



研究成果

2026年5月21日

ワサビで歯の再生が可能に：歯（象牙質）の再生にワサビ成分が有用であることを明らかにしました。

【ポイント】

- ・ワサビに含まれる複数の成分に、強い象牙質形成能力があることが明らかになりました。
- ・主なワサビ成分である6-MSITC（ヘキサラファン®）は、象牙質形成細胞である象牙芽細胞の様々なイオン輸送メカニズムを介した重炭酸イオン・水素イオン・ナトリウムイオン・カルシウムイオンの輸送を連続的に活性化させることが明らかになりました。
- ・このような象牙芽細胞の細胞膜イオン輸送の連続的活性化が、6-MSITC（ヘキサラファン®）による象牙質形成を強く誘導することが示されました。
- ・このことから、ワサビ成分6-MSITC（ヘキサラファン®）は、新たな象牙質再生療法の有望かつ強力な薬理的候補物質と考えられました（特許出願）。本研究は、口腔領域創薬開発における産学連携研究です。

【概要】

東京歯科大学の澁川 義幸（生理学講座・主任教授）、古澤 誉彰（歯内療法学講座・非常勤歯科医師）、木村 麻記（生理学講座・講師）、奥西 勲（株式会社金印）、杉田 誠（広島大学・教授）、古澤 成博（東京歯科大学）らの研究グループは、日本産ワサビの成分である6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate（6-MSITC/ヘキサラファン®）が、象牙質の再生を促すことを明らかにしました。

6-MSITC は、象牙芽細胞の細胞内炭酸脱水酵素（CA）を活性化します。細胞内 CA により生成された重炭酸イオンと水素イオンは、連続的に細胞外へと輸送されます。同時にナトリウムイオンとカルシウムイオンの細胞内外輸送が連携して促進されます。結果として象牙芽細胞外のアルカリ性環境が形成され、カルシウムイオンが細胞外に輸送されることで、第3象牙質が形成されます。この輸送には、象牙芽細胞膜に存在する重炭酸イオン輸送体（SLC4A ファミリー）、ナトリウム-水素イオン交換輸送体（NHE）、ナトリウム-カルシウムイオン交換輸送体（NCX）および細胞膜カルシウムイオンポンプ（Ca²⁺-ATPase; PMCA）からなる活性化経路を介して行われます。

結果として、6-MSITC は CA を介した SLC4A-NHE-NCX-PMCA の連続的な活性化を通して、第3象牙質形成を強力に誘導する能力を示すことを明らかにしました。このことから 6-MSITC は、新たな象牙質再生療法の有望かつ強力な薬物候補物質と考えられ、国内外において特許が出願されています。

本成果は、2月24日付で The Physiological Society（国際生理学協会）の学会誌『The Journal of Physiology』にて発表されました（同雑誌7月号2026年4月1日発刊）。

【研究の背景と経緯】

象牙質形成（dentinogenesis）の過程では、象牙芽細胞（odontoblast）が象牙質の形成と石灰化に重要な役割を果たします。象牙芽細胞は、機械刺激、浸透圧変化、pH 変化、温度刺激などを感知し、象牙質形成を活性化します。特に、中程度の損傷を受けた象牙質表面に複数の刺激が加わると、第3象牙質【あるいは反応性象牙質（reactionary dentin）】が形成されます。象牙質表面を刺激すると、象牙細管内液の移動が生じ、それが象牙芽細胞の機械感受性 TRP チャンネルや Piezo1 チャンネルなどの機械感受性イオンチャンネルを活性化し、その結果、細胞内にカルシウムイオンが流入し、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇

します。増加した細胞内カルシウムイオンは、歯痛（象牙質痛）を発生させるばかりではなく、細胞膜にあるカルシウムイオン排出機構であるナトリウム-カルシウムイオン交換輸送体（NCX）および細胞膜カルシウムイオンポンプ（Ca²⁺-ATPase; PMCA）を介して石灰化前線（象牙質形成部位）へ輸送されます。このシステムは、象牙質形成そのものにも重要な役割を果たしています。

一方で象牙芽細胞は、MTA（mineral trioxide aggregate）や水酸化カルシウム【Ca(OH)₂】など、高pHで高カルシウムを含む歯科材料によっても第3象牙質（あるいは象牙質橋；dentin bridge）を形成します。本研究の準備段階で私たちは、ワサビ成分である6-MSITC（ヘキサラファン[®]）を象牙芽細胞に投与すると、象牙芽細胞の外にある培養液が高pHへと傾いていく現象を捉えました（当時未公表データ）。そこで、第3象牙質形成と日本産ワサビに含まれる6-MSITCによる歯質形成との関係に着目し、その影響を検討しました。

【研究成果】

1) 培養ヒト象牙芽細胞を用いて象牙質形成を評価しました。ワサビ成分（ワサビスルフィニル）である6-MSITCと、6-MSITCから化学構造を変化させた7つの化合物（正式名称は注釈参照；4-MSITC、8-MSITC、6-MTITC、6-MSFITC、n-Hexyl ITC、PEITC、4-MS amine）における象牙質形成能の指標となる石灰化能力を評価したところ、6-MSITCおよび6-MSFITCが象牙芽細胞の石灰化を有意に促進させました。この結果から象牙質形成に有用な化学構造として、isothiocyanate基およびmethylsulfonyl基もしくはmethylsulfinyl基と、6つの炭素鎖が必要であることが示されました。

2) 加えて、象牙芽細胞による6-MSITCで誘導される石灰化は、炭酸脱水酵素阻害薬、細胞膜カルシウムイオンポンプ阻害薬で抑制され、両者を同時投与するとその抑制効果は増強しました。また重炭酸イオン輸送体（SLC4Aファミリー）阻害薬も6-MSITC誘発性の石灰化を有意に抑制しました。この結果が

ら、6-MSITC による石灰化促進には象牙芽細胞内での重炭酸イオン生成、重炭酸イオンの細胞外輸送および細胞膜カルシウムイオンポンプ（PMCA）を介したカルシウムイオンの細胞外排出が関連している可能性が示唆されました。

3) 象牙芽細胞には、重炭酸イオン輸送体（SLC4Aファミリー）である SLC4A1、SLC4A2、SLC4A3、SLC4A4、SLC4A8、SLC4A9 に加え、重炭酸イオン生成に必要な炭酸脱水素酵素（CA）のサブタイプ CA1、CA2 が恒常的に発現していました。

4) 電気生理学（グラミシジン穿孔パッチクランプ法）による実験で記録される 6-MSITC 誘発性のイオン電流活動は、ナトリウム-水素イオン交換輸送体（NHE）、ナトリウム-カルシウムイオン交換輸送体（NCX）阻害薬で抑制されました。このことから、象牙芽細胞に 6-MSITC を投与すると、① 細胞内で重炭酸イオンとともに増加した水素イオンが、NHE によって細胞外へ輸送されることで細胞内にナトリウムイオンが流入すること、② 細胞内に増加したナトリウムイオンは、NCX によって細胞外に排出されると共にカルシウムイオンが流入すること、③ 流入したカルシウムイオンは最終的に細胞膜カルシウムイオンポンプ（PMCA）で細胞外に排出される結果、石灰化が促進することが示されました。

5) ラットに窩洞を形成して 6-MSITC を投与すると、投与しないコントロール群と比較して、投与群では新生コラーゲン形成および象牙質形成、象牙質石灰化の促進が観察されました。

以上の結果から、6-MSITC は象牙芽細胞内で重炭酸イオンを生成し、これを象牙芽細胞膜に存在する重炭酸イオン輸送体（SLC4Aファミリー）で細胞外に輸送することが明らかになりました。その結果、ナトリウム-水素イオン交換輸送体（NHE）、ナトリウム-カルシウムイオン交換輸送体（NCX）および細胞膜カルシウムイオンポンプ（Ca²⁺-ATPase; PMCA）の連続的活性化が促進します。このようなイオン輸送メカニズムを介した重炭酸イオン・水素イオン・ナトリウムイオン・カルシウムイオンの輸送活性が、短期

間で象牙質形成を促進することを示しました。したがって 6-MSITC は、象牙質を再生可能な新規歯内療法用薬剤として応用できる可能性が示されました。

【略語注】

4-(Methylsulfinyl)-1-butylamine (4-MS amine)

4-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate (4-MSITC)

6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate (6-MSITC/ヘキサラファン®)

6-Methylsulfonylhexyl isothiocyanate (6-MSFITC)

6-Methylthiohexyl isothiocyanate (6-MTITC)

8-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate (8-MSITC)

n-Hexyl isothiocyanate (n-Hexyl ITC)

Phenethyl isothiocyanate (PEITC)

Solute carrier family 4 member 1 (SLC4A1)

【論文情報】

論文タイトル : 6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate activates carbonic anhydrase-dependent $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+/\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transport via SLC4As–NHE–NCX–PMCA axis in odontoblasts

著者 : Yoshiaki Furusawa, Maki Kimura, Isao Okunishi, Takehito Ouchi , Ryuya Kurashima,

Tomoe Katou-Yamada, Hidetaka Kuroda, Makoto Sugita, Masahiro Furusawa and

Yoshiyuki Shibukawa

雑誌名 : The journal of Physiology, Vol. 604, pp. 2816-2844, 2026

【研究者プロフィール】

氏 名：澁川 義幸（しぶかわ よしゆき）Yoshiyuki Shibukawa

所属・職名：東京歯科大学 生理学講座・教授

【お問い合わせ先】

所 属：東京歯科大学 生理学講座

職名・氏名：教授・澁川 義幸

電 話：03-6380-9567, 03-6380-9560

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