



## 研究成果

2021年5月24日

歯の修復メカニズムを明らかにしました。

### 【ポイント】

- ・歯の内部に満たされた歯髄組織には、歯(象牙質)の形成に働く象牙芽細胞が存在しています。う蝕(虫歯)や外傷などの硬組織ダメージは、象牙芽細胞の細胞死を引き起こします。
- ・今回、象牙芽細胞死をきっかけとして、新生象牙芽細胞(象牙芽細胞様細胞)の分化および歯の修復が誘導されることが分かりました。
- ・また、この修復過程は骨粗鬆症の薬剤[副甲状腺ホルモン(PTH)(1-34)]により促進されることが明らかになりました。

### 【概要】

東京歯科大学・口腔科学研究センターの溝口利英准教授、口腔顎顔面外科学講座の伊藤慎一郎大学院生、解剖学講座の阿部伸一教授、松永智准教授は、松本歯科大学との共同研究により歯の修復メカニズムを生体レベルで明らかにしました。

本成果は、5月18日(米国東部時間)付で、『BONE』のオンライン版にて発表されました。

### 【研究の背景と経緯】

歯は外側からエナメル質、象牙質で出来ており、その中心は歯髄と呼ばれる軟組織で満たされています。また、歯髄には象牙質の形成に働く象牙芽細胞が存在しています。う蝕や外傷によりエナメル質および象牙質の欠損が生じると、生体防御反応として歯髄腔側からの象牙質修復が進みます。臨床の現場ではより早期の修復が求められますが、そのメカニズムについては良くわかっていませんでした。我々は、象牙質の欠損部周辺では死滅した象牙芽細胞が観察される点に着目し、象牙芽細胞死が歯の修復を誘導するきっかけになるという仮説を立てました。これを証明するために、遺伝子情報改変マウスを用いて象牙芽細胞を特異的に死滅させる実験系を構築し、歯の修復メカニズムの解明を目指しました。

### 【研究成果】

ジフテリア毒素の投与により象牙芽細胞が死滅する遺伝子情報改変マウスを作製しました。このマウスを用いた解析より、象牙芽細胞の死滅後に歯髄の細胞稠密層に局在する間葉系細胞(ネスチン陽性および陰性)が増殖を介して象牙芽細胞様細胞に分化することが示されました。さらに、分化した象牙芽細胞様細胞は、活発に象牙質を形成することが分かりました。また、I型PTH受容体(PTH1R)の発現が象牙芽細胞を枯渇した歯髄で上昇することが示され、これは物理的に歯を欠損させたマウスの歯髄でも認められました。さらに、PTH(1-34)のマウスへの投与は象牙芽細胞死にともなう修復象牙質の形成を促進しました。

以上の結果から、象牙芽細胞死を引き金とした、組織修復を誘導する歯髄環境の存在が示唆されました。今後は、以上の知見を基盤とした象牙質修復治療法の確立に繋がることが期待されます(図)。

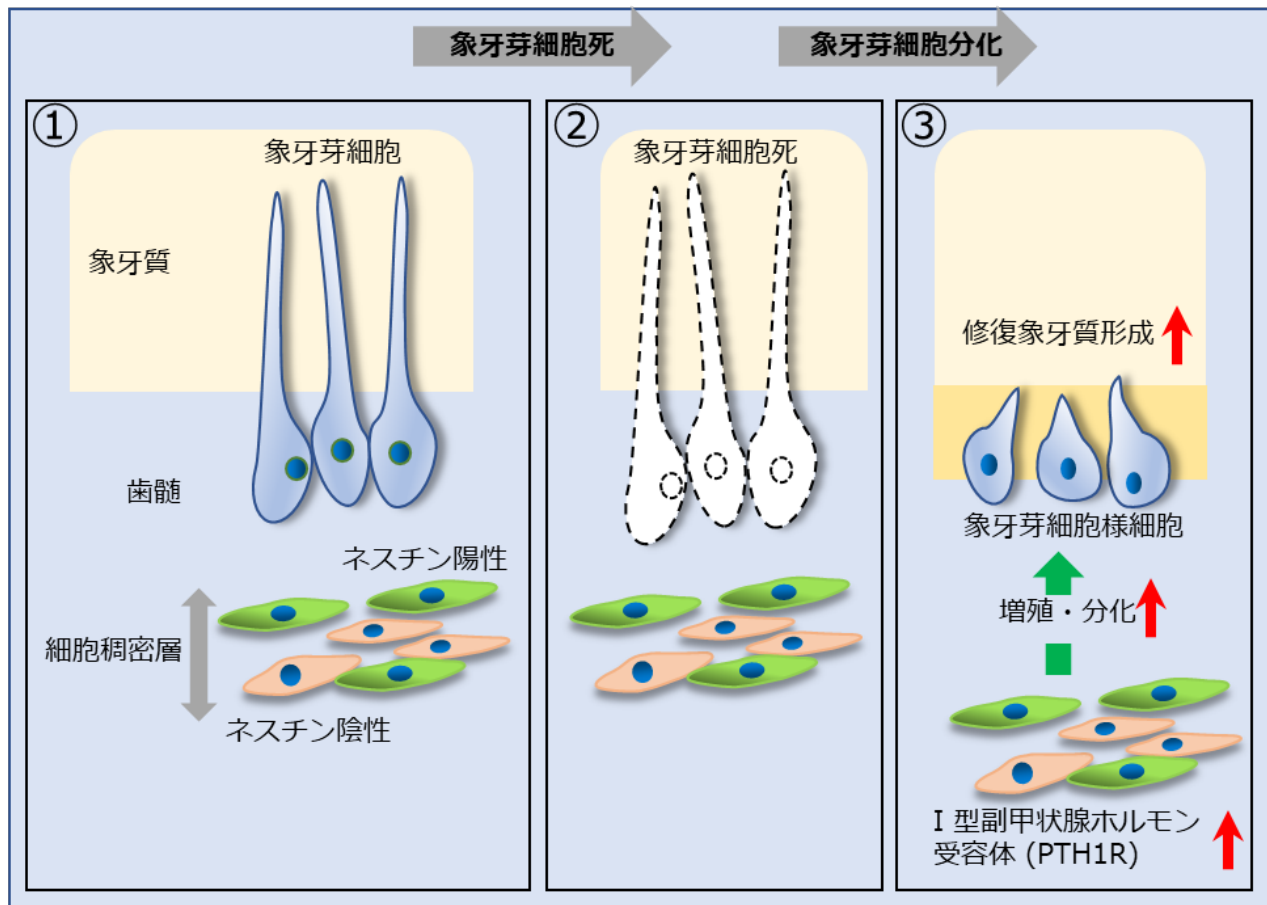


図 歯の修復メカニズム

- ① 歯髄の細胞稠密層にはネスチン陽性と陰性の間葉系細胞が局在する。
- ② 歯のダメージにより象牙芽細胞死が誘導される。
- ③ 象牙芽細胞死にともない、ネスチン陽性/陰性細胞が増殖を介して象牙芽細胞様細胞に分化し修復象牙質の形成に寄与する。この時、歯髄細胞の PTH1R が上昇し、骨粗鬆症治療薬[PTH(1-34)]の投与は修復象牙質の形成を促進する。

【論文情報】

論文タイトル : Odontoblast death drives cell-rich zone-derived dental tissue regeneration

著者 : Lijuan Zhao, Shinichirou Ito, Atsushi Arai, Nobuyuki Udagawa, Kanji Horibe, Miroku Hara, Daisuke Nishida, Akihiro Hosoya, Rinya Masuko, Koji Okabe, Masashi Shin, Xianqi Li, Koichi Matsuo, Shinichi Abe, Satoru Matsunaga, Yasuhiro Kobayashi, Hideaki Kagami, and Toshihide Mizoguchi.

雑誌名 : BONE

【研究者プロフィール】

氏 名 : 溝口 利英 (みぞぐち としひで) Mizoguchi Toshihide  
 所属・職名 : 東京歯科大学 口腔科学研究センター・准教授

氏 名 : 伊藤 慎一郎 (いとう しんいちろう) Ito Shinichirou  
 所属・職名 : 東京歯科大学 口腔顔面外科学講座・大学院4年生

氏 名 : 阿部 伸一 (あべ しんいち) Abe Shinichi  
 所属・職名 : 東京歯科大学 解剖学講座・教授

氏 名 : 松永 智 (まつなが さとる) Matsunaga Satoru  
 所属・職名 : 東京歯科大学 解剖学講座・准教授

【お問い合わせ先】

所 属：東京歯科大学 口腔科学研究センター

職名・氏名：准教授・溝口 利英

電 話：03-6380-9114

E - m a i l : tmizoguchi@tdc.ac.jp