

11

特集 糖尿病専門医として知っておきたい歯周炎のこと

歯周炎と骨代謝・骨粗鬆症

吉成伸夫¹⁾，宇田川信之²⁾，田口 明³⁾

1) 松本歯科大学 歯科保存学講座
2) 松本歯科大学 口腔生化学講座・総合歯科医学研究所
3) 松本歯科大学 歯科放射線学講座

歯周炎は、歯周病原細菌によって引き起こされる炎症性疾患であり、炎症の増大と慢性化に伴い歯槽骨が破壊される。歯周組織には歯周病原細菌の侵入に対する防御機構である免疫が存在するが、これらの細菌感染が微弱ながらも長期にわたり継続すると宿主における自然免疫・獲得免疫は破綻し、本来の目的である生体防御から歯槽骨破壊を含む歯周組織破壊に転じてしまう。近年、骨吸収を司る破骨細胞の分化と調節機構に対する研究が進み、骨代謝機構が明らかになりつつある。

また、骨粗鬆症は、歯周炎と同様に骨代謝が破綻した骨吸収の亢進が本態である。加齢に伴い骨粗鬆症と歯周病の有病率は増加するが、超高齢社会の我が国で栄養を摂取する部位である口腔状態と運動機能の維持を著しく抑制する両疾患の予防と治療は重要課題である。本稿では、骨代謝の基本から、歯周炎における歯周病原細菌の持つリポ多糖(LPS)やペプチドグリカン(PGN)、咬合力(メカニカルストレス)による破骨細胞活性化のメカニズムを解説し、歯周炎と骨粗鬆症との関連性について概説する。

破骨細胞，骨芽細胞の機能

骨組織は生涯を通じて吸収と形成を繰り返す骨リモデリングを行う(図1)¹⁾。骨リモデリングは、骨吸収を担う破骨細胞と骨形成を担う骨芽細胞が主役を演じる。破骨細胞は単球・マクロファージ系の造血細胞に由来し、前駆細胞が融合した多核巨細胞であり、多数のミトコンドリア、ライソゾーム、よく発達したゴルジ装置を有する。口腔内では歯周炎による歯槽骨吸収、歯の萌出やがん細胞の浸潤の際の骨吸収を担っている。これらの破骨細胞が骨吸収を行っている部位は、骨基質表面がくぼんだ形状

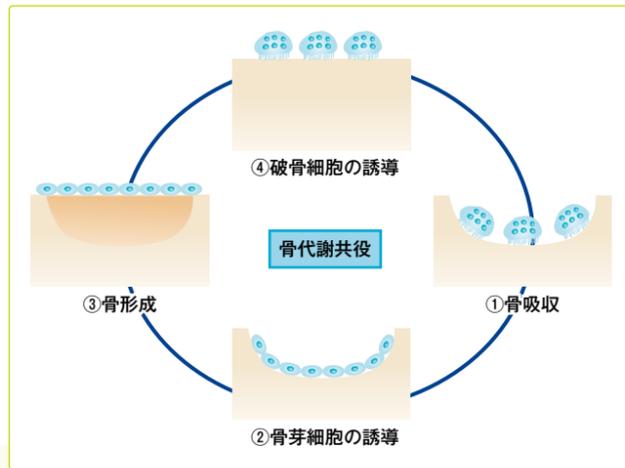


図1 骨リモデリング(文献1)
骨組織は生涯を通じて吸収と形成を繰り返す。破骨細胞が吸収した量と同じ量の骨を骨芽細胞が作るため、骨量のバランスが保たれる。

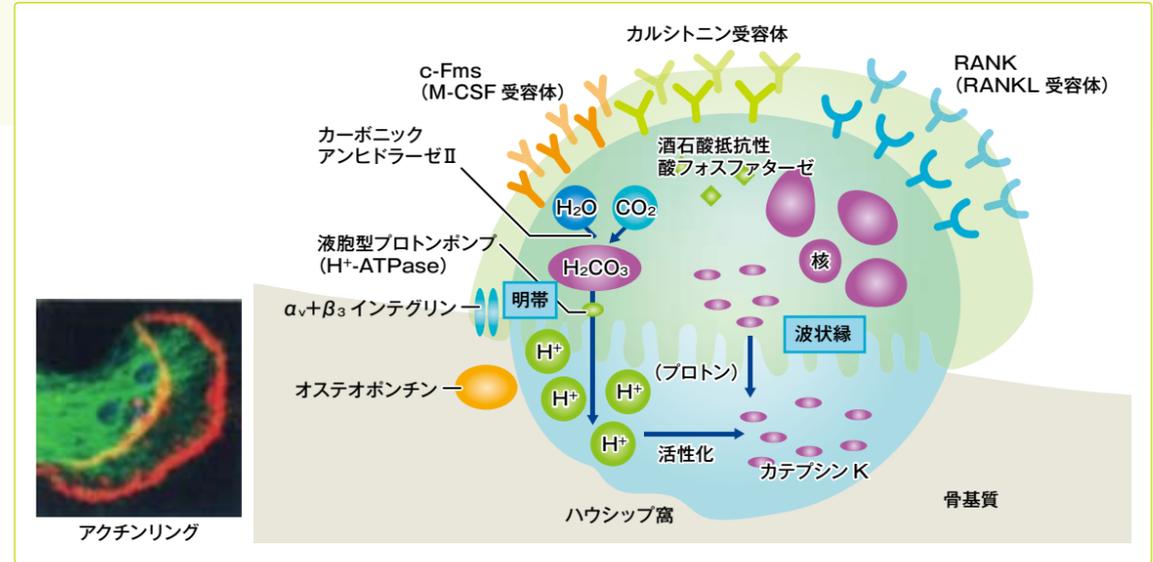


図2 破骨細胞の形態と機能(文献2)
破骨細胞は骨吸収を行うために骨面に波状縁と明帯を構築する。さらに、波状縁から酸(プロトン)と蛋白質分解酵素(カテプシンK)をハウシップ窩に分泌し、骨を吸収する。明帯はアクチンのドットがリング状に細胞周囲に認められ(赤色)、破骨細胞の移動方向(右側)に向かって三日月状を呈する。

を呈し、ハウシップ窩と呼ばれる。破骨細胞は、骨基質面に波状縁と明帯を形成して骨を吸収する。波状縁は細胞膜が細胞質側に陥入してできたヒダ状の構造物であり、塩酸と蛋白質分解酵素を産生・分泌することにより、石灰化した骨基質やその中に存在するコラーゲンなどの有機成分を分解する。明帯は、波状縁を取り囲むアクチンフィラメントが網目状に発達した骨との接着装置である。その機能は、破骨細胞と骨との接着、波状縁下の酸性環境領域と外界との隔離が挙げられる。このように破骨細胞は、骨を吸収するために分化した、高度に組織化された細胞である(図2)²⁾。

一方、骨芽細胞は骨形成を司ると同時に、破骨細胞の分化を厳格に調節する。すなわち、骨芽細胞は、ビタミンD、PGE₂、LPSなどの刺激を受け細胞膜上に恒常的に存在し、破骨細胞の分化を誘導する receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)、および macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) を発現する。RANKLは、tumor necrosis factor (TNF) ファミリーに属するサイトカインで、この受容体として receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK) がクローニングされ、RANKL-RANK シグナル系は破骨細胞の分化を誘導する最も重要なシグナル系であることが証明された。また、骨芽細胞はRANKLのデコイ(おとり)受容体として機能する osteoprotegerin (OPG) を産

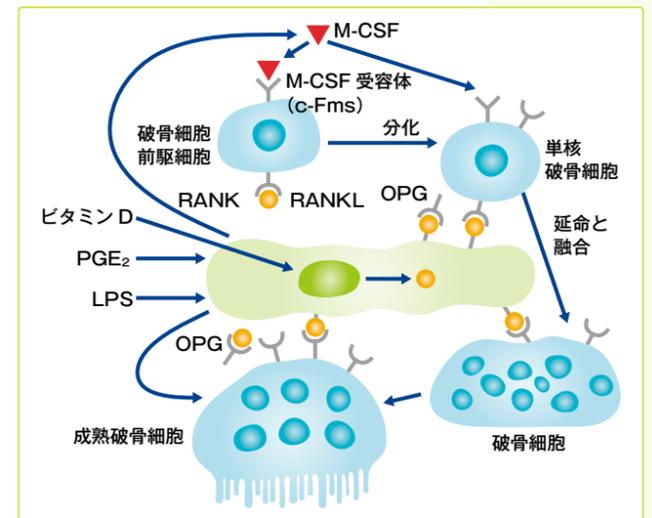


図3 骨芽細胞による破骨細胞の誘導と活性化(文献2)
骨芽細胞は、破骨細胞の分化に必要なM-CSFとRANKLを発現・分泌し、破骨細胞の分化と機能を調節する。骨芽細胞による2つの作用(破骨細胞の分化促進作用と機能促進作用)は、細胞間接触機構を介して発現される。

生し、破骨細胞の分化を抑制する能力を持つことも判明した。OPGは、RANKと構造が類似した分泌性蛋白質で、RANKLに強力的に結合し、RANKL-RANKシグナルを阻害する因子である。さらに、破骨細胞のみでは骨吸収活性を発揮できず、骨芽細胞と接触した破骨細胞のみが骨吸収活性を発揮する。RANKL受容体RANKとM-CSF受容体であるc-Fmsを発現する破骨細胞前駆細胞は、骨芽細胞との細胞間接触を介してRANKLを認識し、M-CSFの存在下で破骨細胞に分化する(図3)²⁾。