第6版

口腔生化学

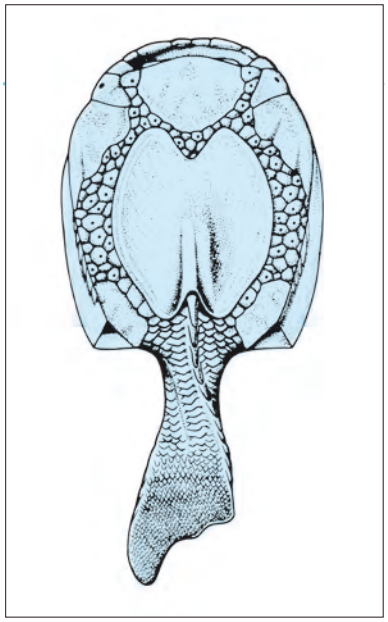
愛知学院大学名誉教授　早川太郎
埼玉医科大学客員教授（ゲノム医学研究センター）
昭和大学名誉教授　須田立雄
［監修］

東北大学大学院教授　髙橋信博
松本歯科大学教授　宇田川信之
東京歯科大学教授　東　俊文
昭和大学歯学部教授　上條竜太郎
岩手医科大学教授　石崎　明
奥羽大学歯学部教授　加藤靖正
北海道大学大学院教授　田村正人
鶴見大学歯学部教授　山越康雄
［編著］

Oral Biochemistry

医歯薬出版株式会社

第3章 骨と歯の進化と形づくりの分子メカニズム



最古の脊椎動物である異甲類
（Blackwood, J.J. 編，1964[13]，3）

本章のねらい

リン酸カルシウムから構成される硬組織の進化について理解する．

生物の形づくりには３つの体軸（基部先端部軸，前後軸，背腹軸）の決定が重要であること，骨と歯の形成に関与する遺伝子について学ぶ．

チェックポイント

1．無脊椎動物の硬組織の主成分は，少数の例外を除き，炭酸カルシウム（$CaCO_3$）である．これに対して，脊椎動物の骨や歯はすべてリン酸カルシウムを主成分としている．

2．脊椎動物の骨や歯がリン酸カルシウムである要因は，動物の生息環境が海水→河口→淡水→陸地へと変化するのに伴って，動物が生体のカルシウムの恒常性を維持するために，骨組織の果たす役割が飛躍的に増大したことによる．

3．骨は系統発生上，軟骨よりも先に進化した組織で，脊椎動物では最初，外骨格として発達した（膜内骨化）．内骨格では，まず軟骨として骨の形をつくり，それを骨に置換するしくみを獲得した（軟骨内骨化）．

4．骨組織は，一見，死んだ組織のようにみえるが，実は一生涯活発な組織のリモデリング（改造）を行っており，脊椎動物のカルシウムの恒常性を維持するために重要な役割を果たしている．

5．生物の形づくりには３つの体軸（基部先端部軸，前後軸，背腹軸）の決定が重要である．

6．歯の形成に働くシグナル分子としては，BMP, FGF, Wntなどのファミリーに属する細胞増殖因子や*Msx1*，*Msx2*，*Dlx1*，*Dlx2*，*Pax9*などのホメオボックス遺伝子が知られている．

7．歯の形づくりには，上皮と間葉組織との間の機能的な相互関係（上皮-間葉相互作用）が必須である．

8．マウスの上皮細胞と間葉細胞の高い密度の細胞懸濁液により上皮-間葉相互作用を構築させ，マウス腎被膜下に移植すると，これらの再生歯胚は正常な歯胚発生過程を再現し，正常な歯が形成される．

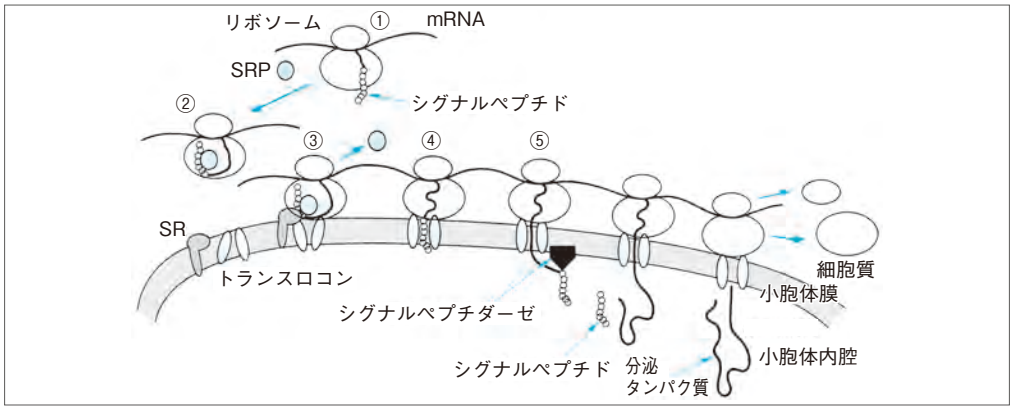


図 9-2　分泌タンパク質合成におけるシグナル説の模式図
遊離リボソームでタンパク質の合成が始まり（①），シグナル配列が出現するとシグナル認識粒子（SRP）がそれを認識し，結合する（②）．その複合体は小胞体に移行し，シグナル認識粒子受容体（SR）の作用によりシグナル配列は SRP から離れ（③），トランスロコンに進入する．同時にリボソームはトランスロコンに強く結合する（④）．小胞体の内腔に入ったシグナルペプチドはシグナルペプチダーゼにより切断される（⑤）．分泌タンパク質の合成が続き，小胞体内腔に局在化する．

2）タンパク質の分泌

タンパク質の分泌は分泌顆粒が開口することによって生じる（**エクソサイトーシス** exocytosis など）（図9-3）．その過程は，ノルアドレナリンが交感神経β受容体を刺激し，**Gタンパク質**の活性化を介して**アデニル酸シクラーゼ** adenylate cyclase（**AC**）を活性化することに始まる（図9-4）．AC の活性化は細胞内 **cAMP** 濃度の上昇をもたらし，cAMP は **cAMP 依存性プロテインキナーゼ** proteinkinase A（**PKA**）を活性化する．活性化された PKA は目的とするタンパク質を**リン酸化**し，エクソサイトーシスを誘導する．しかし，タンパク質のリン酸化による分泌機構はまだ十分に解明されていない．

主要な唾液免疫グロブリンである**分泌型 IgA**（**sIgA**）（☞242ページ参照）は，唾液腺の結合組織中に移動定着した形質細胞によって合成され，**経細胞分泌**（**トランスサイトーシス** transcytosis）によって分泌される．

大量のタンパク質が分泌された後，腺腔は安静時に比べて著しく拡大・伸展している．伸展された腺腔膜の一部は**エンドサイトーシス**[*1]によって再び細胞質中へ取り込まれ，1 つは直接に（図9-3A），もう 1 つはリソソームを介して（図9-3B），ゴルジ複合体へ運ばれ再利用される．

2　水・電解質の分泌

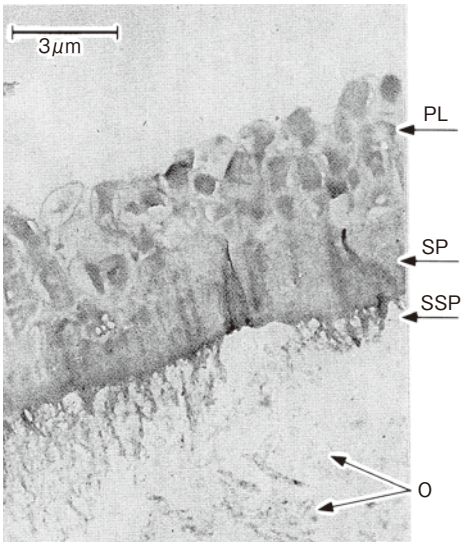
一方，水と電解質の分泌は，腺房細胞細胞膜にあるイオン特異的なチャネル channel の開口によって生じる．その過程は，アセチルコリンがムスカリン受容体に結合し，**Gタンパク質**の活性化を介して**ホスホリパーゼC** phospholipase C（**PLC**）を活性化することに始まる（図9-4）．PLC は

エンドサイトーシス[*1]
一般的には細胞膜の突出または陥入によって生じる小胞を介して，細胞が外環境から種々の物質を取り込む現象をいう．

第10章 プラークの生化学

本章のねらい

プラークの形成過程について学び，歯肉縁上プラーク，歯肉縁下プラーク，舌苔および歯石の組成とその生化学的性質を学ぶ．



犬歯唇側面に付着したペリクルとプラークの電子顕微鏡写真（脱灰横断面）
PL：プラーク，SP：表面ペリクル，SSP：表層下ペリクル，O：エナメル質の有機質．
（Jenkins, G.N.，1981[3]，268）

チェックポイント

1. 歯表面や口腔粘膜表面は，清掃後，直ちに唾液中の有機質が結合し，ペリクルに覆われる．ペリクルに細菌が付着し，さらに細菌同士の共凝集と細菌間への菌体外多糖産生によってプラークが形成される．
2. プラークは三次元的構造をもつ「バイオフィルム」の一種であり，種々の細菌が競争と共存を繰り返す微小生態系である．プラークの固形成分の約70%は細菌であり，細菌数は1 gあたり10^{11}個に達する．
3. 歯肉縁上プラークでは，食事由来の糖が断続的に供給され酸素が侵入しやすい環境にあるため，通性嫌気性の糖分解性細菌が多い．細菌間を埋めるマトリックスは水溶性グルカンや不溶性グルカンに代表される菌体外多糖からなる．
4. 歯肉縁上プラークでは，糖代謝に伴う酸産生によってpHが低下し歯面の脱灰が始まる．やがて唾液の作用によりpHは回復し，脱灰した歯面は再石灰化により修復される．この一連のpH変化をステファン曲線という．齲蝕病原性は，細菌の糖代謝による酸産生（pH低下）である．
5. 歯肉縁下プラークでは，常に歯肉溝滲出液や歯肉剝離上皮が供給され，酸素が侵入しにくいため，嫌気性の非糖分解性細菌が多い．
6. 歯肉縁下プラークでは，タンパク質分解酵素でタンパク質を分解し，ペプチドやアミノ酸からアンモニア，酪酸などの有機酸および硫化物を産生する．歯周病原性は，細菌のもつタンパク質分解酵素，細胞毒性のある代謝産物に加え，炎症反応を惹起するLPSなどの細菌構成成分に由来する．
7. 舌苔では，唾液や舌粘膜剝離上皮ならびに食物由来成分に含まれるタンパク質，ペプチド，アミノ酸が細菌によって分解され，硫化物や腐敗臭をもつ口臭原因物質が産生される．
8. 歯石には歯肉縁上歯石と歯肉縁下歯石があり，約80%はリン酸カルシウムを主体とする無機質で，残りが有機質と水分である．プラーク内における細菌性石灰化によって形成される．

表 11-5　ヒト上顎第一大臼歯頬側面における齲蝕の診断と 7 年後の経過（総歯数：184）

経過＼診断	8歳 → 15歳		
健　全	50.6%	40.2%	60.3%
		20.1%	
白斑形成	39.1%	8.2%	22.3%
		14.1%	
齲窩形成	10.3%	2.2%	17.4%
		4.9%	
		10.3%	

（Backer-Dirks, O., 1966[30]；飯塚喜一ほか編，1982[31]）

とよばれる状態となり，再石灰化が脱灰を上回ればエナメル質の修復が期待される．

このような考え方は現在広く臨床に応用されている．臨床的に CO[*11] と診断される初期齲蝕に対しては，ただちに人工修復処置を行うのでなく，食習慣を改善し，口腔衛生状態を良好に保ち，フッ化物処置を行い，再石灰化を優位に保つことによって自然修復を試みるよう観察期間を設ける．また，正確に初期齲蝕を発見する診断技術が開発されつつある．

V 齲蝕の予防

1 フッ素

フッ素の宿主に対する齲蝕予防作用は，フッ素イオンによって**再石灰化を促進**することで，初期エナメル齲蝕病巣の自然治癒に寄与することである（☞283ページ参照）．再石灰化の過程を経て，徐々にヒドロキシアパタイトの水酸基をフッ素と交換することでフルオロアパタイトとし，結果的に酸に対する溶解性の低下，すなわち，**耐酸性を増大**させる（☞282ページ参照）．

さらにフッ素はプラーク細菌の糖代謝（酸産生）を阻害することで齲蝕予防効果をもつ（図11-16）．フッ素イオン（F^-）はフッ化水素（HF）として細菌の菌体内に入る．HF は菌体内で再び F^- となり，解糖系酵素である**エノラーゼ** enolase を阻害し糖代謝全体を抑制する．また，菌体内で HF が F^- となる際に H^+ が産生され菌体内 pH が低下してしまう．さらに F^- は，菌体内から H^+ を排出する H^+-ATPase も阻害し菌体内 pH の低下を助長する．これらの阻害作用は，細菌の酸産性能と耐酸性能という齲蝕病原性を減弱させることになる．さらに F^- は，糖を菌体内に取り込む酵素系や菌体内多糖代謝酵素も阻害する．

[*10] クールーリディズ Koulourides，T.らは，軽度の脱灰とそれに続く再石灰化はエナメル質へのフッ素の取り込みを高め，結果として齲蝕侵襲（酸による脱灰）に対する抵抗性を高めることを実証した（図11-15）．

CO[*11]
要観察歯．白斑などの初期齲蝕を生じているが歯質欠損がなく，自然修復の可能性のあるもの．臨床的齲蝕診断　C1：エナメル質齲蝕．エナメル質に限局した歯質の欠損，C2：象牙質齲蝕．象牙質まで進行した齲蝕，C3：歯髄まで進行した齲蝕，C4：歯冠部が失われ，歯根部のみとなった齲蝕状態．

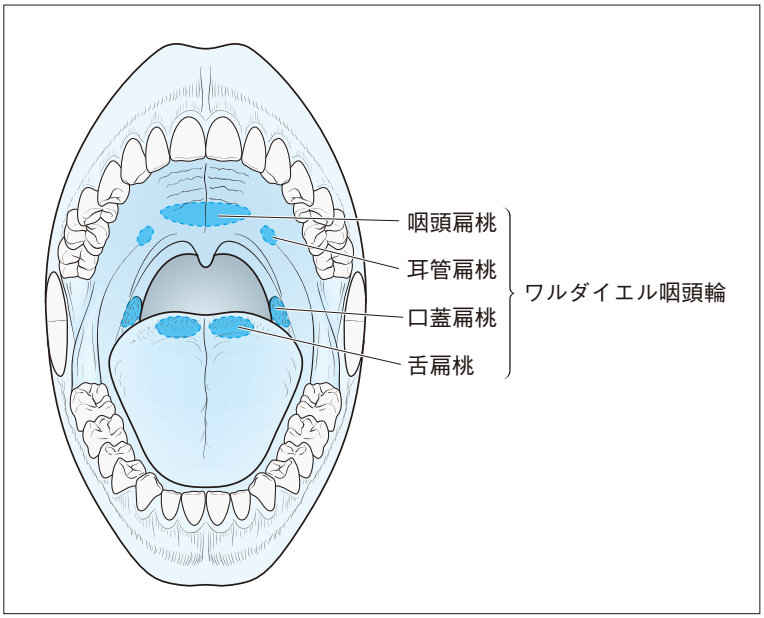


図 12-16　ワルダイエル咽頭輪
粘膜関連リンパ組織は粘膜面に分布する二次リンパ節を有し，粘膜防御機構の中心となっている．これら二次リンパ節は，消化管においてはパイエル板が非常に多数存在し，口腔領域では比較的大きなリンパ節として口腔内を輪状に取り囲み，ワルダイエル咽頭輪とよばれる．

系をもつ．これらは粘膜関連リンパ組織 mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）とよばれ，腸管関連リンパ組織 gut-associated lymphoid tissue（GALT），気管支関連リンパ組織 bronchus-associated lymphoid tissue（BALT），および鼻腔粘膜関連リンパ組織 nasal-associated lymphoid tissue（NALT）が代表的なMALTとして知られ，NALTにはoral-associated lymphoid tissueも含まれる．GALTにはパイエル板 Pyer's patch とよばれるリンパ節がある．口蓋扁桃，咽頭扁桃，舌扁桃は重層扁平上皮に覆われている巨大な二次リンパ節集合体からできていて，これらは口腔の最奥部にあって，ワルダイエル咽頭輪とよばれる（図12-16）．

2）粘膜免疫活性化機構

粘膜免疫系の活性化には，まず抗原（病原体）が上皮細胞層を通過することが重要である．そして，そこに存在する二次リンパ組織であるパイエル板がとても重要な役割を担う．パイエル板はドーム様のリンパ球集合体で，口腔あるいは消化管腔に隆起した特殊な形をしている（図12-17）．パイエル板を覆うfollicle-associated epithelium（FAE）は特殊に分化しており，そこには抗原取り込みを専門的に行うM（microfold）細胞が散在している．M細胞はFAEの５～10％を占め，細菌やウイルス，さらにはラテックスビーズのような粒子も取り込む，無差別な貪食作用をもつ．基底膜側は，袋状に大きく陥凹しヒダに富んだポケットのような構造があり，そこに樹状細胞やリンパ球を抱え込んでおり，取り込んだ異物を免疫細胞に受け渡している．

3）粘膜免疫系免疫グロブリン IgA

粘膜免疫系のおもな免疫グロブリンのアイソタイプはIgAである．これは粘膜免疫系に存在する形質細胞から産生・分泌される．ヒトの粘膜組織では１日約５ gのIgAが産生されているが，これはほかの抗体クラスの産生量をはるかに上回っている．分泌されたIgAは分泌成分の糖質を介して上皮を覆っている粘液に結合し上皮近傍にとどまり，侵入した病原体と免疫結合体を形成することで排除する．

2 口腔インプラントと骨との接触性

1）光学顕微鏡レベルでの接触性

チタンインプラントと骨との接触関係は光学顕微鏡的には以下の２種類のいずれかである．

（1）オッセオインテグレーション osseointegration

Brånemarkはチタンと骨の結合をオッセオインテグレーションと名づけたが，これは，「光学顕微鏡レベルの観察で，チタン表面に線維性結合組織が介在することなく新生骨組織が直接接触し，その状態が維持されること」をさしている．また現在は，「生活を営む骨組織と荷重を受け機能しているインプラント表面との間の構造的かつ機能的結合」とされている．しかし，チタンインプラント全面，あらゆる場所でオッセオインテグレーションを形成しているわけではない．組織学的には骨と接触している割合は50～60％程度で，それもつねに変化していると思われる（図13-5）．残りの部分は血管結合組織や脂肪組織などである．ちなみにオッセオインテグレーション osseointegrationは，Brånemarkが「osseous（骨の）」と「integration（一体化）」を組み合わせてつくった造語である．

（2）線維骨性接合

線維性組織あるいは軟組織がチタンインプラント体と骨の間に介在する状態である．

2）電子顕微鏡レベルでの接触性

電子顕微鏡でインプラントと骨組織の界面を観察すると，インプラント埋入後のチタン表面と骨組織の間には無定形構造物が存在し（図13-6），ここにはコラーゲン，プロテオグリカンや非コラーゲン性タンパク質としてオステオカルシン，オステオポンチンなどが存在する．これら無定形構造物がオッセオインテグレーションにどのようにかかわっているかは現在のところ明らかにされてはいないが，オステオカルシンとオステオポンチンが骨芽細胞によって合成されること，カルシウム親和性を有することなどから，オッセオインテグレーションの形成，維持とのかかわりが指摘されている．

3）オッセオインテグレーションの形成過程

チタンインプラントにおけるオッセオインテグレーションの獲得は，膜内骨化や軟骨内骨化とは異なり，骨折時の治癒機転に準じており，①血餅の形成，②細胞外基質の形成，③新生骨の形成の順に進行する．

チタンインプラントを骨内に植立すると，正常な骨折治癒と同様な機転で，周囲骨からインプラントに向かって新生骨が添加する形で，インプラント周囲の微小な間隙が新生骨で埋められ，オッセオインテグレーションが獲得される．（図13-7A）．一方，チタン表面にチタン粒子をプラズマ照射して粗面化すると，インプラント表面で積極的に骨形成が生じ，周囲骨からの新生骨形成と合わさり，早期にオッセオインテグレーションが確立する（図13-7B）．

3 チタンインプラントと周囲粘膜

1）インプラント周囲の上皮

インプラント周囲上皮は創傷治癒後の歯肉重層扁平上皮から発生する．インプラント周囲上皮の