

東北大学病院 からだの教室 第5回
～観て、考えて、トークする 高校生のための再生医療ゼミ～
歯から臓器が作れちゃうってホント！？

講師プロフィール

東北大学病院 小児歯科科長 福本 敏（ふくもと さとし）

小児歯科科長として診療に携わるほか、口腔に関わる疾患の原因遺伝子の同定と発症メカニズムの解明、iPS 細胞に代表される幹細胞を応用した歯の再生技術の開発、地域の子供を対象に口腔ケアの啓発活動を行っている。



長い時間をかけて作られる私たちの歯

私たち人間は、生まれてくると、口の中にはまず乳歯が生えてきます。やがて乳歯は抜けて永久歯に生え変わり、私たちは死ぬまで一生永久歯を使い続けます。なぜ乳歯は生え変わるのでしょうか？みなさんは考えたことがありますか？なぜ乳歯は必要なのでしょう？

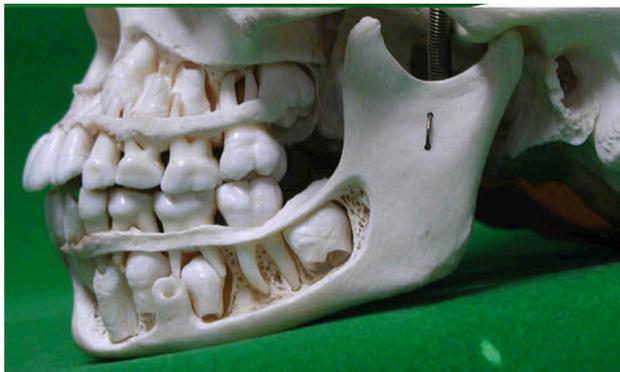


図1 子供の顎の模型。既に永久歯が作られている

小学校に上がる前の子供の歯は、ほとんど全部乳歯ですが、あごの中では既に永久歯が作られています。例えば、第一大臼歯と呼ばれる口の中で一番大きな永久歯は、お母さんのお腹の中にいる時から既に作られ始めています。この歯は生まれた頃に硬くなり始め、3歳ころには歯の上半分ができあがります。6歳ころになる

と生えてきて、根っこの先までできるのは9歳ころです。つまり、永久歯ができあがるまでに約10年もかかります。一方、乳歯もお母さんのお腹の中にいる時に作られ始めますが、歯が生えてくるのは生後6ヶ月から8ヶ月のころ。根っこの先までできあがるのは1歳半くらいです。乳歯は約2年かけてできあがります。

歯が寿命を左右する

乳歯と永久歯を比べると、やはり時間をかけて作った永久歯の方が丈夫にできています。もしも虫歯や歯周病にならなければ、永久歯はおそらく150年くらい持つと言われていたから、日本人の平均寿命を考慮すると、死ぬまで使い続けることができるくらい丈夫なのです。

一方、乳歯はそれほど頑丈ではありません。稀にいらっしゃる一部の永久歯が生まれつき生えてこない方は、乳歯をずっと使い続けているうちにすり減って、根っこは溶け、30歳くらいになるとダメになって抜けてしまいます。ですから、乳歯は途中で生え変わる必要があり、丈夫な永久歯ができあがるまで、その役割を果たさなければならないのです。

歯が生え変わらない動物、例えばキリンは、

使い続けるうちに歯がぼろぼろになって、もの食べられなくなると寿命を迎えます。野生のキリンの寿命は約 20 年であるのに対し、比較的柔らかいものを食べている動物園のキリンの寿命は 25～30 年ですから、歯が寿命を決めていると言えます。歯が生え変わる動物は長生きであり、人間は乳歯のおかげで長生きすることができるのです。

再生医療を考えたときに、ここに一つ問題があります。仮に再生医療で歯を作ろうとしても、永久歯のような丈夫な歯を作るためには、あごの中で 10 年もかかります。「歯が欲しい」と思った時から、できあがるまでに 10 年もかかっているのは仕方ありません。今後、「10 年かかるものを何とか短期間で作ろう」という技術が必要になってきます。今のところ、歯は再生医療でできるかもしれませんが、「使える歯」を作るにはまだまだ工夫が必要というわけです。

丈夫なエナメル質でできた私たちの歯

この寿命を左右するとも言える歯の表面は、「エナメル質」と呼ばれる体の中で一番硬い組織でできています。物の硬さを表す指標「モース硬度」で、エナメル質は「7」。水晶とほぼ同じ硬さで、ナイフで傷つけることができません。エナメル質の下にある組織は「象牙質」といい、モース硬度で表すと「5」。骨と同じくらい硬さで、ナイフで何とか傷つけることができます。

モース硬度	
10	ダイヤモンド
9	コランダム
8	トパーズ
エナメル質 7	石英
6	正長石 ナイフで傷つけられない
象牙質 5	燐灰石 ナイフでなんとか傷つけられる
4	蛍石 ナイフで傷つけられる
3	方解石 硬貨でなんとか傷つけられる
2	石膏 指の爪で何とか傷つけられる

図 2 モース硬度

なぜ歯はこの硬いエナメル質が必要なのか、これまで理由は分かっていませんでしたが、2012 年に出されたある論文が、「なぜ歯にエナメル質が必要なのか」という理由につながりました。その論文は「南米チリの山奥で丈夫な歯を持つ齧歯類の化石が発見された」という報告です。陸上で生活をする哺乳類が最初に食べていたものは、おそらくその辺りに生えていた草と考えられます。草を食べれば当然口の中に砂が混じります。仮に、その時たまたま丈夫なエナメル質の歯を持った動物がいたとすると、その動物は草に交じった砂を食べても歯がすり減りにくく、エナメル質を持たない動物はすぐに歯が削れてぼろぼろになってしまいます。歯がダメなると食べることができず、すぐに死んでしまいます。やがて丈夫なエナメル質の歯を持つ動物だけが生き残り、今に至るまで子孫を残し、エナメル質の歯を持つことが、長生きにつながったのです。

歯ができあがるまで

それでは、歯はどうやってできるのでしょうか。歯は、口の粘膜（歯肉）から生えてきます。表面の「上皮」と呼ばれる部分が歯肉の中に落ち込み、さらに横へと広がって、最終的には帽子のような形になります。この上皮細胞の一番内側の細胞がエナメル芽細胞（エナメル質を作る細胞）になり、逆に下側の細胞が象牙質を作

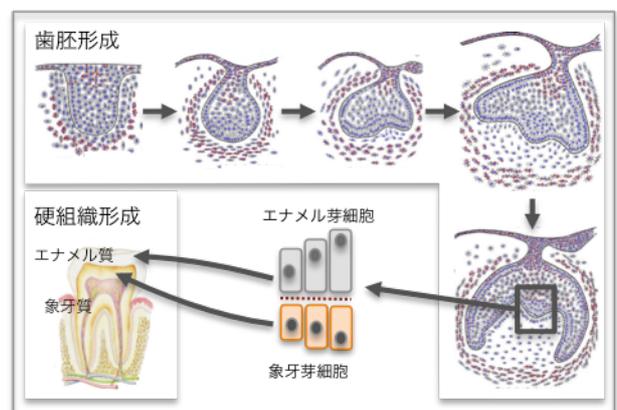


図 3 歯の発生の様子

る細胞となります。そして、このエナメル芽細胞と象牙質を作る細胞は、双方に働きかけながら最終的にはエナメル質と象牙質を作り、歯ができあがっていきます。

実は、歯だけがこのような作られ方をしてい
るのではなく、他の臓器や組織も似た仕組みで
できあがっています。歯と同じように毛も上皮
(外胚葉)が落ち込んでできますし、肺や肝臓、
腎臓などは、「内皮」という部分が落ち込んでで
きてきます。ちなみに、上皮の細胞が下に落ち
込まずに、上に盛り上がってくると、手足や、
指などができあがります。内側に落ち込む組織
と、外側に飛び出る組織が組みあわさって、体
はできるのです。一見、歯と臓器は全く違う種
類のものに見えますが、臓器や組織は歯と似た
仕組みでできあがるので、歯の研究で得られた
いろいろな情報を、他の臓器や組織の再生に応
用することができます。

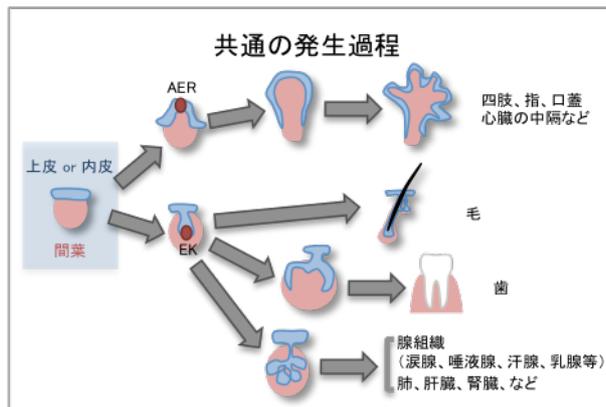


図4 共通の発生過程

再生医療とは

いよいよ再生の話に入っていきます。みなさんプラナリアという生物を知っていますか。プラナリアは体を断片に切られても、そこから完全な個体へと再生します。「究極の再生」とも言えるプラナリアの能力は、残念ながら私たち人間には備わっておらず、無くなった人間の腕が新しく生えてくるということはありません。

人間の体で起こる再生で身近なものといえば皮膚です。皮膚を切ってしまうと血が出ますが、

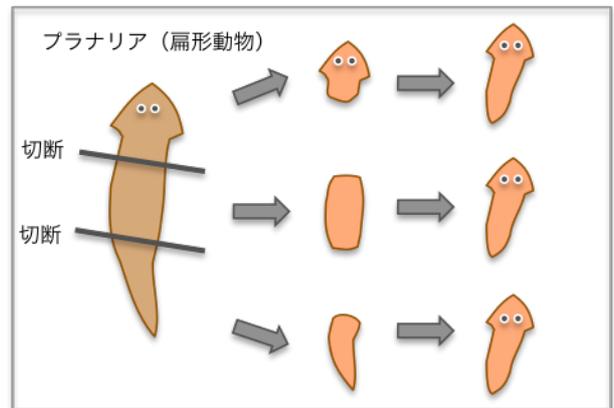


図5 体を断片に切られても再生するプラナリア

上皮の下の幹細胞が分裂して広がっていき、つなぐとさらに上へと上がってきて組織ができます。するとこの血の塊はカサブタとなって、いずれポロッと取れます。これも再生です。

こういったことを自在にコントロールしているいろいろな組織を作り、私たちの体に備わっている再生の機能をもっと活性化させ、いずれは臓器も作ろう、というのが再生医療なのです。

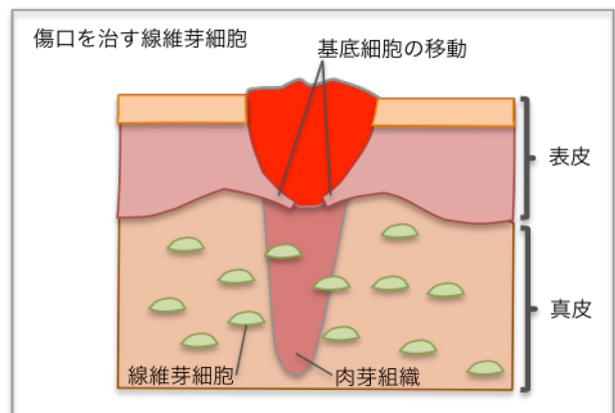


図6 傷口を治す線維芽細胞

再生医療の期待の星 iPS細胞

今日はみなさんに観ていただくために実物のiPS細胞を用意しました。ご存知の通り、iPS細胞を作り出したのは京都大学の山中伸弥先生です。iPS細胞は、人間のあらゆる種類の細胞になることができるので、臓器や組織を人工的に作ることができると、期待されています。

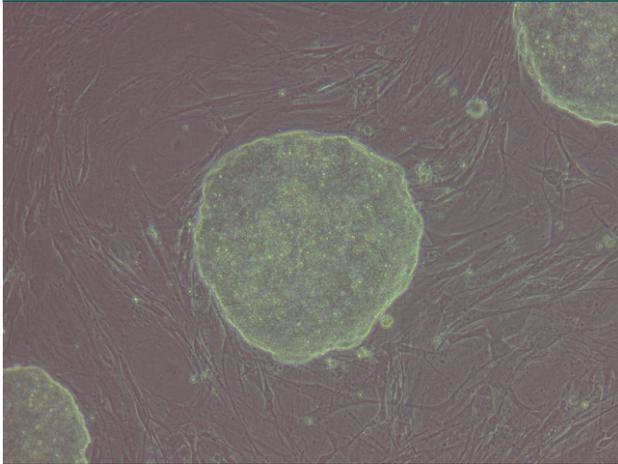


図7 顕微鏡で見た iPS 細胞

あらゆる種類の細胞になることができるものには、ES 細胞（胚性幹細胞）もあります。これは、受精卵がある程度分裂してできた細胞をもとにして作られます。本来ならば赤ちゃんへと育っていく受精卵を壊してしまうのですから、倫理的、社会的にも問題があります。そこで、山中先生は、皮膚の下にある線維芽細胞を使うことにしました。線維芽細胞は何回か分裂を繰り返すと死んでしまいますが、4つの遺伝子を線維芽細胞に入れることで、iPS 細胞を作り出しました。iPS 細胞に入れた4つの遺伝子のうちの2つは、分裂回数の制限をなくしてどんどん成長させる役割があります。しかし、やみくもに分裂できるようになると、がん細胞になってしまいます。がんにならず、歯や、肺、腎臓、といった特定の細胞にするため、残り二つの遺伝子が必要になります。そこそこの分裂する能力をもち、かつあらゆる種類の細胞になる能力

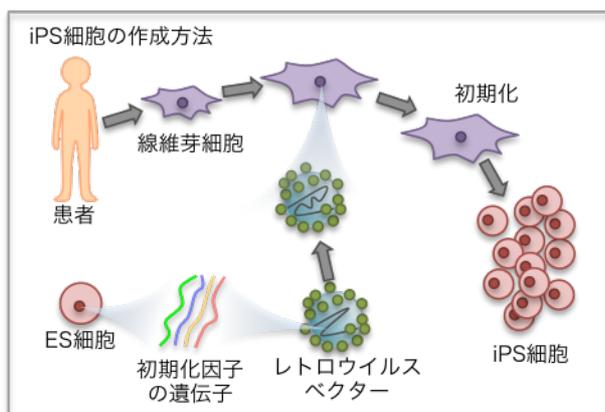


図8 iPS 細胞ができるまで

を持ったバランスの良い細胞こそが iPS 細胞です。現在、研究の世界では、この良い iPS 細胞を効率良く作ろうということがトピックスになっています。

iPS 細胞からいろんな種類の細胞を作る

iPS 細胞をそのままヒトの体に移植すると、テラトーマ（胎児がん）と呼ばれるがんになってしまいます。テラトーマは iPS 細胞を入れなくても自然に発生することがあり、あごや肛門といった、食べ物の入口と出口の周りに大きな塊として、できます。塊の中には、毛、胃の組織、筋肉など、さまざまな臓器や組織ができますが、それらは適切な場所ではなく、バラバラの状態のひとかたまりとなっています。

ここで私たちはテラトーマの塊の中に必ず歯ができる、ということに注目しました。もしかしたら歯は iPS 細胞から比較的簡単に作れるのではないかと考えたのです。

そこで私たちは、歯ができあがる際に歯肉が落ち込んだ部分の細胞（エナメル芽細胞）を敷き詰めて培養し、その上に iPS 細胞を置きました。あらかじめ「歯のもととなる細胞」を準備し、そこにどんな細胞にもなれるはずの iPS 細胞を置いてあげたら、培養していくうちに、iPS 細胞は「歯のもととなる細胞」へと変化していくのではないかと考えました。すると、見事、エナメル質を作る細胞を作ることができました。

今では、この方法を利用して、iPS 細胞から他の種類の細胞も作ることができるようになっています。この方法では、「歯のもととなる細胞」が出す、「あなたは歯の細胞になりなさいよ」と誘導する「因子」により、iPS 細胞は変化します。この「歯のもととなる細胞」の中に含まれている因子を見つけ出すことで、細胞を使わなくても、iPS 細胞からエナメル質を作る細胞に変えることができるようになりました。今では、細胞を使わずに薬品を使って、歯や筋肉や神経などを作ることができるようになっています。

歯から作る iPS 細胞

もうひとつ歯についてのトピックをお話しましょう。歯の中には歯髄という組織があります。歯の中の「神経」なんて呼ばれることもある部分です。この歯髄に含まれる歯髄細胞のうち、約1%は歯髄幹細胞と呼ばれ、神経や骨、脂肪といったいろんな細胞に分化することができます。しかも、これはがん化する心配がないことが分かっているので、再生医療に活用できるのではないかと今注目されています。

今、私たちは、歯髄幹細胞からも iPS 細胞を作ることができるようになりましたので、他の大学と共同で、乳歯から歯髄幹細胞を取り出し、神経細胞を作る実験を行っています。今までは、iPS 細胞を作るために皮膚を傷つけて採った線維芽細胞を利用していましたが、いずれ抜けてしまう乳歯を使えば、体を傷つける必要はありません。私たちは乳歯から作った神経細胞を、交通事故などで下半身が動かなくなってしまった人たちの治療に使っていきこうとしています。他のグループからは、「脊髄を損傷して下半身不随になった動物に、iPS 細胞から作った神経細胞を入れると歩けるようになった」という実験結果が出ています。現状では、動物には使えるようになりましたが、人に対してはもう少し安全性を確認しなければなりません。

私たちのグループでは、歯の上皮細胞の上に歯髄幹細胞を置くと象牙質を作る細胞になる、ということが分かっています。つまり、エナメ

ル質を作る細胞も、象牙質を作る細胞も作ることができるわけですから、歯そのものを作ることができることになります。

究極の再生医療

今、遺伝子操作をして、いろいろな動物の歯を作っています。エナメル質がない歯、横幅が狭い歯、長さが短い歯、前歯が短いもの、通常よりたくさん歯が生えたりと、動物ではいろいろとできるようになってきました。さらに今、iPS 細胞を使って臓器を作ろうとしており、消化管や心臓、腎臓、脳の一部など、いくつか成功したグループもあります。

しかし、もう少し簡単に臓器や組織ができないものでしょうか？例えば、歯肉に注射で薬品を入れるだけで、そこから歯が生えてきたら便利ですね。悪くなった肝臓に注射するだけで、新しい肝臓に置き換わったら簡単です。究極の再生医療と言えるかもしれません。

そこで私たちが考えました。皮膚の上皮細胞が落ち込んでできるのは毛や汗腺です。一方、口の中の上皮細胞が落ち込んでできるのは歯や唾液腺です。この違いはどこから来るのでしょうか？口の中と外は何が違うのだろうと考え、私たちは、毛になるか歯になるかの分かれ道となる「因子」を発見しました。そして、通常、歯が生えてくることに関わる遺伝子を操作すると、口の中から毛が生えてきました。たったひとつの因子を操作することで、毛を作り出すことができたのです。

歯の細胞から、まずは毛ができるようになりました。さらに他の臓器ができるようになるためには、すぐには解決できない問題がありますが、再生医療研究では今、いろいろなことが進んでいるということがわかっていただけたらありがたいです。

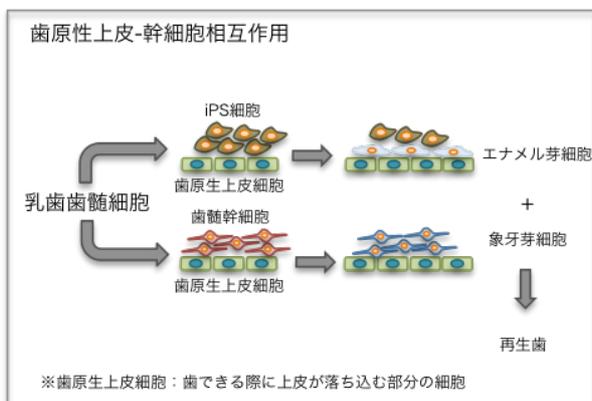


図9 乳歯歯髄細胞から歯の再生を目指す