

**- 総説 -****歯の損傷後の歯髄修復過程と象牙質・歯髄複合体の生物学的特性**

大 島 勇 人

新潟大学 大学院医歯学総合研究科  
顎顔面再建学講座 硬組織形態学分野**Repair Responses of Dental Pulp to Tooth Injury and  
Biological Properties of Dentin-pulp Complex**

Hayato OHSIMA

*Division of Anatomy and Cell Biology of the Hard Tissue,  
Department of Tissue Regeneration and Reconstruction,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,  
Niigata, Japan*

平成16年11月22日受付 12月9日受理

キーワード：窩洞形成，歯髄，クラスII組織適合抗原，免疫組織化学，象牙芽細胞，再生，歯の再植

Key words : Dental Cavity Preparation, Dental Pulp, Histocompatibility Antigens Class II, Immunohistochemistry, Odontoblasts, Regeneration, Tooth Replantation

Abstract : Regeneration—the creation of a new tissue after the original one has been lost—is the fundamental biological capability in an organism. Numerous organs are considered to contain stem cells referred to as adult stem cells, even in the adult. Adult stem cells can give rise to a limited set of adult tissue types. In the field of clinical dentistry, it is well-known that the dentin-pulp complex is capable of repair after tooth injuries such as tooth replantation/transplantation or restorative procedures including cavity preparation. This phenomenon may indicate that dental pulp stem cells exist in the pulp tissue of the matured tooth. However, the exact origin of the cells responsible for secretion of reparative dentin matrix has not been clearly identified. The existence of the dental pulp stem cells in the human wisdom or deciduous teeth, which has been reported by the recent studies, would be informative for the regenerative treatment of teeth. This review focuses on the repair responses of dental pulp to tooth injury and the possible role of antigen-presenting cells and heat shock proteins (HSPs) in the reparative processes. Moreover, attention is focused on adult stem cells in the pulp tissue.

HSPs are expressed in normal various cells as well as under stressful conditions, although they were first discovered under the latter conditions. These proteins have been reported to possess different functions including molecular chaperones or a general mediator of inflammation. Our recent studies have demonstrated that the intense HSP-25-immunoreactivity is found in the differentiated odontoblasts. Tooth injuries such as cavity preparation or tooth replantation cause the degeneration of the odontoblast layer to result in the loss of HSP-25-immunoreactions in the suffered dental pulp. Numerous class II major histocompatibility complex (MHC)-positive cells appeared temporarily along the pulp-dentin border after these injuries. Subsequently, newly differentiated odontoblasts acquire an HSP-25-immunoreactivity. These findings indicate that the time course of changes in the expression of HSP-25-immunoreactivity reflects the degeneration/regeneration process of odontoblasts and that the temporal appearance of the class II MHC-positive cells at the pulp-dentin border is suggestive of their participation in odontoblast differentiation as well as in initial defense reactions during the pulpal regeneration process. Thus, it is important to recognize that a variety of cellular signaling from these components may be present in the extracellular milieu at sites of injury in the pulp tissue.

抄録：生物のもつ最も生命らしい現象の一つに再生がある。私たちのからだは、外傷や切断などの物理的損傷に対しての治癒能力を備えており、その傷を受けた場所に応じて修復し、元通りに再生する。この様な再生現象において、細胞が作り出されるかなめの部分には組織幹細胞が存在する。歯科領域においても再生現象が知られており、窩洞形成や歯の再植・移植等の歯の損傷に対して、歯髄は再生能力を有している。しかしながら、歯髄組織再生に必要な組織幹細胞の存在は臨床経験から推察されているものの実験によっては実証されていないのが現状であり、再生の場が大きく失われると再生が期待できない場合が多い。最近、ヒトの智歯や脱落乳歯から歯髄幹細胞を同定したという報告が相次ぎ、歯髄の再生医療は手の届きそうな段階まで来たかの印象を受ける。本稿では、これまで私たちが明らかにした研究データを基盤に、歯の損傷後の歯髄修復過程における抗原提示細胞とストレスタンパク質の役割について概説し、歯髄における組織幹細胞の存在と役割についても言及する。

ストレスタンパク質（熱ショックタンパク質）heat shock protein (HSP) とは、生物が高温などのストレスにさらされた時に一時的に合成が誘発されるタンパク質で、ストレスによる損傷からの自身の防御と修復に関与するが、炎症反応を活性化することも知られている。この様なストレスタンパク質のうち低分子量のHSP-25が象牙芽細胞に高濃度に存在している。窩洞形成・歯の再植後の歯髄修復過程においても、再生象牙芽細胞がHSP-25発現を示すことが明らかになっており、歯髄間葉細胞の象牙芽細胞への最終分化にストレスタンパク質が重要な役割を果たすとともに、変性した象牙芽細胞から漏出したストレスタンパク質が免疫反応に影響を与えていることが推測された。一方、この様な歯髄修復過程において、歯髄・象牙質界面にクラス 主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 分子をもつ抗原提示細胞が一過性に出現することも明らかになっている。ストレスタンパク質と抗原提示細胞の相互作用が歯髄侵襲後の迅速な象牙芽細胞分化に一役を担っているのかもしれない。歯髄の再生過程は、上皮組織が存在しない環境下で、象牙質を含む細胞外基質、免疫担当細胞の遊走、象牙芽細胞の変性という3つの側面から現象を捉える必要がある。

## はじめに

エナメル質の下に隠された象牙質、そして象牙質で囲まれた歯髄の特性については十分に理解されていないのが現状である。歯の主体をなす象牙質は、象牙細工の材料として知られている様に細かい加工もできる適度な硬さと緻密さをもって、生体で最も硬いエナメル質を縁の下から支えている。そして、象牙質を造るのは象牙芽細胞であり、歯が磨り減ったり、う蝕や治療で削られたりすると、外から見えない場所（歯髄）で象牙芽細胞が再び象牙質を造ることは臨床経験上良く知られた事実である。

歯科医師は日常茶飯事に高速のエアタービンを用いて窩洞形成を行っている。エナメル質は歯の萌出後にはその形成細胞であるエナメル芽細胞を欠くため、組織修復能力のない組織であるが、その内部にある象牙質と歯髄は高い組織修復能力を有し、なかでも歯髄は歯の栄養や知覚などのさまざまな機能をもっている。歯科医師が生業の一つとしている窩洞形成は言い換えると象牙質や歯髄に傷害を与えていることにほかならない。

一方、歯の再植・移植は外傷などに起因する歯の脱臼後の処置、歯の欠損を補う処置として歯科臨床で一般的に行われている治療法であるが、その後の歯髄の治癒過程についての理解は乏しいように思われる。根尖孔の開いた根未完成歯であれば、再植・移植後にも歯髄が再生することが報告されており<sup>1)</sup>、再植・移植に引き続き歯

髄の治癒過程、ひいては歯髄の特性の理解は臨床上非常に重要なことである。再植というのは、意図的、偶発的にかかわらず、一度歯槽窩から脱離した歯を再びもとの歯槽窩（抜歯窩）に戻す行為といえる。歯に及んだ損傷程度により歯髄や歯周組織の治癒経過は影響を受けるが、再植時には根尖（もしくは髄床底に存在する髄管）で血管と神経が切断されるため、健全な歯を再植したとしても歯髄は大きなダメージを受けることが想像できる。本題に入る前に、まず象牙質・歯髄複合体の概念、そして象牙芽細胞分化のメカニズムについて述べる。

## 象牙質・歯髄複合体とは？

象牙質と歯髄は共に歯乳頭に由来する間葉組織であり、象牙芽細胞は歯髄に存在する。この歯乳頭細胞は、歯根膜・セメント質・歯槽骨などの歯周組織細胞に分化すると考えられている歯小囊細胞と共に、脳や脊髄などの中樞神経の原基（神経管という）が造られる時に、上皮から間葉（注：細胞間隙が広く、中胚葉に由来する組織）にこぼれ落ちた細胞群（神経堤細胞という）で、歯のできる領域（第1鰓弓）に遊走し、将来歯胚ができる領域の上皮細胞（口腔粘膜上皮が増殖してできた歯胚上皮）の誘導により象牙芽細胞に分化すると考えられている。象牙質を顕微鏡で観察すると、そこには無数の象牙細管と呼ばれる管状構造物が存在する。象牙芽細胞はその細胞突起を象牙細管中に伸ばしているため、ひとたび象牙質に侵襲が加わると象牙細管が口腔内に露出するこ