ว.ทันต. ปีที่ 59 ฉบับที่ 2 เม.ย.-มิ.ย. 2552 131

ความสามารถในการป้องกันการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟันของเนื้อเยื่ออ่อนปริทันต์

ดุษฎี หอมดี
อาจารย์ ภาควิชาปริทันตวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002
โทรศัพท์/โทรสาร: 043-348152
อีเมล: nootdoosadee@hotmail.com

บทคัดย่อ

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบตัวฟัน สามารถตรวจพบสภาวะเหงือกร่นหรือร่องลึกปริทันต์อันเนื่องจากการขาดความสมดุลระหว่างการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟัน ที่เกิดจากเซลล์สลายกระดูกกับการสร้างกระดูกที่เกิดจากเซลล์สร้างกระดูก สาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการขาดสมดุลนี้ คือ ภาวะการเพิ่มขึ้นของขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูกโดยกลุ่มเซลล์ที่อยู่ในบริเวณรอยโรคเหล่านั้น เซลล์ดังกล่าวคือเซลล์ภูมิคุ้มกันและเซลล์อื่นในเนื้อเยื่ออ่อนปริทันต์อันได้แก่ เซลล์เส้นใยเหงือก (gingival fibroblasts) และเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament fibroblasts) มีบทบาทในการทำให้เกิดขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก จากรายงานการศึกษาที่มีอยู่ทำให้เราทราบว่าเซลล์เส้นใยจากต่างแหล่งเนื้อเยื่อกันมีความแตกต่างกัน ยิ่งไปกว่านั้นแม้แต่เซลล์จากแหล่งเนื้อเยื่อเดียวกันไม่เพียงแต่มีกลุ่มประชากรย่อยที่ต่างกัน ยังมีคุณลักษณะบางอย่างในระดับชีววิทยาของเซลล์และในระดับอณูชีววิทยาที่แตกต่างกันอีกด้วย ดังนั้นในบทความปริทัศน์นี้ได้มีการสรุปถึงความรู้ที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการป้องกันการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟันระหว่างเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ นอกจากนี้ได้อภิปรายบทบาทและการนำความแตกต่างที่เกิดขึ้นไปใช้เพื่อการรักษาพยาธิสภาพของโรคปริทันต์อีกด้วย

บทนำ

โรคปริทันต์เกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบตัวฟันในระดับต่างกัน จากการอักเสบเบื้องต้นในโรคเหงือกอักเสบ (gingivitis) จนกระทั่งถึงการอักเสบที่เกี่ยวข้องไม่เพียงแต่เนื้อเยื่ออ่อนยึดต่อ (soft connective tissue) แต่ยังรวมถึงการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟันซึ่งเป็นเนื้อเยื่อแข็ง (hard tissue) ซึ่งเรื้อรังและอาจรุนแรงกว่าในโรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) สิ่งสำคัญที่จะขยายขอบเขตและพัฒนาความรุนแรงของการอักเสบออกไป คือสารสื่ออักเสบเฉพาะที่ (local inflammatory mediator) ที่สร้างมาจากเซลล์ที่มีอยู่ในบริเวณรอยโรคปริทันต์ (periodontal lesion) หรือเซลล์ส่วนประกอบในอวัยวะปริทันต์ (periodontium) นั่นเอง[1]

อวัยวะปริทันต์เป็นอวัยวะที่มีลักษณะเฉพาะประกอบขึ้นจากเนื้อเยื่อแข็งและเนื้อเยื่ออ่อนยึดต่อจัดเรียงตัวอย่างมีระบบ[2] เนื้อเยื่อเหล่านี้ประกอบด้วยเคลือบรากฟัน กระดูกเบ้าฟัน เอ็นยึดปริทันต์ และเหงือก โดยกลุ่มเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญและเป็นเซลล์หลักในเนื้อเยื่อยึดต่อมีอยู่สองชนิด คือเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์[3,4] เซลล์ทั้งสองชนิดในอดีตถูกมองว่ามีความคล้ายคลึงกันโดยเฉพาะเมื่อเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ เนื่องจากเป็นเซลล์กลุ่มสร้างเส้นใยเหมือนกันเมื่อมองผ่านกล้องจุลทรรศน์จะเห็นลักษณะเป็นเส้นใยทรงกระบอกยาว (fiber shape) หรือรูปกระสวย (spindle shape) ภายหลังเมื่อมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องโดยละเอียดเกี่ยวกับเนื้อเยื่อและเซลล์เส้นใย พบว่าสามารถแยกความแตกต่างของเซลล์เส้นใยทั้งสองชนิดทั้งในระดับชีววิทยาของเซลล์และในระดับอณูชีววิทยาได้[3,5-10] โดยที่นอกจากจะพบความแตกต่างของเซลล์เส้นใยทั้งสองชนิดที่มาจากต่างแหล่งเนื้อเยื่อกันแล้วนั้นยังพบความแตกต่างในกลุ่มประชากรย่อย (subpopulation) ของเซลล์เส้นใยที่เลี้ยงจากเนื้อเยื่อเดียวกัน[3,11-14]

การเข้าใจถึงความแตกต่างของเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ รวมทั้งกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยทั้งสอง จะทำให้สามารถเข้าใจลักษณะพื้นฐานและข้อจำกัดต่าง ๆ ของเซลล์แต่ละชนิดที่อยู่รวมกัน เพื่อประโยชน์ในการป้องกันการเกิดโรครวมทั้งการแก้ไขและรักษาพยาธิสภาพภายหลังการอักเสบที่เกิดขึ้นในบริเวณอวัยวะปริทันต์ ไม่ว่าจะเป็นโรคเหงือกอักเสบ หรือโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างละเอียดและถูกต้องมากขึ้น ดังนั้นในบทความปริทัศน์นี้จึงได้รวบรวมความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับลักษณะของเซลล์ทั้งสองชนิด โดยเน้นที่ความสามารถในการป้องกันการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟันในสภาวะปกติและสภาวะที่มีการอักเสบ หรือมีเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบร่วมด้วย

ที่มาและลักษณะของเซลล์

ในการศึกษาหรือวิจัยลักษณะของเซลล์เส้นใยเหงือกนั้นมักได้จากชิ้นเนื้อเหงือกที่ตัดมาในระหว่างการทำศัลยกรรมต่าง ๆ ในช่องปาก ตัวอย่างเช่น การทำศัลยกรรมเพิ่มความสูงตัวฟัน (crown lengthening) หรือจากบริเวณขอบเหงือกในตำแหน่งฟันที่ถูกถอนด้วยเหตุผลเพื่อการจัดฟัน[3,6,7,10,12,15,16] เนื่องจากมีลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงเนื้อเยื่อเหงือกปกติมากที่สุด เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน (granulation tissue) หรือเนื้อเยื่อเหงือกที่ได้มาจากการตัดฝาเหงือก (operculectomy)[17] ส่วนเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มักได้จากการขูดลอกเซลล์บริเวณ 2/3 กลางรากฟันของฟันที่ถูกถอนด้วยเหตุผลเพื่อการจัดฟัน[6,7,11,14,15,18,19] ตามปกติสามารถสังเกตพบเซลล์ลักษณะเป็นเส้นใยครั้งแรกภายหลังเริ่มเลี้ยงในห้องปฏิบัติการได้ 4-10 วัน โดยเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่สังเกตพบจะมีลักษณะที่เรียงขนานกันอย่างค่อนข้างเป็นระเบียบ ในขณะที่แทบจะไม่พบการเรียงขนานนี้ในเซลล์เส้นใยเหงือก นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการใช้วิธีโฟลไซโทเมทรี (flow cytrometry) ได้ข้อสรุปว่าถึงแม้ไม่สามารถระบุว่ามีความแตกต่างกันของขนาดของเซลล์ทั้งสองชนิดแต่โดยภาพรวมแล้วเซลล์เส้นใยเหงือกมีแนวโน้มที่มีขนาดเซลล์เล็กกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์[3]

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายฉบับให้ความเห็นว่าทั้งเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์นั้นมีความเป็นวิวิธพันธุ์ (heterogeneous) ในกลุ่มเซลล์เอง แม้กลุ่มเซลล์เส้นใยเหล่านั้นจะได้มาจากบุคคลคนเดียวกันก็ตาม เนื่องจากเซลล์ทั้งสองชนิดไม่ได้เป็นเอกพันธ์ (homogeneous) แต่ประกอบจากกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์ที่มีลักษณะรูปแบบปรากฏ (phenotype) ที่เป็นเอกลักษณ์และมีลักษณะการทำงานแตกต่างกันอย่างชัดเจน[3,11-15,20] ดังนั้นเมื่อเลี้ยงเซลล์ในห้องปฏิบัติการ เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์อาจมีรูปร่าง (morphology) ของเซลล์ที่แตกต่างกันถึง 4 แบบ[3] ส่วนเซลล์เส้นใยเหงือกที่มาจากเหงือกปกติ (healthy gingiva) จะมีรูปร่างเป็นรูปกระสวยหรือรูปร่างคล้ายเซลล์อิพิธีเลี่ยม (epithelial cells) แต่เซลล์เส้นใยเหงือกที่ได้มาจากเนื้อเยื่อแกรนูเลชันจะมีรูปร่างส่วนใหญ่เป็นรูปดาว (stellate)[17]

เมื่อพิจารณาโดยให้ความสำคัญกับปริมาณโปรตีนเมตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) ที่ผลิตออกมาอยู่รอบเยื่อหุ้มเซลล์แล้ว จะได้ข้อสรุปว่านอกจากพบว่าโปรตีนเมตริกซ์นอกเซลล์ของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีแนวโน้มในด้านปริมาณมากกว่าของเซลล์เส้นใยเหงือกแล้วนั้น ยังพบอีกว่าเมื่อเลือกวัดผลเฉพาะโปรตีนเมตริกซ์นอกเซลล์ที่เป็นไฟโบรเนกติน (fibronectin) และคอลลาเจนชนิดที่ 1 (collagen type I) จะสามารถแยกกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างไฟโบรเนกตินและคอลลาเจนชนิดที่ 1 ปริมาณสูง กับกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างไฟโบรเนกตินและคอลลาเจนชนิดที่ 1 ปริมาณต่ำได้อย่างชัดเจนอีกด้วย[3] ซึ่งผลเหล่านี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Han และ Amar[6] ที่อาศัยเทคโนโลยีไมโครอาร์เรย์ของดีเอ็นเอ (DNA microarray) และพบการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนในส่วนของไซโตสเกลเลตอน (cytoskeleton-related protein) และโปรตีนเมตริกซ์นอกเซลล์จากเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มากกว่าจากเซลล์เส้นใยเหงือก อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาเดียวกันยังได้

เน้นในส่วนข้อมูลที่ว่าการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนในเรื่องการปรับเปลี่ยนวัฏจักรเซลล์ (cell-cycle regulation) และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเมตาบอลิซึมในเซลล์เส้นใยเหงือกนั้นมากกว่าในเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ การปรับเปลี่ยนวัฏจักรเซลล์ที่มากขึ้นนำไปสู่การเพิ่มจำนวนเซลล์ได้อย่างรวดเร็วรวมทั้งการเพิ่มขึ้นของขบวนการเมตาบอลิซึมนำไปสู่การสร้างองค์ประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ที่เพิ่มขึ้น จนเกิดเป็นข้อเสนอแนะที่ว่าเซลล์เส้นใยเหงือกน่าจะมีความสามารถในการช่วยการเกิดการซ่อมแซมเซลล์ (repair) ได้มากกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์[6]

คุณสมบัติความคล้ายเซลล์สร้างกระดูก

การศึกษาในอดีตให้ข้อสังเกตว่า การแยกและเลี้ยงเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ในห้องปฏิบัติการนั้นจะทำให้ได้มาซึ่งกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์ที่มีคุณสมบัติหลากหลาย[3,11-15,20] กลุ่มประชากรย่อยบางส่วนให้คุณสมบัติที่คล้ายคลึงกับเซลล์เส้นใยเหงือก กลุ่มประชากรย่อยบางส่วนให้คุณสมบัติใกล้เคียงกับเซลล์สร้างกระดูก[3] หรือใกล้เคียงกับเซลล์ที่ได้จากกระดูก[13,18] ผลการศึกษาในช่วงแรกนั้นจะมุ่งเน้นไปที่เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่สามารถแสดงลักษณะพื้นฐาน หรือตัวบ่งชี้ (marker) ต่าง ๆ ที่เป็นคุณสมบัติของเซลล์สร้างกระดูก เช่น การตรวจวัดว่ามีระดับการทำงานของเอ็นไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase activity) ระดับสูงภายในเซลล์[3,13,19,21] หรือรูปแบบการตอบสนองภายใต้สภาวะที่มีสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ เหมือนในเซลล์สร้างกระดูก เช่น การเพิ่มขึ้นของไซคลิกอะดีโนซีนมอนอฟอสเฟต; ไซคลิกเอเอ็มพี (cyclic adenosine monophosphate: cAMP) เมื่อถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนพาราไธรอยด์[13] การลดลงของเอ็นไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสภายหลังการถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนพาราไธรอยด์[13,22] หรือภาวะความสามารถในการสะสมแร่ธาตุเป็นปุ่มย่อย (mineralized nodule) ที่คล้ายการสะสมแร่ธาตุของเซลล์สร้างกระดูกเมื่อเลี้ยงเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ภายใต้สภาวะการมีวิตามินซี เดกซาเมธาโซน (dexamethazone) เบต้า-กลีเซอโรฟอสเฟต (β-glycerophosphate) การศึกษาในช่วงนั้นแสดงให้เห็นว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีลักษณะพื้นฐานและการตอบสนองที่เป็นในทางเดียวกันกับเซลล์สร้างกระดูก[3,13,15,19,21,23-25] โดยที่ไม่พบรูปแบบเดียวกันนี้กับเซลล์เส้นใยเหงือก[15,23]

อย่างไรก็ตาม ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การศึกษาในกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ กลับพบว่าการที่เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีการแสดงออกของตัวบ่งชี้ และรูปแบบการตอบสนองต่อสภาวะต่าง ๆ คล้ายคลึงกับเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์ที่ได้มาจากกระดูกนั้นเป็นเพราะในกลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีเซลล์ต้นกำเนิด (progenitor cells) หรือเซลล์ที่มีความสามารถในขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์อื่น (multipotent cells) รวมอยู่ด้วย โดยหลายการศึกษามุ่งความสำคัญไปที่กลุ่มประชากรย่อยของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่มีความสามารถในขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สร้างเคลือบรากฟัน (cementoblasts)[19,22,24,26] การเปรียบเทียบระหว่างเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์กับเซลล์สร้างกระดูกนั้นทดสอบได้โดยอาศัยตัวบ่งชี้ที่เกิดในระหว่างขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast differentiation) ตัวอย่างเช่น การรายงานถึงการตรวจเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์แล้ว พบการแสดงออกของคอลลาเจนชนิดที่ 1 และการทำงานของเอ็นไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเซลล์ที่เหมือนกับการตรวจพบในระหว่างระยะเริ่มแรก (early stage) ของขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก หรือการรายงานถึงการตรวจพบการแสดงออกของยีนออสติโอแคลซิน; โอซีเอ็น (osteocalcin; OCN) และยีนรันท์รีเลทเต็ด ทรานสคริบชันแฟคเตอร์ 2; รังซ์ 2 (runt-related transcription factor 2; Runx2) ที่เหมือนกับการตรวจพบในระหว่างระยะกลางและระยะท้าย (middle to late stage) ของขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก ทำให้เกิดแนวความคิดที่ว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีศักยภาพในขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ชนิดอื่น หรือเปลี่ยนให้มีคุณสมบัติคล้ายเซลล์อื่นซึ่งเอื้อให้เกิดการทำให้คืนสภาพ (regeneration) และการซ่อมแซม[19,22,27] ดังนั้นหากเน้นประเด็นที่ว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์สามารถเปลี่ยน หรือมีคุณสมบัติที่เปลี่ยนไปเหมือนกับเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สร้างเคลือบรากฟันได้โดยที่ไม่พบคุณสมบัติเหล่านี้ในเซลล์เส้นใยเหงือก เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์นี้เป็นเซลล์ที่มีบทบาทเกี่ยวกับการทำให้คืนสภาพ การปรับรูป (remodeling) และการซ่อมแซมส่วนของกระดูกเบ้าฟันและอวัยวะปริทันต์ได้มากกว่าเซลล์เส้นใยเหงือก

การตอบสนองภายใต้สภาวะการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเชื้อก่อโรคปริทันต์

ในสภาวะที่มีพยาธิสภาพร่างกายจะมีการต่อต้านการเกิดโรค (host defense) โดยหลั่งสารสื่ออักเสบมากมายออกมาซึ่งจะมีผลต่อเซลล์ต่างชนิดกันในรูปแบบที่แตกต่างกันออกไป เซลล์เส้นใยทั้งสองชนิดตอบสนองต่อสารสื่ออักเสบหลายชนิดไม่ว่าจะเป็นอินเตอร์ลิวคิน-1; ไอแอล-1 (Interleukin-1; IL-1) ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา; ทีเอ็นเอฟ-แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha; TNF-α) ทูเมอร์โกรทแฟกเตอร์แอลฟาและเบต้า; ทีจีเอฟ-แอลฟา และเบต้า (tumor growth factor-alpha and beta;

TGF- α and β) และสารไซโตไคน์อื่น ๆ[28]

การจะจำลองเพื่อการศึกษาลักษณะของเซลล์ภายใต้สภาวะการอักเสบที่แวดล้อมด้วยเชื้อแบคทีเรียและสารสื่ออักเสบวิธีหนึ่ง คือการนำเซลล์ที่ต้องการศึกษามาเลี้ยงรวมกับเชื้อแบคทีเรียหรือส่วนประกอบของเชื้อแบคทีเรียและสารสื่ออักเสบแล้วทำการรวบรวมข้อมูลเพื่อดูการเปลี่ยนแปลง การตอบสนองและการพัฒนาของเซลล์ที่ต้องการศึกษาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ.1997 ที่ Koka และ Reinhardt[20] ได้ทำการทดลองโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ทั้งสองชนิดร่วมกับเติมไลโปโพลีแซคคาไรด์; แอลพีเอส (lipopolysacharide; LPS) ของเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส (*Porphyromonas gingivalis; P.g*) ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคปริทันต์ในระหว่างเลี้ยงเซลล์ การศึกษานี้แม้ว่าจะนำเซลล์มาจากอาสาสมัครคนเดียวกัน แต่ผลของการศึกษาทำให้สามารถแบ่งแยกชนิดของเซลล์ได้โดยอาศัยความแตกต่างกันของรูปแบบ และปริมาณการผลิตสารสื่ออักเสบ จากผลการศึกษานี้ทำให้ทราบว่า เซลล์จากอาสาสมัครคนเดียวกันเมื่อถูกเลี้ยงภายใต้การจำลองสภาวะที่แวดล้อมด้วยส่วนประกอบของเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์จะถูกกระตุ้นให้ผลิตสารอินเตอร์ลิวคิน-6; ไอแอล-6 (Interleukin-6; IL-6) มากขึ้นจากระดับปกติโดยที่ไม่พบการถูกกระตุ้นดังกล่าวในเซลล์เส้นใยเหงือก นอกจากนี้ แม้ว่าในส่วนของไลโปโพลีแซคคาไรด์ของเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิสจะสามารถกระตุ้นให้ทั้งเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ผลิตสารพรอสตาแกลนดิน-อี 2; พีจีอี-2 (prostaglandin-E2: PGE-2) เพิ่มขึ้น แต่เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีรูปแบบของการผลิตที่เร็วกว่าและถูกกระตุ้นให้มีการผลิตในปริมาณมากกว่าเซลล์เส้นใยเหงือก

นอกจากนี้จากรายงานที่กล่าวว่าการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนทรานซ์เมมเบรนแบบผิวเซลล์แบบเฉพาะเจาะจงชนิดไกลโคโปรตีน และโพรทีโอไกลแคน (specific cell-surface glycoprotein and proteoglycan) จากเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีมากกว่าที่แสดงออกจากเซลล์เส้นใยเหงือก[6] ข้อมูลเหล่านี้ทำให้เชื่อว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกันผ่านทางการปรับเปลี่ยนโมเลกุลที่ผิวเซลล์และเกี่ยวข้องกับการสร้างสารสื่ออักเสบมากมายในบริเวณที่มีการอักเสบ

คุณสมบัติในการเหนี่ยวนำและยับยั้งการสร้างเซลล์สลายกระดูก

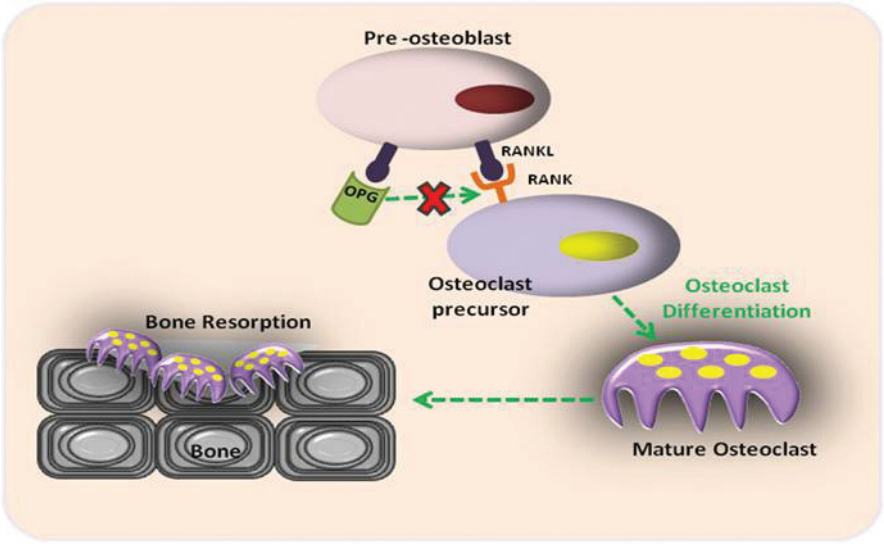
รีเซบเตอร์แอคติเวเตอร์ออฟนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี ไลแกนด์หรือแรงค์แคล (receptor activator of NF-kappa B ligand: RANKL) และตัวรับตามธรรมชาติซึ่งคือ รีเซบเตอร์แอคติเวเตอร์ออฟนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบีหรือแรงค์ (receptor activator of NF-kappa B ligand; RANK) เป็นโมเลกุลตัวหลักในขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูกสมบูรณ์ (mature osteoclasts) โดยอาศัยปฏิกริยาการตอบสนองแบบเซลล์ถึงเซลล์ (cell to cell interaction) โดยขบวนการนี้เกิดขึ้นเมื่อ แรงค์แคล ซึ่งพบได้จากเซลล์โบนแมร์โรว์สโตรมอล (bone marrow stromal cells) เซลล์สร้างกระดูก เซลล์ภูมิคุ้มกัน และเซลล์เส้นใย จับกับตัวรับแรงค์ ที่อยู่บนผิวของเซลล์ตั้งต้นเซลล์สลายกระดูก (osteoclast precursor cells) เมื่อเกิดการจับกันของโมเลกุลทั้งสองและเกิดปฏิกริยาการตอบสนองแบบเซลล์ถึงเซลล์ โดยที่เซลล์ตั้งต้นเซลล์สลายจะถูกเหนี่ยวนำให้กลายเป็นเซลล์สลายกระดูกสมบูรณ์และเริ่มทำงานตามหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูก ในทางตรงกันข้าม โมเลกุลออสติโอโพรติเจรินหรือโอพีจี (osteoprotegerin; OPG) ซึ่งเป็นตัวรับแบบแย่งจับ (decoy receptor) กับแรงค์แคล พบได้ในเซลล์โบนแมร์โรว์สโตรมอล เซลล์สร้างกระดูก และเซลล์เส้นใย เมื่อสามารถแย่งจับกับแรงค์แคลได้สำเร็จจะส่งผลให้ปริมาณการกระตุ้นที่เกิดจากแรงค์แคลที่จับกับแรงค์ลดลง เป็นผลให้เกิดการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์สลายกระดูกสมบูรณ์ ปริมาณเซลล์สลายกระดูกและการทำหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูกจะลดลง[28] ดังอธิบายในรูปที่ 1

ในสภาวะปกติเซลล์เส้นใยเหงือกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์มีความสามารถสร้างโมเลกุลแรงค์แคลและโอพีจีได้ โดยที่ปริมาณและรูปแบบการผลิตสารเหล่านี้แตกต่างกันออกไปขึ้นกับชนิดของเซลล์และสภาวะที่แวดล้อมเซลล์เหล่านั้น จากข้อมูลที่ยืนยันว่าภายใต้สภาวะปกติไร้สิ่งกระตุ้น เซลล์เส้นใยเหงือกมีการแสดงออกของยีนโอพีจีมากกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ถึงสามเท่า และระดับโอพีจีที่หลั่งออกจากเซลล์เส้นใยเหงือกมีมากกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญ[7] รวมทั้งรายงานที่ว่าในสภาวะแวดล้อมที่มีวิตามินดี 3 เดกซาเมธาโซน สารพีจีอี-2 หรือไอแอล-1 นั้น จะส่งผลให้การแสดงออกของยีนโอพีจีของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ลดลงแต่การแสดงออกของยีนแรงค์แคลของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะปกติ[16,28-33] ในทางกลับกันภายใต้สภาวะที่มีไลโปโพลีแซคคาไรด์เซลล์เส้นใยเหงือกสามารถผลิตโอพีจีที่มีฤทธิ์ยับยั้งขบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกได้[10] จึงเกิดเป็นข้อเสนอแนะที่

ว่าแม้เซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์จะผลิตโอพีจีที่สามารถยับยั้งการสร้างเซลล์สลายกระดูกก็ตาม แต่เนื่องจากปริมาณโอพีจีที่สร้างได้น้อยกว่า และอัตราส่วนของแรงค์แคลต่อโอพีจีที่สูงกว่าเซลล์เส้นใยเหงือก ทำให้เซลล์เส้นใยเหงือกมีความสามารถยับยั้งการสร้างเซลล์สลายกระดูกได้ดีกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ทั้งในสภาวะปกติไร้สิ่งกระตุ้น และสภาวะที่มีสารสื่ออักเสบ

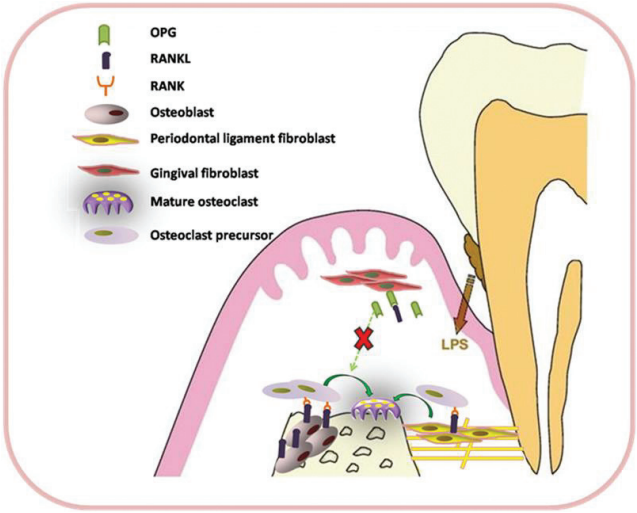
บทสรุป

แม้เซลล์เส้นใยเหงือกจะไม่ได้เป็นเอกพันธ์ แต่กลุ่มประชากรย่อยที่มีอยู่นั้นคอยทำหน้าที่ในการสร้างและซ่อมแซมเส้นใยเพื่อคงลักษณะของเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก ในขณะเดียวกันหากดูในแง่ของความสำคัญต่อกระบวนการสร้างและสลายกระดูก (bone metabolism) โดยเน้นที่ข้อมูลของการแสดงออกของยีนและปริมาณการสร้างโมเลกุลโอพีจีร่วมกับโมเลกุลแรงค์แคลนั้น ทำให้ทราบว่าเซลล์เส้นใยเหงือกมีความสามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตั้งต้นเซลล์สลายกระดูกไปเป็นเซลล์สลายกระดูกสมบูรณ์ได้ดีกว่าเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ ทั้งในสภาวะปกติไร้สิ่งกระตุ้นและสภาวะที่มีสารสื่ออักเสบ[7,10] หรืออาจจะทำให้กล่าวได้ว่าในสภาวะที่มีเชื้อก่อโรคปริทันต์ เซลล์เส้นใยเหงือกจะสร้างโอพีจีเพิ่มขึ้น ดังนั้นในทางคลินิก หากมีเนื้อเยื่อเหงือกที่ไม่เพียงพออาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการถูกทำลายหรือถูกรบกวนจากสิ่งกระตุ้นจำพวกไลโปโพลีแซคคาไรด์ได้มากกว่าบริเวณที่มีเนื้อเยื่อเหงือกเพียงพอ หรือการอักเสบลุกลามลงถึงส่วนของช่องเอ็นยึดปริทันต์ความเสี่ยงในการสูญสลายของกระดูกเบ้าฟันจะเพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 2) ข้อมูลในระดับอณูชีววิทยาเหล่านี้สอดคล้องกับข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่เดิมของ Kennedy และคณะที่ทำการศึกษาเพื่อบอกถึงการคงอวัยวะปริทันต์และการคงระดับยึดทางคลินิก (clinical attachment level) ในผู้ป่วยที่มีไม่มีใยยึดเหงือก (gingival attachment) กล่าวคือการศึกษาตลอด 6 ปี ของ Kennedy และคณะ ได้ข้อสรุปว่า ในผู้ป่วยที่ไม่มีใยยึดเหงือกนั้นการรักษาอนามัยช่องปากอาจจะเพียงพอต่อการคงสภาพอวัยวะปริทันต์ได้ แต่เมื่อไม่สามารถรักษาอนามัยช่องปาก หรือเริ่มมีการสะสมของเชื้อก่อโรคปริทันต์เพิ่มมากขึ้น การไม่มีใยยึดเหงือกจะส่งผลต่อการสูญเสียอวัยวะปริทันต์ในระดับต่าง ๆ กันออกไป[34]



รูปที่ 1 *แสดงแผนผังสรุปการทำหน้าที่ของแรงค์แคล/แรงค์/โอพีจี โดยที่แรงค์แคลจะส่งสัญญาณเพื่อให้เกิดขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูกผ่านทางการแสดงออกของแรงค์บนเซลล์ตั้งต้นเซลล์สลายกระดูก ส่วนโอพีจีจะลดบทบาทของสัญญาณนี้โดยการแย่งจับกับแรงค์แคล*

Fig. 1 *A schematic overview of the RANKL/RANK/OPG system. RANKL mediates a signal for osteoclast differentiation through RANK expressed on osteoclast precursor cells. OPG counteracts this effect by competing for and neutralizing RANKL.*



รูปที่ 2 *ในบริเวณที่มีการอักเสบของอวัยวะปริทันต์เซลล์เส้นใยเหงือกผลิตโอพีจีออกมา ซึ่งจะยับยั้งขบวนการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก ทั้งเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ในสภาวะถูกกระตุ้นด้วยโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ในกรณีที่การอักเสบลุกลามถึงช่องเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน การสูญสลายกระดูกเบ้าฟันอาจเพิ่มมากขึ้นสืบเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของแรงค์แคล*

Fig. 2 *In the inflamed periodontal tissue, gingival fibroblasts produce OPG and suppress osteoclast differentiation. Both osteoblasts and periodontal ligament fibroblasts stimulated with proinflammatory cytokine express RANKL. In the case of inflammation extends into periodontal ligament space and alveolar bone, alveolar bone resorption may accelerated through the increased expression of RANKL.*

ส่วนเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ที่มีอยู่ระหว่างผิวรากฟันและกระดูกเบ้าฟันนั้นทำหน้าที่สร้างเส้นใยเพื่อคงลักษณะเอ็นยึดปริทันต์ เป็นที่ยึดเหนี่ยวให้ฟันอยู่ในเบ้าฟัน เพิ่มความยืดหยุ่นและกระจายแรงที่เกิดจากการบดเคี้ยวแล้วนั้น ยังเกี่ยวข้องกับการทำให้คืนสภาพ และการปรับรูปในส่วนของกระดูกเบ้าฟันและอวัยวะปริทันต์อื่น ๆ[11,16,21,22,35,36] ในขณะเดียวกัน จากคุณสมบัติการเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของกลุ่มประชากรย่อยที่ได้มาจากเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ ทำให้ในปัจจุบันมีการกระตุ้นหรือการนำเซลล์มาประยุกต์ใช้ในทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) เพื่อให้เกิดการคืนสภาพของอวัยวะปริทันต์ ไม่ว่าจะเป็นส่วนของกระดูกเบ้าฟัน เนื้อเยื่ออ่อนยึดต่อ เคลือบรากฟัน หรือแม้แต่ตัวฟันเอง ถึงแม้วิธีการที่จะประยุกต์เหล่านั้นยังต้องการการพัฒนาการเพิ่มการติดตามผล และการตรวจสอบความปลอดภัยอย่างต่อเนื่องต่อไป การรักษาในปัจจุบันไม่ควรยึดหลักจากข้อมูลเฉพาะทางคลินิกแต่เพียงอย่างเดียว เราควรผสมผสานกับข้อเท็จจริงและความรู้ของข้อมูลทางอณูชีววิทยาของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและทำลายอวัยวะปริทันต์เท่าที่มีอยู่เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่เที่ยงตรงนำไปสู่รูปแบบการรักษาที่ถูกต้องมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. ***J Periodontal Res*** 1991;26:230-42.
2. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry. 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003.
3. Kuru L, Parkar MH, Griffiths GS, Newman HN, Olsen I. Flow cytometry analysis of gingival and periodontal ligament cells. ***J Dent Res*** 1998;77: 555-64.
4. Nanci A, Ten Cate AR. Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. 6th ed. St. Louis, Mosby; 2003.
5. Kasasa SC, Soory M. The effect of interleukin-1 (IL-1) on androgen metabolism in human gingival tissue (HGT) and periodontal ligament (PDL). ***J Clin Periodontol*** 1996;23:419-24.
6. Han X, Amar S. Identification of genes differentially expressed in cultured human periodontal ligament fibroblasts vs. human gingival fibroblasts by DNA microarray analysis. ***J Dent Res*** 2002;81:399-405.
7. Hormdee D, Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Kobayashi H, Koshy G, et

al. Protein kinase-A-dependent osteoprotegerin production on interleukin-1 stimulation in human gingival fibroblasts is distinct from periodontal ligament fibroblasts. ***Clin Exp Immunol*** 2005;142:490-7.

8. Lekic P, McCulloch CA. Periodontal ligament cell population: the central role of fibroblasts in creating a unique tissue. ***Anat Rec*** 1996;245:327-41.
9. Nishimura F, Terranova VP. Comparative study of the chemotactic responses of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts to polypeptide growth factors. ***J Dent Res*** 1996;75:986-92.
10. Nagasawa T, Kobayashi H, Kiji M, Aramaki M, Mahanonda R, Kojima T, et al. LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. ***Clin Exp Immunol*** 2002;130:338-44.
11. Berkovitz BKB, Moxham BJ, Newman HN. The periodontal ligament in health and disease. 2nd ed. London ; Baltimore: Mosby-Wolfe; 1995.
12. Irwin CR, Picardo M, Ellis I, Sloan P, Grey A, McGurk M, et al. Inter- and intra-site heterogeneity in the expression of fetal-like phenotypic characteristics by gingival fibroblasts: potential significance for wound healing. ***J Cell Sci*** 1994;107:1333-46.
13. Piche JE, Carnes DL Jr, Graves DT. Initial characterization of cells derived from human periodontia. ***J Dent Res*** 1989;68:761-7.
14. Yamamoto T, Myokai F, Nishimura F, Ohira T, Shiomi N, Yamashiro K, et al. Gene profiling in human periodontal ligament fibroblasts by subtractive hybridization. ***J Dent Res*** 2003;82:641-5.
15. Somerman MJ, Archer SY, Imm GR, Foster RA. A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro. ***J Dent Res*** 1988;67:66-70.
16. Kiji M, Nagasawa T, Hormdee D, Yashiro R, Kobayashi H, Noguchi K, et al. Internal prostaglandin synthesis augments osteoprotegerin production in human gingival fibroblasts stimulated by lipopolysaccharide. ***Clin Exp Immunol*** 2007;149:327-34.
17. Hakkinen L, Larjava H. Characterization of fibroblast clones from periodontal granulation tissue in vitro. ***J Dent Res*** 1992;71:1901-7.
18. Fujita T, Iwata T, Shiba H, Igarashi A, Hirata R, Takeda K, et al. Identification of marker genes distinguishing human periodontal ligament cells from human mesenchymal stem cells and human gingival fibroblasts. ***J Periodontal Res*** 2007;42:283-6.
19. Mimori K, Komaki M, Iwasaki K, Ishikawa I. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 is involved in ascorbic acid-induced osteoblastic differentiation in periodontal ligament cells. ***J Periodontol*** 2007;78:328-34.
20. Koka S, Reinhardt RA. Periodontal pathogen-related stimulation indicates unique phenotype of primary cultured human fibroblasts from gingiva and periodontal ligament: implications for oral health disease. ***J Prosthet Dent*** 1997;77:191-6.
21. Coleman JE. Structure and mechanism of alkaline phosphatase. ***Annu Rev Biophys Biomol Struct*** 1992;21:441-83.
22. Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, et al. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone. ***J Periodontol*** 2001;72:314-23.
23. Ogata Y, Niisato N, Sakurai T, Furuyama S, Sugiya H. Comparison of the characteristics of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. ***J Periodontol*** 1995;66:1025-31.
24. Groeneveld MC, Everts V, Beertsen W. Alkaline phosphatase activity in the periodontal ligament and gingiva of the rat molar: its relation to cementum formation. ***J Dent Res*** 1995;74:1374-81.
25. Arceo N, Sauk JJ, Moehring J, Foster RA, Somerman MJ. Human periodontal cells initiate mineral-like nodules in vitro. ***J Periodontol*** 1991;62:499-503.
26. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. ***Lancet*** 2004;364:149-55.
27. Lekic PC, Rajshankar D, Chen H, Tenenbaum H, McCulloch CA. Transplantation of labeled periodontal ligament cells promotes regeneration of alveolar bone. ***Anat Rec*** 2001;262:193-202.
28. Oppenheim JJ, Feldmann M, Durum SK. Cytokine reference : a compendium of cytokines and other mediators of host defense. London ; San Diego: Academic Press; 2001.
29. Lerner UH. New Molecules in the Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Superfamilies with Importance for Physiological and Pathological Bone Resorption. ***Crit Rev Oral Biol Med*** 2004;15:64-81.
30. Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, Johansson A, Aduse-Opoku J, Curtis MA, et al. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Porphyromonas gingivalis*: a putative role of the Arg-gingipains. ***Microb Pathog*** 2007;43: 46-53.
31. de Vries TJ, Schoenmaker T, Wattanaroonwong N, van den Hoonaard M, Nieuwenhuijse A, Beertsen W, et al. Gingival fibroblasts are better at inhibiting osteoclast formation than periodontal ligament fibroblasts. ***J Cell Biochem*** 2006;98:370-82.

32. Hasegawa T, Kikuiri T, Takeyama S, Yoshimura Y, Mitome M, Oguchi H, et al. Human periodontal ligament cells derived from deciduous teeth induce osteoclastogenesis in vitro. ***Tissue Cell*** 2002;34:44-51.
33. Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuiri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, et al. Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. ***J Periodont Res*** 2002;37:405-11.
34. Kennedy JE, Bird WC, Palcanis KG, Dorfman HS. A longitudinal evaluation of varying widths of attached gingiva. ***J Clin Periodontol*** 1985;12:667-75.
35. Beertsen W, McCulloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. ***Periodontol*** *2000* 1997;13:20-40.
36. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, Lu H, Kunze M, et al. Roles of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. ***Periodontol*** *2000* 2007;43:65-84.

Review

Protective Ability of Soft Periodontal Tissues Against Bone Resorption

Doosadee Hormdee
Lecturer
Department of Periodontology
Faculty of Dentistry, Khon Kaen University
Khon Kaen 40002
Tel/Fax: 043-348152
E-mail: nootdoosadee@hotmail.com

Abstract

Periodontitis is an inflammatory disease of the tissue around the tooth. It can be characterized by gingival recession or periodontal pocket formation which occurred due to imbalance between bone resorption and formation from osteoclasts and osteoblasts, respectively. One of the reasons for this imbalance to occur is due to the increasing of osteoclast differentiation which is regulated by the cells at that periodontal lesion. Such immune cells and cells from soft periodontal tissue which are gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts play important roles in the osteoclast differentiation. From the literature, it has been found that the characteristic of fibroblasts depends on the source of its sample. Furthermore, even with the same tissue, they are not only difference in subpopulation fibroblast cells but also have difference heterogeneous characteristic in cell biology and molecular biology levels. Therefore, this review summarizes the current knowledge regarding the difference of bone protection ability between gingival fibroblasts and periodontal fibroblasts. In addition, the roles and therapeutic implication of these differences in the pathogenesis of periodontitis are discussed.

Key words: bone resorption; gingival fibroblasts; osteoclast differentiation; periodontal ligament fibroblasts