

ミニレビュー

口腔外科学・産科婦人科学ハイライト

No. 1

歯の再生医学

Regenerative medicine of the tooth

口腔外科学分野：松尾 朗

Department of Oral and Maxillofacial Surgery :

Akira MATSUO

再生医学は、幹細胞生物学や組織工学、生物学的な発生・再生の原理を統合した新たな学問体系として確立しつつあり、21世紀の新しい医療システムへと発展することが期待されております。歯に関しても、現在、さまざまな再生医学研究が積極的に行われておりますが、本稿ではそのなかで興味深いトピックをいくつか紹介します。

歯はエナメル質、象牙質、セメント質の3つの硬い組織から構成され、その中にやわらかい歯髄が存在する複雑な構造を持っております。歯は発生の際、歯胚と呼ばれる小さな原基から形成されますが、この歯胚は外杯葉性の上皮細胞（歯原性上皮細胞）と、神経堤由来の間葉細胞が複雑に相互作用（上皮-間葉相互作用）しながら形成されます（図1）。中でもエナメル質は、生体内で最も硬い組織で、人が食

生活を営む上できわめて重要な役割を持ちます。しかし、エナメル質をつくるエナメル芽細胞は上皮由来で、歯の萌出（生える）とともに消失してしまい、この細胞の分化機能の解明や、歯の再生技術開発のためには、マウスの胎児組織を用いた方法しか存在しませんでした。また、エナメル質は一旦齲蝕（むし歯）などで破壊されると再生しないため、人工物による修復しかできず、その培養や分化制御法の開発が望まれておりました。一方、象牙質をつくる象牙芽細胞は間葉系由来で、歯髄に多く含まれることが知られており、抜歯などの際に得られることが容易であるため、再生医療のための間葉系細胞のソースとして注目されています。

最近、東北大のグループは、マウス由来人工多能性幹細胞（iPS細胞）をラット歯原性上皮細胞株と共培養を行なうことでエナメル芽細胞へ分化誘導することを報告しております。方法は、まず、ラットの歯胚由来の歯原性上皮細胞株（SF2-24細胞）と1）iPS細胞、2）歯髄幹細胞、3）歯髄細胞の3種類の細胞の共培養を行いました。マウス由来iPS細胞では、iPS細胞より伸びだしてきた細胞が、培養後10日で上皮細胞に類似した敷石状の形態を有

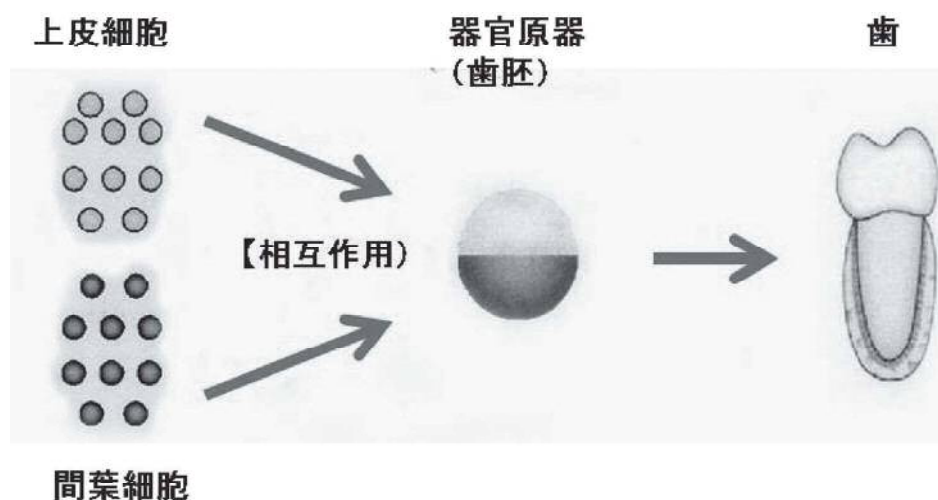


図1 歯の形成メカニズム

し、RT-PCR 法にてアメロブラスチン、エナメルリンの発現が経時的に増加すると同時に、上皮細胞分化の指標である p63 やサイトケラチン 14 の発現増加も認められました。さらに、抗アメロブラスチン抗体を用いた免疫染色でも、iPS 細胞の約 95% がアメロブラスチン陽性細胞となっていました。一方、同様の方法で歯髄幹細胞 (SP 細胞)、歯髄細胞 (MP 細胞) を歯原性上皮細胞と共培養すると、歯髄幹細胞は、象牙質シアロリン蛋白質 (象牙芽細胞のマーカー) を発現する細胞に分化しましたが、歯髄細胞は全く分化しませんでした¹⁾。これらの結果から、マウス由来 iPS 細胞はラット歯原性上皮細胞株と共培養を行なうことでエナメル芽細胞へ分化誘導することが示唆され、iPS 細胞の使用により、今後、全身どこの細胞からも、歯を作り出せる可能性が生まれたものと考えられます。

一方、前述したように歯は複雑な構造を有しております。そのため、歯の構造像や機能を再現するためには、器官を構築する上皮系と間葉系の複数の細胞を三次元的に配置して高効率な組織構造を再構築し器官ごと再生させる、“器官再生医療”を行わなくてはなりません。東京理科大学のグループは、高密度の上皮性幹細胞と間葉細胞を三次元的な細胞操作により高密度に区画化して配置する方法により器

官原器を再生させ、その歯胚をマウス顎骨内に移植したところ、37 日目には 80% の頻度で再生歯が口腔内に萌出し、49 日目には対合歯と咬合し (かみ合わせるようになり)、萌出した歯は組織学的に十分な硬度と組織構造を有することを報告しました²⁾。さらに、毛髪、分泌腺などに対しても同様の方法でのアプローチを発表しております。

現在、歯科領域では失われた歯に対する、チタンを用いたデンタルインプラント治療が広く臨床応用されるようになってきております。しかし、デンタルインプラントはあくまで「代替医療」であり、将来的には真の意味での歯の再生が実現することが期待されております。

文 献

- 1) Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, Saito M, Otsu K, Harada H, Yamada Y, and Fukumoto S : Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. *J Biol Chem* **287** : 10590-10601, 2012
- 2) Oshima M, Ogawa M, Yasukawa M, Tsuji T : Generation of a bioengineered tooth by using a three-dimensional cell manipulation method (organ germ method). *Methods Mol Biol* **887** : 149-165, 2012

No. 2

細胞の分化

Cell differentiation

産科婦人科学教室：伊東 宏絵

Department of Obstetrics and Gynecology : Hiroe ITO

最近、日本の科学者達が世界中を騒がし続けている。もちろん言わずと知れた人工多能性幹細胞と刺激惹起性多能性獲得細胞の発見であり、各々の頭文字をとり、iPS 細胞 (図 1)、STAP 細胞 (図 2) と呼ばれている。そもそもどのような違いがあるか。iPS 細胞は線維芽細胞に ES 細胞培養条件下で Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 を導入し樹立する。分化万能性を有する ES 細胞は受精後 6、7 日目の胚盤胞から細胞を取り出し、それを培養することによって作製される。つまり iPS 細胞は体細胞を使って作ることができるので、第 3 者の受精卵を用いる

必要がなく倫理的問題は回避出来る。また、ES 細胞と違って、iPS 細胞は本人の細胞から作製することができ、分化した組織や臓器の細胞を移植した場合、拒絶反応が起こらないと考えられる。現在ヒトへの治療に向けて研究がされている。

つい最近脚光を浴びた STAP 細胞は核移植も転写因子も不要である。生後 1 週間以内のマウスのリンパ球を PH 5.7 の条件下で 30 分培養し、ストレスを加える。それだけで、体細胞が多能性細胞に再プログラムされる。何とも画期的な手段である。現段階でのヒトへの応用がどのような道筋になって行くかは不明であるが、様々な分野で今後の治療に新しい希望がもてるであろう。

話はだいぶ昔になるが、1978 年世界初の体外受精により Louise ちゃんが誕生した。これは現代の不妊に悩むカップルに福音をもたらし、これからも世界中の不妊カップルに貢献してゆく 20 世紀の開発