

## 「歯は老化するのか」



研究室紹介

荒木 勉\*

Aging of tooth

Key Words : aging, tooth, AGEs, glycation, fluorescence, dentinal collagen

### はじめに

私は阪大工学部（工学研究科）の応用物理学科で学部から博士課程まで過ごしたあと、米国ウイコンシン大学の分析化学教室でポスドクを経験し、徳島大学医学部解剖学教室で助手を8年務めた。その後、徳島大学の精密機械工学科助教授、機械工学科教授となり、1997年から現職についている。これまでさまざまな研究テーマと取り組んできたが、「三つ子の魂百まで」のたとえどおり、学部卒研テーマである「光計測」がすべてに共通している。生ものを扱うのが苦手で、中学時代の蛙の解剖など考えるだけでも鳥肌が立つラジオ作りの少年がそのまま大人になったわけだから、就職先が解剖学教室になろうとは思っても見なかった。しかし研究職につけるだけでも幸せであった時代、オファーがあれば喜んで拝受した。ポスである解剖学の山田正興教授（大阪帝国大学卒業）は従来の解剖学に飽きたらず、顕微分光を導入しようとして適材者を探していたとのことで、「こだわり」は大切だが「固執」は無用と割り切って決断したことが、現在に活かされている。測定対象が生体であるのはこのような経緯があったからである。

研究室の主要テーマはパルスレーザーを使った分子イメージングと精密生体計測であり、具体的には非線形ラマン顕微鏡の開発と応用、SHG顕微鏡に

よる細胞培養評価、テラヘルツ電磁波の発生と応用などであるが、それらについて私をはじめ、研究室のメンバーが多くの紹介記事を書いてきたので、本稿ではこれまでほとんど公表してこなかった歯に関するテーマを紹介したい。この研究をあまり表に出さなかったのは、サイエンスとしての位置づけに自信を持てなかったことと、応用性や貢献という点ではインパクトに乏しかったからであるが、長年取り組んでようやく展望が開けてきた。そこで皆様にお示しし、批評を仰ぐことにした。

### 研究のきっかけ

なぜ歯に興味を持ったのか。解剖学教室には古代中世から現代にわたっての人骨とともに歯も多量に保管されており、それらが利用できたこと、歯の分光計測はほとんど手がつけられていなかったこと、生体組織であるが、硬組織であるため腐敗せず、生ものが苦手なものにとっても拒絶感が無いことなど、さまざまな理由がある。

歯は図1に示すように、エナメル質、象牙質およびその内部の歯髄より構成されており、歯槽骨に歯



\* Tsutomu ARAKI

1949年7月生  
大阪大学大学院工学研究科 応用物理学  
専攻博士課程修了（1977年）  
現在、大阪大学大学院基礎工学研究科  
機能創生専攻 生体工学領域 教授 工  
学博士、医学博士 生体光計測  
TEL：06-6850-6215  
FAX：06-6850-6213  
E-mail：araki@me.es.osaka-u.ac.jp

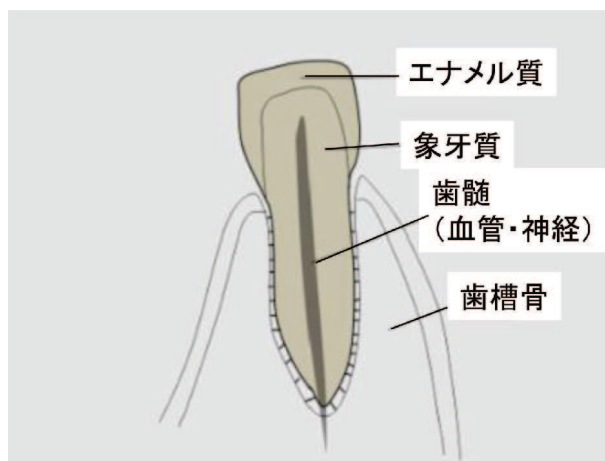


図1：歯の構造

根膜を介してぶら下がるように植立されている。歯冠部を形成するエナメル質の組成は96%がハイドロキシアパタイト (HOAP: 磷酸カルシウム) を主成分とする無機質であり、いわゆる「血の通っていない組織」となっている。したがって内在的な老化現象は起こらない。ただ酸に侵されやすいため、口内細菌の作用で作られる乳酸による脱灰の危険にさらされている。一方、象牙質の組成は、HOAPを主成分とする無機質が70%、有機質は20% (ほとんどはコラーゲン線維)、水が10%である。最も内部にある歯髄は、歯の知覚をつかさどる神経や栄養や酸素を送り届ける血管などから構成される。象牙質中に存在する細い管 (象牙細管) には血管からの浸出液が常に流れており、一見無機質に見える象牙質ではあるが、常に全身の影響を受けている「生きた組織」である。

歯の表面に水銀灯の365 nm 輝線を照射すると、図2のようにエナメル質が青白い自己蛍光を発する。歯を切片にして象牙質まで紫外線を当てると、象牙質に含まれるコラーゲンから強い自己蛍光が発せられ、その強度はエナメル質の数十倍もある。以下に述べる歯の蛍光とは、象牙質の自己蛍光をさす。

そこで年齢ごと歯の蛍光強度をプロットした。研究室には江戸時代や弥生時代の歯もあったので同時にプロットしてみた。これらをまとめたものが図3である。見てお分かりのように現代人では歳を重ねると蛍光強度が増加する。どうやら歯は加齢によって変化するらしい。その変化と蛍光特性には相関がありそうである。しかしなぜ古歯の蛍光が現代人よ

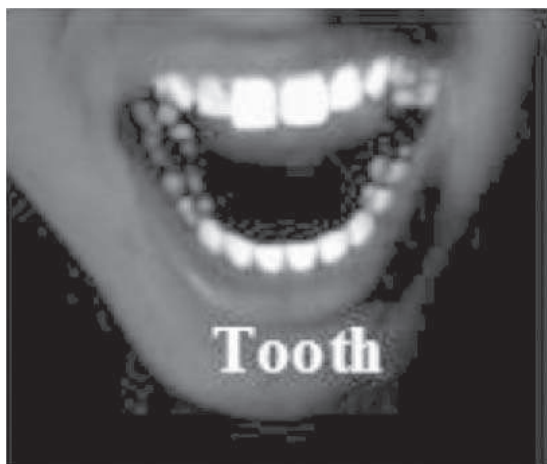


図2：エナメル質の蛍光

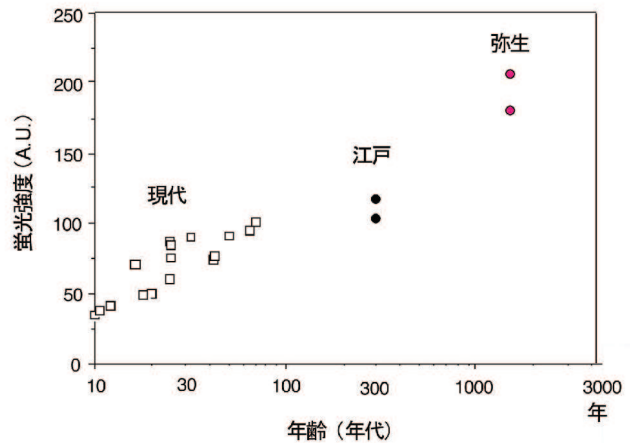


図3：象牙質の蛍光強度と年齢や年代との関係

り多いのか? 1000年以上たったら、もはや有機質は土にかえって無くなっているはずなのに、コリヤなんだ、というのが研究の出発点である。このような前書きをもとに、以下をお読みいただきたい。

### 老化とコラーゲン

還暦を過ぎた頃から、毛髪の後退だけでなく皮膚には張りが無くなり、顔つきが変わってきたことを否が応でも自覚する。「加齢によるコラーゲン減少」が原因とされ、防止のためのコラーゲンサプリメントがよく売れていると聞く。最近では「コラーゲン入りご飯」や「コラーゲン入りパン」までも現れた。広告には加齢とコラーゲンの関係が喧伝されているものの、実際に皮膚のコラーゲンを可視化した例はほとんど無い。我々の研究室では「コラーゲン」がブームになる前からフェムト秒レーザーによるコラーゲンの可視化に取り組み、各年代の皮膚の状態を調べている。そこで加齢によって皮膚のコラーゲン量がどのように変化しているのか、被験者を募り、頬を計測した例が図4である。皮膚表面から200 μm直下部位の測定画像 (600 μm × 600 μm) をつなぎ合わせて2.4 mm四方の領域として表示した。このなかで白っぽく映っているのが真皮のコラーゲン線維であり、黒く丸い箇所は毛穴である。日焼けしていない20代女性の頬と比較すると50代の頬のコラーゲンの密度は減少している。日焼けの影響に関しては、20代では自己修復作用が活発であり、コラーゲンに対する紫外線の影響はさほど見られなかったが、年齢とともに修復機能が低下し、高齢者ではコラーゲン密度に顕著な差が現れる。

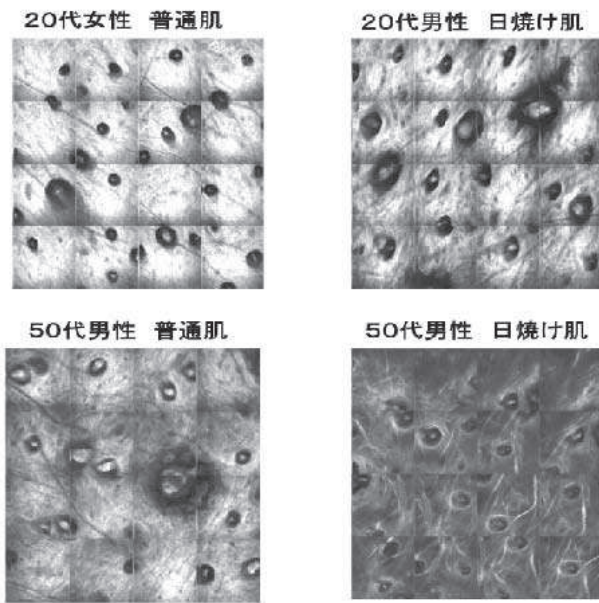


図4：ヒト頬真皮のコラーゲン画像  
表示領域は2.4 mm × 2.4 mm

しかし皮膚の張りがなくなってきたのはコラーゲンの減少だけが原因だろうか。さらなる要因がコラーゲンの機械的特性の変化である。これはコラーゲンのアミノ基末端がグルコース的作用によって架橋を作り重合するために生じる変化で、非酵素的な糖化反応によって起こる。糖化反応はメイラード反応とも呼ばれており、長期にわたり間断なく進行するため、加齢とともに皮膚の弾力が低下する。さらに血糖値が高くなると反応がもっとも促進するので、糖尿病患者の皮膚は健常者よりも弾力性が低下する。このようなメイラード反応によって生じる最終産物はAGEs (advanced glycation endproducts) と総称され、老化を指標化するための物質として注目されている。

### 歯と老化

前述のように、象牙質は「生きた組織」である。したがって象牙質コラーゲンも加齢によって糖化が進み、架橋が生じると仮定すると、当然機械的特性も変化する。しかし歯の研究ではHOAPの存在のため、加齢による機械的特性変化はないと理解されていた。同じ硬組織でも骨においては、骨密度が低下しないのに骨折しやすいなどの症状が現われる。これには骨のコラーゲン線維がメイラード反応を起こし弾力性が低下したことが原因であり、当然歯で

も起こりうるが、歯では機械的特性変化が表在化せず、老化の程度はわからない。また、機能の劣化にも直結しないため、これまで研究の対象としての関心は薄かった。しかし歯科医師の間では「年齢を重ねると歯は硬くなる」ということはある程度共通の認識になっている。それを客観的に光計測でとらえることができないだろうかというのが研究テーマである。

### 象牙質の蛍光寿命

歯が老化すると蛍光強度が増すことは先に示した。蛍光物質はコラーゲン自体と、そこに蓄積したAGEsであろうと考えた。2つの物質の蛍光スペクトルがわずかに異なるため、スペクトル波形から分離できそうであるが、測定強度やスペクトル波形は歯サンプルの表面状態と光源変動に左右されるため、隔靴搔痒のところがある。そこで我々が次に可視化手法として利用したのが、ナノ秒蛍光法を応用した観察である。ヒト第2切歯の歯軸方向の中央断面で計測した蛍光寿命の解析結果を図5に示す。取得した蛍光減衰波形  $I(t)$  を次式の2成分指数関数でフィッティングし、各成分の蛍光寿命 ( $\tau_1, \tau_2$ ) を求めた。

$$I(t) = A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2)$$

ここで、 $A_1, A_2$  は各成分の混合率を表す定数である。図5のマッピングに用いた指標は短寿命成分 ( $\tau_2$ ) の成分比  $A_2/(A_1+A_2)$  であり、見かけの蛍光寿命が短いほど大きな値をとる。ここで、短寿命成分はAGEs由来で、長寿命成分はコラーゲン由来であるととした。

全ての年代の歯において、歯冠側で短寿命成分比が大きくなっており、見かけの蛍光寿命は歯根側に比べて短かった。また、加齢に伴い全体的に見かけの蛍光寿命は短くなった。この蛍光寿命の部位依存および加齢変化は、時間経過とともに徐々に蓄積される短寿命の蛍光物質の存在を示唆している。象牙質は10～15年かけて形成され、その順序は、前述のようにまず歯冠部が完成して萌出し、その後に歯根部が完成する。すなわち、個々の歯でも発生初期からの時間経過は部位ごとに異なる。そのほか、温度分布も異なるし、象牙細管からの浸出量も部位によって異なるであろう。このような蛍光寿命を指標とした可視化は歯の生理を理解するうえでも有用と



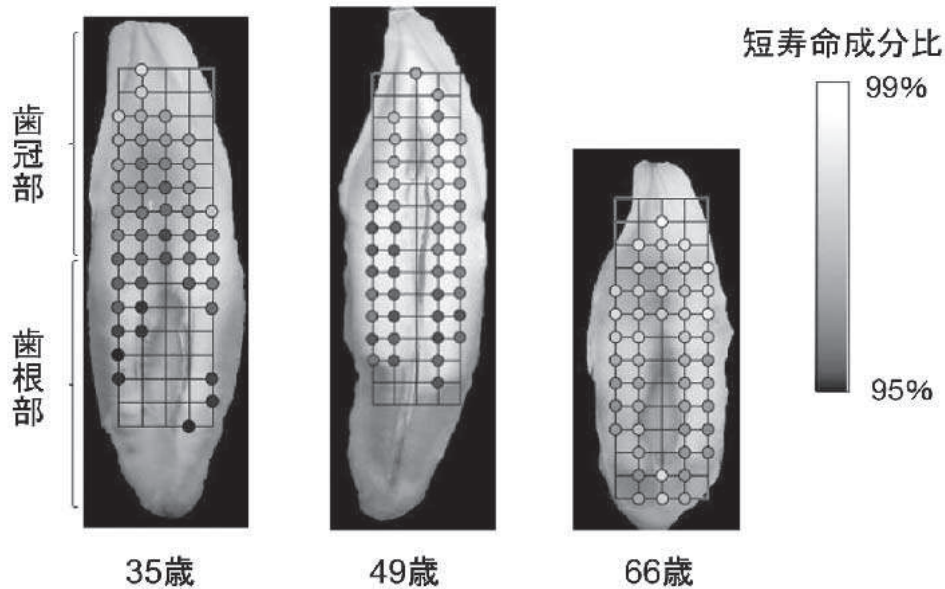


図5：短寿命蛍光成分比の可視化

考えられる。

次に、蓄積される短寿命の蛍光物質を同定するため、免疫染色法を用いて、AGEsの存在を確認する作業に着手した。前述のようにAGEsは総称であるため、それぞれの抗体が市販されている。その中でももっとも重要と思われる物質について調査した結果、加齢とともに象牙質に蓄積されることがわかった。現在、象牙質に蓄積されるAGEsの種類を同定する作業と並行して、電顕やレーザー顕微鏡による調査を行っている。

AGEsは架橋物質であるため、蓄積すれば象牙質の硬さが増すはずである。しかしはじめに述べたようにHOAPがあるため硬度を測定しても変化が現れない。そこでHOAPを取り除き象牙質コラーゲンだけの状態にして、押し込み試験機で力と変位の特性を計測してみると、確かに高齢者の象牙質は硬くなっていることがわかった。したがって冒頭に述べた「年齢を重ねると歯は硬くなる」という歯科医の認識が裏づけされた。

### おわりに

歯は水晶と同等の硬さのエナメル質で覆われているため、日常生活において歯の老化はなかなか理解できない。自覚症状はもっぱら歯周病という形で現

れるが、歯自体の老化ではない。しかし歯は生体組織である以上、全身の老化と同期して次第に老化すると考えるのが妥当であろう。最近ではカリエス（虫歯）とAGEsとの関連を示した論文もでてくるなど、AGEsに関する研究は急激な進展を見せている。

それにしても図3の江戸時代や古墳歯の強い蛍光は何に由来するのか。土に埋もれている間に何らかの物理化学的変化が象牙質に生じたのであろう。私に残された時間はあとわずかであるが、これまでの疑問をぜひ解明したい。もしうまく説明できれば、歯の生理に関する理解が深まるし、応用としても、その人の年齢とその人が生きた時代が歯から同定できることになる。「虎は死して皮を留め、人は死して歯を残す」ということか。

### 謝辞

多くの企業では部長になると自ら設計図を書いたり、半田ごてを握ることがなくなってしまうのと同様、私自身が試験管を振ることが次第になくなってきた。にもかかわらず研究が進むのは配属学生や先生方の協力のたまものである。その方々に紙面を借りてお礼申し上げる。なお研究室の活動に関してはHPをごらんいただきたい ([http://sml.me.es.osaka-u.ac.jp/araki\\_lab/](http://sml.me.es.osaka-u.ac.jp/araki_lab/))。