

歯髄の病態，修復，再生

興地隆史

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯髄生物学分野

1 歯髄の創傷治癒

歯髄疾患は主として深在性う蝕に継発して生じ，しばしば歯髄除去療法が適用される．ところが，歯髄の喪失は歯の生存期間短縮のリスクを伴うため，歯髄保存療法で歯髄の延命を図ることの重要性が叫ばれている．このような背景から，象牙質・歯髄複合体の修復機構の基礎的解析が，歯髄保存療法の適応拡大を最終目標と見据えて展開されている．

傷害を受けた歯髄における特徴的な創傷治癒機構として，歯髄創傷部での新生硬組織形成が挙げられる．この過程では，歯髄の傷害が軽微な場合を除いて既存の象牙芽細胞は死滅するが，炎症の消退とともに組織幹細胞や前駆細胞から新生象牙芽細胞様細胞が増殖，分化したのち創傷部近傍に配列し，新生硬組織形成を伴う治癒が生じる．その機序の詳細の解明は，歯髄保存の適応拡大を図る上で重要な科学的基盤となるため，細胞・分子レベルでの解析が活発に展開されている．わが国における注目すべき成果として，窩洞形成後の組織幹細胞や前駆細胞の新生象牙芽細胞様細胞への分化動態[1]，修復象牙質形成への非コラーゲントタンパク osteopontin の関与[2, 3]，あるいは象牙芽細胞分化過程における Ref-1[4]や semaphorin 3A[5]の促進的機能を示した研究を挙げることができる．

また，歯髄の創傷治癒を促進させるためには，組織損傷部に応用する適切な生体材料の開発評価が不可欠である．この種の材料で近年注目されるものとして，mineral trioxide aggregate (MTA) などのケイ酸カルシウム系セメントを挙げることができる．これらは Ca^{2+} ， OH^- などのイオンの放出を機序とする生体機能性を備え，良好な生体適合性や封鎖性とも相まって，露出歯髄に適用後，新生硬組織による露出部の閉鎖を高率に誘導するため，活発な製品開発が世界的に展開している．わが国からのこの種の材料に関する研究成果として，各種ケイ酸カルシウム系セメントの象牙質に対する作用，特に Ca, Si などの元素の移行を世界に先駆け示した一連の研究[6, 7]，あるいは MTA による骨形成タンパク質 (BMP-2) を介した石灰化促進をヒト歯根膜細胞で示した先駆的研究[8]を挙げることができる．ケイ酸カルシウムやバイオガラスを含む新規生体材料の開発も報告されており[9-11]，今後の展開が注目される．これら以外の生体材料についても，カテキンの歯髄に対する抗炎症作用の解明[12]，あるいはわが国で開発された生体機能性材料である Surface pre-reacted glass-ionomer filler の石灰化誘導能[13]や直接覆髄後の新生硬組織形成の解明[14]などの成果が発表されている．

2 歯髄の再生

失われた歯髄組織の再生が可能となれば、歯の生来の機能が回復するとともに物性が向上し、歯の残存期間の飛躍的延長が期待される。このような観点からわが国でも組織幹細胞移植による歯髄組織再生療法が探索されており、歯髄幹細胞の増殖・分化を図るための細胞培養法の解析[15]や、根管象牙質への幹細胞接着に対するEDTA処理の促進効果を示した研究[16]がなされるとともに、幹細胞移植により歯髄様組織が形成されることも示されている[17-22]。とりわけ、自己歯髄幹細胞を用いた歯髄再生に関する一連の研究では、歯髄幹細胞自家移植によるイヌ抜髄根管での歯髄再生[17]を世界に先駆け報告したのち、適正製造規範に準拠した歯髄幹細胞の製造加工法の確立[18]を経て、世界初の歯髄幹細胞自家移植による歯髄再生治療の臨床研究[19]が行われている。また、ヒト歯髄幹細胞の棒状三次元集合体を抜去歯根管内に移植して免疫不全マウスの背部皮下で増殖させ、スキャホールドフリーでの歯髄様組織の作製に成功した一連の研究[20, 21]も高い独自性から注目される。ラット臼歯歯冠歯髄再生モデルで幹細胞・血管内皮細胞混合移植が歯髄再生を促進したとの成果も報告されている[22]。

今ひとつの歯髄組織再生療法として、いわゆる再生歯内療法（regenerative endodontic procedures; REPs）が注目されている。この手法は、根管治療時に意図的に根尖歯周組織を出血させて歯乳頭幹細胞を根管内に誘導し、血餅を足場や成長因子供給源として根管内に生活組織を形成させるもので、わが国からの症例報告[23]を嚆矢として世界的に普及しつつあることは特筆に値する。

以上のように、歯髄の病態、修復、再生に関する基礎研究については、わが国から世界的評価につながる成果が発信されている。社会実装を見据えた臨床研究や産業界との連携の今後の展開が期待される。

利益相反 なし

- [1] Saito K, et al. J Endod. 39: 1250–1255, 2013 (IF: 4.422, 被引用回数 28)
- [2] Kuratate M, et al. J Endod. 34: 970–974, 2008 (IF: 4.422, 被引用回数 91, トップ 5%)
- [3] Saito K, et al. J Dent Res. 95: 1034–1041, 2016 (IF: 8.924, 被引用回数 37, トップ 5%)
- [4] Nakatomi M, et al. J Endod. 39: 612–618, 2013 (IF: 4.422, 被引用回数 24)
- [5] Yoshida S, et al. J Dent Res. 95: 1282–1290, 2016 (IF: 8.924, 被引用回数 30, トップ 10%)
- [6] Han L, Okiji T. Int Endod J. 44:1081–1087, 2011 (IF: 5.093, 被引用回数 149, トップ 1%)
- [7] Han L, Okiji T. Int Endod J. 46:808–814, 2013 (IF: 5.093, 被引用回数 110, トップ 1%)
- [8] Maeda H, et al. J Endod. 36: 647–652, 2010 (IF: 4.422, 被引用回数 65, トップ 10%)
- [9] Yamamoto S, et al. Int Endod J. 50 Suppl 2: e73–e82, 2017. (IF: 5.093, 被引用回数 22)
- [10] Hanada K, et al. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 107: 161–168, 2019. (IF: 3.405, 被引用回数 17)
- [11] Islam R, et al. Int Endod J. 54: 1902–1914, 2021 (IF: 5.093, 被引用回数 3)

- [12] Hirao K, et al. Life Sci. 24; 86: 654–660, 2010 (IF: 6.78, 被引用回数 60, トップ 10%)
- [13] Ito S, et al. J Dent. 39: 72–79, 2011 (IF: 4.991, 被引用回数 90, トップ 5%)
- [14] Takahashi Y, et al. Clin Oral Investig. 23: 1723–1731, 2019 (IF: 3.606, 被引用回数 16, トップ 10%)
- [15] Noda S, et al. Sci Rep. 9: 5430, 2019 (IF: 4.996, 被引用回数 36)
- [16] Hashimoto K, et al. J Endod. 44; 256–262, 2018 (IF: 4.422, 被引用回数 16)
- [17] Iohara K, et al. Tissue Eng Part A. 17:1911–1920, 2011 (IF: 4.08, 被引用回数 198, トップ 1%)
- [18] Iohara K, et al. Stem Cells Transl Med. 2: 521–533, 2013 (IF: 7.655, 被引用回数 118, トップ 5%)
- [19] Nakashima M, et al. Stem Cell Res Ther. 8: 61, 2017 (IF: 8.079, 被引用回数 168, トップ 1%)
- [20] Itoh Y, et al. J Dent Res. 97:1137–1143, 2018 (IF: 8.924, 被引用回数 56, トップ 1%)
- [21] Katata C, et al. J Dent Res. 100:1351–1358, 2021 (IF: 8.924, 被引用回数 2)
- [22] Sueyama Y, et al. J Endod. 43; 943–948, 2017 (IF: 4.422, 被引用回数 19)
- [23] Iwaya SI, et al. Dent Traumatol. 17:185–187, 2001 (IF: 3.328, 被引用数 352)

