

論文内容要旨

題目 **Gene polymorphism of β -defensin-1 is associated with susceptibility to periodontitis in Japanese**

日本人歯周病患者における β -ディフェンシン-1の遺伝子多型と疾患感受性に関する研究

著者 生田 貴久

内容要旨

[背景・目的] 歯周病は遺伝因子と環境因子の関与する多因子性疾患であり、近年、遺伝因子として一塩基多型(SNPs; Single-nucleotide polymorphisms)が注目されている。一方、ヒトの口腔内は常に病原微生物にさらされており、感染に対して自然免疫と獲得免疫の2つの免疫システムで防御されている。これらの免疫システムのうち、自然免疫は微生物の接触の初期段階から作動し、生体防御の一役を担っている。自然免疫において重要な役割を果たすのが抗菌ペプチドであり、真核生物では800種類以上の存在が知られている。ヒトの口腔内にも多くの抗菌ペプチドが発現していることが知られているが、抗菌ペプチドのSNPsと歯周疾患との関連性についての報告は少ない。そこで日本人の歯周病患者における抗菌ペプチドのうち β -ディフェンシン-1とラクトフェリンに焦点を当ててSNPs解析を行った。

[方法] 徳島大学病院を受診した日本人の歯周病患者で、本研究に同意の得られた者を被験者とした。(徳島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 承認番号H23-7)。歯周病群62名(重度慢性歯周炎28名, 中等度慢性歯周炎13名, 侵襲性歯周炎21名)、対照群43名(慢性歯周炎に対する対照22名および侵襲性歯周炎に対する対照21名)、合計105名の血液試料からDNAを抽出し、抗菌ペプチドの既知の4SNPs(β -ディフェンシン-1; rs1799946, rs1800972, rs11362, ラクトフェリン; rs1126478)を株式会社BMLのインベーター法により解析した。引き続き、各SNPsについて統計処理を行い、オッズ比(OR)、95%信頼区間(CI)を求め、有意差検定を行った。一方、一部の被験者から歯肉溝滲出液(GCF)を採取し、GCF中に含まれる β -ディフェンシン-1およびラクトフェリンをELISA法により定量した。

[結果] ケースコントロール研究の結果、 β -ディフェンシン-1のrs1800972 C/C保有者では、歯周病のリスクが有意に高かった(OR; 2.51, 95%CI; 1.01-6.26)。また、歯周病を慢性歯周炎と侵襲性歯周炎に分けて解析した結果では、重度慢性歯周炎や中等度~重度慢性歯周炎の患者でリスクが高かった(重度慢性歯周炎: OR; 4.15, 95%CI; 1.11-15.30, 中等度~重度慢性歯周炎: OR; 4.04, 95%CI; 1.24-13.19)。他の2つの β -ディフェンシン-1およびラクトフェリンのSNPsでは慢性歯周炎との関連性は認められず、侵襲性歯周炎においては、対象の4つのSNPsとの関連性はなかった。さらに、GCF中に含まれる β -ディフェンシン-1、ラクトフェリンを定量した結果、 β -ディフェンシン-1のrs1800972 C/C保有者では、非保有者に比較してGCF中の β -ディフェンシン-1濃度が有意に低かった。とくに3 mm以下の歯周ポケットにおいて、C/C保有者では、非保有者に比較してGCF中の β -ディフェンシン-1濃度が有意に低い結果が得られ、C/C保有者では歯周組織において β -ディフェンシン-1の恒常的な産生が低下していると考えられた。他の2つの β -ディフェンシン-1のSNPsおよびラクトフェリンのSNPの違いによってGCF中の抗菌ペプチドの濃度に有意な差は認められなかった。

[結論] 抗菌ペプチドである β -ディフェンシン-1の遺伝子rs1800972が日本人歯周病患者の疾患感受性に関連している可能性が示された。