生させることが可能になる。

域で臨床応用されている。3次元的な骨造成方向を調製することが可能な様々な装置が開発され、1990年代になると顎顔面領域においてもこの手法が使用されるようになった。現在では仮骨延長法を用いて、無歯顎顎堤を垂直方向あるいは水平方向へ増大させることが可能になっている。インプラント埋入予定部位への骨造成法として有効であるが、特殊な機器を口腔内に装着する必要があるため、決して手軽な方法ではない。

1990年代の後半になって、歯科領域で新たな再生医療が次々と登場した。1997年にはHammarstromによりブタのエナメル基質タンパクの粗抽出物 (商品名: Emdogain) をもちいた歯周組織の再生が報告された⁶⁾。歯周組織の形成期、特に歯根象牙質表面上にセメント質が形成される時期において、エナメルタンパクが歯根表面に蓄積され、そのエナメルタンパクがセメント質を作るセメント芽細胞の分化誘導に関わっていることが推測されていた。Emdogainはそのような発生学的な現象を基に開発された歯周組織の再生材料である。Emdogainはブタ由来の材料であるため、ブタ由来のウイルス等の

感染の危険性があることを否定できない。Emdogain中の有効成分としては、アメロジェニンやアメロブラスチン等の基質タンパク、TGF-betaやBMPなどの成長因子や分化誘導因子の可能性が報告されている。現在のようには、ブタ由来の組織抽出物を用いるのではなく、将来的には、Emdogain中の有効成分を明らかにして、その有効成分のリコンビナントタンパクを使用する方法が望ましいと考えられる。

1997年には、骨誘導因子のBMP2あるいはBMP7を用いた歯科領域での骨造成が報告された^{7,8)}。1960年代にUristが脱灰した骨を皮下あるいは筋肉内に移植すると骨が形成される現象を発見し、骨の中に存在する骨誘導因子をBone Morphogenetic Protein (BMP) と命名した⁹⁾。長年BMPの本体は不明であったが、1988年にcDNAがクローニングされ¹⁰⁾、1990年代においてBMPのリコンビナントタンパクの整形外科や歯科領域での臨床応用が検討された。米国において既に整形外科および歯科での適用が承認されている。しかし、ヒトにおいて骨造成をおこなうためにmg単位のリコンビナントBMPが必要であり、コストがかかることから歯科での臨床応用は広がっていない。このコストの問題が解決されないと、BMPの歯科での臨床応用は難しい。

1998年にはMarxによりPlatelet-rich Plasma (PRP) を用いた骨造成が報告された¹¹⁾。患者の血液から種々の増殖因子を豊富に含む血小板を濃縮したPRPは、増殖因子のカクテルである。PRPを活性化させる過程において動物あるいはヒト由来のトロンビンを使用しなければ、PRPは自己血由来であるため感染の危険性がない。PRPを骨造成に使用した場合と未使用で骨造成をおこなった場合を比較して、骨の造成効果に差が見られないとの報告もある。PRP単独では骨造成のためのスペースの確保が困難なため、自家骨やリン酸カルシウム系の骨補填材と混合して使用されている。症例の違いによるこれらの混合物の選択基準や混合比率については、検討される必要がある。PRPが軟組織の治癒過程を促進することは明らかかなようであり、皮膚科や整形外科領域での応用が広がっている。

現在20種類以上のFGF (Fibroblast Growth Factor, 線維芽細胞成長因子) が存在することが知られているが、臨床応用に関する研究はFGF2 (塩基性FGF, Basic FGF) に関するものが最も多い。ヒトリコンビナントFGF2 (rhFGF2) は既に難治性潰瘍の治療薬として臨床応用されており、骨折の治癒促進作用を示す¹²⁾ことから整形外科領域での治験がおこなわれている。また、rhFGF2は歯周組織再生にも有効であり¹³⁾、大阪大学の

村上伸也教授を中心に rhFGF2 の歯周組織再生に対する有効性についての治験がおこなわれた。近い将来、rhFGF2 が骨造成や歯周組織の再生の目的で臨床応用される可能性は高いと考えられる。

2006年に米国で、PDGF (Platelet Derived Growth Factor, 血小板由来成長因子) と、リン酸カルシウム系骨補填材である beta-TCP を組み合わせた新規の骨補填材 (商品名 “GEM21S”) が登場した。この骨補填材の歯周組織欠損部へ適用した場合の有効性が報告されており¹⁴⁾、インプラント治療に必要な骨造成での有効性も期待できる。“GEM21S” は、リコンビナントの成長因子を含有する歯科領域で最初の骨補填材であり、今後様々な症例における報告が待たれる。

歯科における細胞治療

組織再生には「細胞」と「シグナル分子」と「Scaffold (足場)」の3要素が必要であるとされている。組織の欠損が大きい場合は、欠損部周囲に存在する細胞のみに欠損部の再生を期待することは困難であり、組織の再生に必要な細胞を外部から供給する細胞治療は理にかなっている。

既に臨床応用されている細胞を用いた再生医療として培養皮膚がある。アメリカでは Dermagraft に代表される培養皮膚が製品として発売されている。Dermagraft はヒトの皮下結合組織の線維芽細胞を培養し、それを吸収性の足場に組み込んだ製品であり、これは培養真皮とも呼ばれる。Dermagraft を使用することは細胞の他家移植をおこなうことになる。この製品は凍結状態で保存や輸送が可能であり、取り扱いが容易なことから、アメリカでは難治性の潰瘍の治療に用いられている。このように培養線維芽細胞を用いる方法の他に、培養上皮細胞の層を用いる方法、培養上皮細胞と培養線維芽細胞を組み合わせて用いる方法がある。また細胞として、他人の細胞を用いる方法と、自己の細胞を用いる方法がある。自己の細胞を培養して移植する自己細胞移植は、コストと手間がかかるが、我が国においては受け入れられ易いと考えられる。歯科領域では名古屋大学の上田実教授が培養粘膜の有効性を報告している¹⁵⁾。

Friedenstein は骨髄組織中に軟骨細胞や骨芽細胞の前駆細胞が存在し、この細胞が軟骨細胞や骨芽細胞に分化して、軟骨や骨を形成することを報告した¹⁶⁾。骨髄中に胚性幹細胞 (ES 細胞) に匹敵する多分化能を持った幹細胞が存在することが明らかにされている¹⁷⁾。骨髄の細胞を用いる場合には、ES 細胞を用いる場合のような倫理的問題がないこと、細胞を得ることが容易であること

が大きな利点である。

培養骨髄細胞とリン酸カルシウム系の生体材料を組み合わせ、それを大きな骨欠損部に埋入することにより、その欠損部が治癒したという臨床報告がなされている¹⁸⁾。我が国においても一部の施設において、同様の手法を用いた骨の再建や骨の造成が試みられている。自家骨移植は骨再建のゴールドスタンダードであるが、採取できる移植骨の量に限界があることや移植骨の採取部位に侵襲があることが問題である。培養骨髄細胞を用いることで、このような問題を回避できる。筆者等も東京大学の医科学研究所と共同で、上顎の臼歯部にインプラント治療を希望しているが、上顎洞に近接するため骨造成が必要な患者に対して、培養骨髄細胞を用いた骨造成の臨床試験をおこない良好な結果を得ている。培養骨髄細胞は歯周組織の再生にも有効であり、広島大学の栗原英見教授等は、培養骨髄細胞を用いた歯周組織の再生の臨床試験を開始している。

腸骨穿刺によって骨髄細胞を得ることが多いが、歯科において腸骨穿刺は通常的な臨床手法でない。骨髄細胞の代わりに、顎骨の骨膜由来の細胞を体外で培養し、その骨膜由来の細胞を用いた骨造成が検討され、その有効性について報告されている¹⁹⁾。顎骨の骨膜由来の細胞は、歯科における細胞を用いた再生医療の細胞ソースとして有望であると考えられる。

現在、我が国では患者自身の細胞を用いた再生医療が様々な分野で試みられている。細胞を再生医療で使用するためには、細胞の品質を厳密に管理できる施設 (Cell Processing Center, CPC) でおこなうことが義務付けられている。個々の患者から採取した細胞を体外で増殖させるために、人手が必要であり、自己の培養細胞を用いる再生医療はコストが高い。一方米国では、他家の培養骨髄細胞が製品として販売されており、この製品を骨造成の目的で使用することが可能である。この細胞には免疫抑制作用があるので、他家の培養骨髄細胞を移植しても問題が起きる可能性は少ないようである。しかし、他人の細胞を用いることによるウイルス感染の危険性は否定できないので、将来我が国でこのような製品が臨床で使用される可能性は低いと考えられる。

歯の再生医療の問題点と将来

ブタの歯胚 (発生初期の歯の原基) から得た細胞を生体分解性の担体に入れて免疫不全のラットの腹腔に移植すると、歯と同様の構造物が形成されることが報告された²⁰⁾。歯の形成過程において、上皮系の組織が間葉系の組織に陥入し、上皮と間葉の相互作用によって歯が形成

されることが知られている。東京理科大学の辻孝教授のグループは、マウスの歯胚から上皮と間葉の細胞を分離し、それらをコラーゲンゲル内で再構成して培養した後、マウスの体内に移植して、効率良く歯を形成させることが可能な技術を開発した²¹⁾。さらに、この体外で再構成した細胞塊を、マウスの顎骨に移植すると、顎骨内で歯が形成され、口腔内に萌出することを報告した²²⁾。再生医療は歯科の研究者と臨床医の夢であり、この研究報告は歯の再生医療の実現を期待させる。しかし、歯の再生医療が実現されるためには以下の問題点が克服されなくてはならない。

細胞を用いる再生医療においては自己の細胞を使用する再生法が主流となっている。自己の細胞を使用する場合、歯の再生に必要な細胞を何処から得るかが問題となる。中高年が歯を喪失する頻度が圧倒的に高く、このような患者には歯の再生に使用する細胞を得るための歯胚が存在しない。歯胚から細胞を得る方法は現実的ではないので、歯の再生に必要な細胞を得る手法を新たに開発する必要がある。

第二の問題は歯の形成に必要な時間である。ヒトの体内において歯胚から完成歯となるまでの期間は、乳歯の場合で1年半から3年、永久歯の場合は6年から12年である。この期間を短縮させることは容易ではないと考えられる。歯科インプラント治療が確実な治療法となった現在、インプラント埋入から補綴物装着までの期間を短縮する試みがおこなわれている。歯の再生医療が歯科インプラント治療を凌駕するためには、治療期間の短縮が求められる。

第三の問題は歯の大きさと形のコントロールであり、これを厳密にコントロールすることは困難であろう。さらに歯の再生だけでなく、臨床的には歯槽骨の再生も要求されることが第四の問題となる。また、顎骨の中から再生歯が萌出するかが第五の問題となる。最後に治療費の問題が立ち上がる。チタン製の歯科インプラントを用いる治療は確実な治療法となっているが、この治療はかなりの高額治療である。歯の再生治療においては、現在の歯科インプラント治療に比較して、複雑な手技と長期の治療期間が予測される。したがってより高額診療となる可能性が高い。

歯の再生治療は我々歯科医の長年の夢であるが、その夢を実現させるためには、ここに提示した問題点が解決される必要がある。しかし、これらの問題点を解決するのは容易なことではない。現在臨床で使用されている歯科インプラントは、顎骨と強硬に結合することで義歯を安定化させている。東京理科大学の辻孝教授の研究グ

ループと共同で筆者等は、人工材料である歯科インプラントの周囲に、天然歯と同様の歯周組織（セメント、歯周靭帯、歯槽骨）を形成することに成功している（論文未発表）。歯全体を再生させるのではなくて、人工材料である歯科インプラントの周囲に歯周組織を再生させることで、前述の問題点の一部を解決することが可能である。しかし、歯牙欠損に対する補綴治療としてインプラント治療が確実な地位を確立している現在、歯の再生治療がインプラント治療を凌駕するためには、まだ相当の期間が必要であると筆者は予測している。

社会に受け入れられる医療とは

再生医療の実現に向けて研究している研究者は、社会に受け入れられる医療がどのようなものであるかについて考える必要がある。患者が、治療効果が確実であり、安全な医療を希望するのは当然である。臨床医にとっても、治療効果が確実であり安全であることは重要であることは言うまでもない。さらに、臨床医にとってはできるだけ簡便な医療が望ましく、熟練した特定の臨床医だけに可能な医療は社会に普及しない。さらに、その医療費が治療効果から考えて常識的な範囲にあることも重要な要素である。

現在、体外で培養した細胞を再生医療に使用方法が注目を集めている。この方法は学問的に興味深く、またこの方法を用いなくては治療できない場合があることは事実である。特に、組織欠損が大きく欠損部周囲の組織から再生に必要な細胞が供給されない状況においては、細胞を用いる再生医療が有効であることは明らかである。しかし、細胞を用いる再生医療が広く社会に普及する医療となるためには、安全性、簡便性、経済性の問題点が克服されなくてはならない。細胞を用いる再生医療が一般的な治療法となるためにはまだ相当の期間が必要であると筆者は予測している。したがって、今後しばらくの間は、生体材料や増殖因子あるいは化合物を用いて、象牙質の再生、歯周組織の再生、骨の再生法が開発され、それらの臨床応用がおこなわれることが予測される。

緒言において筆者は、口腔組織の欠損部を材料で補う治療が歯科においては古来より行われてきたこと、未来の医療として再生医療への期待が大きいことを述べた。図3に示すように現在の歯科医療は、材料による治療から、再生医療による治療への過渡期にあるが、現在大半の歯科医療は材料によっておこなわれている。歯科医療においても、再生医療の占める割合は次第に増加していくことが予想される。インプラント治療は典型的な材料

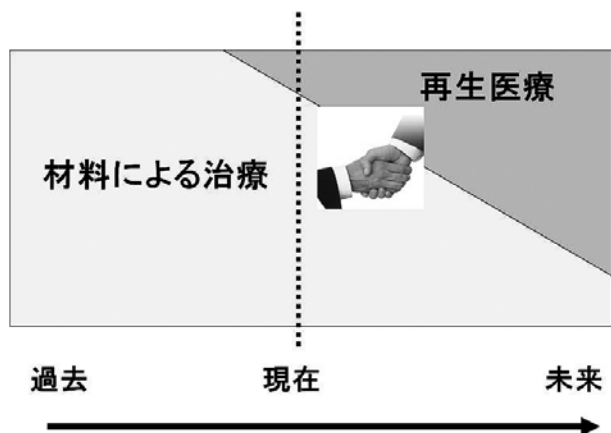


図3 将来の歯科医療の概念図

による治療であり、インプラント治療は歯が欠損した場合の確実な治療法となっている。インプラント治療は究極の理想的な治療ではないが、当分の間はインプラント治療に代わる治療法が登場するとは考え難い。したがって、歯科領域においては、歯科インプラント治療に必要な再生医療を中心にして、再生医療が発展することが予想される。

参考文献

- 1) Becker MJ: A Roman "implant" reconsidered. *Nature* 1998; 394 (6693): 534.
- 2) Hermann BW: Calcium hydroxide als mittelzurn behandeln und fullen von wurzelkanalen [thesis], Wurzburg, 1920.
- 3) Nyman S, Lindhe J, et al.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1982; 9 (4): 290-296.
- 4) Dahlin C, Sennerby L, et al.: Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1989; 4 (1): 19-25.
- 5) Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1989; (238): 249-281.
- 6) Hammarstrom L: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* 1997; 24: 658-668.
- 7) Boyne PJ, Marx RE, et al.: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 1997; 17 (1): 11-25.
- 8) Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, et al.: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen

- sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 1997; 17 (2): 124-139.
- 9) Urist MR: Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150 (698): 893-899.
- 10) Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Kriz RW, et al.: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988; 242 (4885): 1528-1534.
- 11) Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, et al.: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics* 1998; 85 (6): 638-646.
- 12) Nakamura T, Hara Y, et al.: Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture. *Journal of Bone & Mineral Research* 1998; 13 (6): 942-949.
- 13) Murakami S, Takayama S, et al.: Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodontol Res* 2003; 38 (1): 97-103.
- 14) Nevins M, Giannobile WV, et al.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontology* 2005; 76: 2205-2215.
- 15) Ueda M, Yamada O, et al.: Transplantation of the reversed dermis from skin leading to repair of the buccal mucosal epithelium. *Journal of Craniofacial Genetics & Developmental Biology* 1982; 1 (4): 391-400.
- 16) Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV: Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell & Tissue Kinetics* 1987; 20 (3): 263-272.
- 17) Yuehua J, Balkrishna J, Reinhardt RL, Robert ES, Dirk KC, et al.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49.
- 18) Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, et al.: Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 385-386.
- 19) Schmelzeisen R, Schimming R, et al.: Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation—a preliminary report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2003; 31: 34-39.
- 20) Young CS, Terada S, Vacanti JP, Honda M, et al.: Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. *J Dent Res* 2002; 81 (10): 695-700.
- 21) Nakao K, Morita R, Saji Y, Ishida K, Tomita Y, Ogawa M, et al.: The development of a bioengineered organ germ method. *Nature Methods* 2007; 4 (3): 227-230.
- 22) Ohshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, et al.: Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS One* 2011; 6 (7): e21531.