
歯の周囲組織の加齢変化

仙 波 伊知郎

Aging changes in tooth supporting tissues

Ichiro Semba

キーワード：加齢変化、老化、歯の喪失、歯周組織、動脈硬化

はじめに

今回のコロキウム主題の1つである「歯の喪失」は単純な疾患に思えるが、実際には多様な背景因子があり、さらに歯の喪失の自然史をイメージする際には、関連する加齢変化の病因論をより明確に認識しておく必要がある。

ヒトの歯の喪失に関連すると考えられる歯周組織や顎骨などの加齢変化に関する系統的な知見の集積は十分ではない現状であるが、今後大きく進展する可能性も高くない。最も大きな要因は対象が実験出来ないヒトであり、また、顎顔面領域は個人の象徴であり、倫理的観点から形態学的解析が困難なためである¹⁾。今後、非侵襲的解析法の分解能が飛躍的に高くない限り、直接的な解決の見込みは少ない。

「加齢変化」と「老化」は通常ほとんど同じ意

味合いで用いられるが、本来、「加齢変化」は時間経過とともに生じる生体の変化を指し、出生後から成長発育期も含んでいる。「老化」は主に成熟期以降に生じる加齢変化のうち、退行性変化を指している。退行性変化は病的状態であり、老化と疾病は現象や形質発現は重複するが、概念としては分けて考えるべきである。また、遺伝子の発現調節機構の破綻を通じて生じる加齢変化は老化や疾病の内因として位置づけられる。

なお、歯の喪失に関連する加齢変化には、歯そのものの変化と歯の周囲組織の変化があるが、限られた誌面であり歯の加齢変化の詳細には触れない。

老化のメカニズム

老化機構の一般論は、分子生物学の進展と共に様々な知見が集積され、大きく進展している²⁻⁴⁾。老化は加齢（時間経過）とともに生じる種々の生体機能のエラーの蓄積により生じると考えられ、次世代を作り出す生殖細胞以外の体細胞、すなわち1世代だけを生き延びる個体に生じる現象である。物質代謝の恒常性⁵⁾（動的平衡⁶⁾の破綻が時間経過と共に蓄積し、分子、細胞、組織、臓器・器官、そして個体レベルでの老化現象として認められる。

【著者連絡先】

〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
鹿児島大学大学院歯学総合研究科口腔病理解析学分野
仙波伊知郎
TEL：099-275-6142 FAX：099-275-6148
E-mail：semba@dent.kagoshima-u.ac.jp
受理日：2012年8月1日

蝕の発症要因に変化が生じ、疾病が生じ易くなる、すなわち副因となることは否めない。

下歯槽動脈の加齢変化

下顎の歯の周囲組織を栄養している動脈は下顎管内を走行する下歯槽動脈とその分枝である(図1)。この下歯槽動脈の加齢変化と歯の喪失の関係を、多数例の標本によって擬似的に加齢変化として捉え、経時的な変化を調べ、また、歯の有無との関係を調べた(図2、3)¹⁵⁾。

全身の動脈の加齢変化には部位差や臓器特異性が認められる。冠状動脈や腎動脈、および脳底部の動脈には、粥状硬化症が生じることが知られているが^{16、17)}、その他の臓器動脈では、必ずしも粥状硬化症が生じる訳では無く、び慢性内膜肥厚という加齢変化であることが一般的である。口腔領域の舌深動脈¹⁸⁾や下歯槽動脈でもび慢性内膜肥厚が見られる(図2)。

このび慢性内膜肥厚は、生後間もなくから生じ、舌深動脈では intimal cushion と呼ばれる局所的な内膜肥厚が生後6か月時から認められた¹⁸⁾。生後間もなくから生涯に亘って認められ、まさしく動脈壁の加齢変化といえ、この変化は加齢とともに蓄積的に増加する。この蓄積性が動脈壁の機能形態の破綻、すなわち老化をもたらし、さらに動脈の機能低下は支配領域にも、エネルギー代謝の恒常性の破綻や平衡状態の偏移をもたらす可能性がある。

舌深動脈と下歯槽動脈では、その相対的内腔径は60歳代になるとそれまでの平衡が破綻し、内腔

狭窄が生じる(図3C)。これは内膜の蓄積的(指数関数的)肥厚と中膜平滑筋による中膜のリモデリング^{19、20)}のバランスの破綻により生じると考えられる(図3B)。恒常的に細胞のみが早い速度で入れ替わる上皮組織とは異なり、間葉組織では細胞の新陳代謝とともに間質の代謝が必要であるが、間質結合組織は本来、支持組織としての機能があるため、代謝速度は一般に遅い。唯一、カルシウム代謝を担っている骨組織には、組織代謝、すなわち骨リモデリングが速やかに生じるが、そのために特殊な破骨細胞が用意されている。

動脈の中膜は平滑筋細胞で出来ているが、支持機能が必要な中小の臓器動脈では、平滑筋細胞の一部は膠原線維や弾性線維を産生できるように形質転換をしている。また、内膜にもこの様な形質転換した中膜平滑筋細胞由来の細胞が遊走し、出生直後には存在しなかった内皮細胞直下に膠原線維や弾性線維形成を伴う結合組織を形成し内膜となるが、これがび慢性内膜肥厚として加齢変化と認識できる。

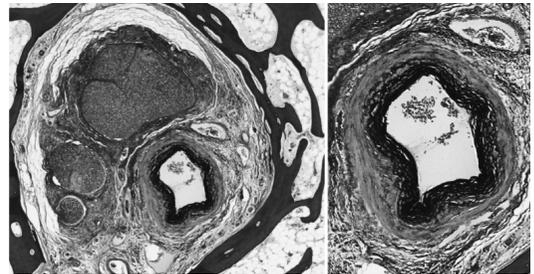


図1 下顎管内の下歯槽動脈神経束(85歳、男性、EVG染色)
A:下顎管(x5)、B:下歯槽動脈(x10)

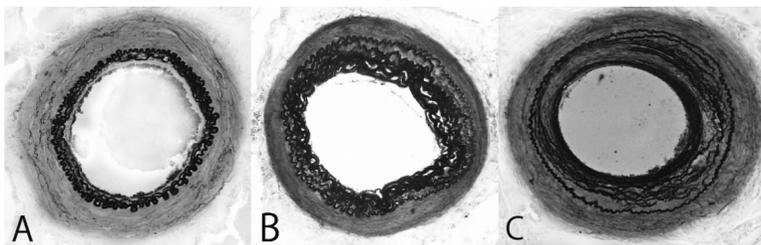


図2 下歯槽動脈の加齢変化(EVG染色、x10)
A:26歳、男性、B:58歳、男性、C:82歳、男性。

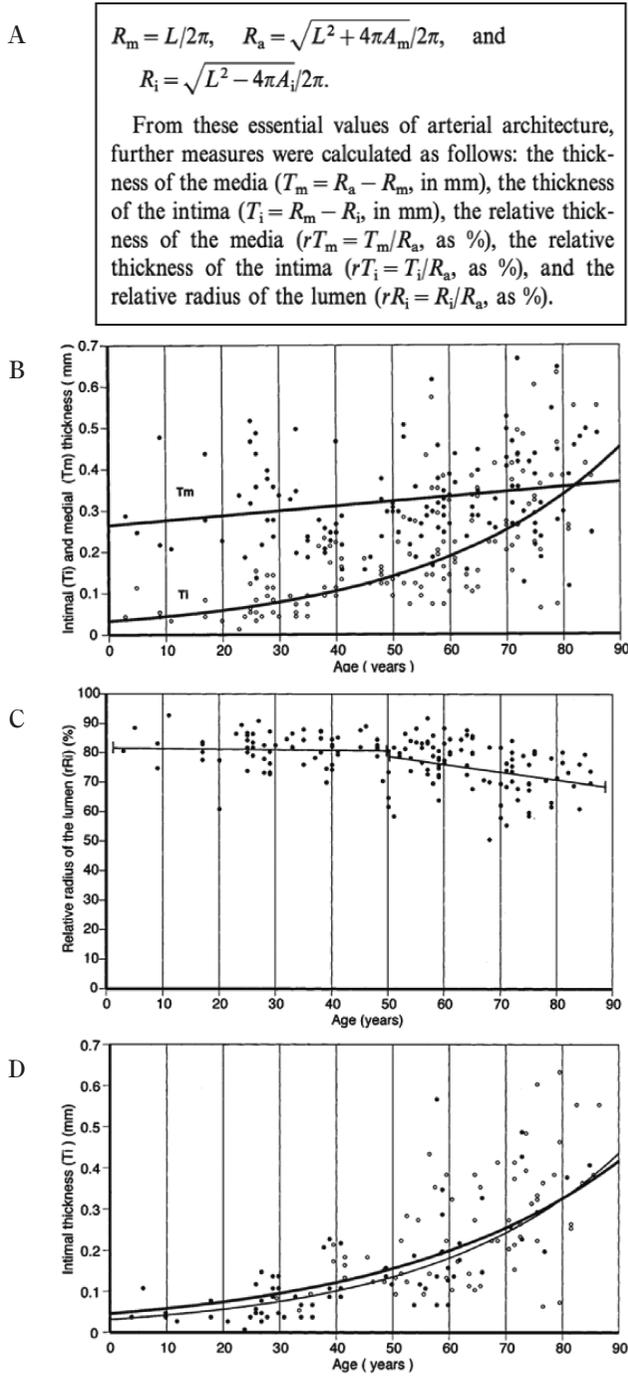


図3 下歯槽動脈の組織形態計測¹⁵⁾

A : 標準化した動脈壁の形態要素：内弾性板周長 (L)、内膜面積 (Ai)、および中膜面積 (Am) の実測値から個体差と標本間差異を平準化するための標準化モデル。B : 下歯槽動脈の中膜厚 (Tm、●) と内膜厚 (Ti、○) の加齢変化。C : 下歯槽動脈の相対的内腔径 (rRi) の加齢変化。D : 下歯槽動脈の内膜厚 (Ti) の加齢変化、有歯顎 (●、太線) と無歯顎 (○、細線) の内膜厚 (Ti)。

問題はこのような動脈壁のリモデリング（組織構築の恒常性）が、動脈の機能としての血液供給に影響するようになるか、否かである。実際に、加齢とともに内膜の肥厚と中膜のリモデリングの平衡が破綻し、内腔の狭窄が生じるので、支配領域の血液供給にも影響すると考えられる。しかし、支配領域の組織、下歯槽動脈であれば歯や歯を植立している歯槽突起（歯槽骨）、および歯周組織への血液供給が、実際にどの程度減少しているかは不明である。

結果として下歯槽動脈の内腔狭窄は歯の喪失に繋がるのか、これも実際は不明であるが、歯のある個体と歯の無い個体間では、下歯槽動脈の相対的内腔径や内膜の肥厚に差異は認められなかった（図3D）。一方、歯の喪失は支配動脈である下歯槽動脈のリモデリングに影響を与えているかも知れない、また、加齢変化としては、内腔狭窄が生じて歯の喪失に至る程の歯周組織の変化が見られない様に、歯の周囲組織の恒常性の範囲内では直接的な関係は無いのかも知れない。さらに、支配動脈の本管の変化ではなく、分枝やさらに細かい細動脈の変化がより直接的に関係しているのかも知れないが、ヒトでの詳細はなお不明である。

加齢変化と歯の喪失

歯そのものの加齢変化は、主に歯の硬組織と歯髄組織の石灰変性として見られ、これらの変化は歯の硬組織の物性を脆弱にし、咬合力による歯折の原因となる。咬耗に対応する修復象牙質やセメント質の添加的という加齢変化が、古代の人類では咬耗による歯冠形態の変化に伴う咬合力の変化とバランスを保っていたが、咬耗が生じない現代の人類における食生態は、咬耗のない歯冠形態と、歯質に生じる加齢変化としての石灰変性による脆弱化との間にアンバランスを生じさせ、咬頭嵌合位での咬合力による歯折、そして歯の喪失の原因になると考えられる。さらに現代の不十分な歯科治療による補綴物も大きな要因になる事は否めない。

歯の喪失は歯の周囲組織の加齢変化が主因と

なって生じるものでは無いと考えられ、老化の指標として云われる目や耳の機能低下、あるいは歯そのものの物性の変化や咬合の変化による歯折による歯の喪失の様に、直截な関係性があるとはいえない。加齢変化、すなわち恒常性の破綻の経時的な蓄積は、歯と歯の周囲組織にも生じているが、歯の周囲組織のリモデリングの平衡の破綻によって歯の喪失に直接結びつく程の支持力の低下が生じる訳では無い。加齢変化で生じる破綻を上回るイベントとしての疾病（う蝕、歯周炎、不正咬合）が歯の喪失の直接的な病因であり、加齢変化は病因論的には疾病を生じ易くする内因であり、副因として位置づけられるべきであろう。

加齢変化は遺伝子（ゲノム）に規定される内因として生じる変化であるが、一方、遺伝子発現調節の多くは環境因子の作用によって生じ、固定的なものではなく、外因である環境因子との相互作用が疾病の発症と進展に大きく影響するのと同様に、老化も環境因子の調節によって変化可能であるといえる。歯の喪失は疾病であるからこそ、加齢変化を内因として捉える視点が重要であり、さらに歯の喪失の予防には内因と外因、さらに多因子の相互関係の認識と各々の病因への対応が、改めて重要であるといえる。

文 献

- 1) 浦郷篤史：口腔諸組織の加齢変化，クインテッセンス出版，東京，1991.
- 2) Kirkwood TB：Evolution of ageing. *Nature*, 270：301-4, 1977.
- 3) Kirkwood TB and Austad SN: Why do we age? *Nature*, 408：233-8, 2000.
- 4) トム・カークウッド：生命の持ち時間はきまっているのか：三交社，東京，2002.
- 5) ウォルター・キャノン（館郷，館澄江訳）：からだの知恵，講談社学術文庫，1981. (Cannon W. B.: *Wisdom of the body*, 1932.)
- 6) 福岡伸一：生物と無生物のあいだ，講談社，東京，2007.
- 7) OMIM #277700 Werner syndrome
- 8) Lee CK, et al.: Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*, 285：1390-9, 1999.

- 9) Rodgers JT, et al. : Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature*, 434 : 113-8, 2005.
- 10) 福島孝治、他 : 抗老化・寿命延長におけるカロリー制限の役割, *生物機能開発研究所紀要* 10 : 37-46, 2010.
- 11) 日本抗加齢医学会, <http://www.anti-aging.gr.jp>
- 12) Rossi, DJ, et al. : Stems Cells and the Pathways to Aging and Cancer *Cell* 132:681-96, 2008.
- 13) 8020推進財団, <http://www.8020zaidan.or.jp/index.html>
- 14) 李載仁 : 下顎の老化に関する病理組織学的研究, *九州歯会誌*, 32 : 564-589, 1979.
- 15) Semba I, et al. : Histomorphometrical analysis of age changes in the human inferior alveolar artery. *Arch Oral Biol*, 46 : 13-21, 2001.
- 16) 上島弘嗣 : わが国の動脈硬化性疾患の特徴と予防対策の視点, *医学のあゆみ*, 221 : 1033-7, 2007.
- 17) Stary HC, et al. : A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92 : 1355-1374, 1995.
- 18) Semba I, et al. : A histometrical analysis of age changes in the human lingual artery. *Arch Oral Biol*, 34 : 483-9, 1989.
- 19) Shindo T, et al. : Krüppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling. *Nat Med*, 8 : 856-63, 2002.
- 20) Imura A, et al. : alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*, 316 : 1615-8, 2007.

Aging changes in tooth supporting tissues

Ichiro Semba

(Division of Oral Pathology, Graduate school of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University)

Key Words : aging, senescence, tooth loss, periodontal tissue, arteriosclerosis

‘Senescence’ changes and ‘aging’ changes are confused in generally. Although both changes are overlap in parts, aging changes include any life events that occurred according with time after the birth, whereas senescence changes are indicated as degenerative changes at the late and the elder period of the life. Furthermore, the degenerative changes in senescence are should be separate from that of diseases. Therefore, aging changes are appreciated as internal causes of diseases and senescence changes in view points of etiology. It should be carefully understood this etiological concept in consideration about the cause of tooth-loss, that is one of main focused issue in 11th FIHS colloquium held in Tokyo, 2012.

Tooth-loss is misinterpreted as one of hallmarks of senescence in human beings as that in eyes and ears. Aging changes in each tooth are increase of calcification and loss of dental hard tissues by attrition rather than tooth-loss. Tooth-loss is one of diseases and pathological condition rather than aging change. Therefore, etiology of tooth-loss should be reconsidered and it might be occurred in terminal phase of periodontitis, den-

tal root caries and tooth-fracture by malocclusion. Ageing changes related with tooth-loss should be realized as inner and accessory causes the tooth-loss.

Estimation and/or analysis of actual aging changes in human is difficult generally, and especially in orofacial region. A large number of examinations on cadavers, however, might be allowed to estimate aging changes in human. There is a previous indication on tooth supporting periodontal tissues using large number of cadavers that the distance of alveolar bone ridge from cement-enamel junction is decreased along with age as a formula: $y = -0.06 \text{ Age (yrs)} - 0.46 \text{ mm}$ after 20 years. This indicates the distance is 0.6 mm as ten-years and 6 mm as hundred-years, therefore natural aging change of the alveolar bone loss might not be a direct cause of tooth-loss.

Aging changes in arteries are essential causes of senescence in general tissues and organs. Atherosclerosis is well known type of arteriosclerosis and it is one of essential cause for disorder in blood circulation such as infarctions that are also major cause of death in Japan. However, it is not generally occurred in any arteries but in coronal and basilar artery of heart and brain, respectively. More basic aging change in arteries seems to be diffuse intimal thickening rather than atherosclerosis.

The examination for aging changes in the wall of inferior alveolar artery using a large number of cadavers indicates that imbalance of tissue remodeling between the intima and the media of the artery, and the imbalance causes decrease of the relative inner diameter after fifth decades as an intrinsic senescence change. Although the decrease in the inner diameter suggests decrease of blood flow that might be cause of degenerative changes in dominated regional tissues including teeth and periodontal tissues, there is no direct evidence about decrease of the blood flow correlate with the senescence change of the arterial wall structures. Furthermore, there is no correlation of aging changes in the arterial wall architecture between edentulous jaws and dentate jaws in the examination.

Aging changes in the tooth supporting periodontal tissues might be an internal and accessory causes rather than direct one of tooth-loss. When we are looking for natural history of tooth-loss, we should reinforce to recognize the etiology of tooth-loss precisely and to interpret the relationship of aging and/or senescence changes and tooth-loss carefully.

Health Science and Health Care 12 (1) : 26 – 32, 2012