



山城 隆 先生

略歴

- 1990年 大阪大学歯学部卒業
- 1995年 大阪大学大学院歯学研究科修了
- 2000年 ヘルシンキ大学生命科学研究所 発生生物学部門 客員研究員
- 2006年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科矯正学分野 教授
- 2013年 大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔矯正学教室 教授
- 2016年 大阪大学歯学部附属病院 副病院長
- 2020年 日本学術会議 連携会員

歯の発生と象牙芽細胞分化の分子機構解析をもとにした 臨床への応用について

大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔矯正学教室
山城 隆

象牙質は象牙芽細胞から合成・分泌された有機性基質が石灰化することで形成されます。その分化は象牙芽細胞の前駆細胞である神経堤由来の間葉組織が内エナメル上皮と接する界面で生じます。この上皮と間葉の相互作用は歯の形態にも重要な役割を果たしており、象牙芽細胞への分化は形態形成と密接に関連しています。また、このプロセスに問題が生じると、歯の形態不全や基質の形成不全が生じます。最近では、歯の疾患の遺伝学的アプローチや遺伝子改変動物の所見から、歯の発生に関わる重要な分子と歯の疾患に関わる病因が明らかになってきています。なかでも、先天性の無歯症あるいは部分欠如歯の原因遺伝子として *AXIN2*, *Wnt10a*, *Lrp6*, *Wnt10b* 等が同定され、*Wnt* シグナルが歯の発生に重要であることが示されています。

私たちは *Wnt* シグナルが歯を含む顎顔面の形成において果たす役割について検討してきました。*Wnt10a* は歯胚の発生初期において、将来の歯の形や大きさを制御する上皮のシグナリングセンターであるプライマリエナメルノットとセカンダリエナメルノットにおいて発現します。セカンダリエナメルノット直下では象牙芽細胞の分化が始まり、*Wnt10a* が発現し、その後、象牙芽細胞において *Wnt10a* の発現が維持されます。一方、*Dspp* は象牙芽細胞に特異的に発現する細胞外マトリックスタンパク質で象牙質形成不全症の病因因子であるとともに、ヌル変異マウスの所見から象牙芽細胞分化に必須の分子として知られています。*Wnt10a* は象牙芽細胞や間葉組織で発現を亢進させると、古典的 *Wnt* シグナル経路を介して Dentin sialophosphoprotein (*Dspp*) の発現が促進します。この所見をもとに、*in vivo* で歯髄を塩化リチウムで処理すると *Wnt* シグナルの活性化とともに修復象牙質の形成が促進します。このことから、*Wnt* シグナルの活性化は象牙質の再生治療の鍵となることが示唆されました。

一方、*Wnt* タンパクは細胞外基質との親和性が高く、*Wnt10a* は象牙芽細胞表面のヘパラン硫酸に強く結合します。この親和性はヘパラン硫酸の硫酸基の修飾によって変動します。マウスにおいて6-O-硫酸基を選択的に取り除く硫酸基加水分解酵素遺伝子をノックダウンしたところ、象牙質の形成が抑制されました。さらに、*in vitro* において、酸化剤である過塩素酸投与によって6-O-硫酸基を除いたところ、*Wnt* シグナルの活性化を介して *Dspp* の発現が亢進しました。これらの所見から、糖鎖修飾が将来の再生治療の基盤となる可能性が示唆されました。

本講演では、最近得られた象牙質分化における *Wnt* シグナルの関与についての知見を紹介するとともに、新たな象牙質再生の試みを紹介いたします。



山田 将博 先生

略歴

- 1996～2002年 広島大学歯学部歯学科
- 2002～2006年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程 インプラント学分野
(現 インプラント・口腔再生医学分野)
- 2006～2009年 UCLA 歯学部 Jane & Jerry Weintraub Center for Reconstructive Biotechnology
ポストドクトラルフェロー
- 2009～2013年 東京歯科大学 有床義歯補綴学講座 (現 老年歯科補綴学講座) 助教
- 2013～2015年 同 講師
- 2015～2018年 東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野 講師
- 2018年～現在 同 准教授

生体模倣ナノ表面インプラントによる *in situ* 歯周組織再生

東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野
山田 将博

インプラントは咀嚼機能や審美性を回復する補綴歯科治療の一オプションとして認知されている。インプラントの安定は組織学的に骨組織と直接接触するオッセオインテグレーションで成り立つ一方で、天然歯への固定性補綴装置とは異なる、歯周靭帯の欠如に関連した様々な臨床的課題が報告されている。歯周靭帯は、歯根セメント質と歯槽骨とで複雑な線維性関節構造を形成し、歯周組織の生理的、生体力学および免疫機能を担う。歯の喪失後に歯周靭帯は再生せず、また、その機能を代替する再建技術はない。インプラントへの歯周靭帯の再生は、歯の喪失で失われた口腔機能を回復する画期的な解決策を提供するとともに、歯の再生技術が目指すべき到達目標の一つといえる。歯周組織の再生には、間葉系幹細胞に類似した性質をもつ歯根膜幹細胞をそれぞれセメント芽細胞、線維芽細胞および骨芽細胞へと分化誘導する技術が求められる。

近年、バイオマテリアルを用いて、生体本来の再生能力を活性化させることで、標的組織を生体内で直接再生する *in situ* 組織再生が注目されている。周囲の微小環境を感知するとともに環境に適した機能を発揮する細胞の基本的性質を利用し、内因性幹細胞／前駆細胞を生体局所に集積させ、標的組織を再生する細胞へと分化誘導するようにバイオマテリアルを設計することが、*in situ* 組織再生を導く基幹技術となる。例えば、歯周組織の微小環境を保持する脱細胞化歯-歯槽骨マトリックス複合体は腎被膜下への埋植で、歯周靭帯を再構築することが知られている。興味深いことに、幹細胞や免疫細胞を制御する環境因子として、細胞外マトリックスや成長因子などの生物資源による受容体刺激だけでなく、人工材料のナノ表面形態やマイクロメカニカル特性などの物理的微小環境も含まれる。

我々は、生体組織の物理化学的性質を模倣することでバイオマテリアルの機能化を図るバイオミメティクス概念に着眼し、歯根セメント質を模倣した表面性状をチタンに付与するナノ表面改質技術の開発に取り組んできた。その結果、歯根セメント質表面とフラクタルな相似性を示すナノ表面形態パターンとともに、歯根セメント質と同等のマイクロメカニカル特性を併せもつチタンナノ表面の作製に成功した。このセメント質模倣チタン表面は、歯周組織再生を担う歯根膜細胞の分化を制御し、調和した無機リン代謝を経て基質石灰化を促進することが示されている。また、このセメント質模倣表面をチタンインプラントに付与し、脱細胞化歯槽骨マトリックスと組み合わせることで、インプラント表面にセメント質形成を伴う歯周靭帯の誘導に成功している。さらに、セメント質模倣表面改質を施したチタンインプラントを歯周靭帯が残存する歯槽骨へ埋植すると、歯周組織が *in situ* 組織再生する可能性についても確認している。

本講演では、生体組織の物理的性質を模倣する表面性状を付与したチタンナノ表面を基盤技術とした *in situ* 歯周組織再生に関する研究成果の紹介を通じて、組織再生における物理的微小環境の重要性に関して議論したい。



鈴木 茂樹 先生

略歴

- 2002年 大阪大学歯学部歯学科卒業
- 2006年 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学専攻修了
- 2006年 米国国立衛生研究所 (NIH/NIDCR) 客員研究員
- 2009年 広島大学大学院医歯薬総合研究科展開医科学専攻健康増進歯学助教
- 2016年 広島大学病院口腔維持修復歯科講師
- 2018年 東北大学病院歯周病科講師

エピゲノムから捉える炎症と再生の交差点

東北大学病院歯周病科
鈴木 茂樹

歯周病感受性に関与する遺伝的素因の同定を目的として、慢性歯周炎ならびに侵襲性歯周炎特異的な遺伝子多型が genome-wide association study (GWAS) 解析により探索されている。これまでに、侵襲性歯周炎患者特異的な塩基多型が散発性あるいは家族性に同定されている。一方で、DNA のメチル化やヒストン化学的修飾などのクロマチン修飾によるエピジェネティクスな遺伝子発現調節機構は、糖尿病、自己免疫疾患、アレルギー疾患など様々な疾患において宿主因子の一つと認識されるようになり、epigenome-wide association study (EWAS) 解析を用いて罹患者特異的なエピゲノムが同定されてきている。近年、歯周病においても、歯周病の重症度や喫煙非喫煙別に、局所歯周組織あるいは末梢白血球のエピゲノムを解析する pilot study が報告されてきている。一般的に、各局所組織特異的に形成されるエピゲノムは、短期的な環境変化による「可逆的变化」と、過去に長期に渡り暴露された環境によって形成されたエピゲノムが、細胞分裂後も次の新しい細胞へ引き継がれることで「不可逆的固定化」される二面性を持つと考えられている。「不可逆的固定化」の一例として、疫学的見地から提唱されている糖尿病治療に関連するメタボリックメモリーに、エピゲノムの固定化が関与することが分子生物学的に明らかにされている。一方、歯周組織構成細胞は、絶対的因子であるプラークを主とする局所因子や、生活習慣および全身疾患などの全身的因子など、多様な歯周病因子に長期間暴露されており、その結果として特徴的な歯周組織エピゲノムが形成されていると推定される。歯周組織エピゲノムは、歯周病の病態形成時における発症や進行のみならず、治療ステージにおいては歯周基本治療や再生治療への感受性の差異などの原因となっている可能性がある。このような背景から、歯周組織エピゲノムやその変化は、術前診断や精密医療化の標的としての可能性を持つものの、エピゲノム変化の全貌は明らかとなっていない。

骨芽細胞は、敗血症やウイルス感染などの急性炎症期には早期に喪失または機能低下に至ることが知られており、その結果、骨量の低下のみならず免疫システムを破綻へと導く要因の一つとなっている。慢性炎症を主とする歯周組織に放出された炎症性サイトカインは骨芽細胞、歯肉線維芽細胞、歯根膜線維芽細胞においてNF- κ Bシグナルを活性化することで、造骨シグナルの抑制とRANKLの発現誘導による歯槽骨破壊を引き起こす。さらには、持続的に炎症環境に暴露された歯周組織構成細胞では歯周組織治療機転の遅延が生じる。

そこで本発表では、炎症性サイトカインに暴露された骨芽細胞ならびに炎症期から再生期へ転換する際の歯周組織構成細胞におけるエピジェネティクス変化、さらには、エピゲノムが制御する炎症環境での骨芽細胞保護機構に関する研究結果を紹介したい。