

出國報告(出國類別：進修)

感覺傳入神經（sensory afferents）缺失 損害小鼠牙髓炎模型中牙髓幹細胞（D P S C s）之功能

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：江合笙 主治醫師

派赴國家/地區：美國波士頓

出國期間：110 年 6 月 28 日至 114 年 5 月 31 日

報告日期：114 年 6 月 25 日

摘要

牙髓病為國人常見之口腔疾病，傳統根管治療 (Root canal treatment) 為多年來可靠與標準的治療方式。然而，更為保守性與生物學為導向 (Biological based) 的替代方案活髓治療(Vital pulp therapy)在牙髓病 (Endodontics) 學界日益受到關注。相關牙髓生物學的基礎臨床研究為熱門之研究主題。我擔任三軍總醫院牙髓病主治醫師，對牙髓病相關領域有濃厚興趣，有幸獲得國防部軍醫局補助 110 年 7 月至 114 年 5 月，前往美國哈佛大學口腔生物博士班與牙髓病臨床訓練，在此受美國牙髓病專科醫師訓練並加入牙髓病科主任 Dr. Jennifer Gibbs 實驗室，以 Gli1 Tdt transgenic mice 牙髓病模型下，研究感覺神經 (sensory nerves) 與牙髓幹細胞 (DPSCs) 之間的調控關係。在進修期間，我接受了美國牙髓病專科醫師訓練，並通過美國專科醫師考試，臨床知識和技能有長足進步，接軌美國最新之治療觀念與技術；在研究上也增進相關領域知識和實驗技能。我期許自己能對母校國防醫學院和三軍總醫院，貢獻所學，將知識和技術傳承給母校學子。

關鍵詞：sensory nerve, dental pulp stem cell (DPSCs), pulpitis, Gli1 cells.

目次

目的.....	4
過程.....	4
論文簡介.....	6
心得與建議.....	7

本文

目的

由於目前對感覺神經在牙髓炎過程中如何影響牙髓幹細胞（DPSCs），以及其在後續修復與再生過程中所扮演的角色仍了解有限，本研究旨在評估感覺神經去傳入作用（deafferentation）對於 DPSC 穩態與修復功能的影響，特別是在牙髓炎背景下的表現。為了在體內模型中追蹤 DPSC 的動態，我們假設 Gli1 表達細胞代表一群受到感覺神經輸入調控的重要幹／前驅細胞族群。本研究的主要目標是釐清感覺傳入神經在牙髓發炎與組織修復期間對 DPSC 功能的調控角色。為達此目的，本研究將使用 Gli1-CreER；Rosa26-tdTomato 雙轉基因小鼠作為報導品系，以標記並追蹤 Gli1⁺細胞的行為。同時，亦將應用單細胞 RNA 定序技術，全面分析在感覺神經去傳入處理後，牙髓組織中各細胞的轉錄組特徵與異質性。希望藉此研究能進一步瞭解感覺神經與牙髓幹細胞之間的調控關係，進而對臨床牙髓病的治療做出貢獻。此次獲國防部軍醫局的核准和補助，得以前往美國哈佛大學牙醫學院口腔生物博士與牙髓病臨床訓練學程，學習最新的研究領域與美國牙髓病之臨床訓練，學業修畢之後將返回母校國防醫學院擔任牙醫系牙髓病科學門教師，將傳承給國防醫學院與三軍總醫院之學子。

過程

本次進修學程為口腔生物學醫學科學博士（Doctor of Medical Sciences in Oral Biology, DMSc）以及牙髓病臨床訓練（Endodontics），此學位學程已在哈佛牙醫學院實行多年，培育出無數有名的牙醫師科學家與牙醫界領導者。哈佛牙醫學院成立於西元 1867 年，是全美第一所大學所開設的牙醫學院，其位置與哈佛醫學院、哈佛公共衛生學院同一校區，座落在波士頓的長木醫學區，哈佛牙醫學院長年被評比為全美排名前 3 名之牙醫學院，以堅實的學術研究與臨床訓練著稱。我非常幸運地有機會加入了哈佛牙醫學院博士學程與牙髓病臨床訓練。

在博士學程的第一年與第二年，必須修習基礎醫學必修及選修課程。除了修習課程，亦開始了為期 3 年牙髓病的臨床訓練，一週約有 6 個診次在臨床看病人，每個病人之牙髓病從診斷，治療計劃擬定，治療執行與術後追蹤，皆在哈佛牙髓病教師的監督下完成。除了臨床看診，每週亦有 2 次的學術文獻和病例研討會。哈佛牙髓病科以堅強的師資著稱，每個診次皆有不同臨床指導醫師監督指導，Dr. Elizabeth Shin Perry, Dr. Allen Ali Nasseh, Dr. Mario Abdenmour, Dr. Jennifer Gibbs 和 Dr. Jarshen Lin 皆為美國牙髓病學界甚或世界牙髓病學界知名的醫師，在這些優秀教師的帶領下，我得到嚴謹的牙髓病訓練，在知識與臨床技巧上有長足的進步。最後順利完成 3 年的牙髓病專科訓練，美國專科醫師考試與德克薩斯州牙髓病專科醫師審查。

關於博士課題的研究計畫，我的指導老師是哈佛牙髓病主任 Dr. Jennifer Gibbs。Dr. Gibbs 是美國牙髓病專科醫師和哈佛牙醫學院副教授，是一位享譽國際的研究者，尤以牙髓神經傳導和疼痛受體的研究著稱。在 Dr. Gibbs 的指導與討論，我們一同設計研究題目，我們最後決定使用 Gli1 transgenic mice 牙髓炎結合感覺神經缺失（sensory nerve deafferentation）的模型作為我的主要研究課題。在實驗室學習的期間，Dr. Gibbs 和實驗室研究員 Dr. Michot Benoit 悉心教導我相關實驗設計，實驗技術與流程與文章撰寫，在此期間，我幸運地贏得了校內的 Krakow Research Funding，得以部分贊助我的博士研究課題。於二年級順利通過資格考，三年級通過論文提案口試以及最終論文畢業口試。

論文簡介

近來活髓治療(Vital pulp therapy)在牙髓病 (Endodontics) 學界日益受到關注，作為一種比傳統根管治療(Root canal treatment) 更保守、且以生物學為導向 (Biological based) 的替代方案。儘管感覺神經 (sensory nerve)主要被認為與疼痛感知有關，但新興證據顯示，它們在組織修復中也扮演著重要角色，特別是透過調控牙髓幹細胞 (DPSCs) 來促進修復。然而，感覺神經與牙髓幹細胞在損傷修復過程中的相互作用機制仍不清楚。本研究探討感覺神經去傳入作用 (deafferentation) 是否會影響 DPSC 所介導的穩態維持及牙髓炎中的損傷修復過程。 本研究使用 Gli1-CreER/Rosa26-tdTomato 小鼠模型，進行下齒槽神經(Inferior Alveolar nerve) 的去傳入 (Deafferentation) 處理，隨後進行牙髓覆蓋術 (Pulp capping)。去傳入後的單細胞 RNA 定序顯示 (Single cell RNA sequence)，許旺細胞 (Schwann cell) 群體出現表型轉變，從無髓鞘型 (Unmyelinated) 向有髓鞘型 (myelinated) 轉換 (phenotype change)。此外，我們觀察到免疫細胞群體顯著增加，顯示在感覺神經缺失後，牙髓內部炎症反應加劇。更重要的是，感覺神經去傳入處理導致 Gli1⁺細胞聚集明顯減少，並在牙髓覆蓋部位的第三型修復性牙本質 (tertiary dentin) 形成受到抑制。這些發現表明，感覺神經在引導 Gli1⁺細胞向牙本母細胞 (odontoblast) 遷移與分化的過程中，具有關鍵調控作用，而這些細胞對於有效的第三型牙本質形成至關重要。本研究揭示了活髓治療中一個先前未被充分探討的面向，強調感覺傳入神經及其相關分子因子在調控間質幹細胞行為，特別是其遷移與轉分化於牙髓損傷修復過程中的潛在作用。

心得與建議

感謝國防部軍醫局, 母校國防醫學院與三軍總醫院支持, 讓我有機會得以前往哈佛大學進修博士並受臨床專科訓練。在這四年, 我得到學校老師的悉心教導, 與美國與世界各地的優秀學子一同學習和腦力激盪, 最終完成學業。期許自己在返校返院後, 能貢獻所學, 造福母校。實驗研究心得於 114 年 6 月 20 日於謝義興主任研究討論會分享完畢, 進修心得預劃於 8 月 1 日牙科部系會議分享。