

タイトル：角化歯肉誘導の生物学

所属：岡山大学学術研究院・医歯薬学域 分子医化学分野

名前：大野 充昭

天然歯および口腔インプラント義歯の長期予後を左右する重要な因子の1つに、付着歯肉幅が挙げられる。付着歯肉とは、歯肉溝から歯肉-歯槽粘膜境までの歯および歯槽骨に付着している角化歯肉のことを指し、適切な付着歯肉幅は、プラークコントロールに有利なだけでなく、過剰なメカニカルストレスから歯周組織を保護する役割も果たしている。そのため、付着歯肉幅が狭小な部位においては、その増大を目的として遊離歯肉弁移植術 (Free Gingival Graft: FGG)や結合組織移植術 (Connective Tissue Graft: CTG)が行われる。しかし、これらの外科手術は、ドナーサイトへの侵襲があり患者負担が大きいことや、治療結果が術者の技術に大きく依存することなどから、限られた患者に対する治療法となっているのが現状である。そこで、より多くの患者に適用することが可能な、簡便で患者負担が少ない角化歯肉誘導法の開発が切望されているが、歯肉角化に関わる分子生物学的な基礎研究は 2017 年頃まで皆無であり、歯肉の角化制御メカニズムに関わるエビデンスは欠如していた。

上皮細胞の運命決定を担う組織としては、上皮組織と間葉組織の間に形成される細胞外マトリックスである基底膜が知られている。この基底膜の構成分子の組み合わせは、各々の臓器に特異的であるが、そこに変化が生じると臓器の機能に大きな影響を与えることが知られ、基底膜は組織の分化や恒常性維持に寄与していると言える[1,2]。様々な臓器の基底膜がどのような基底膜分子で構成されているかを免疫組織化学的に解析した結果を収録した画像データベース (Mouse Basement Membrane Bodymap)がインターネット上で公開され[3]、多くの研究に活用されてきた。口腔粘膜に関して、マウス口蓋粘膜 (角化歯肉)と頬粘膜 (非角化歯肉)において、Col4 $\alpha$ 6, Col18 $\alpha$ 1 などの幾つかの基底膜分子が角化歯肉基底膜において高発現しており、Col4 $\alpha$ 6 および Col18 $\alpha$ 1 の遺伝子欠損マウスの口蓋粘膜 (角化歯肉)の TEM 解析より、粘膜上皮の形態異常が生じていること、免疫組織染色より角化マーカーである Keratin10 の発現が明らかに低下していることが報告されている[4,5]。これらの結果は、口腔粘膜の角化制御において、基底膜分子が重要な役割を担っていることを示している。以上の成果を踏まえ、今後は基底膜を応用した新たな角化歯肉誘導法の開発が期待される。

【国際比較やその意義の説明に必要な根拠】

[1] Fujiwara H et al. *Cell*. 144(4):577-589, 2011.

[2] Ishii K et al. *Stem Cell Reports*. 10(2):568-582, 2019.

[3] [http://togodb.biosciencedbc.jp/togodb/view/matrixome\\_bodymap\\_protein\\_based](http://togodb.biosciencedbc.jp/togodb/view/matrixome_bodymap_protein_based)

[4] Komori T et al. *Sci Rep*. 8(1):2612, 2018.

[5] Nguyen HTT et al. *Int J Mol Sci*. 20(19):4739, 2019.