

歯科再生医学

Dental Regenerative Medicine

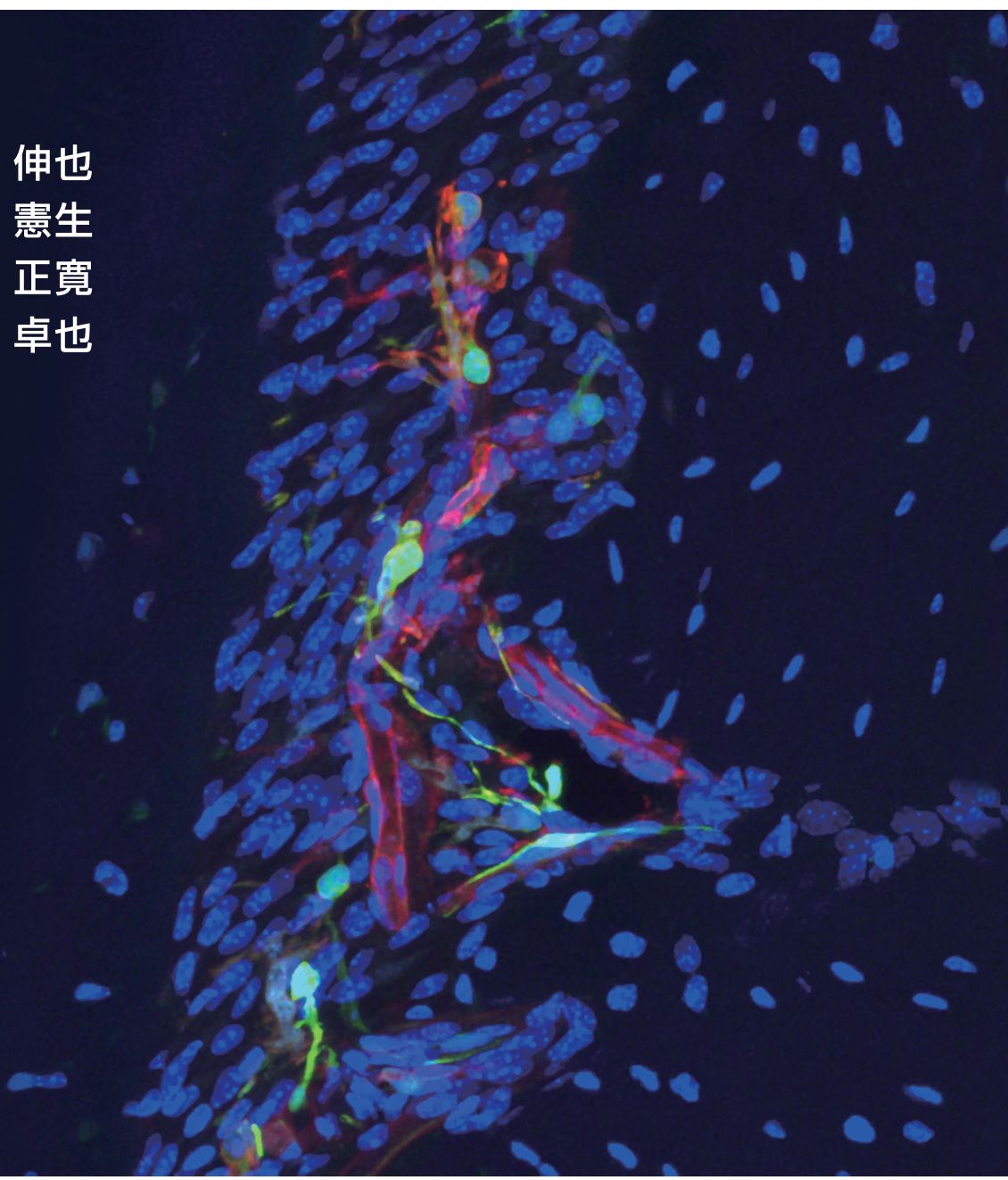
●編集

村上 伸也

網塚 憲生

齋藤 正寛

松本 卓也



医歯薬出版株式会社

歯科再生医療実用化に向けたロードマップ

章	項目	課題	
第1章 歯科再生医学のための顎顔面発生生物学・組織学	エナメル質・象牙質・歯髄	歯の再生および象牙質・歯髄複合体の再生メカニズムの解明	口腔粘膜上皮(外胚葉)細胞と頭部神経堤由来間葉(外胚葉性間葉)細胞の入手
	歯周組織	ヘルトウィッチ上皮鞘, 歯小嚢から, セメント芽細胞, 歯根膜の線維芽細胞, 骨芽細胞への分化の振り分けのメカニズムの解明	
	顎骨・歯槽骨	骨質をふまえた十分な骨強度を有する骨再生	メカニカルストレスや周囲の微細環境に対応した生理的な骨リモデリングを維持できる骨再生
	唾液腺組織	正常唾液腺での幹細胞の解明	萎縮腺組織の腺房構造の回復機構とその賦活法の解明
	口腔粘膜組織	部位により異なる特性を実現でき, オンデマンドな大きさでの組織の再生	組織修復の速度調節, 防御や栄養を担う腺分泌や血流の回復
	神経組織	末梢神経再生過程の分子基盤の解明	
第2章 歯科再生医学のための細胞・分子生物学	歯科再生医学にかかわる遺伝子	歯周組織再生において中心的な役割を担う歯根膜の <i>in vivo</i> での遺伝子発現の網羅的解明	歯根膜を特徴づける分子基盤の解明
	歯科再生医学にかかわる増殖因子, サイトカイン	歯槽骨再生療法の適応拡大を目指したサイトカインの応用基盤の構築	サイトカインによる歯髄細胞から象牙芽細胞への分化誘導方法の確立
	歯科再生医学にかかわる細胞外基質	エナメル質, 象牙質の発生, 再生にかかわる細胞外基質の機能の解明	歯根膜の弾性力を回復する細胞外基質の機能の解明
	歯科再生医学にかかわる幹細胞	幹細胞による歯髄再生分子メカニズムの解明	幹細胞による歯根膜再生, 抗炎症効果および組織再生に有効な足場の構築
	歯科再生医学にかかわるメカノトランスダクション	歯根膜細胞におけるメカノトランスダクションの分子機構の解明	歯根膜細胞の分化能と接着基質の硬度や形状との関係の解明

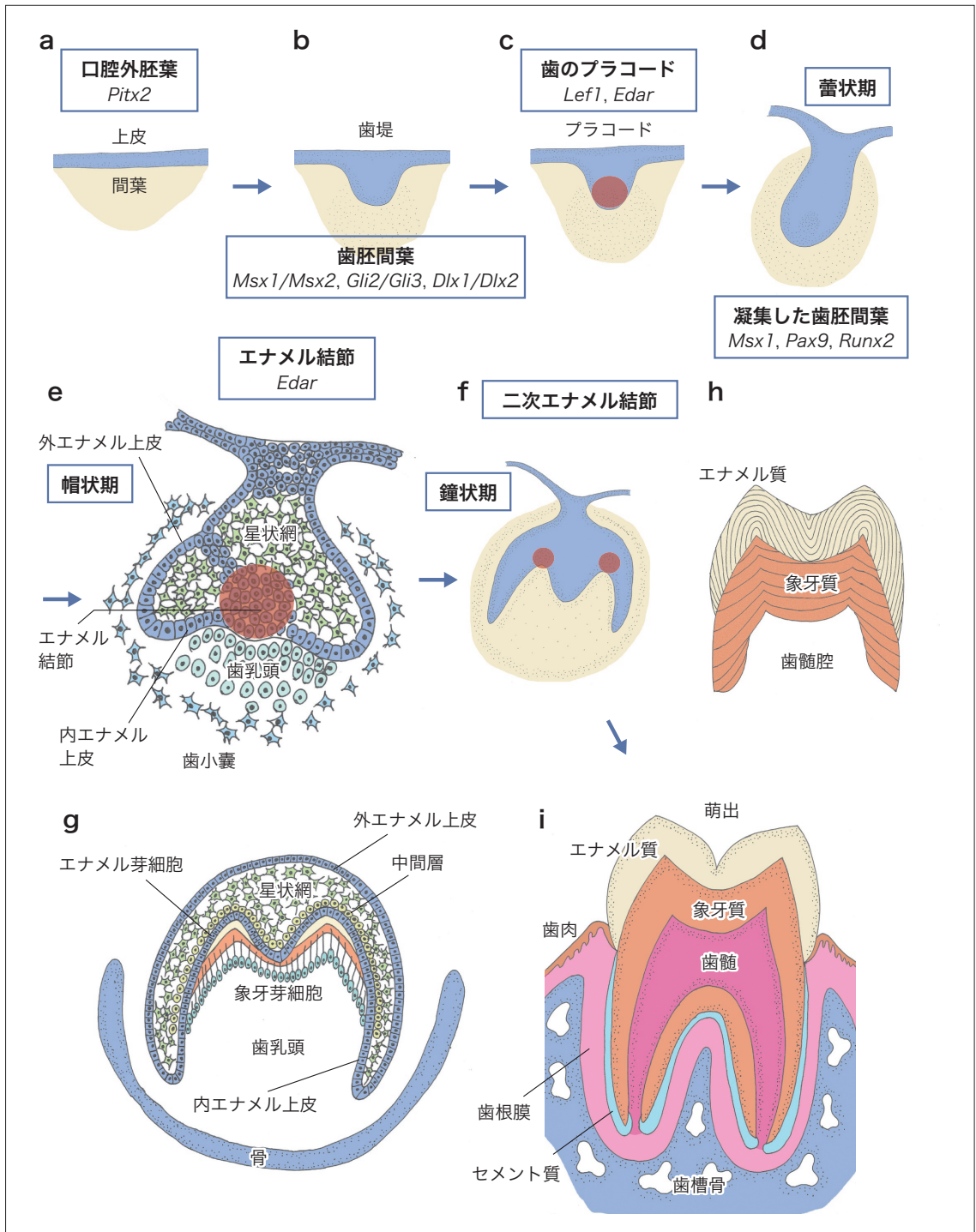


図 1-2-1 歯の発生過程

歯の発生は、口腔外胚葉と外胚葉性間葉間の相互作用により、誘導（歯堤→プラコード）、形態形成（蕾状期→帽状期→鐘状期）、細胞分化と基質分泌（鐘状期）と進行する。

□の中のイタリック文字は鍵となる転写因子を示す。

1

1 歯科再生医学にかかわる遺伝子

1

はじめに

これまで、生命科学では、生命現象を観察して、その成因や生物学的意義などを詳細に解析することにより、分子・遺伝子レベルでの解明を試みるという「生命現象から分子構造へ」と解析を進める研究の方向性が主にとられてきた結果、大きな研究成果があげられ、目覚ましい発展を遂げてきた。一方、現在のポストゲノム時代では、技術革新の結果、大規模な解析を短時間に効率よく行うことができ、トランスクリプトーム、プロテオームなど網羅的な発現解析や、バイオインフォマティクスを駆使した統計分析解析など、さまざまな研究手法が確立されている。ヒトゲノムの完全解読の結果、個々の遺伝子・分子情報はもとより、何千何万もの遺伝子・分子情報へのアクセスが可能となり、ゲノム本体の統合的・構造的解析、個々の遺伝子・タンパク質の機能研究を行う際にも、各研究者が研究の出発点としてゲノムの情報体系を利用することが可能となっている。すなわち、個々の遺伝子・分子の配列・構造情報だけでなく、それに関連する疾患情報、他の遺伝子との発現パターン、他の分子との相互作用、他の動物モデルにおける機能あるいは関連するあらゆる研究文献へのリンクなどのゲノム情報体系の利用が現実のものとなっている。つまり、「ゲノム情報から生命現象へ」解析を進めるという新しい研究方向が開かれたといえる。

この「ゲノム情報から生命現象へ」解析を進めるアプローチの代表の1つとして、ゲノムワイド関連解析 genome-wide association study (GWAS) があげられる。GWASにおいては、ヒトゲノムのほぼすべての一塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP) の遺伝子型を決定し、その頻度と疾患の有無や重症度との関連性を統計学的に解析する。GWASの結果、生活習慣病を含むさまざまな多因子性疾患に関連する遺伝子(リスクファクター)が同定され、疾患発症の新たなメカニズムが解明されてきた¹⁾。これらの結果は、将来のプレジジョンメディシンの開発に大きく貢献することが期待される。一方、GWASで見出された疾患関連性遺伝子の影響は限局的であり、多因子性疾患の発症や進行における複雑性を説明するには至っておらず、同定された遺伝子の機能解析の充実など解決すべき問題点も多く残されている²⁾。

臨床においては、1990年に米国で免疫不全症(ADA欠損症)の患者に対して、正常な遺伝子を体内に送り込む世界初の遺伝子治療が行われた。ヒトにおいて欠損した遺伝子を



図 3-2-1 ハイドロキシアパタイト製人工骨 (Aimedic MMT 社のご厚意による)

表 3-2-1 リン酸カルシウムの種類

名 称	化 学 式	省 略 記 号							
リン酸二水素カルシウム	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	MCPA (MCP)							
リン酸二水素カルシウム 1 水塩	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	MCPM							
リン酸一水素カルシウム	CaHPO_4	DCPA (DCP)							
リン酸一水素カルシウム 2 水塩	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	DCPD							
リン酸八カルシウム	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	OCP							
α リン酸三カルシウム	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	α -TCP							
β リン酸三カルシウム	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	β -TCP							
非晶質リン酸カルシウム	アモルファスリン酸カルシウム	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$	ACP	ハイドロキシアパタイト	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	HAP	リン酸四カルシウム	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	TetCP (TTCP)
アモルファスリン酸カルシウム	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$	ACP							
ハイドロキシアパタイト	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	HAP							
リン酸四カルシウム	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	TetCP (TTCP)							

の使用は用途や部位が限られている。臨床では人工骨として使用されている。また、人工歯根や人工股関節で使用されるインプラント体表面へのコーティングなどとしても利用される。一方で焼結されていないハイドロキシアパタイトは生体吸収性を示すとともに、タンパク質や細胞など機能性因子との親和性も高いことから機能性因子との複合化による薬剤徐放用足場や細胞用足場としての使用も試みられている^{5,6)}。

2) リン酸三カルシウム (TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

リン酸三カルシウム (TCP) はハイドロキシアパタイトと同じリン酸カルシウムの一種であり (表 3-2-1)、アパタイト同様、高い骨親和性を有する。 α 、 α' 、 β の 3 つの結晶相が存在し、 β 相のもの (β -TCP) が主に利用されている。 β -TCP はハイドロキシアパタイトより高い溶解性 (生体吸収性) を示す。そのため、自家骨に置換される骨補填材として使用されている⁷⁾。 α 相のもの (α -TCP) はハイドロキシアパタイトの約 10 倍の溶解性を

5

歯周組織再生療法の変遷

1 はじめに

先に記したように、歯根周囲の歯根膜の中に骨芽細胞やセメント芽細胞へ分化しうる間葉系幹細胞が成人になっても存在することが示され³⁾、歯根膜に存在するこのような細胞の機能を十分に発揮させる工夫をすることにより、従来の歯周治療では不可能と考えられてきた歯周組織再生を人為的に誘導することが歯科医学的に可能であると考えられている(図4-2-2)。ここでいう歯周組織の再生というのは、①歯周組織欠損部に、歯槽骨および歯根膜に由来する細胞が遊走し、②これら細胞中に含まれる未分化間葉系幹細胞(歯周組織幹細胞)が分化能を保有したまま増殖し、硬組織形成細胞(骨芽細胞やセメント芽細胞)や歯根膜線維芽細胞として部位特異的な分化を遂げ、③歯根膜線維芽細胞によって産生されたコラーゲン線維束が骨芽細胞やセメント芽細胞により新生された骨組織、セメント質に埋入され、歯と歯槽骨間に線維性付着(いわゆる新付着)が再生されることを意味している。

2 歯周組織再生療法の現状

歯周組織再生療法として最も歴史の古いものの1つとして骨移植があげられる。これは患者の顎骨などを一部採取・粉砕して得られた自家骨、ハイドロキシアパタイト、 β リン酸三カルシウム β -tricalcium phosphate (β -TCP) や、最近の事例では炭酸アパタイトのような人工骨を歯周組織欠損部に充填することにより、同部の骨再生を促そうとするもの

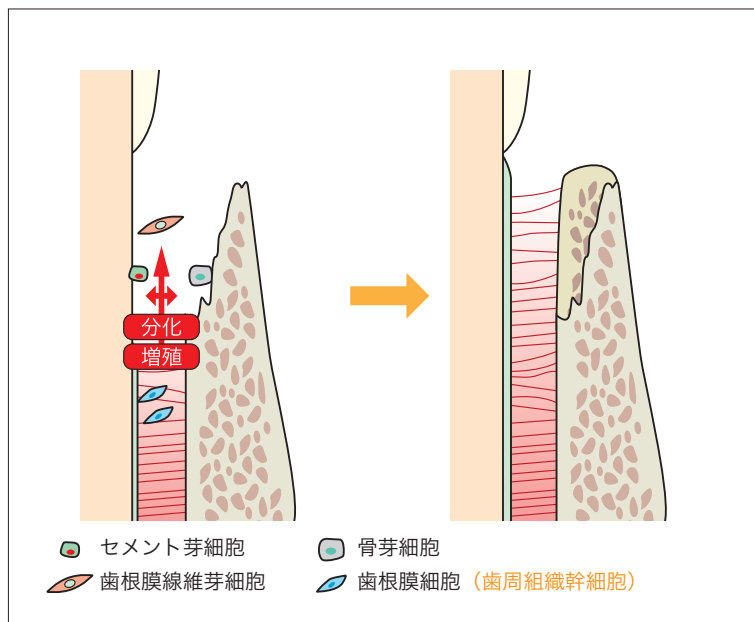


図4-2-2 歯周組織再生の再生および分子基盤