ว.ทันต. ปีที่ 57 ฉบับที่ 6 พ.ย.-ธ.ค. 2550 355

เซลล์ต้นกำเนิดกับวิศวกรรมเนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้า

เดือนพิมพ์ ปริสุทธิมาน
อาจารย์
คณะทันตแพทย์ศาสตร์
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
ถนนพหลโยธิน คลองหลวง ปทุมธานี 12121
โทรศัพท์: 02-9869213 ต่อ 7150
โทรสาร: 02-9869205
อีเมล: duenpim@dentistry.tu.ac.th

บทคัดย่อ

เนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้าประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่มีลักษณะพิเศษหลายชนิด รวมทั้ง กระดูก กระดูกอ่อน กล้ามเนื้อ หลอดเลือด ฟัน และอวัยวะปริทันต์ ซึ่งพัฒนามาจากเซลล์มีเซนไคมัล ในมนุษย์ที่มีการเจริญของอวัยวะสมบูรณ์แล้วยังสามารถพบเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคมัลในเนื้อเยื่อหลายชนิด การค้นพบเซลล์ที่มีลักษณะของเซลล์ต้นกำเนิดในเนื้อในโพรงฟัน เอ็นยึดปริทันต์ และจากฟันน้ำนม นอกเหนือไปจากเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากไขกระดูกเป็นความหวังใหม่ของการรักษาทางทันตกรรมในรูปแบบเวชศาสตร์การฟื้นคืนสภาพ เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติ พิการ หรือต้องสูญเสียอวัยวะในบริเวณนี้ไป ความก้าวหน้าทางวิทยาการในระดับเซลล์และชีววิทยาระดับโมเลกุลในแง่ของกลไกที่ควบคุมพัฒนาการและการกำเนิดสัณฐานของเซลล์ต้นกำเนิด ประกอบกับวิทยาการแขนงอื่น อาทิเช่น พันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล วัสดุศาสตร์ เคมีพอลิเมอร์ วิศวกรรมศาสตร์ ทำให้การนำเอางานวิศวกรรมเนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้ามาใช้กับผู้ป่วยไม่ใช่ความหวังที่ไกลเกินเอื้อมอีกต่อไป ในอนาคตอันใกล้เราอาจจะได้เห็นการรักษาทางชีวภาพโดยการนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้สำหรับสร้างเนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้าขึ้นใหม่มาทดแทนการรักษาโดยการใช้ทันตวัสดุอย่างที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

บทนำ

หลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่เสนอขึ้นโดย Langer และคณะ[1] เป็นการสร้างเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกทำลายไปขึ้นใหม่เพื่อแก้ปัญหาการขาดแคลนอวัยวะที่ได้จากการบริจาค วิธีการนี้อาศัยองค์ประกอบหลักสามประการ คือ 1) เซลล์ ซึ่งปัจจุบันส่วนใหญ่จะหมายถึงเซลล์ต้นกำเนิด 2) แม่แบบ (scaffold) หรือ เมทริกซ์ และ 3) โมเลกุลส่งสัญญาณ (signaling molecules) รวมถึง โกรทแฟกเตอร์ (growth factors) และทรานสคริปชันแฟกเตอร์ (transcription factors)

โดยนิยาม เซลล์ต้นกำเนิดจะต้องมีคุณสมบัติ 2 ประการ อันได้แก่ 1) สามารถสร้างตัวเองขึ้นได้ใหม่ (self renewal) ซึ่งหมายถึงการที่เซลล์ที่ยังไม่มีพัฒนาการ (undifferentiated cells) สามารถถ่ายแบบ (replicate) ไปเป็นเซลล์ลูกหลานได้โดยไม่จำกัดและไม่สูญเสียลักษณะดั้งเดิมไป และ 2) สามารถมีพัฒนาการ (differentiation) ไปเป็นเซลล์ที่มีลักษณะและทำหน้าที่เฉพาะได้อย่างน้อย 2 ชนิด (multi lineage differentiation) เมื่ออยู่ในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม[2,3] เซลล์ต้นกำเนิดเองยังแบ่งได้หลายระดับตามความสามารถในการพัฒนาการ เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ (embryonic stem cells: ES) ถูกจัดว่าเป็นเซลล์ต้นกำเนิดแรกสุดที่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์หลายชนิดในร่างกาย (pluripotent differentiation capacity) แต่การนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมาใช้ในทางคลินิกยังมีอยู่จำกัดเนื่องจากการคัดค้านทางจริยธรรม และยังไม่มีข้อสรุปเรื่องโอกาสที่เซลล์เหล่านี้จะมีพัฒนาการที่ควบคุมไม่ได้ เกิดการต่อต้านของระบบภูมิคุ้มกันจากผู้รับ มีความไม่เสถียรของโครโมโซม (chromosomal instability) ตลอดจนอาจพัฒนาไปเป็นเนื้อร้าย (tumorogenesis) ในระยะยาว เซลล์ต้นกำเนิดจากมีเซนไคมัล (mesenchymal stem cells: MSCs) ซึ่งพัฒนามาจากเนื้อเยื่อของไขกระดูกนั้นสามารถมีพัฒนาการไปเป็นเซลล์ที่สร้างมีเซนไคม์และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissues)[3,4] ซึ่งโดยทั่วไปมักหมายถึงเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) เซลล์กล้ามเนื้อและเอ็น (myocyte) และเซลล์ไขมัน (adipocyte) รวมถึงเซลล์สร้างเนื้อฟัน (odontoblast) และเซลล์สร้างเคลือบรากฟัน (cementoblast) และยังสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ของอวัยวะภายในได้อีกด้วย[5,6] เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย[7-9] และจนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานว่าการใช้เซลล์เหล่านี้ก่อให้เกิดมะเร็งแบบปฐมภูมิหรือมีผลข้างเคียงที่รุนแรง

วัสดุหลากหลายชนิดได้ถูกคิดค้นและพัฒนาสำหรับใช้เป็นแม่แบบเพื่อเป็นโครงสร้างและที่อยู่ของเซลล์สำหรับการเจริญเติบโตและพัฒนาการ รวมทั้งช่วยในการเกาะยึดและการเคลื่อนที่ของเซลล์ และหากละลายตัวได้ก็จะถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อที่เซลล์สร้างขึ้น วัสดุที่นำมาใช้นั้นต้องไม่เป็นพิษกับเซลล์ และมีคุณสมบัติทางกายภาพและเชิงกลที่เหมาะสม โดยแม่แบบที่มีส่วนประกอบของสารอนินทรีย์จำพวกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) และแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) นั้น มักถูกนำมาใช้ในการเพิ่มการสร้างกระดูก[10,11]

โมเลกุลส่งสัญญาณคือ สารที่หลั่งออกมาภายนอกเซลล์ มีหน้าที่ควบคุมการเกิดสัณฐาน (morphogenesis) ในระหว่างการเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์บุผิวและมีเซนไคม์ (epithelial-mesenchymal interaction) การสร้างแบบ (patterning) และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (cytodifferentiation) โดยอาศัยการแสดงออกเฉพาะตัวของโมเลกุลนั้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกและเนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้า รวมถึงการนำเอาเซลล์เหล่านี้มาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อของบริเวณดังกล่าว

เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคมัลจากไขกระดูก (Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: BMMSCs)

จุดเริ่มต้นของการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดมาจากการทดลองของ Friedenstein และคณะ[12] ที่ค้นพบว่าเซลล์จากไขกระดูกมีความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้ การจำแนก (isolation) เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกอาศัยหลักที่ว่าเซลล์เหล่านี้สามารถยึดติดกับจานเพาะเลี้ยงเชื้อ มีสัณฐานเหมือนเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) และสร้างโคโลนี (colony) ได้เมื่อเพาะเลี้ยงในจำนวนเซลล์ที่ต่ำ เรียกว่าโคโลนีฟอร์มมิงยูนิต-ไฟโบรบลาสต์หรือ ซีเอฟยู-เอฟ (colony-forming unit fibroblasts: CFU-F)[13] และในสภาวะที่เหมาะสมสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่มีลักษณะเฉพาะได้[5,14,15] แต่เนื่องจากกลุ่มเซลล์เหล่านี้ประกอบไปด้วยเซลล์หลายชนิด (heterogeneous population) จึงมีการคิดค้นวิธีการทำให้เซลล์บริสุทธิ์เพื่อให้ได้กลุ่มเซลล์ที่มีลักษณะเดียวกัน (homogenous population) อาทิเช่น การจำแนกเซลล์ตามขนาดด้วยตะแกรง (size-dependent sieving)[16] การใช้ไมโครบีดส์ (microbeads) ร่วมกับการแยกเซลล์ด้วยการกระตุ้นด้วยฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescence-activated cell-sorting: FACS)[17] หรือด้วยแม่เหล็ก (magnetic-activated cell-sorting: MACS)[18] การศึกษาการแสดงออกของโปรตีนที่เป็นลักษณะเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดนี้พบว่าไม่มีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด (hematopoietic markers) อาทิเช่น ซีดี(CD) 14 (ตัวบ่งชี้ของโมโนไซท์/แมคโครฟาสจ์) ซีดี45 (ตัวบ่งชี้ของแอนติเจนเม็ดเลือดขาว) และไม่มีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ชนิดอื่น เช่น ไมโอดี (MyoD, ตัวบ่งชี้ของกล้ามเนื้อเรียบ) นิวโรฟิลาเมนท์ (neurofilament, ตัวบ่งชี้ของเส้นประสาท) คอล-

ลาเจนชนิดที่สอง (ตัวบ่งชี้ของกระดูกอ่อน) แต่มีการแสดงออกของโปรตีนผิวเซลล์หลายชนิด ได้แก่ โมเลกุลพื้นผิว (surface molecule) สโตร-1 (STRO-1)[19,20] ซีดี106 (วีแคม-1 (VCAM-1)) และซีดี146 (เอ็มยูซี18 (MUC18)) ซึ่งถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ระยะแรกของเซลล์[21,22] รวมทั้ง ซีดี44 ซีดี73 ซีดี90 ซีดี105 ซีดี106 และ ซีดี146[6,9,23]

การทดลองของ Shi และ Granthos[24] แสดงให้เห็นว่าการแยกเซลล์ที่มีการแสดงออกของสโตร-1 และ ซีดี106 หรือ ซีดี146 ทำให้ได้เซลล์ที่มีซีเอฟยู-เอฟ เพิ่มขึ้นถึง 500 เท่า เมื่อเทียบกับเซลล์ที่ไม่ได้ผ่านการแยก เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการค้นพบตัวบ่งชี้พื้นผิวชนิดใหม่คือ ซีดี18 (เบตา-2 อินทีกริน (b-2 integrin))[25] ซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้นพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก การแสดงออกของซีดี18 นี้ พบว่าจำกัดอยู่ในเซลล์ตั้งต้นระยะแรกของเซลล์ต้นกำเนิด (early stem cell progenitor) จากไขกระดูกเท่านั้น การค้นพบโมเลกุลพื้นผิวที่มีลักษณะเฉพาะเหล่านี้มีความสำคัญในการพัฒนาวิธีการจำแนกเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความบริสุทธิ์สูงโดยอาศัยการแสดงออกของโมเลกุลพื้นผิวหลายชนิดประกอบกัน[9] จากรายงานการทดลองที่แสดงว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์นอกกายเป็นเวลานานทำให้คุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดเปลี่ยนแปลงไป[26-28] Aslan และคณะ[29] จึงได้รายงานวิธีการจำแนกเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่มีการแสดงออกของซีดี105 โดยไม่ผ่านการเพาะเลี้ยง และพบว่าเซลล์เหล่านี้สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกและกระดูกอ่อนได้ แม้ว่าวิธีการนี้อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง แต่ยังคงต้องมีการศึกษาอีกมากถึงประสิทธิภาพและปริมาณเซลล์ที่จะสามารถนำมาใช้ได้จริงทางคลินิก นอกจากนี้แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดอาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีอิทธิพลต่อคุณสมบัติของเซลล์เอง แม้จะมีรายงานว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากการเจาะไขกระดูกจะมีคุณสมบัติไม่แตกต่างจากเซลล์ที่ได้จากชิ้นกระดูกโปร่ง (cancellous bone ship) จากกระดูกเชิงกราน[30] หรือจากกระดูกแข้ง[31] แต่จากรายงานของ Akintoye และคณะ[32] แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่แยกได้จากกระดูกขากรรไกรสามารถแบ่งตัวได้เร็วกว่าและมีการแสดงออกของแอลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase: ALP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ระยะแรกของเซลล์ที่สร้างเนื้อเยื่อที่มีการสะสมแร่ธาตุ (mineralized tissue) มากกว่า แต่ตอบสนองต่อการกระตุ้นให้เป็นเซลล์ที่สร้างกระดูกได้ไม่ดีเท่าเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากกระดูกเชิงกราน จึงอาจเป็นได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่แยกได้จากกระดูกในตำแหน่งต่างกันมีลักษณะเฉพาะตัว และจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมถึงความเกี่ยวข้องของเซลล์เหล่านี้กับพยาธิสภาพและการซ่อมแซมกระดูกในตำแหน่งต่าง ๆ

เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (Periodontal ligament-derived stem cells: PDLSCs)

เอ็นยึดปริทันต์เป็นเนื้อเยื่อยึดต่อที่อยู่ระหว่างเคลือบรากฟัน (cementum) และด้านในของกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ทำหน้าที่ยึดฟันไว้กับกระดูกเบ้าฟัน เอ็นยึดปริทันต์ประกอบไปด้วยกลุ่มเซลล์หลายชนิดรวมทั้งเซลล์ตั้งต้น[33] Seo และคณะ[34] เป็นผู้ค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ โดยที่เซลล์เหล่านี้มีการแสดงออกของ สโตร-1 และซีดี146 และมีความสามารถในการสร้างซีเอฟยู-เอฟ ในการศึกษาถึงลักษณะเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์นั้น เนื่องจากยังไม่มีตัวบ่งชี้จำเพาะ คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์การแสดงออกของสเคอราซิส (scleraxis) ซึ่งเป็นทรานสคริปชันแฟกเตอร์ที่จำเพาะกับเอ็น เนื่องจากความคล้ายคลึงในโครงสร้างและหน้าที่ และพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์มีการแสดงออกของอาร์เอ็นเอนำรหัส (mRNA) ของสเคอราซิส มากกว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากไขกระดูกและเนื้อในโพรงฟัน แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์มีลักษณะแตกต่างจากเซลล์ต้นกำเนิดที่มาจากแหล่งอื่น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเซลล์เหล่านี้มีการแสดงออกของ ซีดี105 ซีดี166[35,36] ซีดี90 ซีดี29 และซีดี44[36] โดยแทบไม่มีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด[35] เมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดนี้ในอาหารเพาะเลี้ยงที่ชักนำการเจริญของเซลล์สร้างกระดูก (osteogenic induction medium) พบว่าสามารถมีพัฒนาการไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก โดยสร้างปุ่มที่มีการสะสมแร่ธาตุ (mineralized nodules) และมีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ของเซลล์สร้างกระดูก อาทิเช่น แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส โบนไซอะโลโปรตีน (bone sialoprotein: BSP) และออสทิโอพอนทิน (osteopontin: OPN)[34-37] เมื่อเพาะเลี้ยงในอาหารเพาะเลี้ยงที่ชักนำการเจริญของเซลล์เนื้อเยื่อไขมัน (adipogenic induction medium) ก็สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันที่มีปฏิกิริยาเป็นบวกกับออลย์เรดโอ (oil red O) และมีการแสดงออกของเพอรอกซิโซมโพรลิเฟอเรเตอร์แอกติเวเตดรีเซบเตอร์แกมมา2 (peroxisome proliferators-activated receptor-g2: PPARg2) และไลโพโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase: LPL) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของเนื้อเยื่อไขมัน[34-37] และเมื่อเพาะเลี้ยงในอาหารเพาะเลี้ยงที่ชักนำ

การเจริญของเซลล์สร้างกระดูกอ่อน (chondrogenic induction medium) สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกอ่อนโดยมีการแสดงออกของคอลลาเจนชนิดที่ 2 และมีการสะสมของไกลโคซามิโนไกลแคนส์ (glycosaminoglycans) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของเซลล์สร้างกระดูกอ่อน[37] นอกจากนี้ เมื่อปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์เข้าไปในหนูที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunocompromised mouse) พบว่าสามารถสร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายกับเคลือบรากฟัน และมีกลุ่มของเส้นใยคอลลาเจนที่หนาแน่นคล้ายกับเส้นใยชาร์เพย์ (Sharpey's fibers) ลักษณะเนื้อเยื่อนี้แตกต่างกับเนื้อเยื่อคล้ายกระดูกที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก และเนื้อเยื่อคล้ายเนื้อฟัน/เนื้อในโพรงฟันที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน[34] จึงอาจเป็นได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีแนวโน้มที่จะพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดเดียวกับแหล่งที่มา นอกจากนี้ยังพบว่าการเก็บรักษาเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ไว้ในความเย็นยวดยิ่ง (cryopreservation) นั้น ไม่ทำให้คุณสมบัติความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดสูญเสียไป[38] ในการทดลองของ Chen และคณะ[39] เพื่อศึกษาแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดนี้ในเอ็นยึดปริทันต์ของฟันปรกติและฟันที่มีโรคปริทันต์อักเสบ พบว่าเอ็นยึดปริทันต์ของฟันทั้งสองประเภทมีเซลล์ต้นกำเนิดโดยที่ส่วนใหญ่อยู่โดยรอบเส้นเลือด และยังพบว่าในฟันที่เป็นโรคมีการกระจายตัวของเซลล์มากกว่า อาจเป็นเพราะพยาธิสภาพของโรคมีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์เหล่านี้

เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน (Dental pulp-derived stem cells: DPSCs)

เซลล์สร้างเนื้อฟันที่ทำหน้าที่สร้างเนื้อฟันปฐมภูมิ (primary dentin) นั้น มีพัฒนาการมาจากเซลล์มีเซนไคมัลที่ถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยาระหว่างเซลล์เยื่อบุผิวและเซลล์ของปุ่มเนื้อกำเนิดฟัน (dental papilla cells) เมื่อฟันงอกขึ้นสู่ช่องปากแล้ว เซลล์สร้างเนื้อฟันยังสร้างเนื้อฟันตติยภูมิหรือเนื้อฟันซ่อมแซม (tertiary หรือ reparative dentin) เพื่อเป็นชั้นขวางกั้นป้องกันการบาดเจ็บเชิงกล หรือการรุกล้ำของแบคทีเรีย เซลล์ที่ทำหน้าที่นี้เชื่อกันว่าเจริญมาจากเซลล์ที่ยังไม่มีพัฒนาการที่อยู่ในเนื้อในโพรงฟันนั่นเอง ในปี ค.ศ. 2000 Granthos และคณะ[40] รายงานการค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันจากฟันกรามซี่ที่สามของมนุษย์ โดยใช้วิธีการแยกเซลล์เช่นเดียวกับเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก และพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันมีซีเอฟยู-เอฟ และมีความสามารถในการแบ่งตัวสูงกว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก เซลล์เหล่านี้มีการแสดงออกของ สโตร-1 ซีดี29 ซีดี106 ซีดี146 แอ็กตินของกล้ามเนื้อเรียบชนิดอัลฟา (a smooth muscle actin) แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส คอลลาเจนชนิดที่หนึ่ง ออสทิโอเนกติน (osteonectin: ON) ออสทิโอแคลซิน (osteocalcin: OCN) ออสทิโอพอนติน และไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์ 2 (fibroblast growth factor 2: FGF2)[40-42] แต่มีการแสดงออกของเมทริกซ์เอกซ์ตราเซลลูลาร์ฟอสโฟไกลโคโปรตีน (matrix extracellular phosphoglycoprotein: MEPE) ลดลง[43] และไม่พบการแสดงออกของโบนไซอะโลโปรตีนและเดนทินไซอะโลฟอสโฟโปรตีน (dentin sialophosphoprotein: DSPP) ที่ถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ของเนื้อฟัน[44,45] การแสดงออกของตัวบ่งชี้เหล่านี้พบในเซลล์บางส่วนเท่านั้น แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดนี้ประกอบไปด้วยเซลล์หลายชนิด นอกจากนี้เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันส่วนใหญ่ยังมีการแสดงออกของทรีจีไฟฟ์ (3G5) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของเพอริไซต์[24] จึงอาจเป็นได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน และเพอริไซท์มีพัฒนาการใกล้ชิดกัน การทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ในอาหารเพาะเลี้ยงที่ชักนำการเจริญของเซลล์สร้างกระดูก เซลล์สร้างเนื้อเยื่อไขมัน เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ หรือเซลล์สร้างกระดูกอ่อน พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันสามารถมีพัฒนาการไปเป็นเซลล์ที่มีลักษณะเฉพาะดังกล่าว[46] เมื่อเลี้ยงเซลล์เหล่านี้บนชิ้นเนื้อฟันในห้องปฏิบัติการ เซลล์สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์คล้ายเซลล์สร้างเนื้อฟันได้[47] และเมื่อปลูกถ่ายในหนูที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกัน เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันสามารถสร้างโครงสร้างที่มีลักษณะคล้ายเนื้อฟัน โดยเมื่อดูภายใต้แสงโพลาไรส์ พบคอลลาเจนเมทริกซ์เรียงตัวอย่างเป็นระเบียบตั้งฉากกับชั้นของเซลล์ที่มีลักษณะคล้ายกับเซลล์สร้างเนื้อฟัน เซลล์เหล่านี้มีไซโตพลาสมิกโพรเซสยื่นเข้าไปในเมทริกซ์คล้ายเนื้อฟันและอยู่ในเนื้อเยื่อคล้ายเนื้อในโพรงฟัน เนื้อเยื่อปลูกถ่ายนี้มีการแสดงออกของเดนทินไซอะโลโปรตีนซึ่งแตกต่างจากเนื้อเยื่อคล้ายกระดูกที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก[40,48,49] Laino และคณะ[50,51] จำแนกเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันกรามซี่ที่ 3 โดยแยกเซลล์ครั้งที่ 1 ซึ่งเป็น ซี-คิท (c-kit)+/ซีดี34+/สโตร-1+/ซีดี45- แล้วแยกครั้งที่ 2 เพื่อให้ได้เซลล์ ซีดี44+/รังซ์-2 (Runx-2)+ พบว่าเซลล์เหล่านี้สามารถสร้างเนื้อเยื่อคล้ายกระดูกได้เป็นอย่างดีแม้จะถูกเก็บรักษาไว้ในความเย็นยวดยิ่งเป็นเวลานาน การทดลองนี้สนับ-

สนุนความเป็นไปได้ในการนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยเองมาใช้ทดแทนกระดูกสำหรับปลูกถ่ายให้ตัวเอง (autologous bone grafting materials) Yu และคณะ[52] แสดงให้เห็นว่าความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดในเนื้อในโพรงฟัน ที่จะพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ นั้น นอกจากจะขึ้นกับปัจจัยทางพันธุกรรมแล้วยังขึ้นอยู่กับอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมอีกด้วย โดยเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ได้จากเซลล์ของหน่อฟันที่กำลังเจริญ (developing tooth germ cells: TGCs) ซึ่งประกอบด้วยสารที่หลั่งมาจากเยื่อบุผิว (dental epithelial) และเซลล์มีเซนไคมัล และพบว่าเซลล์ที่เพาะเลี้ยงในอาหารเพาะเลี้ยงดังกล่าวมีคุณสมบัติเหมือนเซลล์สร้างเนื้อฟันในแง่รูปร่าง การแสดงออกของตัวบ่งชี้ของเนื้อฟัน รวมทั้งการสร้างปุ่มที่มีการสะสมแร่ธาตุ เมื่อปลูกถ่ายเซลล์ดังกล่าวในหนูที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าสามารถสร้างโครงสร้างของเนื้อฟันและเนื้อในโพรงฟันที่มีทั้งท่อเนื้อฟัน (dentinal tubules) และพรีเดนทิน (predentin) ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันที่เป็นกลุ่มควบคุมเพียงแต่สร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายกับกระดูกเท่านั้น

เซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนม (Stem cells from human exfoliated deciduous teeth: SHED)

ฟันน้ำนมมีความแตกต่างจากฟันแท้หลายประการ ทั้งในด้านขบวนการเจริญและพัฒนาการ และลักษณะโครงสร้าง อย่างไรก็ตาม กลไกที่ควบคุมการเจริญเติบโตการละลายตัวของฟันน้ำนมและการที่ฟันแท้เจริญขึ้นมาแทนที่ รวมถึงบทบาทหน้าที่ของกระดูกและเนื้อเยื่อในบริเวณใกล้เคียงที่มีต่อขบวนการนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด Miura และคณะ[53] ใช้วิธีการเดียวกับการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน แยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟันของฟันน้ำนม เซลล์เหล่านี้สามารถสร้างกลุ่มเซลล์ยึดติดและมีการแสดงออกของ สโตร-1 และซีดี146 เช่นเดียวกับเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งอื่น และมีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ของเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สร้างเนื้อฟันชนิดต่าง ๆ เช่น รังซ์-2 แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส โบนไซอะโลโปรตีน และเดนทินไซอะโลฟอสโฟโปรตีน[53,54] เมื่อปลูกถ่ายเซลล์ในหนูที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกัน พบว่ามีการสร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายเนื้อฟัน และมีปฏิกิริยาเป็นบวกกับแอนติบอดีของเดนทินไซอะโลฟอสโฟโปรตีน แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนมสามารถมีพัฒนาการไปเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟันที่สร้างเนื้อเยื่อคล้ายเนื้อฟันได้แม้จะไม่สมบูรณ์เท่าเนื้อเยื่อที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อในโพรงฟัน แต่เซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนมสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ของหนูในบริเวณที่ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อมีพัฒนาการไปเป็นเซลล์ที่สร้างกระดูกได้ การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนมทั้งในกายและนอกกายในอาหารเพาะเลี้ยงที่ชักนำการเจริญของเซลล์ประสาทหรือเซลล์ไขมันพบว่าสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ทั้ง 2 ชนิดได้[53]

การนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้า

การสร้างโครงสร้างบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้า (Craniofacial application)

เนื้อเยื่อของกะโหลกศีรษะและใบหน้าส่วนใหญ่มีต้นกำเนิดมาจากมีโซเดอร์ม (mesoderm-derived cells) หรือ นิวรัลเครสต์เซลล์จากเอกโตเดอร์ม (ectoderm-derived neural crest cells)[55] การที่เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกสามารถพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่ออนุพันธ์ของมีโซเดอร์มได้นั้น น่าจะเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมในการซ่อมแซมและสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อบริเวณนี้ งานวิจัยที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางที่สุดในสาขานี้คือการสร้างกระดูกขึ้นใหม่[56-58] การศึกษาจำนวนมากประสบผลสำเร็จในการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกร่วมกับการใช้แม่แบบที่สร้างจากวัสดุชนิดต่าง ๆ เพื่อซ่อมแซมความวิการของกระดูก (bone defect) ในแบบจำลองในสัตว์ทดลอง[55,59-63] รวมทั้งการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกร่วมกับไซโตไคน์หรือสารส่งเสริมการเจริญเติบโตที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการสร้างกระดูก เช่น โบนมอร์โฟจินิกโปรตีน-2 (bone morphogenicprotein-2) และเบสิกไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์ (basic fibroblast growth factor: bFGF)[64,65] ในมนุษย์วิธีการหลากหลายได้ถูกนำมาใช้เพื่อให้ได้ผลสูงสุดในการรักษา อาทิเช่น การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกของผู้ป่วยเองในการซ่อมแซมความวิการของกระดูกลักษณะต่าง ๆ[66] การใช้วัสดุชีวภาพมาใช้ในการทำแม่แบบร่วมกับโบนมอร์โฟจินิกโปรตีน-7[67] การนำเอาเทคโนโลยีการสร้างต้นแบบอย่างรวดเร็ว (rapid prototyping technology)[60,68] และการใช้โซลิดฟรีฟอร์มแฟบริเคชัน (solid free-form fabrication)[69] เพื่อช่วยในการสร้างแม่แบบเป็นตัวอย่างของความพยายามในการคิดค้นและปรับปรุงเทคนิควิธีการรักษาและประสบผลสำเร็จในระดับหนึ่ง

การใช้เทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรม (genetic engineering technology) ในการดัดแปลงเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก อาทิเช่น การขยายช่วงชีวิตของเซลล์ด้วยการเพิ่มการแสดงออกของเทโลเมอเรส (telomerase)[70,71] การเพิ่มการแสดงออกของโซนิกเฮ็ดจ์ฮอก (sonic hedgehog)[72] หรือการถ่ายโอนยีนที่มีเปปไทด์ที่ประกอบด้วยอาร์จีดี (RGD-containing peptide) และโบนมอร์โฟจินิกโปรตีน-2 ผ่านอะดิโนไวรัสเวกเตอร์ (adenovirus vector) เข้าสู่เซลล์[73] ทำให้เซลล์ที่ถูกดัดแปลงสามารถเหนี่ยวนำการสร้างกระดูกได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกดั้งเดิม รวมถึงการดัดแปลงเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกด้วยยีนของซีทีแอลเอ4ไอจีจี (CTLA4IgG) เพื่อให้ยับยั้งการกระตุ้นทีลิมโฟไซท์ได้อย่างมีนัยสำคัญ อันเป็นการช่วยลดภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจากการใช้เซลล์จากเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ (allogeneic cells)[74] การทดลองเหล่านี้ล้วนเป็นความพยายามในการเพิ่มศักยภาพของเซลล์ต้นกำเนิด

นอกจากนี้ ยังมีรายงานถึงการทดลองสร้างคอนดายล์และข้อต่อขากรรไกร (temperomandibular joint: TMJ)[75] โดยนำเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่ถูกกระตุ้นให้เป็นเซลล์ที่สามารถสร้างกระดูกอ่อนและกระดูกในไฮโดรเจลพอลิเมอร์ที่มีรูปร่างเหมือนกับคอนดายล์ไปปลูกถ่ายในหนูที่มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกัน พบว่ามีชั้นของกระดูกอ่อนและกระดูกและมีการผสมผสานกันของเนื้อเยื่อทั้งสองนี้คล้ายกับลักษณะของเนื้อเยื่อในบริเวณข้อต่อขากรรไกร[76-78] นับเป็นขั้นเริ่มต้นของการสร้างคอนดาลย์ที่ใช้งานได้จริง

การสร้างเนื้อเยื่อปริทันต์ (Periodontal application)

โรคปริทันต์อักเสบเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องปากซึ่งเป็นส่วนประกอบของคราบจุลินทรีย์บนผิวรากฟัน โรคนี้เป็นสาเหตุหลักของการสูญเสียเนื้อเยื่อปริทันต์ แม้ว่าการขูดหินปูนและเกลารากฟันจะสามารถกำจัดสาเหตุของการเกิดโรคได้แต่ก็ไม่สามารถที่จะสร้างอวัยวะที่สูญเสียไปแล้วขึ้นใหม่ การรักษาเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายนั้นส่วนมากมักมุ่งไปที่การสร้างกระดูกเบ้าฟันขึ้นใหม่โดยใช้เนื้อเยื่อปลูกถ่ายให้ตนเอง เนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ หรือวัสดุสังเคราะห์ ซึ่งยังคงมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น การที่ต้องผ่าตัดหลายแห่ง ปริมาณกระดูกที่อาจไม่พอเพียง ความไม่แน่นอนของผลการรักษา และความเสถียรของวัสดุ[3,57] ดังนั้นหลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อประกอบกับการค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดในเอ็นยึดปริทันต์เองย่อมเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการสร้างเนื้อเยื่อปริทันต์ขึ้นใหม่[79] การทดลองปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ของมนุษย์เข้าไปในรอยโรคปริทันต์ที่ทำให้เกิดโดยวิธีทางศัลยกรรมในบริเวณฟันกรามล่างของหนูที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน[34] หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนี้ร่วมกับเซลล์จากปุ่มเนื้อปลายรากฟัน (root apical papilla) เข้าไปในขากรรไกรหมู (swine)[80] แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดสามารถยึดติดกับเคลือบรากฟันและกระดูกเบ้าฟัน และพบโครงสร้างที่มีลักษณะเหมือนกับเอ็นยึดปริทันต์ ขณะที่ Granthos และคณะรายงานการค้นพบและใช้เซลล์ต้นกำเนิดในเอ็นยึดปริทันต์จากแกะเพื่อเป็นต้นแบบก่อนการนำไปใช้ในมนุษย์[81] นอกจากการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์แล้ว ยังมีรายงานการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกร่วมกับคอลลาเจนเพื่อสร้างเนื้อเยื่อปริทันต์ขึ้นมาใหม่ในรอยโรคปริทันต์ที่สร้างขึ้นในสุนัข และพบว่ามีการสร้างเคลือบรากฟัน เอ็นยึดปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟันขึ้นใหม่ได้[82,83] เมื่อเร็ว ๆ นี้ รายงานผู้ป่วยของ Yamada และคณะ[84] แสดงให้เห็นว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกของผู้ป่วยร่วมกับเจลพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดสูง (platelet rich plasma: PRP) ใส่ในรอยโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยเองทำให้รอยลึกปริทันต์ (probing depth) ลดลง ไม่มีการโยกของฟัน และไม่พบเลือดออกเมื่อตรวจด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ จากภาพถ่ายรังสีพบว่ามีการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น แม้ว่าการทดลองเหล่านี้จะสนับสนุนความเป็นไปได้ในการนำเอาวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้ในการรักษารอยโรคปริทันต์ แต่ยังคงมีปัจจัยหลายประการที่ต้องคำนึงถึง อาทิเช่น การกำจัดแบคทีเรียที่ก่อโรค ความสัมพันธ์และปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างเซลล์ต่างชนิดที่พบในเนื้อเยื่อปริทันต์ ตลอดจนการสร้างสภาวะที่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตไปเป็นเนื้อเยื่อปริทันต์ของเซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้

การสร้างเนื้อฟันและเนื้อในโพรงฟัน (Dentin-pulp application)

แม้ว่าชั้นเนื้อฟันจะไม่สามารถมีการละลายตัวและสร้างขึ้นใหม่ได้ตลอดชีวิตเหมือนขบวนการปรับรูปแบบ (remodeling) ที่เกิดขึ้นในกระดูก แต่การเกิดเนื้อฟันซ่อมแซมประกอบกับการค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถสร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายกับ

เนื้อฟันได้ ทำให้มีความพยายามที่จะนำเอาเทคโนโลยีของวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้ในการซ่อมแซมและสร้างใหม่ของเนื้อฟันและเนื้อในโพรงฟัน[85] ดังเช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดที่แยกมาจากเนื้อในโพรงฟันของฟันกรามซี่ที่ 3 บนแม่แบบ 3 ชนิดต่าง ๆ ทำให้เซลล์บนแม่แบบเหล่านี้สามารถสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ที่มีการสะสมแร่ธาตุ (mineralized extracellular matrix) ได้[86] และการใช้เซลล์ต้นกำเนิดในเนื้อในโพรงฟัน ที่ได้รับการถ่ายโอนยีนโกรต ดิฟเฟอเรนชิเอชันแฟกเตอร์ 11 (growth differentiation factor 11: GDF 11)[87] สามารถกระตุ้นการสร้างเนื้อฟันในเนื้อในโพรงฟันที่มีรอยทะลุ อย่างไรก็ตาม การทดลองเหล่านี้ยังอยู่ในช่วงเริ่มต้นและยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก

การสร้างฟัน

การสร้างฟันเป็นขบวนการอันซับซ้อนที่ต้องอาศัยปฏิกิริยาและการส่งสัญญาณที่เป็นขั้นตอนซึ่งกันและกันระหว่างเนื้อเยื่อบุผิวและเนื้อเยื่อมีเซนไคม์ของบราเคียลอาร์ช (brachial arch) ที่กำลังเจริญ งานวิจัยจำนวนมากของ Sharpe และคณะ แสดงให้เห็นถึงความซับซ้อนของกลไกการควบคุมการสร้างฟัน[88,89] และนำไปสู่การพัฒนาวิธีการในการสร้างฟันขึ้นใหม่ งานวิจัยจากห้องปฏิบัติการของ Sharpe[90,91] ใช้เซลล์ต้นกำเนิดจาก 3 แหล่ง ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ เซลล์ต้นกำเนิดจากประสาท (neural stem cells) และเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่กระดูกแข้งและกระดูกต้นขาของหนู เพื่อศึกษาความสามารถในการพัฒนาไปเป็นฟันของเซลล์เหล่านี้ โดยเพาะเลี้ยงเซลล์บนแผ่นเยื่อ (membrane) แล้วใช้เนื้อเยื่อบุผิวของช่องปากคลุมเหนือเซลล์ พบว่าเซลล์ทั้ง 3 ชนิดมีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ที่เกี่ยวกับการเจริญของฟันในรูปแบบที่ใกล้เคียงกัน เมื่อนำกลุ่มเซลล์ไปฝังในแคปซูลไต (renal capsule) ของหนู พบว่าเซลล์ทุกชนิดสามารถสร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายกระดูก และมีการแสดงออกของเดนทินฟอสโฟไซอะโลโปรตีน โดยที่เซลล์ต้นกำเนิดที่มีที่มาจากไขกระดูกสามารถสร้างโครงสร้างที่มีลักษณะคล้ายตัวฟันมากที่สุด และเมื่อนำหน่อฟันนี้ไปฝังในช่องว่างบริเวณขากรรไกรบนของหนู ปรากฏว่าหน่อฟันสามารถเจริญเติบโตเป็นลักษณะของฟันกราม งานวิจัยในขั้นต่อไปจะเป็นการศึกษาถึงกลไกที่ใช้ควบคุมและกำหนดการสร้างรูปร่างฟัน รวมทั้งการทดลองนำเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งอื่นมาใช้โดยเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในช่องปากเอง

บทวิจารณ์

การค้นคว้าวิจัยในด้านชีววิทยาทางการแพทย์ในทศวรรษที่ผ่านมาทำให้มนุษย์มีความรู้ความเข้าใจมากขึ้นถึงขบวนการทางชีววิทยาทั้งในภาวะปกติและในการเกิดโรค ในทางทันตแพทย์ สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคที่เป็นปัญหาสำคัญ เช่น ฟันผุ โรคปริทันต์อักเสบ ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ความรู้เหล่านี้ไม่เพียงแต่ทำให้เกิดความเข้าใจถึงกลไกการเกิดโรค หากยังช่วยในการพัฒนาวิธีการรักษาทั้งในรูปแบบที่ใช้ในปัจจุบันรวมไปถึงการนำเอาเทคโนโลยีวิศวกรรมเนื้อเยื่อและการใช้เซลล์เป็นหลักมาประยุกต์กับวิธีการรักษาในอนาคต

ในปัจจุบันการศึกษาเรื่องเซลล์ต้นกำเนิดและความเป็นไปได้ในการนำวิธีการรักษานี้มาใช้ทางคลินิกกำลังได้รับความสนใจอย่างสูง ในวงการทันตแพทย์ก็ไม่ได้เป็นข้อยกเว้น นอกเหนือจากความพยายามในการนำเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากไขกระดูกมาใช้ในการซ่อมแซมความวิการของกระดูกแล้ว การค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์และเนื้อเยื่อเนื้อในโพรงฟัน เป็นพื้นฐานที่สำคัญยิ่งของการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำเอาเซลล์เหล่านี้มาใช้ในการซ่อมแซมและสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้าเนื่องจากเป็นแหล่งที่เข้าถึงได้ง่าย อย่างไรก็ตาม ความรู้ในเรื่องปัจจัยและกลไกที่ควบคุมการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดนี้ยังอยู่ในขั้นเริ่มต้นเท่านั้น ยังมีประเด็นคำถามอีกมากที่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม อาทิเช่น การจำแนกเซลล์ที่มีประสิทธิภาพเพื่อให้ได้เซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถเจริญไปเป็นเซลล์ที่ต้องการ ทั้งนี้แม้ว่าวิธีการจำแนกเซลล์ที่มีลักษณะเฉพาะและมีความบริสุทธิ์สูงจะมีความสำคัญสำหรับการศึกษาวิจัย แต่ในแง่การใช้งานทางคลินิก ความจำเป็นในการใช้เซลล์ที่มีความบริสุทธิ์สูงหรือเจริญมาจากเซลล์เดียวกัน (cloned populations) ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากเนื้อเยื่อบางชนิดที่ต้องการซ่อมแซมเป็นเนื้อเยื่อที่มีลักษณะหลายชนิดประกอบกัน (เช่น เนื้อเยื่อปริทันต์ หรือเนื้อเยื่อข้อต่อขากรรไกร) การค้นคว้าวิจัยถึงสภาวะที่เหมาะสมในการกระตุ้นพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดรวมไปถึงการกระตุ้นเซลล์ในบริเวณใกล้เคียงให้พัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อที่ต้องการ การออกแบบและสร้างพาหะ (carrier) และแม่แบบ รวมถึงการใช้ปัจจัยเฉพาะที่ (local factor) ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการสร้างเนื้อเยื่อที่ต้องการขึ้นใหม่ ปัจจัยจากพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อในบริเวณที่ต้องการจะ

ซ่อมแซมเนื่องจากความซับซ้อนของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างเนื้อเยื่อและเซลล์อาจมีอิทธิพลต่อผลการรักษาตลอดจนแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดและวิธีการเก็บรักษาที่สามารถคงคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดไว้ได้ รวมทั้งวิธีที่เหมาะสมในการนำเซลล์เหล่านี้มาใช้ ปัญหาเหล่านี้ล้วนแล้วแต่เป็นหัวข้อการวิจัยที่ท้าทายความสามารถของนักวิทยาศาสตร์ในอันที่จะนำความรู้จากหลากหลายสาขาวิชามาบูรณาการ เพื่อนำไปสู่ความสำเร็จของการนำเอาเทคโนโลยีเหล่านี้มาประยุกต์กับการรักษา การทดลองนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้กับงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้าของผู้ป่วยในปัจจุบันยังมีอยู่อย่างจำกัดมาก และแทบทั้งหมดเป็นการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก แม้ว่าการทดลองในเบื้องต้นแสดงให้เห็นแนวโน้มที่ดีของผลการรักษาจากการใช้เซลล์เหล่านี้ แต่เนื่องจากการทดลองในห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในบริเวณนี้เองอาจยังคงคุณสมบัติในการเจริญไปเป็นเซลล์สร้างเนื้อเยื่อที่คล้ายกับแหล่งที่มาดั้งเดิมได้มากกว่า จึงเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่าการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้ามาใช้ในการรักษาความวิการที่เกิดจากแหล่งเดียวกัน จะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งที่แตกต่างไปหรือไม่ ผลจากการทดลองในมนุษย์ที่กำลังดำเนินการอยู่จากนักวิจัยทั่วโลกคงจะช่วยตอบปัญหานี้ได้ในอนาคตอันใกล้

บทสรุป

แม้ว่าการทดลองนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้าจะอยู่ในขั้นเริ่มต้น และยังคงต้องมีงานวิจัยอีกมากที่จำเป็นในอันที่จะพัฒนาวิธีการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อให้สามารถนำมาใช้ได้จริงในผู้ป่วย แต่ด้วยความรุดหน้าของการค้นคว้าทางวิทยาการและเทคโนโลยีในปัจจุบัน ในอีกไม่นาน เราอาจจะได้เห็นการเปลี่ยนแปลงแนวคิดของการรักษาทางทันตกรรม จากวิธีการเดิมที่เน้นหนักในการใช้ทันตวัสดุเพื่อการทดแทนเนื้อเยื่อที่สูญเสียไป มาเป็นการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากผู้ป่วยเอง ถึงแม้การรักษาโดยใช้เซลล์เป็นหลักคงไม่อาจใช้ทดแทนการรักษาในรูปแบบที่ใช้กันในปัจจุบัน การเพิ่มทางเลือกในการรักษาย่อมเป็นประโยชน์กับทั้งบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยเอง

เอกสารอ้างอิง

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. ***Science*** 1993;260:920-6.
2. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. ***J Orthop Res*** 1991;9:641-50.
3. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. ***Nature*** 2001;414:118-21.
4. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. ***Science*** 1997;276:71-4.
5. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. ***Science*** 1999;284:143-7.
6. Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, Bennett PR, Bellantuono I, Fisk NM. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. ***Blood*** 2001;98:2396-402.
7. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2002;99:8932-7.
8. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. ***Blood*** 2001;97:1227-31.
9. Miura M, Miura Y, Sonoyama W, Yamaza T, Gronthos S, Shi S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for regenerative medicine in craniofacial region. ***Oral Dis*** 2006;12:514-22.
10. Chu TM, Hollister SJ, Halloran JW, Feinberg SE, Orton DG. Manufacturing and characterization of 3-d hydroxyapatite bone tissue engineering scaffolds. ***Ann N Y Acad Sci*** 2002;961:114-7.
11. Jadlowiec JA, Celil AB, Hollinger JO. Bone tissue engineering: recent advances and promising therapeutic agents. ***Expert Opin Biol Ther*** 2003;3:409-23.
12. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. ***Cell Tissue Kinet*** 1970;3:393-403.
13. Luria EA, Panasyuk AF, Friedenstein AY. Fibroblast colony formation from monolayer cultures of blood cells. ***Transfusion*** 1971;11:345-9.
14. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luria EA, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of

hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. ***Exp Hematol*** 1974;2:83-92.

15. Kuznetsov SA, Krebsbach PH, Satomura K, Kerr J, Riminucci M, Benayahu D, et al. Single-colony derived strains of human marrow stromal fibroblasts form bone after transplantation in vivo. ***J Bone Miner Res*** 1997;12:1335-47.
16. Hung SC, Chen NJ, Hsieh SL, Li H, Ma HL, Lo WH. Isolation and characterization of size-sieved stem cells from human bone marrow. ***Stem Cells*** 2002;20:249-58.
17. Jones EA, Kinsey SE, English A, Jones RA, Straszynski L, Meredith DM, et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells. ***Arthritis Rheum*** 2002;46:3349-60.
18. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. ***Circulation*** 2004;109:1543-9.
19. Gronthos S, Graves SE, Ohta S, Simmons PJ. The STRO-1+ fraction of adult human bone marrow contains the osteogenic precursors. ***Blood*** 1994;84:4164-73.
20. Simmons PJ, Torok-Storb B. Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. ***Blood*** 1991;78:55-62.
21. Gronthos S, Zannettino AC, Hay SJ, Shi S, Graves SE, Kortesidis A, et al. Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. ***J Cell Sci*** 2003;116:1827-35.
22. Filshie RJ, Zannettino AC, Makrynikola V, Gronthos S, Henniker AJ, Bendall LJ, et al. MUC18, a member of the immunoglobulin superfamily, is expressed on bone marrow fibroblasts and a subset of hematological malignancies. ***Leukemia*** 1998;12:414-21.
23. Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. ***Orthod Craniofac Res*** 2005;8:191-9.
24. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. ***J Bone Miner Res*** 2003;18:696-704.
25. Miura Y, Miura M, Gronthos S, Allen MR, Cao C, Uveges TE, et al. Defective osteogenesis of the stromal stem cells predisposes CD18-null mice to osteoporosis. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2005;102:14022-7.
26. Rombouts WJ, Ploemacher RE. Primary murine MSC show highly efficient homing to the bone marrow but lose homing ability following culture. ***Leukemia*** 2003;17:160-70.
27. Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. ***Cancer Res*** 2005;65:3035-9.
28. Castano-Izquierdo H, Alvarez-Barreto J, van den Dolder J, Jansen JA, Mikos AG, Sikavitsas VI. Pre-culture period of mesenchymal stem cells in osteogenic media influences their *in vivo* bone forming potential. ***J Biomed Mater Res A*** 2007;82:129-38.
29. Aslan H, Zilberman Y, Kandel L, Liebergall M, Oskouian RJ, Gazit D, et al. Osteogenic differentiation of noncultured immunoisolated bone marrow-derived CD105+ cells. ***Stem Cells*** 2006;24:1728-37.
30. Bertram H, Mayer H, Schliephake H. Effect of donor characteristics, technique of harvesting and in vitro processing on culturing of human marrow stroma cells for tissue engineered growth of bone. ***Clin Oral Implants Res*** 2005;16:524-31.
31. Ciapetti G, Ambrosio L, Marletta G, Baldini N, Giunti A. Human bone marrow stromal cells: In vitro expansion and differentiation for bone engineering. ***Biomaterials*** 2006;27:6150-60.
32. Akintoye SO, Lam T, Shi S, Brahim J, Collins MT, Robey PG. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. ***Bone*** 2006;38:758-68.
33. Bartold PM, Shi S, Gronthos S. Stem cells and periodontal regeneration. ***Periodontol 2000*** 2006;40:164-72.
34. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. ***Lancet*** 2004;364:149-55.
35. Nagatomo K, Komaki M, Sekiya I, Sakaguchi Y, Noguchi K, Oda S, et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. ***J Periodontal Res*** 2006;41:303-10.
36. Trubiani O, Isgro A, Zini N, Antonucci I, Aiuti F, Di Primio R, et al. Functional interleukin-7/interleukin-7Ralpha, and SDF-1alpha/CXCR4 are expressed by human periodontal ligament derived mesenchymal stem cells. ***J Cell Physiol*** 2008;214:706-13
37. Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. ***Orthod Craniofac***

Res 2007;10:149-60.

38. Seo BM, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S. Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. ***J Dent Res*** 2005;84:907-12.
39. Chen SC, Marino V, Gronthos S, Bartold PM. Location of putative stem cells in human periodontal ligament. ***J Periodontal Res*** 2006;41:547-53.
40. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2000;97:13625-30.
41. Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, Rondelli D, Arpinati M, Chirumbolo G, et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. ***Transplantation*** 2005;80:836-42.
42. Shi S, Robey PG, Gronthos S. Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. ***Bone*** 2001;29:532-9.
43. Liu H, Li W, Shi S, Habelitz S, Gao C, Denbesten P. MEPE is downregulated as dental pulp stem cells differentiate. ***Arch Oral Biol*** 2005;50:923-8.
44. Feng JQ, Luan X, Wallace J, Jing D, Ohshima T, Kulkarni AB, et al. Genomic organization, chromosomal mapping, and promoter analysis of the mouse dentin sialophosphoprotein (Dspp) gene, which codes for both dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein. ***J Biol Chem*** 1998;273: 9457-64.
45. MacDougall M, Simmons D, Luan X, Nydegger J, Feng J, Gu TT. Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4. Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. ***J Biol Chem*** 1997;272: 835-42.
46. Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. ***Tissue Eng*** 2006;12:2813-23.
47. Huang GT, Shagramanova K, Chan SW. Formation of odontoblast-like cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro. ***J Endod*** 2006;32:1066-73.
48. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Robey PG, Shi S. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. ***J Dent Res*** 2003;82:976-81.
49. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. ***J Dent Res*** 2002;81:531-5.
50. Laino G, d'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). ***J Bone Miner Res*** 2005;20: 1394-402.
51. Laino G, Carinci F, Graziano A, d'Aquino R, Lanza V, De Rosa A, et al. In vitro bone production using stem cells derived from human dental pulp. ***J Craniofac Surg*** 2006;17:511-5.
52. Yu J, Deng Z, Shi J, Zhai H, Nie X, Zhuang H, et al. Differentiation of dental pulp stem cells into regular-shaped dentin-pulp complex induced by tooth germ cell conditioned medium. ***Tissue Eng*** 2006:3097-105.
53. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003;100:5807-12.
54. Laino G, Graziano A, d'Aquino R, Pirozzi G, Lanza V, Valiante S, et al. An approachable human adult stem cell source for hard-tissue engineering. ***J Cell Physiol*** 2006;206:693-701.
55. Miura Y, Gao Z, Miura M, Seo BM, Sonoyama W, Chen W, et al. Mesenchymal stem cell-organized bone marrow elements: an alternative hematopoietic progenitor resource. ***Stem Cells*** 2006;24:2428-36.
56. Gronthos S, Akintoye SO, Wang CY, Shi S. Bone marrow stromal stem cells for tissue engineering. ***Periodontol 2000*** 2006;41:188-95.
57. Risbud MV, Shapiro IM. Stem cells in craniofacial and dental tissue engineering. ***Orthod Craniofac Res*** 2005;8:54-9.
58. Shi S, Wang CY. Bone marrow stromal stem cells for repairing the skeleton. ***Biotechnol Genet Eng Rev*** 2004;21:133-43.
59. Krebsbach PH, Mankani MH, Satomura K, Kuznetsov SA, Robey PG. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. ***Transplantation*** 1998;66:1272-8.
60. Schantz JT, Hutmacher DW, Lam CX, Brinkmann M, Wong KM, Lim TC, et al. Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. ***Tissue Eng*** 2003;9 Suppl 1:S127-39.
61. van den Dolder J, Farber E, Spauwen PH, Jansen JA. Bone tissue

reconstruction using titanium fiber mesh combined with rat bone marrow stromal cells. ***Biomaterials*** 2003;24:1745-50.

62. Abukawa H, Shin M, Williams WB, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ. Reconstruction of mandibular defects with autologous tissue-engineered bone. ***J Oral Maxillofac Surg*** 2004;62:601-6.
63. Yuan J, Cui L, Zhang WJ, Liu W, Cao Y. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate. ***Biomaterials*** 2007;28:1005-13.
64. Akita S, Fukui M, Nakagawa H, Fujii T, Akino K. Cranial bone defect healing is accelerated by mesenchymal stem cells induced by coadministration of bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor. ***Wound Repair Regen*** 2004;12:252-9.
65. Kim J, Kim IS, Cho TH, Lee KB, Hwang SJ, Tae G, et al. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells. ***Biomaterials*** 2007;28:1830-7.
66. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. ***N Engl J Med*** 2001;344:385-6.
67. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmoller M, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. ***Lancet*** 2004;364:766-70.
68. Yeong WY, Chua CK, Leong KF, Chandrasekaran M. Rapid prototyping in tissue engineering: challenges and potential. ***Trends Biotechnol*** 2004;22: 643-52.
69. Hutmacher DW, Sittinger M, Risbud MV. Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. ***Trends Biotechnol*** 2004;22:354-62.
70. Gronthos S, Chen S, Wang CY, Robey PG, Shi S. Telomerase accelerates osteogenesis of bone marrow stromal stem cells by upregulation of CBFA1, osterix, and osteocalcin. ***J Bone Miner Res*** 2003;18:716-22.
71. Shi S, Gronthos S, Chen S, Reddi A, Counter CM, Robey PG, et al. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. ***Nat Biotechnol*** 2002;20:587-91.
72. Edwards PC, Ruggiero S, Fantasia J, Burakoff R, Moorji SM, Paric E, et al. Sonic hedgehog gene-enhanced tissue engineering for bone regeneration. ***Gene Ther*** 2005;12:75-86.
73. Tsuda H, Wada T, Yamashita T, Hamada H. Enhanced osteoinduction by mesenchymal stem cells transfected with a fiber-mutant adenoviral BMP2 gene. ***J Gene Med*** 2005;7:1322-34.
74. Dai F, Shi D, He W, Wu J, Luo G, Yi S, Xu J, Chen X. hCTLA4-Gene modified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells as allogeneic seed cells in bone tissue engineering. ***Tissue Eng*** 2006;12:2583-90.
75. Alhadlaq A, Mao JJ. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. ***Stem Cells Dev*** 2004;13:436-48.
76. Alhadlaq A, Elisseeff JH, Hong L, Williams CG, Caplan AI, Sharma B, et al. Adult stem cell driven genesis of human-shaped articular condyle. ***Ann Biomed Eng*** 2004;32:911-23.
77. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered neogenesis of human-shaped mandibular condyle from rat mesenchymal stem cells. ***J Dent Res*** 2003;82:951-6.
78. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. ***J Bone Joint Surg Am*** 2005;87:936-44.
79. Nakahara T. A review of new developments in tissue engineering therapy for periodontitis. ***Dent Clin North Am*** 2006;50:265-76.
80. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. ***PLoS ONE*** 2006;1:e79.
81. Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold PM. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. ***Calcif Tissue Int*** 2006;79:310-7.
82. Hasegawa N, Kawaguchi H, Hirachi A, Takeda K, Mizuno N, Nishimura M, et al. Behavior of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in periodontal defects. ***J Periodontol*** 2006;77:1003-7.
83. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. ***J Periodontol*** 2004;75:1281-7.
84. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. ***Int J Periodontics Restorative Dent*** 2006;26:363-9.
85. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. ***J Endod*** 2005;31:711-8.
86. Zhang W, Frank Walboomers X, van Kuppevelt TH, Daamen WF, Bian Z, Jansen JA. The performance of human dental pulp stem cells on different

three-dimensional scaffold materials. ***Biomaterials*** 2006;27:5658-68.

87. Nakashima M, Iohara K, Ishikawa M, Ito M, Tomokiyo A, Tanaka T, et al. Stimulation of reparative dentin formation by ex vivo gene therapy using dental pulp stem cells electrotransfected with growth/differentiation factor 11 (Gdf11). ***Hum Gene Ther*** 2004;15:1045-53.
88. Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. ***Arch Oral Biol*** 2003;48:1-14.
89. Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. ***Nat Rev Genet*** 2004;5:499-508.
90. Ohazama A, Modino SA, Miletich I, Sharpe PT. Stem-cell-based tissue engineering of murine teeth. ***J Dent Res*** 2004;83:518-22.
91. Modino SA, Sharpe PT. Tissue engineering of teeth using adult stem cells. ***Arch Oral Biol*** 2005;50:255-8.

Review

Stem Cells and Craniofacial Tissue Engineering

Duenpim Parisuthiman
Lecturer
Faculty of Dentistry
Thammasat University Rangsit Campus
Paholyothin Rd., Klong Luang Pathumthani 12121
Tel: 02-9869213 ext. 7150
Fax: 02-9869205
E-mail: duenpim@dentistry.tu.ac.th

Abstract

Craniofacial tissues compose of many specialized tissues including bone, cartilage, muscle blood vessles, tooth and periodontium. Most of them are derived from mesenchymal origin. Mesenchymal stem cells can be isolated from adult tissues after completion of organogenesis. Apart from the use of stem cells derived from bone marrow, the identification of craniofacial-derived mesenchymal stem cells in pulp, periodontal ligaments and exfoliated deciduous teeth may pose promising repair/regenerative methods for therapeutic approaches in patients with defect or lost tissues. Advanced research in molecular and cellular mechanisms that control cell lineage and morphogenesis together with the integration of other interdisciplinary knowledge such as molecular genetics, material science, polymer chemistry and engineering have made tissue engineering a realistic science. In the foreseeable future, it would be possible to witness the transition of current clinical dental practices which rely heavily on dental materials into tissue engineering utilizing stem cell-based therapy to restore craniofacial structures. The exciting new era of dentistry is approaching.

Key words: craniofacial tissues; stem cells; tissue engineering