

むし歯治療に革新をもたらす歯の神経(歯髄)の 創傷治癒を促す新たなメカニズムを解明

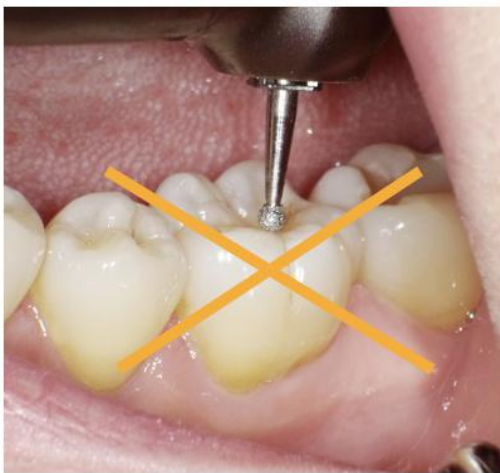
—プロスタグランジン E₂ 輸送経路を介した 「削らないむし歯治療」の開発に期待—

新潟大学医歯学総合病院 歯の診療室 歯の診療科の大倉直人 助教らのグループ（主任教授 歯学部 う蝕学分野 野杵(のいり)由一郎）は、歯の中にある歯髄(しずい)と呼ばれる神経組織の傷の治癒期における、炎症や痛みに関与する生体内物質プロスタグランジン E₂の輸送経路と新たな役割について世界で初めて明らかにしました。本研究を基盤としたむし歯治療の新しい戦略に繋がることも期待されます。本研究成果の詳細は、2017年7月31日（日本時間）に、ネイチャー・パブリッシング・グループの英国科学誌「Scientific Reports」で公表されました。

【本研究成果のポイント】

- プロスタグランジン E₂を輸送するトランスポーター(PGT)と特異的に結合する受容体(EP2)が歯の象牙質を作る細胞(象牙芽細胞)や血管に存在しており歯髄創傷治癒期に認められる修復象牙質形成に大きく寄与している。
- 歯髄組織内の神経線維にも PGT と EP2 は発現しており、神経保護への関与も考えられる。
- プロスタグランジン E₂ 輸送経路をターゲットとしたむし歯の新規治療の開発が期待される。

I. 研究の背景と概要



歯を削る処置は避けたい

むし歯は進行すると歯の内部組織である歯髄に波及し、炎症や痛みを生じます。歯科医師は、こうしたむし歯による感染が歯髄にまで達してしまうと歯髄を除去（抜髄処置、いわゆるシンケイを抜く治療）しますが、この除去に伴い歯をやむを得ず削ってしまうため物理的に歯を脆弱化させ、将来的に喪失リスクが高まります。そこで、歯髄自身が持つ高い自己治癒力を利用した「できるだけ歯を削らない」治療法ができないだろうかと考えました。

プロスタグランジン E₂ は炎症などの治癒過程に関与する生体内物質として知られており、プロスタグランジントランスポーター(PGT)と呼ばれる輸送タンパ

クによって細胞の中から外へ運ばれ、その後、特異的な受容体(EP)と結合することで機能を発揮します。その中で、EP2やEP4が傷の治癒過程に重要であると考えられていますが、これらの輸送経路に関わる各タンパクに対する歯髄組織での発現部位とその役割については報告がありませんでした。

そこで大倉らのグループは、人為的にラットの歯に穴を開けた後、その部位に特殊な薬剤を置くことで歯髄組織を治癒に導かせるモデルラットを作製し、治癒過程におけるプロスタグランジンE2経路の基盤となるトランスポーター(PGT)およびそのレセプター(EP2)に関する発現部位とその役割について解析しました。その結果、正常時の歯髄組織においてPGTやEP2は象牙質を形成する象牙芽細胞や神経線維、血管に発現していることを突き止めました(図1)。さらに、歯髄創傷治癒部に認められる象牙芽細胞において、その特徴的である突起部に限局してPGTおよびEP2が発現していることを確認し、細菌が損傷部に侵入するのを早急に防ぐための象牙質形成に関与している可能性を明らかにしました(図2)。また、損傷を受けた3日後には、末梢神経部においてPGTが発現するとともに遺伝子発現についても活性化する所見を得たことから(図3)、プロスタグランジンE₂が歯髄内での神経保護作用にも関連している可能性が判明しました。

II. 研究の成果と今後の展開について

今後の展開

- むし歯治療の新しい治療法の確立
～新規薬剤治療法に向けた取り組み～
- 臨床と基礎研究とのトランスレーショナルリサーチ(架け橋)への実現へ
- プロスタグランジンE₂を制御してより早く治癒に導き、できるだけ歯を削らない治療法を確立していきたい

研究成果のまとめ

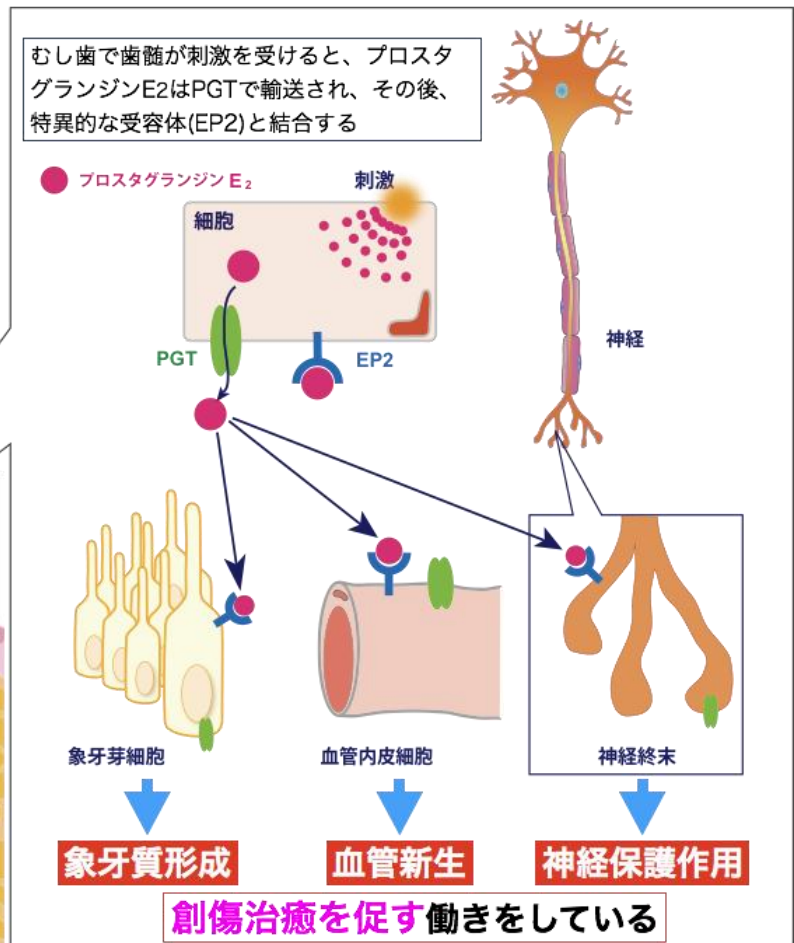
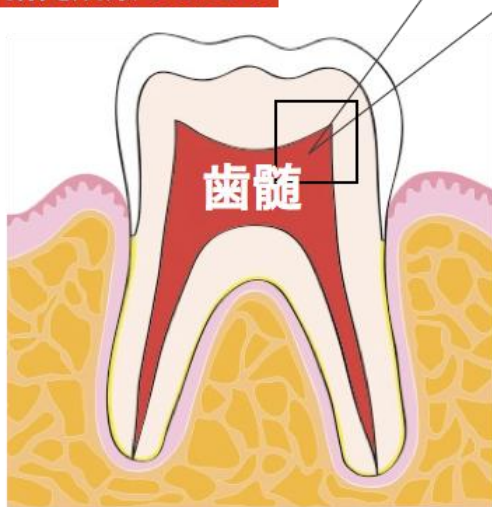
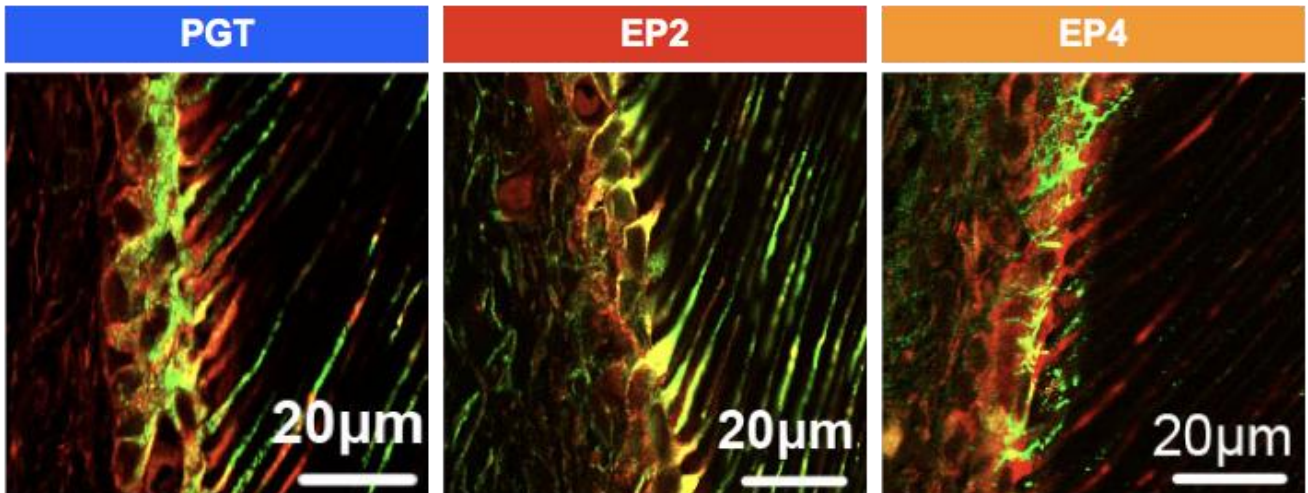


図 1. 発現部位の解析

各タンパク(蛍光緑色)が象牙芽細胞に発現している事が認められた (象牙芽細胞が蛍光赤色に光っています)



神経線維、あるいは血管(蛍光緑色)に発現している事が認められた

EP2 (正常歯髄組織において)

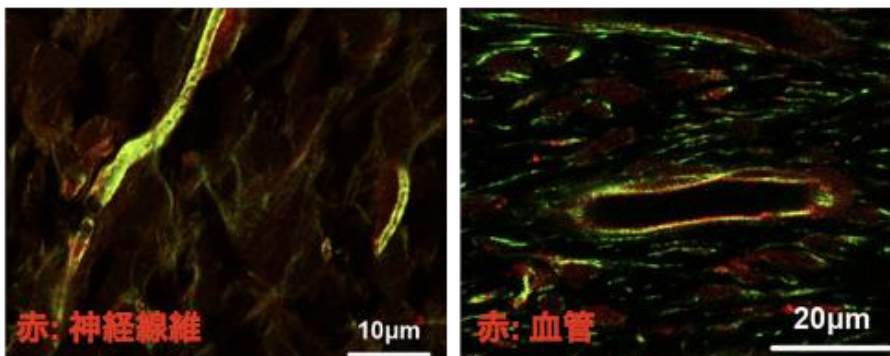
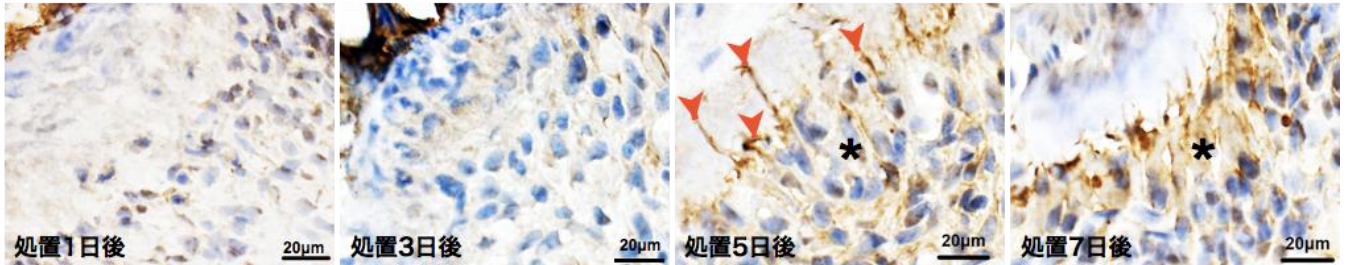


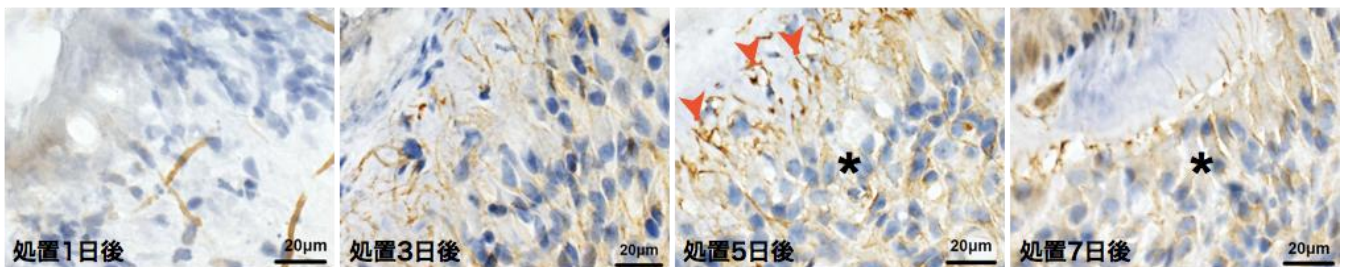
図 2. 歯髄創傷治癒時の時空間的発現の比較

PGE₂輸送担体(PGT)の免疫染色



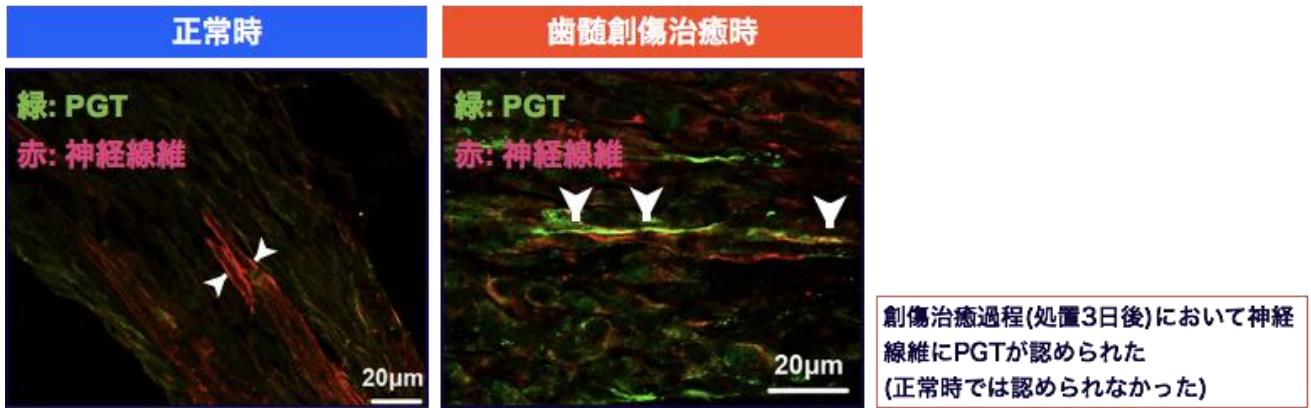
矢頭: 突起部での免疫染色反応, *: 象牙芽細胞層 創傷治癒過程(処置5日後)において象牙芽細胞の突起部にPGTが認められた

PGE₂レセプター(EP2)の免疫染色



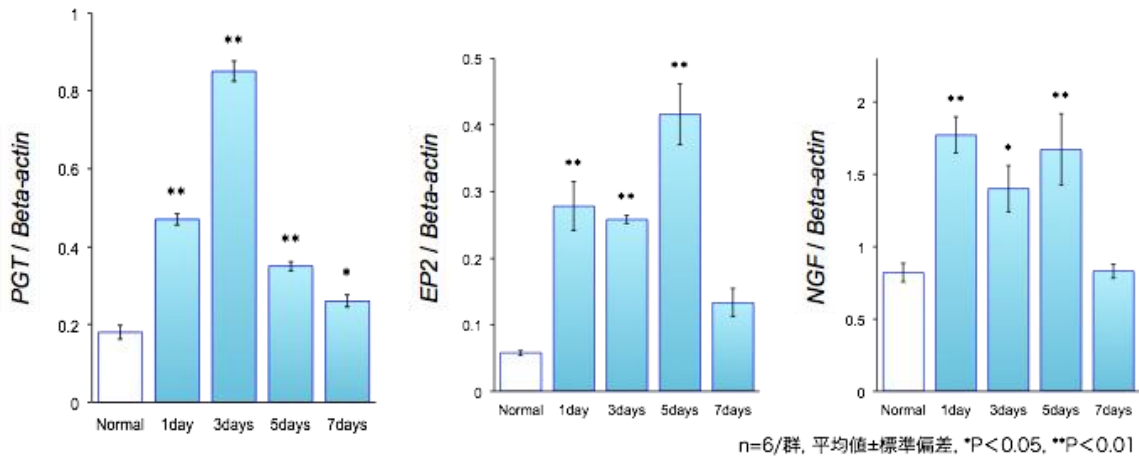
矢頭: 突起部での免疫染色反応, *: 象牙芽細胞層 創傷治癒過程(処置5日後)において象牙芽細胞の突起部にEP2が認められた

図 3. 歯髄創傷治癒時の末梢神経での観察



三叉神経節での遺伝子発現

プロスタグランジンE2の輸送担体 (PGT)とそのレセプター(EP2)の遺伝子発現の上昇が神経保護に関与している可能性が認められた



Nerve growth factor (NGF): 神経突起の伸長を促し、神経細胞の保護や生存の維持に必要な因子



Ⅲ. 研究成果の公表

これらの研究成果は、「Scientific Reports」(ネイチャー・パブリッシング・グループ NPG) (Impact Factor 4.259)に掲載されました。

オンライン速報版(www.nature.com/articles/s41598-017-07167-y)で公開されています。

(公開日時:2017年7月31日 日本時間)

論文タイトル: Effects of pulpotomy using mineral trioxide aggregate on prostaglandin transporter and receptors in rat molars

著者: Naoto Ohkura¹⁾, Naoki Edanami¹⁾, Ryosuke Takeuchi¹⁾, Aiko Tohma¹⁾, Mariko Ohkura²⁾, Nagako Yoshiba¹⁾, Kunihiro Yoshiba¹⁾, Hiroko Ida-Yonemochi³⁾, Hayato Ohshima³⁾, Takashi Okiji⁴⁾, Yuichiro Noiri¹⁾

- 1) Division of Cariology, Operative Dentistry and Endodontics, Department of Oral Health Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata Japan.
- 2) Division of Orthodontics, Department of Oral Biological Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan.
- 3) 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.
- 4) Department of Pulp Biology and Endodontics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan.

【研究成果に関するお問い合わせ先】

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (歯学部)

新潟大学医歯学総合病院

歯の診療室 歯の診療科 助教 大倉直人 (おおくら なおと)

E-mail: ohkura@dent.niigata-u.ac.jp