

□ 임상가를 위한 시리즈—7— □

# 치아우식에 있어서 세균이 생산하는 다당류의 역할

## —Role of Extracellular Polysaccharides in the Cariogenesis—

서울대학교 치과대학 생화학교실

정 태 영

치과영역에서 치아우식의 예방은 국소적으로 불소를 도포하여 많은 진전을 보았으며, 또한 음식물섭취의 습관을 변화시키어 국소적인 구강환경을 조절하려는 계속적인 노력을 하였음에도 불구하고 아직도 큰 성과를 얻지 못하고있다. 그 이유중의 하나가 모든 음식물의 탄수화물의 이용을 극적으로 제한하려는 분별없는 기도가었기 때문이다.

sucrose를 함유하는 음식물에서 sucrose를 제거하면 다른 모든 탄수화물을 제거하는 것보다 더욱 치아우식의 이환이 적다는 것을 알게 되었다. 고로 설탕대용물로 saccharin, cyclamate, sorbitol등을 사용하는 것은 이런 점에서 약간의 발전을 한 것이라 볼 수 있다. 그의 인산화설탕(phosphorylated sugar)을 사용하는 것도 있을 수 있으나, 이에 대한 실험결과가 드물고 이의 사용은 아직도 미숙한 점이 많은 것이다.

최근에는 dental plaque의 탄수화물구성성분인 dextran을 분해시키는 효소, dextranase,를 구강에 투여하여 dental plaque의 형성뿐 아니라 치아우식도 예방할 수 있다는 연구결과가 보고되어 있다.

### 타액의 효소분해:

타액 mucin은 glycoprotein의 복합체로 구성되어 있으며 타액의 특징적인 점착성성질을 나타낸다. 타액 glycoprotein은 long peptide chain을 주축으로하여 side chain으로 sialic acid와 N-acetyl hexosamine등의 탄수화물로 구성되어 있다.

타액을 직접 무균상태하에서 타액선으로부터 채취한다면 맑고 점착성이 있는 액체를 얻을 수 있지만 이 타액에 구강세균이 dental plaque나 음식잔사로서 첨가된다면 타액은 물리학적 변화가 일어날 것이다. 즉 맑은 타액은 혼탁하게 되어 칙집이 생기고 점착성이 감소하게 된다. 이런 상태하에서는 세균은 타액의 일부를 침전시키게 된다.

Leach와 Critchley(1966)는 혼합된 구강미생물은 타액 mucin을 형성하는 glycoprotein에서 탄수화물구성분을 분해시키는 일종의세균제의 효소인 glycosidic hydrolase를 산출한다고 보고하였으며 이 탄수화물의 유리는 타액의 물리적인 변화를 일으키게 되는 것이라고 볼 수 있다.

한편 Leach (1963), Middleton(1964) 등은 dental plaque는 glycoprotein sugar인 sialic acid와 fucose가 없음을 발견하였다. 그럼으로 이들 탄수화물은 타액 glycoprotein에 속하는 것이지 음식물이나 구강미생물에는 존재치 않는 것이다. 그의 glycoprotein은 음식물이나 구강미생물에 보통 존재하는 것이다.

### Plaque matrix의 구성:

Critchley et al (1967)의 관찰에 의하면 plaque가 음식물에 탄수화물이 함유되지 않았을 때 형성되면 정상 plaque와는 다르게 거의 polysaccharide가 형성되지 않고, 반면에 10% sucrose용액으로 구강을 행군 후 plaque를 제거하였을 경우에 plaque와 구강세균은 적절량의 탄수화물의 불용성 중합체(insoluble polymer)를 함유하는 것을 전자현미경으로 관찰하였다, 그럼으로 plaque체는 타액에서 유래되는 탄수화물은 미량 함유하고 음식물에서 유래되는 탄수화물이 대부분임을 추측할 수 있다.

Leach et al(1967) 등은 병병회석 alkali용액으로 plaque체를 추출하였을 때 단백질부분과 결합된 탄수화물은 대단히 적음을 실험적으로 증명하였다. 또한 Winkler et al (1958) 등은 plaque의 탄수화물은 소량의 fructose를 함유하는 glucose로 구성된 중합체를 발견하였는데 이들 탄수화물의 양은 plaque의 10%(dry weight)정도 함유되어 있음을 보고하였다.

plaque의 polysaccharide는 dextran과 levan으로 구성되어 있는데 dextran은 glucose의 중합체로서 X-1,6

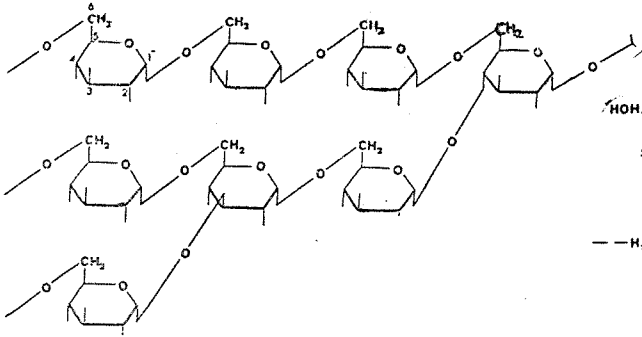


Fig.1. Chemical structure of a portion of the bacterial dextran molecules.

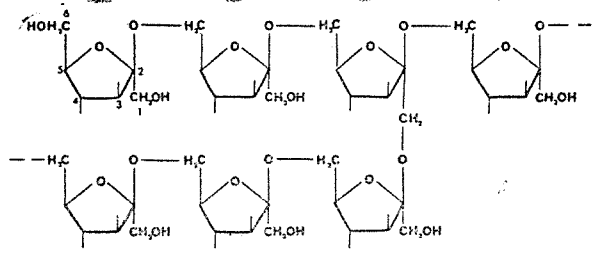


Fig.2. Chemical structure of a portion of the bacterial levan molecules.

linkage를 이루고 branching chain으로 C-3과 C-4에서 1,3-, 1,4-linkage를 이루고 있다(Fig.1.). 이와 같은 구조를 가지고 있어 plaque의 dextran을 “Christmas-tree structure”라고 König와 Guggenheim (1968) 등이 명명하였다. 또한 levan은 fructose의 중합체로서  $\beta$ -2, 6 linkage로서 배열되며 branching chain으로 C-1에서 1,2 linkage를 이루고 있다(Fig.2).

이들 polysaccharide합성은 Streptococcus속에 속하는 *Leuconostoc mesenteroides*, *Streptococcus sanguis*, 와 *Streptococcus salivarius*등이나 일종의 diptheroidal organism인 *odontomyces viscosus*등이 그 기질로서 sucrose(혹은 raffinose)를 이용하여 세균체 외에서 합성한다.

sugar-1-phosphate나 nucleoside diphosphate-sugar(UDPG)등 중간대사물이 관여하는 세균체내의 polysaccharide합성과는 다르게 세균체외합성은 중합체에 직접 glucose나 fructose가 결합하여 형성하는 것으로 추측할 수 있다. 여기에 관여하는 기전은 잘 알려져 있지 않으나 효소가 작용할 때에 sucrose의 두 anomeric carbon (glucose의 C-1과 fructose의 C-2) 사이에 비교적 높은 energy(-6600 cal/mol)를 함유하고 있다. sucrose외에 maltose와 lactose등 disaccharide는 dihemiacetal이 아니고 hemiacetal이므로 그의 분해시 유리 energy는 대단히 적어 직접 glycosyl donor로서 작용할 수가 없다. 즉 다시말해서 sucrose는 분해시에 유리 energy가 -6600 cal/mole로서 UDP-glucose의 -7700 cal/mole과 비슷하고 glucose-1-phosphate의 -5000 cal/mole보다는 높다. (Bernfeed 1963).

polysaccharide합성에 관여하는 효소는 Hestin, Feingold와 Avigard(1956)<sup>9)</sup>, Hestin과 Avigad(1958) 등에 의하여 부분정제 되었는데 dextransucrase와 levansucrase로서 즉 정확히 표현하면  $\alpha$ -1, 6-glucan: D-fructose 2- glycosyltransferase (E. C. 2.4.1.5)와  $\beta$ -2, 6-fructan: D-glucose 6- fructosyltransferase (E. C. 2.4.110)라 명명하였다.

치아우식유발인자로서 sucrose를 의심하는 이유 : 지금까지 치아우식에 관한 많은 연구가 행하여 지었는데 sucrose가 가장 특수한 인자로서 알려져 있다. 이런 사실은 아직도 논의의 대상이 되고 있는데 Newburn (1967), Winter(1968)과 Leach (1969)등이 평가한 것을 토대로 요약하면 다음과 같다.

(1) 우리가 일상생활에 사용할 수 있는 탄수화물을 시험관내에서 wax로 자극한 타액이나 plaque의 부유액에 넣어보면 sucrose에서만이 젤기고 점착성의 물질이 형성되는 것을 관찰할수 있다.

(2) plaque체내의 polysaccharide가 세균과 직접 접촉된 환경하에서 생성됨으로 이들 반응에 적용되는 효소학적인 조절과정은 열역학적으로 있음직하다. 보통 사용될 수 있는 탄수화물중에서 sucrose만이 polysaccharide를 합성하는데 직접 충분한 energy를 공급할수 있다.

(3) 설치류동물에 치아우식을 유발하는 streptococci에 의한 polysaccharide합성은 치아우식을 비교적 유발시키지 않는 streptococci에 의한 합성보다 더 젤기고 강인한 물질을 형성한다.

(4) 동물실험에서 sucrose를 음식물의 탄수화물성분으로 준 경우가 다른 탄수화물을 준 경우보다 더 치아우식과 dental plaque형성율이 높다.

(5) 임상적으로나 지역적관찰에서 sucrose의 섭취양과 회수에 비례하여 치아우식의 이환율이 결정된다.

(6) 선천적으로 fructose에 내성이 없는 사람이나 sucrose를 피하는 사람에서는 치아우식이 거의 발생하지 않는다.

이런 사실로 해서 sucrose가 치아우식의 인자가 될 수 있고 또 dextran을 형성할 수 있다고 추측하게 되었다. 그래서 수년전부터 plaque체의 구성분인 polysaccharide를 제거하면 치아우식이 예방되지 않는가 하는 문제가 제기되어 치과영역에서 dextranase가 대두하게 되었다.

#### 효소 Dextranase :

amylase가 starch의  $\alpha$ -1, 4-glucosidic linkage에 작용하는 것과 비슷하게 dextranase는 dextran의  $\alpha$ -1, 6-linkage에 작용하는 효소이다. 제2차세계대전시에 dextran이 전상환자에 「혈액보조제」로서 사용하게 되었는데 이 dextran은 *Leuconostoc mesenteroides*에 의해 sucrose에서 glucose를  $\alpha$ -1, 6-linkage의 선상분자를 이루워 형성된 것으로 「혈액보조제」로서 사용하기에는 분자량이 커서 이를 이상형까지 줄이기 위한 연구에서 dextranase를 개발하게 되었다. 이 dextranase를 생산하는 mould가 발견되었는데 특히 *penicillium*과 *aspergillus*등이 이상형까지 줄이는데 적합한 효소를 생산하는 것을 발견하게 되었다. 그후 미군에서는 보조혈장을 충분히 공급할수 있게 되었다.

이로부터 이십여년후 치과영역에서 dextranase를 가지고 dental plaque형성과 치아우식발생과의 관계를 연구하게 되었다.

#### Dextranase와 치아우식 :

dextranase를 sucrose가 첨가된 wax로 자극한 타액이나 plaque의 부유액에 첨가하면 쪼리고 강인한 polysaccharide의 형성을 방지할수 있음을 알았고 쪼긴 polysaccharide가 이미 형성된 후에 dextranase를 첨가하면 효과가 별로 없음을 발견하였다. 이는 효소가 최종산물을 분해시키기 보다는 어느크기에 도달하기 전에 dextran형성을 파괴하거나 방지하기가 더 쉽다는 것이다.

아직까지도 치과문헌에 dextranase에 관한 보고가 적은데 dextranase는 대부분 mould에서 생산되어 사용되는데 현재까지도 독성(특히 *affratoxin*)이 강하여 이 독성문제가 해결되지 않아서 실험하기를 주저한 결과이다.

Fitzgerald (1958) 등은 동물실험에서 고농도의 sucrose를 주고 음식물과 음료수에 dextranase를 첨가하였을 때 치아우식과 plaque형성이 현저히 억제됨을 관찰하였고 음료수에만 주었을 때는 억제가 적었음을 관찰하였다. 또한 König와 Guggenheim(1968) 등은 고농도의 sucrose를 투여한 백서에 음식물과 음료수에 dextranase를 첨가하였을때 plaque와 치아우식의 이환이 적었음을 관찰하였다.

이들은 dextranase가 음료수에만 국한시키여 투여될 때에 치아우식의 감소는 발견되지 않음을 보고하였다. 그래서 결론적으로 dental plaque내에 불용성 polysaccharide를 생산하는 미생물의 빈도는 지금까지 응용된 fungal dextranase가 치아우식문제를 해결하는 가능한 방법이라는 점을 흐리게 하는 것이다.

그러나 아직도 가능성은 없으나 식분증(Coprophygy)

의 습관이 있는 설치류동물의 구강에서 보다는 사람의 구강내에서 더 효과적으로 작용하게 하는 것이 가능하게 될 것이다.

이런 문제를 해결하기 위하여 Bown(1969)은 원충이에 dextranase를 음식물에 첨가시켜 실험한 결과 낙관적인 견해를 보고하였다.

dextranase는 조리시 열에 민감하게 작용하여 그의 활성이 파괴되어 파자류에 사용될 수는 없는 것이다.

## 결 론

수종의 치아우식을 유발하는 세균인 sucrose를 기질로서 이용하여 세균체의 polysaccharide인 dextran과 levan을 합성하는 능력을 가지고 있다.

구강미생물에 의해 형성된 세균체의 polysaccharide는 치아우식시에 치아표면에 광물질을 용해시키는 산을 계속적으로 생산할 수 있는 발효성탄수화물의 저장소로서 또한 치아에 세균이 부착할 수 있는 dental plaque의 구성성분으로 작용한다.

dental plaque구성성분중의 탄수화물인 dextran을 분해시키는 효소, dextranase는 치아우식을 예방하는 데 응용될 수 있다는 것이 실험적으로 관찰되었으나 아직 도 논의를 대상이 되고 있다.

## 참 고 문 헌

- Bernfeld, P. (1963) The Biogenesis of Carbohydrates in "Biogenesis of Natural Compounds." P. Bernfeld, Eds., Pergman Press, Oxford, p 278.
- Critchley, P., Wood, J.M., Saxton, C.A., and Leach, S.A. (1967) Caries Res., 1, 112.
- Fitzgerald, R. J., Keyes, P.H., Stoudt, T.H., and Spinell, D.H. (1968) J. Amer. Dent. Ass., 76, 301.
- Hestin, S., and Avigad, G. (1958) Biochem. J., 69, 388.
- Hestin, S., Feingodl, D.S., and Avigad, G. (1956) Biochem. J., 64, 340.
- Leach, S.A. (1963) Nature (Lond.), 199, 486.
- Leach, S.A. (1969) Brit. Dent. J., 127, 325.
- Leach, S.A., and Critchley, P. (1966) Nature (Lond.), 209, 506.
- Leach, S.A., Critchley, P., Kolendo, A.B., and Saxton, C.A. (1967) Caries Res., 1, 104.
- König, K.G., and Guggenheim, B. (1968) Helv. Odont. Acta, 12, 48.
- Middleton, J.D. (1964) Nature(Lond.), 202, 392.
- Newbrun, E. (1967) Odont. Revy, 18, 373.
- Winkler, R.J., and Backer Dirks, O. (1958) Int. Dent. J. 8, 561.
- Wtiner, G.B. (1969) Brit. Dent. J. 127, 325.