

歯周炎の発症と進行に関わるマトリックスメタロプロテアーゼ

日本歯周病学会歯科衛生士関連委員会
静岡県立大学短期大学部歯科衛生学科

吉田 直樹

ヒト歯周炎の発症と進行を理解し予防法と治療法を考える

もうすぐ21世紀を迎えようという時期(1997年)に、Roy C. Page & Kenneth Kornmanによって、ヒト歯周炎の病因のパラダイムが提唱された¹⁾(図1)。

当時は21世紀を目前として、世界中様々な分野においてパラダイムシフトという言葉が見受けられた。20世紀の世紀末という時期であったために、パラダイムを見直すということを多くの人々が意識していたようである。

この図は、すでに、20年経過した現在においても、しばしば目にするところがある。比較的シンプルであり、重要である事項が盛り込まれている。

歯周炎の予防及び治療において最も重要であるのが、プラークコントロールである。歯周炎の発症において、細菌の侵襲が最初の引き金となっていることから、細菌を除去して細菌の侵襲を防ぐことが歯周炎による歯周組織破壊の流れの最初の部分を止めることとなる。

炎症性サイトカインや種々の増殖因子、プロスタグランジン、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)は、結合組織と骨の代謝に影響を与えるものである¹⁾(図1)。それは、歯周炎の進行において非常に重要な意味を持っていると考えられる。

すなわち、それをコントロールすることによって、歯周組織を分解の方向へも、再生の方向へも、向かわせる可能性があるということである。

それゆえに、炎症性サイトカインや種々の増殖因子、プロスタグランジン、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)に関する研究は、世界中でなされてきた。分解の方向へ向かわせる因子に関しては、その産生を減少させる、あるいは阻害する。一方、再生の方向へ向かわせる因子に関しては、その産生を亢進させる、あるいは添加するといった戦略が有効であると考えられる。その中で、増殖因子のひとつである、

塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)は、近年、本邦において再生治療に用いられるに至っている^{2,3)}。

図1において、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)は、宿主の免疫・炎症反応によって、その産生や活性化が増大し、それが、歯周組織(結合組織・骨)の代謝に影響を及ぼすという役割をしていることで、取り上げられている¹⁾。

サイトカインとプロスタグランジンも、重要な役割をしているということで、取り上げられている。

本稿では、その中の一つであるMMPsに着目して記述する。

マトリックスメタロプロテアーゼの発見

最初に歴史的な話であるが、1960年代初頭、当時、嫌気性細菌であるガス壊疽菌(*Clostridium histolyticum*)がコラーゲンを分解する酵素であるコラゲナーゼを産生することは、知られていた。しかしながら、ヒトをはじめとした脊椎動物が自らのコラゲナーゼを持っているかどうかは、明らかにされていなかった。

オタマジャクシがカエルに変態する際には、その尾ひれが溶けて無くなってしまう。そこにコラーゲンを分解する酵素があると考えられた。そして、オタマジャクシの尾ひれにコラゲナーゼ活性が発見された。カエルは両生類であるので、これが脊椎動物におけるコラゲナーゼの最初の発見となった⁴⁾。

その後、ヒトもコラゲナーゼを有することが確認された。ヒトの組織としては、歯周炎患者の手術組織片(歯肉)が最初であった⁵⁾。このことが、その後歯周病学の分野においてコラゲナーゼ研究が盛んに行なわれることにつながったと考えられる。さらには、好中球にもコラゲナーゼが存在することが明らかにされた⁶⁾。

コラゲナーゼの発見に続いて、コラーゲンををはじめ、フィブロネクチン、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン等の細胞外マトリックス(extracellular matrix: ECM)を分解する酵素は、次々と発見された。それが、MMPsである。現在ヒトにおいて23種類発見されている。MMP-4, MMP-5, 及びMMP-6はその後、既知のMMPと同じものであることがわかったため、

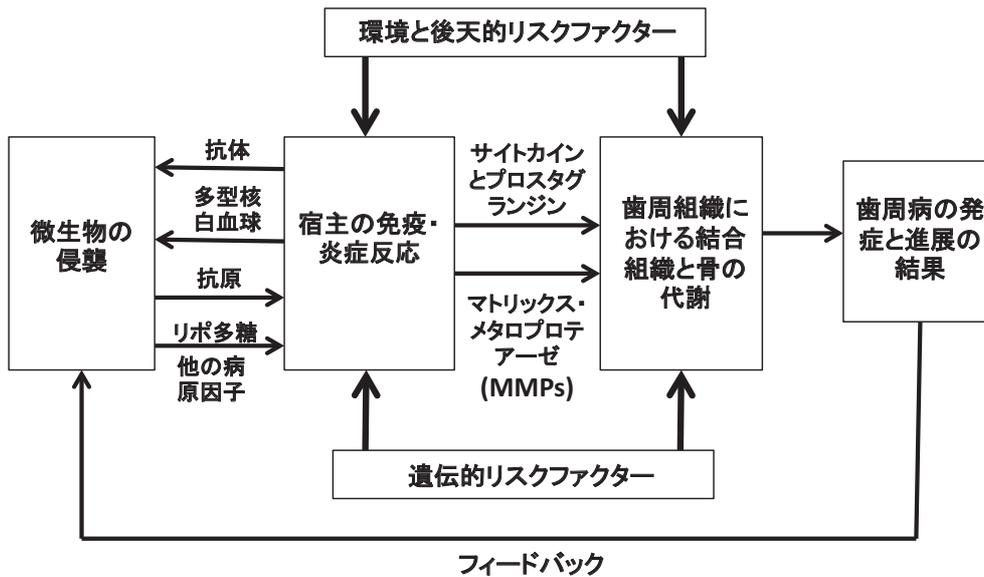


図1 ヒト歯周炎の病因

欠番となっている⁷⁾(表1)。

歯周組織は主にコラーゲンから成り立っている

コラーゲンは、細胞と細胞の間に存在しているタンパク質である。60兆個と言われている細胞からなるヒトの体にはほとんどの部位にコラーゲンが存在している。コラーゲンは多くの型があることが明らかになっている(表2)⁸⁾。コラーゲンは機能的には構造タンパク質に分類される。すなわち、体を形づくり支える働きをメインにしているのである。歯周組織を構成するタンパク質は、量的にはコラーゲンがほとんどであるということは理にかなっていると言える。咬合力、咀嚼力にしっかりと耐えられるように歯を支える役割を担っているということである。

歯肉はI型コラーゲンとIII型コラーゲンがメインであり、歯根膜もI型コラーゲンとIII型コラーゲンがメインである。これは私達の体内においては、同じ軟組織である皮膚と同様の特徴と言える(表3)⁹⁾。

歯槽骨に含まれるのはI型コラーゲン及びわずかなマイナーコラーゲン(XII型コラーゲン)であり、他の体の部位の骨と基本的には変わらない。

セメント質は、骨と同様硬組織であるが、I型コラーゲン、III型コラーゲン及び数種類のわずかなマイナーコラーゲンが存在する。

コラーゲンの他に、フィブロネクチン、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカンといったECMを含んでいる。

歯周組織の代謝について

歯周組織は、コラーゲンを始めとするECMから成り立っている。正常時にはECMは、MMPsの酵素作用による分解と、組織由来のMMPs阻害物質である、tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs)によるMMPsの活性の阻害が厳密に調節され、正常な代謝が行われている¹⁰⁾。代謝の速度は、細胞内、細胞外の他のタンパク質に比べると遅いものである。歯周炎における組織破壊の際には、MMPsとTIMPsのバランスが崩れて組織を分解する方向に傾いてしまうと考えられている¹¹⁾(図2)。

例えて言うならば、酵素であるMMPsは、基質であるコラーゲンをチョコチョコと切る「ハサミ」のようなものである。「ハサミ」が異常に増えるとどんどんコラーゲンが切られてしまう。TIMPsは、その「ハサミ」の刃にしっかりとくっついて「ハサミ」が切れなくなるようにする。そうすれば、コラーゲンが必要以上に分解されなくてすむということになる。

MMPsの活性をコントロールする

歯周炎の他にも様々な病気において、MMPsの産生が過剰になることが問題となっており、その活性をコントロール(阻害)することによって進行の抑制を図ることを目指した研究がすすめられている。慢性関節リウマチ、変形性関節炎、悪性腫瘍の転移、炎症性腸疾患などである。

多因子性疾患である歯周炎においてもMMPsをコントロールすることによって治療効果の向上につなが

表1 ヒト MMPs とその基質

酵素	MMP	基質 (基質がECMであるもの)
コラゲナーゼ群		
間質型コラゲナーゼ; コラゲナーゼ 1	MMP-1	coll (I , II , III , VII , VIII , X , XII型), gel, FN, VN, LN, ET, TN, AG, LP, MBP, VC
好中球コラゲナーゼ; コラゲナーゼ 2	MMP-8	coll (I , II , III型), AC
コラゲナーゼ 3	MMP-13	coll (I , II , III , IV , VI , IX , X , XIV型), CTP, gel, FN, SPARC, VN, AC, PC, LTC
ゼラチナーゼ群		
ゼラチナーゼA	MMP-2	coll (I , II , III , IV , V , VII , X , XI型), gel, EL, FN, VN, LN, ET, TN, SPARC, AC, LP, GE, VC, DC, MBP
ゼラチナーゼB	MMP-9	coll (IV, V, XI, XIV型), gel, EL, VN, LN, SPARC, AC, LP, GE, VC, DC, MBP
ストロメリシン群		
ストロメリシン 1	MMP-3	coll (III, IV, V, VII, IX, X, XI型), CT, gel, ET, FN, VN, LN, ET, TN, SPARC, AC, LP, DC, MBP, PA, VC, FB
ストロメリシン 2	MMP-10	coll (III, IV, V型), gel, EL, FN, AC, LP
ストロメリシン 3	MMP-11	gel, FN, coll (IV型), LN
最小ドメイン		
マトリライシン 1 (Pump-1)	MMP-7	coll (I, IV型), gel, ET, FN, VN, LN, ET, TN, SPARC, AC, LP, DC, MBP, FB, VC
マトリライシン 2	MMP-26	coll (IV型)?, gel, FN, VN
膜結合型MMPs		
A) 膜結合型		
MT1-MMP	MMP-14	coll (I , II , III型), gel, FN, TN, VN, LN, ET, AG, PC
MT2-MMP	MMP-15	FN, TN, ET, AG, PC
MT3-MMP	MMP-16	coll (III型), gel, FN, VN, LN
MT5-MMP	MMP-24	FN, gel, CSP, DSP
B) GPI アンカー		
MT4-MMP	MMP-17	gel
MT6-MMP	MMP-25	coll (IV型), gel, FN, CSP, DSP
その他のMMPs		
マクロファージエラスターゼ	MMP-12	coll (I , IV , V型), gel, EL, FN, VN, LN, ET, ON, AG, MBP
俗称無し	MMP-19	coll (IV型), gel, LN, ET, LTN-C, FN, AG, COMP
エナメライシン	MMP-20	AMG, AG, COMP
XMMP	MMP-21	gel
CA-MMP	MMP-23	gel
CMMP	MMP-27	gel
エピライシン	MMP-28	

名称の省略. coll:コラーゲン, gel:ゼラチン, FN:フィブロネクチン, VN:ビトロネクチン, LN:ラミニン, ET:エンタクチン, TN:テネシシン, AC:アグリカン, LP:リンクプロテイン, MBP:ミエリンベースシックプロテイン, VC:パーシカン, CTP:コラーゲンテロペプチド, PC:パルカン, LTN-C:ラージテネシシン-C, GE:ゲレクチン-3, EL:エラスチン, DC:デコリン, FB:フィブリン, CSP:コンドロイチン硫酸プロテオグリカン, DSP:デルマタン硫酸プロテオグリカン, ON:オステオネクチン, AMG:アメロジエン

るタイプの患者さんが存在する可能性がある。少なくとも、歯周炎の発症と進行の機序をより正確に把握するためには、他の因子と同様により更なる詳細な研究が望まれる。

歯周炎に関わっている様々な因子は種類と量ともに一人一人全て異なっている

一人一人の歯周病患者によって、原因因子は様々である。実際には、全ての歯周炎の症例において、様々な因子が様々な割合で関わっていると考えられる。全く同じ患者さんは存在しない。

例えば、遺伝的な要因が大きな比重を占めている患者さんがいる。Pappillon-Lefevre 症候群 (PLS) である¹²⁾。PLS は、足の裏と足の裏に過角化を起こし、重度の歯周炎を発症するものである。この症候群は常染色体劣性遺伝でカテプシン C 遺伝子の変異により、カテプシン C の活性がほぼ完全に消失していることがわかっている。

一方で、それとは対照的に重度喫煙者のように環境と後天的リスクファクターが大きくかかわっていると思われる患者さんもいる。

あるいは、精神的ストレスによるブラキシズムが、歯周炎における歯周組織の破壊の進行を速めている患

表2 コラーゲンの型と特徴と主な分布

型	コラーゲンとしての特徴	主な分布
I	線維形成コラーゲン	皮膚・骨・腱など種々の組織
II	線維形成コラーゲン	軟骨
III	線維形成コラーゲン	皮膚・動脈壁
IV	基底膜コラーゲン	基底膜
V	線維形成コラーゲン	角膜
VI	両端に大きい球状領域がある	種々の組織
VII	両端に球状領域がある	基底膜近傍
VIII	短鎖コラーゲン	角膜デスマ膜・血管内皮細胞
IX	FACIT*コラーゲン	軟骨
X	短鎖コラーゲン	軟骨
XI	線維形成コラーゲン	軟骨
XV	Multiplexins**	腎臓など
XVIII	Multiplexins**	肺・肝臓など

*FACIT: fibril associated collagen with interrupted triple helices

**Multiplexins: Protein with multiple helix domains and interruptions

表3 歯周組織におけるコラーゲンの分布

組織	コラーゲン
歯肉	I型, III型, IV型, V型, VI型
歯根膜	I型, III型, IV型, V型, VI型, XII型
歯槽骨	I型, III型, V型

者さんも見受けられるといったように、様々な患者さんがいる。

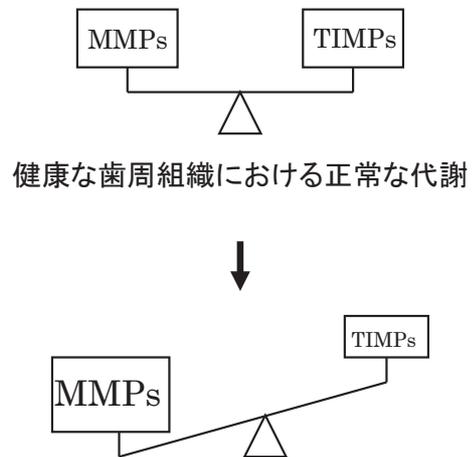
新たな付加的な治療法の選択肢

はじめに述べたように、歯周炎による歯周組織破壊において、細菌の侵襲というものが最初の引き金となっていることから、適切なプラークコントロールによって引き金を止めて、最大の原因を除去することが重要である。非常に多くの歯周炎の症例において、治療における重要性として、適切なプラークコントロールが占める比重が高いことは間違いない。

実際のところ、多くの症例において、プラークコントロールを基本とした治療によって、十分に予知性が期待される。

しかしながら、治療方法というものは、一種類にとどまらずに多くの選択肢がある方が望ましいと考えられる。このことは、多くの他の病気の治療の場合と同様のことであると思われる。

歯周炎の治療法として、付加的な治療としては、MMPsの活性のコントロール(抑制)、炎症性サイトカインのコントロール(抑制)、リコンビナント増殖因子の利用(添加)、その他のタンパク質分子のコントロー



健康な歯周組織における正常な代謝

歯周炎が進行してMMPsの産生が過剰になると結合組織の破壊が進むと考えられる

図2 MMPsとTIMPsのバランス

ル(制御)といったものをはじめとして様々な方法の開発が期待されている。

おわりに

上記のものは、一例である。

はじめに述べたような、ヒト歯周炎の発症と進行を理解し(基礎医学的研究)、それを予防法や治療法につなげる(臨床応用研究)を目指したものに関して、発展が期待されている。

これからも、安全で良好な結果が得られる方法の開発が、期待されている。

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Page RC, Kornman KS: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000, 14: 9-11, 1997.
- 2) Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H: Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodont Res*, 34: 425-430, 1999.
- 3) 北村正博, 古市保志, 藤井健男, 川浪雅光, 國松和司, 島内英俊, 山田 了, 小方頼昌, 和泉雄一, 伊藤公一, 中川種昭, 新井 高, 山崎和久, 吉江弘正, 野口俊英, 渋谷俊昭, 高柴正悟, 栗原英見, 永田俊彦, 横田 誠, 前田勝正, 廣藤卓雄, 坂上竜資, 原 宜興, 野口和行, 小笠原健文, 村上伸也: 歯周炎罹患歯に対する FGF-2 投与の長期的効果および安全性の検討. *日歯周誌*, 54: 86-90, 2016.
- 4) 永井 裕: コラーゲン研究のあゆみ, 永井 裕, 藤本大三郎, コラーゲン代謝と疾患, 講談社, 東京, 1982, 6-8.
- 5) Fullmer HM, Gibson W: Collagenolytic activity in gingivae of man. *Nature*, 209: 728-729, 1966.
- 6) Lazarus GS, Brown RS, Daniels JD, Fullmer HM: Human granulocyte collagenase. *Science*, 159: 1483-1484, 1968.
- 7) Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function, and Biochemistry. *Circ Res*, 92: 827-839, 2003.
- 8) 田中啓友, 和田正汎: コラーゲンはどんな物質か, 和田正汎, 長谷川忠男, コラーゲンとゼラチンの科学, 建帛社, 東京, 2011, 3-14.
- 9) Kinane DF: Regulator of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol* 2000, 24: 215-225, 2000.
- 10) Woessner JF Jr: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*, 5: 2145-2154, 1991.
- 11) Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 4: 197-250, 1993.
- 12) Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, Hewitt C, Moynihan L, Roberts E, Woods CG, Markham A, Wong M, Widmer R, Ghaffar KA, Pemberton M, Hussein IR, Temtamy SA, Davies R, Read AP, Sloan P, Dixon MJ, Thakker NS: Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet*, 23: 421-424, 1999.