

学位研究紹介

日本人歯周炎患者におけるFc RIIB遺伝子多型

Fc RIIB gene polymorphisms in Japanese periodontitis patients

新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食環境制御学講座
歯周診断・再建学分野

安田 桂子

Division of Periodontology, Department of
Oral Biological Science,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
Keiko Yasuda

【目 的】

Fc RIIBは、細胞外に2個のイムノグロブリン様ドメインを、細胞内には抑制シグナル伝達に関連するITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) を有する。B細胞レセプター (BCR) に抗原が結合するとBCRは活性化し抗体産生細胞となるが、Fc RIIBがIgG免疫複合体などにより架橋されるとBCRからのシグナル伝達を開始されると同時にFc RIIBのITIM領域のチロシンがリン酸化され、B細胞の活性化が抑制される。

歯周炎は口腔内細菌による感染症であり、細菌の病原因子と生体の防御機能との相互作用の結果として表現され、侵襲性歯周炎 (AGP) と慢性歯周炎 (CP) の大きく2種類に分類される。歯周病原菌は歯周炎の発症に必要であるが、疾患感受性の個人差は宿主免疫応答における遺伝学的な相違と関連する可能性がある。歯周炎病巣ではFc RIIを発現するB細胞が多く存在し、歯周病原菌に対する特異的IgG抗体産生が著しい。

ヒトFc RIIBには幾つかの遺伝子多型が存在することを著者らは報告したが、今回は同遺伝子多型が歯周炎感受性と関連するか否かについて検討した。

【方 法】

インフォームドコンセントが得られた日本人AGP患者32名、CP患者72名、健常者 (HC) 72名を対象に、末梢血からゲノムDNAを抽出し、類似塩基配列を有するFc RIICと区別するためFc RIIB特異的primerを設定しPCRを行った。電気泳動後、ゲルを切り出し、PCR産

物を抽出し、このフラグメントに対して、exon 4 特異的PCRとexon5特異的PCRを行った。ダイレクトシーケンシングにてこれらのPCR産物の塩基配列を決定し遺伝子型を検索した。またFc RIIA-131R/H, Fc RIIIA-158V/F, Fc RIIIB-NA1/NA2の遺伝子型もアレル特異的PCR法にて同定した。Fc RIIIB, Fc RIIA, Fc RIIIA, 11個のFc RIIBの遺伝子多型とAGP及びCPの関連性について²検定、またはフィッシャーの直接確率法にて統計学的に解析し、併せてハプロタイプ頻度の推定、連鎖不平衡解析も行った。

【結 果】

Fc RIIBには遺伝子多型が合計11個認められた。膜貫通領域であるexon5に存在するFc RIIB-232 I/T (nt 695) におけるアレル頻度及び232Tアレル保有率はAGPとHC, AGPとCPとの間で統計学的有意差を示した。Intron 4のnt 646-184A/Gにおけるアレル頻度及び646-184Aアレル保有率はCPとHCとの間で統計学的有意差を示した。Fc RIIIB-NA2におけるアレル頻度はAGPとHC, AGPとCPとの間で統計学的有意差が認められたが、Fc RIIA, Fc RIIIA遺伝子型、アレルは3つの対象群において統計学的有意差が認められなかった。Fc RIIB-232 I/TとFc RIIIB-NA1/NA2, nt 645+7A/Cとnt 645+26G/A, 232 I/Tとnt 646-86C/T間に連鎖不平衡が認められた。

AGPにおいてFc RIIBとFc RIIIBの2座位解析を行ったところ、232 TとNA2の保有の組み合わせによりオッズ比の増加 (9.5) が認められた。

【考察とまとめ】

本研究によりFc RIIB遺伝子多型は歯周炎の感受性に関連する可能性があることが示唆された。Fc RIIB-232 TアレルはAGPにおいて多く見られ、AGP感受性と関連していることを示唆している。NA2アレルがAGPの発症と関連している事を我々は既に報告しており、複合遺伝子型 (232 T plus NA2) はAGPの感受性において強い関連性を示した。

一方、NA2遺伝子型の好中球はNA1好中球と比べて、貪食レベルが低い事が分かっているが、Fc RIIB 232 I/Tアレルに基づいた機能的な違いについては未だ不明である。Fc RIIB1はB細胞での負のシグナル調節を担っており、また膜貫通領域はB細胞のアポトーシスに必須である。232 I/T多型は、Fc RIIB1の機能低下によりB

細胞の過剰な活性化を導くために、結果としてAGPを発症させているのかもしれない。

nt 646-184AアレルはCP患者において多く見られた。Fc RIIIA-158VとFc RIIIB-NA2はCPの重症度因子であると以前報告されているが、本研究においてnt 646-184A/G多型とIIA, IIIA, IIIB多型とは連鎖不平衡が認められなかったことはnt 646-184A/G多型がCPの感受性因子であることを示唆している。この多型はmRNAス

プライシングに影響を与える可能性があり、今後はcDNAを調べていく必要がある。

本研究結果によりFc RIIIB遺伝子多型が日本人において歯周炎に関連する事が示された。遺伝的感受性因子の確定は、歯周炎の分類、診断、治療において貢献できると思われるが、今後は、異なる民族における調査とFc RIIIB遺伝子多型の機能的解析が必要であろう。

表1 侵襲性歯周炎、慢性歯周炎、健常者におけるFc RIIIBアレル分布

塩基	アミノ酸	多型領域	アレル	侵襲性歯周炎 (n=32)	慢性歯周炎 (n=72)	健常者 (n=72)
nt 608 (C T)	Thr 203 Met	Exon 4	C	64 (100)	144 (100)	143 (99.3)
			T	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
nt 609 (G A)	Thr 203 Thr	Exon 4	G	64 (100)	142 (98.6)	142 (98.6)
			A	0 (0)	2 (1.4)	2 (1.4)
nt 612 (G A)	Leu 204 Leu	Exon 4	G	64 (100)	143 (99.3)	142 (98.6)
			A	0 (0)	1 (0.7)	2 (1.4)
nt 614 (A T)	Tyr 205 Phe	Exon 4	A	64 (100)	139 (96.5)	142 (98.6)
			T	0 (0)	5 (3.5)	2 (1.4)
nt 619 (T G)	Ser 207 Ala	Exon 4	T	64 (100)	144 (100)	143 (99.3)
			G	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
nt 695 (T C)	Ile 232 Thr	Exon 5	T	53* (82.8)	133 (92.4)	137 (95.1)
			C	11 (17.2)	11 (7.6)	7 (4.9)
			A	4 (6.2)	15 (10.4)	16 (11.1)
nt 645+7 (A C)		Intron 4	C	60 (93.7)	129 (89.6)	128 (88.9)
			G	27 (42.2)	63 (43.7)	70 (48.6)
nt 645+26 (G A)		Intron 4	A	37 (57.8)	81 (56.3)	74 (51.4)
			G	60 (93.8)	142** (98.6)	132 (91.7)
nt 646-184 (A G)		Intron 4	A	4 (6.2)	2 (1.4)	12 (8.3)
			G	62 (96.9)	142 (98.6)	142 (98.6)
nt 646-86 (C T)		Intron 4	T	2 (3.1)	2 (1.4)	2 (1.4)
			G	52 (81.3)	110 (76.4)	114 (79.2)
nt 759+27 (T G)		Intron 5	T	12 (18.7)	34 (23.6)	30 (20.8)
			G			

数値はアレル分布の数(%)を表す

*アレル頻度: 2x2 分割表 (侵襲性歯周炎vs. 健常者)
オッズ比 4.06, 95% 信頼区間 1.37-12.36, $\chi^2=8.52, P=0.006$.

アレル頻度: 2x2 分割表 (侵襲性歯周炎vs. 慢性歯周炎)

オッズ比 2.51, 95% 信頼区間 0.94-6.69, $\chi^2=4.27, P=0.039$.

**アレル頻度: 2x2 分割表 (慢性歯周炎vs. 健常者)

OR 6.46, 95% CI 1.34 - , $\chi^2=7.51, P=0.011$.

表2 侵襲性歯周炎、慢性歯周炎、健常者におけるFc RIIA, Fc RIIIA, Fc RIIIBアレル分布

	アレル	侵襲性歯周炎 (n=32)	慢性歯周炎 (n=72)	健常者 (n=72)
Fc RIIA	R131	18 (28.1)	27 (18.7)	30 (20.8)
	H131	46 (71.9)	117 (81.3)	114 (79.2)
Fc RIIIA	158V	21 (32.8)	43 (29.9)	35 (24.3)
	158F	43 (67.2)	101 (70.1)	109 (75.7)
Fc RIIIB	NA1	29* (45.3)	101 (70.1)	91 (63.2)
	NA2	35 (54.7)	43 (29.9)	53 (36.8)

数値はアレル分布の数(%)を表す

*アレル頻度: 2x2 分割表 (侵襲性歯周炎vs. 健常者)

オッズ比 2.07, 95% 信頼区間 1.09-3.94, $\chi^2=5.81, P=0.016$.

アレル頻度: 2x2 分割表 (侵襲性歯周炎vs. 慢性歯周炎)

オッズ比 2.84, 95% 信頼区間 1.48-5.46, $\chi^2=11.65, P=0.001$.