

歯周組織再生療法の近未来を俯瞰する —リグロス®の使用実績から見えてきた可能性と課題—

村 上 伸 也

大阪大学大学院歯学研究科口腔治療学講座

1. はじめに

歯周病の原因であるデンタルプラーク（デンタルバイオフィルム）を適切に取り除くことにより、歯周病の発症・進行を抑止することができる。しかしながら、スケーリング・ルートプレーニングを中心とした原因除去療法を施すだけでは、歯周病によって破壊された歯周組織の再生は達成されない。1993年に米国 Langer 博士と Vacanti 博士が、生体組織の再生に関して Tissue Engineering（生体組織工学）の考え方を発表し¹⁾、組織・臓器の再生を達成するには、「幹細胞」、「足場」、「シグナル分子」、の3つの要素を至適に組み合わせる必要があることを明らかにした。このコンセプトを現在臨床応用されている歯周組織再生療法に当てはめる（Periodontal Tissue Engineering）と（図1）、失われた歯周組織を再生する能力を有する「幹細胞」としては患歯の周囲に残存する歯根膜に内在する組織幹細胞がその中心的役割を果たす。「足場」としては、骨内欠損部に充填することを意図した骨補填材（自家骨を含む）や細胞の遊走を制限することで歯周組織再生を期待するスペースを確保しておくことを意図する GTR 膜がこれに該当する。そして「シグナル分子」（歯周組織幹細胞の増殖、遊走や分化を促進し、歯周組織再生を生物学的に活性化する分子）としては、セメント質形成を促進する効果があるとされているエナメルマトリクスタンパク質（EMD）が、その代表的な先行事例として挙げられる。

われわれの研究室では、従来の歯周組織再生療法に比べ、さらに予知性の高い歯周組織再生療法を確立したいと考え、創傷治療・再生医療の分野で注目されている塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）を単独の有効成分として用いる新たな歯周組織再生剤の開発に取り組み、基礎研究を開始してから25年以上の歳月を

かけて、日本発・世界初の歯周組織再生誘導医薬品（リグロス®）の開発に成功した。リグロス®は、2016年11月に薬価収載され、同年12月より販売が開始されている。すなわち、「保険で受けられる歯周組織再生療法」として、歯周病治療における新たな標準医療が本邦において提供されることとなった。本総説では、これまでに明らかにされているリグロス®の作用機序、適切な使用法等に加え、リグロス®の育薬に向けた今後の課題や将来展望につき概説する。

2. 開発に向けた臨床試験（治験）

2001年より FGF-2 の歯周組織再生誘導効果（有効性）並びに安全性の検討を目的として、臨床試験（治験）^{2,3,4)} が順次実施された。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 の局所投与が規格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することが確認された（図2）。さらに第III相臨床試験⁴⁾として、EMD との非劣性試験を実施したところ、0.3% FGF-2 が EMD に比し、誘導される歯槽骨新生量において非劣性かつ優位性を示すことが明らかとなった（図3）。これら一連の臨床試験（治験）期間中に、安全性上問題になるような事例は認められていない。これらの成果を基に、0.3% FGF-2 含有治験薬は、リグロス®歯科用液キットとして販売が開始されることとなった。

3. リグロス®の作用機序

リグロス®の主成分である FGF-2 は、多彩な生物学活性を有する成長因子である（図4）⁵⁾。FGF-2 は、間葉系幹細胞の分化能を保持させたまま、その増殖と遊走を促進することが知られている。すなわち、歯周組織欠損部に面する残存歯槽骨や歯根膜の断端から、歯

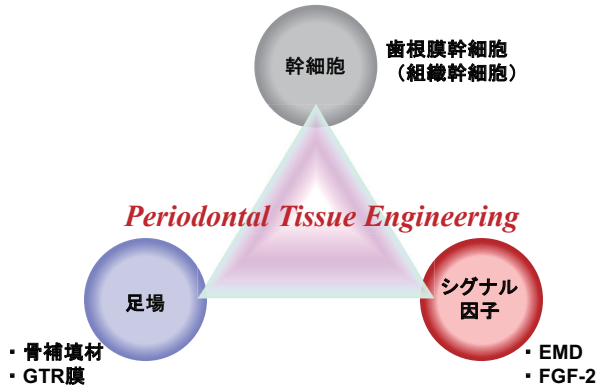


図 1 Periodontal Tissue Engineering の構成要素

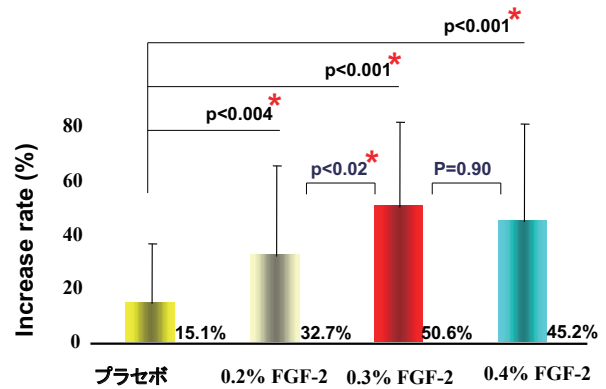
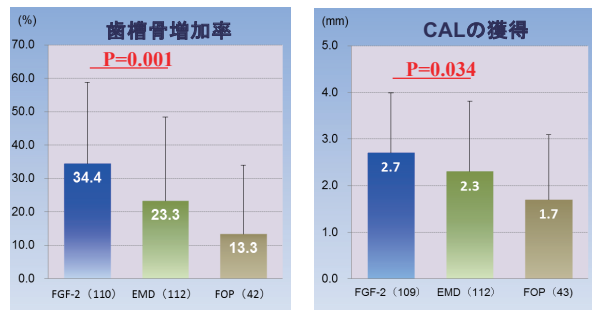


図 2 FGF-2 製剤投与 9 か月後の歯槽骨高さの増加率



0.3%FGF-2製剤 (リグロス®に相当: FGF-2)、EMD、フラップ手術のみ (FOP) 間の比較を表す

図 3 FGF-2 製剤投与 9 か月後の歯槽骨増加率と臨床的アタッチメント (CAL) の獲得

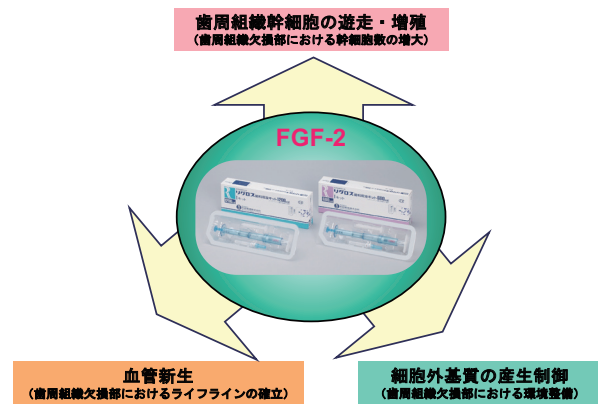


図 4 歯周組織再生誘導に関する FGF-2 の生物学的活性

周組織再生に関与する幹細胞や前駆細胞を歯周組織欠損部へと遊走させ、同欠損部においてその数を増加させる作用がある。歯槽骨髄由来の細胞は、骨新生の中心的な役割を果たし、歯根膜由来の細胞は、その一部が歯周組織欠損部に面した歯根面へと遊走し、その後セメント芽細胞へと分化すると共に、歯槽骨とセメント質間の線維性付着の再構築に重要な役割を演じると考えられている⁶⁾。次に、FGF-2は血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に直接的または間接的に作用し、血管新生 (angiogenesis) を促進することが知られている。血管新生は、創傷治癒や再生を考える時、治療部位へのライフラインを構築する上で、極めて重要な生物学的イベントの1つである。さらに FGF-2は、歯根膜細胞に作用することで VEGF (血管内皮細胞増殖因子) の産生を促し FGF-2 との相乗効果により FGF-2 が投与された歯周組織欠損部において、効率的に血管新生を促進する効果があることも報告されている⁷⁾。加えて、FGF-2は歯根膜細胞に直接作用し、ヒアルロン酸やオステオポンチンなどのさまざまな細

胞外基質の産生を制御し、歯周組織欠損部の環境を、再生にふさわしいものに整備しているものと考えられている^{8,9)}。このように、リグロス®は、単一のヒト型リコンビナント成長因子を有効成分として用いられているため、作用機序に関する詳細な解析がこれまで積み重ねられている。

4. リグロス®の使用法とその臨床的意義

リグロス®は「歯周ポケットの深さが 4 mm 以上、骨欠損の深さが 3 mm 以上の部位」を適応部位と定められている。そのため、この条件を満たす限りにおいては、残存歯槽骨壁数や分岐部病変の重症度等のちがいに基づく使用の制限等はなされていない。しかしながら、他の歯周組織再生療法と同様に、最適症例は、2 壁性・3 壁性骨欠損、および 2 度の分岐部病変と考えられている。一般的な歯周組織再生療法の術式に従ってフラップ手術を行い、骨欠損部のデブライドメントは確実かつ徹底的に行った後、再生を期待する歯周組織欠損部を満たす程度 (過剰投与にならないよ

うに注意することが極めて重要である)にリグロス[®]を投与し、歯肉弁を元の位置に復位し、テンションフリーで縫合し、手術を終える。詳細な手技については、他の文献を参考にさせていただきたい¹⁰⁾。

歯周組織再生療法の究極の目的は、歯周病の進行により失われた歯周組織を再生させることにより、その歯の延命をはかり、「口の機能に依存するQOL」の維持・増進を図ることにある。リグロス[®]開発の過程で行われた最初の治験から概ね10年が経過した時点で、リグロス[®]投与により治療された歯の「長期的な予後」にどのような効果が認められたかを生存時間解析(Kaplan-Meier 曲線)を行ったところ、プラセボ群と比較して、0.3%FGF-2投与群(リグロス[®]に相当)において、歯周病の再発を有意に延長させる効果、すなわち長期的な歯の予後に良好な影響を与えていることを示唆する結果が得られている¹¹⁾。また、リグロス[®]市販後に大阪大学歯学部附属病院口腔治療・歯周科においてリグロス[®]を用いた歯周組織再生療法の結果を解析し、術後9か月以降に新生骨の増加率を評価したところ、平均で49.4%の増加が確認された。また、その期間中に重篤な有害事象は認められておらず、安全に治療が終えられている¹²⁾。

5. リグロス[®]の限界と骨補填剤の併用

先に記したように、リグロス[®]の適応部位は「歯周ポケットの深さが4 mm以上、骨欠損の深さが3 mm以上」の歯周組織欠損部である。治験症例に加え、市販後の症例を検討したところ、リグロス[®]単独で誘導される歯槽骨の高さの変化は、概ねリグロス[®]投与時の残存歯槽骨頂の高さを上限とする効果が確認されている¹³⁾。リグロス[®]の基剤として用いられている3% hydroxypropylcellulose (HPC) は、リグロス[®]投与時の液垂れを可及的に防止し、かつ多様な骨欠損の形状に対応するために適度な粘稠性を付与することを目的として用いられているが、HPC自身には足場材としての機能は無い。そのため、添付文書において、「術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じるような歯周組織欠損部に対しては他の適切な治療法を考慮する」よう記されている。このような背景から、スペースメイキングが困難な症例に対して、骨補填材を併用した場合の有効性、安全性に関する臨床研究がリグロス[®]市販後の症例を対象に報告されており¹⁴⁻¹⁷⁾、1~2壁性骨欠損のような重度歯周組織欠損に対してリグロス[®]と骨補填材を併用することの有益性が示唆されている。例えば、自家骨¹⁴⁾ やウシ由来骨補填材(Bio-Oss[®])^{15,16)} とリグロス[®]を併用することにより、リグロス[®]単独に比べ有意な歯槽骨再生が認められることが報告され

ている。われわれの研究において、重度歯周炎患者の骨内欠損を対象に、リグロス[®]と炭酸アパタイト(サイトランス[®]グラニュール)を併用した歯周組織再生療法の安全性と有効性について検討を行った結果、術後に両者に関連する有害事象は認められず、術後36週後における歯槽骨増加率は平均53.1%であった¹⁷⁾。この研究で認められた歯槽骨増加率は本研究対象よりも相対的に軽度の骨欠損を対象としたリグロス[®]の開発段階における第Ⅱ^{2,3)} および第Ⅲ相臨床試験⁴⁾ のリグロス[®]単独投与群で認められた骨増加率よりも大きな値を示していることから、リグロス[®]単独投与に比べてリグロス[®]と炭酸アパタイトの併用により歯周組織再生効果が増強される可能性が示唆されている。またこの併用療法の詳細な解析を、ビーグル犬1壁性歯周炎モデルを用いて行ったところ、リグロス[®]を併用することにより、炭酸アパタイトの自家骨への置換が促進されることを示す結果が得られている¹⁸⁾。

5. リグロス[®]を用いた歯科再生医療の将来展望

薬が市販された後に、開発の段階では予測できなかったさまざまな情報が収集されることが一般的である。このような情報を蓄積し、安全で有効性の高いより良い薬へと育てていくことを“育薬”と呼ぶ。市販後6年が経過したリグロス[®]に関しても、その有効性や限界などに関する情報が集約され、適応症例に関する理解や安全に使用するための臨床上の配慮がより明確にされている。今後のリグロス[®]の将来展望として、骨補填材との併用療法の適否に関して、さらに情報が集積されることが期待されている。将来的には、リグロス[®]に特化し、賦形性や骨伝導能等を有したintelligent carrierが開発されることを念じている。また、歯周形成手術や歯科用インプラント治療時の骨造成、さらには、口腔外科領域での応用等も期待されていると思われる。これらの領域における使用については、その有効性・安全性の評価について、現時点では十分な検討がなされておらず、今後の慎重な科学的根拠の集積が待たれるところである。歯周治療の分野で開発されたリグロス[®]が、広く歯科の分野で、その有効性を発揮してくれる未来を期待したい。

参考文献

1. Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science*. **14**: 920-926, 1993.
2. Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y *et al.*: Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor-2. Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor-2: Randomized Controlled Phase II clinical trial. *PLoS One*. **3**: e2611, 2008.

3. Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M *et al.*: FGF-2 stimulates periodontal regeneration: Results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res.* **90**: 35-40, 2011.
4. Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M *et al.*: Randomized placebo-controlled and controlled non-inferiority phase III trials comparing trafermin, a recombinant human fibroblast growth factor 2, and enamel matrix derivative in periodontal regeneration in intrabony defects. *J Bone Miner Res.* **1**(4): 806-814, 2016.
5. 村上伸也: FGF-2 と歯周組織再生療法, 第 1 版, 10-24, クインテッセンス出版, 東京, 2020.
6. Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S *et al.*: Action Mechanism of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the Promotion of Periodontal Regeneration in Beagle Dogs. *PLoS One.* Jun 29; **10**(6): e0131870, 2015.
7. Yanagita M, Kojima Y, Kubota M *et al.*: Cooperative effects of FGF-2 and VEGF-A in periodontal ligament cells. *J Dent Res.* **93**: 89-95, 2014.
8. 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.
9. Terashima Y, Shimabukuro Y, Terashima H *et al.*: Fibroblast growth factor-2 regulates expression of osteopontin in periodontal ligament cells. *J Cell Physiol.* **216**: 640-650, 2008.
10. 北村正博, 村上伸也: 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤 (リグロス[®]) の育薬に向けて. 日本歯科医師会雑誌. 75: 5-14, 2023.
11. 北村正博, 古市保志, 藤井建男ほか: 歯周炎罹患歯に対する FGF-2 投与の長期的効果および安全性の検討. 日歯周誌. **54** (1): 38-45, 2012.
12. 沢田啓吾, 長谷川詩織, 北村正博ほか: 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を用いた歯周組織再生療法の治療成績. 日歯保存誌. **63**: 219-227, 2020.
13. Ninomiya M, Azuma T, Kido J *et al.*: Successful case of periodontal regeneration by fibroblast growth factor-2. — Long term follow-up and the comparison with enamel matrix derivative —. *Clinical Advances in Periodontics.* **3**: 215-221, 2013.
14. Nakayama Y, Matsuda H, Itoh S *et al.*: Impact of adjunctive procedures on recombinant human fibroblast growth factor (rhFGF-2) mediated periodontal regeneration therapy: A retrospective study. *J Periodontol.* **992**: 983-994, 2021.
15. Saito A, Bizenjima T, Takeuchi T *et al.*: Treatment of intrabony periodontal defects using rhFGF-2 in combination with deproteinized bovine bone mineral or rhFGF-2 alone: A 6-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* **46**: 332-341, 2019.
16. Aoki H, Bizenjima T, Eshima F *et al.*: Kouki Periodontal surgery using rhFGF-2 with deproteinized bovine bone mineral or rhFGF-2 alone: 2-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* **48**: 92-100, 2021.
17. Kitamura M, Yamashita M, Miki K *et al.*: An exploratory clinical trial to evaluate the safety and efficacy of combination therapy of REGROTH[®] and Cytrans[®] granules for severe periodontitis with intrabony defects. *Regen Ther.* **21**: 104-113, 2022.
18. Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takedachi M *et al.*: Effects of combined application of fibroblast growth factor (FGF)-2 and carbonate apatite on tissue regeneration in the beagle dog 1-wall periodontal defect model. *Regen Ther.* **23**: 84-93, 2023.

責任著者連絡先:
大阪大学大学院歯学研究科口腔治療学講座
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-8
村上伸也
email: murakami.shinya.dent@osaka-u.ac.jp