

# Section 10

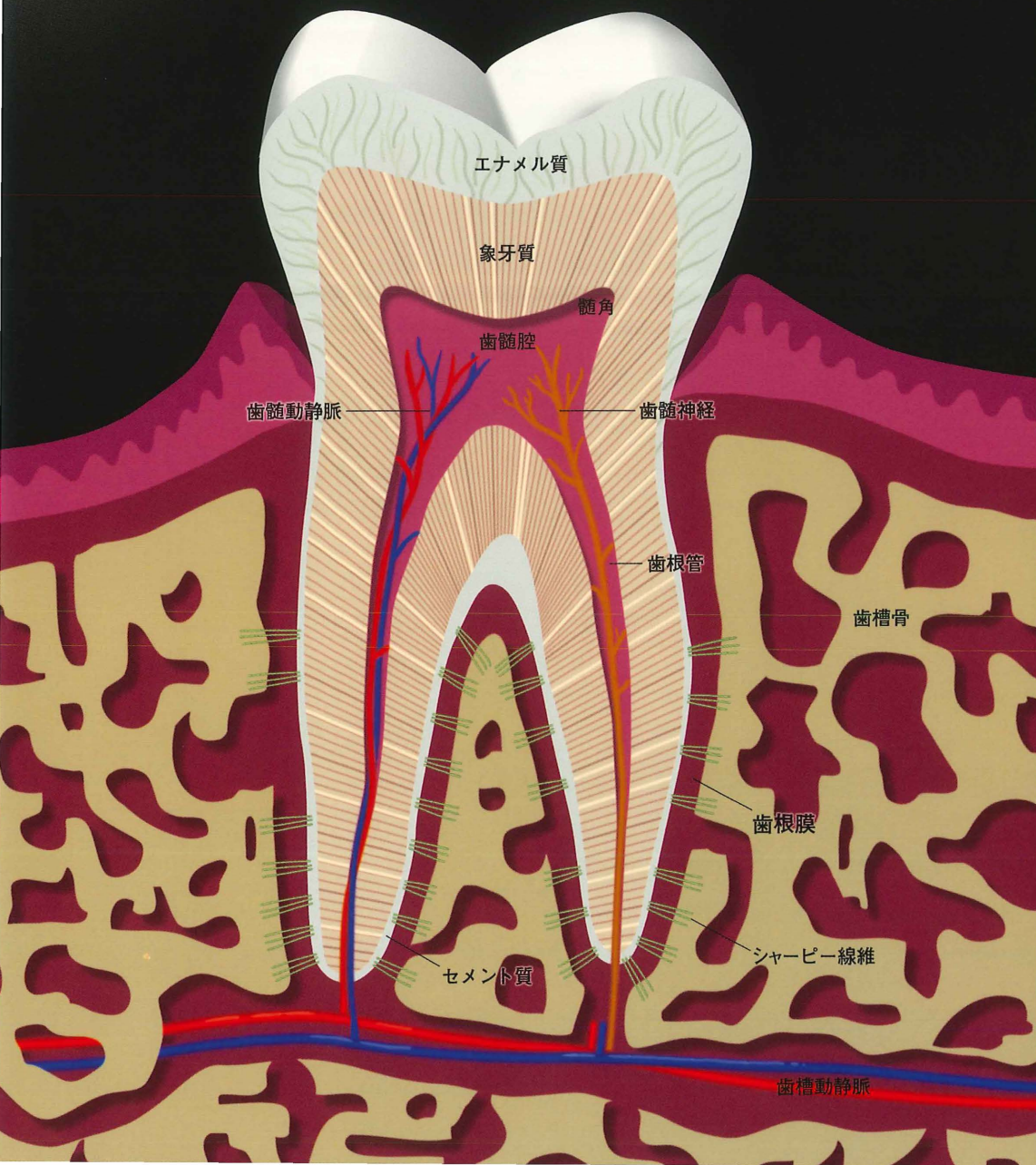
## 歯の生化学

歯は、石灰化組織であるエナメル質、象牙質およびセメント質と、非石灰化組織である歯髄から成り立っている。

歯の表層を構成するエナメル質は、発生学的には外胚葉に由来する。口腔上皮由来のエナメル芽細胞が特有の有機性基質を分泌し、これに無機塩が沈着して石灰化し、幼若エナメル質が形成される。その後、高度に石灰化して成熟エナメル質となると、細胞成分とともに再生能力も失われる。

象牙質とセメント質は、骨組織と同様に発生学的には中胚葉に由来する。象牙質は、内エナメル上皮（後のエナメル芽細胞）に接した間葉細胞が象牙芽細胞に分化し、この細胞が形成する有機性基質に無機塩が沈着し石灰化が起こる。セメント質は、歯根部の象牙質表層に形成される薄い石灰化層である。

歯髄は、周囲を象牙質で囲まれた歯髄腔を満たしている血管性の結合組織で、中胚葉由来の歯乳頭が発達して形成されたものである。





# 歯の生化学

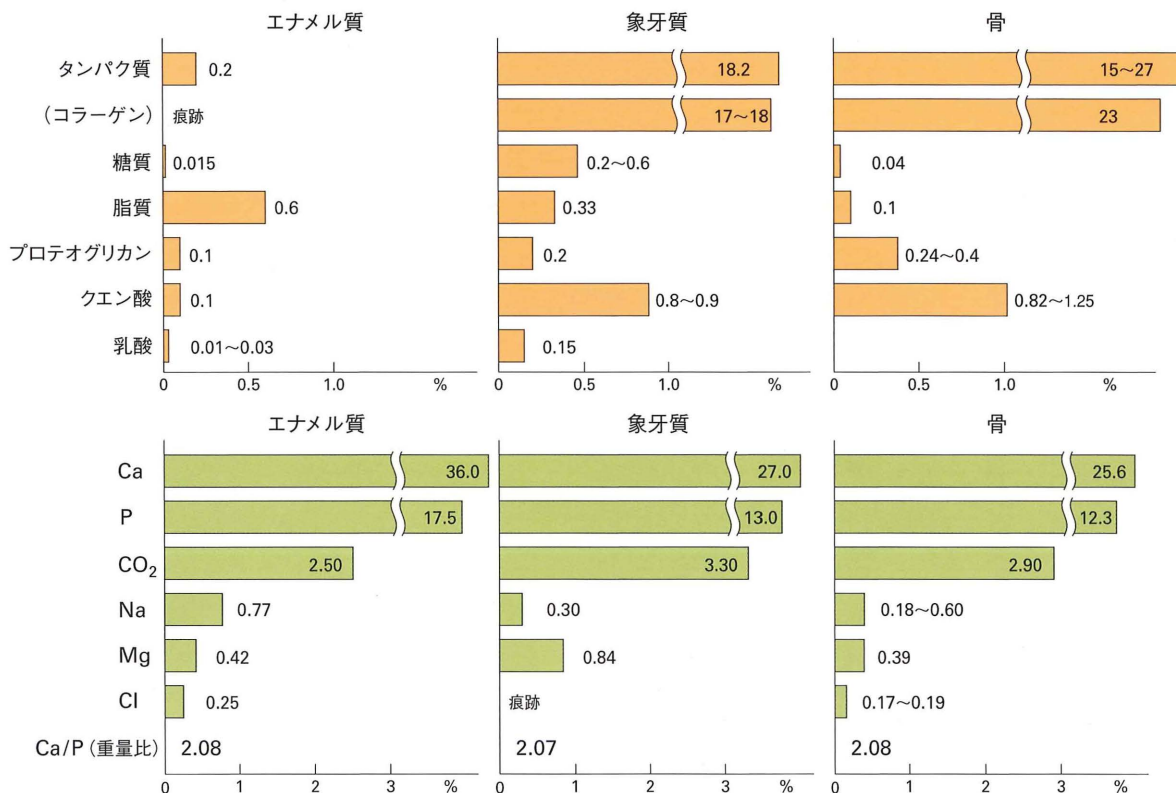
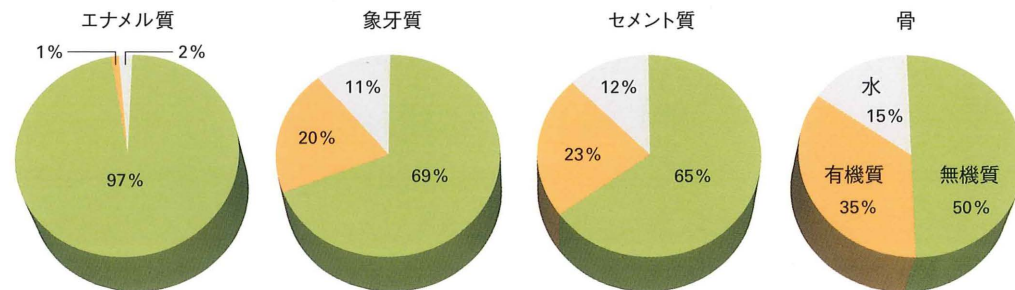
## 硬組織 hard tissue

### 1 硬組織の化学組成

成熟エナメル質の有機基質含有量はきわめて少ない。象牙質，セメント質における有機質の大部分はタンパク質性のコラーゲン線維である。歯の無機質の主体は，骨組織と同じリン酸カルシウム塩で，ヒドロキシアパタイトと呼ばれる結晶を基本構造としている。

#### 歯と骨の化学組成

歯，特にエナメル質は無機質の割合が高い。



#### 歯と骨の有機質成分

エナメル質の有機基質含有量はきわめて少ない。象牙質，セメント質の有機質の大部分はタンパク質性のコラーゲン線維である。

#### 歯と骨の無機質成分

いずれもCaとPを多量に含んでいる。

# 歯の生化学

硬組織  
hard tissue

## 2 エナメル質とセメント質の有機質成分

形成初期の幼若エナメル質の総タンパク質量は20～30%を占めているが、その後成熟の過程で有機質の分解が起こる。完成されたエナメル質の石灰化度は非常に高く、大部分が無機質である。

### 1 エナメル質 enamelum

**1 アメロゲン amelogenin** アメロゲンは、エナメル質形成期の有機基質の主体をなしているタンパク質で、エナメル質形成初期には約30%存在するが、石灰化の進行とともに減少し、成熟エナメル質にはほとんど存在しない。分子量約2万5000以下の数種類の類似タンパク質の集合体である。アミノ酸組成の特徴は、プロリン、グルタミン酸、ロイシンおよびヒスチジンが多いことである。アメロゲンは、石灰化開始時にゲル状タンパク質として存在し、エナメル質の石灰化過程における核形成の開始に深く関わっていると考えられている。

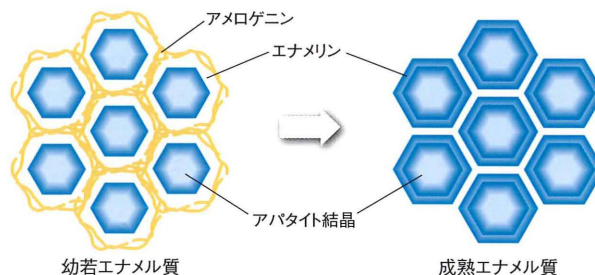
**2 エナメルin enamelin** エナメルinは、エナメル質形成過程の初期に有機基質に存在する分子量5万～7万のタンパク質である。アミノ酸組成の特徴は、グルタミン酸、アスパラギン酸、セリンおよびグリシンを多く含むことである。エナメルinはヒドロキシアパタイトへの親和性が高く、また、石灰化の完了後も残存することから、エナメル質の石灰化への関与が考えられている。

**3 シースリン sheathlin (アメロプラスチン・アメリン-1)** シースリンは、エナメル質形成初期に存在する分子量約6万5000の糖タンパク質である。機能としては、エナメル芽細胞の分化への関与などが考えられている。

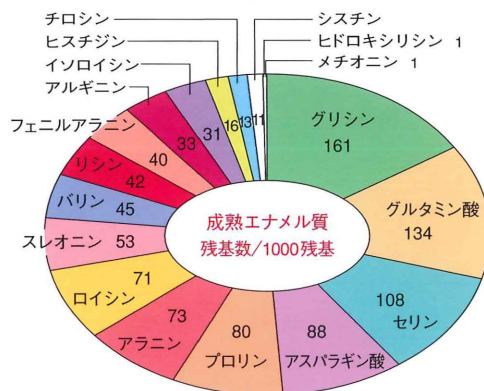
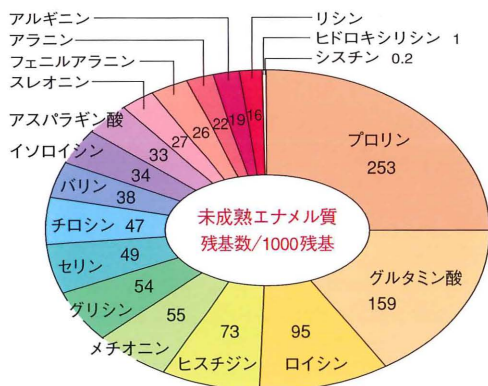
### 2 セメント質 cementum

セメント質は歯根の象牙質表面を覆う硬組織で、シャーピー線維に貫かれ、歯を骨に固定する役目を果たしている。化学組成は、歯の3硬組織中で最も骨に類似し、35～37%の有機質を含んでいる。主なタンパク質はI型コラーゲンで、少量のIII型コラーゲンを含む。ほかにオステオカルシンやプロテオグリカンも存在している。また、最近の研究では、象牙質歯根面、ヒドロキシアパタイトおよびフィブロネクチンに親和性の高いセメント質に特異的なタンパク質 (specific cementum attachment protein ; CAP, 分子量約5万5000) の存在が報告されている。

#### エナメルタンパクとアパタイト結晶成長との相互関係



#### エナメル質のタンパク質のアミノ酸組成





# 歯の生化学

## 硬組織

### hard tissue

## 3 象牙質の有機質成分

有機質の大部分はタンパク質で、主に I 型コラーゲンからなる。ホスホフォリンは象牙質に特異的なリンタンパク質で、初期石灰化への関与が示唆されている。

## 1 コラーゲン collagen

象牙質は約 18% のタンパク質を有し、その主成分は I 型コラーゲンで、アミノ酸組成は骨に類似している。コラーゲンは象牙質の石灰化の有機基質でもあり、線維上の hole zone はアパタイト結晶の沈着に関係している。

### 📌 象牙質・骨の非コラーゲン性タンパク質

象牙質や骨の有機マトリックス成分のうち、コラーゲン以外のタンパク質を非コラーゲン性タンパク質と総称している。

#### ● 硬組織にのみ存在するタンパク質

ホスホフォリン (象牙質に特有なタンパク質)  
オステオカルシン (骨 Gla タンパク; BGP)  
骨シアロタンパク (BSP)  
象牙質マトリックスタンパク-1 (Dmp-1, DMP-1, AG-1)  
BAG-75

#### ● 軟組織にも存在するタンパク質

オステオポンチン  
オステオネクチン  
マトリックス Gla タンパク (MGP)  
増殖因子  
プロテオグリカン; ビグリカンとデコリン  
血清タンパク質;  $\alpha_2$  (HS)-糖タンパク質, アルブミン, IgG  
その他; SCAB\* protein ( $\alpha_1$  (I) pN-プロペプチド)

\*SCAB : small collagenous apatite binding

## 2 ホスホフォリン phosphophoryn (象牙質リンタンパク dentin phosphoprotein ; DPP)

象牙質の非コラーゲン性タンパク質の約 60% を占めるリンタンパク質 (分子量 3 万 ~ 15 万 8000) である。化学構造の特徴は、全アミノ酸残基の 75% 以上をセリンとアスパラギン酸が占め、セリン残基の 70 ~ 80% がリン酸化されホスホセリンの形になっている。Ca イオンとの結合能が高く、また象牙質の石灰化前線に局在しているという事実から、象牙質における初期石灰化に深く関与すると考えられている。

## 3 オステオカルシン osteocalcin (骨 Gla タンパク; BGP)

49 個のアミノ酸からなる酸性タンパク質 (分子量約 5500, PI 4.0) である。化学構造の特徴は、その分子内に  $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を 3 個含むことである。BGP は骨の総タンパク質の 1 ~ 2% を占めるが、象牙質やセメント質では骨の 1/2 ~ 1/4 程度の量である。BGP はアパタイト結晶に高い親和性を有し、その機能としては石灰化の促進よりも、むしろアパタイト結

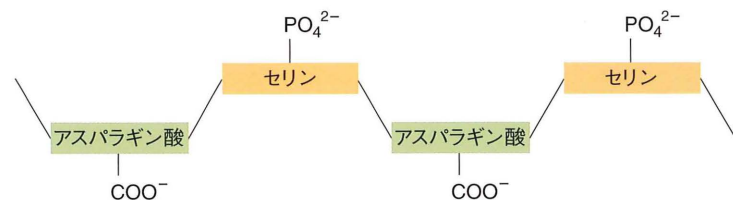
晶の安定化や過剰な石灰化を抑制する調節因子として働いていると考えられている。BGP のもう 1 つの機能は、破骨細胞の前駆体である単球/マクロファージに対して走化性を示すことである。

## 4 骨シアロタンパク (BSP)

BSP は、重量で約 13% のシアル酸と少量のリン酸を含む糖タンパク質 (分子量約 5 万 7300) で、骨の非コラーゲン性タンパク質の約 12% を占め、象牙質にも少量存在している。そのアミノ酸配列中に RGD 配列 (Arg-Gly-Asp) を持つので、接着タンパク質としての機能が考えられている。また最近の研究では、骨の石灰化前線に局在するという事実から、骨の初期石灰化に深く関係すると考えられている。

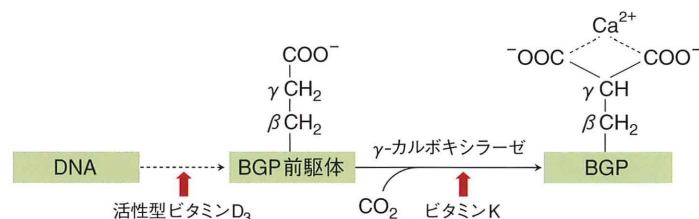
## 5 象牙質マトリックスタンパク-1 dentin matrix protein-1 (Dmp-1, DMP-1, AG-1)

Dmp-1 はそのポリペプチド鎖の約半分がセリン、グルタミン酸およびアスパラギン酸残基によって占められている酸性タンパク質で、セリン残基の約半分がリン酸化されている。したがって、分子



### 📌 ホスホフォリンの構造

(Asp-X) $n$  [X の多くは Ser または P-Ser], (Asp) $n$  および (P-Ser) $n$  の配列によって高度な負電荷を有し、ヒドロキシアパタイトと高い親和性を示す。



### 📌 骨 Gla タンパク質の生成過程

BGP の前駆体ペプチドの合成は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) によって促進される。この前駆体ペプチド中のグルタミン酸残基 (17, 21, 24 位) に、ビタミン K 依存性の  $\gamma$ -カルボキシラーゼによって CO<sub>2</sub> が固定され、Ca イオン結合力の強い Gla 残基を有する BGP が生成される。

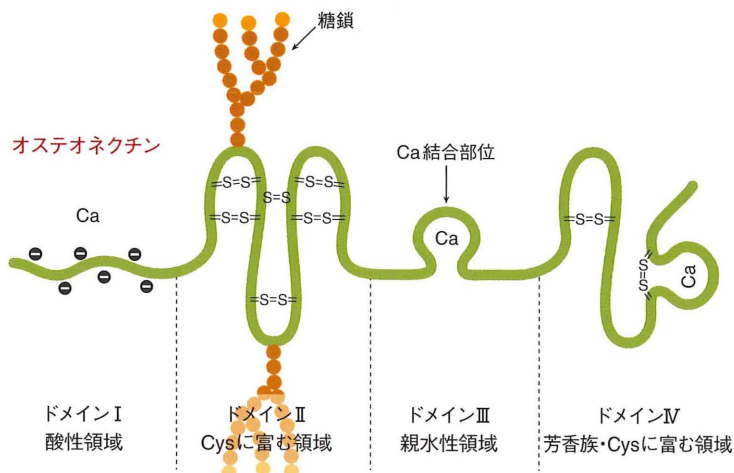
の大部分が負電荷を帯びており、Ca<sup>2+</sup>に対して強い結合能を有していることから、石灰化における役割が注目されている。

## 6 BAG-75

骨タンパク質の中で最も高度にリン酸化されているリンタンパク質で、ポリペプチド鎖のN末端にグルタミン酸やアスパラギン酸などの酸性アミノ酸を多く含む配列をもつことから、Ca<sup>2+</sup>に対して強い結合能を有している。その機能としては、破骨細胞による骨吸収を抑制すると考えられている。また、石灰化を促進する役割も考えられている。

## 7 オステオポンチン osteopontin

骨の主要なリンタンパク質で、301残基のアミノ酸からなり、少量のシアル酸を有している。アミノ酸配列中にRGD配列を持つため、BSPと同様にミネラルに対する細胞の接着を媒介するという機能が考えられている。しかし、その後の研究で、このタンパク質は軟組織でも発現されていることが明らかにされた。オステオポンチンの生合成は、BGPと同様に活性型ビタミンD<sub>3</sub>によって促進される。



### ④ オステオネクチンのドメイン構造

4つのドメインからなり、ドメインIIIとIVにCa結合部位を持つ。

## 8 オステオネクチン osteonectin

多量のグルタミン酸とアスパラギン酸を含む酸性糖タンパク質(分子量約3万2000)で、骨においては非コラーゲン性タンパク質の約20~25%を占め、象牙質にも少量存在している。オステオネクチンはヒドロキシアパタイトとI型コラーゲンの両方に結合し、*in vitro*で石灰化を促進させる作用を有するため、骨における石灰化の核形成に関わると考えられていた。しかし、その後の免疫学的および分子生物学的研究によって、SPARC (secreted protein which is acidic and rich in cysteines) やBM-40と呼ばれるタンパク質がオステオネクチンと同一であることがわかり、現在ではカルシウム結合タンパク質としての機能が考えられている。

## 9 マトリックスGlaタンパク(matrix Gla-protein ; MGP)

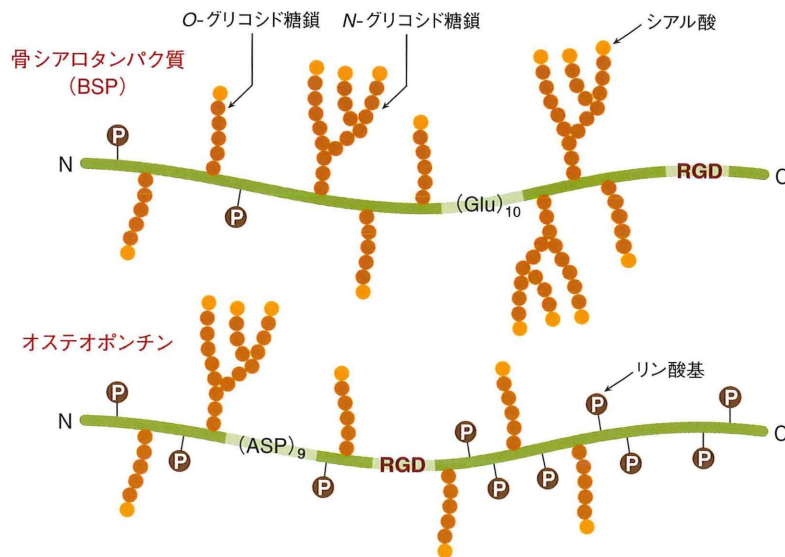
アミノ酸79残基からなる酸性タンパク質(分子量約9000)で、5個のGla残基を含む。象牙質

や骨以外の石灰化しない軟骨、肺、腎臓などでも合成される。MGPの合成も、活性型ビタミンD<sub>3</sub>によって促進される。MGPの機能としては、石灰化抑制因子としての作用が考えられている。

## 10 プロテオグリカン proteoglycan

骨の主要なプロテオグリカンは、小分子量のビグリカンとデコリンである。骨ではデコリン(分子量約7万5000)が主体で、コラーゲンのhole zoneに結合して石灰化の調節を行っている。象牙質のプロテオグリカンも小型で、デコリンは象牙質にも存在する。象牙質にはこのほか分子量9万および7万のコアタンパク質をもつプロテオグリカンも存在する。

プロテオグリカンは、組織が石灰化する直前に石灰化部位から大部分が消失するため、石灰化部位の空間と形状を確保して組織の石灰化を阻止し、石灰化開始時には除去されると考えられている。



### ④ 骨シアロタンパク質(BSP)とオステオポンチン

いずれもRGD細胞接着配列を持つ。BSPには連続した10個のGluが、オステオポンチンには連続した9個のAspが存在し、これらはヒドロキシアパタイトとの結合部位と考えられている。



# 歯の生化学

## 硬組織

### hard tissue

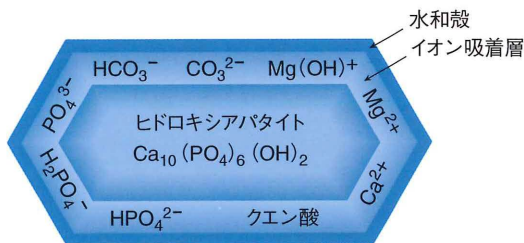
## 4 歯の無機質成分

成人のエナメル質と象牙質はCaとPを多量に含んでいる(184ページのグラフ参照)。このリン酸カルシウムは、エナメル質や象牙質ではヒドロキシアパタイト結晶として存在している。

### 1 ヒドロキシアパタイト hydroxyapatite

血清中の無機リンはその約80%が $\text{HPO}_4^{2-}$ の形で存在しており、この $\text{HPO}_4^{2-}$ は $\text{Ca}^{2+}$ の存在下で $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として沈澱する。この沈澱物はpH 6.2以上では自然に加水分解されてヒドロキシアパタイト結晶( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )を生成する。ヒドロキシアパタイトの結晶格子を作っている最小単位胞の外形は六角形を示している。純粋なヒドロキシアパタイトのCa/Pのモル比は $10/6 = 1.67$ 、重量比は $[40 \times 10] / [6 \times 31] = 2.15$ である。結晶が水と接すると、結晶の周囲に水が引きつけられて水和殻(水和層)を形成する。水和殻に含まれるイオンはアパタイト結晶表面に吸着し、イオン吸着層を形成して結晶と外部との間でイオン交換を仲介している。

エナメル質と象牙質におけるCa/Pの重量比は、いずれも純粋なヒドロキシアパタイトのCa/Pの重量比の理論値(2.15)より低い。その原因として、**①**ヒドロキシアパタイト結晶の表面にリン酸イオンが吸着している、**②**Caイオンが他のイオンと置換されている、**③**結晶格子内のCaイオンの一部が欠如している、**④**象牙質は不定形のリン酸カルシウムを35%含んでいる、などが挙げられる。

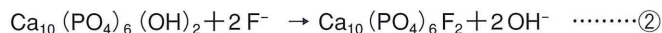


#### ④ ヒドロキシアパタイト結晶の構造

六角形で3層構造である。

### 2 ヒドロキシアパタイトとフッ素

フッ素イオンは、エナメル質や象牙質のアパタイト結晶中に入ることによって非常に強い水素結合(O-H...F)を与え、また立体構造的にも結晶構造を安定させる。この安定した結晶構造は耐酸性を有し、抗う蝕作用として役立っている。ヒドロキシアパタイトとフッ素の反応は、反応時のフッ素濃度によって2つの様式がある。フッ素濃度が5~10%のときは、**①**式のようにヒドロキシアパタイトが溶解されて $\text{CaF}_2$ (フッ化カルシウム)が生じ、1 ppm程度のときは、**②**式のように水酸化物イオンとイオン交換を行い、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (フルオロアパタイト)が形成される。生じたフルオロアパタイトはヒドロキシアパタイトに比べて安定した構造で、耐酸性が高い。



### 3 その他の無機質成分

ヒトの歯におけるその他のイオンの分布様式は、次の3つのグループに分けられる。

- ①** 表層の濃度が内部より高いもの：フッ素、亜鉛、鉛、塩素、鉄
- ②** 表層の濃度が内部より低いもの：ナトリウム、マグネシウム、炭酸
- ③** 濃度が一様に分布しているもの：ストロンチウム、銅、アルミニウム、カリウム、スズ

#### ④ エナメル質各層の微量元素

	表層エナメル層		内層エナメル層
F	17.0~17.6	>	3.8~44.0
Zn	6.6~27.5	>	2.9~14.2
Al	1.4~4.8	=	1.1~4.5
Sr	0.3~3.7	=	0.7~4.6
Pb	0.4~2.6	>	0.1~1.1
Cu	0.1~1.8	=	痕跡~0.6
Si	0.2~1.5	=	0.1~1.8
Ag	痕跡~0.9	=	0.0~0.5
Fe	0.4~0.6	>	0.2~0.4
Sn	痕跡~0.4	=	0.0~0.3
Mn	0.1~0.4	=	0.1~0.2

#### ④ 歯と骨のリン酸カルシウム化合物

	Ca/P (重量比)	構成比		ヒドロキシアパタイト結晶の大きさ(Å)	
		ヒドロキシアパタイト	不定形	長さ	幅
エナメル質	2.08	100	0	3000~5000	500~1200
象牙質	2.07	65	35	200~300	40~75
骨	2.08?	70	30	50	100~300

# 歯の生化学

## 硬組織

### hard tissue

## 5 硬組織の石灰化

歯や骨の有機性マトリックスにリン酸カルシウムが沈着することを石灰化という。石灰化の機構を説明する考え方には、Robisonの押し上げ説、Neumanのエピタキシー説、BonucciとAndersonの基質小胞説などがある。

### 1 押し上げ説(アルカリホスファターゼ説)

硬組織の石灰化部位にアルカリホスファターゼ(ALPase)活性が強く観察されることから、この酵素によって有機リン酸化合物が加水分解されて局所のリン酸イオン濃度が高まり、過飽和状態となってリン酸カルシウムの沈澱を生じるという説である。しかし、ALPaseが軟組織にも存在することや、骨組織におけるこの酵素の生理的基質となりうる有機リン酸塩の存在が証明されないことから、石灰化におけるALPaseの直接の役割は否定された。現在、石灰化部位におけるALPaseの役割については、石灰化阻止能力を持つピロリン酸を除くためのピロホスファターゼ作用と、局所の無機リン酸濃度を高めるための作用が考えられている。

### 2 エピタキシー説(核形成説)

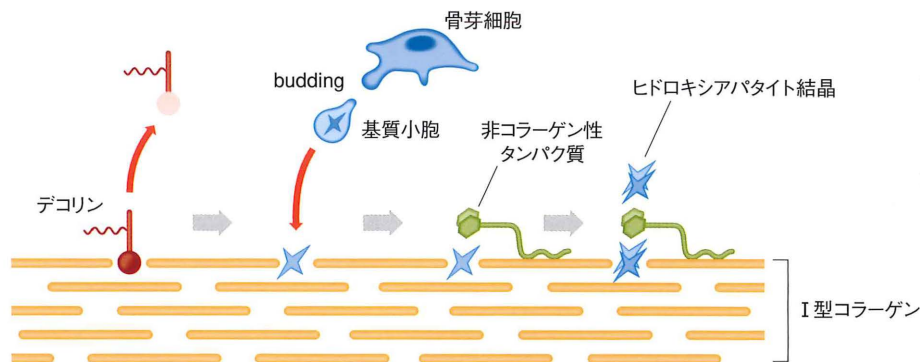
リン酸とカルシウムイオンの溶液中からヒドロキシアパタイト結晶を生成させる触媒反応をエピタキシー(結晶形成の“種子入れ”あるいは核形成)といい、核になる結晶を下敷きにして、その上に他の化学物質が新たに結晶化して析出してくる現象である。

押し上げ説では、石灰化組織で最初に析出する結晶は第二リン酸カルシウムであり、この第二リン酸カルシウムがやがてヒドロキシアパタイトに変化していくとしているのに対し、エピタキシー説ではヒドロキシアパタイト結晶が最初から結晶として沈着してくるとされている。エピタキシーの核になる物質として報告された有機基質にはコラーゲン、非コラーゲン性タンパク質、脂質などがある。

**① コラーゲン** I型コラーゲンは640Åの周期を持った線維であり、この周期に一致してアパタイト結晶が沈着する。コラーゲン線維にはその構造

#### 骨石灰化における骨基質タンパク質の役割

コラーゲン分子の隙間にはデコリンが結合しており、石灰化の際には基質小胞由来のヒドロキシアパタイトに置換される。コラーゲンとの高い親和性を有するある種の非コラーゲン性タンパク質は、石灰化物の形成を助長する。



の中に約400Åの間隔(hole zone)があり、アパタイト結晶が生ずる場所として重要視されている。では、皮膚や腱のI型コラーゲンが石灰化しないのはなぜであろうか。その理由として、皮膚や腱のように石灰化しないコラーゲン部位にはグリコサミングリカンが結合していて、結晶核の形成を阻止しているといわれている。また、コラーゲン分子のセリン残基がタンパク質リン酸化酵素によってリン酸化されると、そのリン酸基のところにカルシウムが結合して石灰化を誘発するという説もある。

**② 非コラーゲン性タンパク質** エナメル質の形成期に観察されるアメロゲニン、石灰化の進行とともにその量が減少することから、ヒドロキシアパタイト結晶の生成を誘発すると推定されている。象牙質に存在するホスホフォリンは、そのセリンリン酸基とアスパラギン酸残基のカルボキシル基にCa<sup>2+</sup>が結合すること、さらにホスホフォリンが象牙質の石灰化前線に局在していることなど

から、石灰化の開始に関係すると推定されている。また骨に見出される骨シアロタンパク質は、Ca<sup>2+</sup>との親和性が高いことや*in vitro*で石灰化促進作用を有することなどから、石灰化の開始に関係する因子の1つとして考えられている。一方、オステオカルシンは、過剰な石灰化を抑制する調節因子と考えられている。

**③ 酸性リン脂質** 酸性リン脂質、特にホスファチジルセリンはカルシウムと結合しヒドロキシアパタイトの核形成を誘発する可能性が示唆されている。

**④ プロテオグリカン** プロテオグリカン、特にデコリンは骨コラーゲンのhole zoneとの親和性が高く、石灰化開始の直前に脱却されることから、石灰化を阻止している調節因子と考えられている。一方、プロテオグリカンは、その硫酸基にカルシウムを結合し、局所で分解されてカルシウムを放出して結晶を形成するという説もあり、その生理的役割は不明な点が多い。



### 3 基質小胞説

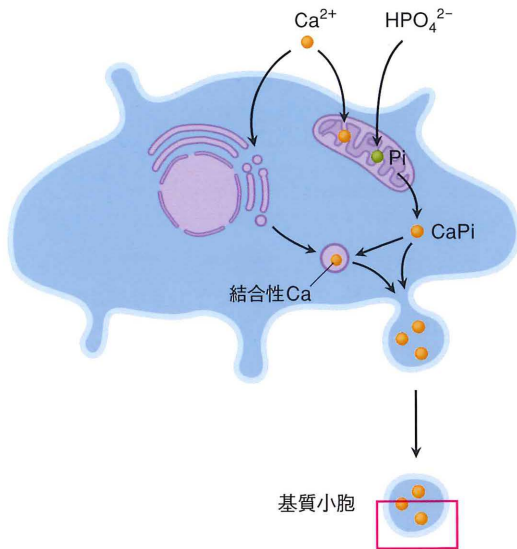
基質小胞は、間葉性の骨、象牙質、セメント質には観察されるが、外胚葉性のエナメル質の石灰化部位には見出されない。直径約30～300 nmの細胞外の膜性の小器官で、石灰化開始時期にはその内部が結晶様構造物で満たされるようになり、やがてこの結晶様構造物の小胞膜は破裂して膜外へと突出し、石灰化が開始されるという説である。しかし、この説には異論も多い。

① **酵素** 基質小胞は強いアルカリホスファターゼ、ピロホスファターゼ、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 活性を有している。ホスファターゼは、石灰化阻止物質であるピロリン酸を加水分解すると同時に、局所のリン酸濃度を押し上げる作用があると推定されている。

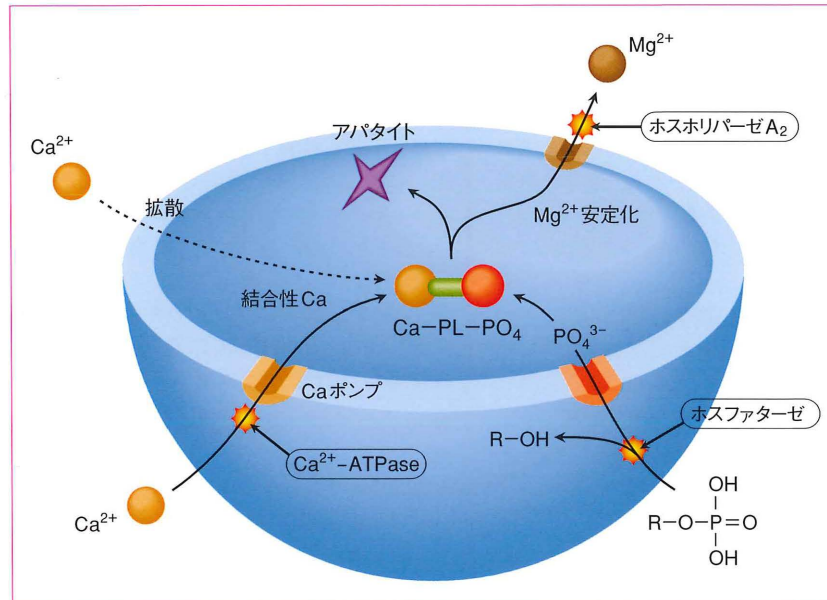
$\text{Ca}^{2+}$ -ATPase は、ATP の存在下で小胞内に  $\text{Ca}^{2+}$  を取り込むのに関与すると考えられている。

② **脂質** 基質小胞には酸性リン脂質、特にホスファチジルセリンが高濃度で含まれている。酸性リン脂質は  $\text{Ca}^{2+}$  と強い親和性を持ち、石灰化を誘発させる物質と考えられていることから、基質小胞の酸性リン脂質を介しての石灰化への関与が推定されている。

③ **プロテオグリカン** プロテオグリカンは  $\text{Ca}^{2+}$  との結合性に富み、石灰化開始部位に多く存在し、石灰化の進行に伴い減少していくことが報告されている。すなわち、 $\text{Ca}^{2+}$  を捕捉して石灰化を抑制しており、石灰開始時には加水分解されて  $\text{Ca}^{2+}$  を局所に放出し、石灰化を促進させると考えられている。



#### 基質小胞の形成とその石灰化機構





# 歯の生化学

硬組織

hard tissue

## 6 歯の形成

エナメル質と象牙質の形成は、それぞれエナメル芽細胞と象牙芽細胞によって行われる。象牙質の石灰化はエナメル質に先行する。エナメル質の石灰化は2段階で行われる。セメント質の形成は、マラッセの上皮遺残の間から入り込んだ間葉細胞がセメント芽細胞に分化して開始される。象牙質とセメント質の石灰化は、基質小胞が中心となる。

### 1 エナメル質の形成

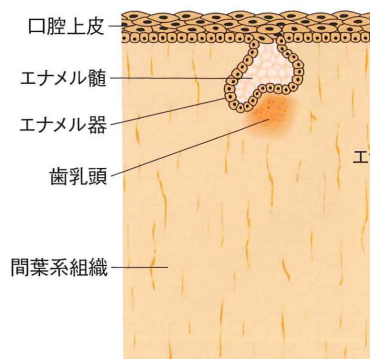
**1 エナメル芽細胞** エナメル質は、エナメル器の内エナメル上皮から分化したエナメル芽細胞によって形成される。エナメル芽細胞は、エナメルタンパクの分泌と石灰化を行いながら後退し、その遠心端にトームス突起と呼ばれる円錐状の突起を形成する。この突起は、エナメル小柱の形態決定に重要な役割を果たす。マトリックス形成が終了すると、エナメル芽細胞は次第にトームス突起を失い、その機能も分泌型から吸収型へと変化する。成熟期エナメル芽細胞は、幼若エナメル質から水と有機成分を脱却し、無機質に富んだ成熟エナメル質形成に貢献する。エナメル質の成熟がほぼ終了すると、成熟期エナメル芽細胞は扁平化して退縮エナメル芽細胞となってエナメル質

表面を保護する。この細胞は、石灰化したエナメル質の表面に有機質を分泌し、萌出後は歯肉内縁上皮の付着上皮の形成に関与する。

**2 エナメル質の石灰化** エナメル質の石灰化は2段階で起こり、第1次石灰化で作られたエナメル質は無機質と水分が約70%を占め、無機質はわずか30%程度である。この時期のエナメル質はチーズ様の硬さを保っている。形成期のエナメル芽細胞は、アメロゲンとエナメリンの2つのエナメルタンパク質を合成・分泌する。アメロゲンは、初期形成期の有機成分の大部分(90~95%)を占めているが、続いて起こる第2次石灰化では、水分とともにその大部分が脱却されて強靱な硬さが得られるようになる。エナメリンは成熟エナメル質にも無機質に強く結合して存在している。

### 2 象牙質の形成

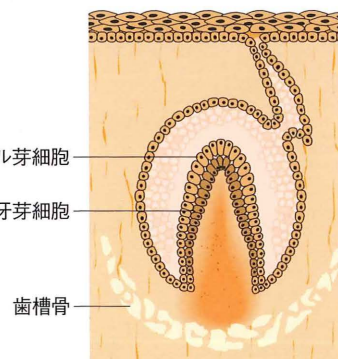
象牙質は、歯胚の間葉系部分の歯乳頭の細胞から分化した象牙芽細胞によって形成される。象牙芽細胞はまずI型コラーゲンを主体とする象牙前質を形成したのち、石灰化が起こり象牙質が形成される。象牙質の石灰化は、骨やセメント質と同様に基質小胞を中心に開始され(基質小胞性石灰化)、次いで周囲のコラーゲン線維へ及ぶようになる(コラーゲン性石灰化)と考えられている。象牙質に特徴的に見出されるホスホオリンは、象牙質の非コラーゲン性タンパク質の約60%を占め、主として象牙前質と石灰化した象牙質の境界のいわゆる石灰化前線に分布する。



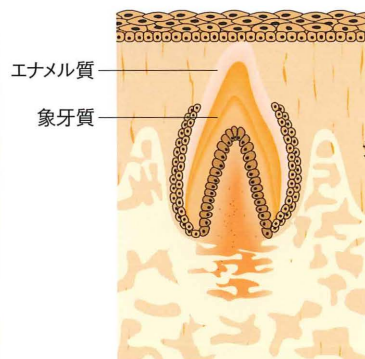
#### 歯の発生過程

(Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, Saunders, 1975を参考に作図)

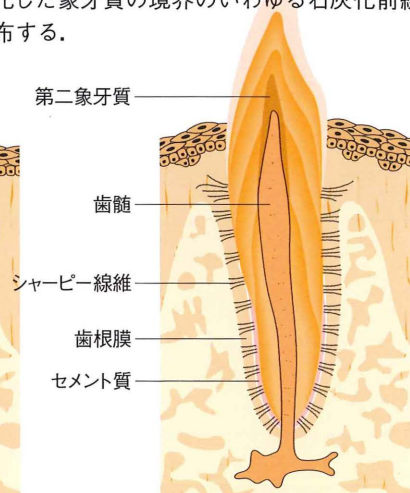
ヒトの歯の発生は、胎生6週頃に口腔上皮の陥入によって開始され、胎生8~9週になるとエナメル器という結節状のふくらみができる。



胎生9~10週になると、エナメル器の中央部が陥入して、間葉細胞の集団(歯乳頭)を包み込むように帽子状の歯胚になる。歯乳頭を取り囲む上皮細胞は内・外エナメル上皮細胞、および両者の間に介在するエナメル髓細胞に分化する。



歯胚が鐘状期歯胚と呼ばれる時期になると、内エナメル上皮はエナメル芽細胞に分化し、また基板を介して存在する歯乳頭細胞は象牙芽細胞に分化して、それぞれエナメル質、歯冠象牙質を形成する。



内外エナメル上皮細胞はHetwigの上皮鞘を形成して歯根象牙質を形成する。上皮鞘の細胞間結合が不完全になった編目状の上皮細胞索をマラッセの上皮遺残と呼び、その編目から歯小囊中に間葉系細胞が入り込み、セメント芽細胞に分化してセメント質を形成する。セメント質と歯槽骨の間には、太いコラーゲン線維束からなるシャーピー線維が形成される。

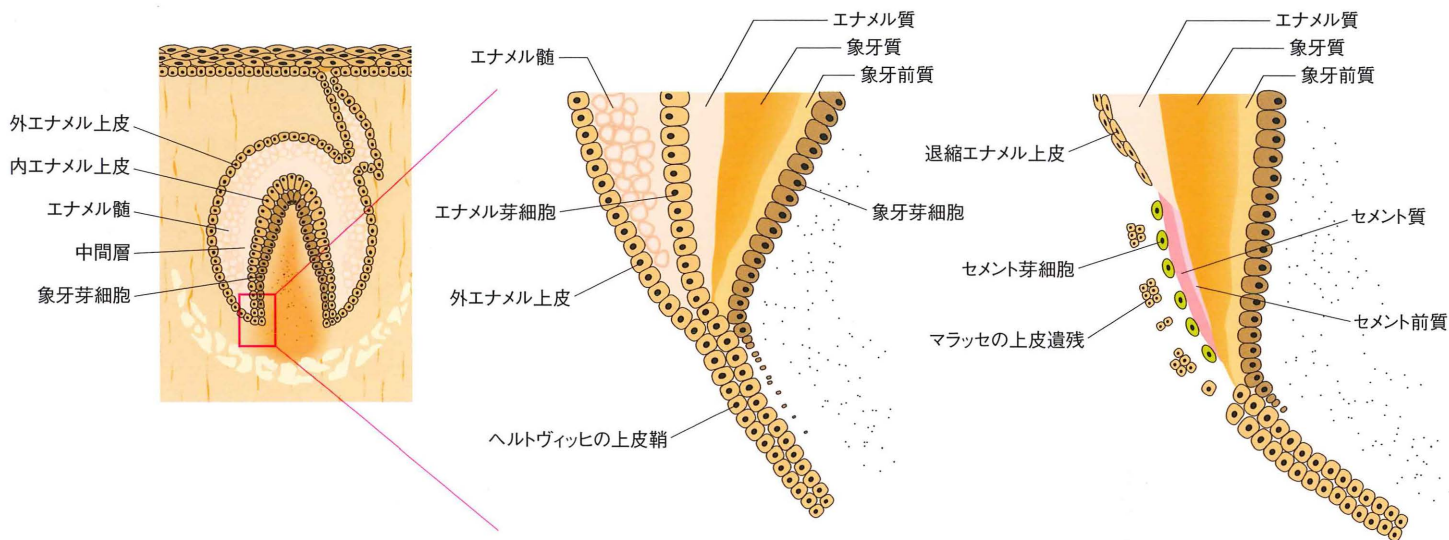
### 3 セメント質の形成

セメント質の形成は、ヘルトヴィッヒの上皮鞘が不連続化したマラッセの上皮遺残の隙間から入り込んだ間葉系細胞が、セメント芽細胞に分化して行われる。セメント質の形成過程は、骨や象牙質の場合と類似している。すなわち、セメント芽細胞によってマトリックス成分となる線維や非線維性タンパク質が分泌されて類セメント質層が形成され、次いでこの層の石灰化が起こる。石灰化の際、歯根膜線維の一部はセメント芽細胞間に侵入してセメント質中に埋め込まれる。この線維はシャープイー線維と呼ばれる。セメント芽細胞はセメント質中に埋め込まれるとセメント細胞になる。セメント細胞が存在するセメント質は有細胞セメント質、セメント細胞が存在しないセメント質は無細胞セメント質と呼ばれる。

セメント質には、歯根膜線維と連続した非固有線維(シャープイー線維)のほか、セメント芽細胞によって合成分泌されるオキシタラン線維と呼ばれる固有の線維とが混在する。有細胞セメント質では40～60%を非固有線維が占め、しかも線維の周辺部のみが石灰化し、中心部はほとんど石灰化していない。一方、無細胞セメント質では線維のほとんどが非固有線維であり、石灰化度も高い。歯根の根尖側2/3は有細胞セメント質、歯頸側1/3は無細胞セメント質によって構成されている。

#### ④ エナメル質・象牙質・セメント質の形成の比較

	エナメル質	象牙質	セメント質
形成を司る細胞	エナメル芽細胞	象牙芽細胞	セメント芽細胞
主な有機成分	アメロゲン エナメルリン	I型コラーゲン ホスホフォルリン	I型コラーゲン(90%) III型コラーゲン(5%)
主な無機成分	ヒドロキシアパタイト	ヒドロキシアパタイト	ヒドロキシアパタイト
石灰化度	97%	60～70%	65%



#### セメント質の形成

歯根形成部位では、内外のエナメル上皮細胞が2層のヘルトヴィッヒ(Hertwig)の上皮鞘を形成し、歯根の外形を形づくる。そして、その内側に象牙芽細胞が誘導されてくる。

象牙質の形成により歯根の外形が形成されると、ヘルトヴィッヒの上皮鞘は分裂して象牙質から離れていく。その網目状の上皮細胞索をマラッセ(Malassez)の上皮遺残という。その隙間から間葉系細胞が入り込み、セメント芽細胞に分化してセメント質を形成しながら、根尖方向へ後退してゆく。

歯頸部付近のセメント質にはセメント芽細胞が存在せず(無細胞セメント質)、根尖部付近にはセメント基質に取り残された細胞がみられる(有細胞性セメント質)。そして、セメント質を歯根膜および歯槽骨由来のシャープイー線維が侵入してくる。セメント質の石灰化は、骨や象牙質と同様に基質小胞を中心として周囲コラーゲン線維へと及んでゆく。



# 歯の生化学

## 歯髄 dental pulp

### 7 歯髄の化学組成

歯髄は、象牙質の内側にあつて歯髄腔を満たしている血管性組織であり、その最表層には象牙芽細胞が配列している。

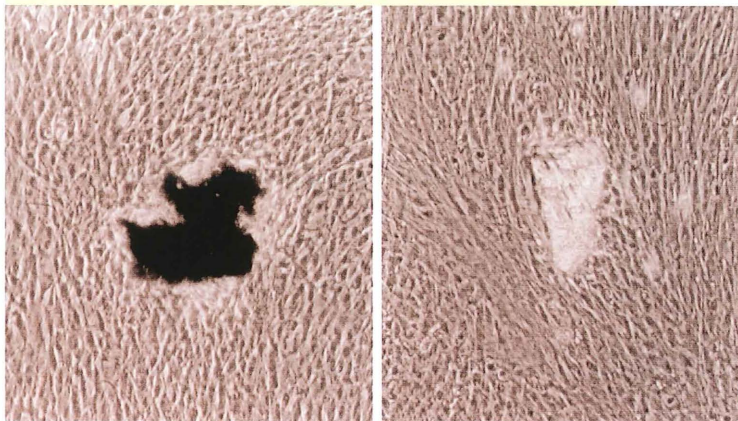
#### 1 タンパク質

歯髄は、線維性タンパク質としてコラーゲンやエラスチンを含んでいる。歯髄のコラーゲンはI型が51%、III型が49%を占め、III型はI型より柔軟性に富んだ細い線維を形成して組織に弾力性を与えている。歯髄液に含まれる可溶性タンパク質の成分比は血漿の成分比と類似しているが、その濃度は血漿の約1/5である。酵素タンパク質の中で、歯髄のアルカリホスファターゼは肝や骨と同じタイプで、ピロホスファターゼ活性も有していることから、ヒドロキシアパタイトの結晶化を阻害するピロリン酸を加水分解することによって、石灰化に関与しているものと推定されている。そのほか、タンパク質分解酵素は歯髄内のタンパク質性老廃物などの処理に、Ca<sup>2+</sup>依存性ATPaseは小胞体におけるCaイオンの貯蔵や輸送系に関わっていると考えられている。

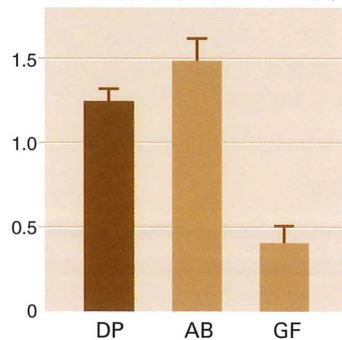
#### ウサギの歯髄由来細胞が形成した石灰化 nodule と非石灰化 nodule

左：in vitro で培養したウサギの歯根膜由来細胞が培養14日目に形成した石灰化 nodule。アリザリン赤に染まっている。

右：アリザリン赤に染まらない非石灰化 nodule。



ALPase 活性値 (mU/細胞数10<sup>4</sup>個)

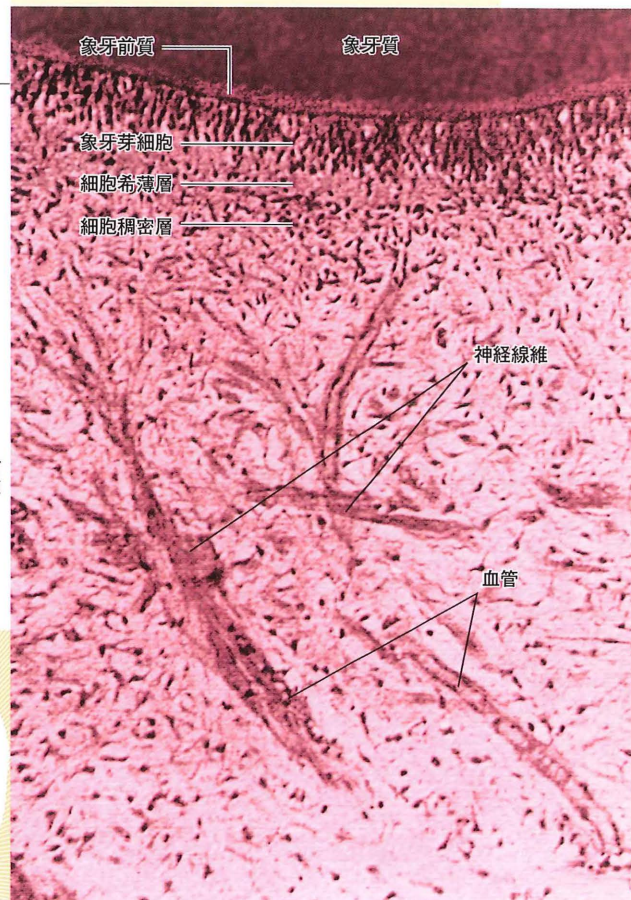


#### ウサギの歯髄由来細胞 (DP), 歯槽骨由来細胞 (AB), 歯肉線維芽細胞 (GF) のアルカリホスファターゼ活性値の比較

歯髄由来細胞のアルカリホスファターゼ値は歯肉線維芽細胞の約3倍高い活性を示した。

#### 象牙質と歯髄 (左下図の赤枠内を拡大したもの)

象牙質に接している部分には象牙芽細胞が観察され、象牙細管内にトームス線維を出している。この線維に沿って痛覚を司る神経線維が象牙細管内に進入している。細胞間隙はコラーゲン線維性の構造と液体成分 (歯髄液) からなる基質によって満たされている。



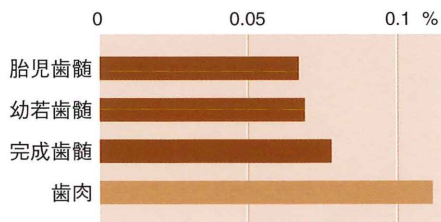
## 2 糖質

ヒト歯髄のグリコーゲン含有量は55.8 mg%であり、エネルギー源あるいは構造物質としての糖タンパク質の材料の供給源となっている。象牙芽細胞内のグリコーゲン顆粒は石灰化が活発なときにはほとんど観察されないが、細胞活動が静止状態のときは数多くみられる。このことは、象牙芽細胞が石灰化に必要なエネルギーを解糖やTCA回路などの糖質代謝に依存していることを示している。歯髄液のグルコース濃度は血漿とほぼ同様である。

## 3 脂質

歯髄には、湿重量に対して脂肪0.91%、リン脂質0.7%、コレステロール0.11%の脂質が含まれている。歯髄のコレステロール量は肝臓、副腎に次いで多く、その量は加齢とともに増大する。脂肪酸やコレステロールの合成に必要なNADPH、核酸の生合成に必要なリボースは5炭糖リン酸回路によって供給される。

📌 ウシ歯髄の平均コレステロール含量



## 4 微量生理活性物質

ラット歯髄のサイリックAMP (cAMP) 濃度は0.72 pmole/mg wet wt.で、血漿の約4～5倍である。副甲状腺ホルモン (PTH) はcAMPをセカンドメッセンジャーとして作用し、歯髄のCaイオンレベルを高く維持するとともに、Caイオンの象牙質への輸送を高め、象牙質の石灰化を促進すると推定されている。一方、カルシトニンはcAMP生成系の活性化には無関係であるが、PTHのcAMP生成促進作用を抑制することが知られている。またラットやイヌの歯髄は、プロスタグランジンやトロンボキサン合成能を有している。

## 5 無機質成分

歯髄中にはCa, P, Mg, Na, K, S, Si, Cl, Fなどが含有されており、Caレベルは歯髄のcAMPレベルと相関性を示す。イヌの歯髄液中の無機質濃度は、下表に示すように血漿中の無機質濃度とは異なっている。

📌 イヌの歯髄液と血漿中の無機質濃度 (mg/dℓ)

	歯髄液	血漿
Cl	396	378
Ca	2.6	10.0
Mg	1.8	2.0
無機P	2.9	4.9