

3. ラット切歯の病理 — 薬剤安全性試験でみられた症例

阿部敏男 (株式会社 武田ラビックス・光事業所)

歯は鳥類を除く全ての脊椎動物に存在する。歯を構成するエナメル質 (無機成分 95%) は外胚葉由来のエナメル芽細胞によって形成され、象牙質 (同 65%) およびセメント質 (同 45%) はそれぞれ中胚葉由来の象牙芽細胞およびセメント芽細胞によって形成される。ラットにおいては、切歯は歯胚細胞の分裂増殖によって成長し続けることから常生歯または無根歯と呼ばれる。一方、後臼歯は完成後に萌出して生えかわることがない一生歯性である。

切歯エナメル質の形成過程は細胞増殖期、組織分化期、基質形成期および成熟期の 4 ステージに分類され、成熟期はさらに移行期、鉄色素沈着期および退縮期に区分される。ラット切歯は萌出開始初期は肉眼的に白色を示すが、生育とともに表面は鉄色素沈着によって褐色調を呈するようになる。

各種薬剤や化合物投与によって、ラット切歯には時に多様な白色変色巣が観察されるが、通常、肉眼的変化は投与後約 4 週以降に歯肉近傍から発現し、萌出とともに切歯端へ順次移動し、噛み合わせによって磨耗消失する。病理組織学的にはエナメル芽細胞の変性・壊死および鉄色素沈着障害、同細胞層の配列不整と嚢胞形成、エナメル質の異常産生、乳頭層細胞の変性・壊死並びにエナメル質の低石灰層などが認められる。また、病巣がエナメル質の基質形成期から色素沈着期にかけて広範に及ぶ例、あるいは色素沈着期以降にのみ限局する例など発現部位も多様であるが、これらの病巣はエスカレーター式に押し出されて切歯端へ順次移動する。

エナメル芽細胞の障害には、蛋白合成障害、エネルギー代謝障害、微小管障害、ホルモンの異常などが報告されている。また、ある種の薬剤の過剰投与例のように、肉眼的変化が投与 17 週以降に強度の削痩を伴って遅延して発現する場合は、極度の代謝栄養障害等が関与している可能性も考えられる。

以上、ラットの切歯は生体内で旺盛に成長し続ける器官の一つであり、薬剤や化合物等によって形成が障害された場合は器質的变化として肉眼的にも識別が可能であることから、個体の状態を retrospective (遡及的) に知る上でも重要な情報を提供してくれる biological indicator である。本研究会では薬剤安全性試験等で遭遇した症例を中心に、切歯の病理について紹介する。