

# 구강미생물학

서울대. 치의학과 최 선 진

## 생태학

구강 미생물에 관한 연구의 추진력은 2개의 가장 빈번한 질병인 치아우식(우식 또는 충치)과 치주질병이 치아균태(치태)(dental bacterial plaque)와 연관이 있다는 발견에서 나오게 되었다. 이 질병들은 일상음식물, 구강의 상주균, 그리고 숙주사이의 복잡한 상호작용 등으로 생긴다. 따라서 이 질병들의 발병과정을 연구하기 위해서 구강 생태학의 이해는 필수적이다. 정상적 구강 미생물총의 구성과 활동은 미생물의 서식처인 구강의 특징에 좌우된다. 몇개의 성상이 구강을 독특한 서식처로 되게 하는데, 치아는 견고하고 대체되지 않는 표면을 세균에 제공하여 다수의 미생물(주로 세균)이 이 표면에 누적되게 한다. 그러면 이것은 세균 자체의 세포의 산물 및 흡착된 타액의 거분자들과 혼합체를 이루어 치태를 형성하게 된다. 구강은 또 세균군락이 가능한 독특한 표피표면을 몇개 소유하는데, 입술, 뺨, 잇몸, 혀 그리고 입천장이 그것이다. 타액과 치은열구 유액은, 상주 미생물총이 이용할 수 있는 양분(주로 질소 성분의 것임)을 계속적으로 공급한다. 반면, 이 유액들은 체액성 및 세포매개 면역응답에 참여하는 성분들을 지니고 있음으로, 구강이 미생물에 대하여 적대적 환경이 되는 것을 돕기도 한다. 타액은 라이소자임, 락토퍼린 그리고 lactoperoxidase 시스템과 같은 억제효소들을 함유한다. 한편 타액의 특이한 응괴성 분자들은, 구강의 미생물을 구강에서 제거하는데 도움을 준다. 위의 두 유액이 가진 유출력으로 인해서 약한 부착력을 소유한 미생물들은 노출된 표면에서 쉽게 제거되므로 많은 개체군은 인접한 치아사이에 있는 치간면과 같이 외부로부터 보호되는 부위에 제한된다. 이처럼 불리한 조건에도 불구하고, 구강은 바이러스, 효모, protozoa 그리고

여러 종류의 세균이 군락하기에 적합한 조건을 제공한다. 특히 세균 개체군에 많은 관심을 두는데 그것은 세균이 수적으로 우세하고 또 여러 구강질병과 연관하기 때문이다. 사람의 출생시 시초로 구강 미생물총이 형성될 때에도 구강은 독특한 성상 때문에 매우 선별적으로 작용하며, 구강 특유의 미생물 community가 초래된다. 실제로 *Actinomyces*의 여러 종은 구강이 유일한 서식처이고, 인체의 다른 부위에서 보통 발견되는 다른 세균들은 구강에선 볼 수 없다.

구강의 특이한 부위에서 볼 수 있는 물리적, 화학적 그리고 생물학적 성질의 차이로 말미암아 개개의 개체군이 균일하지 않게 분포한다. 예로서, 혐기성 세균은 치태, 특히 치은열구의 치태에서 대부분 발견된다. *Streptococcus salivarius*는 대부분의 구강 표피표면에서 비교적 많은 수로 서식하지만 치태군집에서는 적은 부분을 차지한다. 대조적으로 *Streptococcus mutans*와 *Streptococcus sanguis*는 견고한 표면을 선호하기 때문에 치아의 맹출과 더불어 또는 인공적 장치의 장착과 더불어 구강에 출현한다. 구강세균 개체군의 분포에 영향을 미치는 다른 요인으로는 개개 부위의 redox potential, 필요한 양분의 확보, 그리고 일정한 표면의 부착능 등을 들 수 있다.

표면에의 부착은 병원성에서 가장 중요한 것이다. 치태와 구강질병과의 밀접한 관계로 인하여 치면에서의 세균부착과 관련된 메카니즘에 대한 연구가 많이 수행되고 있다. 세균 부착의 초기단계는 세균의 세포와 치아에나멜에 흡착된 타액으로 이루어진 획득 피막(acquired salivary pellicle)사이의 상호작용을 포함한다. 그리고 일정한 구강 연쇄상균이 자당(sucrose)으로부터 합성수 수용성 또는 비수용성의 글루칸(glucan)과 같은 균체의 다당류가 세균의 부착

에 중요한 역할을 수행한다. 청결히 씻은 치아표면에 치태가 형성되는 것은 autogenic 천이의 예이다. 선구종들은 뒤따라 혐기성 세균의 군락하기에 알맞도록 redox potential이 낮은 환경을 조성함으로써 또는 여러 그람음성 개체군의 누적에 필요하거나 또는 증진시키는 수용기를 제공함으로써 세균천이의 패턴에 영향을 준다. 따라서 시간이 감에 따라 세균총이 점점 복잡하여지며 고도의 종다양성을 가진 climax군집으로 된다. 구강환경 조건의 차이 때문에 치태의 극상군집은 치아표면 개개의 부위, 예로서 와동(pit)과 열구(fissure), 치간면 그리고 치은열구에 따라 상이하다. 같은 이유로 극상 군집의 구성은 동일한 구강 또는 상이한 구강의 같은 부위에서도 차이가 나게 된다. 또 동일한 치아부위도 개개인에 따라 그 세균구성에서 변화를 보인다. 그러나 구성에 있어서 어느 정도의 안정이 개개의 부위에서 유지되는데 이것은 homeostatic 메타니즘의 작용에 기인한다. 군집 성원간의 여러 잠재적 상호작용(길항 작용 및 상승작용)은 이 안정이 성취되는데 기여할 것이다. 곁하여 발효성 탄수화물의 공급이 결여된 상태에서 세포의 나당체의 이용 또는 *Veillonella* 속의 성원에 의한 lactate 대사와 같은 치태내의 작용은 치태의 병원성에 영향을 줄 것이다.

군집의 물질대사와 더불어 물질확산을 제한하는 장애물의 성질을 가진 치태는 모자이크형의 미세환경으로 발달한다. 그 결과 군집의 구성과 대사활동에 영향을 주는 환경조건은 인접한 부위와는 크게 달라질 것이다.

치아우식은 세균이 음식물의 탄수화물을 발효하여 생산하는 산에 의하여 치아에나말이 국소적으로 탈회됨으로써 생긴다. 무균동물을 사용한 연구와 사람을 대상으로 시행한 종시적 역학적 조사에 의거하여 *S. mutans* (표 1)는 이 질병의 주된 병원균으로 판명되었다. 치아우식을 예방하려는 시도로서 여러 방법이 제시되고 있는데, 치태의 기계적 제거, 불소사용, 열구 sealant, 항미생물제제, 세균부착 억제제, 대체 감미료의 개발 그리고 백신개발 등이 그 예이다.

치주질환에는 치은병, 급성 괴사성 궤양성 치은염, 치주염 그리고, 약년성 치주염 등이 속하고, 이 질병들은 모두 치아의 지지조직을 공격한다. 개개의 질병은 현재 독특한 세균이 병인이 되는 것으로

표 1. Classification of mutans streptococci

	Animal Cariogenicity	%(G + C) in DNA	Serotype
<i>S. mutans</i>	+	36-38	c, e, f
<i>S. sobrinus</i>	+	44-46	d, g
<i>S. cricetus</i>	+	42-44	a
<i>S. rattys</i>	+	41-43	b
<i>S. ferus</i>	-	43-45	c
<i>S. macacae</i>	?	35-36	c
<i>S. downei</i>	+	?	h

판명되고 있고(표 2), 각 세균이 가진 병독력은 계속하여 연구되고 있다. 또 병원세균의 산물이나 세포성분에 대한 숙주의 면역응답도 병원 결정요인이 될 것이다. 많은 구강 세균은 또한 기회주의적 병원균이다. 정상적 구강미생물총은 농양, actinomycosis, 칸디다증, 치아의 펄프공동 및 치근관의 감염 등을 포함하는 대부분의 구강감염과 관련이 있다. 치과시술은 병에 걸리기 쉬운 조건을 가진 환자에게 감염성 심내막염을 초래할 수 있는 일시적 bacteremia를 수시로 일으킨다. 혼합감염은 구강의 특징이며 배양에서는 혐기성 세균이 많이 수로 발견된다. 이것은 노출된 구강영역이 치태와 타액에 있는 복잡한 세균군집에 의하여 계속하여 심하게 감염됨을 반영한다.

**Mutans streptococcus의 독성(virulence)**

이 세균들이 소유한 우식과 관련된 독성에 관한 최근의 연구를 살펴본다.

**치태의 pH를 높이는 일**

“치태세균”이라고 지칭되었듯이 치태에 다수로 존재하는 *S. sanguis*는 아지닌을 이용할 수 있는 arginine deaminase(AD) system을 소유한다. 이 화학작용에 관여하는 AD경로에서는 아지닌이 분해되어 궁극적으로 암모니아와 ATP가 생성된다. 이 AD 시스템은 당의 이용으로 초래되는 acidification 후에 뒤따르는, 치태 pH 상승의 주된 기여자로 간주된다. 이 시스템의 유전자들은 *S. sanguis*에서 포도당에 의하여 억제되고 arginine으로 유도된다. 이 시스템에 관한 관심은, 치태세균의 AD 시스템을 유전적

표 2. Principal bacteria associated with periodontal disease

Adult periodontitis	<i>Bacteroides gingivalis</i> , <i>B. intermedius</i>
Refractory periodontitis	<i>Bacteroides forsythus</i> , <i>B. gingivalis</i> , <i>B. intermedius</i> , <i>Wolinella recta</i>
Localized juvenile periodontitis(LJP)	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Capnocytophaga</i>
Periodontitis in juvenile diabetics	<i>Capnocytophaga</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i>
Pregnancy gingivitis	<i>B. intermedius</i>
Acute necrotizing ulcerative gingivitis(ANUG)	<i>B. intermedius</i> , <i>Fusobacterium</i> , Intermediate-sized-spirochetes

으로 조작하여 세균이 치아에 군락하여 아지닌을 이용함으로써 치태의 우식원성을 변화시키려는 의도 때문이다. 예로서, *S. sanguis*에서 유전자들을 분리하여 AD 시스템을 우식원성 세균인 *S. mutans*에 도입하는 것이 가능하다. 이렇게 제조된 recombinant 세균은 아지닌 1분자당 1분자의 ATP를 생성함으로 selective advantage를 소유할 것이다. 다른 전략으로는, AD 유전자들이 더 강력히 발현되거나 포도당으로 억제되지 않게 *in vitro*에서 변화시켜 *S. sanguis*에 재도입하는 일이다. 암모니아를 생산하는 연쇄상균은 우식원성이 약할 뿐 아니라 치태의 전반적 우식원성을 감소시킬 수 있을 것이다. AD 시스템의 유전자들이 현재 분자적 클로닝으로 분리되고 있으며 이 시스템의 특정 돌연변이체들이 조제되고 있다.

#### 글루칸 합성효소의 연구

*Mutans streptococcus*의 glucosyltransferase(GTF) 효소는 자당으로부터 글루칸 다당체의 합성을 촉매하며 다당체는 이 세균이 치면에 많은 수로 축적되게 한다. 따라서 GTF는 철저히 연구되고 있는데 근래 분자적 클로닝에 의해서 3개의 상이한 GTF 유전자(*gtfB*, *gtfC*, *gtfD*)가 밝혀졌다. 유전자 *gtfB*는 비수용성 글루칸을 합성하는 166 kDa의 dextran 프라이머-비의존성 효소를 encode한다. *gtfC* 유전자의 산물은 약 153 kDa으로서 이 효소는 프라이머-비의존성이고 수용성과 비수용성 글루칸을 모두 합성한다. *gtfD*는 약 155 kDa의 프라이머-독립성 효소를 만들고 이 효소는 수용성의 글루칸을 합성한다. 자당대사에 관여하는 다른 효소들도 알려지고 상응하는 유전자들도 밝혀졌지만 이 효소들의 역할은 분명하게 해명되지 않았다. 그러나 이런 효소들은 *Mutans streptococcus*가 치면에 군락하는 능력을 증진시키기 위하여 서로 제휴하여 일할 것이다. 따라서

*S. mutans*의 염색체에 있는 자당대사에 관련된 유전자들의 상대적 위치도 조사되고 있다. *gtfB*와 *gtfC* 유전자 간에는 밀접한 linkage가 있다. 그리고 *gtfA*라고 하는 자당 phosphorylase, fructosyltransferase (*ftf*) 그리고 자당-6-phosphate hydrolase(*scrB*) 유전자들은 염색체에 클러스터를 이루지만 *gtfB-gtfC*와는 링크되지 않는다. 또 *fru-1*(fructase)와 *gbp* (glucan binding protein) 유전자는 *gtfA-ftf-scrB* 클러스터에 링크된다. 한편 *gtfD*는 위에 기술한 클러스터의 어느 것에도 링크되지 않았다. *gtfB*와 *gtfC* 유전자 발현의 조절도 연구하기 시작하였는데 *gtfB/gtfC* operon의 발현은 자당에 의하여 증가하였으며 또 *S. mutans*가 치아의 획득피막에 부착하였을 때에도 이 operon의 발현이 증가됨이 관찰되었다. 개개 GTF들의 생물학적 역할이 분명히 밝혀지면 치태형성에 기여하는 글루칸 합성기작을 구명할 수 있고 그러면 글루칸합성 차단제재의 개발도 가능할 것이다.

#### Glucan-binding protein

*S. mutans*에서 이 단백질이 검출되었고 *S. sobrius*의 것은 정제되었을 때 분자량은 74 kDa이었다. 최근에는 *E. coli*에 클로닝되었다. 이 단백질은 우식원성 세균의 치면부착과 군락화에 크게 기여하는 것으로 알려지고 있다.

#### 체표 단백질

백신개발 목적으로 체표단백을 추출하여 분석하고 실험동물에 주사하여 우식억제효과를 검토하고 있는데 항원 A라는 것과 항원 P1으로 대표되는 두 단백질, 많은 연구의 대상이 되고있다. 클론에서 얻은 항원 A의 분자량은 52 kDa인데 이것은 29 kDa의 전구체로 인식된다. 이 단백질은 동물모델에서 항우식 효과를 보이고 사람에서는 부작용 없이 면역성을 갖는 것으로 판명됨으로서 안정하고 보호적인 항우

식 백신으로 사용될 수 있을 것으로 간주된다.

위에 기술한 세 그룹의 단백질은 체표에 있는 독립요인으로 우식원성 세균이 치면에 부착하도록 하는 것이다. 우식 예방면에서는 이 단백을 만드는 유전자를 장내세균인 *E. coli*에 도입하여 이 세균을 oral vaccine으로 이용할 것을 고려하고 있다. *E. coli*는 장에 들어가 서식하면서 *Mutans streptococcus*의 유전자를 발현한다. 그러면 단백질이 장(gut)에 있는 림프조직을 자극하고 활성화된 림프구가 항우식항체를 만들면 이 항체는 타액과 함께 구강에 유출되어 일할 것이다.

### 참고문헌

1. Curtiss III, R. 1986. Genetic analysis of *Streptococcus mutans* virulence and prospects for an anticaries vaccine. *J. Dent. Res.* **65** : 1034-1045
2. Gibbons, R.J. 1989. Bacterial adhesion to oral tissues : A model for infectious diseases. *J. Dent. Res.* **68** : 750-760.
3. Hamada, S., S.M. Michalek, H. Kiyono, L. Menaker, and J.R. McGhee. 1986. Molecular microbiology and immunology of *Streptococcus mutans*. Elsevier science publishers, Amsterdam.
4. Loesche, W. 1986. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol. Rev.* **50** : 353-380.
5. Russell, R.R.B. and N.W. Johnson. 1989. The prospects for vaccination against dental caries. *British Dent. J.* **162** : 29-34.

1. Curtiss III, R. 1986. Genetic analysis of *Strepo-*