第19回 春期歯周病学会講演要旨

昭和51年5月22~23日

鶴見大学歯学部第7講堂

特別講演要旨

歯周組織の反応性と歯周疾患

清水 正 春

鶴見大学歯学部教授

Properties of Connective Tissue and Periodontal Disease

Masaharu SHIMIZU

Department of Biochemistry, School of Dental Medicine,
Tsurumi University

歯周疾患の主たる原因が口腔中に常在する微生物、殊に plaque を形成するような細菌にあることは、この疾患の予防および治療法の基本的手段が口腔清掃による plaque の除去にあることによっても明らかなことのように思える。しかし、この plaque やその他の刺激に対する歯周組織の抵抗性、もっと広い意味で組織の反応性を支配している因子としてどのようなものが関係しているかということになるとまだはっきりしていないことが多い。歯周組織の組織学的、解剖学的な構造、体液因子(免疫グロブリン、補体, lysozyme, lactoferrin, 血清中のその他の抗菌因子等)、食細胞、細胞性免疫などが宿主側の抵抗性を形づくっている主なものであるにしても、全身的な代謝障害、ビタミン、ホルモン、老化現象が歯周疾患の進行状態に密接な関係があることも数多くの研究結果が示している。そこでこのようないろいろな因子が歯周組織を構成している主な組織である結合組織の代謝にどのようにかわりあいうかを、結合組織の細胞が作り、また結合組織を構成している主なタンパク質でもあるコラーゲンの性質、代謝過程の中から探ってみることにする。

コラーゲンの性質としてよく知られていることは、その物理的、化学的安全性である。コラーゲン線維の機械的な強さ、各種溶媒に対する不溶性、酸、アルカリに対

する抵抗性、多くのタンパク分解酵素に対する抵抗性などがそれであるが、このような構造タンパクとして都合のいい性質は基本的にはコラーゲンを構成しているアミノ酸組成の特異さ、殊にイミノ酸の含量の多いことに関係している。コラーゲン分子の生合成過程でコラーゲンに特異的に含まれているヒドロキシプロリンとヒドロキシリジンはそれぞれプロリン、リジンとしてコラーゲン分子を構成しているポリペプチド鎖中にとり込まれた後に水酸化されることによって生成され、この反応にはアスコリビン酸、 α -ケートグルタル酸、 Fe^{++} などが不可欠なものとして知られている。従ってこのようなものの欠乏、代謝異常はコラーゲンの生成に当然影響を及ぼすことになろう。細胞が合成したコラーゲンの前駆体 (procollagen) は組織中で線維を形成しているコラーゲンに比べると約20分子が大きく、細胞がコラーゲンを細胞外に分泌する時、または細胞外で procollagen peptidase により procollagen 分子のN端側の一部が切断されより溶けにくい性質をもった collagen 分子 (tropocollagen) になる。分子量約30万、長さ3,000 Å のコラーゲン分子は、分子量約10万の3本のポリペプチド鎖 (α 鎖) が縄のようにより合った構造をしており、それぞれのポリペプチド鎖は水素結合、疎水結合によりその構造が安定化されている。細胞外に出たコラー

ゲンは更に lysyl oxidase の作用によりポリペプチド鎖中のリジンをヒドロキシリジンの一部が酸化物に脱アミノされアルデヒドになる。これがお互いにアルドール縮合したりリジン、ヒドロキシリジンとの間でシッフ塩基型結合を形成したり、更にこれがヒスチジンと結合することによってできた架橋結合によって、分子内、分子間の結合が一層安定なものになりコラーゲン線維の成熟、不溶化がさらに進行する。

コラーゲン分子を構成している3本のポリペプチド鎖は通常の結合組織では $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2$ であるが、現在知られているコラーゲンの分子種にはI型からIV型まであり、I型 $\{[\alpha_1(I)]_2\alpha_2\}$ は成人皮膚、骨、腱などに、II型 $\{[\alpha_1(II)]_3\}$ は軟骨に、III型 $\{[\alpha_1(III)]_3\}$ は幼若皮膚、血管などに、IV型 $\{[\alpha_1(IV)]_3\}$ は腎の基底膜に多く見出される。このようなコラーゲンの分子種としての多様性と架橋構造の種類と量の違いがそれぞれの組織のコラーゲン線維の性質を特徴づけている。例えば胎児の皮膚にはIII型コラーゲンの50%位存在するが成長するにつれ少なくなり成人皮膚には10%位含まれるようになる。またこの型のコラーゲンは肉芽組織にも多く含まれていて治癒の過程で減少していくことが知られており、コラーゲンの分子種の変化が生理的な状態でも、また組織が反応性に变化した場合に起こり得ることを示している。同じような現象がコラーゲン分子内または分子間の架橋結合の種類や量についても観察されており、組織のコラーゲンの性質が genetic に規定された一次構造のみならず、二次的に細胞の内外で起こる分子の修飾によっても大きく変化している。歯周疾患時にもこのような歯周組織のコラーゲン合成系の変化と、それに伴うコラーゲンの性質の変化が当然起こっていると想像できるし、それが歯周組織の反応性の特徴ある一面を明ら

かにすると思われるが、歯周組織、殊にヒトのそれについては系統的にまとめるにたる測定結果の集積がまだない。

一方コラーゲンの分解の面から見た結合組織の反応性はどうか。組織中のコラーゲンは、恐らくそれぞれの組織が作るコラーゲナーゼによって分解されると考えられている。動物組織に由来するコラーゲナーゼは一般的にコラーゲン分子を3:1の割合で2つの断片に切断する酵素で、その基質特異性は極めて高い。この酵素活性は組織の改造機転の起こっている部位や、炎症性変化の起こっている部位に強いことが知られているが、最近この酵素活性を高める直接のきっかけになるような因子が知られてきた。1つは細胞が食作用をする際にコラーゲナーゼ活性を含めタンパク分解酵素活性が細胞の内外に増加することで、関節炎のおこっている部位から分離した線維芽細胞を培養したものに食作用をおこさせることによってコラーゲナーゼ活性が上昇することが観察されている。歯根膜の線維芽細胞がコラーゲン線維を細胞内にとり込んでいるような観察結果と合わせてこのことを考えると興味深い結果である。また肺から分離した macrophage は分離する前にあらかじめ生体を Freund's adjuvant で処理しておくか、または in vitro でリンパ球の抽出液を作用させることによってコラーゲナーゼ活性が非常に増加することも知られてきた。このことは細胞免疫現象とコラーゲン分解系の関係を示唆しているように見える。歯周組織疾患の際におこる歯槽骨や歯根膜の消失はいうまでもなくコラーゲン合成系と分解系のバランスがとれていないことに原因があると考えられるので以上述べてきたようなことを踏まえた立場でこれからこの分野での発展を期するものである。