

岩手医科大学歯学会第32回総会抄録

日時：平成18年12月2日（土）午後1時

会場：岩手医科大学歯学部第四講義室

特別講演

「歯冠形成から歯根形成に移行するメカニズム」

原田 英光

岩手医科大学歯学部口腔解剖学第二講座

歯の発生の研究は、遺伝子機能の解析が中心に行われ、歯の形成不全に関わる遺伝的疾患の原因や歯の形態形成の基本的原則などを理解できるようになってきた。しかし、これらの研究の多くは歯の初期発生に限られており、歯根発生のメカニズムはいまだに手つかずの状態である。ヒトやマウス臼歯の発生では、内エナメル上皮の増殖によって歯冠の外形が決定された後にサービカルループ付近でヘルトヴィッヒ上皮鞘が形成され、歯根の象牙質形成が開始する。では、どのようなメカニズムで歯冠と歯根を作り分けているのだろうか。そこで、エナメル質を形成し続けるマウス切歯の唇側部とマウス臼歯歯胚での遺伝子発現を比較してみると、マウス切歯では線維芽細胞増殖因子（Fgf）-10が発現し続けるのに対して、臼歯歯胚では歯根形成期に移行すると消失していることが明らかになった。我々は、Fgf-10の発現の有無が歯冠と歯根を作り分けるキーファクターと考え、切歯に対してはFgf-10が発現しない場合（機能喪失実験）と臼歯歯胚に対してはFgf-10が過剰に発現し続けた場合にどうなるか（機能獲得実験）という実験系を組み立てて検証してみた。また、歯根形成に重要な働きをするヘルトヴィッヒ上皮鞘の発生のメカニズムを探るため、鐘状期歯胚のサービカルループにおける細胞増殖活性の検索や遺伝子発現を詳細に検討した。以上の結果を総合して、歯冠形成から歯根形成に移行するメカニズムについて仮説を提唱する。

我々の講座では免疫組織学や電子顕微鏡などの形態的研究を中心にして、細胞培養や器官培養、遺伝子欠損マウスの解析、組換え、DNA技術を利用したタンパクの合成や遺伝子の過剰発現などの手法を駆使して研究を行っている。しかしまだ、これらの基礎研究や

成果を再生医療に移行できるよう模索しているのが現状であり、私の講演ならびにこの後に行われるシンポジウムが本学での新しい共同研究を立ち上げる一つのきっかけになるように最近の研究をご紹介します。

シンポジウム

再生研究の最前線

「歯と歯周組織の再生医療開発に向けた取り組みと今後の展望」

原田 英光

岩手医科大学歯学部口腔解剖学第二講座

21世紀の新規医療として再生医療が挙げられ、歯科領域でも実用化に向けた研究が進められている。最近ではエムドゲイン（エナメルマトリックスタンパク）やGTR膜、多血小板血漿、線維芽細胞増殖因子-2、骨髄間葉系幹細胞などを用いた歯周組織再生療法が行われており、周囲に残存する細胞の増殖や分化誘導だけでは組織を再生することができない広範囲な欠損を伴った歯周疾患についても治療の対象となる時代がまもなくやってくることを予感させる。一方で、再生医療を具現化するためのハードルは極めて高く、様々な問題点が浮き彫りにされている。歯科再生医療の流れを止めることなく、新規医療として開発を進めていくためには、十分な基礎的研究によるエビデンスの蓄積が必要なことは言うまでもない。そこで、今回のシンポジウムは基礎研究でありながら、常に臨床を意識している再生医療研究者お二人をお招きして、研究の現状と今後の展望についてお話していただく。最初は、今回のシンポジウムの企画者である私が、我々の教室で行っている歯と歯周組織再生に向けた研究の一端を紹介するとともに再生医療について概略する。次に、象牙質と歯髄について永年研究されている新潟大学の島大先生に歯髄の組織学的特徴や歯髄幹細胞、象牙質の再生を中心に、将来の象牙質・歯髄再生の治療法の展望などについてご講演いただく。お二人目の東

京大学の各務秀明先生には、組織工学の現状と可能性、そして豊富な臨床研究のご経験に基づく歯科再生医療への応用例と問題点についてお話いただく。これらの話題をもとに今後に必要な発生学的な基礎研究から臨床応用をにらんだ組織工学について議論し、岩手医科大学が目指すべき再生医療研究の方向性を探るシンポジウムにしたい。

再生研究の最前線

「歯の損傷後の歯髄修復機構と再生研究への展開」

大島 勇人

新潟大学 大学院医歯学総合研究科
硬組織形態学分野

象牙質と歯髄は発生学的・構造的・機能的に互いに密接な関係を持つことから、象牙質・歯髄複合体という一つのユニットとして捉える必要がある。私たちのからだは、外傷や切断などの物理的損傷に対しての治癒能力を備えており、その傷を受けた場所にに応じて修復するが、象牙質・歯髄複合体においても修復現象が知られており、歯の損傷に対して、歯髄は優れた修復能力をもつ組織であると言える。咬耗、摩耗、う蝕、窩洞形成や修復処置等の刺激に反応して局所的に象牙質が形成されるが、歯の再植後の歯髄治癒過程では、歯髄内に象牙質が形成される場合に加え歯髄が骨組織に置換する場合があります。後者の治癒経過を辿る場合が多い。しかし、現在両者の治癒機転を規定するメカニズムは明らかになっていない。本講演では、歯の損傷後の歯髄修復機構について紹介し、歯の再生研究へ向けた象牙質・歯髄複合体の生物学的基盤に関する情報を提供したい。

私たちが確立した窩洞形成や歯の再植・移植などの動物実験モデルにより、歯髄が高い免疫防御機能を有すると共に、骨組織形成能を含めた多分化能をもつ可能性が示唆されている。歯の損傷後の歯髄治癒過程を考える場合、局所に存在する歯髄細胞の由来や硬組織形成能が重要になる。最近の歯髄生物学の分野では、歯髄には少なくとも二つの異なる由来をもつ細胞が存在すると考えられている。それは、従来から広く受け入れられている神経堤由来細胞（外胚葉性間葉とも呼ばれる）に加え、もともと歯胚形成部位に存在していた中胚葉由来細胞の存在である。この考えに従えば、歯髄は象牙芽細胞に分化する能力のある神経堤由来細胞と骨形成能をもつ中胚葉由来細胞のハイブリッドな

組織であると言える。この様に局所に存在する細胞の分化能と細胞間シグナルの相互作用によって規定される再生の場の理解が、歯の再生医療具現化の重要なステップであると考えられる。

再生研究の最前線

「臨床応用の進む歯科の再生医療」

各務 秀明

東京大学医科学研究所
幹細胞組織医工学寄付研究部門

再生とは、失われた組織を再び元の状態に戻すことのできる能力であり、本来多くの組織に自然に備わっている力である。しかしながら、再生の能力は種や臓器、組織によって大きく異なる。残念ながら多くの臓器に備わっている再生能力は不十分であり、さまざまな工夫によりこの能力を高める必要がある。再生能力を高める方法としては、細胞を用いる方法以外にも増殖因子や遺伝子導入などさまざまな考え方がある。しかしながら、実際の体内で再生を担う主役は細胞であることから、自己の細胞を用いた再生医療が現在の研究の中心となっている。中でも体性幹細胞は、成人でも採取可能な細胞群であるため、現時点では最も有用な細胞源と考えられている。体性幹細胞としては、骨髄由来の間葉系幹細胞が代表的であるが、それ以外にも骨膜由来細胞や脂肪由来幹細胞などが知られている。これまでに再生医療の研究対象となっている臓器は、毛髪から爪まで体のほぼすべての臓器に及んでいる。われわれの施設では、これまで他講座や工学部などとの共同研究によって皮膚、口腔粘膜、角膜、網膜色素上皮、骨、軟骨、血管、末梢神経、尿管、食道、靭帯、爪などさまざまな組織再生研究を行ってきた。本シンポジウムでは、これらの経験から再生研究の現状を紹介するとともに、歯科領域において重要な骨、歯周組織、唾液腺など口腔組織の再生治療の可能性について述べる。また、現在名古屋大学医学部附属病院および東京大学医科学研究所附属病院において、骨および歯周組織再生の臨床研究を行っている。これらの臨床研究の経験から、実際に再生医療を臨床応用していく上での問題点やわれわれの施設の現状についても紹介したい。