

口腔疾患の病理生物学的背景

福島 祥 紘

明倫短期大学歯科衛生士学科

Patho-Biological Backgrounds for Oral Diseases

Masahiro Fukushima

Department of Dental Hygiene and Welfare, Meirin College

要旨

歯や口腔の数々の病気の病理生物学的な背景について、すべての臓器にも通じる一般的な問題と口腔固有の問題のいくつかに焦点をあてて述べた。前者は、細胞の増殖性の特徴と分化成熟することの意味を中心に、後者は唾液腺開口部のない粘膜の病理的意味と、全身免疫システムの門番としての口腔の果たす役割に触れた。更に臓器移植の際の最大の問題である HLA (組織適合抗原) について、わずかながらつけ加えた。

キーワード：細胞増殖，細胞分化，唾液腺，HLA
Key words：Cell proliferation, Cytodifferentiation, Salivary glands, Human leukocyte antigen

1. はじめに

口腔には、むし歯から口腔癌に至るまで数えきれない病気が存在する。そして、それは全身にみられる病気と全く同じような生物学的な背景を持っている。

今回の公開講座で紹介されるいくつかの歯の病気が臨床の立場から述べられる前に、その病気の生まれる「場」の特異性や非特異性を含めた基礎医学的背景を説明してみたい。しかし、公開講座の時間的制約から、問題をいくつか絞って、聴衆の方々の興味をかきたてることを主軸にしたことをお許し頂きたいと考えている。

2. 生物は細胞である。

すべての生物は、ウィルスのようなものを除いて、細胞と細胞からつくられた物質から成り立っている。従って、生物の病気は殆んどが細胞の病気とも言えるのである。

その中で、例えば、単細胞であるバクテリアと、多細胞の集合体のヒトとは、同じ核と細胞質を有する細胞であるにも拘らず、いくつか重要な点で異なっている。

その1つは、細胞の増殖態度である。

バクテリアの場合、例として、大腸菌(腸の中に常に存在している常在菌の一種)では、増殖に適した環境でありさえすれば、どんどん無制限にふえてゆく。大腸菌一匹は一日たつとどの位にふえると思われるだろうか? それは理想的環境では5,000,000,000,000,000,000,000匹になる。びっくりする数字で、日本語では何と呼んでよいのかわからない位である。重量で考えると何と10,000トンの大腸菌が生じてしまうのである。

それに対して、ヒトの細胞はどうだろうか。それが、どんなに細胞にとって好ましい条件にしても、決して増え続けることはなくて、ある一定の数まで増殖するとストップしてしまうのである。

何故、これ程までに違ってくるのであろう。不思議としか言えないおもしろさが湧くのではなかろうか。その違いの1つが、最近になって急速にわかってきた数々の細胞増殖因子と増殖抑制因子なのである。ヒトのような多細胞動物では、色々な細胞がつくり出す増殖因子と抑制因子が他の細胞や自分の細胞に働いて、まこと精妙な増殖をコントロールする世界が生まれてくるのだ。実は、ヒトでもほぼ無制限に増殖することがある。それが、癌である。この病気にかかると、増殖因子と抑制因子のおりなす精妙なコントロール・システムからはずれてしまうのだ。

もう一つの違いは、細胞が新しく生まれてから成熟するかどうかという差である。これを専門用語では分化 differentiation と言う。

実は、バクテリアはどんなに増えても、どの細胞も同じ遺伝子(同じクローン。ヒトでいえば一卵性双生児のようなもの)であって、時間と共に成熟してゆくということがないのである。

ところが、ヒトでは違う。ヒトは約60兆個の細胞からできていると言われている(私は数えたことがない!けれども)が、もとはと言えば卵子(卵細胞)1ヶである。これが分裂をくりかえすにつれて、神経は

神経細胞だけ、心臓は心筋(横紋筋)細胞だけの機能をもって、互いに互換性のない特殊な細胞へと分化してしまう。これが組織とか臓器とか言われるものである。

そして、これらの細胞群は機能が違うだけではなく、死滅する時間も違う。だから、死亡したと判定された後でも、髪の毛やひげがのびることもありうるのである。ちなみにヒトの死は、脳や心臓、肺の機能停止の時と約束されているのだが、すべての細胞は未だ死んでいるわけではない。ひげの毛根の細胞は死んでいないからである。このことが、脳死問題のようにヒトが死ぬ瞬間はどこなのかという深刻な問題を産み出すことになるのだ。

ところが、これ程機能の違う神経細胞も心筋細胞もひげの細胞も、同じ個体であれば、全く同じ遺伝子配列をもっている。つまり、ひげの細胞も脳の細胞も遺伝子は全く同じなのである。卵子から脳の細胞へと分化成熟する時に、実は、他の細胞への分化の道のスイッチが切られているだけなのだ。

だから、皮膚の細胞の核(遺伝子が入っている)をとりだして、卵子の核ととりかえても同じ個体が理論的には出来る筈である。皮膚の細胞の核内の遺伝子には、すべての細胞の遺伝情報が入っているからである。これが、今、世の中を騒がしているクローン人間(コピー人間)ということになる。

ここで、写真1~4までの説明を加えておこう。(写真1)は顎骨に好発する放線菌症の原因である放線菌の菌塊である。周囲に無数の白血球でとり囲まれているこの菌はすべて同じ形をしている。(写真2)はヒト新生児の顎骨の写真である。口腔粘膜の深部に乳歯と永久歯(小さい方)の原基がみえる。すべて異なる機能を持つ細胞は、異なる形の細胞であることがわかる。

(写真3)は、ラットの胎生期の写真である。

ラットは受精後約21日で出生するが、胎生14日からわずか1週間に何十倍の大きさになっている。つまりラット胎児の細胞は時間単位で猛烈に分裂をくりかえすが、そのスピードは徐々に衰え生後2ヶ月ではもうプラトーに達してしまうのである。(写真4)は、胎生17日のラット顎下腺の細胞である。これは、トリチウムという放射線同位元素をラベルしたチミジン(遺伝子の塩基として、増殖中の核の中にとりこまれる)を注射してあるが、未熟な唾液腺の核に多数とりこまれているのがわかるだろうか。つまり殆んど細胞が分裂準備に入っていることを示している。ところで、生後2ヶ月もすると、この核のラベルは零に近くなるのである。つまり、あっという間に増殖にストップがかかるのである。バクテリアと比較すると何という差であろう。

3. 口腔という臓器の特徴は

さて、口腔というスペースにも色々な細胞がある。

口腔粘膜の細胞、唾液をつくる細胞、歯をつくる細胞、骨をつくる細胞、線維をつくる細胞、血管や神経それに脂肪…と、沢山の専門に別れた細胞のオンパレードである。そして、これらの細胞の増殖時期の微妙な差が口腔全体の形を決定し、成熟させてゆくのである。

ところで、この口腔には様々の特殊性があるけれども、その一つに、ヒトの口腔では、食物の通路と空気の通路が交叉していることが挙げられる(写真5)。その為、食物のみこむ時は呼吸できないし、呼吸している時は呑みこむことは不可能なのである。ヤギのような動物では、食べながら呼吸も可能であるから、ヒトの特徴といえようか。

この特徴が、例えばまちがって食物が呼吸路の方に入ってしまうと、窒息や誤嚥性肺炎の原因をひきおこすのである。

更に、口腔というスペースは常に唾液でぬれているのが普通であって、このウェットな状態の中で口腔常在菌と共存していることが健康なのである。

この「ぬれ」の多くは唾液腺から産出される唾液と歯の周囲からしみだしてくる液などによる。ところが、口腔の中ではぬれ易い部分と乾燥しがちな部分がある。(写真6)は、口蓋粘膜に開口する口蓋腺の分布を示している。個人差はあるけれども、大体、口蓋粘膜、の正中部や、小白歯より前方の口蓋粘膜それに歯肉には全く腺の開口がないことがわかる。その他にも、口唇粘膜のうち唇紅と呼ばれる口紅をぬる部分や、頬粘膜の咬合線上のある部分には矢張り、腺の開口がない。従って、これらの部分はともすれば乾燥しがちになるのだが、おもしろいことに、多くの粘膜疾患の好発部位なのである。

(写真7)は、Am. J. Surg. (1967)という雑誌に掲載された口腔癌の好発部位を1点1症例で示したものである。おもしろい事に、唾液腺の開口部の多いところと一致しているように見える。これは、一見矛盾しているようだが、そうではない。実は、唾液を産生する腺組織の機能は加齢と共に衰える。幼児が口を開くと、時として、口の中より唾液が放物線を描くように外へとびだすのが見られるが、母親なら御存じの方も多いただろう。ところが、老齢になると頬粘膜など触ってみると、サラサラとして全くぬれていない方がいる。お茶漬けにしないと飲みこみにくいという方も同じ、腺組織の萎縮が進行して口腔が乾燥状態になっているのである。

口腔癌は加齢と共に増加するのが普通である。つまり、加齢とともに腺組織が萎縮して、開口部は唾液分泌を行わない部分と化して、食事の発癌物質などのターゲットとむしろなってしまうのだらうと考えられる。

これに関連して、口腔癌が極めて多いインドへゆくと、おもしろい風習が沢山見られる。(写真8)は少々

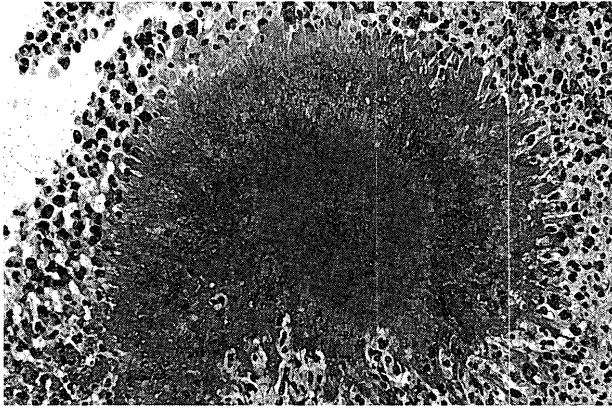


図1. 放線菌

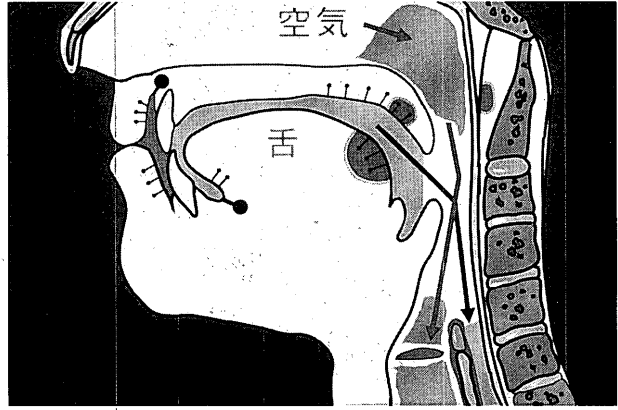


図5. ヒトの食物路と呼吸路

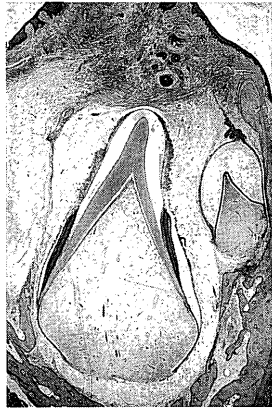


図2. ヒト歯の原基

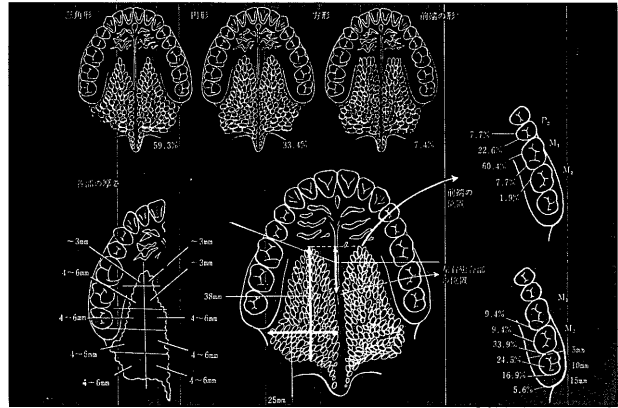


図6. ヒト口蓋腺のない部分 (上條雍彦: 口腔解剖学より)

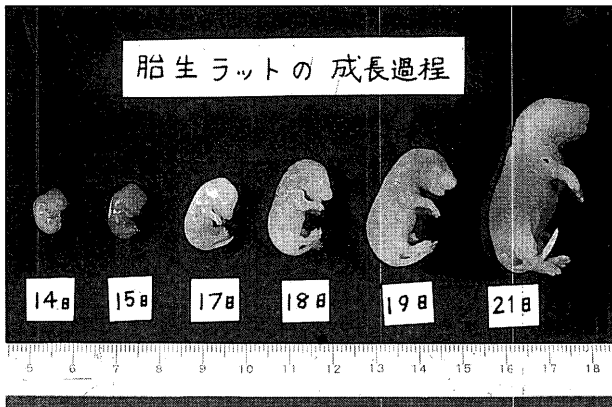


図3. ラット胎児の発育過程

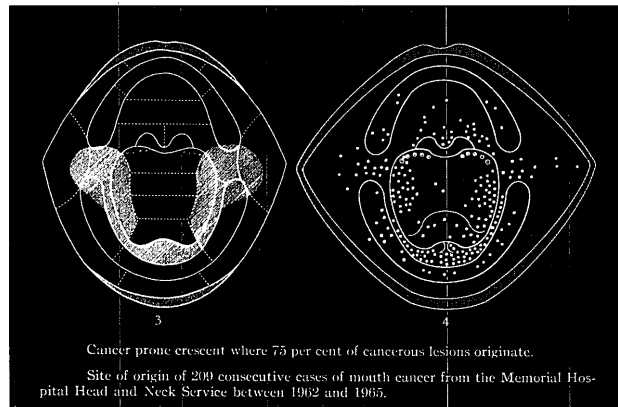


図7. 口腔癌の好発部位 (Am. J. Surg. 4: 510, 1967より)

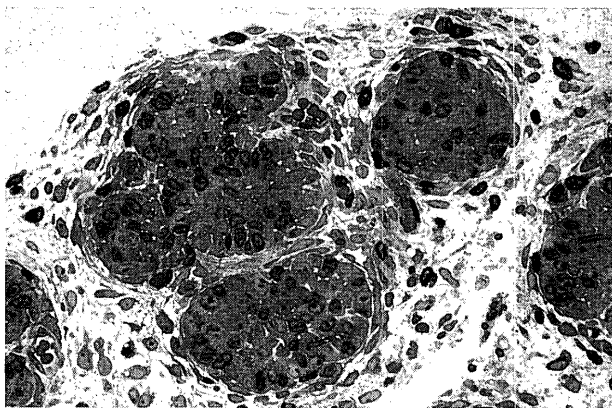


図4. 胎児唾液腺の増殖性

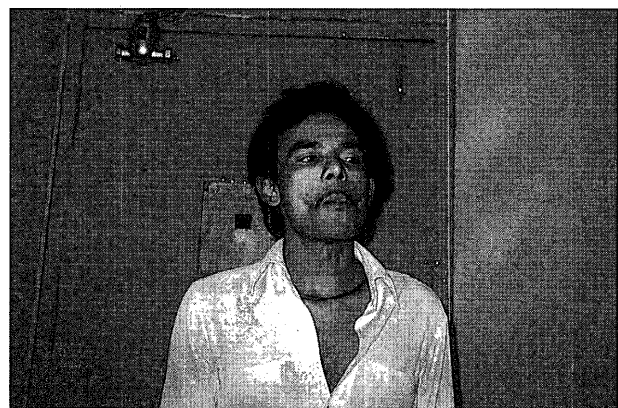


図8. リバース・スモーキング

わかりづらいが、口の中に火のついた方を入れてタバコをふかしているところである。これは、reverse smoking と呼ばれ、インドの婦人に多い習慣である。この写真は、インドの研究室で実際に現地の方にモデルをつとめていただいたのだが、これは一本のタバコを長くすっていらられるそうで、女性の経済観念と関係しているのかと思うと少々哀しさを覚えるのだが、こういう風習を持つ方々の口腔癌の頻度は高いのである。この他にも陶製のパイプをふかす人には、口唇癌が多いが、いずれも粘膜の乾燥その他の傷害と関係していることは確かなのである。

4. 口腔は全身免疫システムの門番

口腔は上部消化組織であるが、口腔の一番後方を輪のように囲むリンパ組織がみられる(写真5)。口蓋扁桃、舌扁桃それに咽頭扁桃である。ここは、リンパ球という細胞が集団で存在しているのだが、この細胞が実はすべての免疫反応の主役を荷っているのは、よく知られていることであろう。

この免疫システムというのは、まことによく出来ていると感嘆してしまう美事な機構で、多くの多細胞生物がきわめて増殖しやすいバクテリアなどの単細胞生物の侵入を防御しながら生き抜いてゆけるメカニズムをうまく説明してくれるのである。

但し、免疫システムについて説明するには時間が不十分でまたの機会にゆずりたいと思う。ここでは、口腔を通して侵入する多くの抗原物質(勿論バクテリアなど含めて)で一番最初に遭遇するリンパ球の集団が、門番のように口腔の後部にいて目を光らせているのだということを知っていて頂きたいと思う。

5. HLA という言葉は覚えて下さい。

ヒトは、一卵性双生児を除いて全く同じ遺伝子配列をもつことは、殆んどありえません。それでは、どうやって他のヒトや動物の細胞と見分けるのだろうか。

実は、これが免疫学の一番最初の重要課題でもある。自分の身体の中に入ってくる他の細胞などの異物を排除することが、免疫そのものである以上、どうやって異物と判定するのが重要であるのは誰でも考えられることだろう。

ここで、HLA (Human Leukocyte Antigen) という言葉が必要になってくる。これは、そのまま訳すと、

ヒト白血球抗原となるが、これは赤血球抗原による血液型 (ABO, Rh) に対抗するように、白血球型という発想で名前がつけられたものである。しかし、このHLA、白血球だけでなくすべての細胞に存在し、更にヒトだけでなく多くの高等動物にみられる組織適合抗原 (MHC) と同じものであることがわかってきた。

現在では、臓器移植の際に、HLA が同じか近似しているかが移植のドナー(供与者)を決定する際の根拠になっている。昨年臓器移植法が国会を通った日本でも、HLAという言葉は一般の方にも馴染みのある言葉にならなくてはならないだろう。

ここでは、常識的な知識を述べるにとどめたい。即ち、HLAは、すべての細胞に存在するクラス I (HLA-A, B, C) と、白血球やマクロファージに存在するクラス II (HLA-DP, DO, DR) があって、これらの種類を組みあわせると 50 兆通りの組み合わせがあることになり、地球上の人口が 50 億人とすると、全く同じ HLA をさがすのが如何に大変かわかるのではないだろうか。(写真9)

6. おわりに

本日申し上げたこの分野は、近年になって急速に発展したものであって、必ずしも理解しやすいものではない。従って、できるだけ易しく、できるだけ口腔や歯の病気との関連で述べたつもりであるが、その意図が達成されたかどうか心もとない。しかし、少しでも聴衆の方々の理解の援けとなったとしたら、これ以上の喜びはない。感謝。

血液型： 赤血球の抗原 (ABO、Rh)
HLA： ヒト白血球抗原 (MHC、H2)

第6染色体上の遺伝子座により、

クラス I (すべての細胞)	HLA-A (2 4 種類)
	-B (5 2 種類)
	-C (1 1 種類)
クラス II (リンパ・マクロファージ)	HLA-DP (6 種類)
	-DQ (9 種類)
	-DR (2 0 種類)

夫々2つの対立遺伝子の抗原 → 50兆通りの組み合わせ

図9. HLA